

連載講座

細胞の完全理解は可能か？—生物物理学的視点からの問い
(第1回)

細胞生物学から分子細胞生物学への 75 年

市川 一寿

Key words : 変わるもの, 変わらないもの, PubMed, 高校生物教科書, 発展の因果関係

細胞に関する文献数は膨大である。2024 年に限っても、PubMed に登録された細胞関連文献は 37 万件以上あり、同年の全登録件数の 20% 以上である。もはやこの文献すべてを把握することは不可能である。しかし別の見方をすれば、研究の多さにもかかわらず統合的な細胞理解にはほど遠く、そのような理解が存在するかどうか不明である。

筆者はこれまで生物物理学を基盤とし、シミュレーションを通して分子細胞生物学に関わってきた。シミュレーションするということは、細胞現象の背後にあるメカニズムを追い求めることそのものである。なぜなら、それらを知ることなしにシミュレーションはできないし、シミュレーションしようとするとながわかっていないかを思い知るからである。更に加えると、シミュレーションは複数の現象と複数のメカニズムの統合を企てる作業でもある^{*1)}。本連載はこのような作業を行ってきた一研究者が細胞を捉え直し、その過程で生じる疑問を考えようとする試みである。

この試みの前提として、これまでの多くの努力を振り返ることは欠かせない。なぜなら、現在の研究は過去の努力とその結果の上に成立しているからで、それらを知ること自ずと未来が見えてくることを期待するからである。そこで第1回は、悶々としていた 75 年前の細胞生物学が、「遺伝子とタンパク質が細胞機能を担っている」という俯瞰的理解に到達して分子細胞生物学となり、

現在に至ったことを述べる。しかし、細胞に関する網羅的な議論は筆者の能力に余る。全 8 回予定の本連載で取り上げるのは、細胞の部分であることをお許し願いたい。なお生物物理学的視点とは、より根源的なメカニズムを考え、物理学的・数学的検討を少し加えた視点である。

I 変わるものと変わらないもの

子どものころ、「腐った肉にはウジが湧く」と母が言っていたことを思い出す。もちろん母がそれを信じていたわけではないだろうが、幼心にも非科学的と感じていた。しかし 160 年ほど前に、白鳥の首フラスコを使った Pasteur による実験で自然発生説が否定されたことを理由に、このような捉え方全体を否定することも、また非科学的であることに今更ながら気づく。なぜなら、これは、後づけの知恵だからである。

こう考えると、ヒトの普遍的な特性に思い至る。検証が不十分な状況での「腐った肉にはウジが湧く」は、現代的には仮説と呼ぶべきものである。仮説は科学発展の原動力であり、仮説生成はおそらくヒトの生得的特性である。なぜなら、われわれは何を見ても何を聴いても、「○○ではないか、××かもしれない」と不可避免的に思ってしまうからである。これは認識の無意識的前段階でもあり、太古の人類も同じだったと想像できる。ヒトは仮説を生成せずにはいられない生き物であ

75 years from cell biology to molecular cell biology

Ichikawa Kazuhisa : 株式会社 True Cell Simulations (〒107-0062 東京都港区南青山 2-2-15 WIN 青山 531)

0370-9531/02/¥500/論文/JCOPY

り、この特性は変わらないし変われない。

もう 1 つの原動力は、実験による客観的検証である。今では観測-仮説-検証を繰り返して真理に近づく方法が確立しているが、これが確立したのはそれほど古いことではない。しかしその根源には、より確かな理解に到達しようとする人類の変わらないし変われない欲求がある。この欲求を満たすために検証方法と技術的手段が進歩(変化)して理解も進歩(変化)し、根源に向かうことが繰り返されてきた。「腐った肉にはウジが湧く」の理解も、このような努力を経て現在の理解に到達したのである。変わらないものを基盤にして変わるものが生まれ続けた結果である。

II PubMed の統計から

PubMed は 1997 年に提供が開始され、蓄積論文情報の網羅性が向上し、アクセスが格段に簡単になり、しかも速くなった。今では anterograde (前進的)だけでなく retrograde (遡及的)にも蓄積し、2025 年 10 月時点での最も古い文献は 1781 年の日付である^{*2)}。同年以来の登録文献数の年次推移を、図 1 の緑色領域で示す(“All [Filter]”

