

題名	半生をふり返って
Title	Reflections on a Life
著者名	アルフレッド・ジョージ・クヌッドソン Jr.
Author(s)	Alfred George Knudson, Jr.
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	20
受賞年度	2004
出版者	財団法人 稲盛財団
Publisher	Inamori Foundation
発行日 Issue Date	9/10/2005
開始ページ Start page	198
終了ページ End page	227
ISBN	978-4-900663-20-4

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も、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

Reflections on a Life

Alfred George Knudson, Jr.

I have had a wonderful existence spending most of my life engaged in activities I have enjoyed. I have witnessed the development of three daughters into educated adults who in turn pursue activities that are enjoyable and important to them. I am blessed with a felicitous marriage that has fostered intellectual sharing of knowledge and ideas in medical science, especially the subject of cancer, and other areas of human creativity. Now this award of the Kyoto Prize comes as a surprise, an extra for an octogenarian who has already had more than his share of happiness. Not only is this a widely recognized prize but it is presented by a foundation that celebrates the important values of work, knowledge, and idealism, further enhancing its value to recipients.

We in genetics have been taught, and ourselves teach, that much about us and our behavior is genetically conditioned. Some things are obvious: our heights, our intellectual capacities, our athletic prowess, our tastes in food are all to a great extent determined by inheritance. These ideas pervade medicine too. Lay people are also familiar with allergy to certain pollens or foods with the consequence of asthma, eczema, or other manifestation. Yet it is also well known that allergy can "run in families." For such a situation we have no dilemma. It is not a question of heredity or environment; both are important. Consider even some serious diseases. Rare children have a disease called galactosemia, in which they develop cataracts in their eyes, and mental and physical retardation. They cannot metabolize galactose normally. But fortunately, the only significant source of galactose is milk. If a diagnosis is made early, and such a baby receives milk substitutes, no disease results. We know the disease is genetic, because brothers and sisters can have it, in just the ratios of affected and unaffected that a geneticist would predict. Yet there is no disease without milk. On the other hand, no matter how much milk a normal baby drinks, galactosemia does not develop. The disease requires both genetic and environmental factors.

In my medical specialty of pediatrics it is customary to be alert to both genetic factors and environmental agents and to take appropriate action, such as desensitizing the allergic person or removing affecting environmental agents. In fact prevention is the best approach when feasible. Pediatricians are well known for this view, as shown by the practices of immunization against infectious diseases like polio and measles, and of vitamins to prevent pellagra, scurvy, and rickets. These are perhaps the clearest examples we have in medicine of the power of knowledge and action over adversity. We would all like to add to this list of successes a

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む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。あのペーブ・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。

disease, cancer, that I have spent most of my career studying.

How I came to this career mystifies me, because in my early life I never even considered the professions of clinical medicine or medical science. However, my early environment actually prepared me for them, and I believe my genes did too.

My early environment was Los Angeles County, California, mostly in the city of Glendale, nestled in the foothills of the nearby mountains next to the much more interesting city of Pasadena, but with an excellent school system. The mild climate and rainless summers were very conducive to outdoor activities, especially baseball, the one sport that thrives in both of our countries.

My genes came, through my parents and their ancestors, from Europe. My mother was born in California of an English-origin mother, who was born in the gold rush area of Northern California in the era of stage coaches. Her father was an Irish immigrant (from the famous potato famine), who worked for a railroad company. She worked full-time as an office bookkeeper from my age of 10. She and I often read, and discussed, the same books, especially those of Charles Dickens, Victor Hugo, and John Steinbeck. The misfortunes pervading their literature made a lasting impression upon me. My mother's mother was the only grandparent to survive past my age of 6 years, and I remember her especially for encouraging me to draw and paint.

My father was born in South Dakota of immigrant Scandinavian parents. His family moved from rural Minnesota to urban Southern California, where his education ended at the age of 14. Both he and my mother had a natural facility with numbers, and he worked much of his life as an accountant, even though not formally trained to do so. He and I often read books that involved action, as in *The Three Musketeers* of Dumas. One of my best memories was that of the many baseball games he took me to when I was 6-10 years old, including an exhibition game in which Babe Ruth hit a home run. Like many young American men he could repair the automobiles of the 1920s and 1930s. Sadly, he spoke prejudicially of many minority people, creating a barrier between us.

