

## 堀田凱樹氏の講演

[堀 田] 堀田でございます。本日お招きいただきましてありがとうございます。この進歩後継というタイトルは非常に悩ましくて、実は2年くらい前でしたかお話をさせていただいたときには、科学史的な目で生命科学のことをまとめてみました。そのときと同じメンバーが何人もおられますし、参加者名簿を見たら、うちの機構の先生もおられますし、元機構の先生もおられるし、遺伝研はいないだろうと思ったら、学長は遺伝研の関係者ですし、東大医学部もやはりおられるというので、どういうふうに話をしようかと非常に緊張しています。

タイトルとして選んだのは「硬い遺伝子がつくる柔らかい脳」です。私は遺伝子を使って脳研究をしてきたので、それに引き寄せて今回は話をさせていただきます。お話は前半と後半に分かれています。前半はいわゆる進歩主義を信じて、遺伝子を使って脳の研究を一生懸命やった時代の話です。後半は、その進歩主義が一段落してゲノムの時代が訪れて、これからこれからの方向性が十分にわかっていないという時代にどうしたらいいかということについて、私なりの考えを述べさせていただきます。と思います。

私は医学部の出身で、ただ臨床はインターンまでしかやりませんで、基礎医学へ行って、それから生物学をやっていたら、どういうわけか理学部に拾われまして、生物物理学と称して理学部の物理の先生を長い時間やりました。そう思っていたら遺伝研から声がかかり、その当時は所長としてもある程度は研究を続けていました。やがて法人化等が議論され始めたころからは、所長が研究をしていたら研究所が潰れてしまうという危険も感じて、研究の最先端は若手にまかせようと思いました。ですから私の研究の時期は医学部の大学院、つまり60年代後半から70年代、80年代、90年代ですが、その時代がどういう時代かということを考えてみたいと思います。

当時は分子遺伝学が発展して、フェージや大腸菌の遺伝子のことがよくわかってきた時代です。一方で脳研究も、脳の地図がかなり詳しくわかってきた時代だったので、若気の至りで「遺伝子を使って脳を研究する」という可能性に興味を持ちました。普通、脳を研究する人は、顕微鏡で解剖学的に研究するか、微小電極を用いて電気生理学的に研究するかが主流だったのですが、そこに遺伝子を加えてみようということです。

これは結局、遺伝学で解析しようという事です。遺伝子が何か変化すると行動が変わるということを見つけて、遺伝子と行動の間にある脳というブラックボックスの中で何が起きているかを考えよう。これはまさに遺伝学の考え方です。突然変異体の中から行動異常を起こすも

のを分離して、それをたくさん集めて系統的に整理してみれば、遺伝子が脳をどういうふうにつくっているかわかるはずだという非常にシンプルな考え方です。

しかしそのためにはたくさんの突然変異を能率よくとらなければなりません。行動の突然変異を同定するためには何が必要かという、簡単なモデル実験系が必要になります。これをウシやゾウやヒトでやろうと思っても無理がある。それでショウジョウバエだということになった。このへんから医学部から足を踏み外して、無脊椎動物に入っていったわけです。

信頼性の高い行動測定法をきちんとつくるということは、もう一つ非常に大事です。行動は定量化しにくいものですから、きちんと測定して数値化できるような行動をとりあげる。あとは夢中で働く研究者がいれば、何かできそうだとすることで研究を始めました。

当時、私がショウジョウバエをやると言ったときは、まわりの人全員が反対でした。なぜハエの脳の研究をするのか。ハエの脳がわかっても、ヒトの脳はわからないだろうというのが一般的な考え方だったのですが、私の説では、ハエとヒトが遠いというのは教科書に間違えてこういう絵が描いてあるからです。実際の生命の進化を見れば、ほとんど共通で、最後に無脊椎と脊椎動物に分かれたのです。

だから脊椎動物の頂点がヒトであるし、無脊椎の頂点がハエです。長い間共通の進化を遂げて最後に分かれたのですから、実はこの間は非常に近い。そう言っても、みんななかなか信用しなかったのですが、最近ゲノムの時代になってみれば、ハエの遺伝子とヒトの遺伝子は半分以上同じだと分かってきたわけです。ですからハエで研究したことがヒトの健康や遺伝病の研究に役立つということはいまでは常識になっています。

行動をきちんと測定するというのはどういうことか、一つの例を示したいと思います。これはプラスチックでつくった手で持てるような大きさの枠に、プラスチックの試験管が挿入してあります。これは抜けるようになっています。上には5本、下に6本あります。なぜ本数が違うかという、上の段は1段右へずれるようになっています。こういう装置をつくります。

0番の試験管にハエを入れて、こっちから光を当てます。すると光のほうへ走るハエはいっせいに走るわけです。例えば30秒経ったらカタンと1段ずらしてやると、走ったハエは0番から1番のチューブに移る。そういう操作を5回繰り返しますと、最後に6本の分画にハエを分けることができる。この分布はすなわちハエがどのくらい光のほうへ走るかという性質を表しているのです。

これを30秒ずつやれば、5回ですから2分30秒でこの実験は終了する。数百匹のハエを2分30秒で六つの分画に分けるということです。これはクロマトグラフィーでものを分けることと同じ考え方で、このカーブを描いてみれば、綺麗にショウジョウバエの行動の定量化ができるわけです。

もし真ん中にたくさん集まれば、半分の確率で走ったわけですから、それは光が見えないということを意味している。光が見えれば、一方の端に集まる。もし反対のほうに集まるハエがいたとしたら、正常とは逆に光を嫌う突然変異体だという事になります。そういう実験を1年くらいやっていると、とれる遺伝子は全部とれます。例えば、X染色体上に走光性に異常を起こすような遺伝子は7個あるということが1年くらいで分かりました。そういう手法を工夫して、視覚、歩行、飛翔などの行動に異常をおこす突然変異体を次から次へと多数集めました。

