

半生をふり返って

アルフレッド・ジョージ・クヌッドソン Jr.

私は大変恵まれた人間で、人生の大半を自分の好きなことをして過ごしてまいりました。3人の娘も立派に育ち、今ではそれぞれ自分の選んだ道をしっかりと歩んでくれています。また、私はパートナーにも恵まれ、妻とは癌をはじめとする医学のみならず、人間の創作活動全般に関する知識や考え方などを共有しています。今回、京都賞を授かることになったわけですが、すでに人並み以上の幸せを味わった八十路の人間にとって、今回の受賞は全く予想もしなかったご褒美のようなものであります。京都賞はその賞としての格の高さはもとより、人類の知的営み、知恵、理想主義の重要性を訴える財団によって授与されるという事実により、受賞者にとって一層価値のあるものとなっています。

私を含めて遺伝学の研究に携わる者は、個々の人間の属性や行動は遺伝的に決定されていると教わり、また私たち自身もそう教えています。具体的な例を申し上げますと、身長や知力、運動能力、食べ物の好みなどは、おおよそ遺伝によって決定されています。こうした考え方は、医学の世界でも広く浸透しています。一部の花粉や食物が喘息やアトピーなどのアレルギーの原因であることは一般にもよく知られていますが、同時に、アレルギーには家族内発症がみられることも広く知られています。しかし、これに対して人々は矛盾を感じていません。私たちは遺伝か環境のいずれか一つということではなく、両方が重要であることを知っているのです。次にもう少し深刻な病気について考えてみましょう。ごく稀に子供に発症し、白内障と精神遅滞・身体の発育遅滞を伴うガラクトース血症という病気があります。患者はガラクトースを普通に代謝することができないのですが、幸運なことにこの物質はほとんどがミルクから摂取されるのです。早期に診断を下すことができれば、子供たちはミルクに代わるものを摂取することによって発病を避けることができます。この病気は、遺伝学者の仮説通りの比率で兄弟姉妹にも存在するので遺伝性であることが分かっていますが、ミルクを飲まなければ発病することはありません。一方、健常児がどれだけたくさんミルクを飲んで、ガラクトース血症にはなりません。つまり、この病気は遺伝因子と環境因子の双方を必要とするのです。

私の専門である小児科学の世界では、通常、遺伝と環境の両因子に注意を払い、

アレルギーに対する感受性を抑えたり、関係する環境因子を排除するなどの処置を講じています。やはり「できることなら予防を」というのが最善のアプローチなのです。特に小児科医にはこうした考え方が顕著で、ポリオやはしかといった感染症の対策として予防接種を行い、ペラグラ、壊血病、くる病などの予防にビタミンを処方しています。これらは、医療の分野において、知識と行動力が予防に役立っているという最も分かりやすい例ではないでしょうか。そして、その研究をライフワークとしてきた私を含め、誰もがこれらの成功事例に癌という病気を加えたいと願っているのです。

かく言う私ですが、どうして医学を志すようになったのかは自分でも分かりません。少なくとも子供の頃に臨床医や研究医になりたいなどと考えたことはありませんでしたが、ふり返って考えると、やはり自分が置かれていた環境、そして自分の遺伝子にも導かれてきたのだと思います。

私が少年時代の大半を過ごしたのは、カリフォルニア州ロサンゼルス郡のグレンデールという、山麓の丘陵地帯にある町でした。隣町のパサデナに比べると何もない退屈な町でしたが、学校教育という面では進んでいました。気候的には1年を通じて穏やかで、夏には雨も降らず、日米両国民に愛されている野球などの野外活動にはうってつけの場所でした。

私の遺伝子は、両親やその先祖を介してヨーロッパからやって来ました。母はカリフォルニア生まれですが、その母はイギリス系で、駅馬車が主な交通手段だった時代に、ゴールドラッシュで沸き返る北カリフォルニアで生を受けました。母方の父は、有名なジャガイモ飢饉で新大陸に流れてきたアイルランド系移民で、鉄道会社に勤務していました。私が10歳になった時、母は事務所の経理係としてフルタイムで働き始めました。母とは同じ本、特にディケンズ、ユーゴー、スタインベックの作品を読んではお互いの感想を述べ合ったものでした。彼らの作品の根底に流れる「薄幸」というテーマが、今でも深く印象に残っています。母方の祖母を除く祖父母は私が6歳になるまでに亡くなってしまったのですが、その祖母には、熱心に絵を描くようにと勧められたことを覚えています。

私の父は北欧系アメリカ人で、サウス・ダコタ州で生まれました。父は家族と一緒にミネソタ州の田舎から都会の南カリフォルニアに引っ越したのですが、その後、14歳で働きに出ることになりました。父は母同様、生まれつき数字に強く、学校に行ったわけでもないのに、ずっと会計士をしていました。父とはデュマの『三銃士』など、活劇ものの本をよく読みました。また、6歳から10歳にかけて、よく野球を見に連れて行ってもらい、そのことは良い思い出になっています。あのベーブ・ルースがホームランを打った

オープン戦も見ました。当時のアメリカ青年の多くがそうだったように、父も1920年代から1930年代の車をいじるのが好きでした。残念なことに、父は人種的偏見のある人で、それが原因で私との間には溝ができてしまいました。

