

Title	My Journey
Sub Title	
Author	利根川, 進(Tonegawa, Susumu)
Publisher	慶應義塾大学工学部
Publication year	2010
Jtitle	人間教育講座：社会を知る自分を知る自分を育てる (2010.) ,p.159- 193
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	
Genre	Book
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KO50001001-20100000-0159

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.

My Journey

ノーベル生理学・医学賞受賞（一九八七年）、マサチューセッツ
工科大学教授、理化学研究所脳科学総合研究センター長

利根川 進



とねがわ・すすむ 一九三九年名古屋生まれ。京都大学理学部化学科卒業後、カリフォルニア大学サンディエゴ校よりPh.D.取得。一九八一年よりマサチューセッツ工科大学生物学部およびがん研究所教授。現在、MITのRIKEN-MIT神経回路遺伝学研究センター長、理化学研究所・脳科学総合研究センター長、MITピコワー学習・記憶研究センター教授、等を兼任。

一九八七年、多様な抗体を生成する遺伝的原理の解明に対してノーベル生理学・医学賞を受賞。その他、ガードナー国際賞（一九八三年）、文化勲章（一九八四年）、ロベルト・コッホ賞（一九八六年）、ラスカー賞（一九八七年）、他受賞多数。

分子生物学との出会い

みなさん、こんばんは。今日はこういう機会をつくっていただき、どうもありがとうございます。学生さんがたいへんに多く、非常に活気があって、話しがいろいろあります。今日の講演の半分は身の上話で、残りの半分は私がやってきた研究について少し申しあげるつもりでいます。

私が京都大学を卒業したのは一九六三年ですから、もう半世紀近く前のことになります。私は理学部化学科におりまして、四年生になると卒業研究をやらなければなりません。そのために三年次の終わりに講座を選ばなければいけないのですが、何をやっていいのか決められませんでした。

化学は今でも重要な学問分野で、二〇一〇年にも日本からノーベル化学賞受賞者が二人出ました。ところが、大学生の頃の私は「化学は非常に伝統的な学問で、もつと新しい研究分野で研究者になりたい」と、若気の至りでもあったと思うのですが、そういう気持ちになったんですね。しかし何をやればいいのか。二、三カ月間決められなくてもやもやしていた時に、三年先輩の山田弘生さんが「最近ヨーロッパやアメリカで分子生物学という新しい生物学が始まった」と教えてくれました。先輩によると、分子生物学はそれまでの生物学とは研究の仕方がかなり違って、生きているものと生きていないものとの違いとは何かという生命の基本的な原理、ある意味では哲学的であり根本的でもある問題を研究する学問で、遺伝学や生化学、生物物理学などをまぜたような新しい分野だということでした。

さらに当時、パリのパスツール研究所にジャック・モノー (Jacques Monod)、フランソワ・ジャコブ (François Jacob)、そしてこの二人の先生にあたるアンドレ・ルwoff (André Lwoff) という三人の科学

者がいました。先輩に「一九六一年にジャコブとモノーが発表した一連の論文を読んだらどうか」と言われまして、もちろん英語の論文ですから、苦勞して読んだのです。

オペロン説

それは「*On the Regulation of Gene Activity*」という題の論文で、彼らは「オペロン説」というものを提唱したのですが、理論だけでなく、一連の実験をやってその説を補強していました。

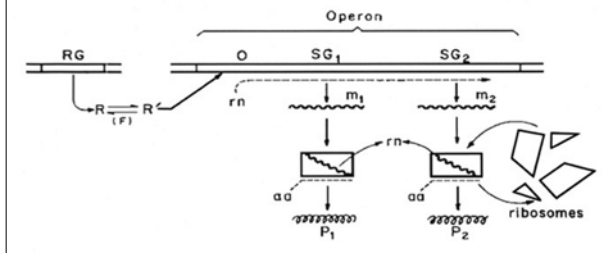
オペロン説について簡単に説明しましょう。遺伝子というのはDNAでできていますが、それだけでは細胞の中で何もできなくて、転写されてRNAになって、RNAがタンパク質合成の青写真になることで、遺伝子としての役割が果たされます。そしてご存知のように、生物の体はいろいろな種類の細胞からできていて、それぞれの細胞は同じセットの遺伝子をもっています。ところがそこに押し込まれて活動しているタンパク質はそれぞれ違い、赤血球は赤血球として、筋肉の細胞は筋肉の細胞として、脳の細胞は脳の細胞として働くようになっていくわけです。だから遺伝子の使われ方、つまり表現のされ方を制御しないといけない。この種類の細胞ではこの遺伝子を発現させる、こういう種類の細胞では発現させない、という指令を出す為の機構が必要です。ゲノムの中にそういった制御プログラムが存在しているはずであるというわけで、それを初めて具体的な方法として解明したのがこのオペロン説です。

オペロン説では、遺伝子にはいわゆる上流と下流があり、遺伝子そのものの発現を制御するオペレーター (Operator) というDNAエレメントが上流にあり、それにリプレッサー (Repressor) という名

On the Regulation of Gene Activity

Francois Jacob and Jacques Monod

Services de Genetique Microchimie Cellulaire, Institut Pasteur, Paris, France



前がついた別のたんぱく質がくつついたりくつつかなかつたりすることによって、遺伝子の発現が非常に複雑なたちで制御されているということを主張したわけです (図・On the Regulation of Gene Activity)。

私はこの論文を読んで、こんなおもしろいことがあるのかと思いました。今までの生物学とはとても違う新しい生物学です。この論文を一週間かけて読み、最後の頃には「分子生物学者になるトレーニングを受けるぞ」と心に決めました。

ですから、私は大学四年のときにいろいろな分子生物学の論文を読んでいて、ほとんど卒業研究をやっています。一応生物化学という講座を選んだのですが、その田中正三教授が幸いにも退官直前で、それでも卒業させてくれました。そのおかげで今があるわけです。私がノーベル賞を受賞することが発表されたときに、新聞記者が京都大学の中央図書館に行つて私の卒業論文を一生懸命に探したものの、まったく見つからなかつたそうです。どうして見つからなかつたかというのと、そんなものは存在しないからです (笑)。

UCSD 大学院留学

分子生物学者になると決めたものの、そう簡単になれるものではありません。まず大学院に行つて、トレーニングを受けなければならぬ。幸いなことに、京都大学にウィルス研究所というところがありまして、そこに分子生物学的なことを始めた方々がいらつしやいました。そのボスが渡辺格^{いたる}先生で、私たちは「格（かく）さん」と呼んでいましたが、残念ながら二〇〇七年に亡くなりました。しかもその助手に、後に京都大学の名誉教授になつて、今でも研究を続けていらつしやる由良隆先生がいらつ

