この20年の科学、 その偉大なる発展を振り返る

Part 2—生物科学分野

水谷 治央

「21世紀は生物学の時代」といわれて久しいが、この20年間はゲノム科学を中心に、まさにその序盤戦ともいべき数々の偉大な発見があった。Part 2では、遺伝子・進化・免疫・脳・薬学・医学など生物科学分野の発展を、生理学者として知の統合化をめざしている、水谷治央氏が概観する。

ネイチャー・ジャパンが誕生した20年前の1987年、日本の生物学界は空前の吉報に歓喜の声をあげた。「利根川進博士、ノーベル医学・生理学賞単独受賞!」の知らせである(図1)。受賞理由は、「抗体の多様性を生み出す遺伝学的原理の発見」であった。ほぼ無限とも思われる外敵(抗原)たちと、有限個の抗体遺伝子が戦う巧みな生体メカニズムを解明し、世界の賞賛を浴びたのである。現時点においても、ノーベル医学・生理学賞の日本人受賞者は彼しかいない。しかし、これまでの20年間の生命科学の歩みの中で、日本人研究者達は、その発展に計り知れない貢献を果たしている。本稿では彼らの歩みを中心に振り返ってみることにしよう。

著作権等の理由により画像を掲載することができません。

図1 1987年、利根川進博士がノーベル医学・生理学賞を受賞。

全世界をあげての一大プロジェクト

この20年の間で一般の人の耳にも、よく届くようになった専門用語がある。「ゲノム」だ。ヒトの染色体の中に眠る全遺伝暗号(ヒトゲノム)を読み解いてしまおうという試み、「ヒトゲノム計画(HGP: Human Genome Project)」による影響が大きい。和田昭允がDNAの塩基配列を高速で解読する手法を提案したのをきっかけに、1987年には30億塩基対にも及ぶヒトゲノムの完全解読が視野に入っていた¹。その3年後、米国が総額30億ドルの研究予算を投じることを決め、国を挙げてこの壮大なプロジェクトに取り組むことになる。

日本や英国などを含め、計6か国の国際チームとなったHGPは、ヒトゲノム解読完了までを15年と見積もっていたが、J・C・ベンター率いるセセラ・ゲノミクス社がゲノム解読競争に参入することで事態は急変する。HGPは、染色体をそれぞれの国で分担し、無償公開を原則として解読を進めていたが、セセラ社は、独自に採用したショットガン・シークエンス法を用いて、ヒトゲノムを商業目的で解読しようとしたのだ。ショットガン・シークエンス法は、全ゲノムをランダムに細切れにし、その解読結果をコンピューターでパズルのようにつなぎ合わせるという画期的な手法だった。その解読の速さは飛ぶ鳥を落とす勢いという表現が適切で、国際チームはこの小さな会社を脅威に感じずにはいられなかった。1996年、彼らは解読した塩基配列

を無償で公開することを約束するものの、ゲノム解読競争は驚異的な加速度をまとい、計画を前倒して概要配列を発表するに至る。2001年の2月、HGPがNature誌、セセラ社がScience誌の1号分の誌上をほぼ独占した^{2,3}(図2)。

そして、J・D・ワトソンとF・H・C・クリックがDNAのらせん構造を発見したちょうど50年後の2003年、HGPはヒトゲノム解読の完了を宣言する。その翌年、ゲノム解読終了の論文報告がNature誌上で行われることとなる⁴。その塩基配列は世界に3つあるインターネット上のデータベースに公開されており、誰でも自由にその情報を利用することができる。現在では解読率99%、その精度は99.999%以上にまで高められ、遺伝子の数は当初の予想の4分の1、約2万8900個(最も多い推定値)程度と見積もられている。これらの配列情報は、いまや生命科学研究には必要不可欠な資源になるとともに、医学的応用を後押しした。特に、個人によって配列が異なる遺伝子(遺伝子多型)を病気の治療や予防に活用するテーラーメイド医療が注目されている。

証明された「人類単一起源説」

ゲノム計画はヒトだけではない。これまでに細菌*H. influenzae*、イネ*Oryza sativa*、線虫*C. elegans*、ショウジョウバエ*Drosophila melanogaster*、マウス*Mus musculus*、チンパンジー*Pan troglodytes*など多くの種のゲノムが解読されてい

る。ゲノムの全配列が明らかになることで、遺伝子の機能解析が飛躍的に進み、重要な遺伝子が発見された例も多い。また、異種間でゲノムを比較することにより、人類の進化に与えた影響を網羅的に検討できるようになった。特に、ヒトと同じくヒト科に属するチンパンジーとの比較により、ヒトで急速に変化した遺伝子を特定することができ、その中には言語能力にかかわる「FOXP2」という遺伝子も含まれていた。

