

『歴史としての生命－自己・非自己循環理論の構築－』への誘い*)

(京都大学学術出版会、2000年3月出版予定)

村瀬 雅俊 (京都大学基礎物理学研究所)

(1999年12月20日受理)

私達を取り巻く生命現象は、多くの謎に包まれている。確かに、現代では分子生物学等の発展によって、様々な生命現象を分子の言葉で語る事ができるようになった。これ自体、輝かしい成果である。しかし、残念ながら、生命の本質が理解できたという満足感に浸ることはできない。その原因はどこにあるのだろうか。また、どのようにすれば、生命の本質を捉えることができるのであろうか。

E. シュレーディンガーは、名著『生命とは何か』の序文で、「学問はますます細分化し、知識は多様に広がっている。一人の人が、特定の分野を越えて全体を統合することは不可能に近い。しかし、この多様な知識を素材として、普遍的な解釈を構成することに挑戦すべきである。」という主旨を述べている。私は、このシュレーディンガーの述べた主旨、すなわち、生命現象全体を統一的に捉える普遍的な解釈の構成に挑戦してきた。そして、15年余りをかけた段階で一つの解決を見だし、表記の書物として世に問うことにした。

本稿では、遺伝、進化、生命の起源、発生、がん、免疫、老化、脳という具体的な対象に即して、現代生物学における研究の現状と問題を整理してみたい。ここで指摘した問題が、いかにして解決を見るかについては、拙書をお読み頂ければ幸いである。

発生における遺伝子の役割

私達は、1つの受精卵の分裂にはじまる発生過程を経て誕生する。この発生過程では受精卵が次々と分裂を繰り返して、2個、4個、8個、16個と増えていき、最終的に10兆個の細胞が生成するのである。もちろん、細胞は分裂を繰り返すばかりではない。筋肉、神経、皮膚等へと、200種類を超える細胞の型が決定・分化していく過程が同時に進行している。この外見上、全く異なる細胞が、実はどれも同一の遺伝子を持っている。ただ、発現している遺伝子が細胞によって異なっているに過ぎないのである。そこで、発生の研究では、どの遺伝子がどの順序で発現すると、細胞の形質がどのように変わるのかについて調べられている。その結果、発生過程で重要な働きをする遺伝子群が次々と発見されてきた。

例えば、筋肉の分化過程では、MyoD (マスター調節遺伝子) と呼ばれる遺伝子が発見されている。この単一遺伝子を、さまざまな細胞株に人為的に導入し発現させると、

*) 本稿は、編集部の方から特にお願いして執筆していただいた記事である。

その細胞の形質が筋肉の形質へと転換するのである。このことから、このマスター調節遺伝子は、筋肉への分化に必要な一連の遺伝子群を、一つの細胞内で次々とカスケード的（連鎖反応的）に調節していると考えられた。それでは、このような遺伝子群のカスケード的調節機構を筋肉分化の全過程について明らかにし、さらに細胞分化の全過程についても明らかにすることができれば、発生過程を理解することができるだろうか。答えは、残念ながら否である。

その理由を探るために、筋肉分化がはじまる前段階を考察してみよう。受精卵が分裂して増えた細胞は、外側から順に、外胚葉、中胚葉、内胚葉と呼ばれる3つの層に配列される。外胚葉の細胞は、皮膚や神経組織をつくり、中胚葉の細胞は、筋肉や骨をつくる。内胚葉の細胞は、腸管系をつくる。つまり、細胞が筋肉へと分化する前に、まず、中胚葉が形成されていなければならない。ところが、脊椎動物では、中胚葉の形成は内胚葉によってはじめて誘導されるのである。これが、中胚葉誘導と呼ばれる古典的に有名な現象である。

この中胚葉誘導は、2つの重要な問題を提起している。1つめの問題は、筋肉分化には遺伝子群のカスケードとは別に、細胞間の相互作用が寄与しているという事実である。つまり、マスター調節遺伝子が発現する準備を整えるには、まず、中胚葉誘導が完了していなければならない、それは内胚葉の細胞との接触が前提なのである。つまり、分化に必要な遺伝子群を知るばかりでなく、細胞同士のコミュニケーションをつかさどっている因子も知らなければならない。そのような観点から、この誘導因子探しが続けられ、今日ようやくその実体が明らかになった。

