

講 演

1995年5月25日(木)・第71回談話サロン(東京・弘済会館)

講師・題目

左右田健次:「地球最初の生命と酵素の働き」

西澤 吉彦:「21世紀をめざす DNA 産業は日本に定着できるか」

日本工学アカデミー

THE ENGINEERING ACADEMY OF JAPAN

地球最初の生命と酵素の働き



左右田健次

1933年2月生まれ

1956年3月 京都大学農学部農芸化学科卒業

1961年3月 同 大学院農学研究科農芸化学専攻博士課程修了

1961年12月 農学博士

1963年8月~1965年5月、米国タフツ大学医学部生化学教室にて 「微生物のアミノ酸生化学」の研究

1965年6月 京都大学化学研究所助教授

1981年2月 京都大学化学研究所教授 現在に至る。

日本ビタミン学会理事、日本微量元素学会理事、日本生化学会会長を歴任。

森永奉仕会賞、工藤学術財団賞、日本ビタミン学会学会賞、日本 農芸化学会賞他受賞。

司 会(三浦バイオ専門部会長) こんばんは。 きょうは、バイオ専門部会で企画いたしまして談 話サロンを開かせていただきます。

お二人の演者にお話をお願いしたいと存じますが、最初にお話しいただきますのは、京都大学の左右田先生であります。最近、当工学アカデミーの会員としてお入りいただきましたので、是非この機会にお話を伺おうということでございます。

簡単に左右田先生のご紹介をさせていただきます。お生まれは愛知県でございますが、京都大学 農学部農芸化学科をご卒業になりまして、引き続いて大学院の博士課程を修了されております。米 国のボストン市のタフツ大学医学部生化学教室に 留学なさいまして、微生物のアミノ酸生化学の研究に従事されました。帰られましてから、京都大学化学研究所の助教授になられました。昭和56年には化学研究所の教授になられ、現在に至っておられます。

酵素化学、酵素工学の専門家でいらっしゃって、また、ビタミンに関するご研究もありまして、日本ビタミン学会、日本微量元素学会の理事長をなさっております。それから、平成4年から5年にかけまして日本生化学会の会長をなさいました。学会賞もいろいろとお受けになっておられます。

ご研究の内容は、微生物酵素、特にピリドキサール酵素、フラビン酵素、NAD酵素、そういったものの構造と機能の関係を追求しておられます。また、反応機構、特に立体化学的な取り扱いをする面ですぐれたご研究をなさっておられます。最近は、遺伝子工学を利用いたしまして、酵素の応用に関する研究もおありですが、酵素の耐熱構造についてのご研究もございます。それから、セレンが生体の中で、ほんの微量でありますけれども特殊な役割を果たしておりまして、この問題を生化学的に扱っておられます。

酵素化学では大変立派なお仕事をなさっている わけでありますが、ちょっと一言つけ加えさせて いただきますと、左右田先生は山登りを非常にお 得意にしていらっしゃいまして、京大の山岳部の 部長などをなさっていて、遠征隊の隊長をなさっ たというような面もお持ちでいらっしゃいます。

きょうは、「地球最初の生命と酵素の働き」という題で、大変魅力的なお話が伺えるのではないかと期待しております。どうぞよろしくお願いいたします。

左右田 三浦先生、ご紹介ありがとうございました。京都大学の左右田でございます。バイオサイエンス、バイオテクノロジーという言葉が聞かれ

ましてから大変久しくなりました。きょう私がお話しいたしますのは、その大変基礎的な面でございます。私、ただいまご紹介にありましたように、愛知県、三河の生まれでございます。徳川家康、あるいは吉良仁吉といったような人が出た田舎の造り酒屋に生まれましたので、ある意味では生まれながらにして古典的なバイオテクノロジー、バイオサイエンスの環境に生を受けたと申せます。きょうは三浦先生のお勧めによりまして酵素のお話をいたします。ご出席の方々を拝見いたしますと、私なんかよりもはるかによく専門知識をお持ちの方々から、必ずしもご専門でない方がいらっしゃいます。果たして皆様にご満足のいくお話ができるかどうか、心もとないことでございます。

私どもが立っておりますこの地球が生まれましたのは約46億年前と言われております。随分古いことでございます。宇宙系の中に太陽系ができまして、その中の一つの惑星として地球が誕生いたしました。マグマ、つまり岩の溶けた火の塊のようでありました地球が、その膨大な熱エネルギーを宇宙空間に放散いたしまして、だんだん生命が存在し得るような状態になってまいりましたのが、それから10億年余りたった30数億年前と言われております。そのころの地球、これは原始地球と呼ばれておりますけれども、その環境は現在とは随分違っておりました。

例えば30数億年前の我々の地球の大気を見てみますと、現在と同じように窒素はございました。二酸化炭素(炭酸ガス)や一酸化炭素、それに若干の水素、それに水蒸気(水)が存在しておりました。大変特徴的なのは、このころの空気の中には私どもが今、呼吸によって吸収しております分子状の酸素、O₂はほとんど存在していなかったことであります。一方、こういった、いわゆる酸化型の大気ではなくて、メタン、水素、アンモニアといった還元態の大気成分が主体であったという説もございます。

いずれにしましても、現在とは違って、非常に 酸素の少ない大気でありますので、現在環境上問 題になっておりますオゾン層はありません。です から、太陽から強烈な紫外線がやってまいります。 現在、海水浴の折に経験する日焼けなどとは段違 いの障害が起こります。強烈な紫外線、宇宙線、 あるいは空中放電などの作用で、大気の成分は化 学反応を起こし、簡単な有機化合物に変わったで ありましょう。例えば、シアン化水素、ホルムア ルデヒド、あるいはカーボンサブオキサイドといっ た化合物でございます。

さらにそれらが反応いたしまして、DL-アミノ 酸が生成しました。ご承知のように、グリシンを 除きますアミノ酸は、LとD、左手と右手に匹敵す る立体構造がございます。今、話題にしています 反応は化学反応でありますから、当然、DL 型、つ まりラセミ体のアミノ酸が生じました。また、い ろいろな有機酸-酢酸とかプロピオン酸とかいっ たようなもの、三浦先生のご専門の分野でありま す核酸、現在の DNA、RNA の成分であります核 酸塩基、それから砂糖のたぐいといった有機化合 物ができてまいりました。ですから、地球におい て生命が生まれる前に、我々の地球上で行われま したのは、まず純粋な化け学反応であったわけで す。こういったような反応の場が、海底に見られ る熱水噴出孔、などではないかともいわれていま す。熱水噴出孔では350度といった大変高い温度の 熱水が泥と一緒に噴き上がってまいります。成分 には硫化水素などがありまして、還元的な状態に なっています。そういうところで上記の反応が盛 んに起こったのではないか、という説もございま す。

こういう有機化合物が脱水縮合いたしまして、 高分子化合物になってまいります。RNA、たんぱく質、いろいろな多糖などなどでございます。そ のうちのいくつか、例えばRNAやたんぱく質が触 媒機能をもつようになり、リボザイム、酵素が誕 生いたしますと、これらの触媒は大幅に反応速度 を上げますので、ただ今お話ししました化学反応 がいやが上にも促進されたと思われます。こういっ た高分子化合物同士が寄り集まって、液滴状に固 まり、それが体制化されて、最初の生命として現 在のバクテリアに近い生物が生まれたであろうと 言われております。

さて、先にお話ししましたD体とL体、左手と 右手の関係にあるアミノ酸の立体異性体のうち、 L型だけ、いわば左手の構造のアミノ酸だけが脱水 縮合してたんぱく質になり、最初の生命の誕生につながったのです。生物は成長すると共に、増殖をします。生物の数が大きくなるだけでなく、自己複製、自分と同じようなものをつくります。最初にLーアミノ酸のたんぱく質からできておりますバクテリアのような原始生物ができますと、それから生物進化によってできてまいります地球上の生物は、いずれもLーアミノ酸のたんぱく質を含んだ存在になりました。どうしてL型アミノ酸だけが選ばれたかという問題は、非常に重要で、興味深いのでございますが、現在明らかになっていません。RNAが先か、あるいはたんぱくが先かといった問題もいろいろ論議されていますけれども、省略して先に進みます。

図 1

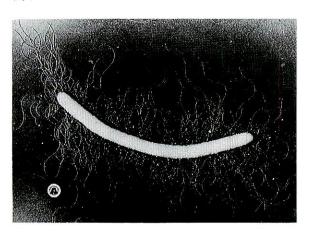


図1に見られますのはバクテリアの一つの姿であります。バクテリアは、一つの細胞から成りたっております。二つ以上くっつくのもあります。また、しっぽのようなべん毛という運動器官がついているものもありまして、一般には1ミクロンくらいの大きさでございます。いずれにしても、現在のバクテリアのような簡単な単細胞生物が30数億年前に地球上にあらわれたであろうと思われます。

さて、46億年前をお正月の元旦といたし、現在をすぐ来年になる大みそかの夜の12時直前といたします。この46億を1年の月日に割りふってみますと、30数億年前、生命が誕生いたしましたのは、3月のお彼岸のころに当たります。それから、20数億年前(5月頃に当たります)に光合成菌が出てまいります。太陽の光のエネルギーを利用し、

炭酸ガスと水からお砂糖のたぐいを作って、大きくなり、増殖するという非常に効率のいい生き方をする光合成バクテリアは、原始地球上の炭酸ガスを取り入れて酸素を出して蓄積しました。分子状の酸素、我々が今吸っております空気中の O_2 は、実は地球の歴史に立ってみますと、天然自然のものではなく、大部分は光合成バクテリア、次いで現れ、現在も繁茂している植物の一種の排せつ物と申せましょう。

分子状酸素が蓄積しますと、それから活性酸素、 つまりスーパーオキシドラディカル、水酸化ラディ カル、一重項の酸素、そして過酸化水素といった 非常に反応性の高い酸素の分子種があわせできて きます。その結果、当時の大部分の地球の生物は 酸素毒性によって亡くなってしまったと想像され ます。ですから、20何億年前に私どものこの地球 は、空前絶後の公害を経験したわけであります。 そういった状況下で、活性酸素を消去する力を獲 得した生物がさらに進化を遂げまして、その果て に我々哺乳類がいるわけでございます。

ちなみに、我々人類は、400万年、あるいは500万年前くらいにこの地球上にあらわれてまいりました。先ほどのスケールでみますと12月31日、大みそかの夜の9時頃、『紅白歌合戦』を見、聞きしている頃に、やっと我々は地球にあらわれてまいりました。いかに我々人類が地球において新参者であり、微生物がはるかなる先祖であるということがおわかりいただけると思います。

バクテリアとか微生物といいますと、昔はばい菌などと言いまして、非常に怖い存在という誤解がありました。しかし、我々が地球上にあらわれました400万年、500万年前は、当然この地球は微生物で充満しておりましたので、微生物がもし根本的に人類にとって有害なものであるならば、人類はこの世の中に出現するはずがなかったわけであります。現在でも、大腸菌があるレストランで検出されたので3日間営業停止、などというニュースを聞くと、大腸菌は怖いような感じがいたしますけれども、これも誤解です。我々の人間の大腸にたくさん存在しているから大腸菌と呼ばれているのでございまして、もし大腸菌が有害なものであるならば、人類はことごとく死に絶えている筈

であります。大部分の微生物は、人類に益を及ぼ すことはありましても、害を及ぼすことは極めて まれでございます。

寒天の中に微生物の栄養素を入れました培地を ガラスのシャーレに入れまして、空気中にちょっ とさらしてみますと、多種多様な微生物が検出で きます。空気中にいかに多くの微生物が存在して いるかが判ります。また、畑の土1グラム、小指 の先くらいですが、この中に細菌は数にして数千 万、多いときは1億存在しています。たった小指 の先くらいの土の中に、東京都の人口よりも多く、 場合によっては日本全体の人口に匹敵する数の微 生物が存在しているのです。いかに微生物がこの 地球上に充満しているか、そしてその中で我々は 生活しているということがわかります。

