No.41

June 15, 1994

Information

講 演

1994年2月8日(火)・第59回談話サロン(東京・弘済会館)

講師・題目

遠藤 勲：「ゲノム解析システム」

野口 照久：「DNAから創薬への発想」

日本工学アカデミー

THE ENGINEERING ACADEMY OF JAPAN

「ゲノム解析システム」

遠藤 勲

1940年8月生まれ
1965年3月 東京大学工学部化学工学科卒業
1967年3月 東京大学大学院工学系研究科修士課程修了
1970年3月 東京大学大学院工学系研究科博士課程修了 工学博士
1970年4月 理化学研究所化学工学研究室研究員
1978年4月 化学工学協会論文賞受賞
1985年4月 理化学研究所化学工学研究室主任研究員 現在に至る
1989年4月 埼玉大学大学院理工学研究科客員教授 現在に至る
1993年 市村産業賞功績賞受賞
現在 バイオプロセスの異常診断、バイオ・セパレーション・エンジニアリング、新しい固体培養プロセスシステムの開発、光感性酵素に関する研究、ヒトゲノム解析システム、群知能ロボット、砂漠工学の分野で活躍。
著 書：「バイオプロセスの計測と制御」、「生物分離工学ハンドブック」他多数。

司 会（三浦バイオ専門部会長） 本日は、バイオ専門部会で企画いたしました、2つの演題をお願いすることにいたしました。最初の演者の遠藤先生は日本工学アカデミーの会員であります。

演題は、「ゲノム解析システム」と少しかたい名前が付いておりますが、ご承知のように最近では遺伝子の研究が非常に進みまして、生物学、医学、あるいは薬学といったような面で、あるいは農業関係のこと、あるいは産業界においても非常に大きな改革が行われたわけでありまして、現在、この問題に関してさらに先の進歩を見込んで、遺伝子そのものについてのさらに大きな発展をするために、ヒトの遺伝子全部についてそこに盛られている暗号の解読をしようというような計画が持ち上がりまして、これは世界的な規模で仕事をしないといけないことではあります、日本もその一翼を担って計画を進めようということで話が進んでおります。今日は、その問題の中でも方法的に非常に細かい、ミクロのスケールの物質の構造を自動的に解析するというような点で、これはある意味では工学的なセンスの非常に必要なところでありまして、その面でご活躍になっておられます遠藤先生にご講演を願うということになった次

第であります。

遠藤先生のお仕事はバイオプロセスの問題が一番のご専門だと思いますが、バイオ・セパレーション・エンジニアリング、これも非常に独特の仕事をなさって活躍しておられます。最近では、問題になっておりますヒトゲノムの解析システムをつくるか、あるいは知能ロボットに関する問題、あるいは光に感応性が高い酵素に関する研究、そういったようなご研究も深めておられますし、さらに砂漠工学というような新しいテーマに向かって仕事をしておられます。

では、どうぞ宜しくお願いいたします。

遠 藤 三浦先生、ご紹介どうも有り難うございます。ただいまご紹介に預かりました理化学研究所の遠藤でございます。実は、私どもバイオ専門部会としては日本大学の農獣医学部の安藤忠彦先生に、ご講演を賜るということでお願いしてあったわけでございますが、先生がよんどころないご用でご講演できないということで私が急遽ピンチヒッターとして野口先生の前座を務めさせていただくことになりました。

さて、ヒトゲノム解析システムのお話を申し上げます前に、今、バイオテクノロジーでどんな技

術を進展しているかということをお話ししたいと存じます。

皆様方は、カーネーションはよくご存知だと思いますが、現在カーネーションも大変簡単に、しかも同質のものがたくさん作られるようになりました。それはどういうことかといいますと、カーネーションの成長点、例えば茎や、葉や根の成長点の一部を取り出して、それを試験管の中の栄養分を含んだ寒天の中に植え、培養します。だいたい60日ぐらいになりますと根も生えてきまして、これを土に植え替えます。このような技術でもって1つの植物から同質の植物をたくさん作ってやれる技術が、今日植物バイオでは非常に進んでおります。

あるいはまた、最近のバイオではこういうことも可能になってきております。例えば、これはカラタチとオレンジですが、これらの雑種をつくってやろうというわけでございまして、例えば、オレンジの種を、ちょっと専門的になりますがペクチナーゼと呼ばれるある種の酵素でもって殻を壊してやり、更にセルラーゼも作用させ、プロトプラストという種の中が一番重要な部分だけを取り出します。一方、カラタチの方も同じような操作でプロトプラストをつくります。両方の細胞を融合させれば、オレンジの味、カラタチの強さ、そういうお互いの良さを持った1つの新しい融合細胞ができます。これを培養してやることによってオレンジという新しい植物をつくるのが、可能になってきております。

それからまた、培養技術も大分進んでまいりました。例えばヒトの成長ホルモンをつくる場合でも、ある種のビーズに動物の組織細胞を付着させまして、培養・増殖させます。これをだんだんと大きなリアクターに移し変えていくことによってヒトの成長ホルモンを、普通だったらば大量に生産することは難しいわけですが、微生物と同じようなやり方で容易にたくさん生産することが可能になって参りました。後から野口先生のお話があると存じますが、そういう中の1つの技術に新しい培養技術があるわけでございます。

また、本日ご出席の木下先生、鮫島先生始めご専門の先生方がたくさんいらっしゃる中でこのよ

うな話をいたすことは恥ずかしい次第ですが、バクテリアとか、あるいは酵母などの微生物や、そういう細胞の中にある酵素と呼ばれる生体触媒、これらのある種の材料を使って閉じこめる技術がございまして。閉じこめてやりますと、かなり乱暴な運転操作が可能になりまして、上から原料を散布すれば下から生産物が得られる、こういった生体触媒を閉じこめる、正しくは固定化する技術も現在バイオテクノロジーでは盛んに行われているわけでございます。

