

題名	ある生物学者の旅
Title	The Journey of a Biologist
著者名	ヴァルター・ヤコブ・ゲーリング
Author(s)	Walter Jakob Gehring
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	16
受賞年度	2000
出版者	財団法人 稲盛財団
Publisher	The Inamori Foundation
発行日 Issue Date	5/31/2001
開始ページ Start page	140
終了ページ End page	175
ISBN	978-4-900663-16-6

ある生物学者の旅

ヴァルター・ヤコブ・ゲーリング

本日の記念講演では、せっかくの機会ですので、皆様と一緒に私の半生を振り返りながら私の人生観や哲学などについてお話をさせていただくとともに、今後の計画についても若干触れさせていただきたいと思います。

ゲーリング家は、スイス北部ライン河畔のシャフハウゼンという町に程近い風光明媚な村落、リュードリンゲン [photo 1] で八百年以上続く家系です。「ゲーリング」という家名（正確には“Graf Gerungus de Rodelingen”——リュードリンゲンのゲーリング伯爵）に触れた最も古い記録は、シャフハウゼンのアラーハイリゲン修道院に残された古文書で、それには1084年の年号があります。リュードリンゲンは数世紀にわたって農業とワイン作りと漁業の村でした。私の曾祖父ヨハン・ゲーリングが農作業に使っていた家屋は今でもそのまま残っています [photo 2]。祖父のヤコブ・ゲーリングも最初は家業を手伝っていましたが、小さな農場ではもはや一家を養っていくことができなくなったので、チューリッヒに移り町の水道施設で働き出しました。祖父の少ない収入を少しでも補うため、祖母も家でシャツ作りの内職をしていました [photo 3]。父のヤコブ・ゲーリングは、家族がまだリュードリンゲンに住んでいた1903年に生まれましたが、学校に上がる頃には、家族はチューリッヒに移り住んでいました [photo 4]。チューリッヒのスイス連邦工科大学で工学を学んでいた父は、学費を捻出するため、夜や学期と学期の間にアルバイトをいくつか掛け持ちしていました。当時のスイスの社会制度は進歩的で、例えば、工場作業者の息子でも社会の階段を上り、一代で大学教授にまで上り詰めることができました。1926年に工学で学位を得た父はその2年後、フランスに移住し、ベルフォールのアルストムという会社にタービン製造の主任エンジニアとして採用されました。フランスが生んだ最も美しい船と称される外洋航路船「ノルマンディー」 [photo 5] のタービンを作ったことが父の自慢の種でした。また、父が後に、アルザス人で私の母となるマルセル・レブマンと出会ったのもベルフォールでした。ですから、私のゲノムの半分はアルザス人のものとなります。1929年の株価暴落に端を発した大恐慌でも、父は失職することはありませんでしたが、1933年、北フランスのリールに移るか、スイスに戻るか、という選択に迫られました。祖父の勧めもあり、父はチューリッヒに戻ることにしました。祖父と父はリールでは身の安全が保障されないと考えたのです。祖父はヒトラーが近い将来フランスに侵攻し、フランスが築いたマジノ要塞線を迂回する形でベルギーから北フランスに入るだろうと1933年の段階から予測し、その場合、リールは侵攻の足がかりとなるだろうと考えたのです。それから7年後の1940年、祖父の言った通りのことが起こ

The Journey of a Biologist

Walter Jakob Gehring

This commemorative lecture gives me the opportunity to address my outlook on life and my philosophy by going through my personal life history as I see it in retrospective and to describe some of my plans for the future.

The Gehring family has lived for over 800 years in Rüdlingen [photo 1], a beautiful little village located on the banks of the Rhine River in the north of Switzerland near Schaffhausen. For the first time the name Gehring, Graf Gerungus de Rodelingen (Duke Gehring of Rüdlingen) is mentioned in the year 1084 in the archives of the monastery of Allerheiligen in Schaffhausen. For centuries Rüdlingen was a village of farmers, wine growers and fishermen. The farmhouse of my great grandfather Johann Gehring is still standing in Rüdlingen [photo 2], and my grandfather Jakob Gehring started out as a farmer in this house, but when the small farm no longer supported the family, my grandfather had to move to the town of Zurich, where he found a job as a workman at the town's waterworks. In order to supplement their small income my grandmother worked as a shirtmaker at home [photo 3]. My father, Jakob Gehring, was born in 1903, still in Rüdlingen, but he went to school in Zurich after the family had moved [photo 4]. To finance his studies he also had to take various jobs at night and between semesters. He studied engineering at the Federal Institute of Technology (ETH) in Zurich. At that time the social system in Switzerland was such that a son of a worker could move up the social ladder and become an academic within one generation. My father got his degree in engineering in 1926 and a couple of years later he emigrated to France, where he was offered a position at the Alsthom Company in Belfort. He became the chief engineer in turbine construction. His most gratifying task was to construct the turbines for the oceanliner *Normandie* [photo 5], the most beautiful ship the French have ever built. In Belfort my father first met my mother, Marcelle Rebmann, who came from an Alsatian family. Therefore, half of my genome comes from the Alsace. During the economic crises after the crash of the stockmarket in 1929, my father was able to retain his position in Belfort, but in 1933 he had to choose between two options, either to move to Lille in the north of France or to return to Switzerland. At the advice of my grandfather, my father returned to Zurich, since they considered Lille not to be a safe place. My grandfather predicted in 1933 that Hitler's army would invade France and bypass the French defense line, the Maginot line, entering through Belgium into the north of France, invading Lille first. This is in fact exactly what happened in 1940, seven years later, indicating to me that my grandfather, even though he was a simple farmer, had a deep under-

りました。私は一介の農夫だった祖父が、実は政治通で先見性を持っていることに大いに感心したものでした。一家がチューリッヒに移り住んだ後の1936年、姉のマルセルが生まれました。チューリッヒで父はスイス連邦工科大学の助手を務めた後、企業に採用されました。

私は第二次世界大戦開戦直後の1939年、チューリッヒで生まれ少年時代を過ごしました[photo 6]。3歳上の姉とはなにかにつけて張り合っていました。私が幼稚園の時に生まれた妹とはとても馬が合いました。よく妹を自転車に乗せて方々に出かけたり、他の子供たちから妹を守ってあげたものです。一方、私といえば、熊のように強い祖父の並はずれた体力はどうやら遺伝しなかったようで、病気がちの子供でした。肺病の治療のためにアルプスで静養生活を送ったこともあるほどです。しかし、サッカーはかなり上達し、コンピュータに育てられたような私の息子たちとは違って、少年時代はサッカーに明け暮れていました[photo 7]。そんな中、ある出来事がきっかけで私は生物学に関心を抱くようになりました。その時のことは今でもよく覚えています。

私がまだ小さかった頃のある日、当時軍隊に行っていた叔父のアルベルトから、蓋にたくさんの穴を開けた大きな段ボール箱が届きました。母が読んでくれた手紙には、その箱には蝶のさなぎが入っていて、屋根裏に置いて冬眠させてやれば、春には蝶になる、と書いてありました。私は好奇心一杯で箱を開けたのですが、中に入っていたのは、少しも動かないカムフラージュされた茶色の生き物だけでした。私はそれらが家に来る間に死んでしまったのではないかと思いましたが、母が大丈夫と言ってくれたので、その箱を屋根裏にしまいました。その後、箱のことはすっかり忘れていたのですが、春が来て、私は屋根の小窓から日光が差し込む天気の良い日、その箱を開けました。最初はよく見えなかったのですが、しばらくするとさなぎから孵ったばかりの蝶が、息を呑まばかりに美しいその羽根を広げ出しました[photo 8]。この時の経験が私に「変態」を促し、私は生涯を生物学者として捧げることになったのです。それからは、私は森でつかまえたあらゆる種類の昆虫や動物を家に持って帰るようになりました。ある時など、私が幼稚園から帰ってきて母が弁当箱を開けると、中から大きなヒキガエルが飛び出したということもあったそうです。動物学者気取りの子供を持つと母親も大変なようです。

スイスは戦争の当事国ではありませんでしたが、市民生活は影響を受けていました。スイス上空を爆撃機が通過する時は、防空壕に隠れなければなりませんでしたし、チ

standing of politics and great political foresight. In 1936 my older sister, Marcelle, was born in Zurich, where my father found a job, first as an assistant at the Federal Institute of Technology and later in industry.

I was born in 1939 at the beginning of the Second World War in Zurich where I spent my childhood [photo 6]. There was a strong competition between me and Marcelle who was three years older, but with my younger sister, born when I was already in kindergarden, I got along very well. I took her everywhere on my bicycle and protected her against other children. I did not inherit the enormous physical strength of my grandfather, who was as strong as a bear, and I was frequently ill, so that at one time, my parents sent me to the Alps for curing my lung disease. Nevertheless, I became a fairly good soccer player, and in contrast to my sons who grew up in front of a computer, I spent much of my time playing soccer [photo 7]. I was drawn into biology by a very specific event, which I remember precisely.

