

題名	ある科学者の形成
Title	The Making of a Scientist
著者名	マリオ・レナト・カペッキ
Author(s)	Mario Renato Capecchi
言語 Language	日本語・英語 Japanese, English
書名	稲盛財団：京都賞と助成金
Book title	The Inamori Foundation: Kyoto Prizes & Inamori Grants
受賞回	12
受賞年度	1996
出版者	財団法人 稲盛財団
Publisher	The Inamori Foundation
発行日 Issue Date	11/1/1997
開始ページ Start page	110
終了ページ End page	139
ISBN	978-4-900663-12-3

## ある科学者の形成

マリオ・レナト・カペッキ

今日の演題は「ある科学者の形成」としてありますが、初めに誤解のないよう申し上げておきますと、私は創造的な科学者を作るための何の公式も持っていません。それどころか、そのような公式は存在しないのではないかというのが私の持論です。なぜそのように考えるかというと、科学、あるいは他のどのような学問分野でも、創造性というのは、意図的に遭遇するにはあまりにも複雑すぎるような独特の人生体験を次々と避けるすべもなくさせられてしまう、といった状況からしか生まれないのではないかと、という根深い思い込みが私にはあるからです。こうした思いに基づいて、本日皆様に私自身の体験をお話しし、偶然に支配され、混沌とした、とらえどころのない体験に影響を受けて、今の私があるのだということをご理解いただきたいと思います。こういう個人的な話をさせていただくのは、思慮深く、創造的な人間を育てるのに必要だと一般的に考えられているような環境とは、まったく逆の環境で私が育ったからでありまして、そうした点に皆様にもご関心をもっていただけるのではないかと考えたからです。

私は、1937年10月6日イタリアのベローナで生まれました。ファシズム、ナチズム、そしてコミュニズムが国中を嵐のように吹き荒れておりました。母は詩人で、父はイタリア空軍の士官でした。ちょうどこの時代は、極論の時代、正反対の思想が共存する時代でありました。父と母は熱烈な恋愛をしましたが、母は賢明にも父と法律上の婚姻関係を結ばないことを選択しました。時代が時代ですから、そうした選択をするにはずいぶん勇気が必要だったでしょう。

母の写真は数枚しか残っていませんが、美しい女性で、言葉への情熱、ドラマチックな物への燃えるような思いを持った人でした。この写真は母が19歳のときのものです(photo 1)。母は、イタリアのフィレンツェにある壮麗な庭園のある屋敷で、乳母や庭師、料理人、掃除婦、言語・文学・諸科学を教える家庭教師らに囲まれて育ちました。母は6か国語に堪能でした。母の父親、つまり私の祖父はドイツで生まれ、ドイツで教育を受けた考古学者でした。母の母親、すなわち私の祖母はアメリカのオレゴン州で生まれ育った画家でした。この祖母ルーシー・ドッドは10代の終わりに、トラックに荷物を詰め、母親とともにオレゴンからイタリアのフィレンツェに船で渡ってきたのでした。祖母は画家になろうと決心していたのです。祖母がイタリアに渡ったのは19世紀の終わり頃で、女性が大志を抱いて旅に出るなどということはもってのほかと考えられていた時代でした。

祖母は、非常に才能あふれた画家になりました。いくつか作品をお見せしましょう。最初の写真は、ナポリ沖のカプリ島にあるアナカプリという名の小さな村の風景画で

## THE MAKING OF A SCIENTIST

Mario Renato Capecchi

I hope that the title of this lecture, "The Making of a Scientist," is not misleading. I have no formula for generating creative scientists. To the contrary, my thesis will be that such a formula may not exist. My skepticism comes from a deep-rooted prejudice that creativity in science, or in any other discipline, may require the abrasive juxtaposition of unique sets of life experiences that are too complex to preorchestrate. It is in this spirit that I will share with you my own experiences as a tribute to such stochastic, chaotic influences. The only general interest of this story is that it exemplifies the antithesis of a nurturing environment, when all of us deeply want to believe is a conducive prerequisite for fostering thoughtful, creative human beings.

I was born in Verona, Italy on October 6, 1937. Fascism, Naziism and Communism were raging through the country. My mother was a poet, my father an officer in the Italian air force. This was a time of extremes and the juxtaposition of opposites. They had a passionate love affair and my mother wisely chose not to marry him. Considering the times, this took a great deal of courage on her part.

I have only a few pictures of my mother. She was a beautiful woman with a passion for language and a flair for the dramatic. This picture was taken when she was 19 [photo 1]. She grew up in a villa in Florence, Italy—magnificent gardens, a nanny, gardeners, cooks, house cleaners and private tutors for languages, literature and sciences. She was fluent in half a dozen languages. Her father was an archeologist born and trained in Germany. Her mother was a painter born and raised in Oregon, USA. In her late teens my grandmother, Lucy Dodd, packed up her steamer trunks and sailed with her mother from Oregon to Florence, Italy. She was determined to become a painter. This was at the end of the 19th century, a time when young women were not expected to set off on their own with strong ambitions of developing their own careers.

My grandmother became a very gifted painter. Let me share with you some of her work. The first slide is of a scene from Anacapri, a small village on the island of Capri, off the coast of Naples [photo 2]. This is an earlier painting brushed in a more classic style. It represents the same woman at three different stages of her life [photo 3]. This is a painting of my mother in the center and her two brothers in the olive garden in Florence [photo 4]. The influence of the French impressionistic painters is evident. This last painting is of my mother, age 10, and her younger brother, age 7, having a tea party, again at the villa in Florence [photo 5]. Their father, the German archeologist, was killed as a young man in World War I. My grandmother finished raising her three children on her own by



す(photo 2)。これは初期の頃の絵で、後期のものよりクラシックなスタイルで描かれています。ここでは、1人の女性を人生の三つの年代で表現しています(photo 3)。このフィレンツェのオリーブの木の庭の絵の真ん中には、母が2人の兄弟とともに描かれています(photo 4)。フランス印象派の影響がはっきり見て取れます。この最後の絵は私の母が10歳、弟が7歳のときに描かれたものです。前の作品と同じくフィレンツェの屋敷でお茶会をしている情景です(photo 5)。ドイツ人考古学者であった私の祖父は、第一次世界大戦で若くして亡くなりました。祖母は絵を描き、家屋敷をおもにアメリカ人の若い女性の花嫁学校に転用することによって、女手一つで3人の子どもを育て上げました。

私の母は詩を愛する女性で、ドイツ語で詩集を出しておりました。大学教育はパリのソルボンヌ大学で受け、同校で文学および数か国語の語学の講師として教鞭をとっていました。その時代に、彼女は「ボヘミアン」と呼ばれていた詩人のグループに入りました。「ボヘミアン」は、ファシズムやナチズムに真っ向から反対するグループとしてよく知られていました。1937年、母はイタリアン・アルプスのチロルに移りました。これは、ボルザーノ近郊の私たちのシャレー（山小屋風別荘）です(photo 6)。前のほうにるのが母です。私はこのシャレーに3歳半まで住んでいましたが、1941年の春、ゲシュタポとSS（ナチスの親衛隊）の将校がうちに来て、母を逮捕してしまったのです。この出来事は、今も私の頭にいちばん幼かった頃の記憶の一つとして残っています。そのとき私はわずか3歳半でしたが、これからずっと長い間母には会えなくなるのだな、と直感的にわかりました。母は、政治犯としてドイツのグッハウ収容所に投獄されました。

最近、家族とグッハウ収容所跡を訪問しましたが、脳裏に焼きついて離れないのは、その場所が実に清潔で、無害な様相を呈していることでした。グッハウ収容所はナチスの強制収容所の原型ともいえる収容所であり、ここを参考にして、後年、ポーランドやその他の地域に大量虐殺のための収容所が建設されたのです。1941年から1945年までの間に、20万6千人の囚人がグッハウを通過していきました。グッハウ収容所にはガス室もあったのですが、うまく作動しなかったため実際に使用されることはありませんでした。こういう設備上の不具合にもかかわらず、グッハウでは飢え、過重労働、あるいは絞首刑や銃殺などの処刑によって、実に4人に1人の割合で囚人が死んでいきました。寝台の端に靴を置き忘れるだけでも重罪とされたのです(photo 7～photo 9)。

