



par Bertrand JORDAN

Génome au Japon :
au-delà des mythes

Le temps des illusions

Beaucoup ont cru, vers la fin des années quatre-vingt, que le Japon s'était sérieusement engagé dans la recherche sur le génome humain : grâce à l'ingéniosité et à l'acharnement de ses chercheurs, grâce aussi à ses incontestables compétences dans le domaine de la robotique, ce pays était — pensait-on — devenu un concurrent dangereux pour les États-Unis. Cette impression très répandue était pourtant erronée, et reposait sur une série de malentendus et d'ambiguïtés, peut-être pas toujours involontaires...

Premier malentendu, encore courant dans le grand public : le programme Génome aurait pour objet immédiat et principal un séquençage massif de l'ADN humain. Ce serait, effectivement, un « travail de Japonais » que de séquencer trois milliards de nucléotides à l'aide des techniques actuelles : dans la vision souvent déformée que l'on a de ce pays, on l'imagine bien s'attelant à une entreprise aussi colossale et abrutissante. Mais, on le sait, l'essentiel des programmes Génome est en fait consacré à l'établissement de cartes génétiques et physiques, et ce sont là, compte tenu de la constante évolution des méthodes, des activités de recherche à haut contenu intellectuel qui ne peuvent être confiées à une armée de techniciens... ou de robots !

Un deuxième malentendu, celui du programme *Human Frontiers* est venu accroître la confusion. Cet important programme international financé, au départ, presque exclusivement par les Japonais, attribue des contrats à des projets réalisés en collaboration par

des équipes de plusieurs pays. On a pensé, et parfois écrit, qu'il avait pour objet l'étude du génome et que par ce biais le Japon cherchait à prendre la direction de ces travaux. C'était faux, mais il est vrai que la confusion était permise, car les objectifs étaient présentés, comme parfois dans ce pays, d'une façon à la fois très grandiloquente et — il faut bien le dire — assez fumeuse. Les choses sont maintenant claires : *Human Frontiers* (dont le secrétariat est à Strasbourg, et auquel d'autres pays que le Japon commencent à contribuer) soutient des études sur le système nerveux, sur le fonctionnement du cerveau, sur certains thèmes de biologie moléculaire... mais pas sur le génome en tant que tel.

Enfin, l'image du Japon dans ce secteur a été infléchi par les efforts d'Akiyoshi Wada, scientifique connu et très puissant dans ce pays, qui a consacré beaucoup d'énergie autour de 1985 à mettre en place des moyens de séquençage à très grande échelle. La tentative n'a pas débouché à cette époque : la technologie n'était pas mûre comme on l'a vu avec le relatif échec des grands projets de séquençage lancés depuis [1]. Mais elle a donné lieu à quelques articles d'un imprudent optimisme : l'un d'eux publié par la revue *Nature* en 1987 annonçait le séquençage à 17 cents (US) la base [2]. Cinq ans plus tard le DOE (*Department Of Energy*, aux États-Unis) tente toujours d'en évaluer le coût, et les chiffres cités tournent autour de 1 à 3 dollars... Ces articles ont naturellement renforcé l'illusion que le Japon avançait très vite sur le génome.

Réalités japonaises

J'avais pu appréhender la situation sur le terrain lors de visites de laboratoires, il y a bientôt trois ans, et les réalisations m'avaient en effet paru modestes. Cette perception était d'ailleurs en accord avec le petit nombre de travaux japonais présentés dans les colloques internationaux spécialisés comme l'annuel *Cold Spring Harbor genome mapping and sequencing meeting* et leur qualité souvent moyenne. Une étude bibliométrique récente réalisée pour la *European Science Foundation* confirme que pour l'année 1990 la « production » japonaise était nettement inférieure à celle de la France*. Trois causes à cela, et tout d'abord la faiblesse de la génétique médicale dans ce pays. Elle est due à des raisons culturelles : les « tares » héréditaires y sont objet de honte bien plus que chez nous, et les individus atteints sont en général assumés dans le cadre de la famille sans faire appel à des institutions ; les prélèvements sanguins (base de toute étude familiale) se heurtent aussi à de fortes réticences. L'accès aux malades est donc ardu, leur étude malaisée : or la génétique médicale a été le substrat du développement de la génétique moléculaire humaine, puis des travaux sur le génome...