When I was a small boy, my uncle Albert sent me a large cardboard box and a letter from the place where he was serving in the military. The box had small holes punctured into the cover. My mother read the letter for me. It said that the parcel contained some pupae of butterflies and that we should put them on the attic for hibernation, so that the butterflies would emerge in spring. With great curiosity I opened the box, but I saw only brown camouflaged creatures that did not move, and I thought they might have died during transportation. My mother assured me that they were not damaged, and we put them in the attic and I forgot about them. Next spring, on a fine day when the sun threw light through the small window in the roof, I opened the box. At first it was difficult to see, but then the newly emerged butterfly spread its wings and displayed its fantastic beauty [photo 8]. This experience transformed me into a dedicated biologist for the rest of my life. I brought home all sorts of insects and other animals that I caught in the woods, and one day I returned from kindergarden with my lunch box, and when my mother opened the box there was a huge toad jumping out. Mothers of a young zoologist do not always have an easy time.

Even though Switzerland was not directly involved in the war, it still affected our lives. We had to hide in the bomb shelters when bombers flew over Switzerland, and I still remember vividly how a Swiss airplane was shot down in front of my eyes by a German Messerschmitt in Zurich.

In primary school I had an excellent teacher, Mrs. Bertsch [photo 9], who

チューリッヒでは、スイスの飛行機がドイツのメッサーシュミットに撃墜される瞬間を目の当たりにしました。その時の光景は今でもはっきりと覚えています。

小学校ではとても良い先生に巡り合いました。ベルチュ先生と言いました[photo 9]。先生は私の飲み込みの早さに気付き、他の子供よりも多くの課題を与え、難しい問題を出して私の向学心を引き出そうとしてくれました。彼女は地域社会貢献の一環としてアフリカのランバレネに病院を開いたアルベルト・シュヴァイツァー[photo 10]を尊敬していました。シュヴァイツァーは医者以外にも、音楽家や哲学者などの肩書を持ち、チャーチルにも「ヒューマニズムの天才」と称されていました。そのシュヴァイツァーの哲学に従って、ベルチュ先生は、人間だけでなく動物や植物など、生きとし生けるものすべてに敬意を持って接しなければならないということを教えてくださいました。先生の優れた指導もあって、私は高校入試にも合格することができました。受かったのはマックス・ビルンシュティール、チャールズ・ヴァイスマン、マックス・ブルガーなど、私よりも数年先輩の優れた科学者を輩出していたチューリッヒの名門進学校ギムナジウムです。高校では哲学、特にバルフ・デ・スピノザ、彼が論理的、合理的な世界観を完璧に描いてみせた著作『エチカ(Ethics)』に強く引かれました。しかしその後、私は全宇宙や人間性など主観的側面に関する考察を行う前に、科学的に分析可能な現実的側面を理解するべきであると強く感じ、自然科学の世界に舞い戻ってきたのです。これまで幾度となく、哲学者や宗教的指導者たちは科学的アプローチの限界について指摘し、科学が越えることができないような境界線を引こうとしてきましたが、科学者たちはその都度そうした人工的な境界を打ち破り、新たな地平線を切り開くことに成功してきました。科学がこれほどまでに人を引き付けて止まないのは、こうした未知への挑戦所以なのです。カトリック教会がガリレオ・ガリレイやチャールズ・ダーウィンなどの先駆的科学者たちをそれぞれ三百年、百年間にわたって迫害してきたことに、私は驚きを隠すことができませんし、私自身も高校生の中から人権問題と深く関わっており、現在も米国科学アカデミーの人権委員会に所属しています。今後も学問の自由は守り続けていきたいと考えています。

高校では鳥の生態を観察するサークルに所属し、頻繁にバードウォッチングに出かけたものでした。そして私の長年の趣味であるバードウォッチングの基礎を築きました。さて、いよいよ将来の進路を決めなければならなくなった時、私は父に生物学者になりたい、と言いました。父は動物学での教授職はほとんどないし、それでは生活できないだろうと考えました。それで、当時チューリッヒ大学の動物学研究所にいた

realized that I was much faster in learning than most of the other classmates. She gave me a lot of additional work to do and challenged me with problems that were more difficult to solve. She admired Albert Schweitzer [photo 10], who ran a hospital in Lambarene, in Africa, in aid of the local community. Schweitzer was not only a medical doctor, but also a musician and a philosopher, whom Churchill considered to be a genius of humanism. Following Schweitzer's philosophy, Mrs. Bertsch taught us to treat all living creatures with due respect, not only human beings, but also animals and plants. Because of the excellent preparation by Mrs. Bertsch, I passed the entrance exam to high school, the Gymnasium in Zurich. This was an excellent and highly competitive school, which has produced a number of excellent scientists like Max Birnstiel, Charles Weissmann and Max Burger all of whom are a few years older than me. In Gymnasium I became deeply interested in philosophy, especially Baruch de Spinoza and his *Ethics* in which he attempts to develop a completely logical and rational picture of the world. However, I later returned to natural sciences, since I strongly feel that we first should try to understand those aspects of reality which are amenable to scientific analysis, before embarking upon speculations on the entire universe and subjective aspects like human nature. Repeatedly philosophers and religious leaders have attempted to point out the limitations of the scientific approach and to erect boundaries which science supposedly could not cross; but time after time scientists have torn down these artificial boundaries, and opened up new horizons. It is this setting off into new territories which makes science so fascinating. The oppression of pioneering scientists like Galileo Galilei or Charles Darwin by the Catholic church, which lasted for three hundred and one hundred years respectively, has always appalled me, and I had already become deeply involved with human rights during my time in Gymnasium. Now, I am still a member of the human rights committee of the National Academy of Science of the United States and I keep trying to defend academic freedom.

In Gymnasium I joined a small group of young people, all interested in bird life, and we undertook numerous bird-watching trips, laying the foundation for my lifelong hobby, bird watching. When it became time to make a decision about my future, I told my father that I wanted to become a biologist. My father thought that there were extremely few academic positions in zoology and that I would hardly earn enough money to support myself. Therefore, he sent me to see one of his Chinese friends, Professor Pei Shen Chen, who was working at the Zoological Institute

中国人の知合い、ペイ・シェン・チェン教授を私に紹介し、話を聞いてくるようにと言いました。私は構内のメインの建物に付属していた古い建物の中の小さな研究室に教授を訪ねました。

教授は私に、初めて培養に成功したショウジョウバエを見せてくれました[photo 11]。私が意欲満々だったせいもあってか、動物学者の夢を諦めるようにとは言わず、成功するためには死ぬ気で勉強しなければだめだ、と忠告してくれました。1958年、ラテン語から物理まで科目があって、それまでで最も難しい試験だった高校の卒業試験にパスした私は、晴れて動物学部の学生となったのです。

しかし、大学に1年通った後、私は兵役のために学業を中断せざるを得なくなりました[photo 12]。第二次世界大戦は終わりましたが、ヨーロッパはこの大戦の後遺症からなかなか立ち直れず、科学をはじめ、数多くの文化面において指導的立場を米国に譲ってしまいました。私はというと、高校からすでに筋金入りの平和主義者となっていました。『戸口の外で (*Draussen vor der Tür*)』をはじめとする、ドイツ人作家、ヴォルフガング・ボルヒェルトの一連の著作に触れた私は、戦争の惨禍を二度と繰り返してはいけない、と強く考えるようになりました。自身も第二次大戦に従軍し、大きな傷を受けたボルヒェルトは、強硬に戦争に反対するようになり、その著作を通して私の考え方に大きく影響を与えました。ですから、スイス軍から徴兵を受けた私は大きな葛藤を味わうことになりました。いかなる軍の活動に関わることも拒否する一方、例えば他の国から攻撃を受けた時には国のために何かしなければ、と考えていたのも事実でした。いわゆる、ジレンマに陥ったのです。四方を塹で囲まれた軍のキャンプで訓練を受け、朝から晩まで命令に従って行動することを求められていた私は、まるで捕虜のような気分でした。幸いなことに、こうした初期訓練期間は4カ月で終わりましたが、それでも私は月日が経つのを指折り数えていました。大学に戻ってからというもの、自分の好きな研究ができるという幸せを以前にも増してかみしめるようになりました。

さて、大学に入ってから初めての舞踏会のパートナーとして、私は両親の友人の娘、エリーザベト・ロットを誘いました。2人は一晩中踊り明かし、図らずもお互い恋に落ちたのです[photo 13]。私たちは2人ともダンスが好きで、共通の趣味もたくさんありました。ただし、科学だけは私の専門でした。学校を出ると私たちは婚約し、1964年にゴールインしました[photo 14]。

チューリッヒ大学では、古典物理学の授業はとても充実していたのですが、分子生

of the University of Zurich, and ask him for advice. I went to see him in the old Zoological Institute that was attached to the main university building, and found him in his small laboratory.

