

生態の時間秩序発現機構



北里大学大学院・医療系研究科
長谷川 建治

—— それでは、長谷川さんと小グループ「生体の時間秩序発現機構」の対談を始めます。どのグループにもお願いしていますが、小グループを提案された発端あるいは研究の目的についてまず話していただきたいと思います。具体的な内容は小グループの提案書に書かれていますが、専門的な用語で書かれていて私にはフォローできないところがいくつかあり、もう少し分かるような言葉で説明していただきたいと思います。

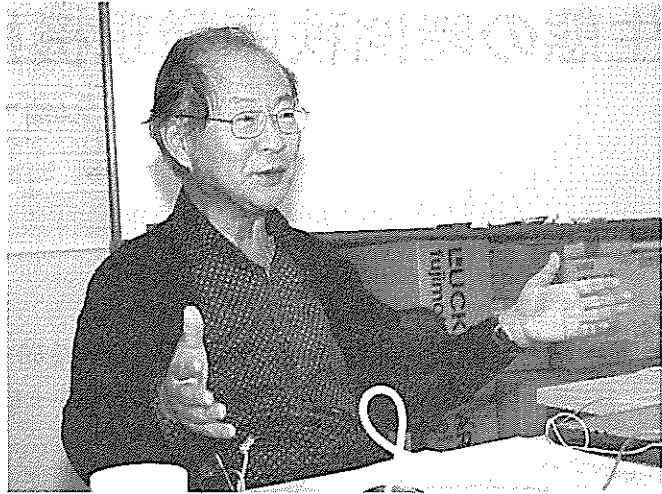
長谷川 このグループは、そもそも京大の吉川さんから提案を持ちかけられたことが発端でした。現在は分子生物学の発展のおかげで、生命に関する分子的な知識が大変豊富になりましたが、豊富になったことにより、かえって「分子生物学的手法だけでは、生物が生きているということを理解することは無理である」という認識が高まってきました。そこで、本グループ研究は、「生体にはたくさんの分子があり、それらは非常に複雑な動きをするが、その複雑な動きを背後で支配している根本的な原理が存在するはずであり、それを解き明かそう」ということが発端となっています。生理学や生物学には様々な生理機能の基礎となる「ホメオスタシス（恒常性）」という概念があります。それは何かを一言で言うと、生体をシステムとして捉えると、結局ミニマムエントロピー・プロダクション、すなわち極小エントロピー生成と本質的には同じであるとする考えです。

—— 生物におけるエントロピーについて私が初めて知ったのは、シュレディンガーの著書「生命とはなにか」において、生命とは負のエントロピーを食べ、正のエントロピーをはき出しているところでした。その本の末尾にシュレディンガーはエントロピーと言って、非難されたと書かれており、彼はエントロピーというよりもむしろ「自由エネルギー」と言うべきであったと言っています。長谷川さんも、エントロピーと言ってなかなか受け入れていないようですが。

長谷川 そんなこともないのですが。本論からは少し逸脱しますが、学問の分野において、ある理論や概念が一つの成功をもたらしたとき、そこで使われた言葉が本来の意味を超えて独り歩きすることは、私はよいことだと思っています。厳密でなくても、とりあえず成功した理論や概念を別の分野の現象に当てはめて考えていこうとするやり方です。知識がさらに進んだとき、もし過ちがあればそれを修正すればいいし、さらにそこからまた新しい概念が生まれてくるわけです。本グループ研究では、厳密な意味は別として、取りあえず古い秩序を壊すものという意味で、私はエントロピーという用語を使ったわけです。

—— 生物を化学反応を起こす反応容器であると考え、そこでどんなことが起こっているかを調べると、私は化学的な意味のエントロピーも本来の意味を逸脱することなく計量化できるのではないかと今では考えています。

長谷川 私も基本的にはその通りだと思います。しかし、詳しくは後で話をしますが、非常に壊れやすい素材でできている生物には、鉄でできた熱機関をベースにして考えられた熱力学的エントロピーよりももっと、厳しい条件が課せられていると考えられます。生体で特に目につくことは、特殊な場合を除いてひたすら単純なものから複雑になってきたということです。したがって、生物を考える根本的な問題の一つが、この単純から複雑への時間の矢であると思います。時間の矢とはご存じの通りエントロピーのことを指すわけです。そこで本グループ研究では、



複雑な生命のダイナミズムを支配している根本原理を考えることにし、その突破口として先程話したホメオスタシス、すなわち極小エントロピー生成について考えようと思ったわけです。そこで、生物におけるエントロピーとは何かその実態を解き明かそうということになりました。特に今言ったように、生物にとってはエントロピーの時間発展ということが重要だと考えられるので、本研究会のタイトルを「生体における時間秩序発現機構」としたわけです。生体を一つのシステムと考えれば、生きているためにはエントロピーを増大させることは避け得ないわけです。しかしそのままでは生物は存在し得なかったわけで、生物が生物である所以は、その避け得ない（自己を滅亡させる）エントロピー増大に対して工夫を凝らしてきた、ということにあります。それは時間の問題でもあるわけです。

——— ところが、当時は複雑系の考え方が爆発的に流行していた頃で、エントロピーというよりも複雑性の方がはやされ、しかも複雑性の例としては生命系が対象とされていました。複雑性が大きくなるための条件としては大きくなる必要があります。それにより、要素が要素として振る舞えないことが重要な点です。エントロピーの議論と複雑性の議論が並列に語られていました。

長谷川 それはこれから引き続き話していくテーマですが、単純に言うとも生物といえども熱力学の法則に従って生きることは不可避であり、そのためにあれこれ工夫することを余儀なくされてきた、それが生体システムの複雑化の源である、ということです。

——— さて、提案書の中では二つのタイプのエントロピーについて言及しています。一つはシュレディンガーの言うところの「熱力学的なエントロピー」についてであり、もう一つは遺伝子のエラーについて、その蓄積をなるべくゆっくりさせるためのエントロピー蓄積遅延機構と言っていたときは「情報エントロピー」の話と言えます。

長谷川 確かに、エントロピーをいわば概念として使ったために、余計な議論を余儀なくされたことはありました。金子邦彦さんも心配して、「生体の不可逆性の指標」と言うことぐらいにしておいたほうがよいのではないかと忠告してくれたこともありました。熱力学的エントロピーは鉄でできた熱機関をベースにして考えられたわけで、そのまま生物学的エントロピーの範疇に当てはめて考えるには無理があります。無論、熱力学エントロピーの応用範囲が広がり、さまざまなことが取り込まれてくれば、科学的にはやがてつながる可能性はあります。

——— 普通私が考えるエントロピーとしては自動車などを想起します。自動車はガソリンを注入し、それを燃やしたとき不要物は、ガスとして排出します。それとは別にラジエーターからは熱を

発します。大体、それがエントロピーのほとんどですが、その他エントロピーとしては部品を劣化させ、金属疲労を起こす部分があります。ほんの少し残ったこのエントロピーが車の寿命を決めているわけです。このように車一つをとって見ても、エントロピーにもいろいろあるということであり、車の寿命を遅延させるためのさまざまなエントロピー蓄積遅延機構が考えられるということです。動物もこれとあまり変わることなく、食べては排泄し、熱を発散して体温をキープしています。それでもバランスを取れないところは、劣化や老化があります。したがって、生体がとくにエントロピーとして車などと違うことになっているとは思いません。

長谷川 タイムスケールで考えると、人間は自動車より圧倒的に長生きします。湯川さんの話を引き継ぐと、部品を交換したり、故障を少なくするように運転に心がけたりすることは、人間がやっているわけで、それが生物の最も特徴的なところです。いわば「知恵」の問題です。単に部品の劣化や金属疲労ということと、アナロジ的に考えたのでは生物は語り尽くせません。熱の問題について言うと、体表面から発散していく熱は、車のラジエータから発散していく熱と同様、無駄なエネルギーとして失われていくものです。車の場合は、例えラジエータから熱がたくさん発散してエンジンの熱効率が悪くなるような設計であっても、さほど車の寿命には関係ありません。車の持ち主のガソリン代が嵩むだけです。多少ラジエータの寿命が短くなることはあるかもしれませんが。しかし動物の場合は、無駄なエネルギーをたくさん産出すれば、それに付随して必ずエントロピーもたくさん生成されます。そして必ず限界がやってきます。死です。そこで動物は自ら体を大きくしてこの問題解決に立ち向かいました。その一例が「ネズミの時間・ゾウの時間」でいう「寿命は体重の1/4乗に比例する」ということです。動物が生きているということは、一分でも一秒でも長生きするという事と同意語です。無駄なエネルギーを多く産生すればその分、自己を維持するための設計図である遺伝子に多くの傷を付けてしまう。そして、限界を早く迎えます。そこで動物は、自ら体を大きくし、体表面積に対する自らの体の比を小さくして一細胞あたりのエネルギー消費量を少なくし、細胞内にある遺伝子のエラーが蓄積される確率を小さくしました。ただしこれだけでは先程の1/4乗則の説明はつきませんが、熱のことについて言うと、もう一つ体温の問題があります。体温を上げれば当然、生体高分子の構造が変わるなどの幾何学的変化が不可逆的に起こってしまいます。したがって最適体温というものがあるわけです。このあたりに1/3乗ではなく1/4乗になったわけがあるのかもしれませんが。

