

## 第4回 生命科学にできることとできないこと

### (1) ヒトゲノムの解読

まず、生命科学にできること、この20年で出来るようになってきたことを振り返ります。まず、生命科学にできること、この20年で出来るようになってきたことを振り返ります。生命科学は2000年頃に大きな変革の時期を迎えました。状況を劇的に変えたのは、ヒトゲノム計画によるヒトゲノムの解読でした。

遺伝子の総体(ゲノム)を読んでしまおうという大胆な試みは1990年頃に計画されました。その当時、遺伝子の配列を読む作業は手作業で行われており、ヒトゲノムは30億塩基もの遺伝暗号で書かれているので、これを全て読むのには途方もない時間がかかるだろうと考えられたのですが、遺伝暗号を読む作業が自動化されて高速化し、計画開始から10年たった2000年に、ドラフト(草稿)という形で一応の解読完了を迎えます。その後も計画は続き、十分な精度が得られた2003年に、ヒトゲノムの解読完了が宣言されました。ヒトゲノム計画から分かってきたのは、私たちは2万数千の遺伝子をもつということです。研究を進める上では、ゲノム解読以前は全体の分からない暗い舞台の上で、ある一部にスポットライトをあて「重要な役者(遺伝子)」を見つけていたのですが、ゲノムの解読以降は、登場人物が全部で何人いるか分かっているが誰が重要なのか分からない、そこでキャストイングリストの中から「重要人物」を当てるような営みに変わっていきました。手作業で暗がりの中で研究を進めるところから、全体映像がイメージできる中でどれを調べればよいか検討をつけられるような営みに変わり、だいぶ研究の進め方も変わっていきました。

扱う数が2万数千個になると、なかなかヒトの手だけでは難しくなります。以前は調べようと強い意志をもって1つ1つの遺伝子を調べていったわけですが、その代わりにロボットを使って網羅的に調べることが現実になります。こういう工学と生命科学の融合というものが急速に進んでいったのも2000年頃からです。30億塩基対という膨大な遺伝暗号の中の「秘密」を読み解いていくのは人の手にあまるので、計算機を用いた生命科学が急速に勃興していきます。この計算機科学と生命科学の融合もまた、2000年代を境に加速していきました。20年経った現在では、工学や計算機科学の力なしでは生命科学を語れない時代になっています。

現在は、(種としての)ヒトのゲノムから個人のゲノムを読む時代に様変わりしています。ゲノム計画の始まったころはたった1人のゲノムを読むのに10年1000万ドル(約10億円)もの月日と費用がかかっていました。しかし現在は1人のゲノムを読むのに、一日も経たずに1000ドル(10万円)を下回る、そういう時代になってきました。

### (2) ゲノムの人工合成と細胞を「つくる」

ヒトゲノムの解読から10年で何が出来るようになったのでしょうか。クレイグ・ベンター博士はゲノム解読でも非常に活躍した研究者ですが、2008年にはベンター博士らがバクテリアのゲノムの人工合成に成功したという報告がなされました(Gibson et al., Science,

2008)。以前読んだ塩基情報をもとに塩基をつなぎ合わせて、マイコプラズマという非常に小さなバクテリアのゲノムを作ってしまったのです。作ったものが本当に機能するか試すために、彼は、マイコプラズマと似た別のバクテリアの遺伝子を、彼の作ったゲノムと総入れ替えして試す実験をしました。その結果、本当に作ったゲノムがきちんと機能することを証明したのです。ゲノムの全合成ができた、つまり今まで人類がつくった中で最も長い遺伝暗号が書かれている分子が作られたわけです。(注. その後、2010年にはマウスのミトコンドリア DNA の人工合成を報告している。 Gibson et al., Nat Methods, 2010)

このようにゲノムの人工合成は達成されましたが、その入れ物である細胞そのものはまだつくられていません。研究者は、細胞ができたと宣言するためには、細胞の中にある様々な分子をイチから作っていく必要があると考えています。細胞は自分の力で同じ細胞を作り出していますが、細胞は外部から栄養を採ってそれを繋ぎ合わせて、タンパク質や核酸のように基礎単位をつなげて大きな分子を作っています。この基礎単位のことを「モノマー」と言い、モノマーが複数繋がったものを「ポリマー」と言います。この複数の基礎単位が繋がった分子をイチから作り、つなぎ合わせて細胞にできれば、本当の意味で細胞の合成と言えるだろう、と研究者たちは考えています。これが本当に実現するのか、まだ分かりません。遺伝情報の合成ができて、遺伝情報をタンパク質という機能情報に直していく仕組みはだいぶ明らかになってきており、日本、アメリカ、あるいはヨーロッパの研究者たちが、細胞をつくれるかという研究を世界各地で展開しています。

