

1

分子生物学，癌など難病，そして唐突に「進化」との繋がり

分子生物学というと，ほとんどの本がDNAの解説から入る．そのDNAを説明するために完全な有機化学の話から始まり，DNAの素材であるヌクレオチドの構造の解説から入るのが普通である（どんなものかは，図1を見てください）．しかし，そんな話からされてもたいていの方々には無味乾燥である．

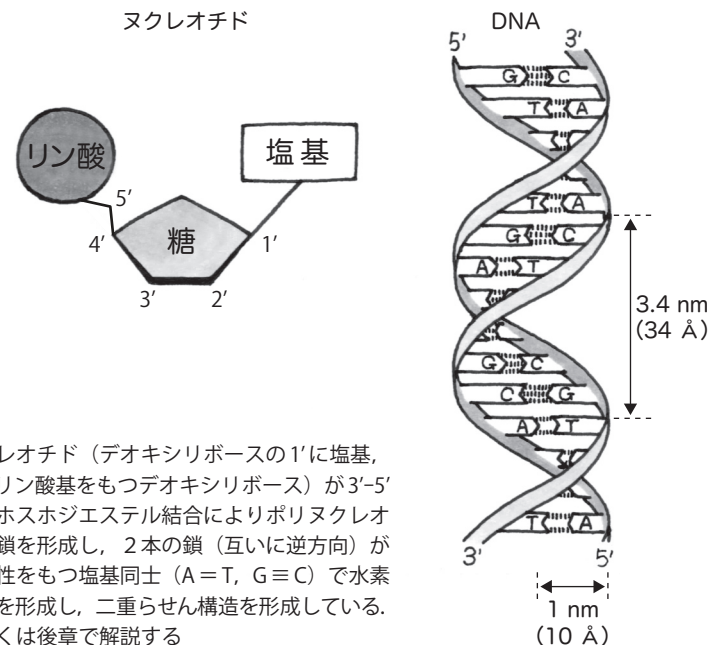
❖ まずは身近なテーマから…

分子生物学が身近な話題と密接に関係している話から入ろう．訳のわからない難解な学問ではなく，身近な人間や目に入る高等生物の遺伝から掘り下げるように解説したい．

特に，中高年になると，癌や動脈硬化，アルツハイマーなど多くの難病に悩んでおられる方も多し，たとえ，健康でもそういう病気存在に毎日不安を抱いている中高年の方々には非常に多いだろう．

このような難病は生活習慣病（以前は成人病）と言われ，伝染病のような外から突如不意に来るような病気ではなく，生き物の身体の本質的なところに根本原因がある病気である．普通の健康な人たちが高齢になると誰にでも起こり得る避けられない病となってくる．これを治療する方法の確立が急がれる．そのためには身体（というより生命）の機能を分子レベルで解明しないとわからない問題も多い．そのため，過去半世紀の間，分子生物学の発展が待たれた．すでにこのような薬への応用は一定の成果を

図1 DNAの分子構造とヌクレオチドの構造



上げつつあるが，まだ，多くの難病が治るわけではない．

では，この本は医学的な話から始めるのか，というとそうではない．逆転の発想で書く．なぜかという，基礎の分子生物学者として，現代の難病医薬品向けの応用研究の中で，1つ大きく欠けている部分があると常日頃から思っているからである．分子生物学は生物学の一分野である．ところが難病の解決に一刻も早く走りたい，という気持ちが全世界に先走り，分子生物学の話は，人や哺乳動物だけの研究に「異常」に偏り（「極端」に，と言った方が当たっている），生物全般を見て判断するという方向が弱い．その理由は，基本的にバイオ研究の多くは，医学薬学の専門家が中心となってきたためである．