——— しかし、熱を作らないと反応速度が十分出ないことになります。

長谷川 そうです。恒温動物の体温がなぜある温度に保たれているのかは、トータルの収支決算として、最適温度を獲得してきたと考えられます。ヒトは、約36℃に保つようになりました。高い温度を維持して、いつでも素早い対応ができるようにしているわけです。また体内に侵入してきた細菌やバクテリアの蛋白質を破壊して、身を守っていることもあります。

——— 私は、始めは長谷川さんの言うエントロピーをよく理解できないとの立場だったので、この時点で言うのもためられることですが、エントロピーについては考え直すべきだと思います。科学的に定量化できるものとしてエントロピーを考えることができると思いつつあります。以前、指摘された中にはエントロピー蓄積遅延機構として対象にしているように、グローバルなエントロピーの収支ではなく、その収支で解決できなかったところ、遺伝子の傷など何らかの劣化が真のエントロピーということ。金属疲労と同じように、体には劣化したところで取り換えられる部分と取り換えられない部分があります。取り換えられる部分は、それは排泄とほとんど同じであるので問題はなく、取り換えられない部分、これが問題です。さらに生物はさまざまな化学反応をしますが、必ず副産物として必要ないものを作ります。要らないだけではなく、毒も作ります。それは化学物質である限りにおいては、食物と変わりません。毒になるか否かは、個体によるわけです。したがっ

て、ある物質はときにはエントロピーとして勘定し、別のところではエントロピーとして勘定しないなどという、勝手なエントロピーの勘定の仕方があっては困ります。

長谷川 確かに厳密にエントロピーを定義する必要があります。ただ湯川さんが言っていることとわれわれが考えていることに重大な違いがあります。湯川さんは、金属疲労のようなものは取り替えばよいと言いますが、生物はそうはいきません。生物にとってエネルギーは常にあり余るほどあることはありません。常にカスカスのところで生きてきました。また、エネルギーを消費すれば、必ずやがて自己を死に至らしめる老廃物を産生します。したがって、生物は、生と死の両刃の刃の上で生きることを余儀なくされた存在です。確かに、生物は反応の副産物として有害なものうち、捨てられるものはすべて捨てております。そのために生物は、自ら、再生系の細胞を作り出して細胞の中に蓄積した有害物質を細胞と一緒に体外に捨てるようになりました。しかし、どうしても捨てることができないものもあります。また再生系だけでは、特に個体というものの意味がなくなってしまいます。これは「個」とは何かという問題になってしまうので詳しい議論はしませんが、神経や筋肉などの非再生系細胞を作りだして、その非再生系細胞群に個体というものの存在意義を付け、またその寿命も委ねました。それがまた、自ら1分1秒とでも長生きするための「知恵」を生み出すことにもなったわけです。ただ概観すれば、始めわれわれは、先程言及したように秩序を壊すものという意味で、エントロピーという言葉を使ったわけです。

—— 長谷川さんはエントロピーを象徴的な言葉として使いましたが、もしこれからエントロピーを科学的なものにしておこうとすると、よりまじめな議論をしなければなりません。これらは示量変数だから足し合わせることによって、全エントロピーが定義でき、エントロピーが大きくなると死ぬということから、寿命とエントロピーの関係などという定量的な学問にまで持っていくことができる可能性があります。もちろん長谷川さんのように、エントロピーをある程度、象徴的に捉えることによって、エントロピーを少なくするための機構について話をすすめるようなエントロピーの使い方があります。今後、より深い考察を加えることにより、定量的なエントロピーについて再度、熱力学や物理学の研究者が生命のエントロピーを研究し始めるとよいのですが。

長谷川 確かにそれはこれからの課題です。現在までに総研大の研究会でやってきたことは、いわば生物が獲得してきたエントロピー蓄積遅延機構というものがどんなものかという問題を整理したことだと思っています。結局、個体で見ると、生物が自己の設計図としての遺伝子の中に蓄積されていくエラーをいかに遅くするかということである、という結論に達したわけです。生物には、ここで言う個体の問題よりも、もっと大事な問題があります。種を保存することです。これは、個体の一生を眺めるとよく分かることでもあります。これについては後ほど話をしたいと思います。しかし初期の生物は、非生物学的に作られた低分子化合物を直接体内に取り込み、エネルギー源として利用してきました。優れたエネルギー源です。生物はエネルギーが豊富にあれば必ずそのエネルギーが枯渇するまで繁殖します。その間、即ち優れたエネルギー源としての非生物学的に作られた低分子化合物が枯渇するまでは、ただ単純に細胞分裂を繰り返せばよく、単純な単細胞生物の個体数が爆発的に増えたと考えられます。その結果、当然その生物群を支えてきたエネルギー源が枯渇します。そこで、そのときの単細胞生物は、枯渇するエネルギー環境に対処するために互いに共生しました。共生は生物が獲得した代表的なエントロピー蓄積遅延機構であります。単純な「 $1 + 1 = 2$ 」ではなく、エネルギー効率を飛躍的に改善するようになったと考えられます。

—— 共生することにより寿命が延びるのかはなぜかということもあります。人間のようにきわめて多数の細胞になったからといって、細胞あたりのエントロピーが減るわけではありません。これは進化論的に言えば、すべて可能なところをトライしたあとに残った結果のようなものです。細胞が増えたことによる可能性の増大が原因と考えられます。こう見ると、エントロピーと寿命の間

題は、もう単純でもなさそうです。

それでは、次の重要なテーマの「自己組織化」に話を移します。エントロピーと自己組織化を二つ並べた目的は何ですか。通常は、エントロピーを減らすという意味で自己組織化と言われているわけですが。

長谷川 その通りです。ただこの問題に入る前に、今湯川さんが言ったことに対して、言っておきたいことがあります。人間のように多数の細胞でからだを構成すると、先程言ったように一細胞あたりのエネルギー消費量が減り、したがってエントロピー生成が減り、各細胞の寿命が伸びます。したがって、個体の寿命も伸びます。これはいろいろなことをトライした結果こうなったと言うことではなく、生物が一方向に体を複雑かつ大きくしてきた必然の問題であると言うことです。生物が誕生したときの持っていた進化内圧であるというものです。

さてここで本論に戻ります。私はサーカディアン（概日）リズムの研究をしておりますが、概日リズムには二つの重要なことがあります。一つは24時間周期で変化する環境の中で無駄なく生きることの源であるということあり、もう一つは概日リズム振動子間の引き込みによる自己組織化が、元々概日リズムを24時間周期で変動する明暗サイクルに同調させるためとして確立された光受容機構を眼として進化させ、さらに光情報処理機関としての脳を作ってきたということです。無論この二つは互いに深く関連しあっております。

——— リズムについていうとき、例えば単純から複雑にということについては私には何か釈然としなないところがあります。リズムは繰り返しであり、そして単純から複雑というのは時間の繰り返しではなくて、一方的なものと考えられます。

長谷川 その通りです。時間はエントロピーが増大する方向にだけしか進みません。このいわば絶対に避け得ないエントロピー増大則に対して、生き物は自己組織化を通して、エントロピー蓄積をいかに少なくするかに対処してきました。簡単に言うと、まず単細胞の時代に体を大きくして、このエントロピー増大に対処しました。しかしそれには限界があったわけです。そこで、多細胞システムを作って、1細胞あたりのエントロピー生成をできるだけ少なくする新しい秩序を生み出しました。テトラヒメナを例に考えてみましょう。テトラヒメナはゾウリムシの仲間である真核細胞ですが、概日時計を持って互いに時間を共有しています。テトラヒメナの入っている容器をかき混ぜて放置しておきます。すると、30秒、60秒、90秒と時間が経過すると、やがてテトラヒメナ集団が多くのコロニー（細胞の塊）を作ります。できあがったコロニー同士は、互いに六角形の空間パターンを形成するような配置になっています。つまり、時間を共有したテトラヒメナ個体同士が互いに相互作用を行ってコロニーを作り、できあがったコロニー同士がさらに高次の秩序構造としての空間パターンを作ったのです。

——— なぜそのような模様ができたかということについて、生物学的と物理学的な理由があると思いますが。

長谷川 一日のある時間帯になると、概日時計に支配されてテトラヒメナの体表面に、個体が他の個体と接触しやすくなるような物質的な変化（繊毛についている糖鎖など）が起こります。それはちょうど鍵と鍵穴の関係のような物で、互にくっつき合いコロニーを作ると考えられます。このコロニー形成は、生物学的には色々な意味が考えられます。接合するとか、集団を形成して発散する熱を少なくするとか、捕食者に対する防衛対策などです。コロニーが形成されると、そのコロニーから他のコロニーを結果的に遠ざける要因となる化学物質が空間的に均一に発散され、その結果互いに六角形の位置に配位するのではないかと考えられます。物理学的な意義もその辺にあるのではないかと思います。なぜ一塊にならないで、離散的なコロニーになるかはよく分かりません。

