

参考資料 7 村瀬雅俊 著 『歴史としての生命』 京都大学学術出版会 より

第九章 老化理論の提唱 ―老化とは、進化であり、認識である―

人間が生まれるという事は、そこに何か、片一方が強過ぎたとか、片一方が他を押さえたという事があって、生まれるという事があるだろうと思う。死ぬという事はその反対で、今まで押さえられておったものが、今度は押さえておったものを押さえ返す・・・そうするとまた他の方面から見るといって、死ぬという事がすなわち生きるという事でもあり得る・・・それをもっともっと縮めるという・・・もう刹那刹那に生滅している・・・そういうことがわれわれの生命じゃないか知らぬ。

(鈴木大拙、『一禅者の思索』、p52、講談社学術文庫)

近世日本が生んだ、もっとも優れた哲学者である三浦梅園は、「一方の観点に立って他方を見、他方の観点に立って一方を見るとき、物のあり方は反転しているが、その関係は同一であり得る」という立場から、“反観合一”を主張した。

(『三浦梅園』、p306、中央公論社より引用)

老化の説明は・・・ある種の物質が不断に蓄積されあるいは不断に失われることを主張するところは一致しており、この事実は説明の枠がアプリアリにあてがわれたことをよく示している。私のこの研究がすすむにつれていよいよ明らかになるように、ひとは時間というものを考えるばあいなかなか砂時計のイメージからのがれられないのである。老化の原因はもっと深いところにあるにちがいない。私の見当では、胚の発達と完全な有機体の発達とは切れ目のない連続をなしている。生物を成長させ発達させ老化させる推進力は、とりもなおさず、その生物に胚生活の諸相を経過させた力なのである。・・・生命が新しい形態の創造に向ってすすむ行為とこの形態そのものが描きあげられる行為とは、ふたつの異なった運動でありしばしば競りあってもいる。創造の行為は描く行為のなかまで延びてくるが、ここまで延びるさいもとの方向からそれぬわけにはゆかない。それはちょうど跳躍者が障害を跳びこえるのにこれから目をそらせて自分を見なければならぬようなものである。

(ベルグソン、『創造的進化』、p40、p161)

不幸なことに、老化の問題は、長い間、生物学者から無視されてきた。なぜなのだろうか。おそらく、老化という現象があまりにも複雑に見えるために、単純な説明などできそうもないと思われていたことが一因であったかも知れない (Kirkwood, 1977)。

免疫系による抗体産生機構として“クローン選択説”を提唱したバーネット（本書第四章、参照）は、「過去に輝かしい名声を得た多くの生物学者が、老化の理論化を試みて、科学者としての評価を下げた話を筆者はよく知っている。老化の全過程を満足できるほど十分に説明できた人は過去になく、おそらく将来も出ないだろう」と述べている（バーネット、『免疫・老化・がん』共立出版、p117）。さらに、進化生物学者のメイナード・スミスは、「老化の問題には、ときどき誤った答えが与えられることでも興味をひく」（メイナード・スミス、『生物学のすすめ』、p89、紀伊国屋書店）と述べ、老化生物学者のアレックス・コンフォートは、「あまりに多くの老化理論が提唱されるあまり、本質がわからなくなっている」と述べている。

本章では、まず、これまでに提唱されてきた数多くの老化理論について、その特徴と限界を一つ一つ検討してみたい。検討を重ねるにつれて、これらの老化理論は、老化という巨大な現象のごく一部分を説明しているに過ぎないことが明らかになると思う。そのため、今後の発展はあまり期待できない。その意味では、これらの老化理論は‘老化’しているのである。

これに対して、私は、前章（本書第八章）で展開した‘がん’という生命モデルによるアルツハイマー病やプリオン病の解明を手掛かりとして、神経変性疾患以外に、老化とともに顕著に見られる様々な病気の本質を理解できるような老化理論を構築したいと思う。特に、私がこれまでに提唱した“生体内分子選択説”、“自己・非自己循環理論”、“要素‘過程’還元論”を駆使し、老化理論がその対象を自ずと拡大していくことのできる、いわゆる‘進化’する老化理論を目指したい。

‘老化’した老化理論 — 従来の老化理論の特徴とその限界 —

これまで、老化の原因を探るために、様々な学説が提示されてきた。発生と同様に、老化は遺伝子によって規定されているという“プログラム説”をはじめとして、遺伝子やタンパク質に生ずるランダムなダメージが原因であるとする“エラー説”、さらには、免疫機能の低下、“フリーラジカル（遊離基）”と呼ばれる不対電子をもった活性の高い分子や原子による損傷作用、ホルモン量の変化によるホメオスターシス機構の乱れ、体を構成している細胞（すなわち体細胞）の分裂寿命による細胞の脱落などを原因とする説など、きわめて多様である。老化理論がこれだけ多様であるということは、老化という現象自体がきわめて多様なパターンを示すことを意味している。

そこで、従来の老化理論の諸説について、その特徴と限界を論考してみたい。

（１）“プログラム説”

“プログラム説”は、「老化は発生と同様に遺伝子によって規定されている」という説である。しかし、「発生ですら遺伝子だけでは説明できない」という現状の中で（本書第二章参照）、老化を遺伝子のみによって説明し尽くそうとする点にすでに限界がある。第七章でも触れたように、‘がん’でさえ遺伝子の突然変異によらない‘エピジェネティックながん’がある。老化とともに発症率が高くなるがんでさえ、遺伝子だけからは説明できないのである。老化において遺伝子以外の振る舞いが鍵となるのは、当然のことと言えよう。

注：『老化』（リックレフズ、フィンチ、p 198）には、「あらゆる身体構造や機能と同様に、心臓発作、アルツハイマー病による痴呆症、ガンの発症などもすべて遺伝子の支配下にある。」と述べられている。しかし、私は、この記述には納得できない。なぜなら、すでにいくつもの実例からもわかるように、生命現象は、健康であれ、病気であれ、遺伝子だけから理解することは到底不可能なのである。

（2）“エラー説”

“エラー説”は、「老化は遺伝子やタンパク質などに生じるランダムなダメージが原因である」という説である。この説の特徴は、生物であれ、無生物であれ、構成要素が“摩耗”によってすり切れると考えるところにある。確かに、生命のある生物の寿命と、生命のない機械の寿命が、摩耗や故障によって同じように説明される側面はある（古川、1984）。しかし、私は、生物と無生物の明確な相違—例えば、生命は生命からしか生じないという特性—があるならば、生物の老化を特徴づける法則や原理が見い出されるはずだと思う。つまり、先に指摘した“エラー説”の特徴そのものが、生物固有の特性を捉えられていないということを意味している。このことが、“エラー説”の限界であると思う。

