

序

生命科学の3つのパラダイムシフト：メンデル～二重らせん～ヒトゲノム

医学の源流はヒポクラテスにあるといわれているが、医学・生物学は歴史的には経験や観察に基づいて博物学的に発展してきた。物理学も古代人の日々の生活にかかわる天体の観測から始まったが、16世紀のコペルニクスを経て17世紀にガリレオによる緻密な実験的計測とその数式化によって物事を分析する近代科学の手法が生まれ、ニュートン以降の大きな理論体系に発展した。一方、医学・生物学は19世紀まで近代科学として軸となる理論、基本概念に欠けていたと思われる。その生物学（医学）に軸となる理論を導入したのがメンデルである。メンデルは遺伝の法則（1865年）を通して、形質を伝える粒子状の物質（今でいう遺伝子）の存在を考えた。これが現代生物学（医学）の原点、最初のパラダイムシフトと言えよう。その後メンデルの法則の再発見（1900年）、それに続く遺伝学の発展と遺伝子の本体の追究を経て、遺伝物質がDNAであることが確定し、ワトソンとクリックによるDNAの二重らせん構造の発見（1953年）に繋がった。その結果、遺伝子の本体は長鎖のDNAを構成する4種の塩基A、G、C、Tの配列情報として存在することが明らかとなり、遺伝子（DNA）を軸として、生命活動を分子のレベルで解明しようとする分子生物学の大きな流れが生まれた。第2のパラダイムシフトである。しかし、それはまだ個別の生命現象の解明に留まり、生き物（特にヒト）をシステムとして包括的、体系的に理解するにはもう一段の革新が必要であった。それを乗り越えたのが国際チームによるヒトゲノム解読（2003年）と言えよう。ヒトを形成する基本設計図（ゲノム）を手にしたことによって、ヒトを体系的に理解できる基盤が出来上がった。第3のパラダイムシフトである。この新しいパラダイムが拓かれて10年、何が進展しているのか、その新しい流れを紹介するのが本特集のめざすところである。

ヒトゲノム計画がもたらしたパラダイムシフト

ヒトゲノムの全解読をめざした国際プロジェクトはそれ自体生命科学にさまざまな新しい手法や考え方を導入した。まず、30億塩基長という膨大なヒトゲノムの全解読にあたって解析の自動化という工学的手法を導入したのはわが国の和田昭允と米国のレロイ・フッドであった。また、ヒトゲノムという膨大な対象を各国の多数の機関による国際共同プロジェクトとして解析するという考え方も生命科学では斬新で挑戦的なものであった。和田昭允はその著書『物理学は越境する』（岩波書店）の中で「物理学は帝国、生命科学は王国である」と述べている。加速器等の大型施設を整備し、それを中心に多くの科学者が組織的に研究開発を進める物理学に対して、生命科学では個々の学者が自らの固有の対象（城）を中心にした領域（王国）をもって競っている姿を表現したものである。ヒトゲノム計画

はいくつもの王国，それも実績のあるいくつかの王国が協働してヒトゲノム解読という大きな目標を達成しようとするもので，生命科学にとっては画期的な「国際共同プロジェクト」の取り組みであった．そしてその成功は生命科学に「協働で大きな目標を達成していく」という新しい研究推進のスタイルを生み出した．タンパク質構造解析プロジェクト，SNPs マッピングプロジェクト（ハップマッププロジェクト），国際がんゲノム解析プロジェクトなど，大きな国際共同計画が進展しつつある．その展開のいくつかが本特集の中で紹介されている．