DNAの塩基配列の比較を行うことで、我々現代人がどこからやって来たのか、つまり「人類の起源」をたどることができる。ゲノム計画が始まる以前の1987年、1万6500塩基対程度しかないミトコンドリアDNA (mtDNA) を解読して得られた結果は興味深い。mtDNAは母親のものがすべて子供に遺伝するという特徴を生かして、人類の起源を突き止めることに成功したのだ。A・C・ウィルソンのグループは、世界各地147人のmtDNAを解読することで、現生人類のミトコンドリアは約20万年前のアフリカに住む1人の女性に由来することを示した⁵。この女性はミトコンドリア・イヴと名づけられ、瀬名秀明氏が著した『パラサイト・イヴ』のモデルになったことでご存知の方も多いかもしい。これまで、人類の起源については「単一起源説」と「多地域起源説」で論争が巻き起こっていたが、ウィルソンらは「アフリカ単一起源説」を支持する有力な証拠を初めて示したのである (図3)。

「多地域起源説」とは、北京原人やネアンデルタール人のような旧人も我々の祖先であったとする仮説である。そして、現代人 (新人) は彼らの混血によって生まれたと主張されていた。ならば、旧人と新人のmtDNAを比較し、交雑の有無を確かめることができれば、より確固たる証拠を打ち出すことができる、そう考えたS・ペーボらのグループは1997年、ネアンデルタール人の化石からmtDNAを抽出することに成功し、ネアンデルタール人は新人と約60万年前には分岐していたことを示した⁶。これにより「ア

著作権等の理由により画像を掲載することができません。

著作権等の理由により画像を掲載することができません。

図2 2001年、ヒトゲノム概要配列解読が完了。上はNature誌の日本での記者発表のようす (左から、ディビッド・スウィンバックス、和田 昭允、藤山秋佐夫、榊佳之、清水信義、簗島伸生、菅原秀明、大石道夫)、左はScience誌の表紙画像を脳に置き、研究成果について説明するセラ・ゲノミクス社のJ・C・ベンター社長。

図3 アフリカ単一起源説は、すべての現代人 (新人) は、アフリカに出現した単一の祖先に由来するとする説。

フリカ単一起源説」がほぼ間違いないことが証明される。さらに昨年、同グループにより核ゲノムDNAも比較されたことで証拠が補強され、両者間で交雑した明らかな痕跡は見られないという結論を導き出した⁷。よって、現代人以外のヒト属は何らかの理由により絶滅したことになるわけだが、そのはっきりした原因は未だ明らかになっていない。

RNAに秘められた能力

「生命の起源」は何だったのだろう。ネイチャー・ジャパンが設立されるさらに20年前、つまり1967年に、C・R・ウーズが『The Genetic Code』という著書の中で、「生命はRNAから始まった」のではないかという概念を提唱している。1986年、この概念はウィルター・ギルバートによって「RNAワールド」と名づ

けられた⁸。RNAの主な役割は、DNAの遺伝情報をタンパク質へ変換させるための「伝達係」であるが、RNAには酵素のような触媒機能があること、ある種のウイルスは遺伝情報をRNAに保持していることなどから、生命の起源はRNAだったとするものである。しかし、本仮説の証明困難さも手伝って、RNAが科学の表舞台に立つことは稀であった。

ところが、1998年、RNAのもつ意外な能力が明らかになったことで、その存在感は大きなものとなる。2006年のノーベル医学・生理学賞の対象にもなった「RNA干渉 (RNAi: RNA interference)」それは、RNAがRNAを切断して遺伝子の発現を抑制する生命現象であった (図4)。

A・ファイヤーとC・C・メローらは、遺伝子の配列情報と相補的な2本鎖RNAを細胞内に注入するだけで、標的とする遺伝子の発現量を抑制するという作用を線虫で見いだした⁹。その後、特殊なRNA分解酵素により2本鎖RNAは20塩基ほどの長さに分断されること、標的遺伝子と相補的なRNAはタンパク質と複合体を形成してmRNAを切断することが明らかになる。2001年、T・タシュルらのグループが人間を含めた哺乳類の細胞においても、20塩基対程度のRNAによって、遺伝子発現の抑制効果が得られることを実証し、RNAiが遺伝子機能を同定するための技術として有望であることが確実となった¹⁰。