私にはドリスという5歳年下の妹がいました。彼女は音楽の才能に恵まれ、私も一度、大学のピアノ・リサイタルで彼女がバッハ、ベートーベン、ショパン、ブラームス、ドビュッシーなどの曲を弾くのを聴いて感嘆したことを覚えています。私の3人の娘も彼女にはよくなついていました。私とドリスはお互いに足りないところを補い合うような関係で、何かで張り合ったりすることはありませんでしたが、彼女と彼女が3歳の頃からピアノを習っていた叔母の影響もあって、人類が生み出した最高の創造物の一つであるクラシック音楽を私も聴くようになり、その趣味は現在でも続いています。妹が62歳の時に癌で亡くなったのは大変悲しい出来事でしたが、幸いにも、癌と診断されるまでの10年間、たくさんの素晴らしい思い出を作ることができました。妹の他にも、私は、母、3人の叔母、そして祖父母の3人までを癌で失っており、彼らに対する想いが私を癌の遺伝学に導き、またその情熱を支えているのだらうと思います。

私の十代は、大恐慌の影響抜きには語れません。1932年、父は職を失い、まもなくして買ったばかりの家が差し押さえられました。母がフルタイムで働きに出るようになる一方、父は単純労働に時折従事していました。落胆し、苛立つ両親の姿を見るのは心が痛みましたが、当時の私たちの生活は、世間の多くの人々と比べて、そう変わりはありませんでした。借家とはいえ住むところがあり、食べるものに困ることもありませんでした。妹と私は、おのずと物質的な面では高望みをしないようになりました。ちょうどこの頃、知らない人がうちに食べ物を乞いに来たことがありました。母は喜んで彼らに施しを与えていましたが、自分たちよりも厳しい状況に置かれている人々がいるということを知ることによって、自分が置かれている状況はまだましなのだと思うようになりました。こうしたこともあり、両親の私に対する教育方針は明確でした。彼らは口をすっぱくして「私たちと同じ轍を踏まないよう、教養を身に付けなさい」と私に言い聞かせました。幸い、私は勉強ができたのですが、両親をがっかりさせてはいけないというプレッシャーが常に肩にのしかかっていました。この時代の経験から、私は、「勉学に励み、教養を身に付け、大事に集中し、恵まれない人々を思いやる心を忘れない」という大切な教訓を学びました。

学生の頃、私は恩師には恵まれたのですが、そのことに気付いたのは後になってからでした。中には、「頑張った生徒には宝物を見せてあげよう」といった感じの、まるで宝物の番人のような方もいらっしゃいました。そのような先生の一人はユークリッド幾何

学の論理を完璧に説明され、私は知的好奇心を満たす喜びを学びました。私が自然科学に関心を抱くようになったのは、割と大きくなってからで、素晴らしい化学、物理の先生に出会ったのがきっかけでした。彼らの指導を受けた私は、学生生活で最も大切なステップである大学進学のを迎え、1940年にカリフォルニア工科大学、通称カルテックへと無事進むことができたのです。カルテックのような素晴らしい学び舎を得たことはそれ自体、非常に幸運なことでしたが、私の場合、自宅から車で15分という近さも魅力でした。こうした過程で私が得た教訓は、「自分に与えられた『良きもの』は最大限に活用すること」。これを遺伝学者風に言うと、「人生は遺伝子と環境の相互作用なり」となります。

カルテックでは、遺伝学者として最初にノーベル賞を受賞されたトーマス・ハント・モーガン先生が学部長を務めておられた生物学科で、これまた著名なアルフレッド・スタートバント先生に師事して遺伝学を学んだのですが、これこそが生物学の核を成す学問であり、私に最も魅力的な分野であると分かるまでにそう時間はかかりませんでした。もう一つ私が強く惹かれたのが、遺伝子内の暗号化された発達プランを解き明かしていくという発生学でした。しかし、科学の一分野として発生学は遺伝学に遅れをとっており、この2つを結びつけるという作業には困難と同時にチャンスが埋もれていることは明らかでした。

ところで、1940年当時、最も顕著な環境因子と言え、世界のここそこで燃え上がっていた戦火であり、ヨーロッパとの歴史的な繋がりを考えると、アメリカが対ヒトラーの闘いに巻き込まれ、当時18歳だった私の世代の若者がその波に呑まれてしまうのも時間の問題でした。翌年いよいよ戦争が私たちにとって現実のものとなりましたが、私はアメリカ海軍から技術もしくは医療担当の下士官になるための準備として、学業を続けることを許されました。学費が高いこともあり、私はそれまで医学校への進学など全く考えていなかったのですが、政府により学費が援助されることになったのです。「災い転じて福となす」とはまさにこのことで、私はこのチャンスを利用することにしました。ウィンストン・チャーチル卿は「悲観主義者はすべての好機の中に困難を見いだすが、楽観主義者はすべての困難の中に好機を見いだす」と言ったと伝えられていますが、私たちには後者の選択肢しか与えられていなかったのです。

私にその「好機」が訪れたのは、ニューヨークのコロンビア大学医学部に在籍していた頃でした。そこで私は小児科学に出会い、遺伝学と発生との間に明確な繋がりを見いだしたのです。ここでも私は恩師に恵まれ、臨床医学と自然科学の融合に成功していた小児科学の先生に出会うことができました。中でも私が最も大きな影響を受けたのが、