I was the first of two children, the other being my five-year-younger sister Doris. She had great musical talent, and I was full of admiration at her college piano recital of Bach, Beethoven, Chopin, Brahms, and Debussy. She was loved, too, by my three daughters. Our talents were very complementary, which circumvented any competition between us. However, I have had a lifelong love of classical music

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。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ろうと思います。

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。

as one of the supreme human creations, surely due in part at least to my sister and an aunt who was her piano teacher from my sister's age of three. My sister's death from cancer at age 62 was a very sad time in my life, but fortunately we had many happy times together during the last decade before her cancer was detected. My mother, three aunts, and three of my grandparents also died of cancer, which causes me to wonder whether my interest in cancer genetics was rooted in, and maintained by, memories of them.

Much of my later childhood and teenage years was influenced by the Great Depression. In 1932 my father lost his job and shortly thereafter the mortgage was foreclosed on our new home. My mother then worked full-time, while my father was sometimes employed in simple jobs. It was painful to see their disappointment and frustration. Still we were not so different from many people in the world; we rented a house, and always had enough to eat. My sister and I learned not to want unattainable material things, a situation that for me was ameliorated by the knowledge that there were others in worse situations; for example, we had the experience of having people come to our house begging for food, which my mother was able and happy to give them. My parent's message to me was loud and clear; they both insisted that I get a good education so I would be protected from their problems. Fortunately I was able to do well in school, but I did feel a heavy obligation not to disappoint my parents. So I learned from those years some important lessons: work hard, get well educated, concentrate on important things, and have sympathy for the less privileged in the world.

It was only later that I realized how fortunate I was to have so many dedicated teachers. Several seemed like guardians of treasure; they would show us their jewels if we would work hard. One such teacher revealed the impeccable logic of Euclid and taught me the joy of learning for its own sake. My interest in science came late with great teachers in chemistry and physics, who prepared me well for the most important step in my education, the one in 1940 from high school to the California Institute of Technology, or Caltech as it is generally known. I was incredibly fortunate to attend this great institution, a short fifteen-minute drive from my home. Here was another important lesson: take advantage of the good things the world offers. Or put in the language of the geneticist: life involves the interaction of genes and environment.

At Caltech I learned about genetics from the famous Alfred Sturtevant in the Biology Department of Thomas Hunt Morgan, the first Nobel in genetics, and

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吞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、遺伝学と発生の中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

quickly realized that this was the subject at the heart of biology and the one most appealing to me. Another subject of great fascination was embryology, the study of the unfolding of the developmental plan encoded in the genes. It was apparent, however, that embryology was behind genetics as a science, and that much difficulty, and thus opportunity, lay ahead for connecting the two subjects.

Of course, the most apparent aspect of the environment in 1940 was that much of the world was already at war, and, given the historic affinity between the United States and Europe, it was only a question of time before our country would be involved in the struggle against Hitler, and all people of my age of 18 would be affected. When war did come for us the next year, I was very fortunate to be assigned by the U.S. Navy to continue my education in preparation for becoming an officer in engineering or medicine. I had never considered medical school, partly because it would be too expensive, but our government would now fund it. This was an amazing situation in which disaster created opportunity for those who could grasp it. I have seen Sir Winston Churchill quoted as saying, "A pessimist sees the difficulty in every opportunity; an optimist sees the opportunity in every difficulty." Most of us saw no choice but optimist.

That opportunity came at medical school at Columbia University in New York City, when I encountered the subject of pediatrics, and saw the clear connection between genetics and development. Again I was fortunate in having as teachers some academic pediatricians who had successfully combined clinical medicine with science. The most influential one was Hattie Alexander, who demonstrated how broad knowledge, clarity of thinking, and originality can be combined to advance medical science and practice. At this very time World War II came to an end, and all of us who wore Army or Navy uniforms were soon released from duty. By the time of our graduation in 1947 there was peace in much of the world, and the rebuilding of war-torn countries had begun.

