[書評（7）]

『カタツムリから見た世界』 トム・ヴァン・ドゥーレン著　西尾義人訳　青土社　297pp.　2024

竹田真木生

遺伝学，進化生物学も色々な紆余曲折をへて近年エピジェネテックスまでをとりこんで，きわめて重要な生物科学の１分野になっている．トムとジュリアンの両ハックスリー，J・B・S ホールデン，ジョン・メイナード＝スミス，ビル・ハミルトンに，最近ではリチャード・ドーキンスとオックスフォード大学の錚々たる綺羅星が多くの貢献をした．それらの名前の間に，EB フォードという名前が見つかる．フォードは Ecological Genetics という古典的な教科書を出した．そこによく取り上げられていた材料が *Cepaea nemoralis* というカタツムリであった．この種は殻口から後ろに回って殻口の上に巻き上がってくる１番下の管に３列の紫色の筋が現れる座があって，縞が発現する上，中，下の筋に対応して 100，010，001 などとバーコードで多型が識別出来る．このバーコードの便利ゆえにこれが遺伝的な解析に使われたのだ．これらのバー以外にも斜めに体全体を黒っぽく染める，黒岩型というパターンもあり，斑紋の多型も見ていて楽しい．従ってアマチュアのコレクターもいるくらいだ．例えば正木進三先生．さて，この本はハワイの陸棲マイマイの絶滅と保全の話であるが，ハワイのような島（すべて火山島）の年代記がたどれる島嶼における種分化の話は，ショウジョウバエやコオロギでもなじみ深い．カタツムリについては種分化について語る前に，ハワイの生息圏そのものの人間活動による攪乱があまりにもものすごい勢いで起こっていて，総崩れになるのをどうやって食い止めるかというフェーズに進んでしまっているところからストーリーは始まる．シイノミマイマイ科 Amastridae については，かつては，325 種！が知られていた．しかし，現在はわずか 23 種まで減っている！しかもこの 325 種というのは記載種の数であり未記載種を含めれば全科で 3000-5100 を超える種が絶滅してしまったと推定されている．現在の大絶滅は，白亜紀末やペルム紀のものも入れて６回目の大絶滅と考えられているが，そのスピードはこれまでのものに比べてはるかに速い．最初のマオイ族の植民を含め様々な人間的開発に加え，軍隊の火器を伴う演習，乾燥化，温暖化，農業活動，天敵ヤマヒタチオビの導入（アフリカマイマイの駆除のためにアメリカ農務省指導下で導入された），病原微生物，道路，ジャクソン・カメレオンなど様々な攪乱要因が一気に襲い掛かっている．何か，沖縄の状況を思い起こさせもする．しかし，皮肉なことにハワイはアメリカ国内法が適用されるので，種の多様性保護について「何これは軍が守る」という法的拘束があるが，沖縄では地位協定というものがあって何をやってもよいし，調べられない．米軍様はハワイと沖縄で２重基準を適用するのだ．かわいそうな沖縄のカタツムリは誰が守ってくれるのだろうか？

ハワイの場合，彼らを保護しようとして活動しているのは州政府や連邦政府の支援のもと SEPP（カタツムリ絶滅防止委員会)，ハワイ大学，ビショップ博物館を中心に，シェルと軟体部，DNA サンプル（粘液だけでよい)，生体サンプルを採集し保全する（トリアージ分類学と呼ばれ，絶滅ランクを考慮してサンプリング・処理を進める)．生態系そのものを保全するために囲い込み（enclosure ではなくて exclosure）という形で捕食者・感染生物のみを排除する)が作られた．電気バリアーを備えた施設が１２施設作られ，さらに 4 施設が計画中である．隔離を一段進めて Lab とよばれる実験室へ収納するかどうかは状況によって判断される．石灯籠に残る外殻だけをみても佐用の昆虫館周辺も他の地区と比べはるかに高い多様性があるが，乃至はあったが，標本収集管理もされていないのと比べはるかに先に進んでいる．SEPP のプロジェクトは，タイミング的には確かに応急手当的ではあるが，多くの関心を集めたものになっているし，生物的な文献だけではなくマオリの神話や，民謡，いわゆるナラティブ＝「物語」の再構築の進展もあわせ，非常に有用な蓄積を成し遂げつつある．習って日本政府も陸棲貝の保全をすぐにスタートすべきだ．水俣病被害者のヒアリング中にマイクを強制終了にしたり環境省は不可解な行動をとっているが．

