

生物の寿命、その生物数学的意味

東海大学・開発工学部・生物工学科 須田 斎(Hitoshi Suda)

Department of Biological Science and Technology,
Tokai University

【はじめに】

生物の寿命は、何によって決まっているのか。なぜ、寿命はあるのか。生物によってなぜ寿命は異なるのか。これらの疑問に答えるために、代謝エネルギーを介した新たな数理モデルの構築をめざしている。

これまで知られる数理モデルをまとめると以下の3つに集約されるだろう。(1) まず、最もシンプルにしてよく用いられる Gompertz モデルである。Strehler によってバイタリティーなどの量を導入して確率的モデルとして発展されている。(2) 第2に進化論者が確立した拮抗的多面発現説がある。これは、Lotka と Fisher によって導かれた再生方程式を基礎に発展している。遺伝学を基礎にした強力な理論体系が築かれている。(3) そして第3に確率的モデルがある。本研究では、確率的モデルを代謝エネルギーと関連付けて新たに発展させることを試みる。なぜかという、寿命を理解するには実はミトコンドリアによるエネルギー生産に伴う活性酸素の発生を無視するわけにはいかないことが分子論的にその詳細が明らかになってきたからである。老化・寿命は、代謝エネルギーの高さ、加齢に伴う減少過程と密接な関係があると思われる。あるいは、それらを調節しているホルモンのバランスが生理的には重要となるに違いない。このような生体の分子論的な背景をもモデルに組み込める構成が必要となってくる。そのためには、おそらく確率モデルが最も適していると思われる。

生物種の違いによる寿命の差異は、そのサイズと密接に関係があることが知られている。寿命は、サイズの4分の1乗である。一方、代謝エネルギーは、サイズに対して4分の3乗則に従う。このようなサイズ効果も寿命を科学するときには同時に解かれねばならない。

最も大切なことは、提案するモデルを定量的に検証するための実験系を確保することであると私は思う。実験系は強力な遺伝学が活用できる生物を材料にすべきである。そこで実験には線虫 *C. elegans* を用いて行うことにした。寿命がほぼ1ヵ月と短く長寿変異体や短命変異体があるのでモデルの検証には最適である。今回の報告では、すでに報告されている多くの文献からデータを抽出して解析を行った。基本的には、遺伝的に均一な集団を基礎として数理モデルの妥当性を検討することが必要となる。ヒトへの応用は、それが確立しないうちはすべきではないと思う。それは、ちょうどクローンを人間に応用すべきでないと同じレベルですべきではない。

【拡散モデル、その実験的検証、そして議論】

寿命には、遺伝的要因はもちろんあるけれども確率的な要素の方が多くの部分を占めている。

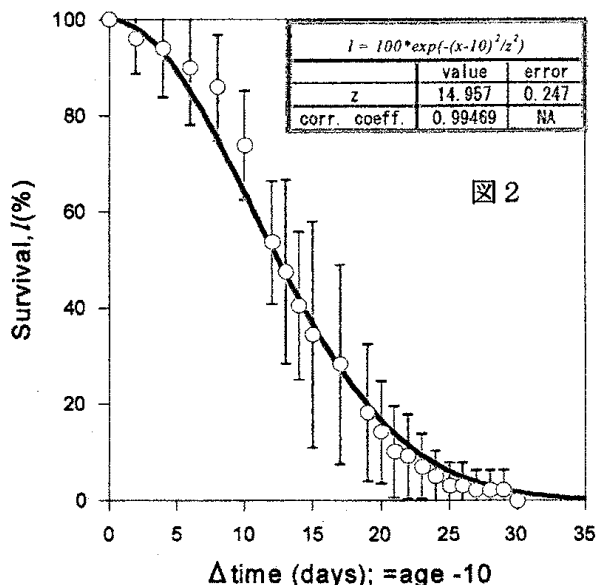
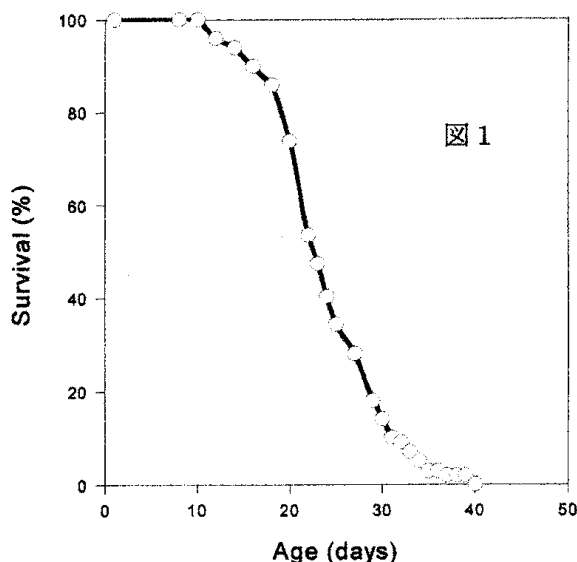
実際に、線虫の場合、約50%が遺伝的に支配されているのみであることが報告されている。ここでは、遺伝的に均質な線虫系で得られた生存曲線を中心に定量的に解析する。遺伝子が均一で cohort のもとで得られたデータを基本とした方がモデルの正確な構築が可能であるに違いない。

