

*National  
Bio-Resources  
Project "Silkworm"*

ナショナルバイオリソースプロジェクト「カイコ」情報誌  
平成 27 年 12 月 15 日発行 第 33 号  
<http://www.nbrp.jp/index.jsp>



カイコから薬や医療素材を作る時代へ

左上の写真は人工飼料を食べ、成長するカイコ。右上はカイコの繭の多様性（色、大きさ、形ばかりでなく、糸の太さや長さも多様）。左下は実験のための体液採取。右下は緑色蛍光蛋白質が組み込まれ、蛍光照射によって光る遺伝子組換えカイコ。様々な研究からカイコは繊維素材だけではなく、薬や医療素材を作ることが可能となっています。

## 『カイコ』Now —第2弾 最近のカイコの話から

九州大学大学院農学研究院 伴野 豊

富岡製糸場が2014年に世界遺産に指定されて以来、カイコがテレビや新聞、本等で取り上げられることが多くなっている。今回は、NHKのテレビ番組で紹介された、薬や医療素材作りへのカイコの活用を中心に紹介することにしよう。

### サイエンスZERO

#### 「蚕」業革命！カイコがつむぐ新物質

NHK Eテレ2015年11月22日(日) 放映

—5000年の歴史をもつ生物「カイコ」。そのカイコが今、最先端のウイルス工学や遺伝子組換え技術によって、薬などをつくる“生物工場”として注目を集めている。これまで作ることの難しかった医薬品から、特殊な新素材シルクまで。カイコの高いタンパク質生産能力を利用して、それらの大量生産も見えてきた。産業化へのカギを握るのは、日本古来の養蚕業。既存の施設や飼育技術を活用した、新たな“蚕業革命”の幕開けに迫る。(NHKホームページの番組紹介を引用) —

番組ではNBRPカイコの分担課題管理者である農業生物資源研究所遺伝子組換えカイコ研究開発ユニット長、瀬筒秀樹さんがスタジオゲストをつとめた。

### 1. カイコでインターフェロンを作る

番組では、愛媛県松前町の(株)東レ工場で、イヌやネコのペットの治療薬がカイコで製造されていることが冒頭に紹介された。今や動物病院の半数で、この治療薬が使われ、世界32カ国に輸出されているという。この技術についてはカイコ関係者の1人として知ってはいたが、ここまで広がっているとは正直、驚いた。



(東レ株式会社の許可を得て掲載)

〈Q.1〉ではどうやって作っているのだろうか？

☞ 実は、これはカイコが作っているというより、カイコに特殊なウイルスを感染させ、そのウイルスにカイコ体内でインターフェロンを作ってもらっているのである。少々分り難いかも知れない。例えば、私たちはインフルエンザウイルスに感染すると、インフルエンザウイルスが体内で猛烈に増殖し、高熱が出てダウンしてしまう。カイコ体内へ特殊なウイルスを感染させた場合も、そのウイルスはカイコ体

内で猛烈な勢いで増殖する。そのウイルスにイヌやネコのインターフェロンを組み込んでおくと、目的のインターフェロンがカイコの体内で増殖される。それを取り出して活用するというアイデアなのである。いわば、カイコは目的の物質を増やす工場なので、『昆虫工場』とも呼ばれているのだ。

☞ 特殊なウイルスと説明したが、実はこれは元々養蚕業の現場で厄介がられていたウイルスなのである。養蚕農家で膿病と呼ばれる病気を引き起すウイルスで、核多角体ウイルスと言う。この病気が発生すると大半のカイコが死んでしまう。この恐ろしいウイルスにインターフェロンを作る遺伝子を組み込み、そのウイルスをカイコ体内に感染させ、物質を生産させようというのがこの技術なのである。お気づきの方も多かったと思うが、ウイルスを感染させたカイコはウイルスの増殖でやがて死に至る。したがって、目的の物質はカイコが死ぬ前に回収されているのである。

