

生物技术产业

主要栏目

2006年3月出版

2006 . 02

新闻动态

世界新闻报道

产业动态

技术

风险企业及前沿技术

应用技术

基础讲座

经营

企业战略

产业趋势

案例分析

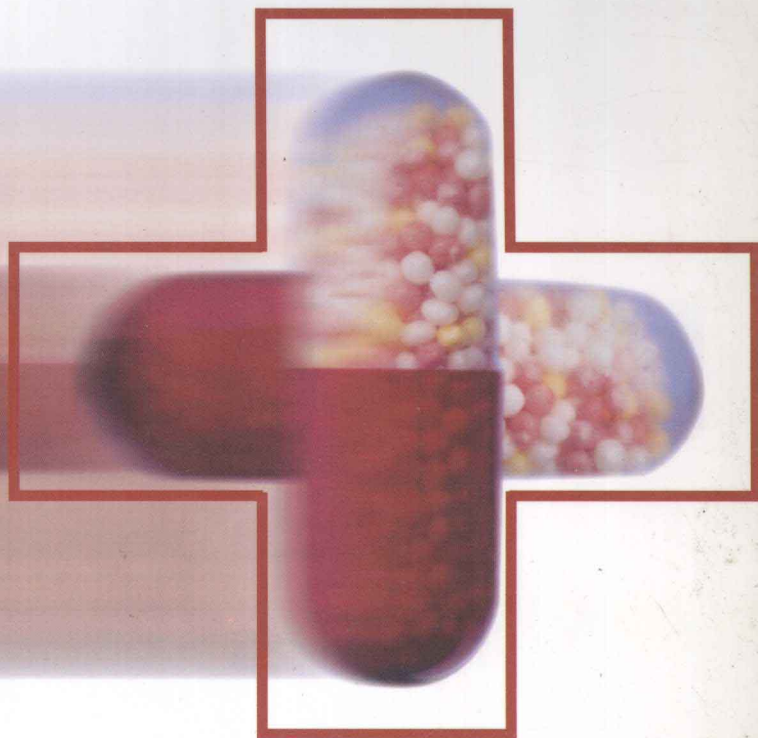
产业园区

人物

专栏

专题报道

- 药物制剂创新与发展趋势
- 营养基因组学改变食品产业



化学工业出版社



唐·马克 美国世界创业投资公司CEO, 纽约大学工商管理(金融)硕士, 加州大学河边分校生物化学和分子生物学博士。

生物技术企业应怎样借风险投资之帆起航

生物技术产业作为新兴高技术企业, 其起步阶段往往非常弱小, 迫切需要资金的介入和扶持, 那么生物技术产业应怎样借助资本的力量, 扬帆起航呢?

把握风险投资的周期性 争取最大收获

风险投资作为一种投机资本, 和股市资金、基金资本模式一样, 有着自己的周期。在一段时间内, 会出现对某个行业的投资高峰, 在另一个时期, 又会出现对这个行业的投资低谷。因此, 生物技术企业要善于把握风险投资高涨的窗口期。投资者其本身往往并不是专家, 他们对于一个产业的判断很大程度上也会受到外部市场形势的影响, 同样的一个项目, 在投资窗口期, 可以吸引到丰厚的资本投入, 而在投资低谷期, 可能会一无所获。

勿以钱少而不取 进入资本市场更为重要

生物技术企业在与风险投资进行洽谈的时候, 不要过分计较首次获取的风险资金数额。也许你的项目确实很好, 你与之洽谈的风险资本家大大地低估了该研究成果的价值, 开出的资本数额远远低于你的预期。但是, 贸然拒绝是不明智的。

风险投资的一个特点就是观望效应。只要你掘到了第一桶金, 事实上

就会有第二桶、第三桶金的跟进。而此时第一桶金的价值就在于增加了你与其他风险资本家谈判的筹码。因此, 不要轻易仅仅因为资本数额少于自己的预期而轻率地拒绝你的第一个投资人, 他往往是带你走入资本市场的引路人。

决定财富的是资本的绝对值 而不是百分比

生物技术企业在和风险资本家进行谈判的时候, 应更注重你能分到的蛋糕块的大小, 而不是所获得的蛋糕块所占的百分比。一个大蛋糕上的一小块往往超过了一个小蛋糕的一大块。生物技术企业应持一种更实际的态度来看待在合作伙伴中的地位问题。

大的投资虽然会降低生物技术企业在合作中的地位和发言权, 但是生物技术领域作为高风险领域, 每年许多的生物技术企业最终维持不下去, 进入死亡谷。一笔大的投资在帮助企业应付市场危机和风险方面往往具备更大的优势。

资金注入后 提升自己的价值很重要

生物技术企业家应更注重公司的潜在价值, 而不是目前的估价。在目前的市场态势下, 市场的风险无时无刻不在, 风险投资可能会抛弃你, 另觅佳偶。不合当前时宜的技术也可能具备很好的潜在前景, 只是目前尚未为人所知。

因此, 在每一次合作中, 生物技术企业都应该致力于发展自己的技术优势, 不断提升自己的技术价值, 从而才能在如此竞争激烈的生物技术领域保有一席之地, 并可逐渐扩大自己在合作中的份量和地位。

寻找合适的商业模式

生物技术企业要确定自己的定位, 是做技术平台, 做专业型的小市场, 从而规避大的商业风险; 还是做新药研发, 瞄准大市场, 准备好迎接大的市场风险; 抑或做混合型企业, 二者兼顾。这都是生物技术企业在寻找风险资本前自己首先要深入思考的。

降低金融风险 提前结束融资

生物技术企业要尽可能保持简单的金融结构, 不要輕易借贷款, 生物技术企业的投资风险非常之大, 应尽可能寻找政府资金或风险资金等不需要偿还的资金帮助。如果生物技术企业存在贷款, 将直接影响到生物技术企业下一步的融资。没有多少风险资金会帮助一个有着大额度贷款的企业, 即便你的技术很好。

一旦融资成功, 生物技术企业应在企业运营方面保持较低的损耗和较高数额的现金存款, 尽可能早地结束融资过程, 走上自我良性循环的道路。能够较早地结束融资是一个生物技术企业走向成功的一个重要标志。

2006.02

图书在版编目 (CIP) 数据

生物技术产业. 2006.2/《生物技术产业》编辑部编. —北京: 化学工业出版社, 2006.3
ISBN 7-5025-8353-X

I. 生... II. 生... III. 生物技术—技术发展—调查报告—2006 IV. Q81-1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2006) 第 015940 号

主办单位

化学工业出版社
中国生物工程学会

协办单位

吉林农业大学生物工程技术研究院
温州医学院生物与天然药物研究院

编辑委员会

主 任/曹竹安
副主任/吴梧桐 张启先 李校堃

委 员 (按姓氏的汉语拼音顺序)

曹竹安 陈国强 陈 坚 程 池 俸培宗
高 福 何兴川 李校堃 刘德华 娄 竞
罗海波 马清钧 马延和 欧阳平凯
彭朝晖 任志武 苏志国 谭天伟 吴梧桐
邢新会 杨 敏 杨胜利 赵贵英 郑 林
张启先 张树庸 张嗣良

特约编审/王德成

编辑部主任/周伟斌

编辑部副主任/高炜

编 辑/陈茁, 陈小滔, 陈曦

地 址/北京市朝阳区惠新里 3 号 (100029)

电 话/86-10-64980792/64981032/64982019

电子邮箱/biobusiness@cip.com.cn

biobusiness@126.com

设计制作: 3A 设计艺术工作室

印刷装订: 北京科信印刷厂

国内定价: 人民币 26 元/期

京化广临字 2006-08 号

化学工业出版社在中国境内拥有日经 BP 社 (Nikkei Business Publications, Inc.) 出版的《日经生物技术产业》(《Nikkei Biotechnology & Business》) 简体中文专有翻译权。中文翻译版译自《日经生物技术产业》, 版权为化学工业出版社拥有。未经同意, 不得以任何方式全部或部分翻印或转载。

专题报道

21 药物制剂创新与发展趋势

药物制剂的新技术、新工艺、新辅料、新材料、新设备不断涌现, 制剂基础研究不断深入, 剂型与制剂设计理论不断完善, 生产工艺技术不断发展和进步

开发新型释药系统具有成本低、周期短、见效快等特点, 可以达到事半功倍的效果

32 营养基因组学改变食品产业

通过全面分析遗传基因来探索食品功能性的研究走向成熟

营养基因组学的出现, 使食品开发和服务不断发生着变化

DNA 芯片、蛋白质芯片的生产厂家也开始进行专用芯片开发和受理委托业务, 这一新兴产业带来的商机充满了活力

新闻动态

世界新闻报道

04 Novartis 公司收购 Chiron 公司 大型制药企业回归疫苗领域

产业动态

05 诊断试剂盒的发售标志着基因组药理学走向实用阶段

07 “未使用 GM” 标识成为妨碍消费者正确理解的原因

09 人体给药方式筛选药物是提高 R&D 效率的最后王牌?

