

Title	ゲノム情報解析技術革新と新市場創造に対する開発コンセプトの役割
Author(s)	岡野, 康弘; 高山, 誠
Citation	年次学術大会講演要旨集, 28: 371-374
Issue Date	2013-11-02
Type	Conference Paper
Text version	publisher
URL	http://hdl.handle.net/10119/11737
Rights	本著作物は研究・技術計画学会の許可のもとに掲載するものです。This material is posted here with permission of the Japan Society for Science Policy and Research Management.
Description	一般講演要旨

○岡野 康弘, 高山 誠 (新潟大学)

1. はじめに

近年, 生物のもつ全遺伝情報の集まりであるゲノム解析技術は飛躍的に進歩した。遺伝情報自体を記録しているのはデオキシリボ核酸 (DNA) と呼ばれる化学物質である。ヒトの場合, ゲノムを構成する DNA 中には文字情報にして 30 億文字分, つまり 30 億塩基分の情報が含まれている。このヒトゲノムの全配列を解読する「ヒトゲノム計画」が提唱されたのは 1986 年のことであったが, 当時のゲノム解析技術ではプロジェクト終了までに 1,500 年を要すると見積もられた。しかし実際には, 1990 年に開始された ヒトゲノム計画は 2003 年に正式に国際プロジェクトの終了が宣言された。このゲノム解析技術の革新をもたらしたのは, ゲノム情報を解読するシーケンサーの急速な能力向上があったからである。

筆者らは, ヒトゲノム計画が開始された 1990 年以降, ゲノム情報の解析技術は「10 年間で 1,000 倍の能力向上」に, 解読費用は「10 年間で 1/1,000 にコストダウン」してきた事実を報告した [1]。また, 高山は, バイオ産業, ナノテク産業及び ICT などのハイテク産業において, 新たな市場参入企業が従来の主要製品・主要技術に対して機能延長や性能改良といった直接競合ではなく, 間接競合を採ってきた場合に新市場創造が起こってきたこと [2], さらに製薬業界においても降圧剤市場で同様の結果が見出されたことを明らかにした [3]。先のゲノム情報解析に革新をもたらしたシーケンサーにおいても間接競合による開発コンセプトによって, これまでに従来の製品と全く原理の異なる製品の登場があり, その新しい開発コンセプトによるシーケンサーは, 次世代シーケンサーとして分類されている [4]。シーケンサー市場においても, 間接競合を採用した開発コンセプトによって上市された製品は新市場を創造し, それまでのシーケンサーを淘汰してきた事実が認められる [5]。

R.M.Grant [6] は, 戦略を市場と競合相手との相互関係における企業の適切なポジショニングを選択することと定義した。この定義に従えば, 既に市場シェアで優位を獲得している企業と, 市

場への新規参入企業では選択する戦略が異なるべきである。さらに, ゲノム情報解析技術を誕生させた生物工学は, 他の科学技術と比較しても急速な発展を遂げており, 間接競合による新市場創造までの時間も短いと考えられる。本研究では, 急速な発展を遂げつつあるゲノム情報解析技術と, 同じ解析技術でも相対的に技術発展の速度が遅いガスクロマトグラフの技術発展とを比較し, 間接競合による新市場創造型の新製品開発コンセプトの重要性と, その開発コンセプトの醸成を阻害する要因について考察する。

2. シーケンサー進化とメーカー市場地位の盛衰

2. 1 第 1 世代シーケンサー出現まで

ゲノム情報解析を担うシーケンサーはその技術進化の過程から, 初期の手動分析～第 1 世代, 次世代型と呼ばれる第 2 世代～第 4 世代に分類される [4]。DNA 中に保存されている塩基配列を解読する技術は, 1975 年の「サンガー法 (ジデオキ法)」発表以降 進歩してきた。

初期の手動分析は, サンガー法によって生じた様々な分子量の DNA 断片を電気泳動により分離するために, 平板上の高分子ゲルを用いるスラブ式と呼ばれる方式であった。一度の分析で解読できるのは数百塩基であり, 最終的に DNA 断片が形成するバンドを目視で確認して記録していく手法で, 塩基配列の解読能力は 1,000 塩基/day 程度 [7] であった。さらに, ゲルは均一な速度で DNA が電気泳動されるように調製する必要がある, 分離されたバンドを目視で確認し塩基配列を決定するための作業と共に属人的なスキルに頼る要因が大きく, 当時のゲノム情報解析の技術はこの属人的スキルを上げることによって左右されていた時代が続いた。