しやつた。私がアメリカに留学する手助けをしてくれたのがこのお二人です。

由良先生はイエール大学大学院に留学したことがあり、その頃すでに分子生物学の研究をしていました。その時の教授がデイビッド・ボナー (David Bonner) という人です。ボナー教授はいつもオートバイに乗つて、ブーツをはいて、革のジャンパーを着て、パイプをくわえていた、非常に格好いい人だつたそうです。イエール大学はアメリカ東海岸のボストンからそう遠くないところにあるのですが、一九六二年にカリフォルニア州サンディエゴ市に新しい大学ができることに

David Bonner at Yale in late 1950s



なつて、ボナー教授はその生物学部長になったのです。由良先生がボナー教授をご存知で、彼に手紙を書いてくれ、一九六三年、私はこのカリフォルニア大学サンディエゴ校（UCSD）の大学院に留学することができました。

当時、ボナー教授は、ひとつの遺伝子がひとつのタンパク質形成に使われているという「一遺伝子一酵素説」(one gene one enzyme theory)の研究をしていました。そして後に、ボナー先生の師匠であるエドワード・テイタム (Edward Tatum) という人と、ジョージ・ビードル (George Beadle) という人がこの説によってノーベル賞を受賞します。ボナー教授は残念なことに、私が渡米した翌年の一九六四年五月にホジキンスリンパ腫というガンで亡くなってしまい、ノーベル賞はもらえませんでした。

UCSDは南カリフォルニアの海岸に面したすばらしいところですよ。ビーチ沿いに昔からあった海洋学研究所を借りて始まった生物学部に留学したわけです。UCSDは私が留学した時に私よりも上の学生は四人しかいませんでした。本当にできたてほやほやの大学院に留学したわけです。そこでは水曜日の午後になると、みんなビーチに出て、バレーボールをして遊んでいました。教授たちも上半身裸になつて一緒に参加していました。そこで分子生物学の基本的なトレーニングを受けたんです。大学院在学中、私はたいした論文は書いていません。アメリカの大学院のサイエンス分野では、基本的に修士課程というものは無いので、すぐに博士課程に入りまして、五年かけて博士号 (Ph.D.) を取得しました。

ソーク研究所での運命的な出会い

そしてさらに独立した研究者になる前には、ポストドクターとして、半分はトレーニング、半分は独立した研究者になるための準備を数年しなければなりませんから、UCSDと同じ町にあるソーク研究所でトレーニングを受けました。ここでイタリア系アメリカ人であるレナート・ダルベッコ (Renato Dulbecco) 教授との運命的な出会いがあり、そこで一年半研究を続けたのですが、一年半経ったところでアメリカを出なければならなくなりました。

ビザの問題です。私はそもそもUCSDにはフルブライト奨学金で留学していたため、J-1ビザでアメリカに滞在していました。このビザは非常に厳しいもので、博士号 (Ph.D.) を取得した学生は、取得後一年半経ったところでアメリカを出国して、二年間はアメリカ以外の国に滞在しなければならぬと決まっています。どうしようか困って、日本にいる人にも相談したのですが、私としては特に日本には帰りたくなかった。アメリカ人の友達がそれぞれ巣立っていくように、私もアメリカで独立してやっていきたかったんですね。しかしアメリカにはいられない。

そのときにダルベッコ先生はちょうど旅行中で、私がアメリカにあと一カ月半ぐらいしかいられないという時に、ヨーロッパから手紙をくれました。当時はもちろんEメールはないし、ファックスもなく、手書きのエアメールです。ダルベッコ先生がその手紙に書いていたのは、「ビザが切れてから君がどこに行くことにしたか、私はよく知らないが、もしかまだはつきりと決めていないのだったら、ひとつ提案がある。スイスのバーゼルという町に新しい免疫学の研究所ができて、そこで研究者を探している。しか

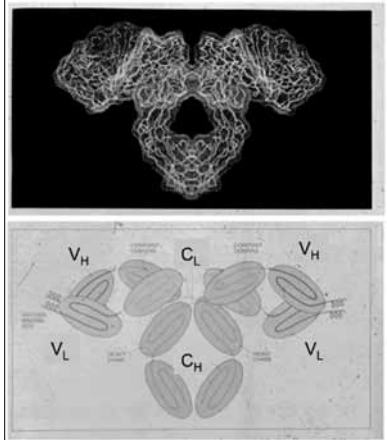
も今まで免疫学は分子生物学的な手法で研究されたことがない。将来のビジョンを考えるに、分子生物学のトレーニングを受けた君のような若い研究者が免疫学のフィールドに飛び込めば、おもしろいことがきつとあると思う。もし興味があるなら、その所長に手紙を書きなさい」というような内容でした。

その手紙をもらった時、私は免疫学については何も知りませんでしたし、ダルベッコ先生も免疫学者ではないので、どのぐらい確信をもつて勧めているのかわからないと思って、その手紙を引き出しにしまったまま返事を書きませんでした。ダルベッコ先生がアメリカに帰っていらして、「手紙を書いたかね」と聞かれました。「書いていません。免疫学って何をするのか知りませんし、そもそもスイスのバーゼル市というのがどこにあるのかさえ知りませんから」と返事をする、いつもならああしろ、こうしろとあまり強く主張することがない先生が本当にめずらしく、「いやあ、それは残念だなあ。きつとおもしろい研究ができると思うんだが……」とおっしゃったんですね。そのとき、ぼくは「ひよつとしたらこの先生には、私や私の周囲の人が見ていないものが見えているのかも知れない」という気持ちでしたが、結局バーゼルに行くことにしました。

百年解けなかった免疫学の問題

バーゼル免疫学研究所に行ったものの、私は当初、免疫学の研究などやるつもりはありませんでした。二年間ここでとりあえず過ごして、またアメリカに戻ろうと思っていたわけです。しかし、ここには世界中からいろいろな免疫学者が集まっていて、彼らと話していると、百年間ぐらい解けていない免疫学

Basic Structure of Antibody

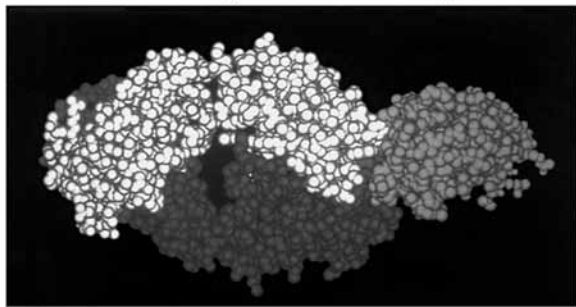


上の問題があるというので、何かおもしろいことがありそうな気がしてきた。その問題を聞いた時、私は「ああ、これは私の知っている方法や考えを使えば解けるのではないか」と思ったんです。

