

「カロリー制限効果」の進化的意義についての数理的考察
Mathematical Analysis of Dietary Restriction Effect on Evolution

小泉吉輝¹・本田一暁²

¹九州大学システム生命科学府、²京都大学理学部

Yoshiki Koizumi¹ and Kaduaki Honda²

¹Graduate School of Systems Biology, Kyushu University, ²Department of Science, Kyoto University

Email: koizumi@bio-math10.biology.kyushu-u.ac.jp

Abstract

多くの生物種において摂取カロリーを通常よりも抑えることで、老化の進行を遅らせるという効果が知られている。一方で、カロリー制限を行うと繁殖行動の減衰も見られる。本研究ではカロリー制限による長寿効果と繁殖行動の減衰が進化的に何故存在するのかを考え、繁殖戦略のフレームワークを用いた数理モデルをたてることで、カロリー制限がもつ効果が進化的に有利かどうかをテストした。その結果、環境中の資源量の変動が起きないような条件では、カロリー制限がもつ効果は必ずしも最適な適応ではないことが示唆された。本研究ではカロリー制限の性質の進化的意義を考え、生物の寿命との関わりを分析した。

1. Introduction

ほとんどすべての生物は誕生、成長、老化、死というプロセスを経る。一連のプロセスにおいて、死がいつ訪れるのかは老化の進むスピードに依存しており、寿命は生物種によって大きく異なっている。また同じ種でも個体間では長く生きる個体もいれば、寿命の短い個体もいる。ある個体の寿命をのばすのに効果的なのが、摂取するカロリーを制限することである。1935年には McCay らによって餌の量を通常よりも80%に制限して飼育したラットの寿命が20~30%伸びることが発見された^[1]。現在では、このカロリー制限による長寿効果は、種をこえて酵母、線虫、ショウジョウバエ、マウス、そして霊長類や人間においても効果があると報告されている^[2]。

カロリー制限の重要な点として、老化を遅らせる効果がある。この原因の1つとして、老化に関わる Insulin/IGF signal pathway の活性化が抑えられることが報告されている^[2]。Insulin/IGF signal pathway はグルコースを感受することで活性化されて、その下流には細胞のダメージをメ

メンテナンスする酵素の働きを阻害する因子がある。Insulin/IGF signal pathway の下流にある因子を不活化することで、マウスや線虫の実験では寿命が伸びることが知られている^[2]。またこのシグナル経路は進化的にも保存されており、酵母、線虫、ショウジョウバエ、哺乳類において類似した因子で構成されている。

カロリー制限には老化を遅らせるという効果がある一方で、繁殖を減退することもある^[3]。カロリー制限を行ったラットでは活発に行動をするようになるが、繁殖行動を示さなくなることが観察された^[3]。このためカロリー制限によって、細胞機能のメンテナンスと繁殖のトレードオフが起きている^[4]。Shanley と Kirkland はマウスを使った実験で数理モデルとの比較を行い、カロリー制限のもつ性質が進化的に有用になるための条件を示した^[5]。彼らの結論として、飢饉が起きたときに、繁殖活動を抑えて子供のケアや健康状態を維持することによって、悪い環境条件を耐えるためにカロリー制限のもつ性質が重要であるとした。

カロリー制限による健康効果は多くの種で共通している性質であるが、一方ではこの効果が見られない種も存在する^[6]。例えば資源の変動があまり起きない環境に住む生物種ではカロリー制限による健康効果や繁殖の減衰は見られず、繁殖行動は維持される^[7]。Kaitala は資源の変動が安定している環境に住んでいるアメンボは飢饉のときは出生率が上がり寿命は短くなるが、変動の激しい環境に住んでいるアメンボは飢饉のときに出生率が下がり寿命が長くなることを示した^[8]。また熱帯にすむリスザルは温帯に住むアカゲザルよりもカロリー制限による健康効果や繁殖行動の減少は見られなかった^[9]。

本研究ではなぜカロリー制限による健康効果が進化的に残ってきた生物とそうでない生物がいるのかに疑問をもち、どのような環境であればカロリー制限のもつ性質が進化的に有利になるのかということに焦点を当てた。繁殖戦略のフレームワークを使い、老化を遅らせることに資源を割り当てることと繁殖のために資源を割り当てるという2つをトレードオフすると考えて、利用可能な資源量を変えたときに、子孫の数を最大化するのに最適な資源配分がどう変化するかを計算を行った。その結果、カロリー制限の持つ性質が進化的には必ずしも有利にならないことがわかった。

