

Title	生命の解明にみる科学と技術の往還
Sub Title	Interaction between science and technology during exploration of life
Author	内藤, 泰宏(Naitō, Yasuhiro)
Publisher	慶應義塾大学湘南藤沢学会
Publication year	2018
Jtitle	Keio SFC journal Vol.18, No.1 (2018.) ,p.156- 185
JaLC DOI	10.14991/003.00180001-0156
Abstract	自然科学による対象の解明は、対象を計測・制御する技術と表裏一体であり、生命科学も例外ではない。19世紀に進化と遺伝に関する指導原理を手にした生命学者たちは、20世紀半ばに遺伝情報を格納する媒体がDNAであることを突きとめた。それ以降、物理化学的手法を基盤に、生命システムを分子機械として解明する生命科学が急成長してきた。平成年間には、劇的な技術革新に伴い、分子レベルの膨大な生命情報が蓄積された。このデータが生命科学を新たなフェイズに導くことを期待する。
Notes	特集 平成が生んだもの、残したもの 招待論文
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=0402-1801-0156

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

[招待論文]

生命の解明にみる科学と技術の往還

Interaction between Science and Technology during Exploration of Life

内藤 泰宏

慶應義塾大学環境情報学部准教授

Yasuhiro Naito

Associate Professor, Faculty of Environment and Information Studies, Keio University

Abstract: 自然科学による対象の解明は、対象を計測・制御する技術と表裏一体であり、生命科学も例外ではない。19世紀に進化と遺伝に関する指導原理を手にした生命科学者たちは、20世紀半ばに遺伝情報を格納する媒体がDNAであることを突きとめた。それ以降、物理化学的手法を基盤に、生命システムを分子機械として解明する生命科学が急成長してきた。平成年間には、劇的な技術革新に伴い、分子レベルの膨大な生命情報が蓄積された。このデータが生命科学を新たなフェーズに導くことを期待する。

Unraveling scientific question is inseparably related with technology for measurements and control, and life science is no exception. Life scientists, who have acquired the guiding principles on evolution and heredity in the 19th century, have found that genetic information is stored in DNA in the mid-20th century. Life science aiming to elucidate life systems as molecular machines has rapidly developed since then. During the Heisei era, enormous biological information of molecular granularity has been accumulated along with drastic innovation of biotechnology. The big biological data may lead life science into a novel phase.

Keywords: 生命科学、科学技術、バイオテクノロジー、遺伝子工学
life science, science and technology, biotechnology, genetic engineering

1 世界を説明する原理

古来より人間は、自らが産まれ育ったこの世界の構造を理解したいと願ってきた。世界を理解するためのアプローチのひとつに、複雑な世界を単純かつ少数の原理によって説明しようとする試みが挙げられる。この世界の運行を司る原理の解明に取り組んだ人々のうち、体系立った記録が残る最も古い人物のひとつとして、紀元前4世紀を生きた古代ギリシアのアリストテレスが挙げら

れる。

アリストテレスは、物体の運動や動物の構造など、さまざまなものごとのしくみについて合理的な説明を試みた。しかし、それらの(現代風にいえば)科学的説明が、技術の進歩に貢献し、市民の生活の向上に役立つことはほとんどなかった。なぜなら、アリストテレスの科学的説明のほとんどは間違っていたからである。精密な測定技術などなく、肉体に備わった五感を通じてしか世界を経験することのできなかった当時の状況を鑑みれば、正しい原理に到達できなかったのは無理からぬことだが、事実として、今日の物理学の知識に照らせば、アリストテレスの結論の大部分は完全に間違っており、それに基づいて設計された技術が予期した性能を発揮する可能性は極めて低かった。

2 ローマ人の技術

紀元前2世紀、ローマ人がギリシアを征服し、以後およそ千年にわたり地中海世界を統治した。ローマ人の時代は、技術の時代だった。荘厳かつ機能性に優れたあまたの建造物がつくられ、都市生活の利便性は格段に向上した。大規模な建築工事を指揮したのは優れた技師たちだった。彼らは、専門的な職能に秀でた技術者であって、ものごとの摂理を解明しようとする哲学者(科学者)ではなかった。技師たちは、どのような設計や技法が、どういった条件下でうまくいき、あるいはうまくいかないのかという経験を重ね、伝承し、世代を越えて蓄積した経験を礎に新たな技術を発想し、試行錯誤の末実現した。これらの「経験」には、科学理論に通ずる論理的かつ合理的な知識から、勘やコツと称される言語化されない暗黙知に属する技能までが明確に区別されることなく幅広く混淆していた。

技術を重視し、実学として文明の進歩に役立てる一方で、ローマ人は数学や哲学を軽視し、古代ギリシアの知的遺産の多くを遺棄した。ローマ人がギリシアを征服してからおよそ千年後、イベリア半島の再征服が進行し、その過程でアラビア語に翻訳された古代ギリシアの学問が「発見」された。このころから13世紀前半までに、ボローニャ大学、パリ大学、オックスフォード大学といった総合大学が創設され、15世紀半ばには、活版印刷の発明によって書籍の流通量が急増し、古今の知の資産が広く拡散した。こうした状況を背景に、硬直

した中世の世界観に囚われず、自らの五感と技術を駆使して世界を経験し、哲学や芸術を再構築しようとするルネサンスの活動がはじまった。

3 哲学と技術の邂逅

後の自然科学へと連なる方法の礎を築いたルネサンス期の哲学者に、フランシス・ベーコン、ルネ・デカルトがいる。

ベーコンは、著書『ノヴム・オルガヌム（新機関）』において、観察者の主観、偏見によって歪められた定量性に乏しい実感に基づき、思弁的飛躍によって新しい原理を着想する従来の学問の方法を強く批判した。これに代わり、主観を排除した客観的な観察、実験を行い、得られた情報から、対象に関する新しい理解へと至る方法を提示した。この枠組みは、現代の自然科学の基本的な方法論にほぼ一致する。

デカルトは、著書『方法序説』において、世界のものごとを裏打ちする真理に辿りつくための方法として、従来の論理学とは異なる方法を提案した。この方法は、以下の4つの規則からなる。

1. 明証の規則：すべての先入観を排除し、自分自身が明晰判明に理解できることのみを真とし、そうでないものを受け容れない。
2. 分析の規則：対象をできるだけ小さく単純な部分に分割する。
3. 総合の規則：まず単純な部分を解明し、それらを組み合わせて複雑な部分を解明する。
4. 枚挙の規則：対象に含まれる事例をすべて列挙し、例外がないか完璧に検討する。

デカルトが提案したこの方法は、現代の自然科学が重用する要素還元主義の原型といえる。

これらの新しい方法に先導され、ものごとを自らの理性を用いて観察し、あるいはよく計画された実験によって単純化し、合理的な分析によって体系的に理解しようとする自然学（自然哲学）の潮流が生まれた。

ローマ人の時代を経て大きく発展した技術も、自然現象のより精密な観測を

実現し、自然哲学の興隆を輔佐した。その一例として、精巧なレンズが挙げられる。レンズを用いた眼鏡が初めて実用化されたのは13世紀末とされ、精度の向上とともに、16世紀には屈折望遠鏡が発明された。

1609年、ガリレオ・ガリレイは従来品よりはるかに倍率の高い屈折望遠鏡を製作し、これを夜空に向けた。そして、月が天体であることを理解し、木星の衛星や太陽の黒点などを次々と発見した。これらの観測と分析から太陽系の天体の相互関係を理解したガリレオはプトレマイオスの天動説を疑い、地動説を支持する立場をとることとなった。

アイザック・ニュートンは、レンズではなくプリズムに魅了された。ニュートンは、生家の地下室を暗室に仕立ててプリズムを用いた実験に取り組んだ。数多くの実験と観察を通して、ニュートンは、プリズムが白色光を「着色」しているのではなく、そもそも白色光とはあらゆる色の光が重なったものであり、プリズムはそれを「分解」していることに気づいた。そして、プリズムが白色光を虹色に分解できるのは、プリズムを通過する際に光が曲がる(屈折する)角度が、光の色によって異なるからだということを理解した。

さらに、プリズムを通過する際の光の屈折と、レンズを通過する際の光の屈折が同じ現象であることに気づいたニュートンは、レンズを通過した白色光も色によって異なる曲がり方をし、像がぼやけること(色収差)にも気づいた。

この発見から直ちに、レンズを用いる屈折望遠鏡では、色収差による像のぼやけが避けられないという洞察に至ったニュートンは、レンズを用いない反射望遠鏡ならばこの問題を回避できると考え、実際に同規模の屈折望遠鏡の性能を上回る反射望遠鏡を製作した。その成果が認められ、若きニュートンは発足して間もない哲学研究の最高機関である英国王立協会の会員に迎え入れられた。

