科学の峰々 118

東京大学 定量生命科学研究所 ゲノム再生研究分野 教授

小林（こばやし） 武彦（たけひこ） 先生 に聞く

老化、加齢、死を最先端の見地から研究 新しい死生観を生物学から探る 上

聞き手：梅垣喜通　日本科学機器協会 広報委員長
夏目知佳子　日本科学機器協会 広報委員
岡田康弘　日本科学機器協会 事務局長
（取材・撮影・編集協力：クリエイティブ・レイ㈱　安井久雄）

取材日：2023年2月24日
（一社）日本科学機器協会 会議室

小林 武彦 先生のプロフィール

【学歴・職歴】

1987年 3月　九州大学理学部生物学科 卒業
1989年 3月　九州大学院理学研究科 生物科学専攻修士課程修了
1992年 3月　九州大学大学院医学系 研究科博士課程修了 理学博士
1992年 4月　日本学術振興会特別研究員
1993年11月　基礎生物学研究所 助手
1994年 8月　米国ロシュ分子生物学研究所 博士研究員
1996年 1月　米国国立衛生研究所 博士研究員
2005年 4月　基礎生物学研究所 助教授
2006年12月　国立遺伝子学研究所 教授
2015年 4月　東京大学分子細胞生物学研究所 教授
2018年 4月　東京大学定量生命科学研究所 教授
日本遺伝学会 会長
日本分子生物学会 副理事長
生物科学学会連合 代表
日本学術会議 会員　現在に至る

【受賞歴】

2002年 4月　HFSP young investigators award
2004年 4月　日本遺伝学会 奨励賞
2012年 4月　平成24年度文部科学大臣表彰（科学技術分野研究部門）
2013年 4月　第29回井上学術賞
2016年 4月　日本遺伝学会 木原賞
2018年 4月　遠州頌徳会遺伝学大賞 奨励賞
2022年 4月　新書大賞『生物はなぜ死ぬのか』第2位

【著 書】

寿命はなぜ決まっているのか：長生き遺伝子のヒミツ　岩波ジュニア新書2016年
DNAの98%は謎：生命の鍵を握る「非コードDNA」とは何か　講談社ブルーバックス2017年
生物はなぜ死ぬのか　講談社現代新書2021年
（2022年度 灘中学等・国語入試試験に文章題として30校以上で出題）
他、編集歴多数

科学機器　No.898　2023.4

産学官との連携

生物が死ぬ意味などを研究 学術界やメディアで話題に

小林先生は「生物が死ななければならない意味」などを、生物学者の見地から研究、新たな死生観を紹介されています。まず、生物の起源や生物そもそもの目的とは何なのかを、お聞かせいただけますか。

小林　生物の起源を考えるには、「進化」を考える必要があります。なぜなら、「生物」は進化で作られたからです。

物理や化学、天文学などは138億年前に宇宙が誕生したビッグバンが始まりです。しかし、生物は地球ができた38億年前からの話となります。現在の生物は、最初にできた生物が進化を繰り返した結果誕生したものなので、その進化をさかのぼっていくと、生命の起源にたどりつくことができるわけです。

生命の誕生は38億年前、地球の熱水噴出孔のあたりで起こった化学反応で、RNAやアミノ酸などの有機物が合成されたことに始まります。有機物というのは生物の材料です。アミノ酸は、筋肉などのタンパク質を作ることで知られる、あのアミノ酸のことです。まだDNAは登場していませんが、RNAというのは遺伝情報を持っている物質になります。このアミノ酸やRNAが化学反応で勝手にできたわけで、実験室でも作ることができます。

