

## 時間軸を生きるということ

北里大学大学院・医療系研究科  
長谷川 建治

### はじめに

生物もシステムである以上、その存在には限界—即ち、死—がある。生物といえどもエントロピーの法則には逆らえないからである。しかし一方で生物は、エントロピーの法則に逆らって、自ら無駄の少ない状態（秩序）を作り出すシステムでもある。この無駄のない状態のことを生物学ではホメオスタシス（homeostasis）という。ホメオスタシスを物理学的に捉えれば、極小エントロピー生成（minimum entropy production）とすることになるであろう。しかし、それには必ず限界がある。従って生物は、極小エントロピー生成を維持しながら、やがて破綻をきたして死に至るものといえる。では、一体生物における“エントロピー”とはどのようなものであろうか。もしそれが解れば一見複雑に見える生命現象を支配している原理を理解できるはずである。そこで本研究では、単純から複雑への時間の矢、即ち、生物が今までに不可逆的に獲得してきた極小エントロピー生成の方策—進化—を整理することを通して、生物における“エントロピー”の本質に迫ることにした。その結果、以下に述べるように、生物が如何に自らの遺伝子の中に不可逆的な損傷（＝エラー）が蓄積されてゆく速度を遅延させることに腐心してきたかがよく分かった。そこで我々は、この遺伝子の中に不可逆的に蓄積されるエラーのことを生物学的エントロピーに対応する指標、と見なすことが妥当であるという結論に達した。また、生物学的エントロピーを解き明かすために我々は次に何をすればよいかも明らかとなった。以下そのことを簡単に記述することにする。ただし、熱力学的エントロピーや情報エントロピーと同様に理論的に定式化するまではエントロピーという言葉を使うべきではないという意見がある。そこで本研究では「生体システムの秩序を減少させる指標」という意味で、ア・プリオリに「生物学的エントロピー」（あるいは「生物における不可逆性の指標」）を使い、将来の定式化のための備えとすることにした。

### エントロピー蓄積遅延機構

我々が最も身近に感じる生体の限界（＝死）は、個体の死である。また実体験として、自己の存在時間を一分一秒でも長くすることが生物である、と言える。まず、生体が獲得してきたエントロピー蓄積遅延機構と考えられるものを整理し、その中で特に本研究を遂行中に明らかとなったことについて、詳しく記述することにする。

① 生化学的な機構：生体高分子は、熱的なゆらぎ、ある種の化学物質、放射線、紫外線、等に対して非常に不安定である。そのため、生物が誕生したときから、DNAに損傷した部位を修復する機構が存在していた。有毒な酸素を利用しだした動物にとっては尚一層不可欠のものとなり、特に過酸化化合物を取り除く装置の開発と改良が、以下に述べるように、進化そのものに繋がったと考えられる。