で検索)。近年の増加ははなはだしく、2024 年には年間 170 万件を超えた。そのため縦軸を log スケール(左目盛)としたので、文献数が少ない領域(特に 1800 年以前)では変動が大きく見える。

250 年間の医学・生物学の文献を同じ規準で収集・蓄積することは不可能であり、現在と過去の登録数の比較は注意深くあるべきである。しかし何らかのことは言えるであろう。まず、1945 年直後の大きなジャンプである(図 1A, 右の青い矢印)。1945 年は第二次世界大戦(図 1A, 右の赤い横線)が終わった年で、これと関係した現象であることはまちがいないであろう。しかし第一次世界大戦(図 1A, 左の赤い横線)直後にはジャンプがない。次に 1845 年ごろのジャンプ(図 1A, 中間の青い矢印)は、1838 年に Schleiden が植物細胞説を、1839 年に Schwann が動物細胞説を提唱した直後である(図 1A, 左の重なった黒点)。一方、1800 年ごろのジャンプ(図 1A, 左の青い矢印)は、文献数が 100 件/年以下なので意味を見いだせるかどうかはわからない。なお、「種の起源」は 1858 年、「自然発生説の否定」は 1861 年、「メンデルの実験」は 1865 年^{*3)}であるが(図 1A, 3 つ並んだ黒

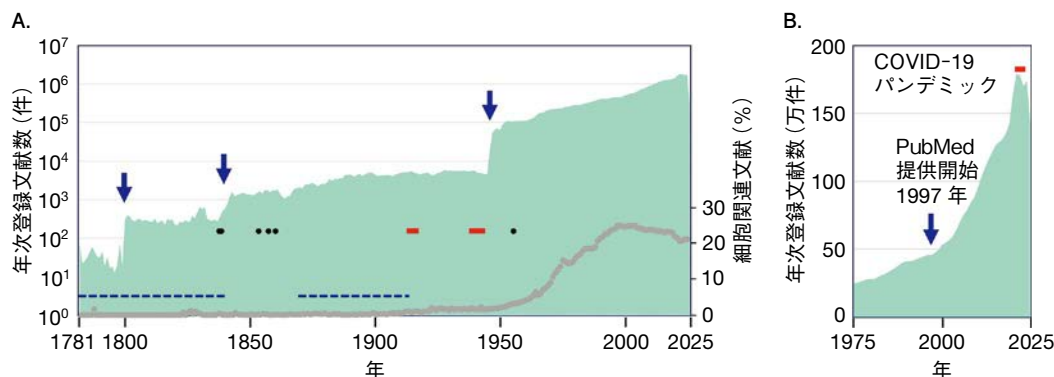


図 1 PubMed 登録文献数の年次推移

- A. 全年次推移(緑色領域, 左スケール)と細胞関連文献の全文献数に対する割合(灰色丸, 右スケール)。青色破線は、第一次(左)と第二次産業革命(右)
B. 1975 年以降の全登録文献数の推移

* 1) 細胞シミュレーションの最も重要な役割は予言であり、これは分子細胞生物学研究を加速する。しかし本連載の本题ではないため、ここに触れるにとどめる。

* 2) 検索時点で 69 件が登録されており、ほぼ疾患とその治療に関する記事である。

* 3) メンデルの実験の口頭発表(1865 年)は注目されないまま忘れ去られたが(数学を使った説明が理解されなかったとされるが、筆者としては親近感を抱く)、彼の死後に再発見され、認められたことはよく知られる。

点), 登録文献数の上昇にこれらの影響はみられない。1953 年の Watson と Crick による DNA の二重螺旋構造の提唱¹⁾(図 1A, 右の黒点)では, その 10 年後から増加率が上昇した。なお, 1900 年から 1945 年の間はほとんど増加がない(理由は不明)。

