

情報技術 (IT) シリーズ

ソフトウェア工学から見た生命科学と遺伝子治療

Life Science and Gene Therapy Depicting by Software Engineering

石井 一夫

Ishii Kazuo

21世紀に入り、ヒトゲノム解析の成果を臨床医療に応用しようというトランスレーショナルリサーチがさかんになってきた。このゲノムサイエンスは、まさに情報科学の技術を集積した研究領域である。このような情報科学のバイオテクノロジーへの応用が進むにつれ、生命とコンピュータの類似性が、はっきりしてきた。本稿では、このような観点から、トランスレーショナルリサーチの一例として、遺伝子治療について解説を試みたい。

According to similarity of biology and computer science, the mechanism of biology and gene therapy will be depicted by the words of computer science.

キーワード：ヒトゲノム解析，トランスレーショナルリサーチ，オープンソース，遺伝子治療

1 はじめに

(1) ヒトゲノム解析後の生物の網羅的解析

21世紀に入り、ヒトゲノム解析が終了し、生命科学は新しいラウンドに入った。人類は、ヒトゲノムという生命の青写真を入手したのである。そして、その成果に基づいた新しい技術が次々と生まれてきた。たとえば、DNAマイクロアレイ（遺伝子を網羅的に解析するデバイス）やプロテオミクス（たんぱく質を網羅的に解析する手法）など、何万種類もの生体成分の網羅的な解析が行われるようになった。

(2) バイオインフォマティクスの興隆

これらの大量のデータを解析するためにデータマイニングが用いられる。データマイニングとは、データベースや大量のデータから知識を導き出すために、多変量解析などの高度な統計手法を用いることをいう。また、データマイニングにより得られた大量の情報を解釈する手法として、システムバイオロジー（Systems Biology）という新しい生物学が生まれてきた。これは、生命をシステムとしてとらえ網羅的な解析結果に解釈を与えようという手法である。中でも、コンピュータサイエンスでいうところのオブジェクト指向を取り入れた生命現象の記述言語SBML（Systems Biology Markup Language）は、生命に対するとらえかた、考え方に革新をもたら

すほど画期的なものだった。

また、核酸やたんぱく質などのデータベース、各種疾患のデータベースなども整備され、情報科学的手法を用いた生物学であるバイオインフォマティクス（生物情報科学）の研究が盛んになった。

(3) Information Based Medicine

このような情報に基づいた医療をInformation Based Medicineなどと呼ぶこともある（図1）。これは、頭文字で略するとIBMである。もともとは、IT企業のIBM社がヘルスケア事業に乗り出すときに、Evidence Based Medicine（実証に基づいた医療）という言葉をもじって作ったスローガンである。まさに、ゲノムレベルのスケールの大量の臨床データを格納したデータベースを駆使した新時代の臨床医療には、ふさわしい言葉である。

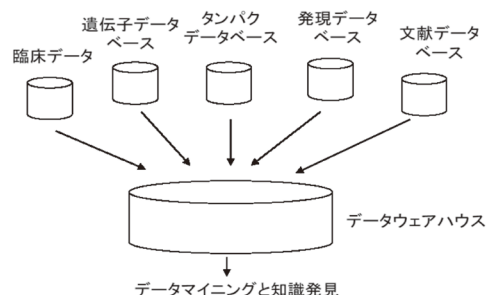


図1 Information Based Medicine

2 生命とコンピュータの類似性

筆者は、このようなゲノム解析研究の流れの中

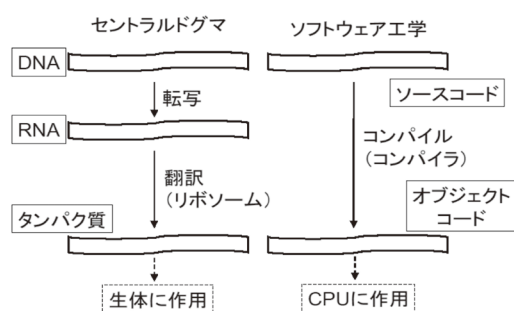


図2 セントラルドグマとソフトウェア工学における情報の流れで、UNIXライクなOSであるLinuxに出会った。そして、C、C⁺⁺、Javaなどのプログラミング言語を学び、Perl、Python、RubyそれにLispなどのスクリプト言語を学ぶことになった。そして、オープンソースの世界を知るにつけ、ソフトウェア工学は、生命科学ときわめて類似性が高いということに気がついた。(図2)