そこから奇跡が起こりました。奇跡というのは進化です。つまり進化のプログラムが開始されたのです。

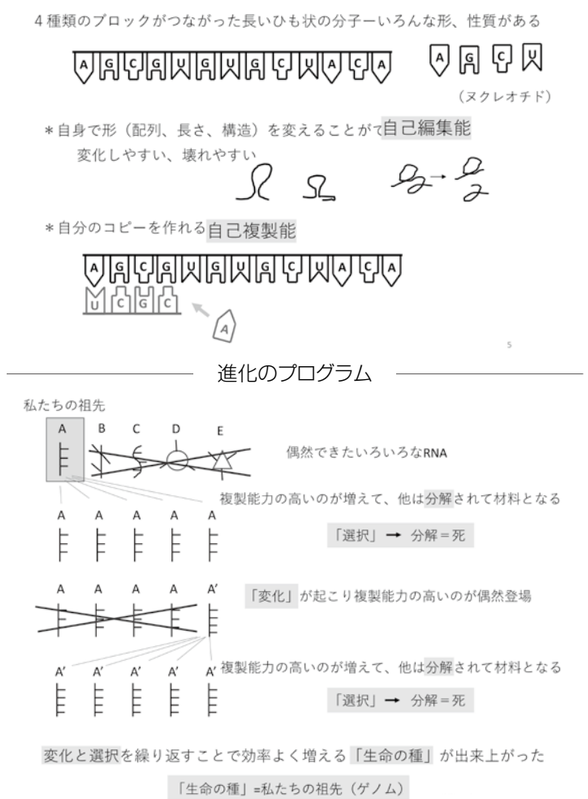
生命の誕生を生んだ奇跡 「進化」は、変化と選択

小林　進化は簡単に言うと「変化と選択」です。変化は、親とは違う多様な個体ができることです。選択は、色々な多様な個体のうち、たまたまその時の環境の都合がよくて生き残ったり、死んだりすることを言います。この変化と選択を、専門的には「変異と適応」という言い方もします。

ちなみにこの状態は、まだ生物ではありません。生物という語には定義があるので、それは後ほど触れます。今話している最初の状態を、私は「生命の種」と呼んでいて、それがRNAになります。

RNAは、A、G、C、Uという4種類のブロックがひも状に繋がった長い分子です。この4つのブロックは塩基と言います。例えば“A-G-C-G-U-G-U…”といったように長く繋がっているわけです。RNAのすごいところは、自身で配列、構造、長さなどを変える事ができるのです。これを自己編集能と言います。

さらにもう1つ、自分のコピーを作ることが出来る自己複製能を持っています。また壊れやすくもあります。



自分で増える事が出来るけど、これはまだ生物ではないのですね。

小林　はい、生物ではありません。化学反応です。非常に長い時間をかけるわけですが、逆の言い方をすると、時間をかければ勝手に進む化学反応です。

RNAのA、G、C、Uの塩基について補足すると、AとU、GとCはくっつきやすい性質を持っています。それを利用して、まるで鋳物を作るように自己複製します。最初は1本の鎖だったものが、元の塩基が「型」になって鋳物を作る要領で2本鎖になるのです。そのうえで、並び順を変える自己編集をするのです。

またヌクレオチドが20個連なったRNAがあるとすると、4の20乗の違った配列ができます。つまり約1兆種類ものRNAを作れるのです。

すると面白いことが起ります。分かりやすくA・B・C・D・Eと5種類のRNAができたとします。その中でAが最も増えやすい、自分のコピーを作りやすい性質があるとすると、やがてAだけになるのです。

他のBからEも増える性質はあるのですが、Aに比べると増え方が遅いために、Aに材料を取られてしまうのです。なので、5種類あったものが、Aだけになるわけです。

そしてAだけが自分をコピーして増えていくようになりますが、その中で“ちょっと違う”コピーが変異により登場します。これをA'とします。AがA'よりも増えやすい場合、先程と同じように、次第にA'ばかりになります。このような事を延々と繰り返していると、すごく増えやすいものができます。それが「生命の種」として生物になっていくことになります。

これが生命の起源で、最初に登場した増えやすいRNAが、私たちの“超”ご先祖様と言うことです。

増えやすい性質で選別されてきたRNAが生命の起源ですね。

小林　生き物の起源はRNAという“もの”でした。

RNAというのは、A、G、C、Uという塩基の配列によるデジタル情報です。このデジタル情報をゲノムと言います。そのゲノムが壊され、作り変えられ、選択されてきたのが、進化のプログラムです。