結果として，人や哺乳動物の研究だけだと「ちょっと生物学的不可思議」な現象に出会うと頭を抱えて立ち往生する場合は，近頃は多い．

例えて言うと、中高年で初めてパソコンに出会い覚えるケースと似ている。使い方がわからない。即物的に、字を打つにはこういう風に操作すればよい、と若者に教えてもらう。確かに使用可能になる。しかし、ちょっとトラブルが発生するとか、少し応用して違う操作をしたいと思うと、また若者を呼んで聞かないとわからない。これとよく似て、生物学の基本を習わず、分子生物学の上っ面をなぞって応用に用いると、基本からやる暇もないので、目の前の患者かそれに近い生き物の生物学だけになってしまう。結果として極めて近視眼的な発想で研究開発を行ってしまうのである。これからそういう事例を随所で紹介しながら話を進める。

例えば、癌は医師が見ればすぐわかる組織である。そこで、癌を退治しようと思えば、他の組織には毒がなく、癌にだけ毒になるような物質を探そう、という議論になる。そして実際に探されている。いくつか見つかったもあり、臨床にも用いられている。しかし、それらの薬は「猛毒で使うのが大変」ということは、現在では医者も患者もご存じである。そして、制癌剤＝猛毒という概念は常識化してしまい、それ以外はあり得ない雰囲気になってしまっている。



これは「ちょっと生物学的不可思議」現象に出会い立ち往生、の見本例である。

もっと根本的なところから考えていかなければならない。

❖ 生物学の基本概念を理解しよう

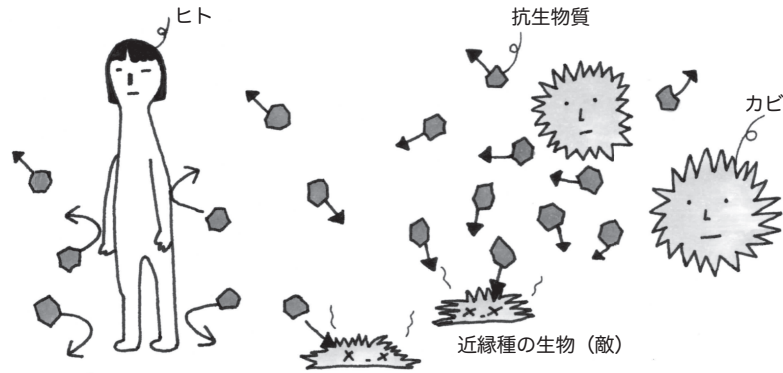
生物学の基本概念は、実は生き物の進化なのである。分子生物学は分子遺伝学とも書くように遺伝学を基本としているが、この中には進化学も入っている。しかし、医学応用には、進化の基本が全く入っていないのである。一部借用の、老人の手習いパソコンとよく似ている。この概念がないと実はこういう難病は理解しにくいのである。例えば抗生物質の多くは病原菌の細胞には猛毒だが、人の細胞には無毒である。一方、現在ある猛毒の制癌剤は人ばかりでなく、ほとんど全生物、病原菌にも猛毒である。この違いを考えた人はほとんどいない。しかし、考えないと人には無毒な制癌剤の開発は不可能である。

この本では、その今までになかった観点を加味して分子生物学を解説することを意図している。まんべんなく分子生物学を解説する教科書ではなく、普通はあまり触れられない部分を中心とした少し偏った分子生物学ということになる。

❖ 抗生物質—進化によって生まれた選択毒

20世紀の大発見の一つに**抗生物質**がある。ここから**選択毒**という流行の言葉ができる。選択毒とは、上記のごとく病原菌には猛毒だが、人間には無毒、というような片方だけに選択的に効くという意味である。この発想で、癌には猛毒だが人には無毒な物を見つければ、ペニシリンで肺炎が一発で治ったように、癌も薬一発で直すことができるはずだ、と考えられるようになった。すでに70年以上の歴史をもつ考え方であり、今も大いに信奉されている。他の難病の薬探しも同様である。そして、その差を見つけ