私の母は、ゲシュタポに逮捕されることを予期していました。ゲシュタポがやって



photo 1



photo 2



photo 3



photo 4

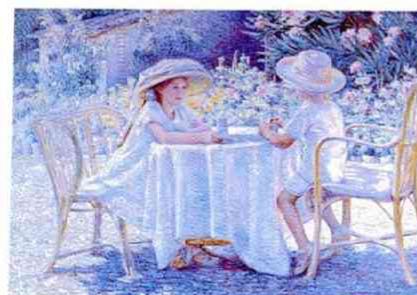


photo 5



photo 6



くる前に、彼女は所持品をほとんど売り払い、その収益をチロルに住むあるイタリア人の農家に預け、その金で私の面倒を見てくれるように、と頼んでいたのです。その農家で、私は1年間過ごしました。実に簡素な生活でした。小麦を栽培し、採り入れて、粉屋に持って行ってひいてもらう。そうしてできた小麦粉からパン種を作り、パン屋に持って行って焼いてもらう。晩秋には手作業でブドウを収穫し、巨大な桶に入れていきました。私を含めて、子どもたちはみんな裸になって、大桶に飛び込み、体中を紫色にしてキャアキャアはしゃいでいました。私は今でも、採れたてのブドウのつんと鼻にくる香りを憶えています。

そうこうするうちに、第二次世界大戦が本格化してきました。毎夜の夜間外出禁止令や灯火管制を通じて、戦争が激しくなっていることが私たちにもわかりました。上空からは私たちが「ペペ」という名で呼んでいた偵察機の、ブーンという、うなるような音が聞こえます。ある暑い日の午後、アメリカの戦闘機が急降下してきて、畑にいる農民たちを機銃掃射し始めました。何の目的もない無意味な演習でした。そのとき、私の足を弾丸が貫きましたが、幸いどこも骨折せずにすみました。今もそのときの傷跡が私の足に残っていますが、うちの小学校3年生の娘は、この父親の足にある傷跡を自慢げにクラスの友だちに見せたがるのです。

なぜだか理由ははっきりしませんが、母が農家に託しておいてくれた金は1年で底をつき、私は4歳半にして1人で生きていかなければならないことになりました。とにかく南に向かって歩きました。時には路上で生活し、時には他のホームレスの子どもたちが作るギャング団に入り、また時には孤児院で暮らしました。そして、ほとんど常にお腹を空かせていました。この放浪の4年間の記憶は鮮明に、ただし連続的な映像ではなく、一連のスナップ写真のような形で、私の記憶に残っています。筆舌に尽くしがたいほど忌まわしい記憶もありますが、多少は楽しい出来事もありました。

1945年春、グッハウ収容所はアメリカ軍によって解放されます。母は強制収容所から生還し、私の居所を捜し始めました。1946年10月、母はついに私を見つけました。ドラマチックなことの好きな母らしく、彼女はなんと、私の9歳の誕生日に私と再会を果たしたのです。母はわざと私の誕生日を再会の日として選んだに違いないと、私は思っています。最初、私は母の顔がわかりませんでした。4年の間に一生分老けてしまったかのように、面変わりしていたからです。母が見つけてくれたとき、私は病院に入院していました。その病院の子どもたちは皆、栄養失調のため入院させられていたのです。病院でも栄養のある食べ物は与えられませんでしたから、回復して退院する見込みのある子どもはほとんどいませんでした。1日の食事は、チコリの根から作

painting and by converting the family villa into a finishing school for young women, primarily from the United States.

My mother's love was poetry. She published in German. She received her university training at the Sorbonne in Paris and was a lecturer at that university in literature and languages. At that time, she joined with a group of poets, known as the Bohemians, who were prominent for their open opposition to Fascism and Naziism. In 1937 she moved to the Tyrol, the Italian Alps. This is a picture of our chalet near Bolzano with my mother in the foreground [photo 6]. I lived in this chalet until I was 3-1/2. In the spring of 1941 the Gestapo and SS officers came to our home and arrested my mother. This is one of my earliest memories. Although I was only 3-1/2, I sensed that I would not see her for many years. She was incarcerated as a political prisoner in Dachau, Germany.

My family and I recently visited Dachau. Our first haunting impression is how clean and antiseptic it was. This was the prototype for Nazi concentration camps, a training ground for the extermination camps later built in Poland and elsewhere. From 1941 to 1945, 206,000 registered prisoners passed through Dachau. Although a gas chamber was built there, it malfunctioned and was never used. Despite this failure, one in four prisoners died at Dachau. They were starved, overworked, hanged or shot. Misplacing your shoes at the end of the bunk could be a capital offense [photo 7-9].

My mother anticipated her arrest by the Gestapo. Prior to their arrival, she sold most of her possessions and gave the proceeds to an Italian peasant family in the Tyrol so that they could take care of me. I lived on their farm for one year. It was a very simple life. They grew their own wheat, harvested it and took it to the miller to be ground. From the flour, they made bread, which they took to the baker to be baked. In the late fall, the grapes were harvested by hand and put into enormous vats. The children, including me, stripped, jumped into the vats and became squealing masses of purple energy. I still remember the pungent odor and taste of the fresh grapes.

World War II was now in full swing. As a constant reminder, curfew was on every night; no lights were permitted. Above we could hear the drone of a reconnaissance plane which we nicknamed "Pepe." One hot afternoon, American planes swooped down from the sky and began machine gunning the peasants in the fields. A senseless exercise. A bullet went through my leg, fortunately not breaking any bones. I still have the scar, which my daughter proudly displayed to her third-grade class.

For reasons that have never been clear to me, my mother's money ran out



る代用コーヒーをお椀に一杯と、古くなった小さな1片のパンだけでした。イタリアのレジョネルエミリアにあったこの病院に、私は約1年間入院していました。何十台というベッドが病室にも、廊下にも、隙き間なくぎゅうぎゅう詰めに置かれていました。シーツも毛布もありませんでした。シーツや毛布がないほうが掃除がしやすいからです。何も敷いてないベッドの上に、子どもたちは裸で寝ていました。子どもたちの症状は皆同じでした。朝起きたときは比較的頭がはっきりしているのです。そして、シスター・マリアという看護婦さんが体温を測ってくれます。体温を測ったシスター・マリアは、「きょう1日高い熱が出なかったら退院できるわよ」と私に約束してくれました。衣類をまったく身につけていない状態で私が逃げることはないということを、彼女は知っていたのです。昼近くなってきましたと、燃えるような高熱が出てきて、子どもたちはまた意識を失っていくのです。

母は、私を迎えにきたその日に、羽のついた小さな緑なし帽まで含めて、チロル風の衣類一式を買ってくれました。私は今でもその帽子を持っています。母と私はローマに行き、そこで私は6年ぶりに風呂に入り、その後ナポリへ向かいました。母の弟のエドワードが、アメリカ行きの船賃を2人分送ってくれていました。道路が黄金で舗装してあるといわれているあのアメリカへ行くのか、と私はそのときわくわくしながら思っていました。私がアメリカに着いて見いだしたものは、黄金で舗装した道路以上に素晴らしいもの、すなわちチャンスでありました。

母と私は、エドワード叔父とその妻サラの家同居させてもらっていました。母の弟であるこのエドワード・ランバークは、優れた物理学者でした。彼はさまざまな業績を残しましたが、特に目覚ましいものとして、電子の焦点を合わせる方法の発見があります。この発見を利用して、エドワード叔父は世界最初の電子顕微鏡を作りました。電子光学に関する彼の著作は、日本語を含むさまざまな言語に翻訳されて出版されています。エドワード叔父は、もう一つ素晴らしい業績を残しています。彼自身は、この業績を大したものだと考えていないようですが、実は叔父は、白黒テレビおよびカラーテレビの発明に大きな貢献をしたのです。ところが、叔父は家では私にテレビを見ることを許してくれませんでした。これらは、実験室にいるエドワード叔父の写真です(photo 10, 11)。

叔父も叔母もクエーカー教徒であるため、世界のいかなる場所で行われるものでも暴力行為に賛成することはできませんでした。第二次世界大戦中、エドワード叔父は兵役を忌避して、それに代わる奉仕活動をしていました。精神病院で働いたり、南部で沼地の掃除をしたり、熱帯病のワクチン開発のための人間モルモットの役割も買っ

after one year and at age 4-1/2 I set off on my own. I headed south, sometimes living in the streets, sometimes joining gangs of other homeless children, sometimes living in orphanages and most of the time being hungry. My recollections of those four years are vivid but not continuous, rather like a series of snapshots. Some of them are brutal beyond description, others more palatable.