増えやすいエリート集団が膜に囲われて生命へ

小林　今話したようなことを繰り返し、やがてRNAは周りにあるアミノ酸を繋げる性質を持つものが現れます。アミノ酸が繋がるとタンパク質になります。そして、RNAとタンパク質は、ドロドロとした塊を作るようになります。これを液滴（えきてき）と言います。こうして、材料と密着したより生産効率の良い自己複製マシーンになったわけです。タンパク質は化学反応をさらに促進させます。おかげで「作っては分解して作り変えるリサイクル」が加速します。

そうして、一気に進化が加速したわけでしょうか。

小林　もう1つ段階があり、それらが膜に包まれるのです。

膜に覆われた中に“増えやすい”性質を持った、言わばエリート集団がいるとすると、それが隔離されることになります。ここには大きな意味があります。増えやすいエリート集団であっても、周りに増えにくい性質のものがあると、なかなかマジョリティーになりにくいのです。ですが、たまたま膜に覆われて隔離されると、膜の内側だけで完結して増やすことが出来るようになったわけです。

そうすると次の段階では、膜に包まれた袋ごと増えるようになりました。それが「細胞」の起源となるわけです。そうして細胞ができ、また変化と選択によって増えやすい細胞が残り、さらに変化と選択の中で、細胞が集まった多細胞生物ができ、細胞が増えて多機能となっていきます。そうしたことを繰り返して今に繋がっていくことになります。話してきた変化と選択は、原理として今でもずっと続いています。

まとめると、生き物の起源であるゲノムつまりデジタル情報は、壊され、作り変えられ、選択されて進化をしました。現在でもこのプログラムが続いています。

ゲノムのデジタル情報で、RNAという言葉が出ましたが、それが私たちがよく耳にするDNAになっていくのでしょうか。

小林　そういうことです。

DNAは2本鎖のらせん構造をとりやすく、RNAよりも安定していて分解されにくい性質を持っています。

科学機器　No.898　2023.4

産学官との連携

逆にRNAは不安定な分、反応性に富んでおり、自己複製や編集をして他のRNAやタンパク質などとも結合しやすい性質を持っています。

このDNAになる過程でも、先ほど話したような選択が行われたわけです。今話してきたように最初にDNAは登場しないわけで、反応性がより高いRNAが仕切っていた時代が最初にあったと考えられています。ちなみにRNAはなくなったわけではなく、ワクチンでメッセンジャー RNAという言葉を聞くように、今もDNAと共存状態です。

地球に生命が誕生するのは0ではない奇跡的な確率

小林　生命が地球に誕生する確率を表すのに、こんな例えがあります。「25メートルプールにバラバラに分解した腕時計の部品を沈め、ぐるぐるかき混ぜていたら自然に腕時計が完成し、しかも動き出す確率に等しい」。そのくらい低い確率ですが、ゼロではなかったということです。

ゼロではなかったといえ、奇跡的と言える確率ですね。どこから生物と呼んでいいのでしょうか。

小林　生物の三要件（必要条件）というのがあります。自己複製をすること、膜に包まれていること、自分でエネルギーを作ることです。

ですので、先程、“増えやすいエリート集団”が膜に包まれるようになると言いましたが、それでもまだ厳密には生物ではありません。そんな中で、自分でエネルギーを作るようになってきたわけです。

それはどのようなことなのでしょう。

小林　ある膜に包まれた袋が、自分でエネルギーを作るような遺伝子を獲得してしまったということだと考えられます。こうなると、もう細胞かもしれないというところです。これもやはり「変化と選択」を袋単位で繰り返して起こったことなのです。

そのようにして、先ずは、“増えやすいRNAのどれが残るか”という競い合いだったものが、膜に包まれた袋単位で起きて、その中でいわゆる細胞のようなものが進化して、最初の生物になったと思われています。