The 1940s saw exciting advances in biomedical science, including the discoveries that penicillin could cure many infections, that cortisone could help people afflicted with arthritis, and that genes were composed of DNA. It was the time of introduction of drugs for the treatment of leukemia in children. It was the period when the National Institutes of Health in the United States began major programs for funding medical research, programs that transformed academic medicine in our country and, over time, many other countries. We were beginning our careers at a time of great opportunity in biomedical sciences. Those who could

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ななかつたので、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年間がなければ、私は大学に戻ろうなどとは考えなかつたでしょうし、カルテックでの3年間の授業料を工面することができ

imagine the future were the chief beneficiaries.

I began my future with training in pediatrics at New York Hospital and Los Angeles Children's Hospital. At the former I had a critical experience during a rotation at the Memorial Sloan-Kettering (MSK) Cancer Center across the street. There I had a major encounter with children with cancer. This was a time of great excitement as new drugs were for the first time inducing remissions in childhood leukemia, a disease for which there had never been a cure. This was the beginning of a new era that now experiences a cure rate of 80 per cent in our countries. For me it raised a question to which I would return years later: how do children develop cancer?

Then the Korean War ensued, and I was obliged to serve in order to repay my earlier education while in the Navy. This time I joined the Army, but was stationed at Fort Riley in Kansas, probably because pediatricians were not needed in Korea. While in Kansas I sensed that the world of science was passing me by, so I arranged to return to Caltech for further training in biochemistry and genetics. Without my two years in the Army I would never have felt the need for further education; furthermore the G.I. Bill helped pay for these three years at Caltech. Again, apparent misfortune emerged as fortune. There I received my Ph.D., following which I accepted a position at the nearby City of Hope Medical Center as the chairman of a small Department of Pediatrics, whose patients were for the most part afflicted with cancer. From then on I had a central interest in genetics, virology, and cancer, although the path to that end had been circuitous indeed. All of these events provided further evidence that environment and chance play major roles in our lives, and that much depends upon seizing the opportunities that arise. Those of us who have lived in nations that have created opportunity are indeed fortunate.

Although my career path was circuitous, I would not label it difficult. The principal problem was that of living while working hard. I had become the father of three daughters before I became a graduate student. Balancing work and family life was difficult. Adding to the difficulty was the ominous political atmosphere in the U.S.A.; this was the McCarthy era (1950-54) of persecuting people accused of being communists. Even I had an unpleasant encounter. I was an enthusiastic socialist, but suspected by one person of being a communist and therefore unfit for employment at an institution of interest to me. Fortunately, Caltech and the City of Hope Medical Center did not bend to the pressure of that deplorable era.

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、ということを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は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、ということを実感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さ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

We young physicians were also starting at a time of great anxiety in the world. The destruction of Hiroshima and Nagasaki by atom bombs sent an unprecedented message to the world about the inhuman potential of science, and led in a short time to the beginning of the Cold War. The events of World War II and the post-war period clearly indicated that scientists and physicians cannot isolate themselves from society at large. Their work depends upon society's willingness to support it and demands an awareness that their knowledge can be misused. Even geneticists were involved. Some of them in Germany supported so-called research that was blatantly unethical, and some of them in the Soviet Union died because of their "anti-Soviet" disagreement with Lysenko, who was strongly supported by Stalin, and whose wrong ideas about the inheritance of acquired characteristics cost their country dearly. Scientists everywhere must remember that their research results may be misused. The courage to resist this misuse is a prerequisite for the modern scientist and physician. They occupy privileged positions and must accept the demand for accountability.

The City of Hope Medical Center was a unique institution, supported by fund-raising, chiefly from the national Jewish community, and offering medical care at no cost to patients. They were then, in 1956, developing a broadly based research program, begun by a Japanese scientist, Riojun Kinoshita, famous for his work on the experimental production of cancer in animals using chemicals. He had brought with him from Japan a young colleague, Susumu Ohno, who was also interested in cancer, but more particularly in genetics in all of its facets. He later became one of the world's leading geneticists. The institution hired many young people of promise into even responsible administrative positions, and I was given responsibility for a small Department of Pediatrics for the treatment of cancer primarily, and later changed positions to start a Department of Biology. I spent a happy decade there from the mid-1950s until the mid-1960s. My work involved taking care of patients, and doing research in genetics and virology. But, I also had other experiences of note.