いきなりヒトに適応するのは危険である。ヒトは、遺伝的に多系であるので、かなり複雑な系になっている。純粋に遺伝的には均一な系での実験データを詳細に検討した上でヒトに応用すべきである。そうしないとモデルの妥当性を見失うことになる。

図1は、線虫の野生株の20℃での生存曲線を示している。実験に用いた虫の遺伝子がまったく同じにも関わらず、全部が同じ日に死ぬわけでないことがわかる。この場合の最長寿命は、40日で、10日目から死に始めた。卵は、4日目をピークに3日から8日まで産んだ。

このデータをどうみるか。虫は、10日まで

は絶対に死なない。死ねないように設計されているようである。それは次世代の子孫を残すことと強く関連している。生物の目的は、種を存続させることである。すなわち、遺伝子を存続させることである。死は、種に生殖があるから存在すると言い換えられる。なぜなら、子孫が生産されたにも関わらず、もしその親が死ななければ、この世には無数の生物が存在することになってそれらすべてが生きていけるほどの食糧が確保できなくなるからである。そのような物理的な制約から生殖を行う生物には死が設計されていると思われる。性成熟期間をすぎると、その個体は生物学的には用が済み、いつ死んでもよいように設計されているようだ。つまり、体内では、この性成熟期間にすでに生・死の計算が進んでいる。このとき、周囲の環境、すなわち密度、餌の量や温度などを感じ、どの段階まで生きようか計算をしているようである。そこで、 x 日まで生きる確率を $I(x)$ とする。生・死は完全に確率的であると仮定する。そうすると以下のような拡散方程式で生死の運動を記述することができる。ここで、 D は死にやすさを表わす拡散定数である。これは後に詳述するように老化速度の逆数に対応することになる。ここで、 t_0 は、死が始まる時間である。それまでは、生存率は 1 である。また t は、物理的時間とする。それに対して x は、生理的時間を意味している。



$$\frac{\partial l}{\partial t} = D \frac{\partial^2 l}{\partial x^2}$$

$$l(x, t) = l_0(x, t) + (l_0 - l_0(x, t)) e^{-\frac{(x-t_0)^2}{z^2}}$$

$$x < t_0, l_0(x, t) = l_0$$

$$x \geq t_0, l_0(x, t) = 0$$

$$z^2 = 4Dt_0$$

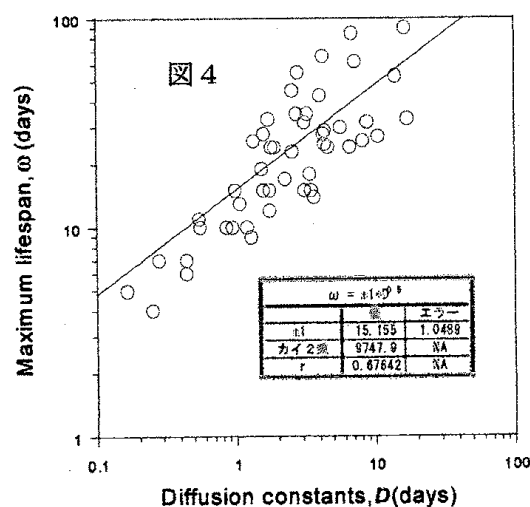
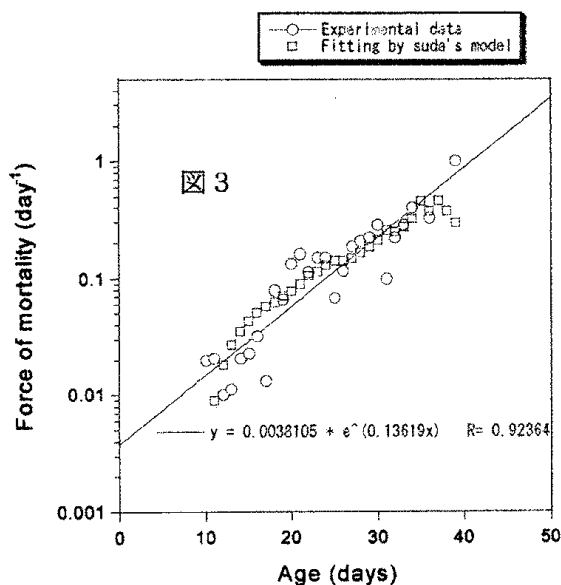
図2は、 $h=10$ として図1を上記の式に従って解析したものである。非常によくデータを再現できることを示している。次に、図1のデータに基づいて死亡率 (force of mortality) を求め、Gompertz モデルと私が提案する拡散モデルとの比較を行ってみよう。図3がその結果である。実験から得られるデータは、○で示してある。実線は、Gompertz モデルから予測される結果である。それに対して私のモデルでは、□印で表わされている。どちらのモデルも見た目は同じぐらいによくデータをフィットしている。しかし、よく眺めると拡散モデルの方がよく合うようにみえる。その一致は特に、死亡率が低く、徐々に高まっていくその初期において現れている。また、私のモデルでは、最長寿命に近づくとき死亡率は増加傾向から低下傾向に転じる振る舞いを示すことが予測される。しかし、この付近は、サンプル数が極端に少なくなるため統計精度が著しく低下するため予測を確かめるのは極めて困難を伴うであろう。

