

<基調講演>

社会は生命科学に技術革新を期待する

世界の有機合成化学の大家で、2001年に「不斉合成反応の研究」でノーベル化学賞を受賞された野依先生は基礎研究を一貫して続けてこられたが、研究の産業利用も進んでいて、日本の基幹工業に多く利用され、“イノベーションから実際の応用まで”を実践されています。そうした一段高い視点からのサジェスティブなお話をいただきます。(西村 暉)

●食品や医療の安全と密接に関わる不斉合成●

本日は「化学者の立場から生命科学に対する期待を述べよ」という江崎先生のご下命を受け、この演題で話をさせていただきます。

人類は数十万年の歴史の中で厳しい自然と対峙し、多少傲慢な面はあったものの、数々の困難を克服してきました。21世紀の人類の命運を握るのも人間自身の価値観だと思います。自然科学は物理学、化学を中心に森羅万象を客体として理解してきましたが、DNAの二重らせん構造の発見を機に分子生物学、生命科学が誕生し、様相が大きく変わってきました。それまで外に目を向けていた自然科学が、人間自身を理解するようになってきたのです。哲学、宗教学など人文科学の独壇場であった脳や心の領域にも自然科学がアプローチできるようになり、さらに健康、教育、倫理といった社会への応用面も開かれてきたと、私は理解しております。

日本のゲノム科学を推進された和田昭允先生は、自叙伝『物理学は越境する ゲノムへの道』(岩波書店刊)の中で、分子生物学の進展によって築かれつつある「生命王国」に多数の優秀な若手研究者が参集していると指摘されています。かつて最も優秀な青年は物理に進み、「物理帝国」という言葉がありました。高度成長期の日本では石油化学が勃興し、最も志の高い若者が化学に殺到しました。私もその一人で、1980年代以降の我が国の化学の国際競争を支えてきたと自負しております。しかし、化学は領域が極めて広範な物質の科学ですから、グランドデザインづくりは不得手です。そこで私は若手研究者に「化学連邦共和国」を築いて身の丈に合ったサイエンスをなさいと常々言っています。いずれにしても、これらの“国々”が協力しなければ、すばらしい世界は築いていけません。

2004年、においを感じる仕組みを解明した米国の2氏(R・アクセル博士、L・バック博士)がノーベル生理学・医学賞を受賞し、私は大変うれしく思いました。5年前に私は関連のある「不斉合成」でノーベル化学賞を受賞しました。人間は70ファミリー、約340のレセプターで数千のにおいをかぎわけるといわれ、におい物質とレセプターの間でさまざまな分子認識が行われています。私はこれらの物質の合成、特に分子のキラリティー(掌性)



野依 良治

(独) 理化学研究所 理事長

のより・りょうじ

1961年京都大学工学部工業化学科卒業。京都大学助手を経て、1968年名古屋大学助教授。ハーバード大学に博士研究員として渡米、1972年に名古屋大学教授に就任。1997-99年同大学理学部長・理学研究科長。また1996-2003年文部(科学)省学術審議会委員、2002-03年日本化学会会長を務めた。2003年より理化学研究所理事長、名古屋大学特別教授、科学技術振興機構研究開発戦略センター首席フェロー。加えて文部科学省の科学技術・学術審議会会長および中央教育審議会委員、国立大学法人評価委員会委員長を務める。工学博士。日本学士院会員。ローマ法王庁科学アカデミー会員、全米科学アカデミー、ロシア科学アカデミー、および英国王立協会の外国人会員。1985年日本化学会賞、1992年朝日賞、1995年日本学士院賞、1998年文化功労者、2000年文化勲章、2001年ウルフ賞、米国化学会ロジャー・アダムス賞など、受賞多数。2001年「不斉合成反応の研究」によりノーベル化学賞受賞。



に興味を持ってきました。炭素に4つの異なる原子あるいは原子団が付いてできる左右が逆の物質を、鏡像異性体と呼んでいます。両者に違いはほとんどありませんが、生物や生命現象に関わると、活性に大きな違いが出てきます。たとえば、レモンの香り（左手形）の右手形はオレンジの香り、旨み成分として知られるグルタミン酸ナトリウム（左手形）の右手形は苦い味がします。