この実験だけでは、頭がおかしくなったから目が見えなくなったのか、目が悪くなって目が見えなくなったのかわかりません。よく考えてみると、その先は大変難しい。どこに異常があるのかということがまず重要です。脳が悪いのか、目が悪いのか、運動神経が悪いのか、筋肉が悪いのか、こういうことを全部調べなければいけない。一つひとつの突然変異でこれをするのは大変なことになります。これは医者が患者を診るときと同じです。もう一つはどんな異常なのかの解析が必要です。ある神経細胞が存在しないのか、分化しなかった、あるいは分化したけれども死んだのか、違う細胞に分化したのか、あるいはもっと分子的なあるいは生化学的な変化なのか、こういう性質を調べなければいけない。

例えば、ビタミンA欠乏という例を考えてみましょう。ビタミンAがなければ、ハエの視物質もロドプシンですから目が見えなくなります。もし腸管からのビタミンAの吸収が悪いようなショウジョウバエの突然変異がいたら、目が見えないという症状が出てしまう。そのときには目が悪いのではなくて、腸管が悪いという診断をしなければなりません。このへんで医学部の本領を発揮するのです。要するに原因がどこにあって、どういう症状なのかということを克明に調べていく。しかしそれは一つひとつの遺伝子ごとに違うので、これは大変なことです。

これをやるために、場所と性質を分離しようということを考えました。場所だけ決める方法を考えます。異常の性質によらずに場所だけ決める方法はないのかというと、実はあります。これは何がヒントになったかという、僕はラジオをつくるのが大好きだった。あのころは真空管です。何かおかしくなったとき、どの真空管が悪いのかというのは差し替えてみればいい

わけです。正常なものをもってきて差し替えればいい。これは生物でも同じで、正常なもので差し替えてみる。そんなことができるのかということ、これができるのです。

ショウジョウバエには遺伝的モザイクという現象が知られています。例えば右側は白眼という突然変異で、左側は正常なモザイクです。こういうふうに分体の一部だけ異常という個体をつくることができます。これには遺伝学的なトリックを使いますが技術的なことは省略させてもらいます。

ここに行動突然変異も加えてやれば、片側だけ目が見えないハエをつくることできる。モザイクの境界線が色々に入っても、いつも眼の遺伝子型と行動の表現型が100%一致するならば、眼に原因があると結論できます。腸管が悪いとは言えない。そういうことを克明に調べていくという実験をしました。

一つだけデータを示しますと、目に電極を当てて光を当てて電気生理学的変化を見ることができます。これは網膜電図といいます。そうしますと、正常な目では正常な網膜電図が出て、異常な目では異常な網膜電図が出る。どういうふうに分体境界線が切れても必ずそうなるということは、すなわち目に異常があるということで場所が決まるわけです。

このモザイク法では、目で何が起きているかは一切わからない。わからないけれども、場所だけ決められる。こういう技術です。人間の病気のとときにはこういう技術がないので難しいですが、ハエならばできるわけです。

例えばオスとメスの求婚行動も性モザイクという手法で解析できます。オスがメスを追いかけているときは、羽を横へ振ってラブソングを歌います。これはオスの行動の特徴で、メスは決して歌いません。ここで性モザイクを作ったら、体の一部だけオスというふうにしたときに、羽を振るかという実験をすることができます。

細かい話は省略しますが、こんなふうに分体モザイクをつくって、どのハエがメスを追いかけて、どのハエは追いかけてなかったかというのを調べていくわけです。そうやって見ると、これはそのデータですが、体のどこがオスだと、オスの行動をするかということがわかります。

オスの行動をなぜするかということはわからないけれども、どこが雄の行動を決めているのか分かるのです。結論は脳の中心部に近いと分かりました。これは胞胚運命予定図法と言うのです。なぜかということ、実はその原因になる場所と、体のいろいろな場所との間の距離を計算する。そういう論理になっています。

距離の測り方はどういうものかということ、例えば頭と背中との距離というのは、この間にモザイクの境界線が入る頻度を数えます。もし2点間が遠ければ、その間に境界線が入る確率は高

いだろう。近いときには少ないだろうということで、逆にその頻度から距離を計算する。それをマッピングしてみますと、だいたい2次元面になるというのを証明したわけです。これは実は胞胚という、発生の途中の時期の球面だと考えていただければいいと思います。私は統計学が大好きなのですが、その古典的な手法である幾何確率論の応用です。

こういうことをやって、とにかく場所を決めることができた。こういう風にとにかくやれば必ずできるという進歩主義です。行動突然変異の研究からわかったことは、遺伝子は細胞の個性を決めているらしいということです。この研究の中から私はもとの細胞をニューロンにするかグリアにするかのスイッチの遺伝子を見つけたのですが、その遺伝子を壊すと神経の部分が全部ニューロンになる。その遺伝子を過剰発現させると、ニューロンがなくなって、全員がグリアになります。つまりそういうスイッチ、運動神経になるのか感覚神経になるのかとか、どういう性質の細胞になるかという個性を決めている遺伝子がたくさんあることがわかってきました。神経細胞の個性を決める遺伝子に変異すると行動異常が起きるのだから当然ではありますが。

