

[受賞者] スヴァンテ・ペーボ氏 (スウェーデン)

化石のDNAから
ヒトの進化を考える東京理科大学 薬学部 生命創薬科学科 教授 内海 文彰
うちうみ ふみあき

■ 例年の受賞テーマとの違い

いつもならヒトの命を救い、健康維持に貢献する研究がノーベル生理学・医学賞のテーマだ。ところが2022年は臨床とは直接関わらない基礎研究に贈られた。確かにスヴァンテ・ペーボ（以下敬称略）は臨床の医師だが、現代人やバクテリアのDNAのコンタミ（混入）と闘いながら、ネアンデルタール人骨化石のDNA塩基配列を解析する地道な研究に没頭した。筆者の属する薬学部では、医療従事者、製薬企業で活躍する人材の育成が使命である。日ごろ「本当に価値のある研究は社会貢献しなければならない」と学生を励ましているの、ちょっとした驚きであった。

■ 研究の動機とその推進力は？

ペーボの研究は、学生時代「古代エジプトミイラの遺伝子を知りたい」から始まった。免疫に関する研究室に属していたが、牛レバーをミイラ化させてDNAを抽出した。隠れ実験は賛否両論。だが、既に彼の運命は決まっていた。知的好奇心が研究の推進力だったのだ。抑えようにも抑えられない。筆者も共感する。



【図1】DNA解析によって明らかとなった人類（ホミニン）の進化。ネアンデルタール人とデニソワ人のDNAが現代人に残されている。ノーベル財団 (<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2022/press-release/>) より抜粋

■ 多くの優れた研究者達との出会い

ペーボは幸運にも多くの非常に優れた研究者と出会っている。PCRが一般的でなかったころキャリー・マリリスと出会った。そして、化石となった骨からDNAを抽出し、解析するためにPCR法を応用した。最初はエジプトのミイラから単離したDNAの塩基配列解析から。研究成果はNatureに掲載された。しかし、後に現代人DNAがコンタミしていたことを知り、ショックを受けた。ミイラのDNA配列に現代人のものが少し混じっていたのだ。それに、化石化した組織からDNAを取り出すのはそう簡単ではない。ペーボは、DNA修復メカニズムの研究で有名なノーベル賞受賞者トーマス・リンダールから化石化した組織のDNA解析についてアドバイスを受けた。何万年もの時間経過によりDNAは変化し、分解する。生細胞から抽出できるDNAの量の何千分の一、何万分の一だ。骨の折れる仕事だ。大事な骨格標本全てを使っても解析には足りない。PCR法に頼るしかない。でもPCRは現代人のDNAをも増やす恐れがある。そこで、厳重に管理されたクリーンルームで骨の内部を削り、DNAを調整・解析できるシステムを立ち上げた。

■ ヒトのDNAを研究する前に動物のDNAで

深く反省した後、研究の方向性を少し見直した。古代人の遺伝子を研究対象とする前にすべきことがあるのではないかと。ちょうど動物学研究所で研究室を立ち上げることとなった。絶滅した動物のDNA解析に取り組んだ。ついに、古代のウマ、マンモス、ナメケモノ等のミトコンドリアDNA (mtDNA) の解析を通して動物の進化を客観的に議論できるようになった。さあ、ここでイギリスの偉大な遺伝学者チャールズ・

ダーウィンの「種の起源」について。南アメリカのチリ沖のガラパゴス諸島。多種多様なフィンチという鳥がいた。詳細な観察。現在多種多様の鳥たちは、昔々ガラパゴス諸島に飛んできたか飛ばされてきた一組の番（つがい）から始まったのではないかと彼の鋭い洞察力は、あらゆる生物種は、共通の「祖先」から何世代もかけて自然選択を受け進化したことを見抜いた。かの有名な「進化論」である。現世界の霊長類というと、ヒト以外にチンパンジー、ボノボ、オランウータン、ゴリラ、ニホンザル等いわゆるサルが属している。あくまでペーボの関心は「ヒトの進化」だ。