One such experience concerned the problem that the mortality rate in our patients was still high in the 1950s, and dealing with death in children was an all too common experience. I became interested in the psychological problems of death fear in children and in their mothers, who we came to know well because of a parent participation program in our department. A psychiatrist-psychoanalyst colleague worked with me on this problem and we wrote a paper on the subject.

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^{ノリ}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、ウィルス学の研究にいそしむという、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

I read much about death awareness and fear, especially in such works of Sigmund Freud as *The Future of an Illusion*, and began a life-long friendship with my colleague, Dr. Joseph Natterson. Awareness of one's own ultimate death is unique to humans, and has been a socially motivating force, especially in the development of the world's religions. My experiences reminded me that one of the great features of medicine is the very wide array of subjects that it embraces.

Another rich experience there was provided by an invitation to write a book on genetics and medicine. In the early 1960s there was amazing progress in molecular biology with the understanding of the mechanisms by which the DNA code is used to make RNA and proteins. I decided to write *Genetics and Disease*, published in 1965, in order to focus this knowledge on current trends in medical science. Out of that came the realization that the genetic study of cancer was an area of future opportunity. I then decided to discontinue caring for patients and devote myself full time to research.

It was also at the City of Hope that I received my first research grants. Those were exciting new times for biomedical sciences in the United States. The decision to have investigator-initiated grants from the National Institutes of Health for the support of researchers nation-wide was a great stimulus to research. Key elements of the system are that the grants are awarded to the individual doing the research, not to an administrator of research. This ensured that young investigators could propose their own projects, and the institutions benefited not only by the support these investigators received, but also for the overhead payments the institutions received. This liberated young persons from what had often been in all countries the tyranny of an academically powerful person who would decide what research would be conducted. Key to the success of the system was review by committees assembled by the NIH. These "study sections" still consist of persons from all parts of the country and never more than one from the same institution. The effects of this system have spread to other countries, including Japan, with great benefit for all, and have been an important force in the "Golden Age" of biomedical science of the past half-century. A sad aspect of this is that a large segment of the American public continues to deplore "big government" and its spending, without realizing that it funds perhaps two-thirds of the scientific research in our country, and that the products are permanent contributions to mankind.

For the first time I was "on my own" to do research, and in my years there I

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、白血病ウイルス、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

paid special attention to new treatments for leukemia, to leukemia viruses, and to hereditary cancer and some other hereditary diseases, including cystic fibrosis and Tay-Sachs disease. In retrospect I was much too diffuse, and did not select one interesting problem that was amenable to investigation; some of my topics were not important enough, and others were technically inaccessible. The experience did provide me with seed for future work on genetics and cancer.

This decade of the mid-1950s to the mid-1960s was a special period in the United States because, after the Korean War, there was relative peace, with drastic social changes inside our country, sometimes with considerable violence, but with the result that laws of a new kind were passed to prohibit the worst kinds of racial discrimination and violence. It was also the period of widespread introduction of drug use and contraception, both of which have had great effects upon the lives of young adults. Parents like myself—my three daughters were all born in the early 1950s—were challenged by forces totally different from those of the past. However, these were happy years for me, as I experienced a joyful family life, even if colored by my own expenditure of much time working. Our family life also changed when we moved in 1966 to Stony Brook on Long Island, New York, leaving California behind, to the disappointment of my daughters, although they came to feel otherwise. At that time several new medical schools were being built; there was a ferment in medical education as the new findings of science greatly changed our thinking. The State University of New York decided to build one of these at Stony Brook, and I was chosen along with Dr. Edmund Pellegrino to begin planning it. My research in California was no longer exciting to me, and this drastic new activity was exciting, although the excitement wore off and I left after three years. At the same time two of my daughters left for colleges in California and family life as we had known it came to an end.

