

研究紹介

生命記述への挑戦：アルツハイマー病と老化現象の解明に向けて^{*,†}

村瀬雅俊（京都大学基礎物理学研究所）

（1998年10月14日受理）

マクリントックによれば、「生物はありとあらゆることがやれる。考えられないほど見事にやっつけてのけます。・・・すべてをある特定のドグマにあてはめようとしてもうまくいきません。・・・何でもあてはめることのできるセントラル・ドグマのようなものはないのです。われわれが頭に思いえがくどんな仕組みでも自然の中にみつかることがわかります。たとえひどく突飛な考えであっても。・・・だからもし研究の対象がわれわれに語りかけるとしたら、これが「そうなのかもしれない」と受け入れるべきです。それをわきへ押しやって例外扱いしてはなりません。・・・」

あらゆる分野の研究者が真面目に考えるべきことは、彼らをとらえている暗黙の仮定の隠された呪縛から解き放たれることである。マクリントックはいう。「私には多くの研究が、答えを研究のなかに押しつけるために行なわれているように感じられます。」

（エブリン・フォックス・ケラー著、バーバラ・マクリントックの伝記「動く遺伝子」p282、晶文社より¹⁾）

バーバラ・マクリントックは、1902年に生まれ、その後の90年余りの人生を、トウモロコシの遺伝学者として、また、博物学者として、たった一人で生き抜いた。それは、ちょうどメンデルの法則が広く人々に受け入れられ、ワトソンとクリックによってDNAの2重らせん構造が発見され（1953年）、それを契機に、分子生物学が爆発的に発展した時代と一致する。また、それは同時に、遺伝子の静的安定性という神話が築きあげられていった時代でもあった。ところがマクリントックは、そのような時代背景に臆することなく、すでに1940年代という早い時期に、しかも単なる観察だけで遺伝子の動的不安定性を発見し、それを「遺伝子転移」と呼ばれる革命的な概念として発表した。それから30年以上も経て、このパラダイムの転換がようやく一般に受け入れられたのである。

私は、10年程前に一度この本を読んだことがある。しかし、今振り返ってみて、この本の真意を当時理解できたとはとても思えない。それは、私自身が従来の枠組みの中でぬくぬくと仕事を続けていたために、パラダイムの転換の必要性を実感しなかったからである。当時は、老化という壮大なテーマを考えてみては、どこから手を着けてよいのかさっぱり見当がつかず、とりあえず大学院時代に手掛けていた、細胞運動の数理的なモデル化に執着していた。そして、鞭毛や繊毛と呼ばれる細胞器官の運動を、複雑な非線形偏微分方程式の数値解によって「再現」することばかりに熱中していたのである。もちろん、その成果を一冊の本にまとめることができたことは大きな収穫であった²⁾。しかし、私自身が本当の意味でパラダイム転換を経験していなかったことも事実である。再現性重視の近代科学の影響下にあって、非定常性を重視するというパラダイムの転換を自ら受け入れるには、私の場合、10年の歳月が必要だったのである。

本稿では、がん、自己免疫疾患、プリオン病、それに老人性痴呆病として知られてい

[†] 本稿は、編集部が依頼して書いていただいた記事である。

るアルツハイマー病を老化現象のモデル系として捉えた上で、その理論を提示するに至ったプロセスを、私自信のパラダイム転換の経験を踏まえながら述べてみたいと思う。尚、理論の詳細は、すでに発表した論文を参照していただきたい³。

1 計算生物学から理論生物学へ

老化というテーマに本格的に取り組みはじめたのは、今からちょうど4年前のことである。ところが、「老化とは何か」と考えれば考えるほど、それまで私が用いてきた計算生物学的方法、すなわち、特定の現象だけを抜き出して数理モデルを構築し、それを計算機実験にかけるという方法が、すでに限界にきていることを思い知らされた。つまり、この種の研究をいくら積み重ねてみても、数理モデルについて理解が深まるだけで、老化という生命現象が分かったということにはならないからである。それでは、一体、研究方法のどこが、どのように、問題なのであろうか。

