

2018. 12. 9

第121回アブダクション研究会開催のご案内

アブダクション研究会

代表・世話人 福永 征夫

TEL & FAX 0774-65-5382

E-mail: jrfd117@ybb.ne.jp

事務局 岩下 幸功

TEL & FAX 042-35-3810

E-mail: chaino@cf6.so-net.ne.jp

■ホームページ■

<http://abductionri.jimdo.com/>

第121回アブダクション研究会の開催について、下記の通りご案内を申し上げます。

第120回アブダクション研究会のレポートの取りまとめに相当の時間を要しました結果、本状の配信が大幅に遅れてしまいましたことをお詫び申し上げます。

このため、『第121回アブダクション研究会のご案内』は別途の簡易案内状をもって関係者に連絡配信し、予定通りの2018年7月21日（土）に第121回アブダクション研究会を実施いたしました。

第120回アブダクション研究会のご報告をします。

■2018年5月19日（土）に開催しました第120回アブダクション研究会は、『「生命、エネルギー、進化----Why is Life the Way it is?」ニック・レーン著＝斉藤隆央訳／2016・みすず書房＝を輪読研究して「進化とは何か」を考える』という重要なテーマで開催し、世話人の福永征夫が解説発表をいたしました。北村晃男氏が出席されて、本質的な点からの質疑を積極的に展開されました。

■16億年前、古細菌と呼ばれる生命体に、 α -プロテオバクテリアというバクテリア（細菌）の生命体が細胞内共生し、われわれの先祖である真核生物が誕生したと考えられています。

だがこれは単に一方がもう一方の中へ入り込み、棲み着いたということではなく、両方の生命体が互いを広域化し、遺伝子という高次のレベルで融合を果たして、新しい生物に大きく進化した革命的な出来事であり、生命体としてのシステムそのものを変えたと言われています。

■それ以来、われわれのような真核生物の体には、エネルギーをつくる2つのシステムがあります。

1つは酸素を必要としないで糖質から瞬発力を産み出す解糖系であり、もう1つは、酸素

をとり入れて持久力を産み出すミトコンドリア系ですが、われわれの体は必要に応じて使われています。

■ところで、近時のわれわれの社会では、高齢化の進展に伴って、ミトコンドリアに起因する病気や障害に苦しむ人が増えてきています。

■今回の進化に関するニック・レーンの著作では、最終章・第7章の総括的な章で、洞察に富む視点から、人間の生と死、健康という重要な問題に光が当てられています。

■そこで、今回の研究会では、「種の起源」「性決定とホールデーンの規則」「死の閾値」「フリーラジカル老化説」について記述する、最終章・第7章の記述に焦点を絞って、人間の生と死、健康という重要な問題の根底に潜む、きわめて本質的で重大な知見について研鑽し探究をいたしました。

■アブダクション研究会は、今回のテーマを通じ、進化に関する広く深く輻輳する豊かな知見を研鑽し探究する稀有なる機会を得て、今後に生き続ける有意義な知識と行動の視座を共有することができました。

■熱心に本質的な質疑を繰り広げてくださった、北村晃男氏のご尽力に感謝し、心よりお礼を申し上げます。

1. 酸化ストレス その1

■酸化ストレス(oxidative stress)について、南山堂医学大辞典は次のように説明している。

■活性酸素 reactive oxygen species (ROS) の生成系の亢進やその消去系の低下により、生体での酸化力が抗酸化力を上回った状況である。

■過剰に発生した活性酸素は生体内の標的分子を攻撃し、脂質、タンパク質、アミノ酸、核酸などに酸化障害を生じ、脂質の過酸化反応、タンパク質の変性、酸化的DNA損傷を引き起こす。

■その結果、不飽和脂肪酸に富む細胞膜障害、変性タンパクの蓄積、DNA変異などが原因となり、種々の疾患・加齢の原因や増悪因子となることが解明されている。

■粥状動脈硬化症、パーキンソン病などの神経変性疾患、狭心症、心筋梗塞、心不全、高血圧症、各種慢性炎症性疾患、薬剤性消化管障害、ショック、虚血性疾患、糖尿病などに酸化ストレスの関与がある。

■さらに、障害を及ぼさないレベルの酸化ストレスにも生体は生理的に重要な応答をすることが明らかになりつつある。

■活性酸素、活性窒素種が生体内センサー分子であるタンパク質やヘムなどと結合し、配位結合、分子構造変換、化学修飾の結果、細胞内情報伝達などの二次シグナルとして作用する。

■多くの場合は、転写因子の活性化を介した臓器保護作用を有するタンパク質の誘導による作用であることが解明されてきている。

■また、公益財団法人長寿科学振興財団の健康長寿ネットには、酸化ストレスについて次のように説明されています。

2. 酸化ストレス その2

酸化ストレスの定義

酸化ストレスとは、「酸化反応により引き起こされる生体にとって有害な作用」のことで、活性酸素と抗酸化システム（抗酸化物質）、抗酸化酵素とのバランスとして定義されています）。ここでいう「酸化」とは、何らかの分子に酸素原子が結合することです。

地球をとりまく大気には、酸素が約21%含まれています。私たちは呼吸をすることでこの酸素を取り入れ、食品を食べることにより糖質、脂質、たんぱく質などの栄養素をからだの中に取り込んでいます。取り込んだ栄養素から、私たちのからだの働きの元であるエネルギーをつくるためには、栄養素を燃やすこと、すなわち"酸化"が必要なのです。

一方で、酸化は体の中の全体で起こっているため、酸化によって細胞が傷つけられることがあります。これが酸化ストレスです。

酸化ストレスの原因・仕組み

発生した酸化ストレスに対し、抗酸化能（活性酸素を除去する能力）が追い付かない状況になると、酸化ストレスがたまっていくことになります。その原因には、虚血や心理的・肉体的ストレスといった病気によるもの、紫外線や放射線・大気汚染・タバコ・薬剤・金属・酸化された食べものなどをとるなどの日常生活の要因によるものがあります。また、過度な運動も酸化ストレスを高める要因の一つです）。

摂取した栄養素は身体の中で分解され、細胞の中にあるミトコンドリアの酸化反応により、エネルギー源に変換されます。この過程で過剰に発生した活性酸素によって酸化ストレスは亢進し、DNAやたんぱく質といった生体成分を酸化させているのです。酸化されたDNAやたんぱく質の中には、血中や尿中に出てくるものもあるため、血液検査や尿検査で分かることがあります。

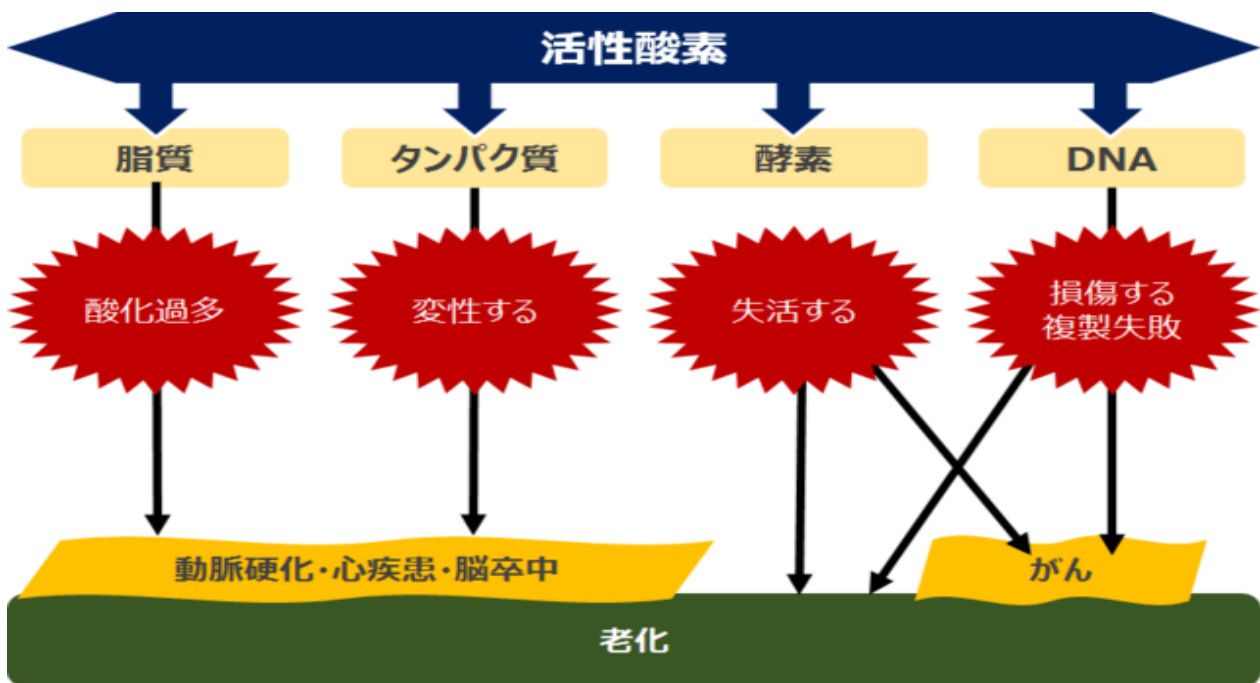
活性酸素とは

活性酸素とは好気性生物が酸素を消費する過程で発生する副産物のことです。体に取り込まれた栄養素の多くは分解され、グルコース（糖の一種）や脂肪酸となり、細胞の中にあるミトコンドリアで酸化されます（酸化リン酸化反応）。この時、酸素は他の分子との間で自身もつ電子をうけわたすことで不安定となり、活性酸素と呼ばれる物質に変わります。活性酸素は、元の物質である酸素よりもずっと、他の分子を酸化する能力が高いという性質を持っています。

活性酸素の多くは、それを除去する酵素や抗酸化剤で消去されます。この仕組みを「酸化ストレスの防御系」と呼びます。

しかし、過度の運動や運動不足、偏った食事、喫煙などの不健康な生活習慣、あるいは慢性炎症などによって、活性酸素の生成と消去のバランスがくずれると酸化ストレスが生じ、老化や老年病の原因となる可能性があります。

図：活性酸素の影響



一方、活性酸素はこれまでに述べたような有害な作用だけではなく、体にとって有用なものでもあります。例えば感染がおこった時、好中球などの炎症細胞からつくられる活性酸素は、病原微生物を殺すのに役立っています。

活性酸素と老化の関係

活性酸素によって細胞が攻撃されると、細胞膜の脂質が酸化し、細胞で行われる「栄養と老廃物の出し入れ」が、スムーズに行えなくなります。また、細胞の核が損傷すると細胞が死滅したり、LDLコレステロールが酸化されると血管の老化を促進します。このように活性酸素は細胞を傷つけたり死滅させることによって、老化を促進するということが分かっています。

酸化ストレスによる症状・病気

酸化ストレスが高い状態が続くと、私たちの体を構成する全てのDNAやたんぱく質、脂質、糖質が酸化されていきますが、現在ではさまざまな病気において、これらの酸化ストレスにより変化した分子が、蓄積していることがわかってきました。例えば糖尿病では、酸化された糖とたんぱく質が結合し、異常な糖化たんぱく質が増えていることがわかっています。また、動脈硬化を起こした血管では、酸化された脂質が蓄積し、血管の内腔が狭くなり、血液が流れにくくなっています。

さらに、アルツハイマー病やパーキンソン病など、高齢者に多い脳の病気でも、酸化したたんぱく質などが蓄積していますし、酸化ストレスによって細胞が損傷を受けると、その細胞はやがてがん化します。

このように、強い酸化ストレスにより酸化された生体内の分子は、さまざまな病気の原因となっている可能性があるのです。

活性酸素の除去

近年、様々なメディアで「活性酸素の除去」が取り上げられています。しかし、活性酸素は必ずしも身体にとって有害なわけではありません。場合によっては、有益に働いていることもあります。

例えば白血球は、活性酸素の作用によって感染防御の重要な役割を果たしています。活性酸素にはその他にも、血管を弛緩させ末梢の血流を確保する役割や、細胞の分化やシグナル伝達にも関係しています。

ですから、活性酸素の除去に目を向けるよりも、不要な活性酸素の攻撃力を減らすことや、高齢になると減ってくる「抗酸化力」を高めることの方が、重要であると考えられています。

参考文献

- 1 [酸化ストレスとは？ 用語解説 活性酸素 酸化ストレス フリーラジカル 日本老
化制御研究所\(外部サイト\)\(新しいウインドウが開きます\)](#)
 - 2 [活性酸素と酸化ストレス 厚生労働省e-ヘルスネット \(外部サイト\)\(新しいウイ
ンドウが開きます\)](#)
- [遺伝から見た老化](#)
[長期縦断疫学研究](#)

3. ストレス学説がいうストレスとは

■南山堂医学大辞典では次のように説明している。

ストレスとは生体内の歪みの状態をいう。

すなわち体外から加えられた有害因子（ストレス作因）と、それによって生じた防御反応の両方を指している。

■ ストレス学説 stress theoryは、カナダのH.Selye によって説えられたものであるが、ストレス作因としては、物理的（寒冷、放射線、騒音）、化学的（薬物、ビタミン不足、O₂欠乏）、生物的（細菌感染など）なもの以外に、精神的（受験、手術、試合）なもの、いわゆる情動ストレス emotional stress も含まれている。

■ 生体にストレス作因が加わると、下垂体から副腎皮質刺激ホルモン adrenocorticotrophic hormone (ACTH) が分泌され、その作用によって副腎皮質ホルモン adrenocortical hormone が分泌され、これが全身に働いて一連の反応（全身適応症候群）が起こる。

■ その第1期は警告反応期である。
ストレスにさらされた際の受身の傷害あるいはショックの徴候と、これに対する積極的な防御の徴候がある。
すなわち、ショック相と反ショック相に分けられる。

■ 第2期は抵抗期である。
副腎皮質の重量を増し、ストレス作因に対する抵抗力は最も強く安定した状態になる。
しかし、他のストレス作因に対する抵抗力はかえって減少している。

■ 第3期は疲憊期である。
ストレス作因が強く長く続くと、ついには生体の能力が疲れ切って適応力を失う。

■ さて、ストレス学説を拡大解釈すれば、すべての心身症はストレス、すなわち、精神的なストレス作因が長く強く続くために適応しえなくなった際の病態と考えることも可能である。

4. ストレスと活性酸素

2つの知見の間にはミッシング-リンクがある

2つの知見の領域が広域化し、さらに高次の融合を実現することが期待される

■ ストレス側の所説には、多くの場合、活性酸素への言及を欠いているようだ。

『The Handbook of Stress Neuropsychological Effects on the Brain』 (Edited by Cheryl D.Conrad/WILEY-BLACKWELL/2011)

という大冊の文献がその例に当たる。

本レポートの第3部もその例になる。

■ 活性酸素側の所説には、多くの場合、ストレスへの言及を欠いているようだ。

本レポートの第1部と第2部がその例になる。

■ ストレス側の所説からスタートして、部分的には、活性酸素の知見に言及しているのは、次の文献である。

『ストレスに負けない脳 心と体を癒すしくみを探る』（ブルース・マキューアン&エリザベス・ノートン・ラズリー/星監修・桜内訳/2004・早川書房）

ここでは、きわめて部分的だが、コルチゾールの増加とフリーラジカルの増加の間接的な関係について言及を試みている。

■ 冒頭の2項目で提示した「酸化ストレス」の所説は、わかりやすく実用的だが、活性酸素と、ストレスによって分泌される副腎皮質刺激ホルモン、副腎皮質ホルモンの関係を捉えていないので、やはり活性酸素側の所説と言えるだろう。

■ この案内状の最後部には、3部構成のレポート資料を掲載しました。

【第1部】

ミトコンドリアと生命進化

[瀬名秀明・太田成男著「ミトコンドリアのちから」（2007 新潮社）から抜粋し引用させていただきました]

【第2部】

『「生命、エネルギー、進化----Why is Life the Way it is ?」ニック・レーン著＝齊藤隆央訳／2016・みすず書房＝を輪読研究して「進化とは何か」を考える』

【第3部】

ミトコンドリアをめぐる病気のしくみと謎

[安保徹著「安保徹のやさしい解体新書」（2014 実業之日本社）から抜粋し引用させていただきました]

■案内状の最後部のレポート資料を、粘り強く、繰り返しお読みいただき、『生命、エネルギー、進化』の広域学について、広く深く研鑽する機会になさってください。

また、それらをこれからの研究活動とアブダクション研究会での探究に大いに生かしていただくようお願いをいたします。

記

◇ 日 時： 2018年7月21日（土） 13:00~17:00（本会）
17:15~19:15（懇親会）

◇ 場 所： 3331 Arts Chiyoda 1階・101室

〒101-0021 東京都千代田区外神田6丁目11-14（旧・練成中学校内）

TEL 03-6803-2441（代表）

東京メトロ・銀座線 末広町下車④出口 徒歩10分 練成公園隣の旧・練成中学校内です。

*当日の連絡先（福永征夫・携帯電話）080-3515-9184



◇ テーマ： 輪読研究発表

『「生命の現象（ザ・ネイチャー・オブ・オーダー）----建築の美学と世界の本質」クリストファー・アレグザンダー著
 =中埜博監訳/2013・鹿島出版会=を研鑽して「生命的な環境デザインのあり方」を考える』

坂本 牧葉 氏
 (岐阜市立女子短期大学・生活デザイン学科)

■アレグザンダー建築理論の集大成。
 アレグザンダーの積年のテーマである「生き生きとしたパターン」からさらに展開し、「生命」「全体性」「センター」をキーワードに、環境の心地よさや美学、保存への実践を論じる。

■アレクザンダーの積年のテーマである「名づけえぬ質＝生き生きとしたパターン」からさらに展開し、「生命（Life）」や「全体性（Wholeness）とセンター（Center）」がキーワードとなり、環境の心地よさや美学、保存とその展開への実践が論じられる。アレクザンダーの世界観を集大成した全4巻シリーズの第1巻。

●本書の章立ては、次の通りです。

プロローグ----建築の美学と世界の本質
序 章

第1部

- 第1章 「生命」の現象
- 第2章 「生命」の強弱
- 第3章 「全体性」と「センター」の理論
- 第4章 「生命」は「全体性」からどうやって生まれてくるのか
- 第5章 15の幾何学的特性
- 第6章 自然における15の特性

第2部

- 第7章 個人的な秩序の本質
- 第8章 自分を映す鏡
- 第9章 デカルトを超えて----科学的観察の「生命」の強弱
- 第10章 人間生活に「生命構造」が及ぼすインパクト
- 第11章 空間を覚醒させること----建物の機能

結 論

補 遺 「全体性」の数学的定義と「生命構造」

■■ 会員の皆様には、知人や友人もお誘いいただいて、
積極的なコミットメントをお願いします■■

◇プログラム：

- | | |
|------------------------------|--------------------|
| (1) 輪読研究[PART-1] | <u>13:00~14:20</u> |
| <小休止> | <u>14:20~14:30</u> |
| (2) 輪読研究[PART-2] | <u>14:30~15:50</u> |
| <小休止> | <u>15:50~16:00</u> |
| (3) 総合的な質疑応答： | <u>16:00~16:30</u> |
| (4) 諸連絡： | <u>16:30~17:00</u> |
| (5) 懇親会：<皆様の積極的なご参加を期待しています> | <u>17:15~19:15</u> |

【第121回 アブダクション研究会の出欠連絡について】

- 7/16（月）までに、下欄の要領で、必ず、ご返信ください。
- なお、研究会会場では、飲み物のサービスがありませんので、皆様が各自で、ペット・ボトルや水筒をご持参ください。

第121回 アブダクション研究会（7/21）の出欠連絡

- 7/16（月）までに、**必ず、ご返信ください。**
- 研究会、懇親会とも、必ず、下記により、ご連絡ください。
新会場のため、研究会、懇親会とも、より綿密な準備が必要なことを、何卒、ご理解ください。

FA X： 042-356-3810
E-mail： chaino@cf6.so-net.ne.jp 岩下 幸功 行

出席 出席
●7/21(土)の研究会に、未定ですが調整します。●懇親会に、未定ですが調整します。
欠席 欠席

ご署名 _____

■次々回 2018年9月度の第122回アブダクション研究会は、

●2018年9月29日(土)に、3331 アーツ千代田2階会議室にて、開催いたしますので、皆様には今からご予約いただき、積極的にご参加ください。

解説発表者 : 福永 征夫 (アブダクション研究会世話人)

テーマ : 『「見えざる手をこえて---新しい経済学のために」カウシック・バスー著=栗林寛幸訳/2016・NTT出版=を研鑽して「持続可能性を確保する経済のあり方」を考える』

■著者カウシック・バスーはインドのカルカッタ出身で米国コーネル大学教授。開発経済学、社会的選択の理論、政治経済学、ゲーム理論を中心に、幅広い分野で卓越した学問的業績を挙げている。

2016年現在、世界銀行の上級副総裁およびチーフ・エコノミストで、それ以前にはインド政府のチーフ・エコノミック・アドバイザーを務めた。

■本書は、市場の「見えざる手」に委ねることでは解決されないさまざまな経済的・社会的・政治的問題に光を当てて、主流派経済学の分析手法を利用しながらも、その暗黙の仮定を問い直し、「中心の見解」に再検討を迫る。

■著者は(マルクスの言葉を引用しながら)、本書は世界の解釈を目指すものであって、変革を目指すものではないと述べているが、最終章では、より善き世界を目指すための長期的な目標として、グローバルな次元で貧困を削減し、著しい不公平を是正するために、いささか「ラディカル」なアイデアを披露している。

ミトコンドリアと生命進化

[瀬名秀明・太田成男著「ミトコンドリアのちから」(2007 新潮社)から抜粋し引用させていただきました]

酸素のない地球に誕生した生命

【1】

およそ46億年という遙かな昔、太陽系の惑星の一員として地球が生まれた。現在、この地球上には学名が与えられているものだけでも150万種の生物が棲み、今も進化と適応を続けている。発見されていない生物も含めれば、おそらく数千万種になるだろう。地球は生物で満ちており、私たち人間もその一員である。

【2】

誕生してすぐの地球が一体どのような状態だったのか、実はよくわかっていない。この頃形成された岩石は、長い年月を経て地球の内部に深く潜り込んでしまっており、取り出して調べることができないのだ。おそらく最初の5～6億年は隕石の衝突も多く、地表は熱すぎて水もすぐに干上がり、とても生命を育むような環境ではなかったと考えられる。

【3】

やがて地表は少しずつ冷えてゆき、海が形成されてゆく。しかしこの時期になってもまだ活発な火山活動は続いていた。海底火山口からは金属塩類を大量に含んだ高温高压の熱水が噴出していた。原始の大気は水蒸気や窒素、二酸化炭素が主成分で、このほかメタンやアンモニア、塩化水素、二酸化硫黄、硫化水素なども微量に含まれていただろう。

【4】

このときの酸素量はごくわずかなもので、それも大気中にはほとんど存在しなかった。酸素は他の物質と非常に反応・結合しやすい性質を持っているため、過剰量が周囲に満ちている場合はともかく、量が少ないときに気体の状態で大気中を漂っていることはまずあり得ない。おそらく当時は鉄などに吸収されて、土の中に分布していた。酸素が存在しないのでオゾン層も形成されず、紫外線や宇宙線がじかに地表に降り注いでいた。雷による放電もあったはずだ。

【5】

こういった強烈な環境の影響を受けて、海中では物質が反応し合い、炭素を基調とする有機物が合成された。やがて有機物同士が組み合わさって高分子が形成されてゆき、後にこれらが生体を構成する要素となった。

そしてRNAによる原始的な遺伝機構ができあがり、ついに40億年ほど前、比較的安定し始めた海の中で「生命」が誕生する。

【6】

近年は岩石中に含まれる微量の元素を定量することによって太古の地球環境を推測しようという「化学化石」の研究が盛んになり、また顕微鏡で数ミクロン単位の大きさの化石（「微化石」と呼ばれる）を探索する技術も進歩し、ごく初期の生命体の痕跡も見つかってきている。

【7】

初期の生物はおそらく海底の火口近くに生まれ、水に溶けている亜硝酸や硫黄化合物などを用いてエネルギーを獲得していた。あるいはこの火口に噴き上がってくる道筋のずっと奥底で、すでに生命は誕生していたかもしれない。まずここで心に留めておきたいのは、最初の生命が誕生したとき、地球上にはほとんど酸素が存在しなかったということだ。

