

BBL 議事録 2001.07.25

「産業、社会、及び大学に対するゲノム科学のインパクト」

桐野 豊氏(東京大学薬学部長)

1. ゲノム生物学の現在

ゲノム生物学について新聞などでお読みになられた方もいらっしゃると思います。ゲノム(genome)とは (gene + ome) なる造語で、生物が保持する遺伝子の完全な 1 セットの事です。最近、いくつかの生物種についてゲノムの全塩基配列が決定され、ゲノムサイズが判明しました。ゲノムサイズの一番小さいのは、マイコプラズマで、58 万塩基対です。このマイコプラズマの遺伝子数は 480 個です。バクテリアは原核細胞、酵母からは真核細胞で、この二つの生物界には大きい差異があります。バクテリアと酵母は単細胞生物です。線虫は体長 1 ミリ程度の生物ですが、全細胞数が 959 で遺伝子数は 16,000 個あまりです。線虫の遺伝子が決定された 2 年後にショウジョウバエの遺伝子が決められました。線虫とショウジョウバエの遺伝子数ではほとんど両者に違いがないことがわかりましたが、ショウジョウバエの方が格段に複雑な構造と機能をもっています。今年になってヒトのゲノムの塩基配列の概略が決められました。ゲノムサイズは 30 億塩基対ですが、遺伝子数は 3~40,000 個で、線虫の 2 倍程度しかありません。こうして、生物種の複雑さに比例して、遺伝子数が多いというわけではないことがわかりました。

遺伝子 DNA は転写されて mRNA となり、これが翻訳されるとタンパク質になります。生物機能を担うタンパク質の種類は、おそらく、ヒトの方が下等動物に比べてずっと多いものと考えられますので、遺伝子数よりも多数のタンパク質種ができるメカニズムが現在大きな問題となっています。ヒトの細胞核には 22 対の常染色体と 2 対の性染色体があります。性染色体が XY だと男性、XX だと女性になります。常染色体の半数の 22 本と性染色体 2 本の合計 24 本の染色体が全ゲノム情報を含んでいます。その DNA の合計のサイズが 30 億塩基対で、つないで引き延ばすと 1.5 m ほどの長さになります。このうちおよそ 2% が遺伝子で、後は翻訳されないスペーサー領域です。ゲノム塩基配列 (シーケンズ) は、日立と米 ABI 社が共同で開発したシーケンサー・ロボットによって自動化され、ハイスピードでできるようになりました。今後は、特定の細胞の中で発現しているタンパク質の全セットであるプロテオーム、遺伝子の転写産物であるメッセンジャー RNA (mRNA) の全体であるトランスクリプトームの解明により、上記の謎の解明を目指しています。ゲノムシーケンズの解明は、4 種類の塩基 ATGC が並んだ順序を決めるだけですので、一次元の情報を扱うだけですが、タンパク質は折りたたまれて 3 次元構造になっています。これに時間軸を足す (いつそのタンパク質が発現するのかという情報) と 4 次元の情報になり、莫大な情報の処理が必要になります。日本では計算機科学の遅れや研究者の数が少ないこともあり、この分野 (バイオインフォマティクス) の研究があまり進んでいません。

ゲノム生物学の目的は何なのでしょう？ 我々はなぜこのような膨大な情報を収集し

解明しようとしているのでしょうか？ それは我々が何なのかを知ることには尽きると思います。「我々はどこから来たのか？ 我々は何者なのか？ 我々はどこへ行くのか？」というゴーギャンの作品（1897年）の問いかけと本質的に同じです。

ゲノム生物学の中でも、プロテオーム解析や、極めて多数のタンパク質の立体構造を決めるといった研究は、小さな研究室ではできません。すでに方法論が確立している研究を網羅的に推進するのは、大学や国立研究所の研究室ではなく、理化学研究所などのナショナルセンターの役割です。まだ技術が確立していない分野については、従来通り大学等での個別型の研究支援を行い、ナショナルセンターとのインタラクションをはかる必要があります。現在はまだどれを個別に行い、どれをナショナルセンターで網羅的にやるのか判然としてはいません。