ハッティ・アレクサンダー先生で、幅広い知識、明瞭な思考、独創性を駆使すれば、医学と医療は前進するということを実証された方です。この頃には、第二次世界大戦も終結間近となり、陸軍や海軍にいた私たちも間もなく兵役から開放されようとしていました。医学部を卒業した1947年までには、世界の多くの地域で平和が回復し、各国で復興作業が始まっていました。

1940年代は、ペニシリンによって多くの感染症が治癒すること、コルチゾンによって関節炎の痛みが軽減できること、さらには遺伝子がDNAで構成されていることが発見されるなど、生物医学の分野で大きな前進が見られました。また、小児白血病の治療薬が臨床で用いられるようになり、アメリカの国立衛生研究所では医学関係の研究を対象とした大掛かりな資金援助計画が立ち上がった頃でもありました。この計画は、その後アメリカに続き、他の国々でも、大学の研究活動を変えることになりました。私の世代の研究者は、まさに生物医学が収穫期に差ししかかろうとしていた頃にキャリアをスタートすることができたのです。こうした潮流から最も恩恵を受けたのは、将来が見通せた者でした。

私はニューヨーク病院とロサンゼルス小児病院の小児科の研修医として、将来への第一歩を踏み出しました。ニューヨークでは、通りを隔てたスローン・ケタリング記念癌センターでのローテーションの間に、癌を患った子供たちとの出会いという、私の将来を決定する重大な経験をしました。ちょうどその頃、それまでは全く治療の施しようが無かった小児白血病の寛解を誘導する新薬が大きな注目を集めていました。現在の日本やアメリカでは、治癒率が80%となっているこの病気ですが、すべてはこの頃に始まったのでした。この出会いにより、「小児癌の発生メカニズムとは？」という問いが私の中で初めて頭をもたげ、数年後、この問いと再び向かい合うことになるのでした。

その後、朝鮮戦争が勃発し、私は海軍時代に受けた教育に報いるため、召集を受けました。今回は陸軍に入隊したのですが、カンザス州のフォート・ライリーというところに配属を命じられました。おそらく朝鮮では小児科医は要らなかったのでしょう。カンザスにいる間、私は自分が科学の潮流から取り残されてしまうような気がしてならなかったため、除隊後にカルテックに復学して生化学と遺伝学の研究を続けることにしました。今思えば、陸軍でのこの2年間になければ、私は大学に戻ろうなどとは考えなかったでしょうし、カルテックでの3年間の授業料を工面することができたのも、復員軍人援護法のおかげでしたし、ここでも「災い転じて福となす」結果となりました。カルテックで博士号を取得した私は、近くのシティ・オブ・ホープ医療センターに招かれ、小さいながらも小児科部を任されることになり、患者の大多数を占める子供の癌患者の治療にあた

ることになったのです。ここに辿り着くまでにいささか遠回りをしましたが、この時から遺伝学、ウイルス学、癌の研究が私の中心テーマとなりました。私自身のこうした足跡の一つ一つが、人生においては、環境とチャンスが大きな役割を果たしており、結果がどうであるかは目の前にあるチャンスをつかむことができるかどうかにかかっている、ということに改めて実感する結果となりました。チャンスが与えられる国に住む私たちは、そのことだけで幸運であると言わねばなりません。

私のキャリアは回り道だったことは確かですが、困難な道のりであったとは思いません。一番大きな問題は、研究と家庭生活を両立させることでした。カルテックに復学する頃には、私は3人の娘をもうけていましたので、学業と家庭生活のバランスを取ることは困難でした。事態をさらに難しくしたのが、当時のアメリカでの不穏な政治情勢でした。1950年から1954年は、いわゆる「赤狩り」が行われたマッカーシー時代に当たりますが、私にもその波が押し寄せてきたのです。当時、私は社会主義運動に肩入れしていたのですが、ある人物に共産主義者ではないかという嫌疑をかけられ、私が魅力を感じていたある施設から採用を拒否されたのです。幸い、カルテックとシティ・オブ・ホープ医療センターはこの種の不当な圧力に屈することはありませんでした。

私を含めた当時の若い医学生がキャリアのスタートを切ったのは、世界が大きな不安に覆われていた時代でもありました。原爆投下による広島、長崎の惨事は、科学も非人道的な目的に利用されうる、というかつてないメッセージを世界に突きつけ、やがて世界は冷戦の時代に突入していきました。第二次世界大戦およびそれに続いて起こった出来事は、科学者、医師といった職業は社会情勢と不可分であるということを如実に示していました。彼らの活動は、社会の支持が得られるかどうかにかかっており、それ故、彼らの知識が誤った目的のために用いられることもあるのだ、ということに認識しておく必要があります。遺伝学者も例外ではありませんでした。ドイツでは、一部の遺伝学者が、はなはだ非倫理的で、「研究」という言葉を使うのはばかれるような行為に加担し、ソ連では、当時スターリンから強力な後ろ盾を得ていたルイセンコの学説に異論を唱えたため、「反ソ連的」だと咎められて死んでいく者もいました。因みに、ルイセンコの獲得形質の遺伝に関する学説は誤っていたため、ソ連は大きな損失を被ることになりました。世界のどこにしようとも、科学者は、自分の研究の成果が誤用される可能性があることを常に意識しておかなければなりません。今の時代、こうした誤用に抗する勇気を持つことが科学者、医師の必須条件となります。特権的な地位にいることを考えると、私たちは説明責任を求める声に応じていかなければなりません。

