

解 説

線虫ゲノム, ヒトゲノム, ビッグ・サイエンス
with a sentimental flashback to a day in early 1983

ゲオルク 山林

(訳 三輪錠司 中部大学 生物機能開発研究所)

1983年1月のとある1日, まだ家々の玄関先に松飾りがみえる。ここは大阪のド真ん中, 阪急梅田駅から歩いて5分ほどのかなり大きな雑居ビルを改装した研究所の一室である。何に喩えようもなく“毛羽だった髪と髭”の男が, 典型的なケンブリッジ訛りのある口調でやや早口に, しかし物静かに話している。その眼鏡から彼がビートルズの世代であることが一目でみてとれる。「細胞系譜は完成した。つぎに何をやったらいいか考えていたが, 線虫の全ゲノム100Mb (1億塩基) をシーケンスしてはどうかと思っている。だいたいの戦略はできている。あとはやるかやらないかを決めるだけだ。」当時それは途方もない計画だったが, そこにいたもう一人の男は, 「線虫ならできるだろう」と, やや漠然とではあるが敬意を表してそれを聞いていた。確かに, 「何々」を全部, “網羅的に”やる」とは線虫*C. elegans*にこそ相応しい言葉だ。じっさい, このもう一人の男も「初期発生に関わる遺伝子」を全部, “網羅的に”発見・分離してやろう」と思ってドイツに乗り込んで行ったのではなかったか。日本に帰って数年が経っていた。「ああ, そんなことを考えていたこともあったんだなあ」と一瞬なつかしく, しかし妙に他人事のように振り返った。

第2次石油危機やスリーマイル島原発事故からおよそ10年を経た80年代の後半, 新たな役割に自己の存在理由を模索していた米・エネルギー省は, バイオ分野のいっかくでリーダーシップを発揮することによってその存在を米国民にアピールすることにした。これが世界を“ヒトゲノム”競争へと駆り立てる大きな原動力となった。1989年から1990年は, まさに世界が激変をした時代の典型であろう。そして, その影響をもっとも強く受けているのが日本である。ベルリンの壁とともに冷戦構造が崩壊し, 冷戦構

造ゆえに未曾有の経済的成功を収めた日本は時代の流れについてゆけず, これを境に政治, 経済, 社会的混迷と混乱へと陥ってゆく【注1】。

バイオ分野でも大きな転換期であった。バイオにおけるビッグ・サイエンスの始まりである。エネルギー省とのリーダーシップ争いに, 伝統を主張することで辛くも打ち勝ったNIH (米国国立衛生研究所) は, DNAの二重らせん構造の発見者であるJim Watsonを最高責任者としてヒトゲノム・プロジェクト (Human Genome Project) を立ち上げた。名目上は“国際的”となっているHUGO [HUMAN Genome Organizationの略: 注2] が創設されたのもこの頃である。確かHUGOの推進のため日本を訪問したWatsonが「貢献なければ恩賞なし」と, プロジェクトへの出資をためらう日本に“揺さぶり”をかけるような発言をしたとの噂を聞いた頃でもある。

1989年5月, 隔年ごとに開かれる*C. elegans*の国際会議場【注3】に, 長い長い“巻き物”を大きな壁一杯に貼り付けている, あの独特の“毛羽だった髪と髭”の姿があった。John Sulston【当時, MRC分子生物学研究所研究員: 注4】である。慎ましいスタートから6年目, “巻き物”にはほぼ完成した*C. elegans*ゲノムDNAの物理地図 (cosmidとYACクローンで作成されたphysical map) が描かれていた。この会議でSulstonらは「これはヒトゲノム解読のモデルケースになる」として3年間で3 Mbを解読することを目標にしていた。これは当時かれらの解読能力の2倍以上を要求する目標であったし, 資金の目処も別にあったわけではない。しかも, 解読速度を2倍にしても100Mbある*C. elegans*の全ゲノム解読には100年以上かかる計算になる。さすが唯我独尊スタイルのSulstonもここからの目標達成には大きなサポ

ートを必要とした。大きな仕事には必ず運も大切である。さいわい1989年はヒトゲノム計画が始まった年である。Sulstonらの発表に米英の関係者は素早く反応した。Watsonは米国NIHヒトゲノム・プロジェクトの最高責任者として、Sulstonとワシントン大学（Washington University at St. Louis）のBob Waterstonをリーダーに仕立て、「線虫*C. elegans*のゲノム・プロジェクト」をヒトゲノム・プロジェクトの（米NIHと英MRCが共同で出資する）Pilot Projectと位置付け、1990年から向こう3年間の資金援助を申し出た。

