

## 第1章

# 個人ゲノム解読の社会的問題

## 超高速ゲノム解読法産業化の問題点

永山 國昭

nagayama@nips.ac.jp

総合研究大学院大学生命科学研究科教授、生理学研究所

---

私の研究分野である超高速ゲノム解読法は、明確に産業化をめざした開発である。この問題は、人間にとって、原子核エネルギー同様、ポジティブとネガティブの両面がある。そこで本日は、以下のアウトラインに従って、問題提起をしていきたいと思う。

### アウトライン

1. “人間の終わり” (フランシス・フクヤマ)の問題提起
2. 産学官連携と学術の再編
3. ゲノム情報産業の起爆剤——テラベースシーケンサー
4. 個人ゲノム情報問題の展望

## 1.1 “人間の終わり” (フランシス・フクヤマ)の問題提起

### 1.1.1 遺伝的不平等は拡大するか

日系三世のフランシス・フクヤマは、最近の著『人間の終わり』(原題: Our Posthuman Future)の中で、バイオテクノロジーの本質は、遺伝的不平等の拡大であると鋭く指摘している。すなわち、ニーチェが指摘する「超人」「末人」が誕生するような遺伝子デバイドが生じることを意味している。

現実的には、われわれ人間には能力差があるのも事実であり、それなら最初から良い遺伝子を導入して優秀な人間に育てたいと思うのは自然な成り行きではないかという主張もある。しかし遺伝子制御の問題は、これまでの進化学的な発想とはかなり大きな違

いがある。なぜなら、遺伝子は人間が関与しなければランダムに変化するので、優秀な子孫が必ずしも続くとは限らないし、逆に何代か後に、優れた人材が突然変異のように誕生する可能性もある。そういうランダム性により、平等性の根源が保たれているとも言えるからである。極端に言えば、どんな遺伝子も百代たてばシャッフルされて平均化される。しかし、遺伝子制御を人為的に行えば、ランダム・シャップリングによる遺伝子レベルでの平等性の根源が崩れることになる。フランシス・フクヤマは、そのことを鋭く指摘している。

では、バイオテクノロジー全般を否定すれば、そういう方向に行かないですむのかと言えば、そうはいかないだろう。早晚、誰かが着手することは避けられない。フランシス・フクヤマも「バイオテクノロジーに代表される現代科学技術の発展と矛盾せず、人間の尊厳を守る方法とは何か」と問題提起しているが、彼の場合、人間の尊厳とは人間性のことであり、では人間性とは何かを問い続けている。まさに、私の問題意識もこの点にかかわっている。私も、遺伝子研究に携わっている以上、この問題を無視して通り過ぎることはできないと考えている。

### 1.1.2 生命の非還元的構造

次に、私の専門である生物物理学の現状を紹介しながら、なぜ遺伝子が決定的に重要なのかを紹介したいと思う。生物においては、物理学に代表されるような還元主義が適用できないことを、2人の研究者が非常に明快なたちで言及している。

1人は、マイケル・ポラニーである。彼は、1968年に、生命は非還元的構造であることを前提にした「二重制御理論」を発表している。これは、「生物の機構は機械と同じであり、二重制御のもとで働く」という考え方である。そして制御の1つは物理科学法則による制御であり、もう1つは境界条件による制御(構造、システムデザイン)であるとした。しかも非常に重要なのは、両者がお互いに独立しているということだ。

簡単な構造から複雑な構造ができるという還元論は、生命機械論である。それに対して生命有機体論では、複雑な構造は簡単な構造に還元できないという立場をとる。たとえば、われわれの一番重要な要素である蛋白質は、アミノ酸からできている。しかしアミノ酸だけで構成されているわけではなく、もう1つ複雑な構造というファクターが入る。それを制御しているのはアミノ酸の遺伝情報からもたらされる一次構造の並びである。この並びの情報は物質レベルでは絶対得られない、新しい何かである。それを私は、物理外要因ととらえた。つまりたしかに蛋白質はアミノ酸をはじめとする複雑な構造でできているが、その構造を規定する配列情報は、低次レベルの還元論では語りえない、