——— これは単細胞生物の集合が太陽の運動に従って同期すると、ほとんど多細胞生物と同じような状態が出現すると考えられるのですか。このように共有するリズムがあるということが多細胞生物に移行する契機であったわけですね。私は提案書を最初に読んだとき、なぜ進行の遅い反応系の出現と多細胞の生物が関係するのか疑問でしたが、同期化メカニズムが互いに関係しているということですね。

長谷川 各々の細胞が、環境に適応してそのようなタイムストラクチャーを持ち、それらがさらに新しい秩序を作るといふ階層構造が出現している典型的な例であると思います。いろいろあるリズムの中で環境、とりわけ24時間という通常の化学反応からでは考えにくい非常にゆっくりした環境変化に対して、そのようなタイムストラクチャーを持つに至ったわけです。さらに、遺伝子に変化が起こって多細胞化し、役割分担を持つ細胞の分化が起こりました。そのとき分担が異なる細胞集団が上手に情報を交換するために、概日リズムを活用しました。必要な情報の受け取り側がある決まった時間に手を出し、決まった時間に送られてくる情報を受け取る、という効率的な情報交換ができるようになりました。

——— 無駄を少なくするというよりも、なぜよく似たピリオドを持つものが集まることができるかが問題ではないですか。集まった場所でお互いに何らかの交換する物質があったからでしょう。物質の出し入れが振動していてリズムがコヒーレントに起こるようになると、ようやく集まるということが起きたわけですね。それが概日性リズムという共通の同期だったということでしょうか。

長谷川 物質（＝情報）のやりとりのコヒーレンスと細胞の集団形成は同時に起こります。細胞同士の情報交換は、基本的には水中での物質の拡散ですから、互いに近接しなければなりません。先程申したように、24時間周期で変動する環境に効率よく適応するために、概日時計を獲得したことが重要です。通常の化学反応は、秒や分のオーダーのタイムストラクチャーのものが多く、そのような速い化学反応の中から、24時間という途方もなく遅いタイムストラクチャーが出現したことがとても意味深いことであります。概日時計がなぜ、おおよそ24時間の周期を持つのかについては現在まったく分かりません。ともかく、おおよそ24時間周期のタイムストラクチャーを獲得し、さらに何億年もの間繰り返し、繰り返し、24時間周期のリズムを形成してきました。もう一つ、位相の問題があります。例え各細胞が概日リズムを形成していても、リズムがコヒーレントでなければ、概日リズムを形成していないこととまったく同じです。24時間周期で変動する外部環境の中で最も顕著な信号は光です。概日時計にはこの外界の光信号、すなわち明暗サイクルに同調するための光受容器が確立されました。はじめは、光受容器は概日リズムを明暗サイクルに同調させるためのとして確立しました。そして、何億年もの間繰り返しリズムが形成される過程で自己組織化が起こり、多細胞動物が形成され、分化が起こり、概日時計の光受容器の部分がやがて眼となり、さらに光情報処理機関としての脳を作ってきた、などと私は考えています。

——— ただし脳を作るといふことは、きわめて大きなジャンプがあります。すべての生物が脳を持っているかというところではありません。

長谷川 動物について話すと、前述の通り、生物時計を明暗サイクルに同調させるという光受容体がありました。ところが動物の脳の進化を見ると、初期の頃は未熟な脳としての情報処理機構と眼は一体化して同じところにあります。端的な例は、アメフラシです。アメフラシは、海に住んでいるナメクジみたいな生物で、レンズのある2眼を持ち、網膜があります。両眼の網膜から視神経が伸びていて、その神経の網膜根元に概日リズムを刻んでいる細胞群があります。眼から伸びている視神経は左右一対のきわめて単純な神経節に繋がっています。この神経節を経由して互いに反対側の網膜基部にある概日時計細胞群に時間情報が伝わり、概日リズムの安定化を促進しています。つまり、二つの眼の網膜基部にある概日時計細胞群が、全体で一つの概日時計のように振る舞って

いるわけです。神経節からは、反対側の網膜にだけでなく、体全体のさまざまなところにも神経が伸びており、網膜基底部で形成された24時スケールの時間情報を体の色々な部位にも送っているわけです。それで、午前中にいる、あるいは餌を食べるのは今だ、と感じています。

—— 長谷川さんは、どのような生物についてもあたかも人が心を持っているのと同じように表現する傾向があります(笑)。アメフラシが心を持っていることはあり得ず、物に対する科学的考察の中に心というものを移しこまないようにしなければならないと思うのですが。

長谷川 アメフラシに心はないと言い切ることはできません。先程の脳の話と同じで、あるレベルの動物でいきなり脳や心が出現したわけではなく、単純な動物の中に高等動物の脳や心の原型となった機能があって、それが進化とともにはっきりしたものになったと考えるべきです。はじめに、きざしありきです。

—— 情報処理というような力を発揮するのは、その後であり、ただ眼に光が来ることはある刺激を取り込むことです。

長谷川 生物は外部からくる刺激を無差別に取り込むことはありません。生物は、絶えず様々な刺激にさらされていますが、長い年月をかけて自己に必要な刺激を受容する器官を各刺激源毎に獲得してきました。外部刺激に感応するという事は、そこに獲得してきた受容器があるからです。確かに情報の受容と処理とは別のものです。最も完成された処理装置は脳ですが、はじめは受容器と処理装置は混在していました。ゾウリムシを思い浮かべればよく分かると思います。ゾウリムシの概日時計では、一つの細胞の中に、明暗の情報を取り込む光受容器があり、概日時計が作り出したおおよそ24時間周期のリズムをその明暗サイクルに同調させ、ゾウリムシが昼間最も速く真っ直ぐ泳ぎ、夜は盛んに方向変換を繰り返しながらゆっくり泳ぐ、という処理を行っている。どの細胞も同じパターンを示すようになります。

—— それが同調のきっかけとなっていることは理解できます。

長谷川 脳のようなはっきりした情報処理器官が形成されるのは、無論多細胞動物の話になります。

—— 一緒になると、その同調がお互いに同期すると考えられます。そこでその同期を取る部分、交差する部分に先程指摘のあった脳ができることになるわけですか。

長谷川 そうです。多細胞動物では、概日リズムが、引き込みによる自己組織化を起こし、光(時間)情報処理機関としての脳として進化させてきました。先程のアメフラシの一对の神経節が、脳と呼ばれるものの座となったわけです。ここでさらにその間を埋める話をする、脳を形成している細胞は単なる分子の集合体ではなく、それぞれの細胞がその役割を分担するようになるわけです。それを分化と言います。例えば、ボルボックスといわれる生物は群体を形成していますが、たんなる集まりではなく、これを個々に分解することもできます。集合体、群体を作っている細胞にも分化が起こります。もっとも初めに作られるのは生殖細胞です。

—— ではもう少し自己組織化の話について詳しく聞きたいと思います。自己組織化とは何であるかということです。「自己」とは、同時に他という概念があり、そして「自」のほうにものを作って他を排除するというきわめて高級な概念でないと、通常は自己とは言いません。多くの人が自己組織化と言うとき、われわれ物理学の専門家から見ると、たんにさまざまな要素が相互作用しているということです。現象としては、たんに相互作用の領域に入っているものの集合の動きであって、その相互作用の領域が有限であることを自己としているだけであると私には見えます。

長谷川 自己組織化とは、相互作用を通してただたんにコミュニケーションしているということだ

けではなく、相互作用をした結果個別の要素からでは考えられないまったく新しい機能や状態を生み出す集合体を形成するという事です。他を排除する必要はありません。

——— それは相互作用の強さのレベルであると考えられます。

長谷川 確かにその通りで、相互作用の強さのレベルによって、様々な自己組織化のケースがあります。生体の場合、強い相互作用は必ず遺伝子に何らかの変化を引き起こします。それは分化であったり、進化であったりします。分化の場合は、たった一個の受精卵から、明らかな機能単位としての細胞集団として、血球や臓器などに分化します。

——— それもまたその集合体の中で力学原理が働いていて、ある場所に構造ができることがあり、しかしそれが全体にできないのは、この相互作用の領域が有限ならば相応サイズのコロニーができるわけです。密度が一定ならばきれいな模様にもなる。そんなに難しいことではないと思いますが。

長谷川 それはたんなる集合の話です。しかし自己組織化された集団は、決められた機能だけを受け持ち、生きる上で必要な他の機能は、他の細胞や機能集団に委ねているわけで、もう個々では生きられなくなっています。遺伝子に様々な制約が加えられて、その遺伝子の発現が特殊化されているからです。先程のテトラヒメナはばらばらにしてもまったく何も影響もありません。それは、まだ分化が行われてはおらず、遺伝子に何の変化も起こっていないからです。

