

個体の寿命と細胞の寿命

奈良女子大学理学部生物学教室 助教授 高木由臣

(1) 老化と寿命は異なる生物現象である

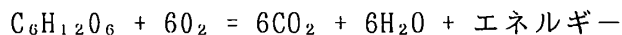
筆者は「老化」と「寿命」は生物学的に区別されるべき現象であるという立場に立つ。老化の結果としての寿命（後成的変動寿命；平均寿命に反映）は当然あるが、それとは別に、生物にとってのプログラムされた寿命がある（遺伝的固有寿命；最大寿命に反映）。したがって、仮に「不老」が実現しても「不死」はありえない。

(2) 個体の（最大）寿命は生物種によってほぼ決まっている

ヒトの最大寿命は113歳ぐらいとみなされる。120歳という記録は疑問視されている。長寿記録で信頼に足るものはそう多くはない。日本でも戸籍法が本式に実施されるようになってからまだ100年にならない。それにしても、ヒトはきわめて長寿の動物である。クジラやゾウでも70~80年、イヌやネコは30年前後、ネズミは数年といった具合である。なぜ種に固有の寿命があるのだろうか？

(3) 個体の寿命（L）は比代謝率（M）に反比例する（ $L \cdot M = k$ ）

Mは体重当たりのエネルギー消費量（ E/W ）であるから $L \cdot M = k$ という式は、寿命の長い動物はエネルギー消費が少なくてすむことを示している。動物が消費するエネルギーは体内ではATPに蓄えられる。ATPは呼吸によってつくられる。呼吸式



はブドウ糖を燃やして（酸化して）炭酸ガスと水に換える際にエネルギー（ATP）が得られることを表している。動物は酸素なしには生きられないが、酸素は生体にとって実は毒でもある。呼吸の際に使われる酸素は、否応なく、過酸化水素、水酸化ラジカル、スーパーオキシドといった反応性に富んだ酸素毒（フリーラジカル）を生じ、周辺の重要な生体分子に損傷を与えるからである。ただし生物は、酸素毒によるエラーを修復するさまざまな機構を備えている。

「運動」と「栄養」は老化防止の決め手であると言われる（今堀和友『老化とは何か』岩波新書）が、 $L \cdot M = k$ という式からすると、運動をするとエネルギー消費が高まり、Mが大きくなるので、寿命Lが短縮することになりはしまいか？この疑問は（1）の老化・寿命二元論によって解消される。 $L \cdot M = k$ という式のLは、種に固有のプログラムされた最大寿命であり、運動が老化防止の、したがって寿命延長の決め手というときの寿命は、老化の結果としての後成的変動寿命である。「運動」と「栄養」は老化を防止し、最大寿命を実現するための方策であって、最大寿命をさらに延長させる方策ではない。

(4) 個体の寿命（L）は性成熟年齢（Y）に正比例し（ $L = aY + b$ ）、体重（W）や脳重量に比例する（ $L = cW^{1/4}$ ）

$L = cW^{1/4}$ という式は、寿命は体重に比例するという式であるが、寿命というのはいうまでもなく時間の関数である。なぜ時間が体重で表現できるのだろうか？ 体重という変数のどこに時間が隠されているのだろうか？

生物の体は細胞から出来ている。ヒトの場合、数十兆という数になる。この細胞は受精卵という一つの細胞に由来するので、Wを決めているのは一つの細胞が細胞分裂によって 10^{13} というオーダーの数に達するまでの「分裂回数」ということになる。すなわち、寿命を決める「時間」は、大雑把には「細胞分裂回数」とみなすことが出来る。仮に受精卵が指数関数的に分裂するとすると、約43回の分裂で足りる（ $2^n = 10^{13}$ ）。

体重50kgのヒトをつくっている細胞全体が、平均してあと一回だけ余分に分裂すれば100kgになり、さらにあと5～6回余計に分裂するとゾウのサイズになる。ヒトに大小の差はあるが、まちがってもゾウの大きさにはならないことを考えると、適当なところで分裂を止める仕組みがいかに重要であるかがわかる。

(5) 個体の寿命は細胞分裂の関数である

実際に、ヒトの細胞(繊維芽細胞)を体外で培養すると、最初は元気に二分分裂を繰り返すが、やがて分裂速度が落ち、約50回分裂後に分裂能を失うことがわかっている。この現象は発見者の名をとって分裂の「ヘイフリック限界」と呼ばれる。

寿命が体重に比例し、体重は細胞分裂回数で表せるとなると、寿命と細胞分裂回数との間にも関係がなければならない。実際、個体の寿命は、細胞のヘイフリック限界に比例するという報告がある。

現実には受精卵は指数関数的に分裂するわけではないから、あるサイズを実現するための細胞分裂回数が一義的に決まるというわけにはいかない。それだと個体は巨大な細胞の塊になってしまう。したがって個体寿命の遺伝的なプログラムは、究極的には細胞分裂のコントロールメカニズムに求められると考えられる。

(6) 個体を構成する細胞は分裂能に関して等価ではない

実際問題として、個体を構成するすべての細胞が同じヘイフリック限界をもつわけではない。神経細胞のような分裂能を失った細胞群、増血性幹細胞のような生涯分裂能を保持し続ける細胞群、肝細胞のような分裂を一時的に停止しているがイザというときには分裂できる細胞群など、分裂能に関してさまざまな細胞が混在する。こういう細胞群は、いずれも受精卵という1個の細胞に由来する。

一方、昆虫や線虫のように、個体を構成するすべての体細胞が分裂能を失った細胞のみでできている生物や、ヒドラやプラナリアのように、個体を構成するすべての細胞が分裂能を保持した細胞のみでできている生物もある。

個体発生の軸でも、系統発生の軸でも、「無限に分裂できる細胞」から「分裂能に制限をもちうる細胞」に変化する方向性が読み取れる。

(7) 細胞は死ぬのではなく死ぬるのである

バクテリアやアメーバは、エサのある限り無限に分裂し続ける不死の細胞で、いわば燃料切れのときにだけ停止できるブレーキのない車に譬えられる。細胞はやがて分裂のブレーキ機構を獲得し、さらに進んで、積極的に細胞死を誘導する機構を進化させたと思われる。現存する単細胞生物の中に、このような進化系列の名残をみることができる。

多細胞動物の受精卵は、発生過程で死ぬことの出来る細胞をうみだすことによって、「かたち」をつくっていく。さらに、成長が止まって個体が完成したあとも、増殖や再生は勿論のこと、分裂停止や細胞死が継続する。個体は死を内包することによってそのダイナミズムを保持し得ている。死ぬべき細胞が突然変異で死ぬなくなったり、不死化したガン細胞を抱えることは、個体の異常や死を招く。

(8) ゾウリムシは死ぬ細胞である

ヘイフリック限界が個体のサイズを決めるためだとすると、ゾウリムシのような単細胞生物でも分裂限界があるという現象を説明できない。

分裂限界をもたらしている細胞分裂の制御機構は、より根本的な生命現象とつながっていると思われる。筆者は有性生殖機構との関連を想定している。

議論の詳細は、拙著『生物の寿命と細胞の寿命』（平凡社）を参照されたい。