しかし、微生物がこの世の中に存在することに、 我々人類は長い間気づきませんでした。

さて、1632年に生まれまして1723年に亡くなりました、オランダ・デルフトの商人アントニー・フォン・レーウェンフックはレンズ磨きが趣味で、暇があると一生懸命レンズを磨き、現在で申します顕微鏡の一種をつくりました(図 2)。この顕微鏡は金属板でできておりまして、鉄の板に両凸レンズをはめまして、一方に検体を置き、反対側から八幡のやぶにらみのような眼でにらむように見ますと、200倍くらいに見えるそうです。彼の生き

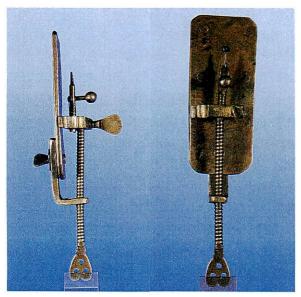


図 2 レーウェンフック (Leeuwenhoek) の顕微鏡

た時代は、わが国では島原の乱が起こり、大久保 彦左衛門が亡くなり、近松門左衛門が活躍した頃 に当たります。中国では明が滅びて清に代わる頃、 フランスではデカルトの時代です。彼は微生物を 最初に見た人間でありまして、やがてこの発見か ら微生物学という学問が生まれて参ります。

時代が下がりまして、1860年代に活躍しました ルイ・パスツールは立体化学の創始者であるだけ ではなく、微生物学の分野でも立派な仕事をいた しました。

非常に簡単な微生物という生物は一体どこから来るのか、という疑問に対して、カトリックのお坊さんなどは、神様のお力で無生物から一遍に微生物がわいてくると説きました。日本でも昔からウジがわくといいますが、同じような発想です。ルイ・パスツールは、正確な実験結果に基づいて、下等な微生物であっても、親から子へ、孫へというふうに増殖することを主張しました。そして、「すべての生物は生物から」という有名な言葉を吐いたのであります。

もっと実用的な面での微生物との関わりをお話しします。お酒ができる、乳酸醱酵で乳酸ができる、ブドウ酒からお酢が造られるといったような現象は、当時19世紀末は、化学万能の時代でありましたので、ベルツェリウス、リービッヒなどの化学者は、醱酵は純粋な化学反応の結果と考えました。しかし、パスツールはそうではなく、醱酵には微生物が関与していることを証明いたしました。

お砂糖からアルコールができます。これは酵母の作用によることを明らかにしました。また、砂糖を乳酸菌が分解して乳酸、具体的に申せばヨーグルトのようなものをつくる乳酸酸酵にも乳酸菌という微生物が働いていることを、1865年、まさに幕末に証明したのでございます。坂本龍馬が暗殺される少し前、桂小五郎、後の木戸孝允が祇園の芸者幾松とラブロマンスの花を咲かせていたころ、パスツールはアルコール発酵や乳酸酸酵はそれぞれの微生物の力によって起こることを証明いたしました。

お砂糖が酵母の力によってお酒になる、つまり エタノールに変化するアルコール醱酵は、一見非 図 3

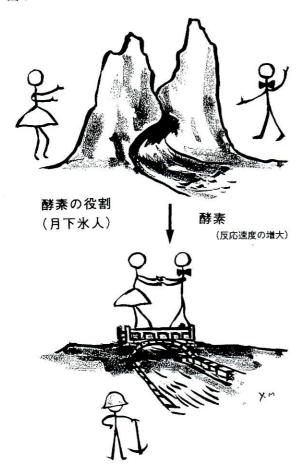
常に簡単なんです。しかし、その醱酵の過程を子 細に見てみますと、酵母の細胞の中においていろ いろな酵素、つまり生体触媒によって高い能率で 惹き起こされている、非常にたくさんの反応のあ げくにエタノール (アルコール) が出てくるわけ でございます (図3)。酵母の細胞内には、各反応 を触媒する酵素、生体触媒があるからこそ、大変 能率よくブドウ糖がアルコールに変わるのです。 ですから、リービッヒやアルレニウスなどが誤っ て主張した醱酵の化学説は、決論的には、別の意 味において正しかったとも申せましょう。酵素は 最初の生命ともいえるバクテリアから、我々哺乳 類まで、すべての生命現象の根源を担う重要な生 体触媒であります。これを無機触媒と比べてみま すといくつかの特色があります。すなわち、非常 に触媒能率が高く、特異性、つまり、構造特異性 や立体特異性、あるいは反応特異性も高く、常温 常圧でよく作用するなどの特色が存在します。し かし、一方では一般に不安定という大きな欠点が ございます。応用面で申しますと、酵素の安定性 を増強しないと応用に使い難い問題があります。

先ほど三浦先生からご紹介いただきましたように、 私どもも熱に強いバクテリアから安定性の高い酵素を単離し、その安定化の機構を研究いたしております。酵素も基本的には触媒でありますから、 これは無機触媒と同様に反応速度を上昇させるという役割を持っています。

ある生体内の反応を行うためには通常、大きな活性化自由エネルギーを必要としますけれども、 これを酵素は低くして非常に簡単に反応を起こさせて、反応速度を高くするわけです。

AとBとが反応して反応生成物を生じる場合に、エネルギー的に大きな障害がありますが、酵素は反応物(基質)とコンプレックスをつくりまして、近接効果、溶媒和など、いろいろなメカニズムで反応を容易に起こさせるのです。つまり、普通では非常に反応速度が遅い反応をあっと言う間に進行させてしまうのです。ですから、酵素は一種の仲人、月下氷人の役割をいろいろな生体反応の中で果たしていると申せます(図4次頁)。

らつ腕の仲人口のおばさんなら、生涯に300組の 縁組を取り持つなども可能ですけれども、酵素の 図 4



場合には、非常に相性が重要でして、例えばアミラーゼという酵素はでん粉にだけしか作用いたしません。でん粉を分解して糖をつくる反応を触媒します。プロテアーゼ(たんぱく分解酵素)はたんぱく質にだけ作用して、たんぱく質を分解してペプチドやアミノ酸を生成させます。簡単に言いますと、錠前とかぎのような関係が存在しているわけでございます。一種類の酵素は一種類の化合物に作用して、ある特定の反応を触媒するということが基本でございます。

さて、たんぱく質(蛋白質)という言葉におきまして、蛋というのは卵を意味します。ですから「蛋白質」は"卵の白身の物質"、ドイツ語のアイバイスケルパーの訳です。卵の白身はほとんど純粋なたんぱく質です。たんぱく質はアミノ酸の重合化合物ですが、単にアミノ酸が時計の鎖のように並んでいるのではなく、 α – らせん構造やひだ構造という 2 次構造をとり、それがさらにいろいるな立体的な 3 次構造(3 次元構造)をとります。

そういう立体的な塊(サブユニット)が複数個集まって全体の構造をつくることもあり、これを 4 次構造といいます。このような独特な立体構造が、たんぱく質の機能を発現するためには必要なんです。ですから、たんぱく質の鎖が切断されなくても、この立体構造がこわれますと、たんぱく質としての働きがなくなってしまうのです。たんぱく質にとってこの立体構造は非常に重要な意味を持っています。

さて、これからは、私どもが研究しております 研究を例にとってお話を進めます。まずは細菌の ロイシン脱水酵素のお話です(図5)。ロイシンは アミノ酸の一種で、植物たんぱく質の中にたくさんあります。ここで、NAD は補酵素と申しまして、酵素にくっついて酵素の働きを発揮させる低分子 化合物です。この酵素は NDA の存在下で、ロイシンをアンモニアと、対応するケト酸に分解します。これは可逆的な反応で、平衡定数は10⁻¹⁵くらい、つまり平衡は大きく左に偏っております。

COOH

NH₂

NAD⁺

NADH

+ H₂O

+ NH₄⁺

先ほど三浦先生のお話にありましたように、細菌の中には熱に強い、いわゆる好熱性細菌が存在します。生き物は総じて熱に弱いのです。ライオンや、大きなカバでも、沸騰水中に入れますと死んでしまいます。石川五右衛門は泥棒の神様といわれ、16世紀、河内国に生まれ、天下を荒し回ったあげくに、1570年頃に秀吉の手勢に捕まって、三条河原で釜ゆでの刑にあって死んでしまいます。泥棒の神様も、100度のお湯の中に入れられれば死んでしまいます。彼の体の細胞もまた、熱に弱いたんぱく質や DNA などからできていたということの証明であるわけです。けれども、何にでも必ず例外というものがございます。

細菌の中には、70度、80度、場合によりましては100度以上で生活できるものもあります。海底火山や、熱水噴出孔付近では、110度とか120度といった驚くほど高い温度で成育する好熱性の細菌

が知られています。好熱性細菌の一つから、この 熱に強いロイシン脱水素酵素を取り出して研究し ました。

このロイシン脱水素酵素は大変有用であります。 現在、多くのアミノ酸は、日本のいろいろな会社 によって、微生物で生産されています。これは日 本が世界に誇る技術であります。けれども、酵素 を用いてもアミノ酸はある程度生産できるわけで ございます。

先ほど申しましたように、この酵素はケト酸とアンモニアから NADH の存在下でアミノ酸をつくります。ケト酸は不整炭素がございませんから、化学工業で非常に安価にできますし、アンモニアも同様です。この様な安価な原料から、ロイシンをこの酵素の働きによってつくることができます。普通の酵素を使いますと、たんぱく質は不安定ですから、だんだんとその活性が落ちてしまいます。けれども、好熱菌からとりました耐熱性酵素は、1ヶ月以上置きましてもほとんど失活を受けません。むしろ NADH、つまり補酵素の安定性が問題になるほどです。このように耐熱性酵素は、非常に応用面でも有用でございます。また、この酵素はがん細胞の生育を妨げる抗がん性も持っております。

がんは、ご承知のように、我々自体の細胞が勝 手に爆発的に増殖する病気です。結核菌や破傷風 菌は、我々人間にとっては異質な存在であります。 ですから病原菌に対してだけ毒性を示す多くのお 薬が知られています。けれども、がん細胞は、我々 自身の細胞が我々の他律的な制約から離れて、爆 発的に生育するものです。ですから、非常にたく さんの栄養源を必要といたします。このロイシン 脱水素酵素を血中に注射しまして、がん細胞の生 育に必要なロイシンというアミノ酸を急速に分解 させますと、健全な細胞は何とか生育できますけ れども、がん細胞はほとんど生育できない状態に なります。これが抗がん性酵素の働きであります。 坑体ができて副作用が生じるなど、いろいろな問 題がありますけれども、基本的には本酵素はがん 細胞の生育を阻止します。

よく似たフェニルアラニン脱水素酵素は、フェ ニルアラニンという芳香族の側鎖を持ったアミノ 図 6

酸に作用して、同じように、対応するケト酸とア ンモニアをつくります(図6)。そしてこの酵素も 耐熱性を示します。

二つの酵素は触媒する反応だけでなく、構造も 大変似ております。フェニルアラニン脱水素酵素 のフェニルアラニンという基質を決めるのは、こ の分子の上半身とも呼べるアミノ基末端のある部 分(ドメイン)であります。ロイシン脱水素酵素 の NAD という補酵素要求性を決めるドメイン (塊) は、下半身とも呼ぶべき、分子のしっぽ、 つまりカルボキシル基末端側にあります。この二 つの異なる酵素の上半身、下半身を遺伝子工学的 にくっつけてみました。ギリシャ神話に出てくる 頭がライオン、胴が山羊、尾がヘビからできてい るというキメラのごとき半合成酵素をつくるわけ です。フェニルアラニンという基質を決めるフェ ニルアラニン脱水素酵素の頭の部分と、NAD とい う補酵素を決めるロイシン脱水素酵素の尾の部分 が結合したキメラの分子ができてまいります。こ れは遺伝子工学的に両酵素の DNA を改変してで きることです。このキメラ酵素にはフェニルアラ ニン脱水素酵素の基質を決める部分が含まれてい ますので、キメラ酵素の基質はフェニルアラニン などで、ロイシンなどは基質にならないと予想さ れました。ところが、実験してみますと、図7(次 頁) のようにフェニルアラニンやチロシンなどの 芳香族アミノ酸は予想どおり基質になりますけれ ども、驚いたことに、ロイシン脱水酵素の基質も このキメラ酵素の基質になるのです。ロイシン脱 水素酵素の NAD という補酵素を決める部分だけが キメラ酵素に含まれており、その基質を決める部 分は持っていないにもかかわらず、キメラ分子の 活性中心の構造は下半身の影響も受けているので す。図8(次頁)の漫画を御覧下さい。今お話し

