DETAILS OF BEING HUMAN

ヒトであること

Nature Vol.454 (21-23) / 3 July 2008

医師の Ajit Varki は、ある 1 つの分子のちょっとした違いを見つけたことから、ヒトと類人猿を隔てるものについて疑問をもつようになった。微細レベルの現象から人類進化の全体像をとらえようとするこの人物に、Bruce Lieberman が取材した。

B. LIEBERMAN

ヒトにウマの血清を注射するのは好ましくない。Ajit Varki がこれに気づいたのは、まだ若い医師だった 1984 年、サンディエゴで、骨髄機能不全の女性患者に血清を投与したときのことだった。女性の T 細胞が骨髄を破壊するのを止めるには、当時、ウマ血清の投与が標準的な治療法の 1 つだった。しかし、こうした血清療法は「血清病」とよばれる反応を引き起こすことも知られており、案の定、治療の 1 週間後、女性にじんましんが出た。そこで Varki は、これは女性の免疫系が異種動物に由来するタンパク質に攻撃を仕掛けた結果ではないかと考えた。

女性患者の反応の観察後間もなく、この反応がタンパク質だけではなく、シアル酸、つまり哺乳類の細胞表面を覆う糖も原因であることがわかった。当時既に、いくつかの研究によって、ウマ血清に含まれる N-グリコリルノイラミン酸 (Neu5Gc) というシアル酸の一種に対して、ヒト免疫系が応答することが示唆されていたのである。「どうしてそうなるのだろうか」。Varki は、そのとき思っ

たことを覚えている。「シアル酸に対する応答はどうして起こるのか。シアル酸はどこにでもある。すべての哺乳類はシアル酸をもっているのだ」。Varki は、ヒトが実は Neu5Gc をもたない唯一の哺乳類なのではないかと考えた。

Varki は医師でありながら生化学もおさめており、既に当時、糖鎖生物学 (glycobiology) という比較的新しい分野の研究に従事していた。糖鎖生物学とは、細胞の内外にあるさまざまなタンパク質や脂質を修飾する糖鎖を対象とした研究分野である。しかし、当初抱いた疑問に対する答えを得るチャンスが巡ってくるまでには、この後 14 年を要した。1998 年に Varki は同僚たちと、高性能の液体クロマトグラフィーを使って、チンパンジーやボノボ、ゴリラ、オランウータン、そしてヒトの血液検体を分析した。すると、ヒトが Neu5Gc をもたない唯一の霊長類であること¹、その代わりにヒト細胞には N-アセチルノイラミン酸 (Neu5Ac) という別のシアル酸であるが豊富にあることがわかった。

進化の研究に乗り出す

これらの成果をきっかけに、Varki は糖鎖生物学の第一人者としてだけでなく、尊敬を集める「名誉」古人類学者としての道も歩み始めた。彼は、学際的な研究機関、人類発生学研究・教育センター (CARTA) の共同設立者の 1 人であり、現理事の 1 人でもある。CARTA は、カリフォルニア大学サンディエゴ校と、近くのラホヤにあるソーック研究所との共同研究組織で、ニューヨーク州に本部のある G. Harold & Leila Y. Mathers 財団から 300 万ドル (約 3 億 3000 万円) の資金援助を受けて、今年 (2008 年) 3 月に創設された。

CARTA の名称にある「人類発生学 (Anthropogeny)」は、人類の進化と個体発生の両方を対象とする研究を意味し、古い世代の人類学者にとってはなじみ深い言葉である。Varki によれば、この言葉の中には、ヒトの脳が現在の機能を、いつ、なぜ、どのように進化させたのかといった、人類の起源研究における最大の疑問のいくつかが含まれているという。彼の最新の研究プロジェクトの

1 つに、マドリッド・コンプルテンセ大学のスペイン人古生物学者 Juan Luis Arsuaga との共同研究がある。その目的は、スペイン北部のアタプルカで出土した 90 万年前のホモ・アンテセソール (*Homo antecessor*) の化石を生化学的に解析することである。この化石はヨーロッパでこれまでに見つかった最古級の人類の骨として知られている。Varki が探し求めているのは、Neu5Gc が人類進化のごく初期に失われたことを示す証拠である。ヒトが、ヒトだけが Neu5Gc を失ったことが人類の出現に関係しているのではないかと彼は考えているのだ。

Varki の「知りたい」というどん欲さは、彼が糖鎖生物学者から人類起源に関する学際的研究センター理事という道を歩む推進力となった。「彼はまさに百科事典のような人物です」。こう評するのは、テキサス大学サウスウェスタン医療センター (ダラス) の糖鎖生物学者、Mark Lehrman である。「Varki は人類学の正規の教育を受けていないにもかかわらず、独学でこの分野を究め、権威になったのです。まさにそうなるように、天から与えられた驚くべき才能の持ち主なのです」。