そもそも老化を、他の生命現象と切り離して考えること自体に問題がある。例えば、ヒトの老化を考えてみよう。ヒトの老化を語るには、1つの受精卵の分裂からはじまる個体発生を語らねばならない。何故ならば、個体の歴史性を抜きにして、個体の老化を論ずることはできないからである。ところが、個体発生を語ろうとすると、今度は個体発生の起源の問題、すなわち個体発生という仕組みが系統発生（進化）を経て、どのようにして誕生したかという問題に行き当たることになる。そして、行き着く先は生命の起源の問題、ということになる。もはや、部分だけを記述の対象とすることが不可能なのである。たとえ、着目している生命現象が部分であっても、生命全体の様相を反映するような視点が必要なのである。それは、すでにバストゥールが生命の自然発生説を否定して、「生命は生命からしか生まれない」と結論づけたことと密接に関係がある。つまり、「生命現象は典型的な生命現象をモデル系とすることによってしか理解できない」と言い換えることができるからである。「理想生命モデル」とでも呼ぶべきものを、数理モデルにではなく、典型的な生命現象に求めることが必要不可欠なのである。

私はこの問題意識をさらに発展させるために、1992年から1994年にかけて「生命システムにおける機能の自己組織過程と自己崩壊過程」、「生命社会における完全なる不完全性原理の探求」といったテーマで4回の研究会を主催した⁴。免疫、がん、発生、老化、進化、精神病理、脳、生態系、タンパク質、遺伝子など、あらゆる生命現象の分野から医学・生物学者を講師として招待し、カオス、非線形動力学、非平衡統計力学、生物物理学などの分野から物理学者に座長をお願いして、異分野間の討論を十分に時間をかけて行なった。これらの研究会を通して、生命現象の捉え方、生命記述の在り方、あるいは「生物と無生物の違いは何か」といった根源的な問いに対する手掛かりを捜し求めたのである。

特に、「生物と無生物の違いは何か」という問題については、時間をかけてじっくりと議論をした。おもしろいことに、この議論において、医学・生物学者と物理学者の意見が極端に分かれたのである。医学・生物学者は、生きている状態（生物）と死んでる状態（無生物）は明らかに違うことを主張した。つまり生物は、代謝、自己複製、遺伝

といった明確な特性を持つが、無生物にはそのような特性はないというのである。一方、物理学者は、計算機上で人工生命なるものが、代謝、自己複製、遺伝といった特性を表現することができる、という根拠から生物と無生物は本質的に区別できない、と主張した。議論の結果は、もちろん、両者の主張が歩み寄るところか、論争はますます激しさを増すばかりで、結論を研究会の場で引き出すことは、所詮、無理な話であった。

そこで私は、研究会での討論を踏まえて、自分なりに「生命とは何か」という古くて新しい問いに立ち返ってみることにした。というのは、理想生命モデルなるものを典型的な生命現象の中に求めることができたとしても、その現象自体をどのようにして理解するかという問題は未解決のまま残されるからである。

これまでの自然科学では、まず、観測者が自然現象をいくつかの要素に分けて調べ、この分析の結果を、次に、総合することによって、現象を説明してきた。そして実際に、多くの法則を自然現象から発見してきた。ところが、この科学的な方法では、条件が同一ならば同じ現象が繰り返し起こるという、再現可能性をあらかじめ仮定しているのである。あるいは、分析によって得た知識から総合という重ね合わせの操作によって、全体の性質を導くことができるという、重ね合わせの原理をすでに仮定しているのである。このような科学的思考をさらに発展することによって、はたして生命現象がすべて理解できるであろうか。いうまでもなく生命は、物質から構成されている。したがって要素還元論に立つかぎり、生物と無生物を明瞭に区別することができない。だからといって、物質の科学の常套手段であった要素への還元というアプローチを、そのまま生物に適用するだけで、生命現象が本当に理解できるとは限らない。何故なら、単に物質の科学の枠組みの中で、生命現象の再現可能な物理化学的側面が理解できるに過ぎないからである。

そこで思案した揚げ句、要素への還元や再現性重視という従来の科学的思考を一切、放棄してみることにした。そして、要素過程への還元や非定常性重視という新たな視点から、生命現象を捉えてみることにした。つまり、構成要素を同定するばかりでなく、構成要素がどのような動的過程にあるかを探求するのである。これは、たとえ条件が一定であったとしても、必ずしも同じことが繰り返し起こるとは限らず、むしろ次々と変化することこそ本質であるという視点に他ならない。このような視点にたつと、生物と無生物の違いは、物質の異なる状態として容易に区別することができる。それは同時に、物質からいかにして生命が誕生したか、すなわち、「生命の起源」の問題に対する解決の糸口が得られることにもつながる。そればかりでなく、生物の正常な状態と病的な状態、さらには老化した状態をそれぞれ議論できることになる。これは、老化や病気に見られる異常な生命現象を丹念に吟味することによって、逆説的であるが、正常な生命現象が理解できることを示唆している。つまり、異常という部分的な生命現象を例外扱いするのではなく、その現象に着目することによって、かえって異常も正常も含めた全体的な生命像が捉えられるのである。従来の科学の方法では扱えなかった生命現象が、今、ようやく捉えられる見通しがついた。まさに、理論生物学の展望が開けていく思いであった。