——— とはいえ、多細胞生物ができた頃は単細胞でも生きることができるものだったと考えられます。単細胞であるものが、ときにはばらばらになり、ときには集まることのできたが、集まっているときにそれらの真中の膜が薄くなるなどし、分かればつぶれてしまうものであり、これでもう分かれることができなくなったと素人には考えられます。

長谷川 多細胞生物が出現するときは、その通りだと思います。しかし上述したように、単細胞の時代にはすべての遺伝子が発現可能であったのが、多細胞化するという事は、それぞれの細胞の遺伝子に特殊な制約が加えられて、特殊な機能しか果たさない細胞に分かれ、それらが集団となって、個体になっているということです。本来生きていく上で絶対不可欠な物を他の細胞に委ね、ある細胞はただひたすら運命づけられた機能しか果たさなくなっています。例えばヒトが死ぬということは個体が死ぬのであり、個々の細胞は生きています。心臓が止まっても心臓や脳などから細胞を素早く採取して培養すればその細胞は生きています。しかし人間としてのアイデンティティーなどの定義はもうできない状態です。

——— 人間としてのアイデンティティーというより、むしろ先程問題にした時計があるわけです。複数の細胞に関与しているような時計です。例えば個体が死んだとき、心臓や概日性リズムなどの時計は機能していますか。

長谷川 たぶん統合性のことを言っているのだと思います。死んだとき、全体としての統合性はどうなるのか、ということですね。死というのはそう簡単ではないのです。ご存じの通り、近年話題になった脳死と心臓死があります。これは、ヒトには階層的なサブシステムがあって、生きている状態では全体がちゃんと統合がとれているわけです。死ぬ状態が始まると、上位のサブシステムから崩壊してゆきます。最も上位に位置するのは脳です。脳も階層的なサブシステムから成り立っています。したがって、まず意識を失います。これは大脳皮質や辺縁系が機能しなくなった状態ですが、いわゆる植物人間となった状態です。呼吸や心臓は動いています。間脳や脳幹が働いているからです。やがて、脳幹がだめになると呼吸が停止します。しかし心臓はまだ動いております。これが脳死の状態です。この状態で人工呼吸器を使うと、この脳死状態を長く維持することができます。人工呼吸器をはずすと、やがて心臓も止まります。これが心臓死です。こうなったとき、手早く心

臓や一部の脳細胞を採取して培養すればその細胞はまだ生きているし、細胞の生理機能に概日変化を認めることはできます。

—— 全体に関係している時計は機能しなくなっていて、でも一つ一つの細胞の時計は機能している状態ですね。しかし生きているということは、その時計が作用している空間が生きているということです。

長谷川 自己組織には階層性があり、その程度によって個体全体を支配する時計とか臓器を支配する時計とかの区別ができるようになるということでしょう。

—— つまり共同現象をしているかどうかということですか。

長谷川 概日リズムの引き込みを通した自己組織化に限ると、これは脳を作るドライビングフォースであったということを目指したいと思います。先程も申した通り、概日時計には、リズムの位相を24時間周期で変動する光環境に同調させるための光受容器があります。この光受容器の方が眼よりも先に出現しました。概日リズムの引き込みによる自己組織化は、この光情報受容器と時間情報処理とは必ず密着して行われます。2眼を持っているアメフラシでは、先程話したように、網膜基底部に付着していた概日時計細胞群が、昆虫では、複眼から離れて視葉という眼と脳を結んでいる視神経の束の中に存在するようになります。そして鳥類や哺乳動物となると眼から完全に離れて脳の中に存在するようになります。哺乳動物の場合、概日時計の座は視交叉上核といって、左右の眼から来る視神経が交差して脳に入る、ちょうどその上にあります。これは見ようによっては、情報処理器官としての脳が巨大化して概日時計を飲み込んだようにも見えます。アメフラシで見た一对の神経節が膨らんで脳になったようなものです。

—— ここで概日リズムについての初步に戻り、分かりやすく説明していただきたいのです。私は、概日時計がどうしてできるかということを中心に誤解していました。すなわち、遺伝子の中に書かれている設計図に従ってタンパクが時計を作り、その時計が動いているのだと思っていました。ところがそうでないことを知りました。遺伝子はその時計の一要素であり、時計の中に組み込まれている。遺伝子がきっかけで、蛋白質を作り、その蛋白質がつぎつぎに化学反応チェーンを作り、また遺伝子に戻ってくるということでした。

長谷川 現在、(われわれは後で否定しますが) 多くの人が信じていることは、時計遺伝子で、それは複数あります。そのメッセンジャーRNAがタンパク質を合成します。そのタンパク質がいくつか複合体を作って核の中に入り、さらに複合体を形成して、時計遺伝子のメッセンジャーRNAの発現を引き起こすプロモーターに付着し、そのプロモーターを抑制します。この、プロモーター→メッセンジャーRNA発現→タンパク合成→プロモーター→メッセンジャーRNA抑制、のネガティブフィードバックが概日時計の本体であると考えられています。

—— この時計遺伝子のリズムは、呼吸のリズムのような集団のリズムではなく、個々の細胞が持っているリズムです。すなわちこのリズムはきわめて原始的で昔からあったリズムです。だから一つ一つの細胞のリズムが合わせることでできたわけです。要するに単細胞から多細胞に移ることも、このリズムが基礎となってできたということです。概日リズムについてはそのように私は理解していましたが、長谷川さんたちは、今までのシナリオを書き換えるような大発見をしたと言っていますね。

長谷川 発見というのは大げさで、まだ一般には認められてはいません。これについては日本の反応は遅く、むしろアメリカやヨーロッパの反応が早かったと言えます。われわれは線虫の行動のサーカディアンリズムの測定に成功しました。線虫(Cエレガンスともいいます)は、一個の細胞から分

化していくときの細胞系譜がすべて分かっているために、さまざまな分野の分子生物学的研究に使われています。この細胞はいつどういう細胞になるかということが分かっているからです。Cエレガンスには、現在ショウジョウバエ以上の高等な生物で同定されているピリオド遺伝子と同じ分子配列を持つ遺伝子が見つかっておりました。lin-42といます。しかし、Cエレガンスのlin-42は、幼生期に約6時間間隔で4回繰り返される脱皮に同調して発現します。そしてCエレガンスが成虫になると、lin-42はほとんど発現しなくなり、当然リズムも消失してしまいます。しかしわれわれは、成虫になってから、きれいな行動の概日リズムを示すことを見つけました。Cエレガンスで、lin-42が幼生期に4回繰り返される脱皮に同調して発現するということが見つけられたのはごく最近のことで、1998年か1999年です。われわれ以前にCエレガンスをから概日リズムを測定しようという研究はことごとく失敗しました。

—— 概日リズムは成虫になってから発現したということは、その前にはなかったのですか。

長谷川 その前、すなわち幼生期でも実は24時間のリズムがあることが報告されています。ここで繰り返しますが、6時間ごとに4回ピリオド遺伝子ホモログが発現するということは、概日リズムには無関係であるということです。そして、成虫になってこのピリオド遺伝子が発現しなくなったときに、24時間のリズムが出てきたわけです。成虫を真っ暗なところに置いていても、この24時間のリズムは持続しています。そこで周期解析すると、温度が15度でも20度でも25度でも、周期の長さがほぼ24時間でした。これがリズムはサーカディアンクロックに支配されて発現している最大の証拠です。

—— 発生と概日性リズムとの関係はどのようになっていますか。

長谷川 発生期には、一日に何回も細胞が分裂します。それは単細胞生物でも同じです。餌が豊富なときには一日に何回も分裂します。しかし餌が欠乏する状態になったときに、概日時計に支配されて一日一回しか分裂しなくなります。これをGET効果と呼んでいます。それでは、餌が豊富にあって1日何回も分裂しているときには概日時計は働いていないかというところではなく、概日時計はちゃんと働いています。分裂が許される時間帯と許されない時間帯があって、それが概日時計によってコントロールされていて、分裂が許される時間帯になると何回も分裂するわけです。ヒトの場合には、母親が24時間の明確なサイクルを持っていて、それにしたがって胎児に栄養の補給や老廃物の除去などが行われています。そのような母親のリズムをマターナルリズムといます。私は、この胎児に対する発生時のマターナルリズムや外界からの24時間周期の刺激が、発生時の形態形成に重要な役割を果たしていると思います。最近それを裏付ける分子機構も見られています。

—— しかし発生のリズムは概日性ではないとも言えませんか。

長谷川 基本的には、発生時の細胞分裂はきわめて速いものです。しかし、そのような発生時の速い分裂も概日時計の支配の範疇にあるということです。極端な例をあげると、あるいは擬人的に表現すると、ある日に目を作り、翌日にひげや鼻を作って次の日は・・・というようなタイミングに概日リズムが重要な働きをしているのではないかと、ということです。これは、これからの問題で、発生のタイミング制御の問題です。

