

第5回豊田理研懇話会報告

「ゲノム (DNA) の偶然と必然」

松原 謙一

地球上に満ち溢れている生命に思いを馳せるのは日々のぎを削る経済や技術や政治・社会の問題と無関係のように思えるかもしれない。然し個人ゲノムの問題が浮上ってきて自分のゲノムに向き合うと、このゲノムという不思議なものに支配されて生きる生命やその中での人間をいやでも考えざるを得なくなる。

ゲノムは安定だが不安定。巧妙精密に出来ているがまちがいだらけ。合理的精巧に働くが実はいろんな故障を抱えたまま無理に働いている永遠の試作品。そして、その正常は異常と一体になっており、異常は正常の一部。

35億年近い地球歴史のごく早いうちに生まれた生命はとてつもない環境の変動にもてあそばれながら栄えては滅びほろびては新しくなって栄え、また滅び、また新しく栄え…をくりかえしてきた。途方もない変わり者を絶え間なく作り出し、環境の変動によって殆どのものが死んでしまっても、その中にいる変わり者からうまく生き残るものを選択して栄えさせる。それがまた滅びまた変わり者が…を繰り返す。この過酷な試練に耐え偶然の力に助けられて生き延びてきた生命は早いうちからDNAをコピーして新しいDNAを作るゲノム複製系と、DNAを模写してRNAをつくる転写系と、そのRNAをうまく使ってたんぱく質を作る翻訳系から構成される複合系となった。うまくいったものが子を作ってその成功を伝えてゆく。しかし環境は絶えず仮借なく変動するので、その子孫がずっと繁栄できるわけではなく、新しい複合系、つまり新生物に絶えず取って代わられる……

私たちのゲノムが途方もない変化と選択の産物だということがこのくくだしい説明のころである。ゲノムが遺伝子を次の世代に伝える際に使うのは個体、ヒトについて見れば個人個人であり、そこでは今も絶え間なく、しかも途方もない頻度で変異が起り続けている。その中にはかなり厳しい変異、つまり故障プログラムとなってしまう部分もあるだろう。然し、故障プログラムを抱えたまま何とかやってしまう融通性の高い転写系や翻訳系のおかげで私たちは保たれているのだ。そこで私の(あなたの)存在を可能にした記録を担い今まさに働いているわたしの(あなたの)ゲノムDNAを調べようと意欲を燃やす研究者が次々と出てきてもおかしくない。しかもこれらの研究から私の、(あなたの)健康を占うことが出来るという……。研究の成果は急速に蓄積しており、そのおかげで私と、となりのあなたとは似ていながら驚くほど違い、その違いをゲノムDNAの「文字配列」、つまりプログラムの違いで明示することができる時代が訪れた。

ゲノムプログラムに不具合があればそれは深刻だ。誰もが、僥倖にめぐまれて今を生きているとさえ言える。ヒトの場合、精子の85%、卵子の75%は障害を持っており受精出来ないし、受精して細胞分裂を始めたものも、安全なはずの母体の中で半分も無事に育たないとされている。胎児に育ち始めてからも、発育の途中で駄目になるチャンスが数え切れないほど待ち構えているのだが、その殆どの問題はゲノムDNAの変異に起因するのだと言われている。冷酷に言えば、変異を作りだし、受け入れ、世代交代を続けてゆくのが生き延びてゆく代償なのだからしかたがない。反対に、同じ遺伝子の突然変異を持って生まれた二人が、片方は体調不良、他方は何も問題なく暮らしている例もごく当たり前にある。ゲノムの指令はそれが働く場、つまり自らが作りだしている体の調子や環境に支配されるのだから問題は複雑である。まさに、偶然と必然が私たちの存在と混然一体になっている……。それでは私の(あなたの)ゲノムを調べるのはおみくじを引くのと同じかというところでもない。少なくとも、普通に暮らしてきた人が老化するのに伴って次第に顕在化してくるからだの不調を、ゲノムがこれまで抱えながら何とかやって来た故障プログラムの問題と、故障をカバーしてきてくれた体調の変化との関係から調べる事が出来る時代に入りつつあるのだ。