ニュートンは、よく設計、制御された実験に基づく観察から科学的発見に到達し、その成果を直ちに技術開発に応用し、従来性能を凌ぐ製品を作りあげた。科学と技術が連動し、両者の発展を相互に加速した端的な一例である。

4 すべての生命を貫く共通原理

レンズは、生命科学領域にも革命をもたらした。ニュートンとほぼ同じ時代

を生きたオランダ人アントニ・ファン・レーウェンフックは、独自に改善を重ねた技術で、当時としては驚くべき解像度のレンズをつくりだし、このレンズで顕微鏡を製作し、さまざまな対象を観察した。そして、肉眼では見ることでできない「微小動物」がそこら中に存在することを発見した。レーウェンフックが目撃したのは、細菌などの微生物だった。同時代のイギリスの自然哲学者ロバート・フックも顕微鏡を用いた生物の観察研究を残しており、コルクを観察して、明確に区切られた微小な空間の集まりであることを見だし、これを cell (小部屋の意、科学用語としては「細胞」と名づけた。

顕微鏡の発明により、身近な世界に微生物があふれていることが判明し、また同じころ、大航海時代の世界探検により、ヨーロッパ人が新たに「発見」した大陸に、ヨーロッパに存在する動植物とは似て非なる奇妙な生きものが数多く生息することも知られるようになった。顕微鏡や航海といった技術の進歩に輔けられ、生物に関する知識は爆発的に蓄積されていった。

1735 年、カール・フォン・リンネは、約 6 千種の植物と約 4 千種の動物に関する既知の情報を整理して体系化し、『自然の体系』として刊行した。書籍が人気を博した影響で世界各地より標本が届けられたこともあり、存命中リンネは 30 年にわたり 11 回の改版を行い、初版では大型の図版 11 枚で構成されていた書物は、第 12 版では約 2400 ページにまで膨らんだ。

学問による探究を通して対象を理解する過程の初期には、ひたすら観察を積み重ね、客観的な事実の記述を蓄積していく博物学的なフェイズがしばしば見られる。

あまりにも多様な姿形や生態を持つ生きものたちすべてに共通する(かもしれない)生命の通奏低音ともいえる原理に人類が気づきはじめたのは 19 世紀以降だった。

プロイセン王国の植物学者マティアス・シュライデンと動物学者テオドル・シュワンは、ともに顕微鏡などの観察・測定技術を生物学に導入することに積極的だった。ベルリンで出会ったふたりは、植物も動物も基本単位は細胞であり、生物個体は細胞の集合であるという考えで意気投合し、1838 年、1839 年にそれぞれ動物と植物の細胞説を提唱する論文を発表した。

1855 年、同じくプロイセンの病理学者ルドルフ・ウィルヒョウが、あらゆる

細胞は細胞から生じるとする学説を発表した。1860年代前半には、フランスの微生物学者ルイ・パスツールが、巧みな装置を用いた実験結果から、無生物環境から生物が自然発生することはないと結論づけた。

こうして、19世紀中葉には、植物であれ動物であれ微生物であれ、生物の基本単位は細胞であり、細胞は分裂することによって増殖し、細胞でないものから細胞が生じることはないという、すべての生物に共通する(と思しき)生命の本性の一端が露わになった。

5 はじまりの問い

細胞は細胞からしか生じないというルールがあらゆる生物に一貫しているという発見は、生命とは何かを理解する上で重要な進展だったが、地球上にあまねく、あまりにも多様な生命があふれている理由を説明してはくれない。生物に関する博物学的な知識が大量に蓄積されてきた19世紀のヨーロッパでは、キリスト教の世界観を敬虔に信じる自然科学者の間にも、創造主は必ずしもすべての生きものを今ある通りにつくったのではなく、生物自身も徐々に姿形を変えるのではないかという考えが芽生えつつあった。

チャールズ・ダーウィンは、牧師になるために入学したケンブリッジ大学で博物学に没頭した後、海軍の測量船ビーグル号に乗務することとなった。ダーウィンが乗ったビーグル号は、1831年末に3年の予定で世界一周の航海に出発した。北アフリカを経て大西洋を横断、南米大陸東岸から西岸をぐりと巡り、1835年9月にほぼ赤道にあるガラパゴス諸島に到達した。その後、南太平洋を横断して、当初の予定をおよそ2年超過した1836年10月にイギリスに帰還した。

5年に及ぶ航海の間、ダーウィンは、ビーグル号が寄港する先々で動植物の標本を採取した。そして、移動するにつれて、生息する動植物の形態が少しずつ変化していくことに気づいた。また、各地で動植物の化石も採取し、「現生する生物に酷似しているが、現在は生きている姿を見ない生物の化石」が存在することにも気づいた。ガラパゴス諸島では、島によって固有の自然環境があり、形態や生態の異なる動植物が見られること、その一方で、その動植物相の概ねは約900kmを隔てた大陸本土のそれとかなり似通っていることに気

づいた。

これらの観察と洞察はいずれも、空間あるいは時間的に近接する領域に、大域的にはよく似ていながら、局所的には異なる形態や機能が備わっている生物のグループが数多く存在することを示唆していた。ダーウィンは、イギリスに帰還して数ヶ月後には、それぞれの生物種がそもそも独立に出現したのではなく、ある生物種が別の種へと徐々に変化していくと考えなければ、彼が目にした事実を説明できないと考えるようになっていた。

翌年、ダーウィンは『人口論』に刺激を受け、マルサスの理論を自らの関心事に応用した。どんな生物であれ、生きるために環境中の資源を必要とする。生活資源には限りがあり、同じ環境下で増殖しようとする生物は、好むと好まざるとにかかわらず、資源を奪いあうことになる。もし、生物がわずかな変化(変異)していくのなら、原種よりも有利な変異を獲得した種は、より多くの子孫を残すだろう。逆に不利な変異を獲得した種は繁殖の機会を減らし、世代を重ねるうちにやがては「絶滅」に至るだろう。このように、自然環境は自ずと生物種を選択する。選択は毎世代繰り返され、環境により適応した変異種が繁栄し、相対的に適応できなかった種は絶滅に至る。これが、ダーウィンの自然選択説の中核を為すアイディアである。

ダーウィンは、ごく親しい盟友を除き、この着想を打ち明けなかった。牧師としての教育を受けたダーウィンは、自分の考えがキリスト教の世界観と相容れないことを理解していた。ビーグル号の冒険から20年以上が経過した1858年、ダーウィンのもとに、博物学者にして探検家のアルフレッド・ウォレスによる論文が届いた。その論文には、ダーウィンの自然選択説とほぼ同じ理論が記述されていた。これをきっかけに、ダーウィンは自らの自然選択説を公表することを決意し、ダーウィンとウォレスの論文(Darwin and Wallace, 1858)は、ロンドン・リンネ協会の集会で同時に公表された。しかし、ふたりがともに欠席したこともあってか、ほとんど何の反響もなかった。

翌1859年、ダーウィンは自然選択に関する研究の全容をまとめた『種の起源』を書き上げ、出版した(Darwin, 1859)。こちらは、当時の学術書としては異例のベストセラーとなり、大きな反響——その大部分は反発——を引き起こした。

ダーウィンの理論によれば、進化する集団を構成する個体には、親の性質を受け継ぎながら繁殖(遺伝)し、少しずつ変化していく(変異)という性質が必要である。素朴な実感として、あらゆる生きものは遺伝する能力を備えていると感じられるが、それをどのように実現しているか、科学的な説明は為されていなかった。変異に関しても、ダーウィンは南米探検で得た経験から、実際に生物には少しずつの漸進的変異が起こり、時とともに蓄積していくものと確信していたが、そのメカニズムは不明だった。

6 子が親に似るメカニズム

ヨハン・メンデルは、オーストリア帝国の農家に生まれ、大学で2年間学んだ後、経済的に恵まれない状況で学問をつづけるために聖職者の道を選んだ。メンデルは、所属した修道院でグレゴールの名を授け、数年後には司祭に叙せられ、その後2年間ウィーン大学に留学した。留学を終えたメンデルは、有名なエンドウマメを用いた実験を開始した。メンデルは、花の色や種子の形状といった明確に弁別できる7つの性質に着目し、さまざまな組み合わせでエンドウマメを交配し、収穫される次世代の個体の性質を丹念に調べあげた。

メンデルはこの実験を通して新種をつくりだしたかったのだが、成功しなかった。しかし、その副産物として、親から子に個体の性質が遺伝する現象に見られるパターンに気づいた。

