

親世代のかなり離れた時期になされ、休眠の実行ステージとは隔たった時間的展開を見せるなど、エピジェネティックな介在があるに違いない。さて、栄養学も独自に大変重要な展開を見せてきた。特に TOR (target of rapamycin) を挟むリン酸化系列は、2つのコンプレックス C1 と C2 で外界条件に生物が対応する、細胞現象のほとんど (細胞増殖、細胞死、タンパク質合成、抗酸化作用、分解、免疫、寿命制御・・・) にかかわることが明らかになってきた。TOR は rapamycin という制癌剤の受容体である。細胞膜にある、あるいは細胞質のセンサー (アミノ酸、AMP、IGFR など) から入力したシグナルは TOR へのリン酸化の経路で上記の出力への動員が起こる。栄養欠乏になると細胞周期をとめてオートファジーが起こされ、それによって (=自分を食べて) 栄養供給はなされる。従ってこの辺の道案内には促進の制御と、抑制の制御が含まれる。マウスではラパマイシンを与えると寿命が 9-14% ほど伸びた。ショウジョウバエで TOR が寿命に関連すると見破ったのは period を見つけたシーモア・ベンザーである。炯眼みたりだ。ベンザーは TOR の他にもう一つ寿命に拘る遺伝子を見つけている。これは 969 歳まで生きたといわれるユダヤの長老メトセラの名前をもらった。これは GPCR (G-タンパク質共役型受容体) で、その結合を促進するペプチド因子 (R8-12) と抑制する因子 (スタント) も見つかった。後者は普段はミトコンドリアにある ATP アーゼのサブユニットであるが、何らかの事情でサブユニットを離れメトセラに結合するのである。

重要な役者で最後に姿を見せたのは、酵母や線虫、ショウジョウバエから出てきた Sir-2 である。これは、Silent information regulator の略でこの遺伝子を欠損すると短命化する。daf やメトセラは、ない又は変異すると長寿化したが、sir は変異すると短命に、増えると長寿化する。Sir はテロメア活性を抑制し、リボゾーマル DNA の組み換えを抑制する作用をする。Sir はマウスでは Sirt1 と呼ばれる。7つのパラログがあって、まとめて Sir2-related protein (Sirtuin) と呼ばれる。こうしてみると寿命というものもいろいろな側面があるので、もちろんそれは単一遺伝子で決まることはないし、いろんな環境条件で変わる。重要なのは、ジョージ・ビードルの頃いわれていたような一遺伝子 = 1 酵素説の様なパラダイムは昔の話で遺伝子の社会学のような形で生物学が積み残してきたような課題が俎上に上ようになってきたということは新しい時代になったものだと思う。

(Makio TAKEDA ムシの恵み社)

[書評 (9)]

- ①『脳は眠りで大進化する (文春新書)』 上田泰己著 文藝春秋 254pp. 2024
- ②『睡眠の起源 (講談社現代新書)』 金谷啓之著 講談社 188pp. 2024

竹田真木生

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

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

胞内の濃度が高くなったときに眠気が起こる。このサイクルの中で、シナプスが誘導されたり刈り取られたりするという表裏の関係が明らかになった。このような出来事が夢の誘起にも関係するらしい。カルシウムの動態は、シングルセルでボルテージクランプを行うホジキンとハックスレイの用いたような複雑な電気生理的な測定を行わなくてもカルシウム感受性の色素が利用できるようになってずいぶん簡便になっている。まだまだ具体的な睡眠セラピーは実用的ではないが、ずいぶん一昔に比べれば睡眠については理解が進んだ感じがする。眠りの深さを血糖などの機能と同時測定できる、腕時計型の装置も市販されているようだ。昆虫の脳波なども調べる方法ができれば比較研究が可能になるがまだ少し時間が必要のようだ。

第1と2の書は、同じ研究室のメンバーで、第2の方は第一の方（指導教員）の博士課程の学生である。こちらの方の焦点は脳のないヒドラに眠りがあるかということであるが、ヒドラという動物がどういう代物であるかということを知る期待は、この本ではあまり満たされなかった。生物時計の研究の中から、光や温度などのZeitgeberによってentrainされる振動体以外に栄養条件に強い異存をしめす系が注目を集めている。消化管はヒドラに似て無頭であり、網目状の神経をもつものであるが、進化的には脳より古く、脳に発現する遺伝子を発現する。そこで、ヒドラの6時間断眠させ眠りのピークに発現するmRNAをハエのマイクロアレイにハイブリダイズさせたら、212個の遺伝子候補が認識された。その中にはShakerやPrkg1などがあつた。前者はK⁺イオンチャンネルである。K⁺イオンチャンネルといえば有名な遮断薬TEAがあるから、薬理的なテストをしてほしかった。面白い事象というと、断眠させると頭が沢山出現する。

(Makio TAKEDA ムシの恵み社)