一番基本になりますのは実はこういう技術でございまして、先ほどの細胞融合技術、これは世界ではなくて日本の岡田善雄先生が仙台ウイルスを使って初めて成功されたわけでございます。例えばヒトの細胞は、成長ホルモンという非常に重要な物質をつくる機能がある、情報がありますが、大腸菌は何もつくりません。しかし、やたらに増殖することが速い特徴を持っております。そこで、この重要な物質をつくる機能をものすごい速さで増殖するバクテリアに移入することによって、このバクテリアがヒトの細胞と同じようにどんどん成長ホルモンをつくってくれる、こういう遺伝子操作技術が近年開発されました。先ほど御紹介申し上げました日本大学農獣医学部の安藤忠彦先生は、このDNAという、生物の中にある情報を切ったりはったりする酵素、制限酵素と呼んでおりますが、この制限酵素を初めて見出された研究者でございまして。先生からこの話を伺えば一番よろしいわけですが、私がかわりに御紹介いたしますと、生物は要するにDNAという高分子、この高分子の中にいろいろな情報を持っているわけです。形質と呼んで、形も機能もいろいろなものに対する情報をDNAの中に持っています。この高分子を切ったりはったりすることによって、他の生物の中で重要なものだけをつくる、こういう技術を遺伝子操作技術と呼んだわけです。この技術は後から申し上げます本題の「ゲノム解析システム」でも使います。こういうことで生物の根源情報を、私たちはかなり自由自在に操作することができるようになってきました。

もう少し具体的にお話しいたします。普通は細胞の中に核がありまして、核の中に遺伝子、つま

りDNAが入っております。ところが、もう一つの細胞のDNAの1部分を先ほど申し上げました制限酵素でもって切ってやり、プラスミドに挿入いたします。できました新しいプラスミドを複合プラスミドと呼んでいます。この複合プラスミドをもう1度大腸菌の中に入れてやり、増殖させます。そうしますと大腸菌という細菌は、ものすごい速さで増殖いたします。一番速いもので2分に1回ぐらいの割合で分裂いたします。重要な物質を作れという命令が入っていますから大腸菌は増殖すればするほど目的物質をバイオリクターの中でどんどん作るわけです。こういう技術でございます。

本題に入りますが、ゲノム解析ということはどういうことかといいますと、先に述べました遺伝子という生物の根源的な情報を持った高分子に一体どういう情報がかくされているかを解読していくことです。後から述べますようにこの仕事は非常に単調でしかも繰り返し行わなければなりません。かつ、丁寧さが要求されます。このような作業を人がやったら大変だ、ならばロボットや他の機械で何とか人工的にこの操作を行えるような自動解読システムを作れないかと、これが私どもの命題でございます。

さて、ヒトの染色体は46本ございます。種類は22種類にあと性染色体が2種類ありますが、どの細胞にも親から子へ伝わる情報がこの染色体の中に入っているわけです。染色体はどういう構造になっているかと申しますと、DNAというひもがヒストンと呼ばれるタンパク質に1周りと4分の1でしたか、ぐるぐる巻き付いた集合体が染色体でございます。実は、このDNAというひもは、ワトソンとクリックによって構造が明らかにされていまして、2本のひもがらせん状につながっております。それらはATCGという、アデニン、チミン、シトシン、グアニン、4つの塩基がAはT、CはGと結合して2重らせんを構築しているわけです。ですから、人の親から子へ伝わる遺伝子を解析するということは、とりもなおさずこのDNAという高分子を取り出してきて、その中の4つの塩基がどういう配列をしているか、これを読みとることにほかなりません。

ところで、ヒトの染色体の中にどのくらいの数の塩基があるかと申しますと30億あると言われております。30億というと大したことないな、有限じゃないかと思われるかも知じませんが、人間が手でもって後から申しますような装置を使って染色体DNAを読んでいこうといたしますと、大体1日、専門家でも1,000読めるか読めないかです。仮に1日1,000塩基読めるとします。その人が1年365日ですがお休みとか機器の点検ほかを考えて300日働いたとします。そうすると300掛ける1,000ですから30万塩基ですね。30億を単純に割りますと1万年、人間は1万年も生きられませんDNAの塩基配列を全部解読するためにはそのくらいかかります。では、1万人の人が寄ってたかって解読したらどうか、それでも大変なことになります。これは数の遊びでございまして、30億を本当に正確に読んでヒトの形質を正しく理解しようとするれば、父親と母親の塩基配列も解読しなければなりません。またさらに解読したときの読み間違いや、材料処理の失敗等を考えますと、1万人の人が同時に働いたところで1年でできるわけではございませんで、もっともっと時間がかかります。つまり私が申し上げたいのは、そのくらいのヒトの中に含まれている情報、親から子、子から孫へ伝わる情報を解読しようとしたら大変であるということです。ましてや30億というのは塩基数という物理的な問題でございましてこの中に実は、遺伝子と呼んでいます、本当に意味がある情報の部分がございます。これはたとえていいますと、地球儀をちょっとご想像いただきたいんですが、地球儀をある緯度に沿ってずっと1回りしたとします。そうすると中には海である部分もまございまして、島である部分、あるいはまた海が見え、あるいは大陸であるというふうに考えますと、どのくらいに意味のある遺伝子が存在するか、あるいは遺伝子の周辺の塩基配列はどうなっているか、この辺の情報が非常に重要でございます。

本日も渥美先生の前で申し上げるのも恐れ多いのですが、現在遺伝病と称される疾病が4,000とかあるいはその複合的な病気も入れれば5,000とかたくさんの方が病気がございます。例えば、血圧が高い体質の家族だとか、あるいは癌になりやすい体質

の家族だとかいろいろございます。そういった病
気体質を伝える情報が今いましたような遺伝子
の何処にあるのか、また、その遺伝子がいつから
働き出すのか等知らなければならないことがたく
さんあります。そこでこれが地球だという、ヒト
ゲノムの約30億の塩基配列をずっと読んでしま
おうと、私どもはこれは物理地図と読んでいます
が、そういう物理地図をどこかがやろうじゃない
かということになりました。これは野口先生のお話
に関連するかもしれませんが、1つの企業ですと、
やはり儲けなきゃいけない。ですが、私どもの理
研みたいな公立の研究機関は別に儲けなくてもい
いわけですから、そういう損な役割を果たそうと
いうことで、1989年からこのヒトゲノム解析プロ
ジェクトが理化学研究所で始まったわけでござい
ます。

