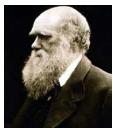
【ウェブ講座⑨】 生命科学研究の流れ

JAXA 免疫プロジェクトチーム(JAXA・理研・東京大学・女子栄養大学の共同研究)は、宇宙飛行士や飛行マウスの唾液や便を用いて最先端技術であるオーミクス解析により生命システムに関わる分子を網羅的に調べようとしています(詳細は次講座)。「免疫」はヒトの全体に関わる生命現象だからです。

"生命科学とは、生命現象の全体像を法則でとらえようとする学問"です。しかしながら、19世紀以前の2千年もの間、"個々の生物は創造主である神によって個別に創られたものである"という考え方が連綿として続いてきたのです。ところが、19世紀半ば、新しい時代の幕開けが到来しました。パンドラの箱を開いたのはイギリスのチャールズ・ダーウィンでした。箱の中には、その後の人類を支配する"サイエンス(科学)"という名の打ちでの小づちが入っていました。その小づちは、宗教の呪縛を解き放ち、新しい科学の時代を呼び込みました。ダーウィンの偉大さは、現代の自然科学のいろいろな分野の方向性を先見したことにあります。その後の科学の発展はつねに技術の発展と表裏一体となっています。その理解を深めるために、もう少し深く生命科学の歴史を紐解いてみましょう。

●生命科学の夜明け

1859 年チャールズ・ダーウィンは、20 年間丹念に生き物の観察を積み上げ、「すべての生物種は共通の祖先から長い時間をかけて環境変化に適応し自然選択されて進化してきた」という進化論を著書『種の起源』¹⁾として著わしました。ダーウィンはその時代背景における社会的制裁をも恐れず、入念な論証を重ねて"神による創造







チャールズ・ダーウィン

ルイ・パスツール

グレゴール・メンデル

図 1 生命科学の夜明けを担った科学者

説は明らかに間違っている"と言い切ったのです。これは当時の学者のみならず一般の人々からも圧倒的な支持を得ました。まだ、遺伝子も分子も分からなかった時代の理論にもかかわらず、ダーウィンの進化論は、その後の 100 年間余り、生物学会を支配しその骨格は現代にも脈々と受け継がれています。ダーウィン以前の生物学は、カール・リンネが主導した生き物の違いによる図鑑的分類で博物学の域を出ませんでした。

そのダーウィンに呼応するかのように、1861 年フランスのルイ・パスツールは"白鳥の首フラスコ"を用いた実験により「生命は生命体からのみ生まれる」ことを証明し、『自然発生説の検討』²⁾という著書で従来の生物の自然発生説を否定したのです。パスツールが考案したフラスコは、空気中の異物が入らないようにフラスコの首を白鳥の首状に曲げたものでした。17 世紀後半から 18 世紀前半には、顕微鏡が発展して博物学者の観察が容易になり、下火になっていた自然発生説が復活し、目に見えないもの(微生物)が生命体の一つであることを納得させるのは困難を極めました。しかしながら、パスツールの実験の工夫が功を奏し、ゆるぎない微生物学の基盤が確立されました。そして、パスツールは因襲や憶測に頼っていた伝染病学に近代医学への道を開くという大きな貢献を果たしたのです。

一方、1865年オーストリアのグレゴール・メンデルは、独自にエンドウ豆の交配実験から"子は親に似る" という遺伝の現象を説明する「メンデルの法則」を発見しました。ところが、当初その法則は評価されず、 1900年に突然変異による新しい進化論を唱えたド・フリースにより再発見されるまで眠ったままでした。

この三人の科学者に共通することは、実験により自説を実証・証明したことです。こうして生命科学の夜明けが始まったのです。

●動的生化学の全盛時代

夜明け後の生命科学研究の進展は目覚ましく、すべての生命体は細胞をもっていること、その細胞は細胞から生じること、その構成物である生体物質(糖質、タンパク質、脂質、アミノ酸、核酸、酵素、ビタミンなど)が次々に発見されて生化学の基盤ができました。そして、20世紀初頭には生体における酵素タンパク質の代謝経路(パスウェイ)やそのネットワークを明らかにする"動的生化学"の全盛時代が到来したのです。生体のエネルギー代謝の全容を知るために、酵素反応の動的解析(反応速度論)が盛んに行なわれました。大学生だった筆者は、ちょうどこの時期に生命科学に出会ったのです。

多くの生化学者は、純度の高い酵素タンパク質を得ることにエネルギーを注ぎました。すり潰した細胞から、活性のあるタンパク質を精製するための技術として、タンパク質の性質を利用したカラムクロマトグラフィー {シリカゲルクロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、ゲルろ過クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)などの種類がある} や電気泳動法とよばれる技術が多く利用されました。標的となるタンパク質の性質、安定性、収率などを考慮しながら、これらを複数組み合わせて精製を行い、その精製標品を用いて、エドマン分解法(アミノ酸配列決定)、NMR(核磁気共鳴)、ELISA 法(酵素抗体)などでタンパク質の構造や働きを調べたのです。