In the spring of 1945, Dachau was liberated by the American troops. My mother survived the concentration camp and set out to find me. In October 1946, she succeeded. As a reminder of her flair for the dramatic, she found me on my ninth birthday. I am sure this was by design. I did not recognize her. In four years, she had aged a lifetime. I was in a hospital when she found me. All of the children in this hospital were there for the same reason: malnutrition. The prospects for most of those children ever leaving that hospital were slim because they had no nourishing food. Our daily diet consisted of a bowl of chicory coffee and a small crust of old bread. I had been in that hospital in Reggio Emilia for approximately one year. Scores of beds lined the rooms and corridors of the hospital, one bed touching the next. There were no sheets or blankets. It was easier to clean without them. We lay naked on those stripped beds. Our symptoms were monotonously the same. In the morning we awoke fairly lucid. The nurse, Sister Maria, would take our temperature. She promised me that, if I could go through one day without a high fever, I could leave the hospital. She knew that without any clothes I was not likely to run away. By late morning the high, burning fever would return and we would pass into oblivion.

The same day that my mother arrived, she bought me a complete set of clothes, a Tyrolean outfit complete with a small cap with a feather in it. I still have the hat. We went to Rome, where I had my first bath in six years, and then to Naples. My mother's younger brother, Edward, had sent her money for two boat tickets to America. I was expecting to see roads paved with gold in America. I found much more: an opportunity.

My mother and I lived with my Uncle Edward and his wife Sarah. Edward Ramberg, my mother's younger brother, was a brilliant physicist. Among his many contributions was his discovery of how to focus electrons, knowledge which he used to build the first electron microscope. His books on electron optics have been published in many languages, including Japanese. Another achievement of which he was less proud was being a principal contributor to the making of both black and white, and color televisions. While I grew up in his home, television was not allowed. These are pictures of my uncle Edward in his laboratory [photo 10, 11].

My aunt and uncle were Quakers, and could not support violence anywhere



てでたそうです。戦後、叔父はペンシルベニア州でのコミュン建設に参加し、そのコミュンで暮らしていました。そこは、子どもにとっては素晴らしい場所でした。美しい森を探検し、コミュンで行われるさまざまな活動に参加し、絵を描き、踊り、劇やスポーツをし、電子工学を学び、また各種宗教哲学を論じ合う話し合いの時間もありました(photo 12)。

サラ叔母とエドワード叔父は、私を生産的な人間に変えようと力を注いでくれました。これはたいへんな仕事だったと思います。正規の教育も受けず、社会的存在として生きるための訓練やしつけも受けていない私でした。クエーカー教徒は贅沢を避け、奉仕の生活を送ることを信条としています。叔父と叔母は自分たちの生き様を見せて、私に生き方を教えてくれました。物はほとんど与えられませんでした。精神や魂を成長させるための機会はふんだんに与えてもらいました。私がどんな人間になるのかは、私が責任を持って決めるのだ、ということを知りました。アメリカに着いた翌日から、私は小学校の3年生に編入し、学校に通い始めました。

小学校でもハイスクールでも、私は成績は良いけれども、特にまじめというわけではありませんでした。私は、ジョージ・スクールという、フィラデルフィア北部にあるクエーカー教系の素晴らしいハイスクールに通いました。教師たちは一流で、しかも思いやりがあって、チャレンジ精神豊かな熱意ある人ばかりでした。学校のキャンパスもまたたいへん美しい所でした。特に、桜が満開になる春真っ盛りのキャンパスは格別でした(photo 13)。ジョージ・スクールでは体育の授業が熱心に行われ、また、クエーカー教の信仰にも力を入れており、それは、あらゆる学問・スポーツの授業に浸透していました。こうした授業の中でも、私を含め多くの学生がいちばん好きだった時間は、「クエーカー・ミーティング」という黙想の時間です。

ハイスクール時代、私はスポーツに夢中でした。フットボール、サッカー、野球、レスリングなどをしましたが、特にレスリングが得意でした。レスリングで己の心と肉体の両面を鍛えるというところが気に入っていました。アンティオック大学に入ってから、私はそれまでスポーツに費やしていたエネルギーをすべて学問に注ぎ込んで、熱心に勉強しました。自らの知識を人類のさらなる幸福に役立てたいと考えて、最初は政治学を専攻しましたが、すぐにこの分野には嫌気がさして、自然科学のほうに切り替えました。私は数学と古典物理学の単純さと美しさに夢中になりました。数学、物理学、化学の分野では、ブール代数、位相幾何学から電気力学、物理化学まで、アンティオック大学にあるほとんどすべての課目を取りました。物理学と数学は知的満足感を与えてくれましたが、私が学んでいたのはすべて過去のものでした。大学で



photo 7



photo 8



photo 9



photo 10



photo 11



photo 12



教えられていた最先端の物理学は、1920年代に起きた革命ともいえる量子力学でした。幸いにもアンティオック大学には、校外実習課程が設けられており、それによって学生は、3か月ごとに新しい街へ出かけて新しい仕事を体験する機会が与えられておりました。私もこの課程を取って、ボストン大学とマサチューセッツ工科大学に行きました。

そうした機会に、私は分子生物学と出会ったのです。これは新しいタイプの科学であり、またその研究者は、新天地に挑む科学者たちでありました。何もかもが新しかったのです。なんの制限もなく、あらゆる可能性が開かれているこの分子生物学の世界は、熱気に満ちあふれていました。この新しい分野に熱心な物理学者、化学者、生物学者らが力を結集し、協力して研究にあたっていました。こうした中で、皆が共通して持っていた前提は、最も複雑な生物学的現象も、ねばり強く調べれば分子レベルで理解でき、ウイルスや細菌といった単純なシステムに見られる生物学的現象は、より複雑な生物に起こる現象の解明に役立つ、ということです。この前提には、暗黙の推論がありました。その推論とは、すなわち、一つの生物で見られる現象は、他のすべての生物にも直接関連があり、すべての生物における生物学的現象の研究には、同じ方法を適用することが可能であるという推論です。分子生物学と並んで遺伝学も、複雑な生命現象を分析して扱いやすいサブユニットに分けるための主たる手段になりました。初期の頃は、分子生物学者の研究対象は細菌およびウイルスでしたが、間もなくその対象はすべての生物へと広がっていったのです。

アンティオック大学卒業後は、分子生物学の「メッカ」であるハーバード大学に行きました。私はワトソン・クリック・モデルで有名なジェームズ・D・ワトソン教授に相談して、どこの大学院に行くべきかを尋ねました。教授は実にぶっきらぼうに、しかし的を射た答えをくださいました。「ここ（ハーバード）以外の所に行くやつは大ばかもんだぞ」。教授のこのぶっきらぼうな一言には、実に説得力がありました。

ジェームズ・D・ワトソン教授は、私の研究者としての人生に大きな影響を与えてくださった人物です(photo 14)。教授は、分子生物学の象徴ともいえる人物であり、彼の門下生は、熱心にその学問の研究・実践に取り組んでいました。教授は大言壮語の人でしたが、その言葉は彼をとりまく研究者を勇気づけ、自信を与えるものでした。また、教授の容赦ないほど実直な姿勢を見て、私たちも妥協することなく真実を探求する姿勢を教えられたのです。さらに、教授の正義感に満ちた人となりに接し、私たちの中に思いやりの心が育まれました。教授は、小さな問題にかかずに小さな答えしか生まれないから、小さな問題にはかかずに、と教えてくれました。ハー

in the world. During World War II, Edward did alternative service. He worked in mental institutions, cleared swamps in the South and was a guinea pig for the development of vaccines against tropical diseases. After the war, he lived on a commune in Pennsylvania, which he helped found. It was a marvelous place for children: beautiful woods to explore; communal activities of all forms, painting, dance, theater, sports, electronics; and sessions devoted to the discussion of religious philosophies, just to name a few [photo 12].

