

変わる寿命・変わらない寿命

高木由臣（奈良女子大学名誉教授）

寿命には「エラー寿命」と「プログラム寿命」という二つの側面がある。エラー寿命というのは、遺伝子にはもちろん、細胞や組織の様々な部位に様々なエラーが生じ、年齢とともに次第に老化が進むが、そういうエラーにもとづく老化の結果としての寿命である。もう一つのプログラム寿命というのは、遺伝的に決められた種としての寿命である。エラー寿命は概ね平均寿命に対応する変わる寿命で、エラーを抑制すれば延長し、促進すれば短縮する。プログラム寿命は変わらない寿命で、最適の環境で実現しうる最大寿命に対応するが、最大寿命はプログラム寿命と一致するまで変化する。

(1) 生存曲線から見た変わる寿命・変わらない寿命

動物の一生を通じての年齢ごとの生存割合の変化—生存曲線—は大まかに、3通りのパターンに分けられる(図1)。第一は、大量の卵を産みっぱなしにして世話をしないタイプの動物で、ほとんどが出生後間もなく死滅しごくわずかだけが生き残って生涯を終えるというパターン(I型)で、海産の無脊椎動物、魚類、イモリ・カエルなどの両生類などがあてはまる。第二は、産卵数が比較的少なく孵化するまで親が世話をするが、どの年齢でも死亡率がほぼ一定という直線を描くパターン(II型)で、鳥類などが該当する。第三は、大部分の個体が生存限界まで生きて、老齢になってから急速に死滅するパターン(III型)で、ヒトや大型哺乳類がそれである。

生存曲線の違いは動物の生存戦略の違いなので、自然の状態では変化しないが、人間の手が入ると白矢印のように変化する。家畜動物は人間が世話をして若齢期特有の病気にかからないようにするので、若い時期に肩のある曲線になる。ヒトという動物自身が、石器時代から現在まで、若齢期・青年期・高齢期の生存率を引き上げてII型に近いパターンからIII型に近いパターンへと変化してきたと考えられる。

図1の白矢印で示した生存曲線の変化は、最大寿命は変わらないで平均寿命が延びることを示しているが、あくまでも模式図であり、現実には黒矢印のように平均寿命の延長は最大寿命の延長を伴うことが多い。黒矢印の変化は、最大寿命がプログラム寿命に近づいていくことを示している。

