蟻と象の争い？

David versus Goliath

Nature Vol.432 (546-548)/2 December 2004

研究資金の配分先が、1人のリーダーが率いる小規模な研究室から、高額な装置を使用する大人数のチーム研究へと移っている。こうした「ビッグ・バイオロジー」の高まりに行き過ぎはないだろうか。Erika Check が報告する。

ジェームズ・ワトソンとフランシス・クリックは、現代のチームサイエンスの理想的なモデルとして引き合いに出されることが多い。ワトソンは動物学者から遺伝学者に転じた研究者であり、クリックは物理学から生物学へ越境した経歴をもつ。1950年代の初頭に2人は、生命の基本分子すなわちDNA構造の解明に取り組むべく、英国・ケンブリッジにある研究所にこもることにした。そして研究所から再び出てきたとき、2人は、旧来の生物学を情報ベースの科学へと変化させる発見を手にしていた。これこそが今日のシステム生物学の萌芽にほかならない。

そして今、世界中の資金提供機関は、ワトソンとクリックを勝利に導いた状況を再現しようとしている。多額の資金、高額な装置を学際的な研究施設に投じ、生物学者と化学者、物理学者、数学者などを一同に集める。そこで新たな相互作用が生まれ、生物学の諸問題に新しい糸口がでてくることを期待してのことだ。資金提供機関はまた、通常の研究プロジェクト以外に、技術や研究ツールの開発に資金を多く投入

し、巨大で貴重な情報バンクの構築を考えている。

科学界の指導者たちは、専門化した個人研究者が単独で取り組むには難しいような研究についても、共同研究で結果を出すことができる、という見解で一致している。しかし、歯車のひとつひとつではなく、歯車の間の相互作用に注目するシステム生物学という革命が、発見に基づくという科学の基礎を弱体化させてしまうのではないかといった危惧もある。技術開発に使われる資金は、複雑な問題をじっくりと考える研究者の養成に使った方が生きるのではないか、というわけだ。また大型プロジェクトでは、官僚制度の狭間で資金が無駄に使われたり、特定の疾患に焦点が当てられることで創造性が薄められたりすることがないだろうかや疑問視されることもある。こうした不安に何らかの根拠はあるのだろうか。それとも現在進行中の改革は、生物学を石器時代から引っ張りだすようなものなのだろうか。

以上のような議論は特に米国で加熱している。米国では近年、生物学研究

に対する連邦資金が倍増するとともに、研究助成金申請の通率が下がってきた。この事実つまり、大型プロジェクト重視の傾向を意味するものだ（上記チャート参照）。同様の懸念はヨーロッパからも聞こえてくる。ただし、ヨーロッパでは資金源が多岐にわたるので、こうした傾向はそれほど劇的ではなく、むしろ逆だと言えるかもしれない。一方、中国では、国内外の指導的研究者たちが、大規模研究重視の政策を厳しく批判している。今日の国の姿勢は、あたかも中国国内における巨大ダム建設と変わらないというのだ。

米国では、世界最大の生物医学研究費提供機関である国立衛生研究所 (NIH) が、Elias Zerhouni 所長のもと、改革

のさなかにある。Zerhouni が舵取りを引き受けた 2002 年は、まさに NIH が 5 年越しの予算倍増計画を完了する年だった。NIH は研究成果を治療法に結びつける仕事をする必要があると Zerhouni は宣言した。「生物医学研究はいま、新戦略を必要とする重要な転換期にあります」と、2002 年 4 月に行われた指名承認公聴会で述べている。

大きいことはいいことだ

NIH の予算倍増計画が完了した現在、従来の個人主導の研究活動と比べて、大規模に行う科学研究の方が大きな利益をもたらすことを示す証拠がいくつか現れている。注目すべき指標の 1 つに、助成金申請が通った割合を示す「成功率」がある。全体予算が潤沢でなければ、成功率は下がり、個人研究者は経済的苦境にたたされ頭を抱えることになる。しかし、研究プロジェクト助成金の成功率は、予算倍増の開始時期から全体的に低下してきているのだ。NIH のデータによれば、1998 年には 31% だった成功率が、2005 年には 27% になると予測されている。また、自らの研究室を開く新規研究者の助成金獲得成功率も 1998 年の 24.9% から、2000 年の 25.9% をピークに 2003 年には 24.1% へと若干低下する傾向にある。

