

題名	生命(いのち)のメカニズムについて
Title	Thinking about How Living Things Work
著者名	アンソニー・ジェームス・ポーソン
Author(s)	Anthony James Pawson
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	Inamori Foundation: Kyoto Prize & Inamori Grants
受賞回	24
受賞年度	2008
出版者	財団法人 稲盛財団
Publisher	Inamori Foundation
発行日 Issue Date	7/1/2009
開始ページ Start page	144
終了ページ End page	175
ISBN	978-4-900663-24-7

いのち 生命のメカニズムについて

アンソニー・ジェームス・ポーソン

今回、京都賞を受賞するに至った研究は、そもそも私が生物及び生物を構成する細胞に魅せられたことに端を発します。とりわけ、私が生物学を専攻する学生であった1960年代は、私たち人間も含む生物の進化や機能の根幹をなす科学的原理を、実際に人間が突き止めることができるかもしれないという考えが現実のものとなってきた時代でした。以来、私はすっかりそうした考えの虜になってしまいました。言わば、生命、そして私たちが暮らすこの宇宙について、それまで誰も知らなかった意外な一面を発見することほどスリルに満ちた心躍る体験はありません。科学的発見のプロセスとは、大航海時代に喩えれば、探検をして新大陸を発見するようなものです。特別なことは何も起こらないまま海上を行くだけの長い航海の果てに、突然目の前に陸地が現れます。はじめは遠く、ぼんやりとしか見えないけれど、やがて大陸の姿がはっきりとしてきて、ついに岸辺に到着します。新たな科学的仮説も、同じようなプロセスを辿り、誕生します。しかし、最もワクワクするのは、初めて遠くにかすかな陸影を見つけた時、すなわち、世界を認識する新たな視点の確立につながるかもしれない証拠の糸口を、最初に見出したその瞬間なのです。学校で教わる理科では、過去に行われた発見を後から学びます。ですから、何もかもが整然と説明され、完全に論理的に思えます。しかし、実際の科学的発見は、それとは全く違い、様々な紆余曲折を経てなされるのです。私の経験に基づいて言えば、研究の過程で未知の領域に足を踏み入れた科学者が、何か新しい事実や普通でないものを見つけた場合、その発見が一体何を意味するのか、実験データをどのように解釈すれば正しい理解につながるのか、その科学者は苦悶し、悩み抜くものです。哲学者セーレン・キルケゴールは、「人生は、後から振り返ることによって初めて理解できる。しかし、人生を生きるには、前に進むことしかできない」と述べています。科学もまた、然りです。ですから科学者にとっては、かつて自分が行った実験が教科書で取り上げられ、あたかも始めから完璧に論理的であったかのように理路整然と記述されているのを見るのは、非常な驚きなのです。というのも、発見の当初は、永遠に解くことのできない、ひどく難解なパズルのように感じられたものだからです。従って、学生に何かを教える場合、「既に理解していること」よりも、「まだ知らないこと」が何なのかに力点を置くべきだと思います。

私の場合は、ヒトの細胞そのものと、細胞がどう機能するかについて研究しました。それがなぜ重要なのかと、もっともな疑問を抱かれる方もいるでしょう。第一の

Thinking about How Living Things Work

Anthony James Pawson

The work for which you are honouring me with the Kyoto Prize has its origins in my fascination with living creatures and the cells of which they are composed. In particular, the idea that one could actually discover the scientific principles underlying the evolution and workings of organisms, such as ourselves, came as a revelation when I was a biology student in the 1960s, and has gripped me ever since. To my mind there can be no experience so thrilling as to uncover some unexpected, and previously undiscovered, aspect of living beings, and the universe that we inhabit. The process of scientific discovery is, I would suggest, rather like that of exploring for new continents in the age of sailing ships—there are long periods at sea, with not much happening, and then suddenly the sight of land, at first distant and mysterious, and then becoming clearer until finally one arrives at a new shore—or by my analogy at a new scientific hypothesis. But it is that moment of first seeing the land in the distance, of first realizing that one has a thread of evidence for a new way of looking at the world, that provides the greatest excitement. In school, we learn about science retrospectively, and so everything appears to make perfect logical sense. The actual course of scientific discovery, in contrast, takes many curious twists and turns, and if my experience is anything to go by, when a scientist ventures into unexplored territory and finds something new and unusual, he or she agonizes over what these findings mean and how to correctly interpret the experimental data. The philosopher Søren Kierkegaard proposed, “Life can only be understood backwards; but it must be lived forwards.” So it is with science, and it is therefore surprising to a scientist to see his or her experiments described in textbooks, and being taught to students as though they are entirely straightforward, when at the time of their discovery they seemed like a very difficult puzzle box that would never be opened. It seems to me that in teaching students, we should perhaps put more emphasis on what we *don't* know, than on what we already understand.

My story has to do with human cells, and how they work, and you may reasonably ask why this is important. First, cells are the basic unit of all life, such that every free-living organism in the world is either now, or once was, a single cell. You and I, although we do not remember it, started life as one cell, that then grew and divided to form the multitude of different cell types that make up the tissues of our bodies (Fig. 1). Second, most of the diseases from which we suffer ultimately result from the abnormal behaviour of cells. For example, in cancers,

理由は、細胞があらゆる生命を構成する基本単位であるからです。なんと言っても、この世の、あらゆる自由生活型の生物は、単細胞生物であるか、一つの細胞から生まれてきたかのどちらかなのです。あなたも私も、その時の記憶はありませんが、かつてたった一つの細胞としてこの世に生を受けたのです。その一つの細胞が、成長・分裂を繰り返し、様々な種類の細胞へと分化して、私たちの身体の様々な組織を形成していったのです (Fig. 1)。第二に、私たちを苦しめる病気のほとんどは、結局のところ、細胞の異常な行動の結果であると言えます。例えば、癌の場合、細胞が増殖や移動に対する正常な制御を無視してしまうのです。その結果、細胞の成長は抑制が効かず、体内の離れた部位にまで広がってしまうのです (Fig. 2)。糖尿病の場合は、細胞がインスリンというホルモンに適切に反応しないか、そもそも細胞がインスリンを作り出すことができないかのどちらかです。ウイルス性の病気では、実際にダメージを引き起こしているのは、身体を構成する細胞による感染に対する反応なのです。これからお見せしますが、細胞の内側は、何となくジグソーパズルのように見えます。しかもこのパズルは形が常に変化していて、非常に複雑です。このような細胞の中で、どのピース、つまりどの分子が重要な働きをしているのかを調べます。とりわけ重要なのが、パズルの絵を完成させるには、すなわち、正常に機能する細胞を作り上げるには、各ピースがどのように組み合わされているのかを知ることです。逆に言うと、パズルのある重要なピースが抜け落ちたり、間違った場所にはめ込まれたりした場合に、病気が起こるのです。

まずは、私自身の生い立ちを紹介しましょう。私は、1952年、英国ケント郡メイドストーン市で生まれましたが、その後間もなく、よりロンドンに近いセブンオークスの町に引っ越しました。母は植物学の専門家で、高校で生物学を教えていました。植物や草花について造詣が深く、その影響を受けて、私は自然界に対する興味を持つようになりました (Fig. 3)。彼女は、家族の中でも正真正銘の学者タイプでした。父は、有名なスポーツマンで、非常に優れたサッカーとクリケットの選手でした。一例をあげると、サッカーの英国代表選手として、1952年のオリンピック・ヘルシンキ大会に出場したほどです。英国では今も、サッカー選手時代の父を覚えている人が大勢います。最近オックスフォード大学を訪ねた時にも、あの有名なサッカー選手、ポーソンの親戚かと尋ねられました (Fig. 4)。後年、父は、英国の日曜紙『オブザーバー』にスポーツ記事を書くようになり、スポーツや大好きなフライフィッシング



Fig. 1

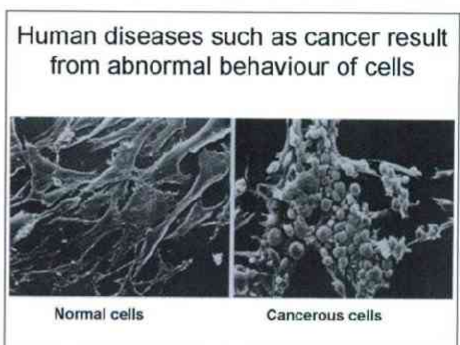


Fig. 2

cells do not respect the normal controls on their proliferation and movement, and so they grow out of control and spread to distant sites in the body (Fig. 2). In diabetes, cells either do not respond properly to the hormone insulin, or fail to make it in the first place. In viral diseases, the actual damage is usually done by the response of the body's own cells to the infection. As we will discuss, the inside of the cell is somewhat like a jigsaw puzzle, though one that is very complex because it is constantly changing shape. We want to know what are the important pieces, or molecules, inside the cell, and in particular how they fit together to make a complete picture—that is to say a normally functioning cell. To continue the analogy, why does disease result when an important piece of the puzzle is left out, or inserted into the wrong place?

