

ポスト・ゲノムの生物学

STAP 細胞の再評価に向けて

佐々木恒平

目次

はじめに	3
STAP の存在証明	4
刺激による遺伝子発現	5
銀河生物学.....	7
新型ウイルス	9
集団免疫.....	10
覇権競争.....	11
弱毒化.....	12
おわりに	14

はじめに

2014年1月、小保方晴子氏の研究グループは、動物の細胞が刺激を与えられることで多能性を獲得する現象、いわゆる STAP 現象を発見したと『nature』紙に発表した。発表当初は再生医療への応用が期待され、話題となったが、やがて論文に不備が見つかり、STAP 細胞の存在自体が疑問視されるようになった。

2014年7月、『nature』に投稿された論文は撤回され、12月、理化学研究所は研究に不正があったとする報告書を発表した。この一連の流れをマスメディアが大きく取り上げた結果、現在では STAP 細胞は誤りであったという認識が一般的である。

当時、STAP 細胞に最も否定的な態度をとっていたのは生物学の泰斗たちであった。彼らは生物学の常識を脅かしかねない研究に対して、危機感を感じていたのだろう。科学者の多くが保守的であることを考えれば、それも納得できることである。

一方で、小保方の研究が否定されたからといって、STAP 細胞の存在が否定されたことにはならない。STAP 細胞が存在しないことを証明するためには、彼女が行ったのは全く別の実験を用意する必要がある。

そして、それを証明することは不可能である。それが悪魔の証明だからということではなく、STAP 細胞は確実に存在するからである。その理由をこれから説明しよう。

STAP の存在証明

「STAP」とは、「刺激によって獲得された多能性」という意味である。小保方の研究では、マウスの細胞を酸性の溶液に浸けることで STAP 細胞が生じるとされていた。このように、化学的・物理的刺激によって細胞が多能化する現象を STAP と呼ぶ。

小保方は、この現象が哺乳類の細胞で生じることを発表し、一躍話題となった。という事は、哺乳類以外の動物では、すでに STAP 現象は確認されているのである。

最もよく知られているのは両生類の一種、イモリの事例である。イモリの足を切断すると、切断面の細胞が多能化し、新しい足が生えてくる。足の切断という物理的・化学的刺激によって細胞が多能化が促されたのだから、これはまぎれもなく STAP 現象である。

したがって、両生類を含めるように一般化すれば、STAP 細胞は間違いなく存在すると言える。にもかかわらず、STAP の存在自体を否定した生物学界の頑迷には、ほとんど呆れるばかりである。

ところで、イモリの足が再生する際に iPS 遺伝子が活性化することが知られている。イモリは自分で iPS 細胞を作り、足の再生を行う。

STAP 細胞と違って、iPS 細胞はその存在が広く認められている。iPS とは、iPS 遺伝子群を活性化させることで、細胞が多能化する現象である。発見者の山中伸弥氏は、もともと遺伝子操作を行ったノックイン・マウスを利用して iPS 細胞を作成していた。その後、他の研究グループによって、遺伝子操作を行わずに細胞に直接 iPS 遺伝子を導入することで、多能化細胞を作成できることが明らかとなった。このように、細胞に人工的に iPS 遺伝子を導入し、多能性を与える実験が広く行われている。

しかしながら、これはあくまでも実験室レベルの話であって、自然界においてどのように iPS 遺伝子が発現するのかを明らかにするものではない。当然ながら、自然界に人間はいないので、動物たちは自力で iPS 遺伝子を発現させ、多能性を獲得しているのである。そうでなければ、彼らが iPS 遺伝子を持っている意味がない。動物たちが iPS 遺伝子を持っているのは、それを発現させる手段があるからである。

その手段とは、イモリの細胞にみられるように、刺激による多能化以外にはありえない。したがって、iPS と STAP は排他的なものではなく、むしろ相補的な概念だと言える。実験室レベルの概念である iPS を、自然界に一般化したものが STAP である。自然界における iPS 細胞は、すべて STAP 細胞であると考えられる。