—— 旧約聖書そうですね。一日目は何々で、7日目は休んだというように。

長谷川 まさにそのようなタイミングです。今後、このような研究が進んでくだろうと考えられます。われわれの仕事を引用して、もうすでにアメリカのグループが始めたということが学会の抄録に乗っておりました。

—— では、ピリオド遺伝子と概日リズムの関係はどういうことになりますか。

長谷川 生物時計の研究をやってきた人たちの中で、大勢の人たちがピリオド遺伝子の研究に進んでいきました。それはきわめて重要なことで、それを突破口として最近では臨床の研究も進みました。私は、それはそれでよいことだと思っています。しかし、先程言及した時計遺伝子のメッセンジャーRNAとその合成タンパク質のネガティブフィードバックが概日時計の心臓部であるということになってしまいました。これが問題であると思います。なぜその周期が24時間でなければならないかについての説明ができないからです。

——— その意味では、あのようなクロックのメカニズムは24時間でなくて、何時間でもかまいません。化学反応チェーンを作ると、それにはさまざまな時間の可能性があります。その中で、もし何日も長い寿命を持つとすると、太陽の運動に同期した強制振動もあり、これが生物に使われた可能性があります。24時間よりも寿命の短いやつなんていうのは、太陽の昇り下りを見たことがないから、24時間の時計を作る必要がないからです。

長谷川 一日に何回も分裂する単細胞生物でも、集団である生理機能を分析すると、ちゃんとした概日リズムを示します。たんに同調しているだけではなく、明確にその内部構造にリズムを持っていて、分裂後も分裂した細胞にその振動が引き継がれ、複数の世代の細胞にわたる概日リズムが形成されるわけです。

——— 環境ネットワークにはさまざまなネットワークがあって、そのさまざまなネットワークの中で最も24時間に近いネットワークを採用したのではありませんか。

長谷川 初め、原始的な生命にはそんな長い周期を持つものはなかったわけです。生体には、われわれが主張しているエントロピー蓄積遅延機構というものが備わっているため、少しずつ特定数の長い反応系を作り出して、24時間周期のリズムを作り出すことが可能になったとき、24時間周期で変化する地球環境に自己組織化して時計機構として固定化してきました、というふうに考えています。

——— だから遺伝子の固定とは、きわめてランダムに作ったあるもののうち、状態がよい場合にそれが固定されたのであり、その個体がそこに持っていたものではありません。

長谷川 その通りです。そこで新しい機能を作り、それがより有利であったからそのように採用されたというわけです。

——— そこで時計遺伝子があるということは、どのような意味がありますか。

長谷川 先程の述べたように、すべてのタンパクの合成には必ず調節機構があり、またすべてのメッセンジャーRNAと蛋白合成の関係はネガティブフィードバックになっています。問題はそのようなものを時計遺伝子と呼んだことです。

——— ネットワークを作るとクローズドサーキットができます。そこには固有の時間ができます。それが本当に時計として働くか否かは、次々にエネルギーが流れ込むことと化学反応でできた物質が取り出されることが必要です。蓄積すると必ず平衡状態に陥り、振動しなくなります。流入し、排出していると、必ずそこにはこのような状態となり、そのような例として、プラッセレイターや、BZ反応などの化学反応モデルがよく知られています。

長谷川 まったくその通りです。リズムが持続しているわけですから、開放形に拡張して考えるべきです。先程話したように、蛋白合成には必ずネガティブフィードバックというクローズドサーキットがあります。これも、遺伝子とその蛋白合成という点にのみ限定した話です。確かにピリオド遺伝子とその合成産物である蛋白質の間の関係には、24時間のタイムストラクチャーがあります。こ

のクロズドサーキットだけを考えていては、なぜ24時間でなければならないのかを明確に説明できません。

—— それは、生命の地球上での進化によるという説明ではだめですか。

長谷川 それではたんに言葉の問題になってしまいます。そのネガティブフィードバックが24時間でなければならないことをちゃんと説明できなければなりません。

—— しかし、ここで24時間としているのは地球という場所に固定しているから、一周回るために24時間が必要ということであって、もしジェット機で常時、旅行している生物がいたとしたら、その生物の概日時計周期は24時間ではなくとも良いではありませんか。そのような生物が地上におりてきたときには、私たちがいつもジェットラグを体験しているように体験することになります。

長谷川 その通りです。概日時計が形成されたときは、地球の自転は24時間周期ではありませんでした。逆に、ジェットラグがあるということ自体が、おそらく自分自身の体内時計と環境からのずれによって生じていると考えられます。それは長い年月かかって現在のような24時間周期を持つようになったからです。遺伝的に24時間のタイムストラクチャーが固定されているわけです。

—— それでは、サーカディアンリズムが機能し始めるのはいつからですか。

長谷川 概日時計は光合成細菌であるシアノバクテリアにも見つかっております。シアノバクテリアは、一日何回も分裂しますが、集団やコロニーで観察すると、24時間周期のリズムを示します。光合成細菌の場合は分かりやすいと思います。エネルギーが24時間サイクルで降ってくるわけですから。これは、本研究グループの賛同者の一人である近藤さんのグループが、遺伝的な解析を行っております。ショウジョウバエや哺乳類の遺伝子は異なりますが、基本的なデザインは同じで、時計遺伝子(近藤さん達はKAIと言っています)とその合成蛋白質間のネガティブフィードバックである、ということになっています。線虫でも、ショウジョウバエの概日時計システムとは別の遺伝子と、その合成蛋白質がネガティブフィードバックを形成していると言えなくはないと思います。しかしわれわれは、これら遺伝子とその副産物間のネガティブフィードバックの背後にもっと大きな支配原理が働いているということを主張しているわけです。

—— 支配原理? なぜそのような支配原理が存在すると言えるのですか。

長谷川 この話の冒頭で、ホメオスタシスの話をしました。すべての生理機能の基礎になることです。すべての真核細胞と一部の前核細胞生物は、24時間周期で変動している環境の中で最も無駄を少なくする仕組みを獲得しました。概日リズムは、例えばゾウリムシで考えれば、昼盛んに動き回って餌をかき集め、夜はじっとしている、そのようなことが概日リズムの背景で行われているわけです。われわれは最近、ATP合成のリズムよりも約6時間位相が遅れて振動する遺伝子修復のリズムを測定しました。このように、おおよそ1日というスケールの振動には、餌の取り込み、利用可能なエネルギー形態への変換、それに伴う最近特に注目されている活性酸素種(ROS)のような合成副産物、遺伝子の損傷と修復、また利用不可能になった老廃物の排出、などが起こっている。こういうことと概日リズムは無関係ではありません。線虫では、ピリオド遺伝子のホモログは、24時間のタイムストラクチャーには関係していません。したがって、ピリオド遺伝子は、すべての動物の概日時計機構の必修のアイテムではないということです。これはこれから解明すべきことですが、少なくとも線虫には別の機構がある、ということです。上述したように、線虫では、ピリオド遺伝子ではない遺伝子が、同じような蛋白質との間でネガティブフィードバックを形成している、という考え方は否定できませんが、しかしわれわれは、そうではなく、根本的に違う原理が存在しているはずで、それが冒頭で話をした極小エントロピー生成機構ということで、それが遺伝子群の発現を

も制御していると主張しております。

——— 時計機構は、ケミカルリアクションのループがどのように構成されているかであって、ケミカルネットワークを作り、そのパラメーターを調節することにより、さまざまなピリオドのケミカルネットワークを作ることができると考えられます。

長谷川 無論、ある種の動物にはこのような時計機構が、別の動物では別の時計機構が、と考えることはできるでしょう。しかし、今でも多くの人が信じていることですが、ゾウリムシにも人間にも同じ時計機構が働いている、それが生物に共通したきわめて本質的な問題であるということです。そういうときにできたリズムであるから同じ機構が働いているはずだと考えているわけです。しかし、それを遺伝子という眼鏡をかけて考えると、遺伝子とその合成産物間のネガティブフィードバックしか見えなかったために、遺伝子が違ってしまったということだと思えます。

——— 類似した機構ですが、みんなが全部同じピリオドを持っていなくて24時間より少し長い場合や少し短い場合があるから、24時間に近いサーキットを持つケミカルリアクションであるだけであって、それは必然的ではないと思えます。

長谷川 このピリオド遺伝子という役者が、線虫では一生の間わずかに1日4回6時間間隔で働いて、消えてしまうわけです。しかし、そのピリオド遺伝子が消えたあとも行動は、明確な24時間周期のリズムをします。したがってピリオド遺伝子でない、別のものがその中にあるはずですが。

——— 長谷川さんの主張は、サーカディアンリズム的なピリオド遺伝子が見えてくるのは相当にあとのことであり、初めはそのようなこととはまったく関係がないリズムを取るピリオド遺伝子が存在していたのであるということです。したがって、常にサーカディアンリズムをすべて統一させているのではない。状況にもよるのであると。