Varki は最初、インドのペロールにあるキリスト教医科大学で総合内科医の研修医としてキャリアをスタートした。その後、医師と研究者の両面を兼ね備えた専門家をめざして米国に渡り、1970 年代にはついに、ワシントン大学 (ミズーリ州セントルイス) の Stuart Kornfeld の下で特別研究員となった。

そのころ Kornfeld は、シアル酸などの糖鎖に関する研究を始めたばかりだった。当時、糖鎖生物学は、ほとんど手つかずの分野であり、このような未知の生物学にかかわる機会を得た Varki は、大いに興味をそそられた。その後 1982 年に、Varki はカリフォルニア大学サンディエゴ校に自身の糖鎖生物学研究室をもち、現在もそこで研究を行っている。

Neu5Gc と Neu5Ac の違いは分子レベルでは非常に小さく、Neu5Gc の

腕部分に 1 個の酸素原子が付加されているかどうかで区別される (下図を参照のこと)。しかし、生物学レベルでは、この違いは途方もなく大きい可能性がある。「もしサルやヒトに近縁な類人猿がすべて Neu5Gc をもっており、ヒトだけがもっていないとすれば、そこには分子レベルの要因があるはずだと考えられました」と Varki はいう。彼はその後、Neu5Ac を Neu5Gc へ変換する酵素にその要因を見つけた。ヒトではこの酵素が変異によって機能不全になっているのである²。

進化の選択圧

Varki の発見によって、チンパンジーとヒトを生化学的に隔てる決定的な違いが 1 つ明らかになった、とウェイン州立大学 (ミシガン州デトロイト) の進化生物学者、Morris Goodman は語る。シアル酸の例は、そうした違いで最初に見つかったものの 1 つだった。しかもシアル酸は、主に細胞認識分子や細胞接着因子として、さまざまな生物学的役割を果たしているため、この違いによってヒトに固有の生物学的特性の一部を説明できるかもしれない。「我々が今取り組んでいる対象は、全身に影響を及ぼす遺伝子欠損の 1 つなのです」と Goodman は話す。

Varki はその当時、自分が学部生の時代に学んだことや『ナショナルジオグラフィック』誌で読んだこと以外に、人

類の進化についてほとんど知識がないことを痛感していた。そこで彼は、自分の知識を高めようとした。彼は休暇を取り、短期間ではあるが、ジョージア州アトランタにある米国立ヤーキス霊長類研究センターで生活したのである。彼は 1 人の獣医とともに動物たちの医療記録を再検討し、ヒトに広くみられる関節リウマチや気管支ぜんそくが、同センターの霊長類ではそれまで一例もないことを知った。また、チンパンジーはヒトの熱帯熱マラリア原虫 (*Plasmodium falciparum*) でマラリアにかかることはなく、反対に、ヒトはチンパンジーに病原性のあるマラリア原虫 *P. reichenowi* には感染しない。

その後の研究で、Varki と彼の研究チームは、ヒトとチンパンジーのマラリア感染性の違いはシアル酸の違いによることを明らかにした。チンパンジーに感染する *P. reichenowi* は、チンパンジーの赤血球表面にある Neu5Gc に結合する傾向が強いが、ヒト感染性の熱帯熱マラリア原虫は Neu5Ac のほうに選択的に結合する³。そこで Varki たちは、ヒトでは *P. reichenowi* の感染を回避する方向に選択圧が働き、Neu5Gc 欠失とこの原虫に対する耐性の獲得につながったのではないかと、そして今度はこの欠失が結果的に後押しする形となって、Neu5Ac に結合してヒト体内に侵入できるような熱帯熱マラ

小さい変化、大きな違い

人類進化の最中に生じた変異だとすれば、ヒトではシアル酸 Neu5Ac までしか作られず、ヒト以外の霊長類では Neu5A から Neu5Gc も作られることになる。

リア原虫が出現したのではないかとする仮説を立てた。Varki の研究室ではそのほかにも、シアル酸の機能に影響を及ぼす、ヒト特異的な別の 10 種類の遺伝的変異などを発見している。これらの知見は、ヒトがアルツハイマー病や多発性硬化症などにかかりやすい理由を、これまでにない視点から説明するのに役立つかもしれない。

ほどなくして、Varki の人類進化への関心は、チンパンジーとその糖鎖をはるかに超える域にまで広がった。Varki の長年の共同研究者で友人でもある、ソーグ研究所の Fred Gage は、「Varki がキャンパスで数人と話しているのを知り、『そんな風に 1 対 1 で会話をして、話したことを共有しようとしないうちにフェアじゃないね』といったことがありますよ」と冗談っぽく語った。

