

# 資源原産国（主に発展途上国）との公正な利益配分を実現させるために

—生物資源の利用をめぐるケース・スタディーと国際動向—

To realize the fair and equitable benefit-sharing with the countries of origin of biological resources.

—A case study and international trends relating to the utilization of biological resources —

佐藤 輝  
Akira SATO

## はじめに

生物多様性条約（Convention on Biological Diversity, 以下CBDと略す）<sup>1, 2)</sup> は1992年、国連環境計画（UNEP）のもとで採択された。CBDの目的は（1）生物の多様性の保全、（2）生物資源の持続的な利用、（3）生物資源から得られた利益を資源の原産国と利用者との間で公正かつ衡平に分配することである。特に（3）は、CBDが単なる環境保全だけでなく、産業・経済活動に対し深く関与していることを意味する。これによって、原産国に対する利益配分が国際的に位置づけられた。我が国は、1993年に本条約を批准しているが、米国は現在も批准していない。締結国は、188カ国である（2004年12月時点）<sup>1)</sup>。

本条約の発効（1993年12月）以前には、資源利用者は熱帯地域等の生物資源に自由にアクセスして、新薬の探索等のために資源を利用していた。現在でも、我が国のような資源利用者側では、生物資源の供給源として、熱帯地域に対する期待が高まっている。たとえば、藤沢薬品工業は2000年からマレーシアで新薬探索を開始し、グラクソ・スミスクライン社はシンガポールで微生物培養

抽出物からの新薬探索をおこなっていた<sup>3)</sup>。この背景には、生物資源から商品化された医薬品が、莫大な利益を企業もたらしたケースが数多く存在する<sup>4)</sup>。熱帯地域由来ではないが、微生物の代謝物もたらした医薬品として、最近では三共が開発した高脂血症薬（コレステロール低下剤）のメバロチン、藤沢薬品工業の免疫抑制剤プログラフは、日本企業のヒット商品として有名である。2003年の売上額は、メバロチンで47.5億ドル、プログラフで9.8億ドルにのぼる<sup>5)</sup>。それぞれの物質は、微生物の糸状菌（いわゆるカビ）*Penicillium citrinum*、および放線菌 *Streptomyces tsukubaensis* から発見された。

CBD第15条1項には、原産国が自国内の天然資源に対して、主権的権利を有することが明記されている。原産国側は、生物資源や伝統的知識の流出を強く懸念しており、本条約に加えて、国内法による規制がおこなわれている（表1）。フィリピンの大統領令247号やアンデス条約加盟国（ボリビア、コロンビア、エクアドル、ペルー、ベネズエラ）では、生物資源アクセスに対して厳しい法的規制を設けている<sup>6)</sup>。すでに伝統的生薬の利用に関して、インドネシアでは裁判も起こっている。CBDや国内法を遵守せずに、原産国の生物資源や伝統的知識に関して無断で特許を出願することは、生物資源の略奪行為「バイオパイラシー（Bio-piracy）」と呼ばれ、原産国や国際的NGOから強く非難されることになる。日本の特に製薬企業はこれを理解して慎重になっている。

したがってCBD発効以前のように、生物資源を我が国に自由に移動させることはできない状況である。一方、国際ルールとして、原産国と利用者間の緊密な話し合いを奨励するボン・ガイドライン<sup>7,8)</sup>（表1）がCBDの締約国会議COP 6（The Sixth Session of the Conference of the Parties、オランダのハーグで2002年4月7日～19日開催）において採択されたものの、これに法的な拘束力はない。ボン・ガイドラインはあくまで生物資源利用の際の手順を

表1. 生物資源アクセスに対する各国の国内法および地域協定等

国内法	フィリピン（大統領令247号、1995、世界初） コスタリカ（第7788生物多様性法、1998） ブラジル（第2186-16暫定法案、2001） インド（生物多様性法条例、2002） パナマ、ペルー、タイ、マレーシア、 オーストラリア、サモア等も検討中
地域協定	アンデス条約加盟国（第391号決議、1996） アフリカ共同体（アフリカ共同体モデル法、1998） ASEAN（遺伝資源アクセスフレームワーク協定案、2000） 太平洋諸国（遺伝資源アクセスガイドライン、2000）
国際ルール	世界食糧機関（FAO）の国際条約（2001） ボン・ガイドライン（2002）

林（2003）<sup>47)</sup> に著者が加筆して作表。

例示しているにすぎない。

このような流れのなか、資源原産国側との協力・信頼関係を築きながら、双方の合意のもとで生物資源の利用を進めることが不可欠となっている。著者らは、バイオインダストリー協会（JBA）と産業技術総合研究所（AIST）とのプロジェクト研究体に所属し、2000年10月～2002年3月の約1年半、インドネシアの技術評価応用庁（BPPT）との共同研究をおこなった<sup>9)</sup>（図1）。本研究の主要な目的は、ダイオキシン分解性キノコの探索、およびシロアリ腸内の放線菌の分離であった。

本稿の第1部では、まず、この事例をもとにCBDを遵守した生

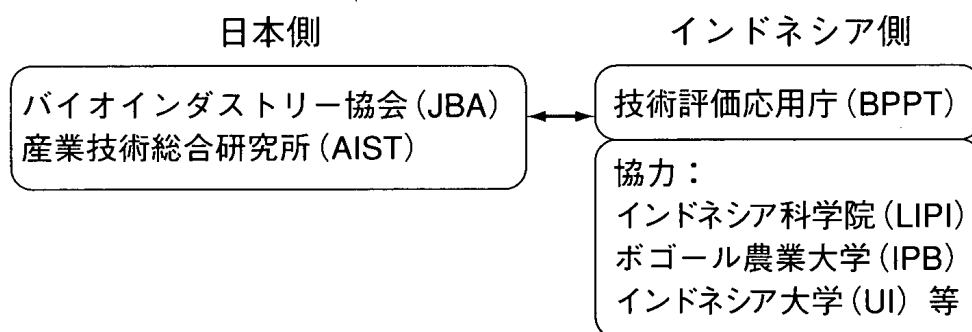


図1. 生物多様性条約を遵守した生物資源アクセスにおける日本とインドネシアとの共同研究体制（2000年10月～2002年3月）

物資源アクセスの現状について紹介する。すなわちJBAとBPPTとの間で、幾つかの契約を交わしながら共同研究を進めた。契約内容を、確実に実際の研究に反映させながら、相互の信頼関係を構築した。多くの資源原産国では、生物資源アクセスの際の受け入れ機関や手順が明確になっていないため、ここで紹介するケースが、関連する研究者にとって今後の参考になれば幸甚である。

つぎに、第2部では調査現場の情報として、著者らが訪れた場所を中心に、インドネシア各地における生物資源の採取地について現状をまとめた。インドネシアでは、天然の熱帯林の減少が著しく<sup>10)</sup>、生物資源の豊富な天然林は、もはや自然保護区などに限られている。したがって、私たちのアクセスが可能で、かつ天然の植生が残る地域を中心に状況を述べた。なお、熱帯病の代表格であるマラリアに関する対策の情報や注意事項についても触れる。さらに、自然界から微生物を分離する研究開発について、著者らの実験をもとに概要を紹介する。ここでは、植物内に共生する糸状菌、昆虫腸内に存在する放線菌、および土壤中の成長の遅い糸状菌に焦点をあてる。これらは、いずれも新たな創薬の探索源として有望であると考えられる。

最後に第3部では、生物資源アクセスに関する最新の国際動向を検証する。まず、国際的に問題視されているバイオパイラシーの事例を紹介する。これに対して、原産国への利益の公正な分配を実現させるための枠組みを検討し、今後の方向性を考察した。この枠組みのキーポイントは「原産地表示」であると著者らは確信している。生物資源の原産地を特許に明記することによって、商品化した際の利益の一部が確実に原産地へ配分されることが保障されるであろう。