RNAiの応用は医療にも及ぶ。アメリカでは黄斑変性症やウイルス感染症の治療

に役立てようと、臨床試験がすでに試みられている。ヒトでの安全性はまだ確立されていないが、RNAiの医療応用が進めば、ハンチントン病などの遺伝病の発症を抑制することも可能になる。さらには、がん細胞の分裂増殖にかかわっている遺伝子の働きを抑え込むことで、強い抗がん作用を誘導できるかもしれない。RNAiは、遺伝子の機能解析という基礎研究の発展を促すばかりでなく、私達が将来直面する難病の克服にも大きな期待を抱かせる。その可能性を展望するだけでも、発見からたった8年でノーベル賞に輝いた価値の大きさを痛感せずにはいられない。

免疫の力でがんを倒す

がんの悪性度は、細胞増殖にかかわる遺伝子のみならず、がんの進行を抑制する遺伝子の変異が決定的となる。前者をがん (原) 遺伝子、後者をがん抑制遺伝子とよび、それぞれがん細胞のアクセルとブレーキに例えられることが多い。アクセルが勢いよく踏み込まればがん細胞はとめどなく増殖するし、ブレーキが壊れればがんの進行を抑えられなくなる。特に後者のブレーキの役割が重要で、がん抑制遺伝子の中でもp53とよばれる分子が壊れると腫瘍が悪性化しやすいのだ。当初p53はどのような機能をもつ遺伝子なのか不明だったため、分子量が5万3000 (53kDa) のタンパク質という意味合いで名づけられた。発見から10年近くたった1989年、p53遺伝子の変異ががんを引き起こすことが確実視されたことで、がん抑制遺伝子として機能していることが判明したのである¹¹。

p53は転写因子とよばれる一群のタンパク質の1つで、さまざまな遺伝子の発現調節を行っている。中村祐輔は、その標的となる遺伝子群の単離などが関連遺伝子の研究を数多く残している¹²。これまでに明らかになっているp53の主な機能としては、細胞周期の制御、損傷を受けたDNAを修復するタンパク質の活性化などがある。さらに、修復不可能な損傷を受けた場合には、細胞の自殺であるアポトーシスを誘導する。

がんの治療法といえば、外科療法 (手術)、化学療法 (抗がん剤)、放射線療法が代表的であるが、近年は免疫療法という新しい治療法が注目を集めている。自分が元来もっている免疫細胞を直接賦活化して、自己免疫力でがん細胞を退治してしまおうというものである。免疫細胞の中には、樹状細胞とよばれる「異物監視役」があり、細菌やがん細胞を自然免疫にかかわる受容体で感知している¹³。この分野の第一人者である審良静男は、現在「世界で最も注目された研究者ランキング」で2年連続一位に輝いている気鋭の科学者だ。自然免疫の機能を思いのまま操ることができれば、がんワクチンの作製も可能であり、他の治療法にみられるような副作用を大幅に軽減できるようになると期待されている。

まだまだ続く HIV との戦い

遺伝子の突然変異ががんを誘発する諸悪の根源なのだが、突然変異が最も恐ろしい事態を引き起こすのはウイルスにおけるケースかもしれない。近年の鳥インフルエンザH5N1型の報道には耳を塞ぎたくなる思いだ。H5N1型がヒトからヒトに感染できる新種のインフルエンザに変異したとき、それはパンデミック (世界的流行) を引き起こす可能性をもつ。人間は、絶え間なく変異を繰り返すウイルスと戦うことを余儀なくされている運命にある。

なかにはヒトの免疫細胞に感染し、我々の免疫機能を奪うことで、死に至らしめるウイルスもいる。ヒト免疫不全ウイルス (HIV)、いわゆるエイズウイルスだ (図5)。現在HIV感染者は世界に約3000万人以上いると報告されている。HIVは免疫細胞の1つ、CD4陽性リンパ球に感染し、10年程度の潜伏期間を経た後、免疫力低下による種々の症状を引き起こすようになる。

これまで、多くの研究者がHIVの増殖を抑制する治療法を模索し、HIVの逆転写酵素を阻害する薬 (AZT: アジドチミン) が有効であることを見いだした。しかし、AZTをエイズ患者に投与しても1年もしないうちに、HIVは突然変異に

図4 1998年、RNAの新たな能力 (RNAi) が発見された。

著作権等の理由により画像を掲載することができません。

図5 1995年、エイズウイルス（HIV）の増殖を抑える効果的な薬が完成した。上はT細胞から出芽するHIVを捕らえたTEM（透過型電子顕微鏡）画像。

より薬剤耐性を獲得してしまう。不十分だったエイズ治療に、ようやく光が差し込んできたのは1995年のことである。HIVが増殖するのに必要なプロテアーゼを阻害する薬が完成したのだ¹⁴。その後、同様の阻害薬が複数完成することで、エイズの「カクテル療法（HAART）」が確立した¹⁵。逆転写酵素阻害薬2つとプロテアーゼ阻害薬1つを混合することで、血液中のHIVの数を検出限界以下にまで減らすことが可能となり、患者の寿命を年単位で延長することを実現させた。