Autre raison de ce retard, la relative faiblesse de la recherche fondamentale : le Japon a d'abord développé (avec le succès que l'on connaît) les travaux appliqués, parfois très appliqués ; et ce n'est que plus tard que

* *Report on Genome Research 1991, European Science Foundation, Strasbourg, France, 1991.*

C H R O N I Q U E

les laboratoires fondamentaux ont bénéficié de budgets importants. Or, quoi qu'en pensent certains, le génome fait partie de ce secteur (pensons aux gels pulsés, aux YAC, aux librairies de saut, à l'*in situ* non radioactif...), il ne se réduit pas à l'application de méthodes déjà éprouvées : on ne peut pas multiplier du jour au lendemain les laboratoires, et encore moins les compétences, nécessaires à un développement de ces études.

Troisième explication, plus circonstancielle cette fois : la multiplicité (comme en France d'ailleurs) d'agences gouvernementales s'occupant de recherche, et les difficultés de concertation entre leurs programmes, difficultés auprès desquelles les brouilles périodiques entre l'Inserm et le Cnrs font figure de querelles d'amoureux... Ces luttes entre ministères expliquent qu'il y ait à l'heure actuelle, non pas un, mais quatre ou cinq programmes Génome (même si leur coordination s'améliore, comme on le verra plus loin), et qu'il soit particulièrement délicat de s'y retrouver dans un paysage aussi complexe.

Le démarrage

Mais au Japon, comme ailleurs, les situations ne sont pas figées ; et une enquête sur place de près d'un mois, comportant des discussions avec les principaux responsables et la visite de leurs laboratoires, fait apparaître une très nette montée en régime des recherches dans ce secteur. Ceci est en grande partie dû au travail d'organisation de Kenichi Matsubara, scientifique respecté et fin diplomate, qui dirige le programme du Ministère de l'Éducation Nationale (Monbusho) mais joue aussi un rôle dans la coordination avec les autres projets : ceux de la *Science and Technology Agency* (STA), des Ministères de la Santé et de l'Agriculture. L'ensemble de ces programmes reçoit un financement annuel de l'ordre de deux milliards de Yens, soit une petite centaine de MF (millions de francs) : soit à peu près autant en valeur absolue que ce qui est prévu en France, et donc sensiblement moins par rapport à la puissance économique du pays ; cela n'en reste pas moins un investissement notable*.

Le programme de Monbusho (une vingtaine de MF) vise dans un premier temps à développer, systématiser et coordonner des études actuellement en cours : banques d'ADNc complet dans des vecteurs d'expression (H. Okayama, Kyoto), isolement de sondes et cartographie génétique des chromosomes 3 et 11 (Y. Nakamura, Tokyo), mise en place de systèmes informatiques et accès aux banques de données (M. Kanehisa, Kyoto puis Tokyo), ou même séquençage de *S. pombe* (M. Yanagida, Kyoto) et cartographie physique de *S. cerevisiae* (K. Isono, Kobe), pour n'en citer que quelques-uns. Le fait important, et relativement nouveau, est qu'il ne s'agit plus là de grands programmes futuristes et un peu abstraits mais de travaux tangibles, déjà menés à un bon niveau international par des équipes compétentes ; l'objectif de K. Matsubara est de leur donner les moyens de se développer tout en les coordonnant dans une optique « Génome ». Le programme n'est pas encore centré sur un chromosome ou une région donnée. L'approche est donc très pragmatique, et on commence à en voir les résultats dans plusieurs des laboratoires cités ci-dessus.