シティ・オブ・ホープ医療センターは、全米のユダヤ人コミュニティからの寄付金を主

な運営費とし、無償で治療行為を行っているユニークな医療機関です。1956年、同センターは、化学物質を使って動物に癌を発生させるという実験で知られる木下良順博士が旗振り役を務めた幅広い研究プログラムを展開していました。博士は日本から大野乾(すすむ)という後輩の研究者を連れて来ていました。癌にも増して遺伝学全般に関心を抱いていたこの大野氏は、後に世界をリードする遺伝学者の一人となりました。センターでは、たくさんの若い研究者が責任ある管理職に登用されており、私自身も小さな組織ではありますが小児科部長に任命されて主に癌の治療にあたり、その後、生物学部の立ち上げに参加しました。この1950年代半ばからの10年、患者の治療の傍ら、遺伝学、ウイルス学の研究にいそむむという、充実した日々を送っていた私でしたが、それ以外にも注目すべき経験を積んでいたのです。

その一つは、1950年代においてもセンターの患者の死亡率が依然として高く、日常的に子供たちの死に対処しなければならなかったことに関係しています。私は子供たちやその母親が直面する、死への恐怖という心理的な問題に関心を抱くようになりました。私どもの部には親も参加する治療プログラムがあったので、親たちとも面識がありました。私は心理学と精神分析が専門の同僚と協力してこの問題に取り組み、2人で論文も発表しました。また、フロイトの『ある幻想の未来』から始まって、死を意識することと死への恐怖に関する文献を読み漁りました。その同僚、ジョセフ・ナターソン博士との友情は現在も続いています。自分の死を自覚するというのは、人間に特有の行為で、特に世界で宗教が発達する過程においては、社会の原動力として機能してきました。この時の経験は、取り扱う問題が広範囲に及ぶことが医学の特徴の一つであることを、改めて私に認識させてくれました。

もう一つ、この頃に得た貴重な経験に、遺伝学と医学に関する本の執筆依頼を受けたことがあります。1960年代初頭に、RNA と蛋白質の生成に DNA コードが関与しているというメカニズムが解明されたことで、分子生物学の分野に著しい進展が見られました。1965年、私はこうした新たな発見と当時の医学との接点に注目した『遺伝学と疾患』と題した本をまとめました。この本の執筆中、癌の遺伝的側面の研究は今後注目すべき分野であると確信するに至った私は、その後、臨床の場を離れ、すべての時間を研究に注ぐことにしました。

研究助成金を初めて頂いたのもシティ・オブ・ホープ医療センターにいた時でした。当時、アメリカの生物医学界は、期待に満ち溢れた新たな時代を迎えていました。国立衛生研究所が、全米の研究者支援を目的とした研究者主導型の助成金の支給を決めたのです。研究者の大きな励みとなったこのシステムの画期的なところは、研究を

総括している施設ではなくて、実際に研究を行っている個人に直接、助成金を与えるということです。これにより、若い研究者も自らのプロジェクトを提案することができるようになり、施設側も、個々の研究者が自ら引っ張ってきた資金だけでなく、運営費という名目で得られる収入の面でも恩恵を受けることができるようになったのです。こうしたシステムにより各国の若い研究者は、それまで研究テーマ採択の決定権を握っていた人物の理不尽な政治力から解放されることになったのです。このシステムの成功の鍵となったのは、国立衛生研究所が召集した各委員会によって審査が行われたことでした。これらの「調査部」は、現在でも全米各地から集められたメンバーで構成され、1つの機関からメンバーは1人しか出さないと決められています。このシステムの効果は日本など諸外国にも及び、ここ50年ほど続いた生物医学界の「黄金時代」の強力な推進力となっています。しかし残念なことに、現在アメリカでは、我が国の科学研究プロジェクトに対する資金のおよそ3分の2を政府が提供しており、その成果は人類に対して永続的に貢献しているという事実を知らずに、多くの国民が「大きな政府」の在りようとその支出を非難しています。

初めて自分の思い通りに研究を行う自由を得た私でしたが、同センターでは、白血病、白血病ウィルス、遺伝性の癌、さらに嚢胞性繊維症やテイサックス病など、他の遺伝性疾患に対する新たな治療法の研究に取り組んでいました。ふり返ってみると、いささか散漫で、学問的に興味深く、かつ研究にも適したテーマに絞りきれていませんでした。当時、私が抱えていたテーマは、それほど重要ではないものや、技術的にどうあがいても不可能なものも含まれていました。とは言え、こうした経験から、その後の遺伝学や癌研究の種が得られました。

1950年代半ばから1960年代半ばにかけての10年間は、アメリカにとって特異な時代でした。朝鮮戦争が終結し、比較的穏やかな時代が到来したのですが、国内では社会が大きく変わろうとしており、大きな暴動もありました。その結果、新たな法律が議会を通過し、それまで目に余るような状態だった人種差別や暴力が法律で禁じられました。また、薬物の使用や避妊法が広まり、比較的若い成人のライフスタイルに大きな影響を与えました。1950年代の初めには3人の娘の父親となっていた私を含め、世間一般の親たちは自分たちの若い頃には無かった新たな社会的うねりに直面することになりました。しかし、個人的には、仕事が忙しい中も家族と充実した時間を過ごすことができた楽しい日々でした。1966年、私と家族はカリフォルニアを後にして、ニューヨーク州ロングアイランドのストーニー・ブルックという所に転居しました。最初は引越しを嫌がった娘たちも、新しい土地が気に入ったようでした。その頃、アメリカでは医学校