② 細胞分裂：細胞内に蓄積されたエントロピーは、2つの細胞に分割すれば1細胞当たり半分

## 細胞の分化

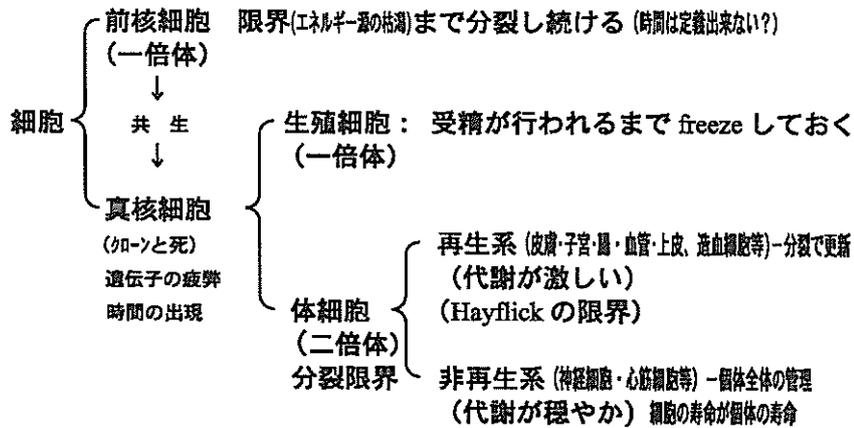


図1. 細胞の分化。細胞が誕生したとき (=生命の誕生) は、非生物学的に合成された単糖類など豊富に存在していた低分子化合物 (当時の海は、これらの低分子に満ちあふれていて、スープ状になっていたと言われている) をエネルギー源としていた。エネルギー効率が良く、そのため細胞が種類・数とも増大し、その結果それら低分子化合物が枯渇するようになってきた。そこで、アメーバ様巨大細胞、ミトコンドリアの祖先、及び運動を司るスピロフェーターの祖先、とが共生して、真核細胞を作り出し、枯渇するエネルギー環境の中で生き延びる術を獲得した。一方で共生により、様々な問題も生じた。例えば、ミトコンドリア内部は、 $Ca^{2+}$  や  $H^+$  など、生体高分子にとって非常に毒性の強い物質が豊富に詰まったものである。特に電子が、ATP 合成に伴って細胞質中に流出し、その電子が活性酸素 ( $O_2^-$ )、さらに様々な活性酸素を作り出す。中でも、こうして作り出された  $HO\cdot$  ラジカルは毒性が強く、遺伝子や蛋白質などに損傷を与える (図2)。そのため核膜を作って特に遺伝子を保護するようになった。それでも遺伝子損傷を避けることは不可能である。そこで、上記したようにクローンを作り出し、寿命一従って個体の死一、を管理するようになった。酸素を使ってエネルギーを獲得することを余儀なくされた動物では、ミトコンドリアから流出する電子がもとで起こる遺伝子損傷 (酸化損傷) は不可避免なので、様々な対策を講じることとなった。

減らすことが出来る。分裂直後の細胞は小さいので、エネルギーを使って少しずつ大きくなる。それにともなって、遅れてエントロピーが蓄積されることになり、ある限界を超えると再び分裂する。前核細胞生物は、この方法で、体内へのエントロピー蓄積を限度以下に保ち、また増殖する術を獲得した (図1)。

③ 相同染色の備え：紫外線が対になった一方の DNA にしか影響を与えないのに対し、電磁放射線は DNA を同時に切断・損傷を起こすことが可能である。そこで真核細胞の誕生とともに、日常の生命活動を司る体細胞には遺伝子を二組用意し (二倍体)、一方を大きな損傷を受けた場合の補助として備えておくより進化した安全対策を確立した。

④ 細胞の分化：非生物学的に合成された単糖類などの形で豊富に存在していた低分子化合物をエネルギー源として、生命が誕生 (=細胞) した。しかし、エネルギー効率が良いため細胞が種類・数とも増大し、やがてエネルギー源としての低分子化合物が枯渇する事態を迎えた。それに対処するために、アメーバ様巨大細胞に、ミトコンドリアの祖先及び運動を司るスピロフェーターの祖先とが共生して、真核細胞を作り出し、1細胞当たりのエネルギー消費を少なくする術を獲得した (図1)。