L'autre programme important, plus important même que celui du Monbusho, est géré par Yoshi Ikawa pour la STA : près de quarante MF par an. Il finance d'une part des recherches dans deux « laboratoires propres » : le *Riken Life Science Center* (Tsukuba) et l'*Institute of Radiation Biology* à Chiba (l'un et l'autre près de Tokyo), et d'autre part des équipes universitaires par le biais de

* Compte tenu de la diversité des règles comptables, les montants ne sont que très approximativement comparables d'un pays à un autre, et ne donnent que des ordres de grandeur.

** *Nature (News)* 1991 ; 349 : 640.

*** *MITI* : Ministère du Commerce International et de l'Industrie, fortement soutenu par les industriels japonais et impliqué, avec la STA, dans des programmes comme « *Human Frontier* » ou dans la création d'instituts de pointe, par exemple le *Protein Engineering Research Institute (PERI)* à Osaka.

contrats qui représentent souvent pour elles un apport précieux. Comme son nom l'indique, la STA privilégie les aspects technologiques : c'est sous ses auspices qu'a été construite la première bonne banque YAC japonaise, celle que T. Imai (maintenant dans le laboratoire de Y. Nakamura à Tokyo) a commentée à Saint-Louis (MO, USA) puis continuée au *Riken* à Tsukuba ; c'est également au *Riken* qu'est poursuivi l'effort d'automatisation du séquençage d'ADN (suite du programme Wada) dont je dirai quelques mots par la suite. Le laboratoire de Chiba (à ne pas confondre avec le futur institut de séquençage, financé, lui, par les autorités locales et des industriels et dont la revue *Nature* s'est fait l'écho il y a quelque temps** se consacre principalement à l'hybridation *in situ* : il a ainsi positionné plusieurs centaines de cosmides sur les chromosomes 3, 11 et 21, ceux sur lesquels la STA concentre son effort. Et, comme mentionné précédemment, les contrats distribués sont un apport vital pour les laboratoires universitaires qui reçoivent souvent par cette voie plus d'argent que du Monbusho. Certains programmes de la STA apparaissent peu convaincants par le passé, car les réalisations concrètes n'étaient pas à la hauteur des ambitions affichées : des progrès notables ont eu lieu, la formation des chercheurs a porté ses fruits, et des travaux de bonne qualité sont maintenant en cours.

Restent encore les programmes du Ministère de la Santé (une dizaine de MF, pour des études ciblées sur certaines maladies génétiques) et du Ministère de l'Agriculture, avec notamment un projet « Génome du riz » et un financement équivalent... ainsi que les efforts du MITI*** pour motiver les industriels. Il s'agit là, autant que je sache, d'intentions non encore traduites dans les faits : à suivre donc, mais sans incidence significative dans l'immédiat.

Compter avec le Japon

Le retour dans les mêmes laboratoires après un intervalle de deux ou trois ans s'avère ainsi extrêmement instructif : le changement d'ambiance, en ce qui concerne les recherches