技術の進歩も早く3 Mbの解読は順調に進んだ。1992年には全ゲノムの解読は5年以内に可能であると判断できるまでになっていたが、巨額な資金を必要としていた。そしてこの資金援助をいち早く申し出たのが、かのCraig Venter【注5：注16も参照のこと】と仲間たちである。しかしイギリス政府は、過去20年以上に及ぶ線虫*C. elegans*への国家的研究援助を理由に、Sulstonらが米国の1ベンチャー企業に移ることに對しあからさまな不快感を示すとともに、いままで以上の研究助成を申し出た。が、如何せん、政府の提供できる資金はVenterらのそれに比べて余りにも少なく、あきらめる外はないと思われた。ところが、イギリス政府に思わぬ味方が現れた。またまたJim Watsonである。

WatsonはSulstonらにVenterらの申し出を受けないように促し、幾つかの企業や財団に彼らへの資金援助を要請した【注6】。その中にWatsonファミリーとの関係がある製薬会社GlaxoやWellcome【注7】、あるいはThe Wellcome Trust【以下、Wellcome財団と略す：注8】が含まれていたことが推測される。特にWellcome財団は、HUGOプロジェクトとしてすでにヒトゲノム解読に取り組んでいた。部外者である我々が詳しいいきさつを知ることはできないが、Sulstonらは最初の5年間で£95百万（約200億円）の研究資金を受けることになる。加えて、Sulstonを所長としてヒトゲノムも解析する研究所の設立も決まった。この研究所こそ、ヒトゲノムの解読で一般にも知られるようになったSanger Centreである【注9】。Venterの申し出から研究所の設立まで1年足らず、これだけの規模を考えるとそのスピードにはただ驚く

他はない。

Sanger Centreの設立後、線虫のゲノム解読は順調に進み、1993年8月までに2 Mb、1994年12月には10Mb以上が解読された。1996年の8月にはいよいよ50Mbを越え、ゲノムの半分以上が解読された。そして1998年12月、全長97Mbに及ぶ線虫*C. elegans*のゲノムは、その全貌を表すことになった【注10】。動物界ではもちろん初の快挙である。15年にわたって追いつけた夢を実現したJohn Sulstonは、その名を歴史に刻むことになる。全遺伝子の数は19,099個、遺伝子1個あたり平均5つのイントロンをもつと推定されている。発表された1998年当時すでにこれら推定された遺伝子の42%が他の生物での存在を確認されていたので、それらの生化学的機能を推測することができた。また、それまでに発見されていたヒトの遺伝子の70%がホモロジーをもっていたので、*C. elegans*のモデルとしての重要性がいっそう高まることにもなった【注11】。

線虫ゲノム解読から2年数ヶ月、2001年2月15日、St. Valentine's Dayの翌日に発行されたNatureは、ヒトゲノム解読に一応の終止符が打たれたことを発表した【注12、注13】。このヒトゲノム・プロジェクトでもSulstonはSanger Centre所長としてずっと指揮を執ってきた【注14】。しかし発表の数ヶ月前（2000年10月）に彼は所長の座を降りている。なぜか。「ゲノムからポストゲノムへ」と時代の軸足は移りつつある。ひたすら自然を追い求めた心は、医薬の開発や医療への展開を図る財団の思惑に最後まで融けこむことができなかったのであろうか。Venter一派とのヒトゲノムにまつわる数々の「確執」や「衝突」に心が痛んでいたのであろうか。「少し休んで、また一人だけで何かをはじめたい」と側近のものに語っていたという。思えば、「管理するのにもされるのにも好きではない。アドミニストレーション的な役割は一切断っている」とよく言っていた。そんな彼がゲノム解読では何百人ものアドミニストレーターになっていた。この数年、彼の信念（思い）とは違う生き方（way of doing science）を強いられたのではなかったか。「きっとそうに違いない。Johnに“我勝ちの競争”は似つかわしくない」もう1人の男はつぶやいた【注15、注16】。（文中敬称略）

【注1】日本経済の現状をバブル期の失政や無軌道な企業行動あるいは放漫な経営のツケだけで説明するのは、とうてい無理である。経済政策論に、冷戦構造の解体に伴う日本の「戦略的価値」の相対的or/and絶対的低下を無視することは事態の本質を見落とすことになる。戦略的価値の低下とは、科学技術的にみれば、米国の知的所有権に対する日本のフリーあるいは優先的アクセス権（“権”など元来ないので“被許容度”とでもいうのがより妥当であろう）の低下を一例として挙げることができよう。今ひとつは“バレーボール現象”とでも呼ぶべきものである；参加国が増えることによって日本のバレーボールの地位が低下したように、自由市場への参加国が増えたことによる低下が考えられる。詳しくは、ゲオルク山林著「憂鬱なる仮説と大いなる夢」豊橋技術科学大学・技術開発センター年報、第19号：3-10（2000）を参照されたい。