人間も含めた生命も化学や物理の現象になるのでしょうか。

小林　言い方としては、全ての生命現象は化学反応になります。

生物の個体として見た場合、その内部で起きていることをバラバラに分解してみれば、化学反応の集合体ということになります。

そして、化学物質で集合体ができるとエントロピーが増えるので、普通は分解してしまいますが、人や生物の場合には、エントロピーが壊れていく速度と集合する速度が並行状態にあります。だから生命体の形を保って見えます。その体の中では、いつも代謝が起こっていて、物を壊す・作るを繰り返していて、それが並行状態にあるのが我々の体ということになります。

生物が化学反応の集合体であるとするならば、条件さえ揃えば、人間は生物を作れるということになるのでしょうか。

小林　それは少し難しいのですが、答えとしては作れません。

まず現在、これだけ科学が進歩してDNAもタンパク質も作れますが、生物は作ることができないのです。ではこの先はどうかというと、ものすごく時間がかかるかもしれませんが、生物と同じ仕組みのものは作れるでしょう。しかしそれを生物と言えるかというと、おそらく言えないです。無理やり言うならば“生命現象を行う化学反応体”という人工物になるでしょう。

なぜかというと、先ほど進化のことを話してきましたが、生物は基本的に地球上で共通の1個の細胞から進化したものであるということがあります。ですので、生物のようなロボットがいても、人工的に生成細胞を作ったとしてもそれは生物とは言わないと思います。

あくまでも地球上の生物は、地球でできた1個の細胞が起源で、私達も皆、遡ると最後には1個の細胞に行き着くわけです。その子孫が私達ということですね。

死とは、進化が作った生物の仕組みの一部

小林先生の著書のタイトルである「生物はなぜ死ぬのか?」ということについて、お考えをお聞かせいただけますか。

小林　ここまでのおさらいになりますが、生物は進化の結果できました。その進化というのは作って・壊す、ということを繰り返しながら、変化と選択が行われることでした。

お話した“壊す”あるいは“壊れる”ということは生命の死にあたります。なので、生物とは「死ぬようにできている」ということです。

死ぬようにできているからこそ生物なのだということでしょうか。

小林　そう言えるでしょう。生物がなぜ死ぬのかではなく、死ぬものだけが進化できて、今存在しているという考え方が正しいと思います。壊れていく過程が老化ということになります。

つまり「老化や死があるものだけが進化できて現存している」わけで、これが「生物が老化、そして死が存在する理由」です。生物は、そのようなデザインで最初からできているということです。

人間以外の多数の生物には実は「老い」がない!?

小林　人間と生物一般の老化を考える時の面白いデータがあります。哺乳動物の寿命と閉経後何年生存したのかということを調べたものです。人の場合は50歳前後で閉経をして、国や個人差で寿命は違いますが80歳前後くらいまで30年ほど生きます。しかし、他の哺乳動物は、閉経後の寿命がほとんどないのです。あるのは、ゴンドウクジラとシャチくらいなのです。ライオンもウマもサルもゾウも、閉経後は長く生きません。要するに生涯現役なのです。老後があるのは、陸上の生物ではヒトだけと言っても、言いすぎではないのです。