種子の色が黄色の系統と緑色の系統を交配すると、次世代の種子は、すべて黄色になる。ところが、その黄色い種子どうしを交配して得られる孫世代には、緑色の種子が出現する。しかも、その比率はつねに3:1で、ほかの6つの性質でも同じ観察結果が得られた。

メンデルは、この結果を数学的に説明する理論を構築した。それは、2つの親個体の特徴が、交配を通じてきっちり半分ずつ子に伝達されるというものだった。親個体は、ひとつひとつの特徴について父由来と母由来の2つの因子を持っており、交配する際、持っている2つの因子のうち片方を離散的かつランダムに子個体に伝達すると、メンデルは考えた。そして、因子間には強弱関係があり、異なる特徴の因子を持つ「雑種」では、個体にあらわれる特徴がその強弱関係によって決まると考えた。例えば、種子の色の場合、黄色は緑色

よりも「強く」、雑種個体の種子の色は黄色になる。

このアイディアを核とするメンデルの理論は、彼の8年に及ぶ実験結果を見事に説明した。研究成果は1865年に地元ブリュンの自然協会で2回に渡り発表され、翌年、同会の会誌に学術論文が掲載された (Bateson, 1901-1902; Mendel, 1866)。しかし、ほとんど何の反響もなく、彼自身も植物の研究から離れた。その後のメンデルは、聖職者としての職務に邁進し、皇帝からの叙勲、地元銀行の理事などの栄誉に浴し、1884年に死去した。

メンデルの研究発表から35年後、3人の科学者が遺伝の法則を「再発見」した。先取権争いに敗れそうになったひとりが、数十年前既にメンデルが同じ発見をしており、そもそも3人の誰にも先取権はないことを明らかにしたことにより、発見者の名誉はメンデルに帰することとなった。

メンデルの遺伝の法則は、ダーウィンが明らかにできなかった「親の特徴がどのようなメカニズムで子に受け継がれるか」について、基本的な理解を提供した。しかし、理論上想定されている親から子へ伝達する離散的な因子が、いったいどこにどんな形で存在しているのかについては、なにひとつ教えてくれなかった。

7 遺伝子はどこにあるのか

ダーウィンもメンデルも、彼らが想定した変異や特徴を伝達する因子が、生物の身体のどこにどのように存在しているか、一切知らなかった。

メンデルが研究成果を公表したのと同じころ、ドイツの生物学者エルンスト・ヘッケルは、顕微鏡を用いた動物の胚発生過程の観察などから、遺伝を司る因子が細胞核に納められているとの推論に達していた。

そして、メンデルの晩年、ドイツの細胞学者ヴァルター・フレミングが、細胞分裂に際し、細胞内の小球状の構造物(核)が融解し、代わりに現れた糸状の物質がふたつにわかれ、やがて分裂後に生じる娘細胞の核となることを示した (Flemming, 1878; Flemming, 1882)。フレミングは、この糸状の物質が標本作製に用いる染料によく染まることから染色質と名づけた。数年後には、染色質がいくつかの糸状の断片の集合であることが示され、それらの断片は染色体と名づけられた。

メンデルの法則が「再発見」された1900年にコロンビア大学の大学院生に

なったウォルター・サットンは、バッタの精子形成の際の染色体の動きを顕微鏡下で綿密に観察し、染色体数の変化と分配がメンデルの法則に合致することを発見し、1902年に染色体説として論文を発表した (Sutton, 1902)。

サットンの発見は状況証拠であり、遺伝子が染色体そのものあるいは染色体に含まれていることを直接証明したわけではなかった。当時の技術では、染色体を顕微鏡下で観察することはできても、細胞から染色体だけを抽出し、その性質を調べることはできなかった。染色体の物理化学的正体が解明されるまでに、サットンの発見から20年以上の時間を要することになる。

1928年、イギリス人医師フレデリック・グリフィスが、遺伝現象が非生物の化学物質によっても起こりうることを示した (Griffith, 1928)。肺炎双球菌はマウスに感染して肺炎を起こす病原菌だが、病原性を持たないタイプもある。グリフィスが、病原性のない生きた菌と、加熱殺菌した病原性のある菌の死骸を混ぜあわせてマウスに投与したところ、マウスは肺炎を発病して死んだ。グリフィスは、病原性のある菌の死骸に含まれる何らかの物質により、病原性のない菌が、病原性を持つ菌に形質転換したと結論づけた。

さらに16年を経た1944年、ロックフェラー病院のオズワルド・エイヴリーらのチームが、形質転換を起こす物質が何かを突きとめた (Avery et al., 1944)。エイヴリーたちは、当時最新の酵素学を応用した、細胞内の特定の物質だけを分解する技術を利用した。病原性のある肺炎双球菌の死骸を、タンパク質分解酵素で処理してタンパク質を分解しても、形質転換は起こった。次に、DNA分解酵素で処理した死骸と病原性のない菌の混和物をマウスに投与したところ、形質転換は起こらなかった。この決定的な実験により、形質転換を引き起こす遺伝情報を運搬する物質はDNAであることが判明した。

つづいて1952年、ワシントン大学のアルフレッド・ハーシェイとマーサ・チェイスが、遺伝物質がDNAであるより強力な証拠を示した (Hershey and Chase, 1952)。ハーシェイとチェイスは、大腸菌と大腸菌に感染して菌体を破壊するバクテリオファージを利用した。

ハーシェイとチェイスは当時最先端の放射性同位体を用いた追跡実験(トレーサー実験)を生命科学に持ち込んだ。不安定な放射性同位体は、それぞれに決まった頻度(確率)で崩壊し、放射線を発する。放射線は写真乾板を感光

させるので、写真に「撮る」ことができる。

ふたりは、タンパク質には含まれるが DNA には含まれない硫黄、DNA には含まれるがタンパク質には含まれないリンの放射性同位体を使って、バクテリオファージをそのいずれかで「ラベル」し、大腸菌に感染させた。その結果、バクテリオファージが大腸菌に感染する際に大腸菌の菌体内に移動するのは DNA のみであり、タンパク質は移動しないことを突きとめた。

エイヴリーらは、DNA を分解すると形質転換が起こらないことを示し、ハーシェイとチェイスは、バクテリオファージの感染の際に菌体内に移動しているのはタンパク質ではなく DNA であることを示した。

これらの成果によって、遺伝情報が書き込まれている媒体は DNA であることが決定的になった。次に解くべき問題は「遺伝情報はどんな書式で DNA に書き込まれ、どうやって親から子へと伝達されているのか？」だった。

ハーシェイとチェイスの論文が発表される前年の 1951 年、コロンビア大学の生化学者エルヴィン・シャルガフらは、生体内に含まれる DNA について重要な事実を明らかにした (Chargaff et al., 1951)。

当時、DNA がデオキシリボヌクレオチドという小分子が多数結合した巨大分子であること、生体内の DNA を構成するデオキシリボヌクレオチドは 4 種類であることが知られていた。デオキシリボヌクレオチドの構成要素のひとつである塩基の違いが種類の違いとなる。塩基には、プリン塩基のアデニン (A) とグアニン (G)、ピリミジン塩基のシトシン (C) とチミン (T) がある。このころ、DNA を構成する A、G、C、T の量は同じであると考えられていた。

シャルガフらは、サケの精子から抽出した DNA に含まれる A、G、C、T の含量を、超遠心分離機、ペーパークロマトグラフィ、紫外線分光測色計といった当時の分析化学の最先端技術を用いて計測し、A : T、G : C の分子の数の比 (モル比) はともに 1.02、A : G、T : C のモル比はともに 1.43 であるとした。A と T、G と C、プリン (A と G) とピリミジン (C と T) はそれぞれ等量含まれているが、プリンの中では A が G よりも多く、ピリミジンの中では T が C よりも多く含まれ、しかもその比が 1.43 と精密に合致するという結果だった。この結果から、DNA の中で、A と T、G と C が何らかの対を為しているという論理的推論が可能だが、シャルガフは気づかなかった。

DNA の構造解析に決定的な役割を果たしたもうひとつの技術が、高エネルギーの電磁波である X 線の性質を利用して、分子の構造を分析する X 線結晶構造解析である。1950 年、ケンブリッジ大学キャヴェンディッシュ研究所に X 線結晶構造解析を用いて生命分子の構造を分析するチームがつけられた。このチームで、DNA の構造解析を任されたのが、生物学の博士号を取得したばかりのジェームス・ワトソンと、物理学から生物学に転向したばかりのフランシス・クリックだった。ふたりの測定は難航し、まともなデータが得られずにいたが、シャルガフのデータに隠された 4 種類の塩基の関係性に気づくなど、豊かな想像力を巡らせ独創性にあふれたモデルを構築していった。

