

プログラムされた自己解体モデル

利他的遺伝子プログラムの優越性

Programmed self-decomposition model

Superiority of altruistic genetic program

上野 修*¹ 前川督雄*² 本田 学*¹ 仁科エミ*³ 河合徳枝*⁴ 大橋 力*⁴
Osamu Ueno Tadao Maekawa Manabu Honda Emi Nishina Norie Kawai Tsutomu Oohashi

*¹ 国立精神・神経医療研究センター *² 四日市大学 *³ 放送大学 *⁴ 国際科学振興財団
*¹ National Center of Neurology and Psychiatry *² Yokkaichi University
*³ The Open University of Japan *⁴ Foundation for Advancement of International Science

We previously proposed a hypothesis, “the programmed self-decomposition model”. This model assumes that, besides the restoration of the environment by the food chain, another hidden mechanism is fundamentally built into every life individual, by which it automatically decomposes itself so as to contribute to the restoration of the environment. To investigate the model we coordinated two complementary approaches: biological experiments using existent terrestrial lives and ALife simulation experiments. The former approach showed the existence of our programmed self-decomposition model as actual biomechanism. The latter showed that mortal life with the self-decomposition mechanism had evolutionary superiority over immortal life. Consequently the superiority of altruistic genetic program was suggested.

1. 背景

この研究は、1970年代に端を発する。共著者のひとり大橋は、東京教育大学工業微生物学研究室(当時)の同僚佐藤優行氏(のち香川大学教授)とともに、細胞の死後に稼働する能動的な自己解体過程が存在しているのではないかという着想を温めていた。この着想は、1970年代後半に実際の研究活動に結びついた。川喜田二郎筑波大学環境科学研究科教授(当時)が、現代の環境問題の根源は人口増加の放任にあり、環境問題は最終的には人々の死生観に帰着すると喝破された。そこには「死」を一方向的に忌避し、その克服——人間の不死化——を指向する近現代文明への危機感があった。そうした指摘に呼応し、私たちはまず、細胞分子生物学的実証実験を筑波大学を拠点に始めた。こうした過程の中で、「生命を構成する個々の細胞それぞれが、死とともに己の軀を再利用に最適なパーツに自ら解体して環境に返還し、生態系の原状回復に寄与する仕組みがすべての地球生命に組み込まれている」と考える<プログラムされた自己解体モデル>[大橋 1987]を構築した。このモデルは、死後に軀が朽ちて土に還る現象(いわゆるオートリシス)を自然崩壊という生命外過程に位置付けた定説を見直し、自らの遺伝子プログラムに基づき、エネルギーを費やして行う能動的に制御された目的的過程として捉え直したところに特徴がある。この仕組みの実在が支持されるならば、単純なく利己的食物連鎖による原状回復メカニズムに加えて、<利他的自己解体を伴う自律的死>というもうひとつの生態系原状回復メカニズムが地球生命に組み込まれている可能性が否定できないものとなる。それは、自然科学的な知見に基づく新たな死生観を樹立させ、それを通じて、有限系地球を破局に直面させている近現代文明の危機を克服する契機となりうるかもしれない。

こうした背景のもとにこの研究は、地球生命の具体的な一例として単細胞原生動物テトラヒメナを材料とした細胞分子生物学的実験と、人工生命を使った増殖進化シミュレーションとの両面作戦をとって展開されてきた。増殖進化シミュレーションは大橋のATR人間情報通信研究所在籍中に本格的に開始し、実在

する生命活性の解析を対象とした分子生物学研究と統合したアプローチを続けている。本稿では、このアプローチの概要といくつかの代表的な実験結果を紹介し、その中で示唆された利他的自己解体を伴う死の遺伝子の優越性について報告する。

2. 方法

2.1 死をもつ生命のモデル化

私たちは、自己解体を伴う死をもつ生命(有死の生命)の新しいモデルを創出し、これをプラットフォームとして研究全般を進めている。このモデルのプロトタイプとして、ジョン・フォン・ノイマンが1948年にヒクソンシンポジウムにおいて発表した自己増殖オートマトンの簡潔な数理モデル[von Neumann 1951]に着目し、それと私たち自身が構想した自己解体メカニズムとを融合して<自己増殖し自己解体する生命モデル>を構築した。プロトタイプにしたフォン・ノイマンの自己増殖オートマトンは、次のように要約できる(図1)。