（3）“拮抗的多面発現説”

“拮抗的多面発現説（antagonistic pleiotropy hypothesis）”は、「個体が若い時に有益な機能を発現する遺伝子は、たとえ、その個体が年老いた時に破壊的な機能を発現するとしても、進化のふるいによってなくなることはない。老化というのは、こうした拮抗的多面発現性をもつ遺伝子群によって引き起こされている」という考えである（例えば、Rose、1985）。この仮説に対しては、議論が循環しているという批判が昔から繰り返されてきた。つまり、老化—年老いてから様々な生理機能が衰える—という現象を説明する為に、年老いた時に発現する破壊的な遺伝子を想定しているからである。これは、「老化とは老いることである」と言っているのと同じことである。つまり、時間の経過を‘知る’機構が不明確なのである。仮に、その時間経過を‘知る’機構がエラーの蓄積なのであれば“エ

ラー説”ということになり、逆に、その機構が遺伝子によるのであれば、それは“プログラム説”といえる。実は、生命それ自体つまり、様々な生化学反応のネットワークを発現させながら、‘自己’と‘非自己’がはてしなく循環するシステムが時間をも構成しているという視点が必要なのである。

“拮抗的多面発現説”は、このように批判されるべき点はあるが、同時に魅力的な側面もある。それは、この遺伝子が、がん遺伝子である場合を考えてみればわかる。つまり、胎児の発達に必要な様々な遺伝子群のうち、どれかの遺伝子に突然変異が起こったり、異常に強く発現してしまうと、‘がん’が発生するのである。がんを生命モデルとして捉える視点がここで役立つ。つまり、‘がん’が老化のモデルとなり得るということの意味するからである。

ところで、拮抗的多面性が、時間経過をわざわざ考慮しなくとも常に存在するという点を、私は強調しておきたい。同一分子、同一過程が、発展にも崩壊にも寄与し得るという“両刃の剣”という側面を持つからである。それは、第一部で繰り返し述べてきた“対立的共存”という視点と同じである。

(4) “免疫機能低下説”

免疫機能の低下が老化の原因であるという説は、「リンパ球と呼ばれる免疫細胞を供給している胸腺の萎縮により、免疫機能が低下するために個体が老化する」という説である。胸腺というのは、薄い被膜に包まれた臓器で、幼児期にはリンパ球が皮質にぎっしり詰まっている。そして、この皮質が、体の他のどの器官の細胞よりも急速に分裂している。思春期には絶対量として重さが最大になるが、それ以後次第に退化し、脂肪組織で置き換えられていく。

こうした事実に基づいて、バーネット（1976）は、「胸腺が老化のペースメーカーであり、それによって免疫機能が低下し、免疫系の老化、ひいてはヒトの老化を引き起こす」と考えた。現代免疫学の知見によれば、胸腺から供給されるT細胞と呼ばれるリンパ球は、若年の時には‘非自己’に対する反応性が極めて高く、そのために、外来抗原を迎え撃つ能力に優れている。ところが、老年になるにつれ（従って、胸腺が萎縮するにつれ）、‘非自己’に対する反応性が乏しくなる。それとともに、逆に‘自己’の成分（例えば、赤血球や細胞の核等）に対する反応性が亢進していくのである（多田、1993）。この説は、これまでに述べた“プログラム説”や“エラー説”に比べると説得力がある。それは、免疫系という具体的な生命系が、老化の‘モデル’として採用されているからである。しかし、この説は、免疫系の老化を離れて、老化の一般過程に迫りきれないところに限界があると私は思う。

(5) “フリーラジカル（遊離基）説”

“フリーラジカル（遊離基）説”は、「老化はフリーラジカルと呼ばれる不対電子を持った活性の高い原子や分子によって、生体分子や細胞、あるいは、組織などがダメージを受けることによって引き起こされる」という説である。

一般に、1個より多い電子を持つ原子や分子から1個の電子を除去すると、殆どの原子や分子からフリーラジカルが生成してしまう。このため、いったん生じたフリーラジカルは、原子や分子から電子を奪い取る連鎖反応によって次々と増幅されていく。

事態が複雑な様相を呈するのは、フリーラジカルの一つである一酸化窒素（NO）が、マクロファージと呼ばれる白血球で合成され、腫瘍細胞や細菌を殺すために使われていることである（Kuby, 1994, p64）。こうした大気汚染物質が神経細胞でも合成され、神経伝達物質の役割も担っているようである（シュナイダー、ブレット、1992）。しかも、車の毒性排気ガスとして知られる一酸化炭素（CO）までが（この分子もフリーラジカルである）、神経細胞によって利用されていたのである。生きている以上、こうしたフリーラジカルは生体内に存在し続け、DNA、タンパク質、脂質、糖などに損傷を与えることになる。そして、DNAの損傷は突然変異を引き起こし、タンパク質の損傷は酵素活性を失活させ、脂質の損傷は、例えば脂質によって作られる細胞壁の機能障害につながり、糖への損傷は、後に述べる非酵素的な糖付加反応として現れることになる。こうしたフリーラジカルによる損傷をできるだけ防ぐために、フリーラジカルを吸収する抗酸化物質が生体内には多数存在している。例えば、ビタミンEやビタミンCなどの抗酸化剤や、スーパーオキシド・ディスムターゼと呼ばれる酵素などである。

このように、“フリーラジカル説”も、前述した“免疫機能低下説”と同様に、事実を支えられているために説得力はある。しかし、理論自体の発展は、これ以上期待できないと思う。なぜなら、フリーラジカルを前提とした老化理論は、フリーラジカルを超えた老化理論の一般的発展につながらないからである。

(6) “ホルモン量変化説”

“ホルモン量変化説”は、「老化は、ホルモン量の変化によって引き起こされる」という説である。

ホルモン量の変化による老化の例として、魚類のサケが出産後に迎える老衰死がある。サケが一度限りの出産を終えると、血中のコルチコイドが急激に上昇し、死んでしまうのである。また、ヒトの女性に見られる閉経の際には、卵巣において、エストロゲンやプロゲステロンを産生していた細胞が失われることにより、ホルモン量の低下が起こる。そのため、青年期に発達した組織が萎縮したり、“ホットフラッシュ”と呼ばれる不快感に悩

まされる。これは、血中のエストロゲン量の低下を受けて脳神経系が反応し、血液が一過性に上半身の皮膚を流れることによって起こる現象である。

このホルモン量の変化に基づく老化理論も、老化の一面しか説明していないという限界がある。

(7) “体細胞分裂寿命説”