これは驚きです。つまり他の生物は、死ぬ直前まで子孫を増やせる体なのですね。

小林　そういうことで、チンパンジーでもゴリラでも、死ぬまで生理があり出産ができるのです。それに対してヒトは特殊で「老後」はヒトになってからできた期間なのです。

人はどうしてそうなったのでしょう。

小林　ここが不思議です。霊長類でも「老後」はヒトになってからできたものです。ではヒトとサルの違いはなんだろう?と思うわけです。

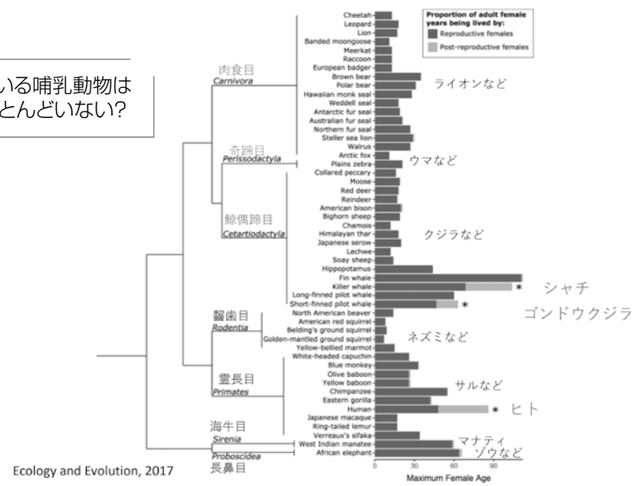
ここからは私の見解で、体毛が関係しているように思っています。人はサルのような体毛がなく、人とチンパンジーの違いは、老後の有無以外は、体毛の有無になります。これは結構なポイントで、体毛がないと母親はいつも赤ちゃんを抱っこしていないといけないのです。

チンパンジーやサルの母親は、抱っこする必要がないのですか。

小林　そうです。チンパンジーもゴリラも、赤ちゃんは生まれたその日から母親が何もしなくてもしがみついていてくれます。母親に何も行動制限かからず、母親は、くっついている赤ちゃんと一緒にそのまま木に登ることができます。それは体毛があるからです。一方でヒトはそうはいかず、赤ちゃんを抱っこしないといけないので、誰か他の介助者がいないと、1人で育てることがとても困難なのです。

その特性を踏まえて「長寿化のおばあちゃん仮説」というのがあります。これは私の説というわけでなく、有名な説で「おばあちゃんが元気で長生きの家庭は栄える」というものです。

老いる哺乳動物はほとんどいない?



Ecology and Evolution, 2017

科学機器　No.898　2023.4

産学官との連携

ヒトだけに見られる長寿のけん引役は年配者その役割とは?

栄えるというのは、子孫がたくさんできて育つということですね。

小林　はい。おばあちゃんが元気だと、子だくさんになるという説です。

先程、閉経後も寿命が長い陸上動物の稀な形としてヒトが存在していると言いましたが、つまりヒトの場合は、“閉経後の女性に大切な役割があった”ということになり、母親を介助するという役割などです。

おばあちゃんに重要な役割があった一方で、おじいちゃんはどうなのでしょうか。

小林　おじいちゃんにも、ちゃんと意味があります。

そもそも私達ヒトであるホモサピエンスが進化したのは、集団が大きくまとまっていたからと言われています。その時に恐らく、“おじいちゃん”が活躍していたのではないかという考察がされます。

どう活躍したかというと食糧の確保が生存につながるわけですが、年長者は経験・知識が豊富で、また私欲が少ないとも推察されます。そうして年長者がいる集団が栄えていきます。集団が豊かになると、年長者の知識はますます求められ、地位も高くなり、元気になります。このようにして、寿命延長の正のスパイラルが生まれていきます。

少しまとめると、女性も男性も、年配者には家庭、社会、集団で重要な役割があり、年配者がいる集団が有利になったということになります。

年長者が大切な役割を持ったから、ヒトという集団が永らえてきたということでしょうか。

小林　そう考えられます。ヒトがここまで長寿になったことをけん引してきたのは年長者なのです。そうでないと説明がつきません。

また、補足すると、なぜ年長者が集団をまとめる力があったかというと、老いていたからなのです。若い時と違い、利己的な目標がなくなり、利他的になっていって、それがリーダーになるわけです。そういうことで、利己から利他への意識の変化に多分「老い」というのが重要だったのであろうというのが、私の最近の説です。

なぜヒトに、いわゆる老いの期間ができたのか、老いの期間になるヒトがどんな役割を持ってきたのか、現代にも通じる考えで興味をそそられます。

多くの生き物の「性」が雌雄2種類であるのは?

