

Ⅱ. 1990 年代：ヒトゲノム解読への重点移行

1. ヒトゲノム計画の進展とセレーラ社の挑戦

1970～80 年代のバイオテクノロジーは、基本的に各生物の個々の遺伝子レベルにおける技術であった。ところが、90 年代に入ると、生命現象の解明に向けて個々の遺伝子だけでなくゲノム・レベルの考察をもおこなう必要が認識され、バイオテクノロジー全体としてみた重点も遺伝子工学の技術を利用したゲノム解析に移ることになった¹⁵⁾。最小限の説明にとどめるが、ゲノムとはある生物を形づくるのに必要な遺伝情報の 1 セットであり、細胞核内にある染色体の中に詰め込まれた DNA（デオキシリボ核酸）上に塩基配列の形で暗号化されている。人間の場合には、染色体は全部で 23 対 46 本、その DNA は約 31 億塩基対（A、T、C、G の文字列）から成る。DNA の塩基配列のうち、全体の 5%程度が遺伝子領域（体の構築や生命活動に必要なタンパク質などをつくるための設計図にあたる部分）だが、大部分は遺伝子を含まない領域、時に「がらくた(junk)」と呼ばれる無意味な配列である。ヒト遺伝子の全体像が明らかになれば、人体内で活動している全タンパク質のアミノ酸配列をつかめることになる。

ヒトゲノム解読の構想は 80 年代半ばから米国内で頭をもたげだしていたが、塩基数の膨大さからして、DNA の塩基配列を効率的に決定する手段（75 年に考案されたサンガー法の改良）と塩基配列を自動的に読み取る DNA シーケンサーの登場なくしては、その実現は望むべくもなかった。それらの条件が一応満たされた 80 年代終盤、国立衛生研究所（NIH）とエネルギー省が共同でヒトゲノム計画を立ち上げた。平均 1,000 塩基対からなる遺伝子のすべて——当時は 10 万個程度とみられていた——を含む全塩基対のマッピング（染色体地図の作成）と、遺伝情報が収まっている DNA の塩基配列の決定を目標とした国家プロジェクトであり、その壮大さから「生命科学版アポロ計画」とも評された。日本や欧州からも公的資金による参加の希望が寄せられたこの計画は、90 年代早々に、15 年の期間と 30 億ドルの費用を見込む国際プロジェクトとして本格的に発進した¹⁶⁾。

ヒトゲノム計画の国際共同研究チームは、まずマッピングに取り組んだ。DNA シーケンサーの 1 回当たり読み取り能力に合わせて各染色体を何万～何十万ものに細かく切り分け、それぞれの断片に番地をつける作業であり、それによって 90 年代半ばまでに各断片の染色体上の位置づけが完成した。そして、96 年には NIH を中心に国際ヒトゲノム・コンソ

ーシアムが設立され、参加した 6 国（米、日、英、仏、独、中）16 機関の作業分担を決めた上で、大規模シーケンシング（塩基配列の読み取り）の開始となった。

DNA シーケンサーで実際に塩基配列を解読する作業が進みだすと、解析装置の技術改良にもはずみがつき、98 年には解析の所要時間を従来の 3 分の 1 に縮める新鋭シーケンサーの開発をみる。ここにきて人目を引くようになったのが、米国バイオベンチャー企業の参入であった。とくに 98 年 5 月に、元 NIH 所属の研究者だったベンター（Craig Venter）博士によって設立されたセレーラ（Celera Genomics）社が、300 台もの高性能シーケンサーを用いて 3 年以内にヒトゲノムを解読しきると宣言したのを機に、解読競争の開幕に世界の耳目が集まった。国際チーム側もセレーラ社の挑戦に対抗する必要上、同年 10 月に作業期間を 2 年間短縮して 2003 年までに解読作業を終えると発表したのを機に、この公的グループと私企業との競争は遺伝情報を公共財として扱うことの可否という原理的な問題と深く関わっていた。当の事情と以後の展開の理解にとっても看過できない出来事（＝インサイト・ショック）がちょうど同じ頃に起きたので、次にそちらに迂回路をとり、その後ヒトゲノム計画に立ち戻るという順で探索を進めることにしよう。

2. インサイト・ショックの勃発

(1) NIH の EST 特許出願事件

セレーラ社と並んでゲノム解析ベンチャー企業の雄として盛名をはせたものに、インサイト（Incyte Pharmaceutical）社がある。セレーラ社に先行してゲノム解読に乗り出した同社は、1996 年 8 月に、ヒトキナーゼ類縁体という遺伝子断片——正確には cDNA の断片配列である EST（発現タグ）——の特許出願をおこなった（DNA には遺伝子部分の内部も含めて無意味な部位が存在するが、cDNA の場合にはタンパク質として発現する情報のみが含まれる。活動遺伝子の解析にあたる研究者は、mRNA という物質をもとに cDNA を人工的に合成して実験に用いるのが一般的である）。USPTO がその EST44 個の塩基配列に特許（米国特許 5,817,479 号）を付与したのは、98 年 10 月であった。世界で初めての EST 特許の誕生である。

実は EST をめぐっては、91 年から 92 年にかけて、ゲノム解読における国際協力の旗振り役であったはずの NIH が 3,000 個以上もの EST を USPTO に大量特許申請し、世界的に物議をかもし、過去のいきさつがあった。当時 NIH 傘下の研究所で自動解析装置を