### 2. 繭の中でヒトのコラーゲンや薬を作る

番組では次にヒトのコラーゲンを繭の中に作らせるという(株)免疫生物研究所(群馬県藤岡市)の事例が紹介された。インターフェロンを作る方法で用いていた改変ウイルスを利用するケースでは、カイコの血液中に作られた目的のタンパク質を得るには抽出過程が複雑な点があるという。しかし、カイコ自体のゲノムを改変し、繭の中に目的のタンパク質を



遺伝子組換えカイコで生産したヒトコラーゲン  
(株)免疫生物研究所の許可を得て掲載)

生産させることが可能となり、遺伝子組換えカイコの利用は新たな段階を迎えた。

〈Q.2〉新たな段階とは？

☞ 先ずは、カイコのゲノム、つまり染色体自体を改変しているので、遺伝子改変したカイコ系統を保存しておけば、安定的に目的の物質を手に入れることが出来るようになる。今までは、シルクだけを作るためにカイコを飼育していたのだが、養蚕から得るものが全く変わることになるのだ。加えて、繭の中に作られたタンパク質は繭を水に浸す簡単な操作で回収が可能となるのでウイルスを利用した生産システムと比べて、遥かにコストダウンできるという。また、繭を保存しておくことで、目的の物質を長期に保存することが可能になるのだそう。タンパク質は一度抽出してしまうと安定的な保存が難しい場合が多いので、大きなメリットとなる。繭は乾燥させて貯蔵しておけば、室温でも長期保存が可能と言う訳である。

### 3. 新医療素材や医療用検査薬を作る

番組ではクモ糸の切れにくい性質を絹糸シルクに組み込む取組みが紹介されていた。オニグモの糸は鋼鉄の20倍もの強さがあるのだそうだ。それをカイコのシルクにも付加できれば、手術用の糸や防災ロープなどへの利用が期待されるそうだ。ゲノム改変が容易になったカイコでは、様々なゲノム改変カイコが作り出されているという。そうしたカイコからは、骨粗しょう症等の検査キットに必要なタンパク質が生産され、既に商品化されている。また、オーダーメイドで特定のタンパク質の生産受注を行っている企業も既に存在する。

〈Q3〉何故、カイコはタンパク質の生産に適しているのだろうか？

☞ カイコは卵から孵化して25日の間に体重換算で約1万倍に成長する。私たち人間が3キロ前後で生まれ、成長しても60キロ程度であることを考えるとそのすごさがわかる。カイコを飼育する目的はシルクを得ることであるが、シルクはほぼタンパク質から出来ている。カイコは野外に生息するクワコを改良してきたといわれるが、その改良の歴史は5000年も前から続いている。カイコは桑の葉を材料に、タンパク質を高効率に生産する昆虫へ改良されてきた生き物とも言えるのである。

### 【“蚕”業革命を支える基盤

サイエンスZERO放送直後の11月26日、NBRPカイコの運営委員会が東京で開かれた。番組のスタジオゲストを務めた瀬筒さんも出席され、「早速、カイコを飼育してみたい」という視聴者の声が寄せられたという嬉しい反響も耳にした。番組の中でも触れられていたが、最先端技術による展望は一朝一夕で成し遂げられているものではない。番組では触れられていなかったが、これにはカイコの突然変異体が大きく関わっていたのである。

### 1. バイオリソースの貢献

番組で取り上げられていた、コラーゲンやクモの糸を含むシルクなどをカイコに作らせる技術の骨格は2000年に日本で開発されたカイコの遺伝子組換え技術である。実は、この技術開発には2つの遺伝子突然変異体が必須であったのだ。1つは、着色非休眠卵、もう1つは第1白卵である。遺伝子組換え技術では、他生物由来の遺伝子を目的の生物種の染色体内へ導入する必要がある。その方法は生物種毎に異なるが、カイコの場合は、受精した直後の卵の段階で導入する必要がある。カイコの卵は卵殻（らんかく）と呼ばれる殻があるので、他生物のDNAを注入するためにその卵殻に穴を開ける必要がある。