一方, 細胞関連文献のみを抽出して全件数の割合(%)で示したのが灰色の丸(図 1A)である(“cell*”で前方一致検索)。1910 年までは全体の 1% 以下で, その後 2% 程度で推移したが, 1950 年以降割合が増加した。細胞観察に電子顕微鏡が使えるようになったのが 1945 年であり, これと関係している可能性が高い。割合の増加は 2000 年ごろまで続いて 25% になったが, その後は減少傾向である(絶対数は増加)。このように, 細胞研究の活発化は 1950 年以降とみなせる。

最後に, 1975 年以降の PubMed 登録文献数を, 縦軸リニアスケールで示す(図 1B)。ここで見てくるのが, 2003 年ごろからの文献増加率の上昇である。PubMed は 1997 年に提供が開始されたが, その 6 年後に上昇したことは PubMed の提供開始による影響の可能性が高い。ここでヒントになるのが, 2024 年のノーベル経済学賞を

受賞した Acemoglu らの研究である。彼らの主張の根幹は「社会制度が経済発展を決める」であり, 包括的制度では好循環が回って成長が加速するとしている^{2), *4)}。仮に PubMed の提供開始が科学世界の好循環を生んだのなら, 経済世界の対局にあるとみられがちな科学世界でも同じ社会的原理が働いていることになり, 興味深い。しかしここ数年は落ち込んだ。パンデミックの時期(図 1B, 赤い横線)と関係していそうである。科学活動はパンデミックに敏感なのであろう。

このように, 細胞研究は 1950 年ごろから活発化した。われわれはこの時代を生き, 時代的記憶を有する。今この時点で細胞理解のこれまでを振り返り, 未来への課題に思いを馳せることは意味深いに違いない。

Ⅲ 1964 年と 2019 年の高校生物教科書から

細胞生物学の発展を具体的にみるために, 1964 年と 2019 年発行の高校生物教科書^{*5)}を比較する(図 2)。高校の教科書を選んだ理由は, ある基準に基づいて編纂され, 確定した基礎的事項を集積



図 2 1964 年(A)と 2019 年(B)の高校生物教科書
共に東京書籍株式会社発行(入手の都合による)

* 4) 彼らは包括的制度と収奪的制度を比較・議論した。包括的制度では社会資本の整備が行われ, 国民が広く国家の制度に参加でき, 権利の保障, 富の分配が行われ, 国民の活動にインセンティブが生まれて好循環が回るとする。

* 5) いずれも東京書籍発行の, 高校「生物」, 1964, および高校「生物」, 2019。

し、長期間の比較が可能であり、共有度合いが高く、これらすべての規準を満たす最も高度な出版物だからである。1964 年と 2019 年の教科書から細胞に関係するキーワードを筆者が抽出し、それを分野別に列挙した(表)。

1964 年版, 2019 年版共に細胞の記述から始まっている。しかし, 細胞関連の記述は 12 ページから 114 ページへとほぼ 10 倍だが, 総ページ数は 1.3 倍なので, 細胞に関する割合の増加が著しい。以下, 項目別にみる。

1964 年版の「構造・オルガネラ」で説明されたのは, ミトコンドリア, ゴルジ体, 中心体だけで, ミトコンドリアのごく簡単な説明以外のものはない。2019 年版では, ミトコンドリアとゴルジ体はもちろん, 細胞骨格, 滑面・粗面小胞体, リソソーム, 脂質二重層の構造と機能, 膜タンパク質の埋め込み構造, エンド・エクソサイトーシス, オルガネラ間の関係と細胞接着も説明していた。構造の詳しい説明だけでなく, 分子メカニズムを背景とした機能も説明するようになった。

「遺伝と遺伝子」では, 1964 年版はメンデルの 3 法則, 変異, 染色体・染色体地図, 連鎖・組換え, 遺伝子型・表現型を説明していた。1958 年提唱のセントラルドグマ³⁾は, まだ反映されていなかった。これに対して 2019 年版ではコドン表と DNA の構造を示し, 複製・転写・逆転写, スプライシング, 翻訳とタンパク質合成経路, 変異, DNA 修復を分子メカニズムで説明し, 転写因子やプロモーター, 遺伝子の発現調節の分子メカニズムも示された。バイオテクノロジーも紹介され, 塩基配列の解読, 遺伝子組換え・導入, 電気泳動, GFP (green fluorescent protein) などの技術が説明された。1964 年版との根本的な違いは, 転写, 翻訳, 複製を示し, かつそのメカニズムを分子レベルで説明したことである。