図 7

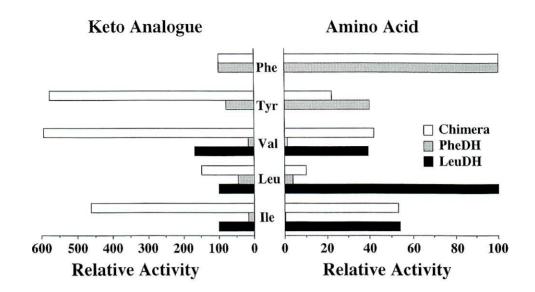
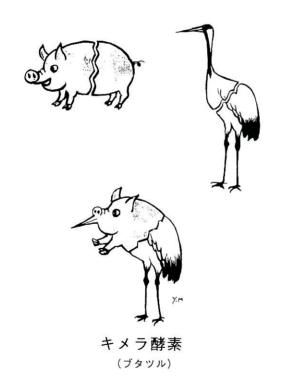


図 8



したように、ブタの上半身とツルの下半身をあわせ持ったキメラ動物を、遺伝子工学的につくったわけです。その結果、ブタとツルの合体したブタツルができてくるといたします。本来、ブタの鼻が基質を決めるところ(活性中心)を持っておりますので、基質特異性においてはツルの下半身の

影響を受けない筈にもかかわらず、ツルのくちば しを持ったようなブタツルができたわけです。な ぜこのような結果になったかについては、詳細に たんぱく質の立体構造などを研究いたす必要があ ります。

ここで、話を少し変えます。大腸菌でも、ほかのバクテリアでも、一つの細胞からなり立っています。この細胞は外側で堅固なよろいのような構造で保護する必要があります。卵でいうならば外側の殻に相当するのが細菌の細胞壁です。その細胞壁にはペプチドグリカン層という非常に堅固な構造があります。

ペプチドグリカン層を化学的に見てみますと、N-アセチルムラミン酸がありまして、これがペプチドと連なっております。L-アラニン、次にD-グルタミン、あるいはD-グルタミン酸、場合によってはD-アスパラギン酸があります。リジンや α 、 $\epsilon-$ ジアミノピメリン酸がこれに結合し、その先にD-アラニンがあります。バクテリアの細胞壁のペプチドグリカンには必ずD型のアミノ酸、さっき申しましたように、我々の生物のたんぱくの中にはない、昔は非天然型と呼ばれておりましたD型のアミノ酸が含まれています。脇道にそれますが、実はこのペプチドグリカンのD-アラニンーグリシの部分の合成をペニシリンがとめるのです。ペニシリンが細菌を殺すのに、我々人間に

対しては基本的には害作用を与えない秘密はここ にあります。我々哺乳類の細胞はそもそも細胞壁 を持っておりませんから、細胞壁の合成がとまっ てしまいましても一向に平気であります。しかし、 細菌は、ちょうど卵の殻がなくなって薄皮だけに なったような状態になりますから、容易に死んで しまいます。

LとDのアミノ酸、これはちょうど左手の構造 と右手の構造に当たります。そのうちのL-アミノ 酸だけがたんぱく質の中に取り込まれて最初の生 命が生まれ、その生物進化の果てに現在の我々哺 乳類が存在しているわけです。

この左手と右手の構造が50%、50%になった混 合物をラセミ体と申します。1937年(昭和12年)、 世界で最初にこのラセミ化を触媒する酵素を発見 したのが片桐、北原、両先生であります。この片 桐英郎先生は私の京都大学時代の恩師であり、北 原覚雄先生はその高弟でありました。お二人は乳 酸(ヨーグルトなどの酸味の本体)をラセミ化す る乳酸ラセマーゼを乳酸菌に発見されました。こ れ以後、たくさんのラセマーゼ、特にアミノ酸ラ セマーゼが発見されました。

アラニンラセマーゼは最初に発見されたアミノ 酸ラセマーゼであり、細菌に必要な D-アラニン を合成します。この酵素はビタミン B₆化合物の一 つ、ピリドキサルリン酸を補酵素にします(図9)。 図 9

図10の1行目は耐熱性のアラニンラセマーゼの アミノ酸配列でございまして、アミノ基末端から 39番目のリジンにこの補酵素ピリドキサルリン酸 が結合しています。この酵素は大きいドメイン(塊) と小さいドメイン(塊)から成り立っており、両 者はその境界に位置する、ヒンジ (ちょうつがい) と呼ぶ部分でつながっています。このヒンジ部分 を遺伝子工学的に切ってみます。

完全な酵素の分子ができず、二個のペプチドの 断片だけが合成されるように遺伝子操作をうけて 図 10

MNDFHRDTWAEVDI.DATYDNVENI.RRI.I.PDDTHTMAVVKANAYGHGDVOV MSTKPFYRDTWAEIDLSAIKENVSNMKKHIGEHVHLMAVEKANAYGHGDAET MTRPTOASI,DI,OVMKONI,ATVRRAAP-EARVWSVVKANAYGHGTERV MQAAT-VVINRRALRHNLQRLRELAP-ASKLVAVVKANAYGHGLLET ++ + +#+######## 80 ARTALERG-PPPAVAFLDEALALREKGIEAPILVLGASRPADAALAAQQR AKAALDAGASCLAMAILDEAISLRKKGLKAPILVLGAVPPEYVAIAAEYD -WSALGAT-DGFAMLNLEEAITLRERGWKGPILMLEGFFHAQDLEAYDTY ART-LPDA-DAFGVARLEEALRLRAGGITQPILLLEGFFDAADLPTISAQ + + # ## ## ### # 130 IALTVFRSDWLEEASALYSGPFPIHFHLKMDTGMGRLGVKDEEETKRIVA VTLTGYSVEWLQEA-ARHTKKGSLHFHLKVDTGMNRLGVKTEEEVQNVMA RLTTCIHSNWQLKALQNARLNAPLDIYVKVNSGMNRLGFQPERAQTVWQQ CLHTAVHNQEQLAALEAVELAEPVTVWMKLDTGMHRLGVRPEEAEAFYQR ++## ###+ 180 190 160 170 LIERHPHFVLEGLYTHFATADEVNTDYFSYQYTRFLHMLEWLPSRPPLVH ILDRNPRLKCKGVFTHFATADEKERGYFLMQFERFKELIAPLPLKNLMVH L-RAMRNVGEMTLMSHFAQAD--HPEGTGEAMRRIALATEGLQCAYSL LTHCKNVRQPVNIVSHFARADEPECGATEHQLDIF---NAFCQGKPGQRS ### # ##+ CANSAASLRFPDRTFNMVRFGIAMYGLAFSPGIKPLLPYPLRPAFTLHST CANSAAGLRLKKGFFNAVRFGIGMYGLRPSADMSDEIPFQLKEAFSLHSR -SNSAATLWHPQAHYDWVRPGIILYGASPSGQWRDIADTGLKPVMTLSSE IAASGGILLWPQSHFDWARPGIILYGVSPLEHKPWGPDFGFQPVMSLTSS +# ## ++#++ # ## 260 280 LVHVKLIQPGEKVSYGATYTAQTEEWIGTIPIGYADG-VR-RLQHFHVLV LSHVKKLRKGESVSYGAEYTAEKDTWIGTVPVGYADGWLR-KLKGTDILV LIGVQTLSAGERVGYGGGYSVTQEQRIGIVAAGYADGYPRHAPTGTPVLV LIAVRDHKAGEPVGYGGTWVSERDTRLGVVAMGYGDGYPRAAPSGTPVLV ## # ## ##+## 310 340 320 330 DGQKAPIVGRICMDQCMIRLPGPLPV--GTKVTLIGRQGDEVISIDDVAR KGKRLKIAGRICMDQFMVELDQEYPP--GTKVTLIGRQGDEYISMDEIAG DGIRTRTVGTVSMDMLAVDLTPCPOAGIGTPVELWG---KE-IKVDDVAS NGREVPIVGRVAMDMICVDLGPNAQDNAGDPVVLWG---360 370 380 390 HLETINYEVPCTISYRVPRIFFRHKRIMEVRNAIGRGESSA RLETINYEVACTISSRVPRMFLENGSIMEVRNPLLQVNISN AAGTLGYELLCAVAPRVPFVTT MTKVSAYELITRLTSRVAMKYIDB. stearothermophilus subtilis ...B.

Salmonella typhimurium dadB Salmonella typhymurium alr

いるのです。このように操作してできたプラスミ ドを入れました大腸菌は当然二個のドメインに相 当する二個のペプチドを合成します。ところが、 この二個のペプチド断片が酵素の活性を持つので す。遺伝子工学的に、ちょうど胴体のあたりで真っ 二つになったようなネズミの赤ん坊だけ生まれる ように操作をいたします。すると、上半身と下半 身に分断されたネズミの赤ん坊、つまり二つに分 断された酵素の分子が、ちゃんと生きていると表 現できるでしょう。上半身、下半身からなり立っ ている、つまり両ドメインに相当する二個のペプ チドが集まって酵素の活性を示すのです。両ペプ チド断片から構成されるこの断片型酵素は活性も 耐熱性も60%ぐらい、という結果が得られました。 正常の酵素分子はヒンジ部分で結合した二個のド メインからなり立っています。ヒンジ部分で遺伝 子工学的に切れた大きいペプチド、小さいペプチ

ドは、ちゃんと相手を認識して、正常な立体構造をとって50%くらいの活性を持っているのです。 これは耐熱性酵素が耐熱性を示す一つの仕組みと 言えましょう。

ヨーロッパで令嬢が社交界に出ますときに、そのマナーを教える中年の婦人をシャペロンと呼びます。食事の作法、、ダンスの作用、男性とつきあうマナーなどを教えるのがシャペロンの役目です。たんぱく質が正しい立体構造を保持するのを助ける役割をするたんぱく質が生体にありまして、分子シャペロン(熱ショックたんぱく質)と呼ばれております。たんぱく質が伸びきっておりますと、シャペロンが自分の構造の中にそれを取り入れまして、ちゃんとした構造を取る手助けをするのです。その結果、正しく折り畳まれた立体構造ができ、酵素なら活性を示します。

さっき申しましたように、遺伝子工学的に分子を上半身と下半身に切ります。上半身に酵素の触媒作用を持っている部分があります。上半身(アミノ基含有ペプチド断片)がだらしのない格好になっていては触媒作用を全く示しません。さっき申しました分子シャペロン、Gro ESL と呼ばれております別のたんぱく質を入れますと、このだらしのない格好がちゃんとした立体構造に変わり、つまり正しく折り畳まれまして、触媒活性を示すのです。