## 第1部 生物多様性条約下でのインドネシアとの共同研究事例

### 1-1. ダイオキシシン分解性キノコの探索

白色腐朽菌は、木材の難分解成分リグニンを分解できることが知られている。このキノコの一つが、ダイオキシンを分解することが報告<sup>11)</sup>されて以来、いくつかの白色腐朽菌による環境浄化の試みが世界中で続けられている。著者らは、2塩素体のダイオキシンを分解する白色腐朽菌を日本国内から見いだした<sup>12,13)</sup>。同様の選抜手法を用いて、インドネシアにおいてもダイオキシン分解性キノコを探索した<sup>14)</sup>。まず、原産国への技術移転の促進（CBD第16条で規定）および事前の説明と合意（同15条5項）に留意し、JBAとBPPT間で、最初にMOU（Memorandum of Understanding、覚書）を締結した。本研究における「MOU締結」から「日本への菌株の移動」までの流れを図2に示した。

インドネシアBPPTの研究者も調査に同行し、ジャワ島、カリマンタン島、スマトラ島、スラウェシ島、バリ島、ロンボク島の各地からキノコを採取した。首都ジャカルタ近郊の都市スルポンにあるBPPTバイオテックセンターにサンプルを持ち帰り、キノコのリグニン分解活性の有無を調べた（図3）。キノコの切片を、特殊な色素が入った寒天培地に植えて、室温で数日間培養した。このキノコがリグニン分解酵素を有していれば、菌糸の成長にともなって色素の脱色が認められるという原理である。このような活性測定を現地で行うことは、CBDの条約内容（第16条）として規定されている「技術移転の促進」につながり、

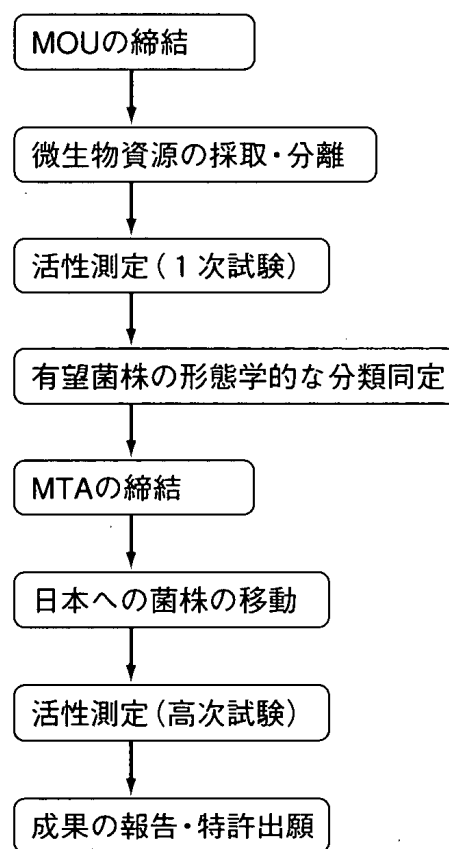
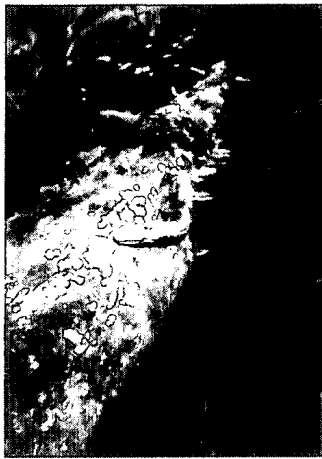


図2. 海外微生物資源アクセスの一例



白色腐朽菌の採取 ➡ 活性測定（色素の脱色） ➡ 菌を梱包し日本へ移動

図3. ダイオキシン分解性キノコの探索（著者撮影）

インドネシアからの強い要請があった。この測定方法の原理や文献をインドネシア側の研究員と共有し、実験準備から活性評価までを一緒におこなった。この段階で、採取した合計379サンプルから、54菌株を選抜した。

次に、日本でさらに高次の試験をおこなうことになった。菌株の移動に関しては、同意書MTA（Material Transfer Agreement、素材移動合意書）を結ぶ必要性があった（図2）。移動に際しては、菌株の特徴づけ（分類同定）と使用目的を明確にすることを、インドネシアから強く要請された。これは、移動後の不透明な資源の流れを防止するためのものである。このようにして原産国は、CBDが規定する公正かつ衡平な利益配分の前提となる資源を担保しようとしている。

培養したキノコを試験管に2本用意し、1本をインドネシアに残し、もう片方を日本に移動させた。対象菌株については、採取地、分離者などと共に、わかるレベルまでの分類学的記述を明記したリストを作成した。試験管中で培養されたキノコは、インドネシア科学院（LIPI）の糸状菌研究室に同定を依頼した。ちなみに同定の価格は1,000円程度（2001年の交換レート）で、日本国内に比

べ非常に安価であった。

日本に持ち込んだキノコについては、植物防疫管理上（輸入禁止品のため、事前に植物防疫所に輸入許可申請書を提出して、農林水産大臣の許可を得ておく）、保管から試験までをAISTの特定研究室でおこなった。キノコによる2塩素体ダイオキシンの減少能をガスクロマトグラフィー質量分析装置で精密に測定するとともに、有望菌株については分子遺伝学的な手法を用いて同定を試みた。技術移転の一環として、インドネシアBPPTから2名の研究員を招き、2週間、これらの最新の測定法について研究する機会をもうけた。いくつかの菌株で、ダイオキシンの有意な減少が認められた。なかでも東カリマンタン州の森林から採取した菌株番号BB10SとBS13に有意なダイオキシン減少能が認められた<sup>12)</sup>。この成果を、BPPT研究員らとの共著という形で学術論文にまとめた。

本共同研究では、ダイオキシン減少活性において日本の菌株よりも優位性がそれほど認められなかったため、特許の出願には至らなかった。しかしながら、今後、新薬の開発等についても同様の手順で資源原産国との協力体制をつくることが可能であろう。新薬開発には10年以上かかるため、双方にとって有益で継続性の高い関係が必要となる。つまり、CBDのもとでは、原産国と利用者との間の良好な関係がなければ、新薬開発が難しいと考えられる。

## 1-2. シロアリ腸内放線菌の分離

放線菌は、創薬のためのリード化合物を生産する微生物として、産業上、重要な位置を占める。代表例としてのマクロライド系の抗生物質は、現在、多くの医薬品に応用されている。

渡辺らは、放線菌の新規な分離源として、シロアリ腸内を見いだした<sup>15)</sup>。日本には約20種のシロアリが生息しているが、インドネシアで、その数は200種以上とも言われており、インドネシアにおけるシロアリ腸内放線菌の分離を試みることにした。

シロアリは巣ごと採取し、現地の研究室に持ち帰った。シロアリは、同定用に数個体をエタノール漬け標本として確保した。ちなみに、この同定には、兵隊アリの形態が非常に重要なので、働きアリよりも数が少ない兵隊アリ数個体を必ず標本に入れた。シロアリの腸内放線菌の分離操作をおこなうためには、別の個体から腸を摘出した（図4）。一定量の腸をすりつぶし、専用の培地に塗布して、28℃で1~2週間培養した<sup>15)</sup>。

分離した放線菌については、技術移転の意味で、現地で培養抽出液を調製して、抗菌活性と抗真菌活性を測定した。これらの活性データは、創薬探索のための基礎情報となり、本測定法のノウハウを得ることはインドネシアにとって大変有益である。

シロアリの同定は、ボゴール農業大学（IPB）に依頼した。日本には数種しか生息していない高等シロアリが、インドネシアには多種類存在する。実際に著者らは、*Coptotermes*属や*Schedorhinotermes*属等の下等シロアリ、および*Microtermes*属、*Odontotermes*属、*Macrotermes*属、*Nasutitermes*属等の多くの高等シロアリを採取できた。短期の調査ではあったものの、日本とは異なる多様な種のシロアリを採取できたので、結果的に腸内放線菌の種類も多様であった。