「タンパク質」に関する 1964 年版の説明は, 消化・呼吸に関連した記述にとどまり, タンパク質を構成する 20 種のアミノ酸といった基礎的なことも, 細胞機能との関連も記述がなかった。これに対して 2019 年版では, タンパク質を説明する独立した章が設けられ, タンパク質が細胞機能を担っているとする概念に基づいて, アミノ酸の構

造, タンパク質の一次～四次構造, フォールディング, 酵素としての性質, 細胞膜を挟んだ生体膜内外の物質のやり取り, 信号伝達や免疫に関わるタンパク質とその動きが説明された。

「分子メカニズム」に関しては 1964 年版にも酵素の記述はあったが断片的で, タンパク質が細胞の機能を担っているという概念は読み取れない。しかし 2019 年版ではこの概念が読み取れるようになった。まず, 酵素反応の基礎に続いて基質特異性や活性部位, 競合・非競合的阻害, アロステリック酵素を説明し, 膜貫通タンパク質のイオンチャネルやポンプ, G タンパク質共役受容体による伝達メカニズムも説明していた。重要なのは, このような信号の流れがオルガネラの役割との関係で示され, 統合的説明を提供していることである。エネルギー代謝や発酵, 光合成, および免疫も説明されていた。

「神経・筋」の 1964 年版の説明は, ほぼ形態的な説明に終始していたが, 2019 年版では感覚受容細胞, 活動電位の発生と神経伝達, およびシナプス伝達と可塑性の分子メカニズムを示し, 筋関連では筋収縮をアクチンやミオシンで説明し, 細胞骨格上のモータータンパク質による輸送も説明された。

このように, 55 年を経た高校生物の教科書には, 細胞構造と関連させた分子メカニズムで細胞を説明する大きな進展があった。1964 年版では, 言葉だけが示されていたために悶々とした状況にあったが, そこから抜け出たのである。

IV 細胞生物学発展の因果関係

高校生物教科書の比較は, 発展の大きさを明確にした。しかしこれは結果の比較であり, そこから発展の経緯は読み取れない。そこで, これを以下に概観する。

- ① 1945 年に最初の細胞電子顕微鏡観察が報告され⁴⁾, 光学顕微鏡とは比較にならない高解像度観測を可能にし, オルガネラの構造が次々と明らかになった。今では, タンパク質特異的に分子解像度での画像化が可能である⁵⁾。
- ② 1950 年前後にクロマトグラフィーによるタンパク質のアミノ酸配列決定が始まった⁶⁾。

表 1964 年と 2019 年の高校生物教科書から抽出した細胞関連キーワード(この間にメンデルの遺伝の法則は中学での学習に移行した)