図2 「生(き物)」に「抗」う物質



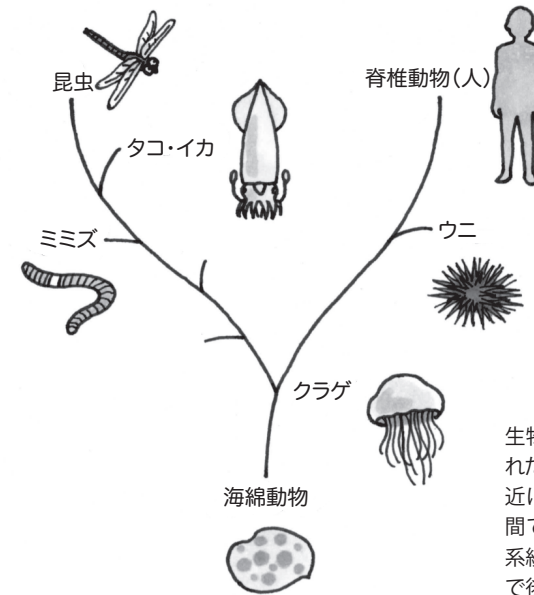
抗生物質とは、近縁種間で不快な相手を殺すために放出している毒である

るには癌や難病の分子メカニズムを探ることが重要であるといわれ、結果として分子生物学が異様な注目を集めるようになった。バイオブームの始まりである。付け焼き刃の始まりでもあるので、中高年のパソコンいじりのごとき、トンチンカンの始まりでもある。

選択毒というのは、実は生き物の進化の違いを表しているのである。病原菌を殺す薬に、抗生物質がある。ペニシリンが最初に発見されたときは、それ以前5,000年間に及ぶ文明の歴史の中で「奇跡」と呼ぶに近い効果を発揮した。読んで字のごとく「生(き物)」に「抗」う物質である(「生き物」を「殺す」物質)。この物質は放線菌と呼ばれる土壌細菌の類やカビによって作られるものが多い。この物質によって死ぬ毒性が現れるのは生物種によって異なり、ほとんどはバクテリアを殺すだけである。つまり、近縁種間で、不快な相手を殺すために放出している猛烈な毒である(図2)。生産する菌から遠縁になればなるほど毒性が少なくなっていく。動物にはほとんど全く無毒になる。

つまり、この選択毒は**進化**を反映しているのである。この生物種の違いというのは、長〜い地球の時間の中で、早くに分かれたものほど縁遠くな

図3 進化系統樹(動物界の例)



生物種の違いは、早くに別れたものほど縁遠くなり、最近になって別れた生物種の間ではよく似ている(進化系統樹については、第10章で後述)

り、最近になって分かれた生物種の間ではよく似ている(図3)。抗生物質は生産菌自身には効かないが、自分の周りにいて自分たちの生活を脅かす近縁種の生物を殺すため、仲間殺しのためだけに創られた毒なのである。

これを分子生物学の観点から見ると、実に簡単に説明できる。生き物は最下等から最高等な生き物まで、同じ機能を果たしている**遺伝子**がいくつもある。後でドンドン詳しく述べるが、遺伝子は1つのタンパク質を創る暗号である。よって、生きるために必須のタンパク質の遺伝子は最下等から最高等な生き物まで、さほど変わらず、よく似ている。ところが、比較のために、最下等から最高等な生き物までいろいろな生き物からこのタンパク質を取り出し、つぶさに観察してみると、全く同じではなく少しずつ違うのである。例えば機能がより高くなっているとか、丈夫になっているとか、いろんな能力を兼ね備えてくるとか、である。

タンパク質の分子構造まで詳しく見てみると、タンパク質を創っているアミノ酸配列が少しずつ違うのである（→第3章を参照）。タンパク質の機能にとって実はどうでもよいところほど異なっている。これはこのタンパク質の遺伝暗号が違うことを意味する（→第3章参照）。進化とともに、同じ機能のタンパク質がドンドン似て否なる構造になって異なっていくのである。近縁の場合はそっくりだが、**遠縁になればなるほど遺伝子の違いが大きくなる**（→第7章の「分子進化」を参照）。