These three years that I was in New York were tumultuous times in our country, owing to the incredibly bad decision of the United States to engage in a war in Vietnam. There was widespread disapproval of it, especially among young persons like my daughters, but also among their parents. For the second time in my life I saw the academic world speak out, the first time being in the McCarthy era. This time it brought an end to President Lyndon Johnson's political career, despite his great contributions to our country on domestic issues. Now our nation recognizes its mistake, but is arguing whether we are making a similar mistake in Iraq. As has been said before, those who ignore the mistakes of history live to

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・ペラグリーノ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

repeat them.

Unfortunately, the world's problems are not limited to Iraq. In the modern era isolation of a country is impossible, so one must think of world-wide problems. In my opinion the chief among these is the size of the world's population, and our inability to provide adequately for it. No country can have real peace as long as some countries experience widespread misery. The extremely uneven distribution of wealth in the world, and even within many countries, will continue to foster unrest and a desire for retaliation such as our country is experiencing in the Near East. There can never be permanent peace under such conditions. The co-existence of a First World and a Third World will remain unstable; the First World cannot isolate itself from the Third World. Unfortunately, the countries of the First World do not seem to realize that they are connected with each other in this situation. Those who live in the First World must develop a view that their own descendants may not experience even the world we know if there is not a recognition that we have become "one world." This world will not endure if the goal of many people is to have and use more than one's share of its resources. The post-war expansion of the use of fossil fuels, especially in automobiles, is having a seriously degrading effect upon our atmosphere and our planet itself. One of the greatest challenges the world faces is the problem of finding alternatives that will alter this course, at a time when powerful forces are at work to perpetuate the present status.

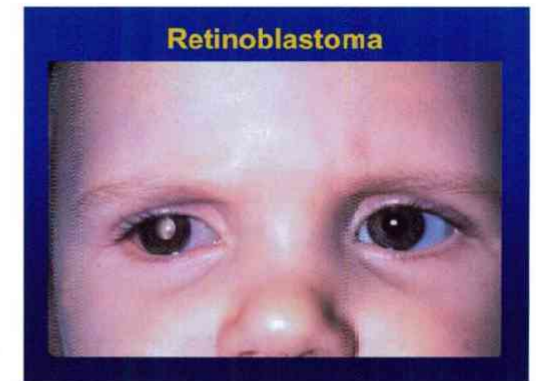
I anticipate that the overpopulation of the world will progress, that epidemics will become more frequent and more devastating, and that the war between First World and Third World that exists now, but is labeled as "terrorism," will enlarge. Civilization as we know it in Europe, North America, and Japan has entered a new and precarious period. Meanwhile, degradation of our environment continues. The rational world of science is struggling bravely; the great question becomes, "Can science inspire a world vision among our nations?"

In 1969 I began seven years in Houston, Texas as a professor at the M.D. Anderson Cancer Center, and Dean of the University of Texas Graduate School of Biomedical Sciences. At the latter I created Centers for Medical Genetics and for Population Genetics, and began thinking about a childhood cancer, retinoblastoma [Slide 1]. Having been taught by physics professors to strive for simple explanations, I chose this tumor, in the belief that a hereditary tumor that could be found even in a newborn child must be as simple as cancer can be. This tumor that only affects

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、特に自動車で広がったことにより、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。

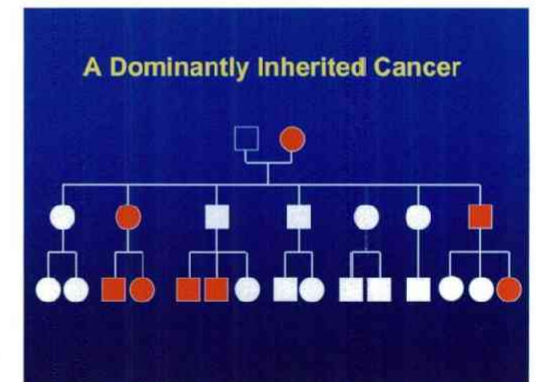
世界の人口拡大は今後も続き、感染症は頻度、程度共に悪化し、現在、「テロリズム」と呼ばれることが多い、第一世界と第三世界との軋轢は拡大していくことでしょう。ヨーロッパ、北米、そして日本の文明は、不安定な時代に突入する一方、地球環境も悪化の一途を辿っています。そうした中、私たち科学者は理性を武器に果敢に闘いを挑んでいるのですが、今後は、「科学者は各国を新たな『世界観』へと導くことができるのか」というのが大きなテーマとなります。

