

日本人初の生理学・医学賞を受賞した利根川進

医学界の長年の謎を解明

日本人として初めてノーベル生理学・医学賞を受賞したのは、1987年の利根川進である。長い間、抗原・抗体の原理が医学界の最大のなぞとされていたが、それを見事に解決した。「多様な抗体を生成する遺伝的原理の解明」で単独受賞したもので、世界のトップクラスの研究者の追随を許さない、ぶっちぎりの独創研究だった。



1963年、京大理学部化学科を卒業した利根川は、そのまま京大ウイルス研究所に進学する。そこで分子生物学に興味を持つようになる。そのきっかけは、フランスの分子生物学者のジャコブとモノーの論文である。この2人は、イギリスの有名な学術誌「ジャーナル・オブ・モレキュラー・バイオロジー」に「オペロン説」として発表し、分子生物学界に大きな波紋を起こしていた。

オペロン説とは、互いに機能の関連している遺伝子は、DNAの上に連続してある。この遺伝子の先頭には、オペレーターと呼ばれる制御遺伝子があり、さらにこれを操作しているリプレッサーが、遺伝子グループの使用をコントロールしている。DNAでたんぱく質を製造する場合の命令系統は、リプレッサー→オペレーター→個々の遺伝子という順序になるとの説だった。

利根川は、このような遺伝子によって生命現象が操作されていることに非常に興味を持った。論文を読んだ利根川は、遺伝子の精妙な仕掛けに感心し「自分はこれを発展させて、遺伝子の基本的な制御機構を見つけたい」と思い始める。

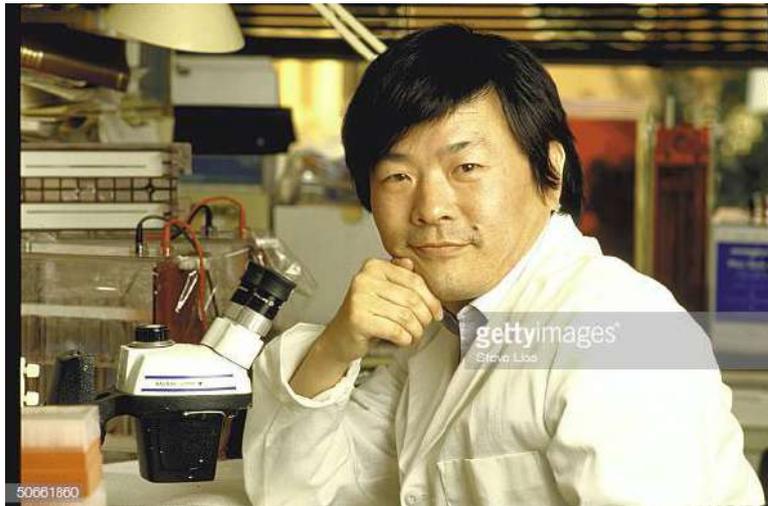
分子生物学を研究したいという利根川に、アメリカに行けと助言したのは京大ウイルス研教授の渡辺格である。渡辺は日本の分子生物学の草創期の研究者であり、外国の研究動向に詳しかった。

渡辺は新しい学問は日本ではまだ未熟であり、本気で取り組むにはアメリカに行くのがもっとも効果的であるとして、カリフォルニア大学サンディエゴ校（UCSD）の教授に紹介し、利根川はその好意で留学する。

UCSDで五年間勉強して博士号を取得した後、大学でしばらく研究助手をし、一九六九年に大学の隣にあるソーク研究所のダルベッコ研究室に就職する。しかし一九七一年には、ビザの有効期限が切れるため、いったんアメリカから国外へ出なければならなくなる。そのときにダルベッコからバーゼルの免疫学研究所へ行かないかという誘いがくる。利根川は、免疫学をまったく知らなかったが、ダルベッコの科学的大局観に敬服していたので、その提案に乗った。

ダルベッコが「腫瘍ウイルスと遺伝子との相互作用に関する研究」により、弟子のボルチモアとテミンと一緒に、ノーベル生理学・医学賞を受賞するのは一九七五年である。利根川はダルベッコの受賞の数年前に、未来のノーベル賞受賞者を師として選んでいたことになる。

スイスのバーゼルにある免疫学研究所に移った利根川は、結局そこに十年いてノーベル賞受賞の対象になる画期的業績をあげることになる。



抗体の多様性を遺伝子で追及する研究

世の中には、おびただしい抗原があり、それに対応する抗体がある。抗原と抗体は1対1の関係である。病原細菌、化学的な物質、毒物など異物に囲まれて生きており、この一つの抗原には一つの抗体が必要だ。抗原が一億あれば抗体も一億必要になる。

抗体を産生する設計図は、遺伝子 DNA が持っている。抗原が仮に一億もあるなら、それを無毒化する抗体の遺伝子を、人体は最初から一億も準備していなければならない。こんなことは不可能だ。長い間、生物学界の最大の謎の一つになっていた。