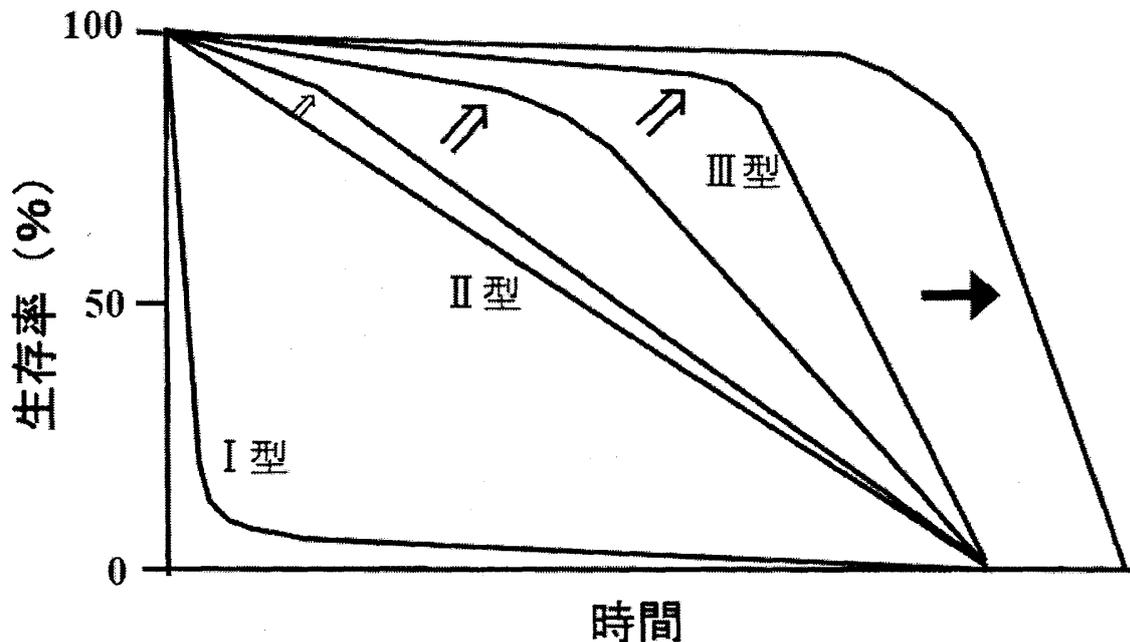


図1 生存曲線の3型と、平均寿命の延長（白矢印）及び最大寿命の延長（黒矢印）を示す模式図

<マウスの寿命>

現実の生存曲線はこの白黒両矢印が混じった形になるので二つの意味が両方とも含まれる。例えば実験用マウス（ハツカネズミ *Mus musculus*）の生存曲線は、様々な系統がどれも肩のあるⅢ型類似の曲線を示す(図2 ([1]))。例えば短命の AKR/J 系統と長命の C57BL 系統を比べると、後者は平均寿命が延びているとともに最大寿命も延びている。マウスは世界中の研究室で最もよく飼育され研究されてきた動物の一つなので、C57BL 系統が描く生存曲線の最大寿命 — 900 日；2 歳半 — は *Mus musculus* という種のプログラム寿命とほぼ一致するだろうと考えられる。AKR/J 系統は種のプログラム寿命に達するはるか前に白血病にかかって約 600 日という最大寿命で死ぬが、この系統に遺伝子治療をほどこし白血病の発症を抑えると、寿命が 1.5 倍延びて 900 日生きられるようになるということは十分考えられる。しかしそれは最大寿命をプログラム寿命に近づけるという操作であって、種の寿命を 1.5 倍に延ばすというのとは話が違う。マウスで一番の短寿命は SAM/P: Senescence Accelerated Mouse (老化促進マウス) P 系統と呼ばれる日本で作り出された系統で、プログラム寿命に達するはるか以前に、エラー寿命すなわち老化の結果としての寿命を迎える。この系統の生存曲線は極端に左側にシフトするので、老化を早める要因を研究するモデル動物として使われている([2])。