Sarah and Edward took on the challenge of converting me into a productive human. This was a formidable task. I had received no formal education or training for living as a social being. Quakers do not believe in frills but rather in a life of service. My aunt and uncle taught by example. I was given few material goods but every opportunity to develop my mind and soul. What I made of myself was entirely up to me. The day after I arrived in America, I went to school. I started in third grade.

I was a good, but not serious student in grade school and high school. I attended an excellent high school, a Quaker school north of Philadelphia, George School. The teachers were superb, caring, challenging and enthusiastic. The campus was magnificent, particularly in the spring when the cherry trees burst with blossoms [photo 13]. George School had a vigorous sports program and an emphasis on Quaker beliefs that permeated all of the academic and sports programs. A favorite period for many, including me, was Quaker meeting, a time of silence set aside for meditation.

Sports were very important to me in high school. I played football, soccer, baseball and I wrestled. I was particularly proficient at wrestling; I enjoyed both the psychological and physical challenges of the game. At Antioch College, I became a serious student, converting all of my energy previously devoted to sports to academics. I first majored in political science in the hope of using this knowledge as a basis for the betterment of humankind. However, I soon became disillusioned with this field and switched to the physical sciences. I found great pleasure in the simplicity and elegance of mathematics and classical physics. I took almost every mathematics, physics, and chemistry course offered at Antioch, including Boolean algebra and topology, electrodynamics and physical chemistry. Although physics and mathematics were intellectually very satisfying, everything that I was learning came from the past. The newest physics that was taught was quantum mechanics, a revolution that had occurred in the nineteen-twenties. Fortunately, Antioch had a work-study program and every three months we packed up our bags and set off for a new city and a new work experience. So off



バード大学を去って、ユタ大学へ行こうかと考えていた私の人生の節目ともいえる時期に、教授は私が1人で充分やっていける研究者だと認めてくださり、「君はどこへ行ってもよい科学研究ができる」と、励ましてくださいました。そうしたこともあって、私はユタ大学へ移りましたが、これは正解でした。なぜなら、ユタ大学では、短期間に業績を上げなければならないハーバード大学ではできないような、長期研究プロジェクトを実施することができたからです。

ワトソン教授の研究室で科学を学ぶことは、私にとって非常にわくわくするような体験でした。大学院生として、無限ともいえるほどさまざまなリソースを与えられ、私は研究室に釘づけになって、週に90時間もそこで過ごすことが頻繁にありました。私たちは遺伝コードを解読し、タンパク質がどのように合成されるのかをつきとめ、転写に必要な酵素の働きを単独で取り出すといった研究を行っていました。この時期、ウォルター・ギルバートもワトソン教授の研究室にいました。彼は物理学科の研究者だったのですが、分子生物学の虜になってしまった人物です。ワトソン教授とギルバート教授の科学へのアプローチは異なっていましたが、その違いを生かして互いに補い合い、素晴らしい協力関係を築いていました。ワトソン教授は直感に優れたタイプ、ギルバート教授は定量的側面に重きを置く科学者でした。もちろん、学生の私は、両先生のよいところを存分に吸収させてもらいました。

ワトソン教授の研究室で学んだ後、私はハーバード医科大学の生化学部の研究員になりました。そこで4年間研究生活を続けた後、ユタ大学に移ることを決めたのです。ユタ大学に行くことは皆が意外に思ったようですが、私自身は、1人西へ赴いていくことで、あいつは一匹狼だという評判をとって結構いい気分でした。ユタ大学は、私が新しい業績を積み上げていくための広大な空間と、まったく新しい環境を与えてくれました。これらの写真は、私が妻と娘と暮らしているユタ州のわが家から撮影した風景です(photo15~photo21)。

私が、後にジーンターゲットング（標的組み替え）法という分野に発展する研究に着手したのは、1977年のことでした。私は、生きた細胞の核にDNAを直接注入するための非常に微細なガラス針を使って実験を行っていました。このガラス針は油圧式マイクロマニプレーターを使って操作し、顕微鏡の助けを借りて核の中に導かれるのです(photo 22)。この実験的パラダイムを用いて核の中にDNAを直接注入することで、果たして機能遺伝子を細胞内に組み込むことができるかどうかという問いを立てて調べた結果、この方法が非常に能率がよいことがわかりました。三つのうち一つの割合で、細胞は本来の機能を失っていないDNAを受け取り、分裂を続けて、着実に

I went Boston and M.I.T.

There, I encountered molecular biology. This was a new breed of science and scientist. Everything was new. There were no limitations. Enthusiasm permeated this field. Devotees from physics, chemistry and biology joined its ranks. The common premise was that the most complex biological phenomena could, with persistence, be understood in molecular terms and that biological phenomena observed in simple systems such as viruses and bacteria were mirrored in more complex organisms. An implicit corollary to this premise was that whatever we learned in one organism was directly relevant to all others, and that similar approaches could be used study biological phenomena in all organisms. Genetics, along with molecular biology, became the principal means for dissecting complex biological phenomena into workable subunits. Initially, the focus of molecular biologists was bacteria and bacterial viruses. Soon all organisms came under its scrutiny.

After Antioch, I set off for the “mecca” of molecular biology, Harvard University. I interviewed with Professor James D. Watson, of Watson and Crick fame, and asked him where I should do my graduate studies. His reply was curt and to the point: “You would be fucking crazy to go anywhere else.” The simplicity of the message was very persuasive.

Professor James D. Watson had a profound influence on my career [photo 14]. He personified molecular biology and his students were its eager practitioners. His bravado encouraged self-confidence in those around him. His stark honesty made our quest for truth uncompromising. His sense of justice encouraged compassion. He taught us not to bother with small questions, for such pursuits were likely to produce small answers. At a critical time, when I was contemplating leaving Harvard and going to Utah, he recognized my self-sufficiency and counseled me that I could do good science anywhere. The move turned out to be a good decision. In Utah I had the luxury to pursue long-term projects that were not possible at Harvard, a bastion of short-term gratification.

Doing science in Jim’s laboratory was a blast. As a graduate student, I was provided with what appeared to be limitless resources. I could not be kept out of the lab. Ninety-hour weeks were common. We were cracking the genetic code, determining how proteins were synthesized and isolating the enzymatic machinery required for transcription. At this time, Walter Gilbert also was working in Jim’s laboratory. He was a member of the physics department, but was bitten by the molecular biology bug. Jim and Wally complemented each other brilliantly, because they approached science from very different perspectives. Jim was intuitively