To begin my story at the beginning, I was born in 1952 in Maidstone in the county of Kent, in England, although my family moved shortly thereafter to the town of Sevenoaks, somewhat closer to London. My mother was a botanist, and taught biology in high school; her knowledge of plants and flowers is profound, and also deeply felt, and I absorbed my interest in the natural world from her (Fig. 3). She was the real academic of the family. My father was a well-known sportsman, who played soccer and cricket at the highest levels, for example competing for England in the 1952 Olympic Games in Helsinki. Many people in the UK still remember seeing him play soccer, as I discovered when I visited Oxford University recently, and was asked whether I was related to the famous

グについて、多くの本も出版しています。私も幼い頃に父からフライフィッシングを教わり、愛好するようになりました (Fig. 5)。父を最も的確に表現する言葉は「負けず嫌い」で、66歳にしてフライフィッシングの世界チャンピオンになったことから分かります。思い出に残る子どもの頃の記憶と言えば、父にサッカーの試合に連れて行ってもらい、特に運が良ければ、他の新聞記者たちと一緒にプレス席に座らせてもらったことです。コンピュータなどが普及するずっと以前のことで、試合が終わると記者たちが先を争って数少ない電話機に突進し、何とか翌日の朝刊に自分の記事を書かせてもらおうと、声高に原稿を読み上げていたのを懐かしく思い出します。私にとっては、「発表する」というものに備わっている競争的な本質を初めて目の当たりにした体験だったのですが、私自身も、後の人生において学者として実際にそれを体験することになりました。父からは、物事をやり抜くこと、そしてコミュニケーションの方法について学びました。私の祖父母もまた、私の子ども時代に多大な影響を及ぼしました。二人は、オーストラリア、日本、インド、スーダンなどの外国で長年暮らしてきたため、驚くほど経験豊かで、厳しい聞き手なら、少々脚色されていることに気づいたかもしれませんが、そうした体験の語りべとしての才能にも恵まれていました (Fig. 6)。祖父母は、私に自己意識というものを芽生えさせ、自信を育んでくれました。そして何より、世界を知りたい、新しいことを発見したいという欲求を私に植え付けたのです。

生物学に対する私の情熱に火をつけたのは、マイケル・バロンというすばらしい先生です。ウィンチェスター・カレッジでの高校時代の恩師でした。ウィンチェスター・カレッジは1394年に創立された、長い歴史を持つ英国最古のパブリックスクールで、止まるところを知らない旺盛な好奇心を刺激する、独特の教育的伝統がありました。その意味で、バロン先生は、生化学及び生理学への情熱を強烈に放っていたと言えます。ある日、先生の授業中に、私は突然、生命の化学を解き明かすことが実際に可能なのだと気づいたのです。その瞬間を、今でもありありと思い出すことができます。もう一つ重要だったのは、先生が、難解な細胞内部の仕組みの一つひとつを、動物や植物が環境の中で生きてゆく様子に関連づけて説明してくれたことです。このような幅広いものの見方に触発されて、後年、個々の分子や細胞がどのように機能するかどうかだけでなく、それらが総合的に個体全体、さらには進化のプロセスにどのように影響しているのかということの研究するようになりました。私が初めて本格的

Pawson, the soccer player (Fig. 4). He later wrote on these sports for the *Observer*, an English Sunday newspaper, and has published numerous books about sports, and his great love of fly-fishing, which he instilled in me at an early age (Fig. 5). My father is highly competitive, in the best sense of the word, and I can perhaps illustrate this by telling you that he became the world fly-fishing champion at the age of 66. A lasting memory of my childhood is of going to soccer matches with my father, and if I was really lucky getting to sit in the press box with the other newspaper correspondents. This was in the days long before laptop computers, and I fondly recall that at the end of the game the reporters would rush madly to get to the few available telephones, to call in their stories to their newspapers in time for them to be put into print and published the next day. This was my first exposure to the competitive nature of publication, which I was later to experience in my academic life. From my father I learned how to get things done, and how to communicate. My grandparents were also important figures in my childhood. They had spent much of their lives in countries such as Australia, Japan, India and the Sudan, and therefore had a remarkably rich experience, and were gifted storytellers, even if a critical listener might wonder if their tales were sometimes slightly embellished (Fig. 6). They gave me a sense of identity and self-confidence, and more importantly imbued me with a desire to see the world, and discover new things about it.

My passion for biology was sparked by a remarkable teacher, Mr. Michael Baron, when I was a high school student at Winchester College. This is an ancient school, founded in 1394, with a tradition of teaching in a fashion that inspires free-ranging curiosity. In this mould, Mr. Michael Baron radiated enthusiasm about biochemistry and physiology, and I can still remember the exact moment in one of his classes when I realized that one could actually figure out the chemistry of life. Equally important, he related the abstruse details of the inner workings of the cell to the ways that animals and plants live in their environment. This broad view has inspired me in later life to investigate not only how individual molecules and cells function, but their collaborative impact on the whole organism, and on the process of evolution. I did my first real science project in Mr. Michael Baron's class, looking at the effects of pollution on the viability of a small aquatic organism, called *Daphnia*. The physics project I did at about the same time was a complete disaster, and I suspect this biased me towards the life sciences. Like my mother,

な科学の研究課題と言えるものに挑戦したのは、バロン先生の授業でのことでした。環境汚染が小型の水生生物、ミジンコの生存率に及ぼす影響を調べたのです。ちょうど同じ頃、物理学の研究課題にも取り組んでみたのですが、そちらは大失敗に終わりました。おそらくそのせいで、物理学系ではなく、生命科学の方に傾倒するようになったのではないかと考えています。バロン先生も、私の母と同様、熱心な植物学の専門家で、今でもウィンチェスター市の近くで植物園の管理を続けています。そこは一般に公開されており、植物愛好家仲間が足繁く訪れています (Fig. 7)。ウィンチェスター・カレッジに通ったことにより、私は英国文化の様々な側面に触れることができました。英国には、一風変わった文化的習慣が数多くあるのですが、中でも私のお気に入り、教会の塔の大きな鐘を鳴らす、というものでした。この鐘は、通常6個以上あり、その一つひとつを別々の人が担当して鳴らします。実はこれが、身体的な器用さ、数学的感覚の鋭さ、そしてチームワークを要する作業で、不思議と難しいのです。これをマスターするために、田舎の古い教会を訪ね歩き、“ピール”と呼ばれる鳴鐘を行ったものでした。時には何時間も続くことがあります。勉強よりも楽しかったです。

私が最初に心酔した学問は、古典語でした。高校時代を通じて、科学も好きでしたが、文学に深い関心を抱いていました。しかし、ケンブリッジ大学のクレア・カレッジに入学するに当たって、私は生物学に賭けてみることにしたのです。ケンブリッジ入学当初の2年間は、知的好奇心の満足という意味では、少々がっかりさせられました。大教室で行われるお定まりの授業ばかりだったからです。ところが3年生になると、これが一転します。生化学を専攻する少人数制のクラスでは、最先端の研究について、地元の著名な研究者から直接講義を受けることができました。例えば、ノーベル賞受賞者で、生命タンパク質であるヘモグロビンの構造を解き明かした伝説的なX線結晶学者、マックス・ペルーツ博士による講義もありました。また、初めて本当の実験科学を体験したのもこの少人数制のクラスで、後にノーベル賞を受賞したティム・ハント教授のタンパク質合成プロセスに関する研究課題に取り組みました。細胞から分離した分画を試験管の中で組み合わせ、操作することによって、生命体の中で実際に何が起きているのかを説明する生化学的事実を解明することができるのだという考えに、私はすっかり夢中になりました。ハント教授は、クレア・カレッジにおける私の指導教官でもあり、彼のバイタリティーと科学に対する深い愛情に触発され



Fig. 3



Fig. 4



Fig. 5

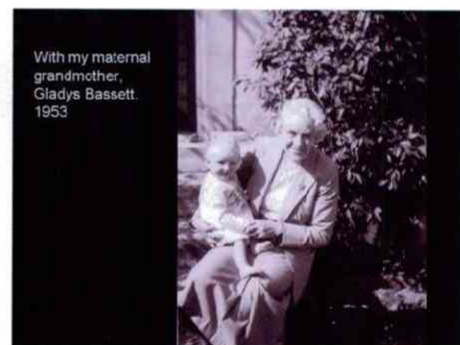


Fig. 6



Fig. 7



Fig. 8

て、私は研究者としての道を選びました (Fig. 8)。ハント教授は、リチャード・ジャクソン教授と共同で研究室を使っていたが、この二人は絶妙のコンビでした。ハント教授の方は、ほとんど数分ごとに、新しい夢のようなアイデアを思いついているようでしたし、一方のジャクソン教授は、こうしたアイデアを実験によって検証できるかどうか、腰を据えて検討していました。駆け出しの科学者であった私にとって、科学の両極、すなわち、創造的な洞察力と実験の厳格さを体現する理想的な見本だったと言えます。ハント教授の助言を得て、1973年、私はロンドンにある英国王立癌研究基金のアラン・スミス博士のもとで、博士課程を修めることにしました。

