

本田財団レポート No.88

「クローン羊は何を我々に示したか」

東京大学医科学研究所教授

勝木元也 氏

講師略歴

勝木 元也 (かつき ともや)



専攻分野 分子遺伝学；発生工学

興味テーマ 遺伝子発現の調節機構の解析；ヒト疾患モデル動物の開発；オンコジーンと固体発癌との関係

加入団体 分子生物学会；日本発生生物学会；日本癌学会

生年 昭和18年1月1日

学歴 東京大学理学部生物化学科〔昭和42年〕卒；九州大学大学院理学研究科分子遺伝学専攻〔昭和47年〕博士課程修了

学位 理学博士

職歴・経歴 東海大学医学部教授を経て、九州大学生体防御医学研究所教授。大阪大学細胞生体工学センター客員教授も務める。のち東京大学教授。平成4年実験動物中央研究所と共同でras(ラス)と呼ばれる遺伝子を入れ、発癌物質を与えるより短期間で確実に癌を発病するガンマウスを作った

このレポートは、平成9年9月12日パレスホテルにおいて行われた第76回本田財団懇談会の講演の要旨をまとめたものです。

只今ご紹介いただきました東京大学医科学研究所の勝木でございます。本日は、今年の2月に発表されて大きな話題となっておりますクローン羊について話題を提供せよとのことで、約1時間ほどお時間をいただくことにいたします。

クローン羊の話をするのに、私が最適任かどうかは、わかりません。先日、軽部先生からお電話を受けまして、先生とは15年ぐらいのお付き合いなですから、ついうっかり承諾してしまいました。

軽部先生が私を選ばれたのは、私が哺乳動物のマウスを使って、現在さまざまな遺伝子操作を行っているからだと思います。私は、ヒトと同じような、覚醒剤中毒を起こすマウスを作ったり、脳で働く物質のなかでも、分裂病、精神病に関係しているドーパミンが働きかける受容体をヒトと同じ受容体に入れ替えて、ヒトに似せた脳を持つマウスを作ったりしております。ですから、クローン動物を作るのに欠かせない核移植も遺伝子操作の一部なので、きっとクローンのことも知っているに違いないと思われてのことだと思います。

私は分子生物学をバックグラウンドとして、研究を続けて参りましたが、生き物、とくにヒトに大変興味があります。しかし、ヒトを実験に使うわけにはまいりません。ヒトを実験に使えば、たちまち人体実験として訴えられ、次には、自らが実験に使われるかもしれません。そこで、ヒトになるべく似た動物を創って、しかも、なるべくヒトにあって、他の動物にない難しそうなテーマを選んで、それを研究しようといたしております。

話は少しそれましたが、今日お話するクローン羊のことは、世間ではクローン人間とダブルさせて、非常にセンセーショナルに話が広がっているように思います。皆さんのご興味も、もしかするとそういうところにあるのかもしれません。しかし、そうであればあるほど、科学的に、あるいは生物学的にクローンとは如何なるものかということを御理解頂いておく方が、冷静になれると思いますし、客観的になれる思います。また、判断が正確になるということもありますから、生物学的な観点から少しご紹介したいと思います。

クローン人間に対する私の立場

申し忘れるといけませんので、最初に私のクローン人間についての立場を申しあげておきます。クローン人間を作ることは、神への冒瀆ではないかとよく言われますが、それ以前に、われわれの人類社会は、一人ひとりが全部異なっているということが最も重要な要素であります。それを人為的に、少なくとも遺伝子がはっきりわかった同じものをつく

るなどということは、論外であると思います。作ってはいけないというのは論ずるまでもないことで、当然、作るべきでないという立場です。

しかし、世の中には色々な人が居り、ときに想像がつかないような人がいますので、どうしても、わかりやすく禁止することが、世界中の科学者のみならず、ふつうの人の常識であろうと思います。ですから、クローン人間を禁止すべきかどうかという議論は、あまり重要ではなく、答えは自明であり、議論などは、はじめから門前払いという、私の立場をまずはっきりと申しあげておきたいと思います。

しかし、技術的にだけ申し上げますと、現実には、クローン人間ができる可能性がないわけではありません。そのことも含めて、少しご紹介いたします。最近の報道によってクローン羊やクローン人間にに関する知識は、皆さんには、すでに常識となっているところもあります。しかし、本当に理解するためには、その背景となる遺伝学や現在のさまざまな遺伝子をバックグラウンドにした生物学のことを少しお話する必要があると思います。

父と私の写真から



これは、私の自己紹介の写真です(図1)。私が5歳のときのものだそうです。大人のほうは私の父ですが、このように見ますと、似ているとか、似ていないとか詮索する前に、この人が隣のおじさんであっても、みんな不思議に思いません。



ところで、これは30歳ぐらいの私です(図2右)。父と私の差は36歳ですので、現実にはこのように二人が並ぶことは絶対にないのですが、写真で並べてみると、5歳と41歳の違いよりかなり接近しています。顔の輪郭とか、眉毛の付き方とか、父と知っているからかもしれません、何となく似ているような気がしてきます。すなわち、成長して同じぐらいの年齢になると、よく似てくることが分かります。

幼いときのどなたかのお子さんをご覧になっていて、その子が成長したあと、お父さんに似てくる、あるいはお母さんにそっくりになってくるという御経験は、皆さんには、たくさんおありと思います。皆さんのがその年ぐらいのお父さんなりお母さんをよくご存じで、その上で、育ってきた子が成長して、やはり息子だった、娘だったと、お気付きになることが多いでしょうが、長いあいだ脳裏にある、その両親の同年齢のときの印象が、写真や映画のように思い出されて、そのようになるのではないかと思います。このように成長とともに姿かたちが発達してよく似てくる。これは皆さんのが、遺伝ということをいちばんお感じになる最初の印象ではないでしょうか。



ところで、父も医学部の教授をしておりました。私は東大の理科Ⅰ類に入りました、実は、いまでも血を見ると卒倒するほど臆病でありまして、医学部にはいちばん遠くて、生物学を高校から取ったことがないのですが、分子生物学の魅力にひかれて生物化学科に進んでDNAを研究するようになりました。結果として医科学の研究に携わっております。それはさておきまして、大学におりますと、授業で学生の前で話したり、学会で講演をしたり、人と話したりする機会が多くなります。この写真（図3）を見ますと、何となく姿勢まで似てくる。目付きまで似てくる（笑）。

実は、私は、父の講義や講演など、いっさい聞いたことはございませんが、私が九州大学の教授だったときに講演や授業をしましたら、私の父の講演をお聞きになったことのある先生方が、私の講演の内容にはいっさい触れずに、「非常に似ている」とだけ申されます。それは、顔かたちだけではなくて、しぐさが似ている。そのことばかりで、私の講演の内容はふっ飛んでしまったんですが（笑）、そういう意味でこれは自らは知らないけれども、遺伝子がそうさせているということがよくわかるわけであります。

遺伝子の力

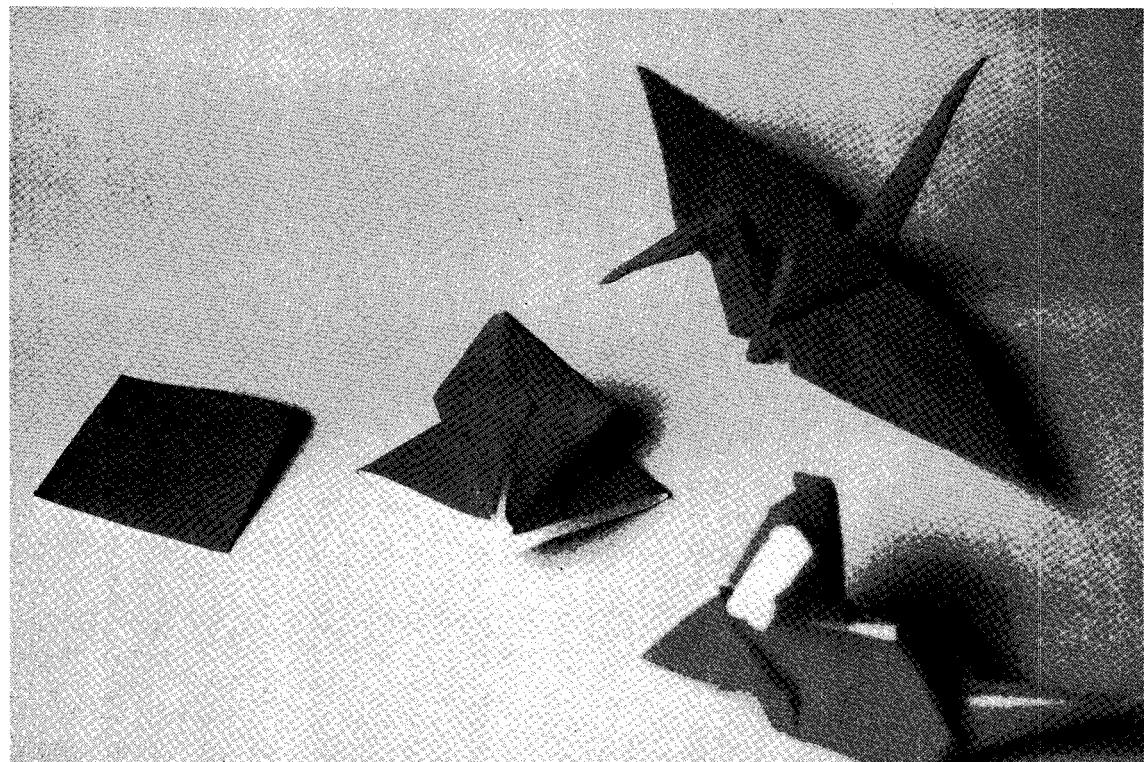
このように、遺伝子は非常に強い力をもっておりまして、これに逆らうことはできない。

