

Ⅱ 総 説

霊長類学への展望

生化学の立場から

高橋 健治

はじめに

霊長類学のめざすところを一言でいえば、「霊長類の生物学的諸特性を諸学問分野からの総合的研究によって明らかにし、環境への適応機構とヒトへの進化の道筋を究明すること」というようなことになるであろう。それではこのよう目標に対して、生化学の立場からはどのような研究課題が考えられ、またそれに対する具体的アプローチが可能であろうか。この点に関して、現在著者らが進めている研究との関連をも考慮しつつ、若干の考察をすることが本小文の目的である。

1. 霊長類学と生化学

生化学は生命科学の一分野であり、その目的とするところは、生命現象の物質的基礎を化学的手段により究明することにある。最近20~30年間における生化学の進歩は極めて著しいものであり、生命現象の基本的問題である物質代謝機構や自己複製（遺伝）機構等に関する分子レベルでの理解が飛躍的に進んだことは衆知の事実である。特に分子生物学（molecular biology）の発展により遺伝子（DNA）の化学的本体とその作用機構の基本原理が解明されたことは、現代における生物学上の最も重要かつ基本的な成果といえよう。このようにして、細胞内現象が分子のレベルで本質的に洞察されうる時点にまで到達しつつある。もちろん、記憶、意識、感応、行動というような脳や神経系に関する分野などのように生化学の研究が現在ではまだ及ばない分野もある。しかしこのような未開の分野にも生化学的研究は徐々にその牙先を伸ばしつつある。この種の高次機能が生化学的研究により将来どこまで解明されうるかは予測し難いが、少くとも生理学上の多くの基本的問題は究極的には生化学の問題に帰結されうるものと考えられる。

生化学と同時に霊長類学もこの20~30年間に急速に発達し、独自の学問分野を確立した。生化学は細胞という生命の基本的構造単位とそこに含まれる諸物質を主対象としてマイクロのレベルから生命現象の基本的一般原理を追究して来た。これに対して霊長類学は哺乳動物の一つの目でしかすぎない霊長類を特別な対象として選び、諸学問分野からその生物学的特性を追究しつつある。こ

れはヒトを含む霊長類が生物進化の最高点に位置しており、その研究がヒトと霊長類とのつながり、あるいはヒトそれ自身の理解に通じることが期待されるからにほかならないであろう。そして多くの場合、そのアプローチは集団あるいは個体レベルなどマクロのレベルからのアプローチであり、生きた霊長類そのものを対象としている場合が多い。それでは霊長類研究への生化学的アプローチとしてはどのような方向が考えられるであろうか。マクロのレベルからの生化学的アプローチも勿論必要であろう。しかし、生化学という学問の性格から考えて、まずマイクロのレベル（分子レベル）からのアプローチを第一に考えるのが適当であろう。すなわち、霊長類の生物学的特性と、その適応および進化の機構をまず分子レベルから追究して行くことが当面の課題となろう。以下、このような観点から考えられるいくつかの問題をとり上げ、その意義を考察してみたい。

2. 適応と調節への分子レベルのアプローチ

「生命とは制御である（トラベズニコフ）」という言葉が端的に示すように、生命現象の基本には制御（control）あるいは調節（regulation）という極めて重要かつ不可欠の現象が存在する。これは生物がその外部環境あるいは内部環境に適応するために必要とする必須の生体機構である。したがって、生物の適応機構の研究はその生体調節機構の研究であるともいえることができる。生体調節機構は、細胞内における分子レベルにおけるものから、細胞レベル、個体レベルさらには個体集団のレベルまで広くみられるが、生化学的アプローチの主対象はまず分子レベルにおける調節機構であるといえよう。

(1) 細胞内のタンパク質代謝調節

細胞内における調節に直接関与する最も重要な因子は酵素タンパク質である。酵素は生体反応のほとんどすべての段階に特異的生体触媒として関与するタンパク質であり、生体反応はこの酵素の量と反応速度（活性）によって調節されている。すなわち、ミクロ環境の変化に対して酵素の量や活性は、酵素または核酸レベルでの調節による複雑なフィードバック系により適応的に増減している。酵素活性の調節は酵素自身の修飾やアロステリック