以上の議論は、あくまでも STAP 細胞の理論的な可能性を示すものである。小保方は自著の中で、STAP と iPS は異なるものだと述べているので、この議論は彼女の研究とは無関係なものと理解してもらいたい。

刺激による遺伝子発現

ここで我々は、遺伝子の発現がどのように行われるかを考えなければならない。

基本的なことを説明すると、遺伝子は DNA と呼ばれる二本鎖の巨大分子の中に書き込まれている。遺伝子が発現する際には、DNA の二本鎖がほどかれ、片方の鎖に RNA ポリメラーゼが結合する。ポリメラーゼは DNA の遺伝情報を読み取り、これを mRNA に転写する。mRNA に転写された遺伝子は、その後、細胞内小器官であるリボソームの中でタンパク質に翻訳される。こうして合成されたタンパク質が生体を支えているのである。

では、この翻訳というプロセスを司っているのは一体誰だろうか。誰が DNA をほどき、翻訳を開始するのか。

現在広く信じられているのは、遺伝子上流域に存在するプロモーター領域に転写因子が結合することで、遺伝子の翻訳が開始されるという説である。DNA には遺伝情報を保存する領域と遺伝情報を持たない領域（ジャンク DNA）があり、プロモーターはジャンク領域の中に存在している。ここに転写因子が結合することで、RNA ポリメラーゼが活動を開始し、転写が始まる。

では、その転写因子を作っているのは誰なのか。転写因子の結合によって転写が始まるということは、転写因子を作る者こそ、遺伝子発現のスイッチを押す者である。

ところが、この転写因子もまたタンパク質であり、DNA上にコードされた存在なのである。したがって、DNAは自分で自分のスイッチを押していることになる。これは不合理である。

つまり、現在主流になっている解釈によれば、遺伝子が発現するのはプロモーター領域に転写因子が結合するためである。その転写因子を合成するためには、転写因子がコードされているDNAの上流域に、また別の転写因子が結合しなければならない。その転写因子を合成するためには、また別の転写因子が必要になるから、我々は転写因子の転写因子の転写因子の・・・と、無限個の転写因子の存在を仮定しなければならなくなる。これは不合理であり、したがって、この解釈は間違っていると言わざるを得ない。

遺伝子の発現を司っているのは転写因子ではない。では、いったい誰がそれを担っているのか。

それは刺激である。細胞外からの刺激が遺伝子のスイッチを押す。これこそが分子生物学の根本原理であり、STAP細胞の研究はその先駆けとなるものである。新しい時代の生物学は、遺伝子と環境の相互作用に焦点を当てたものになる。

ゲノムによって生体のメカニズムを解き明かすことはできない。ヒトゲノムが解読されてから早20年、我々はいまだ人体の仕組みを理解したとは言えない。いま必要なものはポスト・ゲノムの生物学である。

銀河生物学

航空宇宙技術が発達した現在の状況に鑑みて、我々は生命の起源に対して認識を改める必要がある。

人類の技術力をもってすれば、近い将来、太陽系外の惑星に人工衛星を送り込むことは十分可能であると考えられる。その人工衛星に細菌や藻類などの微生物を乗せ、到着した惑星でそれら地球由来の生命体が繁殖することを確認できれば、我々は地球生命の起源を証明したと言えるだろう。

地球生命が地球で発生したと考えるべき根拠はない。他の惑星で発生した生命体が、人類と同様の知的生命体の手によって、地球に送り届けられた可能性も十分に考えられる。そして、その生命体もまた他の星から送り届けられたのである。もしも、我々の手でそれを再現することができれば、我々は我々自身の起源を証明したことになる。

生命の歴史に始まりがあるとは限らない。ある人はビッグバンによって宇宙は始まったというが、それは不合理である。無から何かが生じることはない。そもそも、現在の宇宙論に必要なものはインフレーションであって、ビッグバンではない。それに、現在の宇宙論が 100%正しいという保証もない。