人類発生学の再考

Gage は Varki に、人類の起源について大学で非公式の連続セミナーを開催するよう勧めた。その「人類の起源を説明するためのプロジェクト」には、1998 年から 2007 年までの間に、古人類学者、霊長類生物学者、遺伝学者、免疫学者、神経科学者、言語学者その他さまざまな分野の研究者が集まった。そして、言語の進化から、人類とネアンデルタール人とホモ・エレクトゥス（アフリカを出た最初の人類）の間の差異まで、

幅広い話題について議論を交わした。Goodman によれば、このセミナーシリーズは、さまざまな学問分野にまたがる学際的な性格をもっており、人類起源の研究にとって極めて重要な存在になったという。「我々は、人類の進化上の起源に関係する問題を探求するすばらしい機会を手に入れたのです」と彼は語った。

Varki の動機には、自分のため、という部分もあった。「心の中で密かに決めていた目標の 1 つは、自分自身の理解を深めるということでした」と彼は認めており、「最後の会合のときに、自分が人類学の学士号をとれるかどうか、参加者に尋ねてみました」といった。Varki 自身が数えたところでは、この研究分野のさまざまな面について、研究者の話を 300 件以上聞いたという。「これらの問題に関して、言語学者は分子生物学者へ、分子生物学者は神経科学者へ、神経科学者は心理学者や哲学者へ向かって話す必要があると考えたからです」と彼はいう。「人間の知識の大部分は、どこかで関連し合っているものなのです」。

CARTA は、人類起源に関するセミナーシリーズの後継プロジェクトである。CARTA の理事として、Varki や Gage のほか、カリフォルニア大学サンディエゴ校の人類学教授である Margaret Schoeninger、Varki と親しい共同研究者で霊長類生物学者の Pascal Gagneux らが名を連ねている。さらに

同センターには、サンディエゴに活動拠点を置くメンバーがおおよそ 40 人、それ以外に米国各地や米国外のメンバーが 100 人以上もいる。

CARTA の目標は、こうした世界中の研究者どうしの連携を促し、大型霊長類の研究リソースへ容易にアクセスできるようにし、論文審査のある学術専門誌を育て、人類の起源に関する研修講座をお膳立てすることである。このプロジェクトは、ある意味では、ドイツで設立されたライプチヒ人類起源研究スクールに匹敵する。同スクールは、ライプチヒにあるマックス・プランク進化人類学研究所とライプチヒ大学が 2005 年から共同で進めている学際的な PhD 取得プログラムである。Varki は、「CARTA はそれよりもっと本格的な組織となるだろうし、この努力によって研究分野の壁が取り払われるはずですよ」と語り、その一例として自身のシアル酸に関する研究を引き合いに出した。この研究では、生化学者、古生物学者、医師の間の共同研究が必要だったのである。

シアル酸の検査

Varki と Gagneux は研究室に戻って数か月以内に、アタプルカで出土した動物の化石の予備解析に取りかかる予定である。高性能液体クロマトグラフィーと質量分析を使って、保存されているシアル酸を検出できるかどうか調べ

シアル酸

シアル酸とは、9 個の炭素をもつアミノ九炭糖酸、ノイラミン酸の誘導体の総称。生体物質として 30 種類以上が知られており、自然界では N-アセチルノイラミン酸 (Neu5Ac) が最も多く、次いで N-グリコシルノイラミン酸 (Neu5Gc) が多くみられる。おもに、動物細胞膜や分泌液の糖タンパク質や糖脂質の糖鎖末端に結合し、細胞の増殖・分化、神経繊維の発達などに関係すると考えられている。Neu5Gc は Neu5Ac の水酸化によって生成されるが、ヒトはこの水酸化酵素に欠損があり、Neu5Gc をもたない。このため、異種間臓器移植や異種血清の投与により、免疫系がこの糖鎖を認識し、抗体が産生される。

ISTOCKPHOTO

ようというのだ。もしその動物の化石からシアル酸が検出されれば、同じ地層から出土した人類の化石にもシアル酸が保存されている可能性が高いとみられ、Varki たちは続いてそれを調べることになるだろう。

「古生物学者は、既に終わって過ぎ去った物ごとに関心がある人たちだと思うられることが多いです。しかし、我々が追い求めているのは、現生人類の出現の説明であり、そのことが忘れられているのです」と Arsuaga はいう。彼によれば、現在の技術で骨に孔を開けて内部から少量の骨粉を採取すれば「損傷はさほど大きくない」から、と説得されて、貴重なホモ・アンテセソールの化石に種々の検査を行うことに同意したのだという。

