

蚕業革命が切り拓く新しい産業の創出

門野敬子*

〔キーワード〕：遺伝子組換えカイコ，有用タンパク質生産，高機能シルク，シルク新素材，蚕業革命

かつて世界一の生糸生産量と輸出量を誇り，日本の近代化を支えた蚕糸業は，100年後の現在，全国で養蚕農家数が300戸余り，従事者の高齢化も伴って存続が危ぶまれている．一方で，2000年に日本から発表されたカイコの遺伝子組換えの成功により，全く新しいカイコ産業による“蚕業革命”が始まろうとしている．日本の蚕糸業の盛衰の歴史から最近の遺伝子組換えカイコを中心とした研究と産業化の新展開を紹介し，100年後にもカイコがさらに変身を遂げて人類と共存しているように，今後の課題を考えたい．

1. 日本の蚕糸業が辿ってきた道

約5,000年前に中国で始まった養蚕は，弥生時代の紀元前200年頃に稲作とともに日本に渡ってきたと言われている（村上 1992）．養蚕は次第に全国に広がり，江戸時代には，各地で養蚕の指導書が書かれるまでになった．今から100年前の大正時代は，日本の蚕糸業が隆盛を誇っていた時期である．明治末期の1909年には日本が世界一の生糸生産国・輸出国となり，これは大正，昭和にわたって30年間続いた（図1）．最盛期の1929（昭和4）年には，日本の農家の40%にあたる220万戸が養蚕に従事していた．

しかし，第二次世界大戦で生糸の生産は落ち込み，輸出も途絶えた．戦後から高度経済成長期にはある程度の復興を見たものの，生活様式の変化に伴うシルクの需要の低下，ナイロンなどの安価な化学繊維

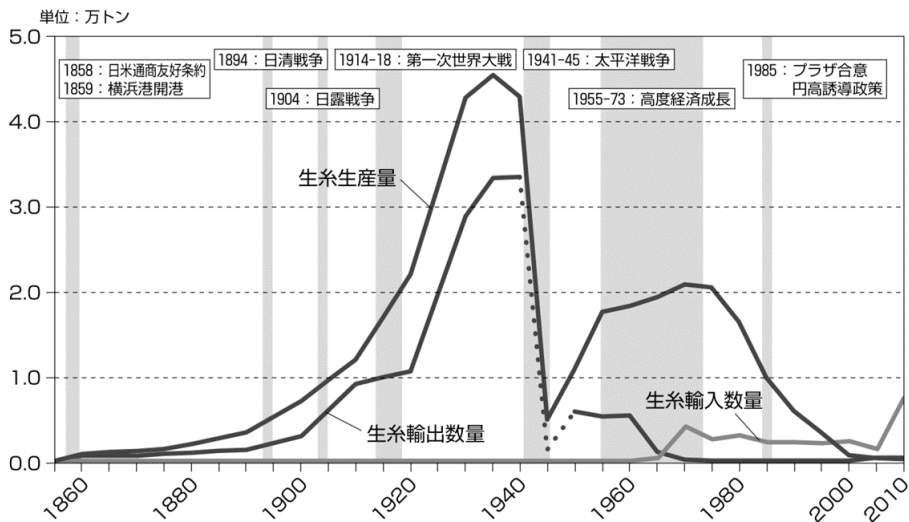


図1 開国以来の日本における生糸の生産，輸出，輸入の推移

*点線の箇所は推定値

資料：貿易統計（財務省），日本貿易月表（日本関税協会），横浜市史（第2巻），養蚕統計，蚕糸統計月報，繭生産統計調査（農林水産省）より作成．

農研機構発行「カイコってすごい虫！」より．

の普及、中国などからの安価な生糸や絹製品の輸入増に伴い、蚕糸業は次第に縮小した。養蚕農家は2017(平成29)年には、わずか336戸が残るのみである(シルクレポート2018)。

このような蚕糸業の衰退にともない、国の蚕糸研究も縮小していった。1950(昭和25年)には1,000人近い職員がいた農林省蚕糸試験場は、日本各地にあった支場が次々に廃止、移管された。1988年には新たに昆虫研究者を迎え、蚕糸・昆虫農業技術研究所に、2001年には作物の分子生物学・ゲノム研究を行っていた農業生物資源研究所に動物の分子生物学分野と共に統合された。現在は農研機構生物機能利用研究部門新産業開拓研究領域を中心に、30名に満たない職員がカイコ・シルク研究を行なっている。