2つめの問題は、同定された中胚葉誘導因子にある。驚いたことに、この因子は新しい物質ではなく、これまでに増殖因子（成長因子とも呼ぶ）として分類されていた TGF- β 群であった。増殖因子は、細胞の増殖に作用する因子の総称として使われているが、分化誘導因子としても作用していたのである。つまり、同一の因子が多様に機能していたのである。

さらに困惑することには、増殖因子 TGF- β は、マスター調節遺伝子 MyoD の発現を抑制した。筋肉へ分化するには、まず中胚葉がサイトカインと総称される TGF- β 群によって誘導されなければならない。ところが、同じ因子が中胚葉から筋肉への分化に必要なマスター調節遺伝子の発現を抑制してしまうのである。

状況はますます混沌とする。というのは、がんの研究から TGF- β の異なる作用が解明されていたからである。網膜芽細胞腫の腫瘍組織では、TGF- β のレセプター（受容体）が欠如している。この増殖因子は、正常ではレセプターを介して分化因子として働き、増殖を抑制している。そのため、レセプターを欠如している細胞は増殖抑制を受けなくなり、がん化へ向かうと考えられている。

このように、同一の因子が異なる細胞に働きかけ、細胞増殖の活性化と抑制という異なる作用をするのである。

前述の事実から、発生は特別な分子によって制御されているのではなく、成体において普通に使われている因子と同じ、あるいは類似の因子が巧みに利用されている現象で

あることが明らかになった。しかし、だからといって、発生過程を理解できたという気持ちにはなれない。それは、遺伝子がわかったからといって、その産物が複雑に絡み合い、同じ物質が状況に応じて多様に機能するダイナミックな関係は捉えることができないことと同様である。

細胞の分裂や分化パターンは、全てが受精卵の中にある情報によって規定されているのではない。細胞が分裂・分化し、生体という‘場’を作り上げる。こうして作られた‘場’が、逆に細胞の運命を決定し、分裂や分化パターンを作っていく。細胞がたどってきた系譜や、現在占めている位置、あるいはサイトカインと総称される種々の増殖因子の濃度など、これら全てが‘場’の形成と細胞の運命づけに寄与するのである。どの細胞が、どのような‘場’に置かれるか等、それぞれの段階で偶然性がいくらかでも入り込む余地がある。もちろん、生体を取り巻く外部環境の存在も忘れることはできない。このプロセスは、環境という偶然要因を巧妙に取り入れた自己組織化の過程なのである。

このような発生過程は、すべての生物に必要なのであろうか。例えば細菌には、発生は見当たらない。細胞は、細胞分裂によってどこまでも増え続けることができるのである。溪流に棲むプラナリアのような単純な体制を持つ生物は、出芽によって増殖することができる。同時に、1つの受精卵の分裂からはじまる発生を進めることができる。

なぜ、2つの独立した成熟過程があるのだろうか。一体、発生の起源はどこにあるのだろうか。私達と魚類、あるいは昆虫の発生パターンは、どこが違うのだろうか。この答えは、まだ明らかになっていない。

進化における‘変異’と‘選択’の原理

1950年代から60年代にかけて発展した分子生物学の輝かしい成果により、全ての生命に見られる3つの重要な共通性が、明らかになった。

第1点は、遺伝子を構成している物質であるDNAは、すべての生命に共通であるということである。(ウイルスには、RNAを遺伝物質として用いているものがある。ウイルスは結晶化できるので生命とは考えないという立場をとる研究者もいるが、私は、ウイルスを宿主生物と捉えようと思う。)

第2点は、遺伝子配列とアミノ酸との対応表である遺伝暗号が、種を問わず基本的に共通であるということである。

第3点は、アミノ酸は、これまでに合成されているものでも数百にもものぼるが、全ての生命のタンパク質構成成分として使われているのは、20種類の共通なアミノ酸だけであるということである。

これらの事実は、私達自身が魚類あるいは昆虫を含むあらゆる生物と共に、共通の祖先から35億年にもおよぶ進化の歴史を経て生まれてきたことを物語っている。ところが、こうした成果が得られる100年も前、しかも、まだ遺伝子という概念がメンデルによって提出される前に、全ての生物種が共通の祖先から進化してきたと推論した偉人がいた。チャールズ・ダーウィン(C. Darwin)である。

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。彼の研究態度から、私達は2つの研究上の示唆を得ることができる。

第1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、近代的な研究手法を用いたことである。具体的なモデル系とは、実は飼育動物および栽培植物であった。