英国王立癌研究基金は、大学の学部とはまるで違う環境でした。そこは、独立系の研究機関（現在は、英国癌研究所の一部として組み入れられています）で、スタッフは主に、自立した研究者や、博士研究員、研究補助員たちでした。大学を卒業したばかりの博士号を持たない学生はほんの一握りしかいませんでしたが、他の人たちと全く区別なく、あたかも経験を積んだ科学者であるかのように扱われました。ですから、弱冠21歳の若造にとっては、怖気づくような中でのチャレンジだったのです。一方で、想像以上に刺激的で、示唆に富む環境でもありました。癌の発生の原因として関与している可能性のある遺伝子やタンパク質の同定が着手されたばかりで、組換えDNAのクローニングも、ちょうど始まった頃でした。同じ実験台で並んで研究していた研究者に、エド・ジフ博士（現ニューヨーク大学医学部教授）がいました。彼は、DNAの塩基配列を決定するための初期の手法を開発したばかりだったのですが、いつも変わらず、私のために時間を割いてくれ、助言を惜しみませんでした。何よりすばらしかったのは、英国の良き伝統に従って、朝の紅茶と午後のコーヒーの時間には、誰もが一時手を休めることでした。そして、この時間に最新のアイデアを熱く語り合い、私も意見を求められました。自分が何を言っているのかあたかも分かっているような振りをして、何とか議論の輪に加わったものです。

さて、私は英国王立癌研究基金で何を研究していたのでしょうか。ここで一つ思い出して欲しいのです。生物学的情報は、DNAという形で遺伝子によって伝達されますが、通常、典型的な遺伝子は、タンパク質に翻訳されることによってのみ、細胞に影響を与えることができます (Fig. 9)。タンパク質は、DNAよりもはるかに複雑な

Mr. Michael Baron is a devoted botanist, and to this day maintains a garden near Winchester that is open to the public and much visited by his fellow botanical enthusiasts (Fig. 7). Winchester College gave me the opportunity to explore many curious aspects of English culture, among which one of my favourites involved ringing the large bells in church towers, usually six or more in number, with each bell being handled by a different person. This is an activity that requires a curious mixture of physical dexterity, mathematical acuity and teamwork. To this end we would visit historic churches of the English countryside, and ring “peals,” as they are called, which could go on for several hours. It was more fun than studying.

My first academic love was for the classical languages, and through high school I maintained a particular interest in literature, as well as sciences. However, upon going to Clare College at Cambridge University as an undergraduate I decided to throw in my lot with biology. My first two years at Cambridge were something of an intellectual disappointment, as they were full of routine learning in large classes. What a difference it was in the third year—as part of a small class specializing in biochemistry we had lectures on the very latest research from local luminaries, such as Dr. Max Perutz, the legendary X-ray crystallographer who worked out the structure of the life-giving protein haemoglobin. I also got my first taste of real experimental science, working on a project with the future Nobel laureate Dr. Tim Hunt, on the process of protein synthesis. I found the idea that one could combine isolated fractions from a cell in a test tube, and manipulate them so as to find out the biochemistry behind what was going on as proteins were made, to be absolutely intoxicating. Dr. Hunt was also my tutor (as it is called) at Clare College, and his vitality and spontaneous love of science inspired me to go on with a career in research (Fig. 8). He shared a laboratory with Dr. Richard Jackson, and the two appeared to be perfectly matched. Dr. Tim Hunt had a new visionary idea every few minutes, or so it seemed, while Dr. Richard Jackson focused on whether these ideas could actually be put to the test. For a budding scientist it was the ideal introduction to the two poles of science—creative insight on the one hand, and experimental rigour on the other. On Tim’s suggestion, in 1973 I went to do my Ph.D. with Dr. Alan Smith at the Imperial Cancer Research Fund (or ICRF) in London.

The ICRF was an entirely different place from a university department. It was

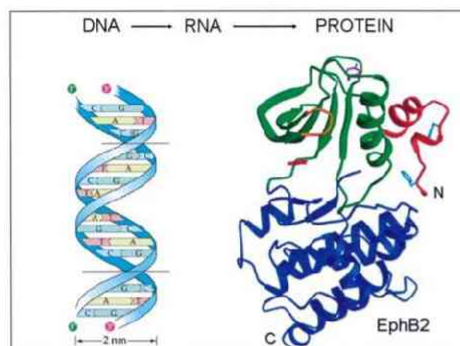


Fig. 9

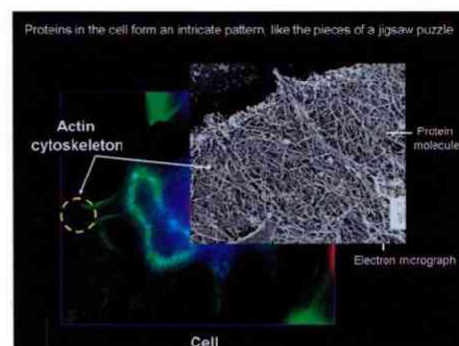


Fig. 10

分子で、生化学的な反応を触媒するなどの方法によって、基本的に細胞内で行われるすべての活動を司っています。ほとんどすべての医薬は、それ自身がタンパク質か、あるいは標的タンパク質に作用することによって薬効を与えます。ある遺伝子の塩基配列を変える突然変異は、対応するタンパク質の特性を変えるため、疾病を引き起こすことがあります。またタンパク質は、互いに物理的に結合することによって、情報伝達ネットワークを形成することもできます。このネットワークを通して、細胞の行動が決定されるとともに、体内の近隣細胞とのコミュニケーションも図られるのです (Fig. 10)。普通のヒトの細胞が、どのように周囲の環境から受け取る信号に反応し、ついには脳のような複雑な構造を作り上げるに至ったのかという問題に、私は強く興味をかき立てられるようになりました。さらに、癌などの病気にかかると、この情報伝達プロセスのどこが上手くいなくなるのかという点を解明できれば、より効果的な抗癌剤の開発につながるのではないかと私は考えました。また、進化の過程でどのようにして新たな細胞機能が生じるのか、という点にも強い興味を抱きました。1970年代当時、大きな課題となっていたのは、これらの非常に複雑な問題を、どうすれば簡単な手段を用いて探求できるのかということでした。理想的には、細胞の特性を完全に变化させてしまうような、たった一つのタンパク質を特定することで、そうしたタンパク質の機能が解明できれば、細胞がどのような仕組みで働いているのかという点について、何か根本的なことが分かるのではないかと考えたのです。

a free-standing research institute (now part of Cancer Research UK), staffed mainly by independent scientists, postdoctoral fellows and technicians, with only a small group of graduate students who were treated no differently from everyone else, as though they were already experienced scientists. So it was a daunting challenge for a young 21-year-old. On the other hand, it was the most stimulating and thought-provoking environment that one could possibly imagine. The cloning of recombinant DNA was just starting, as was the tentative identification of genes and proteins that might be causally involved in the development of cancers. I shared a bench with Dr. Ed Ziff, who had just developed an early approach to DNA sequencing, and he was unfailingly generous with his time and advice. Best of all, in the fine English tradition, everything stopped for tea in the morning and coffee in the afternoon, during which all the latest ideas were hotly debated and my views were solicited as though I should know what I was talking about.

So what did I get up to at the ICRF? At this point, let me remind you that biological information is carried by genes, in the form of DNA, but that typically each gene only exerts its effects on the cell when it specifies the production of a particular protein (Fig. 9). These proteins are much more complex molecules than DNA, and they organize essentially everything that goes on in the cell, in part through their ability to catalyze biochemical reactions. Almost all of the medical drugs that we have are either themselves proteins, or exert their effects by targeting proteins. Mutations that change the DNA of a particular gene can cause disease because they alter the properties of the corresponding protein. Proteins can also physically bind to one another, and thereby create a communication network that dictates how cells behave, and how they talk to their neighbours in the body (Fig. 10). I became fascinated by the question of how normal human cells respond to signals from their environment to form complex tissues such as the brain. How, I wondered, does this communication process go awry in diseases such as cancer, and could understanding this process lead to better anti-cancer drugs? How do new cellular functions arise in the course of evolution? The difficulty in the 1970s was how to find a simple way to explore these very complicated issues. Ideally, this meant finding a single protein that could alter the whole organization of the cell, with the notion that uncovering its functions might reveal something fundamental about how cells work.