長谷川 まあ、そういう考え方を主張する人は多くなると思えます。役者としての分子を見ると、生物によりさまざまに変わっているかもしれませんが、われわれは、遺伝子をも支配している共通したものがあつた、したがってサイエンスとしてはその共通している部分を明確に解き明かすことが重要である、と主張しているわけです。そのために、われわれは本研究グループを組織しました。

——— なるほど。もう一度まとめると時計機構とは、どこかで「まず始まるぞ」という初めの物質を作り、例えばDNAのある部分でRNAに合成の情報を渡し、RNAがアミノ酸を集めてタンパクにし、それが一連の反応を誘導して、それが戻ってきたとき、そのRNAに合成を誘導するDNAを抑制するというサーキットを形成します。心臓が鼓動するのは、DNAが心臓を鼓動させているのではなく、DNAが指令して作った心臓の中のタンパクで構成される構造体が鼓動するのですが、時計機構ではDNA自体が時計の部品の一部を形成しています。だからこれは一つ一つの細胞が持つべき、また持てるものです。心臓のようにたくさんの細胞が集まって振動しているのではなく、始めは一つ一つが振動していたから、それらがうまく合って単細胞が多細胞になるためにはこのような、共通したリズムを持つことができたのではないのでしょうか。

長谷川 われわれがもう一つ、注目していることがあります。それはゾウリムシの行動の概日リズムを研究していたどり着いたものです。ゾウリムシの概日リズムは、繊毛が概日時計にコントロールされて発現します。ゾウリムシの繊毛の動きは、繊毛打の方向と頻度によって決まりますが、繊毛打の方向はセカンドメッセンジャーといわれる物質で制御され、頻度はATPによって制御されます。われわれは、この繊毛打の方向の概日変化をコントロールしているセカンドメッセンジャーの経路を繊毛から逆に上流にたどった結果ミトコンドリアに行き着きました。

——— ミトコンドリアがキーだったということですか。

長谷川 そうです。あるいはさらにその先があるかもしれませんが、今の段階では繊毛の概日変化をコントロールしているのはじつはミトコンドリアから流出するカルシウムであるということが分かりました。このカルシウムがセカンドメッセンジャー合成制御の源だからです。それともう一つ、最近生体の情報伝達としてきわめて重要な役割を果たしていることが分かってきた一酸化窒素(NO)がミトコンドリアときわめて深い関係があります。NOがミトコンドリア膜からのカルシウム流出を促進します。

—— 振動するときに必要なカルシウム、それがミトコンドリア由来のカルシウムであるという理由は何ですか。

長谷川 ATPの合成速度の概日変化を測定したところ、ゾウリムシが最も活発に動いている真昼に最も高い合成速度を示していることが分かりました。それからもう一つミトコンドリアのATP合成を抑制するNOがATP合成速度とちょうど逆位相で変化していることが分かりました。

—— ここを強調したいのは、ATPの濃度が概日リズムを持っている、だからミトコンドリアと断言するということですね。そうすると、ミトコンドリアの活動を支配しているのは時計遺伝子ということになりますか。

長谷川 違います。われわれは、ピリオド遺伝子は線虫では時計の役割を果たしていないことを明らかにしました。一方ゾウリムシを使った研究から、ミトコンドリアを中心とした、エネルギー供給とそれに付随して起こる遺伝子損傷を最小にしようとするシステムが重要な働きをしていると主張しているわけです。

—— すなわちピリオド遺伝子がすべての生物にユニバーサルではない可能性があるかと結論しているということですか。

長谷川 その通りです。

—— しかし、すべての生物はピリオドという、固有か一般かは知らないですが、適合したピリオドを作るメカニズムを持っているということは確かです。

長谷川 メカニズムといえばその通りですと答えます。しかしそれは遺伝子に限定して考えるべきものではありません。分子生物学が興り、ショウジョウバエで一周期の長さに影響を与える遺伝子としてピリオド遺伝子が同定されたため、すべてのことを遺伝子のレベルだけで考える風潮に乗ってしまったわけでしょう。物理学の素養がある人ならば誰でも、細胞間の相互作用によってパターンや周期がいかようにも変わり得るということは容易に考えつくはずで。したがって、ピリオド遺伝子の異常によって概日リズムの周期の長さが変わったからといって、ピリオド遺伝子が時計の本質であると断言するのは早計だと考えられます。私は一貫して、「ちょっと待てよ」と主張してきました。

—— ショウジョウバエが一つの例だと思ってよいのでしょうか。

長谷川 われわれは、サイエンスを行う以上、できるだけ普遍的な原理を解明することが重要であると考えます。生き物のレベル毎に原理が異なっているのは、概日リズムは生命の本質を理解する上で重要な機能ではないということになります。だからピリオド遺伝子が本質的な時計のコアを形成するものであると言うのはまだ早く、ピリオド遺伝子の背後にそれを動かしているものがあるはずであると考えられるわけです。

—— この時計の速さを変えるためには、違う化学物質を使えば反応定数が違うからさまざまな

長さができ、その中で最も適したものを選びます。

長谷川 反応定数が違うからと簡単に言ってしまっただけは身も蓋もありません。その反応時定数がそうになっていることには長い間時間をかけてそうなったわけで、それにはちゃんとした生物学的な意味があるからです。無論、われわれが言っている背後にある根本的なことは別として、表面に現れてきた遺伝子を見つけ、それが病気とどうつながっていくか、というようなことを解明することは否定しません。とても重要なことだと思います。しかし、サイエンスとして本質的なことを見極めるということがきわめて重要であると考えます。

——— 研究者はそれぞれが、さまざまな目的があるから、本質的なところだけを選んでいないわけではありません。だれもが原理主義者ではないでしょう。

長谷川 その通りです。上述したように、概日リズムの異常を起こしている原因が分かれば、病気を治すことができます。それが時計の本質でなくても、病気で苦しんでいる人を救うことができるわけですから。しかし、やはりより根本的な問題を追及することは、応用の面でも重要です。あるレベルで解決できたとしても、その先のところが原因で発病していることに対しては応用がきかないからです。

——— なぜかという問題は別の話であると思います。通常、なぜ特定の時間なのかということは、どのようなケミカルネットワークを使っているかによると考えられます。その中でも、24時間を選んだのは、むしろ「なぜ」というよりも進化論的、あるいはある地球固有の理由があったから選ばれたということではありませんか。

長谷川 それを調べるという立場です。

——— それをやることもよいと言ってほしいところです。研究には一つの視点だけでなく、さまざまな視点が必要だから。そして、それはやはり長谷川さんの視点が、ある意味では物理的あるいは化学的なメカニズムだけではなく、それについての生物的な面、なぜそれが選択されたかという歴史的な理由や環境との相互作用などまでを視野に入れ、研究してようやく概日性ということが意味を持つと考えます。

さて、概日性のテーマはここで終わり、3番目のテーマに移ります。長谷川さんはエントロピーと自己組織化の研究を提案しましたが、エントロピーと自己組織化の関係が重要であるとの認識に立っていると思われます。生物の中でこの二つがどのようにかみ合って、総体として生物であるかを研究しようと考えていると思います。そもそもエントロピーの成立には、一方ではリズムを作ることでエントロピーを下げようとする作用と、もう一つはリズムを作るためにATP燃やすなどしてエントロピーを増やす作用があります。だから冷蔵庫や空調と同じようなエネルギーの使われ方、つまり一方ではエントロピー下げ、他方では熱くすることによってエントロピーを上げるという状況を形成しています。組織を大きくしていくことは、その系が持てるエントロピーがどんどん大きくなっていくことを意味し、一方複雑性というべき、自己組織化する能力を増やすことになります。大きくなるということよりも、大きくなることによって得するということがあって大きくなってきたということが考えられます。進化の過程で、高等動物になるほど大きくなっていったことの理由はそこにあり、エントロピーと自己組織化の結合の結果として寿命が体重の4分の1乗則になるということがあります。これは生命維持成立から見たエントロピーと自己組織化の間の特別な関係です。

長谷川 なぜ4分の1乗則という特別な関係ができたのかは、まだ分かっていません。例えば理由として考えられることは、高等動物では遺伝子に傷がついたとき、それを修復すると副産物として、8-HdGという化学物質が作られますが、その8-HdG産生量の逆数と寿命が比例することが知られて

います。

—— 寿命の長い生物は、故障が少ないということですか。

長谷川 その通りです。その基本はこういうことです。ミトコンドリアでATPを作ると、必ずそれとほぼ比例してミトコンドリアから電子が細胞質へ飛び出してきます。それが細胞質中の酸素と結合して様々な活性酸素種 (ROS) という毒性の高い物質を作ります。これが遺伝子に傷を付けます。生物には損傷を起こした遺伝子を修復する機構があります。8-HDdGは遺伝子修復の副産物です。だから8-HDdGが少ないということは、遺伝子に損傷が起こり、それを修復しなければなくなるという事態が起こりにくくなっているということです。遺伝子に傷を付けるROSを産生してしまうことは、酸素を使ってATPを合成するようになった動物の宿命です。動物は、生命に不可欠なATPを合成すると必ず自己の遺伝子に傷を付けてしまうという両刃の刃の上で、いかにして遺伝子損傷を少なくするかということとずっと戦ってきた、その結果人間までたどり着いたと言えます。

