

随 想

## ポストゲノム時代

佐々木 教祐

『米オハイオ州の医療機関からアルツハイマー病に関する遺伝子情報などを盗んだとして、米連邦捜査局（FBI）は5月9日、カンザス州に住む日本人医学者を産業スパイ容疑などで逮捕した。共犯容疑で日本に住む別の研究者の逮捕状も取った。司法省は「日本の政府系研究機関の研究を有利にする目的で企てられた犯行」とコメントし、理化学研究所（埼玉県和光市）の名を挙げた。理化学研究所は文部科学省所管の特殊法人で、1917年開設。ゲノム解析など最先端の遺伝子研究で知られる』と言う衝撃的なニュースが流れた。この遺伝子スパイ事件は医薬品開発を始めとするゲノム解析後のバイオ研究が、将来の巨大市場を見据えて競争が国益の問題に発展することを私達に示した。

人間をはじめとする生物の生命活動はタンパク質によるところが多い。タンパク質は遺伝子を設計図にしてつくられ、遺伝子はヒトゲノム解析により明らかになりつつある。研究者の次の興味は、ポストゲノム即ちタンパク質の構造や働きを調べることにより生まれる新薬開発に移りつつある。最近の新聞をみても「武田薬品工業、ゲノム創薬1号は抗肥満薬」、「三共が中性脂肪下げる遺伝子を発見、高脂血症治療へ創薬」、「武田薬品が「ぜんそく」遺伝子を特定」など遺伝子をヒントにした新薬開発のニュースが目につくようになってきた。このようにタンパク質の構造研究が新薬の開発などの実用化につながっているのは、タンパク質の立体的な分子構造が分かると薬の改良や新薬開発の重要な手がかりになり、有用なヒントは特許が出願できて医薬開発で優位に立つことができるためである。アメリカ国立保健研究所(NIH)は今年の秋に、立体構造の解析を本格化させるため7つの研究センターを設立した。また日本の理化学研究所も昨年春に横浜研究所を設立し核磁気共鳴(NMR)装置を新設すると共に大型放射光施設のSPring-8を使ってタンパク質の立体構造を網羅的に明らかにする研究を進めている。これらの研究から得られた成果はともに企業と協力して新薬開発に使われる。

タンパク質の構造を基にして医薬品を開発する(Structure-based Drug Design)の成功例は、HIV(エイズ)のプロテアーゼ阻害薬の開発に見られる。すなわちプロテアーゼの立体構造をX線結晶構造解析により決定し、それを使ってHIVプロテアーゼ阻害剤の開発が進められた。この結果1998年にはHIVによる死亡者数を半減させるという大成功を納めた。HIVプロテアーゼ阻害を基礎にしたエイズ治療薬として多くの化合物が開発されたが、現在実際に治療に使われているのは基質となるタンパク質の構造類似のペプチドミミックと呼ばれる化合物である。

医薬品開発においては「何の病気のどんな作用の薬を開発するか」を決めることが極めて重要でかつ困難な課題となっている。ゲノム化学の進展の中で大きく期待されているのは、新たな病体遺伝子の特定による創薬ターゲットの発見である。現在、重要な薬開発ターゲットとなる病気は、アルツハイマー病、糖尿病など遺伝的素因のほかに生活環境要因も絡む複合的な原因のものが多くここを抑えれば薬となるというターゲットがなかなか見つからない。そこで特定の遺伝子がコードするタンパク質の機能を推定するための「構造ゲノミクス」が次の大きな研究テーマになる。遺伝子コードからコンピュータを使ってタンパク質の立体構造を推定し、バーチャルスクリーニングまで可能になれば夢の医薬品開発システムができあがるが、まだ解決すべき問題は多い。

30年も前から世界中のタンパク質の立体構造決定の研究成果はアメリカのプロテイン・データ・バンク(PDB)に登録され公開されているが、私達がインスリンやグルカゴンの報告を出した1975年頃には毎年10~20件程度の報告しかなかったが、このような将来の巨大市場を見据えた競争の結果、この1年間では3500件を越す立体構造の結果の登録がなされるようになった。現在登録されているデータの数は15000件を越えている。

ヒトゲノムの読み取りがほぼ終わり、ヒトの遺伝子の数はこれまでに予想されていた10万個の半分の3万~5万という報告がされた。しかしまだ多くの遺伝子の働きや立体構造については知られておらず、構造の複雑なタンパク質の働きを把握することは容易ではない。複数のタンパク質が連携して1つの機能を持つことも多く解明への道はまだ緒についたばかりである。

(名古屋大学大学院環境学研究科教授)