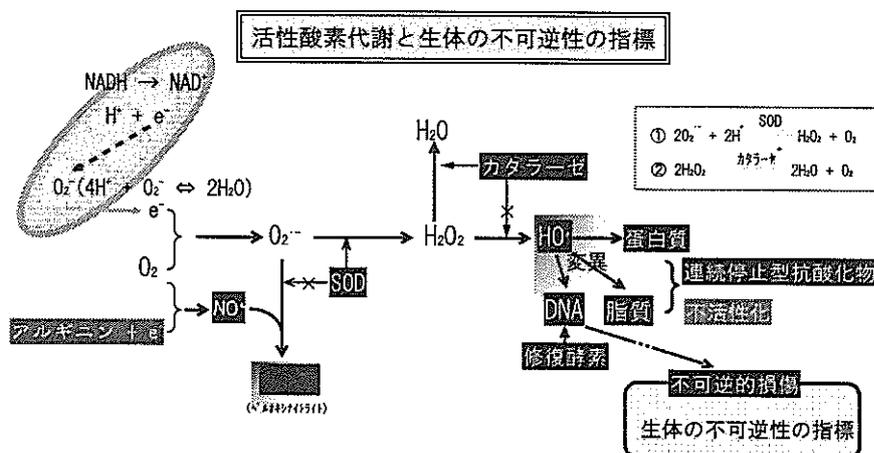


図2. 活性酸素種と生体の不可逆性の指標 (=生物学的エントロピー)。ミトコンドリアから流出した電子は、細胞質中の酸素と結合してスーパーオキシド ( $O_2^{\cdot-}$ ) を作りだし、更に  $H_2O_2$  や  $ONOO^-$  などを作る。 $H_2O_2$  は更に毒性の強い  $HO\cdot$  などに変わり、DNA、蛋白、脂質など、生体分子に損傷を与える。損傷を起こした DNA 中の塩基ペアは修復機構によって大部分が修復されるが、修復されないでエラーとして DNA 中に蓄積されてゆくものもある。これが個体の老化の直接の原因であり、本研究で、これを生物学的エントロピーの実態であると提唱した。この  $O_2^{\cdot-}$  を無毒化する反応、 $O_2^{\cdot-} \rightarrow H_2O_2 \rightarrow H_2O$ 、に關与する SOD (スーパーオキシドジムサターゼ) やカタラーゼを豊富に持つショウジョウバエ (age-1) は長生きする。

しかし、共生により様々な問題も生じた。例えば、ATP 合成に伴ってミトコンドリアから細胞質中に必ず電子が流出し、酸素と結合して活性酸素 ( $O_2^{\cdot-}$ ) が作りだされ、さらに様々なフリーラジカルが産生されることとなった。中でも  $HO\cdot$  は、毒性が強く、遺伝子や蛋白質などに損傷を与える (図2)。それらの殆どは修復されるが、完全に修復することは不可能であり、少しずつ遺伝子の中にエラーとして蓄積してゆくことになる。その結果、細胞の機能が低下し、老化が起こるようになった。そこで細胞集団は、ここで記述しているようなクローン (ゾウリムシのような単細胞動物では1対の接合した細胞から増殖した同一遺伝子を持った細胞集団、多細胞では個体) の遺伝子を修復する機構を進化させ、少しでも長く生きられるようにした。しかし一方で、溜まりきったエントロピーを除去するために分裂を繰り返すよりも、新しくゼロから作り直した方が細胞集団としてはエネルギー投資効率が良い限界 (クローンの限界) が存在することとなった。そのため分裂限界を遺伝子で監視し、それ以上の不経済な分裂を停止させ、細胞や個体は死ぬに任せる戦略を採るようになった。分裂回数は細胞の種類 (生物の種類) によって決まっている (=Hayflick の法則<sup>2)</sup>: ヒトでは約70~100回)。「死」を積極的 (遺伝的) に管理するようになった。

ミトコンドリアから流出する電子がもとで起こる遺伝子損傷 (酸化損傷) を完全に止めることは不可能である。そこで多細胞動物は、細胞を体細胞と生殖細胞とへの「分化」を獲得した。生命維持や子育てなどのためにエネルギー消費が不可欠な個体機能は、エネルギー効率が良い二倍体の体細胞に委ね、受精という刺激が与えられるまで殆ど生命活動を営ませない—即ち、エネルギー消費を極力少なくしてエントロピー蓄積を少なくした—生殖細胞 (一倍体) を作り出し、子孫に伝えられる遺伝子中へのエラーを極力少なくして種の永続性を図るようになった (図1)。更に、体細胞は、皮膚や子宮内膜にある細胞などのように分化が終了しても分裂を繰り返すことが出来る再生系と、神経細胞のような分化が終了した後は分裂が許されない非再生系とへ分化した。代謝が激しくエントロピー蓄積が速い再生系の細胞は、分裂したり、ぼろぼろになって自らを消滅させて体外に排出す