一方、下半身は触媒作用に直接は関係ないので

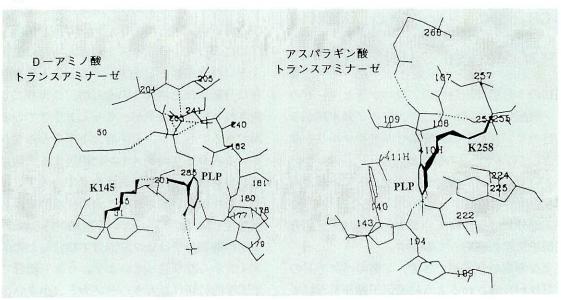
すけれども、ほどけて活性のない上半身に下半身を入れてやりますと、これが分子シャペロンと同じような役割を果たしまして、酵素の立体構造をちゃんと保つのでございます。私どもは、これにシャペロン機能ドメインという名前をつけました。

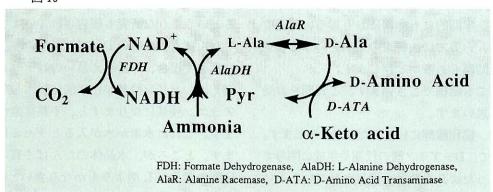
最後に D-アミノ酸に特異的に作用するアミノ基転移酵素、D-アミノ酸アミノトランスフェラーゼについて少し触れます。この酵素は図11に示しますように各種の D-アミノ酸と α-ケト酸の間のアミノ基転移を触媒します。私たちはこの酵素を結晶状に精製し、いろいろな性質や一次構造などを明らかにしますと共に、米国の結晶学者と協同して 3 次元構造の研究もしてきました。その 3 次元構造におきまして、補酵素のピリドキサールリン酸がリジン(アミノ基末端から145番目)残基と結合して平面的な構造を取っています。その他、酵素反応に重要なアミノ酸残基もこの面の r e 面と呼ばれる側に位置しています(図12)。

これと対称的に、L-アミノ酸に作用する L-ア

図 11

図12





スパラギン酸アミノ基転移酵素は、大阪医科大学の鏡山研究室のご研究によると、このピリドキサールリン酸とリジンの平面に対しまして、大事なこのリジン残基(258番目)や、そのほかの重要なアミノ酸残基は立体化学的に言いますと si 面、つまり re 面とは反対の側に存在しています。

ちょうど左手を鏡に映すと右手になるような関係で存在しているということです。この世ならざる D-アミノ酸に作用する酵素は、立体的に L-アミノ酸に作用する同種の酵素に対しては、ちょうど実像と鏡の像の関係のように見事に対称的になっていることがわかりました。

D型のアミノ酸は以前、天然界にないと言われていましたが、近年の研究によりますと、いろいろな生物に、また、ずい分いろいろな種類のものが存在しております。身近なものですと、糸引き納豆のあのねばねば、糸は主に Dーグルタミン酸がポリマーになっているものですし、初夏の風物詩、ホタルの蛍光物質の中にも Dーアミノ酸が入っています。

さて、このような D-アミノ酸アミノトランスフェラーゼが少しは世の中のためになる有用性を持つことをつけ加えます。図13にこの酵素及び他の酵素を用いた D-アミノ酸の合成法の模式図が出ています。原料のケト酸は化学工業で安価にできます。アンモニアも安価です。ただいまお話ししました熱に強い D-アミノ酸アミノトランスフェラーゼという酵素はケト酸、例えばフェニールピルビン酸と D-アラニンから D-フェニールアラニンを作ります。D-アラニンはピルビン酸に変わります。耐熱性の L-アラニン脱水素酵素の作用で、このピルビン酸はアンモニアと反応して、L-

アラニンになります。これはアラニンラセマーゼの作用でD-Pラニンになり、これらはくるくる回りますので、これはほんの微量あればいいわけです。

一方、NADという補酵素をNADHという還元型に戻す必要があります。このためには、ギ酸とギ酸脱水素酵素という別の酵素を使います。ギ酸も安価であります。全体としてみますと、原料としてギ酸とアンモニアとケト酸から高価なDーアミノ酸が合成できます。実際にこの方法でDーグルタミン酸、Dーアミノ酪酸などのDーアミノ酸が100%近い収量でできてまいります。4種の酵素を使わないといけませんが、いずれも安定な上に、これらの遺伝子をクローニングによりまして大腸菌に入れれば、その細胞を一つのリアクターとして利用することにより、能率よくDーアミノ酸を生産できるのであります。

雑駁なお話に終始しましたが、地球に最初に誕生した生命、そして生命を支える酵素の性質や構造、そして酵素の有用性の一端をお話をいたしたわけでございます。(拍手)

司 会 どうもありがとうございました。

ちょっと時間が慌ただしくて申しわけございませんけれども、左右田先生、酵素の話をなさったわけですが、これがいろいろな面で工業と結びついている面がございます。後の西澤先生のお話にも関係ありますけれども、バイオの一つの特徴といいますのは、非常に基礎的な研究がわりあいに先端的な技術となって産業に結びつく、その距離が非常に近いような気もいたします。一面では、左右田先生のお話は、現在の酵素の反応機構を調べるというようなことから、生命がどうして地球

上で誕生したかというような問題にも結びついて おりまして、学問的にも非常におもしろい問題で ありますし、一方では、将来の工業ということを 見据えての問題もあるかと存じます。

どうぞ何でも結構でございます。ご質問をお受けしたいと思います。

鮫 島 元、協和醱酵にいました鮫島と申します。 先生のお話で、D-アミノ酸の代謝や生成に関与する酵素が思ったよりも数多く発見されているというお話でございましたけれども、D-アミノ酸をコードする遺伝子を DNA に取り込んで、それが発現してたんぱく質中に D-アミノ酸残基が入るような例は現在ございますでしょうか。

左右田 これは大変重要な御質問でございます。 先ほど申し上げましたように、現在の地球上の生 物界は、L-アミノ酸の生物界と私どもは理解して まいりました。大筋においてはその通りでありま して、D型アミノ酸は、納豆の糸とか、ホタルの 光とか、タコの筋肉とか、至るところに存在しま すけれども、たんぱく質の中のアミノ酸はすべて L型であると単純に考えておりました。ところが、 このごろ少し風向きが変わってまいりました。た んぱくに入るときにはL型であっても、ポストト ランスレーショナルに(つまりたんぱく質ができ ました後に) D型に変化されるという例が相次い で出ております。大変センセーショナルなのはア ルツハイマー病の、β-アミロイドたんぱく質の中 にD型のアミノ酸が入っているというニュースで す。アルツハイマー病とたんぱく質中のD-アミ ノ酸の役割の関連などが今、国内外で問題になっ ています。

また、我々の歯のエナメル層の中のたんぱく質は、微生物で分解をうけ難く、長い間に純化学的に経時変化をして D 型になります。ですから、人骨が発見されますと、大昔の骨でしたら C14の放射能測定によって年代を推定できます。しかし、数百年前とか数千年前の短い時間ですと誤差が大変大きくなります。比較的新しい年代の測定には歯のたんぱく質中の D-アスパラギン酸量を測定して年代を計算します。これによってその人骨が、徳川初期あるいは、平安時代のものであるといったことがわかります。最近では生身の人間の目の

水晶体のたんぱく質の中に D-アミノ酸が存在するというような研究も報告されています。

たんぱく質の中の D-アミノ酸の生成の仕組みを考えて場合、一番考え易いのはラセミ化です。例えば、ゼリン残基が化学的に脱水してデヒドロアラニン残基になりますと、不整炭素がなくなります。これに水素か水が入るとラセミ化が起こります。ところが、水晶体のたんぱく質の中には、D型のほうがL型よりもかなり多いという例があるようです。これは、ラセミ化では考えられません。ラセミ化だったら行き着くところは50%、50%です。しかし、D型のほうがL型より3倍とか5倍多いということは、化学的にいったら異性化の結果です。

現在ではちょっと説明が難しい現象であります。 我々が教科書的に、現在の生物はLーアミノ酸の たんぱく質から成り立っていると言ってきた事を 考え直す必要のあるクリティカルな状況が、今始 まっているといえましょう。Dーアミノ酸とアルツ ハイマー病などの疾病や生理活性との関連も、さ らに分析技術や生化学的研究が進めば新しい局面 が開けてくるのではないかと思います。

鮫 島 どうもありがとうございました。

城 水 通信のほうの城水と申します。非常にプリミティブな質問で申しわけないんですが、現在の科学では生物と無生物はどう定義を分けているのでしょうか。それから、現在の科学というのは、無生物から生物をつくるということは達成したのでしょうか。その辺を、ちょっとお聞きしたいのですが。

左右田 生物と無生物の違いは、典型的なものについては簡単です。生物は必ず成長いたします。一般に無生物は成長いたしません。それから、増殖も無生物にはないのです。しかし典型的な生物と無生物のはざまに大変微妙な例もあります。例えばウイルスは、それ自身では増殖も成長もせず、結晶状になるものもあるのに、一たん、生物の細胞の中に入りますと、その細胞の生活の組織を利用して増殖します。このようにウイルスは無生物と生物のはざまの存在といえるでしょう。

無生物から生物をつくることは、現在できておりません。DNA をつくることはできますけれども、

今、一個のバクテリアを化学合成することは至難 のわざではないかと思います。そこまで行かなく ても、それに近いことができますと、生命の誕生 の仕組みが今よりもうちょっと実証的に説明でき るようになるでしょう。

司 会 よろしゅうございますか。

田 中 同じく元、協和醱酵の田中でございます。 シャペロンの話をしていただきましたけれども、 インターモレキュラーじゃないシャペロンという のは比較的簡単な構造のものでございますか。そ れから、酵素たんぱくの間での共通性というのは ございませんか。違うエンザイムの場合に働くと かというのはございますか。

左右田 これについては専門でない方がいらっしゃいますので、シャペロンをもう一度説明します。本来、シャペロンというのは令嬢が社交界へ出るときの介添え役というのか、半分教師のような中年の女性を指す言葉です。これにちなんで、ほどけた形のたんぱく質をちゃんとした立体構造にする介助役と申しましょうか、手助けをするものを分子シャペロンと呼んでいるのです。別名、熱ショックたんぱく質とも呼ばれています。

例えばやけどをいたしますと、細胞の中のたんぱく質は熱によって立体構造を失って、機能も失っ

てしまいます。いざ、鎌倉という事態ですので、 熱によって、立体構造もこわれ、本来の働きも失っ たたんぱく質を、ちゃんとした形に整えて活性型 にするのが分子シャペロンです。この作用をうけ るたんぱく質にはあまり特異性はないと言われて きました。例えば、大腸菌の分子シャペロン、 GroESL はいろいろなたんぱく質に同じようにシャ ペロニング作用を示します。私ども耐熱アラニン ラセマーゼの例もまさにそれです。

ところが、最近では、分子シャペロンの基質たんぱく質に特異性があるという報告が出てまいっております。分子シャペロンにもある程度得意不得意があって、低い特異性は存在しているという例が報告されています。

私どもの分子内シャペロン(シャペロン機能ドメイン)は、逆の例でございまして、自分の酵素分子だけの折り畳みを助けるということで、一般の分子シャペロンとは対称的な位置にあるといえましょう。おそらくはこのシャペロン機能ドメインの機能が、耐熱性酵素の安定性の一つの重要な要因になっているのではないかと考えております。

田中 どうもありがとうございました。

司 会 左右田先生、どうもありがとうございました。(拍手)