抗体は、たんぱく質の一種である。これを決めているのは遺伝子である。しかし遺伝子は固定されていると考えられていた。利根川は、遺伝子の組み換えなど起こるはずがないから、この仮説は間違いだろうと思った。

その間違いを自らの実験結果で証明してやろうという動機で実験に取り組んだ。ところが利根川の実験結果は、予想とは逆になった。実験では、試料としてマウスの胎児からとった遺伝子と、ミエローマ（骨髄腫）マウスからとった遺伝子を用意した。胎児のマウスは、まだ抗体を産生していないから遺伝子の持っている情報は、親から受け継いだ情報そのものである。実験を積みあげていった。

しかし意外な結果が出た。一九七六年の一月か二月の寒い日だった。前夜、

試験管を装置にセットし、ラベルした放射能を自動的にカウントするように仕掛けておいた。機械が一晩かかって、記録用紙に記録する。その記録紙を見れば、組み換えが起こっているかどうかの証拠がつかめるはずだ。

利根川は、記録紙を見て驚いた。胎児の遺伝子とミエローマの遺伝子は、一見して違う結果を示していた。抗体遺伝子に変化した証拠である。これは、抗体の多様性につながっている結果かもしれない。利根川の執拗な追試が始まったが、追試のどれもこれも、組み換えで抗体遺伝子ができてくることを支持するものばかりだった。

この年一九七六年の夏、遺伝子の構造を発見したワトソンが所長をしているアメリカのコールド・スプリング・ハーバー研究所のシンポジウムでこの成果を発表する。利根川はアンカー発表者として行うが、発表内容が山ほどあって、あっという間に制限時間を使い、司会者が打ち切ろうとした。そのとき会場の後ろのほうにいた人が「これは重要な発表だ。途中で止めさせるな」と叫んだ。それで三〇分以上もオーバーして発表した。あとで分かったことだが、それは20世紀生物学の最大の発見者として遺伝子構造の仕組みを解明したジェームズ・ワトソンだった。利根川三十六歳のときであった。

最先端の技術を導入してついに大発見する

利根川は、自分の実験をさらに発展させ、膨大な数の抗原に対応する抗体を作る遺伝子の仕組みを解明した。その実証実験には、それまでの分子生物学の実験手法をがらりと変えるような最先端の技術を次々と導入した。利根川が導入した主な技術を整理すると次のようになる。

DNAを特異的に切断する制限酵素の利用（H・スミス、D・ネイサンズが制限酵素を発見した。二人は一九七八年にノーベル生理学・医学賞を受賞）

コーエン・ボイヤーの遺伝子組み換え法（コーエンとボイヤーの二人が、制限酵素とプラスミドを用いて組み換え遺伝子を作る方法を開発）

DNAのクローニング法（アメリカのポール・バーグが発明した。一九八〇年にノーベル化学賞を受賞）

DNAの塩基配列を直接読めるマクサム・ギルバート法（W・ギルバートらが開発した。ギルバートは、一九八〇年にノーベル化学賞を受賞）

利根川は、組み換えによって抗体遺伝子が出来るだけでなく、RNAが遺伝子情報を伝達する過程で不要なものを取り除く（スプライシング）ことを明らかにし、不必要な塩基配列部分をイントロン、必要な部分をエクソンと名づけた。

利根川の新しい発見の連続は、後にノーベル賞委員会が「約二年間にわたって独走を続けた」と評価したように、他の追隨を許さないものだった。

利根川がノーベル賞受賞したとき、世界から集まった記者団を前に受賞者の名前を発表したヤン・リンドステン・カロリンスカ研究教授は「この業績は100年に一度の大発見だ」と言った。



研究環境と頭脳と集中力の勝利

利根川は、自らの業績をラッキーだから出来たというが、ラッキーも実力のうちである。大発見の前には山のような失敗が築かれる。特に実験科学ではまず、仮説を立てて検証するのだが、仮説が誤っていることもあるし検証の方法が間違ふこともある。利根川もまさにその繰り返しだった。

「サイエンスでは、自分自身がコンヴィンス（確信）することが一番大事だ」と利根川はいつも言う。だから彼は、実験検証を徹底して行い、何度も自分に念押しして実験結果を得た。確信に到達するまでは、決して発表しなかった。逆に発表する場合は、十分な確証と自信を持っていた。だから、学会の討論で意見が衝突した場合、相手がどんな大物でも堂々と自身の意見を言うし、相手の説を間違いだと指摘することも躊躇しなかった。

利根川を成功に導いたものは、彼自身の力量がすべてである。利根川は、先端の研究情報が集まる研究環境をうまく活用しながら、必然的で妥当な実験仮説を構築し、たぐいまれな集中力と粘りと練達の技術を駆使して、ついに長年の免疫学の謎を解き明かしたのである。

文 馬場錬成（科学ジャーナリスト）

翻訳編集 JST 客観日本編集部