これらの放線菌については、現在、インドネシアBPPT所内に



シロアリの採取 → シロアリ腸管の摘出 → 培地上での放線菌

図4. シロアリ腸内放線菌の分離（著者撮影）



保存されており、今後、新薬開発のための生理活性を試験することになるであろう。渡辺らの研究によると（未発表）、日本のシロアリから分離した放線菌の培養液について、抗菌および抗真菌活性を調べたところ、特異的な性質を示す物質が存在することを確認した。ただ、当時の分離菌株の数は少なかったため、有用な生理活性物質の探索のためには、さらに数多くの菌株を保存整備する必要があると考えられた。

## 第2部 新たな微生物資源の開拓

### 2-1. インドネシア各島の生物資源

インドネシアは東西の距離が世界一長い国であり、植物、動物、微生物を合わせた生物多様性において世界第2位<sup>3)</sup>である。また国土は17,000以上の島からなり、固有の動植物が生息する島も多数ある。したがって、生物の採取地として非常に興味深い。

多様な種類のキノコおよびシロアリを採取するためには、自然保護区などの森林での調査が不可欠であった。また今後、新薬開発のための微生物を収集する際にも、主に森林土壌から微生物を分離することになる。著者らの現地調査とBPPT研究員の情報を参考にして、アクセス可能で、天然の植生が多く残る地域を以下にまとめた。インドネシアは全域にわたり熱帯であり、一年がおおむね雨季と乾季に分かれる。なおインドネシア西部のイリアン・ジャヤ (Irian Jaya) については、天然林が多く存在するものの、マラリアの危険性が高いため今回は調査には行かなかった。

インドネシアの地図を図5に示したので、以下の各島の記述とともに参照していただきたい。

#### 2-1-1. ジャワ島

ジャワ島西部には自然保護区のウジュンクロン (Ujungklon) 国立公園、ハリムン (Halimun) 山 (標高1,929 m) 国立公園など

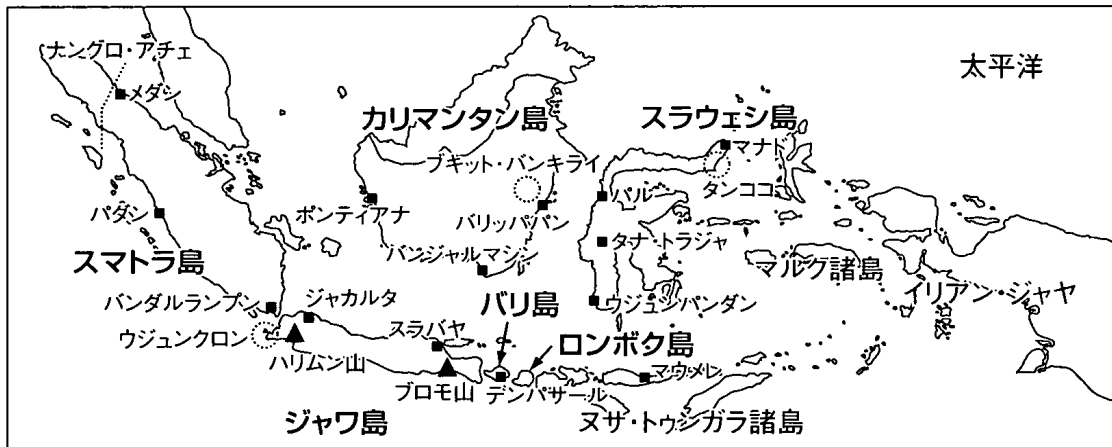


図5. インドネシア全図

がサンプリング地としてあげられる。ウジュンクロンは貴重な野生のサイの生息が確認されており、世界自然遺産にも指定されている。ハリムン山の奥地には舗装道路はなく、自動車での移動に時間を要する。一方、島の東部には活火山のブロモ（Bromo）山（標高2,382 m）を中心に国立公園がある。首都ジャカルタやインドネシア第2の都市スラバヤのあるジャワ島は、国内で最も人口密度が高く、開発が進んでいる。天然の熱帯林は保護区以外には、ほとんど残っていないようだ。

## 2-1-2. スマトラ島

スマトラ島はインドネシアのなかでも湿潤な地域で、雨季と乾季の差が少なく年間を通して降水量が多い。スマトラ島西部の都市パダン（Padang）から内陸に入ったハラウ渓谷（Harau Canyon）では、きわめて多様なシロアリを採取できた。同定に供した7コロニーの内、3コロニーは高等シロアリ *Nasutitermes* 属の幾つかの種と認められ、4コロニーは同定できなかった。この4コロニーは、主観的ではあるものの、明らかに見た目に異なる種を含んでいた。またキノコも多く採取できた。パダンの近くパルプ（Palupuh）地域には、世界最大の花ラフレシアが生息する森林がある。高原の町ブキッティンギ（Bukittinggi）を拠点にして、豊

かな自然植生が残るマニンジャウ (Maninjau) 湖やアナイ (Anai) 保護区も調査した。

北スマトラ州の都市メダン (Medang) から近いトバ (Toba) 湖周辺にも天然植生が残っている。これに対し、島の東部は広大な湿地帯である。最南端の都市バンドルランブン (Bandarlampung) から自動車です数時間の国立公園には野生のゾウが生息する。

最北端のナングロ・アチェ州では独立闘争が激しさを増しているため、著者らの渡航は困難であると判断した。

### 2-1-3. スラウェシ島

スラウェシ島は、他の島々とは動植物相が大きく異なる。このことを意味する「ウォーレス線」が、スラウェシ島とカリマンタン島との間に走っている。この相違の要因として、2万年前にはインドネシア周辺は大スンダ大陸という一つの陸続きの土地であったが、唯一、スラウェシ島が海で隔てられていたと推定されている。

南部の都市ウジュンパンダン (Ujungpandang、別名マカッサル Makassar) の近郊の山地帯マリノ (Malino) 周辺は、自然保護区になっており、アクセスが容易なわりに自然植生が残っていた。コーヒーの生産地として世界的に有名な高原地帯タナ・トラジャ (Tana Toraja) でも森林がよく残っており、多様なキノコとシロアリを見つけることができた。ここへは、ウジュンパンダンから自動車で片道約10時間かかった。

一方、島の北部には多くの自然保護区があり、例えばタンココ (Tangkoko) 保護区、アンバン (Ambang) 山保護区、ドゥモガ・ボネ (Dumoga Bone) 国立公園などがある。これらにはマナド空港から自動車でアクセスできる。タンココ保護区には、ここにしか棲息しない世界最小の猿タルシウスが生息する。ドゥモガ・ボネ国立公園の熱帯林に生息するスラウェシ猫や多くの野鳥

はこの島の固有種である。マナド地域の土壌の色が特に黒いのが印象的であったが、火山が多く地質的に他の地域と異なるためと思われた。なお著者らの現地調査の結果では、下等シロアリの一部の種 *Coptotermes* sp. が比較的多く、高等シロアリの種類も多くない印象を受けた。

なお中央スラウェシ州の都市ポソ (Poso) およびパル (Palu) 周辺では、宗教対立をめぐる住民抗争で近年、情勢が不安定であるので、調査対象地からは外すことにした。

#### 2-1-4. カリマンタン島

東カリマンタン州は木材の生産地として有名である。東部の都市バリッパパン (Balikpapan) に空港があり、そこから自動車でアクセス可能な自然保護区ブキット・バンキライ (Bukit Bangkirai)、ブキット・スハルト (Bukit Soeharto) などが生物資源の採取地として最適である。また州都サマリнда (Samarinda) の周辺のクタイ (Kutai) 保護区やマハカム川流域も森林地帯である。