図1. Strategy for the Sequencing of Human Genome

経緯はともかく、先ほどの話につなぎますと、
実はDNAを染色体からひも解いてこれを端から読
んでいったらどうだと。まさにそのとおりでござ
います。が、実はDNAの端から順番に読む適当な
手段がまだ開発されておられません。最後に述べま

すがこのような野心が全くないわけではありません。
現実に戻ってDNAのひもをいろいろな長さに
切ります。この図1がその戦略でございませ
ん。例えば標識をつけて染色体DNAを切ってい
きます。ところが、それでもまだまだ今の分析手
段では、この長いDNA鎖を読むことができませ
ん。市販されている分析装置で読めるような長
さになるまで細かく切断します。そのときに先
ほど御紹介いたしました制限酵素という酵素、
はさみのようなものを使って切っていくわけ
です。しかし、短く切ったDNAの塩基配列を
解読して最後に全部を編集しもとの長さのDNA
の塩基配列を決定しなければなりません。その
ためには、塩基配列の重なりが重要です。以上
のような戦略を私どもはランダム・ショットガ
ン・メソッド（散弾銃法）と呼んでいます。染
色体DNAを切断して、中間の長さのものはYAC
（イースト・アーティフィシャル・クロモゾーム）
という人工的な酵母染色体、こういうものの中
にライブラリーとして格納しておくわけでは
ない。そのライブラリーの一部分を制限酵素
や超音波を使って切断し、もっと細かくしたDNA
鎖をコスミドと呼んでおります。このコスミド
をM13と呼ばれる、バクテリアに寄生するファ
ージのDNAの中にヒトの情報を格納したものを
M13ライブラリーと申します。繰り返しますと
M13ライブラリーにあるたくさんのコスミドの
ATCGを解読し編集して、YACライブラリーの
DNAの塩基配列を決定するわけです。

私どもは、染色体21番を解読することを目標
に掲げております。まだ全部解読したわけでは
ありませんが、例えばこの21番染色体にはアル
ツハイマー症、老人性痴呆症ですか、それから
ダウン症というような、そういった病気に関す
る情報が入っているといわれております。です
から、この21番の染色体を解明するというこ
とは、とりもなおさずアルツハイマー症だとか
ダウン症、こういう遺伝病の治療にも役立つ
と期待が持たれております。

解読プロセスを具体的にご説明いたしますと、
電気泳動装置を使うわけではあります。この電
気泳動装置とは寒天のようなゲル、実は現在
ではポリアクリルアミドゲルでございませ
ん。このゲルに加電いたします。そして、こ
れらがマイナス、こちら

をプラスと、こういうふうにしてやりますと、この塩基と呼ばれるものはマイナスにチャージしていますから、塩基鎖はプラスの方向にゆっくりと移動します。ところで、その塩基に蛍光標識をつけておきまして、これにレーザー光を照射します。そうすると、あ、これは端がAなんだな、これは端がTなんだなという様に読めていきます。そして最後に試料 DNA はどういう塩基配列であったかを決定するわけです。そのときに DNA の断片に、要するに、1塩基ずつ長さの異なる DNA 断片を合成させて、しかも標識をつけるというシーケンス反応が、イギリスのサンガー博士によって見出されました。この技術によって、初めて ATCG というひもの中の塩基配列を我々は読むことができるようになったわけです。サンガー博士はこの業績

で2度目のノーベル賞を受けられました。

以上の手順で DNA の塩基配列を読んでいくのですが、実は、これがものすごく単純な操作の繰り返しで、しかも丁寧さを要します。それゆえにこういった人手のかかる、しかも読んだ結果どのような生物学的な意味があるのかを研究する仕事が残っております。というのは、ATCG の塩基配列がわかっても、先ほど申しましたが、その中には意味のある情報もあれば、意味のない情報もあるわけです。つまり、こういう単純操作はロボットにやらせて、人は生物的に意味があるかないか、どういうふうに機能発現するのかということとを研究すべきです。研究者の労力を少しでも減らして、そして効率よく解説していこうと、こういう努力を私どもはいたしたいと考えております。

図2. 電気泳動装置で得られる波形と塩基配列の解説

先ほどのレーザー光を当てますとどういうふうな結果がでてくるかと申しますと、図2に示しましたような波形として出てまいります。この波形から私どもは、これはA、これはTと、自動的に解読できるコンピュータのソフトウェアがございしますので、それに従って試料として用いました小さな DNA の断片塩基配列を知ることができるわけです。

もう一度、読み取る、配列を決定するプロセスを図3でご説明いたしますと、最上段が試料 DNA 断片でございまして、最下段がその塩基配列でござ

います。そこには、まずヒトの DNA 断片を細かくコスミッドというレベルまで細かくするというのをすでに申し上げましたが、それを精製しなければいけません。これが1つのユニットです。次にその DNA 断片に標識をつけて1つの塩基を増やしてやるシーケンス反応、先ほどサンガー反応と申しましたが、こういう反応があります。そこで得られました反応液を電気泳動板の溝に注入してまいります。人間がピペットで反応液を注入するのではなくて、この操作をロボットが行います。最後に電気泳動を行って得られた波形をコンピュー

タで編集し直し、元の試料 DNA 断片の塩基配列はどうだったかということを読み解くことが一連のプロセスでございます。このユニットプロセスを実行する1つ1つの装置の実現に際しましては、いろいろな会社さんに協力していただきました。私どもは全体のシステムを1989年製作を始め、1992年に完成させました。

図3. Unit Processes of Human Genome Analysis System

ちなみに人が手でやっている操作を機械で行ったほうがより能率がよいと最初にご提案なさったのは和田昭允先生でございまして、東大を退官されたあと現在相模中央化学研究所の理事をなさっていらっしゃいます。和田先生は1982年頃から、もう既にこの考えを世界に初めて提唱されておられ、先生ご自身も今申し上げましたユニットプロセスの多くの箇所で大変すぐれた装置を開発されておられます。私どもは、和田先生が提唱されたお考えを結局、この一連のプロセスシステムとして構成したわけでございます。