2 「異常」によって「正常」を知る

ところが、あらためて老化に関する文献や著書を調べてみても、依然として老化の実態がつかめなかった。それどころか、それに追い撃ちを駆けるように、次のような記述に出くわすこともあった。

「過去に輝かしい名声を得た多くの生物学者が、老化の理論化を試みて、科学者としての評判を下げた話はよくある。」（バーネット著、「免疫・老化・がん」p117、共立出版より⁵⁾）

「老化は非常に複雑なプロセスである。したがって、あまりにも単純な説明を求めることは、誤りであろう。」（Kirkwood, Nature 1977 より⁶⁾）

そこで、私は思い切ってがんの問題を取り上げることにした。老化があまりにも漠然とした対象であり過ぎるために、自分の思考が空回りしていることに、いささかうんざりしてきたからである。もちろん、がんを老化のモデル系として捉えていたことも事実である。というのは、ヒトは年を取るにつれてがんにかかりやすくなることがよく知られており、このような年齢とともに発がん率が上昇する傾向は、広い意味で老化現象と見なすことができるからである。

がんを調べていくうちに、「異常によって正常を知る」ということが本当に可能であることが分かった。それは、この場合では、がんという病的な異常を知れば知るほど、発生という正常過程の理解が深まっていくことであった。つまり、がんに見られる異常な細胞増殖能は、原がん遺伝子と呼ばれている遺伝子の異常（遺伝子の突然変異あるいは遺伝子の過剰発現）によって生じているのであるが、その原がん遺伝子は発生初期において、1つの受精卵から多数の細胞を細胞分裂によって増やすときに働く遺伝子だったからである。病気に見られる異常は、特別な分子や遺伝子が働くのではなく、正常な時に働いている分子や遺伝子の働きによって現われるのである。

さらに、「部分によって全体を知る」という経験もした。つまり、もし細胞分裂を促進する遺伝子が存在するならば、逆に細胞分裂を抑制する遺伝子があっても不思議ではない。このような推理は理論的に十分可能である。しかも、その推理が正しいかどうかは、実験の論文を詳しく調べることによって自ずと明らかになる。そして、実際に、がん抑制遺伝子と呼ばれる遺伝子が、すでに、いくつも発見されていることを確認することができた。数学を使わずに、1つの生命現象をもとに、他の生命現象を予言し、それを自分で確かめることができたのである。

私は、この方法を頼りに、がんについてさらに調べてみた。がんは孤立して個体を作ることはできない。あくまでも、「寄生生物」に徹しているのである。つまり、個体の正常な機能が働いていることを前提として、はじめて、がんが生存できるのである。激しく分裂しているがん細胞を維持するためには、物質やエネルギーの供給が欠かせないからである。しかし、このような「寄生生物」を私達の体がすんなりと容認するはずはない。免疫系が生体防御系として働いているに違いない。こんなことを考えていたちょうどその時期に、ダーウィンの「種の起源」を読んだ。このことが、さらに考えを前進させることにつながったのである。

3 ダーウィンの自然選択説

ダーウィンは、多くの人々が考えてきたことを整理し、可能な限り多くの観察事実を集めて、抜粋という形で「種の起源」を刊行した⁷。遺伝子という概念が確立していなかった時代に、多様な生物種の起源を鋭く洞察できたことは、私達が複雑な生命現象を捉えようとする場合においても、大いに参考となる。そこで、ダーウィンが、具体的にどのように推論していったかを、ここで少し触れておこう。

彼は、飼育生物が、自然界にはない多くの変異種に満ちていることに興味を持った。これは、飼育家が個体の持つ少し変わった特徴に注目し、似たものは似たものを生むという遺伝の性質を利用し、その変異を保存し蓄積してきた人為選択の結果であると考えた。つまり、飼育家は、直接に生物に手を加えて変種を創造したのではなく、あくまでも世代交代を通して間接的に変種が生ずるように生活環境を整えただけなのである。