1953 年 4 月、史上最も有名な生命科学論文「核酸の分子構造」が *Nature* 誌に掲載された (Watson and Crick, 1953)。著者はワトソンとクリック、論文の長さは 1 ページと数行だった。結局、ワトソンとクリックは、自力で X 線結晶構造解析の測定データを取ることに成功しなかったが、ケンブリッジからほど近いロンドンのキングスカレッジで、同じく X 線結晶構造解析による DNA の構造解明に取り組んでいたロザリンド・フランクリンの研究成果を（彼女に無断で）閲覧する機会を得ていた。ふたりが成しとげたのは、シャルガフの発見やフランクリンの計測といった他者の観測結果の合理的な解釈による革命的なモデルの構築だった。

ワトソンとクリックのモデルの特徴を以下に列挙する。発表当時、これは既存のデータに矛盾しない「モデル」であって証明された事実ではなかった。

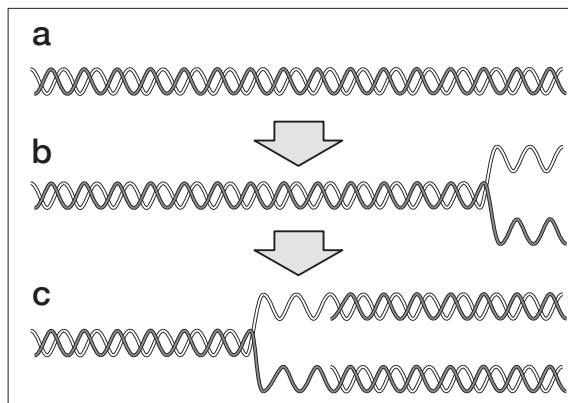
1. DNA の立体構造は、2 本のらせん状の鎖状分子からなる。
2. 鎖は、DNA の構成単位であるデオキシリボヌクレオチドがリン酸基の部分で結合したもので、リン酸基の「骨格」は 2 重らせんの外側に位置し、プリン (A、G) またはピリミジン (C、T) の塩基が内側に位置している。
3. 2 重らせんは右巻きで、2 本の鎖は逆向きに向かい合っている。
4. 内側に位置する塩基は至近距離で対向し、2 本の鎖の塩基間に水素結合を形成することによって 2 本の鎖が結合する。
5. 水素結合はプリンとピリミジンの間で形成され、しかも A と T、G と C の間でしか形成されない。

ふたりは、身の丈ほどもある分子模型を作成して、DNA の立体構造を検討した。DNA の立体構造が2重鎖、3重鎖のどちらなのかという問題が、フランクリンらX線結晶構造解析に取り組む自然科学者たちを悩ませていたが、DNA という物質の特性を精確に決定しようと慎重に振る舞う物理化学者たちを尻目に、ワトソンとクリックは、遺伝情報の媒体である DNA が備えているべき特徴という生物学的観点から、大胆なモデルへと到達した。

特に、安定した水素結合がAとT、GとCの間にしか形成されないという発想はユニークで、シャルガフが発見したA T C Gの含有量の不均衡をみごとに説明するとともに、遺伝情報の媒体であり親から子へと複製、伝達されるDNA が物理化学的にコピーされるメカニズムまで示唆して見せた。

DNA の2重らせんが解けてふたつの1本鎖分子になったとすると、1本鎖を構成するA T C Gのデオキシリボヌクレオチドには、AならばT、CならばGのように対を為すデオキシリボヌクレオチドが一意に決まる。つまり、1本のDNA 鎖があればこれを「鋳型」にして2本目の鎖を元通りに合成することができる。2重らせんDNA が解けてふたつの1本鎖DNA になり、そのそれぞれが鋳型になって2重らせんDNA を再合成すれば、ひとつの2重らせんDNA からふたつの2重らせんDNA をコピーすることができる (図1)。この

図1 2重らせんDNA の複製



a. 2重らせんDNA、b. 右側で2重らせんがほどけて1本鎖になる。c. それぞれの1本鎖に相補的な鎖が合成され、2重らせんDNAが複製される。

モデル通りであれば、DNA は複製可能な立体構造を持っているのである。

この深遠かつ革命的な洞察を、ワトソンとクリックは短い論文の後半に控え目にしかしはっきりと記載した。そして、モデルの大部分が正しいことが1950年代のうちに確認され、ワトソンとクリックは、自然科学史に永遠の名声を刻んだ。

8 遺伝情報は DNA にどのようにコードされているのか

エイヴリーの形質転換実験の数年前、スタンフォード大学のジョージ・ビードルとエドワード・テイタムはアカパンカビに X 線を照射して単一の酵素(タンパク質)に異常を来したと考えられる変異個体を人工的に作り出した(Beadle and Tatum, 1941)。ふたりの成果と、これにつづいた科学者たちによって、ひとつの遺伝子にひとつの酵素が対応するらしいと窺わせる状況証拠が多くの生物種で示された。そして、1950年代に入るところには、ひとつの遺伝子がひとつのタンパク質の設計情報をコードしていると考えられるようになった。

DNA に、生命の設計図が余さず書き込まれているかもしれない。そして、設計されている部品は、おそらくはタンパク質である。次に解くべき問題は、2重らせん DNA に、どんな「暗号」で遺伝情報が書き込まれ、その「暗号」はどのように読み出されて、実際に生きものをつくりだしているのか、だった。

DNA は4種類のデオキシリボヌクレオチドがさまざまな順序で結合した鎖状分子であり、タンパク質はおよそ20種類のアミノ酸がさまざまな順序で結合した鎖状分子(ポリペプチド)である。生命科学者たちは直観的に、何塩基かの DNA が何残基かのアミノ酸に対応する「暗号表」の存在を想定してこの問題に取り組んだ。DNA1塩基は4種類のどれかなので2ビットの情報量を持っている。20種類のアミノ酸から1種類を決めるには約4.3ビットの情報が必要なので、タンパク質のアミノ酸配列が1残基ずつ独立に決まっているなら、1残基のアミノ酸を決めるのに、DNA3塩基が必要である。

1950年代末には、実際に3塩基の DNA が1残基のアミノ酸をコードするという「三つ組暗号」が存在することが解明され、1960年代後半までに、どの3塩基 DNA がどのアミノ酸に対応するかを列挙した「遺伝暗号表」が完全に

解説された。

細胞内で DNA の暗号がタンパク質へと読み出される具体的なメカニズムも、1950 年代には基本的な骨格が解明された。DNA と同じ核酸の一種で、DNA よりも不安定だが反応性に富む RNA (リボ核酸) が、DNA とタンパク質を繋ぐ「伝令」の役目を果たしていることがわかった。RNA と DNA は相互に鋳型になってぴったり結合できる「相補的」な分子を合成できる。この性質を利用して、長大な DNA からその時細胞が必要とする遺伝子だけが RNA に転写される。DNA を写し取った RNA を伝令 RNA (mRNA) と呼ぶ。この mRNA に対して、遺伝コードに従って対応するアミノ酸を結合していくことでタンパク質が合成される。クリックは、すべての生物において、DNA から RNA、RNA からタンパク質という情報の流れは一方方向で逆流しないとの考えを 1958 年に提唱し、セントラルドグマ (中心教義) と名づけた (Crick, 1958; Crick, 1970)。現在では例外といえる事例も見ついているが、生命の体系的な理解という観点からは、クリックのセントラルドグマは正しく、現在も生命科学のまさに中心教義として君臨している。

セントラルドグマが解明されても、ひとつの生命システムまるごとの振る舞いは、相変わらず複雑かつ難解で、一朝一夕に解明できるものとは思えなかったが、DNA やタンパク質といった分子が、細胞内でどんな化学反応を司っているかは、手が届く範疇にありそうだった。それら生命分子は、非生物には見られない、生物固有の分子ではあるが、物理化学の法則に従う物質である。創造主が吹き込んだ神秘的な「生氣」を考慮しなくても、ひとつひとつの生命分子は、自然科学の文脈で理解することができる。生命システムを構成する生命分子をひとつひとつ丹念に調べあげれば、やがて、それらが集積して作りだしている細胞や生物個体も理解できそうではないか。生物は非生物とはかけ離れた複雑さや精密さを持ってはいるが、分子が寄せ集まった「分子機械」なのだ——こうした還元主義的な期待に突き動かされて、分子レベルの構成要素から生命の理解へと突き進む分子生物学という新しい生命科学が産まれ、物理学者や化学者たちが築きあげてきた分析技術がつぎつぎと「分子機械」の解析に投入されていくこととなった。