そうしますと、行動や脳の研究を越えて考える必要があります。生物の発生はどこにどんな細胞を配置するかということですから、初期段階では特定の遺伝子スイッチがオンになったりオフになったりという事をいろいろな場所で繰り返して、決定論的にグリアとニューロンの数が決まったり、全神経細胞はどういう場所にどんな細胞があるかということが決まってくる。このへんは古典遺伝学プラス分子遺伝学を使って、20世紀末頃にはこの程度のところまではできるということを示すことが出来ました。

このころから世界中でだんだん細かい話がやられるようになってきて、こういう総論的な話だけでは食べていけないので、1個1個の細胞が何をしているかを調べる時代が訪れました。例えばこれはハエの脳の神経全部を染めたものです。実はハエはちゃんと脳がありまして、人間の脊髄に相当する腹髄があって、末梢神経系がある。幼虫の時期はこういうかたちをしています。

ここにだいたい数万個の細胞があります。その1個1個の細胞が何をしているかのは、どこへつながっているかを調べなければいけないのですが、これは容易なことではない。10万個もある細胞の一つひとつがどうつながっているかという地図を全部つくれというのは、なかなか無理な相談です。でも要所要所について、顕微鏡で細かく見ていきますと、大きさとか場所とかで同定できる細胞があるので、そこに電極を刺して、蛍光色素を注入してやります。

そうしますと、特定の運動ニューロンに蛍光色素を注入すると、ある筋肉のところへこの神経がつながっていることがわかる。こういう手法でいろいろな細胞がどこへつながっているかを克明に調べていくということをだいぶやりました。

いまは名人芸で色素を注入しなくても、遺伝子的な方法で特定の細胞だけ光らせるとか、特定の細胞だけに色をつけるという方法がありますので、それをやってみると、その軸索がどこへ行っているかというのは、もっと簡単にもっと大量に解析できますが、当時はそういう方法がなかった。でも、この細胞はあの筋肉につながることがだいたい決まっているときに次に起きる疑問は、100%正確なのか、99%なのか、実は60%くらいの精度なのかという質問があります。皆さんはどう思われますか。脳ができるときに、どのくらいの精度で回路をつくっているというイメージを持っておられるかわかりませんが、ある運動ニューロンが特定の筋肉につながるといって100個染め出して調べてみたら、百発百中でした。1個も間違いはありませんでした。

そうすると、この方法を使って、神経細胞の行き先が間違ってしまう突然変異をとることができるはずだということになります。この実験ははかなり難儀しました。実はそういう単純な話ではなかったのです。一個の遺伝子変化では難しいのですが、複数の遺伝子を壊したり異所発現させたりすることによって、軸索の行き先をまちがえさせることができました。ですからやはり神経は、遺伝子が回路をデザインしていると考えられる。そのデザインというのは普通の意味では非常に正確、いわば決定論的にやっていることがわかったわけです。

行動突然変異がわかったその第2段階の研究からは、遺伝子は神経回路の設計図である。設計図であるから、その遺伝子を壊したり変えることによって、神経が違う場所へつながることも証明できました。しかしこれはあくまでも決定論的です。遺伝子をどうしたら必ずこうなる。間違えるような操作をしてあれば、100%間違えます。

そうすると、自由度はどこにあるのか、最終段階で環境によって微調整するのだろうかということが大問題になります。ここのところはまだホットな部分で、明解な私たちでは明らかになっていません。ただし環境を変えることによって脳の大きさが変わったり、そういうことがいまいろいろな生物でありますので、最後に環境による微調整は必要である。これが学習とか……。

[廣 田] その初期段階、最終段階というのは、その生物の……。

[堀 田] そうです。個体発生の過程です。初期段階というのは、胚発生の過程で、個体ができあがってくるときの、まず最初のプロトタイプをつくることです。これは100%正確です。

しかしそのあとでいろいろな個性が出たり、経験によって変わったりするわけですが、そのところがどうなっているかというのが大問題で、これはまだ完全には解明されていませんし、微調整されるというのは証明が難しい。絶対に正確に行くというのは証明が簡単ですが。

一般には経験や学習で脳は自由に変えられるように言う方がおられますが、決してそんなことではなくて、遺伝子は非常に硬い。これがタイトルの硬い遺伝子ということで、硬い遺伝子がまず硬い脳をつくる。それがあとで柔軟性を獲得する。そのところはこれからの問題であるということです。

例えば学習能力ですが、遺伝学の立場から言えば、学習に関係する遺伝子を見つければいいということになります。これは既にいろいろなものが見つかっています。学習しなくなる突然変異も、最初はショウジョウバエで見つけられて有名になりました。明暗の周期で調節される体内時計も有名で、時計遺伝子の研究もショウジョウバエから始まって今では哺乳類の研究が盛んです。

学習とか時間によって変化することは、遺伝子が決めている硬い部分であるはずなのに、変化するところが出てくるわけです。しかし遺伝学の立場から言えば、変化をさせるための遺伝子があるということです。学習不能な突然変異体などの存在がそれを示しています。

言語も考えてみれば同じです。言語は後からでき上がった脳に入ってくるわけだから、外から与えられるものだと言えます。ハエには言語能力がないので研究できませんが、脳の中で言語を受け入れる器をまず遺伝子が決定論的につくっているとわれわれは考えます。そこに日本語を入れるか英語を入れるか、どういう言語を入れるかというのはそのあとで決まるのです。

そういうことで非常に硬い遺伝子、硬いというのは決定論的という意味ですが、決定論的に物事を決める遺伝子が決定論的に神経回路をつくって、決定論的に体を構築するというわけです。遺伝子から脳ができるわけですが、遺伝子は決定論なのに、なぜ脳は非決定論的な側面を持っているのか。これが現代でもまだ完全には解けていない謎です。