南部のバンジャルマシン (Banjarmasin) から自動車でプライハリ・マルタプラ (Pelaihari Martapura) 保護区へ足を伸ばすことも考えられる。また島の西部の都市ポンティアナック (Pontianak) 周辺にも、マンドール (Mandor) 保護区やニユ (Niyut) 山保護区等がある。なお、島の中央部には天然林が多く残されているが、マラリアの危険性が高いために調査地には選ばなかった。

#### 2-1-5. バリ島

島の西部のヌガラ (Negara) 地域において、広大なバリ西部国立公園 (Taman Nasional Bali Barat) がある。この周辺は標高1,300メートル級の山が連なる非常に乾燥した地域である。

また東部のアグン (Agung) 山 (標高3,142 m) の周辺も比較的、乾燥した地域である。湿潤な地域は唯一、中央部の山地帯 (標高

2,276 m) だけである。ウブド (Ubud) 地区のモンキー・フォレストは自然保護区として指定されているものの、野生のサルがシロアリを餌にしてしまうらしく、シロアリを見つけることは困難であった。

南部はデンパサール市 (Denpasar) を中心に観光化されている。島のいたる所に点在するヒンドゥー教寺院の周辺には小規模ながら森林が残っていた。

## 2-1-6. ロンボク島

島で唯一の山岳地帯であるリンジャニ (Rinjani) 山 (標高3,726 m) の北側は乾燥地帯、南側は多雨地帯となっている。それぞれの気候帯で異なる種類のシロアリを採取できたので、結果的に多くの種類の微生物を分離することができた。リンジャニ山の山腹には熱帯雨林が広がっており、多くの滝が存在する。徒歩で登山道に沿って調査が可能である。

ちなみにロンボク島を含めたヌサ・トゥンガラ諸島 (Nusa Tenggara) は、オーストラリア大陸の高気圧の影響によって、東へ行くほど乾燥しており、キノコやシロアリの種類や生物量は、上述してきた島々とは大きく異なると考えられた。たとえばオーストラリアでは、巨大なアリ塚を作るツカシロアリが有名である。ここは、首都ジャカルタからの航空便の数が少なく、アクセスの難しい島々である。たとえば、固有種コモドオオトカゲが生息するコモド島へは、隣のフローレス島のマウメレ (Maumere) 空港まで移動し、ここから丸一日かけて自動車とフェリーを乗り継がなければならない。またティモール島やスンバ島へは、バリ島からの国内線が週に数便しかない。ちなみに、マルク諸島では独立闘争が続いており、調査地として考慮しなかった。

## 2-2. 調査時のマラリア対策<sup>16,17,18)</sup>

熱帯の森林における調査において、最も危険な疾病の一つがマ

ラリアである。世界保健機関が毎年、出版するInternational Travel and Healthというガイドブックにマラリア流行地が示されており、3段階に感染頻度が分類されている。インドネシアの大部分は中程度の感染頻度であるが、西部のイリアン・ジャヤの感染頻度は高いとされる。著者らは、インドネシア渡航前に、マラリア研究者の田中真奈実博士から直接、マラリア対策について情報収集した。

マラリアは、蚊のハマダラカが媒介する。田中博士によると、2,000匹に1匹の確率でマラリア原虫を保有したハマダラカが存在する。マラリア原虫がヒトの赤血球に寄生し、ヒトを死に至らしめることがある。ハマダラカの幼虫は清澄な水の中で成育するため、成虫は主に山間部に生息する。したがって、私たちは森林内やその周辺で特に注意する必要がある。

対策としては、まず予防することが大切である。予防とは、蚊にさされないようにすることを意味する。以下に注意点をまとめた。

- (1) 蚊取り線香、蚊よけスプレーを利用する
- (2) 長袖、長ズボンを着用し、靴下は長めのものを履く
- (3) 夜間に肌を露出して外出しない
- (4) ホテル内でも安心せず、部屋に入ったら、まず蚊取り線香を焚く

マラリアには、4種類あり、熱帯熱マラリアが最も悪性である。短期間にマラリア原虫が増殖し、生命に関わる。他方、三日熱マラリア、四日熱マラリア、および卵型マラリアについては、致死の危険性は少ない。いずれのマラリアも数週間の潜伏期間を経て、発病する。インドネシアの熱帯熱マラリアの90%以上は抗マラリア薬クロロキンに耐性を示すため、現在のところ、有効な治療薬としては、メフロキン（商品名ラリウム、ロッシュ社製が最も良い）しかない。

もしも、マラリアに罹患してしまったら、一刻も早く専門の医療機関において適切な治療を受けなければならない。「マラリアである」と間違いなく診断されれば、抗マラリア薬の投与によって数日間で治ると田中博士は言う。海外で発病した場合には、すぐに日本へ帰ることが勧められる。なぜなら抗マラリア薬は、ヒトにとっても毒物であるため、治療中は栄養補給をしながら体力を維持することが求められるからである。海外での食事や医療では、十分な栄養を得られない可能性がある。

なお、抗マラリア薬の予防服用には、私たちは慎重にならなければならない。この理由として、副作用がきわめて強く、このリスクに対して予防作用は低いことがあげられる。また、予防薬の大量使用は、薬剤に耐性を持ったマラリア原虫を出現させ、人類がマラリアの治療薬を失ってしまうことにつながる。

マラリアに加えて、デング熱に対しても、蚊が媒介する熱帯病として注意を払う必要がある。これは死に至る危険性はあまりないものの、症状として高熱や発疹が見られる。媒介虫のネッタイシマカやヒトスジシマカの幼虫は、小さい水溜りや汚い水でも成育するため、私たちは都市部でも感染する可能性が十分にある。

### 2-3. 創薬探索のための新しい微生物資源の開拓

熱帯地域からの微生物の大規模な収集と有用生理活性の試験については、CBD発効以降停滞している。一方で、ここ数年の分子生物学や薬理学の発展はめざましく、新薬開発における有用生理活性の探索方法として、ハイスループット・スクリーニング (High Throughput Screening、以下HTSと略す) が登場した。数ヶ月間で数万サンプル以上の生理活性を評価して、新薬の可能性のある物質を絞り込む技術である。つまり、自然界から抽出・分離した多数のサンプルを短期間に試験することが可能となった。さらに、有望なサンプルが見つかった場合、サンプル内の有用物

質の特定や合成が迅速におこなわれるようになった。これらも、最新の質量分析と情報処理技術によって支えられている。そこで、新たに熱帯地域からの微生物由来のサンプルを、HTSに供試することによって、効率的に有用物質の発見につながることを期待される。

創薬探索のためには、微生物の種類を重複を避け、多様なサンプルをHTPに供試することがコストと時間をかけずに研究するためのポイントとなる。商品化されるものは数万サンプル、あるいは数十万サンプルの一つと言われている。自然界から分離する生物資源は、何も工夫しなければ、数十万も集めることは困難である。したがって、新しい試料を探したり、新たな分離方法を考案したりする必要がある。

著者らは、製薬企業からのニーズが高い放線菌と糸状菌について、まずは日本国内の試料を使って、新しい分離源と分離法の開発に取り組んだ。これまでにない分離源と分離法によって、稀少あるいは新規な微生物を多く取得できれば、新規な有用物質が見つかる可能性が高くなると考えられる。以下では、新しい分離源として、植物体と昆虫腸内について紹介する。また、新しい分離法として、成長が遅い糸状菌を土壌から取得する方法について述べる。

### 2-3-1. 植物内に共生する糸状菌

植物体内に共生する糸状菌（以下、植物内生菌という）については、抗がん剤タキソールの生産<sup>19)</sup>、抗菌と抗真菌活性<sup>20)</sup>あるいはポリケタイド類生産<sup>21)</sup>など、いくつかの研究があり、新規な生理活性物質の探索源として今後も期待できると考えられている<sup>22)</sup>。インドネシアには、多様な熱帯植物のほかにも民間伝承薬草類（現地ではJamuと呼ばれている）が知られており、植物内生菌の分離源として期待が持てる。