な性質、基質濃度の変化、酵素の隔離等によっても行なわれる。また酵素の合成量の調節はDNA→メッセンジャーRNA→タンパク合成という遺伝情報の発現に関与する各段階で制御されている。しかし、その量は合成のみならず分解とのバランスの上で調節されているものと考えられる(Schimke, Goldberg, 1974)。このような問題は酵素だけでなく一般にタンパク質の代謝回転の調節という生化学的のみならず栄養学的見地からも重要な問題を含んでおり、生体調節機構の解明における重要な研究分野の一つである。実際、たとえばネズミの肝臓中の種々の酵素量は食餌中のタンパク質や炭水化物の量あるいは食餌計画によっても変動することが知られている(Potterら1968)。また、ネズミ肝臓中のタンパク質は極めてはやい速度で代謝回転しており、約70%のタンパク質は4~5回で回転していることが明らかにされている。肝臓の細胞の寿命が160~400日程度であることを考えると、このタンパク質の代謝回転速度は細胞の寿命では説明できない。しかし、このようなタンパク質量の調節機構、特に分解機構の面についてはまだほとんど分っていない。動物細胞一般に存在し、タンパク質分解酵素(プロテアーゼ)の一種であるカタプシン類を含む顆粒であるリソソーム(lysosome)が関与している可能性は強いが、これのみでは説明がつかない。おそらく、これ以外に何等かのプロテアーゼが関与しているものと推定されるがその実体はまだ明らかではない。このような生体調節機構はネズミでも霊長類でも基本的には大差ないかも知れない。しかし、栄養や疾病とも密接に関連する問題であり、生物種による微妙な差異もありうるので、基本的に重要な問題として、ヒトに近い霊長類についても研究を進めることは重要であろう。

この問題へのアプローチの一步として、著者らは現在日本ザルの各種臓器および組織におけるプロテアーゼの分布特性を調べ、またそのいくつかについて分別精製を進め、諸性質を調べている(十川, 高橋, 1975)。酸性プロテアーゼについては、臓器あるいは組織によりその存在量が相当顕著に異なることが知られた。しかし、いずれの場合も主成分は分子量が約6万附近(おそらくカタプシンD)であり、このほかに微量成分として分子量10万以上の酵素(おそらくカタプシンE)も見出された。ペプシン等の酸性プロテアーゼの特異的阻害剤類によりいずれの場合も顕著な阻害を受けることから、これらの酵素は共通の活性部位を持つものと推定される。組織の中性プロテアーゼに関する知見は一部の酵素を除いて一般に極めて乏しい。この種の酵素がタンパク質の代謝調節に関与している可能性は極めて大きいこと、また炎症や発癌等とも関連しうることを考えると、その実体の解明は非常に興味深い。この種の研究を各種臓器、組

織の機能特性と関連させつゝ進めることも今後重要であろう。特に脳や神経組織、あるいは筋肉などの特殊組織におけるタンパク分解酵素の性状と役割の解明には興味を持たれる。

(2) 血液中の調節系とタンパク分解酵素

タンパク質分解酵素と生体調節という観点(村地ら, 1973)から重要な研究対象になりうるものとしては、さらに血液および体液中の各種調節系とそれに関連するタンパク分解酵素系がある。特に血液中には、血液凝固系、フィブリン溶解系(線溶系)、補体系、カリクレイン・キニン系といった複雑な生体防衛あるいは調節機構が相互に密接に関連しつづ存在しており、これらの系のほとんどあらゆる段階に特異的タンパク質分解酵素類が関与し、重要な役割を果たしている。これらの系の基本的構成や相互関係についてはかなり明らかになってきているが、その複雑さのために細部においては不明の点も多く関与するタンパク性因子やタンパク分解酵素の性状やそれらの相互関係あるいは生理的意義等に関してさらに生化学的研究が必要とされている。これらの反応系にも生物による種差のあることが知られており、特にヒトのモデルとしての研究対象としてはサルが最も望ましいことになる。しかし、サルに関するこの分野の研究は極めて遅れている。血液関係、あるいは循環器系統の疾病(たとえば血栓症や血友病など)の研究のモデルとして今後サルの使用は極めて重要になると思われるが、そのためにも生化学的基礎研究が重要にならう。霊長類の種族間における比較研究も霊長類の系統進化の上から大変興味あるところであるが従来この種の研究例はない。

(3) 食性と消化管系酵素

タンパク質の分解という問題に関連して興味深いのは霊長類の食性である。霊長類の多くは雑食性であるが、原猿類は食虫類に近い食性を持ち、またコロブスやラングールの類は木の葉を常食としている。またチンパンジーやヒヒなどのように多少とも肉食性の傾向をも示す種も存在する。これらの霊長類の消化器系統には得られる食物の種類や量に対する明らかな適応がみられる。ヒト以外の霊長類の消化管中の加水分解酵素の性状についての研究は従来ほとんど無いが、各種消化酵素の分子的性状や存在量等を食性との関連で各種霊長類について比較検討することにより、霊長類の系統進化と適応に関連して分子レベルからの知見が得られることも期待できよう。サルのほゞ袋中の糖分解酵素(アミラーゼなど)の性状や日本ザルの越冬期における食物の消化様式も興味深い。また霊長類のすい臓中のリボ核酸分解酵素はヒトの場合と同様、ウシ、ブタ等とくらべてその存在量が著しく少い(~100分の1程度)ことが知られているが、コロブス類では比較的多いとされている(Beintemaら、