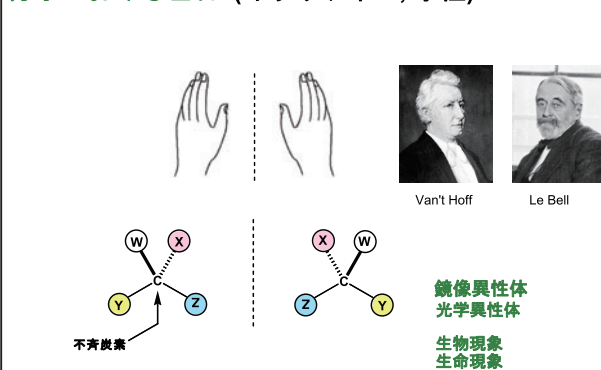
医学の領域では深刻な問題を生じることがあり、1960年代にはサリドマイド禍が起きました。サリドマイドの右手形は鎮静効果、左手形は催奇性を持つため、左右50対50の混合物であったサリドマイド薬を飲んだ妊婦の胎児に高い頻度で異常が発生したのです。米国のFDA（連邦食品医薬品局）は92年、医薬品に関して「本質的に活性が異なる鏡像異性体は、正しい活性の鏡像体のみ市販することが望ましい。混合物（ラセミ）を販売するときは異性体が無害であることを証明しなければならない」という趣旨の指針（ラセミ転換）を発表しました。しかし、01年に世界で市販されていた約1800種類の医薬品を調べると、分子の左右の違いがある医薬品は500余りあり、その88%は左右の割合が50対50の混合物という好ましくない状況です。

92年のFDAの指針によって、私たちの不斉合成（asymmetric synthesis）の技術の重要性は決定的なものとなりました。鏡像関係にある2つの原子を化学的に見分け、左右の異性体をつくり分ける不斉合成は非常に難しい技術です。私は1966年にこの原理を見つけましたが、当時は識別効率が悪く、全く相手にされませんでした。名古屋大学に移ってから、BINAPという分子にロジウム、ルテニウムの原子を付けた美しい形の触媒をつくりました。この触媒は素晴らしい左右識別能力を持ち、1つで数万回から数百万回もの触媒反応を繰り返します。私はこの技術で水素分子を有機化合物に付加させ、左右の異性体の割合を99対1、100対0にすることに成功しました。今は世界の多くの科学者が参入し、不斉合成は食品添加物などの工業生産や、医薬産業の中核技術として利用されています。そして、これがアクセセル、バック両博士のにおいのメカニズムの解明につながっていくわけです。両博士の研究の価値に疑義はありませんが、さらに広く社会の豊かさの実現に関与していくならば、物理、化学、工学などを導入していく必要があるでしょう。これからは諸研究分野間、また基礎科学と産業技術のコラボレーションがなければ、社会的に意味のある研究成果を得ることは困難であろうと思います。

