常な領域が遮断されることを意味する。したがって、こうした薬物は、病的過程に冒されていないところまで含めた、脳の全ての正常な生理活動を阻害することによって、受け入れがたい副作用を示すことになる。

生理的な状態ではあまり結合せず、病理的な状態でだけ標的に対して選択的になるような薬物を使用して、脳が保護できるとしたらどうだろうか。テレビにたとえるならば、このような薬物は「音量調節つまみ」に相当する。例えば、受容体のチャネルから過剰に流入するCa^{2+}の量を普通レベルに下げて、フリーラジカルの形成を避けることによって、興奮毒性を防ぐことができる。それでも、もしその薬物が高親和性でチャネルと結合してしまったら、そこに累積して、再び正常な機能を妨げることになる。音量をゼロにするのは、ON/OFF スイッチを切るのと同じで、元の木阿弥というものだ。

それに対して、臨床的に認められた薬物は、単純に「音量」を普通レベルに調整することによって、正常な機能を比較的妨げることなく、過剰な活動だけを防ぐことができる。このような薬はいわゆる「競争好きではない抑制薬」なのだ。彼らは「敵」の数が増えた場合にだけ一所懸命に闘う。このため、受容体の低い(生理的)活動は温存しながら、過度な(病理的)活動だけをブロックする。

このメカニズムの決め手はなにか。低親和性にもかかわらず薬物が標的に対して選択性をもつことは大切だが、もっとも重要なのは、標的から比較的速やかに離脱する能力だろう。そうすれば蓄積しないし、その後の正常な機能もブロックせずにすむ。こうした薬物の一つがメマンチンだ。私たちは、NMDA-グルタミン酸塩受容体に結合したイオンチャネルが開きすぎる場合、メマンチンが選択的にそれを防ぐことを発見した。このほど、メマンチンは、ヨーロッパとアメリカで、アルツハイマー病の治療薬として認可を受けた。

比較的ゆるやかな結合のせいで、この種の薬物は、正常な脳活動には最小限の影響しか及ぼさずに、病理的な条件下でもっともよく機能する。この単純なコンセプトは、他のニューロン保護の標的や、さらには別の医薬分野にも広げることができ、未来の薬物設計にとって非常に重要な意味合いをもつと、私は考えている。■

筆者の**Stuart A. Lipton**は、バーナム研究所の神経科学と老化センター(the Center for Neuroscience and Aging, The Burnham Institute, LaJolla, Alifornia 92037,USA)に所属している。

FURTHER READING

Chen, H.-S. V. *et al. J. Neurosci.* **12,** 4427–4436 (1992).
Lipton, S. A. & Chen, H.-S. V. *Cell Death Diff.* **11,** 18–20 (2004).
Lipton, S. A. & Rosenberg, P. A. *N. Engl. J. Med.* **330,** 613–622 (1994).
Reisberg, B. *et al. N. Engl. J. Med.* **348,** 1333–1341 (2003).

news and views

ヒトの脳が大きくなったのは突然変異のせいか

Pete Currie

ヒトとそれ以外の霊長類の顎の筋肉には分子レベルの相違があり、
それと対応する興味深い化石記録も存在する。
この分子レベルの分岐点は、現生人類の頭蓋の進化における一大事件なのか。

原文：*Muscling in on hominid evolution*
Nature Vol.428(373–374)/25 March 2004; www.naturejpn.com/digest

かつてWilberforce主教が、ヒトは類人猿と祖先を同じくするという説をばかげたことと批判したのは有名な話だ。またT. H. Huxleyは果敢にも、この説を無視するどころか霊長類を祖先とする側に回った。それ以来私たち人類の起源をめぐる議論は、進化論において別格の扱いを受けてきた。人類も実際には自然選択の産物だとする考え方が大勢となるにつれ、この問題をめぐる論争はいくぶん鎮静化した。しかし、自然選択によりどうやって現在のヒトの姿が形づくられたのかについては、今もって熱い論争が続いている。