ですから、まったく同じ遺伝子をもつヒトができますと、きっとまったく同じように見えるだろうと考える、あるいはそう予想するのは当然のことです。表面的には、いろいろ違うことがあるのですが、潜在的には、まったく同じ能力によって支配されていることが予想されるのです。

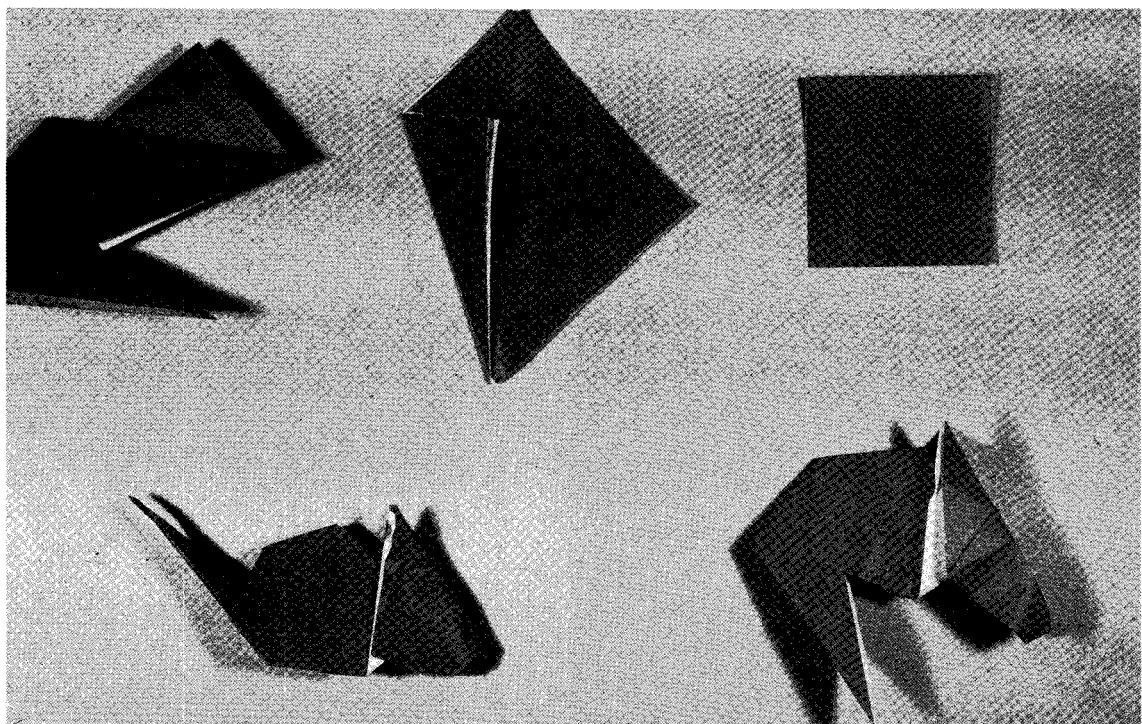
一卵性双生児、平たくいえば、双子の研究がずいぶんなされています。双子は遺伝子がまったく同じ組成です。西欧には、宗教的な習慣から、双子を里子に出すことがあります。別々のところで育てられた人が集まってみると、すぐ双子の相手がわかるそうです。もちろん顔かたちが似ているからわかるんでしょうが、そのほかに、眼鏡をかけていると、眼鏡の趣味まで一致している。洋服の色の趣味などが似ているのだそうです。

ところが、たばこを吸うこと、喫煙に関してはぜんぜん一致しないんです。すなわち、喫煙は、遺伝子に支配されない自由な意思の結果でありまして、皆さんのが禁煙できないのは遺伝子のせいではなくて（笑）、責任は皆さんの遺伝子以外のところある。したがって、遺伝子といえども万能ではないわけですが、基本的に姿かたちはもちろん、動き方や衣服の趣味などまで含めまして、遺伝子は、非常に強い力をもっているのです。

発生における遺伝子



姿かたちができていく過程を、私どもは発生と申します。発生過程は、折り紙に似ています。受精卵と呼ばれる1個の細胞が分裂によって数を増やし、やがて3次元に折り畳まれて、鶴の子は鶴になりますし、ネズミの子はネズミになる(図4)。こういう折り畳み方がきちんと遺伝子に書いてあります。



なぜ遺伝子に書いてあることがわかるかと申しますと、遺伝子をちょっと変えてやりますと、まさか鶴がマウスなることはありませんが、折り畳まれ方があるところで止まってしまうとか、マウスの尻尾の向きが途中で変な方向になってしまったりして、遺伝子と折り畳まれ方、つまり発生の仕方が非常に結びついているということがわかります(図5)。そのようなことから、発生の仕組みも遺伝子のなかに書いてあるということがわかつてきました。



この写真（図6）が示しているのも全部マウスなんですが、いろいろな模様の紙で折っています。白いマウスもいれば、黒いマウスもいる。外から見て、このような水玉模様のマウスはいませんけれども、血液型で調べると、ヒトではO型であったりA型であったり、AB型であったりということからわかりますように、材料が異なりますと、形は同じでもいろいろな性質の違いが表われます。材料が遺伝子的に決まっていて、そして同じ姿をしていても、材料の違いによって、いろいろな性質の違いが出ることを示す折り紙です。

以上の様に、姿かたちを決める要因やその材料などのすべてが、遺伝子で決まっていることが、ここ20年ぐらいではっきりとわかって参りました。

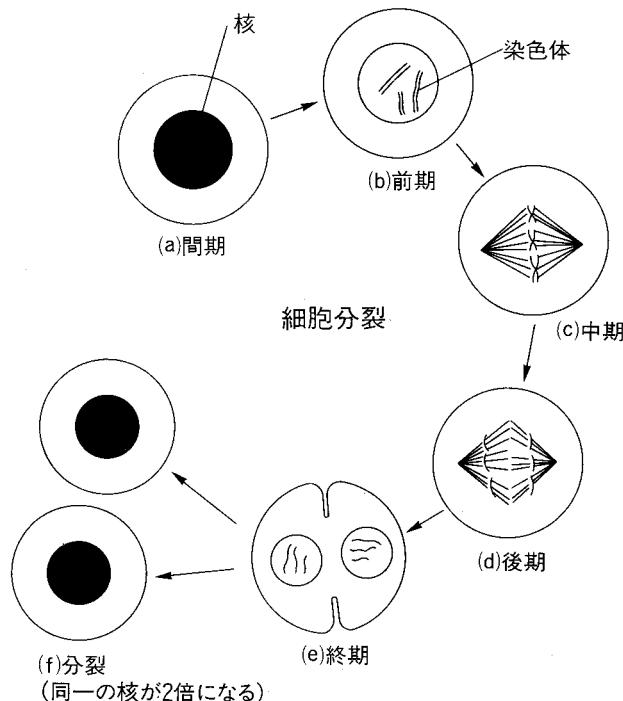


図7 細胞の分裂

さて、その遺伝子は一体何処にあるのでしょうか。みんなに少し復習をしていただきます。細胞のなかに核という構造体があり、遺伝子はそのなかの染色体と呼ばれる紐状の構造のなかにあります。さらに、染色体のなかに、遺伝子の担体であるDNAがあります。いまは遺伝子の総体をゲノムと呼んでいますが、皆さんの印象としては遺伝子というのがいちばんわかりやすいでしょうから、以後も遺伝子という用語を使いますが、ゲノムと置き換えたほうがお分かりの方は是非読み代えて下さい。

1個の細胞が分裂して2個になりますと、遺伝子をもつ核が、正確に2倍に増えまして、遺伝子としてはコピーが、それぞれの娘細胞に渡される。4個になるとときも同じです。その後もこの繰り返ですから、個体にまで発生した60兆個の、1個1個の細胞の核のなかにある遺伝子は、全部同じものになるのです。免疫細胞のように遺伝子が再配列する特殊なものもありますが、基本的にはまったく同じ遺伝子のコピーが1個の受精卵から増殖とともに、60兆に亘る全部の細胞に分配されていくのです。

60兆の細胞が、有機的に集まり、しかもそれぞれの細胞は、自らの役割を自ら知っているように振る舞うにも拘わらず、もとをただせば卵子と精子が作り出した1個の受精卵から出来上がったものなのです。

1個の細胞である受精卵が2個に分かれて、同じものが二つできる。つづいて、四つになる。初めのうちは、目鼻が何処にあるのかなど分かりません。しかし、やがて目鼻どこ

ろか、手足や五臓六腑が出来上がり、結果的には、個体に発生します。ヒトには、脳もありますし、肺もありますし、肝臓や腎臓、骨などの臓器や組織があります。皆さん自分自身をご覧になれば、はっきりわかりますが、いろいろな細胞の形、いろいろな臓器をもつた、しかも60兆にも及ぶ細胞の塊として個体が形成されます。