ほとんどの生物に性がありますよね。子孫をより多く増やすなら交配せずに1つの性で良かったのではないかと思いますが、それはなぜでしょうか。

小林　多くの生物学者が唱えている1つの観点としては、多様性の確保のために遺伝情報をミックスした方がいろんな子どもができ、それが圧倒的に生き残る確率を上げたということです。単細胞で分裂して増えている場合は、子孫といっても自分と同じクローンができることになり、同じ性質を持っています。そうすると、自分が弱い性質には子孫も弱くて、環境の変化に弱いわけです。

地球環境は長い目で見ると、気温や酸素の組成など、色々なことが日々刻々と変わってきました。私達が生きているすごく短い時間でも色々な天変地異があるのですが、もっと長い目で見ると、壊滅的な変化と言えるものがあったわけです。そうした中でわずかな生き物だけが生き残る大量絶滅を繰り返しています。大量絶滅の中で生き残ってこられたのは多様性のおかげなのです。

性が雌雄の2つだけでなく3つや4つ以上あってもいいような気もしますが、ほとんどの生物で性別は雌雄2種類なのは、どういうことからなのでしょうか。

小林　いくつかの意見がありますが、種類を増やしすぎるとマイナスが多かったことが考えられます。

性が3つ以上あり、それが交配して生まれる子どもは、多種類になります。しかしその場合、せっかく親が獲得した、生存に有利な遺伝情報が子どもに受け継がれなくなることも多くなります。そう考えると、プラスマイナスで考えると、3種類以上の性を持つことは、マイナス

の方が多かったのではないかという考察ができます。つまり、ある程度生物の形ができた時点になってからは、色々な種類同士が交配や生殖をおこなってフルモデルチェンジするよりも、マイナーチェンジの方が良かったというのは、生存に適してきたということなのではないかと考えることができます。

また、子どもを作る相手探しにしても、3つ以上の相手がいると探しにくかったのかもしれません。多くの生物が雌雄の2種類なのですが、昆虫などを見ても、その2種類の雌雄が出会うだけでも相当大変なのだということは観察できます。フェロモンを出したり、植物にしても一気に花を咲かせてみたりして子どもを作る手段を獲得していますが、2種類の性でそこまで大変な形がありながら、それが3種類以上だとますます困難であるという想像はできます。そして、ここもやはり“選択”がはたらき、たまたま進化の過程で性別は大きく2種類というのが残りやすく、生き残ってしまったということでしょう。

進化には目的はない!

“たまたま”ということの連続で今の生物があるという感じを受けますが、そういうことでしょうか。

小林　はい、そういうことなのです。進化には目的がないのです。こうした方が効率いいのにという考え方が実は成り立たなくて、結果的に生き残ったものがこうなっているという結果論から考えるのが、理解がしやすいと思います。

例えばキリンの首が長くなったことが有名ですが、キリンの首は、高いものを食べようと努力して長くなったわけでなく、たまたま突然変異で首が長い個体が出てきたら、その時の環境がたまたまマッチして生き残ったということです。普通は、首が長いなんて絶対不利なのです。バランスも悪いですし、キリンを見ると分かりますが、水を飲むのも大変飲みにくく不便極まりません。でも、たまたま首が長い生き物ができ、たまたまその首が長い生き物にとっていい場所に食べ物があり、それら偶然が重なって、生き残ったのです。そうでないと、もし首が長いだけが良いことだったら、多くの生物は首が長いはずなのですが、キリン以外にはそんな生き物はないのです。結果として、そうなったということです。

進化は“たまたま”で、目的はないのだというのは、驚きです。

老化と死、それはDNAが壊れること

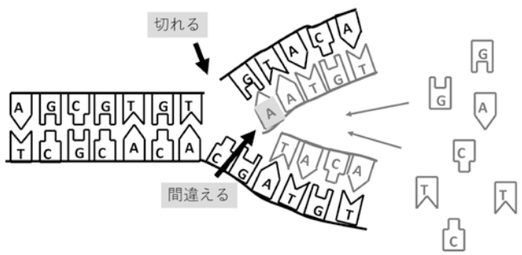
老化や死は、生命があらかじめそのようにデザインされたものだということでした。DNAにそういうことが刻まれていると言えるのですか。