光合成が酸素をつくった

【8】

27億年前、大規模な大陸の変動が起こり、広い範囲で浅瀬が形成された。浅瀬は日光が射し込むので、太陽エネルギーを利用するのに好都合だ。これによって光合成細菌シアノバクテリアの祖先にあたる藍藻類が大繁殖することになった。最新の研究では、これらの藍藻類よりも紅菌と呼ばれるバクテリアの方が先に光合成を始めていたという説も出ていて論争中だが、いずれにせよこの藍藻類の光合成が結果的に地球上の酸素量を激変させたことは間違いない。

【9】

私たちは理科の教科書で、植物の光合成とは二酸化炭素を吸って酸素を吐き出しながらデンプン（エネルギー源）をつくる反応であると学んでいる。原始的な光合成反応では酸素は吐き出されなかったのだが、やがて酸素を放出する新しいタイプの光合成反応が構築された。ここで地球の歴史上初めて酸素が大量に生み出される。

【10】

生命進化は再現できるわけではなく、私たちは現在残っている状況証拠に基づいて過去を推察するしかない。当時の地球に戻ってその光景を目の当たりにすることはできないが、当時を想起させる場所は今もわずかに残されている。オーストラリア西部のシャーク湾もその一つだ。ここでは潮が退くと黒く丸い岩石のようなものがいくつも海岸沿いに姿を現す。ストロマトライトの群生である。

【11】

岩のようにも見えるその構造物は、光合成を行い酸素を吐き出すシアノバクテリアという微生物が集まってできたものだ。

表面に触れるとスポンジのようでもあり、水中に目を向ければ小さな気泡がたくさんできているのがわかるだろう。

光合成によって作り出された気体酸素が泡となって放出されている。

ストロマトライトはこのように昼は光合成を行い、夜になれば粘液によって近くの埃（ほこり）や砂粒を絡め取って、ごく薄い層をつくる。

そしてまた翌日になれば光合成をする。

これを繰り返すことでストロマトライトは一年に約3mmというゆっくりとした速度で厚みを増し、成長してゆく。

【12】

27億年前、このようにして酸素が生み出されていった。

もっとも、最初からすぐに酸素が原始大気の組成を変化させたわけではない。

まずは海中に溶け込んでいた鉄イオンと結合し、酸化鉄となって沈殿して海底に積もり、縞（しま）状の鉄鉱床を形成した。

その反応が十分に進行し、鉄が消費され尽くしてから、ようやく海中や大気中に遊離した酸素が増えてくるようになる。

【13】

酸素は他の元素と比べて電子を吸収する力が強く、周囲のさまざまなものと結合しやすい性質を持つ。

この反応を化学の用語で「酸化」と呼んでいる。

金属が錆びてぼろぼろになるのは鉄が酸素と結合して酸化するからだ。

天ぷら油が酸化して味が落ちてしまうのも、脂質が酸素と結合して化学変化を起こすためである。

また酸素は燃焼反応を起こしやすく、容易に火を放つ。

さらに、通常酸素は他の物質と反応するとき電子を2個吸収するのだが、中途半端に1個だけ吸収したとき、酸素よりもさらに強力な酸化作用を持つ活性酸素へと変化する。

生物の体内に入った酸素の一部は活性酸素に変換され、近くにあるタンパク質や脂質、糖、核酸などとすぐさま反応し、それらをずたずたに切り裂く。

【14】

このような酸素の急激な増加は、当時の生物にとって、毒ガスがまき散らされたに等しかった。

多くの生物が環境の激変に対応できずに死滅したはずである。

だが全ての生物が消えていったわけではなかった。

それはこのときすでに、一部の生物は酸素の毒性に耐えうる機構を備えていたからだ。

生命が酸素を無毒化するシステムを確立したのはおよそ32億年前だと考えられており、酸素量が増え始めた時期よりも随分早い。

【15】

紫外線や放射線が水に当たると酸素が発生する。

水を電気分解したときに酸素が生じるのと似ているが、光合成によって酸素が合成され始める前から、このような原理でごく微量の酸素が水中に存在していたのだろう。

そのため酸素に対応する反応系が一部の生物には備わっていたと考えられるのだ。

これらの生物の中には酸素量の変化の過程を生き延びるものもいただろう。
一方、酸素の毒に耐えられない生物の中には、酸素の少ない環境へと避難したものもあっ
ただろう。

【16】

そしてこのとき、有害な酸素を使ってエネルギーを生産する能力を持った生物もどこかに
存在していた。

おそらく多くの生物が次々と死んでゆく中で、この生物は繁殖していったのである。

この生物こそ「ミトコンドリア」の遠い祖先であるこの生物が、別の生物の中に入り込んだ。

単に入り込んだだけではない。

協調関係を築き上げ、新しい生物になったのである。

この新しい生物が真核生物、すなわち私たちヒトの遠い祖先であり、そして中に入り込んだ
生物は、いまミトコンドリアとして酸素からエネルギーをつくり続けている。

共生と進化

【17】

今の私たちは、こういった遠い祖先たちが実際にどのような生物だったのか、はっきりと
知ることはできない。

だが、その後長い時間をかけて進化と適応を繰り返してきた現在の生物を調べることによ
って、祖先たちの特徴や、その進化の過程を想像することはできる。

【18】

現在地球上に棲んでいるあらゆる生物は、古細菌（アーケア）、バクテリア（真正細菌）、そ
して真核生物という三つのグループに分類される。

真核生物のカテゴリーには、私たち人間を含めた動物のほか、植物、酵母、原生生物（単
細胞の真核生物で、トリパノソーマや粘菌などいろいろな種類がある。

私たちはなんとなく動物と植物の間には大きな違いがあるように思ってしまうが、どちら
も同じ真核生物なのだから、進化的にはかなり近い関係にある。

【19】

一方、この真核生物と対応させる意味で「核」を持たない古細菌とバクテリアをまとめて
「原核生物」と呼ぶ場合もある。

原核生物は分裂によって増える単細胞生物で、大腸菌やブドウ球菌からスピロヘータ、リ
ケッチアなど、さまざまな種類がここに含まれる。

DNA は真核生物と違って染色体のような形を取らず、細胞質の中にそのまま存在する。

光合成するものと化学合成によってエネルギーを得ているものに分けられるが、

化学合成する部類には酸素を用いる好気性細菌と酸素を用いない嫌気性細菌があり、この
うち後者にはメタン発酵するもの、硫黄化合物や硝酸、アンモニアなどを使ってエネルギ
ーを生み出しているものなどがある。

【20】

古細菌は最近になって注目されてきた生物なので、あまり名前に馴染みがないかもしれな
い。

非常に厳しい環境下に棲息していることから、太古の地球に生存していた単細胞生物を思わせるのでこの名がついた（古細菌は細菌<バクテリア>ではないことに注意）。

この古細菌の代表例は、火山や温泉のような高温で硫酸を含む場所に棲む好熱好酸菌である。

この好熱好酸菌は、通常のバクテリアならタンパク質が壊れてしまうような条件下で生きてゆけるのだ。

このほか、死海のような高塩濃度の場所を好む好塩細菌や、下水処理場などで有機廃棄物をメタン発酵させるために用いられるメタン生成細菌などがある。

【21】

古細菌・バクテリア・真核生物。

これら三者がどのように進化してきたのか、その関係についてははっきりした見解がなかなか得られず、研究者を悩ませ続けている。

真核生物のタンパク質の構造を古細菌やバクテリアのそれと丹念に比較してみても、それぞれの進化の度合いや類縁関係を示す系統樹がどうしてもうまく描けないのである。

【22】

例えば、真核生物はいくつかの種類のアミノアシル tRNA 合成酵素というタンパク質を持っている。

このうちの一つの遺伝子を調べてみると、それは古細菌のものに似ていた。

ところが別のアミノアシル tRNA 合成酵素を調べると、今度はバクテリアの方に似ていたのである。

また、真核生物は活性酸素を無毒化するスーパーオキシドジスムターゼ（SOD）という酵素を三つ持っているが、そのうちの一つはバクテリアのそれに似ており、その他は古細菌のものに似ていた。

同じ働きを持つタンパク質でも由来がバラバラだったのである。

【23】

調べるタンパク質によって系統樹が変わってくるのでは、どれが実際の進化の関係を示しているのかわからなくなってしまう。

今私たちが観察する真核生物は、一部に古細菌やバクテリアの痕跡を残しながらも、さまざまなものがミックスし、複雑に組み合わさっているように見える。

【24】

このような複雑な関係をわかりやすく捉えるためには、太古の海で起こった「細胞内共生」に対する考え方を変える必要がある。

つまり真核生物は、古細菌とバクテリアの単なる共生体ではない。

両者が融合し、遺伝子レベルで混じり合って誕生した新しい生物だということだ。

【25】

16億年前、古細菌に α -プロテオバクテリアというバクテリアが細胞内共生し、真核生物が誕生したと考えられる。

だがこれまで挙げてきたことは、単に一方がもう一方の中へ入り込み、棲み着いたということではない。

真核生物は古細菌にバクテリアが寄生（パラサイト）した存在である、という単純な認識では対応しきれない。

リン・マーギュリスは細胞共生説を唱えたが、「共生」という言葉でも正確とはいえないだろう。

【26】

かつてのバクテリアの遺伝子はただ宿主にパラサイトしただけではなく、いわば“殻”を飛び出して自らの遺伝情報を預け、古細菌の遺伝子と融合した。

その過程の中でバクテリアは変化し、ミトコンドリアとなったのだ。

そこで起こったことは宿主の中にバクテリアが呑^(の)み込まれたというただそれだけの話ではない。

両者はダイナミックに生きることそのもののシステムを変えた。

全く新たな「協調」の関係が初めて生じた。

【27】

こう考えれば、ある遺伝子を調べたときに描ける真核生物・古細菌（アーケア）・バクテリアの進化の関係と、別の遺伝子を用いて調べたときに出てきた関係で相反する結果が出るのも当然である。

それぞれの遺伝子の起源が異なるからだ。

このことは、ミトコンドリアの中に現存する固有の DNA を調べることによって、より一層はっきりしてくる。

ミトコンドリア遺伝子の大移動

【28】

DNA の遺伝情報は、A、G、C、T という四つの物質によって暗号化されている。

この文字の順序を塩基配列と呼び、遺伝子はこの配列によって規定される。

生命の仕組みを調べるためにはまず DNA の全体像の把握が必要だということで、現在もさまざまな生物の全塩基配列を読み取る研究が世界的に進められている。

「ヒトゲノム計画」が既にヒトの DNA の全塩基配列を決定し、現在は遺伝子やタンパク質の機能を解析するステージへ進行している。

【29】

ここでいう「ヒトの DNA」とは、細胞の中の核に収められている DNA のことだ。

これとは別に、私たちの身体を構成する細胞にはミトコンドリア独自のミトコンドリア DNA がある。

ミトコンドリア DNA は核 DNA とは比べ物にならないほど短く、これだけの暗号では到底ミトコンドリアの全ての機能をカバーすることはできない。

このミトコンドリア DNA は、かつて細胞の中に潜り込んだミトコンドリアの祖先が持っていた DNA の痕跡で、残りの大部分は核 DNA に組み込まれた。

自分自身をつくるタンパク質の設計図を、核に移行してしまったのである。

核はこの設計図に基づき部品をつくり、ミトコンドリアをつくり上げる。

寄生者と宿主という関係を超えて、両者は互いに離れられない一つの生命体となった。

【30】

共生が始まることで、エネルギー代謝のシステムと遺伝情報のシステムは互いに絡み合い、また同時に整理されていっただろう。

現在、真核細胞に備わっている遺伝子のルーツを探ってみると、遺伝子の複製や転写、翻訳といった「情報」に関わる働きは古細菌由来のものが多く、エネルギー代謝や細胞の「維持・運用」に関係する働きはバクテリア由来のことが多い。

【31】

ここで「維持・運用」と述べたことに注目してほしい。
ミトコンドリアはエネルギーの生産だけに自分の仕事を特化してしまっただけではなく、細胞全体の維持と運用、すなわち生と死の全てに深く関わるようになっていたのだ。
生命とはそもそもエネルギー代謝のシステムである。

【32】

今後、細胞の模式図をどこかで見る機会があれば、長い進化の歴史によって育まれた情報とエネルギーの協調作用に思いを馳せてみてほしい。
私たちの身体をつくる情報は、核ゲノムという情報貯蔵庫に保管されている。
その核 DNA は古細菌だけでなくバクテリアから移行してきた遺伝情報との融合体である。
私たち人間はその核ゲノムに刻み込まれた情報を解読することで、自らの身体の成り立ちを知り、病気のリスクを知り、周囲の環境システムとの関わり方を知る。
だが同時にそれらの情報は絶えることなくエネルギー代謝を回転させ、私たちの「いのち」を駆動させている。
その最も重要な駆動装置がミトコンドリアなのである。

【33】

今や私たちは、細胞内の全ての場所にエネルギー代謝が満ちていることがわかるだろう。
核も、小胞体も、リボソームも、ペルオキシソームも、そして細胞の分裂と増殖に関わる全ての事象において、エネルギー代謝と無縁なものはない。
すなわちそれは、ミトコンドリアが決して細胞の中で単独に存在しているのではないという証拠なのだ。
核ゲノムがそれだけで存在しているわけではないのと同じように。

【34】

細胞が活着している限りミトコンドリアは他の小器官と協調作業を続け、そしてミトコンドリアを持つ細胞は他の細胞と協調し続ける。
これが「共生」の本質なのだ。
ミトコンドリアの共生は、エネルギー代謝に満ちた生命システムそのものを俯瞰（ふかん）して初めて理解できる。

酸素は多くのエネルギーを生産する

【35】

私たち人間は酸素がないと生きていけない。
数十秒なら息を止めていられるかもしれないが、何分も酸素を取り込まないと、私たちの細胞はエネルギーの供給が絶たれて死んでしまう。
特に脳の細胞は栄養分を貯（た）めこんでおくことができないため、赤血球に含まれているはずの酸素がやって来なくなるとたちまち活動できなくなる。

青酸カリによって私たちが死に至るのは、ミトコンドリアの電子伝達系が遮断されるからである。

全力疾走した後で息が荒くなるのは、急激に消費してしまった筋肉中のエネルギーを補給するために、身体が酸素を欲し、深呼吸を繰り返そうとするからである。

【36】

私たちの体内には、大きく分けて二種類のエネルギー生産経路がある。

酸素を使わなくて済む経路（解糖系）と、酸素を使う経路（クエン酸回路・電子伝達系）だ。

両者の大きな違いはそのエネルギー生産効率にある。

酸素を使う経路の方が、同じ量の栄養源から 15 倍以上も効率よくエネルギーを生み出すことができる。

【37】

エネルギー代謝という観点から、生物の進化をもう一度捉え直してみよう。

進化には不思議な特異事象（シンギュラリティ）がいくつも存在する。

細胞分割法の研究でノーベル医学生理学賞を受賞したクリスチャン・ド・デューヴは文筆家としても優れた才能を持ち、これまで細胞生物学に関する様々な一般向けの本を出版して、多くの読者を魅了してきた。

その彼が 90 歳近くになって、もう全て書きたいことは書き尽くしたと宣言した後で発表した本は、興味深いことに進化の特異事象に関するものだった。

この本はかつて 1955 年に刊行されて多くの若き分子生物学者に情熱を与えたエルヴィン・シュレーディンガーの著書『生命とは何か』への返答だとも評された。

【38】

進化のシンギュラリティとは何か。

生物の世界では、他にも可能性があっただろうと思えるにもかかわらず、一つに集約されてしまっている事象が少なくない。

例えば、遺伝情報を管理し、受け渡す DNA や RNA は、今地球上に住む生物の間でその構造が共有されている。

他の可能性もあったはずだが、太古の昔に私たちの共通の祖先から脈々と受け継がれてきたのである。

【39】

エネルギー代謝についてはどうだろうか。

ここでもやはりシンギュラリティという事象が見られる。

ATP（アデノシン三リン酸）という物質が、私たちヒトを含めほとんどの生物でエネルギー通貨として利用されているのはなぜだろうか。

ATP から一個のリン酸が外れるとき一定量のエネルギーが発生し、私たちはそのエネルギーを利用して生きている。

逆に食物を代謝して行くのは、この ATP をつくるためだ。

なぜ自然はエネルギー代謝のかなめにリン酸を選んだのだろうか。

【40】

ド・デューヴは説得力のある仮説を自著の中で展開した。

リンは決して地球環境の中で豊富に存在する物質ではない。

しかしこのようなリン酸を含む物質は、火山性排出物の中にある。
つまりこれは、初期の生命体が火山の近くで生まれ、火山性の物質をエネルギー源として利用していたことを意味する。
やがてそのような反応が洗練されて、ATP を使うようになったのかもしれない。

【41】

それだけではない。
栄養物を代謝する経路として、解糖系・クエン酸回路・電子伝達系という一連の代謝経路がある。
体内に取り込まれた食物は、これらの代謝経路に乗って最終的には酸素と反応し、ATP をつくり出す。
この途中で代謝物は補酵素 A (CoA) と結合し、アセチル CoA という物質になる。
このとき CoA は、硫黄原子を介在して代謝中間体と結合する。
硫黄を介した反応は、解糖系からクエン酸回路、電子伝達系に至るまで要所で登場する。
硫黄化合物も火山性の物質だ。
ここでもエネルギー代謝の重要な過程が、火山で生まれたことを想起させる。

【42】

ミトコンドリアの中で行われているエネルギー代謝は、酸素こそ扱うものの、その萌芽はずっと古かったのかもしれない。
だからこそ多くの生物に今も残り、使われている代謝経路なのかもしれない。
ド・デューヴは化学の知識を存分に駆使しながら、こうして生命の起源を突き詰めていったのである。

【43】

私たちは今こうして生きているのは、エネルギー代謝のおかげである。
その代謝のシステムは、進化の過程の中でつくられてきた。
様々な化学物質でできている私たちの身体は、今も化学物質として特性を持ち、だからこそ 40 億年の歴史を背負っているといえるのである。

パストゥール・ポイント

【44】

地球の歴史は地質学者によって四つの時代に区分されている。
まずは 46 億年前から 40 億年までの「冥王代」だ。
この 6 億年間は岩石が残っておらず、まるで冥界のように今の私たちにとっては手掛かりがなく、つかみどころがない。

【45】

次は、40 億年前から 25 億年前までの「太古代」である。
この時期に地球上で生命が誕生し、やがてストロマトライトの光合成によって酸素分子が海中や大気中に放出されるようになった。
すでに放射線などで発生する酸素分子から身を守るために解毒システムを備えていた一部の原核生物は、このような環境の激変にも耐えて生き延びていったことだろう。

【46】

続く時代は「原生代」と呼ばれ、多細胞生物の化石がたくさん発見されるようになる5億4400万年までを指す。

ストロマトライトの繁殖によって大気中の酸素量が急速に増えていったのが、23億年前から20億年前くらいだと言われている。

そして19億年前くらいになると海底の鉄鉱床の形成は止まり始める。

【47】

カンブリア紀と呼ばれる時代（5億7000万年～5億1000万年前）には、大気中の酸素量が現在の100分の1にまで増加した。

それまでにも徐々に増えてきた酸素量が、ここで一気に跳ね上がった。

酸素分圧（大気中に含まれる酸素の圧力）が現在の大気の1%を超えるとミトコンドリアの酸素呼吸機能が開始される。

この閾値をパストゥール・ポイントと呼ぶ。

パストゥール・ポイントを越えた私たちの祖先はエネルギー効率のために、酸素とともに生きる道を選んだ。

パストゥール・ポイントとは生物にとって「ポイント・オブ・ノーリターン」（引き返せない地点）でもあったのだろう。

【48】

冥王代、太古代、そして原生代までを併せて「先カンブリア時代」と呼ぶ。

そして5億4400万年前から現在までが「顕生代」である。

地球46億年の歴史のうち、多細胞生物が活発に暮らすようになった顕生代は、最後のわずか12%の長さに過ぎない。

それまで地球という巨大なシステムは、様々な進化の特異事象を経ながら、酸素とエネルギーのバランスをじっくりと作り上げてきたと考えることもできる。

真核生物の誕生、そして多細胞生物の進化は、酸素との闘いの中で育まれてきた。

酸素環境の歴史とは生物にとって、そのままエネルギー代謝の変遷の歴史なのだ。

危険な活性酸素から遺伝情報を保護する

【49】

そうして地球に多細胞生物が生まれた。

現在、地球上に棲む生物の大きさは多岐にわたっている。

顕微鏡でしか見えないバクテリアやアメーバのような生物から、体長25メートルを超えるクジラまで実に幅広いが、これらは基本的に体を構成している細胞の総数が違う。

バクテリアやアメーバはたった一つの細胞からできている「単細胞生物」であり、一方クジラは数多くの細胞が集まってできた「多細胞生物」である。

私たちヒトも60兆個という細胞から成る多細胞生物だ。

【50】

私たちが構成している細胞は、場所や用途によって随分形状が違う。

同じ細胞からできているはずなのに、合成するタンパク質の種類も見事に分化している。

毛根細胞は髪の毛の成分であるケラチンというタンパク質をつくり、筋細胞はアクチンとミオシンという収縮するタンパク質をつくっている。

同じ細胞からこのように様々なタンパク質がつくり出されるのはなぜか。
それは様々な設計図が DNA に遺伝子の情報として書き込まれているからだ。

【51】

単純に考えると、体が複雑になればそれだけ細胞を統率するための情報も増えることになる。

多細胞生物になれば、単細胞生物とは比較にならないほどの遺伝情報量が必要になってくるだろう。

多様なタンパク質をつくり出すためには、まずそれぞれの設計図が必要である。

その設計図を統率するための情報も必要だ。

何らかのアクシデントが起こって設計図に傷がついてしまった場合、それを修理する情報もなければならない。

臓器の場所を決定する情報や、細胞と細胞の連絡を調整する情報、適切な細胞を増やすための情報、不要となった細胞を処理するための情報、なども必要だ。

【52】

こうなると、大きな遺伝情報量をなるべく迅速に活用できるシステムと、取り出しや保管に便利な部屋が必要になってくる。

「核」という構造はこの問題解決にぴったりだった。

遺伝情報を 1 カ所にまとめておき、必要な情報だけをそこから写し取って核の外で活用するのである。

これが核を持つ生物、すなわち「真核生物」である。

【53】

また、細胞の中の「核」という構造は、同時にもう一つの大きな問題を解決することにもなった。

複雑な高等生物に必要なものは「情報」だけではない。

それを動かすための大量の「エネルギー」が不可欠だ。

酸素は大量なエネルギーを生産するが、活性酸素も生み出してしまう。

酸素の取り扱いを担うことになったミトコンドリアは、危険なエネルギープラントでもある。

ミトコンドリアの中で宿命的につくり出される活性酸素は、遺伝子やたんぱく質などを破壊してしまう。

タンパク質が壊れたとしても、その設計図である遺伝子が確保されていれば、再びつくり直すこともできる。

だが生命の設計図そのものである遺伝子が破壊されてしまっただけではどうしようもない。

場合によっては致命的だ。

【54】

共生したバクテリアがミトコンドリアへ変化すると前後して、バクテリア側の DNA といわゆる「宿主」側の遺伝情報を担う DNA は「核」という貯蔵庫に保管されるようになった。

核は遺伝情報を活性酸素から隔離し、防御する役割も果たしたのだ。

【55】

このような多細胞生物の生存戦略を、バクテリアなどの単細胞生物と比較してみると特徴がよくわかる。

バクテリアにも酸素をエネルギー源とする種類が数多く存在するが、これらには核とミトコンドリアが存在しない。

活性酸素の脅威に晒（さら）されているにもかかわらず、一つの細胞内で何の仕切りもつくりえずに情報とエネルギー生産経路が同居している。

【56】

この違いはどこから来るのか。

バクテリアは「多くの子孫を残すことで生き延びる」という生存戦略を採用したのである。仮に一個のバクテリアが遺伝子に損傷を受けて死んだとしても、数千、数万ものバクテリアが分裂で生まれてくるなら、全体として大きな問題にはならない。

多細胞生物である私たちとは随分、子孫の残し方が違う。

【57】

しかしバクテリアはこの戦略を採用したために、自ら枷（かせ）を填（は）めたとも言える。つまり短時間でしかも大量に自分の分身を生み出さなければならぬため、複雑な構造をとることができない。