sur le génome, est très sensible. Plusieurs de ces équipes, dans le secteur des YAC et de leur exploitation, de la cartographie de chromosomes, de l'analyse d'ADNc... se situent maintenant à un bon niveau international ; les programmes de Monbusho et de la STA, et la personnalité de K. Matsubara ne paraissent pas discutés ; et l'on a le sentiment que l'implication du Japon dans ce domaine est sérieuse et durable. Les changements sont particulièrement nets en ce qui concerne l'instrumentation. On s'attend certes à ce que les Japonais soient performants dans ce secteur : ils l'ont montré à propos de produits comme les ordinateurs ou les magnétoscopes, et il y a à cela des raisons structurelles : intégration de grands groupes industriels comme *Mitsubishi* qui disposent de compétences internes pour l'ensemble des technologies, tendance « culturelle » à privilégier l'investissement à long terme, choix général de l'option robotique (par opposition à l'importation de main-d'œuvre). Mais, comme j'ai déjà eu l'occasion de le dire [3], les premiers résultats en ce qui concerne l'instrumentation associée au génome s'étaient avérés décevants : relatif échec de la tentative d'A. Wada, ou commercialisation par *Seiko Instruments* d'appareils automatisant une technique périmée, le séquençage d'ADN par la technique de Maxam et Gilbert... Ces balbutiements appartiennent au passé ; des appareils performants sont maintenant fabriqués, et mis sur le marché au Japon, parfois à l'étranger : le robot *Seiko* très compact pour effectuer les réactions de séquence (méthode Sanger, bien sûr), système à *imaging plate* de Fuji qui remplace l'autoradiographie dans nombre de cas, le robot *Kubota* pour les préparations d'ADN qui peut traiter 144 échantillons sans intervention... Et Eichi Soeda m'a montré au *Riken* (Tuskuba) une étonnante « usine à séquencer l'ADN » (rapidement mentionnée dans un récent numéro de *Nature**), sorte de chaîne associant

une douzaine de robots qui prennent chacun en charge une opération : prélèvement des colonies bactériennes, préparation de l'ADN, réactions de séquence, coulage des plaques... jusqu'au démoulage des gels pour les jeter en fin de chaîne. Cet ensemble comprend non seulement les robots, mais aussi les « convoyeurs » assurant le transfert des échantillons d'une machine à la suivante. Il reste naturellement à voir comment cela fonctionne, quelle est la fiabilité et si la production est réellement à la hauteur des chiffres impressionnants annoncés : environ 100 000 nucléotides de séquence brute par 24 heures. Il s'agit en tous cas, à ma connaissance, d'un système et d'une tentative uniques au monde, et c'est en fait une des retombées du programme lancé par Wada il y a plus de six ans : on travaille dans le long terme au Japon !

Il faut donc s'attendre à une percée de l'instrumentation japonaise, d'autant que les industriels de ce pays appliquent une stratégie qui leur a bien réussi par le passé : mettre à la portée d'un large public des appareils précédemment produits en petit nombre et à des prix élevés. *Hitachi*, par exemple, qui commercialise actuellement un séquenceur d'ADN comparable à la machine LKB/Pharmacia, serait très avancé dans la mise au point d'un « séquenceur personnel » beaucoup moins cher et destiné à une large diffusion : le marché potentiel d'une telle machine, qui concernerait la plupart des laboratoires de biologie moléculaire, serait sans nul doute considérable. Ces différents développements techniques, les laboratoires japonais en seront évidemment les premiers bénéficiaires...

Si mon analyse est exacte, le Japon va donc devenir dans les années qui viennent un acteur de premier plan dans le domaine du génome : fait nouveau, dont il faudra tenir compte, et qui devrait nous inciter à plus d'efforts de collaboration. Pour des raisons à la fois géographique et culturelles, ces relations sont plus complexes à mettre en place qu'avec la Grande-Bretagne ou les États-Unis ; mais il semble exister un certain nombre d'opportunités qu'il serait

judicieux de saisir... avant que d'autres ne le fassent à notre place ■

RÉFÉRENCES

1. Jordan BR. Les heurs et malheurs du séquençage d'ADN à grande échelle. *médecine/sciences* 1991 ; 7 : 612-3.
2. Wada A. Automated high-speed DNA sequencing. *Nature* 1987 ; 325 : 771-2.
3. Jordan BR. Les sigles et les gros sous. *médecine/sciences* 1990 ; 6 : 288-90.

Bertrand Jordan

Directeur de recherche au Cnrs, responsable du groupe génétique moléculaire humaine, CIML, Inserm/Cnrs, case 906, 13288 Marseille Cedex 9, France.

* *Nature (News)* 1991 ; 351 : 593.