

抑制系の進化

高木由臣

<暴走系から抑制系へ>

核をもつ細胞から出来ている生物を一括して真核生物と言ひ、それ以外の生物を原核生物と言う。バクテリアの仲間が原核生物、それ以外はアメーバやゾウリムシからヒトまですべて真核生物である。生物は約 36 億年の歴史をもつが、最初の 16 億年間は原核生物のみの世界、約 20 億年前に真核生物が登場した。原核生物のみの世界は「暴走系の世界」、譬えて言えばブレーキをもたない車のような世界、もう少し生物学的に言えば餌のある限り分裂し続ける細胞の世界である。それに対して真核生物の世界はブレーキをもつ車の世界、もしくは餌があっても分裂を止められる細胞の世界である。したがって原核生物から真核生物への進化は「暴走系から抑制系への進化」と言える。

原核生物（バクテリア）を暴走系だと言うのは、たとえば大腸菌は二日もあれば地球を埋め尽くせるだけの数に増えることができる。20 分に 1 回分裂する大腸菌は、1 時間に 3 回、1 日だと 72 回、2 日で 144 回分裂できる。倍々分裂で計算すると 2 の 144 乗個すなわち 10 の 43 乗個という数になる。この数は 1 個のバクテリアの重さを 10-15g と少な目に見積もっても地球の重量 6×10^{27} g を超える ($10-15g \times 10^{43} = 10^{28} g > 6 \times 10^{27} g$)。現実にはそれだけの餌が無いし、事故による死、とりわけ食われることによって数は制限されるので、地球は安泰だが、現在地球上で最大のバイオマスを占めるのはバクテリアである。

<真核生物における抑制系の進化>

真核生物を抑制系だと言う例を挙げよう。

(1) 分裂性細胞から非分裂性細胞への進化：クラミドモナス ⇒ ゴニウム ⇒ パンドリナ ⇒ ユードリナ ⇒ プレオドリナ ⇒ ボルボックスと続く群体性鞭毛虫類の進化では、分裂性の単細胞から分裂性の群体を経て、分裂性と非分裂性の細胞からなる群体が生じ、非分裂性の細胞の割合が増大する方向へと進化している。

他に、寿命をもたない細胞から寿命をもつ細胞へ、再生

系細胞から非再生系細胞へといった変化も挙げられる。

(2) 細胞周期のチェックポイント：細胞分裂から次の細胞分裂までの期間（細胞周期）を M 期、G1 期、S 期、G2 期に分けるが、ある時期から次の時期に移行するときには、チェックポイントを通過しないと移行できない。つまり分裂の進行に絶えずブレーキをかけながら安全点検を行う制御機構がある。それに対して原核細胞では細胞周期全体が S 期（DNA 合成期）で、より多くの細胞をより早く再生産する仕組みになっている。

(3) アポトーシス：真核生物の抑制機構としてよく知られている細胞の自殺機構である。木材から仏像を彫り出すのに無駄なところを削ることが必要のように、多細胞生物の形づくりにはアポトーシスが必須である。形づくり以外にも様々な理由で不要な細胞（核）を消去するという局面がたくさんある。ゾウリムシからヒトまで様々なアポトーシスが知られている。

(4) 不等分裂様式：分裂様式を、二つの娘細胞がともに分裂性を受け継ぐ倍々分裂様式から、娘細胞の一方を分裂性、他方を非分裂性（もしくは分裂制約性）とする不等分裂様式に変える抑制法である。幹細胞と分化細胞、生殖系細胞と体細胞、若返り細胞と老化細胞などの事例がある。

(5) 多年草から一年草へ：シダ植物、裸子植物は多年草で、一年草が出現したのは進化した被子植物においてであった。トマトを一年草にしている環境制約条件を取り除くことにより、太さ 20cm、高さ 15m の大木に変身し 15,000 個もの実をつけることが、1985 年のつくば科学万博で実証された。

(6) 先祖返り；脱抑制：奇蹄類のウマは偶蹄類のウシと分岐した後、足指の数が少なくなり、角を失ったが、これも喪失ではなく抑制と見るのが妥当である。足指が 3 本のウマ、角を生やしたウマなどが時折り出現するからだ。

多くの生物で、遺伝子突然変異（正常遺伝子の喪失・破壊・抑制）による寿命延長の事例が知られている。これは野生のデフォルトが寿命抑制であることを示すものと言えよう。

(7) 有性生殖：真核生物の抑制機構というかたちで認識されることは殆ど無かったが、実は有性生殖も抑制機

構の一つと見ることができる。

餌が十分ある条件で無性生殖（二分裂）を繰り返しているゾウリムシから餌を除去して有性生殖に向かわせ、一定時間ごとに餌を加える実験を行ってみる。ある時間までは元の細胞周期に戻って分裂を再開するが、ある時間 Point of No Return を過ぎると、いくら餌があっても細胞分裂はせず、有性生殖に突き進んでしまう。つまり、有性生殖に入ると決まったら、無性生殖に抑制がかかるのである。