	1964 年版	2019 年版		1964 年版	2019 年版
総ページ数	356 ページ	480 ページ	タンパク質	核酸 アミノ酸 タンパク質	核酸 アミノ酸 タンパク質、ペプチド アミノ酸とタンパク質の関係 アミノ酸の種類・構造 一次～四次構造 フォールディング、シャペロン 抗体の構造
細胞	12 ページ	114 ページ	分子メカニズム	酵素 光合成 ATP 合成 免疫、抗原と抗体	基質特異性・活性部位 競合的阻害・非競合的阻害 アロステリック酵素 光合成・解糖・発酵 解糖系、クエン酸回路 電子伝達系、ATP 合成 自然免疫、獲得免疫、抗原と抗体 活性化エネルギー、反応速度 イオンチャネル、ポンプ 選択的透過性 トランスポーター G タンパク質共役受容体 リガンド・受容体 翻訳・tRNA DNA 多型、DNA 修復 遺伝子発現制御・調節 信号伝達 細胞分化 感覚受容 神経伝達、静止電位、活動電位 シナプス伝達、学習 生体膜を挟んだ物質移動 モータータンパク質による輸送 接着タンパク質の働き 細胞運動
遺伝・遺伝子	25 ページ	68 ページ	神経・筋	ニューロン 視細胞 嗅細胞	ニューロン 視細胞(桿体、錐体) 嗅細胞 味細胞、味蕾 有毛細胞(聴細胞) アクチン・ミオシンと筋収縮
構造・オルガネラ	核、核膜、仁 ミトコンドリア ゴルジ体 中心体 原形質	真核細胞、原核細胞 核、核膜、核小体 ミトコンドリア ゴルジ体 中心体 細胞質 細胞骨格： 微小管、中間径フィラメント アクチンフィラメント 滑面・粗面小胞体 リボソーム リソソーム 液胞 生体膜、脂質二重層 膜タンパク質の埋め込み構造 エンド・エクソサイトーシス オルガネラ間の関係 細胞接着	遺伝と遺伝子	メンデルの 3 法則 変異 染色体・染色体地図 連鎖・組換え 遺伝子型・表現型	変異 染色体 連鎖・組換え DNA とその構造・塩基配列 リーディング鎖・ラギング鎖 複製・転写・逆転写、コドン表 セントラルドグマ エクソン・イントロン スプライシング ヒストン DNA 多型、DNA 修復 転写因子、プロモーター バイオテクノロジー

③ 1953 年に DNA の二重螺旋構造が¹⁾、1958 年にセントラルドグマが提唱された³⁾。これらは細胞理解のブループリントを提供し、遺伝子操作の根拠にもなった。

④ アミノ酸配列の決定が進み、1957 年ごろからリン酸化サイトが⁷⁾、その後ドメインの概念が提唱されて膜貫通ドメインや結合ドメインが明らかになり^{8,9)}、タンパク質には機能領域が存

在するとの認識に至った。その結果、異なる機能の複数のサイト/ドメインが集合し 1 つのタンパク質として機能するという理解が確立していった。

⑤ この理解に基づき、1975 年にはサイト特異的阻害が、1991 年には機能改変(恒常的リン酸化など)が行われ^{10,11)}、タンパク質機能と細胞での役割が確立されていった(これは脳の損傷部

位から機能局在を調べる方法のタンパク質版である)。近年、MD (molecular dynamics) シミュレーションや AI が新たな手段として加わった。

⑥一方 1980 年前後から、親和性クロマトグラフィーによってタンパク質に結合する分子の特定が始まった¹²⁾。

⑦これらの成果は、タンパク質の活性変化が次々と伝播する経路 (パスウェイ) という全体像につながり、1980 年代から数理研究やシミュレーションを刺激した¹³⁾。なお筆者の知る最初のシミュレーションは、アナログコンピューターを使った 1965 年の概念的遺伝子発現に関するもので、現在にも通用するメカニズムがモデル化されていた¹⁴⁾。

⑧1990 年代からは遺伝子導入で作製した蛍光タンパク質を使ってタンパク質の局在と時空間動態が明らかになり、細胞の構造解明と相まって、細胞局所でのタンパク質の相互作用が細胞機能を調節する描像が構築された。

⑨加えて、蛍光タンパク質の技術を更に発展させた FRET (fluorescence resonance energy transfer)¹⁵⁾ により、タンパク質間の分子レベル時空間相互作用と機能解析が更に進み、動的な結合解析を可能にした。

⑩2000 年代から PALM¹⁶⁾ や STED¹⁷⁾、TIRF¹⁸⁾ などの超解像顕微鏡 (super resolution microscope : SRM) が開発され、生細胞中のタンパク質やオルガネラの動態が明らかになった。今も進化中で、解像度 1 nm に迫る観測が可能となった¹⁹⁾。

⑪2000 年前後から遺伝子発現調節のメカニズムの解明が進み、長期的にも短期的にも、また内因的にも外因的にも動的に発現調節される描像が確立していった^{20, 21)}。