生命の謎を解明する知の系譜は、人間の五感による観察から、顕微鏡を用

いた微細構造の観察に進み、生物を構成する物質の物理化学的な分析を経て、DNA 分子の塩基配列やタンパク質のアミノ酸配列、またそれらの立体構造という、人間がふだん経験する世界とはかけ離れた分子レベルのミクロの世界へと到達した。分子レベルでの経験から生命の理解を試みる分子生物学という新しい潮流は、20 世紀後半以降、爆発的に進歩、普及し生命科学のあらゆる領域へと浸透していくことになる。

生命科学が前進をつづけるには、このミクロの世界で、客観的な観測やよく設計された実験を行い、経験の地平を押し広げていかなければならなかった。そこでは、五感では認知できない存在を、技術を仲立ちにして経験するしかない。他者に先んじて技術開発に成功し、経験の拡張に成功したものは、未踏・未知の領域に先んじて乗り込むことができる。その要請に応え、分子レベルの生命現象を計測する技術、それらの制御を可能にする技術が、分子生物学とともにやはり爆発的に進歩した。

9 越境する技術

分子生物学は、動植物から微生物まで、あらゆる生物がセントラルドグマに代表される共通のアーキテクチャに則った構成を持つ分子機械であるという認識に立ち、物理化学的な分析手法で分子機械をリバースエンジニアリングするという研究プログラムである。比較的単純な微生物であっても一般に数千の遺伝子を持ち、細胞は数千から数万種の物質で構成される。しかし、数千の遺伝子は、物質としてはすべて DNA にコードされているし、その産物である数千の生命分子はすべてタンパク質である。DNA を詳細に解析する手法を開発すれば、あらゆる遺伝子をその技術で解析することができる。タンパク質や脂質などの細胞の主要な構成要素にも同じことがいえる。細胞内では、数千、数万の多彩な機能を発現する生命分子が複雑に相互作用しているが、DNA、RNA、タンパク質、脂質、生体膜など比較的少数種の物質を解析する物理化学的手法を確立すれば、それらを用いて膨大な数の生命分子を解析し、解明することができる。

こうした主要な生命分子の挙動を観察するために、物理化学領域で培われた分子・原子レベルの観測・分析手法が次々に投入された。古くは顕微鏡、

20 世紀以降には、放射性同位体、分析化学の諸技術、X 線結晶構造解析など、いずれの技術も、生命科学の外で確立され、その後、それらを駆使する科学者ともども越境してきた。

それら「越境組」の諸技術に加え、生命科学固有の技術も次々と開発された。特に生命の「設計情報」の格納媒体である DNA を操作する技術である遺伝子工学は、ゼロからスタートして 60 年余の間、驚くべき革新を重ねつつけている。

10 生命分子機械をつくりかえる

遺伝子工学は、生物の遺伝情報を改変し制御するための技術の総称である。今日、遺伝子工学と呼ばれる技術の直接の「起源」といえる実験は、スタンフォード大学のスタンリー・コーエンとカリフォルニア大学サンフランシスコ校のハーバート・ボイヤーらによって、1973 年に成し遂げられた。その研究で彼らは、遺伝子レベルで設計された、史上初の遺伝子組換え生物をつくりだした (Cohen et al., 1973)。

このころまでに、分子レベルの「遺伝子工作」のための道具がいくつか、科学者たちの工具箱に納まっていた。DNA を直接「切り貼り」するのに利用できる最初の道具は 1967 年に報告された。DNA リガーゼと名づけられたその酵素は、片方の鎖に裂け目が入った 2 重らせん DNA を元通りに貼りつけ、修復する「のり」としての能力を持っていた (Weiss and Richardson, 1967)。

つづいて 1970 年には「ハサミ」の存在が報告された。制限酵素と名づけられたそれは、微生物から抽出された DNA 分解酵素の一種だが、DNA なんなんでもズタズタに消化してしまうのではなく、特定の 6 塩基配列だけを認識して、決まった切り口で 2 重らせん DNA を切断する「専門家」だった (Kelly and Smith, 1970; Smith and Wilcox, 1970)。その後、さまざまな配列を認識する制限酵素がさまざまな微生物から見つかり、分子生物学者は、自由自在とまではいかないが、百種以上の特定の配列で DNA を切断できるようになった。

「のり」と「ハサミ」を手に入れた科学者たちは、異なる生物に由来する DNA を人工的に繋ぎあわせ、人工の DNA をつくりだす研究に没頭した。大腸菌をはじめとする微生物は、染色体 DNA とは別に、プラスミドと呼ばれる小型の環状 DNA を持っている。プラスミドにはいくつかの遺伝子がコードさ

れており、微生物は環境に応じて相互にプラスミドをやりとりすることができる。ポイヤーは、プラスミドを「運び屋」(ベクター)に仕立て、望む遺伝子を組み込んで微生物の細胞中に取り込ませる技術を開発した。コーエンは、化学物質で処理した大腸菌とプラスミド DNA を混和するだけで菌内に DNA を送り込める画期的な形質転換技術を発明した。1972 年末に互いの研究成果を知ったふたりは、これらの技術を併用することで、組換え DNA をつくって微生物に形質転換できる可能性に気づき、ただちに共同研究を開始した。そして翌春には、2 つの抗生物質に耐性を示す人工プラスミドの構築に成功し、7 月には学術論文の掲載が受諾された(Cohen et al., 1973)。この論文は、分子レベルでデザインされた遺伝子組換えの最初の成功事例であり、遺伝子工学の真の幕開けを告げるものとなった。

遺伝子工学の特徴に、生物から拝借した生命分子を用いていることが挙げられる。生命分子を解明するために、生命分子をちゃっかり利用しているわけだが、その理由は単純で、生命分子と同等の機能を持つ分子レベルの道具を人工的に作り出す技術を、現時点で人類が持ちあわせていないからである。

自然界から数多くの制限酵素が分離されたが、考え得るすべての配列について、それを切断する酵素が見つかったわけではない。そこで、遺伝子工学技術の開発に取り組む研究者たちは、制限酵素遺伝子を改造して、これまでにない配列を切断する新種の制限酵素を創り出す挑戦をはじめた。しかし、この一見「初級編」とも思える課題の達成には、20 年以上の時間を要することになった。設計通りの配列を認識して DNA を切断する人工的な制限酵素の創出に生命科学者が成功するのは、平成も後半に入ってからのことだった。

11 DNA を「増幅」するアイディア

1980 年代の分子生物学研究では、注目した生命現象と密接に関連する遺伝子あるいは遺伝子を含むであろう DNA の領域を突きとめ、その断片を取り扱いやすいプラスミドなどに組み込んで、DNA 配列解析などの詳細な分析に進むという段取りが一般的だった。詳細な分析のためには、目的の配列を含む DNA 断片を大量に調製する必要がある。1980 年代の分子生物学者は、DNA 断片を増やすのに、微生物の力を借りていた。分析対象の DNA 断片を組み込

んだベクターを、大腸菌などに形質転換すると、細胞内に入ったプラスミドは、独自に複製しコピー数を増す。天然のプラスミドは宿主細胞の中で増えすぎないようにコピー数を制御する仕組みを持っているが、遺伝子工学者は故意にそれを破壊し、ひとつの細胞内で数百コピーまで増えるベクターを開発するなど「道具」を「改良」していった。しかし、DNA を複製して増やす工程は微生物の増殖に依存しているため、作業効率には限界があり、特定の DNA 断片を必要量調製するという、分子生物学研究において最もありふれたステップが、研究の進行速度・効率をおおいに律速していた。

昭和から平成へと改元される前後の数年間に、この壁を破壊する革命的な技術が実用化され、爆発的に普及した。それは、大腸菌などの微生物に頼らず、狙った DNA 断片を試験管内で、3 時間程度で 100 万倍近くまで「増幅」する技術だった。ポリメラーゼ連鎖反応 (Polymerase Chain Reaction) と名づけられたその技術は、英語名の頭文字をとって専ら PCR と呼ばれている。今日 DNA や RNA を対象とする解析技術の、ほとんどすべてに何らかの形で PCR が組み込まれていると言っても言いすぎではない。

PCR 発明の中心人物である米シータス社のキャリー・マリスは、週末の別荘に向かう車中で、新しい DNA 配列解析法を思案していたところ、思いがけず、狙った DNA 配列を数時間で爆発的に増やせるかもしれない方法を思いついたと述懐している (Mullis, 1990)。