(1) セントラルドグマ

ここで、生物学のおさらいをしておく。生物には、セントラルドグマというものがある。① DNAからRNAへの遺伝情報の転写、② RNAからたんぱく質への遺伝情報の翻訳という遺伝情報の流れである。そして、遺伝情報の転写は細胞の核の中で、RNAからたんぱく質への遺伝情報の翻訳はリボソームで起こる。

(2) 情報科学でのセントラルドグマ

一方、コンピュータサイエンスの世界にもセントラルドグマに相当するものがある。プログラム言語という機械語と、高水準言語の関係である。コンピュータのCPUに直接与えられる命令は、0と1の羅列の機械語により表現される。通常、人間が機械語を直接読み取るのは困難であるため、プログラムは、人間が普段読み書きする言語に近い高水準言語という言語で書かれる。たとえば、CやC⁺⁺、Fortranといったものがある。この高水準言語から、コンピュータが直接読み取れる機械語で書かれたオブジェクトコードに、バッチ処理で一度に翻訳してしまうソフトがコンパイラで、この翻訳作業をコンパイルという。たとえば、C言語のコンパイラとしてはGCCという名前のソフトが用いられる。コンパイラ以外に、高水準言語を随時機械語に翻訳して実行するタイプのプログラミング言語のことをインタプリタ言語

といい、Perl、Ruby、Pythonなどがある。

コンパイラが入力として受け取るプログラムをソースコードと呼び、出力となる翻訳後のプログラムをオブジェクトコードと呼ぶ。またソースコードがテキスト形式であるのに対し、オブジェクトコードは0と1の2進数で表現されるためバイナリーコードと呼ぶ場合もある。最近はやりのオープンソースとは、このソースコードを自由に閲覧、改変、再配布が可能なソフトウェアのことである。

(3) ソフトウェア工学から見たセントラルドグマ

ここで、生物を構成する細胞の核酸（DNAやRNA）に相当するのが、コンピュータではソースコードである。また、細胞でのたんぱく質は、コンピュータでのバイナリーコードないしはオブジェクトコードに相当する。また、コンピュータでいうコンパイラは、細胞でいうリボソームに相当すると考える。

このように考えると、細胞とソフトウェアというものは、とてもよく似ていることがわかる。たとえば、生物のウイルスは、生体内のセントラルドグマの機構をうまく利用し、乗っ取ることで、自分自身を増やすことができる。一方、コンピュータウイルスはソースコード内部で自分自身を複製するしくみ（命令）を持っていて、コンピュータ内で自己増殖する。このように、コンピュータウイルスは、ウイルスとはまったく異なるバーチャルな世界でのプログラムであるが、その挙動は、ウイルスと非常によく似ている。

3 遺伝子治療と遺伝子ハッキング

3.1 ソフトウェア工学から見た遺伝子治療

ここで、生物とコンピュータの類似性から考えると理解しやすい技術の例として遺伝子治療がある。遺伝子治療は、本来、遺伝子の欠損した病気の治療に、欠落した遺伝子を補うために利用されるようになったものである。1990年、世界で最初にアメリカでADA欠損症（アデノシンデミンナーゼ欠損症）の患者の治療に実施された。以来、15年以上もの歴史がある。近年、2006年のノーベル医学生理学賞の受賞対象になったRNA

干渉現象を利用した siRNA など、生物活性機能をもつ核酸を構成成分とする核酸医薬の遺伝子治療への応用が広がっている。このため、遺伝病だけでなく、癌や、エイズなどの難治性の感染症などへの応用が広がりつつある。

遺伝子治療は、ソフトウェア工学によるソフトウェアパッケージのインストールと対比して考えるとわかりやすい(図2)。① 遺伝子治療は、ソースコードによるインストールに相当する。一方、② たんぱく質製剤や抗体製剤による治療は、オブジェクトコードによるインストールに相当する。