“体細胞分裂寿命説”は、「老化は、体を構成している細胞—すなわち、体細胞—が分裂寿命を持つことから老化が起こる」という説である。

ここで、体細胞の分裂寿命を規定している“分裂限界”について述べておこう。体細胞の分裂限界は、発見者ヘイフリックの名にちなんで、“ヘイフリック限界”とも呼ばれている。彼は、ヒトの胎児肺組織由来の繊維芽細胞（全身の結合組織に見られ、傷口の修復に関与する細胞）であるコラーゲンやフィブロネクチンといった繊維状分子を生産している細胞を継代培養した。すると、およそ50回位で分裂が止まってしまうことを発見したのである（Hayflick and Moorhead, 1961, ヘイフリック, 『サイエンス』、1980）。

この発見は、それまでの定説—すなわち、ヒトの体内で増殖できる細胞は、人工的な培養液の中でも無限に増やせる（解説、ラストイング、1993 参照）—を覆す内容であった。

但し、ヘイフリック限界がヒトの老化の原因とは考えられない証拠が幾つかある。最長老のヒトでも、必要に応じて、分裂できる多くの繊維芽細胞を持っていることはよく知られた事実である。また、細胞培養系でヘイフリック限界に達した細胞が、必ずしも死ぬわけではない。分裂しなくとも、一年以上も生き続ける細胞もある。以上のことから、これまで述べてきた老化理論と同様に、この説も老化の全貌を説明することはできないという限界がある。

“クローン寿命”の意味 —テロメアと遺伝子組み換えの本質—

ここで、細胞の分裂限界—すなわち、“クローン寿命”—の意味を考えてみよう。

ヒト繊維芽細胞の分裂限界が1961年にヘイフリックらによって発見される少し前、池の中にごく普通に見られる単細胞生物であるゾウリムシにも分裂限界があるという発見がなされた。実は、100年以上も前から、ゾウリムシには、二分裂で無性的に増殖していくうちに、どのゾウリムシもそれ以上生存できずに死んでしまうクローン寿命があるというのが定説であった（Finch, P125、1990）。そんな中で、イエール大学のウドラフが、1907年から23年間にわたる実験結果を踏まえて、ゾウリムシは二分裂の繰り返しだけで無限に生存できると主張したのである（高木由臣, 『生物の寿命と細胞の寿命』、平凡社、p14、

1993)。ところが、ゾウリムシの不死性を示唆したウドラフの結果は、1954年にソネボーンによって、再び否定されることになった (Sonneborn,1954)。

こうした互いに相反する実験結果が示された場合、これまではどちらか一方の結果だけが正しいという二者択一の立場がとられてきた。しかし、私は、どちらの結果も正しいという対立的共存の立場が重要であると考え。ヒト細胞の場合、確かにヘイフリック限界を示す細胞がある反面、どこまでも分裂を繰り返す細胞もある。しかも、両者がともに単一受精卵のクローンなのである。実際に、ヘイフリック限界を示す例として、正常な繊維芽細胞やそのほかの正常細胞などがある。一方、無限の分裂能をもつ細胞としては、がん細胞、生殖細胞、さらに幹細胞（表皮細胞や血液細胞のように、たえずつくられては壊されていく細胞を供給しているおおもとの細胞）などがある。これらの無限の分裂能を持つ細胞に共通に利用されている分子の一つとしてc-kitがある（総説、西川、1994）。この分子は、もともとレトロウイルスにコードされていた発がん遺伝子v-kitに対応する内在性がん遺伝子として知られていた分子である。

がん細胞と生殖細胞の共通性をさらに追求してみると、“テロメア”（本書第五章、p8参照）と呼ばれる染色体末端（数塩基配列の繰り返し）を伸長する“テロメラーゼ”と呼ばれる酵素が働いていたことがわかった（総説、グライダー、ブラックバーン、1996）。線状のDNAを複製する場合、末端部分のはじめからDNAが複製されるのではなく、プライマーと呼ばれる短いRNA鎖が合成された後に、DNA鎖が伸長するのである。この場合、あとから末端にあるプライマーRNAは酵素によって分解を受けるために、親DNA鎖よりも、娘DNA鎖の方が短くなってしまふ。テロメラーゼという酵素は、この末端部分のテロメアDNAを伸長し、短縮の影響を補うのである。

多くのヒト細胞は、テロメラーゼをもっていないため、テロメアDNAが分裂ごとに短縮し、最終的な限界に達すると死滅する。しかし、その前に、遺伝子変異が起り、テロメラーゼが発現すると、がん細胞の特徴である無限分裂が始まるのである。生殖細胞の場合も、同様に、テロメアの短縮を補うためにテロメラーゼ活性が高いのである。

ただし、酵母の例から明らかになったように、テロメラーゼを発現しなくとも、テロメアDNAの短縮が補償される機構がある。つまり、長いテロメアをもつ染色体と、短いテロメアをもつ染色体とが組み換えを起こすと、テロメアの長さが維持されるのである。

そこで、単細胞生物のゾウリムシのクローン寿命がないというウドラフの結果と、その結果を否定したソネボーンの結果の違いが、一体どこからもたらされたのかについて考えてみよう。ゾウリムシには、大核と小核という二つの核があり、分裂速度が低下すると大核が崩壊し、小核から新たに大核が作られる。通常は、有糸分裂によって小核から大核が作られるだけで、新大核の遺伝子型は崩壊前の旧大核の遺伝子型と変わらない。ところが、クローン寿命を示さなかったゾウリムシは、“オートガミー（自家生殖、autogamy）”と

呼ばれる単為生殖をやっていたのである（樋渡、p164、1986）。この場合、新大核の遺伝子型は、全ての遺伝子座で‘ホモ’になっている。すなわち、遺伝子の組み換えが起こっていたのである。そのために、ウドラフの主張通り、クローン寿命がないという結果が導かれたのだった。これらのことから、「遺伝子の組み換えが起こると、クローン寿命がない」という一般的規則性があるように思われる。

それでは、植物ではどうであろうか。巨大なセコイアに代表される樹木では、細胞は無限にクローン分裂しているように思われる。しかし、その樹木は、大部分が死細胞から構成されているのである（コーナー、第8章、1989）。ヘイフリック（1980）の見積もりでは、生きている細胞は30歳以上ではないという。しかし、樹木は、細胞塊として何千年も生き続けている。実は、本書第四章（p2）で述べたように、クローン分裂といえども、クローン細胞集団には、相当の変異細胞が含まれているのである（シェパード、1982、Silander, 1985）。つまり、ここでも、遺伝的組み換えが起こっていたのである。その実体は、私達ヒトの免疫系に見られる遺伝的組み換えを思わせる（Silander, 1985）。