ヒトの遺伝子を考える際に「私が元気で暮らしているのは病気の遺伝子を持っていないからだ。もし悪い遺伝子を持っていれば病気になる」というイメージの人は少なくない。「父母由来の遺伝子には優勢遺伝子と劣性遺伝子があり、それを掛け合わせて対ができると優勢遺伝子の形質が現れて……」というメンデルの有名な法則はよく分かっているのだが、その理解には不十分なところがある。繰り返し述べてきたように、私たちの命をつないでゆく遺伝子はいちいち「良いか悪いか」で選ばれているわけではないからだ。いのちの教育に関してはもう一つ、生命の有為変転を考えるのがとても大切なのだが、そこで必ず教わるダーウインの自然選択(淘汰)のコンセプトが「ゲノムが一世代の間に、或いは世代を受け継ぐ間にもものすごい数の突然変異を作りだしながら、殆ど全部死滅することにはおさまらず、厳しい環境の中で例外的に生き延びるものを選び続けてきた壮大な実験を繰り返しているのだ」ということを実感する代わりに「ガラパゴスという特殊な環境で生きると異形の生き物たちが育つのだ……」という矮小化したイメージに陥ってしまい、自分の存在と関係づけられないことも考え直さなければならない。私は、今から10年間子供たちにヒトのゲノムのありようを例にとって遺伝と選択(淘汰)の歴史教育を正しく施すと、この国で生命観の変革が起きるだろうとおもっている。そしてその影響は家庭内で大人にも及ぶのではないだろうか。

ヒトのゲノムの本体は30億ほどのヌクレオチド(文字)の並びでできたDNAであり、そこに約20万の遺伝子が並んでいる。ヒトゲノム解読の国際協力のおかげで、世紀が変わるころから、この文字配列をきちんと調べる技術が大進歩し、(今も進歩は続いている)個々人のゲノムDNAを別々に調べる事が出来るようになった。そこで私は先だって自分のゲノムDNAを調べてみた。その