現代宇宙論では、宇宙質量の 90%がダークマターだとされている。これは奇妙な話で、正体が分からないからダークマターと呼ばれているのに、それが大量に存在すると物理学者は断言するのだ。なぜならば、望遠鏡によって観察できる星々の質量を足し合わせても、理論による予測の 1 割程度にしかならない。だから、理論値の 9 割は未知の物質によって構成されているのだ、という理屈である。

しかし、冷静に考えてみれば、理論による予測と実測値が一致しないということは、理論が間違っていることを意味する。したがって、現代宇宙論は信用できないと言える。もしも宇宙に始まりがないのだとすれば、生命の歴史にも始まりはないのかもしれない。

星と星のあいだには、何百光年、何千光年という、途方もなく広大な空間が横たわっている。その距離を横切るためには、光の速さで何千年もかかる。しかし、何十億年という生命の歴史から見れば、ちょっと散歩をするくらいの距離である。一個の人間にとっては、この銀河は広すぎるが、生命の歴史からすれば小さな庭のようなものである。この庭いっぱい生命が広がっていたとしても、私は全く驚かない。

おそらく、生命の居住が可能な星には、すでに先客がいるはずである。したがって、我々がターゲットにするべきは、比較的新しくできた若い星である。というのも、我々がその星に地球生命を送り込んだとしても、すでに生態系が存在している場合は、食べられてしまう可能性が高い。ゆえに、地球生命を食べてしまうような生命体がいなさそうな星をターゲットにするとよい。その際、地球起源の生命であることを示すような遺伝子マーカーを作ることができれば、将来の銀河生物学者に興味深い謎解きを提供できるかもしれない。

結局のところ、我々には過去を知ることはできない。遠い過去のことになればなるほど、我々の推測は不正確になる。宇宙に始まりがあったのかどうか、それがどのようなものだったのか、正確に知ることはできない。

だが、それで問題はない。現在我々が置かれている状況を理解できれば、それで十分であり、過去のことをあれこれ詮索しても仕方ないのだ。

新型ウイルス

本章では、2019年に発生した新型ウイルスの流行と、その対策について考察する。私は以下に述べる理由から、人類のウイルス対策は間違っていたと考える。まず、基本的なことをおさらいしよう。

2019年に発生した新型ウイルス COVID-19 は感染爆発を引き起こし、人類はその対策に追われた。2019年12月に中国・武漢で最初の感染者が確認されたのち、2020年初頭に感染は世界中に広がり、WHOは3月にパンデミックを宣言した。製薬各社はワクチンの開発を急ぎ、2020年末から2021年初頭には、世界各地でワクチンの接種が開始された。

日本政府は国内での感染拡大を受け、2020年4月に緊急事態宣言を発令した。同時に感染拡大を防ぐため、国民にソーシャル・ディスタンスの実施やマスクの着用を呼びかけた。

世界中でウイルスとの戦いが始まり、人々は新型ウイルスを人類の敵とみなすようになった。だが、彼らは本当に敵なのだろうか。

ウイルスの生態系

ウイルスは、人体と共にひとつの生態系を構成している。

このことは、ウイルスの大きさに注目するとよく分かる。ウイルスの平均的なサイズは100nmであり、人間の平均身長1.7mと比較すると、約1000万分の1の大きさである。一方で、地球の直径は約1万3000kmであり、人間の1000万倍の大きさがある。

人間と地球の大きさの比は、ウイルスと人間の大きさの比に等しい。したがって、人間が地球という生態系の一部であるように、ウイルスも人間という生態系の一部であるとみなすことができる。

ウイルスは人間の免疫系と共存している。彼らは人間と敵対しているというより、バランスを保とうとしているのだ。

新型コロナウイルスが発生した当初、集団免疫という考え方が話題となった。大多数の人間がウイルスに感染し、免疫を持つようになれば、その社会では感染拡大は起きなくなる、という考えである。