第2点は、複雑な生命現象を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ことである。つまり、個別の現象を詳細に検討しながら、同時に全体的な視野を持ち、それぞれの現象に共通した原理を探索するという研究姿勢を貫いた点である。

遺伝子という概念が確立していなかった時代に、現象の本質を鋭く洞察できた研究方法は、現代において、私達が生命現象を捉えようとする場合にも、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のかということについて、ここで少し触れておきたい。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て、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という事実は、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っては、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。

このように、ダーウィンは、種の変容と環境への適応に関して機械論的な説明を与えることに成功したのである。これによって、種は神によって別々に創造され、一生不変であるというそれまでの考え方は一掃されたのである。

生命の起源 —化学現象から生命現象への転換—

分子生物学者のジャック・モノーは、『偶然と必然』の中で、「‘生命の起源’は‘脳の科学’とともに将来に残された問題である」と述べている。一方、ダーウィンは、『種の起源』の結びで、「創造主によって息を吹き込まれた生命・・・」と述べている。生命の起源に関しては、いかにダーウィンといえども、科学的なメスを入れることができない神聖な領域だったようである。

今日では、‘生命の起源’は、化学現象から生命現象への移行として位置づけられている。そして、最初に誕生した分子は、遺伝情報を持った核酸なのか、それとも触媒機能を持ったタンパク質なのかという、いわゆる「タマゴが先かニワトリが先か」的な論争が繰り返されてきた。その後、情報能と触媒能を兼ね備えたりボザイムと呼ばれる RNA が発見されたことから、核酸が先ではないのかと思われるようになり、そのような世界を‘RNA ワールド’と呼ぶようになった。そして、完全な自己複製能を持つリボザイムがあるかどうか、熱い視線が注がれている。しかし、現在までのところ、そのようなむしのよい分子は発見されていない。

このように、これまでの生命の起源に関する研究では、起源に直結する分子を探す試みがなされてきた。この研究プロセスをみると、私達は、いつの間にか分析的な研究手法に引きずられてしまっているように思えてならない。

むしろ、生命の本質を探るためには、非生命から生命が誕生する原理とは何かを、さまざまな生命現象を考察しながら問う研究方法が必要ではないだろうか。

がんは進化の産物か

私達は、進化の歴史を経て、さまざまな試練に耐え、生まれてきた。道具や言語を使い、高度に発達した文明を創造してきた。しかし、今日、私達は大きな問題に直面している。その1つが、がんという病気である。

がんは、先進諸国の死亡原因のトップの座を占めつづけている。がん研究の大きな成果の1つとしては、がん遺伝子の発見があげられる。この遺伝子は、正常細胞にすでに存在しており、発生過程で細胞を分裂に導く成長因子や、そのレセプターをコードしている。がん細胞では、このがん遺伝子が異常に発現しているのである。現在では、50 種類以上のがん遺伝子が見つかった。ところが、不思議なことに、がん遺伝子の異常発現は、がん全体で調べてみると、たかだか 15~20%にすぎない。この数字から読み取れることは、がん遺伝子が関与していない全く別の発がん機構が存在するに違いないということである。

そこで、新たな発がん機構として働く‘がん抑制遺伝子’の存在が予測された。この予測がなされた背景には、正常細胞とがん細胞を融合すると、がん細胞の悪性な増殖力がおさえられるという現象の発見がある。正常細胞には、細胞分裂を抑制し、分化を誘導しているがん抑制遺伝子が存在していると考えられる。そこで、融合した細胞では、この正常細胞由来のがん抑制遺伝子が働き、細胞の増殖をおさえるのであろう。そこで、発がん過程では、がん抑制遺伝子が突然変異によって欠失するか、不活化することによって、分裂の抑制がはずれてがん化すると考えられた。実際、ヒトの網膜芽細胞腫から、がん抑制遺伝子として Rb 遺伝子が単離された。全ての症例を調べてみると、がん抑制遺伝子である Rb 遺伝子が欠失していることが明らかになった。

さらに今日では、がんウイルスが全ての脊椎動物から発見されている。ウイルスの遺伝子が、RNA か DNA かによって、‘RNA がんウイルス’と‘DNA がんウイルス’と呼