<抑制系としての有性生殖>

「有性生殖は抑制系である」という視点から見えてきた新鮮な風景 — 「老化は抑制現象」 — について紹介しよう。例外の無い生物法則など皆無に近いのに、「ヒトは生まれて死ぬ」という法則には全く例外が存在しない。例外無く老化から死に至る過程を経ると言うことは、何らかの仕掛けを秘めた抑制的制御と考えざるを得ない。

「有性生殖に始まる個体発生」は、分裂能・分化能に関して全能性の受精卵が、分裂抑制を受けながら単能性へと分化抑制されていく過程である。1960年代の始めには、個体発生は「体細胞の遺伝子が次第に失われていく過程」なのか、それとも「体細胞の遺伝子の働きが次第に抑制されていく過程」なのかについて論争があった。今年ノーベル賞をもらったジョン・ガードンさんの実験は後者の正当性を実験的に証明したものだ。山中伸弥さんの iPS 細胞の作成は、個体発生は抑制過程だとするなら抑制解除の方法があるはずと、遺伝子レベルでそれを可能にする“山中ファクター”を同定したものだ。

ヒトの細胞には2万数千個のタンパク質を指令する遺伝子が含まれている。どの細胞でもおよそ数千個の遺伝子がONになってタンパク質をつくっているが、その他の圧倒的多数の遺伝子はOFFになっている、つまり抑制されている。細胞の種類が違えば、あるいは同じ細胞でも置かれた状況や年齢が違えば、働いている遺伝子の組合せも違ってくる。遺伝子は何らかの形で相互に作用し合っており、全体として巨大なネットワークを組んでいるので、これまで働いていたある一つの遺伝子が抑制を受けると、その遺伝子だけの抑制で終わるということは無く、必ず他の遺伝子の機能にも影響が及ぶ。老化の進行に伴

って機能が活発化する遺伝子や機能抑制を受ける遺伝子がどのようなものかも次第に明らかになってきた。機能が活発化する遺伝子の中に p53 があるが、この遺伝子は単独で、もしくは様々な他の遺伝子との協同で、「アポトーシス促進・ガン抑制」、「老化促進・分裂抑制」といった働き（トータルには抑制機能）をしていることが分かっていた。

一般には、老化過程は歳とともに突然変異や病変（事故）が積み重なってだんだんダメになっていく（他動的な）衰退過程だと認識されている。私自身、老化に伴ってしわが増え、筋肉がたるみ、骨折しやすくなり、目が見えにくくなり、記憶力が衰え・・・云々といった衰退的变化を日々実感しているので、老化に伴う衰退という現象そのものは否定できないのだが、それは仕組まれた抑制的制御の結果とみるべきだろうと考えている。

ガンは細胞の分裂に抑制がかからなくなる病気であるが、もし老人の細胞が分裂能を失ったダメ細胞であれば、老人がガンになることは無いはずだ。細胞の分裂抑制が外れるからガン化するという事だろう。老人の細胞から分化全能性の iPS 細胞を作成できるという事実も、老化細胞＝ダメ細胞説への反証と言える。

大局的に見れば、進化により獲得した抑制機能がきちんと働いているからこそその老化なのであって、避けられるものではない。ヒトは「死を取り込むことと引き換えに、有性生殖によって生まれ変わる生物」に進化したのだから、いたずらに死を先送りするような延命医療は避けるべきだろう。

同じ意味で iPS 細胞を使った病気治療に過大の期待をもつべきではない。iPS 細胞技術は、個体発生の抑制系を理解する上での学問上の画期的な成果であり、ノーベル賞の受賞は当然であり、ことにその受賞者が森口尚志のような人でなく、抑制の利いた山中伸弥さんであったという事の喜びは筆舌につくせない。

しかしこの技術は、可能性としては、何十億年という進化的達成を逆転させ、死ぬ生物であるヒトから死を取り除くことにもつながりうる技術であることを思うと、この技術をどう使うかは、人間の尊厳だけでなく、人間の存在様式にかかわる大問題であることを自覚しなければならないと思う。

<参考文献>

高木由臣『寿命論』(NHK ブックス、2009年)

いちど有性生殖を抑制機構と見る視点に立つと、ごく当たり前の現象に特別な意味を感じるようになった。有性生殖が起こると個体発生が始まる。受精卵の分裂による増殖と細胞分化を伴いながら、未熟期、成熟期、老衰期を経て死に至る。一方、成熟期に有性生殖を行うと、子供の世代に移る、すなわち若返りが起こる。「有性生殖は老化・死をもたらす」という真実が一方にあって、他方で「有性生殖は若返りをもたらす」という一見矛盾する真理があることに気付いた。有性生殖で何が起きているのか、なぜ矛盾する結果をもたらすのか、この問題は未解決の一大テーマである。