ダーウィンは、この飼育生物に見られる個体に生ずる変異が、選択によって蓄積するという原理が、自然環境の下でも同様に働いていると考えた。もちろん、自然においてはあらゆる生物の相互作用が加わるために、状況はさらに複雑である。例えば、輸入された動植物が、競争相手が少ないためにたちまちのうちに広まっていった事実は、生存競争が絶えず行なわれていることをうかがわせるに十分である。これらの競争下にあつては、競争にたまたま有利な変異個体が生じれば、その個体は選択され、その変異は蓄積し、ひいては新たな種になる。つまり、種は絶えず変容し続け、その変種は環境によって選択を受けて新種となる、という結論に至り、それを自然選択説として提唱した。

彼の研究方法は、私がすでに指摘した2点に集約することができる。第一点は、モデル系を用いて生命現象を探り、そこから得られた知見の妥当性を、自然界に見られる生命現象によってチェックするという、研究手法を用いた点である。具体的なモデル系とは、彼の場合、飼育動物および栽培植物であった。第二点は、複雑な生命現象を観察というもっとも素朴な手段を用いてありのまま受け入れることによって、その背後に隠された単純な原理を推論した点である。つまり、個別のいかなる現象も例外扱いするのではなく、すべてを詳細に検討しながら、同時に全体的な視野を持ち、しかも非定常性を重視することによって、それぞれの現象に共通した原理を探索した点である。ここで強調すべきことは、あらかじめ法則や原理を仮定しなかった点である。だからこそ、新発見が可能だったのである。

4 がんのクローン進化説

ダーウィンの「種の起源」を読み進むうちに、多様な生物種の起源をそのまま多様な細胞種の起源におきかえてみることはできないのではないか、ということに気がついた。そこで、さっそくがんに関する実験事実を詳細に検討してみた。たとえば、喫煙の習慣をはじめから肺がんが発生するには20年近くかかること、制がん剤を投与するうちに薬剤耐性をそなえたより悪性度の高いがん細胞が出現すること、免疫系が正常に作動

しないエイズ患者ではカボジ肉腫と呼ばれるがんが頻発すること、多くのがんでは突然変異が相当数蓄積していること、など、様々な事実が明らかになってきた。

そして、この多様な現象こそ、実は細胞レベルのダーウィニズムの現われではないか、と思い至ったのである。それは、ダーウィンが提唱した自然選択説を、細胞レベルで再発見したことを示唆している。ちょうどあらゆる生物種が、共通の起源生物から進化してきたのと同様に、がんと呼ばれる悪性の細胞も共通の正常細胞から細胞進化してきたと考えられるのではないか。私は、急いで論文執筆の準備にとりかかった。ところが、程なく大きな衝撃に見舞われてしまった。なんと今から20年も前（1976年）に、Nature⁸とScience⁹にそれぞれ、がんのクローン進化説（クローン進化とは、がんが単一細胞を起源とすることを意味している）が掲載されていたのである。しかし、ほどなくその衝撃は、私にとってよろこびへと転化していった。それは、独自に先人の発見を再発見したという満足感からくるものであった。

ところが、よく考えてみると不思議でならない。実は、ダーウィンの「種の起源」からちょうど100年後の1959年に、免疫学者バーネットは免疫系が様々な抗原する抗体産生機構をクローン選択説として提唱していたのである¹⁰。これはもちろん、細胞レベルのダーウィニズムの再発見なのである。それを思うと、がんのクローン進化説は、もっとはやくに提唱されてもおかしくない。これは、パラダイム転換が、如何に困難なことかをうかがい知ることができる事実であろう。

ここで、以下の議論をよく理解していただくために、問題点をもう一度整理しておきたい。まず、部分に全体の様相が反映した描像、したがってある生命現象を別の生命現象をモデル系としてあてはめて捉えろとは、今の場合、生態系で提唱されたダーウィニズムを細胞レベルで再発見したことに対応している。もちろん、両者においては、構成要素はそれぞれ個体と細胞との違いがあるが、要素過程を見るかぎり共生や寄生、あるいは共進化といった非定常性が、共通してクローズアップされている点にも注意したい。

このように、これまで、ばらばらな生命現象に対して、統一的な視点を提示していく学問を、私は理論生物学と呼んでいる。ここで、数学を一切使っていないにもかかわらず、「理論」という言葉を用いている点に関して疑問をもたれる方のために、理論物理学者のシュレーディンガーと、雪の研究者として知られている実験物理学者の中谷宇吉郎の言葉をそれぞれ引用しておきたい。