この細胞増殖の過程で、遺伝子の総体であるゲノムはコピーされているのですから、すべて同じものです。一方、細胞の性質は違います。細胞の性質を決める基となるゲノムの遺伝情報はまったく同じなのに、明らかな性質の違いが出るのはなぜなのか。その違いをゲノムが決めているとすれば、ゲノムの構造以外の何かが異なるからでしょう。たぶん、遺伝子の読まれ方（遺伝子発現という）によって、それぞれの細胞の性質が決まっているに違いないと考えられるようになりました。約10万と推定される遺伝子のそれぞれは、ある細胞では読まれているが、別の細胞では読まれていないです。読まれている遺伝子の組合せは、無限に近く考えられます。こう考えてくると、細胞の性質の違いは、遺伝子発現の違いで説明できそうです。

遺伝子のオンとオフ

遺伝子のセットであるゲノムが、個体のすべての細胞で同一にも拘わらず、1個ずつの細胞の形や性質が違うと申しました。筋肉細胞だったり神経細胞だったりする。筋肉と神経が同じだという人はいないわけとして、確実に違います。何が違うか。

細胞の核のなかにある約10万種類と推定される遺伝子の、それぞれがオンになったりオフになったりする。心臓をつくる細胞では、遺伝子A、C、D、I、Rがオンになっていて、あとは全部オフになっている。肝臓の細胞では遺伝子E、I、L、R、Vがオンになっているとする。つまり、10万あるもののうちのオンとオフとの組み合わせによって、異なる性質の細胞ができるだろうと考えられるのです。この遺伝子のオンとオフはどのように調節されているのか。これを血眼になって、いまの分子生物学者やゲノムの研究者たちが研究しています。まさに研究の最先端は、このオンとオフがどのように調節されているのかの研究ともいえるのです。しかも、この10万種類の遺伝子も、あと5年ぐらいしたら、全部の遺伝子の構造が明らかになるという調子で、いまはヒトゲノムプロジェクトが進んでいて、日本も応分の負担をして、貢献もしているのですから、スイッチのオンとオフの生半可な推定ではなく、遺伝子を根拠とした研究といえるのです。

さて、繰り返しますが、遺伝子A、B、C、D、…………は、オンであろうとオフであろうと、心臓の細胞にも肝臓の細胞にも、肺の細胞にも、コピーですから、全部同じように存在します。ただ、それがオンになるか、オフになるかによって、心臓だったり、肝臓だったり、肺だったりすると申し上げました。

ビデオテープをご想像になるとおわかりになると思うのですが、テープに五本の番組が入っているとしましょう。これをダビングしますと、それぞれのテープには、全部同じ情報が入ります。しかし、そのうちの何を見るかは選択ができます。ある人はドラマを見るでしょうし、別の人人は野球を見るでしょうし、野球もヤクルト戦を見るか、巨人戦を見るかということになると思います。

いずれにしてもコピーとしてはちゃんと伝わっているけれども、その読まれ方が違うということで、われわれの60兆の細胞はそれぞれが特色をもっている。そして、その特色をもっている細胞が、きわめて有機的にバランスのとれた状態で個体を形成し、われわれはそれによって非常に有機的な塊をつくっているということになります。

クローン実験の動機

それでは遺伝子のオンとオフとが、いつの時期に変更されて、ある細胞は心臓になり、ある細胞は肺になるのか。この過程にはルールがあるはずです。しかも、いったん肺になった細胞の、どこか一部が心臓に変化しても困りますし、骨になった細胞から神経細胞が出来ても困るわけですから、いったんスイッチのオンかオフかが最終的に決まつたら永続しなければなりません。それがどの様なメカニズムで決まっているのか。それが、発生学的一大問題です。

分裂する前の細胞と、分裂した後の細胞では同じように見えるけれども、きっと何か少しは違っているんだろう。われわれは調べきれないけれども、少し違っているのではないか。1回分裂するたびに、何かがちょっとずつ変わってくる。もう元へ戻れないような変わり方をしているのではないか。その変わり方を調べてやろう。それこそが、発生を研究することであるという立場の人もいますし、一方、生殖細胞は、いつも受精卵に戻り、また一から出発するわけですから、生殖細胞だけは常にどんな細胞にでもなり得る能力（全能性）を保持していることを利用して、生殖細胞と、いろいろに分化した細胞との違いを調べていけば、分化によって異なる遺伝子のオンとオフとが分かるのではないかという調

べ方をする人も、たくさんいます。

このように遺伝子の情報は、娘細胞に、正確にきちんと伝達されますけれども、実際に神経になったり筋肉になったりするときに表現される性質には、分裂前に戻れない様にするための仕掛けもあるに違いありません。細胞の分化は、本当に不可逆的なのか、それとも、条件によっては、かつてその細胞が持っていたはずの全能性を取り戻せるのか。そのことを調べたいというのが、発生学の一つの問題なのであります。これがクローン実験の動機であります。

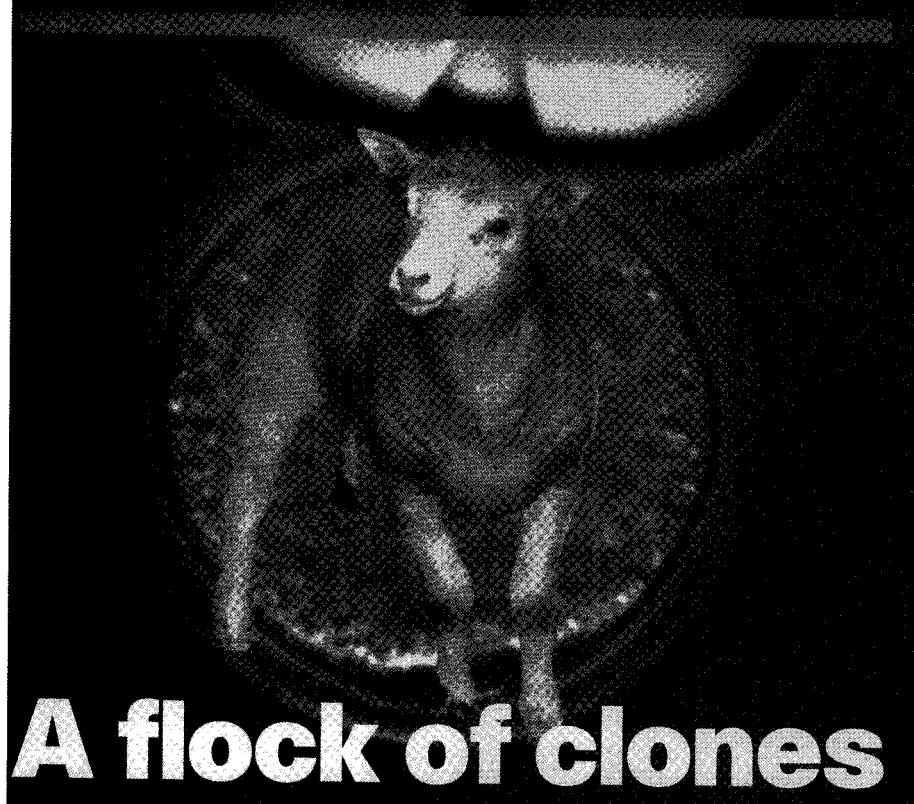
クローン羊の衝撃

もし、細胞が、分裂を繰り返す過程で、不可逆的な遺伝子の構造上の変化や、遺伝子発現の調節に関する不可逆的な変化を起こしているとすれば、分裂が進み、分化が進むほど、その変化は蓄積されるはずです。不可逆的な変化とは、文字どおり、前には戻れないことを意味しますから、核にある遺伝子の総体であるゲノムを受精卵の状態に戻しても再び発生を始めることはないはずです。しかし、可逆的な変化であれば、核に何らかの処理が必要であったとしても、再び発生が始まると考えられるでしょう。これを調べるには、核を個体の出発点である卵子に移植し、再び発生を促したとき、果たして発生できるかを調べればよいことになります。何回も分裂した後の分化した細胞の核をもってきて、もう一度卵子に戻してやっても、元に戻ることはないだろうけれど、一回分裂しただけの2細胞のときに受精卵に戻したら、戻るかもしれない。4細胞はどうだろう。8細胞はどうか。その先何処まで可能か。このような疑問と興味とから、核移植の研究が積み重ねられてきました。

27 February 1997

International weekly journal of science

nature



A flock of clones

今年2月に発表されたクローン羊（図8）のいちばんの衝撃は、乳腺の細胞の核を移植した卵子から個体が発生したことにあります。受精卵から最も遠く、核としては最も元に戻れない状況になっているに違いないと予想された分化した細胞の核にも、実は、発生に関しては不可逆的な変化がなかったことが示されたのです。

受精卵に近ければ近いほど全能性が高く、その核の移植の場合にのみ発生が再び開始されると予想していたものが、そうではなくて、分化の終点にある細胞の核が、最初に戻ることができた。すなわち、不可逆的な核の変化は細胞の分化の過程には存在しないのではないか。この事実が、たいへんな衝撃だったわけあります。

もちろん、今でも、移植された核が、非常に特殊な性質をもった細胞からのものであった可能性は否定できませんから、分化したすべての細胞の核から個体が発生するかどうかは分かりません。しかし、受精直後の2細胞期や、4細胞期の核ではなくて、成体の細胞であることは事実ですから、やはり初めの推測を越えた事実だったのです。