補足：植物のように、どの体細胞からも新しい一つの植物体を発生させることが簡単にできる場合、植物を構成している体細胞レベルで、変異細胞が自発的に誕生してくること自体にも二面性が認められる。一つは、発生の時間スケールで眺めると、不都合な細胞が必然的に生じてしまい、植物体の老化が起こるという考えである（Klekowski, 1988）。もう一つは、進化の時間スケールで眺めた時に、変異細胞間に自然選択が働き、より適応した植物が生じるという考えである（Slatkin, 1985）。このように、同一の機構が、一見相容れない効果を引き起こす可能性は、どこまでも存在するのである。

さて、クローン寿命の探索を大腸菌に代表される原核生物や、それに感染するウイルスまで広げてみよう。生物の教科書には「大腸菌は、二分裂によって無限にクローン増殖する」と説明されていることが多い。ところが、この場合も、クローン‘内’の細胞は、かなり‘ヘテロ’な集団なのである（Koch, 1996）。つまり、様々な突然変異体が、一つのクローン細胞集団に含まれているのである。しかも、染色体の特定の部分では、高頻度で遺伝子組み換えが起こっている（Hill, 1996）。大腸菌を含む多くの細菌やウイルスの染色体は、環状構造である（Watson, et al., p194, p256, 1987）。こうした構造の利点は、線状の場合のように、複製の度ごとに短縮する心配がないことにあるのかも知れない。また、大腸菌に感染するラムダファージは、ウイルス粒子から単離してみると線状で、細胞内では環状になる。つまり、‘閉じた環が開き’、逆に、‘開いた環が閉じる’ことは、遺伝的組み換えを保証する重要な機構だったのである。それは、スタール（1987）が指摘しているように、「生物が自己を間違いなく複製するためには、遺伝情報の正確なコピーを子孫に伝えねばならない反面、その際に、蓄積されたさまざまな情報が再構成されることも、複製

の基本的なパターンの一つ」といえよう。

そして、ウイルスから細菌、さらには、ヒトにわたる全ての生物で、遺伝的組み換えが普遍的なのである。こうして眺めてみると、「遺伝的組み換えを通して、変わり続けることが可能な場合には分裂回数に限界はなく、変わり続けることができなければ分裂寿命をもたらす」という一般的図式が見えてくる。この遺伝的組み換え機構によって、突然変異によって機能を失った遺伝子が修復されることが考えられる。しかし、その反面として、遺伝的組み換え機構は細胞のがん化を招くことも考えられる。この点は見逃してはならない。

もう一つの重要な視点は、性の起源がこうした遺伝的組み換えにあったということであろう (Bernstein, 1977; Bernstein et al., 1981; 西村, 1983, 樋渡, 1986)。こうして眺めてみると、無性的クローン増殖と有性生殖とを明確に区別することも、意外と難しい問題のように思われる。

エネルギー・構造・機能・情報の一体化 —生命のしなやかさ・したたかさの起源—

生命の立場から眺めてみると、「エネルギー」、「構造」、「機能」、「情報」という言葉は、明確に区別することができない。ここでは、糖に焦点を当てて、論考してみたい。

例えば、ブドウ糖（すなわち、グリコーゲン）として知られる単糖は、そのままの形で天然に存在することはほとんどない。そこで、この分子が基本単位（モノマー）として、単一の鎖状分子、つまり多糖（ホモポリマー）を作る場合を考えてみよう。同一の基本単位を持つにもかかわらず、糖鎖の長さ、結合様式、分枝の有無によって、セルロース、デンプン、あるいは、グリコーゲンというように、異なった物質となるのである。

セルロースは、植物の主要構成成分であり、「構造」を担っている。一方、デンプンとグリコーゲンは、それぞれ植物と動物の「エネルギー」物質なのである（シャロン、1981）。また、キチンとして知られるブドウ糖誘導体の重合体は、昆虫、カニ、エビといった節足動物の外骨格の構成成分である。その化学的特性はセルロースに似ている（ハドレー、1986）。

細胞表面にある糖は、ウイルスや細菌のレセプターとして、細胞・細胞間相互作用を介した「認識機能」を発揮する（シャロン、リス、1994）。糖鎖に依存した細胞間の認識機構は、哺乳類やウニなどの受精の際に重要な働きをしている（ワッサーマン、1994）。また、血液型であるABO型は、赤血球細胞表面の糖鎖の分子がわずかに違うだけである（箱守、1994）。異型輸血が場合によっては死を招くことがあるが、生死を規定しているのは、こうした分子のわずかな違いなのである。このように、糖鎖は「情報」分子として捉えることも必要なのである（シャロン、1981）。

以上のことから言えることは、「エネルギー」、「構造」、「機能」、「情報」が、もはや、それぞれ独立した実体ではないということである。それらが、互換し得るところに、

生命の‘しなやかさ’、あるいは‘したたかさ’を垣間見る思いがする。そして、こうした多機能性ゆえに、生命の進化や発展、あるいは、ホメオスタシスの維持に、これらの分子が欠かせないのである。しかし、その反面、これらの分子は生命を危険にさらし、病気や老化を導く要因ともなりうるのである。それについては、次節でさらに詳しく論考したい。

補足：＜計算生物学の限界＞

今から10年程前に細胞運動の研究をしていた時、私は適切な仮定と数式に基づいて数理モデルを構築し、その挙動を計算機シミュレーションによって解析していた。しかし、計算機を用いるという研究手法自体が、「生命とは何か」という本質的な問題を考える際には、大きな限界になることに気づいた。その理由は、生命の場合には、エネルギー、構造、機能、情報が互換するのが当たり前であるが、計算機の場合はそれぞれが完全に独立で相互に互換することなどあり得ないからである。つまり、計算機は、がっしりとしたハードウェアと呼ばれる構造を持ち、エネルギー源は電気に頼っている。また、情報はソフトウェアにあって、機能は画面や用紙の出力である。これに対して、‘がん’を生命モデルとする立場では、いわゆる計算生物学が抱える前述した限界は一切ない。

‘進化’する老化理論 — ‘構成’の意味—

私は、「老化とは、進化であり、認識である」と主張したい。つまり、進化、認識、生命の本質、さらには生命の起源といった創造的な側面にも、老化、がん、あるいは病気といった非創造的な側面にも、共通の原理が働いていることを主張したいと思う。発展と崩壊という一見、相矛盾する現象をバラバラに考察するのではなく、こうした矛盾をあえて相合一した視点から考察することによって、「生命とは何か」という究極的な問題に対する解決の糸口が見いだされるに違いない。