「数学を使わなかった理由は、数学なしで説明ができるほど問題が簡単だからではなくて、むしろあまりに複雑で、十分数学を使えなかったからです。」

（シュレーディンガー著、「生命とは何か」p 3、岩波新書より¹¹）

「ところで数学は、一番はじめにいったように、人間の頭の中で作られたものである。それでいくら高度の数学を使っても、人間が全然知らなかったことは、数学からは出てこない。」

（中谷宇吉郎著、「科学の方法」p 120、岩波新書より¹²）

5 パラドックス：細胞進化と個体の死

これまでの議論では、がんを老化のモデル系として考えてきた。その結果、細胞レベルのダーウィニズムが明らかになった。これが先人達が積み上げたきた理論生物学の輝かしい成果である。もちろんこれで生命現象がすべて分かったわけではない。生命現象をさらに深く理解するために、新しい問題の立て方が必要なのである。そこで私は次のように考えた。病気であるがんも健康の維持に必須な免疫系にも、共通原理が存在する。それならば、病気と健康、あるいは、異常と正常を区別することが本当に適当なのだろうか。むしろ、病気と健康、あるいは、異常と正常が共存を強いられているといった矛盾やジレンマがいくつも存在していることこそが、生命の本質であるという視点の方が妥当なのではないだろうか。

そこでこのような視点からもう一度、生命の全体像を眺めてみることにした。すると実際に、多くのジレンマが存在していることが明らかになった。第一に、免疫系のジレンマを指摘することができる。免疫細胞では、遺伝子の組み替えや超突然変異と呼ばれる高頻度の突然変異によって、さまざまな抗体遺伝子が再構成される。その結果、あらゆる抗原に対する抗体分子の産生が可能となる。ところが、その一方で、あらゆる「自己」成分に対する抗体分子も産生されることになる。それは、自己免疫疾患とよばれる恐ろしい病気が、原理的に避けられないことを物語っている。しかもこの病気は、年齢をかさねるにつれて発病率が上昇することが知られている。その意味では、この病気は老化現象のモデル系として捉えることができる。第二に、分裂細胞群のジレンマが挙げられる。胃壁にしろ皮膚にしろ、それぞれ胃酸や太陽の紫外線といった内因性・外因性さまざまな因子によって傷害を受けている。このように外界と接触している組織では、細胞分裂が不断に行なわれ、それによって細胞レベルの傷害を細胞レベルで回避しているのである。ところが、その一方で、このような分裂細胞はがん化の危険にさらされることになる。第三に、免疫系と分裂細胞群の競合というジレンマがある。免疫系は、「自己」の分裂細胞からダーウィン進化してくるがん細胞を、「非自己」として認識しさまざまな手段を総動員して、がん細胞を攻撃するであろう。その結果、「非自己」の烙印を押されたがん細胞は消滅することになる。しかし、免疫系の攻撃から逃れたがん細胞の存在を決して否定することはできない。その場合、がん細胞はますます悪性化することになる。皮肉にも、免疫系による監視機構そのものが、がんの進化をあおっているのである。

以上見てきたように、生命体はあらゆるレベルにおいて絶対的な完全性など到底考えられない。むしろ不完全性を完全に備えているというべきであろう¹³。しかも、がんや自己免疫疾患の例で明らかのように、細胞レベルのダーウィン進化は個体レベルの死を招くという、パラドックスを受け入れざるを得ないのである。これまで私たちは、「進化」というと、暗黙のうちに創造的発展性として捉えがちであった。ところが、がん細胞と免疫系の共進化という構図は、とどまることを知らない悪循環を予想させる。しかし、このパラドックスを理解することによってはじめて、病気の本態が理解できることになる。

6 プリオンとの出会いと遺伝子中心主義の崩壊

私は、これまでのストーリーでは遺伝子を中心に考えてきた。もちろんそのような考え方は、現代の分子生物学の常識と一致している。ところが幸運にも、この常識を再検討する機会に恵まれたのである。発想の転換は、偶然になされることが多い、と今さらながら思う。

今から10数年前のこと、まだ大学院生であった頃、村田勉さん（現、金沢工大）と津田一郎さん（現、北海道大）と3人で雑談していた時、村田さんがいきなり「プリオンを知っていますか、プリオンは遺伝子を持たない病原体なんですよ」と切り出した。津田さんも私も、その奇妙な名前と想像を絶するインパクトに見舞われたことは言うまでもない。当時、村田さんは、進化や生命の起源に興味があり、独学でいろいろな知識を吸収していたのである。薬学部で分子生物学の知識を叩き込まれ、さらに研究テーマとして細胞運動の数理モデルにばかりとらわれていた私は、その時、はじめて聞いたプリオンを無意識のうちに、例外扱いする方向へ気持ちが固まった。ところが、理論物理学を修得してきた津田さんは、直観的に問題の重要性を把握し、率直に、そのインパクトを受け入れようとしていた。