この論争の歴史において、本誌3月25日号415ページに掲載されたStedmanたちの論文[1]はきわめて重要である。この論文は、人類と類人猿の間における遺伝子の最初の機能的な違いの可能性について述べている。注目すべきは、この遺伝子の変化、すなわち変異の出現した時期が、ヒト科動物の化石記録に「人間らしい」特徴が現れた時期とほぼ一致することだ。著者たちは、この変異がどうやって人類の特徴の獲得につながりえたかについて、説得力のある主張を展開している。

ヒト属(*Homo*)の進化には、人類に限定されるいくつかの特徴または形質の出現が伴っており、こうした形質によってヒト属の種とそれより古い祖先種との間には一線が画されている[2]。これらの形態的な変革の一つに、食べ物をかみ砕くための強力な咀嚼筋(顎の筋肉)にあまり頼らなくなったことがあげられる。顎についた太い筋肉は、ヒト科のいくつかの属に見られる特徴の一つである。この特徴をもつ仲間には、現生霊長類や、パラントロプスやアウストラロピテクスといったヒト属出現以前の猿人が含まれ、これらの絶滅した初期人類はどちらかといえば現生類人猿に近い特徴を多数備えていたと考えられている。これに対して、ヒト属の化石種や現生人類に見られる咀嚼器はかなり「きゃしゃ」なつくりで、この形態的な移行は、頭蓋容量の劇的な増大と密接に相関している。

頭蓋形態のこの移行はいったいどのように起こったのだろうか。Stedmanたち[1]はヒトゲノムの遺伝子配列を解析して、この頭骨の変

©2004 NPG Nature Asia-Pacific

化と関連するとみられるミオシン重鎖遺伝子（*MYH*）の1種を新たに突き止めた。ミオシン重鎖は、サルコメア（筋節）の重要成分である。サルコメアは骨格筋のいわば「機関室」にあたり、筋収縮の力を出す場である。ミオシン重鎖には多数の種類があって、それぞれが各種の筋肉に特異的な筋収縮速度に応じて特殊化している。遺伝子ノックアウト型の変異マウスやヒトの疾患で個々のMYH遺伝子が不活性化すると、活性な遺伝子をもつ場合よりも筋肉が大幅に縮小してしまうことが多い[3-5]。

今回問題となった遺伝子*MYH16*は、ヒトやサルの顎の筋肉で特異的に発現する。ところが驚いたことに、ヒトではこの遺伝子に変異があり、MYH16タンパク質の蓄積が妨げられている。それとは対照的に、ヒト以外の霊長類でゲノム配列情報が入手できる全ての種では、この遺伝子が無傷の（変異していない）状態で存在し、顎の筋肉にはMYH16タンパク質が多量にあることを、Stedmanたちは見つけたのである。人類進化のどの時期にこの変異が起こったかを解析したところ、およそ240万年前と算定された。この年代は、現生人類の頭蓋形態が進化する直前にあたる。

これらの知見から、ある魅力的な仮説が浮かび上がってくる。つまり、*MYH16*の不活性化によって顎の筋肉が縮小し、それによってヒト科における頭蓋の形状変化を阻む障壁の1つが取り除かれ、その結果、脳の大型化が可能になったというのだ。

こうした考えは、一見こじつけのように思える。筋肉形態のこれほど単純な変化によって、頭蓋骨という複雑でいかにも堅そうな代物が変わるものだろうか。だが驚くべきことに、各種筋肉の大きさを変化させると、筋肉が接着している骨に劇的な変化を引き起こせるのだ[6,7]。霊長類を含む動物の顎の筋肉の置換もしくは除去のモデルから、筋肉の解剖学的構造を変化させることで、頭蓋および顔面の骨の成長パターンを急速に変化させられることが明らかになっている[8,9]。こうした研究から考えて、*MYH16*の変異した祖先で起こったと思われる咀嚼筋の急激な縮小と収縮力の激減が、時間を経るうちに頭蓋の形態に少なからぬ影響を及ぼした可能性があるといえよう。こうした変化が頭蓋の骨にかかる応力を低下させて、頭蓋が大きくなるのを可能にしたということは十分に考えられる。