結果、私の2万遺伝子の中9300個が正確に調べられ、その中には凡そ20,000箇所の突然変異があることが分かった。(ヒトゲノム1000人のデータが国際協力で調べられているのでそれを標準に使って比較)。あと3名同じ年頃の仲間を誘って調べたところ 夫々にもほぼ同じ数の突然変異箇所があった。但し、互いのゲノムにある突然変異のかなりのものは共通でない。明らかに独立に発生した変異なのだ。互いに同じ日本人として似ていながらも違う…… そんなに沢山の突然変異を持っていて大丈夫なの？というのは重大問題だが、先ほどの話からそういうこともあるのだろう、と不消化のまま今はこれを受け入れる。ヒトのどの遺伝子がどう変わるとどういうことが起きるかということをもっとはやく知りたい。然しその試みは今ようやく始まったところだ。(マウスならば突然変異動物を作って症状と変異を起こした遺伝子を関係づけることができるが、これはヒトでは無理)。既に述べたようにゲノムDNAに並んで誌されている遺伝子が働くとき、遺伝子の情報がRNAに転写され、それがたんぱく質のアミノ酸配列に翻訳されて体の中で働く。たんぱく質の変化はよく研究されているからゲノムDNAに見つかった変異からとても働けそうもないたんぱく質が作り出されてしまうのだろうか調べてみる。こうしてみたところ、4名は平均して800個ほどの働けない遺伝子を持っている、ということになった。この歳になるまでこうしてびんびん暮らしているのに！ GWASという研究はこれとは全く別にこれまでに知られている病気と何らかの関連のある変異遺伝子を調べ上げたリストを作りつつあるのでそれと比べてみる。そうしたところ、不完全ながらガンとか何かの神経関連疾患とか血液の異常とかいろんな”病気遺伝子”が見つかって来た。(それでも構わない、そういう病気になる可能性があったが乗り越えてきたのだろう、或いはこれからそういう病気になる可能性があるから気をつけて生活しよう、と捉えることにする。とにかくこうして元気に暮らしているのだから)。こうして私たち4名はそれぞれの生きてゆく上でリスクのある遺伝子(あるいは既にそのリスクを乗り越えた遺伝子)と対面する生活に入った。そんなことに神経をすり減らすことはないが、今世間に広まっている健康志向の風潮「とにかく食事に気をつけよう、サプリを摂ろう、運動をしなくては」という掛け声に従って生きるのとは違う生活が出来る。例えば、骨が折れやすいというリスク警告が出たら、骨折を予知する健康診断のデータに注意して暮らそう、という注意が出来る。内臓脂肪が付きやすい、あるいは糖尿病を悪くする遺伝子系を持っている、ある種の感染症にかかりやすい、痛風になりやすい遺伝子系を持っている、或いは特定の薬が却って害になる体質だ、などの注意は健康診断の際にそこを詳しく調べて、ということにつながる。健康診断のデータは注意すべき項目の記録をしっかりとモニタリングしてゆけば何か起きる前に対処できる。(実は体調の時間的変化のモニタリングこそが本人にもこれから同じ疾患の可能性を研究する医師の人たちにとっても最も役に立つ)。人それぞれに、癌?脳や心筋梗塞?アルツハイマー病?鬱?などの「け」に関わる健康診断データにとくに注意する。こういう生活が始められるのではないか。私は未病社会の診断技術研究会という活動の世話をしている立場から、個々の人が自分のゲノムを知りある程度自分の未来生活を予測し生活設計に使うことが出来ないだろうか、と考える立場なので、この話題に少なからず関心がある。

既に述べたようにどの遺伝子がどんな病気に関係するのかということは未だあまり良くは分かっていない。然し、病気と遺伝子の関係についてはこれから沢山のデータが急速に溜まって来る時代に入ったと思われる。その際に最も頼りになるのは「人類一般のデータ」よりも、私の、あなたの、近い間柄の人々のデータだ。実際、人類の中に広まっている遺伝的多様性の問題や、同じ遺伝子系を持っていても育った環境の影響のおかげで、体質、体調が一様ではないはずだ。人種差を言い立てる心算はないが、欧米人のデータに依存して解決しようとしなくて日本人の問題は日本人社会の協力で解決してゆくという基本姿勢で個人ゲノムの問題の展開を期待している。「何故一番でなければならないのですか、二番では駄目なのですか」というムードは通用しないのである。

先日、一般向けにトークをする機会があつて、「あなたは自分のゲノムを知りたいですか」と尋ねてみたところ約三分の一が分からない、三分の一が知りたい、三分の一が知りたくないという分布だった。アメリカでは個人ゲノムを調べるビジネスが始まっており、既に何万人の人が有料(約一万円)でデータをとってもらい、それに基づいた生活設計をしようとしているという。(但しその後医療に深入りさせたくないというFDAの思惑から<恐らく一時的に>ブレーキがかかっている)。

私分からないでは済まされない時代が近付いているのですよ、と迫ると、知りたくないという割合が少し増えたが、お金の問題ではないらしい。遺伝子が分かって自分の未来を知ってしまうと怖い、自分は太く短く生きるつもりだからそんなことは知らなくて良い。私は今健康だ。そんなことに気を使っても日々の生活がどうなるというものでもないし。そんなことよりも今の生活で太く短く生きるほうが性に合っている…。対照的に「自分はこれこれの病気を抱えているから、将来生きる条件をはっきりと知りたい」と毅然と答えた人もあった。漏えいや悪用への危惧は意外と少なかった。もっともこの比率は年齢構成や知識レベルでかなり影響を受けるのだろう。