11 1000 美元能够实现对人体基因组的分析吗?

13 企业价值两极分化十分明显, 美国标准是主要原因吗?

15 表现出巨大影响力的功能性 RNA 期待出现新的“组”

18 在科技振兴费缩减的逆境中 新药研制新预算

技 术

风险企业及前沿技术

63 不用化学键的蛋白质固定法使芯片制造更加简单

应用技术

66 柱色谱硅胶的应用

基础讲座

70 基因多态性 (下)

经营

企业战略

- 51 寻找生物医药企业的出路，建立新的商业运作模式

产业趋势

- 53 PEG-INF 和利巴韦林的并用疗法迅速扩张市场规模

案例分析

- 56 医学生物材料——纤维蛋白胶产业化
华兰生物工程股份有限公司

- 58 重组人红细胞生成素（rhEPO）的产业化
沈阳三生制药股份有限公司

产业园区

- 61 自主创新，独步天下
——中关村生命科学园发展纪实

人物

聚焦

- 01 生物技术企业应怎样借风险投资之帆起航
唐·马克

人物访谈

- 44 回归创业宗旨谋求发展 降低人工成本的方案也即将出台
协和发酵工业株式会社社长 松田让

- 48 创新汇流新生命的源泉
上海新生源医药研究有限公司总经理 任军

专栏

- 74 医药研发“策划师”培训讲座（第4讲）

- 78 印度、中国外购情况（第1讲）

- 81 视点
实事求是惟一规则 反思科研本质防止捏造
诊断学术“癌症”作“健康”学者
弄虚作假不可为

- 85 从战略高度认识生物能源产业

- 91 会议集锦

- 92 新书介绍

- 50 广告索引



Novartis 公司收购 Chiron 公司 大型制药企业回归疫苗领域

①各领域占销售金额的比率

各领域在2004年销售金额中所占的比率为：疫苗30%，血液检验29%，生物医药34%，其他（专利使用费等）7%。

②收购原因

公司业务重点是疫苗领域，第二是血液检验领域。Chiron公司拥有的核酸扩增检测技术（NAT），可快速检测出混入血小板及血液制品中的细菌，随着分子诊断药的发展，期望能实现短期的发展。Chiron公司的生物医药包括，干扰素 β -1b “Betaseron”、抗癌药“Proleukin”、囊性纤维瘤（CF）治疗药物“TOBI”等。

③ GSK 公司投资疫苗领域

2005年9月对外公布称，除收购了拥有流感疫苗“Fluviral”的加拿大ID Biomedical公司外，GSK还从美国Wyeth公司购买了位于宾夕法尼亚州的疫苗研究、生产设施。

瑞士Novartis和美国Chiron两家公司于2005年10月31日达成协议，同意以瑞士Novartis公司收购美国Chiron公司所有上市股票的形式进行合并。

Novartis公司之前已拥有Chiron公司42.2%的股票，2005年9月1日，Novartis公司建议以每股40美元，使用总额45亿美元购买剩下的约58%的全部股票。Chiron公司对Novartis公司的建议进行了分析研究后，认为该方案不合适，暂时拒绝了该收购方案。对此，Novartis公司增加了收购金额，提议以每股45美元，以总额51亿美元来收购，并与Chiron公司达成了协议。为什么Novartis公司要增加资金去收购Chiron公司呢？

关注疫苗市场的成长，
3年后市场会突破200亿美元，
技术创新的空间很大

Chiron公司是成立于1981年的一家老

牌生物风险公司，2004年的销售金额约为17亿美元。业务范围包括疫苗、血液检验、生物医药三大领域^①。而Novartis公司收购的最主要原因^②就是看好Chiron的疫苗领域。

疫苗领域由于前期需要大规模一次性投资而收益较小，大型制药企业都相继退出了该领域。但最近情况发生了根本改变，作为一个成长性较高的领域，突然引起了人们的关注。主要是因为新型禽流感在世界范围内流行引发人们的危机感、以美国为中心的反生物恐怖对策以及对贫困地区的公共卫生援助等，在这种背景下，美国及国际机构都决定投入巨额资金，相当重视该领域市场的拓展。

实际上，Novartis公司认为全球疫苗市场已从1999年的43亿美元发展到2004年的96亿美元，预计到2009年，该市场会发展到200亿美元以上。而且，该领域需要新的技术革新，一旦技术开发成功，必将赢得广大的市场。另一方面，由于该行业经常处理疫苗及细菌等，必须具备专业技术及经验、相关设备等，参与门槛相当高。因此，Novartis公司要以世界规模最大的流感疫苗生产厂家，拥有从儿童到成人用疫苗领域产品系列的Chiron公司为开端，积极投资研发及生产设施，大力谋求事业扩张。

除Novartis公司外，英国的GlaxoSmith Kline（GSK）等公司也积极投资于流感疫苗领域^③，大型制药企业相继致力于扩大疫苗领域的事业规模。^④（佐原加奈子）

《日经生物技术产业》©2005·日经BP社

伊立替康 (Irinotecan) 成为美国基因组药理学的开山之斧 诊断试剂盒的发售标志着 基因组药理学走向实用阶段

美国修改了抗癌药伊立替康 (Irinotecan) 的附加文件, 增加了在给药前进行基因检查的义务。作为基因组药理学的首次临床应用, 人们对此高度关注。而在日本, 各相关公司的态度却比较谨慎。

2005 年夏天, 日本开发的抗癌药和日本发现的基因多态性席卷了美国医疗界, 前者是亚库鲁特公司本部创制的抗癌药伊立替康 (Irinotecan) ^①, 后者则是指伊立替康 (Irinotecan) 的代谢酶 (被称为 UGT1A1 * 28) 的基因多态性^②, 名古屋大学病态内科讲座的讲师长谷川好规等人组成的研究小组首次在上世界上报告了它在临床方面的意义。

美国在 FDA 的主导下修改了附加文件, 通过基因检查避免严重的副作用

伊立替康 (Irinotecan) 之所以在美国引起人们的关注是因为美国在 2005 年 6 月对它的附加文件进行了修改, 增加了在给药前要进行基因检查这种事实上的义务, 其依据是通过 UGT1A1 的基因多态性分析, 能够预测重笃的副作用的发生^③。2005 年 8 月, UGT1A1 * 28 的诊断试剂盒也获得批准^④, 至此, 伊立替康 (Irinotecan) 已经完全具备了走向实用所必需的环境。理论先行的基因组药理学^⑤以伊立替康 (Irinotecan) 为核心, 终于结出了能为患者服务的硕果。

伊立替康 (Irinotecan) 主要的副作用是因骨髓抑制而造成的白细胞减少与重笃的痢疾。无论是哪一种副作用, 如果情况加重就会有导致患者死亡的危险。但是, 作为大肠癌和小细胞肺癌的化学疗法药物, 伊立替康 (Irinotecan) 与其他的抗癌

药物相比效果更佳, 在世界范围内被广泛使用。

说起来“为了提高治疗效果, 都是将抗癌药的剂量设定为不至产生副作用的临界值” (长谷川)。正因为如此, 对于那些由于代谢酶的活性低下而导致血液中药物浓度容易上升的患者, 在给药前进行识别具有十分重大的意义。尤其是伊立替康 (Irinotecan), 尽管发生副作用时危险性很大, 但是如果能够避免副作用的发生则可以较好的疗效, 因此可以说它是最适合基因组药理学的药物。