マリスの着想した方法は、DNA 上の増やしたい領域 (標的 DNA 配列) を挟み込むように設計した 2 種類のごく短い DNA 断片 (プライマー) を使って、DNA 合成反応を繰り返すことで、プライマーで挟み込んだ領域だけを 2 倍、4 倍、8 倍…と幾何級数的に増幅するというものだった。プライマーの長さを 20 塩基前後にしておけば、染色体上の他の場所に偶然結合する可能性はほとんどゼロになるので、狙った標的 DNA 配列だけを効率的に増やせると思われた (マリスはシータス社でこのような短い DNA を人工合成する装置を管理する仕事をしていた)。

1 回の DNA 合成反応は 3 つのステップからなる。まず、反応液を沸点に近い高温まで加熱する。すると、鋳型となる 2 重らせん DNA が 1 本鎖にほどける (熱変成段階)。次に、反応液の温度を下げる。反応液は鋳型 DNA に対し

て大量のプライマーを含んでおり、温度を下げるだけでプライマーは相補的な DNA 配列に結合する（冷却段階）。ここで、反応液に DNA ポリメラーゼを添加する。DNA ポリメラーゼは、1 本鎖 DNA を鋳型に、2 本目の DNA 鎖を 1 塩基ずつ伸ばしながら合成する酵素である。すると、プライマーを起点に、鋳型 DNA と相補的な DNA 鎖が新たに合成される。（伸長段階）。

この熱変成、冷却、伸長の 3 段階からなる一連の反応を数十回繰り返す。たいていの酵素は熱に弱く、DNA ポリメラーゼも熱変成段階で壊れて失活してしまうので、毎回新たな酵素を加えなければならぬと考えられた。

100%の効率で反応が進んだ場合、およそ 20 回のサイクルを経ると、理論上、鋳型 DNA のおよそ 100 万倍の標的配列を含む DNA 断片が合成される。

その後の 1、2 ヶ月、マリスは、同僚の数学者フレッド・ファルーナを相棒に、実験に没頭した。当時の分子生物学の実験は、ひとつの実験手順を終えるまでに、何本もの試験管に試料を移しかえていくのが一般的だったが、マリスは 1 本の試験管で完結するシンプルな実験系を好んだ。PCR は、20 サイクルの複雑な化学反応を 1 本の試験管で完了できる。マリスが用意したのは、DNA ポリメラーゼ以外のすべての試薬を混和した反応液を入れた試験管、熱変成用の 95℃に保温した恒温槽（精密に温度調節できる実験用の水槽）、冷却・伸長用の 30℃に保温した恒温槽、サイクルごとに添加する DNA ポリメラーゼの濃縮液だった。実験の手順は以下のようなものだった。

1. 試験管を 95℃の恒温槽で一定時間保温する（熱変成）。
2. 試験管を 30℃の恒温槽に移し、一定時間保温する（冷却）。
3. 試験管に DNA ポリメラーゼを加え、混和する。
4. 試験管を 30℃の恒温槽で一定時間保温する（伸長）。
5. ステップ 1～4 を計 20 回繰り返す。

マリスとファルーナは、プライマーの設計、試薬の配合、恒温槽の温度、反応時間の長さなどさまざまな条件の組み合わせを試した。ファルーナは、専門の数学とは無関係な試験管を 2 つの恒温槽に交互に浸す繰り返し作業を根気よく手伝った。

この実証実験の末、マリスは、自分のアイデアが、実際に試験管の中でうまくいく証拠を手に入れ、最初の論文を1986年に発表した (Mullis et al., 1986)。ただ、この論文の実験手法は、実行するには骨の折れるものだった。試験管は1本で済むが、2分おきに別の水槽に移したり、追加の酵素を加えたりしなければならず、その単調作業が数時間つづくのだ。

マリスとその同僚は、この難点をスマートに解決した。大腸菌のDNAポリメラーゼに代えて、好熱性の細菌 *Thermus aquaticus* (*T. aquaticus*) のDNAポリメラーゼを用いたのである。40～80℃の高温環境で生育するこの細菌を構成するタンパク質は耐熱性が高く、*T. aquaticus* のDNAポリメラーゼ (*Taq* ポリメラーゼ) は、沸点近くの温度にも耐えた。*Taq* ポリメラーゼは、PCRの熱変成ステップに耐えられる。そのため、PCRに *Taq* ポリメラーゼを用いると、サイクルごとにDNAポリメラーゼを追加する必要がなくなり、実験開始時点に「全部入り」の反応液を調製し、あとは、ひたすら温度の違う水槽の間を移しかえるだけで反応を終えることができるようになる。1987年、シータス社は *Taq* ポリメラーゼを利用した世界初の商用の自動PCR装置 TC1 を発売した。「TC」は、Thermal Cycler (サーマルサイクラー) の頭文字である。

TC1は、恒温槽の代わりに、温度制御できる金属ブロックを採用した。金属ブロックには、マイクロチューブ (容量1 ml以下の超小型の試験管。合成樹脂製で使い捨てを前提に設計されている) がびったり納まる孔が数十個穿たれており、孔の数だけの反応を同時に実行できる。発売の翌年には、*Taq* ポリメラーゼを利用した改良PCRの論文が *Science* 誌に掲載された (Saiki et al., 1988)。実験にはもちろん TC1 が利用されていた。

PCRの発明により、マリスは最初の閃きから10年後の1993年にノーベル化学賞を受賞した。大学や研究機関に所属しない企業の研究者による史上初の受賞だった。

12 生命情報計測の自動化と超並列化

PCRは、工程中に微生物を用いず、1本の試験管内で全反応が終了するため、容易に自動化することができた。この技術は、分子生物学研究の基本的な工程の多くを高速化、効率化し、複雑な工程まるごとの自動化を促した。

平成年間、遺伝子工学をはじめとする分子生物学に用いられる実験技術の自動化が急激に進んだ 30 年であったといえる。PCR の発明は、技術的なブレイクスルーとして自動化の加速に大きく貢献したことは間違いないが、それ以上に、1950 年代に出現した分子生物学という学問領域と、それを支える遺伝子工学という技術が、急激に産業化し、利益追求のための技術開発競争が激化したことが、短期間に劇的に自動化が進んだ駆動力となっている。

1973 年にコーエンとともに遺伝子工学の先駆けとなったボイヤーは、その 3 年後にバイオテク企業の実験室となるジェネンテック社を設立し、微生物を「タンパク質工場」に用いてインスリンを大量生産する技術で莫大な利益をあげた。これを皮切りに、バイオテクノロジー・ブームが産業界を席卷し、数多くのバイオテク企業が創設され、紆余曲折を経ながらも現在に至るまで成長をつづけている。

生命科学研究の特徴のひとつに、研究費の過半が、政府機関をはじめとする公的機関ではなく、産業界から供給されている点が挙げられる。ジェネンテック社が設立された 1970 年代半ばには、米国の保健医療分野の研究開発費は政府の拠出額が年間およそ 30 億ドルだったのに対し、産業界はその半分程度だった。この関係は、日本が平成年間に入るところに逆転し、産業界が投じる研究費が政府のそれを凌駕する。資金額も急激に伸び、1990 年には、米国産業界、米国政府のそれぞれが、年間 100 億ドル以上を研究開発に投じており、現在はその数倍に達している。

生命システムを分子機械として解明しようとする分子生物学は、産業界と利害の一致しやすい傾向がある。分子機械の詳細なメカニズムを解明することで、生命システムのどの部品にどう干渉すれば、疾患の治療や農作物の収量に有益な変化をもたらすことができるかがわかり、そうした部品 (生命分子) は、そのまま実用化 (商品化) のターゲットになる。

実用化を見据えた研究開発が、遺伝子工学技術の自動化を志向するのは当然の流れといえる。DNA 配列を解読する基盤技術が確立したならば、商品価値のある DNA 配列を見つけるには、数多くの生物種、数多くの個体の DNA を短時間のうちに大量に解読できるほど優位に立てる。そこで、そうした技術を欲するバイオテク企業に、大量かつ高速に DNA 配列を解析できる製品を販

売するバイオテック企業が現れる。DNAに限らず、タンパク質など、その他の主要な生命分子にも同じことがいえる。

もちろん、科学者たちもまた、より高速かつ簡便に DNA 配列をはじめとする生命情報を解読する技術を貪欲に欲してきた。

英医学研究評議会のフレデリック・サンガーによって今日的な DNA 配列の解読手法が考案されたのは 1975 年、サンガー法と呼ばれるこの技術を全自動化した DNA シーケンサー (DNA 配列解析装置) が初めて製品化されたのは 1986 年だった。サンガーの方法は大きく 2 段階からなり、1 段階目で DNA 合成反応を行い、2 段階目で前段階の反応産物をゲル電気泳動という電気化学的手法で分析して配列を決定する。サンガー法のシーケンサーは、主に 2 段階目を自動化するもので、最初の製品から約 10 年後には、キャピラリーゲルという新規技術で劇的な微細・小型化と並列化を実現した。最初の全自動 DNA シーケンサーが 1 台あたり 1 日に解読できる DNA の長さは 6400 塩基だったが、1995 年には 2 万塩基、2000 年には 50 万塩基を突破した。