■ DNA解析をヒトの進化の研究に応用する

その後、アルプス山中で発見された「アイスマン」の mtDNA 解析を依頼され、そして実行した。だが、また現代人の mtDNA のコンタミだ！ ペーボは気づく。現代人の DNA 分子数は少ないが長く、古代人の DNA 数は多いが短いので判別可能だ。ついに 5000 年前の「アイスマン」mtDNA 塩基配列は解読された。残念ながらそれは現代人のものと大きく異なっていた。5000 年というざっと 150 世代。1 世代でどれほど DNA が変わるのか？ 5000 年前の人類の mtDNA から明確な結果は得られなくて当たり前。それならもっと昔の人の DNA を調べれば良い。だが、百万年以上前の化石に残存する DNA はズタズタに分解されていて解読不能。恐竜を復活させて蘇らせることができるのは映画の世界。現実的には無理。ならば数万年前の「ネアンデルタール人」はどうだろう。1500 世代以上前の人類（ホミニン）だ。結論は「現代人 mtDNA はネアンデルタール人のものとは異なっている」。つまりネアンデルタール人は現生人類の出現する前に分岐し、そして絶滅したのだ。ミトコンドリア・イヴの「アフリカ起源説」に矛盾しない。しかし、ヒトが他地域で進化したと信じる学者達からは痛烈な批判が。解決するには核内ゲノム DNA の解析がどうしても必要だ。

■ ゲノム DNA の解析も骨が折れる

さて、ヒト mtDNA と核 DNA のサイズの違いは？ 前者はわずか 1 万 6 千塩基対（ヌクレオチド）。後者は 30 億。mtDNA の解析がなされた当時は塩基配列の決定はサンガー法。（開発者フレデリック・サンガーはこの功績によりノーベル賞。インスリンのアミノ酸配列の決定と合わせて 2 回受賞している）筆者が大学院生のころは大きなゲルで電気泳動していた。研究室のシークエンス



【図2】現代人に残るネアンデルタール人のDNA
現代人にはネアンデルタール人のDNA塩基配列がある。ここでは、ゲノムのほんの一部を表しているに過ぎない。実際はAGCTの暗号で書かれている。

名人でさえ 1 日数千塩基しか解読できなかった。ガラス板をゲルからはがすのに失敗したら「骨折り損のくたびれ儲け」。筆者が日々、骨折ってたくたになっていた頃、世界中の研究者がヒトゲノムプロジェクトに参加する。頑張った甲斐あって西暦 2000 年ようやくヒトゲノムは解読された。こんなに苦労するならサンガー法ではネアンデルタール人ゲノム DNA を解析するのは無理なのか？ その後、次世代シークエンス法が普及し始めた。詳しい説明は省略するが、1 分子の DNA 鎖でも配列決定可能だ。ペーボは飛び乗った。ところが「骨が足りない、渡してもらえない」何と邪魔をするのはどんな骨より固い頭の持ち主たちだった。それでも骨を集めることに成功し、コールドスプリングハーバーの学会で「ネアンデルタール人 DNA の 30 億ヌクレオチドを解読する！」と宣言。資金集めも上手くいった。そして「現代人にはネアンデルタール人の DNA が残されている！」という結論に至った。2010 年 Science 誌で「現代人の祖先とネアンデルタール人との交配の可能性」を指摘した。次は極寒ロシアだ。もちろん「デニソワ人」ゲノム DNA 解析にも成功した。「デニソワ人もまた現代人の祖先と交配していた」のだ。

■ 基礎研究の素晴らしさ

ペーボの地道な研究は、現代人やバクテリアの DNA のコンタミの問題を解決し、ヒトの進化を骨格標本ではなく、DNA 解析から示した。好奇心から始まった冒険活劇に拍手喝采。めでたしめでたし。

参考文献

スヴァンテ・ペーボ著「ネアンデルタール人は私たちと交配した」文藝春秋（2015 年）