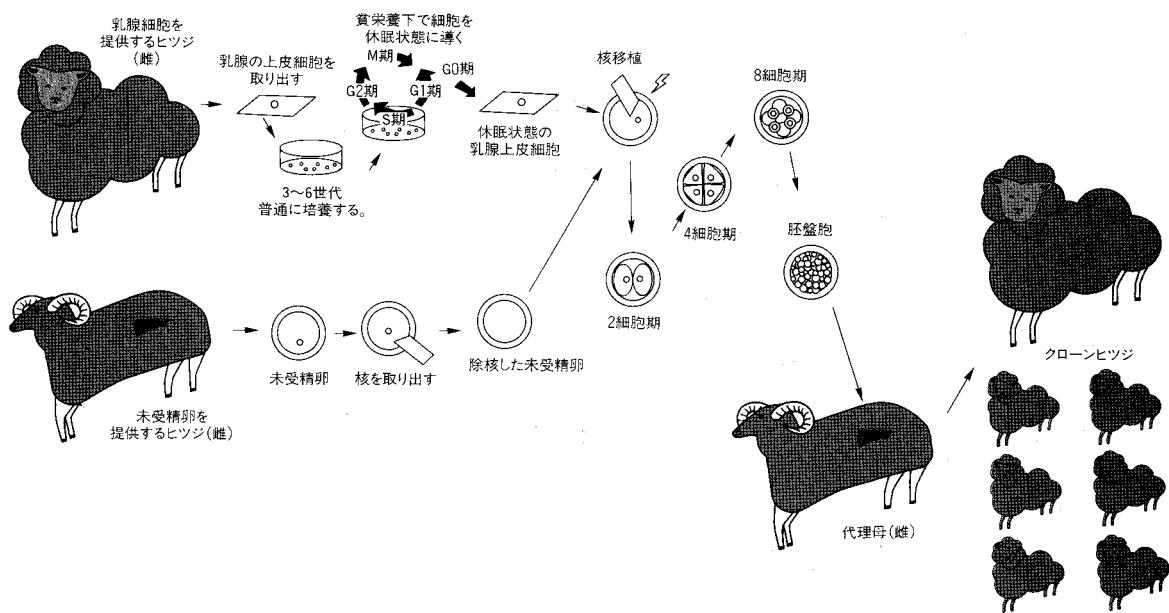


図9 ドリーが生まれた核移植のプロセス

それではクローリーについて、もう少しお話をしたいと思います。クローリーと申しますのは、挿し木のことです。挿し木というのは植物の小枝を折りまして、土に挿す。そうすると、そこから親と同じ植物が生まれてくる。この場合親子の遺伝子はまったく同じです。なぜなら、枝は親の一部で、その一部から全体が再生されるのですから遺伝子に変化のありません。次々に挿し木していきますと、親と同じものが次々にできてくる。このように、無性生殖によって生まれる、遺伝子組成がまったく同じ個体のことをクローリーと呼ぶようになりました。さて、挿し木と同じように増えていく例は、動物にもあります。

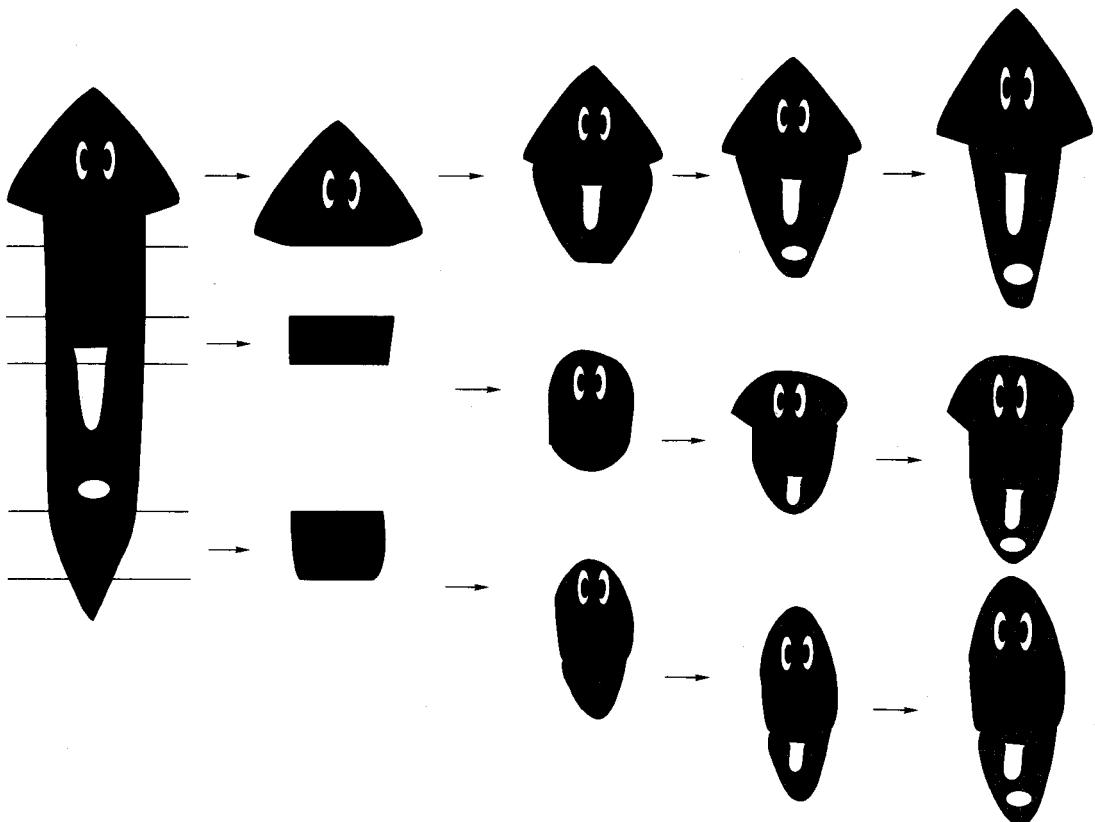


図10 プラナリアの再生(1)

いちばん有名なのがプラナリアの再生でしょう。プラナリアは清流に棲む、1~2センチの、かわいい水生の動物です。泳ぎ回っていて、肉眼で見ることができますが、拡大しますと、図10のような姿をしています。

このプラナリアを切って、断片にして放っておきますと、頭からは尻尾ができますし、尾部からは、新しく頭ができてきます。この現象を再生と申します。頭や尻尾からばかりでなく、胴体の部分だけを放っておきますと、ここには頭もなければ尻尾の部分もまったくないにもかかわらず、頭が出てきますし、尻尾も出てきます。また、少しルールがありまして、必ず、頭に近い切り口の方から頭が出来ますし、尻尾に近い切り口の方から尻尾が出てくるのです。

切り口をいろいろ変えてみると、両方に頭が出る場合がありますけれども、そういう発生学の面白い話はまた別の機会にしまして、基本的には断片から個体が再生されてくるのです。個体は、1個の受精卵から出発していますので、全部の細胞の遺伝子組成はまったく同じはずです。その個体を細切して放っておきますと、遺伝子組成がまったく同じ個体が、断片の数だけ生まれてくることになります。これこそ、まさにクローンであります。

驚くべきことに、プラナリアの種類によっては、自らを千切ることによって、殖えていきますから、クローン増殖を、自然界での子孫の増殖の戦略に使っているのです。

特殊な性質をもつ細胞

それでは、この断片の大きさをどんどん小さくしていく、ついに1細胞にしたら、本当に個体が発生するのか。発生学者は、好奇心に富む人が多く、プラナリアの断片をどんどん小さくしていました。最小の大きさとして0.2~0.3ミリメートル四方の断片を切り取って放っておきますと、ちゃんと1匹の個体が再生することがわかりました。それより小さくすると、再生できませんでした。この小さな断片には、まだ数百個以上の細胞が残っています。

この事実は、2つの大きな問題を提示しています。最小の大きさがあるのは、再生には、ある一定以上の細胞数が必要なせいなのか。あるいは、特殊な細胞だけが1匹になる性質をもっていて、最小の大きさとみられる断片のなかには、必ずその性質をもつ細胞が存在しており、結果として1匹のプラナリアになるのか。すなわち、個体が再生されるのは、細胞の数が重要なのか、それとも特殊な性質をもつ細胞が、常にその1匹のなかに分布していて、それが再生して個体を作るのか、どちらかを決める必要があります。

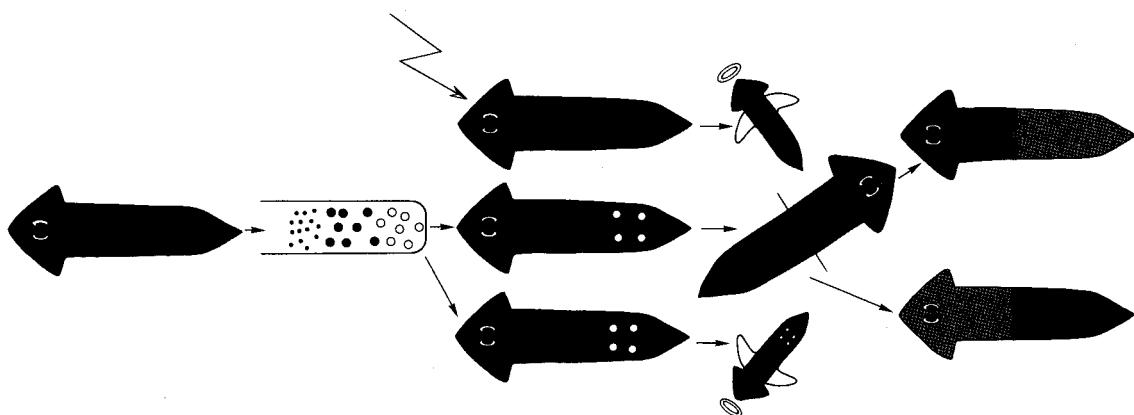


図11 プラナリアの再生(2)