この発想は基本的には正しいが、爆発的な感染を続けるウイルスに対しては、あまり有効ではなかった。増え続ける感染者に怯える人々は、少しでも感染のリスクを減らすために、ソーシャル・ディスタンスやマスクの着用を選んだ。

また、ウイルス側が変異し、免疫を逃れるように進化する可能性もあった。とくにCOVID-19は変異が大きいいため、集団免疫の獲得は困難である、という意見があった。その代わりに、人々はワクチンの接種や感染予防対策を徹底することで、ウイルスを克服しようとした。

その結果、2023年現在、パンデミックは事実上終息したと考えられる。

集団免疫のしくみ

なぜパンデミックは終わったのだろうか。我々は集団免疫を獲得したのか。それとも、もっと別の要因でウイルスが無力化されたのか。

我々が考えねばならないのはウイルス自体の進化、つまり弱毒化である。ワクチンやソーシャル・ディスタンスには感染拡大を抑える効果はあるが、それ自体にパンデミックを終息させる効力はない。また、集団免疫も、ウイルスが変異を続ける限りは実現不可能である。

ゆえに、感染爆発が終息するためには、ふたつのシナリオが考えられる。ひとつめは、ウイルスの変異のスピードが低下し、集団免疫が効果を発揮するようになる場合。ふたつめは、ウイルス自体が弱毒化し、感染対策が必要なくなる場合。このふたつの要因は同時に進行すると考えられる。

人間の免疫系には、一度感染したウイルスを記憶して、二度目はウイルスを排除し、感染が起きないようにする能力がある。ところが、二度目に感染したときに、ウイルス自体の形が変わっていると、免疫系は同じウイルスだと認識できず、排除し損ねることがある。

パンデミックが起きている時期は、ウイルスの繁殖速度が速いので、より多くの変異が生じることになる。変異というのは、遺伝子をコピーするときに写し間違えてしまうことだから、コピーの回数が増えるほど、変異も増える道理である。ゆえに、感染が爆発的に進んでいるときは、ウイルスの変異が大きくなり、人間の免疫系をすり抜ける可能性が高くなる。

したがって、集団免疫を実現するためには、ウイルスの感染速度がある程度遅くしなければならぬ。そして、ウイルスの感染速度を遅くするためには、ある程度の集団免疫が必要になるのである。

無防備の処女地が沢山あるときは、ウイルスは手当たり次第に入植することができる。しかし、すでに自警団がいるときは、別の土地を探さなければならぬ。こうなると、感染の速度は遅くなり、ウイルスの進化の速度も遅くなる。つまり、一定程度の集団免疫が獲得されれば、ウイルス側の変異が遅くなるので、より集団免疫が効きやすくなるはずである。

パンデミック初期において、新型ウイルスの変異が大きかったのは、その感染速度が速かったからに他ならない。そして、パンデミックが終息に近づくとつれて、ウイルスの変異は小さくなり、集団免疫が効きやすくなったのである。最初は何も考えずに暴れ回っていたウイルスも、人間の免疫系との格闘を通して、少しずつ妥協することを覚えてゆく。免疫に逆らうよりも、共存する方が得だと理解するのだ。

覇権競争

ウイルスは戦っている。彼らは人間と戦うのではなく、自分の兄弟と戦う。

新型コロナウイルスには様々な変異型が存在するが、彼らはお互いにライバルの関係にある。それぞれの変異型に人間の免疫系に反応しないほどの差があれば、彼らはライバルにはならない。しかし、ふたつの変異型が人間の免疫系に同じウイルスとして認識される場合、彼らは競合することになる。

ある変異型が感染者を増やし、免疫保持者を増やすほど、その変異型と競合関係にある他の変異型は、感染を拡大させにくくなる。つまり、先に感染者を増やした変異型は、他の変異型から繁殖の機会を奪うことができる。それによって、他よりも優位な立場に立つことができ、ウイルス界の覇権に近づくことになる。こうして暫定的な覇権の座に着いたウイルスを出し抜くためには、他のウイルスは、免疫系をすり抜けるほどの大きな進化をせざるをえなくなる。だが、ウイルス界の覇権が確固たるものになればなるほど、それは難しくなるだろう。

