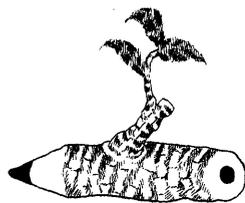


## 宝搜しのお仕事

山岸 幸子

私の仕事は「微生物産物からの創薬スクリーニング」です、と言われても、皆さんにはイメージが浮かばないのでは？ と思います。微生物産物“というのは、カビや細菌などを数々の栄養源とともに培養して作られる物質です。カビや細菌というと、お風呂に生えるカビ、パンやお餅に生えるカビや、風邪などの病気の原因など、よくないイメージがありますが、実は、私たちの生活に

有用な物質を作り出してくれています。チーズ・ヨーグルト・納豆などの発酵食品はカビや細菌によつて作られますし、私の関わっている薬の世界でも、抗生物質・抗がん剤・免疫抑制剤・高脂血症治療剤など、微生物が作る薬がたくさんの人命を救っているのです。そして、微生物の作る薬は、人には思いつかないような、あるいは合成的に作るのが難しいユニークな構造をしています。



このような微生物の持っている可能性に魅せられて、入社以来十数年、微生物産物からの薬の種探しにはまっています。

そう、薬の種探し、これが“創薬スクリーニング”です。スクリーニングとは病気のモデルをつくり、その病気（あるいはその原因）を抑える物質を探すことです。一年間に数万〜数十万検体のサンプルをそのモデルで調べます。微生物の培養サンプルはたくさんさんの物質の混合物であり（ほんとうにドロドロしています）、その中に入っているたった一つの有用な薬になる可能性のある物質を見つけ出す、まさに“宝探し”のような仕事です。

では、どのように宝探しをしていくか、お話ししましょう。

まず最初に、どんな宝を探すか（テーマ）を決めます。どんな病気を標的にするか、どんな作用を持つ物質を探すかは、医療現場のニーズ（こん

な薬がほしいというお医者さんや患者さんの要求）、市場性（採算が取れるか）、他社の開発状況など多面的な分析を行い、決定されます。常に広い視野を持ち、さまざまな情報にアンテナをはって、情報に対する感度をあげることがテーマ探しには重要と考えています。

次に、具体的な宝探しの方法（モデル）を作成します。宝探しの方法にはいろいろな方法があります。古典的な方法としては、カビや細菌が生きるか死ぬかで数多くの抗生物質が、ヒトや動物の細胞を用いて抗がん剤などが発見されてきました。その他にも、組織から病気の原因となる酵素やレセプターを取り出して、それに対する作用を指標に見つけられた薬もあります。遺伝子工学が発展した現在では遺伝子の発現を指標としたモデルも数多く取り入れられています。最初はたくさんサンプルを調べるため、このような小さいスケールの *in vitro*（試験管内）モデルが用いられます。

す。そして、スクリーニングによって選ばれた物質（宝）だけが、E.ViVo病態モデル（薬としての作用が動物レベルでもあるかどうかを調べる試験）へと進めるのです。

モデルができると、やっと宝探し（スクリーニング）が始まります。

以前は、まさに宝探しのごとく、一つ一つのサンプルを私たち人間が検定をしていました。自ら手を動かし実験をし、自分の目で観察し、求める作用を持つ種をコツコツ探していました。例えば、抗生物質のスクリーニングは細菌をうえつけたシャーレに、サンプルをのせて培養し、細菌が増えないとできる抗菌リング（まるく抜ける）ができるかを指標に、目で観察してサンプルを選びだします。また、ある薬が丸い形の細胞を細長く変化させる作用を持つとします。その薬と同じ作用を持つ物質を探すために、その丸い細胞にサンプルを加えて、顕微鏡下で細長く変化するかを観

察してサンプルを選びます。私は、今までこのような細胞を用いた多数のモデルで、宝探しをしてきました。ご存知のとおり、すべての生物は細胞から出来ています。小学校のときにタマネギの表皮の細胞を顕微鏡で見た経験が、皆さんにもおありでしょう。私はその時の新鮮な驚きを今でも覚えていきます。

今では、細胞の顔を見て、細胞のご機嫌とりをしています。毎日細胞を観察していると調子のいいとき、悪いときははっきりわかります。これらの細胞にサンプルを加えると、さらに表情が変わってきます。丸くなったり、足を伸ばしたり、影が薄くなったり……。それを見て、私たちは「これは狙っている薬と同じ作用をもっている」とか、「これは細胞に対するある種の毒物だ」とか、「これはこの前見つけた物質と同じだ」とか判断します。さきほど書きましたが、微生物の培養サンプルはたくさん物質の混合物であり、

サンプルの示す性質は一つの物質によるものではありません。顕微鏡で見る世界にはこのように複雑な情報が盛り込まれています。そして、これらの人の目で見える情報や経験が、宝捜しの決め手となります。

そんな、宝捜しの世界にも、大きな変化が訪れています。最近ではロボットが人の代わりにスクリーニングをする時代になってきました。全自動のスクリーニングロボットなどが開発され、昼夜を問わず、たくさんのサンプルを検定できるようになりました。その速さと正確さには目を見張るものがあります。得られる結果は一つの指標で、一つの数字として出てきます。その一つの数字も複雑な現象の一面を表しているのですが、パソコンで画像処理をしていると実感するように、目で見える情報の方がはるかに情報の量が多いのは明らかです。今後、私たちはロボットの能力をうまく引き出し省力化しながら、人が得意な観察力

にますます磨きをかけて、効率的に宝捜しをしていきたいと思っています。

しかしながら、見つけられた宝（薬の種）が本当の薬になるためには、まだまだ高いハードルが待っています。薬になるために必要な薬効、安全性、代謝安定性などの多くの試験を経て、はじめて患者さんに使われようになります。私たちが見つけた宝が本当の薬になる確立はとても低く、時間も十年近くかかる、非常に気の長い、難しい仕事です。しかし、「自分の発見した薬で病気を治す」という大きな夢に向かって、多くの仲間たちと頑張っています。

このように、宝（薬の種）を探す仕事には、テーマ探しに必要な大きな視野と、自らの目を使った鋭い観察力が必要です。二十世紀もあわずか。今日も顕微鏡でミクロの世界を眺めながら、「世紀の大発見」という大きな夢を見ている私です。