

## アトモスフィア

研究テーマの設定とアプローチ  
—仮説とスクリーニング—

永津 俊治

研究で最も重要なことは、「何を研究するか」の研究テーマの設定である。どんな研究テーマでも、同じ時間を使うから、研究成果がインパクトの高い新しい分野と概念 (new field, new concept) の発展をもたらす独創的発見 (original discovery) に至るような、研究テーマ (よく大きい仕事 big work とよばれる) を選ぶことが重要であろう。

発見をするのに、一般にある仮説を立ててその仮説を検証する実験を行う方法がとられる (hypothesis-based approach)。仮説を立証するには、実験計画を十分にねって組み立ててから実験に移る必要がある。仮説がその通りに立証されることは稀で全くちがった結果が得られることが多い。その場合に、一見予測外の結果をよく考察分析して最初の仮説と全く異なる発見に至ることがある。いわゆる“serendipity”とよばれる、実験結果の中から探すつもりになかった宝を偶然に発見する能力が要求される。遺伝子ノックアウトマウスでも動物の表現型の解析が重要である。表現型が遺伝子から予測されるのと全くちがっている場合が多い。ことに脳高次機能の表現型に変化がある場合は微細な表現型の解析が困難でありまた重要である。実験方法が不適切で明確な解答が得られない場合には、実験方法を変えて解決を試みる必要がある。ある期間種々の実験方法で実験を続けてうまく解答が得られなければその仮説を中止して、別の仮説またはテーマに移る。進むよりも退く方が難しいといわれるが、もう少しやれば解決しそうにみえていたずらに時間を浪費することがある。明確な解答が出ないのは実験方法が不適切なことが多い。1960年頃に精神分裂病に特有といわれた物質が尿などで報告されたが誤りであったのは当時の化学分析法が不正確のためであった。革新的技術の導入によってそれまでの実験方法では不可能であった新しい多くの発見が生まれることは、1970年代からの分子生物学の導入によって、それまで構造決定のできなかつた微量のタンパク質やペプチドの構造を迅速に決定することが可能となったことが代表例であろう。仮説を立てる場合に、生理的病理的(病気の症状)現象の分子機構を解明する目的で種々の仮説を立てて実験方法をデザインすることが多い。仮説に従ってある物質の量的変化を追求する場合に結果が統計的検定を必要としないほど顕著であることが望まれる。定量的アプローチは必要であるが、変化は量的でなくて質的であるほど大きい発見に至る可能性が高い。大きい発見と思われる結果がでたときは実験をくり返して再現性を確認するが、同じ実験方法で再現性があっても結果がちがっていることがあるので、別の実験方法で結果を確認する必要がある。

発見に至るもう一つの方法にスクリーニング法 (screening-based approach) がある。時間・金・人手のかかる方法であるが、最近では分析の自動化が急速に進歩しているので、スクリーニング法も人手があまり必要でなくなり、時間も短縮されている。分子遺伝学では必須のアプローチであり DNA チップなどが典型例である。スクリーニング法は新しい発見に至る確率が高いが、やはり何を目標としてスクリーニングするかのテーマが重要であろう。スクリーニング法で発見された物質の価値の大きさは、その生理的病理的役割の大きさによってきまる。発見に至るのには仮説に基づく方法とスクリーニングに基づく方法の両方のアプローチを用いることが必要と思われる。