



システム生物医学
教授 児玉 龍彦
Systems Biology and Medicine
Professor KODAMA, Tatsuhiko

生物現象に介入して、その結果からモデルを変えていく、 あるいはシステムを同定する

インタビュー：教授 御厨 貴

——最初に、児玉研究室の研究分野である「システム生物医学」について、お聞かせ下さい。

私は、ワトソン・クリックの有名な二重らせんの論文が発表された1953年に生まれまして、高校時代の生物部でDNAに興味をもち、大学で医学部に進んでからは、病気の原因遺伝子を発見する研究をしていました。そして、卒業時にはいろいろ迷いつつ動脈硬化を学問的に研究しようとコレステロールの研究を始めました。

研究者というのはある学説に則って研究を進めるわけですが、その学説の怪しさのようなものを一番良くわかっているのもその研究者です。私は90年に米国でコレステロールを脂肪にためる遺伝子のクローニングに成功して、Natureに論文を発表したのですが、それが動脈硬化の原因遺伝子のように採り上げられてしまったことがあります。しかし、自分自身はそれが動脈硬化とイコールではない実験事実を知っていて、その単純化に違和感を覚えました。

そこで帰国後、日本でネズミを使った実験を重ねました。一般にネズミには動脈硬化は起こらないので、動脈硬化を起こしやすくする遺伝子異常を持つ二種類のネズミと、自分が発見したコレステロールをためる遺伝子の欠損するネズミを掛け合わせました。そうすると一方では動脈硬化はよくなり、こちらの結果がまたNatureに掲載されました。ところが、コレステロールをためる遺伝子がないと、動脈硬化は悪化してしまいました。遺伝子Aが動脈硬化を悪くする、遺伝子Bが動脈硬化をよくする、二つの遺伝子を足し算するとどうなるか、という考えが機能するのは、一般には例外的です。ところが世界でも一流のNatureなどには、今までの学説に合致した分かりやすいものが載りやすく、例外的な事象、複雑なものは受け入れられない、特に欧米の研究は「要素還元論」で徹底していますから。でも、それでは動脈硬化には一歩も近づかない。それで先端研に移ってきたときに、「要素還元論」的な研究を一時ストップして要素の関係を見ていこうとして始めたのが、「システム」を発想したきっかけです。

先端研に移る時に、マウスのラボを閉じました。マウスの遺伝子を改変

する実験はある意味ではブラックボックスになってしまいます。それに不満があって、1個の遺伝子でなく多数の遺伝子全体を見たいという、やむにやまれぬ気持ちをもっていました。ちょうど運よく、2000年にヒトゲノムの解読があって、遺伝子の全体像がわかり、多数ではあるが有限化したので、系統的にデータをとってシステムを同定する挑戦を始めたんです。

同じ頃にアメリカを中心に、コンピュータで計算すれば生命の予測が出来る、というシステム生物学が出てきました。それは要素還元論の高次版みたいなもので、要するに微分方程式を解けばいいという単純化した考え方なのですが、私は微分方程式になるかどうか分からないのに方程式を解くのはおかしいのではないかと思っていました。世に複雑系といわれているものも、先にモデルを決めて、それに事象を当てはめて考えます。それに対して先端研で「システム生物医学」と称して取り組んでいるのは、単にシステムだけを想定するのではなく、全体は複雑で解明できないかもしれないが、生物に介入するという点で、そこで予想どおりの現象がおこるか、予想と異なることがおこるかを検証することはできると考えました。現象を捉えてモデルを作るのでは無限にモデルが出来るだけですから、実際の生物現象に介入してその結果からモデルを変えていく、あるいはシステムを同定する、という作業が大事であるという段階からスタートしています。

遺伝子活性化の一步先のメカニズムを読むことで、 副作用の少ない薬作りが可能に

——今の感じはいかがですか。

反復しながら変わっていく生物現象がシステムの特徴である、という実感が大きいですね。活性化の刺激が入ると、それを終焉させるシグナル—自己終息シグナルと呼んでいます—が出る。普通はそれで活性化が止まってしまうのですが、持続的に刺激がはいる場合にはこれが周期性