私は、結局、当時の研究テーマとは何の関係もないとして、その後、プリオンを思い出すことはなかった。これは、ある期間内に仕事を仕上げ、卒業するという目的を達成するには、よい決断であったと思う。しかし、研究対象である生命の理解を本質的に深めることにはならなかった。ちょうど、同一の分子や遺伝子が正常の発生過程を営んでいる一方で、それらががん化の過程を潜在的に導くというパラドックスがあるように、私たちがある分野から吸収した知識は、一見、その分野の理解を助けるように思われがちであるが、実はその分野の本質を見極める判断力が、無意識のうちに麻痺させられてしまうのである。もちろん、当時はこのような考えなど浮かぶはずもなく、最近ようやく理解できるようになった。

ここで、クリックによって提唱されたセントラル・ドグマについて考えてみよう。セントラル・ドグマとは、遺伝子の1次配列からタンパク質の1次元アミノ酸配列への情報の流れは一方にのみ働き、逆方向からの情報の流れはないという主張であった。ところが、このセントラル・ドグマは生命現象を理解するにはあまりにも不十分なのである。冒頭にあげた、マクリントックの言葉を思い出してみよう。彼女は、何にであてはまるセントラル・ドグマなどないと言い切っているのである。次に、いくつかの事実をあげてみよう。

1) 微生物の産生する抗生物質や高等生物の神経伝達物質のいくつかは、遺伝子によってコードされているのではなく、合成酵素がアミノ酸から直接に対応する物質を合成している。このように、遺伝子によってコードされていないタンパク質が、現実存在するのである。

2) タンパク質の3次構造は、その1次元アミノ酸配列によって一意的に決まるのではなく、分子シャペロンと呼ばれる特別な酵素によって、最終的な構造へ折り畳まれる必要がある。つまり、遺伝子に変異がなくても、タンパク質の折り畳みの過程に異常が

あると、変異タンパク質が生じることになる。

3) もちろん、遺伝子の突然変異によって、1次元アミノ酸配列自体が置きかわってしまい、その結果、変異タンパク質が生じる場合も多い。どちらの場合にしても変異タンパク質では、酵素活性を新たに持つか、あるいは、正常タンパク質が本来持っていた酵素活性を失うことになる。たとえば、遺伝子の突然変異を認識し、修復する一連の過程に働くタンパク質自体が変異してしまうと、遺伝子の突然変異率は著しく上昇することが知られている。がん細胞がその遺伝子に突然変異を蓄積できるのは、このような機構が働いているからである。

4) 遺伝子の突然変異を認識し、修復するタンパク質が存在するように、変異タンパク質の蓄積を認識し、排除するタンパク質分解酵素が多数存在している。したがって、タンパク質分解酵素に変異が生じ、その酵素活性が阻害されると、異常タンパク質がどんどん蓄積することになる。つまり、タンパク質分解という側面を抜きにしては、タンパク質代謝の全体像は捉えられないのである。

このように見てくると、セントラル・ドグマは、タンパク質合成に関するごく断片的な現象を記述しているにすぎない。したがって、このセントラル・ドグマによって、すべての生命現象を理解することなど不可能なのである。

幸いにも、ちょうど今から1年前のこと、プリオンに関する総説¹⁴を読む機会に恵まれた。村田さんの問題提起から、実に10年以上が経っていたにもかかわらず、記憶のどこかにその時の興奮を覚えていたのであろう。そして、プリオンを調べるにつれて、その重要性をますます無視できなくなっていくのである。プリオンは、牛や羊からヒトに至るまで存在し、それは食餌によって感染することが報告されている。感染によって、脳組織には奇妙な沈着物がたまり、神経細胞が特異的に死んでいくのである。そして、奇妙にも核酸と呼ばれる遺伝物質は、プリオンに存在しないのである。ここで2)で述べた分子シャペロンを思い出していただきたい。この分子が異常な3次構造へと変異したものが、プリオンの有力候補になるのである。なぜなら、タンパク質の折り畳み過程は、遺伝子の直接的な指令によるのではなく、分子シャペロンというタンパク質によって制御されている。そこで、変異した分子シャペロンが、仮に自己と相同の3次構造を取らせるように、まわりのタンパク質に働きはじめると、その変異した分子シャペロンが増殖することになるからである。しかも、ちょうどがん遺伝子を含むウイルスが、がんウイルスとして存在することが可能なように、変異したタンパク質が、遺伝子を持たないプリオンとして存在することが可能なのである。