【注2】分子生物学に革新的な視点と爽快な驚きを与えつづける異能の天才、線虫の遺伝学を拓いたSydney Brennerが、Humanismを代表するフランスの文豪Victor HUGO（代表作：「瞑想詩集」、「レ・ミゼラブル」、「ノートルダム・ド・パリ」）に因んで命名した。

【注3】この時の会議場は、ニューヨーク州ロングアイランドにあるコールドスプリングハーバー研究所（Cold Spring Harbor Laboratory：http://www.cshl.org/）。毎年夏に開かれるシンポジウム（1933年に始まる）で発表することは、分子生物学を志す者のstatus symbolとなっている。研究所は、19世紀の中期に捕鯨でつかの間の繁栄を享受した小さな町の入江（ハーバー）に面した一郭にある。最盛期の1850年代には9隻の捕鯨船がこの入江を出入りしていたという。いまでこそ世界に冠たる分子生物学の殿堂も、捕鯨会社のオーナーから入江付近一帯の広大な地域の寄付を受けたBrooklyn Instituteが1890年にささやかな生物学研究所を設立したのを発端としている。1898年ハーバード大学の進化生物学教授であったCharles Davenportが所長に就任し、その2年後の1900年にメンデルの遺伝法則が再発見された。遺伝学を重要視したDavenportは、1904年研究所に実験進化学研究施設（のち遺伝学教室となる）を設置するためCarnegie Institution of Washington (CIW) に資金援助を要請した。以来1962年まで遺伝学教室はCIWの附属研究施設として運営されてきた。その後研究所内の再編・統合が行われ、現在の研究所体制が出来上がった。60年代に一時財政的危機に陥ったが、John Cairnsの獅子奮迅の努力によって持ち直した。1968年から所長がWatsonになり、以来内容の拡大と充実が図られてきた。1994年にBruce Stillmanを所長に迎え入れると、Watsonは総長（president）となっている。1998年には大学院も設立され、研究／財政の両面とも黄金時代を迎えている。「基盤はNeighborsと呼ばれる幾つかの大金持ちファミリーによって支えられている」とWatson自身が語っていた。

【注4】MRCは、British Medical Research Councilの略で“英国医療審議会”あるいは“英国医学審議会”と訳されることが多い。

【注5】ヒトゲノム解読一番乗りをすることになるVenterは元NIHの部長級の研究者である。NIH時代に、彼のチームが構造を読み取ったヒトの“遺伝子DNA配列”の特許として申請し、ヒトゲノムの公共性をめぐりNIHをはじめ多くの研究者と対立、NIHを辞職する。その後、研究資金を提供してくれるスポンサーを捜し出し、民間のゲノム研究所（ゲノム・リサーチ研究所：TIGR）を設立した。Sulstonのスカウトを試みたのはこの頃である。1998年にTIGRとは別にヒトゲノム・ベンチャー企業のセラ・ジェノミクス社（Celera Genomics）を設立した。そのセラ・ジェノミクス社は、一般的には2005年以降になるだろうと思われるヒトゲノムの解読を2001年までに終了させると宣言し、その言葉通り2001年早々にヒトゲノム解読を完了した。

【注6】実はWatsonのこうした精力的な行動の裏にはVenterと彼の応援団に対するWatsonの激しい抵抗があったことを、Science誌から窺い知ることができる。「ゲノム情報は公のもので特定の集団や個人に集中すべきではない」と主張する一方、Watson自身は幾つかのベンチャーや大企業の顧問や株主でもあった。この中には本文中で紹介したGlaxoやWellcomeの他、Merckがあったようだ。MerckはBob Waterstonを所長とする“ヒトゲノム解析センター”をワシントン大学に設立している。この米国の研究所と英国のSanger Centreはあらゆる意味で一卵性双生児のように、線虫とヒトのゲノムを解読してきたことは周知の事実である。Science誌によると、Sulstonのスカウト合戦でWatsonとFred Bourke（Venterの財政的mentor）は文字通り怒鳴りあいの喧嘩までしたらしい。Bourkeが当時NIHの所長であったB. Healyに異議を唱え裁判も辞さない旨を伝えたという。その後まもなくWatsonはヒトゲノム計画の最高責任者の職を“理由不透明なまま”辞任することになる。

【注7】GlaxoとWellcomeは1995年に合併し、新会社はGlaxoWellcomeと命名された。製薬業界のグローバル化と再編の波は留まるところを知らず、2000年にはGlaxoWellcomeとSmithKline Beechamが合併して巨大製薬企業GlaxoSmithKlineとなった。

【注8】1880年にロンドンでBurroughs & Wellcomeを創業したアメリカ人Henry Wellcomeの遺言によって1936年設立された。米国のHughes財団に優るとも劣らない巨額の財力を誇る医療財団、財団の総資産は1兆円をかるくこえると思われるが、実際の規模は不明。