がいくつも新設されていました。科学分野における新たな発見が人々の考え方を大きく変え、医学教育が活気付いていたのです。ニューヨーク州立大学もストーニー・ブルックに医学校を新設することになり、私とエドモンド・ペラグリーン博士が立ち上げを任されることになったのでした。当時、カリフォルニアで行っていた研究に対する関心が薄れていた私は、この全く新しいプロジェクトに心を惹かれたのでした。しかし、設立当初の「熱」もやがては薄れ、3年後にはそこを去ることになります。それと時を同じくして娘2人がカリフォルニアの大学に進むことになり、それまでの家族の枠組みには終止符が打たれたのでした。

ニューヨークにいた3年間、アメリカはベトナム戦争参戦という最悪の決定により激動の時代を迎えていました。反戦運動は、娘の世代の若者のみならず、その親の世代にまで大きな広がりを見せました。この時は、学者も声を上げました。私の人生においては、マッカーシーの時代に続き2度目のことでした。国内問題では素晴らしい仕事をしてきたリンドン・ジョンソン大統領でしたが、こうした声に屈して政治的生命を絶たれることになりました。現在、アメリカ人は、ベトナム戦争は誤りだったと認めているのですが、イラク戦争の是非に関しては、いまだに意見が分かれています。何度も言われることですが、過去の過ちを無視する者はそれを繰り返すのです。

不幸なことに、世界が抱える問題はイラクだけではありません。現在の世界においては、鎖国状態を守るのとは不可能であり、世界的な問題について考えない訳にはいきません。個人的には、地球全体の人口問題、そしてそれに伴う物資の不足が特に深刻であると考えています。この地球上のどこかに困っている国がある限り、どの国も本当の意味で平穏を得ることはできません。現在のように、世界の富の分配が、国家間だけではなく一国の中でも極端に偏っている状況では、今後も不安定な状況が続くだけでなく、現在中東においてアメリカに向けられている、「報復」という感情が人々の中に生まれます。このままでは、いつまで経っても恒久的な平和を得ることは不可能です。第一世界が第三世界と無関係ではいられない現在の世界情勢下では、両者の共存は、引き続き困難な状況が予想されます。残念なことに、第一世界の国々はこうした繋がりに気付いていないようです。現在、「第一世界」に住む者は、「世界はすでに一つ」であるという認識に立脚して物事を考えていかない限り、自分たちが享受してきた世界を子孫に残してやれない可能性もある、という意識を持たなくてはなりません。多くの人が、自分に割り当てられた以上の資源を保有、消費しようとするのなら、この星は持ちこたえることはできないでしょう。戦後、化石燃料の消費が、特に自動車で拡がったことにより、大気と地球環境全般に深刻な影響が現れています。現在、世界が直面し

ている最大の課題は、現状維持を図ろうとする大きな力に抗して、今のやり方を変えることのできる代替燃料を開発することです。

世界の人口拡大は今後も続き、伝染病は頻度、程度共に悪化し、現在、「テロリズム」と呼ばれることが多い、第一世界と第三世界との軋轢は拡大していくことでしょう。ヨーロッパ、北米、そして日本の文明は、不安定な時代に突入する一方、地球環境も悪化の一途を辿っています。そうした中、私たち科学者は理性を武器に果敢に闘いを挑んでいるのですが、今後は、「科学者は各国を新たな『世界観』へと導くことができるのか」というのが大きなテーマとなります。

1969年からの7年間、私はテキサス州ヒューストンのMDアンダーソン癌センターでは教授を、テキサス大学大学院では生物医学部長を務めました。テキサス大学では遺伝医学と集団遺伝学のセンターを設立し、子供に特有の癌である網膜芽細胞腫の研究を始めました(スライド1)。これを研究のテーマに選んだのは、昔、物理学の教授たちから「簡単な説明を心掛けるように」と教わったことから、新生児にも見つかるこの遺伝性の腫瘍は最もシンプルな癌に違いないと考えたためでした。この病気は、アメリカでも日本でも2万人に1人の子供で発症するのですが、親子ともに発症することがあるため、遺伝性ではないかと指摘されていました。しかし、明らかに遺伝とは無関係と思われるケースも数多くありました。ただ、ごく稀に、親は罹患していないが祖父母の代に患者がいる、という子供がいました。つまり、前の世代から次の世代へと遺伝子を運んだ親には発生していないのです(スライド2)。このことは、網膜芽細胞腫遺伝子を持っているだけでは、腫瘍は発生しないということを示しています。私は遺伝性の症例のデータを調べ、1つの細胞が2回目の突然変異を起こした時にのみ、発達段階の眼に腫瘍が発生するという結論に至ったのです。最も魅力的な説明は、父親と母親から1つずつ受け継いだ網膜芽細胞腫遺伝子のコピーが2つとも突然変異を起こして癌が発生する、というものでした。つまり、眼の正常な発達に必要な、正常な遺伝子のコピーが存在しないこととなります(スライド3)。遺伝性の症例では、親の遺伝子が突然変異を起こし、それが次の世代に引き継がれ、子供の発達過程で2回目の突然変異が起こります。非遺伝性の場合、2回の突然変異は両方とも子供の発達過程で起こります(スライド4)。この「2ヒット」説は、その後、正しいことが証明され、網膜芽細胞腫遺伝子は最初にその存在が認められた遺伝性癌の遺伝子となったのでした。