1973)。このような差異と食性との関連も生化学的に興味深い。また、一般に消化管系酵素の生合成やその分泌機構またそれらの調節機構、食餌分解物の吸収機構等の解明は生化学的に極めて興味ある問題である。この点、サルを用いてヒトでは困難な研究を進めることも可能であろうし、またこの種の研究は消化器系統の疾病に関する研究の一環としても重要になろう。

このような方向へのアプローチの一つとして、著者ら（景山・高橋，1974，1975；Kageyama, Takahashi, 1975）は最近日本ザルの胃粘膜よりペプシノーゲンを分別精製し、少なくとも5種の異なる成分が存在することを明らかにした。また、その各々のペプシノーゲンより5種のペプシンを得、それらの諸性状を詳細に比較した。日本ザルの胃ペプシンにみられる多様性は、ヒト、ブタ、トリ、サメなど従来研究されている生物のペプシンにみられる多様性とも明らかに異なる点がある。特にヒトやブタに相当量存在するペプシンの一種であるガストリシンの含量が低いことを示す結果は興味深い。

(4) 解毒酵素

組織における酵素レベルの生理的適応の典型的な例として、有毒物質に対する酵素的適応の問題がある。すなわち、動物に明らかな病症を短時間にはあらわさない程度に有毒物質を投与すると、多くの場合24時間以内に組織(特に肝臓)における解毒酵素活性の増加が起こる。これは、毒物の侵入に対して、これを解毒する酵素が誘導的に合成され、その量が増加するためであり、環境の変化に対する酵素的適応の顕著な例である。このような解毒酵素類は肝臓を中心として、各種臓器に分布しており、生体内へ侵入する有毒物質（これは薬物であったり、突然変異原物質あるいは発ガン性物質であったり、あるいは環境汚染物質であったりしうる）を種々の生化学的反応により無毒化する酵素であり、生体防衛機構に関与する重要な酵素と考えられている。この場合、毒物はしばしば生体内の重要なタンパク質や核酸と化学結合することがあるが、これは *in vivo* における化学修飾という観点からも興味深い。

このような解毒酵素には基質となる毒物の種類により生物に広く存在するものもあるが、種特異性の顕著な場合が多く、ある種の解毒酵素は、霊長類に特に多く存在し、またその中のあるものは霊長類の中のごく限られた範囲にしか存在しないことも最近知られて来ている（Smith, Williams, 1974）。解毒反応としては、グルクロン酸、グルタチオン、グリニンあるいはグルタミンとの抱合アセチル化、メチル化などがある。この中で、たとえば、スルファジメトキシンのグルクロン酸抱合や3,5-ジヨード-4-ヒドロキシン安息香酸のO-メチル化による代謝はほとんどヒトと霊長類にしかみられない。ま

た、フェニル酢酸やインドール酢酸のグルタミン抱合は霊長類の系統進化と密接に関係しており、ヒト、類人猿、旧世界ザルおよび新世界ザルには存在するが、原猿類や霊長類以下の種にはみられないという興味ある存在様式が知られて来ている。このように著しい種族差は、毒物の吸収速度、血漿タンパク質や組織中の高分子物質との結合度、排泄能力、代謝経路とその速度等の相違によるものであろうがこれらの要因中でも最も重要なものは代謝的要因、特に解毒酵素の量であらう。この酵素量の調節の機構はまだよく分っていない。組織におけるタンパク質の合成と分解による調節という一般の問題とも関連して今後究明されるべき重要な問題であらう。解毒酵素にみられる種族差は、霊長類の系統進化的見地からも極めて興味深いが、さらに生物に対する薬物（あるいは毒物）の有害性（あるいは安全性）の判定、評価という面からも、今日人類が直面している環境汚染の問題とも関連して重要である。従来この種の研究は、ネズミ等の実験動物で主に行なわれて来たが、種族差の問題を考えると、ネズミで得られた結果を必ずしも単純にはヒトに適用できないことになる。このような見地から霊長類における解毒機構の研究は重要であるが、霊長類に関するこの種の生化学的研究は従来ほとんど無い。

ヒトのモデルとしてネズミ等の実験動物を用い、その結果をヒトに適用しようとする場合に生じる種族差の問題は、上記の場合に限らず、各種の生化学的研究において必然的に生じて来う問題である。この点は最近特に医学的、生化学的立場から重要視されつつあり、ヒトのモデルとしてのサルの重要性がますます強く認識されつつある。しかし、サルがヒトのモデルとして完全でないことも明白であり、ヒトとサルとの相違を明らかとして行くことも同時に極めて重要な点であらう。

なお、解毒酵素に関する研究の一環として、著者ら（Itoら，1974，浅岡ら，1975）は最近日本ザルおよびアカゲザルの肝臓より、主に芳香族ハロゲン化合物のグルタチオン抱合による解毒に関与する酵素、グルタチオンS-アシル転移酵素（Chasseaud, 1973）を精製し、その諸性質を検討するとともに、臓器別分布等を調べた。本酵素は分子量約5万で、分子量約2万5千の2本のサブユニットからなり、肝臓に最も多いが、興味深いことに脳にもかなり存在量が多いことが判明した。