Fig. 11

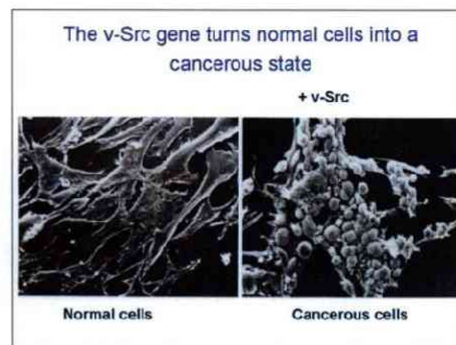


Fig. 12

この点に関し、英国王立癌研究基金において、スティーブン・マーティン博士（現カリフォルニア大学バークレー校教授）と出会えたことは、幸運でした（Fig. 11）。当時、マーティン博士は、ラウス肉腫ウイルスの研究をしていました。これは、ニワトリの腫瘍の原因となるレトロウイルスで、実験室で培養中の正常細胞を、すばやく癌細胞に変えてしまう能力を持っていました（Fig. 12）。1970年に発表された論文でマーティン博士は、このウイルスの発癌性が、Srcと呼ばれる、たった一つの遺伝子によって決まることを見事な実験により明らかにしました。その後、Src遺伝子とは、正常細胞の正常な遺伝子がウイルスに取り込まれることによって変化を起し、発癌性を持つようになったものであることを、マイケル・ビショップ教授とハロルド・バーマス教授の研究が明らかにしました（ビショップ教授とバーマス教授は、この研究により1989年ノーベル生理学・医学賞を受賞）。発癌遺伝子Srcにコードされているタンパク質こそ、私の研究目的にうってつけのツールとなるように思われました。というのも、このタンパク質一つで、細胞内のすべてを変化させてしまうからです。しかし、細胞の組織化及び癌化による組織の崩壊の新たな分子メカニズムを少しでも垣間見ることができるようになるまでには、まだ何年かを要することになります。

博士論文では、レトロウイルスが増殖していく仕組みの一部を解明しました。この点については、後にヒト免疫不全ウイルス(HIV)がレトロウイルスで、ヒトに重大な疾病を引き起こすことが知られてから、より実用的な意味で関心を集めるようになり



Fig. 13

In this regard, I was fortunate to encounter Dr. Steven Martin at the ICRF (Fig. 11). Steve worked on Rous sarcoma virus, a so-called retrovirus that causes tumours in chickens, and quickly turns normal cells cultured in a dish in the laboratory into a cancerous state (Fig. 12). In a stunning experiment published in 1970, he had shown that the cancer-causing activity of this virus was specified by a single gene, called Src, which Dr. Michael Bishop and Dr. Harold Varmus subsequently found to be an altered and abnormally active form of a normal cellular gene that had been captured by the virus. A protein such as that encoded by the Src cancer-causing gene seemed to be the perfect tool for my purposes, because it changes almost everything that happens in the cell. But it would be some years before I got the first glimpses of any new molecular principles that might underlie cellular organization, and its disruption in cancers.

During my Ph.D., I worked out some of the mechanisms by which retroviruses propagate themselves, which were later of more practical interest when it was realized that the HIV retrovirus causes human disease. But I did not make much progress in identifying the Src protein or how it might work at that time. However, I did have the great good fortune to marry my wonderful wife Maggie, and she has inspired me in life, and has supported my scientific endeavours for more than 30 years (Fig. 13). After getting my Ph.D., I went to the University of California at Berkeley, initially to work with Dr. Peter Duesberg, but I was rapidly reunited with Dr. Steven Martin, who in the meantime had moved to start a lab in

ました。しかし、Srcタンパク質の同定やその機能に関しては、大きな進展はありませんでした。その一方で、私は、マギーというすばらしい伴侶を得る幸運に恵まれました。彼女は30年以上にわたり、私の人生に活気をもたらし、科学への取り組みを支えてくれたのです (Fig. 13)。博士号を取得すると、私はカリフォルニア大学バークレー校に移りました。当初はピーター・デュズバーグ教授の下で仕事をしていましたが、間もなく、新しい研究室を立ち上げるためにバークレー校にきたマーティン博士と再会し、研究をともにするようになりました。こうして、発癌性のタンパク質について、より詳細な分析を開始したのです。カリフォルニアという土地柄は、うぶな英国の若者にとって、かなりの衝撃をもたらしました。それまで私は、カリフォルニア州と言っても、人々が米国風のアクセントで話すだけで、あとは英国と大差ないだろうと高をくくっていたのです。しかし、カリフォルニアの文化も田舎の風景も、活気にあふれて色彩豊かで、私が育った戦後の英国の田舎に漂っていた、どちらかというと陰鬱な雰囲気とは大きく異なっていました。生まれて初めて地震というものを経験し、大変驚きました。私にとって最も刺激的だったのは、サンフランシスコのベイエリアには、癌遺伝子についての研究を進める研究所がひしめいており、最先端の現場の中心にいる、という感覚を味わえたことでした。

私が新たな発癌性タンパク質の同定に邁進していた頃、ソーック研究所のトニー・ハンター博士は、Srcタンパク質がチロシンキナーゼであることを突き止めました。つまり、Srcタンパク質は、自ら、あるいは他のタンパク質分子のチロシン残基にリン酸基を付加する酵素だったのです。チロシンは20種あるアミノ酸の一種で、タンパク質は、これらのアミノ酸が様々な組み合わせで直鎖状に結合することによって作られています。リン酸基を付加するこのプロセスは、リン酸化反応と呼ばれ、外部からのシグナルに反応して、既存タンパク質の特性を短時間で変化させる主要な方法となっています (Fig. 14)。少し話が先回りしますが、インスリンなど、細胞の成長や代謝をコントロールするホルモンは、受容体タンパク質を通じて標的とする細胞に影響を及ぼします。受容体タンパク質は、ホルモンが影響を及ぼすべき標的細胞の表面から、まるでアンテナのように突き出て、近くを通過するホルモンをキャッチするのです (Fig. 15)。これらの受容体は、細胞の内側から外側にまで細胞外膜を貫通しており、細胞の内側の部分には、チロシンキナーゼ活性を有する領域があります。その領域は、Srcタンパク質と同様に、受容体自体あるいは細胞質中の標的タンパク質の

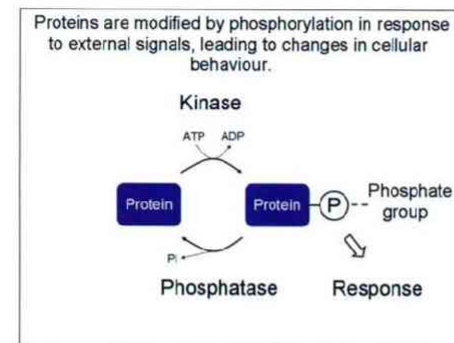


Fig. 14

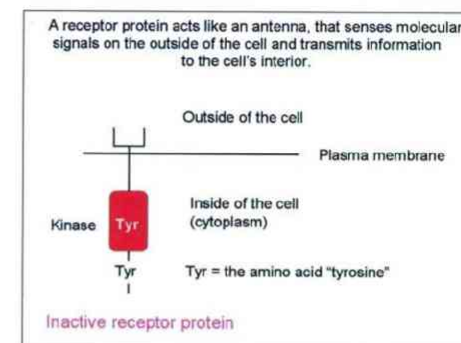


Fig. 15

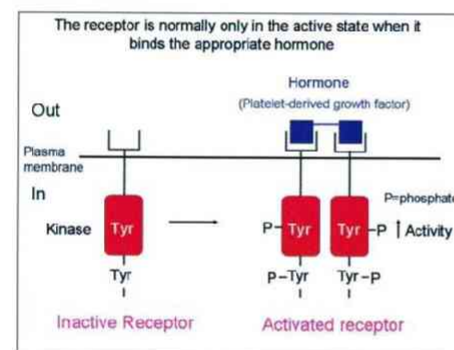


Fig. 16

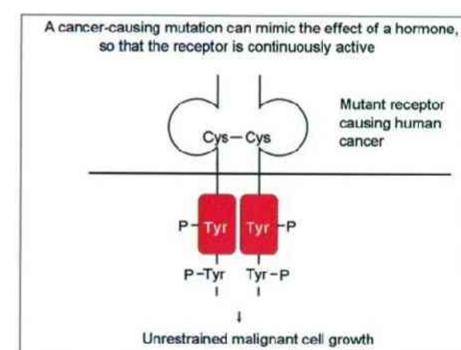


Fig. 17

Berkeley, and I began to analyze cancer-causing proteins in more detail. California, I must say, was something of a surprise to a naïve young Englishman, as I had imagined it would be rather like England, except that people would speak with American accents. I discovered that the Californian culture and countryside was much more vibrant and colourful than the rather gloomy post-war England in which I had grown up. My first earthquake also came as a great shock. Most exciting, the San Francisco Bay Area was full of laboratories working on cancer genes, and so I really felt as though I was at the centre of things.