この手動分析を自動化し, さらに分解能の高いキャピラリー式を採用したのが第 1 世代シーケンサーで, 順次電気泳動で分離した DNA 断片の末端塩基をレーザー光線による蛍光で連続解析するシースフロー技術をもつ日立との技術提携によって上市したのは米国 Applied Biosystems (ABI 社) であった。この時点で, スラブ式ゲル

調製法及び、より大きなゲルの採用と高い電圧による電気泳動の温度管理といった直接競合による競争に終止符が打たれることとなった。時は、ヒトゲノム計画の進行が加速していた時期であり、同社がそれまでに市場に送り出していたスラブ式シーケンサーABI377や他社スラブ式シーケンサーを新しいキャピラリー式シーケンサーであるABI3700が駆逐していき新市場創造がなされつつあった。最終的に、ヒト22番染色体解読国際コンソーシアムの実施施設で採用され、解読貢献度はABI社が90%を占めるに至る[8]。(Table 1)

Table 1 ヒト22番染色体解読を終了させた4機関のABI製品設置台数
(出所：BIOBEAT[8]より作成)

LABORATORY	ABI377	ABI3700
Sanger Centre	136	100
University of Oklahoma	9	5
Keio Univ. School of Medicine	7	1
Washington University in St. Louis, GSC	80	40

2. 2 第2世代シーケンサー出現まで

日立との技術提携により第1世代シーケンサーの新市場を築いたABI社であったが、次の間接競合による開発コンセプトで第2世代シーケンサーを上市したIllumina社にその市場地位を奪われることになる。第2世代シーケンサー市場は、超並列シーケンサーという間接競合による新市場創造によって誕生した。高分子ゲルの代わりに細いガラス管内を使用しDNAの連続的な電気泳動で塩基配列を決定できる第1世代のシーケンサーは優れたものであったが、超並列されたDNAについて同時に塩基配列を決定できる第2世代のシーケンサーは解析能力が飛躍的に向上し、短時間で新市場を創造した。ゲノム解析研究の世界的データベース「Survey of Read Archives」の登録データは、第2世代シーケンサー活躍期である2012年7月18日現在、研究テーマ別で実に57%がIllumina社のシーケンサーであり[9]、間接競合による新市場の創造が起こり、業界の勢力図は大きく変化したことを物語っている。

2. 3 第3世代シーケンサー出現以降

さらなる間接競合での製品開発によって、2011年4月にPacific Biosciences社のPacBio RSが第3世代のシーケンサーとして発表[10]された。1分子リアルタイム・シーケンシングを原理とするもので、従来のDNA合成により得られた様々な

分子量の断片化DNA試料を大量に順次解析するという従来手法に代わり、DNA1分子について合成をしつつ塩基配列を同時に決定していくことで大量の断片化されたゲノム情報をつなぎ合わせて全体像を把握することを不要にする間接競合が採用された。しかし、この第3世代シーケンサーによる新市場の創造は起こらなかった。解析時間は短い、一回の出力量が比較的小さく塩基配列の決定精度も第2、第4世代シーケンサーに比べてエラーが多い[4]ことが原因と考えられる。

2012年にLife Technologies社から上市された「Ion Proton Systems」は、1分子DNAについて順次塩基の決定を行っていくことで断片化された解析データの統合が不要なことに加え、検出原理も光学検出から水素イオン検出に変わったことでDNA増幅の工程を省略することを可能にするという間接競合が採用された第4世代シーケンサーである。同社ウェブサイト[11]によれば、第4世代の特徴であるBenchtop(実験台の上)型シーケンサー市場の60%を占めており、新市場が創造されつつあると考えられる。

3. 技術発展の速度が緩やかな市場との比較

Table 2に、ガスクロマトグラフィの技術発展の歴史と島津製作所の新製品の概略を示した。同じ解析技術であっても、ガスクロマトグラフにおいては比較的技術発展の速度は遅いと考えられる。それは、分析機器であるガスクロマトグラフィの製品開発の中心が新しい検出器開発に向けられてきたことから判断できる。これまでのガスクロマトグラフィの製品開発は、より特異性の高い検出器、より高感度の検出器に着眼されてきた。分解能を向上させるキャピラリーカラム(Golayカラム)や、ガラスキャピラリーカラムなどの分析成分の分離技術の開発も行われてきたが、前者はカラム負荷量が小さく微量成分の検出に不向きであったこと、後者は折れやすいなどの短所があった。そのため、キャピラリーカラムの普及には柔軟性があり内面が不活性な材質であるフューズドシリカキャピラリーカラムの登場を待たなくてはならなかった。この間に各メーカーによる、より柔軟で不活性なキャピラリーカラムの開発競争が起こり、国産のフューズドシリカキャピラリーカラムも出現する。結果、競争は直接競合によるものに変化した。その後のガスクロマトグラフィの新製品開発競争も、オートサンプラーやマイコン制御による自動分析、流量計や圧力センサーによる電子式フローコントローラーの採用といった直接競合によるものを中心となってきた[12]。事実、この間に各メーカーの競争が続いてきたにも関わらず島津製作所は新製