ヒトゲノム解読がもたらしたパラダイムシフト：帰納的手法から演繹的手法へ

生物は長い進化の過程を経て構築されてきた複雑かつ多様なシステムである．かつて有名な分子生物学者が「大腸菌のことがわかればゾウのこともわかる」といったように，これまで個別の生命現象からシステムとしての生き物（特にヒト）の基本原理や一般則を帰納的に推論する手法をとってきた，いや，それしか方法がなかった．しかし生物の基本設計図であるゲノムの全体像が明らかになったことによって，個々の生命現象をゲノムを基盤に関連づけることが可能となり，システム全体を基本設計図ゲノムをもとに演繹的に推論することが可能となった．すなわち，複雑な事象を解析するにあたってゲノムを基盤に論理性をもって推論できる，物理学における基本原則，基本法則に相当するものが出来上がったと言えよう．帰納的手法から演繹的手法へ，生命科学者の思考方法や研究戦略に大きなパラダイムシフトを起こすこととなった．

ポストゲノム研究の流れ：水平展開と垂直展開

ここ10年のゲノムをベースとした医学研究には大きく2つの流れがある．1つはリファレンスゲノムを基盤に個体間のゲノムの差異と表現型の差異とを関連づけようとする「水平展開」ともいうべきもので，GWAS (genome-wide association study) として大きな集団の相関解析が行われ，さらにゲノムを基盤とした疫学的なコホート研究へと展開している．本特集では第3章で紹介されている．これによって，さまざまな疾患や表現形質に関連する遺伝子が多数同定され，個人の遺伝タイプに基づく医療（テーラーメイド医療，オーダーメイド医療）や疾患モデル動物の開発等，医学・医療研究を加速化させている．

もう一方の流れは「垂直展開」ともいうべきもので，ゲノムをもとに生体のしくみをより深く体系的に解明しようという流れである．すなわち，RNA，タンパク質など生体を構成する要素を網羅的にとらえ，それらのダイナミックな変動，相互作用などをもとに生体のしくみを体系的にとらえようとする展開である．疾患の発症機構の解明，分子標的薬の開発などの医学・医療研究に繋がっている．本特集では第2章でさまざまな取り組みが紹介されている．

生物進化の視点から見ると生物は過酷な環境の中で生存を保つためにさまざまなしくみ，戦略を獲得してきた．その1つが共生という戦略である．動物とその腸内細菌の関係がそ

の一例である。一部の昆虫では共生なしに生きられない「絶対共生」の関係であるが、多くはもっと緩い共生である。それでも「共生」細菌は個体の生存・健康保持に少なからざる影響をもっている。ヒトでも然りである。本特集の第4章では最新のゲノム解析技術を駆使して、ヒトの第2のゲノムともいうべきヒトの腸内細菌叢の全貌を明らかにするとともに、その医学的、生理学的意義について最先端の研究が紹介されている。

科学から技術へ、技術から科学へ

先にヒトゲノム解読は「生命科学の工学的手法を導入した」と述べたが、ここ10年のゲノム解析の発展はDNAシーケンサーをはじめとする革新的技術の進歩なしにはありえなかった。科学の進歩と技術の革新が表裏一体となって医学、医療に進歩をもたらしたことはゲノム分野に限らないが、ここ10年の次世代シーケンサーの進歩とインパクトは医学・医療における技術革新の重要性を改めて強く印象づけるものとなった。その進歩は本特集の第1章に紹介されているが、読者の方々には、医学、生命科学の華々しい展開における技術革新の重要性をしっかりと認識していただきたい。さらに付け加えれば、驚異的な次世代シーケンサーなどの技術開発の裏には米国が10年以上前から「\$ 1000ゲノムプロジェクト」と称して、個人のゲノムを1000ドルで解析できる技術の開発を促すプロジェクトを立ち上げ地道に技術開発を支えてきたことを忘れてはならない。わが国では第4期科学技術基本計画に「ライフイノベーション」が掲げられ、そこでは医療関連技術の開発も謳われている。今iPS細胞技術が注目を浴びているが、それに留まることなく、医学・医療に大きなインパクトをもつ日本発の革新的な技術が今後も開発されることを期待したい。

2013年8月

編者を代表して
榊 佳之