線虫の様々な実験で得られたデータを拡散モデルに基づいて解析して、 t_0 、 h や D を求めた。 N 匹の寿命を測定を行うとき、その最大寿命を ω とすると、最後の一匹が生き残るところを最大寿命と定義すれば、つぎのような関係式を得る。

$$\omega = t_0 + \sqrt{4Dt_0 \ln(N)}$$

図4は、この式の実験結果との妥当性を検討したものである。 ω は、拡散モデルからの予想では D の $1/2$ 乗になるはずである。図4に示されたように、実験結果は非常によくこの予測に一致していた。

さてここで、拡散方程式は、次のように1個体



あたりの「生・死の運動方程式」として Langevin 方程式で形式的に表わすことができるだろう。

$$\frac{dx}{dt} = F(t)$$

$$\langle F(t)F(t') \rangle = 2D\delta(t-t')$$

ここで、 $F(t)$ は、揺動力で、その相関の平均が D を定義する。また、拡散方程式を次のように t や x を D でスケールすると無次元化することができる。原式 $\frac{\partial l}{\partial t} = D \frac{\partial^2 l}{\partial x^2}$ において、

$$t' = \frac{t}{D}, x' = \frac{x}{D} \text{ と置くと、}$$

$$\frac{\partial l}{\partial t'} = \frac{\partial^2 l}{\partial x'^2}$$

となる。

これは、時間を D でスケールするとどの生物の生存曲線も一致することを意味している。どの生物も人生の長さは同等であると言い換えてもよい。生物の寿命が異なるのは、代謝エネルギーの大きさが異なることに起因していると推測される。そして、老化は、 D に著しく依存している。環境が寿命にどの程度支配的かこの D を考慮して評価をしてみよう。 t_0/ω は遺伝子に支配されている割合と見なすことができる。時間 t_0 とは、成長して、子孫を十分残し終わった瞬間でもある。 t_0 までは決して死ねないように遺伝的にプログラムされていると解釈できる。図5は、図4で用いたデータを用いて最大寿命を関数にして、遺伝子要因の割合を表わしたものである。このように遺伝子は、20～60%の支配に留まり、残りが環境要因を示すと解釈できる。この環境要因には、 D が大きく寄与している。そして拡散定数 D は、加齢に伴う代謝の減衰速度の逆数に比例していると思われる。つまり、老化と生・死すなわち寿命とが D を介して結びつけられる可能性がある。実はこの関係こそが重要であり、代謝エネルギーの加齢に伴う変化を精密に測定し、 D との関係を実験的に検証することが今後の課題として残されている。

拡散モデルが正しいとすると、まだヒトには応用する段階ではないが、推論を許してもらえるならば、寿命は確率的であって、いつ我々が死ぬか予測不可能だということである。そうだとすると、我々の人生は、未来も過去もなく今の瞬間のみに意味があると言えよう。そして、我々は今の瞬間のみを大切にしなければならぬことになる。それを持続させ90歳を超えてなお行うことができれば、我々はガンのような重い病気で苦しんで死ぬことから解放され老衰で安らかに永眠することが可能となる。皆がそのような理想的な人生を実現できれば、と私は思う。