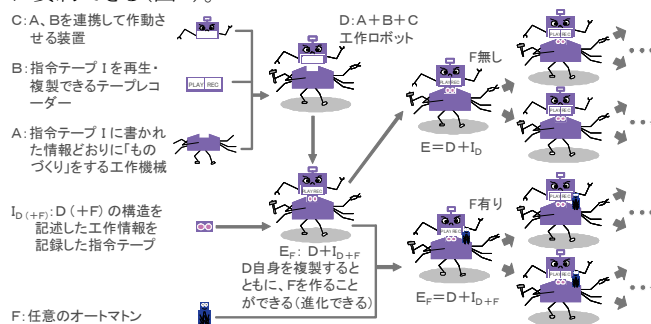


図1 フォン・ノイマンの自己増殖オートマトンモデル

工作機械オートマトン A は、指令テープ I に記述された情報に従ってオートマトンを建造する。信号処理オートマトン B は、テープ I に記述された情報を読み出し、またはテープ I のコピーをつくる。制御オートマトン C は、A および B を結合させ目的に沿って働かせる。オートマトン D は、A+B+C で構成された工作ロボットである。指令テープ I には建造するオートマトンを記述した情報が記載され、その一種である I₀ には D それ自体を記述した情報が記載されている。従って D+I₀ から構成されたオートマトン E は、自分自身と同じものを建造することができる。指令テープ I_{D+F} には、D に加えて任意のオートマトン F について記述した情報が記載されている。指令テープ I_D によ

連絡先: 本田 学, 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第七部, 〒187-8502 東京都小平市小川東町 4-1-1, TEL:042-346-1718, FAX:042-346-1748, honda@ncnp.go.jp

って置き換えられたオートマトン E_F は、オートマトン E_F と同じものを複製することに加えて、それとは別のオートマトン F を作る事ができる。

このモデルは、生命の真髄をなす自己増殖について、自己複製の連鎖を実現する仕組みと、それが繰り返される過程で起きる進化とを、循環論法に陥ることなくしかも実在する生命に拘束されない抽象化された情報系として簡潔に表現することに成功している。さらに、オートマトン E は地球生命の「細胞」によく対応しており、指令テープ I をその「DNA」に相当するものとみなすことができ、実在する地球生命と対応させた議論を可能にしている。これらに注目して、私たちのモデルのプロトタイプとしてフォン・ノイマンのオートマトンを選択した。

いうまでもなくこのモデルは「不死の生命」であり、私たちの研究に使うためには、自己増殖する仕組みに加えて、自己解体を伴う自律的な死の仕組みが組み込まれた新しいモデルを構築しなければならない。そこで、ノイマンのオートマトン $E_F(D+I_{D+F})$ に含まれる任意のオートマトン F に注目し、その一形式として、自己が所属しているオートマトン全体をその構成要素にまで解体する機能をもつモジュール「FZ」というものを構想した。さらに、これを含んだオートマトン $E_{FZ}(D+I_{D+FZ})$ およびオートマトン E_{FZ} とモジュール FZ から構成されるオートマトン $G(D+FZ+I_{D+FZ})$ を定義した。G は自分自身と同じものを複製することができるので、FZ も G に属するモジュールとして常に複製される。

FZ には、次のような性質を与えた。まず、その活性は、通常は潜在状態にある。そして特定の状況に出逢うと活性を顕在化し、G をその構成部品へと解体する。ここで FZ の活性を発現させる二つのモードを定義した。第一のモードは、生命とその棲息環境との間に、ある限界をこえた不適合が検知されたことを契機とする発現である。第二のモードは、生命がいわゆる寿命に達したことを契機とする発現で、一定の生物学的な時間が経過した後、または、一定の生命イベントが実行された後に、なお発現の契機に達していない場合、その状況自体がトリガーとなり、FZ の活性を発現する。FZ を含む自己増殖解体オートマトン G において実現される、他の生命に普遍的かつ最も効率的に再利用されるパーツへと自己を解体する過程を伴う自律的な死の仕組みを想定し、「プログラムされた自己解体モデル(PSD モデル)」と呼ぶことにした[大橋 1987, 2009]。