2. Models & Results

2-1) 数理モデル

ある個体が一生のうちに生む子どもの数を適応度として、数理モデルをたてた（図1を参照）。

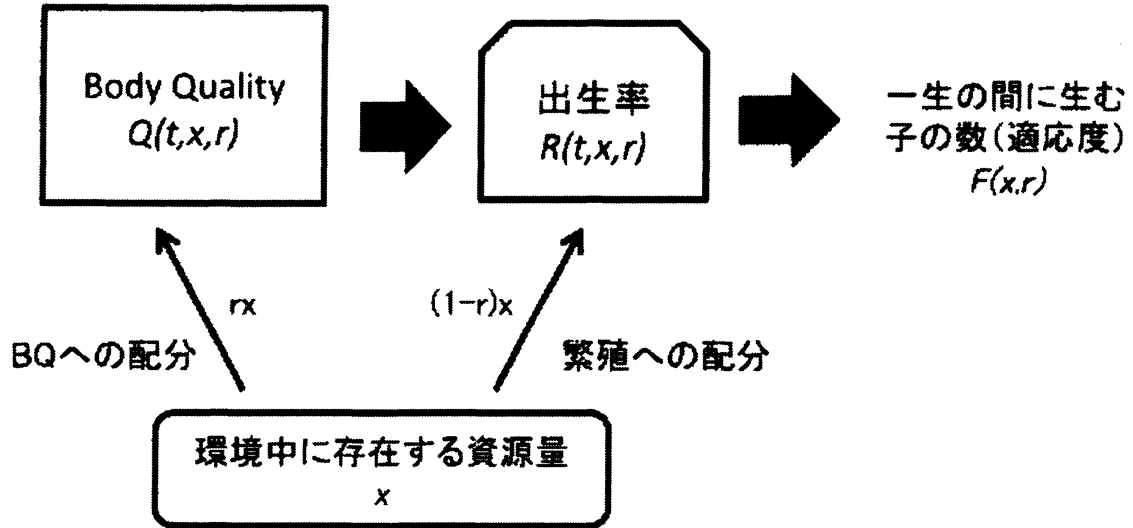


図1：数理モデルの概略図

個体の繁殖が始まる年を起点としてそこからの年数を t とおき、出生率 $R(t,x,r)$ は年 t における Body Quality (BQ: $Q(t,x,r)$) に比例するとして次のように立てた。

$$R(t,x,r) = \frac{(1-r)x}{(1-r)x+1} Q(t,x,r) \quad (1)$$

この式において、環境中に存在する利用可能な資源を x 、BQ を維持する為に配分する資源の割合を r 、繁殖に配分する資源の割合は $1-r$ とした。ここでいう BQ の定義はある個体の健康状態であり、年を重ねるごとに劣化していくものである。BQ が 0 となる時が寿命 T であると考え、BQ は配分された資源の量によって、劣化するスピードが抑えられるとして次のような動態である。

$$\frac{dQ(t,x,r)}{dt} = -\frac{1}{1+rx}$$

$$Q(t,x,r) = Q_0 - \frac{1}{1+rx} t \quad (2)$$

ここで Q_0 は繁殖を始めたときの BQ を表している。式(2)の右辺を 0 とすると、寿命 T は $Q_0(1+rx)$ となる。一生のうちに生む子どもの数 $F(x,r)$ は、式(1)について t を 0 から T まで積分した値として次のようになる。

$$\begin{aligned}
 F(x,r) &= \int_0^T R(t,x,r) dt \\
 &= \frac{Q_0^2 (1-r)(1+rx)x}{2 (1+(1-r)x)}
 \end{aligned}
 \quad (3)$$

本研究では $F(x,r)$ の値が最大になるような資源配分を r^* として、環境中に存在する資源量 x を変化したときに r^* がどのような変化をするかを計算した。もし r^* が小さいときは、繁殖よりも老化を遅らせるほうに資源を割いており、 r^* が大きい時は繁殖に資源を割いていると考えられる。