このように振り返ると、タンパク質・遺伝子やオルガネラなどの“要素”から要素間の“相互作用”へと理解が進んでいったことがわかる。そこには、簡単な疑問や探究欲から出発して手段の開発と発見があり、それが新たな理解につながると同時に、それまでとは異なる次元の疑問を生み、その確認のための更なる手段の開発と更なる発見が行われ、次へと進んできた。この繰り返しの連続

のなかに非連続的な発見が加わり、75 年前には思い描くことすらできなかった理解へと到達した。

V 75 年間の細胞理解の変化と発展

1950 年から現在に至る 75 年間は、細胞研究の加速・発展の真ただ中であつた。まさしく、1964 年当時の細胞生物学から、現代の分子細胞生物学へと理解が進んだ (変化した) のである。このような細胞研究発展の因果関係を振り返ると、必然的な発展だったと勘違いしそうになる。しかし、このなかに身を置いた多くの研究者にとっては、観測-仮説-検証の地道な繰り返しという感覚ではないだろうか。だとすれば、これこそが変わらないもの (不可避的仮説生成と探究欲求) を基盤として、変わるもの (技術と理解) を創出した原動力であると言えよう。変わらないものを大切に、変わるものを追い求めることで、より広範で根源的な理解に到達したのである。

おわりに

今後はどのような理解へと変化するのだろうか？ 相互作用についての理解の深化はその大きな方向だと感じるが、その先に細胞の完全理解は存在するだろうか？ 連載 2 回目以降は、個別のトピックでこの問題を考える。

●文 献

- 1) Watson JD, Crick FH : *Nature*. 171 : 737-738, 1953
- 2) Acemoglu KD, Robinson JA : 鬼澤 忍 (訳), 国家はなぜ衰退するのか 権力・繁栄・貧困の起源 (上, 下), 早川書房, 東京, 2016
- 3) Crick FH : *The Biological Replication of Macromolecules*, Cambridge University Press, Cambridge, 1958
- 4) Masters BR : *Encyclopedia of Life Sciences*. 2009, doi : 10.1002/9780470015902.a0021539
- 5) Shigemoto R : *Microscopy (Oxf)*. 71 : i72-i80, 2022
- 6) Foltmann B : *Protein sequencing : Past and present*, FEBS Advanced Course 61, Prague, 1980
- 7) Kennedy EP, Koshland DE Jr : *J Biol Chem*. 228 : 419-431, 1957
- 8) Wetlaufer DB : *Proc Natl Acad Sci U S A*. 70 : 697-701, 1973
- 9) Tomita M, Marchesi VT : *Proc Natl Acad Sci U S A*. 72 : 2964-2968, 1975
- 10) Flavell RA, Sabo DL, Bandle EF, Weissmann C : *Proc Natl Acad Sci U S A*. 72 : 367-371, 1975

- 11) Yamagata Y, Czernik AJ, Greengard P : *J Biol Chem.* **266** : 15391-15397, 1991
- 12) Greenblatt JF, Alberts BM, Krogan NJ : *Cell.* **187** : 6501-6517, 2024
- 13) Ichikawa K : *Neurosci Res.* **2** : 349-364, 1985
- 14) Goodwin BC : *Adv Enzyme Regul.* **3** : 425-438, 1965
- 15) Adams SR, Harootunian AT, Buechler YJ et al : *Nature.* **349** : 694-697, 1991
- 16) Shroff H, White H, Betzig E : *Curr Protoc Cell Biol.* Chapter 4 : Unit4.21, 2013
- 17) Butkevich AN, Mitronova GY, Sidenstein SC et al : *Angew Chem Int Ed Engl.* **55** : 3290-3294, 2016
- 18) Fish KN : *Curr Protoc Cytom.* Chapter 12 : Unit12.18, 2009
- 19) Reinhardt SCM, Masullo LA, Baudrexel I et al : *Nature.* **617** : 711-716, 2023
- 20) Darlington TK, Wager-Smith K, Ceriani MF et al : *Science.* **280** : 1599-1603, 1998
- 21) Hoffmann A, Levchenko A, Scott ML, Baltimore D : *Science.* **298** : 1241-1245, 2002