### (3) システム生物学・合成生物学、その先

システムに含まれる要素を見つける、システムの挙動を測る（挙動を予測する）、システムを操る、システムを作るという試み全体を、(広義の)システム生物学といいます。狭義には、(システムに含まれる)分子を「みつける」、「測る」試みをシステム生物学ということもあります。後半の「操る」「作る」を目指す生命科学も生まれてきていて、こういった分野を合成生物学 (Synthetic biology) と呼びます。2000年代に入ってます（狭義の)システム生物学が起り、2005-2006年くらいから合成生物学が世界中で立ち上がってきました。システム生物学は、自然界の仕組みを「情報に直していく」、人が理解できるように動作原理を解明していく理学的な役割を担っています。一方で合成生物学は、生命科学の営みを通じて分かってきたことが本当に正しいのか、さらにはより良い生命らしいものがあるのではないかという態度から、動作原理 (情報) に基づいて生命システムを設計したり再構築したりする学問体系です。まだ私たちは生命の基本単位である細胞の定義 (何を満たせば細胞と言えるか)、あるいは生命の定義をまだよく知りません。であればこそ、「細胞を作る」ことを通して「生命の基本」は何かを定義していく。つまり「作ること」がある意味ではそのまま「定義する」試みである、こういう考えの下で研究がなされています。

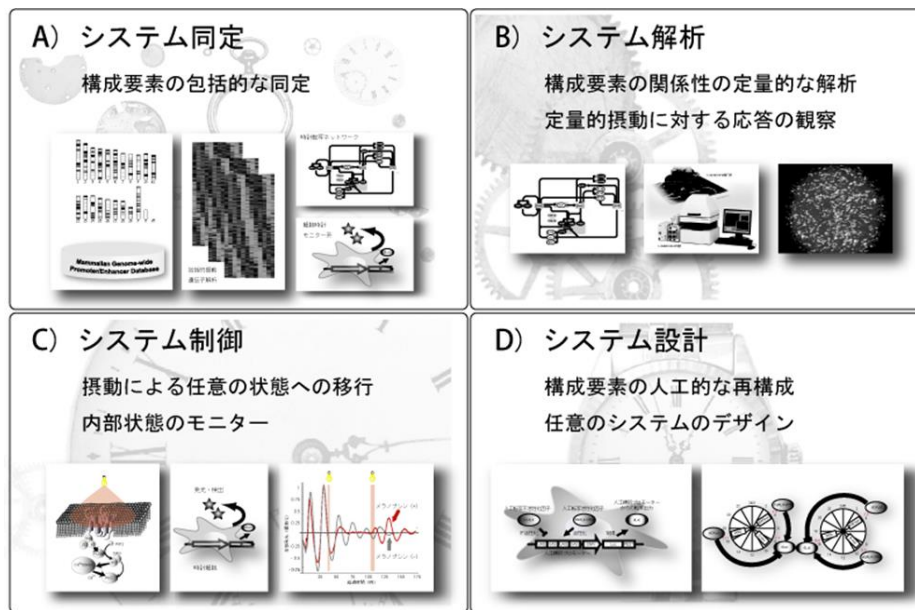


図1. システム生物学の4要素。生命システムを形成するものを「見つける」。そして要素間関係を「測る」。任意の状態に「操る」。さらにシステムをイチから「作る」。これらのプロセスを回していつて真の理解に至る。