2.2 地球に実在する生命を用いた実験系の構築

実在する地球生命に、上記のようにモデル化した死のメカニズムが実際に具わっているか否かを検証するための実験系を構築し、実験を行った。この実験を軌道に乗せた実験系の構築にはふたつのポイントがある。ひとつは、まぎれもなく死(=自己解体)を観察でき、その過程を分子生物学的手法で解析できる実験材料の選択であり、もうひとつはその実験材料を所定の計画に基づいて死に導く誘導法の開発である。

第一のポイントとなったのは、実験材料原生動物 *Tetrahymena pyriformis* strain W の選択である。その主な理由を以下に列挙する。[大橋 1987, 2009]

- (1)テトラヒメナは単細胞生物であり、細胞死は個体死を意味する。それ故、多細胞生物を材料とした場合には不可避となる「生体の部分的な細胞死」(アポトーシス)と「個体死」とが併存するという問題を回避できる。
- (2)無菌培養系が確立しており、細胞内共生もなく、他の生命の活動が惹起する死を考慮しなくてよい。
- (3)無限増殖性の真核単細胞生物であり、細胞内に機能粒子である各種のオルガネラ(細胞小器官)が独立して存在しているため、数理モデルとのアナロジーが容易に成り立つ。特に、多種多様の加水分解酵素群を高濃度に集積したオルガネラ「リソソーム」が発達している。これに含まれる酵素は、生体高分子を生体単量体に加水分解する。こうしたリソ

ソームと、数理モデルにおいて解体のためのモジュールと定義したオートマトン FZ とは極めて高度に対応する。

第二のポイントとなる死の誘導方法として、「インパルス・ショック法」と名づける実験プロトコルを開発した。すなわち、まず培養環境を最適な生育環境条件から生存不可能な環境条件に急激に移行させて自己解体発現を誘導するシグナルを DNA に与え、関連する遺伝子発現のスイッチを入れる。次に、培養環境を生存に最適な元の条件に速やかに戻し、能動的な生化学的代謝活性と想定される自己解体反応を大きく抑制することなく進行させる条件を整える[大橋 2009]。

このように構築した実験系を用いて、自己解体現象の進行を観察した。あわせて、遺伝子転写、エネルギー代謝、加水分解酵素活性をそれぞれ阻害した比較実験を行い、自己解体現象に能動的な遺伝子発現プロセスが関与する可能性や誘起される解体反応の内容について検討した。

2.3 人工生命シミュレーション実験系の構築

実在する生命を実験材料とした実験研究では、有死の生命と不死の生命との活性の違いを比較検討するためには、例えば関連遺伝子を解明した上でリスクの高い遺伝子操作を実行するといった作業を必要とし、実現が容易ではない。また、生命活性の進化的側面を検討するには、何万年とも知れぬ時間を単位とする実験が必要となり現実性に欠ける。しかし、人工生命を使った仮想時空系上のシミュレーションにより、これらの限界を克服できる。すなわち、数理モデルに基づいた仮想的な生命をプログラムし、有死の生命と不死の生命とをコンピュータ上で比較検討することが可能になる。また、プログラムを工夫するとともに高速のコンピュータを活用することによって、地球生態系では数万年以上の時間を要するかもしれない進化的な現象についても、検討が可能になる。

そこで、数理モデルに基づく有死の生命と不死の生命それぞれの増殖進化を比較検討できる人工生態系 SIVA シリーズを開発し、様々な設定のもとに実験を行ってきた[大橋 2001, 2009]。ここではその一部を紹介する。