ることができる。これに対して、代謝が穏やかな非再生系細胞が個体全体の機能調節や記憶・学習のような個体の一生に関わる機能を司り、その死が基本的には個体の死を決定するようになった。面白いことに、近年、生殖細胞への分化は発生初期にミトコンドリアが誘導すること、が明らかにされた（後参照）。また、加齢とともにエラー蓄積するのは、ミトコンドリアDNAであり、核内DNAはむしろ減少する傾向があることが解ってきた。エネルギー供給効率の低下が老化の要因とする説が信じられるようになってきた。

⑤ 受精：子育て可能年齢まで生命活動を行わないでいるとはいえ、紫外線やウイルスなどによる生殖細胞中のDNAの損傷を完全にくい止めることは不可能である。そこで生物は、卵と精子の接合によって同一種としての遺伝情報を照合し合い、片方あるいは両方に変異が生じたため完全な相補的配偶子の融合が出来ないものを排除する機能を獲得し、種の遺伝子の中に誤った遺伝情報が拡散することを（情報エントロピーの増大に対比されよう）を防ぐようになった。

⑥ 発生：受精前の卵子や精子では、ある種の遺伝子群によって遺伝子が勝手に発現しないように抑制されている。受精後10数回の卵割を経て（この時期は母性制御期と呼ばれる）、その遺伝子群による抑制が解除され、胚体制御期に突入する。器官や組織形成に関与する遺伝子が一斉に発現し、高速で形態形成（細胞分裂）が行われる。個々の形態形成では遺伝子誘導のタイミングが自律的に制御され形態形成が秩序立って行われる。胚体全体では様々な形態形成が同時に行われ複雑に絡み合って進行する一種のカオス状態に見える。形態形成が進行しゆって終末に近ずきそれぞれの細胞分化が固定されるようになると、個体は次第に日常の時間秩序へと統合されるようになる。この発生における「秩序→カオス→秩序」の変遷は進化の時間スケールを個体発生の時間に凝集するもので、それに関与する遺伝子群は、エントロピー蓄積遅延機構に関与する重要な遺伝子であると言える。近年、このカオスの時期にも概日リズムが存在することが明らかにされた。胚へのエネルギーや物質補給が概日周期で行われ（胎生動物の母体は概日時計に支配されている）、概日時計が形態形成のタイミングにも重要な働きをしている可能性が考えられるようになってきた。

⑦ 第2次性徴等の発育：多細胞動物では生殖機能そのものも、子育てが可能な年齢になるまでは発育が抑制されている。これも無駄にエネルギーを消費してエントロピーを蓄積させない仕組みの一つである。思春期になると性腺刺激ホルモンが急増して、生殖機能の発育を抑制している遺伝子群（Y-box等）を解除して、生殖機能を発達させると考えられている。形態形成に関与する遺伝子を抑制する遺伝子群が受精では解除されず、いわば子育て可能な年齢に達したときに発生が行われる（誕生後、上記した遺伝子群による抑制が無秩序に解除されて起こる出鱈目な発生が癌であるといえる）。ここでも形態形成に関与する遺伝子を抑制する遺伝子が重要な役割を果たしている。

⑧ 体重の1/4乗に比例して延びる寿命：Cutlerやその仕事を紹介した本川達雄氏[「ネズミの時間、ゾウの時間」(中公新書)参照]によると、動物の寿命は体重の1/4乗に比例するらしい。体重比で10万倍のゾウ(体重4トン)は、ネズミ(体重は約40グラム)より、約32倍長生きする。動物が体重を増やすことは、単位体積当たりの代謝速度が遅くなり、単位時間当たりの酸素消費量を減少させ、それが細胞内(先に述べた心筋細胞や神経細胞等の非再生系細胞)のエントロピー蓄積遅延に繋がって、寿命を長くすると考えられる。図3は、ほ乳動物の損傷した遺伝子が修復されて尿中に排出される8-ヒドロオキシグアノシン(8OHdG)の逆数の対数と寿命の関係を示すものである。ほ乳動物が高等になればなるほど尿中に排出される8OHdGが減少し、それと比例して寿命が延びていることを示すものである。これは、高等動物ほど遺伝子に損傷が起こりそれを修復しなければならぬ事態になることを極力少なくする仕組みを進化させていることを示すものである。面白いことに、ネズミもゾウも一生に打つ心臓の鼓動は約20億回呼吸数は約5億回であるらしい。これ