#### (4) 分子から細胞システム、個体システムの理解へ

分子の「カタログ」が分かり、それが集まってできる細胞（生命の基本単位）に、だいぶ近づけるようになりました。それでも、例えば、細胞の集合体である私たちの身体や脳といったもっと複雑な対象、「私たちそのもの」をどうやって理解したらいいのかに関しては、分子のカタログの解明のその単純な延長線を行くだけでは、なかなか近づけないと言う実感があります。2000年から2010年までシステムを理解するということを旗印に一生懸命やってきて、それによって生命システムの理解、例えば体内時計の深い理解は進みました。試験管に取り出してきた細胞の中での機能は分かってきたけれど、私たち自身、脳、存在に関する何か深い理解をもたらせたかと言うと、これはなかなか難しい。理学的・哲学的な問いだけではなく、例えば病気・健康に関する問題を扱うことも難しい。というのも、「病気」は進化的に残ってきたからです。細胞そのものに重篤なダメージを与えるようなものならば、「病気」そのものも消えてしまうはずなのに進化的に残ってきたということは、抗体ができて次の世代を残せる、それぐらいの障害であるわけです。であればやはり「病気」は単に細胞の中の分子の異常だけで理解すべきではなく、細胞と細胞の間で出てくる、個体になって初めて出てくるものがあるはずです。いま私たちを悩ませている様々な病気に深い理解をもたらし、生命システムを制御して私たちの理想の状態に近づけていく、つまり医学をさらに進めることを考えると、分子と細胞の間だけでなく、さらに細胞と個体の間を深く理解する必要があるでしょう。細胞と個体の間を理解するために、どのようなアプローチ

をとったら良いでしょうか。分子と細胞の間にはゲノムプロジェクトというのがあったのでそれにのるような形で進めれば良かったのですが、(細胞と個体との間の場合には) 今度は手本となる試みがなく、どう進めていったらいいのかという難問に悩まされました。

個体システムをどう解くのかを考える上で、2つ本質的に難しい問題がありそうです。まず、細胞の複雑さに挑む場合に、細胞の種類がどのくらいあるのかよく分からない。「細胞のカタログ」が分からないままだという問題です。ゲノムプロジェクトは分子の種類を明らかにできましたが、ゲノム配列に相当する「細胞のカタログ」がまだ存在しない。ではどのように手に入れるか?これが1つ目の難問です。次に個体で何かの仮説を検証しようと考えた時に、例えばバクテリアや酵母のような試験管の中で飼え、単細胞で遺伝子を変えることが容易なものに比べて、圧倒的に検証にかかる時間スケールが長い。1つ優れた仮説を思いついたとします。しかしそれを検証しようとする、簡単に数年が過ぎてしまうのです。これらの問題をいかに解決するかというのが2010年代の私たちの課題でした。

私たちとよく似た小型の霊長類でマーモセットという小さなサルがいます。ヒトに似たモデル動物として実験に使われ始めていますが、やはり一世代(性成熟して次の世代の子どもができるようになるまで)に数年かかります。ですから、病気の原因を知るために、ある細胞を変えてその結果を知るとか、ある遺伝子を変えてその結果を知る、そういった実験を考えても結果を得るまでに年単位の時間がかかってしまいます。サルではなくハツカネズミ(マウス)ではどうでしょうか。マウスの場合、1世代には3か月ぐらしかかります。マーモセットよりだいぶ短く、こうしたテストをするのに適さないわけではないのですが、実際にはこの「1世代3か月」というのを何世代か繰り返さないといけないことがあって、なかなかスピードアップが難しい。

現在最も個体レベルで体系的な解析ができると生物が何かと言え、ショウジョウバエです。1世代がだいたい2週間ぐらいで、数ヶ月で1つの仮説、アイディアの検証ができ、かなり進んでいます。ショウジョウバエを使った研究に対してノーベル賞がいくつも授与されているが1つの証拠です。ただ、ショウジョウバエもヒトと共通する遺伝子を多数持っていて体系的な研究ができますが、どうしても昆虫と哺乳類、霊長類には違いもあります。ですので、例えば病気の理解、特に進化的に必ずしも遡れない病気のようなものに関してはなかなか難しさがあります。計算機の中で生命をシミュレーションしたらいいじゃないか、と思われる方もいらっしゃるかもしれませんが。シミュレーションでは1世代1秒以内に終わってしまうので何らかのシミュレーションを行うということは魅力的です。しかし全ての部品の知識が揃っていないと正しい予測が出来ないので、どうしても現実に生きている動物との間に違いができる。そうすると動物を用いた研究をしないと本当の事が分からない、ということになり兼ねないので、この二つをいかに繋げるのが課題です。