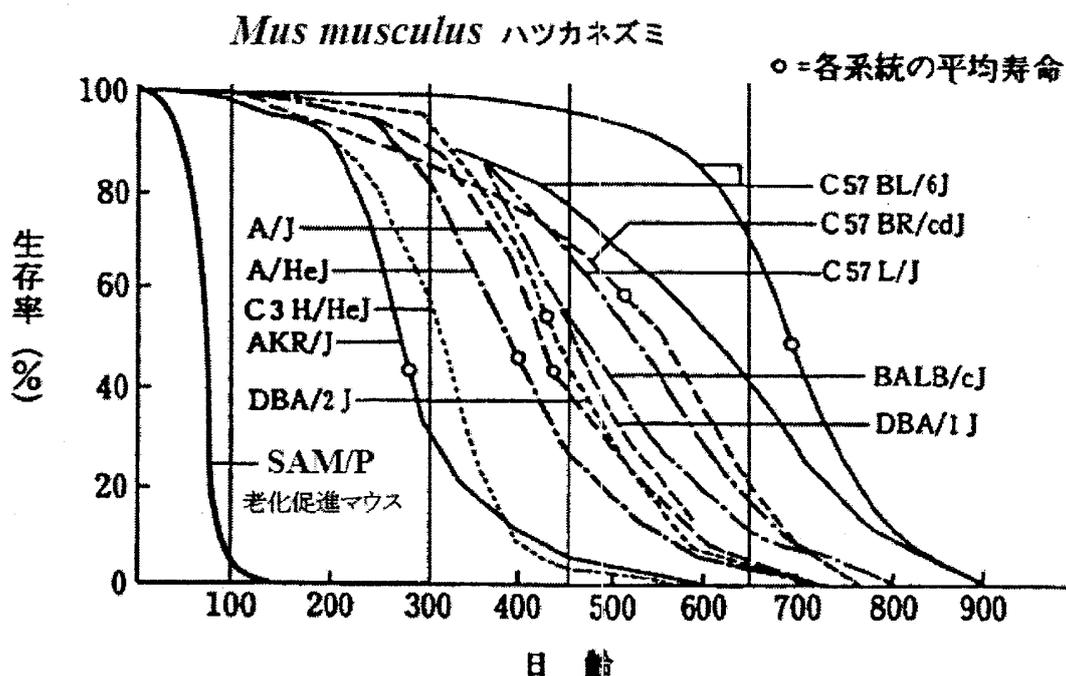


図2 ハツカネズミの生存曲線。文献[1]を一部改変。

〈ゾウリムシの寿命〉

かつてゾウリムシは不死とみなされていた。ゾウリムシの寿命は、死ぬまでに何回分裂するかという分裂回数で表すので、不死と言うのは無限の分裂能をもつという意味である。アメリカ人のウドラフが *Paramecium biaurelia* を使って 33 年間、ロシア人のガジエフ・メタルニコウが *P. caudatum* を使って 22 年間、有性生殖なしに衰えることの無い分裂能を示したという歴史的な実験がある。前者はソネボーンによって、後者は我々が、それぞれの種で有性生殖（前者ではオートガミー、後者ではセルフイング）が見逃されていた可能性を指摘し、有性生殖が起こらない条件で飼育すると前者は約 300 回、後者は約 600 回という分裂限界をもつことを実験的に証明した（[3, 4]）。

ソネボーン以降、ゾウリムシは寿命研究のモデル動物として世界中で使われるようになったが、ヨツヒメゾウリムシ *Paramecium tetraurelia* を使って 1979 年に Smith-Sonneborn が発表した論文（[5]）は、「寿命を延ばす画期的な方法が見つかった」ということで、アメリカの新聞や雑誌に大々的にとりあげられ、ゾウリムシの寿命研究が一躍世界の注目を集めたという意味で特筆に価する。どんな実験かと言うと、60 回分裂のときに（それまでの生存率のデータは無く、この時点をも 100% とみなしている）、正常なコントロール、それに紫外線を当てた UV グループ、紫外線を当てた後 Photo-Reactivation と名付けた波長の短い可視光線を当てた UV+PR グループの 3 つに分けて生存曲線を比較したもので、UV+PR グループは紫外線の影響を消し去っただけで無く、コントロールよりもさらに長生きしたという報告である。