(5) 脳および神経系における調節

生体調節という面から特に興味深い問題として、脳および神経系における各種の調節機構がある。この種の調節機構には、酵素、神経伝達物質、ホルモン等が複雑に関与している場合が多く生化学的にも極めて興味深い。

たとえば、交感神経の伝達物質であるノルエピネフリンのレベルはその生合成に関与する酵素の一つであるチ

ロソ水酸化酵素の活性の変化により調節されており、この酵素活性はノルエピネフリンやドーパミンによるフィードバック阻害により制御されるとともに、神経支配およびホルモン (ACTH) 支配を受けていることが知られている (Axelrod, 1974)。

また、松果体においては、セロトニン、N-アセチルセロトニンおよびメラトニンの濃度にサーカディアンリズムのあることが知られている。これはセロトニンをN-アセチルセロトニンに変えるN-アセチル転移酵素の活性のリズムにより調節され、後者のリズムの調節はシナプスをへだててサイクリック AMP を仲立ちとしてノルエピネフリンによって制御されていることが知られて来ている (Klein, 1974)。

この種の研究は従来ネズミ等で主に行なわれて来ているが、霊長類でも進められることが期待される。

(6) 個体発生、成長、老化と調節

以上のべて来た各種の問題は、個体発生、成長、老化等の視点からも極めて興味深い。出生前後における血中ヘモグロビンの胎児型から成体型への変換は著名な例であるが、同様な変換あるいは変化は、臓器および血中等に存在する他のタンパク質や酵素にも、またそれらを含む各種の調節系にも多くみられるところである。この種の変化の実体とその機構の解明は極めて重要である。

霊長類においては、この種の研究は従来ほとんど行なわれていないが、ヒトやその他の生物との比較研究を進めることは意義がある。最近、老化にともなって脳に蓄積するアミロイドという特殊なタンパク質の性状に関する研究がサルでも進められはじめている。また最近ニホンザルについて新生児期における血清タンパク質やヘモグロビンの動態に関する研究も進められている。ヘモグロビンの胎児型から成体型への変換は出生後6~7週間と、ヒト(7ヶ月)にくらべて極めてはやいこと、また、 β -リボプロテインについても同様な変換のあることが知られて来ている (竹中, 1975)。

3. 系統と進化への分子レベルのアプローチ

(1) 分子レベルの系統・進化学

生命現象の物質的基礎には、生体物質間の特異的相互作用という特徴的現象が存在する。これは、分子レベルにおけるタンパク質の持つ特異的識別(分子識別)力に由来するものであり、この能力はタンパク質が持つ特異的立体構造に起因するものである。一方、遺伝子(DNA)の持つ遺伝情報はタンパク質の一次構造(アミノ酸配列順序)という形で表わされ、そのタンパク質の特異的立体構造はその一次構造によって一義的に決定される。すなわち、一次構造が決まれば、そのタンパク質のポリペプチド鎖は、適正な条件さえ与えられれば、自発的に一定の特異的立体構造を形成することができる。これらの

事実、タンパク質の一次構造の重要性を強く示している。

生物の進化は、分子レベルでは遺伝子 DNA 分子上のスクレオチドレベルでの変異と淘汰によるものであり、それは、遺伝情報の表現であるタンパク質の一次構造上の変化として分析することが可能である。実際、最近10数年間に相当数のタンパク質の一次構造が決定され、特に同種タンパク質(たとえばチトクロームCやヘモグロビン)の一次構造を異種族間で比較することにより、分子系統樹がつくられ、系統発生への分子レベルでのアプローチの方法が確立された (Fitch, Margoliash, 1967; Dayhoff, 1972)。この種の方法的利点は、相同タンパク質の一次構造の比較から遺伝子の最小変異数を直接に推定できることであろう。この方法と、化石による絶対年代の決定から、同種のタンパク質はほぼ一定の速度で進化すること。また異なるタンパク質間では進化の速度は著しく異なりうるということが推定された。相同タンパク質の進化の速度がほぼ一定であることを説明するために、分子進化の主因は自然淘汰に対して中立的な突然変異の偶然の固定によるものであるとする中立説(neutral theory)が提唱された (Kimura, 1968; King, Jukes, 1969)。しかし、この場合、各種タンパク質にみられる、機能にそくした微妙な適応を説明することは困難である。すなわち、分子レベルにおける自然淘汰と適応ということも考慮する必要がでて来る。実際最近、ヘモグロビンやリボスクレアーゼについて、相同タンパク質の分子進化の速度が必ずしも一律ではないことが示されている。これは、おそらく、それぞれの種における、外部環境および内部環境への分子レベルでの適応という問題と密接に関連しているものと思われる。このような見地から、単に一次構造の比較のみならず、その高次構造や、機能における進化の比較も極めて重要になってこよう。高次構造については、ある種のタンパク質(ヘモグロビン、チトクロームC、リボスクレアーゼなど)では、X線結晶解析法によりくわしい三次元構造が知られ、機能発現に関与する重要なアミノ酸残基も明らかにされている。相同タンパク質の立体構造をこのような方法で数多く決定し比較することは望ましいが、現在のところなかなか容易ではない。これにかわる方法として免疫化学的方法がかなり有効に用いられている。実際、この方法ではかられたいくつものタンパク質についての相同タンパク質間の免疫学的距離 (immunological distance) はアミノ酸の置換数と並行関係にあることが示されている。一方機能的面から相同タンパク質間の進化を比較した研究は従来非常に少ないが、各種タンパク質の持つ機能的特性(たとえば酵素活性、アロステリック効果、特異的分子識別能など)を相同タンパク質間で詳細に比較することも、分子