ほとんどすべての種類の癌において、素因遺伝子の突然変異の遺伝を原因とする症例が一部で見られるため、当初から「2ヒット」という考え方は数多くの癌に適用可能であると考えられており、事実、そうされてきました。これまでに50を超える遺伝性の癌

遺伝子の同定が行われ、突然変異を受け継いでいるほとんどすべての患者で一つ以上の腫瘍が発生し、そのどれもが2回目の「ヒット」を受けた後に発生しています。悪性腫瘍である網膜芽細胞腫とは違って、ほとんどの遺伝性「2ヒット」腫瘍は良性ですが、時間の経過と共に悪性に移行することもあります。こうした遺伝子の保因者には、良性の腫瘍が数百個発生することもあります。もう一つ網膜芽細胞腫と似ているのは、非遺伝性の癌にも、遺伝性のものと同じ遺伝子が関与していることがしばしばあるので、ある種類の遺伝性の癌で得られた知識を異なる種類の遺伝性の癌を研究する際に転用することができるということです。

1976年、私はフィラデルフィアに移り、フォックス・チェイス癌センターの癌研究所長に就任しました。同センターについては、1960年、癌の症例で遺伝子異常を最初に発見するなど、その優れた研究活動を通じてよく知っていました。この遺伝子異常はその後、慢性骨髄性白血病のフィラデルフィア染色体として広く知られるようになりました。ほとんどの癌の症例において、DNAのキャリアである染色体が異常を示しているということはそれ以前から知られていたのですが、関係する染色体を特定することができなかったため、遺伝子の異常によって癌が発生したのか、それとも癌の発生によって遺伝子異常となったのか、という問題が残されていました。この問題に関しては、現在でも完璧な答えがなされていません。第22染色体が転座したフィラデルフィア染色体、第13染色体上の網膜芽細胞腫遺伝子にはいずれも、骨髄性白血病と網膜細胞腫という2種類の癌に関与する遺伝子異常がありました(スライド5、スライド6)。1970年代から1980年代にかけて、こうした構造変化が白血病、リンパ腫、さらに遺伝性の癌で発見され、癌遺伝学の体系的な研究が始まりました。またこの頃、遺伝子のクローニング技術が発展したことにより、新しい情報が爆発的に増加し、1980年代には白血病遺伝子や網膜芽細胞腫遺伝子など、100を超える種類の癌遺伝子が確認されました。

現在では、多くの研究者の間で、癌という病気の概要について共通の理解が得られています。多くの癌は、一つの細胞が変異することから始まり、その細胞はやがて抑制が利かなくなり、増殖し始めます。これが何を意味するのか少し考えてみてください。私たちの組織のほとんどは、常に新しい細胞を作っています。例えば、血液を造る骨髄は1日に2000億個の赤血球を作っていますが、私たちの体の中にある赤血球の数は常に一定なのです。こうしたことを正常に行っていくためには、細かな制御、つまり、必要に応じて作る数を増減する信号があるはずです。癌はこうした信号の発信とそれに対する細胞からの応答に関係しており、細胞の増殖を促す遺伝子の制御が利かな

くなる、もしくは制御を行う遺伝子はその能力を失った時に発生します。白血病とリンパ腫は前者のメカニズムについて、遺伝性の癌は後者についてたくさんのことを教えてくれました。驚いたことに、動物を使って研究が行われることが多い癌ウィルスも、こうした性質を持っており、細胞の成長を促すものもあれば、制御を妨げるものもあります。

7年後、私はそれまで27年間続けていた管理職を辞し、ノルウェーのライダー・エカー博士が発見し、動物の優性遺伝性の癌で唯一知られていた腎臓の遺伝性癌の研究を始めました。その後、東京の著名な癌研究所からやってきた樋野興夫(おきお)博士が研究に参加されました。博士が帰国された後、関与している遺伝子が日米それぞれのグループで発見されました。私はその後しばらくしてそのプロジェクトを人に任せたのですが、樋野博士はこれら動物の研究を通じて、その後も癌遺伝学に大きな貢献をされています。そして複数の研究所がこの遺伝子の研究を行い、癌のメカニズムの解明が進められています。

フィラデルフィアで過ごしたこの28年は、私たち夫婦にとって実り多いものでした。妻のアンナ・メドウズ博士は、大学で小児腫瘍学を研究していました。小児癌の生存患者の研究で知られている彼女は、アメリカ、そして世界を舞台として生存者の研究を行っています。また、網膜芽細胞腫を患った子供の治療の専門家でもあります。小児癌の生存者の多くには、後になって他の腫瘍が発生することが知られていますが、こうした傾向は、遺伝性の網膜芽細胞腫の子供たちに特に顕著なものです。これは、視力を守るために治療行為の一環として放射能を照射することによって、助かっても後に別の癌にかかるリスクが倍増するためです。妻の属する「Children's Oncology Group (小児腫瘍研究グループ)」は、現在、網膜芽細胞腫の子供に化学療法を用い、失明の予防や新たな癌発生のリスクの低減を目指しています。ところで、網膜芽細胞腫遺伝子の何が他の癌の発生を促すのでしょうか。1986年にクローニングが行われた時、この遺伝子はすべての分裂細胞に存在し、細胞分裂を調節する遺伝子であることが分かりました。つまり、細胞芽細胞腫のみならず、他の多くの組織の成長と成熟にも影響を与えうる遺伝子なのです。