### 2. 着色非休眠卵（休眠性の変異体）の必要性

通常、カイコは卵で休眠をする。休眠に入った卵

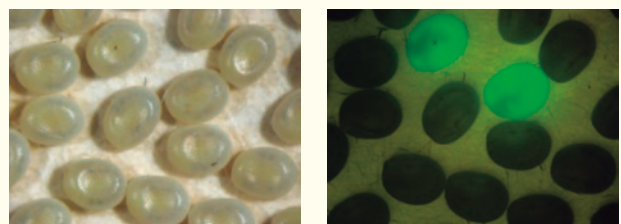
は冬を越して翌年まで孵化しない。しかし、塩酸に浸すこと（浸酸）で休眠が破れ、10日程で孵化が始まる。DNAを注入するために孔が開いた卵も孵化させるには同様な処置が必要である。しかし、孔があいた卵に浸酸処理をすると個体が死んでしまう。そこで、遺伝的非休眠となり、浸酸処理の必要がない着色非休眠卵（4ページ参照）という突然変異体が用いられているのである。

### 3. 第1白卵（卵色の変異体）の必要性

他生物のDNAは卵内へ注射してもカイコのゲノム内に入る確率は低く、次世代で組換えが起こった個体を効率的に識別する必要がある。その方法として、GFPとかDsRED等の蛍光物質が用いられる。目的の遺伝子は、目では見ることが出来ないの、導入したい遺伝子と一緒に蛍光を発するタンパク質を作り出す遺伝子を入れておく。その際、問題になるのが卵の色なのである。通常の卵色は濃紫色で、蛍光色を見ることが相当難しい。しかし、白卵という白い卵であると観察が可能なのである。

### 4. 発見者には分からないバイオリソースの未来

着色非休眠卵は、1968年に勝又氏が発見した自然突然変異である。発見当時は、カイコの休眠現象の研究に使われたが、2000年の遺伝子組換え技術開発では救世主になった。発見者の勝又氏は全く予想もしていなかったであろう。もう一方の卵色の変異体である第1白卵は、実に100年以上も前に自然突然変異体として発見されていた。詳しくは述べないが、基礎遺伝学の分野で母性遺伝という遺伝様式の発見に繋がった重要なミュータントであった。この白卵が100年後に“蚕”業革命とまで言われる技術に繋がることは、著名な遺伝学者ですら分らなかったのである。「役に立つ遺伝資源の整備を！」という論が目立つ昨今である。しかし、評価は簡単にはできないことは、この2例からも明らかである。生きているリソースは失ったら2度と得ることは出来ない。人間の手では作り出すことが出来ない自然突然変異体は、特に重要な財産として継承することが我々に課された責務であると肝に命じなければならない。



左は通常光での第1白卵突然変異。右は第1白卵突然変異に、蛍光を照射した場合。緑色蛍光タンパク質（GFP）が導入された遺伝子組換えカイコは、蛍光顕微鏡下で観察が可能となる。白卵突然変異の卵を用いると、蛍光観察が容易であるが、通常の卵では識別が難しい。



## 分譲可能なリソースの紹介

### ●九州大学（代表機関）

冬期にもカイコ、桑が入手できます。

九州大学には鹿児島県指宿市に試験地があり、冬期も下記のような予定で桑葉でのカイコ飼育を行っていますので、カイコリソースの利用が可能です。桑のみが必要な方には桑の供給を行っています。

時期	孵化日	幼虫時期	蛹時期
5期	11月18日	11月18～12月8日	12月8～18日
6期	1月14日	1月14～2月3日	2月3～13日

カイコ並びにクワコのDNAを分譲しています。

突然変異系統（約500系統）並びに、クワコ（北海道から鹿児島まで全国40数地点）のDNAレポジトリを整備しました。飼育が困難、変異体の情報が欲しいなどの場合に便利です。個別別に作成していますので遺伝多型を調べる実験にも利用できます。