He showed me the first *Drosophila* fly cultures [photo 11] and he did not discourage me from studying zoology, realizing that I was strongly motivated, but he warned me that I would have to work very hard to be successful. After passing my final exam in Gymnasium, the most difficult exam that I ever had to take, since it ranged from Latin to physics, I enrolled as a student in zoology in 1958.

My studies were interrupted after the first year by military service [photo 12]. In Gymnasium I had become a convinced pacifist; the Second World War was over, but Europe never recovered from it, and it lost its leading role in science and other cultural activities to the United States of America. By reading Wolfgang Borchert's work, including *Draussen vor der Tür*, I became convinced that there should never be war again. Borchert was a German writer who had participated in the war and suffered from it terribly. He became one of the strongest opponents of any future war, and his writings greatly influenced my thinking. Therefore, I was in a very difficult situation when I was recruited into the Swiss army. On the one hand I was against doing any kind of military service; on the other hand I felt obliged to do something for my country, in case of an attack by a foreign army. It is one of those contradictions that cannot be resolved. As a recruit I felt like a prisoner being trained in an army camp surrounded by a fence and doing everything on orders day and night. Fortunately, this initial training period lasted for four months only, but I counted every single day, and after returning to my studies I cherished every moment that I could spend in the laboratory and do what I wanted.

For the first University Ball I invited Elisabeth Lott, the daughter of friends of my parents, and we danced through the whole night, and as it happens, we fell in love with each other [photo 13]. We both like to dance and we share many common interests, except for science, which she leaves to me. After receiving my diploma we got engaged and we married in 1964 [photo 14].

At the University of Zurich I got an excellent education in classical biology, but there was hardly any training in molecular biology, so that I had to acquire the basics of molecular biology later as a postdoctoral fellow in the U.S. My initial plans were to study animal behavior, since I had participated as a high school student in a research program at Zurich Airport in which bird migration was studied by means of radar [photo 15]. I was intrigued by the problem of how the migratory

物理学を教えるクラスはほとんどなかったため、分子生物学の基礎は、博士号取得後フェローとして米国に留学した際に勉強しなければなりません。高校生の時からチューリッヒ空港のレーダー[photo 15]を使って鳥の移動を研究するというプログラムに参加していたこともあって、大学では当初、動物の行動を研究したいと考えていました。私は渡り鳥が闇夜の曇り空の中、どうやって飛行ルートが分かるのか、という問題に関心を抱いていました。この疑問は後に、卒業論文のテーマにもなり、レーダーによる観察の記述的分析を行いました。この研究は、渡り鳥が昼の時間帯に定期的に方向を変えるであるとか、渡り鳥が方向を見失うのは非常に深い霧の中を飛んでいる時だけであり、これは彼らがコンパス代わりに使っていると思われる太陽の位置が分からないためと思われるなど、興味深い結果をいくつか導くことに成功しました。しかし、実験を重ねることによってのみこうした疑問が解決されることは明らかであり、また、実験にレーダーを使用することは不可能なこともあって、私は大学院では研究分野を変えることにしました。当時、チューリッヒ大学の生物学部には、エルンスト・ハドーン[photo 16]という名物教授がいました。優れた発生遺伝学者だった教授は、講義内容も素晴らしく、退官されるまでご自身の手で実験を続けていらっしゃいました。私は教授の研究を引き継ごうと考え、大変名誉なことに、個人研究の助手にいただいたのです。教授は渡り鳥研究の専門家ではありませんでしたが、私の卒業論文の担当教授も務めてくださいました。私は博士論文では発生生物学に乗り換え、ショウジョウバエをテーマに選びました。1960年代初頭、成虫盤の中にある細胞の運命の研究を行っていた教授は、画期的な発見をされました。成虫盤というのはショウジョウバエの幼虫の中にあるディスク状の細胞のシートで、変態が起こっている時にはブロックのような働きをします。例えば、三対の脚のディスクと一対の翅のディスクが成虫において、それぞれの構造を形成するのです。ハドーン教授の研究に対するアプローチは、時に遊び心も交えたもので、ある日、教授は成虫盤を幼虫ではなく、成虫のショウジョウバエに移植したのです。成虫のショウジョウバエにおいて、その組織は成長し細胞の数こそ増えたものの、変態は起こりませんでした。これはエクジソンというホルモンが存在しないか、あるいはわずかしかな存在しないためでした。このことがきっかけとなって、教授は発生プログラムですでに決まっている最終的な発現とは違ったものを細胞から作り出すことに成功したのです。具体的には、成虫盤の組織をショウジョウバエの成虫で大きくしておいてから、幼虫に再移植して変態を起こしたのです。例えば、脚のディスクから培養を始めたとなると、通常は脚

birds can find their route even under overcast skies and at night. This led to my diploma thesis, which was a descriptive analysis of these radar observations, which yielded some interesting results like the regular occurrence of directional changes of migration in the course of day time, and the observation that the birds appeared to be disoriented only on occasions when there was an extremely thick layer of fog through which they presumably were unable to locate the sun, which is thought to be used for compass orientation. However, it was obvious that such questions can only be solved definitively through experiments and since it was impossible to get access to an experimental radar, I switched fields for my graduate work. At that time, the most prominent biologist on the faculty of the University of Zurich was undoubtedly Professor Ernst Hadorn [photo 16], an outstanding developmental geneticist, who gave brilliant lectures and up to his retirement found the time to carry out experiments with his own hands. So I tried to follow in his footsteps and soon became his personal research assistant, which was a privilege. Although he was not an expert on bird migration, he agreed to supervise my diploma thesis, but for my Ph.D. thesis I switched to developmental biology of *Drosophila*. In the early sixties Hadorn made an important discovery, while studying cell fate in imaginal discs. Imaginal discs are disc-like sheets of cells in the *Drosophila* larva, which serve as building blocks during metamorphosis. There are, for example, three pairs of leg discs and a pair of wing discs giving rise to the respective structures of the adult fly. Hadorn's approach to science was some times playful, and one day he transplanted imaginal discs into adult flies rather than larvae. In the adult fly the tissue grew in size and cell number, but it did not metamorphose, because of the absence or low levels of the hormone ecdysone. This allowed him to separate the study of cell fate determination from the final expression of the developmental program. The imaginal disc tissue could be expanded in the adult flies and then transplanted back into a larva for metamorphosis. When, for example, a culture is started from a leg disc it generally grows more and more leg tissue. However, with a certain probability the cells switch into a new developmental pathway and form, for example, wing structures [photo 17]. This surprising change in determination was designated as transdetermination, since it involves a change in cell fate. As a thesis project I examined transdetermination in antennal discs and found that they can undergo transdetermination and form leg or wing structures. Using genetic markers I proved that transdetermined wing and leg cells are indeed derived from the donor. By marking single cells genetically, I was able to show that transdeter-

の組織の成長が促されます。しかし、ある程度の確率でこうした細胞は違った発生経路にスイッチし、例えば翅を形成することがあります[photo 17]。こうした驚くべき決定の変化は、細胞があらかじめ持っていた運命を変えてしまうということから、「決定転換」と名づけられました。私は触角のディスクの決定転換を論文のテーマとして研究した結果、触角のディスクにも決定転換が起こり、脚や翅といった形態を形成しうることを発見したのです。また、私は遺伝子マーカーを使って、翅や脚の決定転換がドナーである幼虫によるものであることを突き止めました。さらに、信号細胞を遺伝子的にマーキングすることによって、決定転換が単一の細胞ではなく、複数の細胞で起こるクローン現象であることを示しましたが、このことは細胞間の相互作用が決定転換に関与していることを示唆しています。とはいえ、決定転換が起こるメカニズムはいまだ謎に包まれており、分子レベルで決定転換を分析する段階にはまだ至っていません。

1965年、私は論文を書き上げました。待望の長男シュテファン[photo 18]が生まれてまもなくのことです。その頃までには遺伝コードも解読されており、優秀な分子生物学者たちが次に取り組むべき根源的研究テーマを求めています。その内の一人が、バクテリアとバクテリオファージの研究で知られ、遺伝コード内のストップコドンの同定に成功していたアラン・ガレン[photo 19]でした。彼は決定転換について学ぶためにハドーン教授の研究室を訪れたのですが、教授が多忙だったため私がお世話をすることになりました。この偶然が実に幸運な出会いを生んだのです。彼はチューリッヒで研究休暇を取ることを考えていたようでしたが、その日が終わる頃には、私がエール大学にある彼の研究室にフェローとして留学することが決まりました。その後の実り多い共同研究と長い友情の始まりでした。我々は運命の異なる細胞に含まれるDNAの蛋白質のパターンを比較することによって、細胞の運命決定という問題の核心に迫ろうと決めたものの、当時の技術は細胞間の違いを見分けることができるほど進んだものではありませんでした。今振り返ってみると、当時の考え方が間違っていなかったと思うと嬉しくもあります。おそらくエール大学時代の研究で得られた最も大きな成果は、ショウジョウバエの胚の中で形成される最も初期の細胞（胚盤葉）の発生運命がすでに発生初期段階のこの時点で決定していることを示したことでしょう。ガレン教授の研究室で留学生として2年を過ごした後、私はエール大学からの誘いもあって、エール大学に残ることを決意し、エール大学医学部で研究室を開く準備を始めました[photo 20]。ハドーン教授は、私がなかなかスイスに戻って来なかったので

mination is not a clonal event occurring in a single cell, but rather that it occurs in a group of cells, which implies that it involves interactions between the cells. However, the mechanism underlying transdetermination remained enigmatic and the time was not ripe to analyze transdetermination at the molecular level.