日本国内で植物内生菌を収集した<sup>23,24)</sup>。つまり、植物の生葉を関東地方で520サンプル、中部地方で55サンプル、沖縄で234サンプル採取し、これらのサンプルから、それぞれ378菌株、55菌株、317菌株の糸状菌を分離した。これらについて遺伝子の特異的部位の情報（28S rDNAのD1-D2領域における塩基配列<sup>25-30)</sup>）を解析した結果、関東地方の植物から分離した糸状菌のなかには、ジアポルテ目やクロサイワイタケ目の植物内生菌が多く含まれていることが推察できた。また、この遺伝子情報は、ジアポルテ目の菌株内ではほとんど同じだったのに対し、クロサイワイタケ目の*Xylaria*属では変異の度合いが高く、多様な菌株を取得できたことが明らかとなった。今後も気候帯が異なる地域の分離菌株との間で、種類や多様性を比較することが課題である。

### 2-3-2. 昆虫腸内に存在する放線菌<sup>31)</sup>

これまでに、昆虫腸内の放線菌の研究例はシロアリに限られており、シロアリ以外の昆虫に関しては、腸内微生物の研究がまったくないと言っても過言ではない。しかも腸内の微生物を単離して収集し、創薬探索に供試した例はほとんどなかったものと思われ、ここから有用物質が新たに発見される可能性が期待される。昆虫の食性は、草食、肉食、腐植食、材食、糞食など多様であり、その腸内には多様な微生物が存在すると予想される。

2004年4月までの時点で、著者らは、様々な昆虫を日本各地から約200サンプル採集した。昆虫腸内の放線菌は、暖かい地方の材食性昆虫（シロアリや材食性ゴキブリ等）から非常に効率よく分離されることが明らかとなった。腸内から分離された放線菌の数が多かった昆虫としては、シロアリ、クワガタムシ、材食性ゴキブリ、カミキリムシ、材食性の幼虫、ヤスデであった。かなり多くの種類の昆虫からはほとんど放線菌は分離されなかった。

したがって、この研究をインドネシアでおこなう際には、材食

性の昆虫に的を絞れば、効率的に多数の放線菌を採集できるものと考えられた。今後の課題としては、遺伝子情報に基づいて分離菌株の多様性や新規性を解析していくことがあげられる。

### 2-3-3. 成長が遅い土壌中の糸状菌

インドネシアは熱帯であるため、*Trichoderma*属や*Penicillium*属など、ごく一般的で成長の速い糸状菌が環境中に非常に広く生息しており、環境試料からの稀少な糸状菌を分離する際に大きな障害となった。

これまでに土壌からの糸状菌の選択的な分離法としては、アルコール熱処理法<sup>32)</sup>がよく知られている。成長が早い*Mucor*属、*Fusarium*属や*Trichoderma*属などの糸状菌が殺菌される一方で、熱によって発芽促進される一部の子嚢菌類の*Neosartorya*属、*Eupenicillium*属や*Talaromyces*属などが選択的に分離できる。しかし、分離効率は非常に悪い。

この他に有効な分離法はほとんどない。分生子をパーコール密度勾配遠心法で分画する方法<sup>33)</sup>が提案されているが、分生子の分離が不十分なために、有効な方法ではない。また、釣り餌法<sup>34,35)</sup>についても、多様な菌を分離できず、菌糸を分離するタイミングで熟練を要するなど、必ずしも効率的な方法とは言えない。

以上のように、一般的な糸状菌を排除して、多様な糸状菌をいかに分離するかという課題に対して、適当な選択圧はこれまでほとんどなかった。この理由として、様々な選択圧によって稀少な糸状菌ほど死滅してしまう傾向にあると考えられる。

そこで著者らは、成長が速い一般的な菌を排除し、比較的成長が遅い稀少な糸状菌を分離することを目的として、マイクロプレート法を開発した<sup>36)</sup>。本法については特許を出願した（特願2004-033868号）。本法は、選択圧をかける発想から離れ、稀少な糸状菌の出現を待つという新規な選択分離法として期待される。従来の

ペトリ皿を用いた分離法では、培地中に抗真菌剤を入れても成長の速い糸状菌が拡大してしまい、成長の遅い糸状菌の分離は困難であったが、96穴マイクロプレートを用いて菌糸1本1本を隔離することによって、成長の遅い糸状菌が確実に分離可能となった。

本法は、*Trichoderma*属や*Penicillium*属など成長の速い菌がきわめて多い環境（たとえば熱帯地域）における植物、昆虫、土壌サンプルからの菌分離の際でも、効力を発揮すると考えられる。この方法を、まず土壌に適用して、成長の遅い糸状菌の出現を確認した。取得した菌株については、28S rDNAのD1-D2領域塩基配列による系統解析をおこない<sup>25-30)</sup>、どのような糸状菌が分離できたかを調べた。なぜなら、成長の遅い糸状菌は、孢子を形成しないものが多く含まれたため、これまでの表現形を指標にした分類体系には限界があるからである。

菌糸分離法<sup>37)</sup>に超音波分散段階を追加して、日本各地の土壌試料から糸状菌の菌糸を取り出した。これを96穴マイクロプレート中の寒天培地に1本ずつピンセットで接種して、25℃で培養した。培養開始後2~4日で成長したものを穴ごと除去し、その後に成長した菌株だけを取得した。

日本各地の土壌試料から現在までに約200株を分離した。このうち約100株について28S rDNAを解析した結果、データベースとの相同性が95%以下のものが平均2.5株/プレートの頻度で認められた。これらは孢子を着生しないものが多いが（全体の40%）、着生するものでもHK-7d-1株（藤沢市引地橋周辺試料）とTH-6d-1株（小笠原父島中央山試料）など、形態学的に属レベルで帰属できないものが分離された<sup>36)</sup>。

以上の結果から、新規な糸状菌分離法であるマイクロプレート法によって、成長の遅い糸状菌を確実に分離でき、稀少な糸状菌を効率良く取得できることが期待できた。自然界の土壌における微生物の多くは、非常に代謝速度が遅く、平均で年間数回しか細

胞分裂していないことが知られているので<sup>38,39)</sup>、様々な土壌試料に本法を適用することによって、成長の遅い糸状菌を数多く分離できると考えられる。

なお本法では、成長が認められなかった菌糸を取得することができる。この菌糸を培養化できるような条件を検討することによって、これまで培養困難であった糸状菌を培養化できるかも知れない。

#### 2-4. インドネシアにおける実験施設の課題

インドネシア国内には遺伝子関連の実験機器はほとんど揃っておらず、特に遺伝子増幅連鎖反応 (polymerase chain reaction, 以下PCR) 装置が不可欠であると思われた。有望な微生物が見つかった場合、この菌株の特徴づけをするために、微生物から抽出した遺伝子 (ゲノムDNA) の塩基配列の一部だけをPCR装置によって増幅させる必要がある。なぜなら、ゲノムDNAは目的以外の遺伝子情報を大量に含んでいるため、遺伝子資源の流出を資源原産国側が懸念しており、ゲノムDNAの日本への持ち出しは認められていないからである。現在では分子遺伝学的手法によって、微生物の遺伝子情報をもとに簡易的に同定が可能である。同定目的の遺伝子情報だけを含むPCR産物の持ち出しは認められたため、インドネシア国内でPCRを完了させなければならないという事情がある。

さらに、長期間、菌株を保存するための施設がきわめて不十分であった。今後、 $-80^{\circ}\text{C}$ や $10^{\circ}\text{C}$ の保存庫が必要である。

### 第3部 生物資源アクセスに関する国際動向

#### 3-1. バイオパイラシーの事例

医薬関連のバイオパイラシーとして、インドのニーム (和名: インドセンダン) の事例がよく知られている<sup>40,41)</sup>。ニームの葉、実、種、樹皮、根および樹液は、インドで伝統的に医薬品、化粧