それはどういう問題か。みなさんも免疫について聞いたことがあると思いますが、免疫系というのは生体の防御機構です。いろいろなバクテリアやウイルスは私たちの目には見えませんが、そのあたりにうようよとして、私たちはそれらにさらされている。それなのに一応健康で生きていられるのは、免疫系が非常に有効な役割を果たしているからです。そして抗体というタンパク質が、侵入してくる抗原と呼ばれる微生物や微生物がつくり出す毒素などを認識し、これに結合して中和してしまうというメカニズムがあります。

上の図はコンピュータグラフィックスによる抗体です。Y字形をしたタンパク質で、抗体のユニットは重鎖と軽鎖それぞれ二本ずつできていて、端のほうに抗原と結合する領域があります。それをバリアブルリージョン（可変領域）と呼んでいます。なぜこう呼ぶかというと、抗体タンパク質一つひとつの構造を調べていくと、抗原が結合するこの可変領域については、アミノ酸のシーケンスのバリエーションが非常に高く、残りの領域（不変領域）ではアミノ酸のシーケンスが非常にコンスタントに

The Complex of Lysozyme With the Anti-lysozyme Antibody D1.3



なっているということが構造上わかってきたからです。

上の図は、可変領域の重鎖と軽鎖をもつ、ある抗体が、ライゾチーム (Lysozyme) と呼ばれているタンパク質の抗原を認識して結合するところです。こうした相互的な、鍵と鍵穴のような関係で、ぴったりとくっつくことによつて、抗原抗体反応が起こるということがわかってきたわけです。

そうなると、異なる可変領域をもった抗体を何種類ほど体の中に用意していないと、われわれは生きていけないのか。われわれが一生のうちにさらされる微生物などの抗原のすべてに対応する抗体タンパク質をつくるだけの、たくさんの種類の抗体タンパク質遺伝子をわれわれはもっているのか、という大きな問題にぶつかるわけです。

抗体をつくる細胞を含めて、われわれの体の細胞にはせいぜい二万個ぐらいの遺伝子しかありません。ところが抗原の種類を計算すると、二万個なんてものではなく、百億個、あるいは千億個の抗原が存在していると言われていて、ではどうやってこれだけの抗原が存在しているか、という非常に難しいジレンマがあるわけです。抗体多様性の遺伝的な起源、原理はどうなっているのか——これが百年解けない大きな問題だったわけです。

ノーベル賞を受賞した免疫学の研究

今言ったように、普通の遺伝子が抗体遺伝子をつくっていたのでは、とても何千億個という抗原に対応できません。ここでは細かい話はしませんが、抗体遺伝子は、これまで知られていたすべての遺伝子とは状況が違うということ、われわれは実験で証明したわけです。抗体遺伝子の場合、可変領域部分と不変領域部分がゲノムの中で遠く離れていて、つまり二つの遺伝子でひとつのタンパク質をつくっているわけです。このこと自体が、先ほど言ったポナー、テイタム、ビードルの提唱した「一遺伝子一酵素」あるいは「一遺伝子一タンパク質」の原理に合わないということを見つけました。

つまり、抗体をつくるBリンパ球がひとつの個体の中でできていく過程で、我々が生まれた時にはゲノムの中で遠く離れていたVとCという二つの「遺伝子」の間で、あるランダム性をもって再構成が起こり、二つが近くに來ます。ここからメッセンジャーRNAができて、タンパク質ができる。こういう原理が存在することを実験的に証明したわけです。

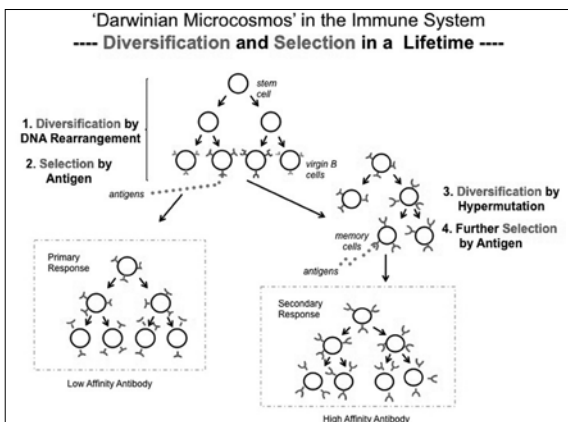
さらに、いわゆる可変領域自体は二つまたは三つの遺伝子が組み合わさらないと完成しないということがわかりました。これにそれぞれV、D、またはV、D、Jという名前をつけているのですが、ゲノムの中には、V遺伝子がまだ再構成が起っていない状態でおよそ三百個、Dと呼ばれる遺伝子が約二十個、Jが五個あり、Bリンパ球ができてくる過程でいわゆるクローンができるのですが、それぞれのクローンでは違う組み合わせでこれらの遺伝子の再構成が起こります。つまり三百二十五の遺伝子を使って、違う種類の抗体遺伝子を二万四千個つくることができると証明しました。これは重鎖での話で

すが、軽鎖でも似た現象が起こるので、重鎖と軽鎖の組み合わせでまた多様性が増えていくということです。このことは、一九七六年にみつめました。

DNAの再構成で遺伝子の性質が変わることがわかりましたが、さらに突然変異という現象が組み込まれていることもわかりました。つまり抗体遺伝子そのものが個体の中で再構成するだけでなく、抗体遺伝子に限っては非常に高頻度で突然変異が起こるのです。このことは一九七八年に証明しました。この後、ほかの人たちも同じような例を見つけてきました。

ということで、DNAの再構成と突然変異の両方を使って、われわれの体のリンパ球は非常に多様性のある抗体遺伝子を、それぞれの個体の中でつくっているということがわかりました。さらにこの二つに付随したほかのメカニズムもありますが、ここでは細かいことは説明しません。結論は、親から受け継いだおよそ千個の抗体遺伝子を使って、いろいろと組み合わせたり、突然変異を起こしたりして、十の九乗以上の抗体遺伝子をつくる能力を、われわれの体はもっているということがわかったわけです。

さらにもしろいことがあります。ダーウィンの進化論をみなさんご存知だと思いますが、ダーウィンの進化論では、進化の長い過程における変化の原理に二つの重要なファクターがあるとしています。ひとつは遺伝子が変わっていくこと。ある頻度で、突然変異 (mutation) あるいは再編成 (recombination) が起こって変わっていきます。もうひとつは外界を利用して、変わった遺伝子のうちのほんの一部を選択していくということ。つまり多様化 (Diversification) と選択 (Selection) という二つの原理が働いているわけです。