2-2) 計算結果

最適な資源配分 r^* を決めるために、資源量 x を固定して横軸に r 、縦軸に $F(x,r)$ でプロットしたのが図2である。

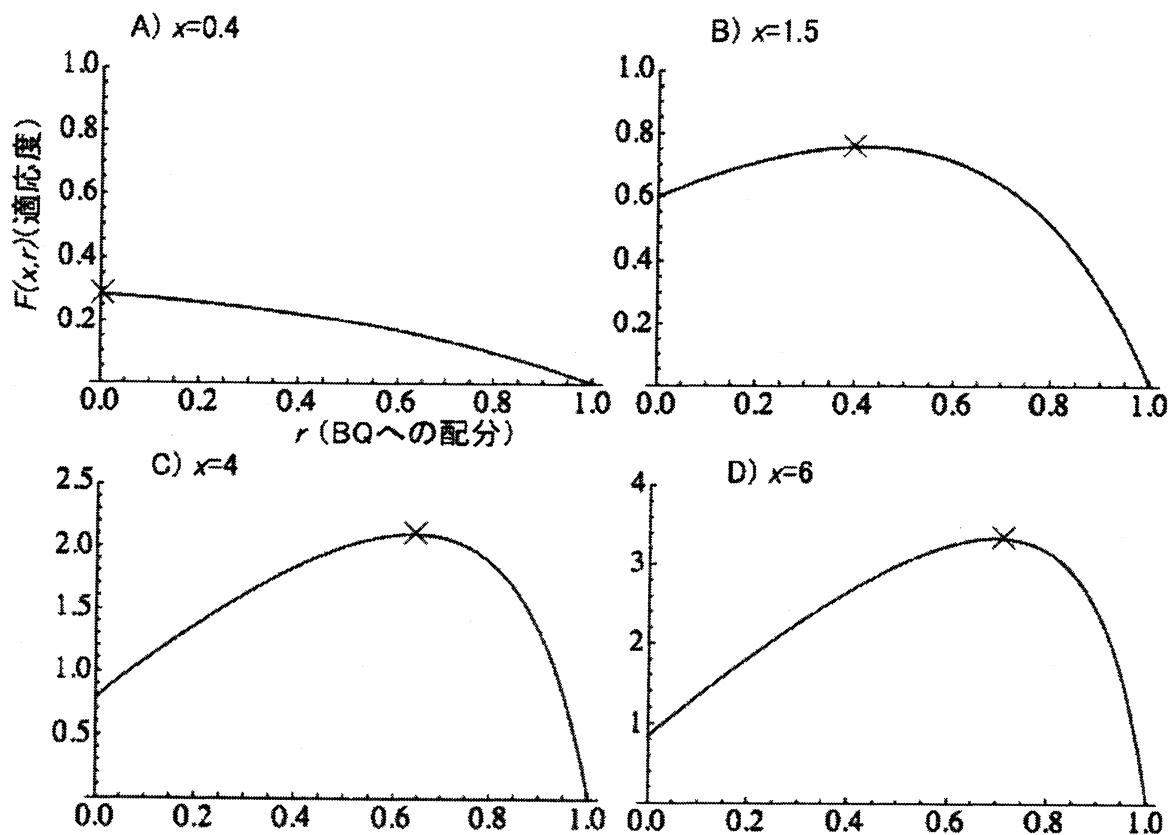


図2：資源配分 r を変化したときの適応度変化。A) は $x=0.4$ 、B) は $x=1.5$ 、C) は $x=4$ 、D) は $x=6$ である。それぞれ $Q_0 = \sqrt{2}$ としている。×印は適応度が最大となるときの最適な資源配分 r^* の位置を表している。

図2から環境中に存在する資源量 x を増加させたとき、 $F(x,r)$ が最大になる r^* は変化しており、グラフの頂点は右に移動していくことが分かる。この最適な配分 r^* が資源量 x に対してどのように

変化するかとプロットしたものが図3である。

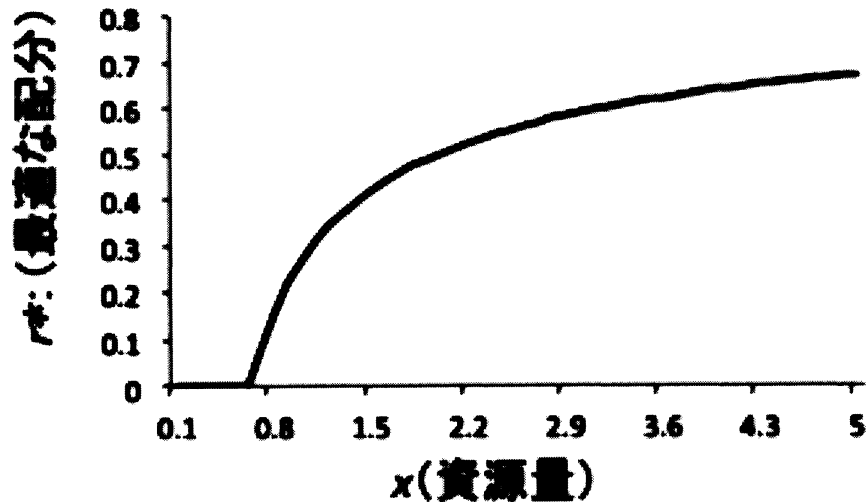


図3：資源量 x の変化に対する最適な配分 r^* の変化。 $Q_0 = \sqrt{2}$ としている。

図3から、資源量 x が小さいときは最適な配分 r^* も小さくなるため、健康状態を維持して寿命をのばすよりも、繁殖のほうに資源を割り当てたと考えられる。一方で資源量 x が大きくなるにつれて、最適な配分 r^* は大きくなり、寿命をのばすことに資源が割り当てられるようになった。つまり資源量が小さいときは、出生率に資源を割り当て、資源量が大きいときは寿命をのばすのに資源量を割り当てる結果になった。これはカロリー制限によって寿命が伸び、出生率が減衰する現象とは異なる結果になった。