While I was pursuing the identification of new cancer-causing proteins, Dr.

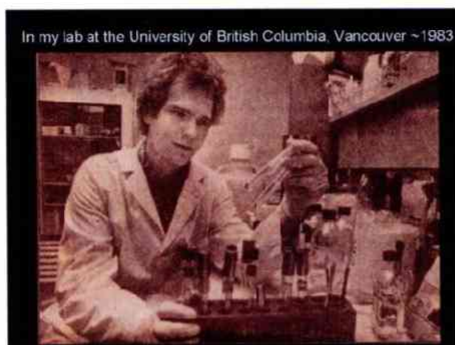


Fig. 18

チロシン残基にリン酸基を付加します。受容体タンパク質は、喩えて言えば、細胞の耳としての役割を果たしており、外部世界からのメッセージを受け取り、受け取った情報を細胞内部に伝え、適切な反応を呼び起こします。あわただしく点けたり消したりを繰り返している電灯のスイッチのように、受容体はホルモンが結合した時にだけ活性化され、シグナルが通過してしまうと、すぐに活性を失います (Fig. 16)。ところが、癌細胞においては、この働きに関連する遺伝子に変異が起こり、受容体タンパク質を常に活性化した状態に固定してしまうわけです。受容体は、常時点灯した状態となり、シグナルを伝達し続けます。その結果、細胞は、近くにホルモンが存在しないにもかかわらず、変異した受容体の働きにより、常に成長するように指令を受けているのだと勘違いしてしまいます (Fig. 17)。つまり、細胞は外からの声を聞き分けて、成長するか否かを判断しているのです。さて、ここで、私にとっての大きな課題は、成長を促すこれらの受容体タンパク質が発する情報と、変異した発癌性の受容体が発する情報とを、細胞がいかにして処理しているのかを解読することになりました。

私がこの点を追究するための研究を本格的に開始したのは、1980年に、微生物学科の助教授としてカナダのバンクーバーにあるブリティッシュ・コロンビア大学に移ってからです。ブリティッシュ・コロンビア大学のキャンパスは、のどかで美しい環境の中にあります。太平洋を見晴らす、この世の果てのような場所に、雪を頂く山々に縁取られてひっそりとたたずんでいます。残念なことに、私は忙しくてこうし

Tony Hunter at the Salk Institute found that the Src protein is a tyrosine kinase, meaning that it is an enzyme that adds a phosphate group to itself and other proteins on tyrosine, one of the 20 types of amino acids that are joined in various combinations into a linear chain to make a protein. This process of phosphate addition, or phosphorylation, is a prime means by which the properties of existing proteins are rapidly altered in response to external signals (Fig. 14). Let me jump forward in time, and tell you that the hormones that control cell growth and metabolism, such as insulin, exert their effects on target cells through receptor proteins, that project from the surface of the cell like antennae to capture the passing hormone (Fig. 15). These receptors traverse the outer membrane of the cell, and within the cell have a region that, like the Src protein, has a tyrosine kinase activity that transfers phosphate groups to tyrosines in the receptor itself, or on target proteins within the cytoplasm. Receptor proteins act, in effect, like the ears of the cell, to receive messages from the outside world, and to transmit the resulting information to the interior of the cell, and thereby to elicit an appropriate response. Like a light switch being rapidly turned on and off, the receptor is only active when the hormone binds, and is rapidly shut off when the signal passes (Fig. 16). In cancer cells, however, a mutation in the relevant gene can give rise to a receptor protein that is locked in the active configuration, and consequently transmits a continuous signal. The cell is therefore tricked by the mutant receptor into thinking it is being told to grow, even though there is no hormone nearby (Fig. 17). The cell, in effect, is hearing voices. The big issue, from my point of view, was to decipher how cells process the information emanating from these growth-inducing receptor proteins and their cancer-causing counterparts.

This was what I set out to explore when I moved in 1980 to the University of British Columbia in Vancouver, Canada, as an Assistant Professor in the Department of Microbiology. The campus of the University of British Columbia is in an idyllic setting; it seems to be perched on the edge of the world, looking out over the Pacific Ocean, and is rimmed with snow-capped mountains. Unfortunately I was too busy in the lab to spend much time looking at the view (Fig. 18). Before departing from Berkeley, I had started to work on another cancer-causing retrovirus that, serendipitously for this Prize, originated in Kyoto. This was the Fujinami sarcoma virus, isolated by Professor Akira Fujinami, who founded the Pathology Department of Kyoto University in 1900. We had discovered that the cancer-causing

た景観を眺めて過ごすような時間はあまりありませんでした (Fig. 18)。パークレーを立つ前から、私は、先述のものとはまた別の発癌性のレトロウイルスに関する研究を始めていました。このレトロウイルスは、偶然にもここ、京都で発見されたもので、1900年に京都大学の病理学教室を創設した藤浪鑑教授によって単離された藤浪肉腫ウイルスです。私たちは、藤浪肉腫ウイルスの発癌性タンパク質 (Fpsと呼ばれる) が、Srcタンパク質と同じく、チロシンキナーゼ活性を持つことを突き止めていました。同様の結果は、当時ニューヨークのロックフェラー大学の教授で、その後、大阪バイオサイエンス研究所の所長となり、現在同研究所の名誉所長である花房秀三郎博士によっても得られていました。花房博士ご本人と、花房博士が育てた数多くの優れた研究者たちによるレトロウイルスの癌遺伝子に関する研究には、大いに触発されたもので、実際のところ、私自身の研究の多くも深く影響を受けてきました。心より特段の敬意を表したいと思います。ブリティッシュ・コロンビア大学では、幸運にもマイケル・スミス教授と共同研究を行うことができました。スミス教授は、部位特異的突然変異誘発法と呼ばれる技術を開発していた真っ最中でした。彼は、その功績により、1993年にノーベル化学賞を受賞しています。スミス教授が開発したこの技術により、研究者は、遺伝子を望む通りに改変することができるようになりました。遺伝子を改変することで、タンパク質のアミノ酸配列を変更することができ、ひいては、このような変化がタンパク質の機能にどのような効果を与えるのかを試すことができるようになったのです。イメージ的には、既に書かれている文章を、ワードプロセッサを用いて変更することができるようになり、従って文章の意味する内容も変えることができるようになった、というのと似ています。今日では、高校生でも部位特異的突然変異誘発実験を行うことができますが、当時、私たちだけが、この強力な手法を細胞シグナル伝達の研究に適用できる立場にあったのです。つまり私は、運良く、ちょうど良いタイミングでちょうど良い場所に居合わせたことから、この新たな技術を用いて、藤浪肉腫ウイルスのFpsタンパク質が、どのようにして細胞のシグナル伝達経路に作用を及ぼしているのかを調べることができたのです。

私の研究室に在籍していたアイヴァン・サドウスキー (現ブリティッシュ・コロンビア大学教授)、ジェイムス・ストーン、ジェラルディン・ワインマスター (現カリフォルニア大学ロサンゼルス校教授) の3人は、Srcと同様に細胞内に存在するFpsタンパク質には3つの異なる領域 (ドメイン) があり、これらの3つのドメインはすべ

protein of the Fujinami sarcoma virus (termed Fps) is an active tyrosine kinase, like the Src protein, and a similar observation had been made by Dr. Hidesaburo Hanafusa, then at the Rockefeller University in New York, and more recently the Director, and now Director Emeritus, of the Osaka Bioscience Institute. Indeed, I would like to pay particular tribute to Dr. Hanafusa and his many illustrious trainees for their inspiring work on retroviral cancer genes, which has profoundly influenced much of my own research. At the University of British Columbia I had a stroke of good fortune to collaborate with Dr. Michael Smith, who was just inventing a technology called site-directed mutagenesis, for which he won the Nobel Prize in Chemistry in 1993. This technique allows a scientist to make any desired change to a gene, and thus to the sequence of amino acids in a protein, and to test the effects of these alterations on the protein's function. Conceptually, this is rather like using a word processor to change the text of a written document, and thus the possible meaning of a sentence. Today, any high school student could do such a site-directed mutagenesis experiment, but at the time we were in a unique position to apply this powerful approach to the problem of cell signaling. So, by good luck I was in the right place at the right time to use this emerging technology to ask how Professor Fujinami's Fps protein might plug into the cell's communication pathways.