そこで、遺伝子や生存の話は中途半端であつてもとにかく、個人ゲノムを調べると何がどうわかるのか、分かったらどう生かせるのかというところに煮詰まってきたのが現実だろう。

今ゲノムを知ってもまだ分からない所だけだし、そのなかで危ない危ないと言われたら気になるだけだし……。

然し、乱暴を考慮せずに言わせてもらおうと、この国では世界に先駆けて高齢者人口が増えつつある。そしてゲノムに書き込まれている指令と体調の組合せから今の健康が維持できなくなり、ひとさまのお世話にならなければ暮せない生活がひたひたと迫ってきている。どうするのか。せめて、自立した生活が5年でも10年でも延長できるように個々人としても国としても努力してゆけないものか。私は個々の人が自分のゲノムを良く知り、それと上手に付き合っ生活してゆく為に、国も主要な企業も、この「上手」を助けるしくみに投資し、個人では出来ない研究やデータ

集めに少し投資し、並行して関連ビジネスを盛り立てる試みを始めるときが来たのではないかと考えている。まずは施策とビジネスのモデル。

日本人はこうした問題を結局は乗り越えてゆくだろう。

最後に、今までの話はゲノムに終始してきた。ところでゲノムが分かるだけでは……。もっとその情報と知識を生活に密着させるにはゲノム情報と体調を知らせる情報を合わせて入手することこそが致命的に大切である。その機会健康診断にある。今の健康診断ではいろいろなマーカーや機能の検査を中心に体調をしらべてくれるが、せいぜい検査に関わってくれた医師が「これこれの数字が高いから注意しなさい」「あなたの体調は歳相応です」と言ってくれるくらいで、検査結果は通常あまり深刻に取り扱われない。ところが実は、この健診こそが我々にとって一番役に立つはずのものなのである。倒れる、車いすになる、自力では暮らせなくなる。そういうゲノムの指令が以前からあってそれに耐えて暮してきた体。崩れ始めるときには必ず予兆がある筈だ。自分のゲノムの知識はその予兆をどういうところに求めるべきか、どこに注意すべきかを知らせてくれる。しかし、体が健康維持に働いている状況を刻々にモニターして知らせてくれる健診の充実こそがもっとも重要なのだ。そこで「未病社会の診断技術研究会 www.mibyoshindan.org」の活動を通じてこの進歩を図ろうとしている。

私は永らく血液中の白血球のRNAを調べる研究に従事してきた。RNA解析。しかし、この語はDNA(遺伝子)解析と間違われるのでRNAチェック呼んでいる。約5mlの血液を採れば5万種に近い免疫細胞群のRNA分子の量を測ることが出来る。RNAチェックは体調を最もよく反映させる。疲労、過労、鬱、肥満、年齢、気付かない感染症、自己免疫、未発見の癌。血液は体のすみずみを洗い、栄養分、酸素の配達、老廃物の交換などを行っているから、臓器の変調をいち早く反映する。特に、われわれが気付かない感染症をはじめ、組織の微細炎症、今調子の悪い組織の細胞を見つけて修復する作業……。

このRNAチェックは時々行い健康状態のモニタリングに使う。さらにその情報を基に、私たちはどんなゲノム構成の人がどんな体調を維持していれば健康状態良好で安全なのか、何かの危険信号が出ていないかモニタリングし、対処するのである。血液RNAの解析と並んで生化学情報や、光、NMR、X線などの物理的検査、個人データの時系列的解析と集積は大規模な参考情報データベースとなり年とともに日本人々の健康維持に役立つことになるだろう。このような努力と研究がこれから盛んに行われる社会が出現してくるだろう。少なくとも、同じ「不都合な故障」でも、人によってどのようにかわされているかが見えてくるだろう。繰り返しになるが、これらの情報を適切に使い、丁寧に指導してくれる健康診断。これが偶然と必然の中で進化を続けてきた人類、その中で今日を生きる人々にイメージされる未病社会の姿ではないだろうか。