いずれにしても、システムを作るときには目標がございます。この目標は、例えば自動車であれば何人乗りで、何馬力で、どのくらいのスピー

ドリットかと、1リッターあたり何キロ走るのが目安だというふうに機械でしたら設計をします。同じように、ヒトの遺伝子を解読するシステムにも目標値を掲げたわけです。それではどういうふうに目標を掲げたかといいますと、日立製の電気泳動装置で読める限度は1サンプル当たり450塩基です。この性能を持った電気泳動装置をフル稼働するために先ほどのようなサンガー反応器、あるいはDNAの精製装置、これらを何台どのように稼働すべきかというように後ろ向きに考えて構成しました。

つまり、1日10万8,000塩基解読することを最終目標に掲げたわけです。この性能ならば年間300日稼働したと仮定して、結局3,000万塩基解読できますから10年間で一応30億は解読できると考えました。そうしますと、日立製の電気泳動装置は、少なくとも3台を必要とし、5サイクル1日稼働しようと考えました。そういたしますと、DNAの精製装置はどのくらいの性能で、また、サンガー反応器は何台必要であるかと計算しますと、まずサンガー反応器は2台、セイコー電子工業(株)にお願いしました。それから、DNAの精製装置、これは東ソー(株)にお願いして製作していただいたわけです。このDNA精製装置は1つの自動マシンでございます。さらにまた、ヒトのDNA断片M13というファージで大腸菌の中に移入して大腸菌の集落(コロニー)をつくります。ヒトのDNA断片が入ったコロニーだけを認識して、拾い集めるプラークセレクター、これもセイコー電子工業(株)に製作を依頼しました。システムのブロック線図を図4に示します。

ヒトのDNA断片が入った大腸菌を培養するという意味は、同じDNA断片(クローン)を大量に複製するという意味で、クローニングと呼ばれております。この結果、同質の試料を大量に得ることができます。大体培養に7~8時間要しますが、培養終了後ヒトのDNAだけを集めるために精製装置が必要となるわけです。この装置では2種類の膜を用います。1枚目の膜は0.45ミクロンの穴があいていて、ファージだとかヒトのDNA断片は通り抜けますが大腸菌を捕捉できます。次にヒトのDNAとファージのタンパク質、これは次のUF膜

といまして、20~30万分子ぐらいの大きさの分子しか通れない細かい穴があいていますが、この膜の表面にヒトのDNAを捕捉いたします。ファー

ジのタンパク質はより小さな分子からできていますのでUF膜を通り抜けてしまいます。

図4. Blockdiagram of A Human Genome Analysis System

精製いたしましたヒトのDNA断片をサンガー反応器へ、私どもの研究所でつくりましたトランスファーロボットを使って、この装置へ移します。大体反応器で二、三時間たちますと、先ほどの電気泳動にかけるまでの試料がそろいます。試料がそろいましたら、次にそれを今度は電気泳動板のゲルの中に1つ1つサンプルを注入していきます。これが我が国お手の物の技術でございまして、セイコー電子工業(株)がこういうロボットを製作してくれました。つまり、4つのサンプルを次々と溝の中に正確に注入してくれる自動注入口ロボットと一緒に開発しました。これは、ゲルカセットと呼んでおりますが電気泳動板を枠の中に納めておりまして、それに試料を全部注入し終わりますと、こちらにあるトランスファーロボットがこのゲルカセットを電気泳動装置に次々と搬送いたします。

ところでこのゲルカセットですが、実は当初は自動的にゲル膜を作製できないかとさんざん努力いたしました。しかし、二、三百ミクロンの非常に薄い膜を機械的に作製することはできないことがわかり、人間が手でつくることになりました。フレームの重さを入れますと大体8キロから10キロになります。このような重量物をヒトが、特に女性の場合運んで電気泳動装置の中にしっかりとめるとい作業は大変な労力でございます。それゆえ搬送ロボットを開発した次第でございます。

以上述べましたように、私どもは世界で初めてゲノム自動解析システムを製作いたしましたわけですが、現実には、予想したデザインの性能をなかなか見せてくれませんでした。正直申し上げますと、良くて6万7,200(塩基/日)というぐらいの性能しか出ませんでした。これには色々な理由がある

と考えられます。1つ1つの装置のパフォーマンス、それから試料のクオリティー、色々な原因が混ぜ合わされてると思います。このような事情は機械の世界では当たり前だと思います。例えば第2次大戦中、「誉」という大変すぐれたエンジンが中島飛行機でつくられましたけれど、結局、オクタン価が低いガソリンを使用したために設計通りの性能結果が出せなく、かつ、いつも故障してい

て文句が出たことが知られております。戦後になってアメリカ軍の使っていた高品質のガソリンを使ったら予想より遙かに優れた性能を発揮して面目を一新したそうです。同じように私どものシステムも、ちょっとこれは現段階においてこんな数字が出ていて恥ずかしいんですが、私どもとしては装置の改良と同時に、ともかく少しでもいい結果を出したいと検討を重ねております。

表1. COST EVALUATION

	Sequencing Speed	Cost	Cost per base
HUGA-I	350(b/sample) x 16 (samples/unit) x 3(units/system) x 4 (cycles/day) = 67.200 bases /day	1)Initial investment 200,000,000yen(1) →2.0yen / base (*) 2)Labour Cost 2 workers → 60000yen/day → 0.9yen/base 3)Operation Cost → 4.4 yen/base	7.3 yen/base
MANUAL OPERATION ABI Sequencer 1 unit	450(b/sample) x 36 (samples/unit) x 2 (cycles/day) = 32,400 bases/day	1)Initial investment 50,000,000yen(2) → 1.0yen / base (*) 2)Labour Cost 3 workers → 90000 yen/day → 2.8yen/base 3)Operation Cost → 4.4 yen/base	8.2yen/base

- (1) ブラークセレクター、DNA精製装置、シークエンス反応装置（2台）、日立シークエンサー（3台）、搬送装置
 (2) シークエンス反応装置（1台）、ABIシークエンサー
 (*) 償却年数 5年、稼働日数 年300日で計算

次にシステムを自動化する経済効果にふれたいと思います。今のような最高の出力をシステムが出したと仮定しまして、コストを計算してみました。表1に示しましたように、1塩基決めるのに大体私どもの装置だと7.3円かかります。ところがABIというアメリカの会社のシークエンサーをマニュアルでオペレーションいたしますと、詳しいことは省略しますが、それより約1円高い。この1円の違いというのは、大したことはないじゃないかとおっしゃるかもしれませんが、先ほど申しましたように30億の塩基、両親の染色体まで解読しようとするれば90億塩基、さらに解読の失敗まで含めましたらあつという間に100億円、あるいは1,000億円の差になるわけです。私どものシステムは、ですから人が手でやるよりもっと安価で染色体の物理地図を完成できる可能性があるということ而努力している次第でございます。