【注9】設立当初、Wellcome TrustとMRCは研究所の名前に“自分の名前”を付けると互いに譲らず、最終的には分子生物学分野の巨人Frederick Sanger（ノーベル化学賞を2度受賞）の名を付けることで折り合った。

というエピソードが残っている。結局、最近The Wellcome Trust Sanger Instituteと変称した。

【注10】 Science, 1998 December 11号: *C. elegans*全ゲノム解読を宣言。解読の最終段階では、“ゲノム解読部隊”の総勢は400人を超えていたという。

参考文献:

①Science, 282:1972-1974 & 2012-2046 (1998),

②Trends in Genetics, 14:506-512 (1998).

【注11】 *C. elegans*に関する有益なWeb Siteを4ヶ所挙げると、

①<http://www.sanger.ac.uk>,

②<http://biosci.umn.edu/CGC/CGChomepage.htm>,

③<http://elegans.swmed.edu>,

④<http://www.wormbase.org>となる。

これらは内容が充実し、リンク先も豊富なので世界中の*C. elegans*研究所、研究室、あるいは研究者のサイトに飛び込んで行くことができる。また、②で線虫株(野生体、突然変異体とも)を手に入れること、②と③で同好誌の購読や同好誌への投稿について知ることができる。

【注12】 Nature, 2001 February 15号: 英(Sanger Centre)米(ワシントン大学)を中心とする国際チームによるヒトゲノム解読の完了を発表する特集号。解読割合を基準とする英米の貢献度は91%、日本の貢献度は7%、中国が1%、その他もろもろの国で1%である。

【注13】 Science, 2001 February 16号: 米ベンチャー企業セセラ社1社によるヒトゲノム解読完了宣言をする特集号、とも言えるこの号で注目すべきは、ヒトゲノム解読における中国系研究者の“貢献度”である。名前から判断すると、数百人の研究者のうち、実に3分の1程度が中国系である。一方、日系と見られる名前は、1人だけである。日本が中国を競争相手と見れば、近未来これほどの強敵はいないことになる。分野は違いますが、これと同程度に衝撃的なのは、2002年1月付けでハーバード大学が向こう5年間に中国から300人に上る地方、中央行政のトップエリートを受け入れると発表したことである。古くから関係の深い両者ではあるが、1997年11月に江沢民がハーバード大学を訪問していい交流はますます活発になっている。毎年60人もの中国トップエリートがハーバード大学でのエリート教育を受けて中国に帰ることになる。日本の将来にも大きな影響を与える可能性を秘めたビッグ・ニュースと言えよう。

【注14】 2001年1月8日、SulstonはElisabeth女王よりKnighthoodに叙せられ、Sirの称号を授けられている。ちょうど1年後の2002年1月、Jim WatsonもKnighthoodを授けられたが、こちらは英国人ではないのでSirの称号は与えられないらしい。

【注15】 断るまでもなく、「そうに違いない、…」はもう1人の男の想像にすぎない。しかし、*C. elegans*のゲノム解読を終えたSulstonが「所長をやめたい」ともらしていたことは、Sanger InstituteのWeb Siteからも明

らかである。Sulstonが初代の所長を務めたThe Sanger Centreは、The Wellcome Trust Sanger Instituteと名称を変えるとともに、新しい所長Allan Bradleyをペイラー医科大学(米テキサス州ヒューストンにあるBaylor College of Medicine)から迎えた。The Wellcome Trustは2001年10月15日、新しいポストゲノム時代のリーダーを宣言し、新5ヵ年計画を発表した。向こう5年間の研究予算は£300百万(約600億円)、初年度の2001年-2002年度予算は£63.3百万(約130億円)である。財団理事長自身がビッグ・サイエンスの展開を社会に約束しているが、確かにスケールが大きい。今後の研究の中心は、ヒトの体の発生メカニズムとヒトの病原体であるという。

詳しくは、

①<http://www.sanger.ac.uk>と

②<http://www.wellcome.ac.uk>を参照されたい。

【注16】 この原稿を書き終わる前にビッグ・ニュースが入ってきた(カリフォルニア時間、2002年1月22日)。Venterがセセラ・ジェノミックス社の社長を降りたというのだ。「(ポストゲノム時代に必要な)製薬研究(drug discovery)に関わったことがない」というのが理由。しかし、後継者が決まる前に社長の座を降りたことで、“内部抗争”や“Venter自身が仕事に疲れた”などの噂が飛んでいる。

Title : Nematode Genome, Human Genome, and Big Science

Author : Georg Sanrin (Translated by Miwa Johji, Chubu University Institute for Biological Function)

Keywords : John Sulston, Craig Venter, Genome Sequencing Race, Post-Genomic Era, Global Competition