(Makio TAKEDA　ムシの恵み社)

[書評（8）]

『寿命遺伝子：なぜ老いるのか 何が長寿を導くのか (ブルーバックス)』 森望著　講談社　270pp.　2021

竹田真木生

我々が生きているのは３次元の物理空間で，時間軸にそって４次元の世界に存在し続ける．世界の認識も３次元世界が太陽系の成立からどのような変化をたどって来たかというかたちで再構築される．しかし時間軸の変化は視覚的認識が難しい．それゆえ，学問的な歴史も遅れてスタートした．1960 年にニューヨーク郊外のコールドスプリングハーバーの研究所で行われたシンポジウムから 57 年たって 2017 年にようやく３人の研究者がショウジョウバエの時間を刻む機構（概日振動）の解明でノーベル賞を受けた．この機構は，シアノバクテリウム（藍藻類）以外，調べられたすべての分類群で，共通の遺伝子と，保存されたその挙動で，生物が地球で生存

する様式に共通の制禦機構の存在を示唆した．さらに，いろいろな機能がこの時計の制御化にあることが分かってきた．

そこで，今回のトピックは寿命である．細胞系譜は，受精卵の形成から始まる．受精に引き続き，細胞はいわゆる細胞周期と呼ばれるDNAの倍加，休止期，細胞分裂，休止期をへて再びDNAの倍加に戻るが，そのサイクルの間に，細胞は何になるかというコミットメントを行う．この過程が分化である．そうして様々な器官が構築され (gustrulation)，それらは連携して様々な生理機能を担っていく．一度分化したものはもう元に戻らない．と思われていた．それを突き崩したのが山中伸弥さんで，分化の主体は初期化される能力を保持していることが分かった．細胞周期は暴走しないように制御されるが，この機構が突破されると癌がおこる．癌の制御のために細胞周期の研究が重要視された．一方，細胞は皿の上で増殖したり分化したりすることが出来る．しかし培養細胞は少なくとも一定回数を皿上で分裂を繰り返すともうそれ以上分裂することが出来なくなる．これを，見つけた研究者の名前をとってヘイフリック限界と呼ぶ．細胞の寿命はこのようにして研究されうる．一方こうして皿の上で培養した細胞を使って，一つの大事な発見があった．DNAは増殖するたびに短いRNAを頭に張り付けてそれを伸ばすが，そのたびに染色体の端（テロメアという）が短縮されてしまう．つまり，テロメアは分裂すればするほど短くなってしまう．個体の究極寿命はヒトでは現在１２０歳くらいと予想されるが，これが何によって決まっているかがこの本の主題である．特にここで関心されているのは，どのような生活をすればこの寿命の延長につながるかという点である．ヒトのゲノムが解明されたのでこのような生活と表現型（＝寿命）の関連性を解明する用意は整った．遺伝学では，表現型の変異から特別な遺伝子の関与を見つけるフォワード・ジェネティックスと呼ばれる伝統的なアプローチの他，遺伝子配列の積み重ねから特定の遺伝子の欠損をおこし表現型を明らかにするリバース・ジェネティックスというアプローチが可能になった．それから配列情報が蓄積してくると，配列だけで，関連遺伝子の予測を立てる，in silicoクローニングというやり方が普通にできるようになって，分類群の境界を越えた予想が容易にできるようになった．はじめに，インスリン様増殖因子IGFの関与が，線虫C.elegansのダウアー幼虫の誘導から出てきた．この線虫は低栄養，高温，過密などにさらされると３齢幼虫でダウアー幼虫という休眠幼虫のようなものに脱皮する．コナダニではヒポプスと呼ばれる縮んだような個体が現れる．このような表現型の可塑性を促進するのがdaf2とdaf16の変異で，daf2はIGF2のオーソログ，daf16はFOXO1という転写因子であった．Daf2をノックアウトすると線虫の寿命は大幅に長くなる．FOXO1を通じて標的遺伝子の発現が変えられる．これに対応する系が，ネズミでも人でも，ハエでも見つかった．IGFおよびIGF受容体（IGFR）は，線虫を加え４つの実験系で等しく関与が認められた．