そのほか、先ほどヒトのDNAの塩基配列を読むのに電気泳動装置というものを申し上げました。

これ自体は、実は分析機器としましてはもう随分古い歴史を持っていまして非常に確実な方法だから、お医者さんも、化学屋さんも、分子生物学者も、みなさんお使いになっているわけです。ですが、これがヒトのDNAのような極めて長い塩基配列を解読する手段として最適かどうか問題があると私は不遜ながら思っております。それはどういうことかといいますと、現在STMとか、そのほか分子を直接認識するという新しい装置が開発されております。問題は、試料DNAをいかにうまく調整するか、長時間安定してATCGを次から次へと読めるか等解決しなければなりません。そういう意味で4つの塩基の色々な電子的な特性をちゃんととらまえて、解読していくような、もっと直接的な分子認識法でヒトの生物情報を明らかにしていくことも考えられるわけです。

そういうことで、私どものやっている仕事は本当に遅々たるものです。いつも役所から、まだ出ないのかと矢のような催促を浴びながら、解読で

きるシステムはそんな簡単にできませんとうそぶき、今も皆さん方の税金を使っているわけでございます。どうぞこれからもご支援をお願いしたいと存じます。大変まずい話で恐縮でございますが、ご静聴を感謝いたします。（拍手）

司 会 遠藤先生、どうもありがとうございます。質問の時間を少しとりたいと思いますが、いかがでしょうか。

質 問 非常に単純な質問ですけど、10万塩基／日で1年に3,000万ですね、10年で3億ですね。30億というかどうか……。

遠 藤 ですから、このシステムを10台並べるとかすればよいわけです。機械ですから、人を1万人集めるより簡単でございますね。

質 問 わかりました。

司 会 皆さん、多分、個人個人みんな違うわけですけど、じゃ、どの人のDNAを分析するかということに興味がおありじゃないかと思いますが、どうでしょうか。

遠 藤 私は専門外でちょっとわからないんですが、モデルはいるみたいですね。それをアメリカ

のNIHからもらいまして、まあ、材料にしようというような計画でございますが、誰それというのはまだ、それは明らかではないんじゃないかと思っています。司会の三浦先生が良くご存じんじゃないですか、教えて下さい。

司 会 ヒトの遺伝子というのは、情報を持っている部分と情報を持っていない部分があるということが先ほどお話の中でもあったと思いますが、情報を持っているところは人間として皆さん同じなわけですね。情報を持っていない部分は、これはどんどん変化していきまして、個人個人で違うわけでありまして。ですからその部分を調べますと、今度は個人を同定するということができるわけで、これが今は犯罪の操作とか親子鑑定とか、そういうことにも使われているわけです。今度の計画は、人間としての特徴を調べるというところに重点があるというふうにかんがえていただいたらいいんじゃないかと思っています。

まだご質問がございましたら、このあと懇親会がございましてのでそちらで質問していただくことにいたしまして、次に移らせていただきます。

「DNAから創薬への発想」

野口 照久

1924年10月生まれ
1949年3月 東京大学医学部薬学科卒業
1956年3月 東京大学大学院医学研究科博士課程（生化学）修了
1956年11月 薬学博士（東京大学医学部）
1966年6月 日本曹達株式会社生物科学研究所所長
1973年11月 帝人株式会社取締役
1979年6月 サントリー株式会社取締役
1981年6月 // 常務取締役
1987年6月 // 専務取締役
1992年6月 山之内製薬株式会社代表取締役副社長 現在に至る
米ロックフェラー大学兼任教授
第22回、第28回大河内記念賞、昭和53年度紫綬褒章、その他日本薬学会賞功
労賞等多数の賞を受賞。また、日本薬学会副会頭他各種団体の役員を歴任。

司 会 今日のスピーカーのもうお一人は、現在、山之内製薬株式会社副社長をなさっておられます野口照久先生でいらっしゃいます。今、医薬界で日本ではトップを走っていらっしゃる方のお一人で、できれば本アカデミーの会員になっていただきたいという願いも込めまして、きょう、ご講演をお願いいたしました。

日本の方としては大変型破りな立派なご経歴をお持ちの研究者でいらっしゃいまして、研究に関するお仕事は、最初は「結核の化学療法に関する研究」をなさいました。それから「核酸の生合成に関する研究」ですね。遺伝子とか遺伝子の情報発現に関係している核酸という物質があるわけですが、その物質がどういうふうにできているかということに関する研究で博士論文を出されています。それから、「選択毒性に関する研究」あるいは、最近では「生物活性物質の分子生物学」、それを利用したといいますか、応用した「創薬の研究」ということで、日本の薬学界をリードする活躍をなさっていらっしゃいます。きょうは、お仕事を通して現在の薬学領域の仕事がどういうふうに進んでいるかということをお話し

していただけたらと思っている次第であります。どうぞよろしくお願いいたします。

野 口 大変光栄あるご紹介をいただき、ありがとうございました。また、本日は大変レベルの高い日本工学アカデミーに招いていただきましてありがとうございます。「最近の医学・薬学領域の進展」という難しい題を与えられましたけれども、この題をしぼり、先ほど遠藤先生がお話しなさいましたゲノム解析にちなみまして、ゲノムというもののがこれからの医学・薬学領域の中でいかに重要であるか、それが薬を創製する、すなわち創薬との結びつきの中でどういう役割をこれから期待できるのか、「DNAから創薬への発想」についてお話をしたいと思います。

まず、このスタンドグラスのような図1をご覧くださいになっていたと思います。これはB型DNAの二重らせんの軸を中心として、上から眺めたものです。この図は、私の親しくしておりますサンフランシスコのカリフォルニア大学薬学部のRobert Langridge教授から、特別にいただきました。これは彼の傑作中の傑作といいますか、コンピュータ・グラフィックスで作ったDNAの画像です。この図

はアメリカでも有名で、かつては『サイエンス』という雑誌の表紙にも載ったものです。

図1.