さっそく、それを試す実験が行われました。1匹のプラナリアを擦りつぶして、細胞をバラバラにします。プラナリアといえども、いろいろな種類の細胞を持っています。神経細胞もあれば、皮膚の細胞もあれば、目の細胞もあるわけですから、擦りつぶして、細胞をバラバラにする。それを遠心機で分離して、細胞の種類ごとに集めます。

一方、別のプラナリアを準備して、これに放射線を当てます。放射線はDNAを切断し、

細胞の増殖を止めたり異常にしたりするものですから、放射線照射されたものは、個体を切斷して放っておいても再生しないで死んでしまいます。

次に、放射線照射されたプラナリアに、先程分離した、ある種類の細胞だけを注入します。別の種類の細胞を放射線照射された別のプラナリアに注入します。それらを切斷し、再生が起こるかどうか調べてみると、ある種類の細胞を注入したものだけが再生をして、そのほかのものは再生しませんでした。再生したものを再び切斷すると、またきちんと再生するということがわかりました。

この意味するところは、再生する能力は特別の種類の細胞に限られているということです。特殊な細胞だけが1匹の個体をつくる能力をもっているということが分かってきました。しかし、この実験だけでは、核についての性質はまだ分かりません。もしかすると、再生能力のない細胞からでも、その核を抜き取って、卵子に移植して発生をさせができるかも知れないからです。しかし、再生能力をもつ核が、分化が進んだ細胞にも存在することは確かであることが分かります。

植物の場合

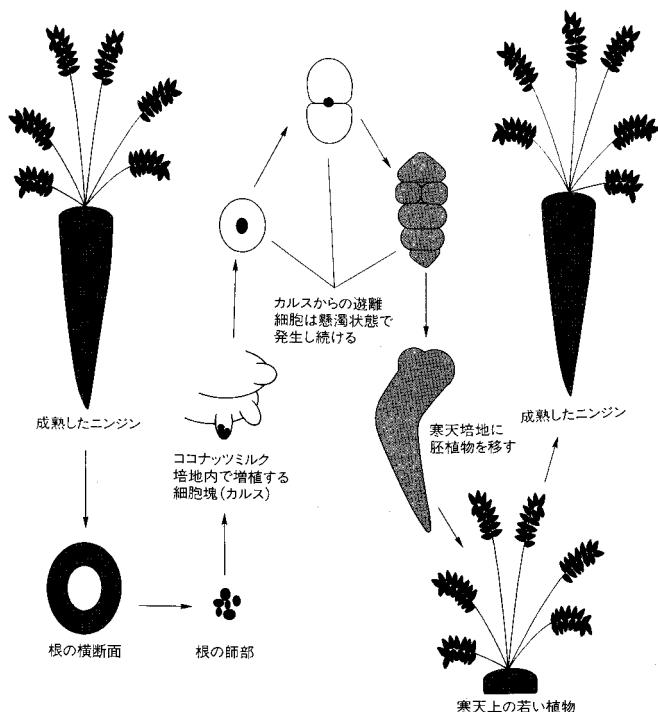


図12 ニンジンの再生

それでは植物ではどうか。ニンジンでは、タネではなくて、1個の体細胞から出発して、根も葉もついた1本のニンジンができてくることが分かっています。タネから芽が出て、

やがてニンジンに成長するのは当たり前ですが、ニンジンを細切して、ココナッツミルクを栄養にして育てた後(これをカルスという)、細胞1個だけを取り出して、特殊な培養をしますと、根と葉が出まして、完全なニンジンができる。体細胞でありながら、非常に全能性が高く、1個の体細胞から個体全体を再生できることが、ニンジンを最初の成功例として分かりました。動物では残念ながら、まだ1個の体細胞から個体が再生する例は見つかっておりません。

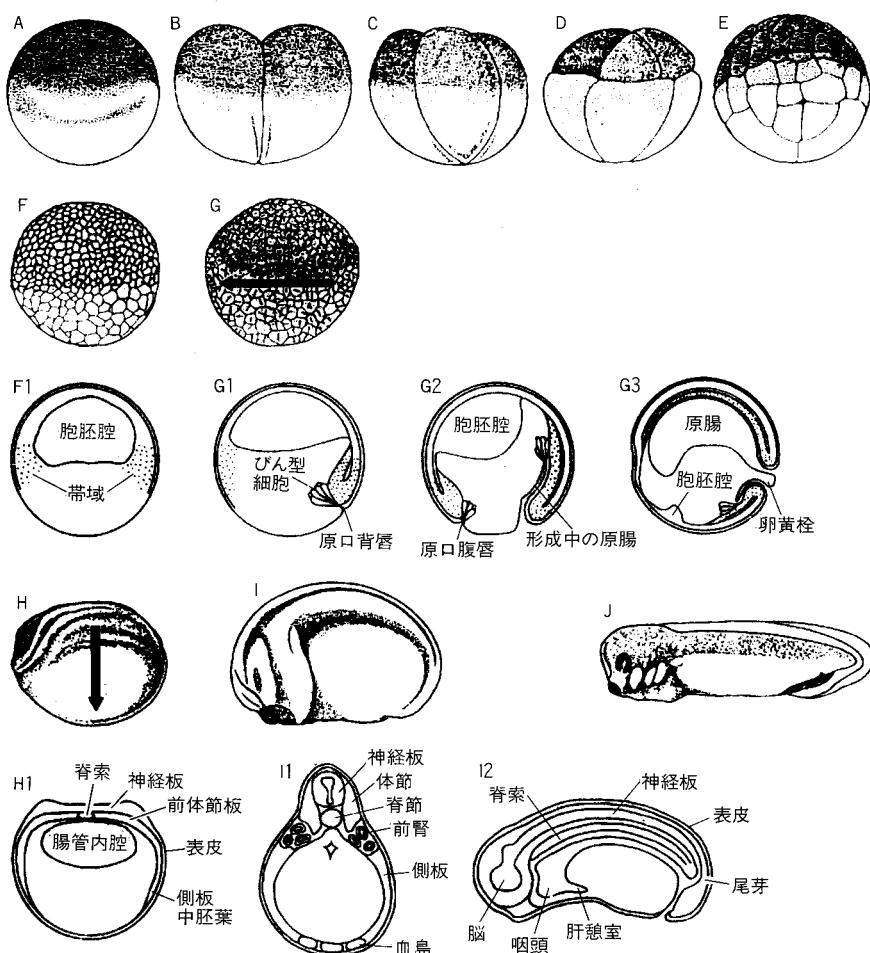


図13 アフリカツメガエルの発生過程

1968年になって、事態は変わってきます。イギリス・ケンブリッジ大学のガードン博士が、アフリカツメガエルというカエルを使って、核移植の実験を行いました。これは先ほどのプラナリアと違って、体細胞の核を、徐核した卵子に移植し、核移植卵から、1匹のカエルが発生するか、という実験をしたのです。

この図13はアフリカツメガエルの発生の過程の図です。卵が1個のときに、もうすでに

上のほうは黒くて、下のほうは白いという、何となく上が背中になって、下が腹になると分かる気がする色の分布です。細胞と核とが一つづつしかないのに、すでにどの部分は何になるかということがわかっているような色合いをしています。

この受精卵が縦に分かれる分には、二つは同等ですが、やがて横に分かれる。水平面で分裂していくことになりますと、それぞれの細胞の大きさも違いますが、明らかに細胞分化の様相が違うことがおわかりになると思います。すなわち、分裂したそれぞれの細胞のなかでの核の働きはきっと違うだろうということが想像できるのです。

細胞が増えていく過程で、核の性質が変わっていくのは細胞の性質の変化から理解されますが、その変化が一時的なものなので、受精卵の核に入れ換えれば、再び始めからの発生過程を開始できるのか、それとも、核の性質がすでに不可逆的な変化をしているので、核移植をしても、発生の最初に戻れないのかは、実験をしてみなければ分かりません。もし、核移植によって発生が再び始まるのなら、それは、どの時期までなのか。という疑問も湧くでしょう。このことを、ガードンは核移植の実験で確かめようとした。