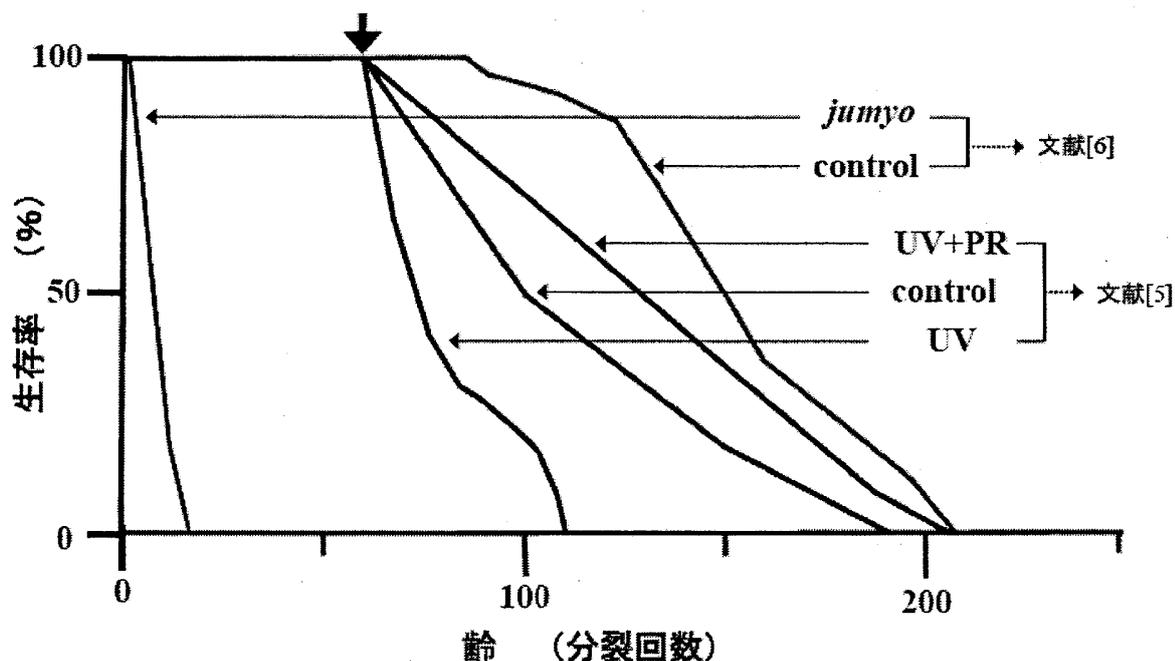


図3 ヨツヒメゾウリムシの生存曲線。文献[5] [6]から。

筆者はこの研究が発表されて2年後に、客員研究員として女史のいるワイオミング大学に5ヶ月間滞在する機会を得た。帰国後、それまで使っていたゾウリムシ *P. caudatum* を遺伝学の材料として好適なヨツヒメゾウリムシに切り替え、寿命に関する突然変異体の分離をめざした。数年かけて、生活機能は正常であるが極端に短寿命という突然変異体を分離し、単一の劣性遺伝子 (*jumyo* と名付けた) の変異であることを明らかにした ([6, 7])。図3に、野生型の生存曲線と比較して示すと同時に、Smith-Sonneborn のデータを同じ縦軸・横軸に重ね書きした。この図では、筆者らのコントロールの野生型が UV+PR 処理グループよりもさらに長寿命になった。

だからと言って UV+PR 処理による寿命延長効果を否定したとは思っていない。生物の実験データというのは同じ実験群の中で比較すべきものであり、別な人が別な時期に別な環境で行ったデータというのは比較し難いという面があるからである。ただ彼女らのデータの生存曲線の形が、Ⅲ型に相似する我々のデータとは違って、エラー寿命を反映するⅡ型に相似するのが気にかかっていた。

われわれのグループはヨツヒメゾウリムシの最大寿命として330回分裂を報告した ([8]) が、その後 Smith-Sonneborn らのグループが、Ⅲ型の生存曲線を描くデータを出すようになり、メラトニン添加により、コントロールの325回分裂より20.9%長寿の393回分裂という最大寿命を報告した ([9])。したがってヨツヒメゾウリムシの最大寿命はプログラム寿命に向かってまだ延びる可能性が残っている。