这次美国采取一系列的动作是源于 2004 年 6 月美国食品与药物管理局 (FDA) 对负责在美国国内销售该药的美国 Pfizer 公司提出的“对 UGT1A1 的基因多态性进行研究”的要求。为了实现基因组药理学实用化的目标, FDA 选中了伊立替康 (Irinotecan) 作为试验个案 (Testcase)。

面对美国的这些动向, 人们也在期待日本会在基因组药理学方面开始有所行动, 但是日本的各个相关的公司却依然态度谨慎, 都认为“即使美国有动作, 日本也不会马上修改附加文件”。

其理由之一就是修改所依据的数据问题。由于 UGT1A1 的基因多态性人种差别很大^⑥, FDA 作为依据所采用的是美国 University of Chicago 的数据^⑦, 日本不能原封不动地拿来使用。作为日本人的数据, 有名古屋大学的临床研究结果。然而, 尽管是世界领先的研究, 评价也很高, 但

医 药

译自《日经生物技术产业》

①伊立替康 (Irinotecan)

1994 年开始销售的抗癌药。主要适用于小细胞肺癌、结肠癌及直肠癌等。日本国内由亚库鲁特及第一制药公司销售, 欧美等则由 Pfizer 公司销售。目前的年销售额日本约为 80 亿日元, 欧美约为 800 亿日元。美国 2005 年 6 月修改了它的附加文件, 添加了“具有 UGT1A1 * 28 的基因多态性的患者, 应该考虑减少首次给药量”的提醒文字。

② UGT1A1 * 28

UGT1A1 是 UDP-糖基转移酶 (Glycosyltransferase) (UGT) 分子的一种。已知的基因多态性为 * 1 (野生型) ~ * 33。* 28 是启动子 (Promoter) 区域的 TATA 框 (Box) (转录因子的结合部位, TA 的 2 个碱基序列重复) 的变异, 通常 TA 只重复 6 次, 但是 * 28 重复 7 次。

③预测重笃的副作用的发生

伊立替康 (Irinotecan) 在肝脏里被转换为称为 SN-38 的活性代谢物之后, 在 UGT1A1 酶的作用下失活 (参见图 1)。如果 UGT1A1 中存在 * 28 的基因多态性, UGT1A1 的酶活性就会下降, 使用伊立替康 (Irinotecan) 后 SN-38 在血液中的浓度就会升高, 这样就容易产生副作用。实际上有报告称 SN-38 在具有 * 28 多态性的患者血液中的浓度会上升到没有 * 28 多态性的患者的 4 倍左右。

④ UGT1A1 * 28 的诊断试剂盒

美国 Third Wave Technologies 公司销售的 “Invader UGT1A1 Molecular Assay”。2005 年 8 月 22 日获得 FDA 的许可开始销售。

⑤基因组药理学

也称为药理基因组学。它是以基因组信息为基础来分析对药物的反应性的不同。它也是实现个性化医疗的方法之一。

⑥人种差别很大

具有相同 * 28 的美国人 10% 左右, 而日本人则较少, 只有 6% 左右。人们已经知道 UGT1A1 的基因多态性因人种的不同而差别较大。

⑦美国 University of Chicago 的数据

在 3 周的时间里, 向有他药抵抗性的 66 位癌症患者给予 350mg/m² 的伊立替康 (Irinotecan), 进行基因多态性与副作用的相关性的预期性研究。相同 (Homo) 具有 UGT1A1 * 28 的患者 (n=6) 中, 有一半患者出现 4 级以上的白细胞减少症状。(Innocenti F et al: J Clin Oncol 22(8):1382-1388, 2004.)

图1 伊立替康 (Irinotecan) 主要的代谢过程

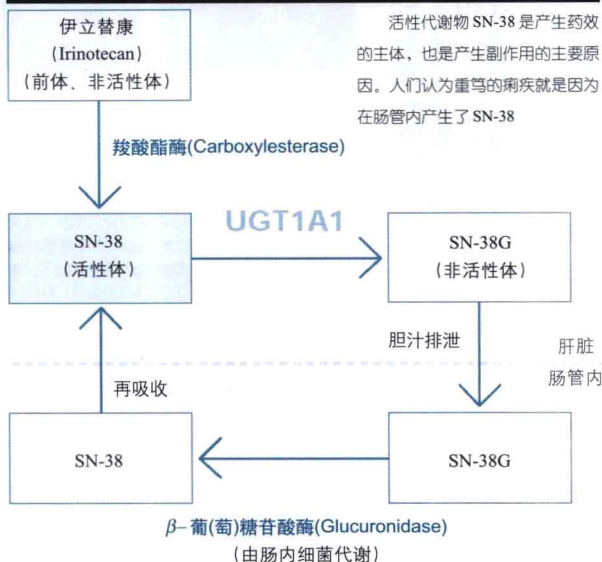
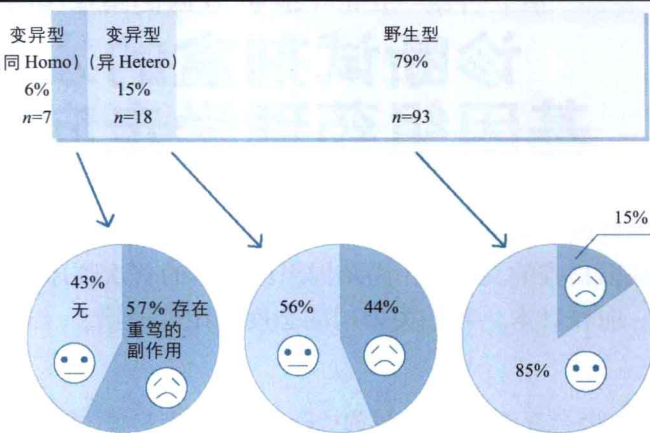


图2 日本人中 UGT1A1 * 28 的拥有率及重笃副作用的出现率



数据来源: Yuichi Ando et al.: Cancer Res 60,6921-6926,2000

对使用伊立替康 (Irinotecan) 的患者进行回顾性调查的试验结果。伊立替康 (Irinotecan) 主要的副作用是因骨髓抑制而造成的白细胞减少与重笃的痢疾

⑨预期性研究、回顾性研究

回顾过去进行情况调查为回顾性研究 (Retrospective), 相反在统一条件下对试验者进行试验为预期性研究 (Prospective), 由于条件一致它能够得出可信度更高的数据。

⑨研究用试剂

与用于医疗现场进行诊断的“体外诊断用药品”相比,“研究用试剂”只能被销售用于研究用途,不能用于诊断。要制造与销售新的体外诊断用药品,必须提交附加临床性能试验结果的批准申请。

⑨检查结果与临床结果未必1:1对应

以伊立替康与 UGT1A1 为例,即使相同 (Homo) 具有 UGT1A1 * 28 多型的日本人,发生重笃的副作用的人数不过是一半多一点,而不具有 * 28 的患者,会有 15% 的人会出现副作用 (图2)。这是因为副作用的出现与 UGT1A1 * 28 以外的基因多态性等其他原因有关联。实际上,也有报告称在日本人当中,* 28 以外的 * 27 及 * 6 等 UGT1A1 的基因多态性也会对伊立替康 (Irinotecan) 副作用的出现产生影响。

由于是对投放伊立替康 (Irinotecan) 的患者进行回顾性研究^⑨,所以给药量与并用药物的有无也不尽相同。与美国的预期性研究^⑨在统一的给药条件下进行的试验相比,证据的水平要低一些,这是另一方面的原因。

基因多态性检查的特异性是一个课题,希望也能在日本尽早实现

美国从附加文件的修改到诊断试剂盒的发售,这期间有 2 个月的时差。而日本也有公司提出,“在日本国内,为了避免临床上的混乱,在修改附加文件的时候至少有必要同时准备好适用于保险的诊断试剂盒”(亚库鲁特公司)。但是,目前日本还没有提出申请批准的诊断药。