つまり、遺伝子治療は、遺伝子の形で投与し、それが細胞内のたんぱく質合成システムにより、タンパク質に「翻訳」され、その翻訳産物が生体と相互作用することにより治療が行われる。同様にソースコードからのインストールは、ソースコードがコンパイラにより、長い時間をかけてオブジェクトコードに翻訳された後、それが CPU と相互作用する。

タンパク質製剤や抗体製剤は、遺伝子の「翻訳」を介さず、直接、生体と相互作用する。同様に、オブジェクトコードによるインストールは、コンパイルを経ず、直接 CPU と相互作用する。

当然、オブジェクトコードやソースコードによるインストールの抱える種々の問題は、遺伝子治療や抗体製剤にも引きずっている。たとえば、遺伝子治療の場合、薬効の即効性に欠けるが、遺伝子の運搬体であるベクターの修飾により、安定性や持続性、標的指向性を付与できる。一方、たんぱく質製剤や抗体製剤の場合は、即効性で強い治療効

果を期待できる半面、効果の制御が困難である。

北海道大学の原島らは、このようなベクターの修飾による多機能の遺伝子導入システムの構築を行い、これをプログラムドパッケージングと呼ぶことを提唱している。(図3)

このように、遺伝子治療では、ウイルスを模倣した遺伝子導入システムの構築を行うが、コンピュータウイルスや、ソフトウェアパッケージの設計思想を流用することにより、より効率的な分子設計が可能となると考える。コンピュータの玄人の世界では、ソフトウェアに精通し、それを自在に改良する人のことをハッカーと称し、ハッカーによる高度なプログラミングをハッキングと呼ぶ。一方で、このように、遺伝子やその運搬体ベクターの修飾による遺伝子治療システムの構築は、まさに遺伝子ハッキングともいえるべきものである。以下、遺伝子治療と遺伝子ハッキングについて解説する。

3.2 遺伝子治療に使われるベクター

遺伝子治療では、治療効果の効率化のためには、リンパ球や肝臓などの特定の臓器に、DNA や RNA 断片を安定に到達させ、細胞内において効率的に発現させる方法(遺伝子デリバリーあるいはドラッグデリバリーシステム)の開発がキーとなる。

(1) ウイルスを利用したベクターの特徴とその限界

遺伝子治療で用いられるベクターには、ウイルスを利用する方法とウイルスを用いない方法がある(表1)。ウイルスを利用する方法はウイルスの遺伝子から有害な遺伝子を取り除き、代わりに病気の治療のために導入したい遺伝子を組み込んだベクターを構築する。しかし、ウイルスによる遺伝子導

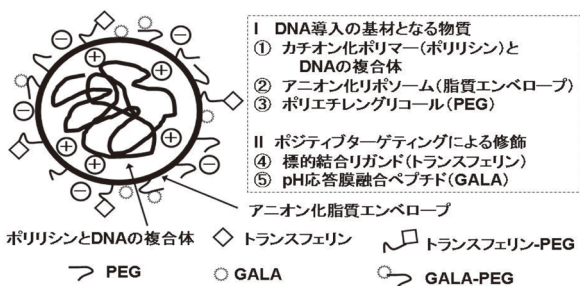


図3 プログラムドパッケージングの概念により設計された遺伝子治療用ベクターの例
プログラムドパッケージングは、① 遺伝子導入に必要な素子の組み合わせによるプログラミング、② 各素子の3次元構造設計、③ 各素子のアセンブリー(パッケージング)からなる概念。詳細は3.2項に解説した。

表1 遺伝子治療に用いる運搬体(ベクター)

I. ウイルスを利用したもの
アデノウイルスベクター
アデノ随伴ウイルスベクター
レトロウイルスベクター
レンチウイルスベクター
II. ウイルスを用いないもの
naked DNA, RNA (DNA, RNA そのもの)
カチオン性リポソーム
カチオン性ポリマー
ポリ-L-リシン, ポリエチレンジミン
ポリアミドアミンデンドリマー
生体高分子
多糖(ブルラン, キチン, キトサン)
タンパク質(アテロコラーゲン, ゼラチンハイドロゲル)
生分解性合成高分子
ポリ乳酸, ポリ乳酸-グリコール酸(PLGA)