しかし、それでもなおHIVの変異スピードは急速であるため、エイズの根本治療には至っていない。現在、作用の異なる薬の導入や遺伝子治療による方法などが臨床試験の段階にある。

クローン技術が抱える光と影

そして、ついに人間は自らの力で遺伝子を変異させたり、同じ遺伝子をもつ生命を作り出すことができるようになった。それを象徴する出来事といえば、体細胞クローンヒツジ「ドリー」が1996年7月5日に生まれたことであろう。この事実、翌年の2月にI・ウィルムットらにより*Nature*誌に報告された¹⁶（図6）。彼らは

成体の羊の乳腺上皮細胞から核だけを取り出し、除核した未受精卵にその核を移植することで、成体と同じ遺伝子をもった個体を生み出すことに成功したのだ。このとき世界で初めて、成体の体細胞を使ったクローン動物が誕生し、それは同時に我々人間が自分自身のクローンを作製できる可能性を知ることでもあった。

クローン技術の応用範囲は幅広い。まずは、良質な家畜を大量に生産することができよう。普通の受精では、どんなに優秀な形質の親同士を交配させても優秀な子が生まれるとは限らないが、体細胞クローンなら親とまったく同じ遺伝形質が保証される。乳をたくさん出す乳牛のクローンを作製すれば、計画的に搾乳量を調整できる。ほかに医学的な活用法も考えられる。遺伝子を改変して高価な医薬品を乳汁中に分泌するウシを作製したとする。遺伝子改変動物を1頭作るには高価で手間がかかるのだが、その乳牛のクローンを作ってしまえば安く医薬品を生産できる可能性がある。

しかしながら、現段階においてクローン技術には問題点が非常に多いのも事実である。胚の早期死産、流産、死産などにより生産効率が悪く、正常な発生過程

図6 1996年、体細胞クローンヒツジのドリーが誕生した。

図7 1998年、初めてヒトES細胞が樹立された。写真は、アドバンスト・セル・テクノロジー社が体細胞核移植で作製したヒト桑実胚クローン。

を経ているのか不明な部分も残る。事実、ドリーの染色体末端部（テロメア）は生まれつき短く、初めから老化が進んでいたことが示されている。それに加え、クローン技術をヒトへ応用するとなると、生命倫理的な問題は避けられない。たとえば、それが不妊治療行為だとしても、親

と同じ遺伝子をもつ子の気持ちや人権はどうなってしまうのだろうか。子を人工的に作ることが可能になりつつある現代、我々が考えなければならない生命観は非常に繊細なものになっている。

これらの問題を別とすれば、クローン胚から胚性幹 (ES) 細胞を樹立することで、それをあらゆる細胞や臓器に分化させることができるというのは特筆すべきことだ。1998年に初めてヒトのES細胞が樹立されて以来 (図7)、再生医療が脚光を浴びている¹⁷。自分のクローン胚から新しい臓器を作れば、まったく拒絶反応の起こらない臓器を移植することができる。適合ドナーが現れるのを待つこともないし、免疫抑制剤の副作用に苦しむ必要もないので、その恩恵は絶大なものである。すでに、ES細胞を分化させる手段は様々に研究されており、例えば、パーキンソン病で脱落した神経細胞を補うためにはドーパミン神経細胞が作製されている。しかし、ES細胞樹立のために必要な卵子は、どこから提供されるのだろうか。また、クローン胚を子宮に戻せばクローン人間を誕生させることもで

きる。技術的にクローン胚を作製することが現段階ではむずかしいことも加味して、日本でのヒトクローン胚研究は当面の間見送られるようだ。

自然が教えてくれるもの

最後に少しでも神経細胞の再生について触れておこう。脳内の神経細胞は成人になるとまったく再生しなくなってしまうのだろうか。一昔前までは、脳の中で新しい神経細胞は生まれないという説が常識であったが、1998年、成人の脳で神経細胞が再生している事実が明らかになった¹⁸。しかも、記憶にかかわるといわれている海馬という領域においてだ。私達の脳は、使えば使うほど神経細胞どうしのつながりが強化されて、新しいことを学習できる。微量でありながらも新しく生まれた神経細胞が、我々の脳の働きを継続的に維持していることだろう。