销售研究用的 UGT1A1 * 28 测定试剂盒的第一化学药品公司表示,“现在的阶段是一边销售研究用试剂^⑨,一边收集临床上的证据,调查临床上的需求。与伊立替康 (Irinotecan) 的附加文件的修改动作保持联动,与 Third Wave Technologies 公司进行合作,探讨作为诊断药物的可能性。”

但是,一般基因多态性的检查的特点是检查结果 (多态性的有无) 与临床结果 (副作用的出现等) 未必是 1:1 对应起来的^⑨。因此,即使是 * 28 阳性,实际上也只有半数的患者能够给予通常的剂量,如果对 * 28 阳性的患者减小剂量或者变更处方,这将很容易剥夺对患者有效的治疗方法。

这种“特异性”的低下即使在美国也没有显著的差别,FDA 也是在把握这种风险的基础之上才开始基因组药理学的临床应用。虽然可以认为 FDA 的判断是“提前发车”,但是另一方面,美国的一部分患者从此以后可以安心地接受化学治疗也是不争的事实。

日本厚生劳动省从亚库鲁特公司与第一制药公司手中获得了美国修改附加文件的报告,目前正在研究日本国内应对的措施。第一制药公司就表示,“我们认识到美国有了行动之后,日本终于也站在了就临床应用展开讨论的起跑线上了。”暂且不论日本是否采用修改附加文件这种形式,但是为了早一天开始应用不亚于美国并服务于患者的日本版的基因组药理学,今后行政部门及各关联公司有必要加快应对的行动。

(田岛健)

《日经生物技术产业》©2005 · 日经 BP 社

GM 标识制度实施第 4 年消费误导问题凸显

“未使用 GM” 标识成为妨碍消费者正确理解的原因

译自《日经生物技术产业》

人们已经清楚“未使用转基因原料”的标识误导了消费者。

“未使用”标识成为误导消费者的问题，这在世界范围内也很少见。虽有决心废止这种标识的动向，但是……

在食品超市等场所，依然到处充斥着标识了“未使用转基因原料”的纳豆、豆腐。根据 2005 年 8 月的消费者调查^①，对于这些标识“未使用”的产品，相信其“转基因（以下称 GM）原料的掺入率为零”的人超过 90.7%。

GM 食品标识从 2001 年开始在 JAS 法（有关农林物资的规范化以及质量标识合理化的法律）中进行了规定，在需要标识的 30 种食品中，在主要原料使用了 GM 原料的食品上必须标识“使用”，无法确定是否使用的食品上标识“未区分”。而对于“未使用”的标识则没有作强制性要求。即使进行所谓 IP 管理^②的分类管理也无法完全避免“非有意混入”，所以在日本规定 5% 以内的混入视为“未使用”，可以标识也可以不标识。

也就是说，尽管在标识为“未使用”的食品中可能含有 5% 以内的 GM 原料，但是大部分消费者相信其混入率为零。同时，对于内容相同但没有这样标识的食品，75.4% 的人回答说“我想是使用了 GM 原料”。结果显示，标识“未使用”的食品相对于没有标识的食品，85.4% 的人认为其“更安全”，74.0% 的人认为其“质量更好”。在标识制度实施的第 4 个年头，导致大部分消费者对商品内容产生误解的问题凸显出来了。

本来，JAS 法中的 GM 标识规定是在接受了希望明确商品选择标准的消费者团

体的强烈要求下制定的。然而实际情况是，销售的食品中只不过极小部分作了“使用”、“未区分”的标识^③。大部分是标识了“未使用”的，这些食品与原料相同但“无标识”的食品共同存在，误导了消费者对商品优劣的判断。

所谓优良误认，就是说虽然实际上并无优劣差异，却让人误认为某种食品更好。在赠品标识法方面，商品的标识、文字表述、宣传用语等方面的违法现象经常发生。实际上，在海外很多国家都以误导消费者为理由，禁止标识“未使用”（参见表 1）。日本之所以例外地允许任意标识“未使用”，是因为对于必须从 GM 生产大国美国进口大豆、玉米的日本来说，实施标识制度是当务之急。所以，在没有经过认真细致讨论的情况下，就在世界上率先确立了该制度。而且，当时也已经有民间企业自动开始使用“未使用”的标识了。

① 消费者调查

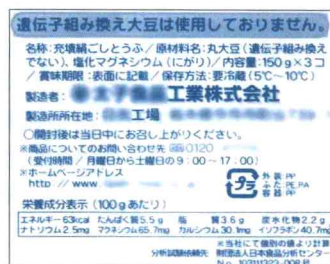
这是由日本 Monsanto 公司（东京中央区，山根精一郎社长）等 6 家 GM 开发企业的日本法人组成的生物科技信息普及会在 2005 年 4 月实施的“关于 CBIJ2005 转基因食品标识的消费者调查”，对象为居住在首都圈内的 421 名 20～50 岁之间的已婚女性，方法是使用传真进行调查。

② IP 管理

是指为了确保是非转基因农作物，在从农场到食品制造业者之间的生产、流通、加工的各阶段中，为了防止混入转基因农作物而进行管理，并将整个过程用文件等记录下来。也称为分别流通生产管理。

③ 作为例外一部分食品上标识了“使用”“未区分”

作为生物风险企业的 A-Hit Bio（札幌市，池田顺子社长），是日本惟一制造标识了“使用”的纳豆——“Dr. 富先生推荐的纳豆”并进行邮寄销售的企业，除此以外，最近有一部分消费合作社及 Aeon 集团在色拉油等调味料上标识了“未区分”。



在中国台湾地区，没有标识要求的零售商品大部分都使用了 GM 原料，在加工食品中也有很多标识了“使用”（“基因改造”：上图）。另一方面，在日本，“未使用”标识充斥着商场超市

表 1 各国的转基因标识管理方法

	标识的目的	标识对象	“非有意混入”的阈值	能够标识“未使用”的条件
日本	为消费者选择商品提供信息	指标识对象品种、残留转基因 DNA 或蛋白质的商品、以转基因原料为主要原料的商品	5%	在实施 IP 管理的前提下阈值为 5%
美国	为了帮助想自由标识是否使用了利用生物技术生产的原材料的厂家	只限于组成、养分发生显著变化的商品	—	条件是确保真实、不发生误导等（评价、试验、发放文件、形成记录）
加拿大	为了帮助想自由标识是否使用了利用生物技术生产的原材料的厂家	只限于构成、养分发生显著变化的商品	—	正在研究之中
EU	为消费者选择商品提供信息	没有转基因 DNA、蛋白质残留的商品，也包括饲料	0.9%	没有定义（原则上不使用）
南非共和国	为消费者选择商品提供信息	只限于法律许可的 GM 食品	1%	IP 管理系统通过国家认可的认证机构认证
澳大利亚、新西兰	为消费者选择商品提供信息	含有被改变的 DNA 或者蛋白质的所有食品	1%	证明标识是真实的，不会误导、欺骗消费者
泰国	向消费者提供信息	指标识对象品种、残留转基因 DNA 或蛋白质的商品、以转基因原料为主要原料的商品	5%	禁止标识“未使用”
韩国	保护消费者的知情权、选择权	有转基因 DNA、蛋白质残留的商品	3%	禁止标识“未使用”（农产品例外，加工食品不允许）

资料来源途径：根据食品产业中心 2003 年“对于世界各国的转基因食品等的标识制度调查”以及生物科技信息普及会单独调查的结果并由普及会制作而成。

④目录

通过要求厂家提供的规格书等，对目录上登载的所有商品都停止了标识“未使用”。由于商品包装上的标识由厂家负责，所以有的也标识了“不使用”。

⑤该农水省了

在对 JAS 标准进行研讨的农林物资标准调查会 2005 年 8 月 26 日的总会上，在 GM 食品标识的“未使用”标识问题上受到批评的农水省标识标准课明确表示“目前没有改变该制度的计划”。不过，也已经听说根据民意已部分开始了讨论。

“提供正确的信息”
一部分消费合作社开始停止标识
“未使用”