実際、バクテリアが持っている遺伝子の数は私たちに比べて圧倒的に少ない。

活性酸素による損傷の問題を回避しながら、同時に遺伝子も増やすことは不可能だったのだ。

少ない遺伝子数ではとても多細胞生物への道は拓けない。

【58】

遺伝情報の巨大化。

そして酸素という危険な物質の積極的利用。

この相反する二つの方向性に折り合いをつけるために、情報保管庫である「核」とエネルギープラントである「ミトコンドリア」が切り離されたと考えることができる。

核の切り離しは遺伝情報の巨大化をさらに推進した。

これが多細胞生物化、すなわち複雑な生命体への進化の道を拓いたのである。

【59】

初期の多細胞生物は、カイメンのような群生体か、海底に横たわる平べったい単純な生物に過ぎなかつたらう。

だがやがてその体は大きさを増し、複雑化し、様々な機能を持つようになった。

【60】

近年、地球環境の歴史について興味深い仮説が提唱されている。

約8億年前から6億年前にかけて、数回にわたって地球全土が凍結したというのだ。

これは「スノーボール・アース」仮説と呼ばれている。

実はこの時代の後すぐに、大気中の酸素濃度が現在とほぼ同じになったらしいことがわかってきた。

しかもその後、原生代の終わり頃から顕生代はじめのカンブリア紀にかけて、多細胞生物の化石が急速に増えてくる。

特に「カンブリア大爆発」と呼ばれる急激な生物の進化では、現存する全ての動物の祖先が一気にできあがってくるのだ。

【61】

全地球が凍結するほどの寒冷化とその後の温暖化が酸素濃度の急速な上昇をもたらしたとも考えられるが、まだわからないことも多い。

今後さらなる検証が必要であろう。

ただこのカンブリア紀は、酸素が周囲に満ち溢れたという点で、それまでの環境と決定的に異なっていた。

ミトコンドリアの働きが本格的になり、生物は莫大なエネルギーを獲得することができるようになったはずだ。

酸素量の変化と生命の爆発的な進化は決して無縁ではない。

【62】

さらに、酸素の増加は生物の陸上進出を促したこともここでつけ加えておこう。

大気中の酸素の急増はオゾン層をつくり上げた。

オゾン層は地表に降り注いでくる紫外線を遮断する。

これによって生物は陸上進出を果たすことになった。

外気に晒（さら）されても紫外線による体への被害が少なくなったからである。

どのように大移動が起こったのか

【63】

先にも述べたように、私たちの核遺伝子にはミトコンドリアの祖先の遺伝子も混ざっている。

かつてミトコンドリアの祖先の遺伝子は、そのほとんどが核の方に移動したのだ。

では、このような遺伝子の大移動は、どの程度の速さで行われたのだろうか。

もし、じわじわと移動が進行したのであれば、その痕跡が現在の生物の遺伝子にもはっきりと残っているはずである。

つまり原始的な生物ではほぼ完璧なミトコンドリア DNA がミトコンドリアの中に残っていて、進化の段階が進んでから分岐してきた生物では短くなったミトコンドリア DNA しかなかった、ということになるはずだ。

ところが実際には、どんな生物を調べてみても、ミトコンドリアが使うタンパク質の遺伝子をどっさり持ったミトコンドリア DNA は見つからない。

このことから、二つの生物が融合したごく初期に大規模な遺伝子の移動が起こったと考えられる。

ただし詳細に調べてゆくうちに、少数ではあるが進化の段階でミトコンドリア遺伝子が移行する様子を確認できる例が見つかった。

【64】

ここで一つの疑問が生じる。

なぜミトコンドリア DNA はこんなにも続々と核へ移行していったのだろうか。

それは活性酸素が原因だったのかもしれない。

真核生物では巨大な遺伝情報を保管するために「核」という細胞内構造が発達したと記した。

この保管庫は結果的に活性酸素から遺伝情報を守ることになった。

活性酸素による切断や変異の危険性が最小限に抑えられたため、DNA は存分にその長さを増やすことができた。

【65】

ミトコンドリア DNA にとっても「核」という保管庫は魅力的な存在だったのではないだろうか。

ミトコンドリアでエネルギーを生産するためには、どうしてもミトコンドリア DNA に書き込まれた遺伝情報を使わなければならない。

ミトコンドリア DNA も、ヌクレオソーム構造に似た「ミトコンドリア核」を形成しているので、ミトコンドリア自身も、DNA を保護するための方策は講じていたことになる。

しかしそれ以上にミトコンドリアの内部は過酷であった。

ミトコンドリア DNA の変異が積み重なれば、ミトコンドリアそのものを機能させることもできなくなってしまふ。

ミトコンドリアがつくり出す活性酸素から逃れるためには、ミトコンドリアの DNA も核へ避難する方が得策だったのだ。

【66】

しかし、一部分の遺伝子はミトコンドリアから核へ移行することなく取り残された。

私たちのミトコンドリア DNA は、今この瞬間にも活性酸素による危険に晒されている。

この残された遺伝子の変異することによって様々な病気が引き起こされる。

そして核 DNA も決して安泰ではない。

核膜によって保護されているとは言っても、個体の一生の長い時間の間にはどうしても酸素による傷が蓄積してゆく。

この傷によってもたらされる私たち真核生物の宿命-----それが老化である。

ミトコンドリアを通して見える生

【67】

酸素を使う私たちは、活性酸素によって老いてゆく宿命にある。

それは地球上の生物の一員である私たちが、個体として生を全うしてゆく過程での、ごく自然な結果なのだ。

【68】

しかし私たち人間は、地球という自然環境の中で生きるとともに、人間社会という人工的な環境も作り出し、その中で生きてきた。

ヒトは社会的な動物だと言われる。

私たちの知能は社会を構成し、社会の中で生きるようにできている。

それが他の動物と大きく異なる点であり、そのことが私たちに「健康」という新しい概念をもたらすようになった。

【69】

なぜメタボリックシンドロームが生じるのだろうか。

それは地球の歴史上、生物が常に腹ペコの状態だったからだ。

過酷な自然環境の中ではいつでも食べ物にありつけるとは限らない。

だから生物のエネルギー代謝バランスはもともと腹ペコの状態が普通であることを前提に調整されてきたのだろう。

だから 20 世紀以降、いつでもどこでも腹一杯に食べられる飽食を経験するようになって、無理が生じた私たちの身体はエネルギー代謝のバランスを失い、やがて病気を引き起こすようになった。

【70】

なぜ私たちは老年病になるのだろうか。

もともと地球上の生物は、激しい生存競争の中に組み込まれ、天から与えられた寿命を全うすることなど極めて珍しかったはずだ。

それがやはり 20 世紀以降、公衆衛生の制度が発達し、食べ物の事情も改善されて、私たちは地球史上かつてない長寿社会へと突入することになった。

こうなって初めて私たちは、少しでも長く健康でいたい、健康のまま天寿を全うしたいと強く願うようになった。

老いは生命進化の宿命であるが、高齢社会はそこに病気を顕在化させる。

やはりここでも人間の社会が生み出した環境が、生命 40 億年の歴史でかつて存在し得なかった新たな課題をもたらしたのだと言える。

第 2 部

『「生命、エネルギー、進化----Why is Life the Way it is ?」
ニック・レーン著＝斉藤隆央訳／2016・みすず書房＝を
輪読研究して「進化とは何か」を考える』

複雑な細胞の起源

【1】

今から今から約 15～20 億年前に最初の複雑な真核細胞が現れて以降、戦争、テロ、殺人、流血が繰り返されてきた。

しかしそれ以前には、20 億年の長きに及ぶ平和と共生、細菌の愛（愛だけではないが）の時代があったが、この無数の原核生物は何を作り出したのだろうか？

形態の複雑さという点では、最近も古細菌も単細胞の真核生物すら到底及ばないのだ。

【2】

この点は力説に値する。

原核生物の二大ドメインである細菌と古細菌は、遺伝子も生化学的メカニズムもきわめて多彩だ。

代謝においては真核生物をしのぎ、細菌 1 個で、真核生物のドメイン全体よりも多彩な代謝を持つ。

しかしどういいうわけか、細菌も古細菌も、真核生物のような規模で複雑な構造を直接生み出したことは一度もない。

【3】

細胞の体積で見ると、原核生物は一般に真核生物のおよそ 1 万 5000 分の 1 である（いくつかの例外はある）。

ゲノムのサイズにはいくらか重複もあるが、知られている限り最大の細菌ゲノムの場合、DNA に約 12 メガ塩基対が含まれている [訳注 メガは 100 万] 。

それに対し、ヒトは約 3000 メガ塩基対で、真核生物のゲノムの中には 10 万メガ塩基対以上にのぼるものもある。

【4】

何より興味深いのは、細菌も古細菌も 40 億年の進化においてほとんど変化していないということだ。

この間、環境は激変した。

大気中と海中の酸素濃度の上昇で環境条件は変わったが、細菌は変わらぬままだった。

地球規模の凍結現象（スノーボール・アース）で生態系は崩壊の淵に追いやられたに違いないが、それでも細菌は変わらぬままだった。

カンブリア爆発では動物が一気に出現した----細菌はそれを新しい活動の場として利用した。

人間の目から見れば、細菌は主に病原体と見なされがちだが、病気を引き起こすのは多様な原核生物のほんの一部にすぎない。

しかし、こうした変化を経ても、細菌は断固として細菌であり続けた。

ノミほどの大きさや複雑さを持つものさえ、生み出すことはなかった。

細菌ほど保守的なものはない。

【5】

真核生物の物理的構造には、細菌とも古細菌とも根本的に異なる点がある。

この構造上の制約を乗り越えたことで、真核生物だけが多様な形態を持つ世界に踏み込むことができた。

かなり大まかに言えば、原核生物は代謝の可能性を探ることによって、とりわけ難しい化学的な問題に巧みな解決策を見出したのに対し、真核生物はこの化学的に巧みなやり方に背を向け、代わりに体のサイズと構造の複雑さを増すという未開拓の可能性を探ることにしたのだ。

【6】

構造上の制約が何であるかについては意見の一致を見ていない。

細胞壁の破滅的な喪失から、線状の染色体という目新しさまで、多くの説が唱えられてきた。

細胞壁の喪失は破滅をもたらさうる。

このしっかりした外枠がなければ、細胞はたやすく膨張して破裂してしまうからだ。

だが一方、この拘束衣のせいで、細胞は物理的に形を変えたり、這い回ったり、食作用によって他の細胞を飲み込んだりすることができない。

したがって、細胞壁をたまたま見事に喪失したおかげで、食作用の進化が可能になったとも考えられる----生物学者トム・カヴァリエ＝スミスは、この変革が真核生物の進化の鍵を握っていたと長年にわたり主張している。

【7】

確かに細胞壁の喪失は食作用に欠かせないが、多くの細菌は、細胞壁を失っても大抵破滅には至らない----いわゆるL型細菌は、細胞壁がなくてもなんら問題なくやっており、一方で活動的な食細胞へ進化する気配もない。

また、細胞壁を全く持たない古細菌もかなりいるが、こちらも同じく食細胞にはならない。厄介な細胞壁こそが制約で、そのせいで細菌も古細菌もそれ以上複雑になれなかったという主張もあるが、多くの細菌や古細菌が細胞壁を失っても複雑さを増していない一方、植物や菌類といった多くの真核生物は（原核生物の細胞壁とは異なるが）細胞壁を持つのに原核生物よりもはるかに複雑であることを考えれば、この主張はとても検証には耐えられない。

わかりやすい例が、シアノバクテリアと真核生物の藻類との比較だ。

どちらも似通った生活様式で光合成をおこない、ともに細胞壁を持っているが、一般に藻類のゲノムの方が数桁大きく、細胞の体積も構造の複雑さもはるかに上だ。

【8】

線状の染色体についても同様の問題がある。

原核生物の染色体は普通、環状で、DNA複製はその環の特定の一点（レプリコン）から始まる。

しかし、DNA複製は大抵、細胞分裂よりも時間がかかる一方、細胞はDNAのコピーが完了して初めて分裂を終えられる。

したがって、レプリコンひとつでは、細菌の染色体の最大サイズが制限されることになる。

染色体の大きな細胞は小さな細胞よりも得てして複製に時間がかかるからだ。

細胞が不要な遺伝子を失えば、速く分裂できるので、やがては染色体の小さな細菌が優勢になる。

特に、失った遺伝子がまた必要になっても、水平移動によって取り戻せる場合はなおさらだ。

【9】

これに対し、真核生物は一般に線状の染色体をいくつも持っていて、そのひとつ一つがレプリコンを複数持っている。

つまり、真核生物ではDNA複製が並列的に行われるが、細菌では直列的に行われるのだ。

しかしまたしても、この制約では、原核生物が線状の染色体を進化させられなかった理由はほとんど説明できない。

事実、一部の細菌や古細菌は線状の染色体を持ち、「並列処理」を行うことがわかっているが、それでも真核生物並みにゲノムのサイズが大きくなってはいない。

別の何かが阻止しているに違いないのだ。

なぜ細菌はいまだに細菌なのか

【10】

細菌は、1回の反応で放出される利用可能なエネルギーの量が、必要なエネルギーのインプットの2倍に満たなければ、興味深い制約に出くわす。

学校で化学反応式を釣り合わせないといけなかったことを思い出した人もいるだろう。

分子は、まるごと1個が別の1個と反応する必要がある----2分の1個の分子が4分の3個の分子と反応するなどあり得ないのだ。

細胞の場合、1個のATPの消費で得られるATPの数は、2個に満たない。

だが1.5個のATPといったものはない----1個か2個のどちらかなのだ。

【11】

すると、1個のATPの消費で1個のATPを得ることになる。

正味の利得はないので、 H_2 と CO_2 によって細胞が成育することは、通常の化学反応では不可能だ。

これは H_2 と CO_2 だけでなく、メタンと硫酸塩など、他の多くのレドックス対（電子供与体と電子受容体の組み合わせ）にも当てはまる。

【12】

化学反応にこうした基本的な制約があっても、細胞はこのようなレドックス対から何の問題もなく成長できる。

それは、膜を隔てたプロトン勾配に本質的にグラデーション（階調）があるからだ。

1化学浸透共役のすばらしさは、化学反応を超越する点にある。

これにより細胞は「小銭」を貯めることができる。

1個のATPを生み出すのに10個のプロトンが必要で、ある化学反応ではプロトンを4個汲み出せるだけのエネルギーしか放出できないとすると、この反応を3回繰り返せば12個のプロトンを汲み出せ、そのうち10個を使ってATPが1個生み出せる。

【13】

これはある種の呼吸に不可欠でありながら、われわれすべてにメリットをもたらす。

このおかげで細胞は、本来なら熱として無駄になっていたはずの少量のエネルギーを保存できるからだ。

その結果、大抵プロトン勾配はただの化学反応に勝るものとなる----微妙な差異の威力である。

【14】

化学浸透共役が持つこうしたエネルギー上のメリットから、40億年も存続している理由は十分に説明できるが、プロトン勾配には、細胞の機能に組み込まれることとなった別の側面もある。

深く根づいたメカニズムほど、互いに関連のない特質を生む土台となりやすい。

そのためプロトン勾配は、栄養の摂取や老廃物の排出を促すのに広く利用されたり、スクリュウとなる細菌の鞭毛（細胞をあちこちへ動かす回転式のプロペラ）を回すのに使われたり、褐色脂肪細胞で見られるようにわざと解消して熱を生み出したりする。

【15】

何より興味深いことに、プロトン勾配の消滅は、細菌の集団に突然のプログラム死をもたらす。

本質的に、細菌の細胞はウィルスに感染すると大抵死ぬ運命にある。ウィルスが自己複製する前に細胞が速やかに自殺できれば、その親類（似たような遺伝子を持つ近くの細胞）は生き延びられるかもしれない。すると細胞死を指揮する遺伝子が集団全体に広まるだろう。しかし、こうした細胞死の遺伝子は速やかに働く必要があり、細胞膜に孔をあけるよりも速いメカニズムはほとんどない。多くの細胞がまさにこれをおこなっている----ウィルスに感染すると、膜に小さな孔をあけるのだ。これによってプロトン駆動力は失われ、それが今度は潜在的な死のメカニズムを作動させる。プロトン勾配は、細胞の健康状態を検知する究極のセンサー、そして生死の決定者となっている。

【16】

全てを考え合わせると、化学浸透共役が普遍性を持つのは偶然ではなさそうだ。その起源は、生命の起源や、アルカリ熱水噴出孔（生命のゆりかごの最有力候補）における細胞の出現におそらく関係しており、ほぼ全ての細胞で存続しているのも大いに納得が行く。かつては奇妙なメカニズムだと思われていたが、今では一見したところ直感に反しているだけのようだ。われわれの分析の結果、化学浸透共役はまさに宇宙における生命の普遍的特性であるはずだということが示唆されている。つまり、地球以外の生命も、細菌や古細菌が地球上で直面しているのと全く同じ問題に直面するはずなのだ。

【17】

その問題は、原核生物が細胞膜を越えてプロトンを汲み出す事実根差している。これによって、実在する原核生物が制約を受けることは決してない----むしろ全く逆だ----が、あり得るものが制限される。あり得ないのは、まさにわれわれが目にしていないもの、すなわち大きなゲノムを持つ形態上複雑な大型原核生物である。

【18】

要は、1 遺伝子あたりの利用可能なエネルギーが問題なのだ。私は何年か手探りでこの概念を目指してきたが、ビル・マーティンとの活発な意見交換によって結論に至った。数週間にわたる議論で、アイデアや見解をやりとりしたのち、真核生物の進化の鍵は「1 遺伝子あたりのエネルギー」という単純な概念にあることに、われわれははたと気づいたのである。われわれの計算によれば、真核生物が持つエネルギーを1 遺伝子あたりに換算すれば、最大で原核生物の20万倍にもなる。この溝は、細菌や古細菌が複雑な真核生物に進化しなかった理由を直感的に説明してくれる。

1 遺伝子あたりのエネルギー

【19】

一般に、科学者は同種のもので比較をする。

エネルギーについて言えば、最も公平な比較は1グラムあたりでおこなうものだ。

例えば細菌1グラムと真核細胞1グラムで代謝率（酸素消費量で測定される）を比較できる。

細菌がふつう単細胞の真核生物よりも速く呼吸し、平均で3倍速いと知っても、誰も驚かないと思う。

1細胞あたりで代謝率を比べたらどうなるか？

細菌約50種と単細胞の真核生物20種をサンプルとしたところ、真核生物は細菌よりも細胞の体積が（平均で）1万5000倍大きかった〔訳注 以下の議論で真核生物とは単細胞のものを指している〕。

真核生物の呼吸の速度が細菌の3分の1であることを考えれば、平均的な真核生物が1秒あたり消費する酸素の量は、平均的な細菌のおよそ5000倍ということになる。

【20】

これは、真核生物の方がはるかに大きく、はるかに多くのDNAを持っているという事実を反映しているに過ぎない。

それでも、たった1個の真核細胞が5000倍ものエネルギーを持っているのだ。

何に使っているのだろうか？

この余分に多いエネルギーは、DNA自体にはあまり使われない。

単細胞生物の場合、貯えたエネルギー全体のわずか2パーセントほどがDNAの複製に回される。

それに対し、微生物の生体エネルギー論が専門のフランクリン・ハロルドによると、細胞は貯えた全エネルギーの何と80パーセントをタンパク質合成に使っているという。

それは、細胞が主にタンパク質でできているからで、細菌の場合は乾燥重量のおよそ半分をタンパク質が占める。

しかもタンパク質は、作るのに非常にコストがかかる----通常数百個のアミノ酸が「ペプチド」結合によって長い鎖状につながっているのだ。

ペプチド結合をひとつ形成するには少なくとも5個のATPが必要で、これはヌクレオチドを重合させてDNAにするのに必要な数の5倍にあたる。

その上、どのタンパク質も数千個は作られ、絶えず入れ替わって損傷を修復する。

【21】

すると、大雑把に言えば、細胞のエネルギーコストはタンパク質を作るコストにほぼ等しくなる。

どのタンパク質も1個の遺伝子によってコードされている。

全ての遺伝子がタンパク質に翻訳されるとすれば（遺伝子の発現に差はあるが、一般にはそうなる）、ゲノムに含まれる遺伝子の数が多いほど、タンパク質合成のコストは高くなる。

これは、リボソーム（細胞内にあるタンパク質製造工場）を数えるという単純な手段によって実証されている。

リボソームの数とタンパク質合成のコストとの間には直接的な相関があるのだから。

大腸菌のような平均的な細菌にあるリボソームは約1万3000個だが、たったひとつの肝細胞に少なくとも1300万個はあり、およそ1000倍から1万倍も多い。

【22】

平均すると、遺伝子の数は細菌では5000個ほど、真核生物では約2万個で、池に棲むおなじみのゾウリムシのような大型原生動物では最大4万個になる（われわれヒトの遺伝子数の2倍）。

平均的な真核生物は、平均的な原核生物に比べ、1遺伝子あたり1200倍のエネルギーを持っている〔訳注 前述の通り細胞あたりでは真核生物は細菌の5000倍だから〕。

ここで5000個の遺伝子からなる細菌のゲノムを2万個の遺伝子からなる真核生物サイズのゲノムにスケールアップして遺伝子の数を補正すれば、細菌の1遺伝子あたりのエネルギーは平均的な真核生物の5000分の1ほどに減少する。

つまり、真核生物は細菌より5000倍大きなゲノムを維持できるわけであり、これはまた、それぞれの遺伝子を発現するのに、例えばそれぞれのタンパク質をはるかに多く作ることによって、5000倍多くのATPを使うと言ってもいい。

あるいはその両方が組み合わさっていても良く、実際にはそうなっている。

真核生物はどうやって制約から抜け出したのか

【23】

このスケールの問題は、なぜ真核生物の複雑化を妨げないのだろうか？

違いはミトコンドリアにある。

真核生物の起源がおそらく、古細菌を宿主細胞として細菌を内部共生体とする、ゲノムのキメラにあった。

前に私は、系統学的な証拠はこのシナリオと一致するが、それだけでは証明には不十分だと言った。

しかし、細菌に対する厳しいエネルギー上の制約は、複雑な生命がキメラを起源とする必要性をほぼ明らかにしている。

原核生物同士の内部共生だけが、細菌と古細菌に対するエネルギー上の制約を打ち破ることができた。

そして原核生物同士の内部共生は、進化においてきわめて珍しい出来事なのである。

ミトコンドリア----複雑さへ導く鍵

【24】

ミトコンドリアが必ずひと握りの遺伝子を保持している理由はわかっていない。

ミトコンドリアのタンパク質をコードしている数百の遺伝子は、真核生物の進化の初期に核へ移動した。

現在、そうした遺伝子の産物であるタンパク質は、外部の細胞質ゾルで作られてから、ミトコンドリアに持ち込まれている。

だが、呼吸系タンパク質をコードしている少数の遺伝子群は、相変わらずミトコンドリアに残っている。

何故なのか？

『細胞の分子生物学』（中村桂子他訳、ニュートンプレス）にはこう書いてある。

「何故ミトコンドリアや葉緑体で作られるタンパク質は細胞質ゾルでなく、これらの小器官で作らなくてはいけないのか、納得のいく答えは見つかっていない」。

この文は 2008、2002、1992、1983 年版に見られる。
著者らがこの問題について実際にどれだけ考えたのだろうか、と誰もが思うはずである。

【25】

真核生物の起源という観点からは、二つのタイプの答えがあり得るように思う----意味はないという答えと、必然という答えだ。

「意味はない」と言っても、些末という意味で言っているわけではない----つまり、ミトコンドリアの遺伝子がある場に残ることについて、確たる生物物理学的な理由はないということだ。

移動していないのは、移動できないからではなく、歴史的な理由で単に移動しなかっただけなのである。

つまり、意味はないという答えは、遺伝子がミトコンドリアに残ったわけをこう説明する。核へ移動することは可能だったが、機会と選択圧のバランスから、一部の遺伝子はずっといた場所に残ったというわけだ。

考えられる理由としては、ミトコンドリアタンパク質のサイズと疎水性、あるいは遺伝子コードのわずかな変更などが挙げられる。

理論上、「意味はない」仮説によれば、必要に応じて配列を変更するわずかな遺伝子操作は求められるが、残っているミトコンドリア遺伝子を全て核へ移動させることは可能で、それでも細胞は申し分なく機能するだろう。

【26】

一部の研究者は、こうした移動で老化が防げるという可能性に基づき、ミトコンドリア遺伝子を核へ移す研究に積極的に取り組んでいる。

これはあれこれ困難が付きまとう問題であり、意味がない取り組みではないが、こうした研究者が遺伝子はミトコンドリアに残る必要はないと考えているという意味では意味がない。