ということである。

これまでの生物物理学は、徹底した還元論をとってきた。しかしそれでは、一番重要な部分が説明できないということも分かってきた。つまり、アミノ酸だけでは蛋白質は構成されず、配列情報は外からもたらされる、しかも上部構造の体系がなければ構成できない、ということが分かってきたのである。したがって、生物がなければ生命も存在しえないわけで、まさに、卵が先か鶏が先かの問題になってしまうわけだ。

### 1. 1. 3 生命=自己複製系=情報生成系

そこで、情報の問題を解明したのが、マンフレッド・アイゲンである。彼は、1971年に、生体高分子進化理論を発表した。これは、「自己触媒を含む化学反応ネットワークの中から情報の根源である遺伝コードが生まれる」というものである。彼の理論が優れているのは、生命は自己複製系であり情報を生成すると説明した点だ。自己を複製するのは、単に結晶が結晶を複製するような単純な工程ではなく、まったく同じものを複製するためには大変な情報を必要とする。彼は遺伝コードの起源は、自己複製の起源と同等であると主張している。

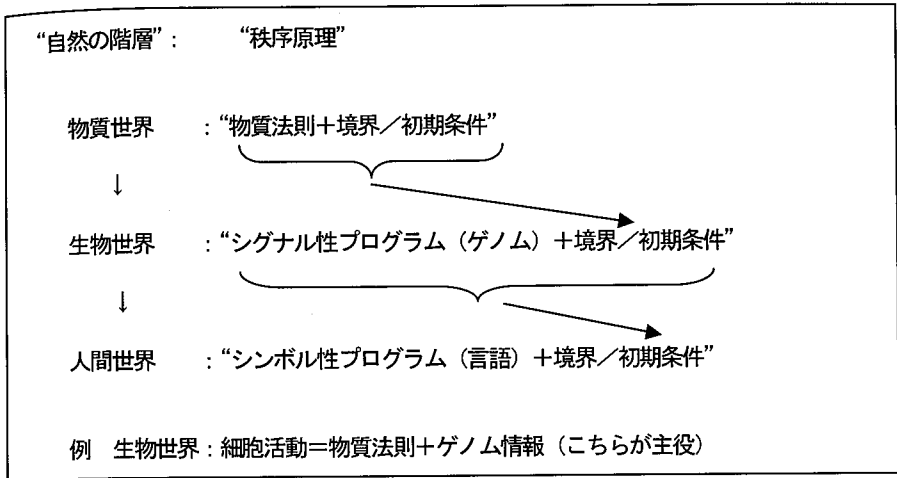
このようにして二重制御理論においては境界条件としてはあまり重要視されてこなかった情報（遺伝）が、生命系においては主役となることが明らかになった。それは物質原理では語れない自己複製系という生命の原理として最初に仮定すべきものでもあると。

### 1. 1. 4 自然界の三階層と秩序原理

〔図表1〕は、このような生物物理学の考え方をふまえて、最近の科学の根源的なテーマを私なりにまとめたものである。

いわゆる法則定立科学の代である物理科学は、物理科学法則としての物質法則と、境界／初期条件の2つから成り立っている。生物世界や人間世界においては、物質世界にはない新しい性質としてのシグナル性プログラム(ゲノム)やシンボル性プログラム(言語)が付加されている。生物世界における細胞活動を説明するにあたっては、いわゆる物質法則的なものではない秩序原理として、ゲノム情報が重要な役割を果たし、むしろ主役的な位置づけにあると言える。

図表1 自然界の三階層と秩序原理



## 1.2 科学の危機と学術の再編

### 1.2.1 産官学連携の背景

次に、日本はなぜ科学技術立国論をとえ、産官学連携を推進しているのかを考えてみたい。これは換言すれば、国際的な産業競争力をどう獲得するかという問題である。どの国も必ず歴史的に成長と衰退のサイクルがあり、国際的に交代していくのが歴史の常道だが、こうした状況の中で、政府は、産業競争力の強化を21世紀日本の最大の課題としてとらえている。その具体的な方策として、以下の2つを目標に掲げている。