其中，由关东 1 都 6 县的 8 个消费合作社出资组成的、大约有 70 万个家庭的伙伴会员的消费合作社联盟（原消费合作社首都圈消费合作社联盟），2004 年 10 月在向会员派发的商品目录^⑥中的商品都停止使用“未使用”标识。同时，对于加工后无法检测出是否使用了 GM 原料的酱油、色拉油、在加工食品中使用率较低的原料、作料以及调味汁等附加品，因为没有要求进行强制标识，所以以前都没有标识。但是由于这很多都属于“未区分”的情况，所以现在就积极主动地标识出“未区分”。

该联盟 2003 年成立了一个研讨小组，讨论包括重新审视 GM 食品标识制度在

内、对 GM 食品应该采取什么样的姿态，并不断举行研讨会。而且，在 2004 年确定了不使用 GM 作物的方针。但是，监物今朝雄质量管理部长解释说：“实际生活中，有时也不得不面对使用了 GM 原料的食品。所以，要摸索出能够传达出便于了解商品原料的标识方法，于是我们就有了这次的改变。”

刚刚改变标识方法的时候，由于“未区分”标识的增加，有的会员表示“感到不安”，但是现在这些全没有了。而且，销售额也没有因为消除了“未使用”标识而降低。

但是，目前为止呼吁停止使用“未使用”标识的只有该联盟而已。现在也到了该农水省重新审视这个在世界上也很极端的管理办法的时候了^⑦。如果没有建立起能够向消费者提供真实的商品选择标准的信息制度，消费者对 GM 的理解就不会进步。

《日经生物技术产业》©2005 · 日经 BP 社

欧美放宽限制，竞相引入“0期临床试验”

人体给药方式筛选药物是提高 R & D 效率的最后王牌？

医药

译自《日经生物技术产业》

在药品的研究开发过程中，“0期临床试验”手法备受有关人士的关注。欧洲已经完全解禁，美国FDA也于2005年4月份公布了有关指导方针（Guideline）的草案，日本也在解禁方面有了一些行动。

在药品的研究开发过程中，即使是从数千种化合物中挑选出来最后进入临床试验^①的候选药物，仍然约有一半会在最初的I期临床试验阶段被迫中止开发。其主要原因之一就是药物动态问题。在临床试验开始以后才知道药效成分不能到达患处的事实并不少见。

由于化合物的不同，其在人体和动物体内的代谢机制和动向也会存在差异，如果仅仅依靠动物实验难以完全排除药物动态有问题的化合物。因此，如果将这些化合物投放给人体并对其进行监控，就有可能防止临床试验的失败。这就是提出“0期临床试验”的基本思路。

围绕着“0期临床试验”，欧洲和美国的管理部门竞相做出一些应对举措。首先走在前面的是欧洲医药品审查厅（EMA）。2003年1月，该机构公布了有关“0期临床试验”的Position Paper（政策说明书），正式将“0期临床试验”纳入其管理制度之下。

另一方面，在2005年4月份，美国食品与药物管理局（FDA）将阶段“0期临床试验”命名为“Exploratory IND Studies”（探索IND试验），并公布有关它的指导方针的草案^②。FDA计划在征求各个相关部门的意见之后正式生效。

极微量用药检验药物动态，大胆放宽限制是普及的关键

在“0期临床试验”中采用的是将极微

量的化合物用于人体，然后对其动态进行分析的“微剂量给药（Micro Dosing）法”。在采用“微剂量给药法”时，通常利用放射性物质来标记化合物，利用超高灵敏度的测定装置——加速器质谱分析仪（AMS）来测定血液中的浓度，利用正电子放射断层摄影装置（PET）来测定化合物在体内的分布。同时还规定，1位接受试验的人员只能用药1次，而且剂量最大不超过100μg（1μg为10⁻⁶g）。

这里的问题是用药之前非临床试验进行到何种程度。如果将“0期临床试验”定位在进入正式临床试验之前的预备阶段，并照搬现有临床试验所必需的安全性试验，则必然会增加成本，“0期临床试验”

① 临床试验

临床试验分为3个阶段。在最初的阶段I中，将候选化合物用于健康者，检验其安全性。在阶段II中，将其用于少数患者，确认其效果与用法、剂量，最后实施阶段III试验，将其给大量的患者使用。

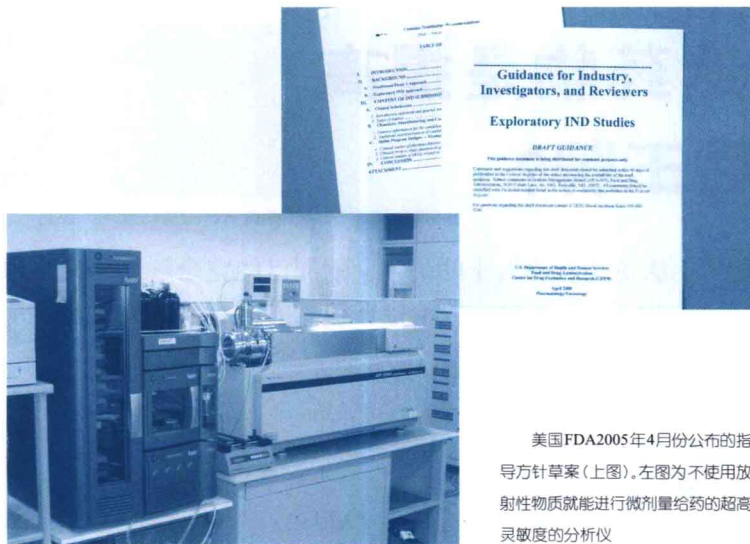
② 指导方针草案

该草案不仅包括药物动态，而且还包括了为检验药理作用与作用机理的方法。

何为微剂量给药（Micro Dosing）试验？

目的	将极微量的药品候选化合物用于人体，进行药物动态学的监控
投放方法	每人仅投放1次，投放量为不足预想药效量的1/100，且在100μg/人以下
测定方法	利用放射性同位素标识化合物，血中药物浓度通过AMS测定，体内分布则通过PET进行测定
优势	能够早期预防因药物动态的原因而被中止开发
限制	具有因给药量的不同药物代谢也不相同的性质的化合物不适用
欧美的状况	欧洲的EMA已于2003年1月对其制度化。美国FDA也于2005年4月公布了指导方针草案

可以期待R & D的效率化，但是它的实际能力还不明确



美国FDA2005年4月份公布的指导方针草案(上图)。左图为不使用放射性物质就能进行微剂量给药的超高灵敏度的分析仪

就失去了它的优势。要普及“0期临床试验”，放宽限制是必不可少的。而实际上在Position Paper与FDA的指导方针中，实施“微剂量给药”所必需的非临床试验是指单独用药毒性试验^③、遗传毒性试验等，而那些费事花钱的反复给药毒性试验与安全药理学试验就能够省略掉了。

使用范围有一定限制， 预计日本也有放宽限制的动向

然而目前，即使是在惟一正式批准并实施“0期临床试验”的地方——欧洲，对积极从事这种试验的制药企业也是有所限制的。大型临床试验委托机构(CRO)——Quintiles Japan的高级主管武藤博表示，“由于实施“0期临床试验”到底能够把R & D的效率提高多少目前还不明确，因此制药企业在这方面的动作并不是很大。”另外，“微剂量给药法”还有“不适用于因剂量的不同而动态发生变化的化合物”等限制。

也有人对此持相反的意见。提供临床试验的委托服务的国际医药品临床开发研究所的理事马屋原宏就指出，“相关机构

对于与微剂量给药有关的信息都是秘而不宣，几乎不会泄露给业内人士。如果不改变这一点，微剂量给药的许多效果恐怕就会适得其反。

日本在“0期临床试验”方面又进行到什么程度了呢？CRO富士Bio Medics目前正在调整体制，准备实施欧美的微剂量给药试验。该机构的董事藤原博明就明确表示，“已经有多家企业对实施微剂量给药表示出兴趣，我们希望2006年开始提供试验的服务”。

另外，专门承包临床试验相关分析业务的JCL Bio assay于2005年8月启用一种分析仪^④，这种分析仪即使化合物不用放射性物质标记也能检测微量到0.1pg/mL(1pg为 10^{-12} g)的订单要求。“在日本，即使是微量的放射性物质进入体内，人们的过敏反应也十分强烈。如果使用这种测定仪，就能够进行不使用放射性物质的微剂量给药试验。”(社长 初山邦男)