<センチュウの寿命>

現在、世界で寿命の遺伝解析が最も進んでいる生物はセンチュウである。センチュウで

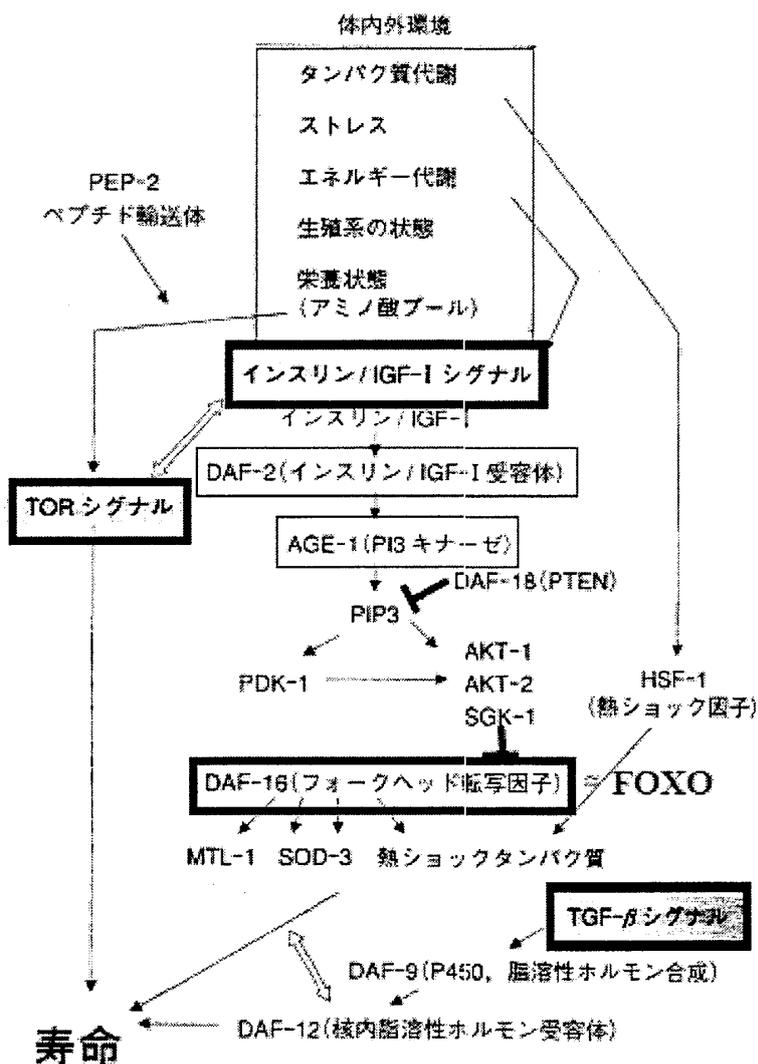


図4 センチュウの寿命に関わるシグナル伝達系。文献[13]を一部改変。

最初に発見された *age-1* という長寿命突然変異体 ([10]) では、野生型の寿命 (約 30 日) に比べおよそ 1.5 倍、*daf-2* という突然変異体 ([11]) では 2 倍以上 (70 数日) の寿命をもつ。ただし *age-1/daf-2* の二重突然変異体の寿命は *daf-2* 単独突然変異体と変わらない。正常な遺伝子が突然変異で異常になることによって寿命が延びるのは次のような仕組みによる。寿命を延長させるのに実質的に効いているのは *daf-16* や *daf-18* という別な遺伝子で、*age-1* や *daf-2* は野生型ではこれら寿命延長遺伝子の活動を抑える働きをしているために、正常レベルの寿命にとどまっている。ところが *age-1*、*daf-2* に突然変異が起こると、この抑制作用が弱まるため、*daf-16*、*daf-18* が本来の機能を発揮して長寿になる ([12])。

これらの遺伝子の本体も分かっている、いずれもインスリンをリガンドとする情報伝達系ネットワーク上に位置するタンパク質を指令する (図4) ([13])。 *daf-2* がインスリン受容体をつくる遺伝子、*age-1* がその下流に位置する PI3 キナーゼ (フォスフォイノシトール 3 磷酸キナーゼ) の遺伝子、そして *daf-16* がさらに下流にあって核内で働くフォークヘッ

ド転写因子の遺伝子である。ついでに *daf-18* はフォスファターゼの一種で、PI3 キナーゼによって作られる PIP3 (フォスホイノシトール3 燐酸) から燐酸を一つとってフォスファチジルイノシトール2 燐酸に変える働きをする。したがって PIP3 に対する抑制効果をもつことになり、*age-1* 突然変異体と同じ効果を示すことになる。