そのときにわれわれの進歩主義的な思想から言うと、さらに決定論で推するのがいいというのが普通のサイエンスの考えです。これはサイエンスの分野によって違うかもしれませんが、非決定論で推すというのは非常に難しい。非決定論的な証明の仕方は非常に難しいので、決定論でどこまで推せるかというのをやっていくと、非決定論的なものが浮かび上がる。そういう理屈を立てます。

これは実は物理学のとった戦略です。さっきもニュートン力学の話がありましたけれども、物理学の進歩が非常に参考になります。物理学はまさにそうやって進歩した。私の言葉で言え

ば、遺伝子は生物の非決定的な範囲を決定している。つまり言語能力といたら、言語を獲得できるということを遺伝子が決めているので、その中にどういう言語を入れるかは自由である。能力は先天的、内容は後天的です。別の言葉で言えば、遺伝子は脳言語をつくっているのだらうと思われます。

脳言語は万国共通ですが、これは表現できない。表現しようと思うと、日本語にしたり英語にしたりドイツ語にしたりするわけです。逆に言えば、われわれは日本語で話を聞いたとき、自分の脳言語に翻訳して理解している。また話そうとすると、脳言語から日本語に翻訳して話しているというふうに考えられます。ここの部分は遺伝子が決めている。だから遺伝子はこの自由度とか、非決定的であるという範囲も決めている。そういう考え方です。これは進歩後継につながりますので、あとでもう1回戻ってきたいと思ひます。

そんなことをやっているうちに学問はどんどん進んで、生命科学には何段階かの革命がありました。もう1回振り返ってみますと、第1革命はメンデルの法則だというのが私の説です。メンデルの法則は、まさに決定論的な非常にきれいな数の比が生物の実験の中に出てくる。これは当時としては生物学者には予想もつかないことですが、でも物理・化学的に言えば、分子・原子で物事が起こっているなら、必ず最後のところは整数比になるので、物理・化学では当然な部分もあったわけです。

しかしそういう考えが生物学の中に入ってきたというのが20世紀初頭です。これはメンデル法則の再発見です。メンデルの実験解析はその35年前ですけれども、問題は再発見されたということが大事です。メンデルはエンドウ豆で研究して、エンドウ豆では正しいけれども、ほかでは違うというのだったら全然意味がないわけです。そうではなくて、エンドウ豆で明らかになったことがほかの生物でも正しいという再発見が行われたのは、法則が普遍的であることを意味しています。これは大発見だと思います。

次の大革命はDNAの相補的な二重らせんで、ワトソン、クリックです。これは皆さんよくご承知だと思います。ただDNAの二重らせんと言われるのですが、よく考えてみると、らせんであることにはほとんど何の意味もない。あれは相補的というところに意味がある。二つの鎖が相補的である。写真のポジとネガみたいになっている。だからポジからネガをつくり、ネガからポジをつくることができるということが重要であったわけです。その構造を見ただけで、そういうことが予言できた。これが20世紀の半ばです。だからメンデル法則の再発見から約50年経っています。さらに50年経った21世紀初頭には、ゲノム解読の時代が訪れました。ですから50年、50年でこういう大きな変化が起こっているわけです。



そうすると当然、次の 50 年先に何が起こるか。この予言をしたいわけです。そのとき私は生きていませんから、何を言っても大丈夫という予言ですけども、これが非常に難しい。この先いったい何が起こるのだろうかというのが生命科学の大問題です。

そこで話を後半に移して、進歩主義の次をを考えたいと思います。ここを考えるにあたっては、これまでの流れをよく整理して考えてみる必要があります。生命系を理解するには、いろいろな見方がありますが、生命は非常に複雑な系で、何が起きているか簡単にはわからない。それを分子とかエネルギーとかケミカルな素子の情報というものにブレイクダウンして理解するというのが分子遺伝学です。

一方では「情報とシステム」というのは私たちの機構法人の名前ですが、実際にそういう意味でつけたのですけれども、情報とかシステムとして複雑な物を理解する。必ずしも分子として理解しなくてもいいという考え方があります。これはすぐに意味がわからない方も多いのではないかと思います。でもよく考えてみてください。メンデルは何をやったのですか。

メンデルはエンドウ豆を掛け合わせて、その子孫がきちんとした比率で出現し、しかも整数比だということです。メンデルに神様がついてたからで、実験データから整数比だという結論は出ないわけですが、そういうことを言った。あのとき分子的に、その中で何が起きているかということは何もわからない。でも大量のデータからこの中のシステムを理解したというのはメンデルの法則の本質です。決して分子生物学ではありません。

では生命の進化はどうでしょうか。ダーウィンも生物をたくさん観察したわけです。現在いる生物を横に並べて比較した。その結果、ダーウィンの頭の中ではそれが縦の時間軸に並んだ。やはり情報とシステムです。生命という非常に複雑なものを見たときに、記述された情報から内部のシステムを理解するということが実は昔は主流だった。しかし分子遺伝学の時代になって、分子が何でもわかって、ゲノムが全部読まれる時代になって、分子の研究ばかりが肥大してきたということです。

メンデルとダーウィンの時代は、複雑な系の記述情報だけです。よくそこからシステムの理解ができたと思うのですが、これができるには、天才である必要があります。分子生物学は全然、天才である必要はありません。分子生物学は働くことだけは必要ですが、ばかでもちよんでもいい。しかしこっちは天才である必要があります。

これは DNA の相補性です。よく誤解されていますが、ワトソン、クリックだって決して分子生物学だとは言えない。もちろん DNA 分子の解析をしたけれども、ワトソン、クリックの本質は、分子のところに本質があるというよりは、相補的な二重鎖であるという構造から、複