3. Discussion

ここまでの結果の直感的な解釈をすると、利用可能な資源量が小さいときは、生物にとっては寿命が短くなっても繁殖を行うことが最適な戦略となる。個体の寿命は短くなり、世代間の交代がより早く起きる。一方で利用可能な資源量が大きい時は、できるだけ寿命をのばして、生涯での子どもの数を増やすことが最適な戦略となる。このため個体の寿命は長くなり、世代間の交代は遅く進む。これは資源の少ない環境に存在する生物は寿命が短くなり、資源が豊富な環境に住む生物の寿命は長くなることを示唆している。

また今回の結果からカロリー制限による長寿効果が必ずしも進化的に有利で保存されるべき性質ではないことも示している。種によってカロリー制限による長寿効果が見られるものとそうでないものが存在する理由として、環境中の資源変動パターンが挙げられている[7][8][9]。この理由を本研究の結果はサポートすると考えられる。ただし本研究の数値モデルでは環境中に存在する資

源量は年によらず常に一定となっており、一時的な飢饉の状態が表現されてはいない。今後の課題として、年によって利用可能な資源量の変動するような条件を加えた場合、繁殖戦略がどのように変化するかを確かめることが必要である。

本研究において考慮していないこととして、親から子に対するケアによる子の生存率への影響がある。実際には多くの生物種で親による子へのケアがあり、これを考慮した繁殖戦略モデルが存在する^[9]。親から子に対するケアを考慮すると、カロリー制限による長寿効果はより進化的に有利な戦略となる可能性が考えられる。これは飢饉の時に子供の数を増やすよりも、親の寿命を伸ばすことで生まれている子の生存率をあげ、飢饉を乗り切るのに有利である。親から子に対するケアのために親の寿命が伸びることの例として、人間の女性が閉経後も非常に長く生きることが挙げられる。これを説明するものとして「おばあちゃん仮説」があり、女性が閉経後に子供世話をすることで、子供の生存率が高まり結果的に女性にとっての包括適応度が高まるというものである^[10]。本研究では直接的には「おばあちゃん仮説」による効果を考慮してはいないが、飢饉を乗り越える上ではカロリー制限による長寿効果と「おばあちゃん仮説」は関係していると考えられる。今後の課題として、親から子へのケアが進化的にどれだけの意味を持ち、生物の寿命を規定するものかを評価することが必要である。

本研究では多くの生物種に共通する「カロリー制限」の進化的意義に関して数理的考察を行ってきたが、この問題設定の根底には「生物の寿命はどのようにして規定されるのか」という問題意識がある。カロリー制限による長寿効果という視点が、「何故生物は老化して死んでいくのか」に対する新たな見方を提供するのではないかと私たちは考えている。本研究がこの途方もない疑問に対しての答えを出すきっかけとなれば幸いである。

References

- [1] McCay, C.M. (1935) the Journal of Nutrition, "The effect of retarded growth upon the length of life span and upon the ultimate body size."
- [2] Fontana, L. *et al.* (2010) Science, "Extending Healthy Life Span – From Yeast to Humans"
- [3] Kirkwood, T.B.L. & Shanley, D.P. (2005) Mechanisms of Ageing and Development, "Food restriction, evolution and ageing"
- [4] Holliday, R. (1989) BioEssays, "Food, Reproduction and Longevity: Is the Extended Lifespan of Calorie-Restricted Animals an Evolutionary Adaptation?"
- [5] Shanley, D.P. & Kirkwood, T.B.L. (2000) Evolution, "Calorie restriction and aging: A

Life-History Analysis”

- [6] Shanley, D.P. & Kirkwood, T.B.L. (2006) *Biogerontology*, “Caloric restriction does not enhance longevity in all species and is unlikely to do so in humans”
- [7] Kirk K.L. (2001) *the Journals of Gerontology Series A*, “Dietary Restriction and Aging: Comparative Tests of Evolutionary Hypotheses”
- [8] Kailata, A. (1991) *Functional Ecology*, “Phenotypic plasticity in reproductive behavior of waterstriders: trade-offs between reproduction and longevity during food stress”
- [9] Masoro E.J. & Austad S.N.(1996) *Journal of Gerontology*, “The Evolution of the Antiaging Action of Dietary Restriction: A Hypothesis”
- [10] Hawkes, K. *et al.* (1998) *Proceedings of the National Academy of Sciences*, “Grandmothering, menopause, and the evolution of human life histories”