総予算が増えているにもかかわらず助成金獲得の成功率が低下している理由は何か。答えの 1 つは、資金の多くが、研究施設に拠出されているという点にある。そこでの研究には、あらかじめ指定された問題に取り組むことに同意した研究者集団がかかわる。2005 年の終わりまでに、研究施設を対象とした支出は、1998 年と比べて 31% 増が見込まれている。これに対して、個人の研究プロジェクトへの助成金割り

当ては 98 年の 97% となる。

こうした状況は、一部の研究者、特に自前の研究室を設立するため、個人プロジェクト向け助成金に頼る研究者たちを悩ませている。「大いに不安です」と語るのは、ウイルス学・免疫学の研究者で、昨年 7 月に最初の研究室をエモリー大学（ジョージア州アト

ランタ）に開いた Arash Grakoui だ。「独立したばかりの研究者にとっては、むしろ歓迎しかねる傾向です」。また Grakoui は、1 人の研究者が全てを独力で準備する時代は終わりを迎え、一部の問題の解決には大規模チームを対象とした助成金が必要だとも認識している。しかしその一方で、「R01」と呼ばれる新規研究者向けの助成金も不可欠だという。この助成金のおかげで、若手研究者たちは自分たちの存在意義を主張できる。「R01 助成金 が得られれば、活力にあふれた若くて優秀な研究者が、状況を新鮮な視点から眺めるのに役立ちます」と Grakoui は語っている。

Zerhouni は、NIH が個人研究者を見捨てているということはないと強調する。そして、注目すべき重要な傾向として、全体的に下がりつつあるといっても、研究者 1 人あたりでみると、助成金獲得の成功率は 1996 年の 30.5% から 2003 年には 34% に上昇している点を挙げている。この事実も、助成金を申請したなかで、より多くの研究者が最終的には資金を得ていることを意味する。「NIH の意図するところは、資金配分のバランスを保つことであり、個人的には、NIH 主導の研究や大規模科学へと向か

クリックとワトソン（上）の学際的アプローチは、ウェルカムトラスト・サンガー研究所（右ページ）などの「ビッグ・パイオロジー」を担う施設の設立を促した。NIH 予算の総額が増えている一方で、個々のプロジェクトへの資金提供成功率が低下していること（21 ページのグラフ）が、この傾向を示している。

う大きな変化が起きているとは思いません」と Zerhouni は語る。

あらゆる側面を評価

しかし、根本的な動きを心配する生物学者もいる。より多くの基礎科学を臨床へと移そうという自らのビジョンの一環として Zerhouni は、技術、チームサイエンス、そして臨床研究の 3 点に的を絞ったプロジェクトへ資金を重点的に提供する「ロードマップ」と呼ばれるプランを 1 年前に導入した。これは NIH 総予算のわずか 1% を占めるに過ぎないが、資金投入時の優先順位を決めるにあたって別の変化を呼び起こしているようだ。

例えば 2004 年 8 月に NIH は、「学際的研究」、「トランスレーショナルリサーチ」、「臨床研究」の 3 つのプロジェクトを優先するようにピアレビュー基準を改めた。これまで「研究の意義」という項目で臨床研究に言及されることはなかったが、審査担当者は今、申請を受理した結果として「科学的知見または実地臨床」が進んでゆくかどうか考慮することを求められている。また 10 月には、国立精神衛生研究所（NIMH）が活動の重点を基礎研究から、特定の疾患を標的としたプロジェクトへと移す計画をまとめた。

Zerhouni は、「ロードマップ」が NIH に根本的な変化を引き起こしつつあることは認めている。しかし、こうした変化は長く待ち望まれてきたことだと指摘する。「自分たちの問題解決能力に見あう範囲で、生物学上の複雑な問題に取り組む必要があります。そして基礎研究から臨床に至る問題にも対峙する必要があります」と Zerhouni は語る。