虽然这些企业已经有所动作，但是如果日本不解禁“0期临床试验”，则一切都是徒劳的。日本的一些学会在寻求解禁“0期临床试验”方面的呼声十分强烈，比如日本毒理学学会就正在收集如果仅仅进行单独投放毒性试验能否确认对人体给药安全等方面的信息。但是，日本行政方面却还没有开始这方面的具体行动。

在日本，实施临床试验要比欧美花费更多的成本，而且在取得批准之前的时间也比较长。因此，即使是日本的制药企业，它们也是倾向于优先在欧美进行试验。有关人士担心，“如果在对待0期临床试验的问题上起步较晚的话，恐怕会进一步导致药品开发的空洞化。”

(河野修己)

《日经生物技术产业》©2005 · 日经BP社

③单独投放毒性试验

为实施微剂量给药(Micro Dosing)而进行的单独投放毒性试验，是在以前的试验中增加了几个检查项目的“扩张型单独投放毒性试验”。

④分析仪

采用一台液相色谱仪并与两台质谱分析仪组合而成被称为“LC/MS/MS”的分析仪。它的检测灵敏度能够达到0.1pg/mL，据称是世界上最高水准的分析仪。

美国 DNA 序列分析的成本在稳步下降

1000美元能够实现对人体基因组的分析吗？

新技术

译自《日经生物技术产业》

以每人 1000 美元为目标，美国从 2003 年开始着手降低 DNA 测序的成本。成果已经很快开始显现，而且通过新的经费投入将进一步加速研究开发。

在完成人类基因组测序的今天，对于决定 DNA 碱基序列测序技术，在日本能够强烈感到已经过时了。但是，在美国，正在认真开发瞄准 10 年后的革命性 DNA 测序技术，而且成果已经显现。

要解读一个人的大约 30 亿碱基对的基因组的成本^①目前大约是 1000 万美元。下降到了 10 年前的 1/50。但是，如果考虑到今后根据个人的遗传信息开处方的个性化医疗的进一步发展，就非常需要能够更低廉、更准确地对单个人的基因组进行分析。毋庸置疑，这将会形成远比现有的 DNA 测序仪市场大得多的新市场，要席卷

整个新市场的美国风险企业正在研究开发上面展开了激烈竞争的 DNA 测序技术。

制定出“1000 美元基因组”战略 提供总计 7000 万美元的补助金

在人类基因组测序完成后的 2003 年 5 月，美国国立卫生研究所 (NIH) 旗下的国立人体基因组研究所 (NHGRI) 已表示，将举国进行革命性的 DNA 测序技术的开发。

NHGRI 提出的短期目标是到 2008 年将现行的分析成本降低 2~3 位数，以大约

①现在的分析成本

目前世界上广泛使用的 DNA 测序仪是根据双脱氧法（也叫做桑格法，Sanger 法）确定 DNA 碱基序列的。该方法需要对 DNA 片段进行扩增并利用凝胶电泳进行分离，这是降低成本的瓶颈所在。

美国的下一代 DNA 序列技术开发战略

10 万美元基因组

概要

作为短期目标，到 2008 年序列分析成本降低 2~3 位数，达到大约 10 万美元就能够对人体基因组进行分析的目标

波及效果

为鉴定与一般性疾病相关基因所需的、对数百人到数千人的基因组的 DNA 序列进行测定成为可能

关于研究课题的具体例子

- 大幅提升 Sanger 法和 PCR 的能力、提高使用毛细管电泳系统时的效率的方法 (美国 Network Biosystems 公司)
- 珠粒基聚合酶簇 (Colony) 测序技术 (美国 Agencourt Personal Genomics 公司) 等

1000 美元基因组

概要

作为长期目标，到 2013 年将序列分析成本降低 4~5 位数，达到大约 1000 美元就能够对人体基因组进行分析的目标。该项目不仅仅是限于工程技术，还需要研究新的思路。在得到预备的数据时，可以要求扩大研究规模

波及效果

能够把对每名患者的基因组 DNA 测序作为日常诊疗的一部分，使针对每个患者的个性化医疗中的预防、诊断、治疗成为可能

关于研究课题的具体例子

- 将在微珠上克隆的 DNA 放入液滴中，反复进行 DNA 链伸展和清洗的方法 (美国 Duke 大学)
- 利用“零模式导波管 (ZMW)”技术，实时检测在聚合酶作用下每个连接到延伸的 DNA 分子中的核苷酸 (美国 Nanofluidics 公司)
- 作为读取 DNA 碱基的分子传感器，开发利用聚合酶和核苷酸的系统 (美国 VisiGen Biotechnologies 公司) 等

研究主题的详细内容可以浏览 <http://www.genome.gov/15015202>

如果能够以1000

美元的成本对一个人的基因组进行分析的话,患者的基因组序列分析也许会成为日常医疗的一部分



②热测序(Pyrosequencing)

聚合酶在催化酶促反应时生成吡咯啉酸,利用荧光素酶产生的荧光反应检测吡咯啉酸,然后根据发光强度和模式来推定DNA序列,这种方法叫做热测序。研究小组预测将来通过提高光纤反应器的集结度,能够更迅速、更低廉地测定碱基序列。

③454Life Sciences公司等的论文

Nature杂志网络版2005年7月31日“Genome Sequencing in Microfabricated High-density PicoLitre Reactors”。

④Harvard university 等的论文

Science杂志网络版2005年8月4日“Accurate multiplex Polony Sequencing of an Evolved Bacterial Genome”。

⑤太拉级测序仪

将DNA片段固定在碳素薄膜的载体上,在与轻重元素标记的碱基进行杂交反应后,利用透射型电子显微镜对序列进行分析。该装置就是利用这种方法做到每台每天能够对人体基因组进行完全分析的超高分辨能力的DNA测序仪。

10万美元的成本对人体基因组进行分析(“10万美元基因组”)。然后,作为最终目标,提出将2013年单个人的分析成本进一步降低,达到1000美元以下(“1000美元基因组”)。

根据这种思路,2004年10月NHGRI公布将提供超过3800万美元的补助金(研究补助金)。而且2005年8月又公布追加提供超过3200万美元的补助金。两笔补助金合在一起,“10万美元基因组”成立14个研究小组,“1000美元基因组”成立16个研究小组。这样,“能够对有望开发出革命性序列测定技术的项目提供广泛的支持,这非常重要。不同的方法将会产生出很多优秀的、能够相互补充的技术”。(NHGRI的项目负责人Jeffery Schloss)

研究成果论文相继发表 适用商业化的体制也非常健全

被“10万美元基因组”选中的研究小组目前为止在不断发表研究成果论文。以开发利用纳米技术的高速碱基序列测定技术为目标的美国风险企业454Life Sciences公司的研究小组就是其中之一。它正在推进热测序法[®]与使用光纤制成的皮升

(pL; 1pL=10⁻¹²L)水平的微反应器装置的开发,2005年7月末宣布[®]已经开发出能够以100倍于现在的速度对DNA碱基序列进行测定的装置。该公司已经同瑞士Roche公司就该技术的独占性经营、供给、销售权签订了合同,正式推进该技术的商品化转化工作。

在2005年8月初,美国哈佛大学(Harvard University)医学部等的研究小组公布[®]了利用普通的荧光显微镜和CCD照相机成本低廉地对基因组测序的技术报告。该测序系统的构建费用为14万美元,每个碱基的测序成本控制在此行成本的1/9左右。该技术的专利使用权由美国Agencourt Bioscience公司拥有。

NHGRI在今后5年里利用这些补助金开发的技术中会有几种能够实现商业化呢,它们商业化的前景非常好。

与美国的举国而动相比,一直致力于DNA测序仪开发的日本岛津制作所认为:“现在也在开发新型DNA测序仪,但现阶段还不能公布详情。”