I finished my thesis in 1965, shortly after our first son Stephan [photo 18] was born, who was a delightful little fellow. Around that time the genetic code had been decyphered, and several outstanding molecular biologists were looking for new fundamental problems that now might be tackled. One of them was Alan Garen [photo 19], who previously had been working on bacteria and bacteriophages and had identified the stop codons in the genetic code. He came for a visit to Hadorn's laboratory and wanted to learn about transdetermination. Since Hadorn was busy he put me in charge of Alan Garen's visit, which was a fortunate coincidence. Initially, Alan considered the possibility of spending a sabbatical year in Zurich, but at the end of the day it was decided that I would join his laboratory at Yale as a postdoctoral fellow. This was the beginning of a fruitful collaboration and a long lasting friendship. We decided to get at the heart of the problem of cell fate determination by comparing patterns of DNA binding proteins in cells with different fate, but at that time the methodology was not sensitive enough to detect the relevant differences. However, in retrospect it is pleasing to know that we were on the right track. Perhaps the most important contribution that I made during the time that I spent at Yale was the demonstration that the developmental fate of the earliest cells to be formed in the *Drosophila* embryo, the blastoderm cells, was already determined at this early stage of development. After two years of postdoctoral training in Alan Garen's laboratory, I decided to stay at Yale, where I was offered a position, and began to build up my own laboratory at the Yale Medical School [photo 20]. Hadorn was very upset, because I did not return immediately to Switzerland. He considered me as his intellectual son and did not realize that I had to become independent at this stage.

During the time that we spent at Yale our second son Thomas was born, who was a happy child with an infectious laughter which nobody could resist [photo 21]. Stephan used to teaze or tickle him, just to make him laugh. Despite some rivalry the two boys got along rather well, which made us happy as parents.

The years that we spent at Yale were decisive for my later scientific development. At that time the United States was the Mekka of molecular biology, and at Yale there was this stream of enthusiasm for science which carried everybody

大変ご立腹の様子でした。教授は私のことを孝行息子のように思っていてくれたのですが、私が独り立ちしなければならない時期に差しかかっていたことを分かってもらえなかったようでした。

エール大学で研究を続けていた頃、次男のトーマスが生まれました[photo 21]。人なつっこい笑顔でどんな人の心も開いてしまう子でした。長男のシュテファンは弟を笑わせようとして、あやしたりくすぐったりしたものでした。お互いにライバルとして意識するようなところもありましたが、2人はとても仲が良く、親の私たちをたいそう喜ばせてくれました。

エール大学で過ごした日々は研究者としての私のキャリアを決定づけるものになりました。当時、米国は分子生物学のメッカ的存在で、学校全体にみんなを巻き込んでしまうような一種の熱気のようなものがありました。私自身も少なくとも部分的には分子生物学者へと「変態」を遂げていましたが、他のほとんどの研究者とは違って、私には一般生物学の幅広い知識があったため、分子的なアプローチを用いて物事の根幹を成しているメカニズムにたどり着く際に出くわす基本的な問題は何であるかということが分かっていました。大学には常にいろいろな人がやってきては講演やセミナーを行い、私の研究室にも立ち寄って最新の研究成果について意見を交換したりしていました。こうしたこともあって、私は最先端の研究成果、最新の技法、その時々最新のアイデアなどに関する情報が常に近くにありました。しかし、エール大学のような大きな大学では、逆に情報が過多になることがあります。私にも「時流に乗って」当時主流だった研究に専念しないかという誘惑は随分ありました。他よりも研究が先行していれば主流派となるのもよいのですが、競争は常に熾烈を極めます。私も時々、研究室から姿を消して森へ散策に出かけ、科学に新たな道を切り開く、真に独創的なアイデアを求めるということをよくしました。また、エール大学では研究グループや研究室の運営についても学ぶことができました。

米国の研究者には移民が多く、彼らの間には仲間意識のようなものがあり、お互いにファーストネームで呼び合っていました。ヨーロッパの大学での堅苦しい人間関係からは全く考えられない習慣でした。こうしたフレンドリーな関係から今も続く友情が芽生えました。エール大学で5年を過ごした後、私はスイスのバーゼルに新しくできるバイオセンターの立ち上げに参加しないかという申し出を受けました[photo 22]。私たち家族はエールを気に入っており、また、シュテファンはすでに小学校にも行っていたので、そのまま米国に永住するか、スイスに戻るか、難しい決断となりました。

along. I had metamorphosed into a molecular biologist, at least partially, but in contrast to most of my colleagues I had a broad knowledge of general biology and I knew where some of the fundamental problems are that might be amenable to a molecular approach in order to get at the underlying mechanisms. There was also a constant stream of visitors giving lectures and seminars, who came to my laboratory to discuss the latest results. This had the great advantage that I was always informed about the forefront of science, the latest techniques and the new ideas that were around. However, at a large place like Yale this could also become too much. There is a big temptation to “jump on the bandwagon” and to do only mainstream research. This is fine as long as you are ahead of your competitors, but the competition is fierce. What I have to do occasionally is to withdraw, and go for a walk in the woods, for example, to conceive some really original ideas that will open up new avenues into science. What I also learnt at Yale was how to run a research group and a laboratory.

There is a great camaraderie among American scientists, many of whom are immigrants. Everyone is called by his or her first name, which was quite different from the “Herr Professor” that was used in Europe at that time. Out of this camaraderie many friendships developed that have stood the test of time. After a total of five years at Yale, I received an offer to join the newly founded Biozentrum in Basel, providing the opportunity to start a new laboratory in Switzerland [photo 22]. Since we were quite happy at Yale and Stephan was already going to elementary school, it was difficult to decide whether to stay permanently in the United States or to return to Switzerland. Elisabeth and I had long discussions on the positive and negative aspects of each of the two countries. Yale made a tempting offer to induce me to stay, but finally we decided that our deepest roots were in Switzerland. We returned by boat to give us some more time to adapt, but for a whole year in Basel we were not sure whether we had made a big mistake by returning. But then we became readjusted to living in Switzerland and my new laboratory began to take off.

When I moved to Basel, Eric Wieschaus [photo 23], my first graduate student, came with me and he was a great help to generate this stream of enthusiasm and excitement for science, which at that time was not normally found in Europe. The Biozentrum became an exciting place for doing science. It was conceived as an interdisciplinary institute, housing six departments ranging from biophysics and biochemistry to cell biology and pharmacology, and soon I began some in-house

した。妻のエリーザベトとも両国の長所、短所について幾度となく話し合いました。エール大学側は私に残ってもらおうと、魅力的な条件を提示してきましたが、やはりスイスこそが我々のルーツであるという結論に至りました。スイスには船で戻って体を慣らす時間を取りましたが、バーゼルに戻ってからもしばらくの間は、取り返しのつかない過ちを犯してしまったのではないかと考えるに苛まれました。しかしスイスでの生活に順応してくるにしたがって、研究室も順調に滑り出しました。

バーゼルには私が初めて指導した大学院生、エリック・ヴィーシャウス [photo 23] がついてきてくれており、当時のヨーロッパでは一般的でなかった研究に対する情熱、感動といったものを醸成することに骨を砕いてくれました。バイオセンターは学際的な研究所として、生物物理学、生物化学から細胞生物学、薬理学に至る6つの学部があり、大変魅力的な研究施設でした。私はすぐさま所内で共同研究プロジェクトをいくつか立ち上げ、数多くの成果を得ました。また、発生に関する研究には複合的なアプローチが必要であるという信念から、私は自分の研究室のスペースを、発生学、遺伝学、分子生物学（もしくは生物化学）の3つに分けました。今やこの3つの学問は、本質的な部分では1つに統合されています。次に、私は学生とフェローを見つけてこなければならませんでした。私は恩師であるハドーン教授から、活気に満ちた刺激的な講義の進め方を学ぶと同時に、学生の心を捉える教授スタイルをものにして、後進の指導にも情熱を注ぐようになりました。講義やセミナーのために各地に出かけた私は、優秀なフェローのリクルートに成功しました。後にバーゼルの私の研究室でショウジョウバエの研究を行ったクリスティアーネ・ニュスライン・フォルハルト [photo 24] もその内の一人です。彼女はその後ハイデルブルクでエリック・ヴィーシャウスと共同研究を続け、突然変異体のスクリーンを大掛かりに行い、1995年には2人でノーベル賞を受賞しました。バーゼルの研究室には延べ120人以上の学生、フェローが研究に携わり、一部の例外を除いて、ショウジョウバエ生物学に限らずゼブラ・ダニオ、マウス、植物などの研究でも成功を取っています。もちろん、こうした研究面での後継者たちは私の誇りです。

