

序にかえて

—代謝珍百景—

末松 誠

若い研究者のみなさんは、教授会がどんな会議かご存知の方は少ないかと思います。新しい人事のこと、組織の改廃、予算の獲得など…実にたくさんの問題提起と解決案の提示がなされます。百論百出、唯我独尊、そして全員理系。ロジックの崩壊は死を招くので白熱します。しかし議論が膠着し、煮詰まつくると、1人2人と御休みになる先生方も出てきます。一昔前、ある教授会にて、俳句の達人でもあった小生の尊敬する先輩は、やおら教授会の書類の入った茶封筒を手に取り、何やら縦書きの文字をしたため始めました。

「正論を 海月に語る 海鼠かな」

小生は「海月」や「海鼠」の読み方を知らずに、先輩に恐る恐る伺うと、「君は学がないねえ。正論を クラゲに語る ナマコかな」と読むんだ。どういう意味か判るかね?」と答えました。あっけに取られている小生を見て、先輩は「君、ナマコがいくらナマコの言葉で正論を言っても、クラゲに理解してもらえるわけないだろ」と説明され、ようやく「教授会のことか」と理解しました。小生も一矢報いようと先輩に「先生、意味はよく判りましたが、この句はどう見ても川柳じゃないですか? 季語がないですよ」と問いかけましたが、先輩は「君という男は益々以て学がないね。海鼠は冬の季語だ。鍋には欠かせないんだ」と返されました。教授会の議題そっちのけで、すごいオリジナリティだなと驚嘆したものです。

① 縦割りの代謝研究に未来はあるか?

代謝システムは、教授会に負けず劣らず複雑なシステムのようです。過去から現在まで代謝は教科書のチャプター一貫して「糖質、脂質、アミノ酸、核酸…」と縦割り代謝系のパラダイムで研究が進んできました。計測機器が発達するようになると「俺はMS(質量分析)で代謝研究」「いや俺はだんぜんNMR」というセクションも出現し、エントロピーが低いほうにどんどん拡散していきます。

本書はそういう代謝研究に目もくれずに、海鼠の言葉を理解する海月、海月の言葉を理解する河豚、などなど変幻自在に自然科学を楽しんでいる先生方に代謝研究の執筆をお願いしました。大海の珍獣のような素晴らしい研究を展開され、お忙しいところを執筆にご協力をいただいた先生方にこの場を借りまして深謝申し上げます。原稿を拝見して小生もびっくりしていたところに、編集部の方に「いったいどういうタイトルにするんですか?」と聞かれましたので、すかさず「驚愕の代謝システム」「代謝珍百景」という言葉をタイトルに入れさせていただきました。

2 代謝システムと階層間をつなぐもの

図はヒトにおける代謝システムの位置付けを大まかに略図としたものです。これまでの多くの研究手法はセントラルドグマに従ってDNAからmRNA, mRNAからプロテオーム解析、さらにプロテオーム解析からメタボローム解析へと向かうものでした（図青矢印）。これらの多くは分子生物学的手法により階層間の「上から下へのひも付け」が比較的容易であり、そのひも付けの関連＝ネットワークは、現在では詳細に解明されつつあります。

一方で代謝物の総体であるメタボロームはヒトそのものが生成するものだけでなく、服用する薬物、食事成分、さらには常在細菌や病原細菌が生成する代謝物の総体（宿主である青三角と、寄生体や外来因子から成る黄三角の重なり）を反映しています。小生は代謝システム研究の妙は、「下から上への制御」にあると思っています。三角のどの階層が偉い、偉くないではなく、「上下の複雑なフィードフォワード、フィードバックループの総体」が生命システムなのだと思います。

現在の代謝研究の最も重要な領域の1つに疾患メタボロミクスがあります。その解析による超早期診断マーカーの探索からさらに一步進んで、それらが単なるマーカー分子としてだけ捉えるのではなく、宿主であるヒトの生命システムに内在する「未知受容体」の探索に繋げることによって、代謝物階層からより上位の分子階層への思ってもみないフィードバック

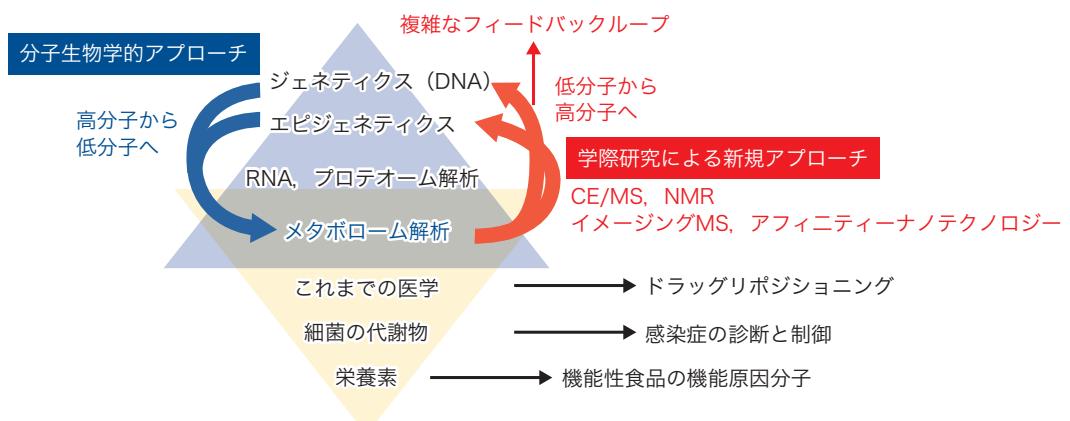


図 宿主（青）と内環境、外環境（黄）に存在する要因の総体から構成されるメタボロミクスの概念

ヒトの代謝物の中にはヒト自身が生成するものばかりではなく、服用中の薬およびその代謝物、微生物が生成する代謝物、さらには食事由来の成分などが混在しており、しかもこれらの代謝物の相当数は、宿主のもつ高分子受容体に情報を伝達し、生体反応を惹起するものも少なくないと考える。代謝物を中心とした新しい低分子生命科学研究は代謝物構造とその標的分子構造に着目した新しい創薬戦略になりうるばかりではなく、機能性食品に存在するであろう機能原因分子の同定とその受容体探索などにも応用できる。ケミカルバイオロジー、天然有機化学、化学合成などの分野の学際研究を組織、展開することによってこのようなアプローチは可能になるであろう

ループを解明していくことは病態の解明や病態制御法の開発に重要であると考えます（図赤矢印）。本書では、「青と黄色の三角形が織りなす生命システム」の中でそれぞれの話がどの辺に位置する話なのかを読者のみなさんに判りやすく理解していただくために、このマークを背景に個々の話題の位置付けを記してありますので参考にしてください。

1章、2章について各稿の冒頭右上に話題の位置付けを編者の認識で記した。

③代謝の妙を語り合うために

さて、先ほど冒頭にお話した「正論を 海月に語る 海鼠かな」の作者の先生から最近メールをいただきました。先生は「海鼠」と「俳句」と「季語」でネット検索をしてみたそうなのですが、なんと、江戸中期の俳人、黒柳召波という方の句に「憂きことを 海月に語る 海鼠かな」というのが出てきてびっくりしたということでした。小生もびっくりしました。今風ならこれもコピペなのかもしれません、少しの言葉の違いで意味も全然違ってくるものだと改めて思いました。先生は「海鼠にも海月に知ってもらいたいほどの辛いことがあるのだろう」と解釈されておられました。今回の「代謝珍百景」をお読みいただき、海月と海鼠同士でも代謝の妙を議論して科学できるきっかけとなれば望外の喜びです。