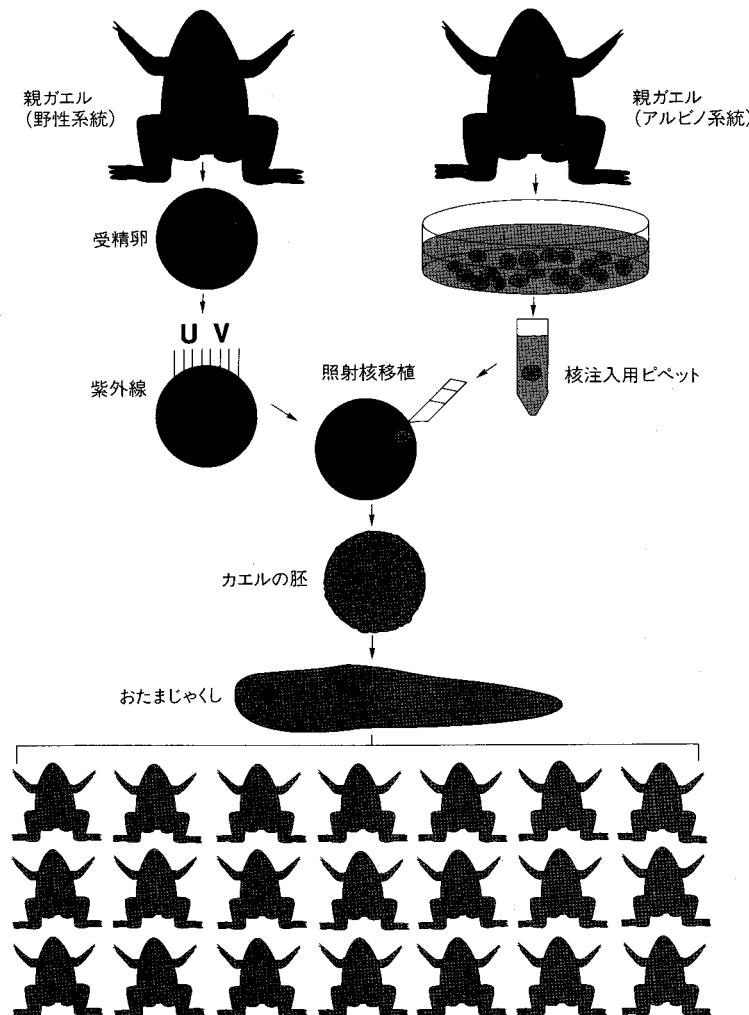


図14 クローンカエル

野生系のアフリカツメガエルは、少しグレーの背中に、黒い斑点の模様があります。このカエルから卵を取ります。

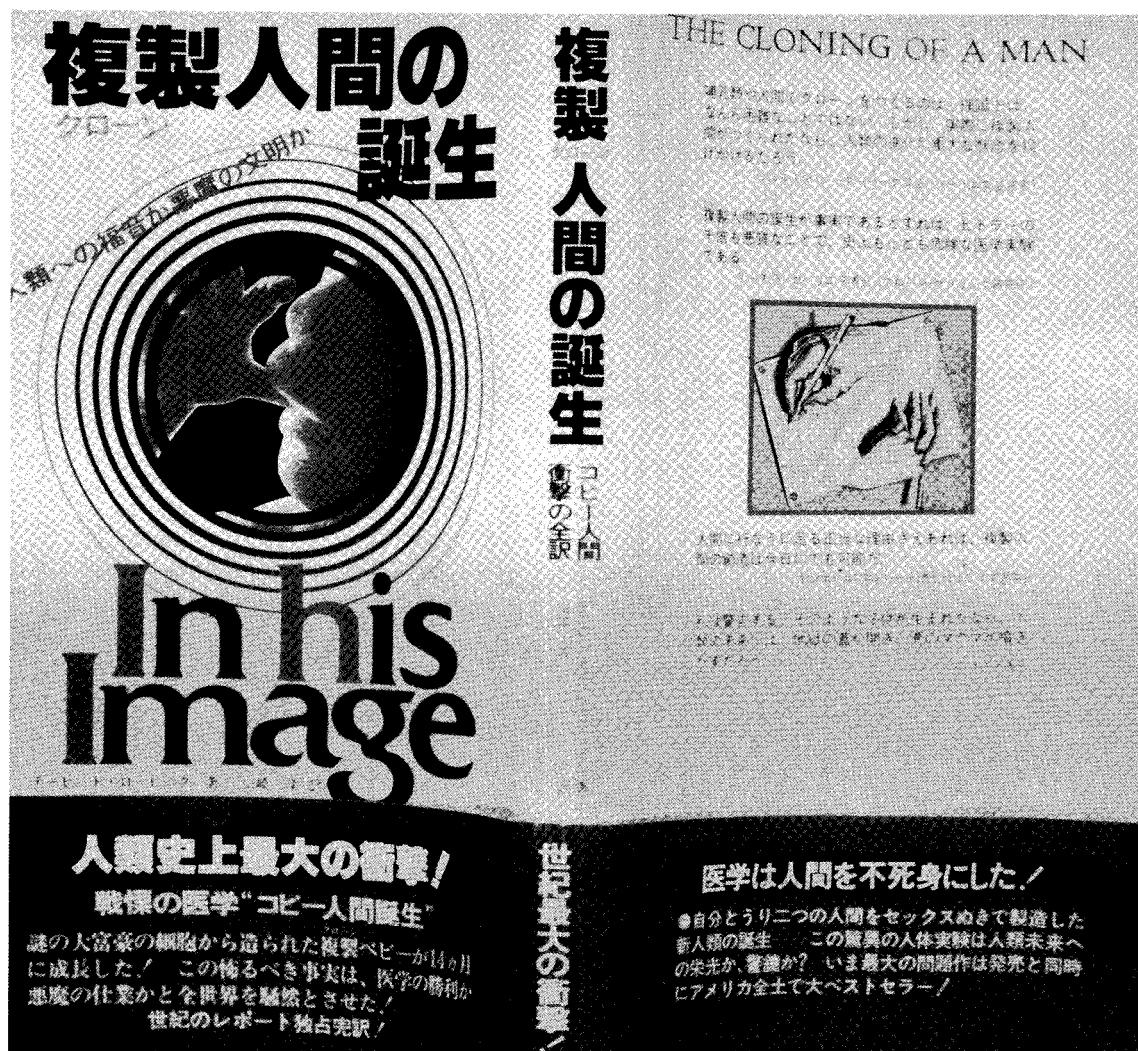
一方、色がピンクのアルビノ系のカエルがります。このカエルのオタマジャクシの皮膚の細胞を培養したり、あるいは、腸管の上皮の細胞を培養したりして、そこから核を1個だけ取ってきます。グレーの野生型の卵を紫外線照射によって、核の能力を失わせたものに、ピンクのアルビノの核をガラスのピペットで注入します。紫外線照射によって、野生型の卵からはカエルは発生しませんから、発生が起こるとすれば、注入されたアルビノの核によると考えられます。

先ほど申しましたように、紫外線照射された野生型の卵はまったく分裂も何もしないのに、核を注入されたものは分裂するようになる。しかも、本来ならば野生型の子どもが生まれるはずなのに、小腸の上皮とか皮膚の上皮細胞から取り出されたアルビノ系の核を得た受精卵からはアルビノのオタマジャクシが発生し、子どものカエルが実験の数だけ生

まれてきたのであります。

ここに示すピンク色のカエルは、同じカエルの多くの細胞から取った核から発生したものでし、しかもそれは同じゲノムをもっているはずなので、クローンガエルということになります。この事実は、カエルの様な両棲類では、30回以上の分裂を経て、終局の分化段階にあると思われる小腸や皮膚の上皮細胞の核が、不可逆的な変化を受けておらず、もう一度受精卵に戻してやれば、リセットされて、もう一度初期状態に戻り、正常な発生をすることを示しています。これは発生学にとって大きな実験結果でした。

SF小説『In His Image』



さて、核移植にまつわる話が、マスコミを賑わしたことが、かつてもありました。In His Image (邦訳「複製人間の誕生」) と題された本が、ガードンのカエルの核移植実験から10

年後の1978年に出版されたことを覚えておられる方もおられるでしょう。この講演を頼まれて、たぶんあったはずだと思って古い段ボールを開けてみたら、出て参りました。英語の本も持っていて、英語で読んだつもりだったのですが、その本はどこかに行って、日本語の訳本が出てきました。著者はデービッド・ロービックという人です。「The cloning of a man」と副題があり、非常なセンセーションを巻き起こしました。

書き方がずいぶん凝っていて、ジャーナリストであるロービックのところに、ある日、大富豪から、「100万ドル出すから、自分のクローンをつくってほしい」と電話がかかってくるところから始まります。彼は、それがたかも事実であるかのごとく、ドキュメント風に小説を仕上げました。

しかも、この本を出版するにあたって、企画を持ち込まれた『ワシントン・ポスト』に対して、クローン人間の誕生が事実であると言ったものですから、一大センセーションを巻き起こしたのです。15年ぐらい前の話です。そのときにもクローン人間論議が、アメリカを始めとする先進諸国で盛んに行われました。日本でもNHKが取り上げて、30分番組を放映したのを覚えています。このように、少なくともクローン人間については1回議論が行われているのであります。

ただ、これはジャーナリストが書いたものですから、ほとんどの人は「もしかしたら」とは思うものの、いまのクローン羊、あるいはクローン人間の可能性とは違いまして、半分以上は嘘だろう、フィクションだろうと思って議論したものです。したがって、話はそれほど真剣には論じられなかったと思います。1年後ぐらいに、ロービックが、これはフィクションであると話して突然論議は消滅したのです。

ただ、このときすでにノーベル賞をもらったような有力な先生方がインタビューを受けています。たとえばジョシュア・レーダーバーグ博士という分子生物学の開祖の一人は、哺乳類や人間でクローンをつくるのは理論上は何ら困難なことではないと、そのときから言っています。しかし、実際にクローン人間が作られたなら、人類の進化に重大な懸念を投げかけるだろうとも述べて、全体的には否定的です。