从4年前开始着手开发太拉级测序仪[®]的自然科学研究机构生理学研究所(NIPS)的永山昭教授认为:“在日本,只有我们研究小组采用前所未有的全新思路对碱基序列进行分析。如果太拉级测序仪能够开发成功,除去设备等初期投资,我想大约30万日元(约合2.73万人民币)就能够完成人体基因组的序列分析,从原理上讲要优于美国。”为此他将继续奋斗。

“日本对人类基因组测序只做出了6%的贡献。而且,在对个人的基因组测序的第2轮竞争中也已经落后”(永山教授)。这样下去的话,由于个人基因组测序需求的高涨带来的新的DNA测序仪市场也很可能被“Made in USA”产品占领。[®]

(佐原加奈子)

《日经生物技术产业》©2005·日经BP社

上市生物风险投资公司的时价总额

企业价值两极分化十分明显，美国标准是主要原因吗？

投 资

译自《日经生物技术产业》

上市生物风险投资公司的股票时价总额从2004年度以后开始呈现出两极分化的态势。眉毛胡子一把抓进行评价的时代已经结束，现在企业的时价总额由企业所从事的事业内容所左右。

以上市生物风险投资公司^①的股票时价总额^②为基础计算出的“日经 BP 生物 INDEX”^③2005年9月27日的值为647.84。生物风险投资公司2003~2004年间上市浪潮的哄抬使生物 INDEX 不断暴涨，2004年4~6月期的数值一度超过1200点的水平。但是，由于2005年夏天以后Medinet、Precision system science、MediBIC、Transgenic 等公司纷纷调低公司的预期业绩，所以人们在股市方面丧失了对生物企业本身的信任，从而就导致绝大多数生物风险投资企业的股票价格一落千丈，到2004年12月时生物 INDEX 指数跌破500点，市场十分低迷（参见图1左图）。

宝生物公司的上市使市场回暖，排名靠前的公司时价总额超过500亿日元

市场回暖的分水岭是2004年12月7日宝生物公司的上市。即使是现在，宝生物公司仍然是惟一的一家时价总额超过1000亿日元的生物风险投资公司，而在宝生物公司上市之初，它的时价总额曾超过2000亿日元的水准。伴随着宝生物公司的股价上涨，其他生物风险投资公司的股价也开始恢复涨势，到2005年3月左右，生物 INDEX 已经回到650点的位置。

①上市生物风险投资公司

日经 BP 社生物中心目前将医学生物学研究所、IntechW&G、Precision Science System、Anges MG、Transgenic、MediBIC、Medinet、OncoTherapy Science、综合医科学研究所、DNA芯片研究所、SOSEI、LTT Bio Pharma、宝生物、MediciNova 公司、Effector 细胞研究所等15家公司定义为生物风险投资公司。

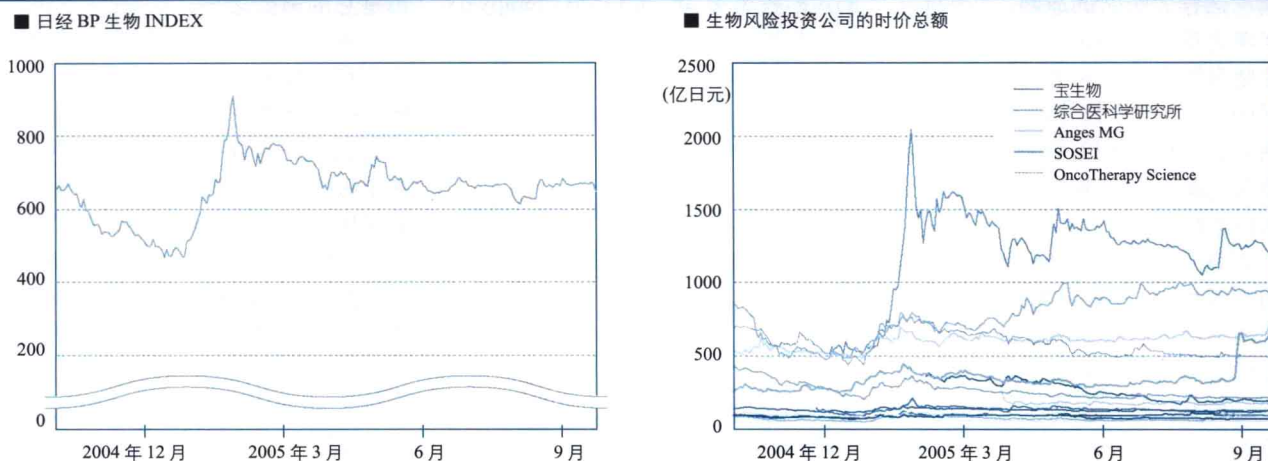
②股票时价总额

股价乘以已发行股票数所得到的值。通过股票市场的评价即可表示企业的价值。

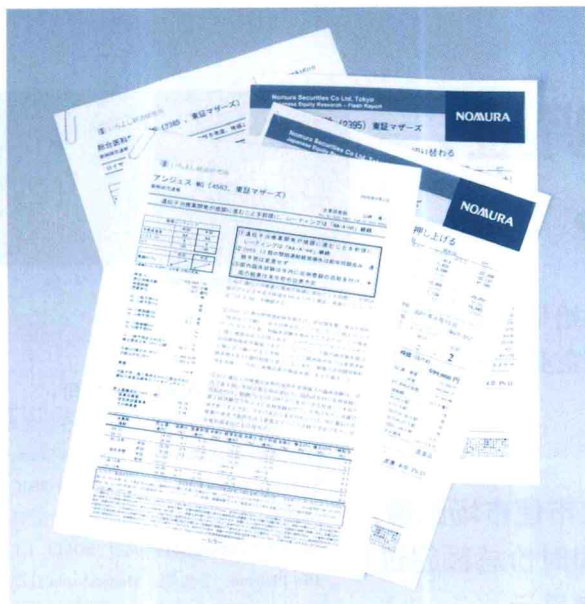
③日经 BP 生物 INDEX

以2004年4月1日上市的10家生物风险投资公司的时价总额的合计为1000点，对每天时价总额的变化转换成指数的数值。当有新的生物风险投资公司上市时，则从上市第二天开始将其列为计算对象。

图1 生物风险投资公司的时价总额的变化



从宝生物公司的股价急速上涨的2005年3月开始，日经 BP 生物 INDEX 几乎未发生变化，但是排名前5位的公司时价总额与其他公司差距十分明显



分析师往往容易忽略对那些时价总额较少的企业的分析。如果不向投资者提供充分的信息，公司股价的上涨也不会有希望

但是在这个市场回暖的过程中也发生了一些变化。原先在股价低迷的时候，各个公司的时价总额大都保持在500亿日元以下，但是现在有5家公司的时价总额保持在500亿日元到1000亿日元以上的水平，而还有10家公司的时价总额却在200亿日元以下，界线十分分明。（参见图1右图）

一吉经济研究所的主席研究员山崎清一这样分析它的原因。“2004年上半年之前，只是眉毛胡子一把抓地对生物风险投资公司进行评估，而到了2005年，则完全采用与美国同样的评估方式，即使是相同的生物风险投资公司也要由它的事业内容来确定它的时价总额。”

对比一下美国的生物风险投资公司可以发现，那些从事研究用机器的制造与销售以及提供生物信息等研究支援型的生物风险投资公司的时价总额，除了少部分例外，大多数的时价总额上限都是在100亿日元左右。如果是新药研发型的风险投资公司，

则它的时价总额可以达到300亿日元以上的市场规模。

真实反映这种发展倾向的是OncoTherapy Science和AnGes MG公司的时价总额的逆转。2004年上半年，OncoTherapy Science公司的时价总额为超过1000亿日元，而在当时，AnGes MG公司的时价总额只是700亿日元左右。之后，OncoTherapy公司

的时价总额急剧下滑，现在约为500亿日元，而AnGes公司的时价总额则与2004年持平，两家公司的时价总额发生逆转。

AnGes公司每期都出现大幅度的赤字，而OncoTherapy公司的业绩却一直保持良好的。即使如此，两家公司的时价总额却发生了逆转。这是因为“AnGes公司是典型的新药研发型的风险投资公司，而OncoTherapy公司则是提供新药研发基本技术的风险投资公司，两者的差异在这里就显现出来了。”（山崎主席研究员）