21世紀をめざすDNA産業は 日本に定着できるか

西澤吉彦

1927年9月生まれ

1953年 3 月 東北大学理学部化学科卒業

1953年4月 住友化学工業株式会社入社

1962年1月 理学博士

1983年3月 住友化学工業株式会社取締役

1984年3月~86年3月、宝塚総合研究所、生命工学研究

所、農薬研究所の各所長兼務

1984年6月 住友化学工業株式会社常務取締役

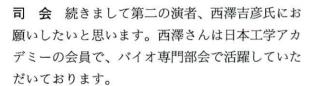
1987年3月 住友化学工業株式会社専務取締役

1991年3月 住友化学工業株式会社顧問 現在に至る。

この間、1954年から2年間、東京大学農学部農芸化学科研究員、1962年2月から3年間、米国ウイスコンシン大学研究員、カリフォルニア大学助教授。

日本農芸化学会賞、大河内技術賞、科学技術庁長官賞受賞、紫綬褒章受章。

著書に「新農薬創製法」、「ヘテロ環の化学」、「農薬概論」がある。



東北大学理学部化学科をご卒業後、住友化学工 業にご入社になりました。会社にお入りになりま してから、一度、東京大学農学部農芸化学科の研 究員をなさっております。また、米国のウィスコ ンシン大学農学部の研究員、あるいは米国・カリ フォルニア大学昆虫学部の助教授をなさるなど、 生化学的な面で大変ご活躍になったわけですが、 昭和40年から住友化学へ復職なさいまして、58年 には取締役にご就任になっておられます。住友化 学工業では宝塚に総合研究所がございますが、そ の中の生命工学研究所長をなさいまして、農薬の 関係の農薬研究所の所長さんも兼務されました。 59年からは常務取締役になられまして、60年には 豊橋技術科学大学の客員教授を兼務されておられ ます。62年に専務取締役にご就任になって、平成 元年には研究部の統括をなさっておられます。

そのように、住友化学で特に生命工学関係、農薬関係で大変重要な地位におられたわけでありますが、非常にお若い時期に日本農芸化学会賞、あ



るいは科学技術庁長官賞を受賞されておられまして、昭和43年には紫綬褒章をお受けになっておられます。ご著書も、農薬関係の本、ヘテロ環の化学など3点ほどございます。

きょうは、「21世紀をめざす DNA 産業は日本に 定着できるか」という題でお話を頂くことになっております。どうぞご清聴をお願いいたします。 西 澤 ただいまご紹介にあずかりました西澤でございます。きょうは、DNA 産業という言葉を使わせていただくんですけれども、今までのバイオテクノロジーと DNA 産業とどう違うのかという定義から先にお話をさせていただきます。

生命科学の歴史は、先ほど左右田先生からお話がございましたように、パスツールから始まりまして、一番最近では、DNAの二重らせん構造をワトソン・クリックが1953年に見つけて、皆さん、ご承知のとおりだと思いますが、72年に細胞融合技術、73年にカリフォルニア大学の先生によって組み換え DNA 技術ができまして、最近の新しいバイオテクノロジーというのが出てきたわけでございます。既にご承知の方がほとんどだと思いますが、今日は、あまり生物とも関係のない企業の方もおられますので、最初、2、3分使いまして、

ちょっと DNA というのはどういうものかということからお話をさせていただきます。

なぜ DNA 産業という言葉が新たに出たかといいますと、DNA というのがだんだんわかってきますと、これが膨大な情報を持っている一つの化合物だということがわかってきまして、この DNA の持っている膨大な情報というものを解きほぐしていって、これを産業に結びつけていきたいという一つの流れができて参りました。

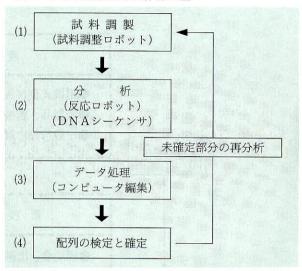
DNAというのは、ご承知の方は非常によくご存じだと思いますが、二重らせんをしておりまして、リンと糖、リンと糖の結合でポリマーをつくりまして、そこから枝に出ております塩基が水素結合をして、一つの二重らせんをつくっております。この DNA の特徴というのは、先ほど左右田先生のお話にございましたように、微生物から人間まで全く成分が一緒だということです。

表1 ヒト・ゲノム

ヒトが持つすべての遺伝情報 ヒト細胞(約60兆個) 1細胞内22常染色体+1性染色体=23 1遺伝子 塩基対数 約30億個 長さ 1.8m、 重さ 1/2000億g、 幅 1/50万mm (1回の分析で決められる塩基配列は500-600個)

ヒトゲノムという言葉が最近よく出ております が、ヒトゲノムというのはヒトが持っているすべ ての遺伝情報という意味でございます (表1)。農 水省ではイネのゲノムということで、今プロジェ クトを組んでおりますが、イネの持つすべての遺 伝情報ということです。ヒトのゲノムというのは どういうことかといいますと、一つの細胞の中に は染色体が23あるわけですけれども、その中にあ ります遺伝子というのは全部で塩基対が約30億対 あります。長さが一つの細胞の中に1.8メートルで、 非常に長いんです。重さはそのかわり2,000億分の 1グラム、幅は50万分の1ミリということで、糸 のように長いリンと糖の鎖の上に塩基対が30億対 並んでいて、その並びぐあいによって非常に変わっ た情報をたくさん持っております。今、我々が人 間の体を持って生活しているのは、おそらくこの

図1 DNA塩基配列の解析工程



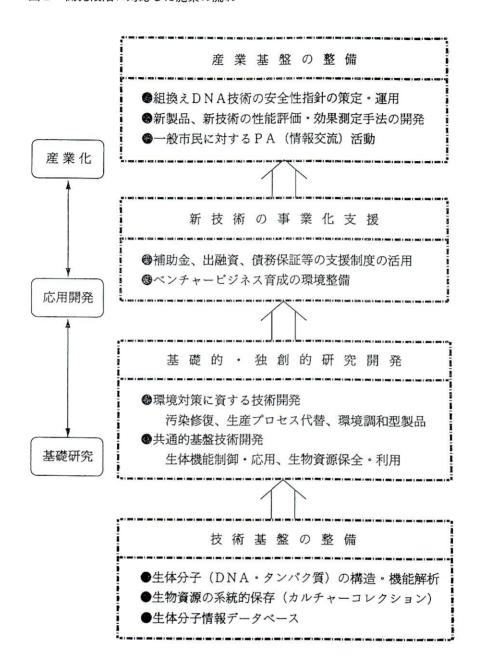
1.8メートルの長さの遺伝子の中の10%ぐらいしか使っていないといわれています。あとの90%がどういう情報を持っているのかというのは、これからこのゲノム解析しないとわからないのですが、過去からの進化の過程の情報を全部持っているのか、そういうところはまだはっきりわかっていないのが現状でございます。

一番最初に問題になりますのは、遺伝子の配列というものがわからないと、その持っている情報というのがわからないわけです。そういう意味で、今、世界中で非常に力を入れておりますのは、30億対ある DNA の塩基の配列の順番を決めていこうということなんです。これが試料の調製から始まりまして、分析して、できたデータをコンピューターで処理して、それで配列を決めていくわけですけれども、この一回の作業で500~600ぐらいの配列しか決められません(図1)。相手が何しろ30億対あるわけですから、非常にたくさんの機械なり人手を食う仕事になっております。例えば

30億対=3万対/人・年×5000人×20年

150円/対 \times 30億 対=4500億 円 この配列がはっきりいたしませんと、どういうふうに利用していいのか、あるいはどういう情報を持っているのかというのがはっきりしないわけです(図2次頁)。

それなら、ヒトの遺伝子が全部わかるとどうい うことがわかるかといいますと、まず一番最初に は、基礎研究として、今申し上げましたように、



DNA という遺伝子とか、遺伝子がつくり出すたんぱく質の構造、先ほど左右田先生のお話にも立体構造とかそういうものがありましたし、いろいろな機能がございます。そういうものが全部解析されるということ。

それから、遺伝子をいろいろな生物が持っているわけですけれども、ヒトの場合ももちろん、そういう生物資源を系統的に保存するカルチャーコレクションというものをこれから整備しなければならないわけです。特に今、熱帯雨林なんかです

と、微生物にしろ、植物にしろ、中におります動物、昆虫とかそういうのを含めましても、ほとんど生物がわかっていないわけです。だから、そういうカルチャーコレクションを、これから開発途上国とか、アフリカの国々と手を組んでどうやっていくかというのも一つの大きな問題です。

それから、生体の分子情報のデータベースをつくらなきゃならないんですが、これがまた膨大なデータになってくると思います。こういう技術基盤を整備した上で、一つは、環境対策になる技術

開発をしなければなりません。汚染の修復とか、 今のように環境を汚染するような生産プロセスを 変えていくとか、環境調和型の製品を出すとか。 これは具体的に言いますと、今、ポリエチレンと か、ポリスチレンとか、石油からできたいろいろ なポリマーがあります。こういうのはなかなか環 境においても自然に崩壊いたしませんので、これ の処理に今非常に困っているわけです。バイオデ グラティブなポリマーということで、自然に置い ておけば自然に壊れていくようなポリマーという ことも可能になってまいります。

もう一つは、遺伝子の配列と遺伝子の持っている情報がはっきりしますと、これから後、もう少し詳しくお話しいたしますが、生体というのがなぜこういう機能を持っているのか、それをコントロールすることができます。

しかし、こういう研究は、いろいろの問題を含んでおります。第一は、基礎研究と応用開発の間に非常にタイムラグがなくなってきているわけです。基礎研究は即応用開発になる。これは後でまた詳しくお話ししますが、今までの大学とか民間企業の研究システムではついていけないようなスピードで、研究と応用開発がされております。それは一つは、我々はベンチャー・ビジネスと呼んでおりますけれども、こういうベンチャー・ビジネスをどうやってつくっていくのか。あるいは、ベンチャー・ビジネスに対するベンチャー・キャピタルという投資があります。そのベンチャー・キャピタルというものを国家として、あるいは社会として、どういうふうにつくっていくのかという問題があります。

もう一つ、最後の問題は、DNA技術に対する安全性評価の方法が、まだ世界的にはっきりしておりません。それから、新製品とか新技術の性能評価、あるいは効果の測定方法というものがまだはっきりしておりません。知的所有権に関する特許法というものもはっきりしていないわけです。

もうちょっと具体的に申し上げますと、例えば 植物なんかですと、今までは種苗法という法律で 保護されていたんですが、UPOV という条約が改 正されまして、特許法でもこれから植物を保護す ることができるという方向になってきました。具 体的に、どういうような特許を書けば一つの新しい遺伝子組み換えしたような植物が特許になるのか、ということの世界的な概念がまだ決まっていないわけです。そういう知的所有権の問題がはっきりしておりません。

それから、一般市民に対するパブリックアクセプタンスですが、そういうものも、何か遺伝子を組み換えると『ジュラシック・パーク』のように恐竜が出てくるとか、5、6年前ですが、『ビオランテ』という、これは沢口靖子とバラの木とゴジラの細胞を融合させた化け物なんですけれども、こういう化け物の映画が先行しまして、遺伝子組み換えというと、ああ、ビオランテみたいなものができるのかとか、ジュラシック・パークが起こるのかというような、一般市民の方はそういうことの方が理解しやすいものですから、一般市民に対するパブリックアクセプタンスをどうしたらいいのかということ等の問題があります。では、この順番に従って、これからお話をさせていただきます。

一番最初に申し上げました、バイオ全体の研究費の一例として、ことしのバイオ関連の政府要求額がどれぐらいあるかと言いますと、厚生省が690億円、文部省が602億円、科学技術庁とか、農水省とか、通産省、環境庁ということで、合計が1,800億円ぐらいになっているわけです(表2)。

表 2 1995年バイオ関連政府要求額

690.0 f	意円	
602.0 fi	意円	
288.0 (7	意円	
111.8 (意円	
106.0 (意円	
4.7 億	意円	NIH年間予算
1,802.5 依	意円	約1兆円
	602.0 ft 288.0 ft 111.8 ft 106.0 ft 4.7 ft	690.0 億円 602.0 億円 288.0 億円 111.8 億円 106.0 億円 4.7 億円

しかし、アメリカには NIH (ナショナル・インスティテュート・オブ・ヘルス、国立衛生研究所)という研究所があるんですが、この研究所一つだけで年間 1 兆円の予算を持っているわけです。この 1 兆円のうち、大体5,000億円が自分のところの研究所の研究とか職員の給料なんですけれども、あとの5,000億円が、アメリカ国内に限らずに、世