Dr. Ivan Sadowski, Dr. James Stone and Dr. Geraldine Weinmaster in my lab found that the Fps protein, which like Src is entirely confined to the inside of the cell, has three different regions, or domains, all of which are important for its biological cancer-causing activities (Fig. 19). A domain is a fragment of a larger protein that retains its biochemical properties even when it is made in isolation. Our work has indicated that a typical protein has a modular construction, resembling a child's building toy, made out of several blocks, where each block represents a domain. The tyrosine kinase region shared between Src, Fps and receptor proteins is one such domain. In Fps we found that this is preceded by a distinct domain, which interacts both with the adjacent kinase domain and with other cellular proteins, and thereby serves as a critical bridge to guide the Fps protein to its intended targets, which it phosphorylates, and thereby converts normal cells to a cancerous state. By looking at the sequence (or order) of amino acids in this new region of Fps, I realized that it was very similar to a corresponding region of my old friend the Src protein, as well as a related protein involved in human cancers called Abl,

て、その生物活性において重要な働きを持っていることを発見しました (Fig. 19)。ドメインとは、大きなタンパク質の断片ですが、ドメインだけを分離しても、その生化学的性質は保持されます。私たちのこれまでの研究から、標準的なタンパク質はモジュール構造を有していることが示唆されています。子どもが遊ぶ積み木と似て、タンパク質はいくつかのブロックから構成されているのですが、各ブロックがドメインに相当します。Src、Fps、受容体タンパク質のいずれもが有しているチロシンキナーゼ領域も、そういったドメインの一つです。Fpsに関して私たちが発見したのは、チロシンキナーゼ・ドメインの前には別のドメインがあり、そのドメインが、隣接するキナーゼ・ドメインと他細胞内のタンパク質の両方と相互作用することによって、Fpsタンパク質を標的タンパク質へと導く橋渡しとして重要な役割を果たしているということです。その結果、標的タンパク質はリン酸化され、正常細胞は癌性細胞へと変化します。Fpsにおいて新たに発見したこのドメインのアミノ酸配列をよく見たところ、その配列は、かつてさんざん研究したSrcタンパク質が対応するドメインと極めて似ているばかりでなく、ヒトの癌に関与しているAblと呼ばれるタンパク質の対応領域にも似ていることに気づきました。そこで、この領域をSrc Homology 2 (SH2) ドメインと名づけました (Fig. 20)。もしあの時、この領域がいかに重要かということに気づいていれば、もう少し印象的な名前を考えたことでしょう。余談ですが、その後22年にわたって研究を続けた結果、ヒトのFpsタンパク質におけるSH2ドメインと、これに隣接するキナーゼ・ドメインの立体構造をようやく解明することができました。その成果を2カ月前に発表したところです。SH2ドメインが実際にはどのように見えるのかを、初めて原子レベルで詳細に示すことができました。そしてこの構造は、幸運なことに、私たちが1980年代に提唱した、SH2ドメインの働きに関する仮説を裏づけています (この仮説の真偽については、発表後の20年間、少々気を揉んでまいりましたので、やっと胸をなでおろしているところです) (Fig. 21)。

1985年、私は、マウントサイナイ病院サミュエル・ルネンフェルド研究所の創設メンバーの一人として、バンクーバーからトロントに移りました。トロント大学と連携している同病院では、ルー・シミノヴィッチ博士、アラン・バーンスタイン博士、ジャネット・ロサント博士、アレックス・ジョイナー博士といったすばらしい同僚研究者たちに出会うことができました (Fig. 22)。彼らの生物学的興味は、私自身が抱いてきた興味と関連していましたが、むしろ遺伝学、胚発生、幹細胞といった分野の

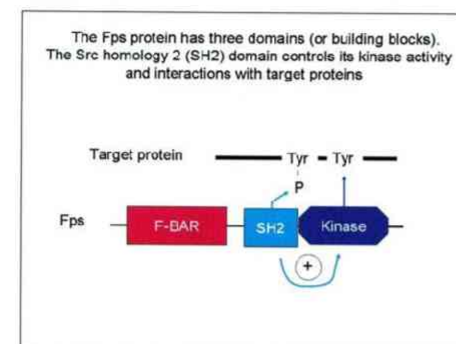


Fig. 19

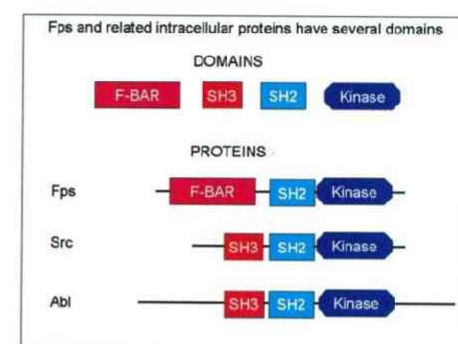


Fig. 20

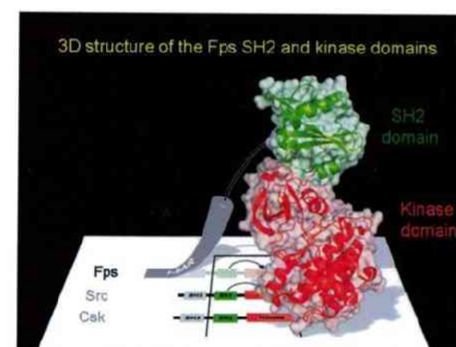


Fig. 21

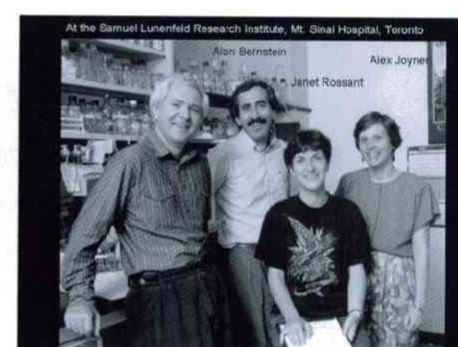


Fig. 22

and so I called it the Src Homology 2 domain (or SH2 domain for short) (Fig. 20). Had I known how important it was to be, I would have tried to think of a more memorable name. As an aside, after trying for 22 years, we finally got the three-dimensional structure of the linked SH2 and kinase domains of the human Fps protein, which we just published two months ago; this shows in atomic detail how this very first SH2 domain actually looks, and fortunately confirms the hypotheses we made in the 1980s about how it works (about which I had been slightly nervous for the ensuing two decades) (Fig. 21).

In 1985 I moved from Vancouver to Toronto, as one of the founding members of the Samuel Lunenfeld Research Institute of Mt. Sinai Hospital, affiliated with the University of Toronto, where I found a remarkable group of colleagues, including

方により重点を置いていました。最も革新的な研究というものは、互いにはっきりと異なる視点を持った科学者同士のコラボレーションから生まれることが多いに思います。ルネンフェルド研究所でもそうでした。とりわけ、私が研究してきたシグナル伝達タンパク質が、実は、同僚たちが興味を持っていた胚発生や血管形成などのプロセスもコントロールしている、ということが次第に分かってきてからは、革新的な進展がもたらされたのです。

こうして、SH2ドメインが有する意義について、より深く掘り下げることができるよう環境が整いました。その中で、活性化した細胞表面の受容体から生化学的情報を細胞内部へ伝達する様々なタンパク質群にも、SH2ドメインが存在していることが明らかになり、問題を解く重要な手がかりになりました。決定的な瞬間は、1989年に訪れました。私の研究室のマイケル・モラン博士（現トロント大学教授）が、様々なシグナル伝達タンパク質から単離されたSH2ドメインは、すべて成長促進シグナルを受け取る受容体と選択的に結合することを明らかにしたのです。ただし、SH2ドメインが受容体に結合するのは、受容体が活性化した状態の時のみ、言い換えれば、受容体自体のチロシン残基がリン酸化している場合だけだったのです。この結果の報告を受けて、私は、心が躍りました。というのも、モラン博士の実験結果は、ヒト細胞の表面にある受容体タンパク質がシグナルをどのように伝達するのか、その共通のメカニズムを直接示唆していたからです。これらの実験から、私たちは、以下のような説を提唱しました。ホルモンを受容もしくは発癌性突然変異によって活性化した受容体は二量体を形成し、その結果、互いにチロシン残基をリン酸化し合う。この反応がシグナルとなって、細胞内タンパク質のSH2ドメインが受容体と物理的に結合する。すると、結合したSH2ドメインを持つタンパク質が標的タンパク質にシグナルを発し、細胞に変化を引き起こす、という仕組みです（Fig. 23）。活性化した受容体は、SH2ドメインを持つタンパク質を引き寄せる磁石のようなものだと考えればよいでしょう。つまり、タンパク質にリン酸基が付加されると、それが対象を選びながらくっつける糊のような役割を果たし、特定のタンパク質同士が互にくっつき合うのです。

こうした単純なことがきっかけで、細胞組織化の原理が明らかになってきたわけです。まさに、生物学を志す学生であった若き日に知りたいと願った類の原理でした。

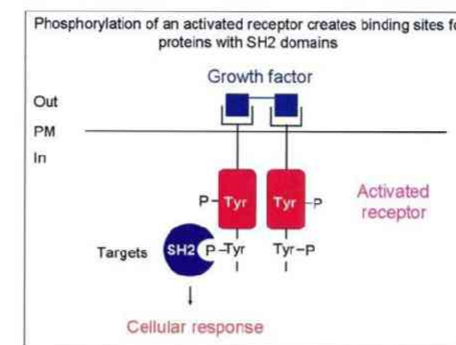


Fig. 23

Dr. Lou Siminovitch, Dr. Alan Bernstein, Dr. Janet Rossant and Dr. Alex Joyner (Fig. 22). Their biological interests were related to mine, but they were more focused on areas such as genetics, embryonic development and stem cells. The most innovative research often seems to come from collaborations between scientists with distinct ways of looking at things, and so it was at the Lunenfeld. This was especially true as we started to realize that the signaling proteins I was working on also control processes such as embryonic development and formation of the blood system, in which my colleagues were interested.