Varki と Gagneux は、Neu5Gc と人類進化におけるその役割に関するいくつかの壮大な仮説に解答を出すのに、アンテセソールの化石が役立ってほしいと考えている。2 人は、Neu5Gc を欠失させる変異が初めて出現したのは、200 万～300 万年前の人類の祖先においてであると概算している。これはホモ・エレクトゥスの出現年代と一致している。また、彼らは、マラリアなどの病原体がこの変化のきっかけとなった可能性があると考えている。2 人は、この遍在する糖に起こった変化が、別の広範な生物学的作用を及ぼし、それが Neu5Gc をもつ動物ともたない動物との間に生殖的隔離が生ずる一因となったのではないかと考えている。そして、これらの作用がホモ・エレクトゥスとその後のホモ・アンテセソールの出現に寄与したのではないかと考えている。「Neu5Gc の欠失は生存に必要なものだったかもしれませんが、Neu5Gc を保持している「旧型」の仲間全体との生殖を抑制するように働いた可能性もあります」と Gagneux は語る。もし、Arsuaga のホモ・アンテセソール化石も Neu5Gc を欠いていることを明らかにできれば、彼らの仮説を裏づける新たな証拠となるだろう。

この種分化仮説への答えが古代の人類から得られなかった場合には、きっとマウスが役に立ってくれるだろう。Varki と Gagneux は、ヒトにはない Neu5Gc シアル酸を遺伝子操作で欠損させたマウスを作り出した。Varki によると、これらの変異マウスにはヒトに少し似た特徴がみられるという⁴。野生型マウスと比べると、変異マウスは聴覚が劣っており、ヒトの加齢に伴う聴覚の衰えをどこか連想させる。また、外傷の治り方も遅く、これはほかの霊長類に比べてヒトの外傷の治り方が遅いのと似ている。さらなる研究によって、これらの変異マウスが、Neu5Gc を保持している野生型のマウスと交配して繁殖できるかどうかを明らかにすべきだろう。

Varki の最近の研究は、彼自身が 25 年前に観察した免疫応答へと回帰している。ヒトは Neu5Gc を作り出すことはできないが、それを含む肉や乳などの動物性食品で摂取することができる。Varki と Gagneux は、少なくとも肉食の場合には Neu5Gc が免疫応答を引き起こし、それが、ヒトに固有の心疾患やがんといった慢性的炎症を伴うさまざまな疾患全体に関与しているのではないかと考えている。こうした疾患は、ヒトの寿命が今より短かったころには、さほど問題ではなかったのだろう。

思考の糧

この説を検証するため、Gagneux は地元のホールフーズマーケット（自然食品や有機栽培食品を扱うチェーン店）に出かけて、食肉や乳製品を買い込み、解析用に研究室に持ち帰った。解析の結果、ラム肉や豚肉、牛肉で Neu5Gc の値が最高であることがわかった。「我々は大きなボール何杯分も食べ、自分たちの糖タンパク質に結果が現れているかどうかを調べるために、その後数週間にわたって、自分たちから可能なかぎりすべての解析用検体を採集しました」と Gagneux はいう。「そして、その答えはイエスでした」。また、研究チームは、多くの人がこの糖に対する抗体を

チンパンジーとヒトのシアル酸の違いによって、一部の疾患に対する感受性（かかりやすさ）が変わる。

もっていることも見つけ出した⁵。

彼らの仮説が裏づけられた場合には、選択圧がどのように変化するのが明らかになるだろう。つまり、かつては人類を病原体から守るために Neu5Gc 欠失が進化上選択されたのに、現在はその欠失のせいで、人類がほかの疾患にかかりやすくなっていると考えられる。「いったんそれを失ってしまえば、現在もっているもので間に合わせるほかありません」と Varki は話す。

患者を診療することからキャリアを始めた Varki にとって、シアル酸と人類の起源の研究は原点に立ち返らせるものである。ヒトをヒトたらしめた分子は、脅威となる疾患に対するヒト固有の脆弱さをもたらし分子と同じなのかもしれない。「場合によっては、それらの分子は人類進化の傷跡といえるのではないかと思います」と Varki はいう。「私自身、経験を積んだおかげで、我々が何者でどこに向かっているのかを理解するには、我々自身の起源となる人類進化の解明がとても重要だという事実を受け入れられるようになりました」。

Bruce Lieberman は、サンディエゴ在住のフリーランスのサイエンスライター。

- 1 Muchmore, E. A. et al. *Am. J. Phys. Anthropol.* **107**, 187-198 (1998).
- 2 Chou, H.-H. et al. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **95**, 11751-11756 (1998).
- 3 Martin, M. J. et al. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **102**, 12819-12824 (2005).
- 4 Hedlund, M. et al. *Mol. Cell. Biol.* **27**, 4340-4346 (2007).
- 5 Tangvoranuntakul, P. et al. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **100**, 12045-12050 (2003).