—— 寿命を長くしたいなら、ATPを合成する量を少なくしろということですね。それでは体重が大きくなってその体重に比例してATPを作るのではなく、実はATPを作っている数はウェートの4分の1乗しかない。大きいマシンになると、それを動かすための体重あたりのエネルギーはウェートに比例するのではなく、もっと少ないということですね。

長谷川 そうです。最も大きなウェートを占めているのは熱であると考えられます。体を大きくしたほうが表面積比が小さくなり、逃げるエネルギーが少なくて済みます。

—— 修復について言えば、取り換えのできる細胞の修復と、もう一つは取り換えのできない細胞があります。修復と寿命がきわめて関係が深いということは、取り換えのできる細胞の取り換えの頻度が少ないほうがよいということですか。

長谷川 違います。個体の寿命に大切なのは取り替えることができない非再生系の細胞で、ニューロンや筋肉などの細胞です。これらは、分化が終了してしまうともはや再生不可能になってしまいます。生きているということは、心臓が力強く血液を体内に供給し、脳がいろいろな状況に適切な判断を下して様々な臓器を最適に制御している、ということです。したがって、これら非再生系の細胞によって個体の寿命が決められるようになっています。寿命についてもう一つ重要な話をする、それは先程のミトコンドリアと関係しますが、東海大学の石井さんが、線虫からMEV-1という短寿命遺伝子を見つけました。これはミトコンドリア電子伝達系の複合体を構成するチトクロームBの代謝異常であり、電子伝達系を伝わって移動する電子がチトクロームBのところで行き場を失って、細胞質にたくさん流れ出て、先程申したROSをたくさん作り、その結果短寿命になるという話です。反対に長寿命遺伝子も見つかっていて、これはミトコンドリアから流出する電子の量が少なくなるような遺伝子異常が起こっているということです。寿命について私が問題にしたいことは、脳です。先程、体を大きくすることは、体表から発散していく熱を少なくするために、動物は体を大きくしてきたと言いましたが、それだけでは、寿命が体重の4分の1乗に比例するということは説明ができません。脳が発達して、単にスケール則だけの問題ではなく、質的な変化をもたらしたと考えられるからです。

—— それではヒトはこのスケール則から外れることになりませんか。

長谷川 多分そうでしょう。脳が発達してくるということは、例えば、人間は夏の熱さを避けるためにクーラーを作りましたし、冬寒いときにはヒーターを作りました。たんに体重だけの問題ではなく、さまざまな質的な対応策を考え出すことができるようになったわけです。これが、冒頭で話をした知恵の問題です。

—— 脳を持ちだしてくると、寿命を伸ばす別の戦略が現れスケーリングのカーブが変わるはず
です。現象論的にはそのときようやく「脳が問題である」と話題になることであって、話が混乱し
てきませんか。

長谷川 生物の問題とヒトの問題を一緒に考える場合、いわゆるbiological human、すなわちヒト、と
知恵を持ち文化を創りその中で生活をしている人間とは分けて考えるべきです。単純に考えれば、体
表から発散してゆく熱が最も多いわけですから、寿命は体重の $2/3$ 乗に比例してもよさそうです。そ
うでないのは、もっと質的な問題が寿命に影響を与えていると考えられるからです。厳密に物理学
の法則をそのまま生物に当てはめると、今言ったような $2/3$ 乗のようなスケーリング則の議論になっ
てしまいます。

—— もちろんこのようなスケーリング則の議論は厳密ではありません。オーダー（程度）の問題
であり、大体ということです。エントロピーの増加にはATPが関係しています。ATPはエネルギー
の源だし、それにより心臓を動かしています。どれだけ脳に血液を与えるために心臓を駆動しなけ
ればならないかで、ATPの消費量も決まってきます。

長谷川 その通りです。しかし余談になりますが、動物が一生の間行う心臓の拍動回数は決まっ
ています。血圧も大体同じです。

—— でも、大きい動物ほど血圧が大きい必要があり、人間は立ったときに血を頭の位置まで上
げなければならず、だから血圧を上げる必要がるでしょう。

長谷川 血圧をコントロールしているのは心臓だけではなく、血管も関係しています。心臓のパワー
だけの問題ではありません。キリンが水を飲むために頭を下げると、数気圧分の血圧が変わるはず
です。そのままでは、血管が破裂してしまいます。血圧が急に変わっても血管がそれを一定に保つ
ようになっています。

—— 車を作るとき、この重さの車であれば最低どれだけのエンジンでないと車は走らないとい
う問題があり、そこで決まることと思えますが。

長谷川 しかし高級車は、例えば音を静かにするために、よりハイパワーのエンジンを入れたりし
ます。高くても音の静かな車が欲しいという人がいる、というこれは質的な問題だと思います。

—— その点こそが生命の進化の選択です。さまざまな選択があっても、ある統計的な最も都合
がいい分布が、現在、生命を生かしている分布です。

長谷川 そういう分布として考えれば、結局は $1/4$ 乗則が出てくるのですかね。

—— 最後にお聞きしたいことは、修復しなければならないような遺伝子のエラーとエントロピー
の関係です。進化などの過程で突然変異を起こすのも遺伝子のエラーですか。

長谷川 そうです。だから生物は、いわばエラーで進歩してきたわけです。突然変異は、生殖細胞
系列に非可逆的な変化が起こり、それが雄と雌両方の生殖細胞に固定され、しかも受精が成立した
場合に起こります。受精には、普通片方の生殖細胞の遺伝子に種が維持できないような変異が起こっ
たとき、その受精を不成立にして種を保存するという重要な働きがあります。つまり、受精のとき、
雄と雌の遺伝子を照合してこれは同じ種であるとして受精を成立させ、種の維持のために遺伝子を
できるだけ不変に保つと考えられます。生殖細胞は一生の中のほんの短い一期間だけしか生命活動
をしません。最初に受精卵に分化する時のみです。実はこの生殖細胞への分化には、発生時にミト
コンドリアが重要な働きをします。基礎生命科学研究所の小林悟さんが見つけたことです。このこ

とは、われわれが話をしている生体におけるエントロピー蓄積遅延機構と深い関係がありますが、長い話になるので別の機会にしましょう。一度生殖細胞へと分化してしまった後は、母体が成熟して受精するまでじっとしてエネルギーを消費するような生命活動を営まないようにしています。つまり生殖細胞のエントロピーが増大するのを極力避け、種の保存を行っているわけです。

—— 長谷川さんの解説のそれぞれは分かりますが、私は、その考えは一端であって、そんなこととはまったく関係なく、次々に変わっていくというような生命もあるのではないかと思います。あまり変わらないときには、どのような方策があるか、大きく変わっていったらよいならばどのような方策があるかなど、生命にはさまざまなプロセスがあるということが重要だと思います。

長谷川 そうです。単細胞のような単純に分裂をしている生物の場合は、次々と変わっていくものもあります。しかしゾウリムシのような単細胞生物にも受精があります。受精とは種を保つための機能です。しかし、確率は非常に小さいですが、偶然に雄雌同時に変異が起こり、しかも受精が成立すると新しい種を作ります。それが今度は生存競争に曝されます。そうして生き残ったものが適者生存であり、そうやって新しい種が誕生することになります。

—— 長谷川さんの話にはいつも「何々のため」など、ある物質について意思を投入している様子がありますが、私はそうではないと思います。生命の存在は何々のためではないが、ある程度は量子化している、すなわち存在が離散的で、種というときに連続的に、例えばヒトと猿の間に無限に種があるのではなく、猿とヒトとは飛躍して存在するということについて、私はたいへん不思議に感じます。種が、種を保存したいというのはそれが連続的でないということであり、通常、ごく普通の拡散では、物質が全体に広がっていきます。ところが水があるとそうではありません。全体に広がらないで、流れ出したら川となって大地を削るので、全体に水が流れるのではなくある領域にだけ流れます。

長谷川 確かにヒトにもある範囲で遺伝子のばらつきがあります。遺伝子中の分布にばらつきがあるということは大切なことで、種の中で多様な遺伝子を持った個体を作っておき、環境が激変したときに、生き残り得る確率を作っておくということでしょう。

—— 私が問いたいのは、なぜ種ができたかということですか。

長谷川 絶えず種の中での適者生存が行われていて、種の遺伝子に磨きをかけるわけです。例えば雄ライオン同士が雌を巡ってめぐって戦いをします。そしてその戦いに勝った雄が雌を獲得し、強い雄の遺伝子を持った子孫を残すことができます。違う種間の争いにもそのような面があります。そういう作用が繰り返されて、離散的な分布ができ上がるのだと思います。