ばれている。

RNA がんウイルスの研究は、ラウス (P. Rous) が、1910 年にニワトリの肉腫から濾過性病原体の分離が発端である。今日では、RNA がんウイルスはレトロウイルスに限られることが知られている。この種のウイルスが宿主細胞に感染すると、ウイルスの持つ逆転写酵素を使って、RNA から DNA に遺伝情報を逆転写し、その DNA を宿主 DNA に組み込み増殖する。この組み込まれたウイルス由来のがん遺伝子産物が、細胞の増殖を直接に促進する。そして、自己のウイルスの RNA を再び転写し、被膜タンパク質を翻訳し、宿主細胞から出芽していく。

ここで、疑問が生ずる。ウイルス性がん遺伝子産物は、宿主細胞にとっては外来のタンパク質であるにもかかわらず、何故、宿主細胞の情報伝達を直接乱すのだろうか。このような芸当ができるのは、RNA がんウイルスが、遠い昔の出芽の際に、宿主細胞に存在していたがん遺伝子を一緒に取り込んだからである。その後、その遺伝子に変異が生じ、細胞増殖促進作用が強く働くように「進化」したからである。

一方、DNA がんウイルスは、全ての科に見ることができる。それぞれのウイルスは、独自のウイルス性がん遺伝子を持っている。その遺伝子産物が、どのようにして宿主細胞の情報伝達を乱すのだろうか。実は、ヒトアデノウイルス、ヒトパピローマウイルスの遺伝子産物は、正常細胞のがん抑制遺伝子産物（抑制タンパク質）と結合し、細胞の増殖抑制を解除し、がん化へ向かわせることが、今日では明らかになっている。このように DNA がんウイルスは、がん抑制遺伝子をその遺伝子産物に結合することによって間接的におさえ込み、細胞増殖を促進している。

それでは、がんは、ポリオや天然痘と同様に、感染によって発生するのであろうか。がんの感染による発生は、肝がんの発生に関連していると考えられている B 型肝炎ウイルスや、成人 T 細胞白血病の病原因子であるヒト T 細胞白血病ウイルスなど、ごく少数の例が報告されているにすぎない。しかも、ほとんどの場合には、がんウイルスは、がん発生の因子ではないことが明らかになっている。というのは、私達はすでに多くのがん関連遺伝子を、正常細胞の中に持っているために、喫煙、太陽光に含まれる紫外線、食品に含まれる発がん物質、その他の環境要因によって、がんが発生する危険性のほうが圧倒的に多いためと考えられるからである。

それでは、ここで、改めて「がんとは何か」と問うてみよう。すると、「がん関連遺伝子が突然変異を起こし、増殖の調節機能が狂った状態」という答えが返ってくる。この答えで、本当にがんを理解できたといえるであろうか。次に示す症例は、どのように解釈すればよいのだろうか。

感染するとがんになる危険性の高い B 型肝炎ウイルスについては前述した。ところが、逆に、がん患者が細菌に感染することによって、がんが自然治癒することがある。これはニューヨーク記念病院の外科医コーリー (W. B. Coley) が、1890 年頃に発見した症例であり、坑生物質が発見される 50 年も前のことである。この「治療」の効果はヒトによって実に多様で、がんが治癒することもあったが、その効果が全く現われないことも多かった。そのため、当時、この治療報告に誰も関心を払わなかった。しかし、このよう

な症例にこそ、がんの本体を理解する鍵が隠されているのではないだろうか。

がんは、全ての脊椎動物に観察されている。それでは、脊椎動物の原型として捉えられる扁形動物のプラナリアや、高等植物にもがんはあるのだろうか。もし、がんがあるならば、そのがんはどのような特徴を示すのか。さらに、がんの系統発生的な起源をどこまでさかのぼることができるのか。新たな疑問が、次々とわいてくる。

臨床面の状況を見渡してみよう。胃がんや子宮がんは、早期発見と早期治療の効果がああり、死亡率は年々減少している。ところが、4大がんと呼ばれる、肺がん、大腸がん、乳がん、前立腺がんは、逆に死亡率が増加している。しかも、がんの治療を受けた人が、別のがんになる可能性は一般の人に比べて3割も高い。特に深刻なのは、幾つかの抗がん剤を併用する、いわゆる併用化学療法が、小児白血病やホジキン病に対して高い治癒率を示したにもかかわらず、先にあげた4大がんでは、何の効果も見られなかった点である。