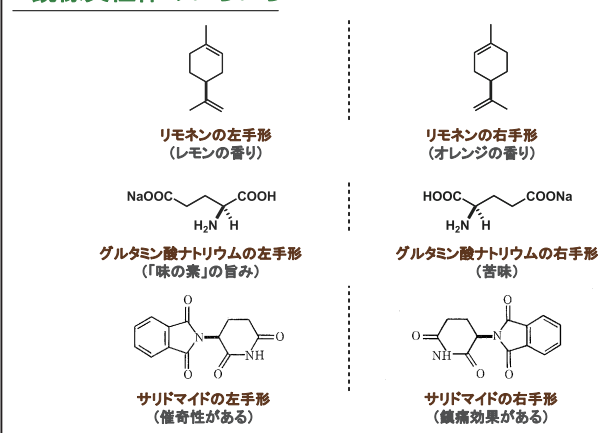
● DNA のわずかな違いで、同じ薬が良薬にも毒薬にもなる●

2004年度は国の重点4分野の一つである生命科学に4300億円以上が国庫から投入されました。私は基礎研究や純正科学の価値を十分に評価する立

分子における左右（キラリティー、掌性）



鏡像異性体のいろいろ





場ですが、国民は生命科学に基礎科学としての発展だけではなく、がんや生活習慣病の医療改善、感染症対策（安全保障）、食糧自給率向上、大型ロボットの産業・福祉・軍事利用、バイオマスエネルギーの開発など多くを期待しています。しかし、若い世代の生命学者にそれに応える意思があるのか、私は懸念しております。特に心配なのは彼らが公益より私益を優先し、1対20万円の実験用マウスを輸入するような傲慢さも見られることです。このままでは米国にデファクト・スタンダードを押さえられ、国益を失いかねません。生命学者は社会からの期待や批判の一つ一つに応えていていただきたいと、私は国民の声を代表して申しあげておきます。

世界の医薬品市場は50兆円超といわれ、年間売上1000億円以上のブロックバスター（大型医薬）がたくさんあります。米国・ファイザー社の抗コレステロール薬「アトロバスタチン」は三共製薬の「メバロチン」に倣って創られた薬で、年間売上が1兆円を超えています。日本の国民医療費30兆円のうち医薬は6兆円を占めていますが、その75%は輸入です。日本のシェアは11%にすぎません。

私は江崎先生のおっしゃるケミストですから、創薬に興味を持ち、基礎科学から実用製造技術までを仕事にしてきました。理研もヒトゲノムに対応する機能性タンパク質の構造機能解明研究を進めています。機能性タンパク質にピタリとはまる有機化合物をつくってタンパク質の働きをコントロールするSBDD（structure based drug design）は、ゲノム情報を活用して創薬の新しい可能性を開く道の一つです。ただし、こうしたゲノム創薬がすべてであるかのごとく喧伝することは、社会を欺く態度だと言わざるを得ません。1世紀以上前からドイツやスイスの製薬会社は薬を創り、我々を疾病から救い、大きな利益を上げ、国力の向上に資してきました。現在でも膨大な有機化合物の中からランダムスクリーニング、動物試験、薬理試験を経て、さらに臨床試験をパスした化合物だけが医薬になる従来型の創薬が主流です。

1995～98年の4年間に承認された36の医薬は、約40万個の化合物から選り抜かれたもので、成功率は1万分の1以下です。しかも、動物試験などを経た235の候補化合物の90%以上が、毒性や好ましくない生体内動態のために、クリティカルパス（臨床試験）の段階で除外されています。新しい医薬の開発には10～17年を要し、1医薬当たりの開発費も500億～1000億円に上っています。開発費の高騰を抑えない限り、発展途上国では新薬が使えませんが、日本の国民医療費も20年後に倍増すると予測されています。

問題は難関を乗り越え、商品化された医薬が必ず効くわけではないことです。たとえば、糖尿病薬の非有効率（効かない確率）は50～75%、喘息薬は40～75%、制がん剤は70～100%です。制がん剤の場合、一番効果が高い薬でも3割の人にしか効かず、誰にも効かない薬も売られていることを意味します。さらに

薬剤の非有効性（低効率、無効）

喘息	40-75%
がん	70-100
鬱病	20-40
糖尿病	50-75
消化性潰瘍	20-70
高脂血症	30-75
高血圧	10-70
偏頭痛	30-60
変形性関節症・関節リウマチ	20-50
統合失調症	25-75

B. M. Silber, in "Pharmacogenomics", Ed. Kalow, Meyer, and Tyndale, Marcell Dekker, 2001

米国において、薬剤の深刻な副作用による入院、入院期間延長は年間200万件、死亡者が10万人。派生した医療費は9兆円と推測される（J. Lazarow et al., JAMA, 1998）



深刻なのは副作用です。94年に米国では薬剤の深刻な副作用による入院延長が年間200万件、死亡者数10万人、派生した医療費は9兆円に達しました。日本はこの半分程度と推測されています。