连股价下跌也预想到的 SOSEI 公司， 证券分析师的缺乏也是两极分化的 原因之一

另外，超过市场有关人士预想的是新药研发风险投资公司 SOSEI 公司收购英国 Arakis 公司时的股价变

动。SOSEI 公司通过收购 Arakis 公司，获得了包含有多个已经进入 II 期临床试验化合物的生产线（Pipeline）。而另一方面，SOSEI 公司宣布由于支付商标费用等原因，将本期的投资损失额调整至30亿日元以上，本期最大的损失额可能达到57亿日元。据市场有关人士透露，该公司的社长田村真一在发布这一消息之后不久就表示，“生物风险投资公司如果出现超过50亿日元的赤字，也许日本的投资者对此还不能接受。”可见，他对公司股价的大幅下跌是有心理准备的。但是，此后人们发现公司的股价并没有发生多大的变化。实际上，市场并没有关心公司赤字的大幅扩大，而是对公司生产线的充实作出了积极评价。

对于时价总额排名靠后的生物风险投资公司来说，已经没有股价上涨的道路可走了吗？新光证券生物组的负责人岩田俊幸表示，“并不是这些企业所从事的事业本身将来没有潜力。由于证券分析师的分析不涉及这些企业，放任其股价低迷而无人问津也是它的原因之一。”

在日本，对生物风险投资公司进行分析的股票分析师为数不多，所以他们往往就容易忽略对那些时价总额较少的企业的分析。这样企业就无法拿出报告，将必要的信息传递到投资者那里，结果就导致企业的股价更进一步下跌，从而陷入一种恶性循环之中。该负责人岩田指出，“生物风险投资公司的经营环境有时会发生很大的改变。有时候以某件事为契机，人们往往容易对它的评价发生很大的变化。”

（河野修己）

《日经生物技术产业》©2005 · 日经 BP 社

表现出巨大影响力的功能性 RNA 期待出现新的“组”

基础研究

译自《日经生物技术产业》

现在已经知道，基因组的 70% 转录为 RNA，其半数以上为 ncRNA。为适应这种理论框架的变化，现已开始探索新的研究方法。

基因组约 70% 的区域转录为 RNA，其半数以上是不编码蛋白质的非编码 RNA (non coding RNA, ncRNA)。根据理化学研究所基因组科学综合研究中心 (GSC) 基因结构、功能研究小组等参与的“FANTOM”^① 协会在 2005 年 9 月 2 日出版的 Science 杂志上发表的研究成果，生物研究人员认为 RNA 在世界范围内的影响即将成为现实。

根据国际人类基因组协会 2004 年 10 月发表的结果，编码蛋白质的区域仅占基

因组的 2% 左右。此外，由 FANTOM 对老鼠 cDNA^② 的详细分析表明，作为 RNA 编码的部分约占基因组 70% 的广泛区域。

**对功能性 RNA 存在的质疑已过去，
“70% 成对出现” 说明是功能性的**

FANTOM 研究的核心人员、理研 GSC 的项目负责人林崎良英对于一系列发现可能引起理论框架的变化，打了以下比

① FANTOM

以理论研究 GSC 为中心组成的国际联合研究协会的简称。主要致力于海量分析哺乳动物（老鼠）遗传基因的功能。

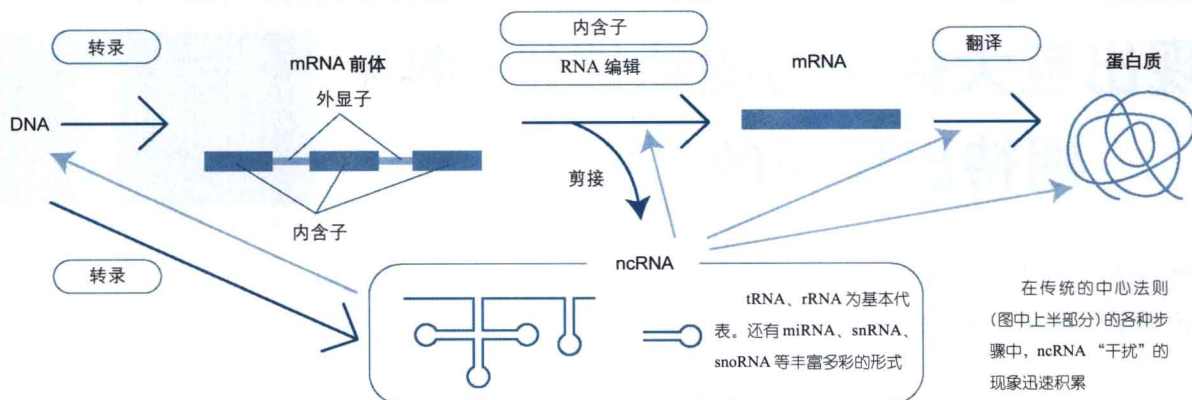
② cDNA

使用反转录酶等将 RNA 制成模板的 DNA。



对于未曾预料的 ncRNA 的功能，理研称之为“RNA 大陆”，这片未曾开发的大陆或许埋藏着大量的宝藏！

图1 ncRNA 的多种功能



③ Transcribe syonaru unit (TU)

将传统遗传基因定义扩大到ncRNA转录源领域的定义。指在基因组DNA上位于同一键，重复1个碱基以上的转录产物(RNA)集团化的领域。

④ mRNA 样 ncRNA

帽和聚腺苷酸尾等，具有与mRNA极其类似结构的ncRNA。

喻：“此前的基因组给人们的印象是沙漠中零零星星的绿洲，而事实上大多数区域就好像是高楼林立的大城市。”

根据FANTOM此次报告，在老鼠基因组中，被转录成RNA的区域(转录单元，TU[®])为44147处。其中，23218处(占53%)是转录为ncRNA的区域。之前人们认为ncRNA的数量不过数百种，与此次结果相差两位数，给人以冲击。2002年由FANTOM发表的报告已表明ncRNA以10⁴的数量级存在。

林崎负责人指出，“ncRNA数量增加了可以说是自己的上次报告的延伸。最主要的是，以前被认为是基因区域以外的部分，转录出大量的RNA。”

在2002年发表上述言论后，有反驳意见认为，即使在mRNA以外还有大量的RNA，也不过是在mRNA的转录过程中产生的废物。

Science杂志于2005年9月2日还刊登了FANTOM的另一篇论文，指出基因组上的两条链作为RNA转录区域，即有义/反义的RNA配对发现了31442个。

双链RNA引起的RNAi(RNA干扰)被人们所广泛认可，作为实验方法也逐步成熟。因为研究表明生物体内可能存在大量的天然的双链RNA，所以，这使人们必然想起RNA在生物体内发挥着应有的功能。

在证明以上情况的证据不断出现的

同时，最近，还出现了许多报告称发现了ncRNA功能。针对之前出现的反方言论，林崎负责人认为“结果是确定的”。因为在“DNA-RNA-蛋白质”这一中心法则的流程中，存在着进行各种“干扰”的ncRNA这一邻国，而这已成为众所周知的东西。

功能性RNA的数量如何？ miRNA仅为ncRNA的极少一部分

ncRNA引起人们关注是因为其不被翻译为蛋白质，人们推测它本身是所谓的功能性RNA发挥着某种功能。其主要代表为教科书中介绍的rRNA和tRNA。但有报告认为，除此之外，还存在多种功能性RNA，而且作用位点也迥然不同(参见图1)。

虽然ncRNA的种类比较多，但其中功能性RNA到底有多少，还是个未知数。而研究对象越来越普及的是miRNA(微RNA)，是被Dicer酶切割成的22个碱基的ncRNA的总称，据说现在有800种以上。现已陆续登录到“Sanger miRNA Registry”公众数据库中，如后面所述，分析用的试剂盒也开始商品化生产。

但miRNA也不过是ncRNA的一部分。据产业技术综合研究所等的人类全长cDNA研究推测，mRNA样ncRNA[®]为



理研GSC的林崎良英项目负责人。“对ncRNA大量存在的讨论应该停止了”