もちろん、プリオンに対する根強い反論が現在でもなされていることは言うまでもない。遺伝子が必ず存在するというのである。しかし、これこそマクリントックが言うように、遺伝子が存在するという答えを研究の中に押し付けている限り、対象が語りかけていることが受け入れることができない典型例なのである。

その総説には、遺伝子を持たないプリオンと呼ばれるタンパク質が異常に沈着する現象が、アルツハイマー病となんらかの関係があるのではないかと簡単に述べられていた。私は、この知見を発展させれば、アルツハイマー病の理論ができると直観した。それから猛烈な勢いで、アルツハイマー病に関する論文を読み始めたのである。私はこの

時まで、アルツハイマー病を勉強したことがなかった。そのことがかえて、何の先入観を持つことなしに、アルツハイマー病を率直に理解することに役立ったのだと思う。

7 アルツハイマー病とがんに見られる普遍的原理

アルツハイマー病は、今から90年ほど前に報告された老人性痴呆病の1つで、発見者の名前にちなんで、このように呼ばれている。脳組織において、ベータアミロイドと呼ばれるタンパク質が異常に沈着し、また神経原繊維変化と呼ばれる神経細胞の異常な形態変化が特徴である。これらの異常によって、神経細胞は死んでしまい、知能や判断力が著しく低下していくのである。

まず私は、アルツハイマー病とプリオン病との類似性を徹底的に調べた。どちらも、異常タンパク質の沈着と神経細胞死という特徴が共通している。もちろん、それぞれのタンパク質の1次元アミノ酸配列は、まったく異なっている。ところが、それらのタンパク質の3次構造は、どちらもベータシート構造と呼ばれる平面的な構造を持つという点で共通していた。その結果、アミノ酸の組成は異なっても、平面的な構造が重なって沈着するという共通の特性が現れてしまうのである。ここで、思い出したのががん細胞である。がん細胞は、あらゆる分裂細胞から潜在的に進化しうるために、がんと言えども、組織によってまったく異なる細胞形態を示すのである。それにもかかわらず、異常な分裂能という点では、非常に共通している。

そこで、アルツハイマー病やプリオン病を、分子レベルのがんとして理解できるのではないかと考えた。私たちは、生まれて100年近く生きることができる。その個体において、あらゆる分裂細胞が、がん化の脅威にさらされているのである。ここで見た、個体と分裂細胞の関係が、非分裂細胞である神経細胞と代謝分子との関係に置き換えてみることができるのではないだろうか。それは、分子の異常沈着すなわち分子レベルのがんなのである。しかも、がんと免疫系の共進化という描像は、変異タンパク質とタンパク質分解酵素の競合という描像として、そのまま理解することができるのである。

8 アルツハイマー病における分子選択説

分裂しているがん細胞では、遺伝子は頻繁に自己複製を行っている。その結果、一つ一つのがん細胞に、固有の変異があらわれ、それらが免疫系や抗がん剤によって選択され、その結果、がん細胞は進化するのである。一方、分裂していない神経細胞では、遺伝子は自己複製することはない。ところが、タンパク質をはじめとする多くの分子が合成と分解のサイクルを回っている。合成においても、分解においても、ともにさまざまな酵素が働き、それによって分子選択がなされている。たとえば、異常タンパク質は、すみやかにタンパク質分解酵素によって認識され、分解されなければならない。

このようなサイクルが存在している以上、いかなる構成分子も、変異と選択の対象

になることを避けることができない。この場合も、必ずしも変異が遺伝子レベルで起こる必要はない。もちろん、遺伝性のアルツハイマー病がいくつも知られているように、遺伝子の変異は病気のマーカーとしては有効ではある。しかし、事態が混乱しているのは、遺伝子の変異によってアルツハイマー病が必ず起こるのではなく、また逆に、何ら遺伝性の危険因子を持っていなくとも散発的にアルツハイマー病にかかることがあるためである。

これは、異常も正常も含めたすべての機能を、遺伝子から理解するという方法論が、すでに破綻していることを意味しているのである。先に指摘したように、神経細胞のような長寿命細胞では、合成・分解サイクルを回っている分子が、変異と選択のターゲットとなり、沈着が進行していくのである。私は、これを分子選択説として提唱した。