入法は、1999年ペンシルバニア大学のアデノウイルスベクターで肝動脈投与後の死亡例や、2002年フランスの遺伝子治療で白血病の発症例など安全性への懸念が出てきた。このため安全性の高い非ウイルス性ベクターへの期待が高まっている。

(2) 非ウイルス性ベクターへの期待とその多様性

ウイルスを用いないベクターの例としては、① リポソーム（二重膜構造を持つ脂質の構造体）に遺伝子を結合させた複合体を投与し、細胞の貪食作用を利用して導入する場合が多い。特に、正電荷を持つカチオン化脂質で作られたカチオン化リポソームは、負の電荷を持つDNAと静電的相互作用による複合体を作り、*in vitro*（試験管内）培養系での遺伝子導入の運搬体として汎用される。

② カチオン性のポリマーもベクターとして用いられる。ポリ-L-リシンやポリエチレンイミン、ポリアミドアミンデンドリマーとDNAの複合体は、DNAを安定して供給できる。生体高分子の多糖、タンパク質、生分解性高分子なども遺伝子導入のベクターとして検討され、よい成績をあげている。

③ 担体（ベクター）を用いない単独のDNAを骨格筋や皮下などへの直接注入による遺伝子発現により臨床応用が行われた例もある。

非ウイルス性ベクターでは、導入効率の低さが問題となるが、遺伝子導入効率を上げるため、しばしば超音波や電気・磁気刺激、温度刺激が利用される。

3.3 ベクターの修飾とターゲティング

(1) ターゲティングによるベクターの修飾

導入遺伝子の標的部位への到達の効率化のため、遺伝子導入ベクターの標的指向性の付与（ターゲティング）は、重要な機能修飾である。ターゲティングには、① 生体の異物処理機構や解剖学的生理学的特性など生体が本来的に持っている機能をそのまま利用する受動的ターゲティング（passive targeting）と、② より積極的に抗原抗体反応や標的細胞が持つ受容体とそれに結合する物質（リガンド）との相互作用を利用して標的

指向化を図る能動的ターゲティング（positive targeting）がある。

(2) 機能性ペプチドによるベクターの修飾

その他、以下のような機能を持つペプチド（機能性ペプチド）によりベクターを修飾することで、遺伝子導入、発現効率の改善に効果を上げている。

① 酸性条件下でリン脂質破壊能を有するアニオン性両親媒性ペプチド（インフルエンザウイルスの膜タンパク質ヘマグルチニンHA2のアミノ末端部分やGALA、ポリ-L-ヒスチジンなど）

② 細胞膜透過性を有する塩基性ペプチド（HIV-1由来のTatペプチド、ペネトラチン、ポリアルギニンなど細胞膜透過性を有する塩基性ペプチド）

③ 核内のタンパクが持つ核移行シグナル

4 おわりに

このように、ゲノム解析の成果とバイオインフォマティクスによる生物の理解により、ソフトウェア工学と生物の類似性が、ますます明らかになっており、遺伝子治療の分野では、ソフトウェア工学に基づいた生物の分子設計も行われつつある。今後、バイオテクノロジーで、プログラミングの知識は、ますます重要になると考える。

<参考文献>

- 1) 石井一夫：図解よくわかるデータマイニング，日刊工業新聞社，2004
- 2) 田畑泰彦：ドラッグデリバリーシステム DDS 技術の新たな展開とその活用法—生物医学研究・先進医療のための最先端テクノロジー，遺伝子医学別冊，メディカルドゥ，2003
- 3) 原島秀吉，田畑泰彦：ウイルスを用いない遺伝子導入法の材料，技術，方法論の新たな展開—先端生物医学研究・医療のための遺伝子導入テクノロジー，遺伝子医学 MOOK 5号，メディカルドゥ，2006
- 4) 佐藤竜一：Inside Linux Software オープンソースソフトウェアのからくりとしくみ，翔泳社，2007

石井 一夫（いしい かずお）
技術士（生物工学部門）

東京理科大学 DDS 研究センター
博士（医学）