さて、私のこれまでの研究について、最も重要であると思われる2つのことについてお話ししたいと思います。1つはホメオボックスの発見、もう1つは目の発生、進化に関わるマスター制御遺伝子の同定です。

ホメオボックスの発見につながる研究は、私が大学院生だった頃に溯ります。当時、私は頭部の本来触角のはえるところに前脚がはえたショウジョウバエの突然変異体を

collaborations that were quite fruitful. I boldly divided my laboratory space into three laboratories, one each for embryology, genetics and molecular biology (or biochemistry), realizing that the study of development required a combined approach. Today those three disciplines have essentially fused. Then I had to recruit students and postdoctoral fellows. My mentor Hadorn had taught me how to give lively and stimulating lectures. In the meantime I had developed my own style to capture the audience, and I had become dedicated to teaching. Giving lectures or seminar talks, I have recruited my best students and postdoctoral fellows, including Christiane Nüsslein-Volhard [photo 24], who came to my laboratory in Basel to learn about *Drosophila*. Subsequently, she kept collaborating with Eric Wieschaus in Heidelberg carrying out a large mutant screen for which they both got the Nobel Prize in 1995. Over a hundred and twenty students and postdoctoral fellows have passed through my laboratory in Basel, and with a very few exceptions they have entered successful careers not only in *Drosophila* biology, but also working on zebrafish, mice and plants. Therefore, I am proud of my intellectual progeny.

Of my scientific work I am only going to discuss what I consider my two most important contributions, the discovery of the homeobox and the identification of the master control gene for development and evolution of the eyes.

The work culminating in the discovery of the homeobox goes all the way back to the time when I was a graduate student and discovered a mutation that transforms the antennae on the head of the fly into a pair of middle legs [photo 25]. Such mutants are called homeotic, indicating that they transform something into the likeness of something else, for example, antennae into legs. Since the German poet Christian Morgenstern in one of his poems had described an imaginary animal that can walk on its nose called the Nasobem, I called this mutant Nasobemia. I mapped it genetically and found that it is localized close to Antennopedia, but at that time there were no methods available to decide whether the mutations affected the same or two closely linked genes. In a short paper I described the phenotypic effects of the mutation carefully, presented the genetic mapping data, and in the discussion I interpreted the affected gene as a regulatory gene involved in the activation of all the genes that are required to form a leg. This was a bold conclusion, but in retrospect it was absolutely correct. Ever since I found this fascinating mutant, I have been emotionally attached to it. It was intuitively clear to me that it provided the key to the understanding of cell fate decisions, the question of whether an antennal or a leg cell should be formed, but at that time it

発見しました[photo 25]。こうした突然変異体は、触角を脚に、というようにあるものをそれとは別のようなものに変態してしまうもので、ホメオティックと呼ばれています。ドイツの詩人クリスティアン・モルゲンシュテルンの詩の中に鼻で立って歩くという「ナソベム」という想像上の生き物が出てくるので、私はこれを「ナソベミア突然変異体」とも呼んでいます。遺伝子的にマッピングを行った結果、それがアンテナペディアの突然変異に近いことに気付いたのですが、こうした突然変異体が同じ遺伝子、もしくは2つの密接に結びついた遺伝子に影響を与えたのかを見極める手法はまだありませんでした。私は短い論文で突然変異の表現型に対する影響について注意深く論じ、遺伝マッピングデータを示し、影響を受けた遺伝子は脚の形成に必要なすべての遺伝子の活性化に関与している制御遺伝子であると結論づけました。これは大胆な結論でしたが、今振り返ってみると全く正しいものでした。興味が尽きないこの突然変異体に出会って以来、私は突然変異体に情が移ってしまったと言えるでしょう。私は、その突然変異体は細胞の運命決定や、触角や脚となる細胞がはたして指令を受けているのかという疑問の理解の鍵であると直感しました。しかし、当時は分子レベルで起きていることや、この遺伝子を活性化させる遺伝メカニズムを知ることは不可能でした。

こうした状況に劇的な変化をもたらしたのは、それから何年も後の遺伝子クローニングの手法の開発でした。新しい技法の開発というのは、それ以前に解決され得なかった問題に対する新たなアプローチをもたらすという点において、科学にとって非常に重要なものです。当時、私はアンテナペディア（ナソベミア）遺伝子の遺伝子プロダクトの同定という問題に取り組んでおり、数千という遺伝子の中からたった1つの遺伝子を抽出するという途方もない作業に苦しめられていましたが、遺伝子クローニングがこの問題を解決してくれました。私の友人でもあるスタンフォード大学のデビッド・ホグネスとその研究チームは、スタンレー・コーエンとハーブ・ボイヤー[photo 26]が開発した方法を用いて、ショウジョウバエ遺伝子の分離に初めて成功していました。この初めて分離された遺伝子は、ゲノムの中で何度も繰り返されている、もしくは非常に強く発現しているため、それらの遺伝子プロダクトを生物化学的に分離することが可能でした。しかし、アンテナペディアに反復性はなく、その遺伝子プロダクトの性質に関しては、それがターゲット遺伝子のDNAに含まれる遺伝子制御蛋白質ではないかという推測以外には、何らの手がかりもありませんでした。しかし、通常こうした蛋白質の発現は少なく、精製を行うことが大変難しいのです。そこでホグネ

seemed to be impossible to get at the molecular basis and the genetic mechanism by which this gene acted.

This situation changed radically when, many years later, methods for gene cloning were developed. The development of new techniques is extremely important in science, since it opens up new approaches to problems that could not be solved before. I faced the problem of identifying the gene product of the Antennapedia (or Nasobemia) gene; I was trying to find the needle in the haystack, that is, to isolate a single gene among thousands of others. However, this became possible by using gene cloning. Based upon the methods developed by Stanley Cohen and Herb Boyer [photo 26], my friend David Hogness and his collaborators at Stanford had isolated the first *Drosophila* genes. The first genes to be isolated were either repeated many times in the genome or expressed so strongly, that their gene products could be isolated biochemically. However, Antennapedia was not repetitive and we had no clue what the nature of its gene product could be, except for the speculation that it might be a gene regulatory protein capable of binding to the DNA of its target genes. However, such proteins are usually expressed at very low abundance and were difficult to purify. At this point the Hogness group developed a method called “walking along the chromosome,” that allowed you to clone any gene whose position was known precisely from the corresponding mutations. The walk would start from a previously cloned DNA segment, mapping as closely as possible to the gene to be isolated, in our case Antennapedia, and progressively isolating overlapping DNA segments, step by step, until the gene to be isolated was reached [photo 27,28]. In this way David Hogness and his collaborators cloned the homeotic bithorax gene, and my group embarked upon a “chromosomal walk” to find Antennapedia. The walk was primarily carried out by Richard Garber [photo 29] and Atsushi Kuroiwa [photo 30] my first Japanese postdoctoral fellow. I met Atsushi Kuroiwa in Tokyo on my first visit to Japan in 1980. He was a doctoral student of Shunji Natori, an old friend of mine since the time that we both were postdoctoral fellows in Alan Garen's laboratory at Yale, and Shunji sent him to the Biozentrum for postdoctoral training. Atsushi became one of the key persons in the isolation and characterization of homeotic and segmentation genes. I was invited to Japan to give a lecture at the International Congress of Entomology, which was held at the Kyoto International Conference Hall, the same building that we are in now. Tetsuya Ohtaki and his wife kindly introduced me to Japanese culture and gave me a guided tour through Nara. When visiting the Daibutsu [photo

スのグループは、対応する突然変異から正確な位置の分かっているどんな遺伝子もクローンできるという「染色体歩行」と呼ばれる手法を開発しました。この「歩行」は、分離を行う遺伝子にできるだけ近くなるようにマッピングを行った、以前にクローン化されたDNAのセグメント（我々の場合はアンテナペディア）から始まり、分離したい遺伝子が得られるまで一步一步重なり合っているDNAのセグメントを分離していくというものです[photo 27, 28]。このようにして、ホグネスのチームはホメオティックピソラックス遺伝子のクローン化を行い、私のグループもアンテナペディアを捜す「染色体歩行」を始めたのです。この研究は最初リチャード・ガーバー[photo 29]と私にとって初めての日本人フェロー、黒岩厚[photo 30]が主に行いました。私が黒岩君に出会ったのは、1980年、私が初めて東京を訪れた時のことです。彼はエール大学のアラン・ガレンの研究室のフェロー仲間として私と古くから交流のあった名取俊二教授の指導を受けていた大学院生でした。名取教授は黒岩君をバイオセンターのフェローのコースに留学させたのですが、彼はたちまちホメオティックと分割遺伝子の分離、特徴づけを行う研究のキーパーソンとなりました。ところで、私がまさにここ京都国際会議場で行われていた国際昆虫学会議にスピーカーとして招かれた時に、大滝哲也教授夫妻は私に日本文化を紹介してくださり、奈良観光にも同行してくださいました。その際、東大寺の大仏殿[photo 31]で私は興味深い発見をしました。美しい大仏の前に、蓮の花がデザインされた壺が2つ置いてあったのですが、その壺に銅でできた2匹の蝶がデザインされていたのです[photo 32]。実は、この蝶は通常6本のところが8本も脚があるという変わったもので、私の知る範囲では、最も古いホメオティック突然変異のイラストです。この発見は日本人の研究者を驚かせました。というのも、それまでこのことに気付いた者はいなかったからです。このニュースは日本の新聞でも大きく取り上げられました。私は我々にホメオティック突然変異体の研究を促していたのですが、我々は、エド・ルイスが複数のホメオティック突然変異体を組み合わせて8本脚のショウジョウバエを生み出し、ホメオティック遺伝子にまつわる謎の一部を解決するまで、千年以上にもわたりその声に耳を貸していなかったのです。