photo 13



photo 14



photo 19



photo 20



photo 15



photo 16



photo 21

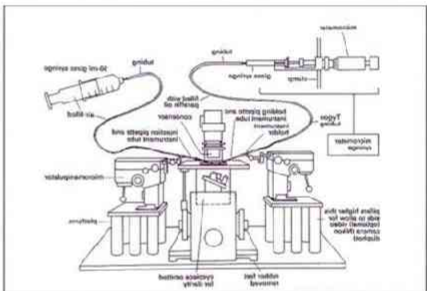


photo 22



photo 17

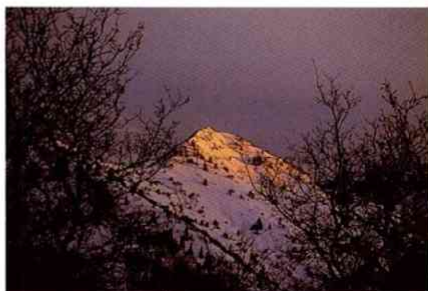


photo 18

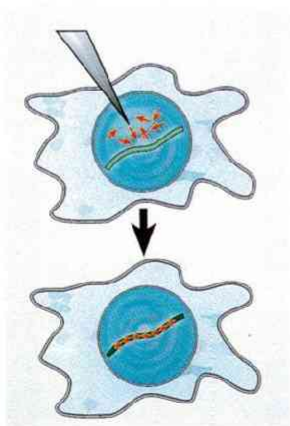


photo 23

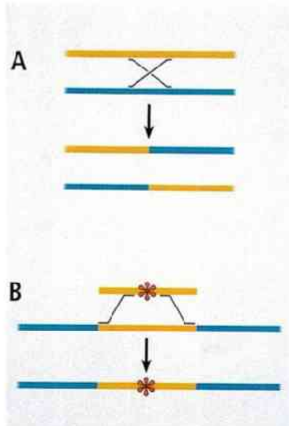


photo 24



遺伝子を娘細胞に受け継がせたのです (Capecchi, 1980)。このマイクロインジェクション法は非常に能率のよい方法で、この技術を使ってDNAを単細胞の接合体に注入し、それを胚としてマウスの胎内で成長させ、トランスジェニックマウスを作ることができるようになりました。実際、このやり方を採用する研究所がたくさん出てきました (Gordon et al., 1980; Constantini and Lacy, 1981; Brinster et al., 1981; Wagner, E. F. et al., 1981; Wagner, T. C. et al., 1981)。トランスジェニック動物のこのような作り方においては、外生DNAセグメントは、受け入れ側ゲノムの予測不可能な場所に導入されるのであり、決められた場所で思いどおりの遺伝子変異が起こるわけではありません。

この初期のマイクロインジェクション実験でおもしろいと思ったことは、一つのDNAセグメントの複数のコピーが一つの細胞に注入されると、宿主染色体内の不特定の部位に組み込まれてしましますが、これらコピーは、常に同一の向きに連結して存在したということです (photo 23)。このように高度に秩序化された concatmers (同一の向きに連結されたDNAセグメント) が生成するには次の二つの方法が考えられます。(1)複製。例えば、ローリング・サークル的な仕組みによるもの。または(2)相同組み替え。私たちは、concatmersが相同組み替えで生成させられることの証明に成功しています (Folger et al., 1982)。

この観察に意味があるのは、哺乳類の細胞が、相同組み替えを仲介する効率的な仕組みを持っていることを証明しているからです。当時、これは驚異的な発見でした。なぜなら、あらゆる生物において、相同組み替え機能は生殖細胞の中で親の遺伝子特徴を混ぜ合わせ、広くそれを子孫に伝えることを目的としていると考えられていたからです。この活動の証拠をマウスの繊維芽細胞内に見つけたことで、体細胞も生殖細胞も含め、あらゆる細胞が相同組み替えの能力を持っていることがわかりました。体細胞内での働きは、非常に効率よく見えます。なぜなら、一つのDNAシーケンスの100個以上のコピーを細胞核に注入しても、きちんと、1個の秩序ある同一の向きに連結するように、すべて組み込まれたからです。この働きを活用して、新しく導入された任意のDNA分子と、それと同じ細胞染色体内のDNAシーケンスの相同組み替えを行うことができれば、細胞内のどんな遺伝子でも自由に変異させることができるということに、私はすぐ気がつきました。

同じような2個のDNA分子どうしの相同組み替えには、それら分子の分解と再組み合わせが必要です (photo 24)。交換は非常に精密度で行われるので、DNAシーケンスは交換の時点では変化しません。もしDNA分子の一方に、他方と比較して変異、

tive, Wally quantitative. As students, we received the benefits of both.

From Jim's laboratory, I joined the faculty in the Department of Biochemistry at Harvard Medical School. I stayed there for four years, then decided to go to Utah. This was an unexpected move, but I enjoyed the maverick reputation acquired by moving west. Utah provided wide open space and an entirely new canvas upon which I could create a new career. These are views from our home in Utah which I share with my wife and daughter [photo 15-21].

My entry into what was going to become the field of gene targeting started in 1977. I was experimenting with the use of extremely small glass needles to inject DNA directly into the nuclei of living cells. The needles were controlled by hydraulically driven micromanipulators and were directed into nuclei with the aid of a microscope [photo 22]. Using this experimental paradigm, I asked whether I could introduce a functional gene into cells by injecting the DNA directly into their nuclei. This procedure turned out to be extremely efficient. One in three cells received the DNA in functional form and went on to divide and stably pass the gene on to its daughter cells (Capecchi, 1980). The high efficiency of microinjection meant that it was now practical to use this technology to generate transgenic mice by the injection of DNA into one-cell zygotes which were then allowed to come to term as embryos in foster mothers. Indeed, this has become a cottage industry in many laboratories throughout the world (Gordon et al., 1980; Constantini and Lacy, 1981; Brinster et al., 1981; Wagner, E. F. et al., 1981; Wagner, T. C. et al., 1981). Generation of transgenic animals in this way involves introduction of exogenous DNA segments at unpredictable locations in the recipient genome, and not targeted genetic alterations at defined sites.

An observation that I personally found fascinating from these early microinjection experiments was that when multiple copies of a DNA segment were injected into a cell, although they were integrated into a random location within the host chromosome, they were always present in head-to-tail concatemers [photo 23]. Such highly ordered concatemers could be generated in two ways: (1) By replication, for example by a rolling circle type mechanism; or (2) by homologous recombination. We were able to prove that the concatemers were generated by homologous recombination (Folger et al., 1982). The significance of this observation was its demonstration that mammalian cells contain an efficient machinery for mediating homologous recombination. At the time, this was a startling discovery, because it was always assumed that the function of homologous recombination in all organisms was to ensure broad dissemination of the parental genetic traits to their offspring by shuffling these traits in the germ cells. Finding



または変化があった場合、その一時的変異は交換のときに他方のDNA分子に転移されます。ジーンターゲティング法では、外生DNAシーケンスで意図的に作られた変化を、相同組み替えを通じて、生きた細胞ゲノム内の対応するDNAシーケンスに転移します。

哺乳類細胞におけるジーンターゲティングを考える場合、人間あるいはマウスの細胞1個には、30億対のヌクレオチド・ベースがあることを思い起こしてください。DNAの中の、これらヌクレオチド・ベースの対の並び方が情報を伝達するのです。ちょうど文字をどのような順序で並べるかによって、言葉が意味を伝達するのと同じ仕組みです。私たちのDNAのヌクレオチド・ベースの対が表す文字が、1ページあたり3,000文字で書かれているとしますと、この私たちに関するマニュアル書は、1冊あたり1,000ページとして1,000巻にも上ることになります。比喩的に言いますと、哺乳類の細胞におけるジーンターゲティングにおいては、特定の巻の特定のページを選び、そのページ中の1文字、1文、あるいはいくつかの段落を置き換えるという作業が行われるのです。

さて、その後の2～3年間、私の研究室では、哺乳類の細胞における相同組み替えを仲介する仕組みを研究し、それが起こるための条件の「適・不適」を調べて、ジーンターゲティングに利用しようという試みを行っておりました。1980年、私は国立衛生研究所の補助金申請書を提出し、その中で、哺乳類細胞におけるジーンターゲティング法の実用可能性を調べるための実験の概略を説明しました。このときの申請はきっぱりと却下されました。審査員らの意見によると、新しく導入されたDNAが、それに対応するシーケンスを宿主ゲノム内に見つける可能性は非常に低いため、私の提案した実験は実施に値しないということでした。このように却下されたにもかかわらず、私は非常に低い頻度でジーンターゲティング現象を探知できるパラダイムを使って、実験を行うことにしました。ジーンターゲティング現象を1件観察することができると、それによってさらに効率が上がるように条件を最適化することができました。こうして1984年、培養した哺乳類細胞でのジーンターゲティングに、実用可能性が充分あると判断した私たちの研究室では、コールド・スプリング・ハーバー研究所で行われた相同組み替えに関するシンポジウムで、研究成果を発表しました。このシンポジウムはとても思い出深いものでした(Folger et al., 1984)。国立衛生研究所の補助金も再申請しました。このときは、同研究所は両手を広げんばかりにして申請を受け付けてくれました。そして審査員の見解は、次のような文で始まっていました。「貴殿が私どものアドバイスの従わなかったことを幸いに思います」。

evidence for this activity in mouse fibroblast cells implied that all cells, somatic as well as germ cells, were capable of mediating homologous recombination. The machinery in somatic cells appeared to be very efficient, since I could inject over one hundred copies of a DNA sequence into a cell nucleus and they were all neatly incorporated into a single ordered head-to-tail concatemer. I realized immediately that, if I could harness this machinery to carry out homologous recombination between a newly introduced DNA molecule of our choice and the same DNA sequence in the cell's chromosome, I would have the ability to mutate at will specific gene in the cell.