Table 2 ガスクロマトグラフィの技術発展と島津製作所の新製品の歴史

(出所：我が国におけるガスクロマトグラフィの歴史 を加工[12])

年	ガスクロマトグラフィの発展（海外）	島津製作所新製品	検出器
1952	気-液クロマトグラフィによる定価脂肪酸分離量（A.T.James & A.J.P.Martin）		
1954	ガスクロマトグラフィの原型（N.H.Ray）		熱伝導セル
1955	米国 市販のガスクロマトグラフィ		熱伝導検出器（サーミスター）
1957		国産第1号汎用市販品 GC-1A	熱伝導検出器（TCD）
1958	好感度検出器登場		アルゴンイオン化検出器（AID） 水素炎イオン化検出器（FID）
1959	キャピラリーカラム（Golayカラム）式登場	FID採用製品	水素炎イオン化検出器（FID）
1960-	選択性検出器登場		電子捕獲検出器（ECD） 熱イオン化検出器（AID）
1964		ECD採用製品	電子捕獲検出器（ECD）
1965		FTD採用製品	フレイムサーモミック検出器（FTD）
1970-	ガラスキャピラリーカラム登場		
1971		FPD採用製品	炎光光度検出器（FPD）
1979	フューズドシリカキャピラリーカラム登場（柔軟性で折れにくく、内面が不活性）		
1981		PID採用製品	光イオン化検出器（PID）
1985		SID採用製品	表面電離検出器（SID）

Table 3 シーケンサー開発に起きた間接競合とその阻害要因

	第1世代シーケンサー	第2世代シーケンサー	第3世代シーケンサー	第4世代シーケンサー
原理・特徴	サンガー法を用いたキャピラリー式	逐次DNA合成・光検出法を用いた超並列シーケンシング	1分子リアルタイム・シーケンシング	光学的検出器によらない超並列型シーケンサー
開発の着眼点	キャピラリー中を順次電気泳動し連続分析	分析試料を平面上で超並列的に処理	DNA1分子を複製しつつ同時に配列決定	従来の光学的検出によらない超並列処理 DNA構成塩基を直接分析
登場年	1998	2011	2011	2013
競合的市場地位	間接競合	間接競合	間接競合	間接競合
間接競合による開発を阻害してきた要因	従来のスラブ式ゲルでの研究蓄積からの思い込み（ゲル作成の職人的スキル、解析精度の限界）	新市場創造でキャピラリー式製品の普及と直接競合による新製品開発に翻弄	高速解析処理概念の変更（超並列同時処理 → 1分子DNA末端からの順次処理）	解析原理の根本的変更（DNA合成による解析 → DNA合成不要） 検出方法の概念変更（光学的検出 → 電流変化の直接検出）
解析のためのDNA処理	DNA合成	DNA合成	DNA合成	DNA合成不要
配列決定スループット	0.05～0.2 Mb/run	1～50 Gb/day	45～60 Mb/run (hr)	> 100Mb/run (hr) (Ion Torrent Systems)
ヒトゲノム配列決定に要する時間	8.9年（1998年） 88日（2001年）	38日（2006年） 10日（2007年）	2.1日	1.3日
機器価格	7億円 (ABI 3700)	1,500万～1億円	695,000ドル (Pac Bio.)	3,400万円 (Ion Proton)
主要製品	ABI 3700 (Applied Biosystems社)	Ga II x, HiSeq, MiSeq (Illumina社)	PacBio RS (Pacific Biosciences社)	Ion PGM, Ion Proton (Life Technologies社)
新市場創造	○	○	×	可能性あり

品を上市し続け、シーケンサー開発の歴史に見るような新市場創造による勝者の入れ替えは起こってこなかった。ガスクロマトグラフィ開発の歴史は、ゲノム解析技術のためのシーケンサー開発の歴史に比べて長く、ドラスティックな要素技術

の開発が起こってこなかった。そのため、シーケンサーメーカー間に生じたような短期間での間接競合による勝者の入れ替えが起こらなかった。

4. まとめ

比較的技術発展の速度が遅い業界に比べ、ゲノ

ム情報解析技術は中核となる技術の発展が速い業界にあり、間接競合により誕生する次の新市場創造までの時間が短い。そのため、間接競合する新製品開発コンセプトの重要性が高い。