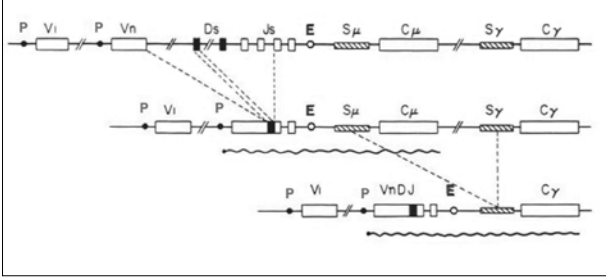


私たちの体の中で起こるダーウィン進化

これは信じられないことですが、あなたの一生のリンパ球の分化と成熟の過程で、ダーウィンの進化が起こっているんですね。最初に幹細胞 (Stem Cell) があって、これが娘細胞をつくっていくわけです。遺伝子の再構成によってそれぞれの抗体遺伝子が完成して、抗体が細胞の表面に出てきます。そして、抗原が体に入ってくると、特定のB細胞の表面に出ている抗体と抗原ががちりと合うわけです。その結果この細胞が選択されて複製していく、つまり子孫の細胞をつくっていくこととなります。さらに突然変異のメカニズムが起動します。

たとえばアフリカなどの国に行く前に、感染して病気になることを避けるために予防接種をします。場合によっては、接種を数回にわたって行う必要があります。この場合、最初に抗原を注射すると、第一次免疫反応という状態になります。この状態は、遺伝子を再構成して抗体を作っているという状態に対応します。抗原—抗体の結合力がまだ強

Gene Regulation by DNA Rearrangement and Promoter/Enhancer System



レーター)は遺伝子の上流にあると言いましたが、実は遺伝子の中にも一つ一つそういうエレメント(エ

くありません。抗原にくっつくことはくっつくけれど、弱い。ですから一回目にできてくる抗体の質はあまりよくありません。しかしこの間に突然変異のメカニズムが働いて、ほんの一部のB細胞では、結合力の強い抗体が産生されます。一回目の注射から一、二週間して、もう一度同じ抗原を注射すると、その抗原が強い結合力を持った細胞を選択的に増殖させる為、第二次免疫反応が起こり、三、四週間すると、高い品質の抗体ができるわけです。非常にもしろいのは、あなたの一生の間にダーウィンの進化の法則が、抗体の系の中で使われているということなんです(前頁図)。

さらにその後でわかったことは、抗体遺伝子の配列のなかにエンハンサー(Enhancer)(上図のE)というものが存在しているということ。このエンハンサーと上流にあるプロモーター(Promoter)(上図のP)とが協力関係にあって、ある抗体が能率良くできてくるということを、この一連の研究のなかで発見したわけです。先ほどジャコブとモノーのオペロン説を説明した時、制御するDNAのエレメント(オペ

ンハンサー）があつて、この二つが協力することによってある特別な可変領域における遺伝子の発現が非常に高能率で起こることを見つけました。

私がそもそも分子生物学をやりたいと思つたのは、ジャコブとモノーの論文を読んだことがきっかけでした。よく言われることですが、先生と生徒がいて、生徒がやるのが、先生がやったことそのままか、それ以下だったら、研究が発展したとは言えません。先生以上のことをやらなければいけないわけです。研究をやつていくうちに、ジャコブ、モノーを超えることができるものを見つけたという事で、私は分子生物学の道に入ったことに価値があつたと思つています。

なぜ記憶の研究をするのか

この研究で後にノーベル賞をもらうことになりました。この後、いろいろと別の免疫の研究もやりましたが、十年間スイスにいたので、やはりアメリカに帰りたいかた。幸いなことにマサチューセッツ工科大学 (Massachusetts Institute of Technology = MIT) からオファーがあり、そこに移り、その後しばらくして、ピコワ研究所 (Picower Institute for Learning and Memory) という脳研究所をつくりました。ここでは記憶の研究をやっています。

記憶といつて、みなさんが普通考えるのは、昔、子どもだったころの記憶や、昨日の記憶といつたことですよ。そういうものはもちろん記憶ですが、実は記憶というものはもつとわれわれの生活、あるいはその人のひととなり、自己というものの認識に重要な役割を果たしているのです。記憶というのは

心のレベルでの、自分と自分以外の世界をつなぐための「糊」のようなものです。記憶がなかったら、あなたはあなたという人間として存在していること自体を忘れてしまいます。つまり、これまでの記憶の集積に基づいてあなたという人間の特徴が存在しているのだと言ってもいいくらい、重要な心の高次機能なのです。

たとえばアルツハイマーなどになって記憶能力が落ちると、単に新しいことが覚えられないだけでなく、自分がどういう人間だったかということ自体を思い出せなくなる。ですから、そういう患者さんは往々にして家族に「私は一体誰なのか」という質問をするそうです。そのくらい記憶というものは、われわれ高等動物にとって重要な心の機能なのです。そういう意味で、私は脳科学のなかでもこの記憶の研究は大変おもしろいと思って研究を続けています。

ヘブの法則

記憶ということになると、まず脳のネットワークのなかでどういうかたちで情報が維持されているかという根本的な問題にぶつかります。それに対して、カナダの心理学者ドナルド・ヘブ (Donald Hebb) は一九四〇年代に本にその概念を書いています。

脳の中は脳細胞が神経繊維でつながっていて、巨大なネットワークをつくっている。脳細胞と脳細胞はいわゆるシナプスと呼ばれる部位でつながっていて、そこでは電気的な刺激が化学的な刺激に変わって、次の細胞を活性化して情報が伝わっていく、そういうネットワークになっています。ヘブの考えに

よると、このネットワークをもった動物があることを記憶すると、脳細胞の一部が生化学的あるいは生物物理学的に変わって、シナプスでのシグナルが非常に通りやすくなる。しかもその通りやすくなった状態がある時間続く。たとえば、一カ月間通りやすい状態にあれば、一カ月間記憶が存在しているという事です。ほんの十秒でなくなれば、非常に短い記憶になります。

このへブの考えをサポートする Long Term Potentiation (LTP) についての研究があります。これは一九七〇年代にイギリスの Tim Bliss とノルウェーの Terje Lomo という二人の研究者がやったもので、シナプスがある時間に渡って強化される現象を発見しました。