アンテナペディアを分離するという「染色体歩行」は3年半以上続きました。スイスでは、研究費をもらってもすぐに結果を出すことを求められないため、長いスパンでプロジェクトを進めることができるという利点があります。さて、ついに染色体歩行が実を結ぶ時が来ました。リチャード・ガーバーは、フィジカルマップの上にDNAセグメントのマッピングを行い、それを遺伝マップと比較し、アンテナペディア遺伝子

31] I made an interesting discovery; in front of the beautiful bronze statue of Buddha there are two vases with lotus flowers and on each of the two vases there are a couple of bronze butterflies [photo 32]. The butterflies are unusual in that they have eight legs instead of six, and therefore they represent the first illustration of a homeotic mutation known to me. This came as a surprise to my Japanese colleagues, since nobody had noticed this before, and it made the headlines of the Japanese newspapers. Buddha was trying to tell us that we should study homeotic mutants, but we did not listen to him for more than a thousand years, until Ed Lewis by combining several homeotic mutations generated an eight-legged fly, and we finally have solved some of the mysteries of homeotic genes.

The “chromosomal walk” to isolate Antennapedia lasted for more than three and a half years. There was one advantage to the Swiss system for financing research: we were not required to obtain results immediately upon receiving our grant money, but rather we could afford to embark upon a long-term project. Finally the chromosome walk paid off. When mapping the DNA segments on the physical map and comparing it to the genetic map, Richard Garber made the interesting observation that one of the DNA segments found inside the Antennapedia gene cross-hybridized with a neighboring gene, suggesting that Antennapedia and its neighboring gene shared some common sequences. This was the first sign of the homeobox. As with many discoveries, only the prepared mind notices it, as Louis Pasteur has pointed out. We were in fact looking for such homologies, because Ed Lewis had proposed that homeotic genes, which are clustered on the third chromosome, could have arisen by gene duplication, which implied that they shared some similar sequences. The neighboring gene adjacent to Antennapedia was identified by Atsushi Kuroiwa as fushi tarazu, a gene controlling segmentation in the embryo. The nature of the homology between Antennapedia and fushi tarazu was pinned down by Bill McGinnis [photo 33]. Interestingly it was not distributed across the entire gene but confined to a short 180 basepair segment. Since we found this same segment also in Ultrabithorax, another homeotic gene isolated in David Hogness' laboratory, we called it the homeobox [photo 34]. The homeobox encodes a specific segment of the homeotic proteins which we called the homeodomain. Homeotic proteins have a gene-regulatory function and use their homeodomains to recognize and bind to their target genes in order to either activate or repress them. By using the homeobox as a probe we could isolate an entire set of other homeotic genes of *Drosophila*, which justified the term homeo-

内部で発見されたDNAセグメントの1つが隣の遺伝子とクロス交配しているという興味深い観察を行い、アンテナペディアとその周囲の遺伝子が共通の配列を持っていることを示唆しました。ホメオボックスが存在する最初の徴候です。ルイ・パスツールがかつて言ったように、過去の幾多の発見と同様に、この発見に対して心の準備ができていた人だけがこのことに気がきました。我々は実際、そういった相同関係を捜していました。というのも、以前、エド・ルイスが、3番目の染色体に集まっているホメオティック遺伝子が遺伝子複製により発生することがある——つまり、それらが同じ配列を持っているということを示唆していたことを知っていたからです。アンテナペディアに隣接する遺伝子は、黒岩君が同定したフシタラズという胚の分割を調節する遺伝子でした。アンテナペディアとフシタラズの相同的性質は、ビル・マッギニス [photo 33] が明らかにしています。面白いことに、この関係は遺伝子全体に広がっているのではなく、短い180塩基ペアセグメントのみに限定されていたのです。これと同じセグメントは、デビッド・ホグネスの研究室が分離に成功していた別のホメオティック遺伝子、ウルトラビソラックスでも見つかったいたので、我々はそれをホメオボックスと名づけることにしました [photo 34]。このホメオボックスは、我々がホメオドメインと呼ぶホメオティック蛋白質の特定セグメントのコード化を行います。ホメオティック蛋白質には遺伝子調節機能があり、自らのホメオドメインを使ってターゲット遺伝子を認識し、それに付着し、それらを活性化、もしくは抑制します。このホメオボックスを糸口に、我々はショウジョウバエの他のホメオティック遺伝子全体を分離することに成功しました。まさに「ホメオボックス」の名前にふさわしい成果です。その後、私が前々からそうではないかと思っていた通り、ホメオティック遺伝子が遺伝子制御機能を持ち、配列ごとにDNAを含んだ蛋白質のコード化を行っているということをはっきりと証明することができました。こうした遺伝子は、ボディプランを特定するマスター制御遺伝子として働くのです。

こうしたポイントは、ショウジョウバエの各部分、特に若い幼虫の触角ディスクにおいて、分離されたアンテナペディア遺伝子を発現することではっきりと示すことができました [photo 35]。こうした条件下において触角は脚に変態するのです。私が指導した大学院生シュテファン・シュノイリーが行ったこの実験は、ショウジョウバエの再デザインという我々の試みにおける初の成功例でした。

フシタラズ遺伝子はさらに、ボディプランがどのように決定されるのか、という問いに対する根本的な考察をいくつか示してくれました。当時、私の研究室にいたエル

box. Later we proved definitively that homeotic genes have a gene-regulatory function and encode sequence-specific DNA binding proteins, as I had suspected all along. They serve as master control genes specifying the body plan.

This point was clearly demonstrated by expressing the isolated Antennapedia gene all over the fly, in particular in the antennal discs of young larvae [photo 35]. Under these conditions the antennae are transformed into legs. This experiment was carried out by Stephan Schneuwly, one of my graduate students, and represented our first successful attempt at redesigning the fruitfly.

The fushi tarazu gene also provided some fundamental insights on how the body plan is established. At that time another major technical advance was achieved by Ernst Hafen and Michael Levine in my laboratory [photo 36]; they developed the method of in situ hybridization to the point where we were able to detect the messenger RNA transcripts of homeotic genes like Antennapedia in tissue sections. When Atsushi Kuroiwa had isolated the fushi tarazu gene, he and Ernst Hafen wanted to apply this novel technique to this segmentation gene. Fushi tarazu mutant embryos lack every other body segment, ending up as embryos having only half the number of segments, which is of course lethal [photo 37]. This suggested that fushi tarazu is normally expressed in every other segment. In order to localize the fushi tarazu transcripts (mRNA) Atsushi and Ernst hybridized the radioactively labelled fushi tarazu DNA to sections across the early normal embryo. I shall never forget the moment when they called me to look into the microscope, and there were the segmental stripes, representing the body plan of the embryo at a stage when all the cells looked identical.

We then followed the Antennapedia from antennal legs all the way to the atomic level. In collaboration with Kurt Wüthrich [photo 38] we determined the structure of the Antennapedia homeodomain and its complex with the DNA target site by nuclear magnetic resonance spectroscopy at atomic resolution [photo 39]. These studies have been described in the commemorative lecture presented by Kurt Wüthrich who received the Kyoto Prize in 1998.