問題は正常な *daf-16* 遺伝子の作る転写因子が、具体的にどの細胞でどのように働いて最終的に寿命を延ばすのかということであるが、変幻自在の調節機能をもつ膨大な細胞群の中で、巨大な遺伝子ネットワーク中の一つの遺伝子の機能を特定することがいかに困難か、言うまでもないだろう。ヒトにもこの *daf-16* に相同な遺伝子が複数発見されていて (FOXO 群)、やがてはセンチュウ同様ヒトの寿命を2倍に延ばせるのではないかといった楽観論を述べる人もいるが、センチュウで最大寿命を延ばせたからと言って、同じようにヒトの最大寿命を延ばすことができるとは思えない。第一に、センチュウでは寿命が70~80日に達すれば2倍に延ばせたと言えるが、ヒトの場合には200年以上の寿命を達成しないと2倍に延ばしたことになるという難しさがある。第二に、ヒトの122歳という最大寿命はプログラム寿命に限りなく近く (例えば最近20年間に日本人の百寿者の数は1986年の1,851人から2006年の28,395人へと15倍も増えたが、最長寿者の年齢は頭打ち状態で110歳から116歳の間を行き来している)、センチュウの70数日という最大寿命はプログラム寿命から遠く隔たっているということも考えられる (マウス同様世界中の研究室で飼育・研究されてきた動物の一つなので、最大寿命とプログラム寿命はほぼ等しいという見方もできるが、センチュウは成体のすべての体細胞が非分裂性の細胞のみからできているため、代謝速度を落して休眠状態にすれば、何日と数える寿命はまだまだ延びる可能性がある)。第三に、このことと関連して、体作りのデザインがまったく異なるセンチュウとヒト (成体の体細胞が非分裂性の細胞と分裂性細胞が混在する) では、同じ寿命延長遺伝子をもっているとしてもその働き方がまるで違う可能性が大きい。

(2) アロメトリー則からみた変わる寿命・変わらない寿命

< $T = a \times W^{1/4}$ 式 >

生物の時間は体重の4分の1乗に比例するという法則がよく知られている ([14])。生物の時間として、寿命や性成熟年齢のような長い時間から、心拍周期や呼吸周期のような短い時間にまで適用できると言われているが、一般に生物の法則は物理や化学の法則とは違って例外を許すゆるやかな関係を表明するものでしかない。そうでないと、「ヒトの寿命がゾウやナガスクジラの寿命に匹敵もしくはむしろ長いのは何故なのか、ゲノム比較では98%まで同質でほぼ同体重のチンパンジーの寿命より2倍も長いのは何故なのか」などといった疑問でたちまちに破綻してしまうのだが、一部の都合の悪い疑問には目をつぶることを許すのが“生物的法則”なのである。

この式の W は個体の体重を表すが、単細胞生物のゾウリムシでこの式が成立するかどうかを見ようとすると、ゾウリムシの W をどう扱うかという問題に直面する。1個のゾウリム

シは細胞か個体かという議論が古くからあったが、ゾウリムシの寿命は細胞分裂回数で測定されるので、ヘイフリック限界(多くの動物で正常2倍体培養細胞は分裂限界を有すること。限界までの細胞分裂回数は個体の寿命の指標となりうる)で個体の寿命を規定するのと同じ要領でいけば、ゾウリムシの個体はクローンに相当するとみなすべきことになる。体重をクローンサイズとした場合、例えばヨツヒメゾウリムシの最大寿命を400回分裂とすると、 2^{400} (10^{120}) という天文学的な数字を考えなければならなくなり、その“体重”は地球サイズどころか太陽のサイズもはるかに超えてしまう。

ゾウリムシのクローンサイズが個体相当なのではなく、1個のゾウリムシが個体相当なのだという議論はなお成立しうるが、1個のゾウリムシは細胞相当と考えるべきである。ゾウリムシ属では種の違いによってサイズが異なるが、我々はゾウリムシのサイズとDNA量との間に比例関係が成立することを実験により確かめた([15])。このことが、ゾウリムシは個体ではなく細胞とみなすべきであると考えられる理由である。なぜなら、一般に細胞のサイズはDNA量に比例するが、個体のサイズはDNA量とは無関係ということが分かっているからである。例えば多細胞動物ではサンショウウオで、ゲノムの倍数性(DNA量)に応じて細胞サイズは変動するが個体サイズは変動しないことが知られている([16])。単細胞生物でも例えば分裂酵母で、倍数性に応じて、つまりゲノムサイズに応じて細胞サイズが変動する([17])。