雑なシステムの内部構造を予言したということで、それが非常に大きいわけです。ワトソン、クリックも決して分子遺伝学ではない。あれを分子遺伝学と言うのは間違いで、情報とシステムの側の天才であったと言えます。

しかしその結果は、遺伝子の中身がわかるようになって、中身がわかるとたんぱく質がわかるというので、分子の知識がどんどん膨れていき、分子のカタログ的記載ばかりが進むようになったということです。

その結果としてゲノムの解読の時代が訪れました。これが 21 世紀初頭です。まさに国立大学や大学共同利用機関の法人化と時期が一致しているというのは不思議な因縁ですが、ゲノム解読の時代が訪れて、モデル生物のゲノムが全解読される。極端にはヒトの遺伝子も全部、全長読まれるという時代となったのです。

これが技術的に可能となると、まず読んだものが何であるかはすぐにはわからないのですが、とにかく読んでみて、例えばヒトとチンパンジーを比べることができれば、ヒトとチンパンジーの差は議論できるわけです。その本質がわからなくても、差はわかる。あるいはショウジョウバエとヒトがどのくらい似ているかということ調べれば、生物の進化の過程でどういうふうに分岐したかということがわかってくるので、生命進化がまさにゲノムの研究から客観的にわかるようになりました。

もう少し細かく言えば、ゲノムの研究の最初は、全然違うと思われたものが非常に似ていることを示しました。「ハエとヒトがそんなに近いのですか」というのが、まず新聞で話題になったときの一般人の印象です。われわれは、ハエはヒトと同じだと思うからハエの脳の研究をしているのですが、皆さんはようやくゲノムを読まれてわかった。とにかく半分以上の遺伝子が同じであるというのは驚異的であると言われます。

しかし今度は、近いものがどのくらい違うか。チンパンジーとヒトとか、あるいはヒトとヒトです。ヒトの個性がどのくらいゲノムに支配されているかということもこれからですが、そういうのを比較ゲノムと言います。結局そういうことを調べると、生命の本質がわかるし、もちろん医療への応用ということがいま進行中です。

しかしこの科学は、われわれ古い時代の進歩主義を信奉してきた者にとっては、当初受け入れが極めて困難なものでした。それまでの科学の常識はどういうものかということ、精密な記載をして、それから捨象して抽象化する。いかに捨象するか、いかに抽象化するかというところにその人の独創性があるって、その結果としてきれいな法則が得られるというものです。

いわば一を聞いて十を知るというのがサイエンスです。十を聞いて十が分かるというのは全然サイエンスではない。一を聞いて十を知るからサイエンスです。特定の事象を抽象化して理解したことが別の事柄に当てはまるということで、サイエンスは素晴らしいというのがわれわれの常識です。

逆に言うと、ほんの一部だけを見る実験をするというのが実験家の神髄です。何でも見えてしまったら、ごみの山のようなものです。ところがゲノム学は全然違います。全部見てしまおう、何だか分からないがとりあえず見てしまえ。これはいままでのサイエンスに慣れた頭では耐えられない。量とスピードが勝負である。コンピュータが発展してきたこともあって、コンピュータの中とにかくデータベースとしてぶち込んでしまって、それからデータ処理をする。初めは「ええっ？」と思ったけれども、これは新しい科学のスタイルだと思われま。技術的にできてしまうのだったら、やっつけてしまおうというのがゲノム学の特徴です。

このへんから進歩主義は崩れるわけです。いままでのような考え方ではやっていけない。ゲノムの知識がどんどん膨れて、中を開けてみたら実は分子のカタログであったという時代です。私は最近、分子生物学会にはほとんど行きませんが、行ってもあまりおもしろくない。特定の分子の特定のリン酸化とかいう話ばかりしているわけです。

「それは生物学なのか？」というのが正直な感想で。「ご専門は？」と聞くと、「p53 です」とか分子の名前を言う人がいます。これはもう信じられない。「がんの研究をしています」と言うならまだわかるのですけれども、「p53 の専門家です」と言われると、ちょっと引いてしまう。それがいまの時代です。

しかしここに、新しい流れが少し出てきている。例えばバイオインフォマティクスです。現在、大量のデータをどうやって処理したらいいのかということを一生涯懸命考えている人たちがいて、その人たちは生命科学を情報とシステムの方へ引っ張っていかうとしている。ただ、これはまだまだ非常に弱くて、やっている人たちも正直言って本腰が入っているのだろうかと思うようなこともあります。

別の見方をすると、こういう新しい学問をやっても偉くなれない。どこにも雇ってもらえないというような感じです。だから本当はいまのアカデミックな制度の問題ですが、情報処理や知識抽出の側があまり優遇されていません。

既に言ったことですが、昔、生物学は博物学だったのですが、これが DNA によって統一された。物理の言葉で言えば統一論です。統一論的な理解ということが言われて、どんな生物のことも DNA に落としてしまえば同じ言葉で議論できるということで発展したわけで

すが、その結果はゲノム学という、また分子の博物学に再度突入した。格好よく言えば弁証法的な Aufheben だとも言えます。一回転したわけです。

その先はというときに、情報学、生命のシステム学といういろいろなものが現在試みられているけれども、2050年に何が起こるかというのはまだ十分には見えていないわけです。それ以上予言できないのですが、いま大事なのはやはり情報とシステムという部分を強くすることだと思います。分かり易い言葉で言えばデータベースとそこからの知識抽出ということです。

データベースも、実はやっている個々の人は自分のデータのデータベースはつくるわけです。ところが他人のデータベースとつながらないという状況がいま起こっています。われわれの機構法人では遺伝研・情報研・統数研の協力を得て「ライフサイエンス統合データベース」という活動をしています。そういうセンターをつくって一生懸命研究をやっています。