9 進化過程としての老化現象

さきに述べた分子選択説を換言するならば、分子レベルのダーウィニズムである。すると、ダーウィニズムは生態系をはじめ、細胞レベル、そして分子レベルにも働いていることが明らかになったのである。ダーウィニズムは、これまでは、「進化」の基本原則であると考えられていた。それが、がんをはじめ、アルツハイマー病にまで表れたのである。がんとアルツハイマー病の違いはどこにあるかという点、分裂細胞の遺伝子に変異を伴うか、非分裂細胞の代謝分子に変異を伴うかの違いに過ぎない。もちろんダーウィニズム以外に、自己組織化という側面を忘れてはならない。この点に関しては、すでに発表した論文³に詳しく論考を加えているので、参照していただきたい。

生命体は、分子・細胞・組織等とさまざまな階層構造を持っていると同時に、分子レベルの階層一つを例にとっても、遺伝子・タンパク質・脂質・糖質等と、実に多様である。したがって、どこに変異があらわれ、それがどのようにして蓄積するかということは、あらかじめ知ることはできない。偶然によって大きく左右されるからである。もちろん危険因子として、遺伝子や環境要因を、ある程度特定することは可能である。そのことは、数多くのがん遺伝子やアルツハイマー病に関連した遺伝子が次々と発見され、あるいは、喫煙の習慣が確実に肺がんの発生率を上昇させているといった事実から、伺い知ることができるからである。しかし、これだけでは、がんやアルツハイマー病が分かったという気持ちにはなれない。しかも、老化にいたっては考えも及ばないということになってしまう。

私は、さきに述べた階層構造やそれぞれの階層における多様な構成要素に、多くの矛盾をはらんでいることこそが、生命の本質であると考えている。したがって、病気や老化を例外扱いにするのではなく、健康な状態と同様に考えるべきなのである。これまで力説してきたことは、がんが細胞レベルのダーウィン進化であり、アルツハイマー病が分子レベルのがんとして捉えられるという点であった。さらにがんやアルツハイマー病が老化のモデル系であるという視点に立つならば、「老化とは何か」という問題に対して明確に答えることができる。すなわち、「老化現象は進化過程である」ということに

なる。これが、本稿の結論である。

10 理論生物学の将来

生命現象には、まだまだ解明すべき問題が多数残されている。心の起源、認識とは何か、生命の起源、新しい病気の起源とその進化等々である。これらの問題は、たゆまない研究者の努力によって一つ一つ解決されるであろう。ただ、ここで注意を要することがある。どのような原理や法則を生命現象の中から抽出するかは、科学者一人一人の個性にかかってくる。つまり、「真理」というものは科学者である人間をはなれて存在するのではなく、人間と生命現象との対話を通してはじめて浮かび上がってくるものであることを忘れてはならない。その意味で、絶対的な真理などというものは存在しない。したがって、研究者が、流行に流されずわが道を行くことが、「真理」の探求にほかならないのではないか。私は、このような信念のもとに、限らない生命記述への挑戦を続けていきたいと思う。

文献

- * 本稿は1996年3月に、ある邦文誌の依頼を受けて執筆したものである。しかし、当時は、プリオンに関する理解も興味もなかったために、掲載されることなく今日に至ってしまった。
- 1 ケラー：動く遺伝子、トウモロコシとノーベル賞
（訳：石館三枝子・石館康平）晶文社、1987。
- 2 Masatoshi Murase: The Dynamics of Cellular Motility. Wiley, Chichester 1992.
- 3 Masatoshi Murase: Prog. Theor. Phys. 95 (1996) 1.
- 4 村瀬雅俊：物性研究64 (1995) 89。
- 5 バーネット：免疫・老化・がん、医学からみた突然変異と適者生存
（訳：小山次郎）共立出版、1978。
- 6 Kirkwood, T. B. L., Nature 270 (1977) 301.
- 7 ダーウィン：種の起源（訳：八杉龍一）岩波文庫、1990。
- 8 Cairns, J., Nature 255 (1975) 197.
- 9 Nowell, P. C., Science 194 (1976) 23.
- 10 バーネット：免疫理論、獲得免疫に関するクローン選択説
（訳：山本正、大谷杉士、小高健）岩波書店、1963。
- 11 シュレーディンガー：生命とは何か、物理的にみた生細胞
（訳：岡小天、鎮目恭夫）岩波新書、1951。
- 12 中谷宇吉郎：科学の方法、岩波新書、1958。
- 13 村瀬雅俊：数理科学、サイエンス社1994年2月号、44。
- 14 Prusiner, S. B., Sci. Am. 272 No.1 (1995) 30.