このように主張するのは彼だけではない。ヨーロッパでは、ドイツ生物工学研究センター（ブラウンシュウィク）の研究部門の責任者を務める遺伝学者 Rudi Balling を始めとする指導的立場の研究者が、さらに多くの「ビッグ・サイエンス」プロジェクトを求めて働きかけを行っている。「学際的な研究を避けて通ることはできません」と Balling は語る。「巨額の投資を共有できるネットワークの構築が求められているのです」

しかしその実現は、ヨーロッパでは難しい。1つの機関が全ての研究費を管理する米国とは違うからだ。ヨーロッパ委員会、研究理事会の科学担当官 Jacques Remacle は、ヨーロッパでは生物学への研究資金はさまざまな機関から拠出されているが、諸機関が共同で大型プロジェクトを組み、米国と互に協力することが必要だと語る。「大きな主導権を発揮できるのは、英国やドイツなどの一部の国に限られます」

ヨーロッパでは「ビッグ・バイオロジー」から遠ざかる傾向にあると感じている者たちもいる。例えば、2001年に設立された国立ゲノム研究ネットワークへのドイツ連邦資金の拠出は、最初の3年間に1億8,000万ユーロ（2億3,700万ドル）であったものが、続く3年間は1億3,500万ユーロに減額されると推定されている。マックス・プランク分子遺伝学研究所（ベルリン）の Hans Lehrach は減額に渋い顔だ。

「大規模プロジェクトに対する投資は後ろ向きになっており、資金の大半は従来型の研究へと戻りつつあります」

一方、中国では逆の問題が生じている。2003年に温家宝首相は「中長期国家科学技術計画」と呼ばれる、今後15～20年を見据えた戦略を策定した。このプランでは、数億～数十億ドルの「メガプロジェクト」に対する資金供与が謳われている。

しかし世界に散らばる中国人研究者たちは、これは研究費の最適な使い方ではないと警告している。中国では科学は未だ政治と不可分であり、研究費が不適切なプロジェクトに浪費される恐れがあると彼らは強く主張している。そして政府に対して、まずは小規模な研究に投資を行い、その後に巨大なトップダウン型プロジェクトに取り組むことで、自国の科学領域の人材と資源を蓄積していくことを求めている。

「ビッグプロジェクトを十分な数の優秀な研究者なしに進めても、資源の無駄に終わることは目に見えています」と、上海生物科学研究所・神経科学研究所の所長を務める Mu-ming Poo は最近のネイチャー誌で述べている (*Nature* **432**, (Suppl.), A18-A23; 2004)。

交錯の機会を求めて

ビッグ・バイオロジー重視の傾向が世界中で強くなっている理由の1つには、ヒトゲノムプロジェクトの成功が挙げられる。この計画では、英国のウェルカムトラスト・サンガー研究所や横浜の理化学研究所ゲノム科学総合研究センターのような、大規模な配列決定施設の設立が世界各地で相次いだ。また同時に生物学では、専門家集団によるチームアプローチを必要とする、細胞シグナルの複雑なネットワーク解明に関する取り組みが増えてきた。いくつかの大規模研究施設がこうした目的で設立されており、例えば民間の寄付でスタンフォード大学（カリフォルニア州）に設立された1億5,000万ドルのジェームズ H. クラークセンターがその好例である。

しかし少なくとも米国では、こうした動きには研究上の必要性和同時に政治的側面も絡んでいる。NIH 予算を倍増させようという考えは、大学、研究者、研究所、患者支援団体の連合体から幅広く支持された。こうしたグループは、予算増額を求めて1990年代の初頭から中頃にかけて熱心なロビー活動を繰り広げた。そしてゲノムプロジェクト

一丸となって難問に挑む：スタンフォード大学のジェームズ H. クラークセンターは、生物学の難問に挑む新しい学際的な研究所である。

は、科学が新たな方向に進みつつあり、米国の科学が世界で主導的地位を保つために NIH の拡大が必要なのだと言議員たちを説得するための追い風となった。

「R01 に象徴される小規模科学の道にそのままとどまる選択をしていたなら、予算規模が 130 億～140 億ドルを超える組織になることはなかったでしょう」と、ワシントン DC で生物医学研究分野のロビー活動を行い、今回の予算倍増に大きな役割を果たした April Burke は語る。「変わりつつある状況にあったからこそ、政策立案者たちも『わかった、あなたたちのやっていることに投資しよう』と口にしたのです」