日本中のさらには世界中のデータベースを全部横につないで、キーワードを入れたら全部のデータベースをサーチして、有用な情報を抽出するというシステムづくりをしています。そういうことがどうしても必要になるわけです。これは実験をして一次データベースを作るのとは違います。またこれをやっている人たちが、自分に将来があると思うような制度をつくっていかないと発展しない。しかしこういう動きが起こそうとしています。

この先は近未来ですけれども、真の理論生物学の発展を期待するということです。僕は「理論生物学は重要」とよく言うのですが、そうすると、いわゆる理論生物学者と称する人が「よく言ってくださいました」とおっしゃるのですが、「あんたのやっているのは違うよ」というのが多くて、本当の意味の理論生物学はまだ存在しない。「真の」と書いたのはそういう意味です。でも複雑なものを整理して、内部のシステムを理解するという動きは、今後の10年、20年を決めるであろうと思っています。

さらに逆回りもあるはず。これはメンデルやダーウィンのような天才が必要なのですが、複雑な系の記載から細部を乗り越えてシステムを理解する逆回りの論理構築も重要です。実はこの両回りが2050年に自在に回転するようになるというのが私の予測です。そんなことを言われても、何のことやらわからないとおっしゃる方が多いと思うので、自分でもわかっていないのしょうがないのですが、物理や化学で過去にあったことを二、三、並べてみました。

例えばメンデレーエフの元素の周期律というものがある。これは皆さん、中学、高校くらいで習っています。元素を大きさの順に並べてみると規則性があって、順番に並べて欠損している場所があったら、それによって未知の元素が予言できた。これはまさにデータからシステム

を理解して、足りない部分に何か未発見のものがあることを見つけたわけです。いまから考えれば、分子・原子の電子状態のシステム的な理解だったわけで、量子力学が分かれば当たり前のことですが、しかしそれが無い時代でもそういうことが理解できた。

あるいは熱力学を考えてみましょう。熱力学は古い学問だと思われてますけれども、実は微視的な分子運動を無視して、巨視的な性質を理解する。細部を見ないで全体を理解できる。そういう学問体系だと思います。これはある意味で非常に示唆的で、生物学にもこういう考え方が出てこないといけない。これは進歩の後継である。こういうかたちで出るかどうかわかりませんが、何かそういうことがたくさん起こって2050年を迎えるのではないかというわけです。

あるいは物理・化学が乗り越えた難問というのがあります。物理も化学もまさにニュートン力学のもとで、可逆の論理が不可逆過程をどうやって理解するのかというものです。私は大学院生のころ、それに関するH定理というものの証明をさせられて難渋しましたけれども、不可逆過程が可逆の論理から出てくるということが証明できるのです。

時間に関して完全に可逆なはずのニュートン力学にもいろいろなパラドックスがあります。例えば遠心機というのがあります。逆回転すると求心機になるかということ、ならない。逆回転しても遠心機です。だから映画を撮って、映画を逆に見ても、正しいものが見えるというのが可逆の論理のはずですが、遠心機は違います。遠心機を映画に撮って逆に見ると求心機になるわけですが、現実の世界ではそういうことは起こらない。

でもこういうことは物理学的にいまはきちんと理解できるわけです。量子力学だって決定論的な推論から不確実性が出てくる。不確実性原理という、みんな何もわからないと言う意味だと誤解しますが、そうではない。決定できる範囲がここまでだというのが不確実性原理です。波と粒子の二重性とかこういう難問というのは、物理学は乗り越えたわけです。

乗り越えるときには決定論の論理を使っています。決定論の論理を使っているけれども、非決定のところまで割り込んでいったというのが物理・化学の発展だったと思うのですが、生物はいまその段階に直面している。これが現代ではないかということです。はたして進歩後継というテーマにふさわしい話になったかどうかわかりませんが、以上で終わらせていただきます。どうもありがとうございました。(拍手)

[廣田] 堀田さんらしく、大変おもしろいいろいろな側面が、生物の本質ですけども、あらゆることが入っていて、非常にスティミュレイティブなお話でありありがとうございました。お聞きになりたいことがいっぱいあると思いますが、どうぞご遠慮なく。

[湯川] 二つあるのですが、まず硬さの問題です。生物は最初から硬さがあったというわけではなくて、進化のレベルで固定化されたと思います。そうすると最初、硬さがあったのではなくて、その硬さに行く前の不確定さというのがある段階ではあったのではないかと。

例えば古典力学は決定論ですが、その前に量子力学は古典軌道の無限の重ね合わせの、ある集積点として古典力学があるように、ある程度、生物の神経回路に対する硬さもある、いろいろなトライアルとか集積点として、その硬さができたのではないかという気がします。

それともう一つは、最近のバイオインフォマティクスはすべてのデータを知ってやろうとか、それを知ってから処理しようとするのですけれども、それがすべてのデータかどうかということは問題で、インフォマティクスのデータにならないような多くの生物データはどういうふうにしてそこに取り込まれるのか。

それと、そういうデータを取り込むためのアンノウン・パラメータ、それをデータ化するためのパラメータはそれで十分なのかどうかというのは、どういうふうにしてわかるのですか。

[堀田] まず最初のほうの話は、非常に決定論的なのは高等生物の場合にはこれでいいと思うのですけれども、下等生物では分散神経系とかいろいろあります。完全には決定していない状態とか、いろいろな段階を経て、決定論的に細胞が分化してつながり合うというシステムになったのだと思います。

ですからもちろん最初には非常に不安定な時代があって、そういうものは非常に弱くて、下手をすれば絶えてしまうということだったと思いますが、その全過程を研究するのは非常に難しいです。