こうした状況下、市販のブロックバスターが次々と撤退を余儀なくされています。非ステロイド系の消炎鎮痛剤であるCOX2阻害薬「Vioxx」(米国・メルク社)は、年間1兆～2兆円の売上がありましたが、販売を中止しました。副作用を巡って4000件以上の訴訟が起こされ、テキサスの地方裁判所は懲罰的賠償金を含む約280億円の支払いを命じました。同じような判決が続けば、補償総額は2兆円に達すると見込まれ、企業の存続にかかわります。製薬企業側は専門知識が全くない陪審員が重要な裁判の決定を下すことを問題視していますが、皆さんはどうお考えでしょうか。

医薬産業は莫大な資金を投じ、人々の健康を願って善意で薬を開発しており、採算性だけを追求しているわけではありません。患者さん、開発者の双方に被害をもたらす重篤な副作用は、十分な科学的証拠に基づかない開発に原因があると私は信じています。

リスクとベネフィットのバランスも問題です。肺がんの治療薬「イレッサ」は世界に先駆けて日本で承認され、02年に発売されましたが、直後に副作用で124人が亡くなりました。しかし、奏効率も非常に高く、喫煙歴がない腺がんの東洋人女性には特に効果があるといわれています。亡くなった方にとっては悪魔の薬ですが、この薬で助かっている患者さんもいるわけです。理研では、こうした医薬の効き方の差は遺伝子情報の微妙な個人差(遺伝子多型)に起因すると考え、遺伝子多型センター(中村裕輔センター長)で生活習慣病や薬剤耐性、遺伝子多型に応じたオーダーメイド医療のための研究を進めています。万人に等しく有効な薬というものはなく、遺伝子のわずか0.1%の違いで薬が有効にも、致命傷にもなり得るのです。

●若手研究者に求めたい研究への真摯な貢献●

高齢化社会を迎えた先進国では健康維持と医療問題が高い関心を集めていますが、優れた医療システムの確立には産学官の連携と、科学的・技術的資源の投入が不可欠です。そのために現在、理研が行っている自然科学の基礎研究と技術的な基礎づくりをいくつか、簡単にご紹介いたします。

理研横浜研究所の「タンパク3000プロジェクト」は、SARS(重症急性呼吸器症候群)由来の酵素タンパクと薬剤候補化合物のドッキングシミュレーションなどで成果を上げています。ゲノム創薬に必要な機能性タンパクの構造は、結晶以外はNMR(核磁気共鳴)で、結晶は理研のSPring-8で決定します。SPring-8は光速に近いスピードで電子を回して強いX線を放射する世界最大の放射光施設です。企業用ビームもあり、メールによる構造解析も行っています。本年度からSPring-8より波長が短く、波長が揃ったレーザーの性質を持つX線自由電子レーザー(XFEL)の建設に着手しました。先行する欧米の大規模プロジェクトよりコンパクトで、SPring-8より高輝度といった特長があり、すでにプロトタイプが49ナノメートルのレーザー光を発信しています。

次世代スーパーコンピュータの開発利用も開始しました。日本最高の地球シミュレータを3桁上回る10ペタフロップスの汎用コンピュータで、大量の実験データ解析への貢献が期待されています。産業界からもぜひ応用面に関わる積極的なご提案をいただき、汎用性が高く、使い勝手のいいものにしたいと思っています。

天然化合物（二次代謝産物）約2万5000種を集めてデータベース化し、皆さんにご利用いただける公的なバンク（NPDepo）も計画しています。

投与した薬剤が本当に目的の臓器に到達しているかどうかは、分子イメージングで確かめることができます。私が岐阜大学の鈴木正昭教授、大阪市大の渡辺恭良教授、スウェーデン・ウプサラ大学のオングストローム教授とプロスタグランディンの共同研究をしたとき、化合物が中枢神経と非常に強く結合することを分子イメージングで検証しました。ラットを使った実験は論文にはできますが、臨床医療には役立ちません。薬の対象は人ですから、人の脳に投入して、行方を確かめる必要があります。