また一方、正当な理由さえあれば、クローン人間の創造は今日にでも可能だという先生もいます。さらに、「私は警告する、そのような子どもが生まれたなら、人類の未来には地獄のフタが開き、悪のマグマが吹き出すだろう」。これは日本語に訳してありますので、ほんとうにそう言ったかどうかわかりませんが、きっとそう言ったんでしょうね。1978年にはガードンのカエルでの実験を下敷きにしたサイエンス・フィクションがすでに

発表されていました。

日本語版にはありませんでしたが、『In His Image』には文献が付いていました。40ぐらいの文献がありまして、私もあまり詳しくなかったものですから、この本の文献を見て、そこから2、3のオリジナル論文を読んだぐらいでして、非常に信憑性が高そうに書かれていました。ですから、この当時から、技術を駆使すれば、必ず哺乳動物でもクローンができるに違いないと信じていた人たちはたくさんいたと思われます。

「ジュラシック・パーク」の世界

さて、少し話題を現在に戻しましょう。「ジュラシック・パーク」の話です。2月に『ネイチャー』でドリーが発表されたときに思い出しましたのは、3年ほど前に公開された映画「ジュラシック・パーク」のことです。スピルバーグは、やはり大変な天才です。クローン羊の少し前に、すべてのストーリーを映画にしていたのです。それは人間や羊ではなく、恐竜を題材にしていますが、基本的にはその考え方、実現のプロセス、テクノロジーは、まさに現実の世界となり得るかのようです。

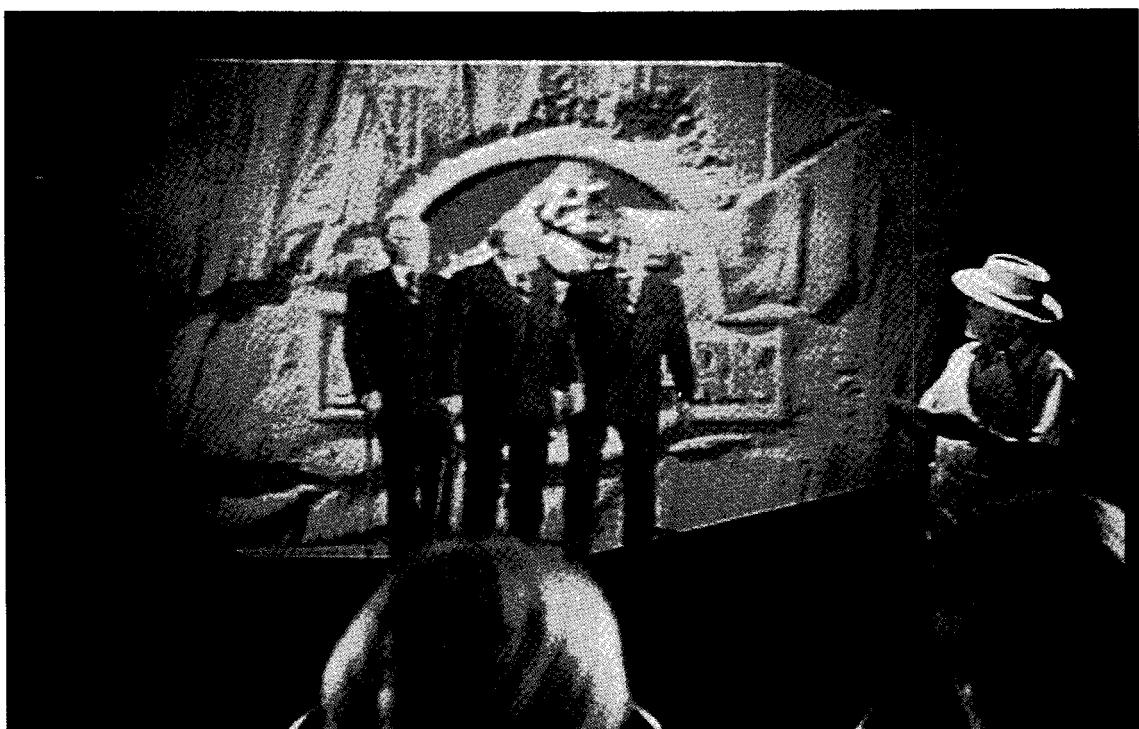


この講演のためにビデオを買ってきて、版権を侵害して(笑)、1部をスライドにしました。いちばん印象的だったのは何といっても、琥珀のなかの蚊の血液から恐竜のゲノムを

取り出すところです。琥珀のなかで固まった蚊を見て(図16)、作者のクライトンのイメージが出来、スピルバーグは映画を作ろうと思い立ったのではないかと想像します。恐竜の血を吸った蚊がいて、そこから恐竜の細胞を取り出して、恐竜のゲノムの欠けた部分を、カエルのゲノムの一部の遺伝情報で連結しまして、個体として完全なものができるような情報に仕立てていく。こういうところは実にすばらしい着想だと思います。

古代の割れた壺のかけらが出たときに、専門家はそれを見て、ここが底になって、こっちの欠けたものがフタになるなんていいます、本来のところはほんのちょっとしかなくて、全体を見渡しても新しく作ったようなものがよく博物館に出ています。それと同じように想像力を働かせますと、1匹の恐竜の遺伝情報をもつ全体ができる。映画をみていましたと、それはもしかしたら、本当に実現できるかもしれないと思わせるものがありました。

しかし、ゲノムが完全でも、もう一つ解決しなければならないポイントがあります。爬虫類あるいは両棲類の卵に修復したゲノムを入れて、本当に恐竜を発生させるプロセスです。さすがにここだけは、スピルバーグも描き切れていませんでした。



話は一転して、人に応用されれば、クローン人間ができる(図17)と、ハ蒙ド博士がジュラシック・パークの紹介をしていました。この映画はドリーが発表される前に世界中で上映された映画なのですから、現実味の方が後からついて来た感があります。

細かくみれば、たくさんの不十分な点を含んでいますが、コンセプトは非常によく描か

れています。

さらに、受精卵を凍らせてているという状況なども、現代のヒトや実験動物の状況がちゃんとこの映画に出ていました。

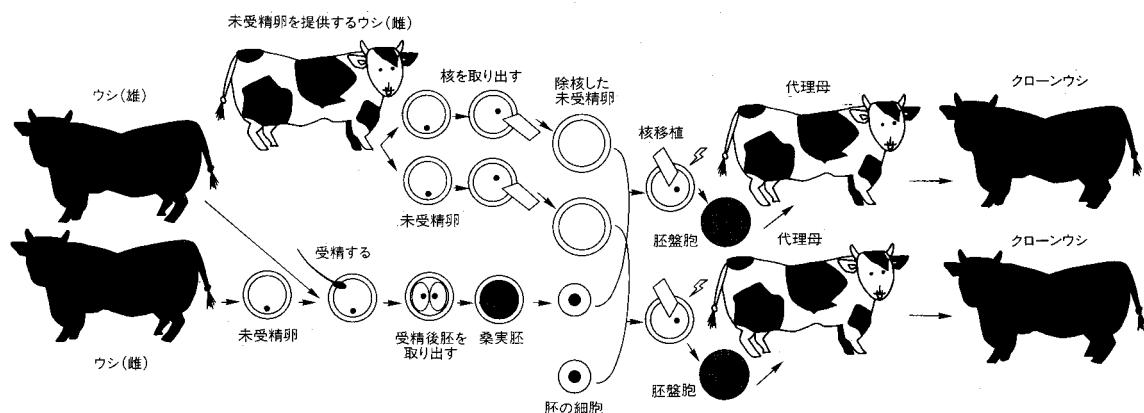


図18 経済的に価値の高い動物のクローン

さて、もう一度克隆の話に戻ります。発生学者は、受精卵から出発して、神経細胞や乳腺細胞に分化した細胞の核は、全能性を復活できるのかと問いました。もしあれば、どのような条件が必要かという問い合わせるために研究を行ってきました。核移植による発生過程の研究は生物学者にとって古くて新しい実験といえます。

一方、これを産業に応用しようと考える人たちもいます。ドリーを作ったウイルマット博士たちは、畜産分野の先生たちで、肉質がよかつたり、大量に乳を出す牛ができると、そのコピーをたくさん作れば(図18)、優れた経済動物になるにちがいないと考えて、この核移植の実験をしたのです。いずれにしても、この成功は畜産学や基礎生物学にとって重要な自然の法則の一つを解き明かす結果となりました。



この写真（図19）の羊がドリーです。ある先生は、自分が行ったらドリーの方から寄ってきたとか、「自分には愛想がよかつたけれども、ほかの人には愛想が悪い」と、ドリーにもてることがいまや研究者のステータスであるかのごとく、皆さんドリーと一緒に写真を撮っておられます（笑）。横に立っておられる方は省略しました（笑）。そういう人気のある羊です。

ウイルマット博士たちの実験

このドリーがどのようにしてできたかは、もう皆さんのはうがご存じかもしません。しかし、なぜこのような実験をするのかについては、専門家以外には、なかなか理解されないかもしれませんので少し説明を繰り返します。受精卵からは個体が発生します。それは、2細胞の内の1個から個体が発生できるのか、あるいは4細胞のときにはどうか。通常の細胞からは、個体が発生できないことは分かっていますので、初期胚のいつまで可能かという問い合わせに対する答えは、細胞をバラバラにして育てれば比較的簡単に得られます。しかし、もしかすると、核は全能性を失っていないのに、細胞質がそれを抑えている場合も考えられますから、全能性を支持することが明らかな未受精卵や受精卵に核を移植し、