これらの問題を解決し、新しい治療の方向性を見いだすためには、がんの本体を探ることが近道ではないだろうか。

免疫系におけるダーウィニズム

私達は、高度に洗練された免疫系を持っている。この免疫系は、外来の病原微生物を攻撃する一方で、私達自身の細胞や組織には寛容である。免疫系による‘自己’と‘非自己’の認識は、どのような機構で成り立っているのだろうか。1950年代以前は、免疫系のもつ無限とも思える多様な抗体産生は、抗原が鑄型として働く結果であると考えられていた。

しかし、この考えでは、次の3つの現象が説明できない。

第1点は、2次免疫といって、1回目の抗原刺激を施した後で同量の抗原刺激を2回目に行なうと、産生される抗体量が多いことである。なぜ、抗体産生量が鑄型である抗原量を簡単に越えてしまうのかが大きな問題となる。

第2点は、追加免疫といって、同じ抗原を続けて与えていくに従って抗体と抗原の親和性が高まることである。鑄型である抗原の質が同じにもかかわらず、なぜ抗体の質が高まるのだろうか。

第3点は、胎児期に大量の抗原に接触すると、免疫寛容になることが全く説明できないことである。鑄型である抗原が存在するにもかかわらず、抗体が産生されないのは何故なのだろうか。

実は、これら全ての問題は、1950年代後半にバーネット(F. M. Burnet)によって見事に解決された。まず、抗体産生細胞であるリンパ球は、1種類の抗体を細胞表面にレセプターとして持つ。免疫系が無限に多様な抗体を作り出すのは、リンパ球の発生過程で変異株が偶然作られるからである。つまり、はじめに多様なリンパ球が存在していると考え、その多様なリンパ球の中で、抗原との親和性が高い抗体をレセプターとして持つ

リンパ球が、偶然その抗原に遭遇する。すると、そのリンパ球が選択的に刺激を受けてクローン性増殖を行う。クローン性増殖とは、単一の祖先細胞が分裂を繰り返して多数の均一細胞群へと増殖することである。そして、このクローン性増殖した細胞群が、大量の抗体を産生すると考えた。バーネットは、このような考えを“クローン選択説”と呼んだ。

この“クローン選択説”は、前述の問題点を全て解決する。

第1点の2次免疫では、より多くのリンパ球が動員されると考えればよい。

第2点の追加免疫では、抗原刺激が重なるにつれて、抗原との親和力が強い変異株が選択されると考えればよい。

第3点の免疫寛容では、クローン選択が正ばかりではなく負にも働く。つまり、この場合は、クローン除去として作用していると理解すればよい。

抗原に結合できる抗体を産生するリンパ球が生き残ることが、正の選択である。一方、抗原に結合できる抗体を産生するリンパ球が死滅することが、負の選択である。バーネットによると、抗原との遭遇によって対応するリンパ球が、正に選択されるか負に選択されるかは、個体の発生段階に依存すると考えられている。つまり、胎児期に大量に接触する抗原に対しては免疫寛容となり、それ以後の発生過程で接触する抗原に対しては免疫反応をすると考えた。今日では、負の選択はリンパ球の DNA 切断を伴う、いわゆるアポトーシスによって引き起こされていることが明らかになっている。

その後、バーネットは、“クローン選択説”がダーウィンの“自然選択説”を細胞集団に適用していたことに気づいた。このように、全く異なる生命現象に、‘変異と選択’という共通原理が発見されたことは、実に象徴的である。そして、バーネットが正しい仮説を提出できたのは、複雑な現象をありのまま受け入れ、その背後に隠されていた単純な原理を探求したからである。

バーネットの卓越した“クローン選択説”が、発表されて40年余りを経た今日、免疫学はどのような進展を見せているであろうか。ここでは、その一端を眺めてみよう。

これまでリンパ球と呼んでいた抗体産生細胞は、現在では B 細胞と呼ばれている。この B 細胞を抗体の合成へと向かわせるためには、別のリンパ球である T 細胞からの因子が必要である。この因子は、一昔前までは B 細胞刺激因子（リンフォカイン）と呼ばれていた。ところが、この因子は、マクロファージと呼ばれる造血細胞（広義の白血球）が作り出す炎症に関係する分子（モノカイン）と同一であった。そのようなことから、この因子は白血球間で働くためにインターロイキンと呼ばれるようになった。さらに研究が進むと、線維芽細胞、ある種のがん細胞をはじめとする、免疫とは関係のない様々な細胞が産生する因子と同一であることがわかってきた。そして、このような因子を総称してサイトカインと呼ばれるようになった。