If the homeobox had been found exclusively in insects, it would have had little impact. However, soon after its discovery, following a lively discussion in a departmental seminar, Eddy De Robertis [photo 40] and I decided to find out whether vertebrates also had homeoboxes, knowing very well that vertebrates and insects have very different modes of development. Within a short period of time the first homeobox gene from the frog *Xenopus* was cloned by Andres Carrasco

ンスト・ハーフェン、マイケル・レビンの2人[photo 36]が、これとは別の大きな技術的進歩を成し遂げていました。彼らは組織部分のアンテナペディアのような、ホメオティック遺伝子のメッセンジャー RNA トランスクリプトの検知が可能なハイブリッド形成法を開発したのです。フシタラズ遺伝子の隔離に成功した時、黒岩君とハーフェンはこの新しい技術を彼らが発見した分割遺伝子に使ってみたいと考えました。フシタラズ突然変異体の胚は1つおきに体節がないため、胚には体節の数が半分しかなく、もちろん生きてはいられません[photo 37]。このことは、フシタラズ遺伝子が通常1つおきの体節にしか発現しないということを示していました。フシタラズのトランスクリプト (mRNA) の位置を調べるため、黒岩君とハーフェンは放射能でラベル付けを行ったフシタラズ遺伝子のDNAを初期の正常胚の各部に雑種形成しました。彼らが私を呼んで顕微鏡を覗き込むように言った時のことを忘れることはないでしょう。顕微鏡の中で私が目にしたのは、すべての細胞が同じである段階における、胚のボディプランを示していたセグメント状の縞模様でした。

次に我々は、本来触角が形成されるべき場所に形成された脚から原子レベルへと、アンテナペディアの研究を深化させていきました。クルト・ヴェートリッヒ[photo 38]と協力して、我々はクリアでない磁気共鳴分光技術を原子レベルで用い、DNAターゲットサイトにおけるアンテナペディアのホメオドメイン、ならびにそのコンプレックスの構造を決定しました[photo 39]。1998年に京都賞を受賞したクルト・ヴェートリッヒ博士の受賞記念講演でこの研究の詳細が語られています。

ホメオボックスが昆虫だけにしか見つかっていなければ、そのインパクトはずっと小さかったでしょう。しかし、エディー・デ・ロベルティス[photo 40]と私は、ホメオボックスを発見した直後、学部主催のセミナーで侃侃諤諤の議論を戦わせ、脊椎動物と昆虫の発生様式は大きく異なることは百も承知のうえで、脊椎動物にもホメオボックスがあるのかを見極めようと決心しました。やがて、アンドレス・カラスコとビル・マッギニス、アフリカツメガエルのホメオボックスのクローンに初めて成功しました。また、フランク・ラドルの協力により、マウスのホメオボックス遺伝子もクローン化されました。さらに、主にデニス・ドゥブレの研究により、ショウジョウバエと同様に、マウスのホメオティック遺伝子は、頭から尻尾に向かって前から後ろへ体軸沿いに発現されていたのと同じ順序で染色体沿いに集まって並んでいたことが分かりました。このように、同じホメオティック遺伝子が脊椎動物、無脊椎動物両方のボディプランの記述に使われていて、同じことが人間にも当てはまるという証拠が着

and Bill McGinnis. In collaboration with Frank Ruddle the first mouse homeobox genes were cloned, and mainly through the work of Denis Duboule it was found that, as in *Drosophila*, the homeotic genes of the mouse are also clustered and arranged along the chromosome in the same order as they are expressed along the anter-posterior body axis from head to tail. There is accumulating evidence that the same homeotic genes are used in both vertebrates and invertebrates to specify the body plan, and same applies to humans. Therefore, the homeobox uncovered a universal principle and provides a unifying concept of development.

This universality became even more obvious when we began to study the genetic control of eye development. In a control experiment my graduate student Rebecca Quiring quite accidentally cloned a *Drosophila* gene that is homologous to the mouse Pax-6 gene. The mouse Pax-6 gene was isolated by Claudia Walther and Peter Gruss and the corresponding human gene by Tom and collaborators. The cloned genes correspond to the mutations small eye in the mouse and to Aniridia in humans. In homozygous condition, with both copies of the gene defective, the mutant embryos lack eyes, noses and show serious brain damage, so that they die. Pax-6 contains two boxes, a homeobox and a paired box encoding two different DNA binding domains in the same protein. The finding of a *Drosophila* homolog of Pax-6 was not unusual, but the surprise was that the cloned *Drosophila* gene as shown by Uwe Walldorf corresponds to the mutation eyeless in *Drosophila* [photo 41]. This was a total surprise, since all the textbooks including my own tell you that the compound eye of insects and the camera-type eye of vertebrates have evolved separately, and that the various eye-types found in different animal phyla originated independently in evolution, that is polyphyletically. To the contrary, our findings suggested to me that the various eye-types might share basically the same genetic program and that Pax-6 might be the universal master control gene for eye development. When I presented this idea at our *Drosophila* workshop in Crete my colleagues were highly sceptical. I proposed to induce the Pax-6 gene in other regions of body in order to find out whether this single gene can induce the formation of an eye. I convinced two of my collaborators, Patrick Callaerts and Georg Halder [photo 42], to try this crazy experiment, and to express the *Drosophila* Pax-6 gene in other body regions of the embryo and larva. The results of this experiment made the front page of the *New York Times* and the journal *Science*. To everybody's surprise, a single master control gene (Pax-6) is capable of inducing an entire cascade of some 2000 genes required for eye morphogenesis,

々と積み上げられています。つまり、ホメオボックスは普遍的原則を明らかにし、発生に関する統一コンセプトを提示しているのです。

この普遍性は目の発生における遺伝子制御の研究を始めて以来、より顕著になってきました。ある制御実験において、私が指導する大学院生レベッカ・クイリングが、偶然にマウスのPax-6遺伝子と相同のショウジョウバエ遺伝子のクローン化に成功したのです。マウスのPax-6遺伝子はクラウディア・ヴァルターとペーター・グルスが、それに対応する人の遺伝子はトムとそのグループが分離に成功したものです。クローン化された遺伝子はマウスの「スモールアイ」や、人の無虹彩症などを引き起こす突然変異体に対応しています。同型接続において両方のコピーが遺伝子不良の場合、突然変異の胚には目と鼻がなく、脳にも深刻な損傷があるため生存は不可能です。Pax-6には、ホメオボックスと、同じ蛋白質の中で2つの異なるDNAを含んでいるドメインをコード化した対ボックスという2つのボックスが含まれています。Pax-6のショウジョウバエ相同体が見つかるのは特別珍しいことではありませんでしたが、驚いたのは、ウーヴェ・ヴァルドルフが示したクローン・ショウジョウバエ遺伝子がショウジョウバエの「目なし」突然変異体に対応していることです[photo 41]。これは全く予想していなかったことでした。というのも、私自身が書いたものを含めて、あらゆる生物の教科書には昆虫の複眼と脊椎動物のカメラ型の目は別々に進化し、動物の系統によって異なる各種の目は、進化の過程で独自に生まれたのであり、それゆえ多系統的であると論じていました。我々の発見はそれとは180度逆に、様々な種類の目は基本的に同じ遺伝子プログラムを持つこと、ならびにPax-6が目の発生に関する共通マスター制御遺伝子ではないかということを示しています。私がクレタ島で行ったショウジョウバエ・ワークショップでこのアイデアを発表した時、他の研究者は懐疑的な反応を強く示しました。それで私は体の他の部分にPax-6の生成を誘導させてみて、目の形成を誘導することができるのはこの遺伝子だけかどうかを確かめてみることを提案しました。早速私は共同研究者のバトリック・カラーツとゲオルグ・ハルダーの2人に[photo 42]、胚、幼虫の他の部位にショウジョウバエPax-6の発現を行うという、このいささか突拍子もない実験への協力を求めました。果たせるかな、この実験の結果はニューヨークタイムズ紙、サイエンス誌のトップ記事となりました。たった1つのマスター制御遺伝子(Pax-6)が、ショウジョウバエの触角、翅、脚の先に完全かつ正常に機能する複眼の形態を形成するために必要とされるおよそ二千種類の遺伝子の全段階を誘導できることに、誰もが驚きました[photo 43]。ショウジョウバエに埋め込ん

leading to a complete and functional compound eye on the antennae, wings or legs of the fly [photo 43]. Even the mouse gene introduced into *Drosophila* is capable of inducing an eye, of course a *Drosophila* eye, since the mouse Pax-6 gene is only the main switch turning on the entire gene cascade, which is provided by *Drosophila*. Most recently we succeeded also in the reciprocal experiment. In collaboration with my former postdoctoral fellow Shoichiro Kurata and Suji Takahashi and Makoto Asashima of the University of Tokyo, we succeeded in inducing additional eyes in the frog by injecting the messenger RNA from the *Drosophila* Pax-6 gene into frog embryos [photo 44–46]. Since we also found a Pax-6 gene in flat worms, round worms, and a large number of other animal phyla, we are convinced that the various eye-types are of monophyletic origin and derived from a single prototypic eye, as postulated by Charles Darwin [photo 47]. This latest discovery opens up entirely new aspects of eye evolution and shatters the old dogma that the eye has evolved as many as 40 to 60 times independently in the various phyla [photo 48,49].

At the end of this lecture I would like to give a brief outlook into the future. The fruit fly *Drosophila* has allowed us to study eye development in considerable depth and the results obtained in *Drosophila* can in most cases be extrapolated to humans. Therefore, I would like to use the knowledge that we have acquired in *Drosophila* for medical applications. Retinal degeneration is a very common disease in a large fraction of ageing people, including my mother, and can lead to blindness. Therefore, we have joined forces with ophthalmologists in trying to develop a possible treatment for this disease based on our knowledge acquired in *Drosophila*. This friendly little fly has brought us very far on our journey [photo 50].