<寿命と性成熟齢の相関性>

Wを含む式をゾウリムシに適用する難しさから逃れる道がある。Tが、寿命 T_L にも性成熟年齢 T_M にも適用できるなら、 T_L/T_M から $W^{1/4}$ を消去することによって、 $T_L = c \times T_M$ 式が得られる。生物の寿命 T_L が性成熟年齢 T_M に比例するということは広く認識されていて、例えば哺乳類でも繊毛虫類でも、そのように見えなくもないゆるやかな比例関係が報告されている。筆者は、ヨツヒメゾウリムシで短寿命の *jumyo* mutant を分離したとき([6])、性成熟年齢に相当するオートガミー未熟期の長さも短縮していることに気付いた。当時なんとかして寿命の長い突然変異体を分離したいと思っていたが、それを契機に、オートガミー未熟期の長い突然変異体を分離し、その寿命が延長するかどうかを調べようという実験を企画した。当時院生の小森理絵さんが苦心の末、オートガミー未熟期の長い二つの突然変異体 *rie-1*, *rie-2* を分離した([18, 19])。 *rie-1* mutant は、25°Cではオートガミー未熟期が延長したが、32°Cでは野生型と変わらないという温度感受性を示した。寿命を丁寧に調べたところ、25°Cでも32°Cでも野生型よりやや短いことがわかった。このように、オートガミー未熟期の長さに関しては25°Cと32°Cで異なる振る舞いを示したのに、寿命の長さに関しては25°Cと32°Cで同じ振る舞いを示したことから、性成熟齢と寿命が比例関係を示さなかったことと合わせて、両者はお互いに独立な、無関係な現象であることが示された。 *rie-2* mutant についても、温度感受性の内容は違ったが、同様の結論であった(表1)。

この結果は、 $T_L = c \times T_M$ 式、引いては $T = k \times W^{1/4}$ 式というのは種間の関係式であって、種内の個体間の変異に当てはめることはできないということを示唆する。実際、ヒト

表1 ヨツヒメゾウリムシの生活史に変異をもつ3株での
オートガミー未熟期の長さとかローン寿命の長さの関連性

ミュータント	オートガミー未熟期	クローン寿命	文献
<i>jumyo</i>	短縮	短縮	[6]
<i>rie-1</i>	延長 (25°C; 30°Cで解消)	短縮 (25°C & 30°C)	[18]
<i>rie-2</i>	延長 (25°C; 30°Cで強化)	不変 (25°C; 30°Cで短縮)	[19]

という種内の個体に注目すると、体重の増大は寿命の延長ではなく短縮をもたらすという経験的事実とも符合する。実験を企画して8年がかりで得た我々の教訓は、種間の変更不能なプログラム寿命と、種内の変更可能なエラー寿命とは、まったく違った観点で見る必要があるということであった。

(3) 進化的観点から見た変わる寿命・変わらない寿命 ([15])

寿命という生物現象は多様であるが、すべての生物に見られる現象ではない。細胞分裂に種としての限界があることを単細胞生物の寿命と定義すると、原核生物は寿命をもたない。原核生物の時代が約20億年間つづいたことを考えると、生物は寿命をもたないのが本来の姿であったと言えよう。したがって寿命は真核生物に特有の現象であるが、真核生物の中にも寿命をもたない(無性生殖で永続できる)生物がたくさん含まれる。このように寿命は進化の産物として様々な態様をもつよう変化してきた。これは一旦寿命を獲得した生物にとって、寿命はその生物の種としての特性の一部となったという意味でもある。これがプログラム寿命である。一方、生物はおかれた環境の中で環境と相互作用しながら種の枠内で変化できる柔軟さをもっている。エラーを抑制し老化を遅らせることは出来るが、環境との相互作用に伴うエラーを完全に排除することはできないので、エラー寿命は不可避である。プログラム寿命はそれぞれの生物の種としてのデザインなので、仮に遺伝子操作や人工臓器で200歳のロボット的人間が実現したとしても、それをホモ・サピエンスと呼べるかどうか。エラー寿命とプログラム寿命を区別することによって、寿命の何が換えられ、何が換えられないかが、根深いところで見えてきはじめてきた思いがする。とは言え、プログラム寿命の法則であるアロメトリー式の例外が何を意味するのかなど課題は多く、霧はなお深い。