DNA シーケンシング技術の充実とともに、生命の設計図において「部品」である遺伝子を必要に応じてひとつひとつ解読するのではなく、はじめに設計図であるゲノム (1 個体の遺伝情報の総体) をまるごと読んでしまい、そこから新たな知的探究を開始するというアプローチが現実味を帯びてきた。

自由生活性の生物の全ゲノムが初めて解読されたのは 1995 年のことで、インフルエンザ菌の全ゲノムが読まれた。その翌年には、細菌より遙かに複雑な真核生物の全ゲノムが、出芽酵母で解読されるなど、全ゲノム解析の潮流は一気に加速した。

ヒトのゲノム解読に挑戦するヒトゲノム計画も、1990 年に米国、日本、英国、フランス、ドイツ、スペイン、中国が参加する国際プロジェクトとして開始された。インフルエンザ菌のゲノムがおおよそ 180 万塩基なのに対し、ヒトゲノムは 30 億塩基もの長さがあり、当初は 15 年間での完了が予定されていた。大学や国立研究所を中心とした国際チームは、23 本あるヒトの染色体を分離し、さらに細かく切り離した DNA の小片を順序だてて解読し、最後に繋げるという「丁寧で行儀の良い」方法で解読を進めていった。これに不意打ちを喰わせたのが、インフルエンザ菌ゲノムの解読にも携わっていたクレイグ・ヴェン

ターが設立したセラ・ジェノミクス社だった。セラは、強力なコンピュータと情報科学を活用したショットガン・シーケンシングという独自技術で、国際チームの10分の1の費用でヒトゲノムを解読すると宣言した。ショットガン・シーケンシングでは、解読対象のゲノムをバラバラに切り刻み、そのDNA断片を順番も関係なく片っ端から読んでいく。その後、コンピュータの計算能力を動員して、DNA断片の末端の配列が重複するものどうしを「もともとは繋がっていた」と判断して連結していき、切り刻む前のゲノムを力尽くで復元するのである。これは、最先端の計算科学を援用した非常に優れたアイディアで、その後のDNAシーケンシング技術に決定的な影響を与えたが、セラはこの技術の優位性だけで国際チームを出し抜いたわけではなく、国際チームがすでに解読を終え無償で公開していたデータを用いるなどしており、批判も大きかった。その後、国際チームとセラの間で調停が成立し、両者が解読した全ヒトゲノムのドラフト（概要）が、2000年6月、ビル・クリントン米国大統領と、トニー・ブレア英国首相によって発表された。

ヒトゲノムの解読完了は、終わりというよりは始まりである。解読した遺伝情報から、ヒトという超複雑な分子機械がどのように構成されているかを解読する作業が始まる。30億塩基長のゲノムデータという、これまで存在しなかったビッグデータの出現によって、これを解読するための技術開発も加速することになった。

21世紀に入り、サンガー法とはまったく異なる技術を基盤とするDNAシーケンシング技術が出現する。サンガー法のように2段階に分けてDNA配列を解析するのではなく、DNAを合成しながら、どんな配列のDNAが合成されているかをリアルタイムに計測する新しい技術が、1990年代に複数発明された。これに着目したバイオテック企業は、ナノテクノロジーと画像解析技術を組み合わせ、数十万から数千万のオーダーという超並列でDNA配列を解析するまったく新しいDNAシーケンサーを開発し、2005年に最初の製品が発売された。

PCRを発明したマリスは、1本の試験管で反応を完了することに美を見いだしたが、次世代シーケンサーと呼ばれる新しい超並列シーケンサーは、極小の反応装置に数十万から数千万の反応をごちゃ混ぜにして放り込み、同一空

間で平行して進行する膨大な数の DNA 合成反応を、画像解析技術によって選り分ける。「次世代シーケンシング」とは、いくつかの異なる技術の総称だが、いずれの技術も、DNA 合成を反応液中の遊離状態で行うのではなく、解読対象の DNA を 1 分子ずつ実験装置内に固定(固相化)し、蛍光ないし発光物質で「ラベル」することにより、同一分子で逐次的に起こる DNA 合成反応をカメラで「追跡」できるようにしている。これらの次世代シーケンサーは、数字だけでサンガー法と単純に比較することはできないが、1 台あたり 1 日に数十億塩基の DNA を読むまでに至っている。

こうした、生物試料に含まれる全対象のデータを同時並列に大量に読み取る計測技術をハイスループット計測と呼ぶ。生命科学領域では、DNA 以外の生命分子についても、平成年間あるいは 21 世紀に入って以降、全方位的にハイスループット計測の技術開発が進展してきた。

現在では、「手軽に」とはいえないまでも、現実的な費用と時間で、細胞内の DNA に書かれたすべての遺伝情報(ゲノム)、ある条件に置かれた細胞内で発現している mRNA の種類と量(トランスクリプトーム)、タンパク質の種類と量(プロテオーム)、代謝物質の種類と量(メタボローム)などを計測し、細胞全体の物理化学的な状態を多角的かつ詳細にデータ化できるまでになっている。

13 微細スケールの実験・計測・制御

ハイスループット計測技術の進歩と平行して、微細スケールの実験、計測、制御技術も急速に進展した。生命科学実験に使う酵素や薬品には非常に高価なものが多い。多くの研究室で日常的に用いられる制限酵素であっても、10 μ l (1 ml の 100 分の 1) で数万円するものも珍しくない。生化学反応では多くの場合、量ではなく濃度で効力が決まるため、同じ濃度で反応液の量を削減できれば、経費を抑えることができる。また、測定対象の必要量も少なくなり、稀少な試料をより多角的に解析することができるようになる。同時に廃棄物の量も減る。この他にも、反応液の容量を小さくすることによって、同じスペースでより多くの実験を進めることができるようになり、高速化、自動化も容易になるなど多くの利点がある。

分子生物学の黎明期には小スケールの実験でも反応液の容量は数 ml だったものが、1980 年代までには 1.5 ml 容量の合成樹脂製の使い捨てのマイクロチューブが一般的に用いられるようになった。PCR 装置の普及とともに 0.5 ml 容量のマイクロチューブが普及し、現在では、さらに小容量のチューブが格子状に 96 本ないし 384 本並べられたプレートも一般的に用いられている。

さらに、1990 年代からは、半導体工業のために開発された微細加工技術を応用し、シリコンウエハやガラス基板上にマイクロメートルスケールの反応液の流路を掘り込んだデバイス上で、化学反応から分析までを行うマイクロフレイディスクの実用化が進み、2000 年頃には商用のシステムの販売が始まった。

こうしたマイクロデバイスは、ほぼすべての操作を自動制御する。デバイス内で複数の反応液の流れ（合流、分岐など）や温度を制御し、その結果をデバイスに組み込まれた光学センサや電気化学測定機器、顕微鏡などで計測することができる。リアルタイムで反応を計測しながら、状況に応じてフィードバック制御することも可能である。超並列 DNA シーケンサーも、こうしたマイクロデバイスを最高度に応用した製品の一例といえる。

また、マイクロデバイスの進歩に加え、顕微鏡技術の進歩にも輔けられ、現在では細胞をひとつひとつ選別し、取り出したひとつの細胞の DNA やタンパク質、代謝物質を分析することすら可能になっている。

反対に、超並列 DNA シーケンサーなどを利用することで、複雑な要素が入り混じった試料を、事前の分離精製もそこそこに、複雑なまま解析し、情報科学の力で複雑な試料の内部構造を再現することも可能になりつつある。例えば、ヒトの腸内には 100 兆ともいわれる微生物が生息して、腸内細菌叢と呼ばれる微小生態系を構成しているが、その中には、最先端の技術を用いても、生体外での培養が不可能な微生物も多い。採取した腸内細菌叢の試料を超並列 DNA シーケンサーでまろごとと解読すれば、生きた微生物を個別に分離しなくても、試料の中にいた微生物の種類や量を高精度に再構成することができる。同じ手法で深海底の泥残渣から得た DNA 試料を解析すれば、そこにどのような遺伝情報を持った微生物が存在するのかを知ることができる。