2. 世界の蚕糸業の現状

一方、世界の養蚕の現状では、中国が突出した繭・生糸生産量を誇っている(表1)。農家数が減っていると聞いているが、生産量は減っておらず、往時の日本の3倍近い生産量である。蚕糸関係の基礎研究も潤沢な科学研究費予算を背景に非常に盛ん

表1 世界主要国の生糸生産量(2017年度)

	国名	生糸生産量 (トン)
1	中国	142,000
2	インド	31,906
3	ウズベキスタン	1,200
4	タイ	680
5	ブラジル	600
6	ベトナム	520
7	北朝鮮	365
8	イラン	120
9	トルコ	30
10	日本	20
11	ブルガリア	10
12	マダガスカル	7
13	インドネシア	2.5
14	チュニジア	2
15	フィリピン	1.5
16	エジプト	1.1
17	韓国	1
18	コロンビア	<0.5

国際養蚕委員会(International Sericultural Commission) HP 統計より。

で、カイコゲノム、クワゲノムを始め、カイコのゲノム編集でも日本とともに先駆的な研究を行っている。インドは生産量第2位であるが、国内需要を賄えず中国などから輸入している状況である。このように、世界的に見てもシルクの需要はまだまだ見込まれるが、日本国内では生産経費がかかりすぎ、安い輸入絹糸や絹製品に対抗することは難しい。

蚕糸関係の国際常設委員会である International Sericultural Commission(国際養蚕委員会 <https://www.inserco.org>)には日本を含め20カ国が加盟している。現在はアフリカや南アジアの国々が自国の養蚕業を振興しようと新たに加盟している。一方で、本委員会を組織し、最も古い加盟国のフランスは、かつてはヨーロッパの主要生糸生産国/消費国であったが、養蚕農家の消滅に伴い、盛んであったカイコの研究も国の方針で中止された。保存されていたカイコ品種などの遺伝資源はすべてイタリアに移管され、カイコの研究者はその他の昆虫を新たな対象にするなど方向転換した。

3. 遺伝子組換えカイコが切り拓いた新産業、 “蚕業革命”

このように養蚕の蚕糸の研究勢力が縮小していく状況の中で、蚕糸試験場時代から取り組んでいたカイコの遺伝子組換えに、蚕糸・昆虫農業技術研究所で田村俊樹博士らが成功し、2000年に論文が発表された(Tamura et al. 2000)。また、農業生物資源研究所が中心となって進めていたカイコゲノム解析は、日本と中国相互のデータを合わせて精度を上げ、2008年にカイコゲノム国際コンソーシアムとして論文を発表し、ゲノム情報を公開した(International Silkworm Genome Consortium 2008)。

長い歴史の中で高度に家畜化されたカイコは、発育が斉一で飼育が容易である。そしてより長く糸を吐くように改良されてきたので、シルクタンパク質を短期間に大量に生産することができる。カイコのこの優れたタンパク質生産能力を遺伝子組換えに利用することで、目的のタンパク質を大量生産する生物工場としてのカイコが誕生したのである。

2007年には、繭糸の芯の繊維になるタンパク質であるフィブロインに結合した形で外来タンパク質を発現させることに成功し、蛍光繭糸が作られた(Kojima et al. 2007)。通常繭から糸を取る(繰糸)

には、繭を煮て、フィブロインの表面を覆うように分泌されている糊状のタンパク質セリシンの結着を緩める煮繭という工程がある。しかし、繭を煮る過程でタンパク質が変性して蛍光を失ってしまうので、2008年には低温で煮繭できる方法が開発された(田村ら 2008)。これによって蛍光絹糸を織物の糸として利用することが可能となり、興味を持ったデザイナーやアーティスト、織物業者らと共同でさまざまな作品を発表してきた。最初に開発されたオワンクラゲ由来の緑色蛍光タンパク質を発現させたシルクに加え、オレンジ、赤、青、新緑色などさまざまな色の蛍光シルクが開発されている。色だけではなく、シルク繊維そのものの性質を変える開発も行われた。フィブロインのアミノ酸配列を改変することで、色素分子(染料)との結合性を向上させたところ、加えて繭糸が細くなり、高染色性と超極細という2つの機能をもつシルクを生産する遺伝子組換えカイコが得られた(田村ら 2008)。このような高機能シルクを高品質で生産するには、優れた飼育技術をもつ養蚕農家が桑で飼育することが望まれる。そこで遺伝子組換えカイコを農家で飼育できるように、カルタヘナ法に基づく第一種使用等の承認を受けるための取り組みを群馬県蚕糸技術センターと共に開始した。2017年9月に、第1号となる緑色蛍光絹糸生産遺伝子組換えカイコの第一種使用規程が承認され、農家飼育が始まった。