品、殺虫剤などに幅広く利用されてきた。ところが、米国の企業（W.R. Grace社）が伝統的処方に類似した殺虫剤を開発し、ニームからの製法などを次々に特許出願した。現在ではニームに関して10件以上の特許が米国や日本の企業に所有されている。

米国の特許法では、インドで公知公用であっても、刊行物公知になっていない伝統的知識の場合には、米国内で特許として認められてしまう。一方、日欧などの多くの国の特許法では、世界公知公用を採用しており、刊行物になっていなくても、伝統的知識は「発明」として認められる。ニームの伝統的知識は刊行物にほとんどなっていなかった。なぜなら、インドではごく当たり前の薬用植物だったからである。したがって、この場合、米国内での特許性は肯定されてしまった（1998年）。これに対して、欧州の特許は取り消しとなった（2000年）。ニームとは対照的にターメリックの事例（表2）では、サンスクリット語やヒンディー語などの刊行物があったため、米国特許は無効となった。

医薬品に関するバイオパイラシーの事例を表2にまとめた。多くは米国の企業が関与しており、CBDを批准していない米国政府とともに、国際的に厳しい監視のもとに置かれている。なお、米国はCBDの枠組みとは別に「生物多様性国際協力グループ（ICBG: International Cooperative Biodiversity Groups）」を1993年から発足させ、独自に生物資源の探索プロジェクトを進めている。

バイオパイラシーを防止するための国際的な枠組みは、今のところ不十分である。上述のボン・ガイドラインを条約化して、法的に拘束力を持たせる動きはある。今後の課題として、まず、資源利用者としての企業には、自主的な行動規範を整備し、当事者間の事前の説明と合意を促進させることが求められる。知的財産法制度としては、世界公知公用が米国に採用されることが望まれる。しかし現状では、伝統的知識をデータベース化して、米国による特許化をあらかじめ防いでいくことが考えられる。

表2. 生物資源の略奪行為「バイオパイラシー」の医薬品における事例

植物名	概要
Ayahuasca	エクアドルの薬用植物を米国企業が特許化して精神病治療薬を開発。エクアドルが提訴したが米国特許として成立(2001年)。
Barbasco (別名Cunani)	英国の科学者がアマゾン先住民からの情報に基づいて、この低木の葉の成分を欧州(1994年)と米国(1998年)で特許化。
Bitter melon	ニガ瓜はアジアで広く薬用植物として知られる。米国立衛生研とニューヨーク大が抽出成分を抗腫瘍と抗HIVの治療薬として特許化(1996年)。また米国企業が糖尿病の治療薬として特許化。
Greenheart	アマゾンの伝統的な多目的薬用樹の実の成分を、Barbascoの場合と同じ英国科学者が欧州(1994年)と米国(1996年)で特許化。
Kava	南太平洋の島々に自生する伝統的ハーブ植物。欧米や日本でサプリメント剤や育毛剤などとして販売されている。
Kothalahimbutu	スリランカの伝統的な糖尿病治療薬として使用されてきたが、日本企業によって同様の処方の特許出願された(1999年)。
Maca	アンデス地方の伝統的な滋養強壮剤。米国企業2社がMacaの成分を特許化(2001年)。世界各国でサプリメント剤として販売。
Neem	本植物のインドでの伝統的処方に類似した殺虫剤、殺菌剤、歯磨き粉などを開発し、特許を米国や日本企業が持っている。インドからの提訴によって欧州特許は取り消された(2000年)が、米国特許性は肯定(1998年)。
Plao-noi	タイの伝統的薬用植物で胃潰瘍の治療薬。抽出法が米国特許化され(1993年)、米国の特許所有企業が商品化を検討している。
Sangre de Drago	アマゾンの伝統的な薬用樹で、樹液と樹皮が外用薬などとして利用されてきた。抗ウイルス特性を示す薬効成分を米国企業が特許化した(1993年)。
Snakegourd	中国の伝統的薬用植物(カラス瓜)の抽出成分を抗HIVおよび抗腫瘍の治療用として米国立衛生研とニューヨーク大が特許化。
Turmeric	インドの伝統的食料であり薬用植物。ミシシッピ大が伝統的な処方に似た傷薬で米国特許を取得した(1993年)が、インドによってサンスクリット語等の文献の存在が指摘され、1998年に特許は無効となった。

文献<sup>40,41,48-50)</sup>等をもとに著者が作表。

もう一つの対策として、国際的に影響力があるNGOによる告発があげられる。企業は社会的な「企業イメージ」を非常に重要視するため、NGOからバイオパイラシーに対して警告を発することは、新たな不正行為を防止する手段として有効と考えられる。たとえばバイオパイラシーに反対する市民団体連合（The Coalition Against BioPiracy）<sup>42)</sup> は、1995年のCBD締約国会議COP 2から毎回「Captain Hook Award」と題して、バイオパイラシーを犯した企業やバイオパイラシーの疑いがある行為などを認定して、皮肉を込めて表彰している。

### 3-2. 資源原産国への公正な配分のための「原産地表示」

現在127カ国が批准している特許協力条約（Patent Cooperation Treaty、以下PCT）では、特許を出願する条件として原産地を特定する必要はないとされている。2003年5月、スイス政府は、生物資源の有用性に由来する特許出願の際には、その生物の原産地を表示するべきであるというPCT改正案をWIPO（World Intellectual Property Organization, 世界知的所有権機関）の作業部に提出した<sup>43)</sup>。特許に原産地を表示するということは、特許から利益が生じた場合に公正な配分が原産国にも、もたらされることを保証する。逆に言うと、公正な配分に関する合意がなく「表示」することは利用者側に危険がともなうので、「表示」は両者の合意を促す動機づけともなる。このスイス案に対する各国の反応は、「支持する」がバルバドス、ブラジル、コロンビア、エジプト、インド、インドネシア、ケニア、ノルウェー、スリランカ、ウガンダ、「反対」が米国、「反対だが更なる議論が必要」が欧州連合（EU）、カナダ、日本、ニュージーランドであった<sup>43)</sup>（図6）。

オランダ、ドイツ、ベルギー、ノルウェーでは、可能な限り原産国表示を義務づけるよう、国内の特許法の改正が検討されている<sup>43)</sup>（図6）。またCBDの締約国会議COP 7（マレーシアのクアラ

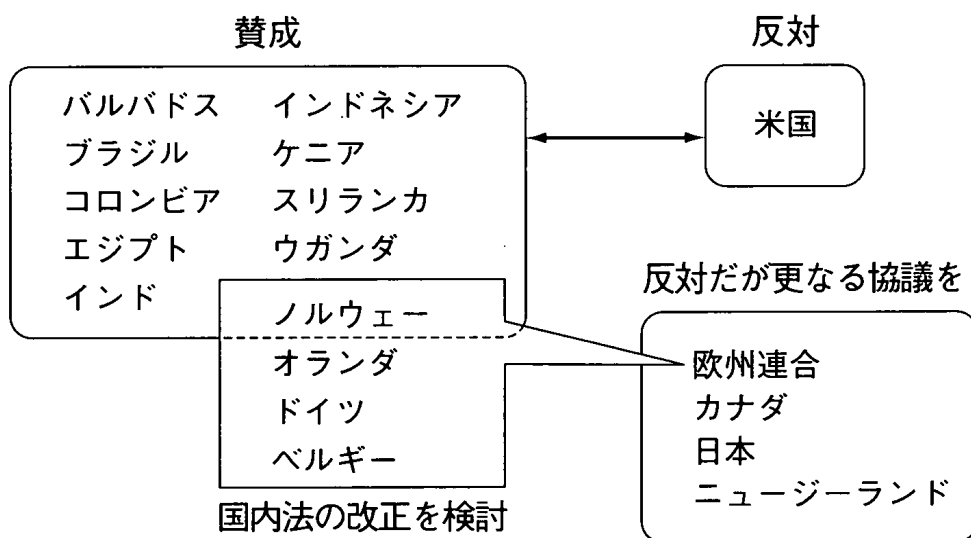


図6. 生物資源由来の特許出願時における「原産地表示」に対する各国の立場

ルンプールで2004年2月9日～20日開催)でもスイス案に関する議論があり、継続して協議することで合意された<sup>44)</sup>。一方、国際商工会議所からは「原産地の開示ができない場合に特許を無効にすべきでない」「表示を義務化すべきでない」という見解が出されている<sup>45)</sup>。これは、原産国を表示しなければ特許にできなくなることに對する利用者側の懸念を代弁している。また、原産国から特許の取り下げを求められる可能性があるなど、商品開発の上で不明確な要因が増えることを恐れている。