ところが抗生物質などの薬は、この生きるために必須のタンパク質のどこかにくっつき、機能を妨げる。結果として、その生き物は死ぬ。ペニシリンもそのような薬だが、ペニシリンにくっつくタンパク質は、実は人や高等生物にはない（進化の途中でいらなくなり、捨ててしまった遺伝子なのである）。よって病原菌だけ死ぬのである。遠くなればなるほど選択性は増す。この薬を創っている微生物だけは、この毒から守るメカニズムを獲得している。他は毒殺して自分だけは助かる狡猾な生き物なのである。多くの抗生物質はそういう風なメカニズムで効いている。抗生物質は読んで字のごとく、微生物が創る、生き物に抗う物質である。目的は自分が棲む範囲を拡げるために多種の菌を撲滅することである。

❖ 癌に効く抗生物質もあるのか？

その後、この微生物が生産する抗生物質の中から癌に効く成分がないかという**スクリーニング**（薬探し）が大いに盛んになった。病原菌だけ殺すことができるのなら、きっと癌と正常細胞の違いを認識して殺す薬も微生物が創っているかもしれないと考えたわけである。

これを、進化の発想から考えると、全くナンセンスである。微生物が癌を殺すと考えたわけだが、それほどの必然性は彼ら微生物にはない（人は微生物の生活環境を脅かす天敵ではない）。しかしそれでも探すと、人の細胞を殺す成分もわりと取れる。ものすごく遠縁でも効くわけである。ということは遺伝子が大いに変化しても区別なく効いているわけである。だが

ら、このような制癌剤は、最下等から最高等に至るまで、ほとんどの生き物にとって猛毒なのである。38億年の生命の進化を考える必要がある。

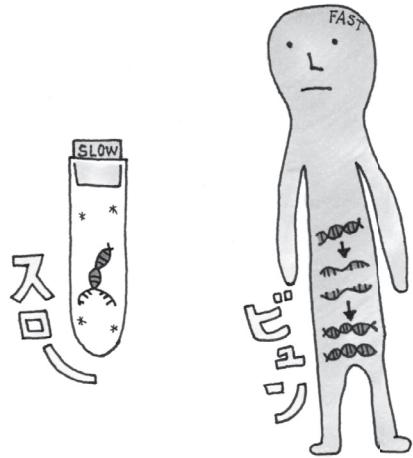
癌の細胞は自分の身体からできてくるので自分の身体とそっくりである。つまり遺伝子群はそっくりである。親類というより本人そのものである。だから抗生物質由来の制癌剤は恐ろしい猛毒なのである。無差別絨毯爆撃のようなものである。そんな猛毒がなぜ多少とも癌に効いたのか？それは、癌は猛烈に増殖しているのだから、細胞分裂をしている癌細胞の方が、休んでいる正常細胞よりも毒の影響を受けやすいからにすぎない。しかし、身体の中の正常細胞も猛烈に増殖している細胞は多い。