を生み出します。刺激がある一定時間入り続けると活性化する因子が増える。するとそれを止める因子が出てくる。止める因子が増えてくると活性化の作用が抑えられる。ところが活性化の因子が抑えられると、収束させる抑制因子も下がり、そうすると刺激は与え続けているので活性化の因子は増えてくる、というように振動するということですね。この振動は生物の基本的原理で、例えば私たちの背骨の数などもあるタンパクが自己抑制して、7回振動すると背骨が7個できる、というように機能しているのです。つまり周期性を時計として使うメカニズムです。

動脈硬化の場合、白血球が血管壁に付着して中に入り込んでいくことが問題なのですが、その付着の様子が、外形上は似ているのですけれども、一回目と二回目の振動で起きている事象が違っていることを発見しました。そこで、一回目の振動で遺伝子が活性化されるときに、振動を生み出す以外に、振動しながら変わっていくということがシステムとして大事ではないかと思っています。コレステロールの薬でも遺伝子が振動するとき、こういう刺激を入れればこういうことが起こるだろうと予測して作っているのですが、我々はもうひとつ先の効果、つまり遺伝子の活性化によって次どのような現象がおこるかということまで予測して薬を作っていて、そうすると副作用が少ない。それが我々の作っている薬が社会的に評価が高い理由なんです、この仕組みをうまく使って、一歩先のメカニズムを読む薬を作る取り組みを進めています。

——最初の波はやり過ぎて、その次にきた波を見てから考えるという感じですね。

予測を単純化するのもいいのですが、実際には薬は遺伝子を動かして効くので、薬の効力を持続させると遺伝子が振動を続けて様々な現象が起こります。その際、一回目の波はおそらく予測どおりに出る場合が多いのですが、二回目の波は違って出ることがある。要素の関係性を詰めていくと、そういうことを考えざるを得ないということですね。ただ、三回目以降になるとあまりに多くの要素が絡んできて、計算も出来ないし予測も立ちにくいので二回目までが今の限界かな、と思っています。

——ところで昨年、金子勝さん(慶應義塾大学教授)と「逆システム学」(岩波新書)という本を出されましたよね。その本について、少しお話いただけますか。

きっかけになったのは、いわゆる俗流の進化生物学—例えば、恋愛の遺伝子、犯罪の遺伝子—に対する問題提起でした。遺伝子が何かを決めていると考えられがちですが、遺伝子は「活性化される」ことからわかるように、能動態ではなくて受動態、制御の対象であり、システムの一部として働いているので、「頭のいいシステム」はあるかもしれませんが、「頭のいい遺伝子」はピンとこないのが我々の実感なんです。ところが社会的には全く逆で、遺伝子が主体で人間はその乗り物に過ぎない、「利己的な遺伝子」などという説まで出てきました。ちょうどその頃、金子君(金子氏と児玉教授は中学・高校を通じた同級生)と話をし、経済学でも成果主義のような非常に単純化した見方がある、本来は複雑であるはずの仕組みを一つのメカニズムや要素で説明することが、組織全体の恒常性維持まで壊してしまうのではないかと議論になったんです。

——「逆システム学」を書かれてから、どのような反応がありましたか。

実名をあげて引用しているので、当初は要素還元論者から反論が出るんじゃないかと思っていたのですが、結論から言うと、一つもまともな反論はありませんでした。むしろ、「そんなことを言うけれども実際的な有効性が無いじゃないか」という声は大きかったですね。それに対して、今は要素還元論がダメだというより、逆システム学というシステムを同定し、システムを考える中で出てくる方法論によって、どのような個人的な成果が生まれるか、どのような処方箋がかけられるか、治療薬が作れるかということが課題ですね。