しかしながら、脳の研究は非常に難しい。なぜ難しいかというと、脳というのはこの地球上でできた最も複雑な機械だからです。この機械の複雑性は、機能は何層にもなっていて、起こることから起こっています。つまり、DNA や RNA、タンパク質といった分子のレベルがある一方で、細胞のレベルでもそれぞれの神経細胞 (Neuron) に樹状突起 (Dendrite) や軸索 (Axon) があって、細胞が非常にスペシャライズしている上に、ひとつの細胞の機能として電気的な活性 (活動電位 = Action Potential) があるわけです。その細胞同士がくっついて大きな細胞集団となり、また違う細胞集団がさらに大きな集団をつくって、細胞のシステムができ、そのシステム同士がまた相互作用をして、脳というものができている。全体のいろいろなレベルでのアクティビティが積み重ねられて、記憶のような人間の心の現象が起こっているということです。

したがって、ある記憶に対応する、さまざまなレベルの脳内現象を見つけていかなければなりません。それは非常に難しいことですが「Intervention Method (介入手法)」というものを使います。たとえば、

宇宙人が初めて地球にやってきて自動車を見て、「これはどうやって走っているのか」と質問したときに、先ず車の部品を調べる、あるいはフードを開けて中がどうなっているのかなど、目で観察して研究をするでしょう。更にそのレベルを超えて、車の一部をちよつと傷つけてみる。そうすると車が正常に動かない。こういう手法を Intervention Method といい、この Intervention Method を使っていないか、非常に多層にわたった機械である脳の機能はなかなかわかりません。

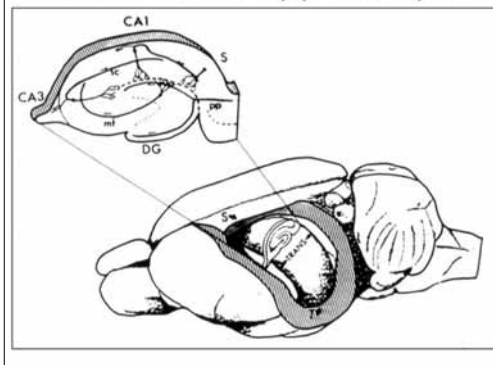
それをやるためにさまざまなテクノロジーがありますが、そのなかに遺伝子を操作する Cre-Lox P システムというのがあり、一九九〇年代の終わりにわれわれの研究室が世界で初めて導入しました。

記憶にはいろいろな種類があり、われわれにとつて最も身近な記憶とは、たとえば昨夜何をしたかといった「出来事の記憶」です。それに重要な働きをしているのが、脳の海馬 (Hippocampus) という場所です。

ノックアウト・マウスを使った実験

われわれの研究は、すべて動物のモデルを使っています。人間そのものを使つての研究には、今言つたような Intervention Method はなかなか使えません。しかし幸いなことに、記憶という現象はたとえばマウスでも猿でも人間でも、ベーシックな機構はほとんど同じなんです。ですからベーシックな機構を研究している限りにおいては、動物のモデルを使うことができます。われわれはマウスを使っています。記憶のある動物のなかでは様々な次元での手法を導入しやすい。しかも哺乳類であるということで、マウスが非常にいいシステムなんです。

The Mouse Hippocampus



それで特定の遺伝子を無効化してしまったノックアウト・マウスを使って実験をしました。最初に考えたことは、ヘブの仮説は本当に正しいかどうかということでした。つまり海馬の中のどこかの部位でシナプスにLTPが起こらないようにしたマウスをもし作ることができたら、そのマウスでは海馬に頼っている出来事の記憶に支障が生じるか。これはまさに Intervention Method なんですね。一方では遺伝子、

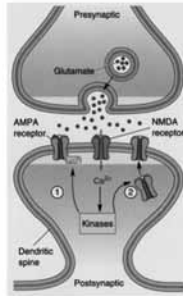
もう一方では動物の行動、この両者をつなぎあわせるためにこういう方法を使います。

ノックアウト・マウスでは、マウスの海馬の中のあるひとつの遺伝子をノックアウトします。上図のCA1と呼ばれているところの、しかもシナプスに使われているある特別な遺伝子だけをノックアウトするわけです。CA1細胞以外の他の細胞では、この遺伝子は正常という状態にした、特殊なマウスをつくる。そしてそのマウスでLTPが起こるかどうかを調べると、次頁図のように、正常なマウスに比べてノックアウト・マウスでは、LTPがうまく起こらないことがわかります。

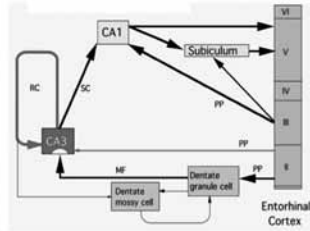
一方、記憶そのものを研究するためにはどうするかというと、行動学的方法を使います。この場合はマウスをシングルプールに入れます。実はマウスは人間と違って、練習を

Knockout mouse

Which gene?



Where in the brain do we knockout the gene?



しなくてもぼつと水の中に入れると泳ぐのですが、水は嫌いだからとにかく岸に上がろうとします。マウスを入れるプールの一部には箱状の台が隠されていて、その上に一センチメートルぐらい水がかぶるようになっていて、そこにたどりつけば足がつかます。しかし、プールの水はミルク状の液なので、マウスは泳ぎながらどこにその台があるかを見つけることはできません。しょうがないので、水に入れられたマウスはとりあえずランダムに泳いでいき、たまたまその台に行き着くと、そこに上って休むわけです。

この操作を一週間ぐらい何回も繰り返しますと、最初は非常にランダムに泳いでいたマウスが、どこから泳ぎ始めても、すぐにこの台のところにたどり着くようになります。水に入れられた地点からほとんどまっすぐに行くんですね。それはなぜかという点、このプールの周囲は黒いカーテンで囲われ、その四方向にそれぞれ異なる絵が掛けられていて、台がある位置を判断して記憶するわけです。ですから、どこから泳ぎ始めても、周囲を見て、「こっちに行けばいい」ということを理解して、記憶を使って台にたどり着く。こんなふうに行動学的な手法というのは、ある程度トレーニングした後、この動物がこ

した「空間記憶」を持ちうるかどうかを調べるわけです。

ノックアウト・マウスで同じことをやるとどうなるでしょうか。同じように一週間ぐらいトレーニングをした後でテストをすると、水に入れられてからも、目標なくただランダムに泳ぎ続けるだけです。何匹かのノックアウト・マウスと普通のマウスとで実験してみても、その平均値をとり、統計を出し、違いがあることを確認します。

これでわかったことは、ヘブの仮説は本質的には正しいということです。つまりある遺伝子をノックアウトすることによって、海馬の中のある特別なシナプスで可塑性が起らないようにしてしまうと、記憶が形成されないということがわかったわけです。