参考文献

- [1] コーン, R. R. (1974) 『動物の老化のしくみ』(江上信雄・能村哲郎訳) 丸善

- [2] Takeda, T. (1994) "The SAM model of senescence." Excerpta, Tokyo.
- [3] Sonneborn, T.M. (1954) The relation of autogamy to senescence and rejuvenescence in *Paramecium aurelia*. J. Protozool. 1: 38-53.
- [4] Takagi, Y. and Yoshida, M. (1980) Clonal death associated with the number of fissions in *Paramecium caudatum*. J. Cell Sci. 41: 177-191.
- [5] Smith-Sonneborn, J. (1979) DNA repair and longevity assurance in *Paramecium tetraurelia*. Science 203: 1115-1117.
- [6] Takagi, Y., Suzuki, T., and Shimada, C. (1987) Isolation of a *Paramecium tetraurelia* mutant with short clonal life-span and with novel life-cycle features. Zool. Sci. 4: 73-80.
- [7] Takagi, Y., Izumi, K., Kinoshita, H., Yamada, T., Kaji, K. and Tanabe, H. (1989) Identification of a gene that shortens clonal life span of *Paramecium tetraurelia*. Genetics 123: 749-754.
- [8] Takagi, Y., Nobuoka, T. and Doi, M. (1987) Clonal lifespan of *Paramecium tetraurelia*: effect of selection on its extension and use of fissions for its determination. J. Cell Sci. 88: 129-138.
- [9] Thomas, J.N. and Smith-Sonneborn, J. (1997) Supplemental melatonin increases clonal lifespan in the protozoan *Paramecium tetraurelia*. J. Pineal Res. 23: 123-130.
- [10] Friedman, D.B. and Johnson, T.E. (1988) Three mutants that extend both mean and maximum life span of the worm, *Caenorhabditis elegans*, define the *age-1* gene. J. Gerontol. Biol. Sci. 43: B102-B109.
- [11] Kenyon, C., Chang, J., Gensch, E., Rudner, A. and Tabtiang, R. (1993) A *C. elegans* mutant that lives twice as long as wild type. Nature 366: 461-464.
- [12] Dorman, J.B., Albinder, B., Shroyer, T. and Kenyon, C. (1995) The *age-1* and *daf-2* genes function in a common pathway to control the lifespan of *Caenorhabditis elegans*. Genetics 141: 1399-1406.
- [13] 本田修二・本田陽子 (2004) 「線虫のゲノムに書き込まれた寿命の設計図」科学 74: 1403-1408.
- [14] 本川達雄 (1992) 『ゾウの時間ネズミの時間』中央公論社
- [15] 高木由臣 「寿命という生物時間の進化」(2006) 日本史の方法 3: 1-26.
- [16] Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J. Raff, M., Roberts, K. and Walter, P. (2002) "Molecular Biology of the Cell, Fourth Edn." p.1024, Garland Science.
- [17] Storchová, Z., Breneman, A., Cande, J., Dunn, J. Burbank, K., O' Tool, E. and Pellman, D. (2006) Genome-wide genetic analysis of polyploidy in yeast. Nature 443: 541-547.

- [18] Komori, R., Harumoto, T., Fujisawa, H. and Takagi, Y. (2004) A *Paramecium tetraurelia* mutant that has long autogamy immaturity and short clonal life span. *Mech. Ageing Dev.* 125: 603-613.
- [19] Komori, R., Sato, H., Harumoto, T. and Takagi, Y. (2005) A new mutation in the timing of autogamy in *Paramecium tetraurelia*. *Mech. Ageing Dev.* 126: 752-759.