そこで実際に有効な学問にするには、時間のダイナミズム問題が決定的だと思っています。生物の周期性だけでなく、例えば中国の歴史は王朝の交替ですし、経済学では景気循環論があります。それらを見ると、単なる繰り返しでなく、繰り返しながら変わっていくということが実はクリティカルで、そこに様々な制御の仕組みが秘められていて、相互作用も大きいのではないかと考えています。バブル経済の破綻のようなものは、波を作っているメカニズムが重なり合って干渉現象を起こして大波が発生し、その制御系が本当に大破綻を起こしてしまうのではないかと。もしくは波が減衰していくときに、いつまでも周期性がでずじりにじりりと長期停滞が起こるのではないかと。

生物も体細胞は老化してしまうので、一つのシステムの制御が無理だと日常で経験する小さな周期性と歴史的な大きな周期性があって、その大きな周期性が一つの国や文化の隆盛または低迷と大きく関わるのではないかと。小さな周期性と大きな周期性の流れを解いていく必要があると思っています。

——確かに大きい波は文明が変わるような話であって、その文明の転換のようなところで小さな小競り合いはいつもある。おそらくそれが、21世紀の初めの今、様々な混乱を起こしていると思うんですね。その話と生物の話が、本の中ではお互いに示唆的に語られていて非常に面白かった。

マイクロな世界で何をノイズとして感知するか、感知したシグナルでマイクロな現象がいかにマクロ化するか

先ほど、三つ目以降の振動波は計算できないといいました。ところが、生物の場合それが全体にうまくオーケストラ化されて、例えば血圧も、血糖も、コレステロールもそれぞれある範囲内にあり、振動しながらも制御されて恒常性が維持されるメカニズムがあると思うんですね。そうすると、生物学にとって大きな課題が二つ、あるんじゃないかと思っています。

ひとつはノイズとシグナルの問題です。ノイズの中からいかにシグナルをキャッチしているのか、シグナルのキャッチは時系列で行われているという認識がありますね。音楽の例がわかりやすいのですが、曲の一部分だけでは分からなくても最初から歌える、というように、生物は時系列でのシーケンスが認識される。だから時間の枠内で事柄が起こると、それをシグナルとしてとらえられる。シグナルのダイナミズムですね。

もう一つはマイクロな現象がマクロに変わるという問題です。マイクロで様々な事象が起こっていて、社会現象でも様々な大事なものもありますが、興味を持たれるのはバブル現象や長期停滞など突然マクロ化したものです。そのマイクロの問題がマクロ化するメカニズムに興味があります。方法論的にはマイクロの世界でシグナルとノイズに分けて、何をノイズとして感知するか、感知したシグナルでマイクロな現象がいかにマクロ化するか、この二つに研究課題は絞られてくるのではないかと考えています。

繰り返しながら少しずつ変わっていく、そこに歴史性がある、どこが大きな波に変わるか

——先生は先端研で未来創薬プロジェクトを始められましたが、それとのつながりはあるのでしょうか。

未来創薬は、多くの遺伝子から癌の治療薬を作ろうというプロジェクトで、基本的なコンセプトは治療と診断を一つにすることです。つまり「ゲノム抗体創薬」でして、遺伝子の振動であるタンパクが増えてきたら、

そのタンパクを認識する抗体を作り、その抗体も治療薬にして、診断薬と治療薬を同一に出来ないかということです。つまり、未来創薬はシステムというよりは、我々が今まで集めた多くのデータから標的を絞り込む、さらに一歩進んで、標的からの診断と治療を一体化させて開発することを考えています。

それとは別に興和基金でやろうとしていることは、一気にシステムベースの新しい薬を狙うということです。未来創薬は、ゲノム解読から生まれてきた巨大な波に対応するもので、いわば産業政策とも合致したイメージであるのに対して、興和基金では積んでいたいただいたファンドをもとに自由度をもって長期的にシステムをじっくり原理的に解明しながら、治療薬を探していくということです。