#### ①科学技術の振興

「科学技術」を軸とした「新産業の創出」

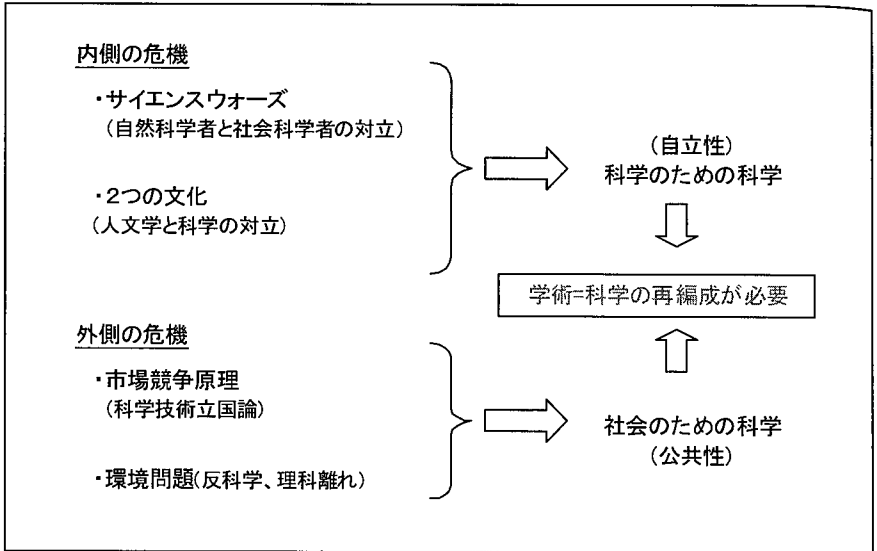
#### ②産官学連携の推進

大学の頭脳を産業の発展のために活用し、経済成長を実現

簡単に言えば、これまでは箱ものを作って投資し、経済を回転させてきたが、その方向が行き詰った今後は、産官学の広域的な人的ネットワークの下で効率的に技術開発を

推進し、事業化の成功率を高めることにより、経済成長を実現しようという発想である。それにしても、われわれの学生時代は、さんざん産官学連携が批判され、攻撃の対象になっていたのに、なぜ時代はそれほどまでに変わったのだろうか。このことは [図表2] であらわしたように、科学の危機と学術の再編にも深くかかわっている。

図表2 科学の危機と学術の再編

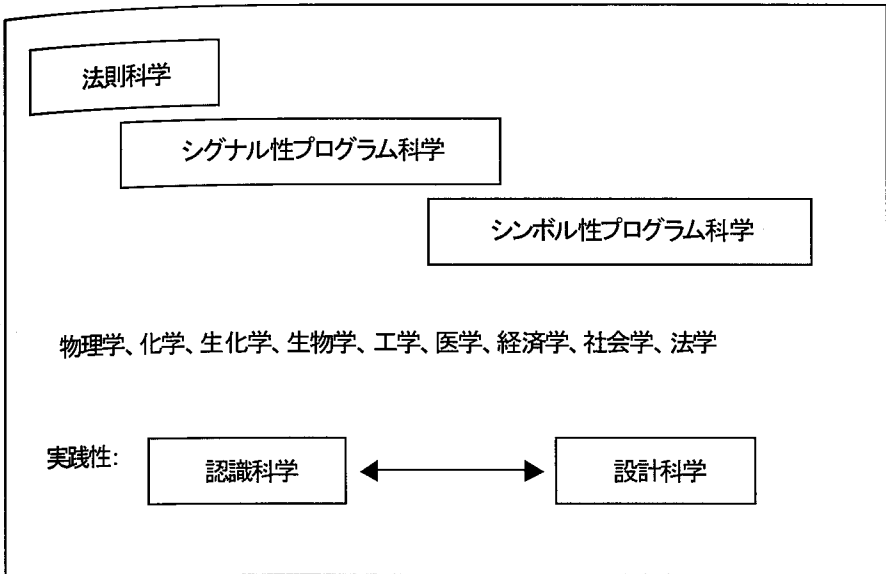


「科学のための科学」として自立してきた科学の世界も現在、さまざまな不協和音が生じている。また、この研究会のテーマでもあるように、「社会のための科学」について科学者や人々の問題意識も高まってきている。そのもっとも代表的なものが、科学技術立国論に見られる市場競争原理の導入と、環境問題に象徴されるような反科学意識のあらわれだろう。これまでの科学は経済原則で動いたことはあまりないと思うが、今後は産官学連携を明確に意識して経済原理の導入が求められている。また環境問題は、今後の科学のあり方を規定する非常に大きなインパクトを持ちうる。両方とも、方向性こそ違うが、科学はすでに自立した存在ではありえず、科学の公共性について科学者をもっと意識すべき、という点で一致している。その意味での学術再編が求められていて、それと市場原理の導入や産官学の連携が密接に関係している。