彼らは核へ移すことに真にメリットがあると思っている。

【27】

彼らの推論に私は賛成できない。

「必然」仮説によれば、ミトコンドリアは遺伝子が必要だからそれを残した----遺伝子がなければ、ミトコンドリアは存在すらできない。

その原因は確たるものだ。

この遺伝子を核へ移すことは、理論上でさえできないのである。

何故できないのか？

私の考えでは、その答えは、生化学者のジョン・アレンによって見出されている。

今回の問題の場合、ミトコンドリアが（同様の理由で葉緑体も）遺伝子を保持しているのは化学浸透共役を制御する必要があるからだ、という主張を十分に裏づける根拠が彼にはある。

【28】

この主張によれば、残っているミトコンドリア遺伝子を核へ移すと、新たな棲み家に合わせてどれほどうまく遺伝子が作られていても、細胞はやがて死ぬ。

ミトコンドリア遺伝子はまさにその場所、自分が役目を果たしている生体エネルギー膜のそばになければならないのだ。

これを政治の世界の言葉で「ブロンズ・コントロール」というらしい。

戦争において、ゴールド・コントロールは長期的戦略を決定する中央政府であり、シルバー・コントロールは人員や使用兵器の配置計画を立てる軍司令部である。

しかし、現場で勝ち負けを決めるのはブロンズ・コントロール----実際に敵と戦い、戦術的決断を下し、軍隊を鼓舞し、偉大な兵士として歴史に名を残すような勇敢な人々----指揮なのだ。

ミトコンドリア遺伝子は、現場で決断を下すブロンズ・コントロールなのである。

=====

福永注：マット・リドレー (Matt Ridley) は、『進化は万能である』(THE EVOLUTION OF EVERYTHING: How New Ideas Emerge) =太田・鍛原・柴田・吉田訳 (2016・早川書房) で、次のようにニック・レーンの所説を簡潔に要約した記述をしている。

『2000年、探検家たちが大西洋中央海嶺で、それまで知られていた海洋底の地熱スポットのものとはまったく異なる熱水噴出孔を発見した。

非常に熱い酸性の液体を噴き出す「ブラック・スモーカー」噴出孔とは違って、この新しい噴出孔----ロストシティ熱水域----は、ぬるくて強いアルカリ性で、何万年も存続しているようだ。

ニック・レーンとウィリアム・マーティンという二人の科学者が、ここの噴出孔と化学浸透性細胞内部の共通点をリストアップし、生命によるエネルギー保存方法との不可思議な類似性を見つけた。

基本的に、細胞は帯電した粒子----大抵はナトリウムまたは水素イオン(プロトン)----を細胞膜の向こうに汲み出し、うまく電位差を生み出すことによって、エネルギーを蓄える。

これは生き物すべてに共通する固有の特徴だが、ロストシティにあるような噴出孔からアイデアを借用したようにも思われる。

40億年前の海は二酸化炭素で飽和していて、酸性の状態だった。

噴出孔からのアルカリ性の液体が酸性の海水と出会うところでは、噴出孔に形成される細孔の鉄とニッケルと硫黄でできた薄い壁の内外で、プロトンの急勾配があった。

その勾配は、現在の細胞内のものとよく似た規模の電位差である。

このような無機物でできた細孔の内側では、化学物質がエネルギー豊富な空間にはまり込み、そのエネルギーを利用してさらに複雑な分子ができ上がった可能性がある。

それらの高分子が----プロトン勾配によるエネルギーを使って偶然自己複製するようになって----次第に適者生存パターンの影響を受けるようになる』。

『遺伝子はタンパク質の構造をつくり出すためにエネルギーを使う。

一個の細菌がどれだけ大きく成長できるかは、各遺伝子が利用できるエネルギーの量に制限される。

何故なら、エネルギーは細胞膜の向こうにプロトンをくみ出すことによって膜のところで得られるが、細胞が大きくなればなるほど、その体積の割に表面積が小さくなるからだ。

裸眼で見えるくらいにまで大きく成長する細菌は、内部は巨大な空の液胞を抱えているものだけである。

ところが生命が誕生してから20億年ほどたった頃、複雑な内部構造を持つ巨大な細胞が現れはじめた。

それは真核生物と呼ばれるもので、私たちは（動物だけでなく植物、菌類、原虫も）その仲間である。

ニック・レーンは真核生物の（革命的）進化は融合によって可能になったと主張する。

細菌の一団が古細菌（別種の微生物）の細胞内部に住みつくようになったのだ。

現在、この細菌の子孫はミトコンドリアと呼ばれており、私たちが生きるのに必要なエネルギーをエネルギーを生み出している。

あなたが生きている限り刻々と、あなたの体内の何千兆というミトコンドリアが細胞膜の向こうに無数のプロトン汲み出し、タンパク質、DNA、その他の高分子をつくり出すために必要な電気エネルギーを獲得している。

ミトコンドリアにもまだ独自の遺伝子があるが、数は少なく、私たちの場合は 13 だ。

このゲノムの単純化がカギを握っていた。

そのおかげでミトコンドリアは、「私たちのゲノム」の仕事をサポートするための余剰エネルギーをはるかにたくさん生み出すことができるようになり、そのおかげで私たちは複雑な細胞、複雑な組織、そして複雑な体を持つことができている。

その結果、私たち真核生物では、遺伝子一個当たりが利用できるエネルギーが何万倍も多く、各遺伝子の生産性をはるかに大きくなっている。

そのため、私たちの細胞は大きくなっただけでなく、より複雑な構造にもなっている。

私たちはミトコンドリアにたくさんの内膜を取り入れ、そのあとその内膜の土台となるゲノムを単純化することによって、細菌細胞に課せられていた大きな制約を克服したのである』。

=====

【29】

プロトンには途方もない駆動力がある。

ミトコンドリアの内膜には、およそ 150~200 ミリボルトの電位差がある。

膜の厚みはわずか 5 ナノメートルなので、これは 3000 万ボルト毎メートルの電界強度に当たり、稲妻に匹敵する。

これほどの電荷を制御できなくなれば、大変なことになる。

その場合の不利益は、ATP 合成の喪失だけでは済まない。

それだけでも深刻なことだろうが。

【30】

電子がきちんと呼吸鎖を渡って酸素（あるいは他の電子受容体）へ移動できなければ、電気回路がショートしたような状態になり、電子が逃げ出して酸素や窒素と直接反応し、反応性の高い「フリーラジカル」が生じる。

ATP 存在量の減少と、生体エネルギー膜の脱分極と、フリーラジカルの放出が組み合わさると、「プログラム細胞死」の典型的な誘因になる。

プログラム細胞死は、普遍的な現象で、単細胞の細菌にさえ見られる。

基本的に、ミトコンドリア遺伝子は局所的な状況変化に反応し、変化が破局的になる前に膜電位を適度な範囲内に調節する。

これらの遺伝子が核へ移ってしまうと、仮説では、酸素圧や基質利用性の大幅な変化や、フリーラジカルのリークが起こり、すぐにミトコンドリアは膜電位を制御できなくなって、細胞は死ぬのだ。

【31】

われわれは、生き続けるため、そして横隔膜や胸や喉の筋肉を細かく制御するために、絶えず呼吸しなければならない。

ミトコンドリアのレベルで考えれば、ミトコンドリア遺伝子はこれとほぼ同じように呼吸を調整し、常に出力を需要に細かく合わせている。

ミトコンドリア遺伝子が普遍的に残っていることを説明するのに、これほど大きな理由は他にない。

【32】

これは、遺伝子がミトコンドリアに残っていることの「必然」的な理由であるだけではない。

生体エネルギー膜がどこにあろうと、そのそばに遺伝子が配置されることの必然的な理由でもある。

特筆すべきは、ミトコンドリアが、呼吸のできる全ての真核生物に、同じ小さな遺伝子群を必ず残しているという点だ。

呼吸鎖

【33】

ミトコンドリアの膜を越えてプロトンを汲み出しながら電子を食物から酸素へと運ぶ、巨大な呼吸鎖は、無数のサブユニットからなるモザイクだ。

最大の複合体1は45種類のタンパク質からなり、どのタンパク質も、長い鎖状につながった数百のアミノ酸でできている。

このような複合体は、電子を酸素へ送る「超複合体」というもっと大きな集合に分類されることも多い。

何千もの超複合体が、一つひとつモザイクのピースとなって、ミトコンドリアという壮麗な大聖堂を飾り立てている。

こうしたモザイクの質はきわめて重要なものとなる。

【34】

呼吸系タンパク質の個々のピースが占める位置にわずかでもずれが生じると、----アミノ酸が1個だけ、モザイク全体の中で石1個だけ場所をずらしても、----筋肉や脳が破壊的に変性し、程なく死ぬおそれがある。

ミトコンドリア病だ。

こうした遺伝子疾患は、重さも発症年齢もまるで予測できず、どのピースがどれだけの頻度で冒されるかに左右されるが、全ては、ミトコンドリアがわれわれの生存の本質にとって中心的な地位を占めていることを反映している。

【35】

したがって、ミトコンドリアはモザイクで、その質は生死の観点から重要と言えるが、それだけではない。

呼吸器系タンパク質は「二つの本性」----ミトコンドリア由来と核由来----を持つ点でユニークであり、これらは理想的な組み合わせとなる必要がある。

呼吸鎖----電子を食物から酸素へ運ぶタンパク質の集合体----の独特な配置を図 31 に示す。

ミトコンドリア内膜にあるコアタンパク質の大半（図で濃く塗られた部分）は、核の遺伝子によってコードされている。

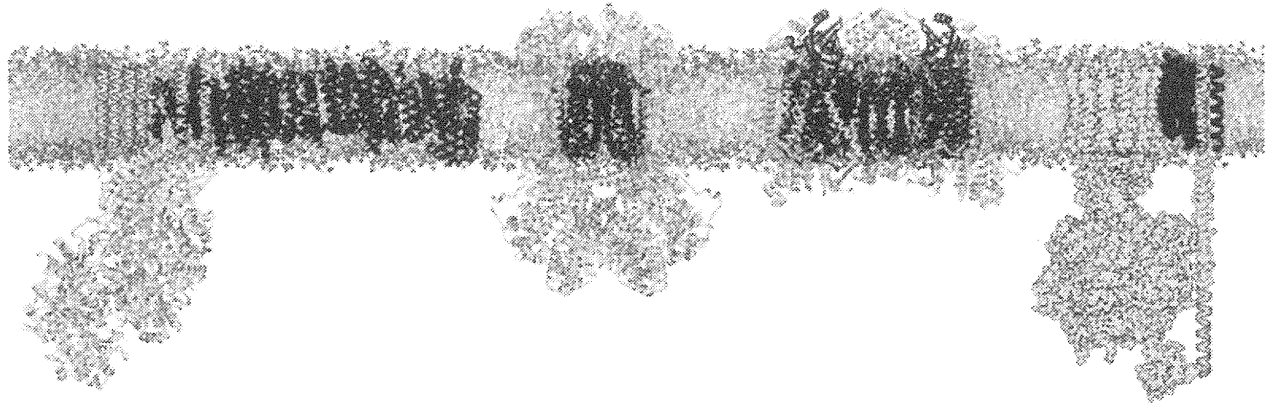


図 31 呼吸鎖のモザイク。ミトコンドリア内膜に埋め込まれた複合体 I（左），複合体 III（中央左），複合体 IV（中央右），ATP 合成酵素（右）のタンパク質構造。色の濃いサブユニットは、おおかた膜に埋まっており、ミトコンドリアに存在する遺伝子によってコードされている。一方、色の薄いサブユニットは、おおかた膜の外か縁にあり、核内の遺伝子によってコードされている。このふたつのゲノムはまったく違うやり方で変化を遂げる。ミトコンドリアの遺伝子は母から娘へ無性生殖的に伝わるが、核の遺伝子は各世代で有性生殖によって組み換えられる。また、ミトコンドリアの遺伝子（動物の場合）は、核の遺伝子の最大 50 倍の速度で変異を蓄積する。このように異なる傾向があっても、自然選択は一般に機能しないミトコンドリアを排除でき、数十億年ものあいだほぼ完璧な機能を維持している。

【36】

この奇妙な状況については、ミトコンドリアのゲノムが小さすぎて、ミトコンドリアに見つかるタンパク質の大半を到底コードできないことが初めて明らかになった 1970 年代の初めから、知られていた。

それゆえ、ミトコンドリアがなお宿主細胞から独立しているという古い考えはナンセンスなのだ。

実際には、その機能は二つの異なるゲノムによって決まっているのだ。

ミトコンドリアは、この両方のゲノムにコードされたタンパク質を全て与えられなければ、増殖することも機能することもできない。

【37】

これがいかに奇妙なことなのかを強調させてもらおう。

細胞呼吸----これがなければわれわれは数分以内に死んでしまう----は、二つの全く異なるゲノムによってコードされたタンパク質からなるモザイク状の呼吸鎖によってなされている。

【38】

酸素まで到達するには、電子は呼吸鎖の中で「レドックス中心」から次のレドックス中心へと跳躍していかないといけない。

レドックス中心は一般に一度に一つの電子を与えたり受け取ったりする。
それは飛び石なのだ。

【39】

そうしたレドックス中心は、呼吸鎖の奥深くに埋め込まれ、その厳密な位置を決めるのはタンパク質の構造であり、それゆえタンパク質をコードする遺伝子の配列であり、したがってミトコンドリアのゲノムと核のゲノムの両方なのである。

【40】

電子はトンネル効果というプロセスによって跳躍していく。
いくつかの要因----酸素の牽引力（もっと具体的に言えば、次のレドックス中心の還元電位）、隣り合うレドックス中心間の距離、占有状態（次のレドックス中心がすでに電子で占められているかどうか）----によって決まる確率に従って、各レドックス中心に現れては消えるのだ。
レドックス中心間の厳密な距離はとりわけ重要である。

【41】

トンネル効果は、およそ 14\AA （1 オングストロームが原子の直径程度であることを思い出してほしい）以内というきわめて短い距離でしか起こらない。
それより間隔の開いたレドックス中心は、無限に離れているようなものだ。
その間を電子が跳躍する可能性はゼロに近いのだから。
この厳密な範囲の中で、跳躍の起こる率はレドックス中心間の距離に左右される。
そしてまたそれは、二つのゲノムが起こす相互作用に左右されるのである。

【42】

レドックス中心間の距離が 1\AA 増すごとに、電子の移動する速度はおよそ 10 分の 1 になる。
電子の移動する率は、レドックス中心間の距離が 1\AA 増すたびに、10 分の 1 になるのだ。
その減少率は、タンパク質を構成する負電荷のアミノ酸と正電荷のアミノ酸との「水素結合」など、隣り合った原子間の電氣的相互作用のスケールにおおよそ等しい。
一度の変異でタンパク質を構成する 1 個のアミノ酸の素姓が変われば、水素結合が壊れたり新たにできたりするかもしれない。
すると網の目のように張りめぐらされた水素結合が全て、レドックス中心をしかるべき位置に繋ぎとめているものも含め、わずかにずれる可能性がある。
それで 1\AA ほど動いても不思議はない。
そんなわずかなずれの影響が、トンネル効果によって増幅される。
 1\AA 動くと、電子の移動速度は一桁落ちるか、一桁増すか、をし得る。
ミトコンドリアの変異がひどく破滅的となるおそれがある一因は、これである。

【43】

この危なっかしい配置は、ミトコンドリアのゲノムと核のゲノムがずっと分岐し続けているという事実によってさらに危うさを増している。
有性生殖は、大きなゲノムで個々の遺伝子の働きを維持するのに必要であるのに対し、二つの性は、ミトコンドリアの質を維持するのに役立っている。
予期せぬ影響は、この二つのゲノムが全く違うやり方で進化を遂げるということだった。

【44】

核の遺伝子は1世代ごとに有性生殖によって組み換えられるが、ミトコンドリアの遺伝子は卵細胞の中で母から娘へ受け渡され、あるとしても稀にしか組み換えられない。しかも、ミトコンドリアの遺伝子は核の遺伝子より 10~50 倍も速く進化を遂げる----少なくとも動物において、世代を経ての配列の変化率という点で、すると、ミトコンドリアの遺伝子にコードされたタンパク質は、核の遺伝子にコードされたタンパク質に比べ、すばやく、異なる道筋で変化していることになるが、それでもこの二つのタンパク質は、電子が呼吸鎖を効率的に移動できる距離（Å）を隔てて相互作用する必要がある。あらゆる生物にとってここまで重要なプロセス----呼吸、すなわち生命力の源----について、これほど不合理な配置は考えにくい。

【45】

では、どのようにしてそうなったのか？
進化の近視眼的な働きについて、これ以上の好例はほとんど見当たらない。このとんでもない配置は、必然的なものだったに違いない。出発点を思い出そう----他の細菌の中で生きる細菌だ。そうした内部共生がなければ、複雑な生命は存在し得なかったと考えられる。自律的な細胞にしか、余分な遺伝子をなくし、最終的に呼吸を局所的に制御するのに必要な遺伝子だけを残すことはできない。それは十分理にかなったことのように思えるが、遺伝子の喪失に対する唯一の制約が、自然選択なのである----そしてこの選択は宿主細胞とミトコンドリアの両方に対して働く。

【46】

何が遺伝子の喪失をもたらすのか？
一つには、単に複製の速度だ。
一番小さなゲノムを持つ細菌が一番速く複製を行なうので、やがて優位を占めやすい。しかし複製の速度では、核への遺伝子の移動を説明できず、ミトコンドリアからの遺伝子の喪失を説明できるだけだ。
ミトコンドリアの遺伝子がなぜ核にやってきたのかだが、一部のミトコンドリアが死に、そのDNAを宿主細胞の中にばらまいて、それが核に拾われたのである。
これはなかなか止めようがない。
核内でこのDNAの一部は、タンパク質をミトコンドリアへ送るように導く標的指向性の配列----いわばアドレスコード----を手に入れる。
これは異常な出来事のように思えるかもしれないが、実はミトコンドリアへ導かれるものとして知られる 1500 のタンパク質のほぼ全てに当てはまる。
率直に言って、比較的簡単に起きるのだ。
そのためには、同じ遺伝子が、生き延びているミトコンドリアと核に同時に存在するような、過渡的な状況がなければならない。
最終的には二つのうち片方が失われる。

【47】

われわれのミトコンドリアに残っている、タンパク質をコードする 13 の遺伝子（ミトコンドリアの当初のゲノムの1パーセント未満）を除いて、全ての場合で核の遺伝子が残ってミトコンドリアの遺伝子は失われている。
これは偶然とは思えない。

【48】

なぜ核の遺伝子の方が選ばれるのだろうか？

もっともらしい理由はいろいろあるが、理論的研究ではどのみちまだ証明されていない。考えられる理由の一つは、雄の適応度だ。

ミトコンドリアは母から娘へと母系で伝わるので、雄の適応度を高めるミトコンドリアの変種を選ぶことはできない。

雄のミトコンドリアの何かの遺伝子がたまたま雄の適応度を高めても、次の世代に伝わらないからだ。

従って、こうしたミトコンドリア遺伝子を核へ移動させると、雄でも雌でも伝わるようになり、雌だけでなく雄の適応度も向上する。

核の遺伝子はまた、有性生殖で組み換えを起こすため、適応度がさらに向上する可能性もある。

その上、ミトコンドリア遺伝子が物理的に場所を取るという事実もある。

そこを呼吸などのプロセスの機構で満たした方がいいだろう。

最後に、反応性の高いフリーラジカルが呼吸によってリークし、それがそばにあるミトコンドリア DNA を変異させるおそれもある。

全てを考え合わせると、ミトコンドリアから核へ遺伝子に移るのには実にもっともな理由があり、この観点から見れば、そもそも何らかの遺伝子がそこに残ることの方が驚きなのである。

【49】

なぜ残っているのだろうか？

こうした力のバランスは、遺伝子が局所的に呼吸を制御するために必要なことなのだ。

ミトコンドリアの薄い内膜をはさんだ電位差が 150~200 ミリボルトで、この電界強度は 3000 万ボルト毎メートルに当たり、稲妻に匹敵する。

この莫大な膜電位を、電子の流れ、酸素の利用可能性、ADP と ATP の比、呼吸系タンパク質の数などに応じて制御するのに、遺伝子が必要となる。

【50】

このように呼吸を制御するのに必要な遺伝子が核へ移動し、その遺伝子産物のタンパク質を、破局を防ぐのに間に合うようにミトコンドリアへ戻せなくなると、自然界の「実験」はそこで終わる。

その特定の遺伝子を核へ移動させなかった動物（や植物）は生き延びるが、移動させた者は、不運にも誤って配置された遺伝子とともに死んでしまうのだ。

【51】

自然選択は盲目的で無慈悲だ。

遺伝子は絶えずミトコンドリアから核へ移動している。

新たな配置がうまくいけば、その遺伝子は新たな棲み家にとどまるが、うまくいかないと、何らかのペナルティが課せられ、おそらくは死ぬ。

最終的に、ほとんど全てのミトコンドリア遺伝子が、完全に失われるか、核へ移動するかして、一握りの肝要な遺伝子がミトコンドリアに残った。

これが、モザイク状の呼吸鎖の基礎となっている――盲目的な自然選択だ。

それはうまく働いている。

知的な技師がそのように設計したのだとは私は思わない。

細菌同士の内部共生の必要性を考えれば、これは、自然選択が複雑な細胞をこしらえることのできる唯一の方法だったとあえて言おう。
このとんでもない配置は、必然だったのである。

【52】

以下では、モザイク状のミトコンドリアがもたらす結果について検討する。
モザイク状のミトコンドリアが選択されたことで、複雑な細胞の形質がどの程度予測できるだろうか？
真核生物----われわれ皆----に共通するとりわけ不可解な形質がいくつか説明できるのは確かだ、と私は主張したい。
選択の結果として予測されるものとしては、われわれの健康や適応度、生殖能力、寿命、さらには種としての歴史などに及ぼした影響が挙げられる。

種の起源

【53】

自然選択は、どこでどのように働くのか？
働くことはわかっている。
多くの遺伝子配列の決定的証拠が、ミトコンドリア遺伝子と核遺伝子の共適応を促す自然選択の歴史を明らかにしている。
ミトコンドリア遺伝子と核遺伝子で、時間的な----例えば、チンパンジーとヒトやゴリラが分かれた数百万年にわたる----変化率を比べることができる。
するとすぐに、**直接相互作用する遺伝子----呼吸鎖のタンパク質をコードする遺伝子など----は同じぐらいの速さで変化する**のに対し、核内にある他の遺伝子は概してはるかにゆっくりと変化（進化）することがわかる。

【54】

明らかに、**ミトコンドリア遺伝子の変化は、相互作用する核遺伝子の代償的な変化を誘導し、逆もまた言える**のだ。
そのため、何らかの選択が起きたことはわかっている。
問題は、どんなプロセスがそうした共適応を生み出したのかである。

【55】

その答えは、呼吸鎖そのものの生物物理学的メカニズムにある。
核のゲノムとミトコンドリアのゲノムがうまくマッチしないとどうなるか考えてみよう。
電子は通常通り呼吸鎖へ入るが、ミスマッチなゲノムでコードされたタンパク質同士はうまく共存しない。
一部のアミノ酸同士の電氣的相互作用（水素結合）が攪乱され、一つか二つのレドックス中心が通常より1 Å離れることもある。
その結果、電子は通常の何分の1かの速度で呼吸鎖を流れて酸素へ向かう。
すると電子は最初のいくつかのレドックス中心にたまり始め、先へ進めなくなる。
川下のレドックス中心はすでに電子で占められているからだ。
呼吸鎖は高度に還元される。
つまり、レドックス中心が電子で満たされるわけである（図 32）。