Homologous recombination between two similar DNA molecules involves the breaking and rejoining of these molecules [photo 24]. The exchange is done with such precision that the DNA sequence at the point of the exchange is not altered. If one of the DNA molecules has a mutation or alteration relative to the other, then the modification is transferred to the other DNA molecule during the exchange. Gene targeting involves the transfer of a designed alteration in an exogenous DNA sequence to the cognate DNA sequence in the living cell genome via homologous recombination.

To put gene targeting in mammalian cells into perspective, remember that the DNA in a human or mouse cell contains three billion nucleotide base pairs. The order of these nucleotide base pairs in the DNA conveys information, much as the sequence of letters in a word conveys meaning. If the letters representing the nucleotide base pairs in our DNA were written down in order so that a page carried 3,000 characters, the manual would occupy 1,000 volumes each consisting of 1,000 pages. By analogy, gene targeting in mammalian cells would involve choosing a specific page in a predesignated volume and changing one letter, one sentence or several paragraphs on that page.

We spent the next few years in my laboratory becoming familiar with the machinery that mediates homologous recombination in mammalian cells in order to determine its likes and dislikes so that we could exploit this for our purpose of gene targeting. In 1980, I submitted an NIH grant application outlining experiments intended to test the feasibility of gene targeting in mammalian cells. This part of the grant was soundly rejected. In the opinion of the reviewers, the probability that the newly introduced DNA would ever find its matching sequence within the host genome was vanishingly small and, therefore, the experiments were not worthy of pursuit. Despite this rejection, I decided to forge ahead with these experiments using a paradigm that was capable of detecting gene targeting events at a very low frequency. Once we observed a gene targeting events, we



次に私たちが調べたことは、ジーンターゲティング法は動物、例えばマウス（細胞ではなく）個体に広げて適用できるのだろうかということです。ある動物全体、哺乳類細胞ではジーンターゲティング現象の頻度が非常に低いため、マウスの接合体で直接実験を行うことは効果的でないことははっきりしていました。それよりもむしろ、目的とする任意の遺伝子破壊を含むクローン細胞系を純化できるように、ターゲティング現象をまず培養細胞で見つけるべきであり、またこれら培養細胞は、生殖細胞系で変異を伝達することのできるマウスを発生させるのにも使えるのではないかと考えました。私は、胚性癌腫細胞（EC細胞）を使って生殖系キメラを作ろうとして、なかなかうまくいかなかった経験がありました。しかし1984年のゴードン・カンファレンスという会議で、EK細胞のほうが生殖系に貢献する可能性がずっと高いように見えるという話を聞きました。EK細胞は、イギリスのケンブリッジにあるマーチン・エバンス研究所で開発されたもので、EC細胞との違いは、マウスの腫瘍からではなく、初期の胚から取られたという点です（Evans and Kaufman, 1981）（photo 25）。1985年冬、私はマーチン・エバンス研究所で1週間を過ごして、どのようにマウスのEK細胞を培養し操作すればよいのか学ぶことにしました。ちょうどクリスマスの前で、イギリスのケンブリッジを訪ねるのには最適の季節でした。

1986年初めには、私たちはすべての努力を結集して、現在はES細胞として知られているEK細胞の研究に取り組みました。また、マイクロインジェクション法ではなく、エレクトロポレーション法を使って、ターゲティング・ベクトルを細胞内に導入することにしました。ターゲティング・ベクトルを細胞に導入するには、マイクロインジェクションのほうがエレクトロポレーションよりもはるかに効率がよいのですが、1回で1個の細胞しか注入できないマイクロインジェクション法には、いささかうんざりしていました。エレクトロポレーション法では、 $10^8$ 個の細胞が1回の実験で操作できます。また、マイクロインジェクションより容易なエレクトロポレーション法を使用すれば、ジーンターゲティング技術を他の研究者らに伝えていくのに役立つのではないかとこの考えもありました。私たちが、ES細胞の中で破壊の対象として選んだ遺伝子は *hprt* です。なぜ *hprt* かといいますと、それによって希望の破壊された遺伝子を含む細胞を直接選り出すことができるようになるからです。*hprt* 遺伝子はX染色体上にあり、ES細胞は雄のマウスから取り出したので、*hprt* が欠けた遺伝子を発生させるには、わずか1か所の部位を破壊すればよかったのです。私たちが使った戦略は、抗ネオマイシン遺伝子 (*neo<sup>r</sup>*) を用いて *hprt* ゲノム・シーケンスを破壊し、その後、ネオマイシン類似体である G 4 1 8 と、機能的 *hprt* 遺伝子を持つ細胞に有毒

could optimize the conditions to improve its efficiency. By 1984, we were confident that it was feasible to do gene targeting in cultured mammalian cells and I presented our work at a memorable symposium on homologous recombination held at the Cold Spring Harbor Laboratory (Folger et al., 1984). We resubmitted our grant application to the NIH. This time, the grant proposal was received with enthusiasm, and the new critique started with the words, "We are glad that you didn't follow our advice."

The next question we pursued was whether gene targeting could be extended to a whole animal, i.e., the mouse. Because of the low frequency of targeting events in mammalian cells, it was clear that doing the experiments directly in mouse zygotes would not be practical. Rather, targeting events had to be identified first in cultured cells to allow purification of a clonal cell line containing the desired gene disruption; these cells in turn could be used to generate mice capable of transmitting the mutation in their germline. I was familiar with the frustrations associated with previous attempts to obtain germline chimeras using embryonal carcinoma (EC) cells. However, in the summer of 1984, I heard at a Gordon Conference a discussion of EK cells that appeared to be much more promising in their potential for contributing to the germline. EK cells, which were developed in Martin Evans' laboratory in Cambridge, England, differed from EC cells in that they were obtained from the early mouse embryo, rather from mouse tumors (Evans and Kaufman, 1981) [photo 25]. In the winter of 1985, I arranged to spend a week in Martin Evans' laboratory to learn how to culture and manipulate mouse EK cells. It was just before Christmas, a marvelous time to be in Cambridge, England.

By early 1986, our total efforts were focused on EK cells, now known as ES cells. We also decided to use electroporation, rather than microinjection, as a means of introducing the targeting vector into cells. Although microinjection was orders of magnitude more efficient than electroporation for this purpose, injections had to be done one cell at a time and I was getting tired of doing microinjections. With electroporation,  $10^8$  cells could be manipulated in a single experiment. I also thought that the use of the easier electroporation approach would help facilitate the transfer of the gene targeting technology to other investigators. The gene that we chose to disrupt in ES cells was *hprt*, because it provided us with the luxury of being able to select directly for cells containing the desired disrupted gene. Since the *hprt* gene is located on the X-chromosome and ES cells were derived from a male mouse, only a single locus had to be disrupted in order to yield *hprt* defective cells. The strategy that we employed was to use a neomycin-



な薬物6チオガニン（6-TG）の両方に抵抗力のある細胞を選び出しました(photo 26)。こうして選出された細胞系は、*hprt*の位置に標的を絞った破壊の結果、*hprt*の酵素活性を失っています。こうした実験を通じてわかったことは、ES細胞は、実際に相同組み替えの仲介ができるということ、また標的を絞って、破壊された部分を含む細胞系を特定するのに必要な選択プロトコルは、培養中の細胞系の多分化能状態を変化させないということでした(Thomas and Capecchi, 1987)。このシステムによって、ジーンターゲティングの効率性を左右する要因を探索するための適切な実験的パラダイムができました。この研究は、哺乳類の遺伝子の機能を調べる方法として、他の研究者にもジーンターゲティング法を奨励することで、この分野の発展に重要な役割を果たしたと考えています。