I was now able to pursue the deeper significance of the SH2 domain. An important clue emerged from the realization that the SH2 domain is also present in an otherwise diverse group of proteins that transmit biochemical information from activated receptors at the cell surface to the cell's interior. A key moment for me came in 1989, when Dr. Michael Moran in my lab took the isolated SH2 domains from a number of different signaling proteins, and found that they all bound selectively to growth-inducing receptors, but only when the receptors were in the active state, in which case the receptors are themselves phosphorylated on tyrosine. On seeing these results I felt positively light-headed, as they immediately suggested a general mechanism by which receptor proteins at the surface of human cells transmit their signals. Based on such experiments, we proposed the following scheme—Receptors activated by their appropriate hormones, or by cancer-causing mutations, are clustered together and consequently phosphorylate one another on

ヒトのタンパク質は、一般に2、3個のブロック、つまりドメインを持っていますが、そのドメインは、合計すると数百もの様々な種類があります。これらのドメインが、様々な異なる組み合わせで結びつくことによって、異なる種類のタンパク質を作り出します。また、このような組み合わせがもたらす効果によって、タンパク質は、多様で複雑な生物学的機能を実現しているのです。シグナル伝達という観点から見ると、タンパク質のドメインは、文章を構成する単語のようなものと考えられます。単語はそれぞれに異なる意味を担っていると同時に、文章の中の並び順に応じてその意味は変化します。SH2ドメインと同様に、多くの種類のドメインは、細胞内の他のタンパク質上の特定部位に結合することによって、その役目を果たします。ジグソーパズルのピースの凸凹を考えていただければ分かるように、タンパク質のピースも、自分とマッチする特定の形をした相手とだけ結合します。ドメインを基礎として相互作用するタンパク質のネットワークの働きが、正常細胞の性状をコントロールし、外部からのシグナルに対する迅速な反応を可能にしているのです。つまり、このネットワークこそが、細胞を組織化する原理を構築しているのです。ネットワークが変異受容体によって侵害されると、癌が生じます。実際のところ、ヒトの癌の中には、正常なヒトタンパク質には決して見られないような組み合わせでドメインが人為的に結合された、変異タンパク質によって引き起こされる癌もあります。本来ならあり得ない組み合わせが、ネットワークのシグナル伝達を狂わせるのです (Figs. 24, 25)。また、このネットワークが、病原性のウイルスや細菌にハイジャックされることもあります。ウイルスや細菌は、細胞を騙して、自分たちに都合の良いように振る舞わせるのです。

細胞組織化を最も顕著に示している例は、私たちがアダプターと呼んでいるタンパク質ではないかと思います。アダプターは、一般に、他のタンパク質と結合するドメインのみで構成されています。一方で活性化した受容体と結合しつつ、他方では細胞質の標的タンパク質と結合することによって、互いに密接に結びついたタンパク質のグループを形成します。このように、しかるべきタイミングでしかるべきタンパク質同士を結びつけることによって、細胞内の分子的情報の流れを指令するのです (Fig. 26)。私は、こうした機構の持つ利点が、私たち人間のような、複雑な動物への進化を促してきたのではないかと考えています。もっと分かりやすく言うと、人間の言語が、新たな単語を生み出すことによって、ますます洗練されてきたのと同様に、細胞

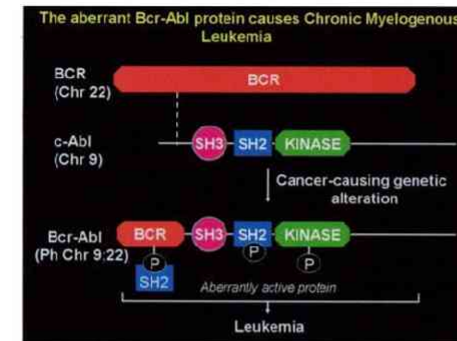


Fig. 24

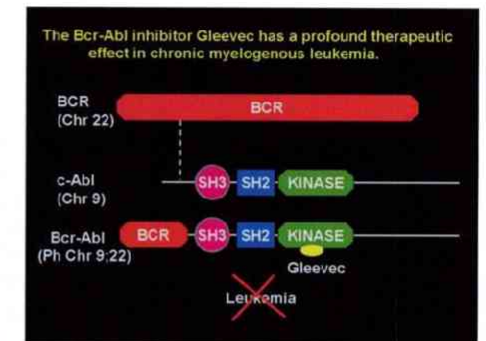


Fig. 25

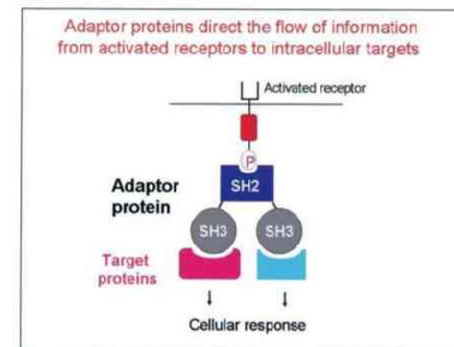


Fig. 26

tyrosine. This acts as a signal, so that the receptors physically bind the SH2 domains of proteins within the cell, which then signal to their targets to elicit a change in cellular behaviour (Fig. 23). One can think of the activated receptor as a magnet for proteins with SH2 domains. The addition of phosphate groups to proteins was thereby revealed as a kind of selective molecular glue that makes particular proteins stick to one another.

From these simple beginnings has emerged a principle of cellular organization, of the sort that I wondered about as a student. Human proteins are typically composed of a few domains or building blocks, of which there are several hundred

のシグナル伝達においても、新たな機能を持ったドメインの出現や、これまでにない新たな組み合わせが生じてきたことから、細胞が新しいシグナル伝達の経路を獲得していったと考えられます。フランソワ・ジャコブ博士（1965年ノーベル生理学・医学賞受賞者）はかつて、「進化とは、つぎはぎ細工だ」と言いました。つまり、生物の世界では、全く新しいもの、新規なものが登場することは稀で、むしろ既存の分子を新たに活用できるような利用法を見出すことによって細胞は進化する、ということを意味しています。既にあるものを寄せ集めて利用するという、この「つぎはぎ細工」理論は、既存ドメインを新たな組み合わせで編成することによって、新規のタンパク質が誕生する、という現象にまさに当てはまるのです。

注目すべきことに、細胞のシグナル伝達やシグナル伝達経路を狂わせる疾病について掘り下げ、これまで数十年にわたり培われてきた基礎科学が、新たな標的療法を生み出し始めています。こうした標的療法の開発により、癌治療は向上しており、将来的にはさらに多くの人間の疾病に適用できるようになるでしょう。まだ始まったばかりですが、私は、こうした進歩は、人々が創造性の赴くままに自由に探求を行ってきた結果であり、人間の自由な創造性を尊重することの重要性を示すものであると信じています。ある珍しいニワトリのウイルスに関する研究が、やがてヒト細胞の組織化の原理について新たな考え方を生み出すに至り、さらにそこから、人類にとって最大の強敵の一つである癌を治療する薬が誕生するなどとは、当初は想像もつかないことでした。各国政府は、資金を拠出している研究が直ちに成果をあげることをますます求めるようになっています。しかし、基礎科学を長期投資と見なして気長に待つことができれば、将来的に、全く思いがけない配当を人類にもたらすかもしれません。基礎科学にはそれだけの価値があるのです。実際に、私たちが疾病や気候変動、社会の激変と戦っていく中で直面する数々の問題を克服していくためには、自然科学や人文科学の基礎研究から生まれる、思いがけない全く新しいアイデアが不可欠になるだろうと私は考えています。私個人の胸の内では、いつの日か人類を悩ませる疾病がごとく駆逐され、この世に生を受けるすべての子どもたちが、天寿を全うできることが約束される世界が到来することを思い描いています。今日のような厳しい時代にあって、あまりにも楽観的に過ぎるように思えるかもしれません。しかし私は、人類には、私の夢を現実のものとするだけの才知と、他を利する心、そして情熱があると信じています。昨日の謝辞でも述べましたように、我々人類は、若く創造性に富ん

different types in total. These domains are linked in different combinations in distinct proteins, and it is this combinatorial effect that endows proteins with their varied and complex biological functions. In the context of communication, protein domains can be viewed as words in a sentence, that give different meanings depending on their identity and the order in which they are assembled. Like the SH2 domain, many different types of domains primarily act by binding to particular sites on other proteins within the cell. One can view them as the bumps and holes on the pieces of a jigsaw puzzle, that allow the protein pieces to fit together in a unique way. This domain-based network of interacting proteins provides an organizing principle that controls the properties of normal cells and allows them to rapidly respond to external signals. This network is usurped by mutant receptors to elicit a cancerous state. Indeed, some human cancers are driven by mutant proteins in which domains are artificially joined together in combinations never seen in normal proteins, causing a mis-wiring of signals (Figs. 24 and 25). This network of signaling proteins is also hijacked by pathogenic viruses and bacteria, which trick the cell into behaving to the advantage of the microorganism.