進化の論理から考えたら実にバカげた探し方だったのである。医薬品の開発も、38億年の生命の進化をもっと真摯に考える必要がある。

❖ 細胞膜と自己増殖

話は飛ぶが、人の体の中では、癌細胞と隣り合う正常な細胞はくっついている。それは細胞の表面同士でくっついている。一人の体の中の細胞は数十兆個程度あり、いろいろな種類に分かれている。神経の細胞と皮の細胞を比べたとき、機能も形も大いに異なる。生きるためには体の中の細胞の種類の違いは非常に大切である。その種類はだいたい数十億種類に分かれている。これらは互いに相手を認識しながらお隣さんとくっついたり避けたりしていろいろな組織や器官を造っている。だから、細胞の種類の違いを見つけて相手を選んでいるのは、細胞の表面膜（**細胞膜**）である。表面膜のくっつきは膜の表面にあるノリのようなものが決めている。この接着ノリについては、ずっと後の第15章で詳しく述べているので、そこを読んでほしい。この細胞の表面の特徴の原型は、生物進化の中で登場する原始細胞にあったはずである。なにせ、そこから変わっていった今の全ての生き物ができたのだから、もとは同じ膜から発し、進化とともにいろいろな種類に表面も変わっていったに違いないからである。当然ノリの成分も細胞の種類の多様化とともに多様化していったに違いない。そのノリの

図4 DNAの増殖



試験管内 (*in vitro* という) と生体内 (*in vivo* という) ではDNAの倍加速度が劇的に違う

違いを利用して、お隣さんを選んでくっついたり避けたりする方向に進み、膜の表面の形もさらに多様化していったのだろう。それが生き物の形を作ったに違いない。

原始の細胞には重要な現象がある。同じものを再生産して、ドンドン増えることができることである。**自己増殖**である。同じものを作らないといけないから、その設計図がある。設計図さえあれば、いつでも設計図に基づき同じものを創りだすことが可能になる。その設計図が遺伝子集団、つまり、みなさんで存じの**DNA**がそれである(後述)。二重らせん型のDNAは化学的な条件が整えば、試験管の中でも身体の中でも同じように自動的に倍加することができる。ただ、身体の中の方は桁外れに速くできるというだけの違いである(図4)。ものすごくゆっくりではあっても自然に倍加することができるDNAもあつたに違いない。これが生物になる前の生物の原型と思われる。そのDNAを取り囲む層があり、膜となる。それが原始細胞の原型になり、取り囲んでいる膜がその中で倍加したDNAのそれぞれを包み込んで分かれていけば、増殖したことになる。こうして時間が経ち、そういう現象が当たり前になると**原始細胞**の誕生になり、自動的にもう一

人の自分製造装置が完成する。ところがそれを取り囲む層ができると、その倍加機能が助長される場合があり得る。DNAを倍加させるためにはその原材料がいるが、その素材を一方通行で内部に取り込みため込む層がある場合である。膜のこのような一方通行で内部に取り込みため込む機能を**能動輸送**と呼んでいる。DNAを作るための素材をDNAの周りに山ほどため込み、その場で使える場が細胞の中ということになる。これぞ原始細胞ということになる。

要約すると、**生き物の特徴は自己増殖できることである**。自己増殖の源はDNAである。そして、増殖の効率化のために、そのDNAを取り囲み、DNAの部屋を創った。だから生き物の特徴は、DNAとそれを取り囲む膜である。この二つの点が原始細胞の大きな要素だったと私は思う。そして、この二つの要素の変化が、時間とともにいろいろな生物へと変化していく際の、進化の要素だったと考えられる。

◆ 癌特効薬開発のキーポイント

この二つの要素から癌特効薬を考えてみよう。今のほとんどの猛毒制癌剤は、DNAが倍加する現象を抑えて癌の増殖を防ぐという観点で探され見つけだされた物質である。

原始細胞の2つの要素のうち、**DNAの倍加の機能**に着目した研究といえる。癌は無限増殖して身体を蝕んでいく。だから増殖を止めるというのは理にかなっている。しかし癌とは無関係に身体の方にも普通の営みのために増殖している細胞もたくさんある。当然、この細胞も増殖が抑えられてしまう。猛毒になるゆえんである。一方、膜の変化は隣り合う細胞同士の棲み分けをも担っていたはずである。表面の構造の違いがその違いを決めていたはずである。原始細胞からいろいろな違う細胞(生き物)に進化する際には、いろいろな表面構造に進化していったに違いない。接着するノリの種類も大いに多様化したに違いない(→第15章を参照)。DNAは生き物全てに共通な化学構造をもっており、細胞間では区別がつかないが、膜