レベルにおける自然淘汰と適応ということを考える場合に重要なアプローチとなろう。

(2) 霊長類における分子進化

ところで、霊長類の場合、5,000万年前の初期原猿類に類似した原猿類に始まり、進化の過程を暗示するような多数の種族が現存している。この点は、同一目に属する生物の進化を研究する目的にも極めて有利であり、生物進化の研究対象としては極めて興味深く種々のアプローチがなされている (Chiarelli, 1973)。霊長類における分子進化学的研究は、ヘモグロビンについて最もくわしく進められて来ている。霊長類のヘモグロビン中、一次構造が完全に決定されているのは、ヒト、アカゲザル、ニホンザル、ハヌマンラングール、サバンナモンキー、クモザル、フサオマキザルおよびスローロリスの6種類であるが、部分的に構造決定されているものはかなり多数にのぼり、これらの結果から分子系統樹がつくられている。また、その分析から、霊長類のヘモグロビンの分子進化の速度が他の哺乳類とくらべて一般的に次第に遅くなって来ていることが報告されている (Goodman ら, 1975; 松田, 1975)。このような現象が霊長類の他のタンパク質についても一般的にみられるか否か、またその原因や進化上の意味の究明は今後の興味ある問題である。霊長類における分子進化の大まかな点はヘモグロビンに関する従来の研究でかなり明らかにされて来たと考えられる。今後より多くの種類のなるべく多数の相同タンパク質について一次構造をはじめ、高次構造や構造一機能相関性等が進化の立場から研究されて行くことが霊長類の進化の道筋を明らかにして行く上に重要であろう。一次構造に関しては、ミオグロビンやフィブリノゲン等についてもすでに研究が進められはじめているが、より完全に近い詳細かつ定量的な系統樹をつくるためには、ヘモグロビンよりもさらに変異しやすいタンパク質で一次構造分析に適した適当な大きさのものを選んで行くことも必要であろう。ヘモグロビンの場合には、 α 鎖、 β 鎖ともヒトとスローロリスをくらべても10残基前後しかアミノ酸残基の置換がみられないことを考えると、近縁種間の差異を見出すことは困難が予想される。また、機能との関連を追究するためには何等かの測定可能な生物活性を持つものを選ぶことも重要であろう。一方、試料タンパク質の入手の難易度も実際上大きな問題となって来る。この点では、血液や筋肉タンパク質、あるいは毛髪や皮革のタンパク質が有利な面を持っている。

著者らは現在霊長類のペプシンや組織の酸性プロテアーゼの性状に関する比較研究を進めているが、これらの酵素の活性中心の構造や反応機構には多くの共通性が見出され、あるいは予想されることから一次構造上にも類

縁関係のあることが推定される。また、組織間における酸性プロテアーゼのアイソザイムの一次構造等の比較も、組織の分化という問題と関連して興味深い。酸性プロテアーゼは生物界に極めて広く存在する酵素であり、高等動物のペプシンとカビの酸性プロテアーゼの間にもその活性中心上に共通性が存在することが知られているが (高橋, 1973)。さらに最近一次構造上にも相同性のあることが知られて来ている (Hofman, 1974; Tang ら 1975)。したがって、この種の研究から酸性プロテアーゼ類の進化と分化、ひいては霊長類をはじめとする生物の進化と分化の様相と機構に関して有意の知見が得られることも期待される。

4. その他の生化学的アプローチ

以上、ミクロのレベル (分子レベル) からの生化学的アプローチを主にして問題点のいくつかに触れた。しかし、霊長類学が霊長類の生物学的諸特性を諸学問分野からの総合的研究によって解明しようとしていることを考えると、ミクロのレベルの研究にとどまらず、マクロなレベルからのアプローチをも総合した研究も極めて重要と考えられる。この場合、生化学以外の分野にまたがる問題も多く、他分野との協同研究により一層の成果を期待できる場合も多いであろう。これらの点を考慮しつつ、さらにいくつかの興味ある問題を取り上げてみよう。

