

## 行動から見たメダカ *Oryzias latipes* 老化指標の作成

2008年3月修了

先端生命科学専攻 動物生殖システム分野

学生証番号 66515 氏名片田吉彦

指導教員 三谷啓志教授 尾田正二講師

### 老化 行動 メダカ 指標 観察

古来より、不老不死は人々の夢である。秦の始皇帝が徐福に不老不死の妙薬を持ってくるように命令したことをはじめ、それ以外の人々（主に支配者）も不老不死を求めたことが知られている。また、多くの神話や物語の中でも、不老不死の神や人物が登場している。だが、古代では別物として扱われていた不老と不死は中世の一神教社会を経ることで不老と不死がセットになって考えられるようになると共に、一般の人々からは、不老や不死の研究が、良くないことのように考えられてしまうようになってしまったと考えられる。しかし、不死は、社会の階級の固定化や富の蓄積を招く懸念や、古代の神話に示されるような永遠の苦痛といったリスクがあると考えられるが、不老は老化にともなって起きてくる行動力の劣化や思考能力の減少、容貌の変化、そして、それら身体の変化に伴って受けるストレスを軽減し、経験の蓄積の分、単純に能力が上昇していくというメリット以外は不死と違って、デメリットは考えられない。そこで、従来の寿命を一つの指標とした老化研究ではなく、人間が老化という現象が確かに存在すると考えるに至った目に見える変化を指標とすることによって、「不老不死」ではなく、「不老」という、現象そのものを研究できるようにすることを目的とした。

老化は1960年代から、プログラム説とエラー破局（蓄積）説、そして、その二つともを包含する体細胞破棄説といわれる説が有力視されており、多くの研究者が、このいずれかの仕組みで引き起こされていることに異論は無いところとなっている。私も、このいずれかの仕組みで老化が起こるということに異論はない。しかし、これ等の説で老化をもたらす主因と考えられた細胞寿命や癌、アポトーシスなどの原因を追究することに夢中になってきた結果、いまだに、老化現象が何故起こるのかの複合的な仕組みは明らかにならず、早老症や癌といった病気の研究に変化していることもある。そのため、従来の p53 やテロメア、DNA 修復酵素といったそれぞれの説で有力視されている分子の研究から離れ、再度、老化そのものを見つめなおし、現象の結果を基準として、老化するという結果を引き起こすというものが老化の仕組みであろうというごく当たり前の考え方を可能にするためにも、現象の結果を指標化しようと思い立ったのである。老化という現象にはさらに多くの現象（癌や早老症、骨粗しょう症などにも発展する可能性のある現象）が含まれていることは容易に予想できる。しかし、含まれている現象のどれか一つが原因になるものではなく、それらの現象を僅かずつ含む現象であると考えられる。これは、老化の進行が人それぞれであることか

らも推測は容易である。

人間を考えてみてほしい。若いのに老けて見える人、年をとっているのに若々しい人は居ると思われる。そして、皆さん自身でも、そういった受ける印象と実際の年齢の間でギャップがあった人が数人は思い浮かぶと思う。さらに、この「印象」を考えて見ると、ぱっと見たときに判断した年齢が、実際の年齢と違っていた人、ぱっと見た後でその人が動いている姿を見て外見や実年齢と動きの間にギャップがあった人、そして、一見してその後で話をしてみてその考え方や思考能力といった所が外見や実際の年齢とは違っていた人、の三種類くらいは居たと思われる。すると「どれだけ老化しているのか（今後老化進行度と表現する）」を年齢の判断の基準としているとすると、外見、行動、思考の3つがその「老化進行度」を判断する基準になっていると考えられる。

この「老化進行度」を考えるためには、「老化」を定義せざるを得ない。私はここでは、「時間の経過と共にその種の全個体に引き起こされる諸々の生体機能の劣化」と定義し、研究を開始した。実験には寿命が短く小型で扱いやすく、脊椎動物でもあるメダカを用いることとした。

まず、外見、行動、思考のうち、メダカで年齢により異なっていると最もわかり易いものは何かを観察で判断し、行動を対象とすることとし、高速度カメラ（250fpsで2183F）で行動の僅かな差異を捉えることとした。次に行動のどの部分を解析するのが良いかを考え、比較的均質な行動をとらせられる事から食餌行動を対照とし、食餌行動の中でも、撮影が上方からで可能であり、最も撮影と解析が行いやすい胸鰭を対象として研究を行うこととした。

最初に胸鰭の動きそのものの波形を対象として解析を行い、胸鰭の動きにおける波長と振幅について、老齢個体（2年半以上生存）で同様な傾向を示すかを調べたが、カオスティックに波長、振幅ともに分布しており、老齢個体の傾向を抽出することが出来なかった。

そこで、両胸鰭の同調を解析することを目的として、両胸鰭のなす角の解析を行うこととした。どれだけ左右の胸鰭の間で同調しているかを検出するため、左右の胸鰭の角度差のグラフがどれだけ一定の値付近にまとまっているかを指標として、老齢個体及び、中間齢（1年半～2年生存）、若齢個体（半年以下生存）について解析を行った。その結果、若齢個体では同調があまり乱れず（1radの角度幅で6~7秒間の両鰭の角度差を収めることが出来る）、老齢及び中間齢ではより乱れていることが解った（1radの角度幅で5秒前後しか収められない）。このとき、舞鶴系統と大館系統の間で明白な差は認められず、体長、撮影時の食餌回数との相関関係も認められなかった。このことから、両胸鰭の同調の乱れ（角度差の乱れで検出）は年齢依存的に上昇していると考えられる。

本研究の結果が真実であるかは、本研究で打ち立てられたメダカの行動観察システムを用いて、同一個体の継続調査を行うことで、より強固になると考えられる。

また、本研究では行動観察システムを用いて老化指標の作成を行ったが、そのほか

にも、行動を用いた病気モデル個体の病気の進行度の測定や、行動異常、或は行動力が強い個体の選別を行う。といった用い方も別の解析処理を行うことで可能である。

現在の分子中心の研究を結合させ、生態現象のネットワークを理解する新たなアプローチとしても、本研究が観察した行動のみならず、個体の能力を測定し、一つの指標とすることは重要であると考えられる。その一里塚として、未熟ながら可能性を示せたのではないだろうか。