小林　そのあたりを、進化の過程に立ち戻ってお話します。
生物は自己複製をしながら次世代に生きていきます。それはDNAを複製するということですが、DNAは複製する時に切れたり、間違えたりすることが起こるわけです。それに対しては、DNAの修復酵素というものがあって、間違いがあっても直しながら生きていくのです。基本として、DNAが壊れていくことは今も昔も変わらないわけです。

そのようなDNAの間違いを“DNAの傷”という呼び方をしますが、段々傷が治しきれなくなってくるとDNAは壊れて死んでしまいます。要するにベースの機能が保てなくなって死んでしまうというようなことが起こります。この過程が老化であり、その結果が死です。

DNAの情報というのはゲノムです。そうすると「生物はなぜ老い、そして死ぬのか」。その分子レベルでの1つの答えは「ゲノムつまり遺伝情報であるDNAが壊れるから」ということになります。これが最新の私の研究でもあります。

ゲノムが壊れて老化するのは現在も同じ



DNAがこんがらがったり切れたり間違えたりすることもある

DNA修復酵素によりほとんど直される

しかし徐々に直し損ないが蓄積して老化が引き起こされる

産学官との連携

表1　早期老化症の原因遺伝子はゲノムの修復遺伝子

表1：早老症の疾患名と原因遺伝子

早老症に分類される疾患名	原因遺伝子
ウェルナー症候群	WRNヘリカーゼ※1
ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群	ラミンA遺伝子
コケイン症候群	CSA遺伝子
ブルーム症候群	BLMヘリカーゼ
色素性乾皮症	XP遺伝子
ダウン症候群	21番染色体トリソミー※2

長寿科学振興財団HPより

老化と死という現象は何なのかということに、新しい理解が生まれました。

小林　単純なようで、実は、こういうことを明確に言った人はあまりいません。

その「ゲノムが壊れることが老いであり死である」ということなのですが、例えば、ゲノムが壊れやすい病気というのがあります。ウェルナー症候群など、ヒト早期老化症です。これは老化速度が速くなる潜性の遺伝病で、思春期を過ぎてから急速に老化が現れます。その方のゲノムを見ると、ゲノムの修復に関わる遺伝子の働きが普通の人に比べて弱いのです。そして寿命が短いという症状があります。今、ウェルナー症候群を例にあげましたが、ゲノムが壊れやすいために早期に老化が見られる、また寿命が短くなるという症例の病気はいくつか見られています。表1

そして生物学的見地から、今も大昔も、RNAが壊れると死ぬということは、変わっていないのです。生物は進化を続けていますが、ここからは逃れられないですし、“作って・壊す”が進化なのですので、その証とも言えることです。

これはヒトだけでなく生物全般に言えることなのでしょうか。

小林　最近の論文で『Nature』に色々な動物の寿命とDNAの壊れやすさを調べた論文が掲載されました。これはDNAが壊れやすい生物が短命で、壊れにくい生物ほど長寿であるということを明確に示したものなのです。グラフにすると、寿命の長さとDNAの壊れやすさがきれいに反比例します。

最も長寿な生物（哺乳類）がヒトです。やはり、最もDNAが壊れにくく、日本人の場合は、ヒトの寿命が80数歳です。

寿命がもっとも短いグループの哺乳類ハツカネズミは、ヒトの10倍以上DNAが壊れやすいのです。その他、イヌ、ネコ、ウサギ、トラ、ウシ、ライオン、キリン、ウマ、サルなど様々な生物のDNAの壊れやすさと寿命をまとめているのですが、長く生きる動物ほどDNAが壊れにくいということも明確で非常に分かりやすい報告になっています。

次号「科学の峰々」では、引き続き
小林 武彦先生にお話を伺います。

生命は1つの細胞がご先祖様。
死や老化は、そこからの進化を
受け継ぐものなのです