### 1.2.2 学術=知の再編(吉田理論をベースに)

吉田民人氏の考え方をベースに学術の体系を整理してみると、[図表3] のようにならわされる。法則定立科学が成立するのは、物理学、化学など限られた領域であり、生物学では遺伝情報によるシグナル性プログラム科学、そして社会学など人文系の領域では、シンボル性プログラム科学としての言語が重要な役割を果たす。

図表3 学術=知の再編(吉田理論をベースに)

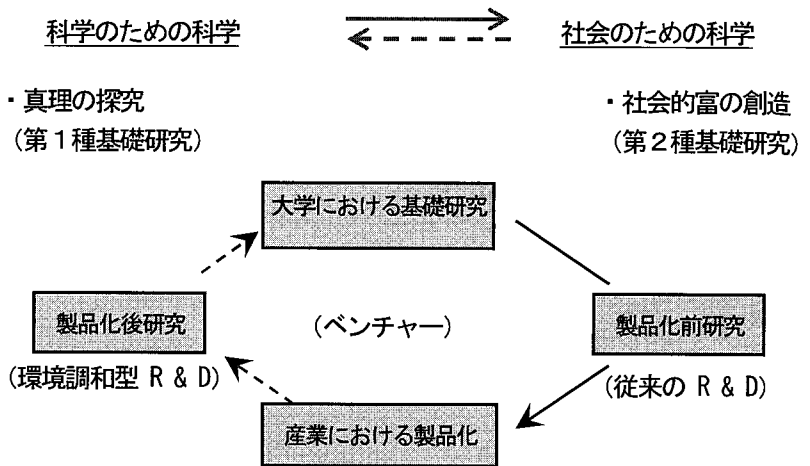


また法則科学からシンボル性プログラム科学に移行するに伴い、実践性が非常に強くなることも指摘されている。認識科学より設計科学の側面が強くなる。大事なことは、これらすべてを含めて、科学であるということだ。それにより、すべてが基礎研究としての位置づけが可能だ。その関係をあらわしたのが [図表4] である。