前章（第八章）では、アルツハイマー病を細胞内の‘がん’—すなわち、分子の‘がん’—として捉えられることを主張した。さらにモデルとしての‘がん’の本質を理解するために、“生体内分子選択説”を提唱して、不溶性の異常沈着物が形成されていく過程において、‘変異’、‘自己集合’、‘選択’という法則が働くことを主張した。そして、このような法則が働いている生命を、“自己・非自己循環過程”として捉え直す重要性を強調した。これが、“自己・非自己循環理論”である。

アルツハイマー病では、 β アミロイド、PHFといったタンパク質が沈着物の主成分であった。もっとも、沈着物の成長に伴って、さまざまな分子や細胞が巻き込まれていくという事実も強調した。まして、同一分子が‘エネルギー’・‘構造’・‘機能’・‘情報’

を互換していくのであれば、老化理論を構築するには、当然、そのような状況を考慮しなければならない。その点から、‘進化’の余地がない老化理論は、老化現象の本質を捉えていないと私は思う。

そこで、これまでタンパク質を中心に展開してきた“生体内分子選択説”を、生体のあらゆる構成分子に対象を広げ、その上で老化理論の構築を試みたいと思う。というのは、生体には、核酸やタンパク質の他に、糖や脂質といった重要な分子が多種・多様に存在しているからである。

幸い、糖に関しては、アンソニー・セラミの先駆的研究がある。また、脂質に関しては、動脈硬化という‘老化のモデル’に相当するブラウンとゴールドスタインの優れた研究がある。そこで、以下では、これらの先人達の成果を取り込みつつ、独自の老化理論を構築してみよう。

(1) ‘老化モデル’としての糖尿病

ロックフェラー大学のアンソニー・セラミは、血糖レベルの上昇を特徴とする糖尿病が、‘老化のモデル’と成り得ることに気づいた。彼は、老化を理解するための理想生命モデルとして、糖尿病という一つの生命現象を捉えていたと言える。

老人の一般的傾向として、筋肉のようなエネルギー消費器官でのブドウ糖（すなわち、グルコース）の取り込み量が減少する。その結果、血糖値の高い状態が持続する。つまり、老人は、慢性的に糖尿病にかかっているような状態にあると言える。そのため、老年期に多い疾病である白内障、関節硬化症、アテローム性動脈硬化症は、糖尿病の合併症と酷似した症状を呈するのである。

セラミの推論は、まず、それまでに定着していたブドウ糖に関する一般常識を疑うことから始まった。‘ブドウ’に含まれる‘糖’として、すでに12世紀のムーア人の書物に記載されている‘ブドウ糖’は、19世紀の初めに、化学者デュマによってグルコースと名付けられた。植物の主要構成成分として知られるセルロース、植物のエネルギー貯蔵物質であるデンプン、さらに動物のエネルギー貯蔵物質であるグリコーゲンは、すべてブドウ糖、すなわち、グルコースという種類のモノマー（単糖が基本単位）から生成されるホモポリマー（糖鎖）であることは、すでに指摘したとおりである。これらの物質は、炭水化物と総称されている。それは、炭素の水化合物、すなわち、 $C_n(H_2O)_n$ という一般式で表されることに由来する。

ところで、セラミが疑ったブドウ糖に関する一般常識というのは、「ブドウ糖が構造物質として、あるいはエネルギー貯蔵物質の基本単位として極めて安定（不活性）な分子である」という考えである。しかも、基本単位の繰り返しから成る炭水化物は、その構造の見かけ上の単純さ故に、タンパク質や核酸ほど、多くの生物学者の関心を引きつけなかつ

たことも災いした。

そんな中で、ブドウ糖の反応性が高く、タンパク質と非酵素的結合（非酵素的結合では、酵素の触媒作用による反応の場合と異なり、化学的に可能な、どの部位にもブドウ糖の結合が起こる）が起こっていることに興味を払っていた研究者達—例えば生化学者、栄養学者、食品化学者達—がいたのである。彼らは、食品中のタンパク質にブドウ糖が非酵素的に結合して褐色化する、“メイラード反応 (Maillard reaction)” について研究していた。このメイラード反応は、例えば、果物の切り口が褐色化する場合などに見られ、この反応のためにタンパク質の消化が悪くなり、栄養価が低くなってしまふ。

なぜ、ブドウ糖の反応性が高いのだろうか。当時の生物学者の常識では、「ブドウ糖は6個の炭素原子が環状に互いに結合した閉環構造をとる」と考えられていた。このような構造ではタンパク質と反応する事はない。ところが、実際にはブドウ糖は、十分な頻度で開環し、鎖状構造をとっていたのである（注）。そのために、ブドウ糖はタンパク質と反応してしまうのである。生体中の全ての組織と細胞の中に豊富に存在しているブドウ糖は、食品中のタンパク質に対する高い反応性を示したように、生体内のタンパク質にも高い反応性を示して非酵素的に結合してしまう。その結果、タンパク質の機能が阻害されてしまふのである。

注：ウイルスや細菌のDNAが、閉環と開環を繰り返すことを思い出してほしい。このように、分子の閉環・開環は、進化の主要な機構であるばかりでなく、病気の感染、ひいては老化の本質的機構とも言える。まさに、“両刃の剣”である。

タンパク質にも寿命の短いものと長いものがある。速やかに合成と分解が行われている多くの血漿タンパク質（たとえば、アルブミン、免疫グロブリン、低比重リポタンパク質など）は、短寿命タンパク質として知られている。このようなタンパク質では、ブドウ糖の結合は起こりにくい。ところが、赤血球中にある酵素運搬タンパク質として知られているヘモグロビンは、数ヶ月という比較的長い寿命を持っている（古くなった血液細胞は、最後には脾臓で捉えられる。それを、マクロファージが貪食処理する）。

このヘモグロビンの5%が、正常な人でもブドウ糖と結合している。ところが、糖尿病患者では、その割合が2~3倍にもなる。この事実を考えると、私達の体内に存在している、さらに長寿命のタンパク質においても、同様に、ブドウ糖の結合が起こっているに違いない。このような推論のもと、セラミらは、眼球レンズのクリスタリンに注目した。というのは、このタンパク質は、いったん作られると、生涯を通じて維持されるからである。そして、実際に、ブドウ糖が、クリスタリンタンパク質と結合していることが確認された。しかも、こうしたブドウ糖の結合が、タンパク質の立体構造を変化させ、本来は分子内に埋もれていた反応基（チオール基）を露出させてしまふ。その結果、反応基が相互に架橋構造を構成してしまふ。こうして、タンパク質が凝集へと向かうという恐ろしいシナリオ