希望する突然変異を持ったES細胞がひとたび得られると、次の問題は、どのようにして目標の突然変異をすべての細胞に持つマウスを発生させることができるか、ということです。簡単に申し上げますと、目標とする破壊部位を持つES細胞は、初期の着床前のマウスの胚、すなわち胚包に注入されます(photo 27)。この胚包は、その後フォスター・マザーの胎内に外科的に移植され、胚は成長して個体となります。ES細胞は多分化能性を持っています。つまり、この細胞は胚の中にあるすべてのタイプの細胞に分化することができるのです。胚環境の中で、これら細胞はマウスのすべての組織の形成に寄与し、特に重要なのは生殖細胞の形成に寄与することです。仮に、受容胚包とES細胞を互いに異なる毛色のマウスから採ったとしますと、生まれてくるマウスには両方のマウスの毛色が縞模様になって出てきますので、はっきりそれとわかります(photo 28)。こうしてできたマウスは2個以上の遺伝子型を持っており、キメラと呼ばれています。キメラが雄の場合、精子の一部または全部が、目標とする突然変異を持つES細胞から発生する可能性が大です(photo 29)。繁殖させると、平均して約半数の子孫にこの突然変異が伝達されます。このような異型接合体は、ほとんどの場合健康です。なぜなら、二つめの傷のついていない遺伝子のコピーがまだ正常に機能するからです。しかし、異型接合体を同じ突然変異を持つその兄弟姉妹と交配しますと、同型接合体が発生します(photo 30)。この同型接合体は、目標とする突然変異を二つの遺伝子のコピーの両方に持っている動物です。こうした動物の場合、何らかの異常を呈し、それが逆に、対象遺伝子の正常な機能がどのようなものかを明らかにするのに役立ちます。

生きたマウスにおける遺伝子の機能を評価するためにジーンターゲティング法を使うのは、今日では一般的になっています。生物科学の主要学術雑誌を読むと、ほとん

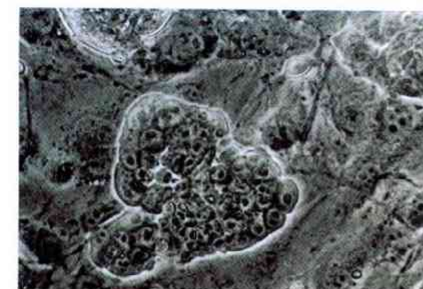


photo 25

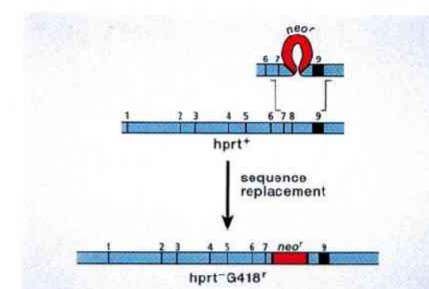


photo 26

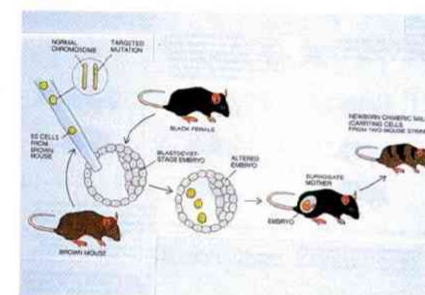


photo 27



photo 28

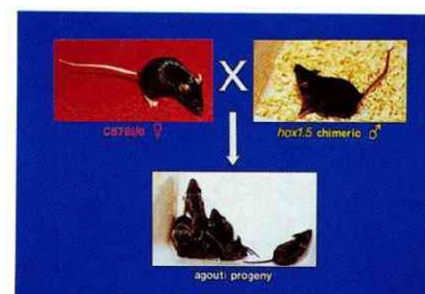


photo 29

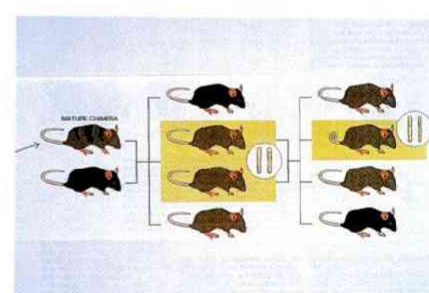


photo 30



ど必ずといっていいほど遺伝子「ノックアウト」マウスの記述が出ており、誠に喜ばしいことです。ここ5年間で、250以上の遺伝子の生体内での機能がこの方法で解明されてきました。ジーンターゲティング法の今後の行方を予測するのは比較的容易です。この方法は、今後も哺乳類生物学の分野で、個々の遺伝子の役割を解明する方法として使用されるでしょう。そのためには、対象遺伝子にノックアウトした機能欠損突然変異を作らなければなりません。さらに研究を深めようとするならば、対立遺伝単位突然変異を特定の遺伝子内に発生させ、部分的機能獲得突然変異、および部分的機能欠損突然変異の効果を調べるべきでしょう。異なる組織内で、一つの遺伝子が果たしうるさまざまな役割を調べようとする場合、ジーンターゲティング法は、cre/loxPシステムを使って組織別の遺伝子破壊を作り出すのに用いられるでしょう (Gu et al., 1994)。

さらに、成長したマウス、あるいはあらゆる発達段階のマウスの中で特定の遺伝子を活性化させたり、またその活動を不活性化させたりすることができるような技術が、近いうちに開発されるでしょう。また、生物学的プロセスのほとんどは多くの遺伝子間の相互作用によって仲介されているため、こうした現象は、1匹のマウスの中で複数の突然変異を組み合わせる研究しなければならないでしょう。マウスはたしかに非常に複雑な生物です。しかし、ジーンターゲティング法を通じて現在実用化されているさまざまな遺伝子操作法をもってすれば、発達や学習といった生物学的プロセスの中でも、最も複雑な現象さえ解読できるようになるはずです。

さて、ここまで私の個人的な経験をかいつまんでご紹介させていただきましたが、今振り返ってみますと、子どもの持つ打たれ強さというものに、私は驚嘆の念を禁じえません。少年時代、裸でシーツも何も敷いていないベッドに寝かされていたあの頃、私は病院から逃げ出すことばかり考えていました。人生にひとかけらの希望もないように見えても、人間というのは生存の意志を持ち続けるものなのです。

私が何ほどかの成功を収めることができたのだとしたら、それは少年時代の体験のおかげなのでしょう。それとも、少年時代のつらい体験にかかわらず、このような業績を残すことができたのでしょうか。どちらが本当なのか、実のところはよくわかりません。人間の生命や人生ということになると、それを適切に操作したりするすべはないのです。子ども時代にああいう体験をしたということが、独立心や自信や発想力といった心理的要素を発達させるのに役立ったのでしょうか？ 私は自分の強みは、外界の状況にまったく気を取られずに、長時間特定の問題に集中できる点だと思っています。こういう精神活動ができるようになったのは、長い間一つのことをずっと考

resistance gene (*neo*) to disrupt the *hprt* genomic sequences, then to select for cells resistant to both G418, a neomycin analogue, and 6-thioguanine (6-TG), a drug toxic to cells with a functional *hprt* gene [photo 26]. All such selected cell lines had lost *hprt* enzymatic activity as a result of targeted disruption of the *hprt* locus. These experiments showed that ES cells were indeed able to mediate homologous recombination, and that the selection protocols required to identify cell lines containing the targeted disruption did not alter their pluripotent state in culture (Thomas and Capecchi, 1987). This system also provided a good experimental paradigm for exploring the parameters that affect the efficiency of gene targeting. I believe that this study played a pivotal role in the development of the field by encouraging other investigators to begin using gene targeting as a means of determining the function of genes in mammals.