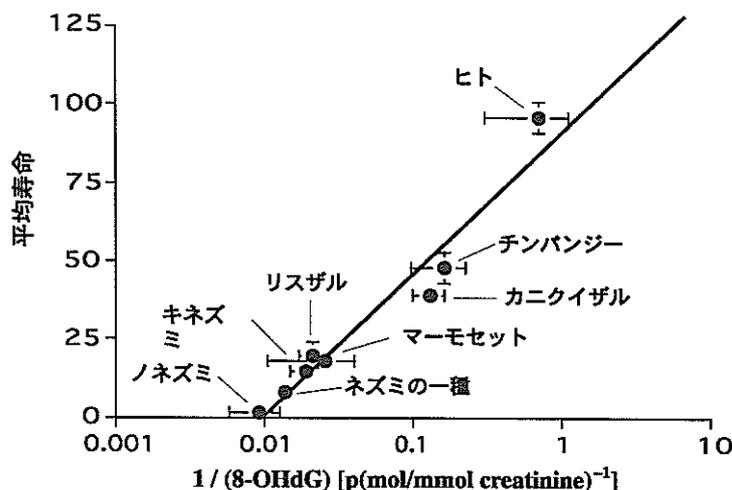


図3. ほ乳動物の尿中の8-ヒドロオキシグアノシン(8OHdG)排出量の逆数と平均寿命との関係。尿中の8OHdG量を筋肉量を反映するクレアチニン量で割った値(=DNA損傷出力)をXとした。寿命(Y)との間には、 $Y=172X^{0.731}$ の関係がある。DNAが損傷がされ難いため尿中に排泄される8OHdG量が少ない高等動物ほど寿命が長く、DNA損傷の割合が高くそれを修復する機能が昂進し8OHdG量が多くなる下等動物ほど寿命が短いことを示す。(Cutler<sup>(1)</sup>の図を元に書き換えた。)

は、心拍動や呼吸を司る非再生系の一体細胞が一生の間に蓄積するエントロピーの量は動物の大きさに関係なくほぼ同じであることを意味する。体重が重い動物の細胞程エントロピーを蓄積する速度が遅いことを如実に示すものである。

### 生物学的エントロピーの捉え方

以上生物が獲得したエントロピー蓄積遅延機構と考えられるものを整理してみると、エントロピーの法則に逆らって生きているように見える生物は少しでも体内でのエントロピー蓄積速度を遅くする様々な機能を獲得し、それによって個体はできるだけ寿命を長くし、また種はその永続性を保ってきたこと、が浮き彫りにされた。また、その根本は如何にして遺伝子に蓄積されるエラーを小さくすることである、と言うことも明らかとなった。そこで我々は、鉄で出来た熱機関を基本として定義された熱力学的エントロピーに対比して、柔らかい素材で出来ている生体のエントロピーの本質は、「酸化ストレスによる遺伝子の損傷の内、修復され切れないで不可逆的に蓄積されて行く遺伝子の損傷」とすることを提唱することにした。その根拠を改めて、纏めると下記のようになる。

1) 高等動物になるほど、遺伝子に損傷が起こりそれを修復しなければならない事態になることを回避する仕組みを持っている(図3)。また、動物の寿命は体重のほぼ1/4乗に比例している(Cutler, 1983)。これは、酸素を使ってエネルギーを獲得するようになった動物には、身体を大きくすれば1細胞当たりのエネルギー消費-酸化的ストレスが小さくなるという内部進化圧が備わっていて、それに沿って動物は小さなものから大きなものへと進化してきた、と考えられる。