遺伝子組換えカイコの利用は、外来タンパク質をフィブロインに結合した形で発現させ、高機能シルクを得るだけではない。先に書いた繭糸の糊状タンパク質セリシンが生産・分泌される中部絹糸腺に外来タンパク質を発現させることで、吐糸された繭糸またはカイコ幼虫体内の中部絹糸腺から、水溶性のセリシンとともに容易に組換えタンパク質を水溶液化し、分離・精製することができる(Tatematsu et al. 2010)。目的のタンパク質をカイコで作らせ、化粧品や検査薬などの原料として利用する、有用物質生産が可能になった。福島県のニッポーボーメディカル(株)がヒト骨代謝マーカーの標準品原料をカイコで生産した臨床検査キット、群馬県の(株)免疫生物研究所がヒトI型コラーゲン $\alpha 1$ をカイコで生産してこれを配合した化粧品やアルツハイマー症の指標となるアミロイド β の組換え抗体を利用した研究用検査キット、また、iPS細胞などの培養

基質用に、基底膜の構成タンパク質であるラミニンをカイコで生産し、製品化している。

さらに、動物やヒト用の医薬品原料を遺伝子組換えカイコで生産する研究開発が進んでいる。カイコで作らせた悪性リンパ腫の抗がん剤であるリツキシマブ(抗CD20抗体)が市販品以上の効果(細胞傷害活性)を示したこと(Tada et al. 2015)や、ウシの乳房炎に対してサイトカインの一種GM-CSF(顆粒球単球コロニー刺激因子)をカイコで生産し(立松・瀬筒 2015)、乳房炎発症牛の8割に治療効果のあったことが確認されている。この他にもさまざまな企業や大学などとの共同研究を通して、遺伝子組換えカイコによるがん・希少疾患・生活習慣病などの治療薬や検査薬原料生産に向けた研究を行っている(Motokawa et al. 2018, Ito et al. 2016, Kumano-Kuramochi et al. 2017)。これらの実用化には医薬品対応レベルの生産管理が不可欠である。そのような養蚕システムの構築では、新菱冷熱工業(株)による大量飼育装置などの開発に加え、(株)あつまる山鹿シルクが整備した自前の桑園による人工飼料製造施設と無菌飼育工場などの生産体制のプラットフォーム整備も日本各地で始まっており、まさに“蚕業革命”の時代を迎えつつある(瀬筒ら 2018)。

さらに、遺伝子組換えカイコの利用だけでなく、カイコを含めた絹糸生物のシルクには繊維用途以外でのさまざまな利用可能性がある。粉末、液体、ゲル、スポンジ、フィルムなど自在に加工できることから、シルクによる人工血管や軟骨再生・角膜再生・神経再生素材として加工技術の開発と有効性が検討され、医薬品やバイオマテリアルへの利用可能性の高いことが示されている(玉田 2017)。

2017年度には農水委託「蚕業革命による新産業創出プロジェクト」がスタートした(農林水産技術会議 HP ; http://www.affrc.maff.go.jp/docs/project/2017/project_2017_1.htm)。これは、企業や大学、複数の農研機構の研究部門を含む国立研究機関などによるオールジャパン体制で、遺伝子組換えカイコによるバイオ医薬品原料などの生産の実現を加速化し、それらの生産体制を構築するプロジェクトである。

4. 今後の課題

何も手を下さなければ、日本の養蚕農家も今後

100年を待たずフランスのように消滅してしまうだろうか？しかし、前述した遺伝子組換えカイコの農家飼育は、組換えカイコの社会実装に大きな弾みをつけた。今後、その他の色の蛍光シルクや超極細シルクについても農家飼育を実現させることで、農家や取り扱い事業者が増えていくことが期待される。日本の養蚕農家の優れた飼育の技能をICTやIoTの技術で大量飼育装置に実装する取り組みも必要であろう。遺伝子組換えカイコによる医薬品原料生産の試みが始まっているが、まだ動物用、ヒト用を含めて医薬品は製品化されていない。カイコを生産体とする先行例では、バキュロウイルス発現系によるペット用医薬品で、東レ(株)が開発したインターフェロン、インターキャットとインタードッグ、日本全薬工業(株)；ゼノアックが開発したイヌのアトピー性皮膚炎のためのアレレルミューン®HDMがある。これらの例を参考にしつつ、世界初となる遺伝子組換えカイコによる医薬品をペット用医薬品などから誕生させていくことが今後の課題である。遺伝子組換えカイコによる生産系の利点の1つは、飼育頭数の調整で少量多品目から大量生産まで規模を自在に変更できることである。また、先のヒト骨代謝マーカーのように、動物培養細胞や大腸菌などの生産系では発現できなかったものがカイコでは生産できた例もある。これらの利点を生かして、企業による事業化例を増やしていくことが重要である。100年後には、カイコは普通に食用になっているかもしれない、また宇宙養蚕が始まっているかもしれない(Castelvecchi 2018, Katayama et al. 2005)。