(1) 脳および神経機能の物質的基礎

ヒトを含む高等霊長類は生物進化の最先端に位置する生物種であり、その最も顕著な特徴は脳の発達にみられる。この意味で、霊長類の (脳および神経系) に関する生化学的研究は極めて重要かつ魅力あるものである。脳および神経系の構造と機能への生化学的アプローチは神経化学 (neurochemistry) とも呼ばれ、脳および神経機能の物質的基礎を明らかにしようとしている。脳および神経系は他の臓器にくらべ構造的にも機能的にも複雑であり多くの特徴を持っている。脳および神経系にのみ特異的に存在する物質 (タンパク質、ペプチド、アミノ酸等) もかなり存在するが、その構造や機能あるいは存在部位等が不明なものも少なくない。たとえば、脳および神経組織に特異的なタンパク質 (高橋, 1971) の一つに S-100タンパク質とよばれる酸性タンパク質がある。このタンパク質は脳および神経組織に特異的に存在することから、脳および神経機能と密接な関連を持つことが推定されているがその機能はまだ不明である。ネズミを用いた学習実験の結果から学習との関係も推定されているが、その当否はまだ定かではない。サル脳中の S-100タンパク質の性状と分布 (および存在部位) の生化学的解明がまず必要であるが、サルを用いた学習実験による S-100タンパク質の変動や、*in vivo* の脳機能への S-100タ

ンパク質の影響等の研究にも興味を持たれる。近年記憶の物質的基礎として脳の核酸やタンパク質が注目を集め、それらの代謝と記憶との関連が論じられ、キンギョやマウスなどでは、核酸合成やタンパク質合成の阻害剤の脳への注入実験などもなされているが、これらの高分子と記憶との関係はまだ明らかではない。この種の実験をより知能の高いサルを用いて行うことは有意義であろう。この際サルやヒトで脳の部分的切除あるいは破壊の実験から、新皮質や海馬が何らかの形で記憶の機序や学習行動と関係していることが、確実とされているが、この種の知見をじっくり考慮して実験を進めることが肝要であろう。

脳や神経系にはまた特異的なペプチドやアミノ酸あるいはその誘導体が存在し、これらはそれぞれ特異的な部位に存在し、ホルモンあるいはその放出因子であったり、神経伝達物質であったりしている。また、これに関連して特異的酵素の局在が考えられる。たとえば各種神経伝達物質あるいはその合成酵素（たとえばコリンアセチラーゼやドーパミンβ-水酸化酵素）等の脳内分布の詳細を解明することは、脳機能の解明にとって極めて重要であるが、この場合、サルの脳は比較的大きく、また解剖学的知見も豊富であるため、特に適している。また、この際、脳のミクロ解剖学の知識と技術が必須である。脳内アミノ酸の中で興味深いものの一つに、たとえばシスタチオンがある。このアミノ酸は、脳に多く、他の組織では極めて少い。またヒト脳に最も多く、サル脳がこれに次ぎ、他の動物の脳には非常に少い（Tallanら、1958）。さらにまた、新生児脳には少く、成人脳に多い。これらの事実、発生学的に脳の高次機能との関連を推定させるものであるが、このアミノ酸がヒト脳に特に多い理由は分っていない。霊長類の各種族について系統発生的にその分布量を調べることも興味深いであろう。これらを含めて、一般に、個体発生、系統発生、の各段階で脳および神経系における物質分布や代謝系の変化を追跡することは脳・神経機能の物質的基礎を明らかにして行く上に極めて重要な研究といえる。

また、実験的に代謝異常あるいは自己免疫疾患を起こさせそれにともなって起こる脳内物質やそれらの代謝活性の変動を行動の変化等との関連で生化学的レベルで追跡することも脳・神経機能の物質的基礎を探る上で重要なアプローチである。たとえば、実験的高フニルアラニン血症（フニルケトン尿症）や、実験的アレルギー性脳脊髄炎による神経機能障害に関するこの種の研究はすでにサルでもある程度進められている。この種の研究がヒトの代謝異常疾患や自己免疫病（たとえば多発性硬化症）の研究のモデルとしても重要なことはいうまでもない。アレルギー性脳脊髄炎の場合、ミエリンの塩基性タ

ンパク質またはそれに由来するペプチドが抗原としての活性を持つことが推定されているが、このタンパク質の脳内における分解と、脳組織中のタンパク質分解酵素との関連にも興味を持たれる。

最近、神経伝達物質やホルモン等のレセプターの研究が活発になっており、それ自身生化学的にも極めて重要な研究であるが、特にヒトに身近な問題として興味深いものの一つに、味覚のレセプターの研究がある（日地、1974）。従来、味覚に関する研究は主に心理学的手法によってなされていたが、最近では電気生理学的手法により味覚の発生機序の研究が進みはじめ、味覚レセプターに関する生化学的アプローチも始まりつつある。たとえば、甘味受容体が舌上皮の味蕾中に存在することが確かめられ、甘味受容タンパク質が分離精製され、その諸性状が調べられている。味覚応答は動物種によってかなり異なりうると考えられるが、サルはこの点ヒトに最も近いとされており、サルを用いる電気生理学的、生化学的研究が今後進むことが期待される。