### 1.2.3 産官学連携の背景としての学術の再編

吉川会長が就任してから、かなり学術会議は方向を変更した。つまり市場競争原理を強調しながら、日本の学術を再編しようという動きが顕著になった。

図表4 「科学のための科学」から「社会のための科学」へ

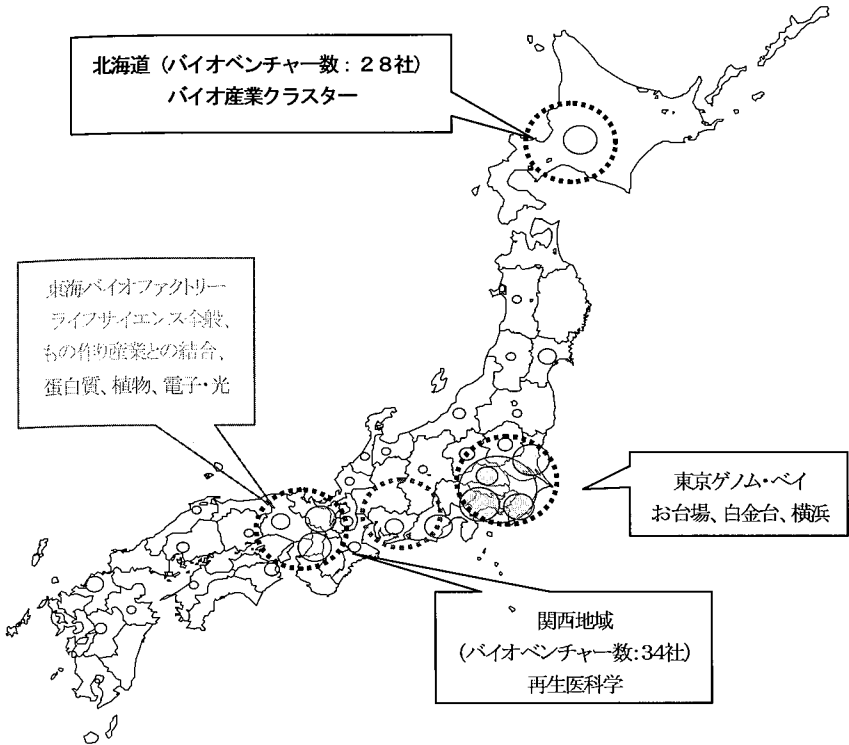


(吉川弘之、学術の動向、2002年3月)

〔図表4〕で明らかのように、かつて「科学のための科学」は真理の探究を目的とした自立的な存在だった。しかし現在ではそれを理由に産官学を批判しても根拠が薄弱である。なぜなら、すでに社会的富の創造を目的とした「社会のための科学」が登場しているからだ。しかも重要なことは、それも第2種基礎研究として認知しようとする動きがあることだ。

ベンチャーは第2種基礎研究の領域で成立すると考えられている。実際、〔図表5〕のように日本各地でベンチャーが立ち上がり始めた。東京ゲノム・ベイをはじめ、東京、大阪、東海地域などで急速な勢いでバイオベンチャーが再編されつつある。すでに私も、その1つ、東海バイオファクトリーと密接なかかわりがあり、ボトムアップ的にネットワークを作り始めている。

図表5 バイオベンチャーと産業クラスター



### 1.3 ゲノム情報産業の起爆剤——テラベースシーケンサー——

#### 1.3.1 産官学連携の背景としての学術の再編

このような状況をふまえて、次に、私自身がどのようなかたちでこの領域で寄与すべきかを考えてみたい。

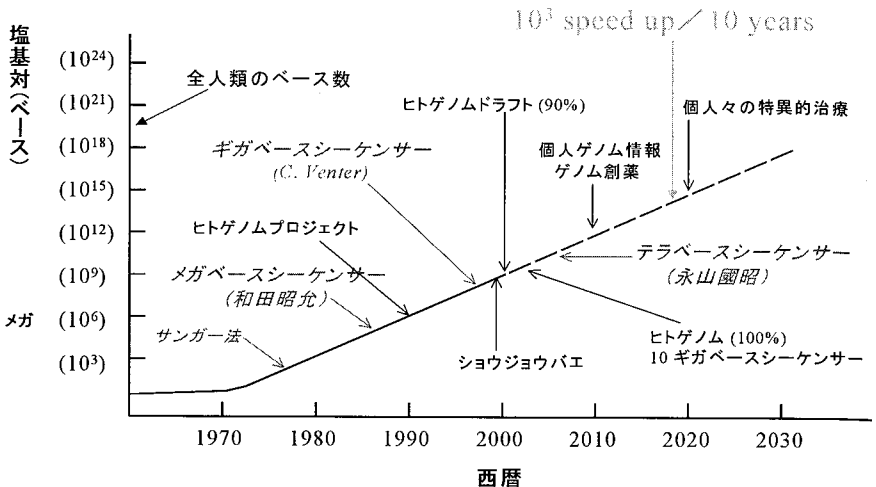
地球上の総人口のゲノム中の総塩基数は10の19乗あるが、私は、たぶんその総体に意味があると思う。したがって、それらはすべてがゲノム情報産業の対象になるだろう。たとえば、最近のさまざまな科学賞の受賞はゲノム関連が多いが、今年の武田賞もすべ



てゲノムで占められた。武田賞も明らかに商業化や産業化を奨励しており、世の中がゲノム産業を奨励していると言ってもよい。

現在、[図表6] で明らかなように、ヒトゲノム計画も含めて、DNA配列決定の解読速度はすさまじい勢いで向上している。この10年間で1000倍のスピードアップを達成している。

図表6 DNA配列読み取り速度の成長カーブ



(馬場嘉信、ファルマシア 37(2001)46を改変)

