

発見のワクワクを 味わうために

久保 亮治

先日、約5年がかりのプロジェクトがようやく論文になった。Mibelli型や古典型、局面型と呼ばれる汗孔角化症の原因となる新しい遺伝学的変化を捕まえた報告である (Saito S, et al : Am J Hum Genet 111 : 896, 2024)。このプロジェクトではいくつかのカギとなる発見があり、それぞれをみつけたときには、それはもう、とてもワクワクしたものである。データを眺めて仮説を考えて、それを確かめる。それがサイエンスの醍醐味である。もっとも9割以上(9割9分以上かもしれない)の仮説はハズレで、何度も繰り返しガッカリを味わうのだが、それゆえ当たったときの喜びはとても大きい。

今回でいうと、汗孔角化症の皮疹を生検して、病変部の表皮のゲノムを調べているうちに、8番染色体の短腕におかしな染色体異常のあるサンプルがいくつかあることに気づいたのが最初だった。しかしそれは1人の患者さんだけだった(1人の患者さんから複数箇所を生検したものだった)のと、非常にフクザツな染色体異常だったので1年ほど放置していたのだが、ある日別の患者さんのサンプルを解析していると、また8番染色体の短腕におかしな染色体異常が出てきた。「あれ? これ前にもあったよね!」となって、汗孔角化症の新しい病原性遺伝子が8番染色体短腕に存在することに気づいた次第である。神経衰弱のカードをめくって、同じカードが出てきたときのような感覚であった。

その後、いくつものサンプルで8番染色体短腕の小さな欠損がみつかった。1つ1つの欠損範囲は微妙に異なっているのだが、それらを重ね合わせて行くと、ある限られた範囲がすべての欠損で共通しており、その限られた範囲にある数個の遺伝子の中に、なんとメバロン酸経路の酵素をコードする遺伝子があったのである(注: これまでに知られている汗孔角化症の病原性遺伝子は1つを除きすべてメバロン酸経路の酵素をコードしている)。「きっとこれがアタリだ!!」となり、それまでに蓄積していた、既知の病原性遺伝子に変化がみつからないサンプルを調べていったところ、ほぼすべてのサンプルがこの新しい病原性遺伝子=FDFT1に関連する汗孔角化症であった。

ここで、もう1つの不可思議があった。各皮疹がそれぞれ固有にもつ体細胞変異が*FDFT1*にみつかるのだが、先天性の変化が何もみつからないのである。悩みに悩んだ結果「これはもしかして後天性のエピゲノムの変化が*FDFT1*におこっているのでは？」という仮説に至り、エピゲノム変化を網羅的に調べることができるEPICアレイという解析を行ってみた。すると見事に*FDFT1*特異的なエピゲノム異常をみつけることができた。これはまさに「ビンゴ!!」と叫びたくなるような発見であった。予想した仮説が当たったときのワクワク感こそが、研究を続けるモチベーションだと思う次第である。

このワクワク感は、診断困難例で皮疹をみて頭をひねってあれこれと予測し、病理でその予想通りの所見が出てきたときのワクワク感と似ている。そう考えたときに不安なことが1つある。AIである。現在のAIの急激な進歩をみていると、近い将来、whole body scannerに入ってもらってAIに考えてもらえば、診断が出てくる時代が来ってしまうように思う。このとき、われわれは診断のワクワク感をAIに奪われてしまうのではないだろうか？

これとまったく同じ不安を研究についても感じてしまっている。とくにドライ実験ではAIが仮説を提示する時代は目の前まで来ていると思う。上述した発見の過程をたどり直してみると、染色体異常を示すデータをAIにみせていれば、候補遺伝子を当てることはおそらくそれほどむずかしい課題ではない。そして、エピゲノム異常が隠れている可能性を指摘することも、おそらくそれほどむずかしくはないのである。そのときにわれわれは、AIが指摘した可能性をせつせと働いて確かめる、まるで頭をもたない働きアリのようになってしまわないだろうか？ それでもそこに発見のワクワク感が残っているのだろうか？ ワクワクの残滓がわずかにフィルターにこびりついて残っているのを寂しく味わうだけの存在になってしまわないのだろうか。そんな漠然とした不安を感じてしまう今日ごろなのである。

きっとAIが見出した答えの向こう側に、人間にしか解けない疑問があるはず、と思いつつ、もしかするとそんなものは幻想に過ぎない時代になるのかもしれない。きっと杞憂に過ぎないと思うのだが、好奇心を奪われたときに、人はどうなるのだろうか？