### おわりに

著者らとインドネシアとの共同研究の終了時(2002年3月)には、得られた成果や各種菌株の状況を報告する場をインドネシアで設け、著者らはインドネシア側関係者から高い評価を受けた。このような情報公開は、資源原産国側と信頼関係を築く上で不可欠な要素であると思われた。なおインドネシア側としては、日本との共同研究を通じて、インドネシア国内での雇用の拡大を重要視していた。



現在、これらの点を考慮に入れて海外資源アクセスに関する両国間のシステム構築を国内外に提案している。すなわち新薬探索を目的に、微生物資源の採取、培養、成分抽出までをインドネシアでおこない、抽出物を日本の製薬会社に供給する。有望な菌株が見つかったときには、活性物質の構造決定や特許出願に向けた研究へ向かうことになる。なお、制癌剤などに応用されるマクロライド系の活性物質は、培養抽出物を濃縮・乾燥しても、活性の低下はほとんどないと考えられる。微細なチューブに乾固して封入し、冷凍で迅速に日本へ送付することは実施可能である。

ちなみに、微生物由来の酵素は、溶媒で抽出することができないので、現地で活性を試験する体制を整える必要がある。酵素の実用例としては、酵素入りの洗濯洗剤や酵素による物質変換などがあげられる。ただ、酵素を商品化しても、医薬品に比べて開発者にもたらされる利益は一般的に小さいので、現実的には新薬開発のほうを優先させることになる。

CBDは、世界貿易機関（WTO）のTRIPS協定（知的所有権の貿易関連の側面に関する協定）などの国際的な会合でも、利益配分を焦点に協議が継続されている<sup>3)</sup>。これらの合意の結果は、我々のような研究者に対しても大きな影響を与えるため、今後の動向に敏感になる必要があると思われる。今までのところTRIPS協定では原産地表示を義務化しておらず、多くの利用者はこれを根拠にして表示に反対している。

資源原産国やNGOからは、利用国内でも罰則規定を設けて、生物資源の不正な輸入を取り締まるべきであるという提案がある。これは、International Regime（国際的制度）策定の議論へと発展し、ヨハネスブルグ・サミット（2002年）やCBD締約国会議COP7などでも検討されている<sup>44)</sup>。ただ、利用国側から見て、輸入に不正があったとしても損失とは捉えにくいいため、これを罰する国

内法を制定することは、法律の本来の性質上、難しいものと考えられている。しかし、アフリカ諸国やメガ多様性国家同志グループ（the Group of Like-Minded Megadiverse Countries、ボリビア、ブラジル、中国、コロンビア、コスタリカ、エクアドル、インドネシア、インド、ケニア、マレーシア、メキシコ、ペルー、フィリピン、南アフリカ、ベネズエラ、2002年2月結成）は、International Regimeが法律的に正当である（legally binding）と主張している<sup>44,46</sup>。

インドネシアで仕事をともにしたBPPT研究員らは、自国内で微生物資源を独自に培養・調製できる体制を整えたいという資源原産国として望む当然の展望を持っている。著者らがターゲットにした放線菌や糸状菌の研究の延長線上には、このような現実的な展開を描くことも十分に可能であると考えられる。資源の保全と利用を両立させるためには、資源原産国が主体的に参加できるシステムを協力して作りあげていく必要があるだろう。

生物資源探索の研究・開発は、原産国側と利用者側の関係者同士の信頼がなければ進まない。「原産地表示」によって、双方の事前の合意を内外にアピールできるとともに、原産国側への利益配分も確保されると著者らは考える。この考えに対して、インドネシア側も賛同の意向を示している。今後、特許出願の際には、自主的に「原産地表示」をする予定である。

将来、原産国に配分された利益は、CBDの理念に沿って、生物の多様性と持続的利用の両立のために使われる。この枠組みを早く完成させて、原産国の発展にも貢献できればと願っている。

本研究の多くは、経済産業省の産業科学技術プロジェクト「複合生物系等生物資源利用技術開発」の一環として、新エネルギー

一・産業技術総合開発機構（NEDO）からの委託を受けて、JBAとAISTの共同体で実施した。また本稿の内容には、メルシャン（株）生物資源研究所と製品評価技術基盤機構における著者の研究も含まれている。関係する皆様に、感謝いたします。特にメルシャン（株）の渡辺吉雄博士には様々な面でご指導をいただきました。ここに記して深謝いたします。

---

#### 引用文献

1. CBD事務局のウェブサイト  
<http://www.biodiv.org/convention/default.shtml>（2004年12月21日閲覧）
2. 環境省・自然保護局生物多様性センターのウェブサイトにおけるCBDのページ [http://www.biodic.go.jp/biolaw/jo\\_hon.html](http://www.biodic.go.jp/biolaw/jo_hon.html)（2004年12月3日閲覧）
3. 石垣恒一・久保田文 (2002) 日経バイオビジネス, 8月号, 42-53.
4. Buss, T. (2003) Natural products and ABS strategy—From a pharmaceutical industry perspective, UNU-IAS/JBA Symposium on Commercial Prospects of Access to and Benefit-sharing of Genetic Resources, Proceedings, pp.29-42.
5. 朝日新聞2004年7月8日（夕刊）.
6. 関 達治・最首太郎・炭田精造・安藤勝彦・Sutat Sriwatanapongse・中桐 昭・渡邊和彦 (2000) 生物多様性条約とは —研究・企業における問題点と展望—, 生物工学会誌, **78**, 494-510.
7. CBD事務局のウェブサイト（ボン・ガイドライン全文）  
<http://www.biodiv.org/decisions/default.asp?m=cop-06&d=24&print=1>  
(2004年12月16日閲覧)
8. バイオインダストリー協会 (2002) 遺伝資源へのアクセスとその利用から生じる利益の公正・衡平な配分に関するボン・ガイドライン（冊子JBA訳）.
9. 佐藤 輝・渡辺吉雄・吉田義則 (2003) 微生物資源の保全と利用（インドネシアとの共同研究の事例）, 人間と環境, **29**, 32-34.
10. 仲摩栄一郎・佐藤 輝 (2003) 亜熱帯林・熱帯林減少の現状と森林再生の試み —パラグアイとインドネシアの事例—, 人間と環境, **29**, 41-43.
11. Bumpus, J. A., Tien, M., Wright, D. and Aust, S. D. (1985) Oxidation of persistent environmental pollutants by a white rot fungus, *Science*, **228**, 1434-1436.