日本では法律上の制約があるため、鈴木教授が自ら志願して治験台となり、スウェーデンで行いました。まず ^{11}C （炭素11）、ポジトロンを脳に埋め込んで、化合物を打ち込み、PET（陽電子断層画像撮影法）検出器にかけます。 ^{11}C は極めて強い被放射能を持つため、生体を傷つけず、外から測ることが可能ですが、半減期が約20分ですから、すべての作業を迅速に行わなければなりません。 ^{11}C は β^+ 崩壊して、 ^{11}B （ボロン11）と陽電子に分かれ、周りの負の電子と結合して511keVの γ 線を放出します。これをコンピュータ処理すると、脳内の投影画像を見ることができます。治験の結果、我々が苦労してつくった化合物は脳内のレセプターに到達し、中枢神経と結合したことがわかりました。

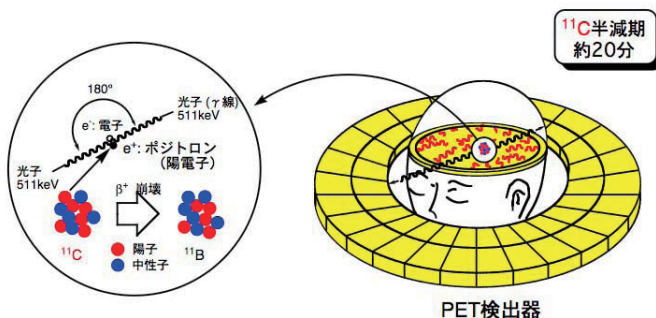
自ら治験役を買って出た鈴木教授のように、研究への真摯な献身がなければ創薬はできません。しかし、現実を見ると、大学の若い研究者は論文を書くことだけに生きがいを感じているという嘆かわしい状況です。

PETは主に診断や治療に利用されていますが、科学的根拠に基づく（evidence-based）医学や創薬研究にも欠かせないものです。理研も神戸研究所がPETを導入しており、これから本格的に分子イメージングの研究を進めていこうと考えていますので、製薬会社の皆さんもぜひご参加ください。

●創薬は社会正義でなければいけない●

創薬には知の総合化と、技術と科学の連携が必要です。政府は第3期科学技術基本計画において25兆円の投資を目標に掲げました。第2期より増えた4兆円分はイノベーションに向けた科学技術システム改革に充て、基礎科学と産業技術を橋渡しするバトンゾーン形成のために法的規制、財政的な配慮、省庁間の障壁のような阻害要因の除去を政治主導で進めることが望まれます。国際的に後れを取っている日本の臨床研究システムの根本

陽電子断層画像撮影法（PET）の原理





的な改革と、生命科学に携わる方々の気概、責任感が何より求められているのではないのでしょうか。

創薬とは国民のため、人類のための社会正義でなければならず、大学や公的機関の本質は独立性、中立性、公開性であろうと思います。タイム誌の「アメリカで最も影響を持つ25人」に選ばれたマーシャ・エンジェルの著書『ビッグ・ファーマ 製薬会社の真実』（篠原出版新社）には、巨大製薬産業の商業至上主義と政官学との癒着が大きな社会問題を引き起こしている米国の実状が書かれています。日本の現状は異なりますが、米国の状況は他山の石とすべきでしょう。過度の商業主義と権力志向は社会正義を損なうものであり、絶対に避けなければいけません。

全米工学会アカデミーが03年に“20世紀の技術革新に大きく貢献した20の技術”を選びました。1位が電力、2位・自動車、3位・航空機、5位・エレクトロニクス、8位・コンピュータと続き、医療は16位にランクされています。大半は物理学の原理に基づき、化学が人工物を供給し、電気・機械工学が関与して成立しています。一方、歴史の浅い生命科学の貢献度は極めて低いものです。