海外で行われる学会では多くの国々から来る研究者に会えることもあり、私たち夫婦は揃って海外旅行が好きです。こうしたことは学者の役得だと言えるでしょう。日本に最初に来たのは1979年のことで、日本の「がんの子供を守る会」のお誘いを受けて、東京で行われた会議で発表を行いました。

娘たちもそれぞれ忙しくしているようで、長女のリンダ・ゴールは、植物生物学で博士号を、環境衛生で修士号を持っており、現在はテキサス州保健局で伝染病の専門

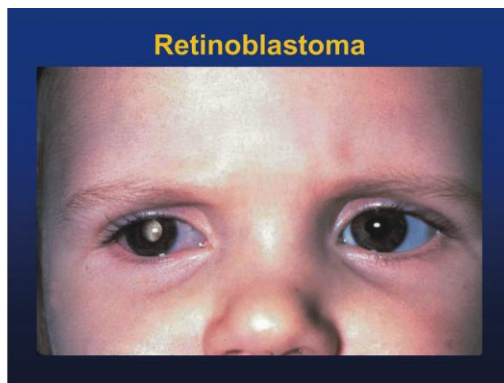
家として勤務しています。リンダとは遺伝学を含め、科学全般に関する共通の話題がたくさんあります。リンダには3人の子供がいますが、皆すでに大きくなっています。次女のナンシー・クヌッドソンは、卓越した芸術家で、私自身、ずっと芸術好きということもあって、彼女とはいつもその話で盛り上がります。ナンシーは子供が2人で、1人は大学を出たばかり、もう1人は高校生です。三女のドレーン・クヌッドソンとは、看護師をしている関係もあり、よく医学関係の話をします。私はこの3人の娘を持たれたことを大変幸せに思います。そして、今回、私の授賞式に出席するため、日本にまで来てくれたことを大変嬉しく思っています。

現在、私は一応隠居の身ですので、活動の範囲を絞っているのですが、癌の予防を究極の目標とする研究プロジェクトに参加しています。このプログラムでは、遺伝的に癌を発症しやすい個人を調べて、第2ヒットを受ける前の彼らの「1ヒット」細胞の機能が、遺伝的に正常な細胞と比べて違いがあるのかどうか、また、そこで得られた情報を利用して、化学物質を用いて第2ヒットが起こる確率を大幅に下げ、臨床癌への進行を抑制することは可能なのか、ということを確認しています。こうしたアプローチは癌の予防、または少なくとも発生を大幅に遅らせることができるのでしょうか、そしてガラクトース血栓、ポリオ、アレルギーなどのケースと同様の成功が得られるのでしょうか。究極的に非遺伝性の癌の予防にもつながるのでしょうか。

しかし、癌という病気は一筋縄ではいかない病気です。体内の一部の細胞が遺伝子的に変質し、増殖制御の妨害をし始めます。そうすると数が増えるだけでなく、周辺の組織に浸潤するなど、新たな行動を見せ始め、離れた組織にも広がっていきます。これに気付かなければ、患者は死を迎えます。敵は自分の中にいます。癌とは内なる敵によるバイオ・テロなのです。もちろん、私たちもそれに対抗するのですが、多くの場合、その闘いに敗れてしまうのです。予防に向けて様々な努力が行われているのはこうした理由によるのです。バイオ・テロ対策としては、こうしたアプローチがベストなのかもしれません。

京都へは今回で4回目になります。前回の訪問時にも、たくさんの思い出ができました。その時は、芸術と生活が一つになった桂離宮と龍安寺に特に感銘を受けました。私にとって、京都賞は二つの意味で大切な賞です。まず、幅広い分野にわたって人間の創造性を顕彰するものであること。創造性の意義を問われたとしたら、私は、こう答えるでしょう。「人間と他の動物を分け隔てているのは、精神作用、言語、手の使用、そしてこれらの結果である、生活を改善する能力です。それ故、私たちは絶えず創造的でなければならないのです。」

二つ目は、倫理的価値を顕彰されていることです。これも、人間という種にとって大変重要なことです。創造性は破壊にも繋がりますし、重要な問題から目をそらすこともあります。そのため、個人だけでなく、国家にも倫理的創造性が必要なのです。はたして人類は自然淘汰されて絶滅することになるのでしょうか、それとも今後も種を存続することができるのでしょうか。

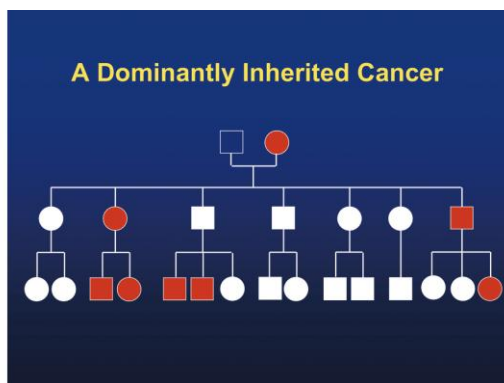


スライド 1 網膜芽細胞腫

この写真は、幼児の右眼にできた網膜芽細胞腫という白色の腫瘍を示す。

Slide 1 Retinoblastoma

This photograph shows a white tumor in the child's right eye that is a retinoblastoma.