Perhaps the purest example of this phenomenon involves proteins that we have called adapters. Typically, these are composed exclusively of domains that bind other proteins. By simultaneously engaging an activated receptor on the one hand, and cytoplasmic target proteins on the other, they form an intimate grouping in which the right proteins are brought together at the right time to direct the flow of molecular information within the cell (Fig. 26). An advantage of this set-up, I believe, is to have facilitated the evolution of complex animals, such as ourselves. Rather as human languages have become more sophisticated through the creation of new words, so the emergence of protein domains with new functions, and the joining of domains in new combinations, has provided cells with new lines of communication. Dr. Francois Jacob said that “evolution is a tinkerer,” meaning that it is rare in biology that something completely novel appears, but rather that cells evolve by finding new uses for old molecules. This principle of tinkering is evident in the emergence of novel proteins by the reorganization of domains into new combinations.

Remarkably, the basic science that has been pursued over several decades into the nature of cell communication, and the mis-wiring of signaling pathways

だ生き物であります。

私の楽観論は、医療知識や技術は一見大いに進歩したように思えるものの、ある部分において、人類は依然無知であるという認識に根ざしていると言えます。ヒトゲノムの全塩基配列が決定されたことによって、人類は生命を読み解く「本」を手にしたと主張されてきましたが、その本をどのように読んだら良いかという点については、まだ大まかに理解したに過ぎません。お話ししてきましたように、タンパク質のドメインに関する私たちの研究は、この「本」に記述された個々の単語の意味について、いくつかの知見を提供してきました。しかし、この分野に関しても、その他の分野、例えば脳や人間の行動についても、理解の端緒についたばかりです。これは、私たちの将来にとって良いことだと思います。この先も、まだまだ驚くべき発見に満ちていることが約束されているようなものだからです。臨床医で科学者のルイス・トマスは、結核について語った折に、新しい科学的アイデアを生み出し、長年信じられてきた迷信を覆すにはどれほどの努力を要することかと指摘した上で、「結核菌に関する長年の辛抱強い研究が行われていなかったならば、私たちは今でも、夜気に当たったせいで結核にかかると思っていて、日光によって結核を治療しようとしていたであろう」と述べています。この点を踏まえて考えると、ここ数十年の分子生物学の進展によって、遺伝子やタンパク質といった最も基礎的なレベルで、すべての生物は深くかつ密接に互いに結びついていることが明らかになってきました。長い目で見れば、こうした新たな理解と今後の研究によって、医学やバイオテクノロジーにおいて新たな分野が開花だけでなく、自然界と私たちの関係、また、私たち人間同士の関係にも必然的に変化がもたらされるだろうと思います。生物学の面白さや興奮は、始まったばかりです。我々人類が何処から来たのか、そして地球とともに生きる他の生物種の驚くべき多様性と我々とはどのように関連しているのかを知ることはとても素晴らしい、と私は信じています。

私は、心の底から夢中になれると同時に、重要な意義があると自ら信じている仕事を天職として生涯追求できたのは、光栄であるとともに、大変運の良いことだと感じています。この点について、劇作家のジョージ・バーナード・ショウは、「自分自身が重大な意義があると認識する目的のために役立つこと、これぞ人生の真の喜び」と書いています。私が達成した業績のどれ一つを取っても、一個人の力だけで成し得た

in disease, is starting to yield new-targeted therapies that are changing the way that we treat cancers for the better, and will be applicable to many human ailments. Although these are early days, I believe that this progress underscores the importance of giving free rein to human inventiveness. It would have been hard to predict that work on a curious chicken virus would have ultimately led to new ways of thinking about how human cells are organized, and to new drugs to treat one of mankind's most persistent enemies. Governments increasingly want to see immediate returns on the research that they support, but it is worth viewing basic science as a long-term investment that will yield completely unexpected dividends for humanity in the future. Indeed, I think that new and unpredictable ideas flowing from fundamental research in the sciences and humanities will be essential for us to transcend the problems we face in combating disease, climate change and social upheaval. I personally envisage a world in which the diseases that afflict mankind are fully brought to bay, so that every child born into the world has the promise of a full and natural life span. At this challenging time in history, this may seem overly optimistic, but I believe that humankind has the genius, the altruism and the passion to make this a reality. As I said in my acceptance speech yesterday, we are a young and inventive species.

In part, my optimism stems from the view that, despite our seeming sophistication about medical matters, we are still profoundly ignorant. It has been argued that sequencing of the human genome has given us the book of life, but we still have only a cursory understanding of how this book is read. As I have indicated, our work on protein domains has given some insights into the meanings of the individual words of the book, but in this and many other areas, such as our understanding of the brain and human behaviour, we are only at the beginning. I think this is good news, as the future is sure to be full of surprises. The clinician-scientist Dr. Lewis Thomas pointed to the effort it takes to bring a new scientific idea into existence, and to overturn longstanding myths, when talking about tuberculosis—he remarked that “Without the long painstaking work on the tubercle bacillus, we would still be thinking that tuberculosis was due to night air and we would still be trying to cure it by sunlight.” With this in mind, the recent decades of molecular biology have revealed the deep and close interconnection of all living things at the most fundamental level of their genes and proteins. In the long run, this new understanding, and the work yet to come, must inevitably alter

ものはありません。先に述べたように、私は、すばらしく才能あふれる恩師たちに恵まれ、鼓舞されてきました。また、シグナル伝達を専門とする世界中の研究者たちの輪にも助けられてきました。こうした研究者たちが、この分野をとりわけ楽しく実り多いものにしてきたのです。加えて、優れた学生や博士研究員たちの献身と洞察と努力がなければ、私は何一つ成し得なかったことでしょう。彼らの多くは今や、世界中の様々な国で、それぞれに独立し、優れた科学者として成功しています。最後に、妻マギーの愛情と支え、そして、二人の誇りであるニック、キャサリン、ジェレミーという3人の子どもたちに、感謝を捧げたいと思います (Fig. 27)。子どもたちは、私が尊大にならないよう、常に見張りの役目を担ってくれています。ですから、この京都賞ウィーク期間中の壮大で感動的な数々のイベント終了後は、身に余る光栄に浴してしまった私のために、子どもたちはいつも以上に忙しくなることでしょう。



Fig. 27

our relationship to the natural world, and to one another, in addition to opening up entirely new areas in medicine and biotechnology. The fun and excitement in biology is just starting. I believe that nothing is more important to us human beings than to know where we came from, and how we relate to the vast diversity of other species with which we share the planet.

It has been a privilege and a great good fortune to pursue a vocation that is both fascinating and, I believe, important. On this matter, the playwright George Bernard Shaw wrote "This is the true joy of life, the being used for a purpose recognized by yourself as a mighty one." None of the progress that I have made has been achieved solely as an individual. As I have mentioned, I was trained by brilliant and inspiring mentors, and I have had the benefit of a collegial group of scientists around the world, who have made the field of cell signaling exceptionally enjoyable and productive. I could have done nothing without the dedication, insights and hard work of outstanding students and postdoctoral fellows, many of whom are now highly successful independent scientists in their own right. Most important, I thank my wife Maggie for her love and support, and our three children Nick, Catherine and Jeremy, of whom we are very proud (Fig. 27). My children have the job of keeping me humble, and they will have to work overtime after the magnificent and overwhelming events of the Kyoto Prize week.

稲盛財団 2008——第24回京都賞と助成金

発行 2009年7月1日

制作 財団法人 稲盛財団

〒600-8411 京都市下京区烏丸通四条下ル水銀屋町620番地

Phone: 075-353-7272 Fax: 075-353-7270

E-mail admin@inamori-for.jp URL <http://www.inamori-for.jp/>

ISBN4-900663-24-7 C0000