の表面構造は大いに違うに違いない。当然癌細胞と正常細胞の表面構造も違うはずである。実はノリもかなり変わっている。生き物の特性とこの進化の役割を考えれば、DNAの倍加現象は全ての種類の細胞に備わった機能で共通だが、膜の表面の違いにはいろいろな細胞で共通性はないはずである。特にノリは非常に異なっており、この表面膜の構造やノリの構造を見てその違いを識別させることにより、片一方を壊すことをすれば、癌細胞だけを選択的に殺せるに違いない（→第15章を参照）。生物種の違いを識別することと、身体の中の隣り合う細胞同士の違いを識別することは実は進化の考え方で見ると同じなのである。だから、正常細胞には影響なく癌細胞だけを殺すためには、ご先祖の研究が極めて重要になってくる。実は今使われている猛毒制癌剤も、猛毒猛毒と連呼しているが、それでも多少は癌細胞に集まる傾向を示す。この場合も、この細胞膜上のノリの違いを多少は認識しているのである。

だから癌の細胞膜のノリをもっと完全に認識する化学物質を作り出し、この猛毒制癌剤につなげてやれば、完全に癌細胞だけにしか毒にならない物質（つまり、癌特効薬）が完成できるはずである。実際に今、全世界でそれを研究しつつある。

バイオでは空想の世界もバカにならないのである。このDNAと膜という二つの要素を常に考えて述べていきたい。

❖ もし癌が完治できるようになったら？

さらに通常の分子生物学の教科書では考えないもう一つの観点も述べておこう。難病薬のビジネスの観点である。

例えば、分子生物学の発展により、もし癌特効薬（飲むだけで完全に治り、癌が風邪程度に扱われるぐらいの良い薬の意）ができたなら、どうなるか？日本だけで1年間に70万人近い癌患者が発生し、生死の線を彷徨っている。そしてその約半数が治癒できずに亡くなっている。もし癌が全員治ると仮定すると、2010年現在の日本の場合は、平均寿命は約10～15年

程度伸びると計算され、単純に考えると、今のところ世界最長寿国の日本なら、男は90歳以上、女は100歳近くになる。場合によっては女性は100歳を超えているかもしれない（男性も95歳以上）。そして、男女を問わず100歳以上の老人人口は、現在の80代の老人並みの数になることが予想される。

この巨大な老人人口の増加は社会的に新たな大きな問題を提起することになる。癌が治っても、癌で死ななくなるだけで老化現象が止まるわけではないからである。必ず他の病気の患者の数が増えることになり、かつその患者は超高齢者が桁外れに多くなることになる。死に到る成人病の種類が他に移るだけである。ざっと考えても心臓病、動脈硬化、脳血管障害、アルツハイマー、リウマチ、喘息、糖尿病などが目立つことになる。この方面の薬が新たに発達しないかぎり、社会にはこのような病気もちの超高齢の老人が町中にあふれることになる。町中このような病人を収容する病院が溢れ、その治療費用を稼ぐために若者は追い立てられ、しかも出口はない。よって若者の人口増加は劇的に抑えられ、社会や文化全体の老衰に結びつくことになる。絶望的な環境と言える。38億年近くくり返してきた生存競争を基本とする生き物の論理、競争者や弱者を滅ぼし強者が生き残るというごく当たり前の合理的なあり方は、ここでは通用しない。もしその論理に従えば、弱者を消滅させて強者が生き残るということになるが、それではとても社会的に馴染まない。人の社会秩序の崩壊に結びつく。