2. ゲノム生物学の社会に対するインパクト

ゲノム生物学の産業界への影響についてお話しします。バイオ産業への影響ですが、食品ですと遺伝子組み換えのとうもろこしなどに疑問の声も聞かれます。我々は薬学部ですから薬を創る、創薬の基礎研究を行っています。創薬はゲノム生物学の成果を取り入れることにより大きく変容・進展する部分があります。第一に、薬物が働きかける相手のタンパク質、すなわち、創薬のターゲットの探索が効率よく行われるものと期待されています。第二に、ヒトでの薬効、安全性の臨床試験がより合理的に行われるようになります。薬物は人によって効果の現れ方が異なります。問題とする医薬品候補に応答する遺伝子をもったヒトのみを選び、副作用が強く現れる遺伝子を持ったヒトを予め除いて、臨床試験を行うことが可能になります。同じことが、実際に医薬品を患者に適用するときにも当てはまり、これが、いわゆるテーラーメイドの薬物療法と呼ばれるものです。患者の遺伝子型に最適な医薬品を最適な量だけ投与するようにすれば、オプティマルな薬物治療ができます。現在世界で最もよく使われている医薬品はどのような種類のモノでしょうか？ 世界で売上上位の医薬品 50 品目のうち、22 品目がレセプター関連で、16 品目が酵素阻害剤、抗生物質 6 品目、イオンチャンネル関連が 3 品目です。レセプター（受容体）とは、細胞表面に存在し、情報伝達を担うタンパク質です。当面ゲノム創薬は、薬のターゲットとして、新しいレセプターの探索という方向で進められています。ゲノム科学は創薬を rational（合理的）に、効率的にするのでしょうか？ 確かに効率的になるところもあるでしょう。しかし、多数の創薬ターゲットを抱えて、同時に研究開発を進めることになり、巨大資本を必要とする可能性が大きくなると予想されます。

ゲノム生物学は一般社会にも大きい影響を与えると予測されます。近い将来、多くのヒトが遺伝子診断を受け、自分の遺伝子型に合った生活スタイルを取り入れることによって、健康で長寿の生活を送ることができるようになるでしょう。しかしながら、治療法のない病気の遺伝子を持っていることが分かってしまうこともありましよう。遺伝子診断の結果、不安を抱くヒトが多数出現する可能性があります。そのようなヒトに対するカウンセリン

グが極めて重要になるでしょう。市中の薬局の薬剤師にそのような役割が期待されます。

3. 国立大学薬学部の将来像と改革

21世紀は知性の世紀であるといわれています。これは、戦争、貧困、地球環境、病気等の現代の邪悪と戦う上で、人類は益々大量の知識を生産し、それを適切に管理・適用する必要が生じているという意味です。この点から、知的生産の中心である大学の重要性は益々増大すると思われれます。

私の所属する国立大学薬学部を例にとって、述べてみましょう。薬学は、医学とともに、現代の邪悪の一つである病気と闘う使命を持っています。具体的な使命の一つは、高度な薬剤師の養成です。現在の薬剤師の主要な役目は、医師の発行した処方箋をチェックした上で、患者に薬を渡すこと。また、複数の病院にかかっている患者の薬の飲みあわせをチェックすることによって、患者の安全を守ることです。しかし、近い将来の薬剤師は上で述べたようにカウンセラーとしての役割を担うことになるでしょうし、病院の中では医師に協力して、テーラーメイド医療に貢献することが期待されます。

薬学部のもう一つの使命は、未だ治療法のない病気に対して有効な薬を創製する「創薬」にあります。従いまして、薬学は、医薬の創製から患者に対する適正使用まで、薬に関係する全ての領域を守備範囲としております。