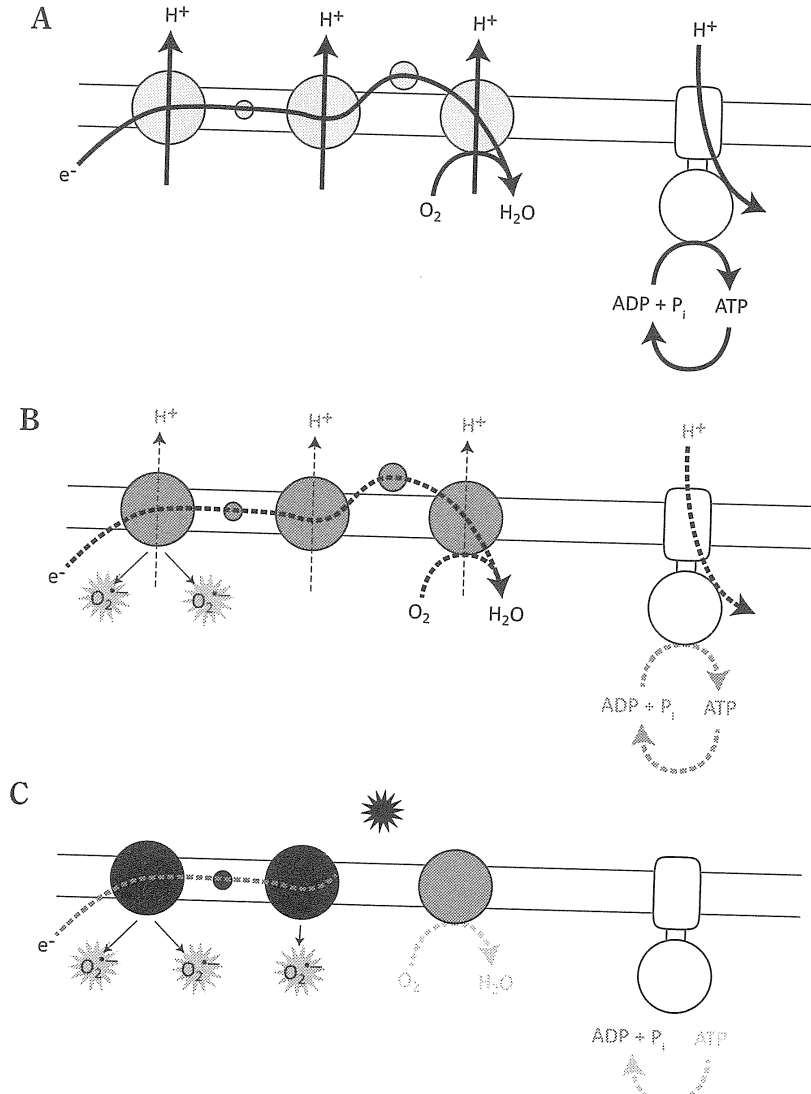


図32 細胞死におけるミトコンドリア。Aは、呼吸鎖を酸素へと流れる通常の電子の流れを示す(波打つ矢印)。電子の流れは膜を越えてプロトンを押し出す原動力となり、ATP合成酵素(右)を通るプロトンの流れはATP合成を促す。膜に埋め込まれた3つの呼吸系タンパク質の淡い灰色は、それらの複合体が高度に還元されていないことを示している。電子が複合体に蓄積されず、すぐに酸素へ渡されているからだ。Bは、ミトコンドリアゲノムと核ゲノムのミスマッチの結果、電子の流れが遅くなることによる協調的な影響を示す。電子の流れが遅くなると、酸素の消費が減り、プロトンの汲み出しが抑えられ、膜電位が低下して(汲み出されるプロトンの数が減るから)、ATP合成がおこなわれなくなる。呼吸鎖への電子の蓄積は、タンパク質複合体の色の濃さに表れている。複合体Iが高度に還元された状態になると、酸素との反応性が増して、スーパーオキシド(O_2^-)などのフリーラジカルができる。C:この状態が数分以内に解決されないと、フリーラジカルがカルジオリピンなどの膜脂質と反応して、シトクロムc(AとBでは膜にゆるく結合しているが、Cでは放出されている小さなタンパク質)の放出をもたらす。シトクロムcを失うと、酸素への電子の流れが完全になくなり、呼吸鎖複合体はいっそう還元されて(図では黒く塗りつぶされている)、フリーラジカルのリークが増すとともに膜電位とATP合成が失われる。こうした要素があいまって細胞死の経路の引き金を引き、アポトーシスが起こる。

【56】

最初のいくつかのレドックス中心は鉄硫黄クラスターだ。

この鉄が Fe^{3+} から Fe^{2+} の(すなわち還元された)形態に変わると、それが酸素と直接反応してスーパーオキシド・ラジカル O_2^- ができる。

この記号に含まれる点は単一の不対電子のことで、フリーラジカルを示すサインだ。そしてこれが大きな混乱を引き起こす。

【57】

スーパーオキシド・ラジカルの蓄積をすばやく排除するメカニズムはいろいろあるが、特筆すべきはスーパーオキシド・ジスムターゼという酵素だ。

しかし、そうした酵素の量は慎重に調整される。

多すぎると、火災報知器にも似た働きをする重大な局所的シグナルを不活性化するおそれがあるのだ。

フリーラジカルは狼煙 (のろし) の役目を果たす。

狼煙をなくしてしまうと、問題は解決されなくなる。

【58】

この場合、問題は、二つのゲノムが一緒にうまく機能しないということだ。

電子の流れがとどこおると、スーパーオキシド・ラジカルが生じる---狼煙である。

何らかの閾値を超えると、フリーラジカルはそばにある膜脂質、特にカルジオリピンを酸化して、通常はゆるくカルジオリピンにつながっている呼吸系タンパク質シトクロム c を放出させる。

すると電子の流れが完全に止まる。

シトクロム c に飛び乗らないと酸素に到達できないのだから。

シトクロム c がなくなれば、電子はもう呼吸鎖の末端へ到達できないのである。

【59】

電子の流れがないと、それ以上のプロトンの汲み出しができないため、膜電位はすぐに失われる。

したがって、呼吸における電子の流れに、3つの変更が生じるわけだ。

第一に、電子の移動速度が落ちるため、ATP 合成の率も低下する。

第二に、高度に還元された鉄硫黄クラスターが酸素と反応して一気にフリーラジカルを生み出し、膜につながっているシトクロム c を解き放つ。

そして第三に、こうした変化を打ち消すために何もしなければ、膜電位が失われるのだ。

【60】

以上に説明した一連の興味深いプロセスは、1990年代の半ばに発見され、当時誰もが仰天した。

これが、プログラム細胞死すなわちアポトーシスの引き金なのである。

細胞は、アポトーシスを起こすとき、周到な振り付けに従って自らを殺す。

アポトーシスでは、単にばらばらに壊れるのではなく、酵素カスパーゼという「タンパク質の殺し屋」の一群が内部で解き放たれる。

これらのカスパーゼは、細胞の巨大分子----DNA、RNA、炭水化物、タンパク質----を細かく切り刻む。

そうしてできたかけらは、膜の小包----泡状突起----にくるまれて周囲の細胞の餌となる。

そして数時間以内に、元の細胞の存在を示す痕跡は一切なくなり、きれいに歴史からかき消される。

【61】

アポトーシスは、多細胞生物のプロセスで完全に理にかなっている。

それは、胚発生で組織を形作り、損傷した細胞を取り除いたり置き換えたりする際に必要となる。

全く意外だったのは、ミトコンドリア、特に呼吸系タンパク質シトクロム c が中心的に関与していることだった。

一体なぜ、ミトコンドリアからシトクロムが失われると、細胞死のシグナルとなるのだろうか？

このメカニズムの発見以来、謎は深まるばかりだった。

【62】

同じ組み合わせの現象----ATP 濃度の低下、フリーラジカルのリーク、シトクロム c の喪失、膜電位の消失----は、真核生物全体で保存されていることがわかっている。

植物細胞と酵母も、全く同じシグナルを受けて自らを殺す。

誰もそんなことは予想していなかった。

だがそうした現象は、第一原理から、二つのゲノムという選択から必然的にもたらされる結果として現れる。

予想通り、複雑な生命の普遍的な特性なのである。

【63】

電子がミスマッチな呼吸鎖を進んでいく状況をまた考えよう。

ミトコンドリアの遺伝子と核の遺伝子がきちんと一緒に働かないと、生物物理学的に自然にアポトーシスがもたらされる。

これは、歯止めをかけられないプロセスに対し、自然選択が磨きをかける見事な例と言える。

自然な傾向が選択によって磨き上げられ、ついには高度な遺伝的メカニズムになって、そのメカニズムの中心に起源の手がかりが残るのだ。

【64】

二つのゲノムは、大型の複雑な細胞がそもそも存在するために必要となる。

それらは一緒にうまく働かなければならず、さもないと呼吸は行われない。

もしもきちんと一緒に働かないと、細胞はアポトーシスによって排除される。

するとこれは、ミスマッチなゲノムを持つ細胞に対して働く自然選択の一種と見ることができる。

ロシア生まれの遺伝学者テオドシウス・ドブジャンスキーが述べた有名な言葉の通り、進化を考慮しなければ生物学は一切理解できないのである。

【65】

こうしてわれわれは、ミスマッチなゲノムを持つ細胞を排除するメカニズムを持っている。

逆に、一緒にうまく働くゲノムを持つ細胞は、自然選択によって排除されない。

進化を経た結果は、まさに今目にしている通りだ。

一方のゲノムの配列変化がもう一方の配列変化によって埋め合わされるような、ミトコンドリアゲノムと核ゲノムの共適応である。

【66】

二つの性の存在は、雌性生殖細胞間のばらつきを増す----卵細胞に含まれるミトコンドリアがほぼクローンの集団となると、それぞれの卵子で異なるミトコンドリアのクローンが増幅されるのだ。

そうしたクローンの中には、受精卵の新たな核に対してたまたまうまく働くものもあれば、そうでないものもあるだろう。

すると十分にうまく働かないものはアポトーシスで排除され、一緒にうまく働くものが生き残る。

【67】

生き残るとは一体どういうことか？

多細胞生物の場合、大まかな答えは「発生」だ。

受精卵の細胞（接合子）から、細胞分裂によって新たな個体ができる。

このプロセスは精妙に制御されている。

発生の最中に不意にアポトーシスで死ぬ細胞は、発生のプログラム全体を脅かし、流産すなわち胚発生の失敗をもたらす。

それは必ずしも悪いことではない。

自然選択の冷静な目で見れば、発生を早く----あまり多くの資源が新たな個体に向けられないうちに----やめる方が、発生を最後まで進めさせるよりもはるかに良い。

【68】

最後まで進めてしまうと、核遺伝子とミトコンドリア遺伝子が適合しない子が生まれ、ミトコンドリア病になって健康を害し、早死にするおそれがある。

一方、発生を早めにやめさせる----ミトコンドリア遺伝子と核遺伝子がひどく適合しない場合に胚を犠牲にする----と、もちろん繁殖率は下がる。

高い割合で胚発生が最後まで進まない場合、もたらされる結果は不妊だ。

ここでコストとメリットが自然選択の絶対的な中心となる。

適応度と繁殖率のせめぎ合いだ。

明らかに、どんな不適合がアポトーシスや個体の死をもたらし、どんなものが許容されるのかについて、精巧なコントロールが必要となる。

【69】

こうした全ては、あくまで理論上のものに見えるかもしれない。

本当に重要なのだろうか？

答えはイエスだ----すくなくともいくつかのケースでは。

そしてそれらは氷山の一角と思われる。

【70】

最たる例は、スクリップス海洋研究所のロン・バートンが示している。

彼はこれまで 10 年以上にわたり、海生のカイアシ類におけるミトコンドリアと核の不適合の研究に取り組んできた。

カイアシ類は体長 1～2 ミリメートルの小さな甲殻類で、湿潤な環境ならほぼどこにでも見つかる。

この種の場合は、カリフォルニア南部に位置するサンタクルーズ島の潮間帯の水たまりだ。

バートンは、互いに島の反対側にいる二つのカイアシの集団間で交雑を行なっている。

両集団は、わずか数キロメートル離れているだけだが、数千年にわたり生殖面で隔離されてきた。

【71】

バートンらは、互いに島の反対側にいる二つのカイアシの集団間で交雑を行なっている。

両集団は、わずか数キロメートル離れているだけだが、数千年にわたり生殖面で隔離されてきた。

バートンらは、この二つの集団間の交配において「雑種崩壊」と呼ばれるものを挙げている。

不思議なことに、最初の世代（二つの集団間における一度の交雑の結果）ではほとんど影響が見られないが、次のその雑種の雌が、元の父方の集団の雄と交雑すると、生まれる子はひどくひ弱になり、バートンの論文のタイトルを借用すれば「みじめな状態」になる。結果はずいぶん幅広いものとなったが、平均で見れば雑種の適応度はかなり低下している。ATP 合成がおよそ 40 パーセント減り、そのため生存率や繁殖率や発生時間（この場合、変態までの時間であり、それは体のサイズに依存し、それゆえ成長率に依存する）も同じように減少しているのだ。

【72】

この問題全体は、単純な手段----戻し交雑----によるミトコンドリア遺伝子と核遺伝子の不適合に原因があると見なせるだろう。

雑種の雄と元の母方の集団の雌との戻し交雑で生まれる子は、今度は通常の十分な適応度を取り戻していた。

しかし逆の実験----雑種の雌と元の父方の集団の雄との交雑----では、適応度を高める効果は一切なかった。

生まれる子はひ弱なままで、それどころかさらにひどくなった。

【73】

この結果はかなり理解しやすい。

ミトコンドリアは必ず母親から受け継がれ、きちんと機能するには、母親の遺伝子に近い核遺伝子と相互作用する必要がある。

遺伝子の異なる集団の雄と交雑すると、母親のミトコンドリアは、自分とは一緒にうまく機能しない核遺伝子と組み合わせられる。

第一世代の交雑では、核遺伝子の 50 パーセントがまだ母親由来で、問題はあまり深刻にはならない。

ところが第二世代の雑種では、核遺伝子の 75 パーセントがミトコンドリアとマッチせず、適応度がひどく低下する。

雑種の雄と元の母方の集団の雌が交雑すると、今度は核遺伝子の 62.5 パーセントが、母方の集団に由来してミトコンドリアとマッチする。

十分な健康が取り戻せる。

だが、逆の交雑は反対の効果をもたらす。

母親のミトコンドリアは、核遺伝子のおよそ 87.5 パーセントとマッチしない。

ひ弱な群れになったのも無理はない。

【74】

雑種崩壊。

ほとんどの人は、雑種強勢という概念については知っている。

異系交配が有益なのは、縁戚関係のない個体同士が同じ遺伝子に同じ変異を持つ可能性が低く、父親と母親から受け継いだコピーが互いに補い合って適応度を高めやすいからである。

しかしそこまで行くのは雑種強勢だけだ。

異なる種同士の交雑では、成長できなかつたり生殖できなかつたりする子を生きやすい。

これが雑種崩壊だ。

【75】

近縁の種同士の有性生殖の障壁は、教科書に書かれているよりもはるかに越えやすい----野生では行動上の理由で互いに無視したがる種同士が、飼育環境ではうまく交尾することは良くある。

種の伝統的な定義----それとは別の集団との交雑で生殖能力のある子を生ま出せない----は、多くの近縁種については正しくないのだ。

【76】

それでも、時とともに**集団が分岐するにつれ、集団間の生殖の障壁が高くなり、ついにはそうした交雑で生殖能力のある子を生ま出せなくなる。**

この障壁は、ロン・バートンのカイアシのように、長期間生殖隔離された同じ種の集団間の交雑において、明確に現れ出すに違いない。

この場合、**雑種崩壊はもっぱらミトコンドリア遺伝子と核遺伝子の不適合に起因する。**

同じような不適合が、もっと一般に種の起源において雑種崩壊を引き起こすことはあるのだろうか？

【77】

私はあるのではないかと思う。

もちろんこれは、たくさんあるメカニズムの一つに過ぎないが、他にも「ミトコンドリア-核」の**崩壊の例**が、ハエやハチから小麦、酵母、さらにはマウスに至るまで、多くの種で報告されている。

このメカニズムが、**二つのゲノムが一緒にきちんと働く必要性から生じる**という事実は、真核生物ではそれに**種分化（新種形成）が必然的に続く**ことを示している。

それでも、効果は顕著に現れる場合とそうでない場合がある。

理由はどうやら**ミトコンドリア遺伝子の変化率と関係しているらしい。**

【78】

カイアシの場合、ミトコンドリアの遺伝子は核遺伝子に比べ、最大で50倍速く進化する。ところがショウジョウバエ（Drosophila）の場合、ミトコンドリア遺伝子の進化の速度ははるかに遅く、核遺伝子の2倍そこそこだ。

したがって、ミトコンドリア-核の崩壊は、ショウジョウバエよりカイアシの方がひどい。変化率が速いということは、一定時間内に配列に多くの違いが生じるわけで、それゆえ異なる集団間の交雑でゲノム同士の不適合が見られる可能性が高い。

【79】

一体なぜ動物のミトコンドリア遺伝子の方が核遺伝子よりずっと速く進化するのは、明らかになっていない。

ミトコンドリア遺伝学の先駆者**ダグ・ウォレス**は、**ミトコンドリアは適応の最前線なのだ**と主張している。

ミトコンドリアが急速に変化すると、動物は素早く食餌や気候の変化に適応できる----もっと遅い形態上の適応に先立つ最初のステップだ。

今のところ十分と言える証拠がほとんどない。

ウォレスが正しければ、自然選択が働きうるミトコンドリアの配列に新たな変異をもたらし続けると、適応度が向上することになる。

こうした変化は、新しい環境に適応しやすくするために最初に起きるもので、種分化においていち早く訪れる前触れとも言える。

【80】

それに対応する生物学の興味深い規則は、進化生物学の創始者の一人、J・B・S ホールデーが最初に明らかにした。

この規則の新たな解釈では、ミトコンドリア-核の共適応が、実は種の起源とわれわれ自身の健康において重要な役割を演じている可能性を示唆している。

性決定とホールデーの規則

【81】

ホールデーは 1922 年に注目すべき宣言をしている。

「2種類の系統の動物がもうける子において、一方の性が存在しないか、まれか、生殖不能となる場合、それは異型接合の〔異型配偶子を持つ〕性である。」

【82】

ホールデーが「異型接合の性」の代わりに「雄」と言っていたらもっとわかりやすかっただろうが、それでは実は一般性に欠けてしまう。

哺乳類では、雄は異型接合、つまり異型配偶子を持つ。

これは、雄がXとYという2種類の性染色体を一つずつ持っているということだ。

哺乳類の雌は、X 染色体を二つ持っているので、性染色体について同型接合である（同型配偶子を持つ）。

【83】

ところが、鳥類や一部の昆虫では逆になる。

今度は雌が異型配偶子（W 染色体と Z 染色体）を持ち、雄は同型配偶子（Z 染色体二つ）を持つ。

【84】

近縁の種の雄と雌が交雑し、生存可能な子ができるでしょう。

すると全部が雄か、全部が雌か、あるいは両方の性がいても片方の性は生殖不能か障害を持つ。

ホールデーの規則によれば、この性は哺乳類なら雄で、鳥類なら雌だ。

1922 年以來集められてきた例をリストアップすると膨大な数になる。

多くの動物の門にわたり、何百ものケースがこの規則に従い、生物ほど例外に煩わされる分野にしては、例外は驚くほどわずかしかない。

【85】

ホールデーの規則については、理論上完全に満足のいく理屈はない。

ホールデーの規則が、おそらくは進化というもっと広い観点からみれば狭く見える性染色体に限ったものではないということだ。

【86】

多くの爬虫類や両生類は性染色体そのものを持たず、温度によって性を決定している。高温で孵化した卵が成長して雄になる種もあれば、雌になる種もある。それどころか、見たところ性は根本的に重要であるがゆえに、性決定のメカニズムは種によって驚くほど多様な形を取りうるのだ。性は、寄生体、染色体の数、ホルモン、環境的誘因、ストレス、個体数密度、さらにはミトコンドリアによっても決定されうる。

【87】

性が染色体によって決定されなくても、二つの性のうち一方が集団間の交雑において悪影響を受けやすいという事実は、もっと根本的なメカニズムが働いている可能性をほのめかしている。

実際、性決定の具体的なメカニズムがきわめて多様でありながら、二つの性の発生についてはきわめて一貫性があるという事実そのものが、性決定(雄や雌の発生を促すプロセス)に何らかの保存された土台があり、遺伝子の違いはそれに飾りを加えているにすぎない可能性を示しているのである。

【88】

考えられる土台の一つは、代謝率だ。

ヒトやマウスなどの哺乳類では、両性の間に最も早く生じる差異は、成長率だ。

雄の胚は雌よりわずかに速く成長し、その差異は、物差しを使って妊娠から数時間で測定できる。

Y 染色体では、人の雄の発生を決定づける SRY 遺伝子が、いくつもの成長因子のスイッチを入れて成長率を加速する。

こうした成長因子には、性特異的なところはない。

雄と雌のどちらでも正常に活動し、単にその活動が雌より雄において高いレベルに設定されているだけだ。

成長因子の活動を高め、成長率を加速するような変異は、性別の変化を引き起こし、Y 染色体(あるいは SRY 遺伝子)のない雌の胚で雄を発生させられる。

一方、成長因子の活動を低下させる変異は反対の効果をもたらし、完全に機能する Y 染色体を持つ雄を雌に変える。

これは、**成長率が、少なくとも哺乳類では性の発生を促す真の力**となることを意味している。

遺伝子は手綱を握っているだけで、進化の過程で容易に置き換わる----成長率を設計する遺伝子が、同じ成長率を設定する別の遺伝子に取って代わられるのだ。

【89】

雄の成長率は速いという考えは、両生類や(ワニなどの)爬虫類においてどの性が発生するかを**温度が決定する**という事実と興味深くも**対応**している。

両者が関係しているのは、**代謝率もある程度温度に左右される**からだ。

極端にならない範囲内で、爬虫類の体温を(日光浴をするなどして)10° C 上げると、代謝率はおよそ倍になり、それで速い成長率が維持できる。

雄が高い温度で発生するというのは(さまざまな込み入った理由で)常に正しいわけではないが、遺伝子が温度によって決まっている「性と成長率の関係」は、他のどんなメカニズムよりも強く保存されている。