界中の大学とか公共の研究所に研究ファンドとして出ているわけです。ですから、NIHの研究費をもらってノーベル賞を取られた学者というのは、おそらく今まで50人ぐらいおられますし、利根川先生も、スイスでNIHの研究所からもらった研究費で研究をされた成果で、ノーベル賞を取っておられるわけです。まず、国家のこういう予算がけた違いに違うということです。

それから、先ほどから申し上げております、ヒトゲノムに対する1994年の関連予算ですけれども、 1ドル80円として計算しますと、8,000万ドルぐらいが日本政府の予算でございますが、アメリカのスミスクライン・ビーチャムという製薬会社1社 で1億2,500万ドル出しておりますし、アメリカ政府は2億4,000万ドル出しております。それから、ホフマン・ラ・ロッシュというヨーロッパの会社も1社で7,000万ドルぐらい出しているわけです (表3)。

表 3 ヒトゲノム関連予算 (1994年)

SMITHKLINE BEECHAM USA政府 HOFFMAN LA ROCHE 日本政府 1億2500万ドル 2億4000万ドル 7000万ドル 8000万ドル (弗 1 = 80円)

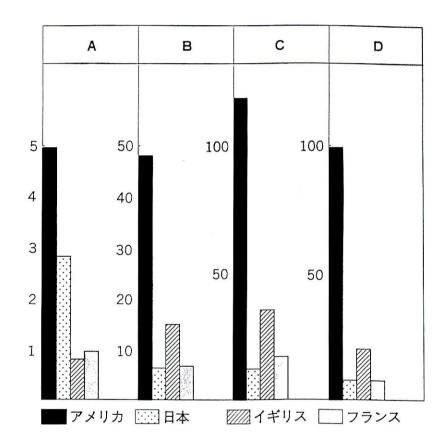


図3 ゲノム研究の「有力な国々」

この図はゲノムの研究に対してもっとも大きく寄与している 4 ヵ国に関する 4 種類のデータを示しています。左から、A:国民総生産(単位・兆ドル)、B:ヒトゲノムに関するすべての論文の中での割合 (ヨーロッパ科学財団の調査による)、C:1990年3月までのヒトゲノム解析機構 (HUGO)のメンバー数、D:1988年から毎年コールド・スプリング・ハーバーで開かれた「ゲノム地図作成と配列解析に関する会議」での発表者の累積数(1988~1990年)。この最後のグラフでは、アメリカ人以外の人が少ないことがはっきりわかります。

これだけヒトゲノム、いわゆるヒトの遺伝子を 解析して、その塩基の配列を決めて、その持って いる情報というものを利用しようという意気込み が、アメリカの製薬会社とかヨーロッパの製薬会 社は予算に見えるぐらい違うわけです。国家とし ても、日本は農水省から厚生省、科学技術庁、通 産省、全部合わせて8,000万ドルですから、ヒトゲ ノムは今、科学技術庁と厚生省がやっております けれども、この中をまた細分しますとほんとうに 微々たるものになってくるわけです。日本という ものの一つの問題点は、8,000万ドルなら8,000万 ドルというものが一本化されずに、各省庁によっ てばらばらになっていて、農水省の予算は絶対に ヒトゲノムには使えないというようなルールになっ ておりますので、そういう点では、アメリカとか そういうところの予算と、非常に違っております。 それから、今、ヒトゲノムの研究レベルについ て、アメリカと日本、イギリス、フランスではど れぐらい違うか比較しますと、図3に示しました ように、国民総生産に対する論文数、研究所数に、 アメリカとの間に既に大きな差がついているとい うことです。

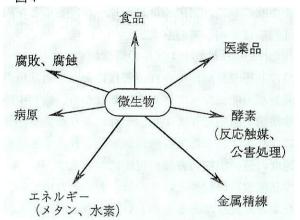
では、ヒトのゲノム、DNAが解析されるとどういうことがわかるかといいますと、人間とは限らずに、人間、植物、動物、生物、すべての生命現象全体が、まず今よりも理解できるだろう。そうすると、遺伝子の発現、制御機構というものが解明されるでしょうし、未知のある機能を持ったたんぱくが発見できることになるでしょう。

また、このような利用方法以外に、ヒトの進化の仕方というのがわかってきます。それから、親子の関係一例えば一今、中国の残留孤児の親子関係というのは、最終的にはほとんど DNA で決めておりますし、また、DNA 考古学というのが出てまいりまして、アメリカインディアンの祖先のモンゴリアンが、ベーリング海を何回にわたってアメリカ大陸へ渡ったかというのも血液鑑定でわかってきております。ベーリング海を渡ってから、最後、チリの一番南の端まで何千年かかって歩いたかというのも DNA の解析でわかってきております。そういう DNA 考古学という分野が開けてきます。一方では、DNA で比較すると、ヒトとチンパン

ジーとの差がどれぐらいかということがだんだんわかってまいります。そうすると、例えば黒人と白人とどちらがチンパンジーに近いか、というようなこともまた議論の対象になりますし、日本人一人とりましても、モンゴリアン以外にポリネシアの系統がどれだけあの人には入っているということも全部わかってまいりますから、DNAというものがわかってまいりますと、プライバシーということが非常に問題になってまいります。そういうプライバシーの保護と学問的な研究をどういうふうにバランスをとるかということも、後でまた申し上げますが、DNA解析の一つの問題になると思います。

微生物は、今、左右田先生がお話しになりましたとおりで、いろいろな病原菌とか腐敗とか、食品、医薬品、その他いろいろな役に立っていますが、この DNA がまたはっきりしますと、今までと全く違うような利用法が出てくると思います(図4)。

図 4



もう一つは、病原性微生物のDNAの解析がはっきりいたしますと、DNAの診断というのができまして、病原菌の同定が非常に簡単になり、疾病の診断が確実になります。植物病原菌というのも、今でもまだ非常に同定が難しいところがありますが、そういうものができますと、植物病害の防除も容易になります。動物病原菌の同定も確実になり、家畜、ペットの病気も非常に診断が簡単になってまいります。

酵素の利用は、今、左右田先生が既にお話しに なられましたので、あまり申し上げませんけれど も、有用微生物の DNA を解析することによりまして、新しい酵素がまた発見されるでしょうし、その酵素を蛋白工学によって改良して、新しいバイオプロセスの構築ができます。それから、二次代謝産物の生合性酵素が新しくまた見つかりますと、有用な医薬品とか農業薬品に利用できる新規有用物質の発見につながってきます。

もう一つ非常に大きなのは、アンチセンスということで、人間に対して毒性とかいろいろな病原性を持っている微生物の DNA の解析がはっきりわかりますと、その病原性を発現する DNA を、働かないようにしてやるということが可能になります。ノックアウトと言いますが、特定遺伝子の発現を制御することによって、病気を起こさせないようにすることも可能になります。

また、昆虫の DNA の解析ができますと、特定の 遺伝子を働かないようにしますと生殖ができなく なるとか、生理・生体の機能をはっきりすること によって害虫をコントロールすることができます。 今、既に、害虫に放射線を当てて昆虫の生殖機能 を不能にして、害虫をコントロールすることが局 部的には成功しております。

それから、植物の DNA の解析ができますと、一つは品種改良が促進され、これによって新品種の開発が可能になってきます。それから、病害虫防除機構が解明できますし、それにより新農薬開発になります。また生長機構が解明されますと成長速度の速い植物の育種が可能になります。

品種改良の促進というのは、もっとおいしい、たくさん実りがあるものというよりも、今よく言われておりますが、2050年になると人口が100億を超える、そのときに地球上で何が一番足らなくなるかというと、いろいろな先生方の本を読んでおりますと、どうも水が足らなくなるみたいなんですね。そうすると、塩水でも成長するような植物を今から準備してつくっておかないと、今のように真水だけで潅漑している植物だけを食い物にしていると、おそらく食用植物は不足するだろうという説もあります。そういう意味でも品種改良というのが必要でございますし、マングローブのように塩水の中でも成長する植物がありますから、そういうものの遺伝子をはっきりさせれば、こう

いうことの手がかりができるだろうと思います。

今いろいろな農薬を使っておりますけれども、 農薬で一番問題になり、かつ、現在のマーケット ニーズというのはどういうことかといいますと、 効力は今の農薬の半分ぐらいでもいいから、残留 性のない農薬が欲しいということなんです。今の 農薬は有機化合物が主でございますから、虫を殺 すため、あるいは病気を防除するために散布しま すと、その有機化合物やその分解物が植物の中に 吸収されて、お米の中とか果物の中に微量入って くる。それが非常に社会で問題にされております ので、そういう残留性のない農薬というのが一番 望まれるわけです。

ですから、例えば病気に非常に抵抗性のある植物があって、なぜその病気に抵抗性があるのかという遺伝子がわかりますと、それを作物の遺伝子の中へ組み込んでやればいいわけです。それから、微生物の中には昆虫にだけ有毒なたんぱくをつくる微生物がありますから、その微生物の有毒たんぱくをつくる遺伝子を取り出しまして、作物の遺伝子の中へ入れてやる。それで既に成功しているのは、綿の遺伝子の中に組み込んで、綿の全部に昆虫に対して有毒なたんぱくができるわけです。そうすると、虫がその葉を食べると死んでしまう。去年、アメリカでこの綿の実用が許可になりまして、おそらく綿作の殺虫剤需要というのは20%から40%減るだろうと言われております。そういうことが可能になってまいります。

また、もう少し植物の成長を早くさせてやるということで、砂漠化した地球というものがどれぐらい回復できるかということも一つの問題になると思います。

ヒトを含めた動物の DNA の解析が明らかになり ますと、欠陥遺伝子が明らかになり、遺伝病の診 断や治療が可能になりますし、家畜の品種改良も 容易になります。それから、遺伝子レベルでの病 態が解明されますと、ある特定遺伝子を制御する とか、ある特定の遺伝子を加えてやるとその病気 が治るというのがはっきりして、新医薬や治療法 の開発が可能になります。例えば、最近札幌医大 か北大の医学部かが初めて遺伝子治療の許可を取 りましたが、ここでも問題なのは、あるウイルス に必要な遺伝子を入れて、人間の体の中へ入れて やるんですけれども、そのウイルスも、そういう 遺伝子を体の中へ入れる手法も、全部アメリカの 特許なんです。ですから、アメリカからそういう ウイルスや遺伝子を分けてもらわないと治療もで きませんし、そういう手法そのものもアメリカの 特許を使わないとできないということで、既に知 的所有権で、この辺が全部がんじがらめになって いるというのが一つの問題点です。

このように、DNA 産業というのは、医薬とか農薬、あるいは酵素化学を通しまして、バイオリアクターとして化学工業でも非常に有用なわけですけれども、この分野で、今日本が、世界の中でどういう地位にあるのか、ということを一つの例でお示しいたします。

この表 4 は、過去 5 年ぐらいに日本で実用化されました 3 つの大きな薬でございますが、貧血治療剤のエリスロポエチン、白血球増強剤、C型肝炎治療薬—これは α —インターフェロンと言っていますが、1992年にそれぞれ430億、300億、1,000億の売り上げがございまして、2000年には1,150億、1,700億、これが700億と予想されています。

これだけ日本国内でよく売れている新しい薬は一体どこで発明されたかといいますと、1)のエリスロポエチンは、日本では中外とかキリン・三共が販売しております。中外はジェネティック・インスティテュートというアメリカのベンチャー・ビジネスから技術を導入しておりますし、キリン・三共はアムジェンという、これもアメリカのベン

チャー・ビジネスから技術を買ったわけです。 2) の白血球増強剤は、中外製薬は独自の自社技術で開発しましたが、キリン・三共はアムジェンから技術を買っております。 3) のインターフェロンは、住友製薬は英国のウェルカムという会社から買って、東レは自社技術でやっておりますが、武田はホフマン・ラ・ロッシュ。このホフマン・ラ・ロッシュは、ジェネンテックというアメリカのベンチャー・ビジネスから技術を買って、これを武田にまたライセンスしているわけです。それから、山之内は、シェーリングプラウというアメリカの会社から技術を買っております。このシェーリングプラウも技術をベンチャー・ビジネスから買っているわけです。

ということで、特に新しい DNA を使った医薬産業は、ごらんになられましたように、ほとんど外国からの技術導入で成り立っている。ちょうど今から、4、50年前に抗生物質が全盛だったころと全く同じ傾向でございます。

それから、もう一つ問題なのは、アメリカとかイギリスでも、ホフマン・ラ・ロッシュとかシェーリングプラウとかメルクとか、大きな会社がこういう DNA 産業で成功していないということなんです。そういう会社ですらベンチャービジネスから技術を買っているという、これがまた、今までと非常に変わった違う傾向でございまして、一番最初にお話ししましたように、そういう意味では、今までの大学の研究とか企業の研究組織というのがこれからの DNA 産業のスピードには合わない組

表 4 日本の DNA 産業は自立できるか?