が成立するのである。こうしたシナリオをもとに、高齢者では、なぜレンズの透明度が低下し、褐色化するのか、さらには老人性白内障がなぜ発症するのかという疑問に答えられる。

さらに、セラミラの推論は続く。腱、皮膚、軟骨などの結合組織の主要な構成成分としてコラーゲンがある。コラーゲンは、また、多くの細胞を互いに接着し、血管壁などの形態を支えている長寿命タンパク質でもある。特に、動脈壁や毛細血管の基底膜に存在しているコラーゲンに、ブドウ糖の非酵素的な結合が起こると、コラーゲン間の架橋形成を促進してしまう。その結果、本来、短寿命タンパク質である血漿タンパク質を捕捉していく。こうして、動脈壁に“アテローム (atheroma)”、すなわち、粥腫が形成される。これが、アテローム性動脈硬化症を説明する一つの仮説である。

注：アテローム性（粥状）動脈硬化は、脳卒中（総説、ジバン、チョイ、1991）や、心臓病を引き起こす主要な病変である。この病変は、長い年月を経て現れる。一般に、成人病の多くは血管の障害がもとで発症する。昔から、医学者達によって、「人は血管とともに老いる」と言われてきたのはこのためである（総説、児玉ら、1991、およびサイエンス・ビュー、『血管と老化』、日経サイエンス、1994年、9月号）。なお、老眼については、コレツ、ハンデルマン（1988）、コラーゲンについては、カプラン（1984）の総説がある。

以上、セラミの研究経過に即して、論考を進めてきた。その中で、特に、ブドウ糖という一つの分子が、二つの形態—すなわち、閉環構造と開環構造—をとるという点が重要であった。アナロジーで言えば、プリオンが二つの形態—すなわち、正常型と異常型—をとることに相当する。こうしたブドウ糖の分子‘内’形態変化は、ランダムに起こる。

開環構造をとることによって、反応性を高めたブドウ糖は、周囲に存在する比較的長寿命のタンパク質に、非酵素的に結合する。この過程もランダムに起こる。この過程において、前章（第八章）で述べたさまざまなタンパク質分解酵素系も作用するであろう。“生体内分子選択”の結果、分解されてしまう物質は消滅するが、分解作用に抵抗性を持つ密着した物質は、ますます選択されて沈着する。

さらに、ブドウ糖がタンパク質に結合することによって、分子内に埋もれていた反応基が露出し、架橋構造を形成する。最初のブドウ糖の形態変化が分子‘内’形態変化であったのに対し、ここで見られる架橋構造は、分子‘間’形態変化に相当する。このようにして、沈着物はますます増大と多様化の一途をたどる。ここで、分子レベルの‘がん’というモデルが、タンパク質の異常沈着を伴うアルツハイマー病やプリオン病の理解に役立ったのと同様に、ブドウ糖の開環構造が引き起こす沈着物形成過程の理解にも役立つことがわかる。

こうした状況の背景として、細胞内、細胞間、あるいは、組織内から組織間に至るあらゆるところで、“自己・非自己循環過程”が働いている。第八章で述べたアルツハイマー

病やプリオン病とは、登場する分子は異なるが、私の提唱する“自己・非自己循環理論”においては、‘過程’に注目するため、どのような分子にも理論を適用することができるのである。そのために、より一般的な形で、老化理論を構築できるのである。

これまでは、ブドウ糖に焦点を当てて論考した。しかし、私の老化理論が本当に一般性を持つならば、他の生体分子にも適用できるに違いない。

そこで、次に脂質について概観してみよう。

(2) ‘老化モデル’としての動脈硬化

脂質は、脂肪や油の主要分子であり、生体にとっては‘エネルギー源’とも言える。実は、その脂質が細胞膜の‘構造分子’でもある。しかし、以前は、こうした細胞膜は、活性を持たない透過性のある膜といった程度にしか理解されていなかった。ところが、細胞外のシグナルに応じて、膜脂質の分解と合成のバランスが変化し、細胞内へ情報を伝達をしていることがわかったのである。この意味で、脂質は‘情報分子’とも言える（バーリッジ、1986）。この脂質は、リポタンパク質（脂質とタンパク質が結合している輸送体）を構成し、血流を介して、それを必要とする細胞まで運ばれる（注）。この意味では、脂質は輸送体という‘機能分子’でもある。ここでもまた、エネルギー・構造・情報・機能が一体化している現実直面する。

注：脂質は、電荷をもたないために、水に不溶である。つまり、そのままでは血液には溶けない。従って、血液に溶けて生体内を移動できるためには、コレステロールやその他の脂質を内部に押し込め、さらにその粒子表面を電荷をもつ分子で覆って可溶化しなければならない。これが、リポタンパク質である（ローン、1992）。リポタンパク質には、低比重リポタンパク質（LDL）と高比重リポタンパク質（HDL）がある。ヒトのコレステロールは、主にLDLによって、血液中を運ばれる。

今度は、輸送体を調べてみよう。

輸送体には、“コレステロール”と呼ばれる分子が含まれている。コレステロールは、輸送体のみならず、すべての細胞膜に必須の‘構成分子’の一つである。この意味では‘構造分子’とも言える。また、副腎や性腺では、ステロイドホルモンの合成に使われている。つまり、‘情報分子’でもあると言える。こうしたステロイドを含む輸送体であるリポタンパク質は、遠心分離の際に見られる沈降速度の差に応じて、高比重リポタンパク質（HDL）と、低比重リポタンパク質（LDL）とに区別できる。この違いは、輸送体を構成しているタンパク質の相違と脂質の相違による。HDLは、血液中から、過剰の脂質を取り除き、肝臓で廃棄される。ところが、LDLは、細胞からの取り込み量に応じて、血液

中に残存する時間が変わる。つまり、細胞での吸収が少ないと長寿命分子になってしまうのである。このように、本来、‘分解と合成’という代謝回転しているうちは何も問題が起こらないが、LDLが長寿命化してしまうと新たな問題が生じてくるのである。

ここで、前述した糖尿病患者の場合のように、血糖値が高い状態をとりつづけること自体が、コラーゲンのような長寿命タンパク質との非酵素的ブドウ糖付加反応が起こっていくという、アテローム性動脈硬化症に関するセラミラの仮説が思い浮かぶ。ブドウ糖が、常時、高濃度で存在することが、危険因子になっていたのである。反応の詳細は異なるものの、アナロジーとして、血中に残存したLDLは、血中に高濃度で存在するブドウ糖の場合と類似の振る舞いをするに違いない。