あとバイオインフォマティクスの話はまさに問題の本質はおっしゃるとおりで、これからどうしていくかということだと思いますが、例えば遺伝子のデータは全部あります。ヒトのゲノムはこれ以上ないことはわかっているわけですが、問題はそれが発現するときにどういうふうになるかとか、あるいはエピジェネティクスと言いますが、発生初期のDNAのメチル化などでいろいろ変化する。

例えば一卵性双生児でもメチル化（エピジェネティクス）はどう違うかとか、そういうことはあるわけで、それ全部がわからないと情報は処理できないかということ、それだったらもう何もできないということになると思います。だからそうではなくて、不完全データの中からどういう情報を抽出するかというのが、バイオインフォマティクスのまさに勝負どころです。

[湯川] 情報理論の中で、例えば X 線の情報的な処理の中にエントロピー的なもの、ランダムなものを放り込んで、ある程度わからないところは不確定性を認めたような処理をするということになりますね。

[堀田] 結局はそういうことなのかもしれないけれども、整理していったモデル化したときには、パラメータみたいなかたちで、いろいろあとから修正を入れるものがあるって、それは 1 個のつもりでつくったパラメータが複数の要素の関数であったとか、そういうかたちで解決するのではないかと思います。

あるいは実験データも完璧ではありえないので、「この実験データはありません」「このデータは信頼性が低いです」ということもあるわけです。そのときにデータ処理をどうするのか、これはまさにバイオインフォマティクスの大問題だと思います。

[嶋下] いま先生がおっしゃったエピジェネティックの問題ですが、私は小児科医ですけども、最近小児科の関係学会でも非常に脚光を浴びていろいろ言われてはいます。ただどうもエビデンスが間接的というのか。病気の重要性としては生活習慣病とか自閉症とか、あるいは高齢者の認知症とか統合失調症まで含め、そういうものはみんなかなり関係がありそうだとされているのですが、そのことの、先生の体系の中での位置づけを教えてくださいたいと思います。

[堀田] 総論的に言うと、例えば言語でも遺伝疾患でも何でもいいのですが、遺伝か環境かというのをきちんと仕分けるような研究をヒトでやろうと思ったら、唯一できるのは一卵性双生児と二卵性双生児の比較です。実際にいま、僕の大学院生だった人が fMRI で脳の活動を一卵性と二卵性での違いの研究をやっています。

しかしそのためには一卵性双生児はゲノムが完全に同じであるという仮定が必要です。それは違うと言われると、また話がややこしい。ではエピジェネティックにはどこまで同じかというの、実はまだデータが十分にはありません。つい最近の『ネイチャー』に、マルチプル・スクレローシス（多発性硬化症）が一卵性双生児の一方が発症して他方が発症しないという患者のペアを何組か集めて、その全ゲノムを調べて、しかも全エピジェネティクスを調べたという報告が出ています。

僕は全部読み切っていないのですが、それを見るとエピジェネティクスの差は驚くほど少ない。一卵性双生児でも、何万カ所ある中で三十何カ所の差しかない。だからその差のあるところには病気の原因があるのか、そうじゃないのかもいまはわかっていない。そういう段階です。

ですからまったくゲノムは同じでも、生後の環境変化でエピジェネティックな差ができるという可能性は確かにある。でもそれは全 CpG アイランドのごくわずかだということが最近わかってきています。また一人の人の複数の臓器の DNA にエピジェネティックな差が絶対にないのかもまだ分かりません。ましてや脳とか病気の原因とどう絡むかはわかりませんが、そういう研究は将来非常に面白いと思います。

[片 倉] 生物学的記載の学問が弁証法的に展開してゲノム学という分子の博物学になったというふうにおっしゃったのですが、この二つの博物学は同じようなものでしょうか。

[堀 田] 本質的にはほとんど同じだと思います。

[片 倉] そうですか。最初の生物学的記載のほうは、総研大で重要視される「総合」というコンセプトがどこかにあったように私には考えられます。ですがゲノム学で言う分子を全部解読するという作業には、生命を総合的に考えるというコンセプトが入っていないように思われるのですが、……

[堀 田] でも遺伝子というのは、その遺伝子の機能をいちいち調べなくても、分子のかたちを見ただけで転写因子だとか、ここはリン酸化しそうだとか、そういうことが全部わかるわけです。それはチョウチョとクジラとかいう話と同じレベルなのではないかと私は思います。

[片 倉] 分子エネルギーの分野がどんどん研究され、その結果ゲノム学が出てきたというお話でした。堀田先生が考えていらっしゃるのとは、それではなくて情報とかシステムのほうだということでした。同じ博物学的なものではなく、もう少し違うものが入ってきてもいいとは思えられないですか。

[堀 田] おっしゃるとおり、情報システムのほうへ引っ張らなければいけない。僕が申し上げたかったのは、分子などのカタログが大量にできて、そこから情報処理をして、知識を抽出して、システムを組み立てるというやり方と、そうではなくて、そこも少し絡むのかもしれないけれども、全体を見てぱっと何かがわかるという直観というか、そういうものが現代の生物学はみんな働かなくなっていることです。

[片 倉] そういった直感的総合性もふくめたものは、とてもおもしろいと思いました。パワーポイントのこの図だけを見ると、「あら、つまんない」という感じだったので、…

[堀 田] その図はそんなに工夫したものでも何でもないのです、すみません。

[片 倉] もうひとつ「真の理論生物学」とはどういうものなのか、いま少し説明していただけますか。



[堀 田] わかっていればいいのですが、わからないので難しくて、とにかくいま理論生物学と称しているものは、だいたい予言性がほとんどない。理論というのは予言力が必要で、それも事実の予言だけではなくて、科学の次のステップの予言です。いま物理がなぜ発展するかといったら、やはり理論による予言に基づいて実験が行われるというのが大きな流れなわけです。生物にはそれがあまりない。