一丸となって

多くの基礎生物学研究者は、チームサイエンスを重視する流れを支持しており、研究者が医学についてこれまで以上に深く考えるべきであることに異存はない。ノーベル賞受賞者でスタンフォード大学の生化学者である Paul Berg もその 1 人だ。Berg によれば、20 年前に大学院生が医学に関心を寄せることはなかった。「ところが最近では、基礎科学領域を専攻する大学院生たちの姿を臨床セミナーの場で見かけるようになりました。自分たちの日々の研究が何かの疾患に応用されることが頭のなかに浮かんでいるでしょう」。Berg は、臨床研究を過度に重視する姿勢は NIH にとって良くないという考えに賛成だが、しかしまだそのような状況に陥っているわけではないと考えている。

チーム精神が強くなりつつある兆しは増えている。若手の科学者たちは皆、自らのキャリアを踏み出すにあたって個人としてのサポートを受けることを望む一方で、高額な装置を利用するために、また流れてくる資金の恩恵にあずかるために、チームを組むことの必要性を十分承知している。

「ベストの投資戦略ということを考えなくてはなりません。対象をある程度分散し、また R01 だけではなく他のグラントの申請も行うべきでしょう」と、2005 年 1 月に自身にとって最初の研究室をウイスター研究所（ペンシルベニア州フィラデルフィア）に開く予定の免疫学者 John Wherry は語る。R01 助成金を得るためには、より高いメリットスコア（審査委員会が助成金申請書に割り当てる数値）が必要になってきている一方で、施設にとっての必要条件はそれほど変わっていないと Wherry はみている。「複数の、そして少しでも大きな案件にかかわることができれば、経験の少ない研究者でもすぐに良い機会に恵まれるでしょう」と Wherry は語る。

こうした動きを好ましいとみなす研究者は多いが、本当の問題はこれからにあるのかもしれない。予算倍増を終えた NIH には、さまざまな種類のプロジェクトに支出できる資金が十分にある。また、生物兵器防衛研究に対する 17 億ドルの速やかな注人も NIH が使える予算を膨らませた。ただし今後も状況が明るいとは限らない。対生物テロ研究への配分は支給済みであり、2 桁の伸び率が続いていた予算も、2004 年度の伸びはわずか 2.8% に留まり、2005 年には 2% 程度になると予測されている。

巨額の赤字財政と、自国の安全保障および防衛手段以外における全ての支出を抑える姿勢から考えると、こうした傾向は当面続くことになる。そしてこの状況は、一部の科学推進派を悩ませている。彼らは、大規模研究施設に支給を約束済みの資金を取り消すよりも、新規研究者向けの助成金をカットしていくほうが簡単なことを承知している。「確かに不安です」と、オクラホマ医学研究財団の免疫学者で、ベセスダ（メリーランド州）に本部をおく米

おいてけぼり：Arash Grakoui は、個人研究者向けのプロジェクトが、ビッグ・バイオロジーによって脇に追いやられるのではないかと懸念している。

国生物医学研究学会共同体 FASEB の理事長を務める Paul Kincade は語る。

こうした全ての変化が、ワトソンとクリックの後に続きたいと考える研究者たちにとって何を意味するかという問いに答えることは難しい。チームアプローチは、基礎研究者たちの研究を前進させることが見込まれるが、科学者には生物学の新しいアイデアを追い求める自由も必要だ。たとえそれらが、直ちに患者の生命に望ましい影響をもたらすかはっきりしない状況であってもだ。金庫の中味に比較的ゆとりがあるので NIH は世界中からうらやまれる立場にある。潤沢な資金で大規模、小規模いずれの生物学研究もまかなえる。ただし、仮に米国の科学関連支出が落ち込めば NIH は苦しい判断を迫られることになるだろう。「状況が厳しくなれば、またそうになっていくことが予測されれば、我々は個々の研究者主導の科学を守る必要があります」と Kincade は語っている。 ■

Erika Check は、ネイチャーの生物医学部門担当記者（ワシントン）。追加取材は Federica Castellani による。