—— でも、さまざまな可能な形態が存在しているというのがこの世の中でしょう。例えばアメーバも存在するし、ウイルスも存在し、人間も存在します。だから私は、日本では何々大学を出た人だけが生きる価値があるとして、そういう人だけが存在しているのではなく、さまざまな人が存在します。けども、人間という同じ種の中ではそういうコンティニアスにさまざまなものが存在しているように見えるのに、種の間はそうではなく、猿、人間、チンパンジー、オランウータン、そんなに数は多くはありません。

長谷川 遺伝子の中に重大な変異が起こり、しかも雄雌同時に同じところに変異が起こり、さらに受精が成立して新しい個体が誕生したということです。確率的には非常に小さいと思われませんが、まったくゼロではない。そのような重大な異変が起こった後、先程言ったような種間及び種内競争がまったく異なる遺伝子集団を形成していったと考えられます。これはまったく憶測ですが。例えば、チンパンジーと比較すると、ヒトでは言語野が肥大しています。おそらくワンポイントだけの

異変ではなく、複数部分に同時に異変が起こったと考えられます。しかも、ある時期ある集団に同時多発的に起こった。雄にも雌にも生殖細胞に同じような異変が起こらなければならないからです。おそらく、それには同時多発的な異変を誘導する環境の激変があったのでしょう。チンパンジーから分かれても、ご存じのように、現在のホモサピエンスになるまで、いろいろな試行錯誤が繰り返されました。はじめはチンパンジー遺伝子分布からほんの少し逸脱した遺伝子群が、種間・種内競争が繰り返されてチンパンジーとは混じり合うことができないヒトの遺伝子が確立したと考えられます。そうは言っても、チンパンジーとヒトの遺伝子の違いはたかだか1%程度です。

—— 足の生えた木や考えることができる木など、童話にあるような動物か植物か分からない生物が出てこないのはなぜかと不思議に思うのですが。

長谷川 生命誕生の初期の頃はそのような多様性がありました。今でも、ミドリムシのような、動物にも植物にも分類されるものがあります。しかし、多細胞になると、動物と植物の間には激然とした、決して交わることのできない差があります。最も根元的な、植物は光合成による炭酸同化作用をし、動物は異化作用により植物が合成した炭水化物を分解しミトコンドリアでATPを作る、という差です。

—— 物理学的な原理、物質的な法則でもってこの世の中は展開していっていると考えていて、法則の中からさまざまな現象が現れると思います。

長谷川 実際の遺伝子はさまざまな拡散が確率的に起こります。それが固体にとって有利か不利かにはお構いなしに起こります。これは木村資夫氏の遺伝子中立説です。生命が誕生したような時期では、種が連続的に分布するような変化が起こっていたと思います。

—— そうだとすると、なぜ種ができたかということが問題になってきます。始めは、お互いに転換可能で、どこかで変換可能でなくなるということが起きたと言えます。

長谷川 生殖といういわば高等な機能を獲得してからは、先程言ったような種外・種内競争が起こって、遺伝子集団が離散的になっていったということでしょう。東大の金子さんたちが行った実験で、同じ大腸菌の遺伝子を持っているにもかかわらず、培養すると少なくとも二つ以上の群に分離するということがあります。彼の説明では環境が激変したときに、片方だけでも生き残るという多様性を作っておいたということでした。

—— しかし、そのような見てきたような理屈をあつめて付けて「こういうのはこういうことだ」と言っても私は納得しません。そのようなものが、物質的根拠でもってサポートされるかということが問題として大切だと思います。

長谷川 それこそ、なぜ生物学者が生命誕生の初期のことをやらないかということと関係しています。われわれが例えば10何億前のことを「実験」し「これこれこうだ」という説明を見てきたように言っても、それは確かに一つの現象であつて、今の存在とどういう関係があるか、実際はだれも説明できないことです。今西錦司氏が言うように、一口に10億年といってもそれは想像を絶する長さであり、その間に何が起こったかを説明することは至難の業である、ということでしょう。

—— 私たちは、「逆進化実験」と私たちが呼んでいる方法で研究している一つの理由として、今の生物と関係した発生でないと地球上の生命としての意味がないと思っているからです。「逆進化」とは今の生物がやってきたことを逆に解いているという意味です。デカルトは科学の進め方には、四つ方法があるという。その三番目に、きわめて複雑なものは、まず最も簡単なものから始め、そしてその次にステップを追って行って、最終的には複雑なものまで行くとしています。しかし複雑なものに行くには明確な順序があり、それを私は生命だと思っています。生命の発生の時には、本当

にCO₂とかH₂OとかN₂とか単純なものから、順序正しく積み上げながら数億年かかってようやく複雑な生物となる。40数億年の歴史が複雑系を作ったのであり、ある所だけを順序と関係なく取り出し「これが生命だ」と言っても納得できることではありません。

長谷川 それはその通りです。われわれの脳の仕組みを知るためには、脳が作られた順序を正しく知らねばなりません。例えばおもちゃを分解するとき、ちゃんと分解できるのは、作ってきた順序の逆の順序で分解しないとうまく分解できないことがあります。だから私は、サーカディアンリズムが、脳の大まかなデザインを作る上で重要な役割を果たしていると言っているわけです。細かいことは、それでは無論知ることにはできないとも思っています。

——— できあがったものから正しく順序を確認するというのはきわめて難しいことです。卑近な例ですが昨日、暖房機が故障したので買い換えました。暖房機を持ってきてもらった技術者がいないので自分でやってくれと言われました。古い暖房機を取り外そうとしましたが、どこから分解するか分からないくらいに作ってあり、苦労しました。

長谷川 組み立てた人には容易なことです。われわれには組み立てのプロセスは分かりようがなく苦難なことです。

——— 研究とはそのような側面があります。簡単な所から意味のない複雑なものは作りやすい。しかし正しく分解するのはきわめて難しいことです。下手に分解をすると元に戻すことができなくなります。

長谷川 生物のおもしろいところは、要素に分解したときにこの二つの要素がたんに組み合わせただけでは考えられない機能が生まれていることです。

——— 複雑系などと難しいことを言わなくても、そんなことはだれでも分かっています。複雑系の人たちは、生物は分かるが、還元論者には分からないと言っていますが、複雑系の人はいずれの方法論を出せるなら出すべきだと思います。デカルトは複雑なものを研究するための方法論を出したのです。それはきちんとした順序で分解していけということです。

長谷川 分かれば分解することができます。

——— 分解するときには、上手な分解の方法があります。素粒子を考えてください。最初に私たちはアトムから始まりました。アトムの研究をしていて分解した人は、アトムを原子核と電子に分解しました。原子核から電子と、原子核は中性子と陽子から。中性子と陽子はクォークから。クォークはストリングから。だからといって、私はストリングを分かったから生命まで分かるなどと言っていない。生命を上手に分解していったからDNAが出てきました。DNAが分かったから生命が分かるなどとだれも言っていない。しかし基本だということは確かです。正しい分解方法をしたからDNAも出てきた。

長谷川 学問の発達の仕事からするとそういう方向でよいと思います。ただ、現在、われわれが直面している問題については、その逆の方向も考えなければなりません。つまり「1 + 1」は2ではなく、3になったり5になったりするところが生物のおもしろさだからです。

——— それは「1 + 1」は3とか5というのは間違いで、「1 + 1」は2なんです。どういうことかということ、生物というのは「1 + 1」が1にもならないような場合が多い状況です。二人合わせるから2倍の力が出ると思ったらそうではなく、「あいつがいるからあいつに任そう」などと言って、お互いに手を抜いたりお互いに足引っ張ったりすることです。これも生物のおもしろいところ。

長谷川 しかし遺伝子の数で考えれば、チンパンジーと人間は遺伝子は、99%同じで、たかだか1%の違いがこれだけの差を生んでいる。

——— それはなぜかというのを知ろうと思うと、猿と人間が分かれた時に何が分かれる要素になったかということが分からなければならず、ただのDNAの数の違いだけじゃないのです。それはその数の違いに導いていった歴史性という順序の問題があります。そこが大切で、そこを見損なってちょっとした違いが大きな違いを産んでいるのは、還元学では知り得ないという指摘は納得できません。

長谷川 そんなことは言っていないですが、ただ少なくとも遺伝子で調べてくるとそういう問題に突き当たるから、遺伝子だけではなくもっと別のものの見方をこれから考えていこうということだと思います。

——— あるものの答えを得るためには、その答えを得るための方法とか方向、質問の仕方があって、遺伝子だけがすべての答のキーを握っているわけではありません。生命の話で私が多くの生物系の人とお話ししていて、納得がいかなかったことは、まず「1 + 1」は2でないというのは複雑系だけにあるような口ぶりですが、どのシステムでも二つの要素があれば、そこに相互作用があり、お互いに影響し合っていたらそれは「1 + 1」というものではなく、別の集合であるということです。その運動はその集合が決めているように言いますが、その集合を作った法則が決めているのであって、その集合が決めているわけではありません。少し話の方向がずれてきたので、これでインタビューは終わらしましょう。