それはまるで、機会をうかがっているさまざまな遺伝子がときおり発生の制御の手綱を握り、雄か雌の発生へ導く成長率を設定するかのようだ。

【90】

性が結局のところ代謝率で決まるという仮説は、数十年前からウルズラ・ミットヴォッホによって提唱されていた。

だが、これがホールデーの規則とどう関係しているのだろうか？

生殖不能や生存不能は機能の喪失に相当する。

何らかの閾値を超えると、器官や生物はだめになる。

【91】

機能の限界は二つの単純な基準によって決まる。

タスク（精子を作るなど）を成し遂げるための代謝の需要と、利用できる代謝のパワーだ。

利用できるパワーが必要なパワーより少ないと、器官や生物は死ぬ。

あなたに必要な代謝のパワーを断つとしよう。

少なくとも脳では1分ほどで機能が止まる。

脳と心臓には多くの代謝が必要なので、それらが最初の死を迎える。

皮膚や腸の細胞ははるかに長く生きられるだろう。

必要な代謝がずっと少ないからだ。

残りの酸素でも、数時間や、場合によっては数日、それらの低い代謝の需要を十分に満たせる。

われわれを構成する細胞の観点からは、死は1か0ではなく、連続的なものなのである。

われわれは細胞の群れであり、一度に全部は死なない。

需要の最も高い細胞が、一般に最初に需要を満たせなくなる。

【92】

これはまさしくミトコンドリア病における問題である。

大抵は神経筋変性を起こし、脳と骨格筋と言った、基本的に代謝率の高い組織に影響を及ぼす。

視覚は特にダメージを受けやすい。

網膜や視神経の細胞の代謝率は体内でもとりわけ高く、レーベル遺伝性視神経症などのミトコンドリア病は視神経を冒して失明させる。

ミトコンドリア病について一般化して語ることは難しい。

深刻さは、変異のタイプ、変異体の数、組織間での変異体の分離など、多くの要因で決まるからだ。

しかしそれはさておき、ミトコンドリア病は大抵、代謝の需要が特に高い組織に影響を及ぼすという事実は変わらない。

【93】

二つの細胞が、ミトコンドリアの数もタイプも同じで、ATPを生み出す能力が同等だとしよう。

この二つの細胞に対する代謝の需要が異なれば、結果は違ってくる。

第一の細胞では、代謝の需要が低いものとしよう。

すると需要を楽に満たし、十分すぎるほどのATPを生成して、何であれ細胞のタスクにそのATPを消費する。

【94】

ところが第二の細胞に対する代謝の需要ははるかに大きいとしよう----それも何と、ATPを生み出す最大の能力を上回っている。

その細胞は、需要を満たそうと必死に頑張り、生理機能全体を、求められる高いアウトプットに見合うように調整する。

電子が呼吸鎖に流れ込むが、呼吸鎖の能力が低すぎ、電子が出て行くよりも速く入ってくる状態となる。

レドックス中心は高度に還元され、酸素と反応してフリーラジカルを生み出す。

このフリーラジカルが周囲の膜脂質を酸化して、シトクロムcを解き放つ。

すると膜電位が落ちる。

そうして細胞はアポトーシスによって死ぬ。

【95】

これは、組織の設定という点ではあるが、やはり**機能的選択の一形態**と言える。

代謝の需要を満たせない細胞は排除され、満たせる細胞が残るからである。

【96】

もちろん、十分に機能しない細胞を除去しても、幹細胞のプールからの新しい細胞に交換されなければ組織全体の機能を向上させられない。

ニューロンや筋細胞に関わる大きな問題は、交換できない点にある。

ニューロンをどうしたら交換できるのか？

われわれの人生の経験はシナプスのネットワークに書き込まれており、一つのニューロンは1万ものシナプスを形成する。

このニューロンがアポトーシスで死ぬと、それらのシナプスの結合は、そこに書き込まれていた経験や人格の一切切々とともに永久に失われる。

そのニューロンは交換できないのだ。

【97】

それどころか、そこまで明らかに必要ではなくても、**最後まで分化した組織は全て交換できない**。

前の章で論じた**生殖細胞と体細胞の根本的な違い**がなければ、そうした組織の存在自体が**不可能**となる。

選択されるのは、要するに子孫なのだ。

大きくて交換不可能な脳を持つ生物が、小さくて交換可能な脳を持つ生物よりも**生存能力の高い子孫を残せば、彼らは繁栄**する。

生殖細胞と体細胞の違いがある場合にのみ、**自然選択はこのように働き得る**。

だがそれが働くとき、**体は使い捨て**になる。

寿命が有限になるのだ。

そのため、**代謝の要求を満たせない細胞が最終的にわれわれを殺す**ことになる。

【98】

だからこそ、代謝率が重要となる。

代謝率の速い細胞は遅い細胞に比べ、ミトコンドリアのアウトプットが同じなら、需要を満たせなくなりやすい。

ミトコンドリア病のみならず、普通の老化や加齢性の病気も、大抵は代謝の需要が特に高い組織に影響を及ぼす。

そして巡り巡って、**代謝の需要が特に高い性にも影響**を及ぼす。

雄は雌よりも代謝率が速い（少なくとも哺乳類では）。

ミトコンドリアに何らかの遺伝子欠陥があれば、その欠陥は主に代謝率の速い性----雄----に現れる。

一部のミトコンドリア病は、実際に女性より男性に多く見られる。

例えばレーベル遺伝性視神経症は男性に5倍多く見られ、やはりミトコンドリアの要素が大きいパーキンソン病も男性で2倍多い。

男性には、ミトコンドリア-核の不適合の影響も、よりひどく現れるはずだ。

そのような不適合が生殖隔離された集団間の異系交配によってもたらされると、結果的に雑種崩壊となるに違いない。

それゆえ雑種崩壊は、代謝率の特に高い性において最も顕著で、その性の中でも、とりわけ代謝率の高い組織において最も顕著に見られる。

やはりこうした全ては、あらゆる複雑な生命における二つのゲノムの要件から予測できる結果なのである。

【99】

以上の考察から、ホールデーの規則について単純かつ見事な解釈が提示される。

代謝率の特に速い性が生殖不能や生存不能になりやすい、というものだ。

しかし、それは正しいのか？

代謝率が唯一の理由に違いないとは言えなくても、大きく寄与してはいるだろうか？

私は寄与していると思う。

【100】

例えば、温度が雑種崩壊を激化させることはよく知られている。

コクヌストモドキの *Tribolium castanetum* が、近縁種の *Tribolium freeman* と交雑すると、雑種である子は通常育てる温度の 29℃では健康だが、34℃に上げると雌（この場合）で脚と触覚に奇形が生じる。中

（福永注：コクヌストモドキ：鞘翅目ゴミムシダマシ科の昆虫。体長 3~4mm。貯蔵穀物の害虫として有名。本州、四国、九州に産し、世界各地に広く分布する。：ブリタニカからの引用）

この種の温度感受性は広く見られ、しばしば性特異的な生殖不能をもたらすが、これは代謝率の観点で最も理解しやすい。

需要がある閾値を超えると、特定の組織が崩壊しだすのだ。

【101】

そうした特定の組織には、生殖器官----特に生涯にわたり精子の産生が続く、雄の器官----も含まれることが多い。

目を引く例は植物にあり、細胞質雄性不稔と呼ばれる。

大半の被子植物は雌雄同体（両性花）だが、かなりの割合が雄性不稔を示し、二つの「性」----雌雄同体と（雄性不稔による）雌----ができています。

このトラブルはミトコンドリアによって引き起こされ、一般に利己的な闘争の観点から解釈されてきた。

【102】

ところが分子的なデータは、雄性不稔が単に代謝率を反映しているだけである可能性を示している。

オックスフォード大学の植物学者クリス・リーヴァーは、ヒマワリの細胞質雄性不稔の原因が、ミトコンドリアの ATP 合成酵素のサブユニット1個をコードする遺伝子であることを明らかにした。

この場合の問題は、組み換えのエラーであり、それが比較的小さな割合（重要なのは、全部ではないこと）の ATP 合成酵素に影響を及ぼす。

すると ATP 合成の最大の率が低下する。

大半の組織では、この変異の影響は目につかない。

雄の生殖器官----葯（やく）だけが退化する。

退化するのは、構成する細胞がアポトーシスによって死に、それにともなって、われわれの場合と全く同じようにミトコンドリアからシトクロム c を放出するためだ。

葯は、ヒマワリでは、退化を引き起こせるほど高い代謝率を持つ唯一の組織のようである。

そこでのみ、欠陥のあるミトコンドリアでは代謝の需要を満たせない。

その結果、雄に特異的な不稔が生じる。

【103】

同様の知見はショウジョウバエでも報告されている。

核を別の細胞へ移すと、核ゲノムはほぼそっくり同じだが、ミトコンドリア遺伝子は異なるような、雑種細胞（細胞質雑種サイブリッド）を作ることができる。

これを卵細胞でやると、核の素姓は遺伝的にそっくり同じだが、ミトコンドリア遺伝子は近縁種のものであるようなハエの胚ができる。

結果は、ミトコンドリア遺伝子によって大きく異なる。

最良の場合、生まれたハエは何も悪いところがない。

最悪の交雑では、雄は生殖不能となる。

ショウジョウバエでは雄が異型配偶子を持つ性だからだ。

【104】

何より興味深いのはその中間の場合であり、このときハエは問題なさそうに見える。

ところが、いろいろな器官で遺伝子の活動をよく調べると、精巢の遺伝子が問題を抱えていることがわかる。

精巢とそれに付属する生殖器官で 1000 個以上の遺伝子について、雄のハエで発現上昇が見られるのだ。

【105】

一体何が起きているのかはよくわからないが、私の見解では、こうした器官は課せられた代謝の需要に対処できないというのが最も単純な説明だろう。

そのような器官のミトコンドリアは、核遺伝子と完全には適合しない。

代謝の需要が高い精巢の細胞は、生理的にストレスを受けていて、このストレスがゲノムの相当な部分に関わる反応を生み出す。

植物の細胞質雄性不稔と同じように、代謝の点で逼迫した生殖器官だけが影響を受ける----しかも雄だけが。

【106】

この全てが本当なら、なぜ鳥では雌が影響を受けるのだろうか？

おおよそ同じ推論が成り立つが、いくつか気になる違いがある。

少数の鳥、特に猛禽類では、雄より雌の方が大きいので、おそらく成長も速いと考えられる。

だがそれは普遍的ではない。

ウルズラ・ミットヴォッホの初期の研究によれば、ニワトリでは卵巣が、最初の1週間ほどスタートは遅れるが、その後精巣より速く成長するという。

この場合、雌の生殖器官の方だけ速く成長するので、雌は生存不能ではなく生殖不能になると予想できる。

しかしそれは正しくない。

鳥類でのホールデーの規則は、ほとんどの場合、実は生殖不能ではなく生存不能となるように見える。

【107】

私は困惑していたが、鳥類の性選択の専門家ジェフ・ヒルから鳥類でのホールデーの規則に関する論文を受け取った。

ヒルは、鳥類で呼吸鎖をコードするいくつかの核遺伝子が、Z染色体に見つかることを指摘している（鳥類の場合、雄はZ染色体を2個持つが、雌はZ染色体1個とW染色体1個を持ち、異型配偶子を持つ性となっている）

なぜそれが重要なことなのか？

鳥類の雌がZ染色体を1個しか受け継がないと、いくつかの重要なミトコンドリア遺伝子も1個しか得られず、それを父親から受け継ぐことになる。

母親が慎重に父親を選ばなければ、母親のミトコンドリア遺伝子が父親から受け継ぐ核遺伝子の1個と適合しなくなる。

すると直ちにひどい「崩壊」を起こす。

【108】

ヒルは、この条件が雌にきわめて慎重に相手を選ぶ負担を強いたり、大きなペナルティを科したり（子が雌の場合には死ぬ）する、と主張している。

それがまた、鳥類の雄の鮮やかな羽や体色の説明にもなるかもしれない。

ヒルが正しければ、羽の具体的な模様はミトコンドリアのタイプを示していて、模様の明確な違いは、ミトコンドリアDNAのタイプの明確な違いを反映していると考えられる。

【109】

この仮説を裏づける証拠は現時点ではほとんどないが、ミトコンドリア-核の共適応の条件がどれだけ広範なものとなりうるかは感じられる。

複雑な生命における二つのゲノムの条件が、種の起源と、性の発生と、鳥類の雄の鮮やかな体色のよう、ばらばらな進化の謎を説明できるというのは、びっくりするような考えだ。

さらに掘り下げられるかもしれない。

間違えてミトコンドリア-核の不適合を起こすとペナルティがある一方、正しく選んできちんと適合させるのにもコストがかかる。

このコストとメリットのバランスは、種によって、身体の酸素消費の要求に応じて異なるはずだ。

やがてわかるが、それは、適応度と生殖能力の間のトレードオフとなる。

死の閾値

【110】

あなたが空を飛べるとしよう。

グラムあたりで比べて、全速力で飛び跳ねるチーターの2倍以上のパワーを持つことになる。

力と、有酸素能（有酸素作業能力）と、体の軽さの並外れた組み合わせだ。

事実上完璧なミトコンドリアを持っていなければ、飛べる望みはない。

あなたの飛翔筋におけるスペースの取り合いを考えよう。

まず、もちろんそこに筋原繊維は必要だ。

スライド（滑走）するフィラメントで、これが筋収縮を起こす。

これを多く詰め込めるほど、あなたは力強くなる。

筋肉の力はロープと同じで断面積に比例するからだ。

【111】

しかしロープと違って、筋収縮はATPから動力を得なければならない。

1分をはるかに超えて力の発揮を維持するには、その場でATPを合成する必要がある。

すると、筋肉の中でまさに必要な場所にミトコンドリアがないといけない。

ミトコンドリアは、本来ならもっと多くの筋原繊維が取るはずのスペースを占めることになる。

ミトコンドリアには、酸素も要る。

そのため、酸素を運び老廃物を取り除く毛細血管も必要だ。

有酸素運動をする筋肉における最適なスペース配分は、およそ3分の1が筋原繊維、3分の1がミトコンドリア、3分の1が毛細血管となる。

これは、われわれヒトでも、チーターでも、脊椎動物で圧倒的に速い代謝率を持つハチドリでも、変わらず正しい。

結局、より多くのミトコンドリアをため込むだけでは、得られる力を増すことはできないのである。

【112】

こうした全てから、鳥類が飛翔を長く維持できるだけのパワーを生み出せる唯一の方法は、1秒間に単位表面積あたり「通常の」ミトコンドリアより多くのATPを生み出せる、「スーパーチャージャーのある」ミトコンドリアを持つことなのだと言える。

食物から酸素への電子の流れは速くなければならない。

これは、高い代謝率を維持すべく、プロトンの汲み出しやATP合成の率が速くなければならないとも言い換えられる。

自然選択が各段階で働き、各々の呼吸系タンパク質が仕事をする最大の率を加速する必要があるのだ。

その率は測定でき、実際に鳥類では哺乳類よりミトコンドリアが速く仕事をするのがわかっている。

【113】

呼吸系タンパク質は、二つの異なるゲノムでコードされたサブユニットからなるモザイクだ。

電子の流れが速くなるには、ミトコンドリア-核の共適応によって、二つのゲノムが一緒にうまく働く強い選択が起こる必要がある。

酸素消費の要求が大きいほど、この共適応の選択圧は強くなる。

二つのゲノムが一緒にうまく働かない細胞は、アポトーシスによって排除される。

そんな選択が生じるのに最も妥当な状況は、胚発生の最中だ。

冷静なまでに理論的に見れば、二つのゲノムが不適合で一緒にうまく働かないので飛翔を維持できないような胚は、できるだけ早くに胚発生をやめさせる方が理にかなっている。

【114】

ところで、どれだけが不適合だと不適合で、どれだけだめだとだめなのだろう？
おそらく、何らかの閾値----アポトーシスが引き起こされる場所----があるに違いない。
その閾値を超えると、モザイク状の呼吸鎖を流れる電子の速度が不十分となる。
仕事をするのに足りなくなるのだ。
個々の細胞、ひいては胚全体が、アポトーシスによって死ぬ。

【115】

一方、閾値に達しないと、電子の流れは十分に速い。
その場合は、二つのゲノムと一緒にうまく機能している。
そして細胞、ひいては胚全体は、自分自身を殺さない。
それどころか発生が継続し、全てがうまくいって健康な雛が生まれる。
そのミトコンドリアは「予備検査」され、目的にかなうものとして太鼓判を押されているのである。

【116】

重要なのは、「目的にかなう」というのが目的によって異なることだ。
目的が飛翔なら、二つのゲノムはほぼ完璧にマッチしないといけない。
そして高い有酸素能のコストは、低い生殖能力だ。
これより低い目的ならかなえられたもっと多くの胚は、完璧さのために犠牲になる。
ミトコンドリア遺伝子の配列の変化率は、鳥類では大半の哺乳類（鳥類と同じ問題を抱えるコウモリは除く）よりも低い。
飛べない鳥は、同じ制約に縛られないので、変化率が高い。
大半の鳥類の変化率が低い理由は、ミトコンドリア遺伝子の配列がすでに飛翔のために完璧になっているからだ。
この理想的な配列からの変化はたやすく許容されないため、大抵自然選択によって排除される。
ほとんどの変化が排除される結果、あまり変わらないものが残る。

【117】

もっと低い目的を選んだらどうだろうか？
例えば私がラットで飛ぶことには興味がないとしよう。
その場合、私の将来の子を完璧さのために犠牲にするのはばかげている。
アポトーシスの引き金----機能上の選択----がフリーラジカルのリークだという話はすでにした。
呼吸における電子の流れの遅さは、ミトコンドリアのゲノムとの適合性が低いことを示している。
呼吸鎖は高度に還元され、フリーラジカルをリークする。
するとシトクロムcが放出され、膜電位が落ちる。
私が鳥だったら、この組み合わせはアポトーシスの引き金となる。
ラットである私の子は幾度となく胚のうちに死ぬだろう。
だがラットの私は、それは望まない。

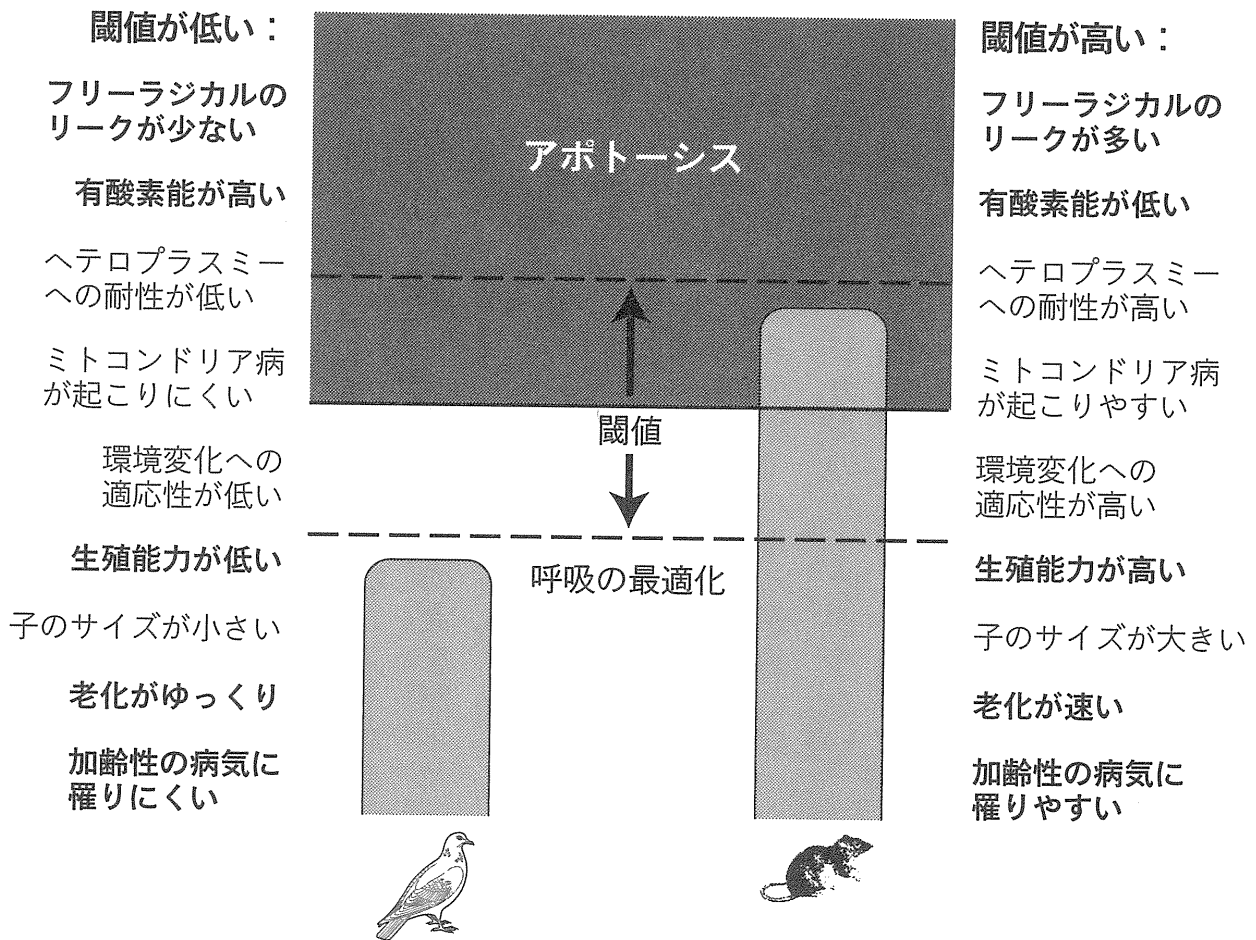


図 34 死の閾値. フリーラジカルのリークが細胞死（アポトーシス）を引き起こす閾値は、有酸素能に応じて種間で異なるはずだ。高い酸素需要をもつ生物の場合、ミトコンドリアゲノムと核ゲノムが非常によくマッチする必要がある。あまりマッチしないと、機能障害を起こした呼吸鎖からフリーラジカルが多くリークする（図 32）。非常によくマッチする必要があると、細胞はフリーラジカルのリークに対してより敏感になるにちがいない。少ないリークでも、マッチが十分でなく、細胞死を引き起こすシグナルとなるのだ（閾値が低い）。逆に、酸素需要が低い場合、細胞を殺しても得るものがない。そうした生物は、フリーラジカルのリークが比較的多くても、アポトーシスを起こさずに耐えられる（閾値が高い）。死の閾値が高い場合と低い場合に予測されることがらを、図の両袖に示した。ハトは死の閾値が低く、ラットは逆に高いと考えられる。どちらも体のサイズと基礎代謝率は同じだが、ハトのほうがフリーラジカルのリークははるかに少ない。ここに挙げた予測が本当に正しいのかはわからないが、驚いたことに、ラットが3～4年しか生きられないのに対し、ハトは最長30年生きる。〔訳注：図中「ヘテロプラスミー」とは、出自の異なるミトコンドリアの混在のこと〕

【118】

何かの生化学的な手口で、私の子の死の先触れとなるフリーラジカルのシグナルを「無視」したらどうなるだろう？
私は死の閾値を引き上げ、もっとフリーラジカルのリークが多くてもアポトーシスの引き金を引かないようにすることができる。
そして、大半の子が胚発生を生き延びられるという、計り知れないほどのメリットを手にする。
生殖能力が増すのだ。

【119】

生殖能力が急激に増すと、どんな対価を支払うことになるだろう？
もちろん、私は決して飛べるようにならない。
またもっと一般的に言えば、私の有酸素能は低くなる。
私の子のミトコンドリア遺伝子と核遺伝子が最適なマッチを示す可能性は薄くなる。
これはそのまま、コストとメリットの関係として、もう一つの重要な組み合わせにつながる----適応性と病気だ。

【120】

動物におけるミトコンドリア遺伝子の急速な進化は、さまざまな食餌や気候への適応を促すという、ダグ・ウォレスの仮説を思い出してほしい。
これがどのように起こるのか、いやそれどころか本当に起こるのかどうかも、実際のところわからないが、全くの嘘だったら驚きだ。
何より重要な適応は、食餌と体温に関わるもので（この基本的な二つをきちんとできないと長く生きられない）、ミトコンドリアはどちらにとっても確実に中心的な役割を果たしている。
ミトコンドリアの性能は、そのDNAに大きく左右される。
DNAの配列が異なれば、対応する性能のレベルが異なる。
温暖な環境より寒冷な環境の方がよく働く配列もあれば、湿度が高い方がよく働く配列もあり、脂肪の多い食餌を燃やす場合によく働く配列もある。

【121】

環境に応じた選択を確かに受けていそうな人類集団で、種々のミトコンドリアDNAにランダムでないように見える地理的分布があるという事実にもヒントはあったが、あくまでヒントにすぎなかった。
しかし、鳥類のミトコンドリアDNAには明らかにバリエーションが少ない。
飛翔に最適な配列からの変異の大半は自然選択によって排除されるという事実そのものが、多様性の乏しいミトコンドリアDNAが残ることを意味している。
そのため、寒冷な環境や脂肪の多い食餌に対してたまたま特によく働く変異体のミトコンドリアを選択する余地が少なくなる。
この点で、季節による環境の変化に耐えるよりむしろ移住する鳥がよくいるのは興味深い。
彼らのミトコンドリアは、定住していれば直面する過酷な環境で働くよりも、移住のための激しい活動を支える方に長けているのだろうか？
逆に、ラットのミトコンドリアにははるかに多くのバリエーションがあって、根本的にそれが適応性向上の素材を提供することになる。

【122】

本当だろうか？

私にはわからないが、ラットはかなり適応性の高い動物だ。

それは「逃れられぬ運命」なのだ。

だがもちろん、ミトコンドリアのバリエーションが多いと、コストがかかる-----それは病気だ。

ある程度までは、病気は生殖細胞の選択によって避けられる。

ミトコンドリアの変異を持つ卵細胞を、成熟可能となる前に除去するのだ。

そうした選択が起きている証拠はいくつかある。

【123】

マウスやラットで、ミトコンドリアの重い変異は数世代で排除される傾向があるが、あまり重くない変異はほぼいつまでも残るのだ。

この文言についてもう一度考えてみよう-----数世代だ！

この選択はかなり弱い。

あなたが重いミトコンドリア病を持って生まれたら、幸運にも孫を持てたとして、孫は病気にならないようだと思ってもほとんどそれは慰めにならない。

選択が生殖細胞内のミトコンドリアの変異に対して働くのだとしても、ミトコンドリア病にならないことを保証するわけではないのだ。

未熟な卵細胞の時点では、核の素性はまだ確立していない。

減数分裂の途中で止まり、何年も中途半端な状態で止まり、何年も中途半端な状態で保たれているだけでなく、この時点で父親の遺伝子はまだこの出来事に加わっていない。

ミトコンドリア-核の共適応による選択は、成熟した卵細胞が精子によって受精し、新たに遺伝的にユニークな核ができた後にしか起こり得ないのだ。

【124】

雑種崩壊を引き起こすのは、ミトコンドリアの変異ではなく、核遺伝子とミトコンドリア遺伝子の不適合なのであり、これらの遺伝子は、他の状況では問題なく機能する。

すでに見た通り、ミトコンドリア-核の不適合を排除する強い選択は、必然的に生殖不能の可能性を高める。

生殖不能になりたくなければ、病気のリスクが高まるというコストを受け入れるしかない。

やはり、この生殖能力と病気の関係は、二つのゲノムの条件から予測可能な結果なのである。

【125】

したがって、死の閾値と考えられるものが存在する（図 34）。

この閾値を超えると、細胞、ひいては生物が、アポトーシスによって死ぬ。

閾値より下なら、細胞や生物は生き延びる。

【126】

この閾値は、種が異なれば必然的に変わる。

酸素消費の要求が大きいコウモリや鳥類などの生物の場合、閾値は低く設定されなければならない-----（ミトコンドリアゲノムと核ゲノムのわずかな不適合で）軽い機能障害を起こしたミトコンドリアから少しばかりフリーラジカルがリークしても、アポトーシスによって胚を死なせるシグナルが出るように。