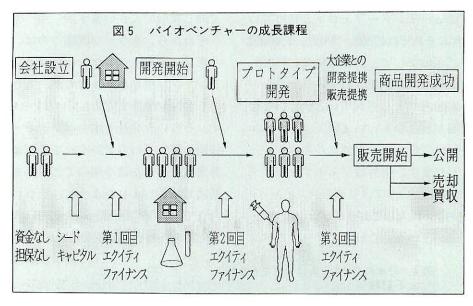
		1992年(国内)	2000年(予測)
1)	貧血治療薬(エリスロポエチン)	430億円	1150億円
2)	白血球増強剤 (顆粒球コロニー刺激因子)	300億円	1700億円
3)	C型肝炎治療薬 (α-インターフェロン)	1000億円	700億円
	1) 中外製薬 ← GENETICS II	NSTITUTE (米)	
	キリン・三共 ← AMGEN	(米)	
	2) 中外製薬 自社技術		
	キリン・三共 ← AMGEN	(米)	
	3) 住友製薬 ← WELLCOME	(英)	
	東レ 自社技術		
	武田 ← HOFFMAN LA F	ROCHE (スイス) ←	GENENTECH (米
	山之内 ← SCHERING-PLO		

織になっているんじゃないかということが、これで一つわかります。

では、ベンチャー・ビジネスとは一体どういうビジネスかといいますと、これも非常に一般的に申し上げますと、まず一番最初は、大体、大学の先生がある一た生が多いんですけれども、大学の先生がある一つの新しい基礎研究の成果を得られます。そうすると、これを応用するとこういう薬になるんじゃないかと思うと、会社を設立されるわけです。1株10セントぐらいで、お金を集めて会社を始めるわけです。その場合に、発明された先生はご自分で会社をやるわけじゃなくて、大体が自分の弟子の中から気のきいた才覚のある人を社長にしまして、ご自分はサイエンス・アドバイザリー・ボードというボードを自分の友達とつくって、自分がそのチェアマンになるというのが普通なんです。それで集まった人たちだけで1株10セントぐらい

ずつですから、 $1 \, \text{人} 1,000$ ドルも出せば随分株ができるわけです。

会社を設立しますと、内容によってベンチャー・キャピタルというのがありまして、担保なしで、エクイティファイナンスといって、最初10セントで集めた株を、1株1ドルで買ってあげましょうということで、ベンチャー・キャピタルが520万ドル投資をします。それから研究が進んでいくとますます金が要りますから、今度は、その株を1株3ドルで50万株ベンチャー・キャピタルへ売りますと150万ドルの資金が得られます。この辺になりますと大分様子がはっきりしてきますから、他のベンチャー・キャピタルが1株5ドルで260万株買収しますと、1,300万ドルの開発費が得られます。そして最後は、成功したときには株を公開するわけです。そうすると、場合によっては1株50ドルとかいうような値がつくわけです。



RNA 医薬 株 10¢ \$ 18,75 ESSEMER (VC) S 研究開発開始	50 1株\$1	520万株買収
SESSEMER(VC)		
	1株\$1	
S 研究開発開始		(FOOT 18 11 +TL255)
		(520万ドル投資)
CCEL, SUTTER	1株\$3	50万株買収
		(150万ドル投資)
IBA、JAFCO	1株\$5	260万株買収
フェーズ I		(1300万ドル投資)
	IBA、JAFCO	IBA、JAFCO 1株\$5 フェーズ I

これが日本でなぜ行われないかというと、まず 土地とか建物のような担保がないと金を貸してく れない。知能とか新しい知識には金を貸してくれ ない。だから、ベンチャー・キャピタルがまずな いということですね。それと、大学の先生、特に 国立の先生方がこういう会社を兼務することが人 事院制度で禁止されているものですから、それが できないということがありまして、日本ではベン チャー・キャピタルもベンチャー・ビジネスも全 然育たないのです。

このベンチャー・ビジネスのいいところは、この研究を大学で先生がやろうと思うと、まず研究費に限りがありますから二、三人でやらなければならない。これがベンチャー・ビジネスをつくりますと、ベンチャー・キャピタルから集まったお金で一挙に50人の研究者とその研究設備を集めることもできるわけです。ですから、そうなると研究のスピードがけた違いに変わってくるわけです。

今、アメリカでは、こういうベンチャー・ビジネスが大体1,200社あるんですけれども、1980年代に、モノクローナル抗体とか、5つのベンチャー・ビジネスがありましたが、1990年になりますと、転写調節のためのベンチャー・ビジネスとか、遺伝子治療のベンチャー・ビジネスとか、いろいろなベンチャー・ビジネスができております。

表 6 に示しましたように、ヒトのインシュリンとか、そういうような組み換え DNA の初歩の技術で、アムジェンとかバイオジェン、ジェネンテック、カイロンとか、こういう会社がありますし、

モノクローナル抗体でも、第一世代ではこういうベンチャービジネスがあります。第二世代では、アルツハイマー病とかパーキンソン氏病でリジェネロンとか、これは今まだ臨床中で、はっきりした製品にはなっておりませんけれども、主に神経科系統のベンチャー・ビジネスが出ました。第三世代では、先ほども申し上げましたアンチセンスとか、特に糖たんぱくとか糖鎖工学をメインにした新しいベンチャー・ビジネスができています。それから、コンピューターを使ったドラッグデザインというようなことでも新しいベンチャー・ビジネスが出かかっております。

こういうようなベンチャー・ビジネスがどんどんできているのですが、そういう点では、日本はなかなかこういうベンチャー・ビジネスができないものですから、大学で得られた基礎研究の成果というのが開発研究につながるのに非常に時間をとっておりますし、遅れております。そういう点で、ヨーロッパも随分遅れているんですけれども、アメリカが今、断トツに先を走っている。

その一つの理由というのは、こういうようにベンチャー・ビジネスが非常にできやすいような社会環境があるということと、もう一つアメリカの有利な点は、アメリカという社会そのものがどんな人間でも優れた研究者を受け入れられるということですね。非常に能力の高い研究者が日本へおいでになると、最初は給料の高さにつられてと言うと悪いんですが、来てみると物価も高い、もらった給料はそのまま右から左へ行くだけで後に残ら

表 6 米国ベンチャービジネス(約1200社)

第一世代 組換えDNA技術

アムジェン、バイオジェン、ジェネンテック、カイロン ジェネティック・インスティテュート

モノクローナル抗体 ゾーマ、セントコア

第二世代 神経科学(アルツハイマー病、パーキンソン氏病)

リジェネロン、シナジェン、セファロン、ニューロジェン

第三世代 アンチセンスRNA、糖蛋白/糖鎖工学

ISIS、ギリアッド、ジェンタ、グライユメット、グリニッチ

細胞接着、ドラッグデザイン

アルファベータ、アフィマックス、アイコス、プロトス

ないではないかという絶望感がありますし、やっぱりカルチャーが随分違いますので、アメリカのようにリラックスできないんですね。

1ドル100円のときに計算したんですが、今ノーベル賞クラスの研究者を日本へ呼ぼうと思うと、年俸で3,000万円ぐらいになるんです。3,000万円ぐらいでノーベル賞級の研究者を日本へ呼んで居ついてくれるかというと、まず年俸3,000万円でプールつきの家というのは日本では買えないんです。それから、車でスッと行けば5分ぐらいで研究所へ着くというような、そういう生活環境もないということで、社会全体のインフラストラクチャーを変えないと、世界からすぐれた研究者が日本に集まるということは非常に難しいと思うんです。そういう点でも、アメリカというのはいろいろ社会的な問題はありますけれども、非常にすぐれた社会のインフラストラクチャーを持っております。

いろいろお話ししましたけれども、政府の研究 費が足らないとか、そういうこと以外にも、社会 のインフラストラクチャーというのが新しい DNA 産業についていくようにはできていないんじゃな いかというおそれがありますし、現にあらゆる点 で、ヒトゲノムの解析にしましても、その DNA を 使ったような新しい医薬にしましても、アメリカ にどんどん抜かれていっているということです。

もう一つの問題は、先ほどちょっと申し上げましたけれども、新しい技術というものができたときには必ず社会との間で摩擦が起こります。原子力が一番最初に社会に出たときに、原子爆弾という非常に悲劇的な格好で出てきたものですから、その後、パブリックアクセプタンスが得られなかったんです。バイオテクノロジーというものも、先ほど申し上げましたように、『ビオランテ』とか『ジュラシック・パーク』というような、そういう一般的な考えが社会に先に入ったときに、バイオテクノロジーというのが日本の社会、あるいはアメリカとかヨーロッパの社会に定着できるかどうかという非常に大きな問題があります。

例えば西ドイツあたりでは、グリーンパーティーの影響もあったんですけれども、バイオテクノロジーというものに対して非常に強いレギュレーションを作ったわけです。例えばある会社がバイオテ

クノロジーの研究をしようと思うと、近所の住民 全部を集めてそれを説明して、近所の住民の合意 を得なければ研究をしてはいけないというような、 今はそれは改正されましたけれども、そういうよ うなルールまで作ったものですから、ヘキストも チバガイギーもバイエルも、みんなバイオテクノ ロジーの研究をアメリカへ移してしまったわけで す。

ですから、正当なパブリックアクセプタンスを どうやって得られるのか。今の義務教育の中でバ イオテクノロジーというのが正当に子供たちに理 解できるのかどうか、そのために今の小学校とか 中学校、高校の先生の教育というのは十分にでき ているかどうかという問題もあります。

もう一つは、これも先ほど申し上げましたよう に、知的所有権というのがはっきりしておりませ んで、今一番問題になっているのは、植物が特許 法と種苗法の両方で保護されて、特許法というの は通産省の管轄ですけれども、種苗法というのは 農水省の管轄ですから、両方とも譲らないわけで すね。そうすると、この二つの方法でダブルプロ テクションをするのか、あるいは特許法だけにな るのか、種苗法だけになるのかということもまだ はっきりしていないわけです。各国によってまた 法律が異なりますし、先例がほとんどないために、 審査官そのものもどういうふうにして特許法とか 何かを決めていいのか、まだはっきりしないとい う点がありまして、知的所有権というのが必ずし も今は万全ではないという一つの問題を含んでお ります。

もう一つは、バイオレギュレーションでございまして、バイオテクノロジーのための安全性の評価の問題です。これは今、世界で二つ流派があります。

その一つは、主に環境庁関係の主張で、バイオテクノロジーというのはとにかく特別な技術なんだ、だから、作物、生ワクチン等のプロダクトの分野を超えて一つの生産プロセスの中でバイオテクノロジーというプロセスを使用した場合は、すべて安全性の評価と安全性確保をするためにこういうような試験をすべきだという、そういうプロセス派というのがあります。