(1) 有限不均質環境における有死生命と不死生命の増殖の比較

SIVA の仮想生命個体には、それぞれの生存に最適な環境条件が仮想遺伝子上に定められている。棲息場所の環境がその最適条件から著しく乖離した時や、寿命が来た時に、自らをその構成要素に分解する自己解体機能を発現するよう有死の生命を設計し、この機能を有しない他は全く同一の構造をもつ不死の生命と活性を比較して、死の遺伝子プログラムの効果を調べた。このときの環境条件には、地球環境と同じく、環境の拡がり有限で、場所ごとに温度や物質・エネルギーの存在状態が互いに多様に異なる不均質構造をもたせた(図2)。

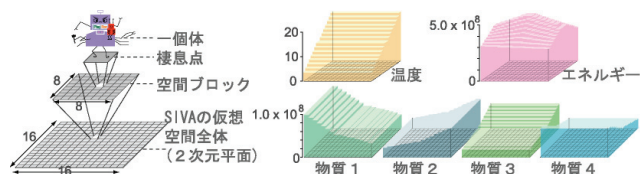


図2 仮想生態系 SIVA の空間構成と環境条件分布の例

(2) 利他性の度合いと増殖活性

鈴木 の提案した生体分子結合力の階層構造[鈴木 2004]のコンセプトを応用して、SIVA における生命の物質構成に地球生命と同じく無機分子-有機分子-生体単量体(モノマー)-生体高分子(ポリマー)の階層性をもたせ、合成・分解の際に吸収・放出されるエネルギー量も上位の階層にいくほど小さくなるよう設定した。最上階層の生体高分子に属する分子群(例えば仮想蛋白質や仮想遺伝子)には、多岐にわたる生命活動の諸機能をそれぞれ担う非常に多くの種類がありうる。それらに個別

に分子構造に特異性をもたせ、個体を超えた共同利用性に欠けるものとした。これに対して、生体高分子を構成する生体単量体階層に属する生体分子(例えば仮想アミノ酸や仮想ヌクレオチド)はそのままの形で生命一般に普遍的に利用できる共同利用性をもたせた(これ以下の階層の分子はすべて同様の共同利用性をもつ)。地球生命の特徴をできるだけ忠実に反映させたこれらの設定により、自己解体によって分解生産される物質がどの階層に属するかに応じて、環境に返還された物質を再利用するために必要になるエネルギー量=エネルギー効率に差が生じるものとなった。このことは、自己解体のゴールがどの階層に設定されたかに対応して、その生命種の他の生命に対する貢献——利他性——の度合いが変わることを意味する。すなわち、自己解体の産物として、生体単量体を環境に返還する場合は最も利他性が高く、有機分子を返還する場合はこれに続き、無機分子を返還する場合は最も低い利他性をもつことになる。

どの程度の利他性をもつ生命種が進化的に優位なのかを調べるため、これら3段階の利他性をそれぞれもつ3種の有死生命をつくり、不死生命とともに、有限不均質な環境条件をもつ仮想生態系で比較シミュレーションを行った。

(3) 死の遺伝子の進化的登場

自己解体を行う利他的遺伝子をもつ有死生命(指令テープ I_{D+FZ} を搭載)は、それをもたない不死生命(テープ I_D を搭載)に比べてより複雑な遺伝子プログラム体系を有している。なぜなら、寿命の到来を認識した時や決定的な環境不適合を検知した時に自己解体を発現するためには、その仕組みを実現させる相当高度なプログラム(I_{FZ})が遺伝子に書き加えられなければならない。このことは、より原始的な不死生命が進化的に洗練されて新しい活性を獲得することで初めて有死生命が成立できることを意味する。

では、先住する不死生命群の中に突然変異によって誕生した一個の有死生命は生き延びることができるのか。これを確かめるために、突然変異によって有死生命を誕生させる不死の生命を設計し、この生命を有限不均質な環境条件をもつ仮想生態系で増殖進化させるシミュレーションを行った。