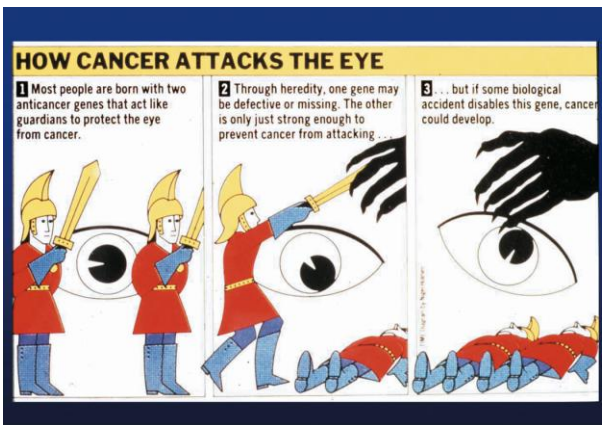


スライド 2 優性遺伝の癌

癌家族は等しく病因遺伝子を継承しているが、全員が癌を発症するわけではない。

Slide 2 A Dominantly Inherited Cancer

This cancer family has one member who must have inherited the predisposing gene but did not develop cancer,



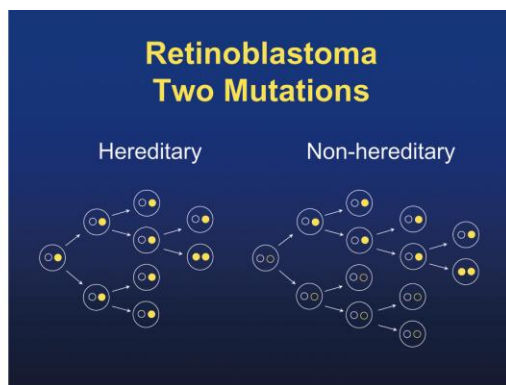
スライド 3 眼の癌発生機構

正常な網膜芽細胞腫遺伝子が少なくとも1個あれば腫瘍は発症しない。

Slide 3 How Cancer Attacks the Eye

No tumor occurs as long as there is at least one normal retinoblastoma gene.

- 1 ほとんどの人は、生まれた時から、癌の攻撃から眼を守る2つの癌抑制遺伝子を持っている。
- 2 遺伝の過程で、一方は欠陥または欠損遺伝子となるが、もう一方は、癌の攻撃から眼を守る強さを持っている。
- 3 …しかし、生物学的な事故でこの遺伝子の機能が失われると癌が発症する。

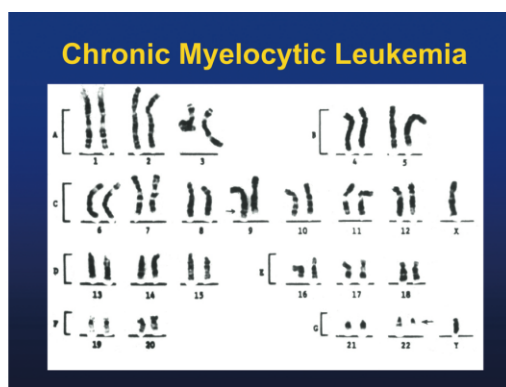


スライド 4 網膜芽細胞腫—2つの突然変異

遺伝性、非遺伝性いずれの網膜芽細胞腫にも、両方のRB遺伝子（網膜芽細胞腫抑制遺伝子）の突然変異が関与する。遺伝性の患者の場合すべての体内細胞で1回目の突然変異が生じる。

Slide 4 Retinoblastoma—Two Mutations

Both the hereditary and the non-hereditary forms of retinoblastoma involve mutation of both *RB* genes. In the hereditary form the first mutation is present in all cells of the body.

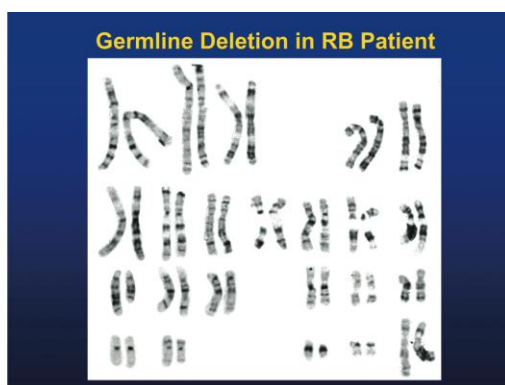


スライド 5 慢性骨髄性白血病

フィラデルフィア染色体は正常な染色体番号22より小さく、白血病の1種である慢性骨髄性白血病では、ほぼ全例に認められる。

Slide 5 Chronic Myelocytic Leukemia

The Philadelphia chromosome is a smaller than normal chromosome number 22 and is present in almost all cases of one kind of leukemia, chronic myelocytic leukemia.



スライド 6 RB患者の生殖細胞系列の欠失

これは網膜芽細胞腫患者の染色体。13番染色体の欠失が示され、RB遺伝子の正常の場所がわかる。

Slide 6 Germline Deletion in RB Patient

These are the chromosomes of a patient with retinoblastoma, showing a deletion in a chromosome number 13, thus revealing where the *RB* gene is normally located.