これまでの経緯を簡単に振り返ると、まず1976年にサンガー法が発見され、年間せいぜい1000のオーダーでしか解読されていなかった。1986年に、和田先生が1年間に100万個解読するメガベースシーケンサーのシステムを発表した。それを受けてヒトゲノム・プロジェクトが発足し、そうこうしている内に、ベンターがギガベースシーケンサーを製造し、2年間で5人分のゲノムを読んだ。

こういう流れで進めば、たぶん2010年にはテラベースシーケンサー、つまり1年で100人分読めるシステムができるだろう。今は投資コストが高すぎるが、個人ゲノム情報の解読が一般化すれば、さらにコストダウンが要求される。すなわち超高速化のシーケンシングを図らなければならない。そのためにまったく新しい原理のシーケンサーが必要になるだろう。そこで私は2001年から、テラベース・プロ

ジェクトを立ち上げ、1年間に1テラベースを読むシステムの開発に着手した。

このようにDNAの読み取りに関して劇的なコストダウンが生じた。その速度は現在急成長している情報産業よりも速いスピードである。だからこそ、次のステップを今真剣に考えなければならない。この開発をやめることは個人的には可能だが、科学社会はもちろんやめないだろう。なぜかと言えば、こういう開発がベースにあるからこそ、IT産業が伸びるからである。つまり、この成長曲線自体がいろいろな意味で拘束力を持つてしまうことになる。

3年ほど前は、ヒトゲノムコストは300億円と言われていたが、今はもっと安くなっているだろう。たぶん30億円程度ではないだろうか。しかし現行の電気泳動法でテラベースシーケンサーを製造しようとすれば、1テラベースを読むためのシステム構築には、1兆円以上の初期コストが必要とされている。それは不可能だから、技術的革新が必須となる。

そのために、私は電子顕微鏡(TEM)を取り上げた。電子顕微鏡によるDNAシーケンサーは実は、サンガー法が発見される前の1960年代に研究されていたが、その当時は

図表7 DNAシーケンサーの革新

ギガベースシーケンサー  
(1998)



テラベースシーケンサー  
(2005~2015)

読み取りコスト≒10円/塩基

ヒトゲノムコスト≒ $3 \times 10^9 \times 10円 = 300億円$

読み取りコスト≒0.001円/塩基

ヒトゲノムコスト≒300万円

電気泳動法(1次元法)



電子顕微鏡法

低速法だが並列化で高速処理

( $5 \times 10^6$ 塩基/時間)

高価な前処理必要(クローン化、PCR)

超並列法(2次元法)

前処理不要(1分子計測法)

limiting factorは泳動法

limiting factorはDNA分子の精製法

うまくいかなかった。現在期待されているのは、ナノポア法である。これもかなり驚くべき方法であり、生物が持っている一定の穴のチャネルをうまく使う。アメリカではこの方法が急速に普及し、これが次世代のDNAシーケンサーの根幹になると信じられている。しかしこの方法も電気泳動と同じように本質的に一次元法であり、したがって電気泳動法と同様に低速であるという欠陥がある。そこで私は、一次元法でなく二次元的な画像に活路を求めて、電子顕微鏡をとりあげた。

もう1つ大事なことは、半導体のテクノロジーを使った一種の加工技術を導入していくことだ。それにより最終的なコストを300万円にすることをめざしている。電子顕微鏡をベースにしたテラベースシーケンサーにより、たぶんそれは可能であろうと思っている。それが2005年か2010年かは予測できないが、必ず[図表7]のように、次世代のシーケンサーとして登場することはまちがいないと確信している。

テラベースシーケンサーには、大きく分けて、[図表8]のように5つの要素技術がある。この中では、1ミリ四方に人1人分のDNAを並べるゲノムアレイが重要な要素で、これが完成されないと、私の考えるようなコストダウンとスピード化はできないが、私は最終的には、ゲノム情報産業をテラベースシーケンサーをもとに立ち上げていきたい