3. 実験結果

3.1 実在生命が利他的死をもつことを示唆する現象の発見

図3に、インパルス・ショック法によって死を誘導されたテトラヒメナ細胞の自己解体プロセスを写真で示す。酸性状態にあるリソソームとその内容物がアクリジンオレンジ染色法でオレンジ色に蛍光染色されている。死の起動から1~2時間後には、テトラヒメナは運動を停止し、膨潤するとともに細胞内のリソソーム数が顕著に増加した。4時間後にはリソソームが破裂して、リソソーム内に充満していた加水分解酵素が細胞内全域に拡散し、6時間後には、細胞膜も分解され、ホモジネート状態にまで解体が進行・完了したことが観察された [大橋 2009]。

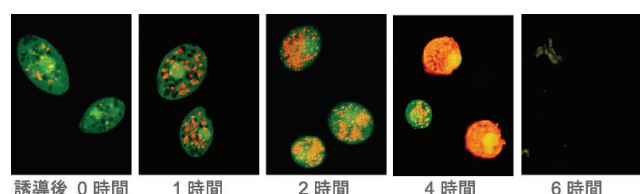


図3 リソソームを蛍光染色したテトラヒメナの自己解体の進行

図4に、自己解体の進行を個体数の変化で表したグラフと写真を示す。自己解体の進行は、DNA から mRNA への転写を阻害するアクチノマイシン D を投与したとき抑制された。この結果は自己解体の仕組みが遺伝子にプログラムされていることを示唆する。また、酸素供給を停止することでエネルギー代謝を阻

害した場合にも自己解体の進行が抑制された。この結果は自己解体がエネルギーを費やして行われる能動的な生命活動であることを示唆している。さらに、リソソーム由来の加水分解酵素群の活性を阻害するクロロキンを投与したとき自己解体の進行が抑制された。この結果は自己解体の実体が加水分解であり、自己解体の結果、アミノ酸やヌクレオチドなどの生体単量体(モノマー)が生産され環境に返還されることを示唆している。

モノマーは地球上全ての生命体にとってそのまま利用可能な物質形態であり、その再利用にはごく小規模のエネルギーしか要しない。従って、以上の実験結果は、環境不適合状態に陥った際、他の生命体が最も効率よく再利用できる部品に能動的に自己を解体して物質を環境に返還するとともに、棲息空間を明け渡すという利他的な遺伝子プログラムをテトラヒメナが有していることを示唆している [大橋 2009]。

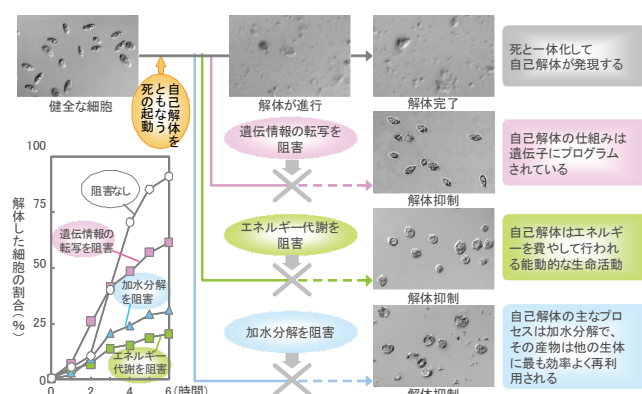


図4 自己解体は遺伝子にプログラムされておりその発現にエネルギーを必要とし加水分解反応をその実体とする

3.2 利他的死の優越性を示唆する人工生命シミュレーション結果

SIVA を用いて、利他的な死をもつ有死生命とそれをもたない不死生命とを比較した増殖進化シミュレーション結果を示す。

(1) 有限不均質環境における有死生命と不死生命の比較

地球と同様に有限不均質な生態系(図2)の中央部にそのポイントの環境条件を最適環境条件とする有死生命と不死生命を1個体ずつ置き、増殖進化シミュレーションを行った。その個体分布の推移、個体数・突然変異数の変化を図5に示す。不死の生命は、シミュレーション開始当初は勢いをもって個体分布を広げるけれども、生存可能な環境条件をもつ領域の空き空間を埋め尽くすと増殖は頭打ちとなる。一方、有死の生命は、自己解体によって同じ空間で何度も世代交代を繰り返し複製を重ねる。その間に、突然変異によって当初増殖不可能だった環境に進出しうる変異種を誕生させ、個体分布を大きくひろげた。これは、自己解体を伴う死が進化的適応を加速させることを背景に、より優位に立ったことを意味する。つまり、自己解体を伴う死の遺伝子が子孫の繁栄を導いている [大橋 2001, 2009]。