脳科学の将来

今言ったのは記憶の研究のほんのさわりに過ぎません。心の高次現象というものは、このような手法ではわからないものがあるのですね。脳の働きを簡単にリストにすると、次のようになります。

- ・ 認識
- ・ 知覚
- ・ 記憶
- ・ 感情
- ・ 学習

- ・ 注目
- ・ 思考
- ・ 想像
- ・ 創作
- ・ 抽象
- ・ 言語
- ・ 人格形成

こういったものはすべて心の高次現象です。そのなかで記憶は、難しいけれども比較的研究しやすい。脳の研究が進んでいくと、将来はほかの非常に難しい心の高次現象についてもメカニズムがわかるだろうか、という大きな問題があるわけです。この問題について、十七世紀、フランスの哲学者デカルトはいわゆる二元論の立場をとって、「それは不可能である」と言っています。彼は哲学者ですから、哲学者のみがさまざまな思考を重ねることによって心の現象についてより知識を深めることができるといっわけです。

しかし、われわれはそうは思っていない。デカルトは間違っているだろうと思っているわけです。典型的な反デカルト論を展開しているのがフランシス・クリック (Francis Crick) です。クリックはDNA二重螺旋構造の発見者であり、ジェイムス・ワトソン (James Watson)、モーリス・ウィルキンス (Maurice Wilkins) とともにノーベル生理学医学賞を受賞していますが、彼は著書『驚くべき仮説 (The Astonishing Hypothesis)』の最初に、"You, your joys and your sorrows, your memories and your ambitions, your

sense of personal identity and free will, are in fact no more than the behaviour of a vast assembly of nerve cells and their associated molecules”と記しています。つまり、われわれの心のいろいろな現象は非常に多くの分子と細胞の相互関係の表現に過ぎないと言っているわけです。これが一元論の立場です。そしてわれわれはこの一元論の立場で研究を続けています。

脳科学の将来を考えてみますと、大学などでは、哲学や文学、芸術は人文科学、社会学や法学、人類学、宗教学などは社会科学、生物学や物理学、化学などは自然科学と分けていて、みなさんは脳科学は自然科学から派生したものだと思っでいるでしょう。しかし、われわれは実は、脳科学は人文科学や社会科学をも包含する科学であると考えています。つまり、脳科学は人類史上初めて、この三つの科学の分野を統合する学問になった、そして将来もなっていくだろうと思っでいるわけです。

私が歩んだ道

私のトレーニンングと研究の過去を振り返ると、こういうことになります。

研究対象… 物質 ↓ 生命 ↓ 精神
研究内容… 化学 ↓ 分子生物学 ↓ 免疫学 ↓ 脳科学
場 所… 京都 ↓ サンディエゴ ↓ バーゼル ↓ ボストン

これが私の歩んだ道です。

そしてその道を歩む中で、私はいろいろな人たちに非常にお世話になりました。京都では由良隆先生と渡辺格先生が私をサンディエゴに送ってくれなかったら、今の私はまったく違うことをやっていたでしょう。先ほどは言いませんでしたが、UCSDには林多紀先生という教授に分子生物学の基本を習いました。そして、デイビッド・ボナー先生にもお世話になりました。ソーク研究所では、免疫学に行ったらどうかと勧めてくれたダルベッコ先生のおかげで、その後免疫学で非常に素晴らしい研究ができた。パーゼルでは、研究所所長だったニールス・ヤーネ (Niels Jene) や、私の非常にすばらしい共同研究者だったチャールス・スタインバーグ (Charles Steinberg) に大変お世話になりました。そしてサルバトル・ルリア (Salvatore Luria) 先生からMITに招待されて研究をやってきました。こうしたいろいろな方々にお世話になっていますが、ダルベッコ先生もルリア先生も、そしてニールス・ヤーネもノーベル賞受賞者です。彼ら以外にもたくさん優れた研究者のお世話になってきて、今の私があるのだと思っております。

質疑応答

Q1 学生A (理工学部修士2年生)

日本とアメリカの研究力の違いについておうかがいしたいと思

います。世界の大学ランキングを見ると、アメリカの大学は上位にランキングされていますが、日本の大学は下位のほうになっています。なぜアメリカの大学は優れているのか。日本の大学はアメリカの大学に追いつくために何をしなければいけないのか。日米両方の大学を経験されている利根川さんのお考えをお聞かせ下さい。

A 日本の大学がダメだというのは言い過ぎだと思うんですね。世界的に見れば、日本の大学はかなり上のほうのレベルにあります。

しかし、今おっしゃったように、アメリカの大学のトップ十〜十五校を見ると確かに成果は日本より上がっていますね。日本の中にも非常にすぐれた研究がありますが、アメリカの人口が日本の二・五倍ということも考慮しても、数から言うともアメリカのほうが多い。世界のトップ五十%以上の研究がアメリカでおこなわれています。

これにはいろいろな理由があると思います。ひとつは大学のシステムです。比較的若い研究者が活躍できる。まず「若い」と言ったときに、日本とアメリカでは十歳ぐらい年齢が違いますね。アメリカで「若い研究者」と言ったときには、学生やポスドクではなく、独立した研究者のことを指します。教授と言ってもかまいません。アメリカでは二十代の終わりから三十代になると、みんな研究室から完全に独立して自分の研究室で研究をやっています。日本ではなかなかそうはなっていない。そうになっている人も少しはいますが、今までの日本の大学の制度はそうはなっていない。理工系の場合、三十代そこそこで准教授になっている人は非常に少ないでしょう。なかでも脳科学をやっているところではそうだと思います。ひとつの目安として、ノーベル賞受賞者に関する統計を見てみてください。ノーベル賞というのは

労賞ではありません。あることを発見して、論文を書いて、発表して、それがすばらしいというので、その発見に対して賞が与えられるようになっていくわけです。ですからそれぞれのノーベル賞について、その研究者が一体何歳のときにその研究を発表したか、あるいは研究をおこなったかということを見ると、およそ七十五%が四十歳の始めまでにやっているとわかります。その後、その研究の続きをやっていたり、あるいはもっと大がかりに発表をしたりということはしょっちゅうありますが、いわゆるブレイクスルーと称する壁を突き破るような独創的な研究、ノーベル賞の対象となるような研究の四分の三は、四十歳の始め頃までにおこなわれているわけです。ということは、三十代で独立してやっけないければ、そういうことは起こりません。