【127】

ラットやナマケモノや、テレビを見てごろごろしている人の場合、酸素消費の要求は小さく、閾値は高く設定される。

少しばかりフリーラジカルがリークしても今度は許され、機能障害を起こしたミトコンドリアでも問題なく胚発生が進む。

【128】

どちらの場合にも、コストとメリットがある。

閾値が低いと、有酸素能が高くなり、病気のリスクは低下するが、生殖不能となる率が高く、環境への適応性が落ちるというコストを負う。

反対に閾値が高いと、有酸素能が低下して病気のリスクは高くなる一方、生殖能力と環境への適応性の向上というメリットが生じる。

キーワードは、生殖能力、適応性、有酸素能、病気だ。

これ以上はあまり自然選択の本質に迫れない。

こうしたトレードオフの関係は全て、二つのゲノムの条件から必然的に現れるのである。

【129】

先ほどこれを、死の閾値と考えられるものと呼んだが、それは実在するのか？

自分たちのことを考えてみよう。

妊娠の40パーセントは「早期非顕性流産」で終わるようだ。

ここで言う「早期」は非常に早い----妊娠して数週間以内で、たいてい妊娠の明白な徴候が初めて現れる前のことだ。

この時点ではまだ妊娠しているとは気づいていないだろう。

そして「非顕性」とは「隠れた」という意味で、臨床的に認知されていないことを示す。

一般にそれがなぜ起こったのかはわからない。

染色体の分離の異常で「トリソミー（三染色体性）」が起きるなど、通常疑われる要因によるものではない。

【130】

問題は生体エネルギーに関わるものなのだろうか？

いずれにせよそれを証明するのは難しいが、高速のゲノム解読ができるこの「すばらしい新世界」では、明らかにすることは可能なはずだ。

不妊の精神的苦痛ゆえに、胚の成長を促す因子を調べるかなり乱暴な研究も正当と認められている。

弱った胚にATPを注入するというひどく稚拙な手段で、胚を長生きさせられるのだ。

これではっきりと、生体エネルギー的因子が重要なのだと言える。

その上、こうした欠陥は「最善の結果を得るためのもの」なのかもしれない。

ミトコンドリア-核の不適合があって、アポトーシスを引き起こしたのかもかもしれないのだ。

【131】

一方、死の閾値が実在して重要であると考えられる理由が、もう一つ存在する。

死の閾値が高いということには、最終的に払う間接的なコストがある。

老化のペースが速く、加齢性の病気に罹る傾向が強いのだ。

閾値が高いと、アポトーシスを引き起こすまでにフリーラジカルのリークを多く許容できるようになる。

すると、ラットのように有酸素能の低い種は、より多くのフリーラジカルをリークするはずだ。

また逆に、ハトのように有酸素能の高い種は、フリーラジカルのリークが少ない。

【132】

今挙げた二つの種は、注意深く選んだ。

体重も基礎代謝率もほぼ等しい。

これだけを根拠に、大方の生物学者は、この2種の寿命が似たようなものに違いないと予想していた。

だがマドリードのグスタボ・バルハが行なった見事な研究によれば、ハトはラットに比べ、ミトコンドリアからのフリーラジカルのリークが少ない。

フリーラジカル老化説によれば、老化はフリーラジカルのリークによってもたらされる。

フリーラジカルのリークする率が速いほど、われわれは速く老化するのだ。

この理論はかつて 10 年ほど不遇の時代があったが、この場合はそれで明確な予測ができる。

ハトはラットよりはるかに長生きするはずなのである。

実際にそうになっている。

ラットは3~4年しか生きないが、ハトは30年近く生きる。

ならば、フリーラジカル老化説は正しいのか？

当初の形式では、答えはあっさり「ノー」だ。

しかし私は、もう少し巧みな形式なら正しいと思っている。

フリーラジカル老化説

【133】

フリーラジカル老化説のルーツは、1950年代の放射線生物学にある。

電離放射線は、水を分解し、不対電子を1個持つ反応性の高い「かけら」を生み出す----酸素のフリーラジカルだ。

悪名の高いヒドロキシル・ラジカル ($\text{OH}\cdot$) など、そのいくつかは確かにきわめて反応性が高い。

そのほかのスーパーオキシド・ラジカル ($\text{O}_2\cdot^-$) などは、比較的小となしい。

フリーラジカル生物学の草分けたち----レベカ・ガーシュマンやデナム・ハーマンなど

----は、そうしたフリーラジカルを、放射線が全くなくても、ミトコンドリアの内部で酸素から直接作り出せることに気づいた。

【134】

彼らはフリーラジカルを基本的に有害なものに見なし、それはタンパク質を損傷したり DNA を変更させたりできるとしていた。

これは全く正しい----確かにできる。

それどころか、長い連鎖反応を起こすこともでき、その反応では、分子（一般に膜脂質）が次々と電子をつかみ、細胞の繊細な構造を破壊する。

彼らの説によれば、フリーラジカルは次第に大きくなるダメージをもたらす。

ミトコンドリアがフリーラジカルをリークし、それがそばにあるミトコンドリア DNA など、ありとあらゆる近隣の分子と反応を起こす。

ミトコンドリア DNA に変異がたまり、変異の一部がその DNA の機能を損ない、さらに多くのラジカルをリークする呼吸系タンパク質を生み出す。

変異はさらに多くのタンパク質や DNA を損傷し、程なく「腐敗」が核に広まり、ついには「エラー・カタストロフィ（エラーの連鎖による破局）」が起きるのだ。

【135】

病気と死亡の人口統計グラフを見れば、60 歳から 100 歳までの数十年でそれらの発生率が指数関数的に増えているのがわかるだろう。

エラー・カタストロフィの概念（ダメージが連鎖的にダメージを生む）は、このグラフと合っているように思える。

そして、老化のプロセス全体が、われわれが生きるのに必要なガスである酸素に促されているという考えには、美貌の殺し屋が持つようなゾクゾクするような魅力がある。

【136】

フリーラジカルが悪だとすれば、抗酸化物質は善だ。

抗酸化物質はフリーラジカルの悪影響を妨害し、連鎖反応を阻止するので、ダメージの拡散を妨げる。

フリーラジカルが老化を引き起こすのなら、抗酸化物質は老化のペースを落とすはずで、病気の発症を遅らせて、ひょっとしたらわれわれの寿命を延ばしてくれるかもしれない。このフリーラジカルと抗酸化物質に対する白か黒かの見方は、今なお多くの雑誌や健康食品店の風潮だが、この分野の研究者は大方、とうの昔にその見方が間違いだと気づいていた。

【137】

フリーラジカル老化説は、醜い現実によって葬られた美しいアイデアの一つだ。

当初立てられた説を構成する原理の一つたりとも、実験による検証という吟味に耐えられたものはなかった。

年齢とともにミトコンドリアからリークするフリーラジカルが増えるという一貫した測定結果はないのだ。

ミトコンドリアの変異の数はわずかに増えるものの、一部の組織を除いて、見つかる変異は一般に驚くほど少なく、ミトコンドリア病を引き起こす程度として知られる数をはるかに下回っている。

ダメージ蓄積の形跡が表れている組織もあるが、エラー・カタストロフィに近いものはなく、因果のつながりは疑わしい。

【138】

抗酸化物質は決して寿命を延ばしたり病気を防いだりはしない。

むしろ反対だ。

その考えがあまりにも広まったため、過去数十年にわたり、数十万人の患者が臨床試験に参加している。

結果は明白だ。

抗酸化物質のサプリメントを大量に摂取すると、ある程度だが確実にリスクがある。

抗酸化物質のサプリメントを飲むと、早死にする可能性が高まるのだ。

【139】

多くの長命な動物には、組織に含まれる抗酸化酵素が少なく、短命な動物には、それがはるかに多い。

不思議なことに、酸化促進剤は、実は動物の寿命を延ばしうるのである。

まとめて考えると、老年学という分野の大半が見方を変えたのも意外ではない。

【140】

ではなぜ、私がまだフリーラジカル老化説のもっと巧みな形式なら正しいと考えているのか、と思うかもしれない。

理由はいくつかある。

元の説から重要な因子を二つ抜いているのだ。

シグナル伝達とアポトーシスである。

フリーラジカルのシグナルは、アポトーシスなどの細胞の生理現象にとって重要な役目を果たしている。

フリーラジカルのシグナルを抗酸化物質で阻害するのは危険であり、マドリードのアントニオ・エンリケスらが示した通り、培養細胞で ATP 合成を抑制することがあるのだ。

フリーラジカルのシグナルは、おそらく呼吸鎖複合体の数を増して呼吸の能力を高め、個々のミトコンドリアの中で呼吸を最適化しているらしい。

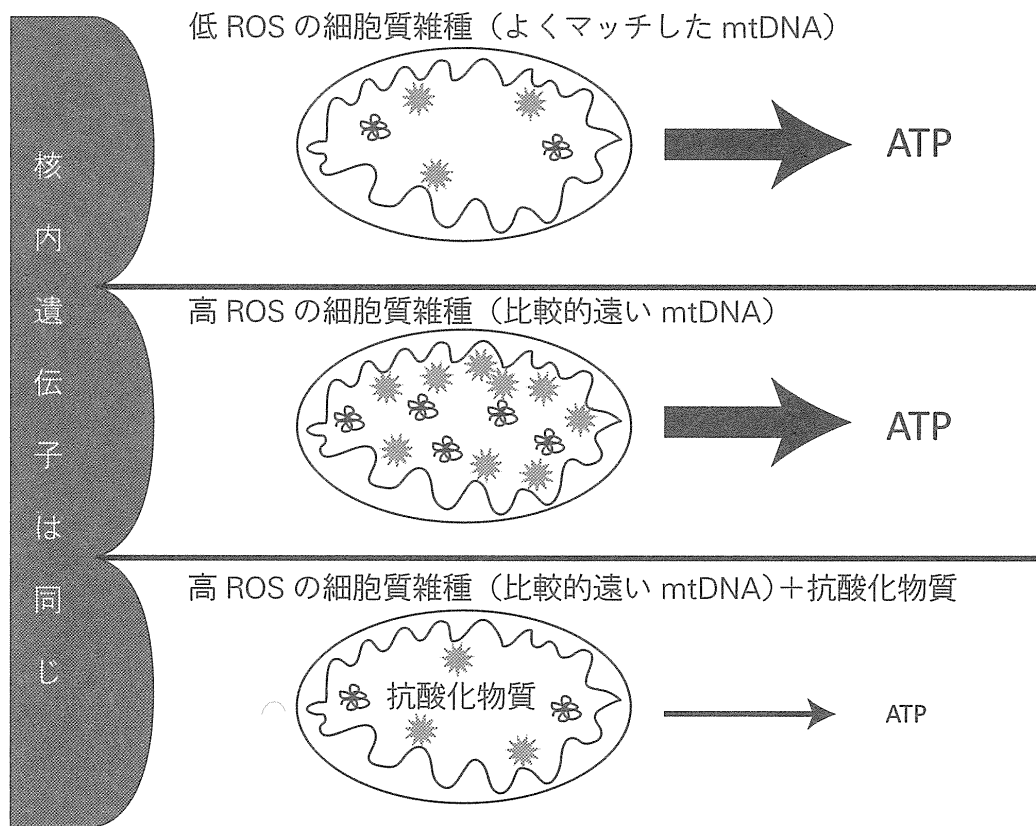


図 35 抗酸化物質には危険がある。雑種細胞（細胞質雑種）を用いた実験の結果を示す絵。どの場合も、核内の遺伝子はほぼ同じで、主な違いはミトコンドリア DNA (mtDNA) にある。ミトコンドリア DNA にはふたつのタイプがある。ひとつは、核遺伝子と同じ系統のマウスに由来し（上の絵、「低 ROS」）で、もうひとつは、ミトコンドリア DNA に多くの違いがある近縁の系統に由来する（中央の絵、「高 ROS」）。ROS は活性酸素種 (reactive oxygen species) のことで、ミトコンドリアからのフリーラジカルのリークの率に相当する。ATP 合成の率は大きな矢印で描かれており、これは低 ROS の細胞質雑種と高 ROS の細胞質雑種で等しい。だが低 ROS の細胞質雑種は、フリーラジカルのリーク（ミトコンドリア内部に小さな「爆発」で示した）が少なく、ミトコンドリア DNA（ごちゃごちゃした線）の数も少ないなかで、この ATP を余裕で生み出している。一方、高 ROS の細胞質雑種は、フリーラジカルのリーク率が 2 倍以上で、ミトコンドリア DNA の数も 2 倍以上ある。フリーラジカルのリークは呼吸をパワーアップしているように思われる。その解釈は、下の絵によって裏づけられる。抗酸化物質はフリーラジカルのリークを減らす、ミトコンドリア DNA の数と、なにより ATP 合成の率も減らす。したがって抗酸化物質は、呼吸を最適化するフリーラジカルのシグナルを妨げてしまうのである。

【141】

ミトコンドリアは、互いに融合しては再び分裂するのに多くの時間を費やしているので、より多くの複合体（とより多くのミトコンドリア DNA）ができると、より多くのミトコンドリアができることになる----ミトコンドリアの生合成と呼ばれるものである。それゆえフリーラジカルのリークはミトコンドリアの増加をもたらし、ミトコンドリアは全体としてより多くの ATP を作り出すことになるのだ！

【142】

逆に、抗酸化物質でフリーラジカルを阻害すると、ミトコンドリアの生合成を抑えるので、ATP の合成は、エンリケスが示した通り減少する（図 35）。抗酸化物質はエネルギーの利用可能性を下げると考えられるのだ。

【143】

しかし、すでに見た通り、フリーラジカルのリークが死の閾値を上回るほど多いと、アポトーシスを引き起こす。では、フリーラジカルは呼吸を最適化しているのか、それともアポトーシスによって細胞を排除しているのだろうか？
実を言うと、これは見かけほど矛盾してはいない。
フリーラジカルは、呼吸の能力が需要に対して低いという問題のシグナルを発する。
呼吸鎖複合体の産生を増やし、呼吸の能力を高めることでこの問題を解消できれば、それでいい。
問題を解消できなければ、細胞は自殺して、おそらくは欠陥のある DNA を全体から排除する。
損傷した細胞が（幹細胞に由来する）良質の新しい細胞に取って代わられると、問題は解消され、それどころか根絶されるのだ。

【144】

フリーラジカルのシグナル伝達が呼吸の最適化において重要な役割を果たすという事実により、抗酸化物質で寿命が延びない理由が説明できる。
抗酸化物質が培養細胞において呼吸を抑制できるのは、培養細胞には身体が講じるような通常の防護策がないからだ。
身体の場合、ビタミン C などの抗酸化物質を大量に摂取すると、ほとんど吸収しない。往々にして下痢を起こすのである。
何かが過剰に血液に入っても、素早く尿として排出され、血中濃度は安定する。
だからと言って、特に野菜や果物といった食品の抗酸化物質を避けるとは言わない----それらは必要なものだ。
食事が粗末だったりビタミンが不足したりしていたら、抗酸化物質のサプリメントを飲むのは良いことですらある。
だが、バランスのとれた食事（酸化促進剤も抗酸化物質も含む）に加えて抗酸化物質のサプリメントを詰め込むのは、逆効果だ。
身体が大量の抗酸化物質を細胞に入らせたら、抗酸化物質は惨事をもたらす、エネルギー不足によってわれわれを死なせてしまうおそれもある。
だから身体は、大量に入らせない。
抗酸化物質の濃度は細胞の内外で注意深く調節されているのだ。

【145】

またアポトーシスは、損傷した細胞を根絶やしにすることによって、損傷の証拠を消し去る。

フリーラジカルのシグナルとアポトーシスの連携は、当初のフリーラジカル老化説による予測の大半を裏切るものだ。

【146】

これらの事実（シグナルとアポトーシスの連携）は完全に理にかなっており、当初のフリーラジカル老化説による予測が大方間違っている理由を明らかにしてくれる。

この説が打ち立てられたのは、それらのプロセスが知られるようになるはるか以前のことだった。

だが、（それらの事実は）フリーラジカル老化説がまだ正しい可能性がある理由については何も示唆してくれない。

フリーラジカルがそんなにもよく調節されてメリットをもたらすとしても、なぜそれが老化と何か関係していなければならないのだろうか？

【147】

確かに、（フリーラジカル老化説は）種間の寿命のばらつきは説明できる。

1920年代以降、寿命が代謝率とともに変わる傾向があることは知られていた。

風変わりな生物統計学者レイモンド・パールは、このテーマで書いた初期の論文に「なぜ怠惰な人の方が長生きなのか」というタイトルをつけた。

そんなことはなくて、むしろ逆だ。

しかしこれは、パールの有名な「生きる速度説」への手引きとなっており、その節にはある程度真実の土台がある。

【148】

代謝率の低い動物（多くはゾウなどの大型種）は、一般に代謝率の高い動物（マウスやラットなど）より長生きする。

このルールは普通、爬虫類、哺乳類、鳥類といった主要なグループの中では成り立つが、これらのグループ間では決してうまく成り立たない。

それゆえこの概念は今あまり信用されず、少なくとも無視されている。

ところが実は、単純な説明が一つある。

すでに触れたが、フリーラジカルのリークである。

【149】

当初のフリーラジカル老化説では、フリーラジカルは呼吸のやむを得ない副産物と想定されていた。

酸素の1～5パーセントほどが、やむを得ずフリーラジカルに変換されると考えられていたのだ。

しかしこれは二つの点で間違っている。

第一に、これまでの一般的な測定は全て、大気濃度の酸素にさらした細胞や組織を対象として行われている。

その濃度は、体内で細胞がさらされる濃度をはるかに上回っているのだ。

実際のリークの率は何桁か低いのではなかろうか。

有意な結果という点で、これがどれほどの違いをもたらすのかはわからない。

第二に、フリーラジカルのリークは呼吸のやむを得ない副産物ではない。

それは意図的なシグナルであり、リーク率は、種や組織、1日の中の時間、ホルモンの状態、摂取カロリー、運動によって大きく異なる。

【150】

運動をしているとき、あなたはより多くの酸素を消費するので、あなたのフリーラジカルのリークが増すというのは正しいだろうか？

いや、間違っている。

リークは同程度のままか、むしろ減りさえする。

消費される酸素に対し、リークするラジカルの比率は大幅に落ちるからだ。

そうなるのは、呼吸鎖における電子の流れが速くなり、呼吸鎖の還元の度合いが低下し、酸素と直接反応しにくくなるためである（図 36）。

重要なのは、生きる速度とフリーラジカルのリークとの間に単純な関係はないということだ。

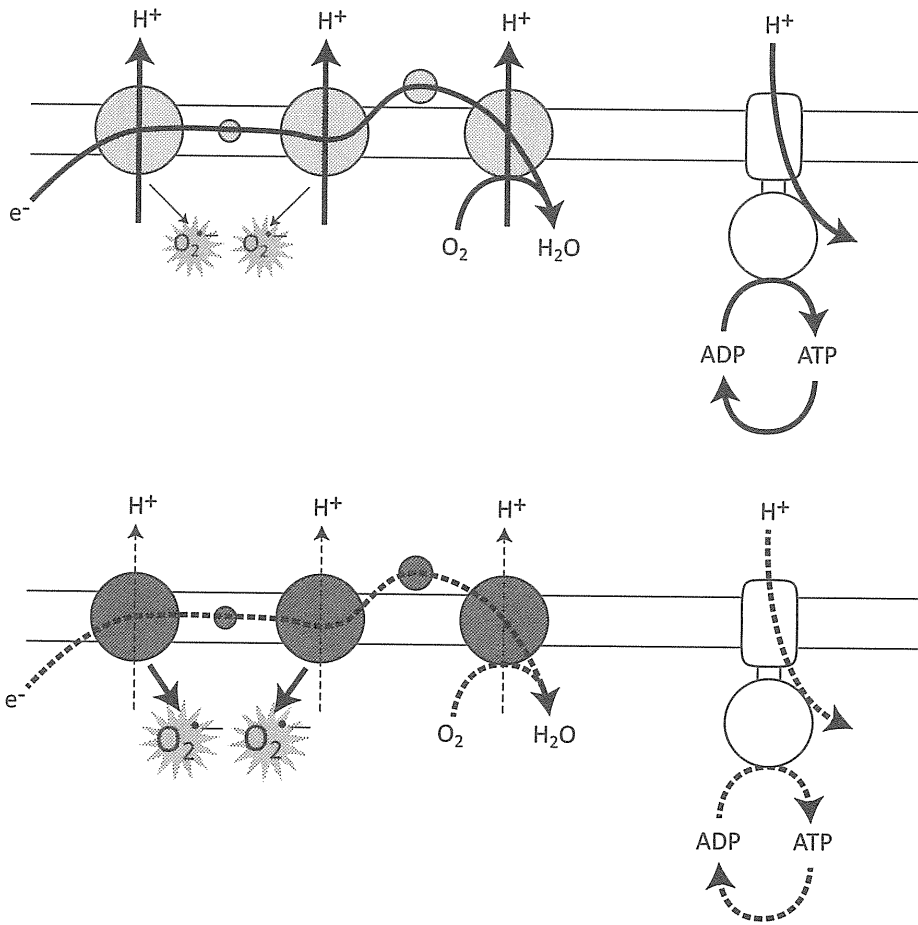


図 36 じっとしていると体に悪いわけ。フリーラジカル老化説の伝統的な見方は、電子の一部が呼吸の最中に呼吸鎖から「リーク」して酸素と直接反応し、スーパーオキシド・ラジカル ($O_2^{\cdot -}$) などのフリーラジカルを生み出すというものだ。活発に運動しているときには電子が速く流れ、消費する酸素が多くなるので、リークする電子の比率が一定でも、運動中にフリーラジカルのリークは増すと考えられていた。だがそうではない。上のほうの図は、運動中の実際の状況を示している。呼吸鎖を進む電子の流れが速いのは、ATP がすばやく消費されるためだ。それにより、多くのプロトンが ATP 合成酵素を通過して流れるようになり、それで膜電位が下がり、すると呼吸鎖がより多くのプロトンを汲み出すようになり、これが電子をより速く引っばって呼吸鎖を通過して酸素へと向かわせ、その結果、呼吸鎖複合体への電子の蓄積が防がれ、呼吸鎖の還元状態が低下する（薄い灰色で表した）。じっとしているときには逆のことが言える（下のほうの図）。つまり、活動休止のあいだはフリーラジカルのリークする率が高くなると考えられるのだ。ATP の消費が減ると、膜電位が高くなり、プロトン汲み出しにくくなるため、呼吸鎖複合体は次第に電子で詰まり（濃い灰色で示す）、フリーラジカルのリークが増える。ジョギングするのが一番なのだ。

【151】

鳥類は、代謝率から考えて生きる「はずの」期間より、はるかに長く生きる。彼らは代謝が速いが、リークするフリーラジカルは比較的少なく、長生きする。この根底にあるのは、フリーラジカルのリークと寿命の相関だ。相関は因果関係を導くものとしてよく知られるが、これは驚きの相関だ。因果関係はあるのだろうか？

【152】

ミトコンドリアでフリーラジカルのシグナルがもたらす結果を考えよう。呼吸の最適化と、機能障害を起こしたミトコンドリアの排除だ。フリーラジカルを多くリークするミトコンドリアほど、自らのコピーを多く作り出す。それは、フリーラジカルのシグナルが呼吸の能力を高めて呼吸の不足を正すからにほかならない。

【153】

しかし呼吸の不足が、需要と供給の変化ではなく、核との不適合を反映していたとしたらどうだろう？
一部のミトコンドリアの変異は確かに老化とともに生じ、異なるタイプのミトコンドリアの混合をもたらす。
そうしたタイプの中には、核内の遺伝子とうまく働くものと、そうでないものがある。

【154】

不適合なミトコンドリアほど、フリーラジカルを多くリークする傾向があるので、自らのコピーを多く作る。
これは二つの影響のどちらかをもたらす。
細胞がアポトーシスによって死に、ミトコンドリアの変異という重荷を取り除くか、そうしないかだ。