日本の主要大学の研究レベルは過去30年間で飛躍的に上昇したといえます。しかしながら現状は世界のトップに肉薄しつつも、改善すべき点が多くあります。一つは、欧米諸国の一流大学と比較して、日本の大学では、研究者が「思索に耽る」こと、研究に費やす時間が少ないことがいえると思います。欧米の大学では、職能の分化が進んでいて、研究者の他に多数の研究補助者がいること、大学の管理運営は少数の管理者で行っていることなどにより、研究者は研究活動に専念できるようになっています。また、30代の若手研究者が独立して、自分の全責任で研究を遂行するという仕組み（assistant professorship）があります。このような彼我の制度の違いを見て取り、我が国の優秀な若手研究者の中には、日本の大学で助手になるよりも、米国で postdoctoral fellow の後に、assistant professor を目指すという傾向が増えてきているように思います。

日本では教授になるまでは自由に自分のやりたいテーマを選べないので、若い研究者達は自分の研究ができずに不満を持っています。一方、教授は自分で研究する時間がとれず、予算だけ取ってきて、若手の研究者に任すことになり、不満に思っています。今の状況では誰も満足していません。

我が国でも、競争的研究資金で研究者が postdoctoral fellow や研究補助者を雇えるようにすべきだと思います。特に、素人考えですが、研究補助者という職業階層を大学や研究機関が持つことは、相当な雇用の創出になるのではないかと思います。そのような職業階層を養成する学校の設立も盛んになるでしょう。

今後、国立大学の独立行政法人化のときに、ごく大ざっぱにいえば、米国の大学と同じよ

うな制度に変えていくことになりましょう。

質疑応答

質問者 A：独法化には公務員型、非公務員型がありますが、後者を薦めたいと思います。前者だと外国人をスムーズに雇えません。

桐野：非公務員型でいいと思っています。公務員の数を減らすとっておきながら、公務員型だと納税者は納得しないでしょう。

質問者 B：テーラーメイド医療のお話に関連して、人によって効く、効かないがわかり、また自分の遺伝子も分かるようになるとのことでしたが、治療法がないといわれた人はどうなるのかという問題があると思います。遺伝子治療とペアになっていれば問題ないのかもしれませんが、まだ実験段階です。セーフティネットのないままに進めてしまうと大多数の人にはハッピーでもそうでない人も出てくると思います。

桐野：カウンセリングしかないと思います。がんの告知、終末医療などと同じように考えています。アルツハイマー症の遺伝子も見つかっていて、調べたらわかります。たしかに大きな問題ですが、一方で薬の副作用で死んでいる人も相当います。米国のデータですが、交通事故よりも薬の副作用による死者が多いといわれています。したがって、遺伝子診断等を活用して、テーラーメイド医療を進めることは大きいベネフィットをもたらすものです。

質問者 C：東京大学医科学研究所のように 7 年くらいポストが変わらないというのがいいのではないかと思います。医科研では自分でテーマが選べる、しがらみのないポストもあります。

桐野：本来は、各研究者は独立して、自分の全責任でよく考えて、研究を進めるというのが良いと思います。しかし、これまでの日本の状況下では、単にバラバラになるだけで、研究能力が低下する結果になってしまうことが多かったように思います。そのような条件下には、チームを組んで研究活動を行う講座制に利点があったと思います。今後は、条件が整備されて行けば、独立した研究者が状況に応じて協力し合うのがいいのではないのでしょうか。チームでなくてはいけないという制約はどうかと思います。

研究者 D：研究補助者はポスドクの人なのですか？ それとも科学の知識のない人なのではないでしょうか？

桐野：科学の初歩訓練を受けた人のつもりでお話ししました。ドイツ語でラボランチンと言いますが、研究手法が確立した後のルーチンワークのテクニシャンが研究者と同数程度必要だと思います。またマウスの飼育者など、研究のインフラを支える人も必要です。

質問者 E：結局、人は死ぬまで健康で突然死ぬというのが幸せなのか、それともベッドに寝たきりで 10 年間過ごすことがいいのか、という問題になると思いますが、どうお考えですか？

桐野：それはサイエンスというより、社会が決めることだと思います。(付記：サイエンスは価値観を扱わないものだと思います)

この議事録は、RIETI 編集部の責任でまとめたものです