●分子生物学からゲノム科学へ

1928 年イギリスのフレデリック・グリフィスは、肺炎球菌の形質転換(菌の遺伝的性質を変えること)の実験から「遺伝物質が DNA である」ことを証明し、長い間考えられていた"タンパク質が遺伝物質である"という説を否定しました。さらに、1944 年オーストリアの量子力学物理学者、エルヴィン・シュレーディンガーは『生命とは何か』30の著書の中で、生命現象は一般の物理の法則に当てはまらないことをエントロピー(秩序性)の法則の違いで示しました。

物質の世界: 「秩序ある状態 ➡無秩序な状態の方向へ進んで平衡になる」

生命現象 : 「単純で無秩序な状態⇒複雑な秩序ある構造体の方向へ進む」

この説は分子生物学という新しい学問ができるきっかけを創ったのです。1953 年ジェームス・ワトソンとフランシス・クリックによる「DNA の二重らせん構造の発見⁴⁾」は分子生物学の発展を加速し、物理学者であったクリックは「生命現象のセントラルドグマ」(DNA→RNA→タンパク質という遺伝情報の流れの基本原則。ウェブ講座⑦参照)を提唱しました。

分子生物学的技術である組み換え DNA 技術は日進月歩の勢いで進み、多くの先端応用技術を創出したのです。この技術は DNA を"切ったり、貼ったり、増やしたり"して DNA を自在に作り変えることができます。この性質は DNA 分子の特徴です。私たちは、今では常識になっている「遺伝子の一部を増やすことができる」ことを初めて知ったとき、その驚きは筆舌に尽くしがたいものがありました。これを利用したDNAシーケンサーと呼ばれる機器は、生物がもつ遺伝子 DNA(ゲノム)全体の配列を解読することができます。

そして 21 世紀初頭にはヒトの全ゲノムが解読されるという偉業が成し遂げられました。このときに大活躍 した DNA シーケンサー(従来型サンガー法)は、生物のゲノム解読に大きく貢献しました。20 世紀末~21 世 紀初頭に"ゲノム革命の時代"が到来したのです。このことは、生命科学の体系を大きく変えました。

●ゲノム革命からシステム生物情報科学へ

ゲノム科学は、その後の多くの生物のゲノム情報を明らかにし、新しい生命観を打ち立てました。しかしながら、ゲノムの暗号が分かっただけではお手上げです。

ここで特筆しなければならないことは、**次世代型シーケンサー**と呼ばれる新しい原理に基づく超高速配列解読装置の技術がもたらされたことです。この装置は、従来型の DNA シーケンサーの数百倍の解析速度を有しています。しかも、DNA 配列解読のみならず、遺伝子発現、タンパク質発現、代謝産物、分子間相互作用の検出など、生命現象にかかわる全ての分子を一網打尽に解析することができるのです。まさに"魔法の機器"です。この網羅的測定により生命の全体像である「システム」を見ることが可能になりました。この技術革新こそ、生命科学に革命的なインパクトを与えたのです。

人類の叡知は、この「ゲノム科学」の膨大なデータを利用するために、さらなるシステム生物情報科学 (バイオインフォーマティクス)という新しい学問分野をも開拓しました。今、生命科学は「情報」から「質」への転換が起きようとしています。この間、DNA の二重らせん構造の発見からわずか半世紀余りです。この生命科学の進化は、各個人に対応する医療(テーラーメイド医療)を可能にし、これまでの医療を抜本的に変えることになるはずです。

●細胞の技術革新

一方、ゲノム時代と並行して、細胞生物学では、生体のすべての細胞に分化し得る多機能性とその性質を備えたまま自己複製能を併せもつ ES 細胞(胚性幹細胞)を、受精卵が分割した胚から作り出しました(1998 年ジェームス・トムソン)。ガンなどで臓器障害に苦しむ人々を救うことは現代社会の喫緊の課題でもあったので、その医療応用に期待がもたれたものの、大量培養や費用など多くの問題点が出てきました。しかしながら、2006 年 山中伸弥らは夢の救世主となったのです。生殖細胞以外の体細胞へ4つの遺伝子を導入することにより、簡単に多機能性と自己複製能を併せもつ細胞、iPS 細胞(人工多能性幹細胞:induced pluripotent stem cells) 50 を作り出すことに成功したのです(2012 年ノーベル医学生理学賞受賞)。自分の細胞を用いた臓器損傷の臨床応用がすでに進められつつあります。これはまさに、"夢の幹細胞世紀"の到来です。

【参考文献と参考図書】

- 1) 『種の起源』 チャールス・ダーウィン著 1859年, 渡辺政隆訳 光文社 古典新訳文庫
- 2) 『自然発生説の検討』 ルイ・パスツール著 1861 年, 山口清三郎訳 岩波文庫
- 3) 『生命とは何かー物理的にみた生細胞ー』エルヴィン・シュレーディンガー著 1944 年, 岡小天・鎮目恭夫共訳 岩波文庫
- 4) James Watson and Francis Crick. A structure for Deoxyribose Nucleic Acid. 1953, Nature 171:737-738.
- 5) Kazutoshi Takahashi and Shinya Yamanaka. Induction pf Pluripotent Stem cells from Mouse Embryonic and Adult fibroblast Cultures by Defined Factors. 2006 *Cell* 126:663–676.

(執筆:太田敏子)