用いて人間の脳の cDNA 部分配列を研究していたベンター博士らのグループが収集した EST のうち、すでに公知となっている遺伝子に対応するものを除いた新発見の配列が、ヒーリー (Bernardine Healy) NIH 所長の強い勧めのもとに、軒並み物質特許として出願された形である。しかも、それらの遺伝子断片は、該当する遺伝子が生体内でどのような働きをするタンパク質を作るのかが明らかでないもの、要するに機能のわかっていないものばかりであった¹⁷⁾。

遺伝子塩基配列の出願は少数ながら以前にもみられ、その幾つかに特許が認められてバイオ医薬品製造に利用されていたが、それらは機能または有用性 (抗ウイルス、抗腫瘍など) が明らかな遺伝子だった。そもそも従来は体内に機能の明らかなタンパク質 (たとえばインターフェロン α) を見出し、その生成に関与する DNA を単離するという方式での医薬品開発だったので、単離された DNA の働きはもとから分かっていた¹⁸⁾。ところが、ヒトゲノム計画の場合は、遺伝情報をすべて解読できれば疾病の原因を遺伝子レベルでつかんで効率的な医薬品開発ができるようになるはずだ、そこでまずは DNA の配列決定とすべての遺伝子の特定に力を尽くそう、との発想に立っている。つまり、同計画では遺伝子の塩基配列の解明それ自体が主目的で、各遺伝子がどのような機能を有するのかの探索は二の次だったことになる。機能未知の段階で大量の EST を特許申請に持ち込んだ NIH の行為には、この医薬品開発のパラダイム・シフトが投影していた。現にヒーリー所長自身が、その方針は大統領競争力評議会の「バイオテクノロジー政策に関する報告書」に沿ったもので、新薬開発につながる遺伝子特許の取得が産業競争力の強化に役立つとの見地からなされた、とあからさまに語っている¹⁹⁾。

(2) 問題の沈静化を経てインサイト・ショックへ

cDNA の部分配列だけで特許が認められるとなると、特許権者以外がその遺伝子の機能を解明し医薬品を開発する仕事に携わるにはライセンスを受けなければならず、ロイヤルティの負担や時にはライセンス拒否による計画断念のリスクを否応なしに負わされる羽目になる。NIH による特許申請の事実が知られるや、当該の塩基配列に対応する酵素の構造や機能の研究が阻害されるのみならず、研究の囲い込みと秘匿化によりヒトゲノム研究に重大な支障をきたすに違いないとして、世界の関連学界や製薬業界に非難の嵐が巻き起こったのは、思うに当然のなりゆきであった²⁰⁾。そもそも自然の創造物である生物体や遺伝子を特許の対象とすること自体が不適切だ、ヒト遺伝子の塩基配列や機能を解明したとし

でもそれは発見であって発明には当たらない、その点からしても遺伝情報は人類共通の財産としてパブリック・ドメイン（自由に使用できる公共領域）に置かれるのが当然のあり方だ、とする意見もそこここに聞かれた。むろん、NIH の中にも遺伝情報の全世界的な共有という高邁な理想が根強く息づいており、早い段階から商業利用を意識した特許出願に向かうことに異論を唱える研究者が少なからず存在した。

問題の騒動は、94 年に鎮静化した。自然に存在する塩基配列のみだと天然資源の発見でしかないので特許性はない、特許とするには遺伝子に対応する機能（たとえばその遺伝子がコードするタンパク質の機能）の解明が不可欠だ——USPTO がこう唱えて NIH の申請を却下し、それを受けて NIH も申請の取り下げを決断したからであった。

ただし、この事態を単に NIH の所長やベンチャーらが強行した跳ね上りの行為の失敗劇とみるだけでは一面的にすぎる。確かに彼らの企てそのものは不成功に終わったが、機能解明の条件を満たすなら、遺伝子配列であっても特許になる可能性がクローズ・アップされることになったからである²¹⁾。また、特許審査官たちの意見が必ずしも一致していたわけではなく、97 年頃には USPTO が EST でも特許になりうるとの見解を学会や学術論文で表明するケースもみられるようになったので、USPTO の審査基準はそれほど厳格ではなさそうだとの観測が広がってもおかしくない状況にあった、と言える²²⁾。これらを勘案してのことであろう、90 年代後半に入ってゲノム解読が加速し DNA シーケンサーにも長足の進歩がみられるようになると、商機を求めて事業参入してきたベンチャー企業による EST 特許申請が増え始めた。その状況を背景にして 98 年秋に勃発したのが、かのインサイト・ショックにほかならない。

世にショックと言われたのは、かつての NIH 特許出願事件を通じて、機能が不明な EST には特許性はないとのコンセンサスが生まれたようにみえたにもかかわらず、インサイト社は特許された遺伝子断片についてはリン酸化酵素の DNA に似ているとしただけで、その機能を明定していなかったからであった。同社が採用した方法はホモロジー・サーチ（相同性検索）、すなわちコンピュータ検索を利用して過去に機能が解明されていた DNA 配列との類似性を探り自らの持つ配列の機能を推定するというもので、その機能が実験で直接証明されていたわけではなかった。このように機能推定段階でも遺伝子断片が特許になった事実が知られるや、バイオベンチャー企業の EST 特許申請に拍車がかかり、未曾有の出願ラッシュの様相を呈するようになった。とくにインサイト、セレーラ両社の大量出願が目立ったが、セレーラ社の方は前述のようにヒトゲノム計画の国際チームに激しく解読

競争を挑みかかる存在ともなった。