もちろん、ここで重要な点は、単なる試験管の中での生命のない状況での反応ではなく、生命の活動そのものに、自己崩壊の道をたどる危険が不可避免的に存在しているということである。“生体内分子選択”、“自己・非自己循環過程”に基礎を置く、私の老化理論によると、アテローム性動脈硬化症とは、一言で言えば、血管内の分子レベルの‘がん’であると説明できる。この説明により、これまで繰り返してきた病気発症の機構は、すべて解明できる。こうした観点から、次に述べるブラウンとゴールドスタインの‘モデル’を論考してみよう。

そこで、LDLの代謝機能を解明した業績により、1985年にノーベル賞を受賞したブラウンとゴールドスタイン(1986)の‘モデル’を紹介しよう。

動脈壁の内側にある内皮細胞からなる薄い層は、生涯にわたる何十億回もの血液の拍動を経験する。そのため、血管内皮細胞は、常に摩滅の危機にさらされている。そして、血管壁が傷つくと、血小板という粘着性の細胞断片が、LDLとともに侵入する(注)。

注：新鮮な血液に抗凝固剤を入れて、凝固しないように沈降させると、黄色がかった液体—血漿—が半分以上あることが見て取れる。血漿にはさまざまなタンパク質が含まれている。血漿を取り除いた残りの大部分は、円盤状をした赤血球で、酵素を運んでいる。そして、血流体積中わずか1～2%程度を占めているのが、白血球と血小板である。白血球は、免疫細胞として生体防御のために活躍している。また、血小板は、不規則な形をした顆粒物質を含む小片である。つまり、血小板は、細胞ではなく、骨髄にある巨大核球と呼ばれる細胞の断片なのである(総説、ツッカー、1980)。

血小板表面では、トロンビンと呼ばれるタンパク質分解酵素が働き始める。トロンビンは、血小板自身を変形したり(ストッセル、1994)、血液中を循環しているフィブリノーゲンと呼ばれるタンパク質を切断する。こうして生成されたフィブリンは、互いに重合して血栓を形成する。しかし、組織の修復には新しい細胞の増殖が必要であり、その膜成分

としてコレステロールが要求される。その間に、内皮の下層にある血管平滑筋細胞やマクロファージが移動してくる。そして、フィブリンの重合からなる血栓は、他のタンパク質分解酵素であるプラスミンによって分解される。このプラスミンという酵素は、もともとは、プラスミノゲンと呼ばれる前駆体タンパク質が、さらに別の酵素（プラスミノゲン活性化因子）によって切断処理されたものである（第十章、p20、参照）。

この際、血栓の生成と消滅がタイミング良く行われるか否かによって、血管傷害が修復へ向かうか、あるいは動脈硬化へ向かうかという微妙な岐路に立たされることになる。血栓が十分に除去されなければ、古い血栓を取り込むように血管壁は肥厚してしまう。また、細胞壁の構成成分として利用されなかったLDLは、マクロファージによって貪食処理を受ける。

しかし、LDLが体内に常に存在するフリーラジカルによって酸化され、その量が過剰になると、マクロファージはもはや貪食することが不可能となる。こうして、脂肪をため込んだ泡沫細胞が形成され、血管壁はますます肥厚する。さらに、このようなプロセスの帰結として動脈瘤が形成されると、さらに成長を続けることになる（総説、ヨハンセン、1982）。分子レベルの‘がん’というモデルが、ここでも現象をアナロジーに基づいて理解する上で有効な道具となる。

こうして、老化に伴う様々な病変を眺めてくると、状況はまさに混沌としていることがわかる。しかし、理論家の使命は、この混沌とした状況の中に、ある秩序だった見通しを提示することである。私は、これまでの議論の中で、この見通しについて具体的に示してきたつもりである。以下に、簡単にまとめてみよう。

アルツハイマー病やプリオン病に代表される神経変性疾患は、神経細胞を舞台とする分子レベルの‘がん’と言える。このような対象の意味づけをする際には、例えばプリオン病の場合に顕著に示されたように、タンパク質の α ヘリックス型から β シート型への形態変換が鍵となった。一方、糖尿病の合併症と酷似している老年期に多い病気—例えば、白内障、関節硬化症、あるいはアテローム性動脈硬化症—は、ブドウ糖の閉環構造から開環構造への形態変換が鍵となった。さらに、血液中にコレステロールが豊富にあることも、アテローム性動脈硬化症を引き起こす原因であった。病名も異なり、また病変が起こる部位も異なるが、いずれの場合も分子レベルの‘がん’として捉えることができるのである。

次節では、これまで展開した論旨を踏まえて、さらに、高次の概念化を試みてみたい。

老化とは、進化であり、認識である —要素‘過程’還元論の成果—

多様な老化現象の中から本質を捉えるために、要素‘過程’還元論を採用したい。老化現象を、要素‘過程’に還元してみると、それぞれの現象の中で働いている分子の詳細に

気をとられずにすむ。

例えば、ブドウ糖では、その分子構造の詳細よりも、‘閉環と開環’の過程の方が重要となる。また、コレステロールの場合のように、細胞膜に必須な構成分子が、逆に動脈硬化の危険因子になるという相反する効果を持つことも見えてくる。これが、“両刃の剣”である。そして、血栓の詳細な分子構造を知ることよりも、血栓が血管壁で常に‘生成と消滅’という過程を繰り返していることや、それが、フィブリンという分子の‘重合と分解’という過程を伴っていることに注目できる。

確かに、現象を要素に還元すると、多様な分子が働いているために、見通しを立てることが困難になる。しかし、要素‘過程’に還元してみると、現象の上では様々な分子が働いていても、‘集合と解離’、‘合成と分解’、‘閉環と開環’という共通の‘過程’が抽出できるのである。

多様な分子が、このような共通の過程をたどるならば、その集合体も同様に、共通の過程をとることが推論できる。例えば、細胞壁は、エンドサイトーシスと呼ばれる陥入過程を経て、細胞内部に陥入した膜から成る小胞を作る。小胞の内部は、細胞の外部に対応する。この過程があるからこそ、細胞外の情報分子を取り込むことができ、細胞外の様々な変化に適応することが可能となるのである。この過程は、マクロファージが、侵入してきた微生物や死んだ細胞の残骸、あるいは、フリーラジカルによって酸化された脂質やタンパク質などの有害物質を貪食するためにも使われている。

このエンドサイトーシスという過程とは逆に、エキソサイトーシスという過程もある。例えば、細胞がレセプターや抗原を提示する過程（エンゲルハード、1994）、神経細胞が神経伝達物質を放出する過程（アイバーセン、1982）などが、これに相当する。さらに、細胞内の物質輸送は、小胞同志の‘融合と解離’、あるいは、他の細胞内膜系であるゴルジ体の膜との‘融合と解離’を通して行われている（ロマン、1986；サイエンス・ビュー、1995）。