活性酸素が，塩基の修飾などで生理機能を妨げる．活性酸素は間違いなく寿命を短くする．ゲノムが読まれた生物で，生理機能の発現にかかわる２つの状態のサンプルから発現レベルを比べることで，その遺伝子の機能が推定できる．これをヒートマップを描くという．例えば子供と老人のそれを比較することで，パーキンソンやアルツハイマーにかかわる因子を捜すことが出来る．このようにして７０歳を境にして高発現する遺伝子が見つかった．これは，レストと呼ばれる．人は７０になると抗酸化機構の発現が急速に高まるが，この転写を制御する転写因子がこれである．これをノックアウトすると老人の神経細胞は酸化ストレス下で細胞死を起こす．

様ざまな周期現象があって，それらに共役する遺伝子がある．例えば，細胞周期と概日振動というように．寿命と概日振動に共役する遺伝子はClock- １がある．ヒトの場合複数のパラログがあり，Clk-1のみが，寿命にかかわる．昆虫生理学の聖典のように使われるWigglesworth” The Principle of Insect Physiology” に古い文献ながら，甲虫の１種の中腸上皮は４８時間に一度剝奪されて脱皮後に新しく再生されるという記載を学生の時に見つけて，興奮した記憶があるが，腹時計があって，これは細胞周期を制御している！　Clk- １はミトコンドリアの電子伝達系の複合体IIのコエンザイムＱの一種で，ROS（reactive oxygen species）の生成にかかわる．

飽食と飢餓が寿命に拘るというのは，直感的にも分かり易いが，よりドラマチックには占領下のオランダでナチスの行った食糧封鎖によって明らかになった．オランダの医療チームはこの記録を使って，食糧封鎖による健康への影響が次世代，次々世代に引き継がれることを白日の下にさらした．一見ラマルクの要不要説のように見える現象は，リチャード・ゴールドスミットやアート・シャピロによって蝶々の斑紋が，ヒートショックなどにさらされたときに現れる表現型模写（phenocopy）でよく知られていた．ショウジョウバエではこのような刺激を繰り返すとこの表現型は固定される（遺伝的同化）だけでなく，刺激をやめると元の表現型が回復されることがコンラド・ワディントンによって示されていた．その説明に提案されていたエピジェネティック・ランドスケープの考え方は注目されながら放置されていたが，このゴーストが再び引っ張り出された．このような例は発育ステージの離れた現象間の相関など，昆虫にはいくらでも探せる．例えばカイコで言えば，卵の休眠の決定は

親世代のかなり離れた時期になされ，休眠の実行ステージとは隔たった時間的展開を見せるなど，エピジェネティックな介在があるに違いない．さて，栄養学も独自に大変重要な展開を見せてきた．特に TOR（target of rapamycin）を挟むリン酸化系列は，２つのコンプレックス C １と C2 で外界条件に生物が対応する，細胞現象のほとんど（細胞増殖，細胞死，タンパク質合成，抗酸化作用，分解，免疫，寿命制御・・・）にかかわることが明らかになってきた．TOR は rapamycin という制癌剤の受容体である．細胞膜にある，あるいは細胞質のセンサー（アミノ酸，AMP, IGFR など）から入力したシグナルは TOR へのリン酸化の経路で上記の出力への動員が起こる．栄養欠乏になると細胞周期をとめてオートファジーが起こされ，それによって（＝自分を食べて）栄養供給はなされる．従ってこの辺の道案内には促進の制御と，抑制の制御が含まれる．マウスではラパマイシンを与えると寿命が 9-14% ほど伸びた．ショウジョウバエで TOR が寿命に関連すると見破ったのは period を見つけたシーモア・ベンザーである．炯眼みたりだ．ベンザ―は TOR の他にもう一つ寿命に拘る遺伝子を見つけている．これは 969 歳まで生きたといわれるユダヤの長老メトセラの名前をもらった．これは GPCR（G- タンパク質共役型受容体）で，その結合を促進するペプチド因子（R8-12）と抑制する因子（スタント）も見つかった．後者は普段はミトコンドリアにある ATP アーゼのサブユニットであるが，何らかの事情でサブユニットを離れメトセラに結合するのであある．

