

ゲノム時代と創薬への過剰な期待

佐藤 哲男

千葉大学名誉教授

日本薬物動態学会名誉会員

日本トキシコロジー学会名誉会員

世の中は今やゲノム時代である。"Gene"と"Chromosome"を組み合わせた造語である"Genome"はライフサイエンスを制覇した。近年のゲノム研究とナノサイエンスの進歩は日ごとに目覚ましいものがある。加えて、最新解析機器の進歩と相まってこれまで見えないものの正体がようやく見えてきた。見えないものには好奇心と関心が払われるが、見えてしまうとさらにその先の見えないものに向かって研究が推進されるのが世の常である。科学が進歩することにより人類、研究者は多くの恩恵を受けるが、同時にそれ以上の宿題が課せられ、場合によっては混乱を招くことも少なくない。ゲノム科学の進歩は正にその端的な例である。

2003年4月14日にヒトゲノム完全解読が公表された。その時の各国の国際プロジェクトへの貢献度は、アメリカ59%、イギリス31%、日本6%、フランス3%、ドイツ1%、中国1%であった。日本がアメリカに大きく溝をあけられた原因にはいろいろなことが挙げられている。例えば、出発点ではアメリカを凌いでいたにも関わらず、その敗因として当時の国策が総じて小出しで遅すぎたことが指摘されている。事実、和田昭允の卓越した先見性と日立製作所の優れた技術により米国に先駆けて製作されたDNAシーケンサーは、その後の米国の官民一体の強力な追い込みによりいとも簡単に追い越された。また、我が国ではポストゲノムの促進を目指して1998年に「大学等技術移転促進法」が制定されたが、そのときにはアメリカではすでに知的戦略が国内の隅々まで浸透していた。日本政府の後手後手の戦略が目立つ。

米国は2002年にNIHと国立ヒトゲノム研究センター(NHGRI)がエンコード計画を発表した。これは、"Encyclopedia of Human DNA Elements"であり、正に遺伝情報の意味を解き明かしてゲノムの百科辞典をつくる計画である。我が国では、ヒトゲノム解読の敗北を教訓として、その巻き返しのために、ポストゲノムにかけて産学官の総力で2002年度に「タンパク3000」の5年間の国家プロジェクトが理研と大学の共同作業としてスタートした。毎年170

0 億円の科学研究費補助金がどこに消えているのか、その有効活用が気になる
ところである。

いまや、ライフサイエンスやナノサイエンスなどの有力な研究室には最先端
の計測分析機器が整備されている。その多くは外国製である。かつて、私が教
職にあった1985年頃に、当時の中曽根内閣が我が国の貿易黒字を減らすた
めに、外国製大型機器の購入には優先的に予算を付けるなど半ば強制的に米国
製機器を購入した時期があった。さらに、米国留学から帰った我が国の研究者
は、米国製の機器を好んで購入した。それにより、国内における先端機器開発
の遅れによるバイオサイエンスでの日米の格差が歴然となった。その結末は国
産品の開発や使用の遅れとなり、ひいては我が国から発信する科学技術の低落
に繋がった。

かつて欧米で始められたコンピューター上でのバーチャル創薬は、彼等が期
待した程の成果はみられなかったことから、多くの研究者はそれから撤退した。
また、一時期米国の医療分野で花盛りであった遺伝子治療も、数年の経験の結
果予想したほどの成果が得られずベクターの開発に留まったことから、米国で
は一部の有効例を除いて多くの研究者はそれから手を引いた。日本ではどうだ
ろうか。日本人は新しい情報、技術には極めて敏感に反応しそれを取り入れる。
しかし、それが期待した程の成果が得られないことがわかっても、中々踏ん切
りをつけることが出来ない。遺伝子診断は多くの成果が挙げられているが、遺
伝子治療はそれほどでもないにも関わらず、わが国では国策として今もって続
いている。

私は昨今のゲノム研究の成果が新薬開発に向けられていることに大きな期待
と同時にある種の懸念をもっている。ヒトゲノム解読の結果明らかになった3
0億個の塩基と、3.5〜4万個の遺伝子が10万〜20万種類のタンパク質をつ
くるとなれば、遺伝子配列だけでタンパク質の機能を推定するのは難しい。そ
れは、一つの遺伝子が複数のタンパク質を合成することとなり、タンパク質同
士の相互作用で複雑なパリエーションが生まれることが考えられる。さらに、
発見された遺伝子の中で、その機能が明確なものは全体の僅か10%に過ぎな
い。つまり、個人レベルで考えるならば、in vivo における薬物応答 phenotype
と in vitro から誘導される genotype 情報をどのように関連づけるかが問題である。
これがなされない限り、ゲノム情報がそのまま新薬の開発には結びつきにくい
という事実がある。その橋渡しは Bioinformatics の有用性であり、機能が明らか

でない遺伝子は、proteomics の研究成果によりそのタンパク質の機能が明確となる。そこで初めてゲノム創薬のルールが敷かれることとなる。

ここで誤解を避けるためにあえて強調したいのは、ゲノム研究の成果は、医薬品開発の各ステップには大きな利益をもたらしていることは間違いない。例えば、SNP の技術による遺伝子解析の成果は、いわゆる“テーラーメイド医療”として、いろいろな問題はあるにしろ今後臨床試験で役立つことが期待される。また、Toxicogenomics の進歩による safety evaluation の進歩は異論のないところである。High Throughput Screening による膨大な drug candidates の screening はまさにゲノム技術の恩恵によるところが大きい。さらに、市販後における重篤な副作用の解析にゲノム技術は不可欠ともいわれている。今後 OMICS の研究により多くの有益な情報をもたらすことは疑いない。これらのゲノム技術を創薬の中に取り入れた医薬品開発をいわゆる「ゲノム創薬」と呼ぶのであれば、それはそれなりに成功しているとみてよい。その意味では、大学における研究もゲノム創薬の一部を担っていると考えてよい。問題は、「ゲノム創薬」のイメージが個人により異なるところに混乱を招く原因がある。

国立大学も最近では独立法人化され経営の効率化が大きな争点となっているが、医薬産業はあくまでも営利事業であり、それに対する Cost-Benefit Balance, Cost-Performance Balance が問題となる。ゲノム創薬を遂行するための莫大な先行投資と、それによりもたらされる新薬の収益とのバランスが果たして許容できる範囲だろうか。私はこれに関して何ら数字上の情報を持っていないので的外れな危惧かもしれない。しかし、もし、世の中の人々が、ゲノム創薬により短期間の間に低コストで多くの新薬が開発される「打ち出の小槌」であると考えれば、それは余りにも大きな期待を与えることとなる。現に、海外の大手の製薬企業でさえいわゆる「ゲノム創薬」による新薬はまだ上市されていないと聞く。

ゲノム創薬は近代の輝かしいサイエンスに違いない。また、薬物療法へのゲノム科学の導入はいわゆる「テーラーメイド治療」に代表されるかもしれない。しかし、これが一般市民の治療に益をもたらすためには、医療保険制度の改正などサイエンス以外の部分で多くの問題が山積する。サイエンスは世の中に多くの幸せをもたらすが、同時に多くの混乱を招くことも少なくない。

私は創薬の場の経験がないので、もし本稿の内容がすべて現状を理解していないものとされるならば、自分の浅学を恥じるものである。いずれにしても、

世の中にあふれているゲノム情報を是非個人の利益に還元して欲しいものである。