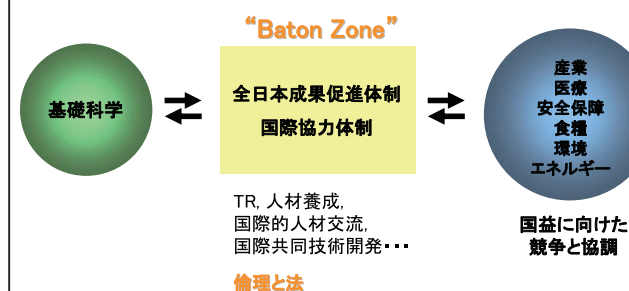
20世紀の科学技術は生活の利便性を獲得し、経済収益を上げ、物質的な豊かさを実現してきました。しかし、その多くは大量の資源エネルギーを消費し、環境の劣化をコストにして成立しています。生命科学にはこうした技術の発展や代替が期待されていますが、その特質を十分に生かし、社会が求める精神的な豊かさの実現にも貢献していただきたいと思います。

一方、生命科学が教育や倫理にも関与することには、期待と同時にナチス時代の優生主義などが思い出され、いささか戸惑いも覚えます。権力や市場原理に誘導された暴走を許せば、取り返しがつかない事態を招く危険性もはらんでいるからです。科学者はまっとうな文明論をベースに自然科学、人文科学、さらに芸術も加えた総合的な科学的統治（scientific governance）を構築し、広く一般社会も含めた見識のある議論を通じて開発すべき科学技術の正当性を常に検証していかなければなりません。特に若い研究者には専門領域に閉じこもることなく、創薬や社会の発展に献身しようという気概を持ち、他の自然科学や人文科学と手を携えながら歩を進めていただきたいと願っています。

●質疑応答

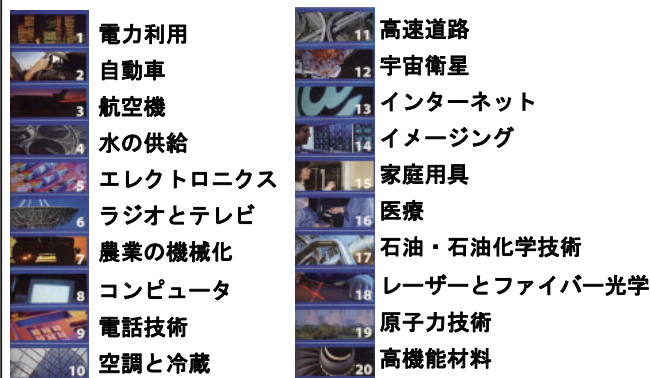
西村（暉） すばらしいお話をありがとうございました。創薬について竹

研究開発投資目標25兆円の実現 イノベーションに導く科学技術システム改革



技術革新の世紀

G.Constable, B.Somerville, 2003





中さん、何かご意見はございませんか。

竹 中 企業の会長という立場になり、企業のガバナンスにも興味を持つようになりました。研究者時代に官学の皆さんと共同研究をさせていただいたときに、経産省系、文科省系と異なるバックグラウンドがあり、苦労しました。今後はそうした苦労をしないで研究連携が円滑にできる科学的統治を進めていただけたらと思います。

野 依 内閣府に総合科学技術会議ができ、省庁の上にあるわけですから、ぜひここできちんとしたグランドデザインをつくっていただきたいと私も思っております。長い目で見ると、家庭教育、学校教育からやり直さなければいけません。私は英国ロイヤルソサエティの会員ですが、英国では2015年の社会ニーズに応えられる若者の育成に力を入れていました。2015年はすぐですから、日本の場合は2020年に世界はどうあるかを考え、政府のイニシアチブの下、今から教育改革を進める必要があります。

西村 (暹) 野依先生は創薬と産業の「橋渡し」に公的資金が必要と指摘されていましたが、官と学に創薬について知らない方が多すぎるように思います。資金を援助すると創薬と称して訳のわからないものがたくさんできあがってくるので、民間企業のインボルブメントがもっと必要ではないでしょうか。

野 依 基本的に学術研究の振興のためには、国はお金を出して、後はあまり関わらないほうがいいと思います。ただし、戦略的な研究は、プロジェクトをつくった人がもっと責任を持って遂行しなければいけません。政府は過去に17兆円、21兆円と資金を投じてきましたが、すべて産官学に丸投げです。プレーヤーにも責任はありますが、コーディネーターにも責任があります。プログラムを作成した各省の責任者はきちんとフォローして、コーディネートしていただきたいと思います。