このようにして、多種・多様な現象を、要素‘過程’還元論に基づいて分析してみた結果、“自己・非自己循環過程”という本質を探り当てることができるのである。この“自己・非自己循環過程”は、細胞型や分子型によらず、どの細胞にも一分裂細胞であれ、非分裂細胞であれ存在する。細胞膜を常に亢進するのみならず、外界の変化にすばやく対応し、神経細胞であれば形態を変え、特定の神経伝達物質を取り込んだりするのである（ドードリー・バルサ、ローディッシュ、1986）。

“自己・非自己循環過程”を探し当てたことは、自己崩壊を導く老化のみならず、自己発展を印象づける進化、さらには認識にも、共通した要素過程を見いだしたことを意味する。これまでの老化理論では、先に述べたように、それぞれの詳細は異なるものの、生物という‘全体’の老化を、それを構成している‘部分’の障害—例えば、細胞の寿命、遺伝子の突然変異、酵素の失活など—に原因を帰していた。しかし、ホメオスタシスと呼ばれる現象として知られるように、部分に障害があっても全体としては正常に機能している

ことがあり、必ずしも、部分と全体が同一の運命を辿る必要はないのである（ローゼン、1978）。

補足：部分としての物質の反復的な使用から、全体として独自の個性が生起することは、4種類しかない DNA の塩基から1000万種ともいえる生物種が進化し得たことを考えても、十分に納得できる。部分と全体は、同一の運命をたどる必要はないのである。

ジャン・ピアジェも西田幾太郎も、「生命の本質は新しいものをつくり出すことである」と指摘している。この新しいものを作り出す過程が、創造性ばかりでなく、破壊性をも招いてしまうところに、問題の深刻さがある。構成途上の階層構造が、絶えざる更新を続けていけば、進化や認識に必要な化学過程が提供されることになる。その場合、一つの反応は、複数の反応を呼び起こし、連鎖的に発展する。同一の反応が、短絡的に繰り返すということはない。「変化することこそ、まさに、生きている生命の本質がある」からである。

これに対して、どこかの反応が繰り返し起こるようになると、そこに関与している物質が、速やかに分解されずに、沈着していくことになる。ここで働いている基本過程は同一であるが、後者の場合、階層間の断絶が始まり、老化が認められるようになる。実は、老化は、進化や認識の鏡像として捉えることができるのである。

ここで、トインビーの理論を述べておくことは有益であろう。彼は、文明のたどる過程（成長であれ、衰退であれ）における人間の役割を重視した。そして、「人間と人間の出会いを、因果的な作用の一事例として捉えることは間違いである」という結論に達した。その代わりに、「人間と人間の出会いにおいて、一方が発したイニシアティブは、‘原因’ではなく‘挑戦’であり、そして、それがもたらすものは、‘結果’ではなく、‘応答’である」と捉えた。実際、人間と人間の出会いの結果が、予見できないことは、私たちにとってなじみ深い経験的事実である。文明の成長過程では、挑戦に対する応答が、平衡を越えて新たな非均衡を生み、それが次の挑戦を引き起こす原動力となる。そして、反復的に、次々と新たな成功の連鎖を連ねていく。これに対して、同一の基本過程—すなわち、挑戦と応答との反復的サイクル—でありながら、失敗が続くと、文明は解体へと向かうのである。成長過程では、同じ挑戦が、一回以上提示されることはない。それに対し、解体過程では、応答に失敗した挑戦は繰り返される。これが、分子レベルの‘がん’に対応する異常分子の沈着という状態と同じなのである。

私が、がんを生命モデルとして、アルツハイマー病を細胞内の‘がん’として捉えることは、対象‘間’の比較から得たことであることは言うまでもない。トインビーも、文明を歴史の単位として捉え、ギリシャ文明と近代文明が比較研究できることに気づいた。それが、『歴史の研究』の執筆へとトインビーを駆り立てた動機であった。こうした、認識

の発達に共通しているメカニズムは、対象‘間’の比較によって、獲得された結果を、構成途上の構造の調整に結びつけようとしている点である。実は、こうしたことによって、対象の持つ意味やその理由を探索していたのである。

ひとたび、対象‘間’の比較をすることができれば、比較しうる対象相互間の‘関係’を確立する方向へと向かう。従って、私のモデルから得た老化と進化・認識との関連も、トインビーの得た文明の衰退と成長との関連と比較し得ることになる。こうして、私たちは、対象を超えて、新たな構造の構成を目指すのである。

第九章のまとめ

これまでの老化理論は、老化現象を部分的に説明することはできた。しかし、老化の一般的な法則を見い出すには至っていない。

私は、‘がん’というモデルが、アルツハイマー病やプリオン病に代表される神経変性疾患ばかりでなく、白内障、関節硬化症、アテローム性動脈硬化症を理解する上でも有効な道具となることを提示した。もちろん、個別の病気には、個別の分子・細胞・組織が絡むため、複雑な老化現象を呈することになる。こうした複雑な老化現象を、分析するために、私は二つの方法論を用いた。それは、要素還元論と要素‘過程’還元論である。要素還元論に従って老化現象を分析してみると、分子多型に行き着いた。一方、要素‘過程’還元論に従って分析すると、要素の種類によらずに共通している“自己・非自己循環過程”が明らかになってきた。そして、これら二つの特性が合わさって、構造・情報・エネルギー・機能が互換しつつ、自己発展と自己崩壊を続けていくという構図を描くことができた。つまり、老化と進化、さらには認識は、同一の基盤に立った、表現の違いに過ぎないと言えるのである。

分子‘内’の構造変換が、分子‘間’の相互作用をもたらし、沈着物が形成される。この沈着物は、分子レベルを‘超’えて、細胞死を招く。それは、細胞‘内’の‘分子のがん’として捉えられる。死んだ細胞は、マクロファージによって貪食される。ここでは、細胞‘間’の相互作用が働いている。しかし、マクロファージによる貪食能力にも限界がある。そのために、細胞レベルを‘超’えて、沈着物がさらに成長する。それは、組織‘内’の変容である。こうして、分子レベルの‘内’・‘間’・‘超’の連鎖は、細胞レベルの‘内’・‘間’・‘超’の連鎖を経て、どこまでも階層構造上を展開していく。そして、個体の老化や死が訪れることになる。‘内’・‘間’・‘超’という連鎖が、階層間を貫いていく‘発展’の様相だけからは、老化・進化・認識を識別することが困難なのである。こうして、「老化とは、進化であり、認識である」という結論に至る。

次章では、分子多型・細胞多型が見せる“両刃の剣”について、さらに詳しく論じてい

きたい。