しかしながら、ゲノム情報解析技術の革新をもたらす間接競合する新製品開発コンセプトを全ての企業が採用してきたわけではない。これまでゲノム情報解析革新に貢献してきたシーケンサーの開発に起きた間接競合と、その阻害要因をTable 3にまとめた。ABI社の第1世代のキャピラリー式シーケンサーの登場には、それまでの平板上のスラブ式ゲルからキャピラリー式への変化と、日立との技術提携によってシースフロー法が採用される必要があった。これにより、ABI社は新市場創造を成し遂げるに至る。このシーケンサー開発において間接競合の開発コンセプトの阻害要因としてはたらいっていたのは、シースフロー技術の獲得のみならず、従来のスラブ式シーケンサーでの研究実績の蓄積からくる固定観念(ゲル調製には個人的スキルが重要という常識とスラブ式ゲルの分解能の限界)が挙げられる。次いで、勝者であったABI社が自社製品の市場での急速拡大に迫られ、さらにはその市場内での直接競合による新製品開発に注力している間に、第2世代シーケンサーを上市した Illumina 社が新市場を創造し新たな勝者となった。第1世代のシーケンサーが開発されてきてから、ゲノム情報解析の手法として一貫して常識とされてきた DNA 合成を不要にしたのは新興勢力の Life Technologies 社であった。この場合もこれまでの勝者は、自らの成功の土台となった常識を捨て去ることができなかった。

急速な発展を遂げている業界では、次の間接競合による開発までの期間が短く、そのマネジメントの重要性は大きい。しかし、その間接競合による開発コンセプトの方向性は不明瞭であり、資源を集中投資させるにはハイリスクである。また、C.M.Christensen[13]が指摘するように、組織が価値を生み出すメカニズムそのものが、本質的に変化を拒むという事実もある。このような間接競合による開発コンセプトの重要性が高い業界にあっては、成功の復讐に対する自戒と方向性不明瞭な次なる間接競合による開発を成功させるための組織の存在は重要と考えられる。その組織は、最初は規模が小さく、それまでの成功体験を知る組織とは独立した存在であることが望ましい。

【参考文献】

[1]岡野康弘ほか、ゲノム解析の進化とゲノムビジネスの創生、日本情報経営学会第66回全国大

会予稿集，119-122 (2013)

- [2]M.Takayama, Law of Success or Failure in the High Tech Driven Market -“Revenge of Success” in the Biotech, Nanotech, and ICT Industry”, Products and Services; from R&D to Final Solutions,15-36 (2010)
- [3]M.Takayama, C.Watanabe, Myth of Market Needs and Technology Seeds as a Source of Product Innovation - an analysis of Pharmaceutical New Product Development in an Anti-Hypertensive Product Innovation, Technovation, **22**, 353-362 (2002).
- [4]次世代シーケンサーの分類 (改訂版), 株式会社ジナリスウェブサイト, (http://genaport.genaris.com/GOC_sequencer_post.php?eid=00037), 2013年9月18日
- [5]岡野康弘ほか、ゲノム情報解析産業における企業の運命を決定づけた成功と失敗の法則、日本情報経営学会第67回全国大会予稿集，(2013)
- [6]R.M.Grant, Contemporary Strategy Analysis, of pharmaceutical new product Development, Blackwell Publishing, 17-18 (2005)
- [7]J.D.Watson, A.Berry, DNA, 講談社, 137-143, 214-223 (2003)
- [8]Biobeat, Applied Biosystems Online Magazine, (<http://www.appliedbiosystems.jp/website/jp/biobeat/contents.jsp?BIOCONTENTSCD=3112&TYPE=B>), 2013年8月16日
- [9]Database Center for Life Science Survey of Read Archives, DBCLS SRA, (<http://sra.dbcls.jp/?lang=en>),
- [10]PACIFIC BIOSCIENCES NEWS RELEASE, Apr 4, 2011
- [11]Life Technologies HP, (<http://www.lifetechnologies.com/jp/ja/home/about-us/news-gallery/press-releases/2013/life-technologies-bolsters-60-percent-market-share-lead-in-benchtop-sequencers-with-12-new-ion-torrent-products.html>), 2013年8月15日
- [12]斎藤寿, 我が国におけるガスクロマトグラフィの歴史、日本のGCの発展, (<http://members.jcom.home.ne.jp/i-takeda/page016.html>), 2013年9月10日
- [13]C.M.Christensen, イノベーションのジレンマ, Harvard Business School Press, 219-225 (2010)