ここで、ウイルスの覇権競争に大きな影響を与えるのが人間の恐怖心である。毒性の強いウイルスほど、人間の恐怖心を強く喚起することになり、強力なウイルス対策を引き出しやすくなる。逆に、毒性の弱いウイルスに対しては、人類の警戒心は低くなるので、ウイルス対策も弱まることになる。したがって、あるウイルスが覇権に近づくためには、毒性を弱めることが近道になる。

そのウイルスが人類社会に受け入れられ、定着してしまえば、他の変異型が繁殖する機会を奪うことができる。これによってウイルスの変異速度は低下し、集団免疫が効きやすくなるので、覇権はさらに強固なものとなる。これがウイルスと人間の共存である。

集団免疫の確立はウイルスにとっても利益になるから、事態は最終的にこの方向へと向かう。問題は、いかに早く安定状態に到達できるか、ということである。私はこの点で、人類のウイルス対策は誤りだったと考える。

弱毒化のしくみ

そもそも、なぜウイルスは弱毒化するのか。

私は上で、人間の恐怖心が弱毒化したウイルスに有利に働く、と述べた。しかし、そうした間接的な要因のほかに、もっと直接的な要因もある。毒性の強いウイルスは宿主

を死に至らしめてしまうので、自然と淘汰される傾向があるのだ。宿主が死ぬことで、毒性の強いウイルスは淘汰され、弱毒化が進む。これが、進化論に基づく弱毒化の一般的なプロセスである。したがって、このプロセスを早めることができれば、より早くパンデミックを終わらせることができたはずである。

パンデミックの初期に集団免疫戦略に反対した人々は、この弱毒化という要因を見落としていた。彼らの主張は、集団免疫を実現するためには、社会の半数程度の人間がこの病気に感染しなければならないが、その場合の犠牲者数は大きくなりすぎる。ゆえに、集団免疫は諦めて、感染予防対策を徹底するべきだ、というものだった。

だが、自然淘汰による弱毒化の可能性を考慮に入れば、彼らが主張するほどには犠牲者数は増えなかったと考えられる。感染が拡大し、多くの人が死んでゆくことで、毒性の強い変異株が自然に淘汰され、ウイルスの弱毒化が進む。それによって、感染者数が増加するほど、重症化率が低下する傾向が現れたはずである。

我々は、集団免疫でもワクチンでも感染対策でもなく、ウイルスの淘汰という戦略を選ぶべきであった。それがパンデミックを終息に導くための、最も効果的な選択肢だったのだ。

人々がワクチンを使い、感染対策を徹底するほど、死者数は減り、ウイルスへの淘汰圧は小さくなる。それによって弱毒化の時期は遅れ、パンデミックの終息も先延ばしになる。その結果、より多くの犠牲者を生み出してしまったのではないか。

もしも、最初に感染が拡大した先進国において、ウイルスの弱毒化が達成されていれば、その後、発展途上国にウイルスが持ち込まれたとき、犠牲者数はより少なくなったのではないか。WHO や各種医療機関による犠牲者数の予測は、ウイルスが弱毒化しないことを前提に計算されていたのではないか。だが、ウイルスの弱毒化が起きなければ、集団免疫は成立せず、パンデミックの終息もありえない。

我々のウイルス対策は本当に最善だったと言えるのか。ワクチンの使用によってパンデミックの終息は早まったと言えるのか。いや、むしろワクチンによってパンデミックの終息は遅れ、犠牲者をいわずらに増やしてしまったのではないか。我々は本当にワクチンを使うべきだったのか。私は、この問いにイエスと答えることができない。

ウイルスは人間の外部ではなく、内部に存在する。ウイルスは人間の一部であり、社会の一部である。ウイルスを敵とみなしたとき、我々は適切なウイルス対策を行えなくなるだろう。

おわりに

著者の HP です。ぜひご覧ください。

<https://haja.sakura.ne.jp/blog/>