神経機能と関連した問題として、最後に二足歩行と血中ドーパミンβ-水酸化酵素との関連についてふれておこう。ヒトとサルを区別する重要な特徴の一つに直立二足歩行の問題がある。最近この二足歩行と血中ドーパミンβ-水酸化酵素量との間に何らかの相関性があるのではないかという推測がなされている。この酵素はノルエピネフリンの合成に関与する重要な酵素であり、交感神経終末よりノルエピネフリン（少量は副腎髄質よりエピネフリン）と共に血液中へ放出されるもので、交感神経活動の指標にある程度なりうるものと考えられている。ヒト血清中の本酵素活性はあらゆる哺乳動物中で最も高く、これはヒトが起立位をとっていることにより交感神経活動が高いためであると推定されている（永津、1974）。この活性はネズミではヒトの約100分の1である。また、ヒトでは出生時に低く成長とともに増加し、一定値に達するのに対して、ネズミでは出生後短期間に最高値に達し以後経時的に減少することが知られている。最近著者が数種類の霊長類について測定したところ、サルの場合にはヒトとネズミの中間の値をとることが判明した。霊長類の系統進化と本酵素活性との間にどのような相関がみられるか興味深い。また、日本ザルの場合、成長にともなう変化はヒトの場合とよく似ていることが知られた。この酵素がサルの活動、飼育条件、日内リズム、性周期等とどのような関係にあるかを追究することは、ヒトやネズミとの比較の上でも、興味深いであろう。

(2) 生理的適応へのアプローチ

日本ザルにみられる寒冷地適応の現象は体温調節という問題と直接関連する興味ある生理的現象であるが、これらの適応現象の基礎にはやはり分子レベルでの適応も

みられるはずであり、酵素的、タンパク化学的アプローチも重要であろう。たとえば、この種の適応にともなう血中タンパク質や酵素の動態と調節の解明は興味深い。

また、エチオピアの高地に住むゲラダヒヒのような高地適応性のサルについてみれば、酵素を運搬する血中のヘモグロビン分子の諸性質（たとえば酸素に対する親和性）にも低地とは異なる適応的变化がみられることは十分予想される。

(3) 生殖生理へのアプローチ

性周期や妊娠などの生殖生理現象は生化学的立場からも極めて興味深い。ホルモンレセプターの構造と機能やホルモン量の調節機構の解明は極めて重要である。性ホルモンの中にはペプチド性もしくはタンパク性のホルモンも多いことを考えると、その調節機構にはタンパク分解酵素も関与している。また排卵や受精等の現象にも特異的なタンパク分解酵素の関与が推定されている。

(4) 遺伝・変異へのアプローチ

血中や臓器中のタンパク質の変異は現在主に電気泳動における移動度の差によって検知されているが、これを一次構造レベルまで進めて分析できればさらに有意義であろう。最近日本ザルに見つかっている異常ヘモグロビンについてもその一次構造上の変異の解明が極めて重要である。サルの場合には親子数代にわたって実験的交配も可能であり、特定の形質の遺伝的特性を一次構造のレベルで追究して行くことも意義があろう。

Macaca 族に属するサル（ニホンザル、アカゲザル、カニクイザル、タイワンザル、ブタオザルなど）は東南アジアに広く分布しているが、その系統関係や起源はじゅうぶん明らかではない。この問題へのアプローチにも一次構造レベルでの比較分析が重要となろう。これからの系統学にとっては従来の形態学的方法に加えて、この種の生化学的アプローチが重要になろう。化石の分析等においても、生化学的分析手段（アミノ酸分析法など）の導入が重要になろう。

む す び

以上やゝ思いつくがままに、霊長類へのいくつかの生化学的アプローチと具体的問題を列挙し、考察した。かなり一面的で視野の狭い見方をしている可能性がある点を了解されたい。生化学的研究手法は生命科学の研究全般への広い適用性を持つので、霊長類を対象とした可能な研究も枚挙にいとまがない。このような問題の中から、霊長類の生物学的特性に密接に関連する問題を選択して行くことが霊長類への生化学的アプローチとしてはまず第一に重要であろう。一方、ヒトのモデルとしての霊長類の重要性は繰り返すまでもない。ヒトをより深く理解するためにもまた医学的見地からも、この点を常に

念頭に置くことは重要であろう。さらにまた、霊長類に関する生化学的研究が、一般生化学あるいは生命科学の立場からも重要な成果につながりうるよう、研究の方向づけへの配慮も重要であろう。このためにも、霊長類というものを、常に霊長類以外の生物との関連においてみて行くような広い視点が必要とされよう。また、霊長類学が学際領域の色彩を持つ分野であるだけに、各種研究分野との協同研究の発展が極めて重要であることは言うまでもない。