だから、次にとられる方策は、この心臓病、動脈硬化、脳血管障害、アルツハイマー、リウマチ、喘息、糖尿病などの薬の開発しかないことになる。成功すれば、すでに死に至る癌患者はいないわけだから、その分、この方面の患者がさらに増え、対象者は天文学的な数に達する。これらの治療薬の研究も大いに進みつつあるから、そのような状況は確実にまもなく到来する。その各々の薬の売り上げは癌特効薬の売り上げをはるかに上回る天文学的な額になるのだろう。バイオビジネスとして大成功に違いない。しかし、社会資本は限界があるから、他に行くべき資金も全てバイオビジネスの方にくることになる。結果として他の産業の衰退が起きる可能性が

ある。各家庭が稼ぎ出す金の多くを老人の医療や介護、生活に使えば、当然、若者や中年が買いたい高級な自動車や立派な家の売り上げは減ることになる。これが税金でなされようと結果は同じである。うまい話には必ず裏がある、という見本なのかもしれない。

そして、最後は他の成人病で死ななくなったのだから、老人の死はほとんどが老衰によってもたらされることになる。だから老衰による死を待つ老人が社会に満ちあふれることになるのだろう。このような状況下になったら、いったい人間は何歳くらいまで生きるのだろうか。現在、世界最高齢の人たちは110～120歳くらいである。それより長寿な人間はギネスブックでも知られていない。この人たちは他の病気をせずこの年齢に達したわけで、人の寿命は、このくらいが限界に近いのだろう。すると、もし平均寿命が100歳程度なら、100歳を超えた老人たちが死を迎えるまでに、人は一定の割合で減っていくが、さらにおおむね5～20年程度生き続けることになる。この間が介護されている時間ということになる。平均寿命とは、同年齢の半数の人が生きている年齢を意味するから、これはものすごい数である。

何しろ人間の本質に関わる問題であるから、老人を抱える家庭は、例えいくらかかっても、対処せざるを得なくなる。新たに、そのための老人介護や福祉を対象とした産業も別個に発達することになるだろうと思われる。各家庭の支出は、このまま推移すれば、ほとんど老人医療や介護に吹き飛ぶことになる。さらに、100～120歳の人たちの子供の世界は、70～100歳の世代の人たちになり、孫でさえ40～60代ということになる。この少子化の時代に孫に4人のお爺ちゃんお婆ちゃんと2人の親の計6人の介護の責任がかかっていくことになる。ひ孫でも20～40代くらいになり、こうなるとひ孫に8人の曾祖母、4人の祖父母と2人の親という14名の介護が必要になってくる。

…ものすごい話になりましたな。とても分子生物学と縁があるとも思えない。しかし、あるんです。だからこそバイオブームなんです。

暗い話に見えるが、人間はそんなに甘くないですよ。これをビジネスと捉えるとどうなるか？

❖ 薬開発におけるバイオビジネスがもつ可能性

癌特效薬治療のために払う額を癌患者一人当たり20～100万円とすると、医療保険はこの5倍払いだから、100～500万円くらいの売り上げになる。完全に治癒するのなら患者全員が使用する。すると70万人×100～500万円＝7,000億円～3.5兆円となる。近い将来、患者は100万人を突破すると言われているから、1～5兆円になる。世界の人口は日本の約50倍である。実際に癌治療が実施でき、お金を払える人々は先進国に限定されるから、10倍程度かもしれない。それでも1品目の薬で、10～50兆円のマーケットになる。またさらに、簡単に癌が治れば、本人の寿命の大幅な延長を伴い、風邪と同じように癌も何度でも再発があるだろう。その場合もまた薬が必要になる。薬の需要は恐ろしく巨大である。もちろん、この計算は、外科手術やその他の治療に要する費用はいらなくなるので、薬だけで治るのならはるかに安上がりになるし、大量生産に入れば天文学的にコストダウンする可能性も高い。間違いなく医療保険の赤字は解消するだろう。しかし、それでもなお癌特效薬一つで、自動車産業に匹敵する巨大なマーケットが誕生することには変わりはない。さらに他のバイオビジネスへの広がりも無視できない。他への波及効果はものすごく大きいものがある。