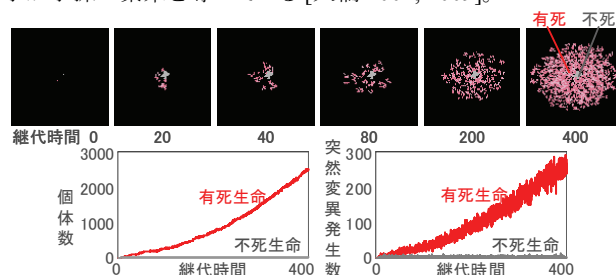


図5 有限不均質な地球型環境では有死生命が不死生命を凌駕して繁栄

(2) 利他性の度合いと増殖活性

有死生命が自己解体するときに、生体単量体階層(利他性高)、有機分子階層(利他性中)、無機分子階層(利他性低)にまでそれぞれ分解して返還する3種の有死生命と不死生命とを有限不均質な環境条件をもつひとつの仮想生態系で増殖させた結果を図6に示す。自己解体せず利他性をもたない不死の生命は、前項の実験と同様に生存可能な領域を埋め尽くしたところで増殖が停止した。自己解体する有死生命の中では、最も再利用コストの小さい生体単量体を環境に返還する最も利他性の高い生命種——実際の地球生命に最も近い形式をとるもの——が唯一繁栄し、より低い利他性をもつ生命種はいずれもシミュレーションの途中で絶滅するという結果が得られた。3.1で述べたテトラヒメナを用いた実験から、地球生命は自己解体過程において生体単量体を環境に返還することが示されており、そうした性質をもつ実在する地球生命の進化的優位性がこの実験によって支持されたといえる[大橋 2009]。

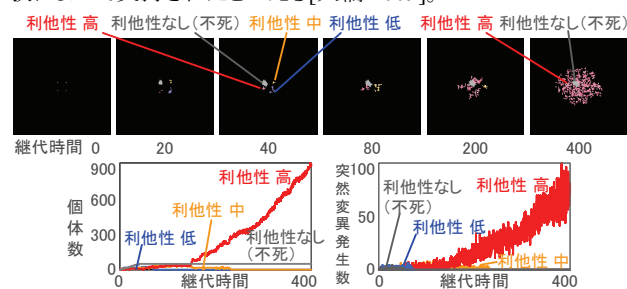


図6 異なる利他性をもつ生命種が混在する場合最も利他性の高い生命種が繁栄する

(3) 死の遺伝子の進化的登場

突然変異によって有死生命を生み出すことができるように設計した不死生命を有限不均質な環境条件をもつ仮想生態系に置き、増殖進化シミュレーションを行ったところ、多くの試行において有死生命が誕生した。増殖できる余地がないなどの理由から誕生した有死生命がそのまま自己解体して絶滅する場合も少なくないものの、無視できない割合で有死生命が生き延びる場合があり、一旦その状態に入ると、ほぼ例外なく、有死の生命が不死の生命を圧倒して繁栄することが観察された(図7)。

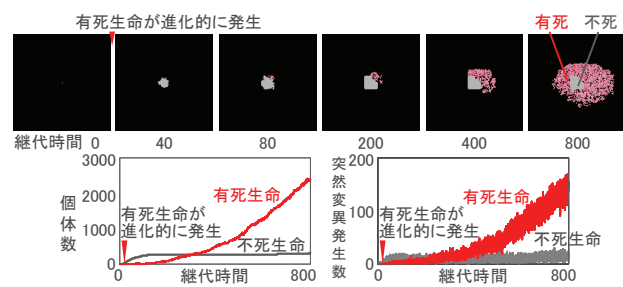


図7 突然変異で誕生した有死生命は生き延び繁栄する

4. 結び

単細胞原生動物テトラヒメナ培養系での実験により、地球生命に利他的自己解体を伴う死の遺伝子が実在することが示唆された。すなわち、テトラヒメナは環境不適合状態におかれると加水分解酵素を高濃度に集積したリソソームを大量に合成し、数時間でホモジネート状に自己を解体した。この過程は、遺伝子制御のもとで加水分解反応を実現するエネルギー要求性の能動的な生命活動であることもあわせて示された。