生命の輝き 生命は遺伝子 DNA が織りなす偶然と必然のドラマである。ガン遺伝子の発見者ダルベッコ (Renato Dulbecco) に言わしめたごとく、DNA の塩基配列こそ人類の真実を物語っている。A, G, C, T の 4 文字のつづる生命の設計図には、ヒトゲノムとして 30 億ビットもの遺伝情報が秘められている。創薬の発想の源泉こそ、この DNA に求められる。図のコンピューター画像は、B 型 DNA 二重らせん軸を見下ろしたもの。カリフォルニア大学サンフランシスコ校のラングリッジ (Robert Langridge) 教授提供。

この DNA の中に、約 30 億ビットの遺伝情報が入っておりまして、それから組み合わせますと、サボっている遺伝子や使い物にならない遺伝子とか眠っている遺伝子などがありますけれども、本当に人間の体の中で活動している遺伝子というのは約 10 万位と推定されています。この 10 万位の遺伝子というものを考えながら、我々はこの遺伝子から創薬を考えてみようという発想です。

まず考えられることは、“from DNA to Drug Discovery” です。いわゆる DNA から創薬を研究したらどうだろう。先ほどのゲノムの解析はもちろんのこと、遺伝情報というものを中心にして、いかなる薬というものの発想ができるだろうかという問題が一つ、もう一つは、今年の 1 月から科

学雑誌『Nature』が、『Structural Biology』、すなわち『構造生物学』という雑誌を発行しました。これは医学・薬学領域の進展の中で生まれた新しい学問です。生物の機能を分子構造からいろいろと研究していこうということから発展したものです。その他に遺伝子治療とそれにまつわるベクターの問題などが、昨年 12 月 2、3 日にアムステルダムで論議されました。これが早速、次の週の『Nature』にも総括が発表されています。この会議の 5 日後には、全部の情報が私のところに入りましたので、これはまた、いずれ何かの機会にご紹介したいと思います。

今年の 1 月 17 日付の米週刊誌『TIME』が遺伝子特集号を出しました。遺伝子治療というものがもう未来でなく今から始まるということで、ゲノムの課題がいわゆる一般化してきました。アメリカの社会ではこういうゲノムの課題はすでに大衆化または常識化してきているということを象徴するものです。この本の中で、ヒトゲノムプロジェクトの解析に当たり、ヒトの遺伝情報が 30 億ビットあり、ヒトの全塩基配列の決定を 2010 年頃には完成するということを目指そうとしています。今日では少し早まってきて、大体今世紀末までにはでき上がるようです。いわゆるジーン・マップ、すなわちヒトの遺伝子地図というものです。これは驚くべきスピードであって、先ほどの遠藤先生のお話ですと 10 年先のようにお聞きになっていた方がいると思いますけれども、もうすでに 90% ぐらいは大体めどがついてきています。最近出た本で、マキュージック (Victor McKusick) の“Mendelian Inheritance in Man”に報告されていますことは、ヒトの遺伝形質というのは約 6,500 種類一さっき遠藤先生は 5,000 とおっしゃいましたが、もっと多くて 6,500 ぐらいあるそうです。このように、我々の生存の中でヒトゲノムという遺伝子がいかに多彩なものであるかということ『TIME』は説明しております。

私が高度先進医療という学会で述べた“フロンティア医療と画期的創薬”の論文は皆さんのお手元にお配りしてありますから、中身はお暇なときに読んでいただきたいと思います。要するに、このフロンティア医療の中で、ゲノムを中心にした

念にすぎなかったわけです。今から5、6年前ですが、ベルリンで世界化学療法学会が開かれまして、その時に学会で特別展示があり、Paul Ehrlich 自身が書かれたレセプターの概念図が展示されておりました。ちょうど人間の子宮のような図が書いてありまして、それに薬物が結合するというような想像図です。もちろん、今日ではその存在は実証され、画像処理によって形態が予測できるようになりました。レセプターとリガンドという薬物との構造活性相関という観点から、コンピュータ・グラフィックスでそのレセプターに合わせたような薬をいろいろとデザインしていけば新しい薬の創造が可能となる方法が盛んになりました。いわゆる Computer Aided Drug Design System (CADD System) という新技術が注目されてまいりました。薬物がレセプターに結合しなければ薬の効果が出ないということは、結合したら必ず何らかのシグナル、薬効情報の伝達があるはずで

す。細胞膜の外側とか内側にレセプターがあり、薬物が結合したときに薬効のシグナルが細胞内にどのように情報が伝達されていくのかということが今日の医学・薬学では非常に重要になってきたわけです。細胞内で情報シグナルがエフェクターというものに伝わって、さらにこの情報が核の内のDNAにつながって反応してゆきます。セントラル・ドグマという概念で述べますと、DNAからメッセンジャーRNAという、命令されたDNAからRNAに情報が伝わって、さらに、RNAから特定の蛋白を合成するという情報が伝わる。エフェクターと薬効発現のからくりはまだブラックボックスです。新しい薬を創造するには特に分子生物学とコンピュータ技術の結びつきが非常に重要になってまいります。

先ほど遠藤先生が大変ご苦労されましたヒトゲノム解析の中のテクノロジーについても、この医学・薬学の進歩の中に工学的な貢献がいかに寄与しているか認識されたことと思います。フロンティア・テクノロジーの中で、NMR、あるいはX線の結晶解析技術が非常に進歩してまいりました成果として、「構造生物学」という新しい学問が進歩してきました。この学問の発展がさらに抗体工学

や糖鎖工学を連鎖的に生んでおります。さらにフロンティア・テクノロジーの中でもう一つ重要なことは、ドラッグ・デザイン・システムという技術が、コンピュータの進歩によって最近是非常に有効に活用されております。

先ほどのゲノム解析工学の中で大きな問題なのは、ゲノムのシーケンスを決めただけでは何の意味もないデータということです。そのゲノムのシーケンス・データからどういう情報が活用できるのか。そのためには第5世代のコンピュータの早期開発と、そのソフトウェアを進展させなければ不可能です。本当の意味のゲノムの研究の成果を医学・医療に活用させるには、コンピュータの最先端技術がもっと進んでいかないと医学・薬学は進歩しませんことを、この工学アカデミーの先生方に強調したいと思います。遺伝子治療という場でも、このゲノム解析技術が重要な役割を演じます。