その全能性を試すことが必要となります。

その時の仮定は、分化が進むほど全能性はなくなるだろうというものです。牛で行われた実験では、16細胞期の胚までの核から、牛の個体が発生することまでは分かりましたが、それ以上は難しいと思われていました。

ウィルマット博士たちも、もちろんこの実験を行いました。去年の7月だったか8月だったか、羊の初期胚を試験管内で培養し、その細胞の核を移植すると、個体に発生することを、学術雑誌『ネイチャー』に発表しています。2月の報告では、一転して、羊の乳腺から細胞を取ってきて、培養し、その細胞から核を取って、核移植を行いました。29個ほどの核移植卵をさらに培養し、代理の母羊に移植しました。そして、代理母がドリーちゃんを産んだのです。ですから、30匹ぐらいの代理母を準備して、1頭が生まれました。

われわれが強く信じていた受精卵に近ければ近いほど全能性を残しているという仮定が見事に裏切られてしまいました。今まで多くの人が実験したのに、成功しなかったのには、理由があるに違いありません。ウィルマット博士たちの研究のもっとも重要な鍵は、培養のところにあったのです。

核は、単に移植しただけでは、どうやら十分でないということがわかりました。核にも、様々な状態があります。ある状態の核を移植して、はじめて初期状態にリセットされる。リプログラミング (Reprogramming) されるのではないかというのが、この実験の重要な点です。核は全能性を失っていなかった。その初期化の条件が、核の側にも、宿主の側にも存在し、その双方を満たす条件をウィルマット博士達が見つけたのであります。

体細胞の核移植によって個体ができる条件

その条件は、まだ決定的といえるほどではないにしろ、必要な条件だろうと考えられています。細胞が分裂するには核のなかのDNA合成が起こるS期に、ゲノムが複製をしなければなりません。やがて細胞分裂の準備期 (G₂期) に入り、分裂が起こります (M期)。分裂後、つぎのDNA合成の準備期 (G₁期) を経て、S期を迎えるのです。細胞増殖はこの周期が繰り返されるのです。しかし、われわれの細胞は、皮膚の細胞も、肝臓の細胞も、腎臓の細胞も、ある一定の数になると、細胞増殖を止めてしまいます。そのようなまったく静かな時期を休止期 (G₀期) といいます。休止期の細胞から核を採取し、徐核した未受精卵へ核移植することによって個体ができたのです。個体を得る成功率の高い初期胚の

核を移植する実験で、彼らは細胞周期の条件を決め、確信を得て、乳腺細胞からの核移植を行ったものと思われます。

さて、これらの推定が事実なら、どんな細胞も休止期を作り出せますから、細胞周期を合わせて未受精卵に核移植すれば、個体を発生させ得るはずです。この条件さえ満たせば、どんな細胞も個体を生み出す可能性が出てきました。

ところで、私達には、個体を生み出す細胞に遺伝子操作を施してはいけないというモラルがあります。常識とも言えますが、サイエンティストの取り決めです。われわれは生殖細胞以外は個体にならないと信じていたわけですけれども、体細胞の核が個体になる能力ありということになると、細胞の取り扱いまで考えなければいけない。そういう時代になったように思います。

このように、分化した細胞からの核移植によって、個体を発生させる得る普遍的な方法が見つかりますと、羊だけでなく、G0期の細胞を取って、卵に核移植すれば、個体ができる可能性が高くなりますから、ヒトにも応用できると考えられるのです。

ヒトへも応用可能だが……

実際に家畜でできたすべての技術は、ヒトに応用可能あります。核移植のヒトへの応用を、どのように判断するかは、我々人類の判断にかかっているといえます。私は最初に申しましたけれども、家畜とヒトの遺伝子操作における違いは、「選択」ということにあると思います。家畜は、肉がおいしいとか、乳がたくさん出るとか、あるいは愛玩動物ですと、セントバーナードのように非常に大きなものから、小さなチワワまで、まったく同じ犬でありながら、何らかの価値を入れた選択を行います。その選択は、遺伝子の選択を通して実現します。

核移植もそうですが、家畜の改良を行う際には、経済的な価値であれ、どのような価値であれ、人間の恣意的な価値観にもとづいて選択を行います。しかも、それが非常に速いスピードで行われて、10代とか20代で、肉質のいい牛や、1頭で年間10トンも牛乳を出すような牛などが実現しています。これこそ技術です。

一方、ヒトに対しては、選択は許されません。ここがもっとも大事な点だと思います。選択をしたら、非常に偏ったものになりますし、進化的に考えましても、遺伝子が揃うというのではなくなるということでもありますので、ヒトに関しては遺伝

的選択は絶対に許されないことだと私は思います。

話が長くなりました。ここでまとめたいと思います。クローン動物を作るには、核移植の技術がなければなりません。この技術は、一旦羊で開発されると、ヒトの卵も、羊の卵も、マウスの卵も、まったく変わりませんので、羊で出来ることがヒトで出来ないとは考えられません。もちろん、羊とヒトは違いますから、今からも工夫は必要でしょうが、ヒトに関して、見通しを立てやすい状況であることは確かですし、きっと可能であると思います。しかし、可能でも、実行しないことこそが、人間の英知だと思うのですが、クローン人間を作ることは可能であるということを知っておくことも、また重要だろうということでお話をいたしました。ご静聴、ありがとうございました。(拍手)

司会：勝木先生、たいへん興味の尽きないお話、ありがとうございました。皆さまは、たぶんこの生命の神秘の話について、ご質問があるのではないかと思います。挙手を願いたいと思います。

遺伝子操作と自然界

スギモト：今日は大変面白いお話をありがとうございました。遺伝子操作をしていくままで、家畜だけではなくて、自然の動物も操作できる可能性が出てくるわけですが、その場合に自然界の種の構造が変わるというか、そういう可能性も十分あり得る。そういった場合の考え方は、生命倫理からして、どのような考え方をされているのかというのが一つ。

それから人間と自然を分離するというのは、どちらかというとデカルト的な考え方で、いまそれに対して非常に反省をされている時代ではないかと思います。そうしますと、人間と自然界の動物を区別する理由。そのところが私はちょっと理解できないので、そのへんのところをご説明していただければ、大変ありがたいと思います。

勝木：大変難しいご質問で、私に答えられるわけもないような感じです。別にはぐらかすつもりはぜんぜんありませんが、遺伝子操作は、基本的には我々の好奇心、すなわち、我々が命をどうみるかとか、心をどうみるかというようなことを、なるべく実証的に研究しようというときに用いられる手法だと、私は考えています。なぜなら、生物学の原理として、一番普遍性の高いものは遺伝子にあるというのが、現代科学だからです。

遺伝子がなぜ普遍性が高いかと申しますと、地球上の生物は、すべてDNAという物質で

遺伝情報が形づくられていますので、ある生物でその遺伝情報の理論がわかりますと、人間や、植物まで含めて普遍化できることが多いからです。そういう意味で、遺伝子操作を使いまして研究を進めているところあります。これを前提に、最初の御質問に対する答えをひと言で、途中を省いて結論を申しますと、遺伝子操作を使って、さまざまな自然に変更を加えるということ自体は、私は好みではありません。

クローンを作つて、言ってみれば不死身の系統をつくろうという野心的な人もいるかもしれませんのが、私は死ぬからこそ、この人類社会は面白いと思っております。そういう観点に立ちますと、遺伝子操作そのものは生命の原理を知るための手段であつて、それをどう使うかということに関しましては、私はやはり一歩立ち止まって、いま考えるべき時代ではないかと、研究をしながらも、そう考えております。

スギモト：ということは、21世紀には人間が核エネルギーをもつたと同じようなインパクトをもつてくる可能性もあるということでしょうか。

勝木：それは見方によっては核エネルギー以上ではないでしょうか。地球上の生命は、非常に特殊な系です。40億年でできあがった非常に特殊で貴重なシステムだと思います。そのシステムに固有に存在する力があるわけですから、他の物質の世界の法則に手をつけなくとも、生命を破壊することは可能だと思われるからです。核爆弾あるいは核エネルギーですと、ほかのものを全部破壊しますから、だれの目にも明らかに抑止力が働きますが、それでも、生命は非常に固有のというか、特殊なシステムですから、デービット・ロービックが書いたように、もし、どこかの島に行って、クローン人間が実現したりしますと、その怖さを一般に知らせることすらできないような怖さがあります。生命に存在する固有の法則の持つ「はかなさ」を、よほどきちんと考えておくべきではないかと思います。

ただ、法律のようなもので規制できる種類のことではないかも知れないと、私は直観的には、思います。もちろん法律も必要だとは思いますけれども、それを超えて、いまのご質問の趣旨にあるように、文化とか、もう少し知的なレベルでみんなが共有するような抑止力でないと、現実にはペラペラの法律のなかの抜け道を探すような話と混同されでは困る気がします。ですから事実をよくお知りになって、技術も比較的簡単にできるとともに皆さんご理解のうえで、これはやってはいけないということが、もっと知的なレベルで普遍化されないといけないような問題ではないかと私は思うのであります。

スギモト：どうもありがとうございました。

司会：勝木先生、どうもありがとうございました。

お時間もだいぶ経っていますので、先生へのご質問はいろいろあろうかと思いますが、いつもどおりの懇親会の場で、先生にいろいろなご質問をされて、皆さん満足のいくかたちでお帰りいただければと思います。どうもありがとうございました。