——児玉先生がディレクターをされているシステム生物医学ラボラトリーは、約100名という多くの研究者を抱えていらっしゃいます。今後の展開はどのようにお考えですか。

もはや大学の話ではなくて、産業社会論になっている感があります。例えば、以前に興和の開発をお手伝いした「ピタバスタチン」という薬は年間、200億円くらいの売り上げになっていて、その競争相手である「ティピトール」は昨年の売り上げが約1兆2千億円です。そう考えると、先端研の枠から飛び出して産業化してしまうんじゃないかと思うんですね。未来創薬プロジェクトがうまくいけば、大学から独立して未来創薬研究所に発展させたほうが、そのミッションに向くのではないかと思います。

そこで非常に難しいとされていることがあります。プロジェクト研究の一人として、ある大きな流れの中で研究をやるには企業の研究所の方が強いと思うのですが、その一方で、大学で自由にやっている研究は弱いのですが、様々なネタが生まれてくる利点があります。ところがクリティカルマスにいかずにやっていると、著にも棒にもかからないような研究も出てくる。そこで研究者のモチベーションをいかに保つか、という課題です。研究のモチベーションリサーチは日本ではあまり言われてこなかったと思うのですが、データ志向で知的労働集約型みたいな部分と、研究者の創意性なり独自性を活かしていく部分をあわせた研究スタイルをいかに作っていくかが、チャレンジではないかと思います。

——お話をうかがっていると、そこが一番、スリリングなところではないですか。

繰り返しながら少しずつ変わっていく、そこに歴史性があって、どこが大きな波に変わるか、ということがポイントだと思います。そのひとつの鍵は研究者がダイナミズムを持った相互作用をどう起こせるか、ということだと思いますね。

——今日のお話の構図は非常に明快で、興味深いものでした。私自身は基本的に社会科学系なわけですが、児玉さんの自然科学のお話の基本的なコンテキストが、我々が社会科学で考えるコンテキストと非常によく似ている、ということをお話して確認したような感じがします。転換しながら変わっていく、二番目がありさらに三番目がある、というお話は非常に社会学的だなという印象を受けました。ありがとうございました。

(2005年7月10日)

略歴

1977年6月
東京大学医学部附属病院医師

1985年5月
マサチューセッツ工科大学研究員

1996年4月
東京大学先端科学技術研究センター教授

2002年4月
東京大学先端科学技術研究センター特任教授

2004年5月
東京大学先端科学技術研究センター教授

著作

「システム生物医学入門」(仁科博道と共著)
羊土社、2005年 (ISBN:4-89706-482-1)

「逆システム学」(金子勝と共著)
岩波新書、2004年 (ISBN4:4-00-430875-5)

「考える血管」(浜窪隆雄と共著)
講談社ブルーバックス、1997年 (ISBN:4-06-257176-5)

関連情報

先端研 システム生物医学ラボラトリー 分野紹介のページ
<http://www.lsbm.org/staff/st02.html>

先端研 システム生物医学ラボラトリーのサイト
<http://www.lsbm.org/>

東京大学先端科学技術センター
<http://www.rcast.u-tokyo.ac.jp/ja/>

発表論文

T. Kodama 原著論文 Original papers written in English

1. Koga T, Matsui Y, Asagiri M, Kodama T, de Crombrughe B, Nakashima K, Takayanagi H.

"NFAT and Osterix cooperatively regulate bone formation"
Nat Med. 2005 Jul 24; [Epub ahead of print]

2. Koga T, Inui M, Inoue K, Kin S, Suematsu A, Kobayashi E, Iwata T, Ohnishi H, Matozaki T, Kodama T, Tniguchi T, Takayanagi H, Takai T.

"ITAM-mediated costimulatory signals cooperate with RANKL for bone homeostasis"
Nature 2004 428(6984):758-63.

3. Tanaka T, Yamamoto J, Iwasaki S, Asaba H, Hamura H, Ikeda Y, Watanabe M, Magoori K, Ioka RX, Tachibana K, Watanabe Y, Uchiyama Y, Sumi K, Iguchi H, Ito S, Doi T, Hamakubo T, Naito M, Auwerx J, Yanagisawa M, Kodama T, Sakai J.