この機会に日本工学アカデミーの先生方にお願ひしたいことは、ラボ・オートメーションの分野です。日本では大型のロボット工学は高いレベルにあります。医学・医療用ロボットの分野にも力を入れていただきたい。新しい薬を数千か数万の物質や化合物から発見するランダムスクリーニング法も、今日アメリカではマイクロ化とオートメ化を合わせたラボ・ロボット工学が非常に進んでいます。日本ではこの小型のラボのオートメーション技術がまだまだ遅れています。先ほどの遠藤先生のところでも、8キロぐらいの重たいものをルールに上げて操作して苦労しているというのがまだ日本の現状です。ラボ・ロボット工学の進歩により、医学・薬学、あるいは生物学の領域の研究が一層進んできます。(表3)

表3. 先端技術、高度先進医療の進展

1. 先端技術の創薬への応用

- ・ 構造生物学の成果
- ・ ドラッグデザインシステムの進歩
- ・ ランダムスクリーニングのマイクロ化と自動化

2. 分子医学

- ・ 創薬研究を指向した分子薬理学と分子生物学の進歩
- ・ 分子病理学による病態解明
- ・ ゲノム研究と遺伝子治療の発展

最近、医学・薬学の研究領域で分子生物学を中核とした分子医学 (Molecular Medicine) という新しい学問が台頭してまいりました。分子医学とは、分子レベルで健康とか病気のメカニズムを研究する学問で、病因遺伝子の解明やゲノム情報を基盤にしたゲノム医学も含まれます。当然、医薬の研究分野もこの分子医学に基づいて発想が要求されているのが今日です。欧米のトップの製薬企業の中ではこの分子医学を研究の基盤にする傾向にありまして、山之内製薬も、筑波の研究センターの中に去年の1月に分子医学研究所を3つ同時に作りしました。

例えば、第1世代のバイオテクノロジーでは、遺伝子組み換えの技術を使って、インターフェロンやインターロイキンという生体医薬を作る技術でした。最近では、米国のバイオ・ベンチャーではほとんど遺伝子組み換えをやめて、新しい分子医学のアプローチからの創薬研究が盛んになりました。例えば、細胞情報伝達や転写因子、あるいは抗体工学とかいうような分子レベルでの創薬研究

にほとんどのバイオベンチャーが変わってきています。また、ドラッグ・ディスカバリーのアプローチから見ると、1973年からバイオテクノロジーが始まりました70年代の第1世代から、80年代、90年代になりますと、ほとんど受容体とかイオン・チャンネルや酵素というような中からバイオの技術が華々しく新しい展開をいたしました。今現在は、第3世代のバイオに入っているところです。この第3世代のバイオというのが、細胞内に起こるいろんな情報伝達が中心になっており、DNAを主役にしたセントラル・ドグマの新しい展開がなされています。

新しい学問である構造生物学は、ある1つの蛋白質をNMRとかX線で結晶構造の解析をいたしますと、それに基づいたコンピュータ・グラフィックスによってある1つの分子構造モデルを設計してくれます。これに基づいていかにドラッグ・ディスカバリーに結び付けていくかという技術が、今世界的に大きな動きとして出てきました。(表4)

表4. 創薬の研究手法の動向

構造生物学では、特に受容体自身の変化とリガンドの蛋白結合という情報の問題が、これから薬を考えていく上においても非常に重要であります。生体の細胞内情報伝達系にはたくさんの転写因子があります。これはレセプターと同じぐらい注目すべきと考えられます。これからの研究ジャンルで転写因子の課題というのが非常に重要になって

きます。昨年12月に幕張メッセでの分子生物学会の発表の約80%は転写因子の研究でした。昔は核酸の研究が主流でしたが、今はほとんどこの転写因子の研究に若い分子生物学者がみんな集中してきています。今、人間ではこれは3,000種類ぐらいあるのではないかということです。このようにDNA-蛋白質、蛋白-蛋白という相互作用の情報

伝達というものが、これが薬効シグナルという薬の効果の研究に全部つながってくるわけです。

最近では、米国のベンチャーのチェラリック社の転写抑制因子から薬をつくるという試みが世界のホットニュースになっております。これを遺伝子制御薬と提唱しています。

昨年の8月に米国の『Science』という科学雑誌に、世界の分子生物学者は誰がトップかという番付表が出ました。番付を決めるのにはどうしたかといいますと、過去5年間、世界で最も分子生物学の研究の中で一番論文が引用された数を全部コンピュータで計算してランキングを作っていた。驚くことには、そのナンバー1がMcNightという研究者で、私も前から知っている方です。この世界ナンバー1が、チェラリックの主席の研究者です。それから、ナンバー3がTejianというカリフォルニア大学バークレー校の教授で、チェラリックの一員として入っているわけです。このような世界のトップの分子生物学者がチェラリックに集まってやっていることが、この転写因子の研究から究極の薬を見つけようということです。最近、山之内製薬とチェラリックがこの遺伝子制御薬の共同研究で組んだわけです。世界で最初にチェラリックと組みましたが、つい最近になって、世界一番大きな製薬会社のメルク社が2番手としてここと組みました。このように、遺伝子制御薬の研究が1つの創薬研究の革命として今起こりつつあります。

今現在、欧米の製薬企業の遺伝子制御薬の研究は、グラクソ、ヘキスト、ロッシュ、ベーリンガインゲルハイム、ブリストル・マイヤーズ、チバ・ガイギ、サンドという強力な会社が熱戦をひろげており、それぞれのターゲットで動脈硬化、リュウマチ、エイズや炎症などの研究が進められております。チェラリックは我々とは抗炎症剤、メルクとは抗ウイルス剤を見つけようということで組んでいます。

最近では、ゲノムの解析研究では、10万ぐらいの遺伝子の解析がだんだんと進んできました。特に病因遺伝子の解明が盛んです。今日のトピックスでは骨粗鬆症の受容体遺伝子、すなわちビタミンD₃の受容体遺伝子が発見されたり、アポリポプ