アメリカでは、早い人は二十代の終わりに、普通は三十歳ぐらいで Assistant Professor になります。Assistant についていますが、実態は独立した Professor なんです。自分で学生をかかえて、自分で研究費を申請してとってきて、授業も担当してという本当にたいへんな時期ですが、この時期が五〜八年ぐらい続きます。その間に往々にして非常に独創的な研究成果が上がります。しかし、日本では古くからのシステムで、そういうケースは非常に少ない。

クリエイティブティというものが脳のどこで起こっているのかというのは、私の脳科学の将来のテーマなのですが、今の時点では皆目わかっていません。私はやっぱり、年齢とクリエイティブティには何らかの相関関係があると考えています。そして経験。研究をするときには経験も重要なのですが、年をとると経験は増えてきますが、活方や創造力はおそらく三十代をピークに平らになるか、落ちてくるのだと思います。その両方を足すと、だいたい三十代が最高になっているのではないのでしょうか。

アメリカのトップの大学で非常に活力があり、すぐれた研究がおこなわれているのは、若い教授がやっているから。日本の大学では若い人たちの能力を十分に發揮させていないということが、成果が上がらないひとつの大きな理由だと思います。

Q2 学生B (理工学部博士2年生) 日本人でよかったとか、日本のここがすばらしいと思われるところがあれば教えてください。

A 私は長い間、アメリカ西海岸やスイス、そしてアメリカ東海岸にいて、ほんの一年半前に初めて日本の研究所に一応就職しました。実は理化学研究所(理研)の脳科学総合研究センターに自分の研究室はもっておらず、所長として運営に携わっているのですが、日本の状況を身を以て知ることができるようになりました。それでいろいろなことに気がつく。わかり易いところから言うと、日本に来て一番の楽しみは食べ物がうまいということです(笑)。それから日本のすばらしいところは人が丁寧で親切なところですね。なかには礼儀正しくない人もいますが、たとえばアメリカに比べると日本の人は一般的に、知らない人にも丁寧で親切です。これは非常にすばらしいことです。三つめはサービスが非常に発達していること。四つ目は日本の文化はすばらしい。昔、私は京都にいましたが、貧乏学生でいろいろなところに行ったり見たりする時間も金もなかった。最近になってそういう余裕ができて、京都や奈良に行く、日本人は非常に繊細な美的感覚をもっているということを再確認しました。

創造性に関して言えば、日本人だから生まれたときから遺伝的に創造性が低いことはとても考えられません。そんなことはないと思います。結局、教育の問題が非常に大きいのではないかとよく言

われることですが、個人個人の特長ある能力をなるべく発揮させるような教育理念に基づいて、子どもや若い人たちの教育をやっていくべきです。だから能力としてはあると私は思う。非常に優秀ですよ。

たとえば、私の研究室には日本人のポストドクが三人いて、みんな非常に優秀ですが、おもしろい共通点があることに気がつきました。自分がやっていることは非常によく知っていて、よくやるんです。ちゃんとデータもとってくるし、よくペーパーをまとめてくる。だから外国では、研究室のポストとして日本人のポストドクは非常に貴重な存在なんです。しかし、彼ら自身の発展のためには、もっと幅広くいろいろなことに興味を示して、同僚がやっているほかの研究にも関心を持ち、それについてディスカッションできるぐらいの知識をもって、交流 (interact) しながらやっていくという習慣が必要だと思います。それが日本人研究者にはどうも不足している。

これには言語能力も関係していると思います。すべての職業に当てはまるわけではありませんが、もしも研究者になるのなら、「英語は自分の母国語ではないから不利である」という考えは完全に捨てなければなりません。日本語だけでは研究はできません。研究の世界共通言語は英語です。それを「日本に生まれて損しなかった」「アメリカ人やイギリス人は得だなあ」なんて思っても、なんの役にも立たない。そんなことを思うぐらいなら、ブローケンイングリッシュでもいいから英語を習得しないと、やはり研究者としては有効にはやっていけません。

Q3 学生C (法学部2年生) 脳にはまだまだかなり多くの謎が秘められているということでした。

一説によると、人間の脳はわずか10%しか使われていないと言いますが、今後の研究次第で脳の使い方

などもわかるようになるのでしょうか。

A 10%という説について私はわからないけれど、脳の使い方についてはいずれわかるようになると思います。ただ、そうだといいことを今証明しろと言われても、それはできません。だけど、そういう概念をもっているかどうかということが重要なのです。

先ほども言いましたが、非常にクリエイティブな人がどうしてそれほどクリエイティブなのか、一般の人に比べて何故秀でているのかということについて、その基本的なメカニズムはいずれわかるようになると思います。「心の現象については、いくら研究を重ねてもわからないことがあるだろう」とは考えないで脳科学をやったほうがいい。「いつになるかわからないけれど、全部わかる」と考えて研究を進めるべきです。

ただ明らかなことは、今のテクノロジーではすべてはわからないということです。ですから、テクノロジーを開発しながら研究していかなければいけない。研究の歴史とはそういうものなのです。ですから、まだまだ新しい手法を開発していかなければいけないのですが、もしも誰かがデカルトのように「こういうことは絶対にわからないだろう」と考えたとすれば、私はそのこと自体がすでに負け犬の考え方だと思っています。すべてわかるとは思いません。

Q4 学生D（経済学部2年生） クリエイティブティをもっている人は少ないというお話でしたが、日本社会では空気を読むことを重んじているため、心の中がいいアイデアをもっている人もオフィシャルな場では言えない人がたくさんいると思います。そういう人が自分をアピールしたり、上手に主張し

たりするための教育のシステムや場をつくるためにはどうしたらよいとお考えでしょうか。

A その答えは非常に簡単ですね。小さな頃から、ほかの子とまったく違う意見を言った生徒がいたとしても、学校の先生が「違うほうがいいよ」と言っておけることです。「ほかの人と違うから恥ずかしい。黙ってしよう」と考えさせない。「違うという方がいいことだ」という原理で教育をしていけばいいのだと思います。結局、ユニークな考えをもっている人というのが世界をリードしていくわけですから。

理研でもそういうことがよく起こります。日本の若い人たちと話していると、今言われたように、非常にその場の空気を読んで、黙っている。言うとか何か問題が起こるから言わない。でも、それでは研究者としてはやっていけません。自分の意見を言うことよって、ディスカッションというものが成立するのであって、黙っていると一方通行で、向こうが話しているだけでしょ？ 自分の意見を言うという事は、貢献するということなのです。