重要な役者で最後に姿を見せたのは，酵母や線虫，ショウジョウバエから出てきた Sir-2 である．これは，Silent information regulator の略でこの遺伝子を欠損すると短命化する．daf やメトセラは，ない又は変異すると長寿化したが，sir は変異すると短命に，増えると長寿化する．Sir はテロメア活性を抑制し，リボゾーマル DNA の組み換えを抑制する作用をする．Sir はマウスでは Sirty と呼ばれる．７つのパラログがあって，まとめて Sir2-related protein(Sertuin) と呼ばれる．こうしてみてみると寿命というものもいろいろな側面があるので，もちろんそれは単一遺伝子で決まることはないし，いろんな環境条件で変わる．重要なのは，ジョージ・ビードルの頃いわれていたような一遺伝子＝１酵素説の様なパラダイムは昔の話で遺伝子の社会学のような形で生物学が積み残してきたような課題が俎上に上るようになってきたということは新しい時代になったものだと思わせる．

（Makio TAKEDA　ムシの恵み社）

[書評（9）]

①『脳は眠りで大進化する（文春新書）』 上田泰己著　文藝春秋　254pp.　2024

②『睡眠の起源（講談社現代新書）』 金谷啓之著　講談社　188pp.　2024

竹田真木生

睡眠というのはヒトの場合はっきり認識することができるが，昆虫も眠る．さて，ヒトの睡眠と昆虫の睡眠を同じ土俵で論じることが出来るのかという問いにはなかなか明確に答えることが出来ない側面もある．そもそも，ヒトですら，何で眠るのか，なぜ睡眠が必要なのかということにもわからないところが多い．ただ，ヒトの場合には脳波が簡単に測定できるという強みがある．波長の頻度から，α 波とか，β 波とか，γ 波とかに分類される．一方，その時に夢を見ていたか，眼球運動とかはどうかなどとの比較から，徐波睡眠，REM（rapid-eye movement）睡眠，NON-REM 睡眠などが区別される．睡眠は脳の機能だから，色々な動物がいて，大型のものとか小型のもの，恒温動物もいるし変温動物もいる．ナマケモノのように一日中木にぶら下がっているものから，アネハヅルのようにヒマラヤを越えて飛んで行くもの，鯨のように泳ぎ続けるものもいる．このようなものは左右の脳半球が交互に眠る．しかし，簡単な脳もあるといっても脳だから神経細胞の数はゴマンとある．シナプスの数は膨大で，新しくネットワークを作りもするし，死滅もする．遺伝子のオン･オフだけにしてしまうとヒートマップに単純化することは一応できるが，ダイナミックな解析のために著者らは新しい方法を開発した．転写活性は，プロモーターの後ろに蛍光タンパク質などのレポーターを繋ぐと，レポーターの強度で測ることが出来る．これを全脳でやろうとすると，組織を透明化することでそれが可能になる．また，遺伝子機能の解析には組み換えを使えば可能になる．ノーベル賞の技術で CRPR-Cas9 という技術があるが，同時に３つの組み換えを行う方法（トリプル・クリスパー法）を用いた．これらの新技術で，総括的で，迅速な測定が可能になった．

睡眠という現象は，３つの構成的なレベルがある．１つは概日時計につながっている．２つ目は外敵に襲われなくするための感覚的なレベル．３つ目はホメオスタシスを保つため断眠の後に余計眠って睡眠不足を補うことができる．それぞれはプロセス C, E および S と呼ばれている．それぞれのレベルを異なる方法で集約することと，大規模なコンピューターシミュレーションで，原理的な神経細胞の働きを比較的単純化された，例えば４つのカルシウム依存素子を変えていくことで，カルシウムも睡眠の制御機構に大事な関与をすることがわかった．神経は活動するとき細胞内にカルシウムが流入するが細