2) DNA損傷の種類とその要因には図4に示すようなものが考えられる(花岡, 1998)。その中で、生物が少しずつ自らの体を変えることを可能にしたのは、内的要因の④酸化的損傷のみである。それ以外は、分子構造の確率的な変性(内的要因の①、②及び③。④に対する対策が決まれば同時に解決されると考えられる)であるか、ある時期に(段階的に)完成し以後の生物に普遍的に取り込まれている[外的要因の物理的要因①(大腸菌などで既に完成している)と②(相同染色体を用意

要因の種類	原因	DNA上の異変
内的要因	① DNA複製エラー DNA複製時におけるDNAポリメラーゼの誤り	ミスペア 大腸菌DNAポリメラーゼIIIホロ酵素が1/10の割合でミスペアを起こす。 フレームシフト 同じ塩基が連続する部分で、NAポリメラーゼが鎖上ですり替わる。1と同等 ミスペア
	② 塩基の相互変異 (DNAの自然変化) 塩基上のアミノ基が互変異によってエノール基へ	ミスペア
	③ 脱塩基反応 塩基のDNAポリリン酸-デオキシリボース骨格から離脱 酸あるいは熱にさらされた場合など	ミスペア
	④ 酸化損傷 ex. シトシンのみならずアデニンとも水素結合をする グアノシン塩基の酸化→ヒオキソグアニン	ミスペア・一本鎖切断
外的要因	物理的要因 ① 紫外線 (大腸菌などで既に完成)	シクロブタン型ピリミジンダイマー (6-4) 光産物
	② 電離放射線 (x線、γ線)	一本鎖切断、二本鎖切断
	化学的要因 ① アルキル化剤 塩基のメチル化・エチル化→アルキル化	アルキル化塩基 (アデニンの3位及びグアニンの7位の塩基が受けやすい)
	② 架橋剤	鎖内架橋、鎖間架橋
	③ 代謝を受けるとDNAに対する反応性が増大し塩基に付加する化合物 芳香環を持つ化合物など。	

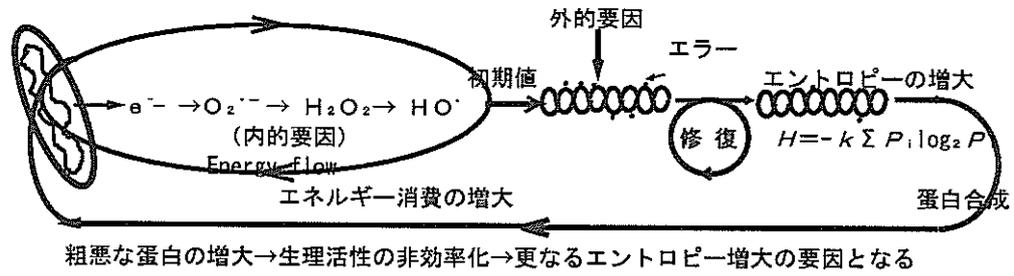
図4. DNA損傷の種類と要因。

することで対処] か、あるいは人工的な産物による作用の結果 (外的要因の化学的要因) であり、上記1) に記した進化を促進した要因であるとは考え難い (遺伝子に偶然生じた変異は、④を含めた生物学的な活動によって選択されてはじめて意味を持った一進化の中立説の立場) と考える。ここでは自然淘汰による種の誕生等はあまり重視しないで、上記1) に述べたような種を越えすべての動物に当てはまる問題として捉える)。

3) 動物個体の寿命は、神経や筋肉など、非分裂性の細胞の数 (ある限度以下になると死を迎える) によって決定されるものと考えられる。従って、これらの細胞内での遺伝子に対する酸化損傷 (図4の④) の機会を出来るだけ少なくすることが、長寿命の要因であると考えられる。具体的には、図2に示すような、電子伝達系の中から脱離して細胞質へ流出し酸素と反応してO<sub>2</sub><sup>-</sup>を作り出す電子の割合を出来るだけ少なくすることである。ひとたびO<sub>2</sub><sup>-</sup>が生成されると、細胞内で更に毒性の強いHO<sup>·</sup>等に変化し、それらが、DNA、蛋白質、及び脂質の生体構成分子に損傷を与える。