母なる自然が教えてくれる森羅万象を、五感を研ぎ澄まして感じることで、私たちは常に生き生きとした活動が続けることができる。私達の心的内部状態は外部環境を学習することによって更新さ

れるものだ。学習の喜び、それは脳を活動的にし、人間性豊かに生きていくために自然が与えてくれた珠玉の賜物なのかもしれない。

水谷治央 (みずたに・はるお) / 東京大学学術統合化プロジェクト特任助教。1977年生まれ。東北大学薬学部卒業、東京大学大学院医学系研究科博士課程修了。専門は神経生理学。脳神経ネットワークの3次元構造と機能に関する研究を行っている。

1. Wada, A. *Nature* **325**, 771-772 (1987)
2. Lander, E. S. et al. *Nature* **409**, 860-921 (2001)
3. Venter, J. C. et al. *Science* **291**, 1304-1351 (2001)
4. International Human Genome Sequencing Consortium. *Nature* **431**, 931-945 (2004)
5. Cann, R. L., Stoneking, M. & Wilson, A. C. *Nature* **325**, 31-36 (1987)
6. Krings, M. et al. *Cell* **90**, 19-30 (1997)
7. Green, R. E. et al. *Nature* **444**, 330-336 (2006)
8. Gilbert, W. *Nature* **319**, 618 (1986)
9. Fire, A. et al. *Nature* **391**, 806-811 (1998)
10. Elbashir, S. M. et al. *Nature* **411**, 494-498 (2001)
11. Baker, S. J. et al. *Science* **244**, 217-221 (1989)
12. Tanaka, H. et al. *Nature* **404**, 42-49 (2000)
13. Hemmi, H. et al. *Nature* **408**, 740-5 (2000)
14. Ho, D. D. et al. *Nature* **373**, 123-126 (1995)
15. Autran, B. et al. *Science* **277**, 112-116 (1997)
16. Wilmut, I. et al. *Nature* **385**, 810-813 (1997)
17. Thomson, J. A. et al. *Science* **282**, 1145-1147 (1998)
18. Eriksson, P. S. et al. *Nat. Med.* **4**, 1313-1317 (1998)
19. Ogawa, S. et al. *Proc Natl Acad Sci USA* **87**, 9868-9672 (1990)
20. Sakai, K. *Science* **310**, 815-819 (2005)

MRIと脳機能地図

2003年のノーベル医学・生理学賞は磁気共鳴画像法 (MRI) に関する発見だった。病院の検査などでX線CTと同様、MRIを体験した人もいだろう。測定には磁気を用いるので、放射線による被曝はもちろんない。さらには、骨による影響を受けにくく、CTよりコントラストのよい体内断層画像を得ることができる。特にMRIは、硬い頭蓋骨に囲まれている脳を測定するときに威力を発揮する。感度が非常に高いため、脳梗塞の早期発見などにも役立っている。狂牛病と同じ「異常プリオン」が原因で発症する変異型クロイツフェルト・ヤコブ病の所見もMRIで見分けることが可能だ。

脳全体が萎縮し、視床枕という部位に強いシグナルが出るのが特異的病状である。また、アルツハイマー病の原因物質であるアミロイド斑を、特別な条件下で可視化することもでき、発症前診断に向けた応用開発も進んでいる。このように、MRIは脳内の形態情報を非破壊的に精査できる画期的な技術であるが、その活用法はこれだけではない。

1990年、ベル研究所に勤めていた小川誠二が脳活動の変化をMRIで捉えることに成功した¹⁹。それは、脳活動により周辺の血流量が変化することとらえる技術であった。神経細胞が活動すると、賦活領域において血流量が増大し、酸素が結合

している血液が多く流れるようになる。血液中のヘモグロビンは酸素との結合度によって磁気特性が変化するので、その磁気共鳴変化を捉えて画像化したのである。本手法により、特定の生理学的条件下で活性化した脳部位を同定することが可能となり、これをfMRI (機能的磁気共鳴画像法) とよぶようになった。現在では、ヒトの高次認知機能解明をめざす脳科学や心理学において、脳活動計測の主流な技術となっている。fMRIを用いた研究は爆発的に普及し、酒井邦嘉はこの手法を用いて脳の文法中枢などを発見し、左脳の「言語地図」を作成した²⁰ (右図)。fMRIを用いることで、

脳のどの部位がどのような機能を持っているのかという脳機能地図を描くことができる。このような知見は、脳の作動原理解明に大きなヒントを与えてくれるものとなっている。 HM

言語地図