プロダクト派というのは、アメリカが主に中心ですけれども、日本でも通産省とか農水省がそうなんですが、バイオテクノロジーを使用した、しないにかかわらず、最終的に毒なものは毒だし、毒でないものは毒でないんだ、だから、最終的なプロダクトの安全性だけを評価すれば、途中でバイオテクノロジーを使おうと使うまいと、それはあまり関係がないではないかという派でございます。今、世界的には、大体このプロダクト派が勢力を得ております。

どういうことかといいますと、既に医薬については厚生省のレギュレーションがありますし、食べ物については食品衛生法とかそういう法律が既にあります。だから、特別にバイオのために法律をつくらなくてもこれでやっていけるのではないかということでございます。大体、世界の傾向というのはこちらの方へ来ているわけです。

こういうふうに、パブリックアクセプタンスを どうするのか、知的所有権をどうするのか、安全 性の評価をどうするのかということも、早く国家 が決めないことには DNA 産業というのが軌道に乗 らないわけです。ですから、まだまだ DNA 産業と いうのは将来大きくなる、また、非常に楽しみの ある産業分野だろうとは思いますけれども、一つ は、ベンチャー・ビジネスがなかなか日本ではで きないということで、基礎研究から開発研究で遅 れをとっている、あるいは国家というもののこの 分野に対する予算がヨーロッパとかアメリカに比 べてあまりにも小さい、そういうようなことがい ろいろありまして、21世紀に DNA 産業というのは 非常に大きな産業になるとは思いますけれども、 ほんとうに今のままで日本がリーダーシップがと れるのかどうかということについては、非常に危 機感を抱かざるを得ないような現状でございます。

私の見方が非常にペシミスティックであれば幸いなのでございますが、アメリカやヨーロッパを回れば回るほど、そのギャップがだんだん開いてくるような感じになっておりますので、こういう分野でもっと国家予算を増やすということと、海外のすぐれた研究者を日本へ集めませんと、これだけ分野が広がっていくと、日本の大学でつくられる日本人の研究者だけでは到底賄えなくなるわ

けです。その場合に、世界のすぐれた頭脳がアメリカのインフラストラクチャーに適応してアメリカへ移住するように、日本へも移住してくれるかどうかということにも問題がございますので、この辺、ぜひ、諸先生方も、これからいろいろなところでお話しいただきまして、DNA 産業が日本に定着できるようにご助力をいただきたいと思っています。

どうもご清聴ありがとうございました。 (拍手) 司 会 ありがとうございました。

時間がありませんが、西澤先生に対するご質問 をお受けしたいと思います。

日本では、私どもも DNA 産業の基礎になるよう なことをやっているわけですが、いろいろな面で 歯がゆい思いをしているわけであります。それが いろいろ、体制の問題というようなこともあるか と思うんですけれども、ほかのいわゆる先端技術 と呼ばれるものと比べた場合に、バイオが非常に 特殊であるということはございませんでしょうか。 西 澤 ほかの先端技術について、非常に詳しく 勉強しているわけではございませんけれども、最 近、アメリカの大学とか研究所を回りますと、全 般的にやはり日本は体制の遅れとか、特に省庁の 垣根があって予算が統一化されないとか、そうい うことが原因で随分研究がしにくくなっているよ うな気がします。ですから、一人一人の能力とか そういう問題じゃなくて、インフラがはっきりし、 ないために、むしろ研究が遅れているような気が してしようがないのです。

司 会 例えば電気関係ですと、通産と郵政というぐらいのことで済んでいるのかもしれませんけれども、バイオの場合には随分いろいろな省庁に散らばるという問題が一つあるんじゃないかなと思います。

西 澤 おっしゃるとおりで、アメリカあたりへ 行きますと、副大統領府というのが非常に大きな 権限を持っておりまして、バイオ全般の予算とい うのは副大統領府で配分を決めるものですから、 そこで一元化、国家としての方針がはっきりする んですね。例えば人間のバイオに予算を集中する んだ、農業は少し後回しだというような方針を副 大統領府でちゃんと決めるんですけれども、日本 ではそれを決めるところがないんです。ですから、 予算の分捕り合いだけがあって、国家としての重 点がなかなかつくりにくいというのがあるのでは ないかと思います。

司 会 どなたか質問ございませんでしょうか。 鮫 島 日本ではベンチャー・ビジネス、あるいはベンチャー・キャピタルが育ちにくいというお話でしたけれども、それはそれとしておいて、アメリカで最初に1株10セントで買う人々というのはどういう人が買えるんですか。

西澤 その研究をされた先生とか親類縁者ですね。そのグループです。

鮫 島 他の人には売らないのですか。

西 澤 他の人には最初は大体売ってないみたいですね。というのは、あまり公開するよりも、自分が研究成果に自信があれば、持っていたらミリオーナーになれるんです。そういう点では、私は、日本の大学の先生というのは潔白過ぎると思います。もっとご自分の研究成果というものを金にかえることをお考えになるべきだと思うんです。

鮫島 1株10セントぐらいなら、円高の日本においては、まあ、1,000ドル、2,000ドルぐらい出せる日本人は結構多いと思うんです。それはもう宝くじか馬券かと思って、オシャカになってもいいし、あのぐらいの確率でしか当たらないものだったら、ぜひ買いたいと思う人もございましょうが、アメリカではどういうふうになっているかなと思ったんですけれども、それは自分の自信のもとに、必ずこれは100倍、1,000倍になるという確信のもとにやっておられるわけなんですか。

西 澤 そのようですね。そのかわり失敗される ケースもあるわけです。

鮫 島 まあ、失敗されても、そのぐらいの株な ら大した損でもないですね。

西 澤 それから、ベンチャー・キャピタルのほうはどういうところから金を集めてくるかというと、主にやはり個人投資家ですね。機関投資家はあまり投資をしないようで、個人投資家でそういうベンチャーに対して投資をする方が非常に多いようでございます。

鮫 島 やっぱり一般の方は馬券か宝くじぐらい のつもりでやっておられるんでしょうね。 西 澤 それと、サイエンス・アドバイザリー・ボードの顔を見て投資をされる方が多いようですね。これだけの先生がバックにおられるんだったら間違いないだろうということが多いようです。 鮫 島 その先生の顔というのが大分きくわけで

西澤 日本なんかでも決してベンチャービジネスがなかったわけじゃなくて、ソニーとか、京セラ、自動車の本田なんていうのは、最初を見ればベンチャー・ビジネスなんです。例えばソニーなんかですと、あまり知られていないんですけれども、井深さんの仲人が野村胡堂で、野村胡堂の投資が非常に多いんですね。あとは盛田さんの実家が非常にお金持ちだったということで、そういうところでお金を集められたようです。ですから、日本でもベンチャー・ビジネスがなかったわけではないんですけれども、ベンチャー・キャピタルはなかったですね。個人の方が自分のつてでいるいろなところから金を集めてこられるということなんです。

鮫 島 どうもありがとうございました。

司 会 どうぞ。

ございますね。

吉 田(住友電工・賛助会員) 米国でも大手の企業ではあまり評価できていなくて、ベンチャー・ビジネスが実用化の道を開いているとおっしゃいましたが、やはり大企業のほうがお金もたくさんありますし、それなりに優秀な人材も採っていると思うんですが、なぜそういったところでできなくて、ベンチャー・ビジネスではできたとお考えでしょうか。

西 澤 分野によって違うんですけれども、今、 医薬を例にとって申し上げましたので、そういう 場合はベンチャー・ビジネスのほうが非常に成功 例が多いわけですが、この例は、基礎になるよう な基礎研究というのが大学で行われていることが ほとんどなんです。ですから、大きな医薬会社と いうのは、日本なんかよりは基礎研究をやってお りますけれども、まだ大学に比べると応用研究が 多いわけで、それで特に最近のバイオテクノロジー をベースにした医薬というのは大学から出てくる ケースが非常に多いんです。

反対に、今度は植物分野になりますと、新しい

現象を見つけても、それが企業になるまでに非常に時間がかかるんです。そのために、ベンチャ・ービジネスをつくりましたのが途中で全部倒れてしまいまして、テーマから研究者全部が大企業に吸収されていくという傾向が非常に多くなっております。それを吸収して自分の会社で育てて、例えばモンサントとか、アメリカンサイナミッドというのが、植物関係のバイオテクノロジーでは非常に成果を上げ出しているのは、昔あったベンチャービジネスを吸収したせいなんです。

吉田ありがとうございました。

司 会 それでは、ちょっと短くお願いできますか。

米 田 先ほどからの議論の続きでございますけれども、今いろいろおっしゃいましたが、日本の大学でバイオのほうでベンチャー・ビジネスの対象になり得るというのは結構あるわけでございますね。

西澤 種がという意味ですか。

米 田 はい、種が。

西 澤 分野によって非常に違いますけれども ……。

米 田 今おっしゃいましたバイオのほうですね。

西澤 バイオで医薬関係にするのか……。

米 田 医薬関係です。一番成功というか、取っかかりやすい分野で結構です。

西 澤 今のところあまりないんじゃないかと思います。というのは、日本の製薬会社というのは、 ほとんどアメリカの大学なりベンチャー企業に投資をしておりまして、日本の大学に巨額な投資を している製薬会社というのはあまりないんじゃないかと思います。

米 田 その投資する前です。要するに、投資する対象になるような基礎研究がかなりなされている、それにもかかわらずベンチャー・キャピタルが動かんから、あるいは特に国立大学という制約があるからだめなのか、もともとあまり種がないのか、どちらですか。

西澤 その辺はちょっと私としては申し上げかねますけれども……。

米 田 そのあたり、大変微妙な話ですが。まあ、 国立大学でも大分変わったようですから、何とか やれる方法もないわけでもないようですがね。

西澤 一つは、今の婉曲的なお答えとしては、 日本の大学というのは日本の先生方でできている 大学なんですね。外国から自由にいろいろな先生 方が来られるというケースではない。というのは、 競争原理が働いていないんですね。これが一つ問 題があると思います。例えば1年契約とか2年契 約で大学の先生をされた経験のある方というのは おられないんです。これは後ろが切られています から、私もアメリカで最初に行ったときは1年契 約だったんですけれども、非常にしんどい。しか も競争社会なんです。それが大企業の研究でもそ うですし、大学でも競争原理が働いていないとい うのが、日本のレベルというものの一番の問題だ と思います。もう一つは、非常にピュアな日本人 だけの社会であって、外国人が自由に来て研究を する場がない、そこでまた競争原理がないという、 それが一つ非常に大きな原因じゃないかと思いま す。これは大学だけじゃなくて、企業の研究でも そうだと思います。

米田ありがとうございました。

司 会 今のお話で、私も大学に勤めておりまして、大変残念な思いがするわけです。一つには、日本でやった仕事が、外国へ行って、そこで認められないと日本で認めてもらえないということがあるんです。日本の中でもっと盛り立てて、それをどんどん利用してしまったらいいじゃないかという面もあるのではないかなというふうに思っております。

西 澤 私は、アメリカの先生に比べると、日本の大学の先生というのは非常に清廉潔白過ぎて、自分の研究成果で金をもうけるのは何か罪悪に思っておられるんじゃないかと思うほど、あまり自分の研究成果を社会で利用しようという意欲がないように思います。

司 会 どうもありがとうございました。

大変残念ですけれども、時間がありませんので、 ここでおしまいにしたいと思います。

お二人の先生、ちょっと恐縮ですが、ご起立く ださい。拍手を送って終わりにしたいと思います。 (拍手)

1995年9月14日

編集 発行 日本工学アカデミー

〒100 東京都千代田区丸の内 I - 5 - I 新丸ビル 4 - 007

TEL: (03) 3211-2441~2 FAX: (03) 3211-2443