文 献

- 浅岡一雄・伊藤尚・高橋健治 (1975): 霊長類のグルタチオンS-アリル転移酵素の精製と性質。生化学, 47: 455
- Axelrod, J. A. 1974: Regulation of neurotransmitter nor-epinephrine. In *The Neurosciences Third Study Program* (Schmitt, F. O. and F. G. Worden.) Eds. pp 863-876. The MIT Press, London.
- Beintema, J. J., A. J. Scheffer, H. van Dijk, G. W. Welling and H. Zwiers (1973): Pancreatic ribonuclease distribution and comparisons in mammals. *Nature New Biology*, 241: 76-78.
- Chasseaud, L. F. (1973): The nature and distribution of enzymes catalyzing the conjugation of glutathione with foreign compounds. *Drug Metabolism Reviews*, 2: 185-220.
- Chiarelli, A. B. (1973): Evolution of the Primates. Academic Press, New York.
- Dayhoff, M. O. Ed. (1972): *Atlas of protein structure*, 5, National Biomed. Res. Found., Maryland
- Fitch, W. M. and E. Margoliash (1967): Construction of phylogenetic trees. *Science*, 155: 279-284.
- Goldberg, A. L. and J. F. Dice (1974): Intracellular Protein Degradation in Mammalian and Bacterial Cells. *Ann. Rev. Biochem.*, 43: 835-869.
- Goodman, M., G. W. Moore and G. Matsuda (1975): Darwinian evolution in the genealogy of hemoglobin. *Nature*, 253: 603-608.
- 日地康武 (1974): 甘味受容タンパク質—味覚のレセプター・代謝 11: 21-29.
- Hofman, T. (1974): Structure, function and evolution of acid proteases. In *Advances in Chemistry Series*, No. 136, Food Related Enzymes. pp 146-185, Am. Chem. Soc.
- Ito, H. K. Asaoka, I. Ichikizaki and K. Takahashi

- (1974): A glutathione S-eryltransferase of monkey liver. Purification and subunit structure. *J. Biochem.*, 76: 1363-1364.
- 景山節・高橋健治 (1974): ニホンザルのペプシノーゲンとペプシンについて。生化学 46: 432 (1975: ニホンザルペプシンの多様性, 生化学, 47: 620)
- Kageyama, T., and K. Takahashi (1975): Pepsinogens and pepsins from gastric mucosa of Japanese monkey, Purification and characterization. *J. Biochem.*, 投稿中
- Kimura, M. (1968): Evolution rate at the molecular level. *Nature*, 217: 624-626.
- King, J. L. and T. H. Jukes (1969): Non-Darwinian evolution. *Science*, 164: 788-798.
- Klein, D. C. 1974: Circadian rhythms in indole metabolism in the rat pineal gland. *In The Neurosciences Third Study Program* (Schmitt, F. O. and F. G. Worden, Eds. pp 509-515. The MIT press, London.
- 松田源治 (1975): ヘモグロビンの分子進化。生化学, 47: 133-150
- 村地孝・浅田敏雄・藤井節郎編 (1973): 蛋白質分解酵素と生体制御, 東大出版。
- 永津俊治 (1974): 血清中のドーパミン β -水酸化酵素の日内変化。医学のあゆみ, 88: 233-234。
- Potter, V. R., E. F. Baril, M. Watanabe and E. D. Whittle (1968): Systematic oscillation in metabolic functions in liver from rats adapted to controlled feeding schedules. *Fed. Proc.* 27: 1238-1245.
- Schimke, R. T. (1974): Principles underlying the regulation of synthesis and degradation of proteins in animal tissues. *In the Neurosciences Third Study program* (Schmitt, F. O. and F. G. Worden, Eds.) pp 813-825. The MIT Press, London.
- Sepulveda, P., K. W. Jackson and J. Tang (1975): The amino terminal sequences of acid proteases-human pepsin and gastricsin and the protease of *Rhizopus chinensis*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 63: 1106-1112.
- Smith, R. L. and R. T. Williams (1974): Comparative metabolism in man and monkeys. *J. med. Prim.*, 3: 138-152.
- 十川和博・高橋健治 (1975): 霊長類の組織プロテアーゼの分布と性状。生化学, 47: 620
- 高橋健治 (1973): 酸性プロテアーゼの活性部位蛋白質分解酵素と生体制御 (村地孝・浅田敏雄・藤井節郎編) pp 287-311, 東大出版
- 高橋健治 (1971): 脳の特異酸性蛋白。代謝, 8: 325-329
- 竹中 修 (1975): ニホンザル 新生児期における血液タンパク質の変動。第19回プリマテス研究会講演抄録, p.3
- Tallan, H. H, S. Moore, W. H. Stein (1958): L-Cystathionine in human brain. *J. Biol. Chem.*, 230: 707-716