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



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。

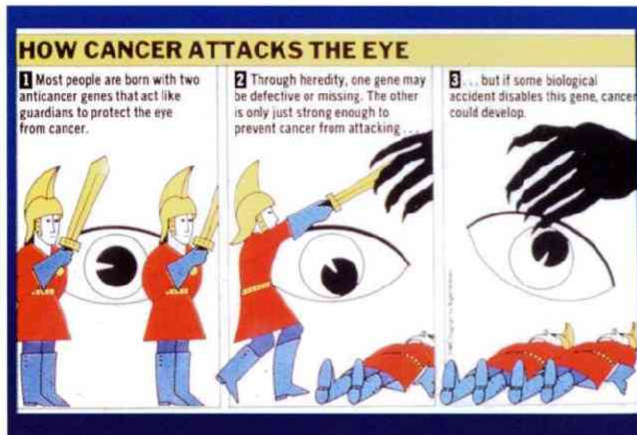
Slide 1 Retinoblastoma
This photograph shows a white tumor in the child's right eye that is a retinoblastoma.



スライド2 優性遺伝の癌
癌家族は等しく病変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.

one per 20,000 children in both of our countries sometimes affects a parent and a child, showing that it can be hereditary. Other cases are obviously not hereditary. However, in a few instances, the affected child has a never-affected parent, but an affected grandparent; the parent who passed the gene from one generation to the next was unaffected [Slide 2]. This clearly demonstrated that having the retinoblastoma gene is not sufficient for tumor formation. I analyzed the data on hereditary cases and came to the conclusion that a tumor only arose in the eye, during its development, when a single cell had sustained another mutation. The most attractive explanation was that both copies of a retinoblastoma gene, one inherited from a father and one from a mother, must be mutated for cancer to occur. There would thus be no normal copy of a gene that is critical to the normal development of the eye



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。

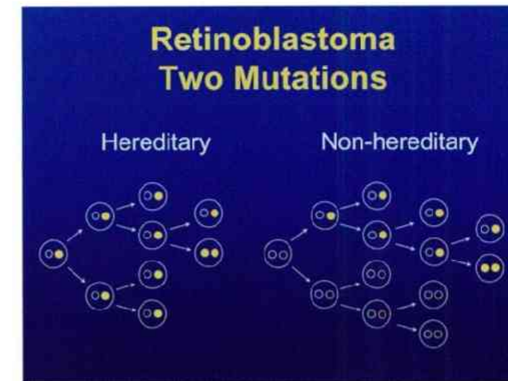
Slide 3 How Cancer Attacks the Eye

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

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になります(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す。

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

- 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。

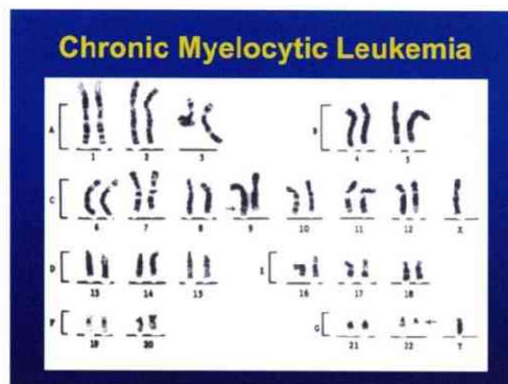
Slide 4 Retinoblastoma—Two Mutations

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.

[Slide 3]. In the hereditary cases one mutation was present in a parent and passed to the next generation, and the second mutation occurred during the child's development. In the non-hereditary cases both mutations occur during development [Slide 4]. This “two-hit” hypothesis was later discovered to be correct, and indeed the retinoblastoma gene was the first hereditary cancer gene to be isolated.