- 
12. Sato, A., Watanabe, T., Watanabe, Y., Harazono, K. and Fukatsu, T. (2002) Screening for basidiomycetous fungi capable of degrading 2,7-dichlorodibenzo-*p*-dioxin, *FEMS Microbiol. Lett.*, **213**, 213-217.
  13. 佐藤 輝・渡辺吉雄 (2003) ダイオキシン類の微生物による生分解, 人間と環境, **29**, 188-198.
  14. Sato, A., Watanabe, Y., Nugroho, N. B., Chrisnayanti, E., Natusion, U. J., Koesnandar and Nishida, H. (2003) Screening for dioxin-degrading basidiomycetes from temperate and tropical forests, *World J. Microbial. Biotech.*, **19**, 763-766.
  15. Watanabe, Y., Shinzato, N. and Fukatsu, T. (2003) Isolation of Actinomycetes from termites' guts, *Biosci. Biotech. Biochem.*, **67**, 1797-1801.
  16. 田中真奈実 (1995) 熱帯地渡航におけるマラリア対策 I. 抗マラリア薬, 熱帯林業, **34**, 32-41.
  17. 田中真奈実 (1996) 熱帯地渡航における健康管理 —マラリア対策を中心に—, 第2回 I. 抗マラリア薬 (続き), 熱帯林業, **35**, 30-38.
  18. 外務省のウェブサイト、在外公館医務官情報 (マラリア) <http://www.mofa.go.jp/mofaj/toko/medi/kakuron02.html> (2004年12月20日閲覧)
  19. Stierle, A., Strobel, G. and Stierle, D. (1993) Taxol and Taxane production by *Taxomyces andreanae*, an endopytic fungus of Pacific yew, *Science*, **260**, 214-216.
  20. Rodrigues, K.F., Hesse, M. and Werner, C. (2000) Antimicrobial activities of secondary metabolites produced by endophytic fungi from *Spondias mombin*, *J. Basic. Microbiol.*, **40**, 261-267.
  21. Brady, S.F., Wagenar, M.M., Singh, M.P., Janso, J.E. and Clardy, J. (2000) The cytosporones, new octaketide antibiotics isolated from an endophytic fungus, *Org. Lett.*, **14**, 4043-4046.
  22. Schulz, B., Boyle, C., Draeger, A., Römmert, A-K. and Krohn, K. (2002) Endophytic fungi: a source of novel biological active secondary metabolites, *Mycol. Res.*, **106**, 996-1004.
  23. 佐藤 輝・渡辺吉雄・鈴木健一郎 (2003) 植物内生菌の分子系統学的多様性, 日本農芸化学会大会講演要旨集, p.191.
  24. Sato, A., Watanabe, Y. and Suzuki, K. (2003) Genetic diversity of endophytic fungi, A satellite symposium of Marine Biotechnology Conference 2003 at the Kazusa Akademia Center (2003年9月25日, 千葉).
  25. Sugiyama, M. and Mikawa, T. (2001) Phylogenetic analysis of the non-path-

- 
- ogenic genus *Spiromastix* (Onygenaceae) and related onygenacean taxa based on large subunit ribosomal DNA sequences, *Mycoscience*, **42**, 413-421.
26. Mori, Y., Sato, Y. and Takamatsu, S. (2000) Molecular phylogeny and radiation time of Erysiphales inferred from the nuclear ribosomal DNA sequences, *Mycoscience*, **41**, 437-447.
  27. Mule, G., Logrieco, A., Stea, G. and Bottalico, A. (1997) Clustering of Trichothecene-producing *Fusarium* strains determined from 28S ribosomal DNA sequences, *Appl. Environ. Microbiol.*, **63**, 1843-1846.
  28. Artjariyasripong, S., Mitchell, J.I., Hywel-Jones, N.L. and Gareth Jones, E.B. (2001) Relationship of the genus *Cordyceps* and related genera, based on parsimony and spectral analysis of partial 18S and 28S ribosomal gene sequences, *Mycoscience*, **42**, 503-517.
  29. Sugita, T., Takashima, M., Ikeda, R., Nakase, T. and Shinoda, T. (2000) Intraspecies diversity of *Cryptococcus laurentii* as revealed by sequences of internal transcribed spacer regions and 28S rRNA gene and taxonomic position of *C. laurentii* clinical isolates, *J. Clin. Microbiol.*, **38**, 1468-1471.
  30. Kurtzman, C.P. and Robnett, C.J. (1997) Identification of clinically important ascomycetous yeasts based on nucleotide divergence in the 5' end of the large-subunit (26S) ribosomal DNA gene, *J. Clin. Microbiol.* **35**, 1216-1223.
  31. 渡辺 吉雄・佐藤 輝・荒井 千夏 (2004) 昆虫腸内放線菌の分離, 日本農芸化学会大会講演要旨集, p.37.
  32. Warcup, J. H. and Baker, K. F. (1963) Occurrence of dormant ascospores in soil, *Nature*, **197**, 1317-1318.
  33. Okuda, T., Yanagisawa, M., Fujimori, F., Nishizuka, Y., Takehana, Y. and Sugiyama, M. (1995) New isolation methods and polymerase chain reaction strain discrimination techniques for natural products screening programs, *Can. J. Bot.*, **73**, S946-S954.
  34. Okoshi, S. and Takashio, M. (1962) Isolation of *Microsporium gypseum* and *Keratinomyces ajelloi* from soil in Japan and perfect stage, or cleistothecia, of *M. gypseum*, *Japan J. Med. Mycol.*, **3**, 130-135.
  35. Tribe, H. T. (1957) Ecology of micro-organisms in soils as observed during their development upon buried cellulose film. In *Microbial Ecology*. Edited by Specer, C. C. and Williams, R. E. O., pp.287-298, Cambridge Univ. Press, Cambridge.
  36. 佐藤 輝・渡辺吉雄 (2004) マイクロプレート法を用いた新しい糸状菌分

- 
- 離法, 日本農芸化学会大会講演要旨集, p.178.
37. Warcup, J.H. (1955) Isolation of fungi from hyphae present in soil, *Nature* **175**, 953-954.
  38. Sato, A. and Seto, M. (1999) The relationships between the rate of CO<sub>2</sub> evolution, microbial biomass and the amount of dissolved organic carbon as affected by temperature and water content of a forest and an arable soil, *Commun. Soil Sci. Plant Anal.*, **30**, 2593-2605.
  39. 佐藤 輝・瀬戸昌之 (2000) 火山灰土壌における微生物の単位バイオマス当たりの呼吸速度と炭素収支, *土と微生物*, **54**, 13-21.
  40. 市民団体連合The Coalition Against BioPiracy (CAB) のウェブサイト <http://www.captainhookawards.org/> (2004年12月30日閲覧)
  41. Shiva, V. (1997) *Biopiracy: The Plunder of Nature and Knowledge*, South End Press, Boston.
  42. アメリカン大学The Trade and Environment Database のウェブサイト <http://www.american.edu/TED/> (2004年12月3日閲覧)
  43. Straus, J. (2003) European trends in ABS policy from an IPR perspective, UNU-IAS/JBA Symposium on Commercial Prospects of Access to and Benefit-sharing of Genetic Resources, Proceedings, pp.66-75.
  44. International Institute for Sustainable DevelopmentのウェブサイトにおけるCOP 7の報道ページ <http://www.iisd.ca/biodiv/cop7/feb9.html> (2004年11月23日閲覧)
  45. JBA (2003) 国際商工会議所 (ICC) のポジション, 第2回JBAオープンセミナー配付資料 (2003年11月14日, 東京) .
  46. Statement by the permanent mission of Mexico to the United Nations on behalf of the Group of Like-Minded Megadiverse Countries. (2002年10月21日、ニューヨーク)  
[http://www.un.int/mexico/interv\\_57ag21102ac\\_ing.htm](http://www.un.int/mexico/interv_57ag21102ac_ing.htm) (2004年12月30日閲覧)
  47. 林 希一郎 (2003) 生物遺伝資源アクセスと利益配分に関する途上国の国内法と国際ルール的发展, *三菱総研所報*, **41**, 160-199.
  48. Traditional Ecological Knowledge Prior Art Databaseのウェブサイト <http://ip.aaas.org/tekindex.nsf/TEKPAD?OpenFrameSet> (2004年12月30日閲覧)
  49. The Indigenous Peoples' Biodiversity Network のウェブサイト <http://twm.co.nz/CptHook.htm> (2004年12月3日閲覧)
  50. 日本貿易振興会および日本バイオインダストリー協会 (2003) 平成14年度特定商品輸入実態調査に関する調査研究報告書.