文献

- Castelvecchi, D. 2018. Chinese satellite launch kicks off ambitious mission to Moon's far side. *Nature* 557: 478-479.
- International Silk Worm Genome Consortium 2008. The genome of a lepidopteran model insect, the silkworm *Bombyx mori*. *Insect Biochem. Mol. Biol.* 38:1036-45.
- Itoh, K., I. Kobayashi, S. Nishioka, H. Sezutsu, H. Machii, T. Tamura. 2016. Recent progress in development of transgenic silkworms overexpressing recombinant human proteins with therapeutic potential in silk glands. *Drug Discov. Ther.* 10:34-39.
- Katayama, N., M. Yamashita, H. Wada, J. Mitsuhashi. 2005. Entomology as part of a space diet for habitation on mars. *J. Space Tech. Sci.* 21:27-38.
- Kojima, K., Y. Kuwana, H. Sezutsu, I. Kobayashi, K. Uchino, T. Tamura, Y. Tamada. 2007. A new method for the modification of fibroin heavy chain protein in the transgenic silkworm. *Biosci Biotechnol Biochem.* 71:2943-51.
- Kumano-Kuramochi, M., K. Tatematsu, M. Ohnishi-Kameyama, M. Maeda-Yamamoto, T. Kobori, H. Sezutsu, S. Machida. 2017. Co-expression of BirA with biotin bait achieves in vivo biotinylation of overexpressed stable N-glycosylated sRAGE in transgenic silkworms. *Sci Rep.* 7:356.
- Motokawa, Y, M., Kokubo, N. Kuwabara, K. Tatematsu, H. Sezutsu, H. Takahashi, K. Sakakura, K. Chikamatsu, S. Takeda. 2018. Melanoma antigen family A4 protein produced by transgenic silkworms induces antitumor immune responses. *Exp. Ther. Med.* 15:2512-2518.
- 村上 毅 2002. 改訂蚕糸学入門 福原敏彦他編, 大日本蚕糸会, 東京. pp.1-23.
- 瀬筒秀樹・笠嶋(炭谷)めぐみ・近藤まり・小林 功・高須陽子・鈴木誉保・米村真之・飯塚哲也・内野恵郎・田村俊樹・坪田拓也・立松謙一郎 2018. 遺伝子組換えカイコによる医薬品開発プラットフォームの構築, 薬学雑誌 138 : 863-874.
- Tada, M., K. Tatematsu, A. Ishii-Watanabe, A. Harazono, D. Takakura, N. Hashii, H. Sezutsu, N. Kawasaki. 2015. Characterization of anti-CD20 monoclonal antibody produced by transgenic silkworms (*Bombyx mori*). *MAbs.* 7:1138-50.
- 玉田 靖 2017. メディカルマテリアルとしてのシルク, 蚕糸・昆虫バイオテック 86 : 3-11.
- 田村俊樹・米村真之・飯塚哲也・立松謙一郎・瀬筒秀樹・小林 功 2008. 遺伝子組換えカイコを用いた蛍光色を持つ高機能絹糸の開発とその利用, H20 年度農業生物資源研究所主要成果. <http://www.naro.affrc.go.jp/archive/nias/seika/nias/h20/index.html>
- Tamura, T., C. Thibert, C. Royer, T. Kanda, E. Abraham, M. Kamba, N. Komoto, J.L. Thomas, B. Mauchamp, G. Chavancy, P. Shirk, M. Fraser, J.C. Prudhomme, P. Couble. 2000. Germline transformation of the silkworm *Bombyx mori* L. using a piggyBac transposon-derived vector. *Nat. Biotechnol.* 18:81-84.
- Tatematsu, K., I. Kobayashi, K. Uchino, H. Sezutsu, T. Iizuka, N. Yonemura, T. Tamura. 2010. Construction of a binary transgenic gene expression system for recombinant protein production in the middle silk gland of the silkworm *Bombyx mori*. *Transgenic Res.* 19:473-87.
- 立松謙一郎・瀬筒秀樹 2015. GM カイコの医療関連タンパク質生産への利用と技術の高度化, 生物工学 96 : 337-340.
- 統計資料 2018. シルクレポート 59 : 47-77. 大日本蚕糸会, 東京. <http://www.silk-teikei.jp>