このように、たかだか10年程の間に、同一物質が次々と名前を変えて呼ばれてきたのである。このような出来事は、混沌とした状況を象徴的に示しているといえよう。つまり、異なる細胞が同一の因子を産生し、その因子は様々な細胞に働き、様々な作用をする。逆に、共通の作用を持つ異なる因子が、同時に働くと、全く異なる作用が現われるということである。

ところで、がん患者の場合は、細菌に感染すると、がんが自然治癒することは既に述べた。ところが、健康なヒトがウイルスや細菌の感染を受けると、免疫系が自己の組織や細胞を‘非自己’と誤認して攻撃するという、いわゆる自己免疫疾患に罹ることが報告されたのである。この自己免疫疾患は、どの臓器にも起こりうる。がんと同様、ヒトを死に至らしめる恐ろしい病気である。この病気には、どのような原理が働いているのであろうか。

このように、今日、私達は、免疫系の全体像をなかなか捉えることができない。それでは、私達はどのような視点を持てばよいのであろうか。私は、バーネットがダーウィニズムを免疫系に適用したような大胆な視点が必要と考える。もちろん、ダーウィニズムには、大きな限界がある。それは、「はじめに多様性ありき」という前提から出発している点である。多様性の存在を仮定する以上、多様性自体の起源を問うことはできないからである。

それでは、どのような機構によって多様性が発現するのであろうか。また、免疫系の起源は何か。さらに、免疫系は、生物の系統発生にともなってどのように進化してきたのか。どれも、魅力的な問題である。

高等動物にみられる老化

私達を含む高等動物は、なぜ老化するのだろうか。プラナリアのような単純な体制を持つ扁形動物や高等植物、あるいは細菌に代表される全ての原核生物は、なぜ老化しないのだろうか。

“クローン選択説”を唱えたバーネットは、「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」と述べている。また、メイナード・スミス (J. Maynard Smith) は、「老化の問題には、ときどき誤った答えが与えられることでも興味をひく」と述べている。

このように老化の問題は、今なお、大きな謎に包まれている。

ダーウィンの“自然選択説”によると、個体において生存と繁殖に少しでも有利な変異は選択され、個体集団に蓄積し、環境に適応する。そうであるならば、年をとるにつれて生存率が減少し、しばしば繁殖率が落ちる老化現象が、個体に現われるのは何故なのであろうか。

1890年頃、ワイスマン (A. Weismann) は、「‘長生きした’個体は‘若い’個体と生存競争するため、個体集団全体にとっては利益とはならない。従って自然選択の結果、若くてより適応しているであろう個体が生き残る」と考えた。この考えは、自然選択の対象を個体に求めるのではなく、個体集団に適応する、いわゆる集団選択という概念として分類できる。

ワイスマンの考えには、3つの問題点が指摘できる。

第1点は、論理が循環していることである。長生きした個体が若い個体に比べて生存上不利になるには、長生きした個体が、より低い生存率をもつか、より低い繁殖率を持

つと考えざるを得ない。ところがこの現象は、老化現象そのものなのである。老化の原因について論じているにもかかわらず、その前提として、老化をアプリアリに仮定していることになる。そのために、論理は循環してしまう。

第2点は、長く生きてきたという自分の成長過程を、個体はどのようにして‘知る’機構があるのだろうか。つまり、時間経過をどのような機構が捉えているのかということである。その本体は、全く不明である。

第3点は、野生動物では、老化はほとんど観察されないことである。野生動物の死は、捕食者の餌食になることがほとんどで、老化は飼育動物に見られる程度である。つまり、老化の延長として死が訪れてくるが、死は老化とは独立に訪れるということである。死と老化を混同してはならない。

今日まで、上記の第2点に関して、実に多くの説が提出されている。それらは、“エラー説”と“プログラム説”に大別される。“エラー説”とは、体細胞に突然変異が生じ、それが蓄積し、様々な機能障害が現われるという考えである。“プログラム説”とは、発生と同様に老化や死が遺伝子によって厳密にプログラムされており、その遺伝子の発現が老化や死を招くという考え方である。

もちろん、2つの説を厳密に区別することはできない。なぜならば、“エラー説”で想定している体細胞突然変異の最終ターゲットが、“プログラム説”でいうところの老化や死を規定している遺伝子に働くという考え方が成り立つからである。