だマウスの遺伝子でさえも目（もちろんショウジョウバエの目）の形態形成を誘導することができるのです。これは、マウスのPax-6遺伝子がショウジョウバエから提供された一連の遺伝子カスケードを動かす唯一のメインスイッチとなるからです。最新の研究成果としては相互試験の成功があります。以前、私の研究室でフェローをしていた倉田祥一郎、それに東京大学の高橋秀治、浅島誠と協力して、我々はショウジョウバエPax-6遺伝子のメッセンジャー RNAをカエルの胚に注入することによって過剰な目を形成することに成功したのです[photo 44~46]。我々はこのPax-6遺伝子を扁虫や円虫、さらにその他多くの動物門でも発見しているので、異なる複数の目の構造は1つの門に起源を持ち、ダーウィン[photo 47]の仮説通り1つのプロトタイプのものから派生したものであるということを確認しています。こうした最新の発見は、目の進化に関する新たな可能性を一気に押し広げ、目は異なる動物門によって、40~60程度の系統が独自に進化したというこれまでの定説を打ち砕くものです[photo 48, 49]。

最後になりましたが、これからの話について簡単にお話しさせていただきます。ショウジョウバエは、目の発生に関する研究の進化の過程で大きな助けとなりました。また、ショウジョウバエの研究で得られた実験結果は、ほとんどの場合人にも当てはめることができます。したがって、これまでショウジョウバエから得た知識を、今後は医療の分野で活かすことができると考えています。例えば、網膜退化は私の母を含め高齢者に非常によく見られる病気で、視力の喪失にもつながります。我々は眼科医と協力して、ショウジョウバエから得られた知識に基づいてこの病気の治療法の開発に取り組んでいるところです。この小さな愛すべきハエは、かくも遠くまで研究者を導いてくれたのです[photo 50]。



photo 1



photo 2



photo 3



photo 4

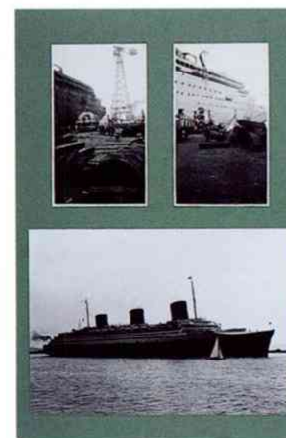


photo 5



photo 6



photo 7



photo 8



photo 13



photo 14



photo 9

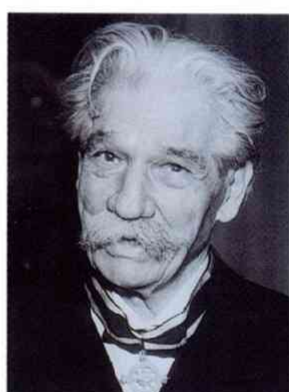


photo 10

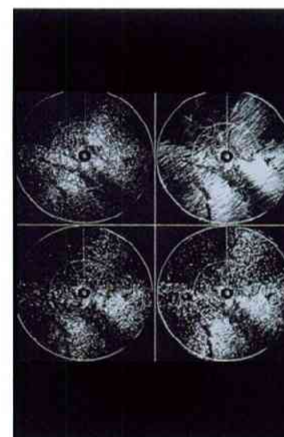


photo 15



photo 16



photo 11



photo 12



photo 17



photo 18



photo 19



photo 20

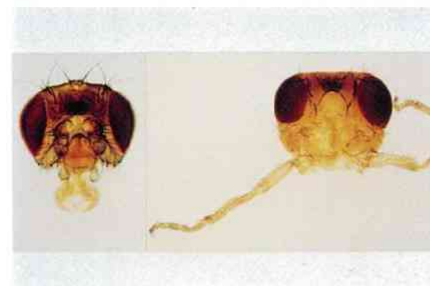


photo 25



photo 26



photo 21



photo 22



photo 27

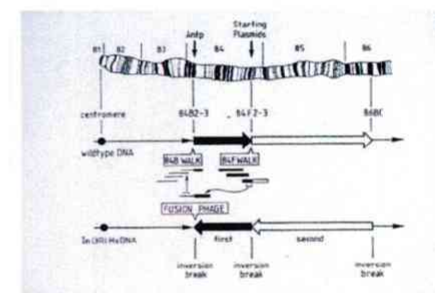


photo 28



photo 23



photo 24



photo 29



photo 30



photo 31



photo 32

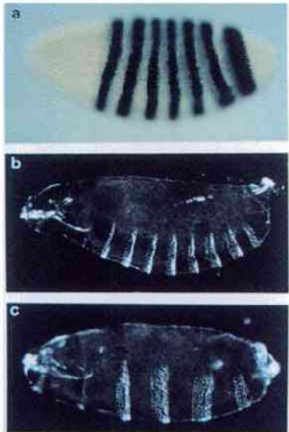


photo 37



photo 38

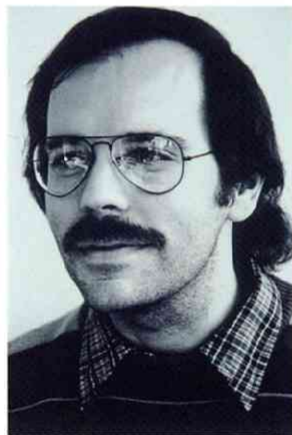


photo 33

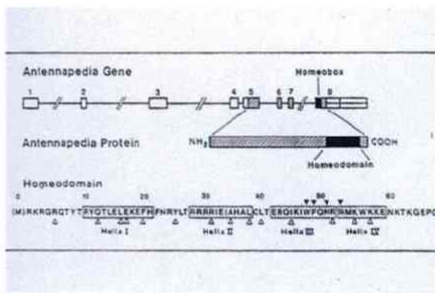


photo 34

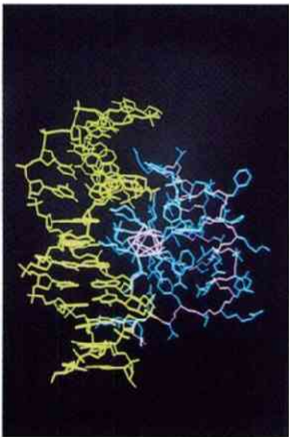


photo 39



photo 40

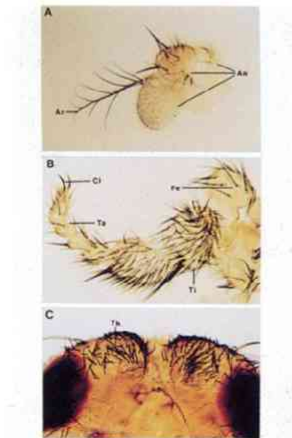


photo 35



photo 36

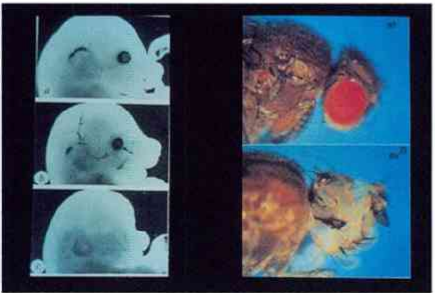


photo 41



photo 42

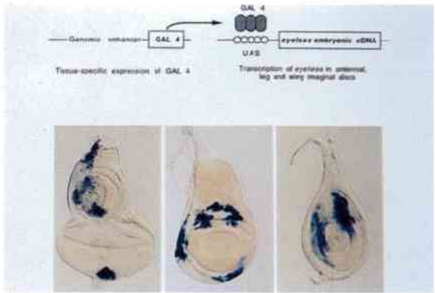


photo 43



photo 44

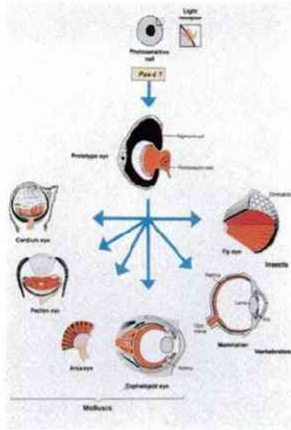


photo 49



photo 50



photo 45

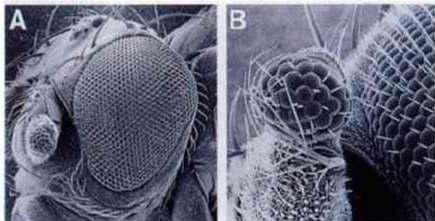


photo 46

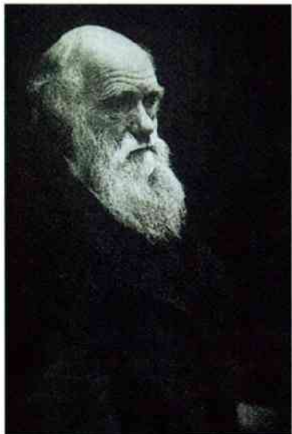


photo 47



photo 48

稲盛財団2000——第16回京都賞と助成金

発 行 2001年5月31日

制 作 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 〒600-8009

電話〔075〕255-2688

ISBN4-900663-16-6 C0000