ロテインE遺伝子とアルツハイマー病発症との関係が明らかとなり、病気と遺伝子とどういう因果関係にあるのかということがだんだんと解ってきました。

遺伝子治療はこれから始まると思います。これはいろんな臓器移植との関係もありますけれども、これは遺伝子に関連した癌や難治性の病気を治す、しかも個人の問題になりますので、問題はいかに遺伝子を体の中に入れてあげるかという、安全なベクターをいかに見つけるかということです。例えば、ウイルスであればベクターとして使えるわけです。レトロウイルスの中の安全なものをベクターにして、いわゆるキャリアとか運搬体として遺伝子を運んであげる。この研究は今アメリカのベンチャーが大きなターゲットにしております。遺伝子治療はこれから新しい医学・薬学領域の中の主役となりましょう。厚生省も、今かなり力を入れ始めました。おそらく、このための官民研究会社も近々発足する予定です。

これからの21世紀へ向けて欧米の大手製薬企業は、全く新しい手法で研究を展開しております。1つの事例ですが、SBという製薬会社では化学と細胞テクノロジーのコア能力とをうまくコンバインしながら、病気の治療というターゲットをどういうふうにして進めていったらよいか、ストラテジーとして、今真剣になって考えています。

私たち山之内製薬には、筑波に分子医学研究所が3つ、創薬研究所が4つあります。それから分子化学研究所と創薬資源研究所があり、創薬の研究をやっております。そのほかに、イギリスのオックスフォードに研究所があります。これは分子生物学と細胞生物学の研究をしております。そこでわかることは、みんな若いイギリス人の研究者で、彼らはすごい情報力といますか、情報の集め方がすごいんです。要するに、活字になったら遅いのであって、みんな生情報、いわゆるオーラルな情報が全部イギリスの大学であいつは何をやっている、今どこまで進んでいるとみんなわかってしまうわけです。そういうふうな事が一つのアンテナとしても非常に役にたっていて、それはすぐ私の方にも電話なりファックスで入ってきますから、どこで何をやっているか、ロックフェラー

大学も毎日のように連絡がありますから、大体、東京に座っていても世界中の情報は全部、今何が一番大事なのかということまでわかるわけです。そのくらいでない、なかなか情報戦争には勝てない。この中で私が考えているのは、情報への高度なセンサー、いわゆる感度が必要ではないかということです。それが国際研究に打ち勝つために非常に重要であり、同時に、やはり人財というエキスパート集団を集めることも大事である。私は最近、QOR というのを提案しています。いわゆる Quality of Research という、研究の質をあげていこうではないかと、声を大きくしております。研究の質がいかに大事であって量ではない。それにはそれぞれ人と時間という問題、それから創造環境ということを考えながらやっていこうではないかと唱えております。

そのためにはみんなが夢と情熱と使命感を織りなしていかなければいけないということで、私はいつも所員に、創造の心を持つてではないかと言っています。「新たな創造は夢でつくられ、情熱で究められ、使命感で結晶する」ということです。きょうは大変難しい話でしたけれども、私は私なりの夢を抱きながら情熱を持って、私の責任を果たしたと思います。以上でございます。(拍手)
司 会 私共をスティミュレートしていただくようなお話を、大変ありがとうございました。時間もありませんけれども、せっかくですから何かご質問おありでしたらどうぞ。

質 問 大変おもしろいお話をありがとうございました。ちょっと素人の質問ですが、遺伝子を解析してそこに病気の原因があつて、それを治すように遺伝子を入れて、そう言うことだと思いますが、病因のある遺伝子というのは、先ほど遠藤先生のお話とか三浦先生の司会にもありましたけれども、30億もあるうちの、意味のある10万のほうにあるんでしょうか、それとも、もっと多い30億近い、これは全部解析しなければでないという……。

野 口 大体、30億ビットという遺伝子の情報があるわけです。それは、先ほどお話しましたように全部が有用ではないわけです。ですから、大体10万ぐらいの遺伝子だろうと予測しております。

質 問 要らない方の遺伝子はあまり解析しなく

てよろしいと。

野 口 それが何と申しますか、これは私の想像ですけれども、遺伝子の中にもいろんな相性がありまして、人間に相性があるのと同じで遺伝子にもあるし、それからふだん眠っている遺伝子がありますが、いざというときにそれだけエマージェンシーで急に役立つ遺伝子があつたり、私たちはがらくた遺伝子といつておりますけれども、がらくただと思つて馬鹿にしていると、ある時突然それが有用な遺伝子になることがあります。そういうことで、常に働く遺伝子というのは逆につまらないんですね。むしろ、がらくた遺伝子のほうが価値があるかも知れない。例えば、癌の場合、癌も遺伝子が傷つくから、癌は遺伝子病で遺伝病ではない。アルツハイマーも同じように、何か遺伝子がちょっと狂つたために起こるかも知れない遺伝子病です。このように疾病の病因の遺伝子というのがあつて、普通の遺伝子とは違つた、悪さをする遺伝子がある。このように、いろいろとこれからわかつてくるでしょう。そういうものの基礎になるのが、遠藤先生のいまやつていらつしゃるゲノムの解析であつて、非常に重要になってくる。ただし問題は、その間にかかなり認識の隔たりがあります。2010年と盛んに言つていることは、2000年までには、いわゆる今世紀末までには大体遺伝子マップができてしまいそうです。問題は、そのマップからいろいろな組み合わせを類別しながらその1つ1つの性格を見ていくのは、やはりコンピュータの力でかなり精度の高い、ソフトウェアの良質のものができない限り、おそらくは不可能ではないかと思つています。下手をすると、遠藤先生に叱られますけれども、解析が無駄になつてしまふかも知れない。その辺のところ、これから大きな問題ではないかと思つています。

司 会 まだたくさん質問がおありかもしれませんが、時間の都合がございますので、後は懇親会の会場をお願いできればと思つています。きょうは貴重なお話をどうもありがとうございました。

(拍手)

参考文献：野口照久「新世紀への薬の創造」—
日経サイエンス1994年3月号 p.19

1994年 6 月15日

編集 発行 **日本工学アカデミー**

〒101 東京都千代田区岩本町 3-8-16
東誠ビル 8階

TEL: (03) 5820-6771~2

FAX: (03) 5820-6773