このように見てくると、老化に関しては今のところ、ほとんど何も分かっていないということになる。もちろん他の生命現象と同様に、遺伝子が、老化現象の根底に働いていることは考えられる。しかし、老化や死の起源はどこにあるのだろうか。挑戦的な問題である。

脳研究－認知神経科学の幕開け－

知覚、学習、記憶、運動の制御、さらには心という精神活動までも、物質である脳の機能として挙げることができる。脳には、1000億個もの神経細胞が存在している。これらの神経細胞の構造と機能は、非常に多様性に富んでいる。それは、全ての神経細胞が同じ1セットの遺伝子を持っているにもかかわらず、構造的にも機能的にも異なる神経細胞では、遺伝子発現に違いがあると考えられているからである。

このように、多様な神経細胞は、脳内で連続的にネットワークを形成しているのではない。シナプスと呼ばれる接触部を介した、不連続的なネットワークなのである。そのために、神経細胞で発生している活動電位は、シナプスで一旦神経伝達物質に変換され、その物質を受け取った次の神経細胞が、再び活動電位を伝えるのである。

シナプスの構造（数や位置）と機能（伝達効率）は、固定的に決まっているのではなく、過去の使用頻度に応じて変動する、いわゆる可塑性を示す。しかも、その変化は、短期的に生ずる場合と、長期的に持続する場合がある。後者の場合は、長期にわたり比較的安定した変化を引き起こす必要がある。実際、IEG(Immediate Early Gene)と呼ばれ

る一連の遺伝子群は、短い連続した電位発火の後、速やかに発現することが知られている。さらに、神経細胞の生存・維持に必要な栄養因子をコードしている遺伝子が、神経活動によって促進されることも明かになってきた。

このように、遺伝子発現が、神経細胞の構造と機能を決めている。また逆に、神経細胞の活動状態が遺伝子発現を制御することによって、神経細胞の構造と機能を微調整しているのである。神経細胞が連絡して、脳という内部環境をつくり、この内部環境としての脳が、さらに外部環境の下で機能するに従って、神経細胞の連絡がつくられる。この過程は、発生の場合と同様、自己組織化の過程なのである。

研究の進展とともに、個別の細胞が持つ機能もかなり明らかになってきた。視野にある単純細胞と呼ばれている神経細胞は、視野内に提示された線分の方向に選択的に反応する。側頭葉にある顔細胞と呼ばれている神経細胞は、顔に選択的な反応を示す。また、運動野では固定された行動パターンを指示する、司令細胞の存在が指摘されている。

また、さまざまな神経伝達物質が知られるようになってきた。最初の伝達物質が 1920 年代初頭に発見され、今日では 50 種類程にまで達している。しかも、一酸化窒素や一酸化炭素といった、大気汚染の原因として知られる物質までが、伝達物質の新たな候補となっている。

このように、現在の認知神経科学の発展によって、脳にある特定の部域の神経細胞の構造と機能が次々と明らかになってきた。これにより、精神活動の物質的な基盤が次第に鮮明になってきている。それでは、この延長上で脳の理解が達成できるであろうか。

不可解な現象として、幻肢体験がある。これは先天的に（あるいは事故によって後天的に）腕や脚を失ったヒトが、存在しないはずの腕や脚が存在しているかのように感じる体験である。しかも、幻肢に焼けるような痛みを感じるのである。この幻肢痛の治療のために、末梢神経の切断や大脳皮質感覚野の除去等が試みられた。しかし、これらの治療は、全て何の効果もなかった。

なぜ幻肢痛が生ずるのであるだろうか。これも、現代における大いなる謎である。この現象は、脳の機能が局在しているという考えを安易に受け入れてはならないことを警告している。

生命記述への挑戦

本稿では、発生、進化、生命の起源、がん、免疫、老化、脳を対象として取り上げ、現代生物学における研究の現状と問題点を、私なりに整理してみた。ここで、私達は思考の転換に迫られているように思われる。それは、健康を維持するにせよ、病気を発生させるにせよ、その根底には同じ生体反応機構が作用しているという考え方である。健康や病気と、外面的に相反して見えるのは、生体反応機構が働いている生体内外の環境を反映しているにすぎないのである。

さらに、私達を取り巻く生命現象が、謎めいて見える原因の1つとして、次の事実を指摘することができる。つまり、全体としてみると生きている状態であっても、それを構成している要素は無生物である物質からできていることである。視点を個体・組織・細胞・タンパク質・遺伝子へと次第に移していくと、あるレベルから無生物になってしまうからである。