Once ES cells with the desired mutation are obtained, how are they used to generate mice with the targeted mutation in all of their cells? Briefly, the ES cells carrying the targeted disruption are injected into an early, preimplantation mouse embryo, the blastocyst [photo 27]. The blastocyst then is surgically transferred into the uterus of a foster mother and allowed the embryo to come to term. ES cells are pluripotent, i.e., capable of giving rise to all cell types in the embryo. In the embryonic environment, these cells participate in forming all mouse tissues, most importantly the germ cells. If the source of the recipient blastocyst and the ES cells are mice of distinguishable coat colors, then the resulting mouse is recognizable, because its coat will have stripes of both colors [photo 28]. Such mice, with cells of more than one genotype, are known as chimeras. If the chimera is a male, some or all of the sperm are likely to be derived from the ES cells that carry the targeted mutation [photo 29]. On breeding, the mutation will be transmitted, on average, to half of the offspring. These heterozygotes will be healthy in most instances, because their second, undamaged copy of the gene will still function properly. But mating of heterozygotes [photo 30] to brothers or sisters bearing the same mutation yields homozygotes: animals carrying the targeted mutation in both copies of the gene. Such animals will display abnormalities that help to reveal the normal function of the target gene.

The use of gene targeting to evaluate the functions of genes in the living mouse is now a routine procedure. It is very gratifying to be able to pick up almost any major journal in the biological sciences and find the description of yet another gene “knockout” mouse. In the past five years, the *in vivo* functions of over two hundred fifty genes have been determined with this approach. It is relatively easy to project where gene targeting technology will go in the near future. It will



え続けるという、子ども時代の体験による学習の結果でしょうか？

私が自らの体験を通じて学んだことは、創造性などを含む才能の形成に寄与する遺伝的・環境的要因はあまりにも複雑で、今のところ私たちには予測不可能であるということです。不可能であるからこそ、私たちに唯一できることは、「すべて」の子どもに自らの夢と情熱を追い続ける機会をたっふりと与えることだと思うのです。人間発達に関する私たちの理解のレベルはまだあまりにも低く、私たちの周りにいるどの子どもが次のベートーベン、次のモジリアニ、あるいは次のマーチン・ルーサー・キングになるか、予測不可能なのです。

最後になりましたが、私たちの研究活動に現在、あるいは過去に参加し、協力してくれた大学院生、博士号取得後の研究員やスタッフの皆さんに本講演を捧げたいと思います。こうした学生や研究者が成長し、立派になっていくようすを、私は大きな喜びを持って見てきました。それぞれが個性ある、その人にしかできない形で研究に貢献してくれ、同じ分野に携わるものどうして作る、いわば大家族の一員としての役割を果たしてくれました。そういうことを考えますと、特定の人を挙げて、他の人の名前を挙げないのは実に礼を失したことだとは思いますが、あえてその暴挙を犯し、ジーンターゲティング法の開発に貢献してくれた仲間の研究者を数名ご紹介させていただいて、彼らに敬意を表したいと思います。まず、concatemersの特徴を記述し、哺乳類の相同組み替えの分析に着手したキム・フォルガー・ブルース博士（1981–85）と、エリック・ウォン博士（1981–85）。ジーンターゲティングの分野で広く使われているベクトルの多くを発生させ、その相同組み替えに関する知識と大胆な実験精神で、この分野における研究活動の継続に大きな貢献をしてくれたカーク・トーマス博士（1983–現在）。ポジティブ・ネガティブ選択法のアイデアを実験して現実のものとしてくれたトーマス・マンソー、スザンヌ・マンソー両博士。そして、科学と政治について幅広く、長期にわたる議論を展開し、その深い洞察力で物事を明晰に説明し、そのユーモア精神で私たちを大いに楽しませてくれたラリー・オーカン博士。これらの仲間たちに、私はここで改めて敬意を表したいと思います。

さらに、今回、稲盛財団の稲盛和夫理事長と同財団のスタッフの皆様方、審査に携わってくださった方々が、1996年「京都賞」受賞者の1人として、多大なる栄誉を私に与えてくださったことを深く感謝したいと思います。今回いただいた栄誉ある賞を、私は生涯大切にしていきたいと思います。また、科学、文化、芸術に貢献した人物を讃え、支援するために稲盛財団を設立されました稲盛理事長の深いお志に、心からの敬意を表したいと思います。誰もが受賞を夢見ている国際賞はいろいろとありますが、

continue to serve as the way to determine the roles of individual genes in mammalian biology. This will be accomplished by the generation of null mutations knocking out the genes of interest. Those investigators who desire deeper insights will generate an allelic series of mutations in a chosen gene to evaluate the effects of partial loss-of-function as well as gain-of-function mutations. To permit evaluation of potential multiple roles of a gene in different tissues, gene targeting will be used to engineer tissue-specific gene disruptions using the cre/loxP system (Gu et al., 1994). Further, the technology soon should become available that will allow the investigator to turn chosen genes on or off in the adult or during any phase of mouse development. Finally, since most biological processes are mediated by interactions among a number of the genes, such phenomena will be studied by combining multiple targeted mutations in a single mouse. There is no question that the mouse is a very complex organism. However, the broad range of genetic manipulations that are now available through gene targeting should provide a means for us to begin deciphering even the most complex of biological processes including development and learning.

I have taken you on a brief journey through my experiences. Looking back, I marvel at the resilience of the child. As I lay naked on that stripped bed so many years ago, my constant preoccupation was fixed on plotting an escape. In the absence of any apparent hope, the will to survive persists.

It is not clear whether those early childhood experiences contributed to whatever successes I have enjoyed or whether those achievements were attained in spite of those experiences. When dealing with human life, we cannot do the appropriate controls. Could such experiences have contributed to psychological factors such as self-reliance, self-confidence or ingenuity? I have always considered as a personal strength the ability to concentrate for long periods of time on a chosen topic at the exclusion of everything else that is going on around me. Is the ability to participate in such mental exercises learned from experiences of prolonged preoccupation?

What I have learned from my own experiences is that the genetic and environmental factors that contribute to such talents as creativity are too complex for us to currently predict. In the absence of such wisdom, our only course is to provide *all* of our children, with ample opportunity to pursue their passions and their dreams. Our level of understanding of human development is too meager to allow us to foresee which of the children in our midst will be the next Beethoven, Modigliani or Martin Luther King.



その中でも「京都賞」は特に際立って素晴らしい賞だと思います。なぜなら「京都賞」は、芸術と科学という、ともに人類の精神を深化・高揚させる二つの大きな分野に貢献した人々を対象としているからです。

ご静聴ありがとうございました。

In closing I want to dedicate this lecture to the graduate students, post-doctoral fellows and staff members, past and present, who have made their mark on our sustained research efforts. I have received great joy in observing their growth and development. Each is special, each has made his or her own contribution and become a member of our extended family. Under these circumstances it is sacrilege to point out one family member at the expense of another. Nevertheless, I will commit this blunder and pay my respect to the members that have made contributions to the development of gene targeting: to Dr. Kim Folger Bruce (1981-85) and Dr. Eric Wong (1981-85) for characterizing the head-to-tail concatemers and for beginning the analysis of homologous recombination in mammalian cells; to Dr. Kirk Thomas (1983 to present) who has generated many of the vectors commonly used by gene targeting community and whose knowledge of homologous recombination and experimental prowess have been germane to maintaining our sustained effort in this field; to both Dr. Thomas and Dr. Suzanne Mansour (1987-92) for converting an idea, positive/negative selection, into an experimental reality; and finally to Dr. Larry Okun for a very extensive and continuing discourse on science and politics whose penetrating insight has provided clarity and whose humor has provided great pleasure. I also want to express my deep gratitude to President Kazuo Inamori, to the members of the Inamori Foundation and to all of you who have given of yourselves in the selection process, for bestowing upon me the enormous honor of being one of the 1996 Kyoto Prize laureates. I will treasure this honor for the rest of my life. It is with great pleasure that I acknowledge President Inamori's great generosity for establishing the Inamori Foundation in order to celebrate man's contribution to science, culture and the arts. The Kyoto Prize stands alone among the coveted prizes in honoring both the arts and the sciences, which equally lift our spirits.

Arigato gozaimasu!



稲盛財団1996——第12回京都賞と助成金

発 行 1997年11月1日

発 行 所 財団法人稲盛財団

京都市下京区四条通室町東入函谷鉾町88番地 〒600

電話〔075〕255-2688

製 作 ㈱ウォーク

印刷・製本 大日本印刷株式会社

**ISBN4-900663-12-3 C0000**