"Activation of peroxisome proliferator-activated receptor delta induces fatty acid beta-oxidation in skeletal muscle and attenuates metabolic syndrome"
Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 Dec 23; 100(26): 15924-9.

4. Takayanagi H, Kim S, Koga T, Nishina H, Isshiki M, Yoshida H, Saiura A, Isobe M, Yokochi T, Inoue J, Wagner EF, Mak TW, Kodama T, Taniguchi T.

"Induction and Activation of the Transcription Factor NFATc1 (NFAT2) Integrate RANKL Signaling in Terminal Differentiation of Osteoclasts"
Dev Cell. 2002 Dec;3(6):889-901.

5. Terauchi Y, Kodamam T, et al.

"Increased insulin sensitivity and hypoglycemia in mice lacking the p85a subunit of phosphoinositide 3 kinase"
Nature Genetics, 1999, 21. 230-235

6. Cynshi O, Kawabe Y, Suzuki T, Takashima Y, Kaise H, Nakamura M, Ohba Y, Kato Y, Tamura K, Hayasaka A, Higashida A, Sakaguchi H, Takeya M, Takahashi K, Inoue K, Noguchi N, Niki E and Kodama T.

"Antiatherogenic effects of the antioxidant BO-653 in three different animal model"
Proc. Natl. Acad. Sci USA 1998, 95, 10123-10128

7. Suzuki H, Kurihara Y, Takeya M, Kamada N, Kataoka M, Jishage K, Ueda O, Sakaguchi H, Higashi T, Suzuki T, Takashima Y, Kawabe Y, Cynshi O, Wada Y, Honda M, Kurihara H, Aburatani H, Doi T, Matsumoto A, Azuma S, Noda T, Toyoda Y, Itakura H, Yazaki Y, Horiuchi S, Takahashi K, Kruijt J-K, van Berkel T-J-C, Steinbrecher U-P, Ishibashi S, maeda N, Gordon S & Kodama T.

"Resistance to atherosclerosis and susceptibility to infection in scavenger receptor knockout mice"
Nature, 1997, 386, 292-6

8. Kurihara, Y., Kurihara, H., Suzuki, H., Kodama, T., Maemura, K., Nagai, R., Oda, H., Kuwaki, T., Cao, W-H., Kamata, N., Jishage, K., Ouchi, Y., Azuma, S., Toyoda, Y., Ishikawa, T., Kumada, M., & Yazaki, Y. (1994).

"Disruption of mouse endothelin-1 gene results in lethality and craniofacial anomaly in homozygotes and elevated blood pressure in heterozygotes"
Nature, 368, 703-710

9. Matsumoto, A., Naito, M., Itakura, H., Ikemoto, S., Asaoka, H., Hayakawa, I., Kanamori, H., Aburatani, H., Takaku, F., Suzuki, H. Kobari, Y., Miyai, T., Takahashi, K., Cohen, E.H., Wydro, R., Housman, D.E., & Kodama, T.(1990).

"Human macrophage scavenger receptors: Primary structure, expression, and localization in atherosclerotic lesions"
Proc Natl Acad Sci U S A, 87(23), 9133-9137.

10. Kodama, T., Freeman, M., Rohrer, L., Zabrecky, J., Matsudaira, P., & Krieger, M. (1990).

"Type I macrophage scavenger receptor contains α -helical and collagen-like coiled coils"
Nature, 343(6258), 531-535.

11. Rohrer, L., Freeman, M., Kodama, T., Penman, M., & Krieger, M. (1990).

"Coiled-coil fibrous domains mediate ligand binding by macrophage scavenger receptor type II"
Nature, 343(6258), 570-572.

12. Kodama, T., Reddy, P., Kishimoto, C., & Krieger, M. (1988).

"Purification and characterization of a bovine acetyl low density lipoprotein receptor"
Proc Natl Acad Sci U S A, 85(23), 9238-9242.

13. Okazaki, M., Hara, I., Tanaka, A., Kodama, T., & Yokoyama, S.(1981).

"Decreased serum HDL, cholesterol levels in cirrhosis of the liver"
N Engl J Med, 304, 1608.