図表8 テラベースシーケンサーの技術要素

I. ゲノムスコープ	:ラベルした重元素を塩基特異的に弁別する高コントラストの電子位相顕微鏡技術
II. ゲノムアレイ	:1mm×1mm四方に $3 \times 10^9$ 塩基相当の1本鎖DNAを並列に配列する技術
III. ゲノムラベル	:1原子金属錯体、金属クラスター錯体、多核ヨード化合物などを結合したラベル化塩基の合成技術
IV. ゲノム塩基対	:水素結合を強めた修飾塩基の合成技術。A-T、G-Cの選択的結合を強化した1本鎖DNAへの重元素ラベル塩基結合の制御。
V. ゲノム画像解析	:電子顕微鏡像をもとにDNA塩基配列を高速に決定する技術

と思っている。

ちなみに、5つの要素技術のうち、完成度は以下のとおりである。2005年までに、10億円の予算で研究を遂行しようと計画している。

ゲノムスコープ	ほぼ完成
ゲノムアレイ	道半ば
ゲノムラベル	道半ば
ゲノム塩基対	理論完成
ゲノム画像解析	市販品利用

ゲノム情報産業化はまだ端緒についたばかりだが、学術的な意味も大きく、ここから新しい研究領域がスタートすると考えている。特に電子顕微鏡に関しては、大きな寄与ができたと思っている。

現在、テラベース・プロジェクトには12名程度の研究者が関わっているが、産業化のためには、この倍の人材が必要になる。2003年には、バイオベンチャーとして“テラベース”を立ち上げる計画がある。具体的な地域や方法についてはこれから具体化していくが、私自身は、名古屋で立ち上げたいと思っている。大事なことは、インキュベーターとして地域にどのような産業を立ち上げるかだろう。

#### 1.4 個人ゲノム情報問題の展望

最後に、個人ゲノム情報問題の展望についてふれておきたい。これには2つの問題がある。一般の人のこの問題に関する反応はよく分からないが、私が実際に関与した学生へのアンケートの結果を紹介しておきたい。学生がこの問題にどのような意識を持っているか調べるために、名古屋大学の学生に、ゲノムについての講義をした後、いくつかの質問を試みた。

1つは、「ゲノム情報産業は是か非か」についてであり、2000年には90%が肯定し、2001年には全員が肯定している。またもう1つ、「自分自身のゲノム情報を知りたいか」という問いに対しては、2000年には知りたいという答えは半数に達しなかった(42%)が、2001年には8割近い(76%)学生が知りたいと答えている。1年で知りたい学生が急増しており、この変化に私自身、非常に驚かされた。私はゲノムの解読が進むという趣旨の話をただけで、これが医療などに役立つなどの話は一切しなかったにもかかわらず、このような答えが出ている。明らかに時代は変わりつつあると思う。

もちろんアンケートには、個人のプライバシーの問題など、さまざまな不安も書かれている。しかしこの方向は変えられないという意識も浸透していると思われる。

フランス・フクヤマはこの問題について、どう考えているか。彼は、バイオテクノロジーは、核兵器のような強い規制が必要な分野と、ITのような自由放任の分野の中間的な分野であり、野放しにすることはできないとし、国際的な規制が必要かつ急務だとしている。すでにクローン人間などについては、そういう規制が働いているが、さらに進めて、生殖選択、遺伝子制御、人/動物キメラなど、社会変革を迫るような科学技術には事前規制も必要であると問題提起している。国際的な合意に基づく規制は1つの考え方だろう。私の分野である一次構造を読むことが、その対象になるのかどうか。そのことを知りたいと思う。

もう1つ私にとって気になるのは、個人ゲノム情報は誰のものか、ということだ。個人のものだと思われるかもしれないが、個人が獲得したものではなく、進化の産物である。そういう意味では、最高度のプライバシーでありながら、非常に公共性が高いという二面性を持つ。個人ゲノム情報はそういう二律背反性を持つという意味でも、大変なコンセプトだと思う。だからこそ、データとして、まず第1級の価値をもつ。

こうした装置ができた場合、国が支援して、匿名的に100~1000名程度を読み取り、それを公共財として活用していくという考え方もあるだろう。最初はそうなるのではないかと予想している。原子力をはじめ、どんな領域も産業化されているから、早晚、個人ゲノム情報も産業化されるにちがいない。そこで、今の段階で先取りした話をしておく必要があると考えている。