【155】

まず細胞が死んだらどうなるか考えよう。
別の細胞に置き換わるか、そうでないかだ。
置き換えれば、万事良好である。
だが、脳や心筋などにおいて置き換わらなかつたら、組織はゆっくりとかさを減らす。細胞が減ったまま同じ仕事を続けるので、細胞には大きな無理がかかる。
ミトコンドリアの不適合を持つショウジョウバエの精巢のように、何千もの遺伝子の活性が変化して生理的にストレスがかかるのだ。
このプロセスのどの段階でも、フリーラジカルのリークが必然的にタンパク質を損傷したりエラー・カタストロフィーを引き起こしたりはしない。
全ての現象は、ミトコンドリア内でのかすかなフリーラジカルのシグナルによって促されるが、その結果は、組織の減少と、生理的なストレスと、遺伝子調節の変化なのだ。
どの変化も老化と関連している。

【156】

では、細胞がアポトーシスによって死なない場合はどうなるだろう？
必要なエネルギーが少なければ、欠陥のあるミトコンドリアや、乳酸を生み出す発酵でも間に合わせられる。

このとき、「老いた」細胞にミトコンドリアの変異がたまることになるだろう。そのような細胞はもはや成長しないが、自らストレスとなって組織を荒しまわる存在になり、往々にして慢性の炎症や成長因子の調節異常を引き起こす。すると、幹細胞や血管細胞など、とにかく成長したがる細胞を刺激し、成長しないほうがいい場合にも成長させてしまう。運が悪ければ。（たいていは加齢性の疾患とされる）がんになる。

【157】

このプロセス全体が、結局のところ、ミトコンドリア内のフリーラジカルのシグナルに起因するエネルギー不足によって促されるということは、改めて強調しておきたい。加齢とともに蓄積する不適合が、ミトコンドリアの性能を落とすのだ。これは、従来のフリーラジカルの理論とは全く違う。ミトコンドリアや他のどこかの酸化的損傷をよりどころとするものではないからだ（だがもちろん、それを排除するわけではない。必要ではないというだけだ）。フリーラジカルは ATP 合成を増やすシグナルの役目を果たすので、抗酸化物質はうまく働かないはずだと予測できる。抗酸化物質がミトコンドリアに入れば利用可能なエネルギーを減らすので、寿命を延ばしても病気から守りもしないだろう。

【158】

この見方で、加齢とともに病気や死亡率が急激に増加することも説明できる。組織の機能が何十年もかけて徐々に衰え、やがて正常な機能に必要な閾値を下回ってしまうのだ。われわれは次第に活動に対処できなくなり、ついに何もせずに生きることさえできなくなる。このプロセスは、死に至る数十年で誰にでも繰り返され、急激な衰弱をもたらす。

【159】

では、老化に対して何ができるのだろうか？ 私は、レイモンド・パールが間違っていると述べた。怠惰な人の方が長生きなのではない。運動が体にいいのである。カロリー制限や低炭水化物の食事も、ある程度はそうだ。どれも（酸化促進剤と同じく）生理的なストレス反応を促し、その反応は一般に欠陥のある細胞やだめなミトコンドリアを取り除き、短期的に生存を促すが、たいてい生殖能力を下げるといったコストを払わせる。ここには、有酸素能と、生殖能力と、寿命のつながりが見て取れる。とはいえ、われわれ自身の生理機能を調節してなし遂げられることには、どうしても限界がある。

【160】

われわれには自らの進化史で決まっている最長の寿命があり、それは結局のところ、脳内の複雑なシナプス結合と、他の組織における幹細胞集団のサイズに左右される。ヘンリー・フォードは、スクラップ置き場を訪れて、捨てられたフォード車のどの部分がまだ使えるかを確かめ、新しいモデルではそうした無駄に長持ちする部品をもっと安物に替えてコストを節減すべきだと言ったらしい。

進化もこれと同じで、胃の内壁の活気に満ちた幹細胞の大集団を、使われなくなるまで維持しても意味がない。

脳が最初にだめになるからだ。

要するにわれわれは、進化によって平均余命に最適化されているのである。

生理機能を調整するだけで 120 歳を優に超えて生きる手立てが見つかるとは、私には思えない。

【161】

だが、進化は別問題だ。

さまざまな死の閾値について考え直そう。

コウモリや鳥類のように酸素の要求が多い種は、(アポトーシスを引き起こす) 閾値が低い。

多少のフリーラジカルのリークでも胚発生の最中にアポトーシスを引き起こし、リークの少ない子だけが最後まで成長するのだ。

このフリーラジカルのリークの少なさは、今しがた述べた理由で寿命の長さに対応している。

逆に、酸素の要求が少ない動物----マウス、ラットなど----は死の閾値が高く、フリーラジカルのリークが多くても耐えられ、結局は短命となる。

【162】

すると単純な予測ができる。

世代を重ねながら高い有酸素能が選択されていけば、寿命が延びるはずだ。

そして事実そうなる。

例えばラットは、回し車で走る能力によって選択することができる。

各世代でとりわけ能力の高いラット同士ととりわけ能力の低いラット同士で交雑させれば、能力の高いグループでは寿命が延び、能力の低いグループでは寿命が短くなる。

10 世代経れば、能力の高いラットの有酸素能は、能力の低いラットに比べ 350 パーセント高くなり、寿命はほぼ 1 年長くなる(ラットが普通は 3 年ほどしか生きないことを考えれば、大きな違いだ)。

同様の選択は、コウモリや鳥類どころか、もっと一般に内温動物(温血動物)の進化においても起きており、結果的に寿命をひと桁増やしているのだと私は主張したい。

【163】

われわれヒトは、そのようなやり方で自分たちを選択しようとはしない。

あまりにも行き過ぎた優生思想だからだ。

たとえ実際にうまくいっても、そうしたソーシャルエンジニアリング(社会工学)は解決する以上に多くの問題を生み出す。

だが実は、われわれはすでにそのようなことをおこなってきたのかもしれない。

ヒトは他の大型類人猿に比べ、高い有酸素能をもっている。

そして確かに彼らよりずっと長生きだ----代謝率が同程度であるチンパンジーやゴリラのほぼ 2 倍も長く生きる。

ひょっとしたらそれは、われわれが種としての形成期にアフリカのサバンナでガゼルを追いかけていたおかげなのかもしれない。

持久走はとても楽しくはないとしても、それが種としてのわれわれを陶冶したのだ。

労なくして得るものはない。

【164】

二つのゲノムの条件に関する単純な検討から、われわれの祖先は有酸素能を高め、フリーラジカルのリークを減らし、生殖能力の問題を抱え、寿命を延ばしたと推測できる。

こうした全てはどこまで真実なのだろうか？

これは検証可能な考えであり、誤りだと証明される可能性もある。

それでもこの考えは、モザイク状のミトコンドリアという推定から必然的に浮かび上がり、その推定はまた、ほぼ 20 億年前、ただ一度の機会に、細菌を細菌のままにとどめるエネルギー上の制約を乗り越えた真核細胞の起源に基づいている。

第 3 部

ミトコンドリアをめぐる病気のしくみと謎

[安保徹著「安保徹のやさしい解体新書」（2014 実業之日本社）から抜粋し引用させていただきました]

【病気はストレスと低体温から始まる】

【1】病気の人と健康な人を比べると、まず違っているのが顔色です。

顔色は体温の違いを如実に表しています。

体温が低いと、体内の酵素、代謝、免疫力などには大きな違いが生じてきます。

理想的な体温は腋（わき）の下で測定して 36.5 度です。

このくらい体温があれば脳や内臓の深部体温は 37.2 度を保つことができ、体内の酵素や免疫力、代謝は活発に働きます。

【2】しかし、平熱が 36 度に満たない人、35 度台の人は免疫力も著しく低下した状態にあります。

34 度台となると、何か病気が隠れている可能性があります。

体温は目に見える免疫力とっていいほど、体温が低い人は免疫力も低いのです。

【3】低体温では、体の中はうまく働きません。

約 3000 種類以上の酵素（消化酵素と代謝酵素）の働きが弱まって活性化できず、消化の反応は遅くなり、消化酵素を大量に必要とします。

汗をかく機会も少なくなり、汗腺の機能は低下し体内の有害物質や老廃物を汗から排泄しにくくなります。

血流は悪くなり、体の末端まで血液が供給されにくくなります。

その結果、免疫力を担っている白血球も酸素を運ぶ赤血球も不十分となります。

血液はうまく働かず低酸素となり、二酸化炭素や老廃物の回収も滞りがちになります。

ミトコンドリアでは高い体温と酸素を必要とするためエネルギーが作られにくくなります。

【4】こうなると、免疫系への打撃は大きく、36.5度の体温がたった1度下がっただけで、免疫力が37%、基礎代謝は12%、体内酵素の働きは50%も低下し、体の中は大きく変わってしまいます。

ちなみに、がんが大好きな温度は35度台で、がんは39.9度以上の熱で死滅することがわかっています。

【5】低体温はやる気までも奪い、心までも冷やし、「万病の元」そのものです。

そもそも低体温を招く大きな原因はストレスです。

適度なストレスは生活の刺激になりますが、長い間継続する強烈なストレスは、自律神経のバランスを崩して、体温を保とうとする働きを破綻させてしまいます。

全くストレスのない緩みっぱなしの生活も問題ですが、交感神経に傾いても副交感神経に傾いても低体温になり、深部体温を低下させます。

そして、低体温は低酸素を招き、エネルギー生成は温かさと酸素を必要としない解糖系中心になり、高血糖の状態を招いて、とうとう病気が起こります。

【エネルギーをつくるミトコンドリア系と解糖系】

【6】体には、エネルギーをつくる2つのシステムがあります。

1つは酸素を必要としないで糖質から瞬発力を産み出す解糖系です。

もう1つは、酸素をとり入れて持久力を産み出すミトコンドリア系です。

【7】この2つのシステムは真核生物ができた頃から共存共栄のために取り入れられた仕組みで、体は必要に応じて使いわけています。

体は、細胞内で作り出しているエネルギー（ATP：アデノシン三リン酸）を使って、さまざまな生命活動を行っています。

【8】解糖系がつくるエネルギーは電池2個分（ATP2分子）と効率は悪いのですが、低体温（表皮体温32度）でも酸素は必要なく、糖質からすばやくエネルギーをつくり出せます。

ミトコンドリア系は、食べ物から取り出した水素を、取り入れた酸素と反応させて、深部体温37.5度で効率よく電池36個分（ATP36分子）という大量のエネルギーをつくり出せます。

【9】解糖系はミトコンドリア系が出すATPをもらい、ミトコンドリア系は解糖系が出す乳酸をもらい共存しています。

しかもミトコンドリアは、細胞の分裂を抑制することを条件に細胞内で寄生しています。

【10】この2つのバランスをとりながら、年齢とともに解糖系からミトコンドリア系に移行させることが健康の要です。

たった1つの受精卵から成長を遂げる胎児の頃は、解糖系を優位に働かせて細胞分裂と増殖を繰り返し、成長します。

母体から生まれ落ちて酸素を取り入れる肺呼吸が始まると同時にミトコンドリアは15歳頃まで増え続けます。

ミトコンドリアが多くなるまでは解糖系優位の時代で、とにかく食べて活力を確保し成長し続けます。

ミトコンドリアが増えると分裂抑制遺伝子が働き、成長は止まります。
ただし、ミトコンドリアの少ない部位（精子、皮膚、髪、骨髄、腸の上皮）だけは解糖系中心です。

【11】20～50代は、解糖系とミトコンドリア系を活用する調和の時期です。
50代はエネルギー生成の変遷期で、少食への切り替えどきです。
この時期に食事に依存し、解糖系でエネルギーをつくり続けると、病気の素地ができます。
食べ物への依存度を高めて高血糖となると糖尿病の引き金になり、血流が悪いままそれが抜けきれず、がんや生活習慣病へ向かいます。

【12】解糖系の酷使は乳酸の量を増やし、それを処理するミトコンドリア系の負担が増えて活性酸素による老化が進みます。
体を大切に長く使い続けるには、ミトコンドリア系への移行が必要です。

【ミトコンドリアが働かないで病気は起こる】

【13】ミトコンドリアは、体が温かくて酸素と血液を必要としている横紋筋（骨格筋や心筋）、特に心筋に多くいます。
臓器では一番温かい肝臓や持続力やエネルギーの必要な心臓や脳にもたくさんいます。

【14】ミトコンドリアは酸素と温かさで効率よく体のエネルギーをつくるばかりでなく、カルシウムの貯蔵やアポトーシス（細胞の自殺）の制御などの役割も担っています。
酸素を使ってエネルギーをつくるため、活性酸素の90%がミトコンドリアでつくられますが、その害から自身を守るために活性酸素を除去する酵素をつくる能力も持っています。

【15】人は老化とともにエネルギー生成を解糖系からミトコンドリア系に移行していきませんが、ミトコンドリアの機能が低下していくと、病気やけがが治りにくく老化が進んでいきます。

【16】ミトコンドリアでは体の細胞や組織を修復するためのプロスタグランジンが作られています。
ミトコンドリアにはステロイドの受容体があり、ステロイド剤を使うとミトコンドリアの機能が抑えられ、腫れや痛み、炎症が止まる独特の流れに入るが、実際はエネルギー生成が遮断されるので病気を治す過程をむしろ止めることになります。
エネルギーがつかれなくなり病気がだんだん悪くなると同時に体はすごく冷えてきます。
それで生きる力が止まってしまい、最終的には亡くなってしまいます。
がん細胞の中ではミトコンドリアの機能が低下していることは知られています。

【17】また、コレステロールはミトコンドリアで代謝されています。
新陳代謝に欠かせないコレステロールがつかれないと、ホルモンも細胞膜もつかれず、新陳代謝が低下し、老化が進んでいきます。

【18】カロリー制限をすると長寿遺伝子のスイッチが入り、つくられる酵素はミトコンドリアの中に働きかけて、エネルギーを有効に使い長寿を可能にすることが明らかになっています。

【がん（悪性腫瘍） 敵視してはいけない大元の細胞】

【19】私たち生命体は 20 億年前に、酸素のない地球で分裂していた解糖系の生き物に有酸素で生きるミトコンドリアが寄生してできあがりしました。
真核生物として二つの生き物のエネルギーの生成系を持っています。
時には無酸素で瞬発力、時には有酸素で持続力を得て、白筋と赤筋を半々に使い分けて生きています。

【20】瞬発力の解糖系と持久力のミトコンドリア系は、さらに遡ると、細胞分裂と細胞分裂の抑制に使われています。
何しろ私たちの古い先祖（原核生物）は細胞分裂、増殖が早かったので、寄生したミトコンドリアは分裂抑制遺伝子、いわゆる抑制遺伝子を持ち込んで分裂を止めたり遅くしたりして、安定した寄生関係を成立させました。

【21】こういう進化の経緯から、ミトコンドリアの多い細胞は分裂できず、がんにはならない、反対にミトコンドリアの少ない細胞は分裂してがんの素地になる、という流れができました。
ミトコンドリアの棲みついている数で分裂が可能かどうかは決まります。
ミトコンドリアは酸素と温かさの必要な場所、つまり、心筋、赤筋の多い神経や心臓に多くいます。
心筋では、ミトコンドリアの数は 1 細胞あたり 5000 個くらいいます。

【22】こうした細胞は 3 歳までに分裂が終わり、その後は分裂をしないで大事に使い続けていく細胞です。
ミトコンドリアは、温かく酸素が必要で細胞分裂のない世界ですから、がんは嫌いで発生する母体にはなれません。
例えば脳神経の周りを取り巻くグリア細胞などはがん化しますが、ミトコンドリアが多い神経細胞は特に大人ではがん化しません。
子どもは分裂途上のミトコンドリアの少ない時期にあるために、神経芽腫（交感神経節から発生する腫瘍）が、がん化することはあります。
しかし、自然退縮することが多いので、早期に発見するための検査は行なっていません。

【23】ミトコンドリアの少ない細胞は、低体温で無酸素で分裂する、がんの好きな場所です。
皮膚の上皮、腸の上皮、骨髄細胞、男性の精子です。
ちなみに男性の精子は、ミトコンドリアの数が 1 細胞あたり 100~200 個で分裂が盛んです。
がん細胞もミトコンドリアの数は同じくらい少なく、分裂が盛んな細胞です。
がんは、上皮、あるいは上皮に付随した細胞で代謝産物を排出する分泌性のある場所、常に細胞が分裂する場所でしか発生しません。

【24】がんの原因はストレスです。
無理して過酷な生き方を続けたり恐怖にさらされたりすると、交感神経が緊張状態になります。

すると、体はステロイドやアドレナリンを分泌し血管が収縮し、ミトコンドリアの機能を抑制して低体温、低酸素、高血糖の状態になります。

【25】この状態が短い間は、ミトコンドリアでのエネルギー生成の働きを止めて高血糖を準備し、瞬発力で解糖系エネルギー生成をフル活用するストレス反応で何とかして危機を乗り越えようとしています。

このストレス反応をうまく使い続けられればいいのですが、人間の場合は脳神経や大脳皮質が発達しているので真面目にがんばり続けてしまいます。決して短い期間では済みません。

【26】責任と重圧にじっと耐えながら努力を続けたり、あいつだけは絶対に許せないと怒りを持ち続けたりなどして、人間独特の精神作用が続き、低体温、低酸素、高血糖の状態が長く続くとストレスが持ち込まれていくわけです。

【27】そうすると、ミトコンドリアでのエネルギー生成は難しくなり、ミトコンドリアの分裂抑制遺伝子の効力は停止し、解除されてしまいます。

するとミトコンドリアが少ない細胞の中から、さらにミトコンドリアを削り、20億年前の原核生物の性質が現れて、がん細胞になる反応を引き起こしていきます。

がん化の始まりです。

がんは、私たち真核生物の祖先、原核生物の性質の現れで、遺伝子の間違いで生じるものではありません。

【28】普通のがんが成長するには10~20年かかりますから、高齢になって見つけたがんは40~60歳頃に生まれたものです。

青壮年期の働き過ぎがストレスになり、がんを攻撃するリンパ球の働きが抑えられて発がんしたということです。

50~60歳のミトコンドリア系にシフトすべき調和の年代に入っても仕事のスタイルを変えず、瞬発力をきかせて無理をする解糖系の生き方が、がんを生みやすいのです。

【29】このように、がんは起こるべくして起こった自然の反応です。

それにも関わらず、がん治療ではがんそのものを危険な悪者とみなし、徹底的に攻撃をかけていきます。

がんの三大治療である放射線治療、抗がん剤、外科手術は、がんに対して功をそうする治療ではありません。

がんだけをたたく治療はなく、どうしても正常な細胞までをも痛めつけてしまいます。

患者さんの体のストレスはとてつもなく、治療を終える頃にはさらにリンパ球が激減しています。

免疫は抑圧されているので、治療後のがんが再発した場合、すでに闘う力は残っていません。

【30】がんから脱却するには、免疫力をフル活用するのが一番の方法です。

がんも、体の適応反応であり、緊急事態を生き延びようと起こっているものです。

緊急事態が解除されてその役目が終われば、自分自身でがん細胞を自殺させるアポトーシスのプログラムが働くはずです。

アポトーシスをコントロールするのはミトコンドリアですから、低体温、低酸素、高血糖の状態から抜け出さなければなりません。

【31】体を徹底して温め、深呼吸をして酸素を取り入れ、ストレスのある過酷な生き方から脱却すると、やがてリンパ球は活性化します。
がんをやっつけるのはリンパ球の中のNK細胞です。
交感神経緊張状態で数は増加していますが、がんと戦うために必要なパーファリンの分泌は抑制されています。

【32】副交感神経を優位に働かせると、うまくがんと戦え、がんは次第に消滅する道をたどります。
高血糖を改善するために、食事は腹8分目とし、砂糖の多いお菓子や食べ物を控えることです。
免疫力を強化して最も効果が出ているのはすい臓がんです。
膵臓がんは早期発見早期治療が難しく、術後の経過も悪いがんです。
ですが、膵臓はお腹の奥にあり、外からの加温や内からの玄米菜食で温めやすい臓器です。
「免疫力で治す」と覚悟を決めて取り組む患者さんたちは、西洋医学での常識を超えた結果を生んでいます。

【糖尿病 インスリン抵抗性は温めて治療】

【33】私たちの体は、体を動かすのも修復するのも全てエネルギーで動いています。
エネルギーがつかれないと、生命を維持することができません。
エネルギー源はブドウ糖です。
食事から取った糖質はブドウ糖に分解されて血液中に入り、細胞に運ばれてエネルギー源として使われています。

【34】健康な人の体は血糖が高くなるとインスリンを分泌し、ブドウ糖を細胞の中へ送り込んで血糖を下げます。
血糖が下がると上げるグルカゴンなどの拮抗ホルモンを分泌し、血糖レベルを正常（70 mg/dL 以上）に保とうとしています。
糖尿病は血糖を下げる働きをしているインスリンに問題が起こり、尿の中に糖が出るほど、体の中で高血糖（血液中のブドウ糖が高濃度）の状態が続く病気です。

【35】糖尿病には、自己免疫によってインスリンを作れないⅠ型糖尿病と、インスリンが分泌されても、その量が少なかったり働きが悪かったりして血糖が高くなるⅡ型糖尿病があります。
Ⅰ型はインスリンを作る膵臓のβ細胞が破壊され、インスリンの量が絶対的に不足し、食事をとった後も夜中や朝食前の血糖も高くなります。
多くは子どもの頃に発病します。
インスリンばかりでなく、血糖を上げる作用のある拮抗ホルモン（グルカゴン、エピネフリンなど）の分泌能力までも低下していて、血糖値のコントロールができていません。
日本人に多いのはⅡ型糖尿病です。

【36】日本人に多いⅡ型は、巨大肥満になるアメリカの白人や黒人のように食べ過ぎや運動不足が原因と考えられがちですが、日本人の場合は食事よりもむしろ働き過ぎが原因です。

仕事が忙し過ぎて休む暇もない過酷な生き方をすると、ストレスが交感神経を緊張させてアドレナリンが分泌されます。

アドレナリンはインスリンの分泌を促進したり、肝臓でグリコーゲンからブドウ糖を作ることを促進したりして、血糖を上昇させる働きがあります。

【37】交感神経緊張状態は、血管が収縮して低酸素、低体温になり、ミトコンドリアによるエネルギー生成の効率的な経路は働きません。

そのためエネルギー生成は解糖系に依存します。

体はストレスを回避しようと解糖系の瞬発力を使って乗り越えようとします。

細胞の中（細胞質基質内）にある解糖系に直接ブドウ糖を取り込むときに必要になるのがインスリンです。

インスリンがないと細胞膜を通過できません。

【38】解糖系は酸素を使わずインスリンを使い、1分子のブドウ糖（グルコース）を分解して2分子のピルビン酸を作ります。

そして、でき上がったピルビン酸をミトコンドリア系に渡し、ミトコンドリアで酸素を使って効率よくエネルギーを作ります。

しかし、解糖系では酸素が取り込めないため、乳酸発酵が起こって、最終的に作られるのはピルビン酸ではなく乳酸です。

【39】乳酸発酵は筋細胞でも、激しい運動をして酸素を取り入れられないときに起こって乳酸が作られます。

忙しいときにはこの乳酸が細胞外に出てこむら返りを繰り返したりします。

糖尿病の人にはこむら返りがよく起こります。

【40】ミトコンドリア系では乳酸を活用することができません。

そのため乳酸は血液中から肝臓に運ばれてブドウ糖の合成（糖新生）を行います。

解糖系でエネルギーを作るためにインスリンを使い、ピルビン酸、乳酸、そして糖新生と、作り続けていきます。

【41】ストレスを回避しようとする緊急状態のエネルギー生成ですから、ストレスが続く限り、ずっと同じ経路をたどり、いつまでもインスリンを必要とします。

その結果、インスリンを分泌している膵臓は疲弊し、しかも効率のよいエネルギーは作れずに、エネルギーが不足し、体はやつれていきます。

糖尿病の人の体の中では、エネルギー生成がバランスよく働いていないのです。

【42】体温の高い人は、血流がよく、酸素も行き渡っているので、解糖系で作られた最終産物のピルビン酸はミトコンドリア内に運ばれます。

代謝されてアセチル CoA となり、ミトコンドリア内のクエン酸回路に入り、炭酸ガスと水になるまで完全燃焼させて使い切ることができます。

ミトコンドリア系のエネルギー生成にはインスリンは必要ありません。

体温だけでブドウ糖の代謝が進むのでインスリンの節約をすることができます。

解糖系とミトコンドリア系が、バランスよく働き合っていれば血糖値に影響が出ることはありません。