4) 損傷を受けた蛋白や脂質も細胞内に蓄積して細胞の機能を低下させるものもある。しかし修復されないで残留している損傷DNAの方が影響が大きい。何故なら、正常な遺伝子は通常繰り返して発現するものが多い。変性を起こし排出されないで残っている蛋白や脂質の多くは、細胞の中に存在して代謝の障害物になるのみである (無論プリオンのような例外はある)。従って、生体の秩序を破壊する (老化を促進する) ものとして不可逆的に蓄積するDNA損傷だけを注目しても、本質は失われない。

5) DNA修復機構には大きく分けると3つのものがある (図5参照)。実際の修復は、これらが複雑に絡み合っている。従って、1対1に対応付けて考えるのは不可能であるが、これらの修復にはエネルギー消費が伴い、究極的には酸化損傷の増大に帰することが可能である (一種のconvolutionのようなもの)。このことから、酸化損傷を受けた遺伝子エラーのうち、修復されずに蓄



- ・ 受精卵・誕生直後  $S_0$
  - ・ 熱力学的エン트로ピーの増大  $\Delta S(t)$
  - ・ 生命活動  $\rightarrow H_2O^+ \rightarrow$  エラー  $\rightarrow$  修復  $\rightarrow$  エン트로ピーの蓄積  $\rightarrow$  粗悪な蛋白の増大  $\rightarrow$  エネルギー消費の増大  $\rightarrow \Delta H(t) \rightarrow \Delta S(t)$
- $\Delta S(t) + \Delta S^2(t) + \dots$
- ・ 情報エン트로ピーの増え方  $\Delta H(t)$

図5. 生物学的エン트로ピーの考え方。受精卵もしくは誕生直後のエン트로ピーを  $S_0$  とすると、エネルギー消費量に比例して（内的要因）遺伝子に損傷が起こる。その殆どが修復されるが、完全に修復されないでエラーとして遺伝子の中に蓄積される。エン트로ピーの増大、 $\Delta S(t)$ 、が起こる。その結果、異常な蛋白質が増え、細胞の代謝機能が低下する。しかし細胞のエネルギー要求はあまり変わらないので、低下した機能を埋め合わせてエネルギー供給が行われ、更に遺伝子損傷量が増え、蓄積されるエラーも増大する [ $\Delta S^2(t)$ ]。生きている間、ランダムな外的要因による遺伝子損傷も起こる。これも、更なる細胞の機能低下をきたす。これが多くなると早死にする。今はこれは考えないことにすると、結局時間と共に、内的要因（酸化ストレス）によるエン트로ピーの蓄積が、

$$S(t) = S_0 + \Delta S(t) + \Delta S^2(t) + \dots$$

と増大し、個体としての限界の量（遺伝的に決まっている）に到達したときに、個体の死が起こる。

積されて行くものを生体のエン트로ピーとすることが妥当であると言える。即ち、

$$\text{生体のエン트로ピー} = \text{酸化的損傷による遺伝子内のエラー} - \text{修復された遺伝子内のエラー}$$

と表せる。右辺二つの量は、間接的ではあるが、実験的に推量することが可能である。

かつて、DNA に対して情報エン트로ピー的な計算をした例がある。殆ど誤差範囲に埋没してしまう程度の値にしかならなかった。ゲノムの解読が完了した現在では、生物学的な遺伝情報（即ち、機能している蛋白）として、情報の単位を取り出すことが可能である。また、吉川等によると、DNA にはソフトな蛋白合成の遺伝情報を保持している部分とハードな遺伝子の構造を維持している部分とがあるらしい。生物学的に意味のある部分は、ソフトな蛋白合成の遺伝情報を保持している部分であり、この部分に限って理論的な取り組みを行えば、意味ある情報としての理論計算が可能である。我々の次のステップは、生物学者と非平衡熱力学者の尚一層緊密な連携により、この問題に取り組むことである。