Since some cases of virtually every cancer are due to inheritance of a predisposing gene mutation, it seemed that this “two-hit” idea could be applied to many cancers. Indeed, this has been the case. Scientists have identified over 50 hereditary cancer genes, and in nearly every case the person carrying the mutation develops one or more tumors, each following a second “hit.” In contrast to retinoblastoma, which is a malignant tumor, most hereditary “two-hit” tumors are benign, but may over time become malignant. In some cases the gene carrier develops hundreds of benign tumors. Another parallel with retinoblastoma is that the corresponding non-hereditary form of a cancer often involves the same gene as that in the hereditary form, so the knowledge gained on one could be useful in investigating the others.

In 1976 I moved to Philadelphia to become the Director of the Institute for Cancer Research of the Fox Chase Cancer Center, an institution I knew well for



スライド5 慢性骨髄性白血病

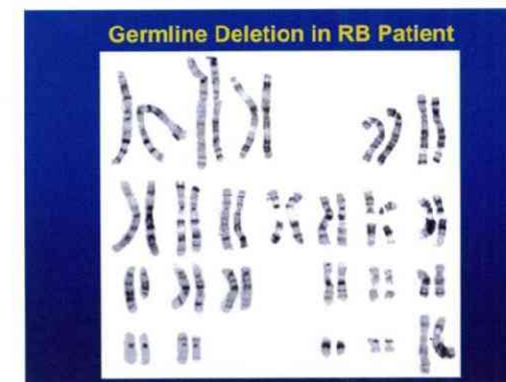
フィラデルフィア染色体は正常な染色体番号22より小さく、白血病の1種である慢性骨髄性白血病では、ほぼ全例に認められる。

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.

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



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分かる。

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.

the contributions of its scientists. It was there in 1960 that the first specific genetic abnormality was found in any cancer—an abnormality since known as the Philadelphia chromosome in chronic myelocytic leukemia. Before then it was known that the chromosomes, carriers of DNA, were abnormal in most cancers, but there was no specificity to the abnormalities, so it left a question whether the abnormalities were the causes or the results of cancer, a question that is still not answered completely. With the Philadelphia chromosome, a modified chromosome number 22, and with a gene for retinoblastoma on chromosome number 13, there were specific genetic aberrations for two specific cancers [Slide 5, Slide 6]. In the 1970s and 1980s, numerous other such changes were characterized for leukemias and lymphomas and for hereditary cancers, and there was beginning to be a systematic investigation of cancer genetics. Following the development of technologies for cloning genes during this period, there was an explosion of new information, with the result that more than 100 cancer-specific genes have been identified from these two sources, beginning with a leukemia gene and the retinoblastoma gene, respectively, in the 1980s.

Now we have a general picture of cancer that many investigators can agree upon. Many cancers begin with a specific abnormality in a single cell that causes the cell to begin to escape controls over its growth from other cells. Consider for a

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、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と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お話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イルスも、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年間続い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ましたが、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のです。これ

moment what this implies. Most of our tissues are making new cells at all times; for example, our blood-forming bone marrow produces about 200 billion red blood cells per day, but the number in our bodies at any one time is constant. Imagine the meticulous control that must be operating to accomplish this; there must be signals to produce more or fewer as occasion demands. Cancer concerns the production of these signals and cellular responses to them; it results when genes that stimulate cell multiplication cannot be controlled or when the controlling genes fail to exert control. The leukemias and lymphomas have taught us much about the former, and the hereditary cancers have taught us much about the latter. Amazingly, cancer viruses, most of them studied in animals, can have these properties; some stimulate cell growth, while others interfere with controls of cell growth.

After seven years I left administration, for the first time in 27 years, and began the study of the only known dominantly heritable cancer in an animal, hereditary cancer of the kidney, discovered by Dr. Reidar Eker of Norway. I was later joined in this effort by Dr. Okio Hino from Tokyo's famous Cancer Institute. After his return to Japan our two groups each discovered the responsible gene. Although I soon left that project to others, Dr. Hino has continued to make important contributions to cancer genetics through the study of these animals, and the study of this gene in several laboratories is contributing to our knowledge of cancer mechanisms.