### ●農業生物資源研究所（分担機関）

ゲノム改変カイコ

新しい遺伝資源を作出して利用を図るために、外来遺伝子をカイコに導入したゲノム改変カイコの収集と保存を行っています。NBRPでは主に遺伝子機能解析のためのGAL4/UAS系統などのトランスジェニックカイコやゲノム編集系統の収集・評価・保存を実施しています。種々のゲノム改変カイコを保有しており、希望者には必要な手続きの上、分譲が可能です。

〈問い合わせ先〉瀬筒秀樹 hsezutsu@affrc.go.jp

### ●東京大学（分担機関）

カイコのcDNA 34万クローン、同Fosmid 15万クローン、エリサンのcDNA 2万クローン、クワコのFosmid 15万クローンを分譲しています。カイコとエリサンのcDNAについては、以下のウェブサイト

でBLASTなどにより検索することができます。

<http://silkbases.ab.a.u-tokyo.ac.jp/nbrp/>  
ほかに未整理の情報もあるので、不明な点は下記へお問い合わせください。

〈問い合わせ先〉嶋田 透 toru@ss.ab.a.u-tokyo.ac.jp

### ●信州大学（分担機関）（野蚕関係）

日本に生息するヤマムユガ科ガ類を扱っています。ホームページをご覧ください。

URL：<http://www.shigen.nig.ac.jp/wildmoth/index.jsp>

大量にご希望の場合はご使用予定より1カ月以上前、または私どもが飼育を始める前の4月上旬までにご連絡くださいますようお願い申し上げます。管

理、質の向上に一層の努力を重ねたい思いを強くしております。

種名	ステージ	時期	提供
ヤマムユガ	卵（休眠状態）	9月～翌年6月	～100粒
	幼虫	6月	～20頭
	蛹	7月～8月	～20頭
サクサン	成虫	8月	～5頭
	卵（非休眠）	4月～8月	～100粒
	幼虫	6月～8月	～20頭
	蛹（休眠）	9月～翌年4月	～20頭
	成虫	4月～8月	～5頭

他にオオミズアオ、ウスタビガ、ヒメヤマムユ、シンジュサン、エゾヨツメなどを扱っています。不明な点は下記にお問い合わせ下さい。

〈問い合わせ先〉梶浦善太 zkajiur@shinshu-u.ac.jp

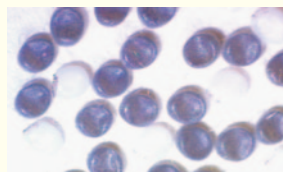
## ニュースレター“おかいこさま”について

日本では蚕（かいこ）は国の財政を支える重要な農業生物でした。農家で大切に飼育される蚕は家のお座敷で養われる程で、いつの頃からか、一介の昆虫に過ぎないカイコは「おかいこさま」「お蚕（こ）様」と呼ばれ今日に至っています。カイコは日本人にとって特別な昆虫です。皇居内のご養蚕所では皇后様が毎年、「おかいこさま」を養われているのだそうです。

「おかいこさま」は世界の何処にもない日本独自のバイオリソースです。日本発のライフサイエンス素材からオリジナルな研究を展開する情報誌の名前として用いています。

### ●着色非休眠卵と浸酸

雌蛾が産卵した卵は黄色であるが、数日すると濃紫色に着色する。その状態で1年近くの休眠をするのである。ところが、着色非休眠卵は10日程で孵化をする。写真で白くなった卵は孵化した卵。休眠する性質を持った卵を孵化させるには、産卵後1日に約48℃の塩酸に5分程浸す。すると休眠が破れ孵化が始まる。この浸酸技術が、年複数回の飼育を可能にしている。



ニュースレター“おかいこさま”編集・発行

☎812-8581

福岡市東区箱崎6-10-1九州大学大学院農学研究院  
遺伝子資源開発研究センター内

ナショナルバイオリソースプロジェクト

「カイコ」課題代表 伴野 豊

TEL 092-624-1011 banno@agr.kyushu-u.ac.jp