人工生態系 SIVA を用いた人工生命シミュレーション実験により、地球のような有限不均質な環境条件をもつ生態系では、自己解体を伴う死の遺伝子は、突然変異をより蓄積させ、進化

的適応を加速して、これまで生存不可能だった領域への進出を実現すること、その結果、最適環境条件を異にする様々な生命種が生まれて生態系の中に拡がり繁栄することが示された。この結果は、地球生態系の津々浦々までそこに適合した多様な生命種が棲息するという現実に観察される状態とよく一致しており、現存する地球生命のもつ自己解体を伴う死の有効性を反映するものと考えられる。

また、自己解体を伴う死の遺伝子を持つ種の中でも、より低いエネルギーコストでより高い再利用可能性を実現できる種、すなわち利他性のより高い生命種が最も繁栄することが示された。地球生命の自己解体は、生体を単量体にまで分解する点で最も利他性の高い人工生命と共通している。ここでも地球生命のもつ利他的遺伝子の優越性が示されている。

さらに、洗練された利他的遺伝子をもつ有死生命は、利他性を持たないより原始的な不死生命から突然変異によって進化的に誕生したというモデルを立てて行ったシミュレーションから、有死の生命が不死の生命を凌駕することが示された。現在の地球生態系には有死の生命だけが存在し、不死の生命は見出されていない。このことは、38億年の地球生命の進化史の中で不死の生命は有死の生命に圧倒され淘汰されて絶滅したという推測を可能にする。

このように、実在生命と人工生命とを連携させたアプローチによって、地球生命は利他性の極めて高い自己解体を伴う死の遺伝子を有していることが示唆された。そうした遺伝子をもつ生命はまた、不死の生命やより低い利他性レベルにある自己解体する生命に比べて進化的に優位でありうることも支持された。さらに、利他性を持たず単に利己的な不死の生命は地球上で絶滅したであろうことも想定された。

すなわち、利他的自己解体を伴う死の遺伝子が地球生態系の原状回復に貢献し、多様な生物種を生み出しつつ優越してきたという考え方がここに導かれる。現在人類が直面している深刻な地球環境問題について、地球生命 38億年の進化の成果である<利他的な死>の優越性を死生観の軸に据え直すことによって、危機脱出に向かって発想を転換させる一助とすることを期待できるのではないだろうか。それは、環境問題発生背景にある近現代文明そのものを検討の俎上にあげていくことにも、道を開くかもしれない。

参考文献

- [大橋 1987] 大橋 力, 中田大介, 菊田 隆, 村上和雄: プログラムされた自己解体モデル, 科学基礎論研究 (1987) 18(2), 21-29.
- [大橋 2001] Oohashi T., Maekawa T., Ueno O., Kawai N., Nishina E., & Shimohara K.: Artificial life based on the programmed self-decomposition model: SIVA, J. of Artificial Life and Robotics (2001) 5(2), 77-87.
- [大橋 2009] Oohashi T., Ueno O., Maekawa T., Kawai N., Nishina E., Honda M., Effectiveness of hierarchical model for the biomolecular covalent bond: An Approach Integrating Artificial Chemistry and an Actual Terrestrial Life System, Artificial Life, MIT Press (2009) Vol. 15, No. 1: 29-58.
- [鈴木 2004] Suzuki H.: Network artificial chemistry - Molecular interaction represented by a graph, Proc. of 9th International Conference on the Simulation and Synthesis of Living Systems, Workshop and Tutorial (2004) 63-70.
- [von Neumann 1951] von Neumann, J.: The general and logical theory of automata. In L. A. Jeffress (Ed.), Cerebral mechanisms in behavior—The Hixon symposium, John Wiley & Sons (1951) 1-41.