14 新たな経験の拡張

生命科学にとって1989年からの平成年代は、生命システムを分子レベルで計測する技術に、爆発的な進歩のあった30年といえる。

かつて、レンズによって肉眼で見ることのできなかった微生物の存在を知り、航海技術によって「新」大陸に身近な動植物とは異なる生物相を見いだしたことにより、人類の経験は拡張し、それ以前には想像すらしなかったいくつかの原理に到達することができた。

ダーウィンによる自然選択による進化の発見は、南米大陸を周遊することによって、漸進的に変化する動植物相を経験したことが大きな原動力になっている。ワトソンとクリックによるDNAの2重らせん構造モデルの着想も、シャルガフによるDNAの成分比率に関するデータや、フランクリンによるX線結晶構造解析のデータという経験を踏まえて得られたものである。

1950年代に始まった分子生物学により、生命システムを構成する分子に関する情報が、猛烈な速度で蓄積しつづけている。平成年代に入り、生命システムを計測する技術の高速化、並列・集積化、効率化、微量・小型化、自動化が、全面的かつ加速度的に進んできた。最近の30年間に計測された生命情報は、それ以前に人類が計測した全生命情報の数万倍あるいはそれ以上に及ぶだろう。地球上には生命があふれており、生命学者が計測する生命に関するデータの量は、今後ますます幾何級数的に増大していく勢いである。

膨大な経験を基盤に、物理化学的世界観によって、分子機械として生命システムを解明しようとする分子生物学を中核とする研究プログラムは、今後ますます深化していくだろう。

一方で、現在の科学者の多くが予期しない展開にも期待したい。ダーウィンが発見した生命進化のしくみは、38億年前から途切れることなく、地球上で全球的に進行してきた現象だが、19世紀中葉まで、確然とそのメカニズムに気づいた者はいなかった。ダーウィンを発見へと促した大きな要素に、ビーグル号での5年間の冒険があったのは疑いないが、その冒険を支えた航海技術をはじめとする諸技術は、生命科学史上最大の発見を実現することを意図して洗練されてきたわけではなかった。レーウェンフックも、微小動物の存在を想定して自身の顕微鏡製作技術に磨きをかけたわけではなかった。

同様に、平成年間に長足の進歩を遂げた分子レベルの生命現象の計測技術とそこから得られた膨大なデータから「こんな発見が為されるとは誰も想像していなかった」発見が為される可能性も充分にあるだろう。

たとえば、物理化学の諸原理に基づく説明とはまったく異なる、生命システム固有の「設計原理」が発見される可能性はないだろうか。科学者たちは、分子レベルにまで踏み入ることで、自然科学が磨きあげたもっとも洗練された「武器」である物理化学を、生命システムに対して直接的に揮い、精確に解明する橋頭堡を得た。しかし、ひとつの細胞内に限っても、分子レベルの反応の種類は数千種あるいはそれ以上に及ぶため、物理化学的な相互作用の超複雑ネットワークとしてすべての因果関係を追跡して細胞を理解するのは、依然として非常に困難な課題である。

そのうえ、ヒトをはじめとする多細胞生物は、数多くの細胞が整然と連携して、ひとつの個体として「生きて」いる。ひとつひとつの細胞は、細胞膜という明瞭な構造で区画されており、どの細胞も、他の細胞内の分子ネットワークの挙動を直接感知することはできない。

細胞が知ることができることといえば、周囲の化学物質の濃度、電気刺激の強弱、引っぱられたり押されたり振動したりといった力学的な状況くらいがせいぜいである。一部の細胞は、これに加えて可視光をはじめとする電磁波や磁場などを感知する特殊なセンサを有しているが、細胞内の超複雑ネットワークが内包する情報量に比べれば、細胞が感知できる情報は微々たるものである。同様に、細胞が他の細胞に向けて送ることのできる信号も、化学物質の放出や電気刺激、力学的な作用程度に限られる。これらの非常に限定された情報のやりとりから、ひとつひとつの細胞はそれぞれの振る舞いを自律的に決定する。すべての細胞が自律的に自身の振る舞いを決定、実行しているにも拘らず、ときに数十兆の細胞からなる生物個体は、あたかも中央集権的な制御が為されているかのように、見かけ上統制された破綻のない振る舞いをみせる。

個々の細胞に「何ができるか」は、細胞を構成する超複雑分子ネットワークによって決まり、困難ではあっても、いずれ物理化学の言葉によって説明し尽くされるべき問題といえるだろう。しかし、個々の細胞が「何をするのか」を説明するのに物理化学の言葉が最も相応しいか否かは、少なくとも自明では

ないように思える。

そのための「新しい言葉」があるのだとしたら、それを発見するためのヒントは、平成年間に蓄積された膨大なデータの中にすでに織り込まれており、独創性と運を併せもつ科学者に発見される日を心待ちにしているのかもしれない。

参考文献

- Avery, O. T., Macleod, C. M. and McCarty, M., "Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types: Induction of transformation by a deoxyribonucleic acid fraction isolated from pneumococcus type III." *The Journal of Experimental Medicine*, 79(2), 1944, pp. 137-158.
- Bateson, W., "Experiments in plant hybridization." *Journal of the Royal Horticultural Society of London*, 26, 1901-1902, pp. 1-32.
- Beadle, G. W. and Tatum, E. L., "Genetic control of biochemical reactions in *Neurospora*." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 27(11), 1941, pp. 499-506.
- Chargaff, E., Lipshitz, R., Green, C. and Hodes, M. E., "The composition of the deoxyribonucleic acid of salmon sperm." *The Journal of Biological Chemistry*, 192(1), 1951, pp. 223-230.
- Cohen, S. N., Chang, A. C., Boyer, H. W. and Helling, R. B., "Construction of biologically functional bacterial plasmids in vitro." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 70(11), 1973, pp. 3240-3244.
- Crick, F., "Central dogma of molecular biology." *Nature*, 227(5258), 1970, pp. 561-3.
- Crick, F. H., "On protein synthesis." *Symposia of the Society for Experimental Biology*, 12, 1958, pp. 138-163.
- Darwin, C., *On the origin of species by means of natural selection, or preservation of favoured races in the struggle for life*. John Murray, 1859.
- Darwin, C. and Wallace, A., "On the tendency of species to form varieties; and on the perpetuation of varieties and species by natural means of selection." *Journal of the Proceedings of the Linnean Society of London. Zoology*, 3(9), 1858, pp. 45-62.
- Flemming, W., "Zur Kenntniss der Zelle und ihrer Theilungs-Erscheinungen." *Schriften des Naturwissenschaftlichen Vereins für Schleswig-Holstein*, 3(1), 1878, pp. 23-27.
- Flemming, W., *Zellsubstanz, Kern und Zelltheilung*. Vogel, 1882.
- Griffith, F., "The significance of pneumococcal types." *The Journal of Hygiene*, 27(2), 1928, pp. 113-159.
- Hershey, A. D. and Chase, M., "Independent functions of viral protein and nucleic acid in growth of bacteriophage." *The Journal of General Physiology*, 36(1), 1952, pp. 39-56.
- Kelly, T. J., Jr. and Smith, H. O., "A restriction enzyme from *Hemophilus influenzae*. II." *Journal of Molecular Biology*, 51(2), 1970, pp. 393-409.
- Mendel, G., *Versuche über Pflanzen-Hybriden*. Im Verlage des Vereines, 1866.
- Mullis, K., Faloona, F., Scharf, S., Saiki, R., Horn, G., et al., "Specific enzymatic amplification of DNA in vitro: the polymerase chain reaction." *Cold Spring Harbor symposia on*

- quantitative biology*, 51 Pt 1, 1986, pp. 263-273.
- Mullis, K. B., "The unusual origin of the polymerase chain reaction." *Scientific American*, 262(4), 1990, pp. 4-5, 56-61.
- Saiki, R. K., Gelfand, D. H., Stoffel, S., Scharf, S. J., Higuchi, R., et al., "Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase." *Science*, 239(4839), 1988, pp. 487-491.
- Smith, H. O. and Wilcox, K. W., "A restriction enzyme from *Hemophilus influenzae*. I. Purification and general properties." *Journal of Molecular Biology*, 51(2), 1970, pp. 379-391.
- Sutton, W. S., "On the morphology of the chromosome group in *Brachystola magna*." *Biological Bulletin*, 4(1), 1902, pp. 24-39.
- Watson, J. D. and Crick, F. H., "Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid." *Nature*, 171(4356), 1953, pp. 737-738.
- Weiss, B. and Richardson, C. C., "Enzymatic breakage and joining of deoxyribonucleic acid, I. Repair of single-strand breaks in DNA by an enzyme system from *Escherichia coli* infected with T4 bacteriophage." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 57(4), 1967, pp. 1021-1028.

[受付日 2018. 5. 14]