## 細胞システム(2000~)→個体システム(2010~)

### ①複雑さ

「細胞」×「分子」の種類

### ②時間スケール

1つのトライアルに数年

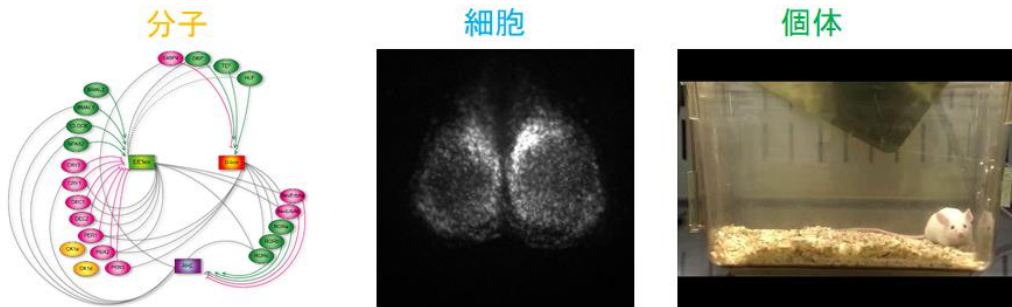


図2. 個体レベルの理解へ。超えるべき壁はなお高い。分子と個体の間は多階層であり複雑さが理解を拒む。多くの仮説検証が必要であるが、検証サイクルにかかる時間が極めて長い。

#### (5) 生命科学にできること、できないこと

最後に、生命科学にできること、できないこと、本質的にできないことについて、もう一度考えてみたいと思います。

まずできることについて、大問題ではありますが、もしかしたら今世紀の内に「生命の定義」に至ることはできるかもしれません。おそらく細胞を創る、全てのポリマーをモノマーから作ることで「生命の定義」には迫れるだろうと思っています。定義というのは数学でいう漸近線に似て、本来ならたどり着けないだろう「生命」に「作って理解して」というサイクルを回して少しずつ近づいていくのだと思います。生命の定義に近づく方法を人類が見つけたのではないかと思わせる出来事が、2005年から2010年あたりの合成生物学の勃興やゲノム合成という出来事でした。

もう1つ本能の理解もあります。動物には様々な本能が備わり、驚くほど精緻な行動を取ります。(おそらく) 遺伝的に伝わる非常に複雑な対象です。本能にどうやって迫ればいいのか、これはかなりの難問です。ここへの近づき方は正直まだわかりません。しかしゲノムを作る行為を通じて、理解が進むかもしれません。既にバクテリアのゲノムが作れるようになった今、真核生物のゲノムを作ろうということが議論されていて、射程に入ってきています。それをさらに敷衍して、例えば多細胞生物のゲノム、哺乳類のゲノムを作ろうといったことも不可能ではないかもしれません。ハードルは色々あるかもしれませんが、こういったことが現実に議論され始めています。こういうことができるようになれば、今までの「何かを壊してその重要性を理解する」というところから「作ることでどのように書かれている

のかを理解する」、本能が書き込まれているのかを学ぶことができるようになっていきます。ですので、もしかしたら本能の理解も今世紀中に進むかもしれません。

今はまだ解けないだろう課題としては、「健康の定義」があります。実はこれはまだどのようにアプローチして良いかわからない問題の1つです。「健康」はおそらく細胞から上の階層で定義されるものだと思いますので、もう10年ぐらい経たないと「近づき方」が見えてこないだろうと理解しています。それと並んで、あるいはそれ以上に難しいものに「意識」があります。私たちは、自分たちの心の中に意識があると思っており「自由意志」があると信じています。そういう意識や自由意志がどういう細胞群から発生するか、物理的な実態は何か、それに迫るにはどうしたらいいのかはなかなか難しい問題です。それでも、もしかしたら細胞を自由自在に操るような技術ができるようになってくれば、意識に迫ることができるようになってくるかもしれません。同じように重要な課題は「知性」でしょうか。「人はなぜ人足り得るのか」。なぜ人は柔軟な関係を築くことができるのか、協力ができるようになるのか。知性の脳科学的・神経科学的な原理原則はどこから来るか、こういったことはまだよくわかっていません。こういうところが理解できるようになると、もう少し柔軟な関係、協力ができるようになっていくのかもしれない。

おそらく解決にたどり着けないことの1つに「老化の克服」があると思います。例えば大腸菌はほぼ自分と同じ細胞を複製していくのですが、少し複雑化した酵母になると今度は自分の細胞とはちょっと違うフレッシュな細胞、娘細胞をつくるようになります。同じゲノムを使ってちょっと違う細胞を創るという試みを始めた途端に、「老化」が出現します。ゲノムを使いまわして違う細胞を創ることを「分化」と言いますが、進化的には、この分化と老化とはカップルして（組み合わせで）出てきます。「老いていく」と同じゲノムを使って「違う細胞を作る」ことがカップルしていきます。この考えに基づけば、もしかしたら不老というのはなかなか難しく、本質的に諦めざるを得ない問題かもしれません。