理論生物学と称している人はたくさんいるけれども、その人たちが理論的に予言をして、それを実験家であるわれわれが追跡したくなるというケースはほとんどない。でもそれが起こらないといけない。それが起こるようになったら、それが真の生物学、理論生物学です。

[湯 川] それは物理学者がさぼっているというわけではないですか。それでできることではないと。

[高 畑] いま言われたことは、少しコメントさせていただきたいのですが、理論集団遺伝学、木村資生先生の中立説は予言力があつた。それに基づいて実験をして、間違っていたという検証もなされたわけです。亡くなられてしまったので、あれですが。

[堀 田] それも別に理論でなかったと言うつもりはありません。

[菊 澤] 少し外れるかもしれないのですが、遺伝子からいろいろなものができて、柔らかい脳へというお話をされましたけれども、その柔らかい部分で、学習能力はどういう位置づけになるのかを伺いたいと思いました。なぜかという、何回か繰り返して、人間の言語能力について「脳言語」という言葉を使われましたけれども、私は素人で本当にかじっただけですが、言語発声に関する生物学的な資料などを、わかっていないなりに見ていると、人間が言語を獲得するのは、形質的な部分は遺伝的な裏付けがあると思います。例えば言語を発音するために必要な口蓋の形が発達することは、遺伝的に決まっているのではないかと素人ながらに思っていて、例えばそういう運動能力に関することなどについて遺伝的に決まっているといわれれば、納得できるように思います。

ただ専門でない人間は、言語が遺伝的に決まっていると言われると、まるで言語に関わる遺伝子が1個あって、それを持っていれば即、言語を習得するという印象を受けるのですが、私のいままでの印象は、必要な形質的要素や能力は遺伝的に決まっている一方で、人間として生まれたらやはり言語を習得しないと、この社会では生き残れないので、そこで言語を後天的に学習することになるのかなと思っていたのです。そういう文脈で学習能力と、遺伝的に決定される要因というのはどういうふうに関わってきて、お話のあつた脳言語というものがあるとしたら、それはどういうふうに科学的に証明されるのですか。

[堀 田] まず脳言語から言えば、例えば文法に相当するような脳の活動が遺伝学的に明確に証明できたら、これは脳言語の細胞学的な基盤が確立したことになります。いまの技術ではfMRI という方法で、特定の文法的な操作をやったときにだけ、言語の種類によらず同様の活動するということが示されつつありますから、そういうことはたぶん近未来にわかってくると思います。

ただfMRIでの解像力は細胞レベルのような高いものではないので、それがどこまで説得力のあるかたちになるかわかりません。だからそれが脳言語である。それは英語圏の人がやっても日本語圏の人がやっても、同じ文法操作のときには同じ脳活動をするということが証明できると、もっと……。

[菊 澤] もしできれば、という話ですか。

[堀 田] いまfMRIの論文はそういうのがいくつも出ています。

それからもう一つは、いま発声と言われましたが、確かに音声言語は人間に重要です。サルにはそれがなくともよく言われます。発声も大事ですが、しかし、実は手話というのは完全に言語です。手話で会話しているときの脳活動を調べると、普通の言語のときの脳活動とまったく同じ場所が、音声言語と同じように活動する。そういうこともわかりつつあります。

ですから言語と言っているときには、発声能力ということは必ずしもポイントではない。そういう文法操作というものが万国共通にあることがわかって、それが脳の特定の活動と対比できると証明できれば、それで完成ではないでしょうか。

[菊 澤] 文法操作にかかる脳の部位は、例えば、「ものを並べる」とかいうのとはまた全然違う機能になりますか。

[堀 田] どういうふうに文法操作を分類できるかはまだ十分わからないと思います。だから遺伝子がどうやっているかということと合うように分類したかたちで研究しないと、うまい答えは出ないわけですが、それは簡単ではないですね。進化的には他の目的で発展した脳の回路がうまく利用されたのだとは思いますが。

チンパンジーにある種の言語能力があることは事実ですが、例えば数字の順番を覚えるとかいうのは、人間が数を数えるのとは違います。ちょっと抽象的に言えば、2は1+1である。2に1を足せば3になることを人間はわかって、数の論理をつくっている（再帰的な定義と言います）のですが、チンパンジーの1、2、3はそういうものではなくて、ただ順番です。1、2、3、4、5、6という順番でしかない。2と3の間の差と、3と4の間の差が同じ1であることは

人間にはわかっているけれども、チンパンジーにはたぶんわかっていないと思います。ものに順番をつけるということと、数を数えると言うことは似ていますが、違うのです。

ですから見かけ上、似ている言語風のを動物で証明することはできるけれども、それが本当に人間の言語と同じかということは結構シビアな検証をしないと危ない。例えば鳥の鳴き声ですが、鳥がピーチクパーチクというのは方言があったり、学習したり、ある種の言語的な性質を持っています。でもあれに文法的操作とか言語能力的なものがあるのかというのは賛成・反対意見はいろいろあります。ですからかなり人間に特殊なのが「文法の公理系」をもった言語能力です。

文法操作は脳の中の特定の場所がやっている。少し極端ですけども、何かを否定するときには、否定の細胞がたぶんあります。三段論法の操作にはその専門の神経細胞が（多数？）ある、というふうに分かってくるのではないのでしょうか。

[廣 田] ありがとうございます。まだいろいろあると思いますが、それでは猪木先生、お願いします。