現代の分子生物学は、遺伝子の配列を決定し、その遺伝子がコードするタンパク質を同定することができる。ところが、ひとつの遺伝子が多数のタンパク質の相互作用によって発現制御を受け、また逆に、ひとつのタンパク質が多数の遺伝子の発現制御に関わっている。このような、物質レベルの複雑なネットワークは、細胞の状態を変え、あるときは分裂を、またあるときは分化を誘導する。このようにして、細胞は細胞接着因子を膜表面に提示したり、遊離物質を細胞外に分泌したり、直接・間接に複雑な細胞間のネットワークへと発展していく。そして、生命活動が営まれているのである。

このような複雑さのために、無生物である遺伝子やタンパク質など分子の知識だけをたよりに、その集合体に見られる生きている状態を理解することは不可能に近い。それでは、両者のギャップを埋めるにはどのような考え方をすればよいのであろうか。

先に、生命に対する理解が概念的に深まった例として、ダーウィンの“自然選択説”やバーネットの“クローン選択説”を挙げた。彼らの研究方法を見ると、複雑な生命現象をありのまま受け入れることによって、背後に隠された基本原理を探求することに成功している。つまり、個別の詳細な知識を積み重ねながら、生命の全体像を探るという洞察が必要だということを示唆しているのである。ダーウィンは多様な種の存在に関して、バーネットは多様な免疫応答に関して、それぞれ全体的な視野から現象を捉えようとした。しかし、ダーウィンは、生命の起源を創造主にゆだねた。また、バーネットは、生命の起源を論じなかった。これらのことは、残念ながら、彼らの視点は生命の全体像から見ると、まだ部分を対象にしていたということを示していると考えられる。

私の目指す道は、できる限り個別の現象を詳細に検討し、生命を全体的な視点から眺め、その根底に隠された普遍的な原理を探求することである。それが、拙書で詳しく論じた“自己・非自己循環原理”なのである。

< 付 記 >

本稿の目的は、数年前に著作活動を開始した時点での問題意識を、当時の原稿から再構成することにある。実は、私は、本稿で紹介した著作の完成に至るまで、執筆のやり直しを3回行い、その都度、数百枚に及ぶ原稿を全て破棄してきた。そのため、出版予定の最終稿と、数年前の問題意識を比較すると、多少変容していると思う。それにも関わらず、本稿を掲載した理由は、結論が全く見えない時期に書いた問題意識を提示することにより、著作の中で展開した問題解決へ向けての方法論の探索過程から最終的な結論に至る‘一研究の歴史’を、その‘始まり’の段階から跡付けておきたいと考えたからである。

著作の脱稿後、その内容に関して、「老化とは、進化であり、認識である—自己・非自己循環理論の提唱—」というタイトルで、以下のような日程でセミナーを行った。

1999年10月29日 京都大学理学部物理第一教室談話会 (世話人：山田耕作)

1999年11月12日 立命館大学理工学部集中セミナー (世話人：池田研介)

1999年11月25日 京都大学理学部化学教室セミナー (世話人：吉村一良)

その時のセミナーの主旨は、次の通りである。

「このセミナーの目的は、生命の本質を既に出来上がってしまった‘存在’として捉えるのではなく、新しい構造をつくり続ける‘過程’として捉える視点を基に、“自己・非自己循環理論”を提唱することである。ここで、重要な点は、‘新しい構造’が創造的發展に寄与するとは限らず、破壊性をも引き起こしかねないことである。しかも、生命の本質を‘過程’として捉えるために、部分に全体の描像が‘入れ子’的に構造化されている生命を、一つの全体として理解することが可能となる。これが、私の理論の特徴である。生命現象を理解するためには、まず、理想生命モデルを構築する。構築したモデルが本当に生命現象を捉えることができるならば、そのモデルは対象の理解にとどまらず、主体の理解、さらには対象と主体の相互作用の理解にも役立たなければならない。つまり、‘理解すること’を理解できることが、理想生命モデルの最終的な目標である。」

上記のセミナーは、‘一研究の歴史’の‘終わり’に相当する。本稿、著作の内容、セミナーという一連の過程があってはじめて、私の著作活動という生命現象は、‘始まり’と‘終わり’がある、一つの自己完結性を持った生命単位となるのである。そして、また、一つの過程の‘終わり’は、新たな過程の‘始まり’でもある。現在、私は、次の著作へ向けて歩み始めている。