Q お互いをリスペクトする気持ちをもつて話せる場をもちたいと自分でも思うのですが……。

A リスペクトというのは要求してもされません。あなた自身の行動が人からのリスペクトを誘起するわけで、リスペクトされようと思って何かを言うというのはナンセンスだと私は思う。そんなことは関係ないですよ。リスペクトするならばいいし、したくなければいけないという態度でいるべきだと思います。自分の言いたいことを言えばいいと思うんですけどね。ただ、私はどうもまわりの人に比べると、思ったことをすぐに言ってしまうので、失言も多い。でもそうやってずっとやってきたので、これから変えるつもりはありません。

Q5 学生E (理工学部2年生) 先生は免疫学で研究をなさった後、脳科学に移られました。私の頭

の中ではどうしても免疫学と脳科学がつかないのですが、どうして脳科学に移られたのですか。

A それには二つ理由があります。

ひとつは、私が分子生物学でトレーニングを受けたということと関係しています。最初にどういうトレーニングを受けたかということは、その人の研究者としての特徴をかなり形作るもので、私は自分自身を分子生物学者だと思っています。免疫学をやったけれど、私は自分を免疫学者だとは思っていない。分子生物学というのは、生物や生命を研究するにあたって非常に基本的なものの考え方なので、どういう分野の生命科学でも分子生物学は利用できます。免疫学でも、脳科学でも、行動学的な手法も使いますが、結局、基本的には分子生物学的な方法を使っているんですよ。ですから、私にとっては生命科学のどの分野をやるかということとはあまり関係ない。基礎があれば何でもできる。

ではなぜ脳科学を選んだかというと、脳科学がおもしろいと思ったからです。生命化学の中で脳科学ほどおもしろいものはないんですね。だって、自分の脳を研究しているのと同じだから。「どうして私はこんな人間なんだろう」というのは脳が決めているわけで、脳の現象を研究するということは、人間を研究するということです。動物を使っているけれど、それはモデルとして使っているだけで、本当に知りたいのは「人間とは一体何者か」ということです。それを研究したいから脳科学をやっているわけです。シンプルな答えとしてはおもしろいからということですね。免疫学よりもおもしろいから脳科学に移った。しかもそれが移れる状態にあった。私には分子生物学の基盤があったから、分子生物学の方法を使って脳を研究することができたからです。私に素粒子の研究をしるといわれても、いくら興味があつ

ても、これはできません。興味と、自分が持っているストラテジー（方法論）が合致しないと影響力のある研究はできないですよ。脳科学では私がついている方法でまだみんながやっていない研究ができると思ったので、そちらに移ったわけです。

Q6 学生F（理工学部2年生） 利根川先生のモチベーションの源というのは何でしょうか。

A ちょっとかつこいいことを言いますが、私が一番心配するのは、何もすることがなくて退屈すること、楽しめないことです。だからその逆で、私のモチベーションは「何かおもしろいことがないかな」といつも思っていることですね。

おもしろいというのは簡単な言葉だけれど、実は意味深長です。なんでもおもしろいと言えばおもしろい。映画を見るのもおもしろいし、デートするのもおもしろいし、おいしいものを食べるのもおもしろいというか、興味があるし、いろいろなおもしろいもの、興味を引かれるものがありますよね。そのなかで特に高度なおもしろみを提供してくれるものを選んで、人生をやっていかうと思っています。だからいつも「何かおもしろいことがないかな」と鵜の目鷹の目で探していて、それが私のモチベーションになっています。

Q7 学生G（理工学部1年生） 大学院に行くなら、日本とアメリカのどちらがいいと思われませんか。

A はっきり言って日本の大学院のシステムは一般的にしっかりしていないと思います。アメリカではもう理系の修士課程はありません。大学院部を卒業すると、すぐに博士課程に移り、五年間から場合に

よっては七、八年間かけて博士号 (Ph.D.) をとるための研究をします。日本では、教授が大学院生にすぐにプロジェクトを与えて、いわゆる研究をやる方向に行くのが伝統的ですが、たとえばMITのようにアメリカのいい大学では、大学院一年生でも授業を受けて試験を通らなければいけません。アメリカでは最初の一、二年は授業が非常に多いんです。もちろん同時に研究室で研究もやるのですが、いわゆる教育というところに非常に重きが置かれている。先ほど言ったこととも関係しているのですが、日本で博士号 (Ph.D.) をとってアメリカに来る人は、早いうちにしっかりした教育を受けずに、専門的なテーマの研究だけをしてしまうため、幅広い知識が足りないのではないかと思えます。

結論は、基礎科学の研究者になりたいなら、そしてアメリカのいい大学に行けるのなら、アメリカの大学院に行ったほうがいいと思います。ただ、どこに行くかが問題で、いい研究をしている大学に行かなければダメですよ。

Q8 学生H (理工学部4年生) ノーベル賞をとった利根川先生だからこそ言える「クリエイティブな人間」とはどのような人間だと思われれますか。

A みんながあるテーマのもとで一生懸命研究をやっているときに、みんなが思いつかなかったことを思いついて、それを実行に移して、ものを発見する人——それがクリエイティブな人です。手前みそですが、たとえば免疫の抗体にしても、頭のいい人たちが何十年間も考えて、その問題を解こうとしていたわけですよ。けどいいアイデアが浮かばない。そんな時にいわゆるブレイクスルー、壁を突き破ることをする人——それがクリエイティブな科学者です。

でも、どういう要因があつて、いわゆる成功した、すばらしい発見をした研究者になるのか、それはケースバイケースで挙げるのは難しいと思います。場合によつては運も非常に大きなファクターですよ。「あいつは運がよかつただけだ」と言えないこともないけれど、そういうことでノーベル賞をもらった人は多くありません。やはり運と本人の努力、ものの考え方、経てきた経験、そういう人たちとインタラクティブにして研究者になつてきたかといつたことをすべて足した中から、非常に限られた数の人が大きな発見をするということだと思ひます。

どうやったらノーベル賞をもらえるかと聞かれて、それに答えられるようだったら、ノーベル賞の価値がぐつと下がつてしまふ(笑)。だからそうじゃないんですよ。どうやったらクリイティブな研究者になれるかという、私にはその答えはわかりません。脳科学でもまだクリイティブティとはなんのことかよくわからないですから。経験則として唯一言えることは、私の経歴と同じようなことをやるということと思う。つまり、クリイティブな研究者になるためにはクリイティブな研究者と一緒に研究することが有効だということです。クリイティブな研究者のなるべく近くに行つて研究をするなかで、こういう人たちがどういうことを考えて、どういうふうに行つて研究をしていくのかよく観察していくことです。だから私のクリイティブティ訓練法のキャッチフレーズは「クリイティブティも真似から」(笑)。クリイティブな人と一緒に研究をして、彼らのやり方から何かをくみ取り、それを真似る——それがひとつの具体的な方法だと思ひます。