The past 28 years in Philadelphia have been happy ones for me and my wife, Dr. Anna Meadows. During this time she has continued her work as an academic pediatric oncologist. Her reputation rests notably on her research with survivors of childhood cancer; she has organized national and international studies of survivors. She is also an expert on the care of children with retinoblastoma. Survivors of childhood cancer are known to develop other tumors later in life, and this is especially true of children with the genetic form of retinoblastoma; radiation to preserve vision is known to double the risk of second cancers in survivors. Anna and her colleagues in the Children's Oncology Group are now using chemotherapy to treat children with retinoblastoma in order to avoid blindness and reduce the risk of new cancers. But what is it about the retinoblastoma gene that promotes the development of other cancers? When the gene was cloned in 1986, it was found to be a regulator of cell division in all dividing cells. So it is not only a retinoblastoma gene, but a gene that can affect the growth and maturation of

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症、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。

many other tissues.

Anna and I enjoy our international travel too, because it brings us together with colleagues from many other countries, one of the great benefits of academic life. Our first trip to Japan in 1979 resulted from an invitation to present our work at a meeting in Tokyo sponsored by the Children's Cancer Association of Japan.

During these years my daughters have led busy lives of their own. My first daughter, Dr. Linda Gaul, with a Ph.D. in plant biology and a Master of Public Health degree is an epidemiologist in the State of Texas Department of Health. We have much to talk about on science, including genetics. She has three grown children. My second daughter, Nancy Knudson, is an accomplished artist with whom I always enjoy discussions on art, a subject of life-long interest to me. She has two children, one a college graduate and one in high school. My third daughter, Dorene Knudson, is a nurse, and we have had many conversations on medical topics. I am privileged to have three accomplished daughters, and I am delighted that they have all traveled to Japan to share this occasion with me.

In my present state of "active retirement" I have narrowed my activities. However, my colleagues and I are engaged in a research project whose ultimate goal is the prevention of cancer. We are studying individuals who are genetically predisposed to cancer to ascertain whether their "one-hit" cells that have not yet experienced a second hit are functionally different from genetically normal cells, and whether the resulting information can be used to reduce greatly, with chemical agents, the probability of a second hit, thus inhibiting progression along the path to clinical cancer. Can this approach lead to the prevention, or at least considerable delay, of cancer, and recall the successes with galactosemia, polio, and allergy? Could it lead ultimately to prevention of non-hereditary cancer, too?

Cancer then is an unusual disease. Some cells in the body can be genetically altered so that the control of growth is compromised. Not only do these cells increase in number, but they also develop new behaviors, including invasion of surrounding tissues, and spread to distant ones. If these are unchecked, the affected person dies. The enemy has come from within. Cancer is a kind of bioterrorism; it arises in our midst. Of course, we try to stop the cancer, but too often that approach fails. It is not surprising then that great efforts are being made toward prevention. Perhaps that is the best approach to all bioterrorism.

This is my fourth visit to Kyoto. My previous visits have left me with numerous images and memories. I was deeply moved by Katsura and Ryoanji, where art and

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、周囲の組織に浸潤するなど、新たな行動を見せ始め、離れた組織にも拡がっていきます。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度目になります。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。

life are merged. The significance of the Kyoto Prize for me is twofold. The first aspect is its recognition of human creativity over a broad spectrum. One may ask why creativity matters. My answer is that humans are unique in their mentation, language, uses of their hands, and resultant ability to improve their own lives. We need to continue to be creative.

The second aspect is its recognition of moral values. This, too, is critical for our species. Creativity can be destructive and can ignore important problems. What is needed is moral creativity, not only for individuals, but for nations. Will natural selection result in the extinction of humans because we failed, or in their continuation because we succeeded?

稲盛財団 2004——第20回京都賞と助成金

発 行 2005年9月10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

ISBN4-900663-20-4 C0000