ただし、このモデルでは説明のつかない重大な問題がいくつかある。進化の過程で顎の筋肉が縮小したことについては、頭蓋・顔面の形態形成にどんな役割を果たしたにせよ、それとは別に適応上の重要性という意味から説明が必要である。特にわからないのが、*MYH*の変異にはヒトの疾患にも関わる有害性が伴うのに、同じような変化が祖先にあたるヒト科集団でどうやって「固定」されえたのかという点である。

こうした理論上の障害は、いくつかの説明によって打開できるかもしれない。つまり、変異と同時に食餌様式が変わった（たとえば肉食依存の高まり）、あるいは食物の処理・調理にともない顎よりも手を使うようになった、などが考えられる。Stedmanたち[1]は今回、この種の問題をほぼ無視しているが、おそらくそれは、また別に詳しい検証が必要なためだろう。しかし、*MYH16*の不活性化が直接的にどんな結果を導いたにせよ、とにかくそれは、約250万年前にヒト科の咀嚼器に重大な変化が起こったことを示す指標となる。

今回得られた知見はどんな意義をもつのだろうか。そして、人類の起源を解明するうえで何らかの手がかりとなるのだろうか。ヒト属の化石種を定義する特徴については意見がほぼ一致しているものの、ヒト科が進化する際に個々の形質がどんな順序で獲得されたかについては未だに議論が続いている。さらに、現生人類の出現に不可欠な特徴・形質についても、はっきりとわかっていない。

その理由は、大進化に見られる形態上の移行を主に化石記録から説明しようとする研究者であれば、よく承知していることだ。この種の説明をするには、いわゆる移行型（transitional form）の化石の発見が手がかりとなる。つまり化石に何らかの特徴があって、それが何に進化しつつあったのかを物語る印が強く刻まれていれば、進化論の動かぬ証拠になる。だが意外にも、こうした化石は実際のところ非常にまれであって、ヒト科の進化の過程を記す化石も例外ではない。Stedmanたちが突き止めた[1]のは、ヒトとヒト以外の霊長類の間に見られる最初の分子レベルの相違であり、しかもこれは化石記録の解剖学的相違にまでたどることができる。この成果から、人類進化の機械的基盤を解明するための独自の証拠が得られ、斬新なアイデアも生まれる。

この研究[1]は、人類進化の遺伝的基盤を重点的に解析する新たな波の先駆けとなるだろう。人類の起源に関する仮説はすべて、ヒト科の化石記録から得られた情報も考慮しなければならない。そして、どのような説であっても今回のような研究こそが参考資料として必要とされている。

チンパンジーのゲノム配列解読計画が完了間近となり、ヒトとその最も近縁な現生類人猿との全ゲノム比較という待望の解析研究も実現がそう遠くないところまできている。こうしたゲノム比較でヒトとチンパンジーの間に4000万塩基ほどの相違が見つかる可能性があることが、すでに示唆されている[10]。こうした塩基の相違のどれがヒトのヒトたるゆえんを決める必須要素を担っているのかを見つけ出すのは、気の遠くなるような作業だ。とはいえ、高精度のゲノム比較解析や発現プロフィール解析はすでに完了しており、機能的に重要な違いを知るのに役立ちそうな遺伝子進化や発現のパターンが明らかになっている[11-13]。

それでもなお、今回のStedmanたちの研究報告は、過去のいかなる研究報告にもまして、人類進化の遺伝的基盤の解明が可能かつ必然であること強く示唆している。■

筆者の**Pete Currie**は、ビクター・チャン心臓病研究所発生生物学プログラム（the Developmental Biology Program, Victor Chang Cardiac Research Institute, Sydney 2010, Australia）に所属している。
e-mail: bull@bull.bioscci.utexas.edu

1. Stedman, H. H. *et al. Nature* **428,** 415-418 (2004).
2. Wood, B. *Nature* **355,** 783-790 (1992).
3. Acakpo-Satchivi, L. *et al. J. Cell Biol.* **139,** 1219-1229 (1997).
4. Allen, D. L., Harrison, B. C., Sartorius, C., Byrnes, W. C. & Leinwand, L. A. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* **280,** C637-C645 (2001).
5. Martinsson, T. *et al. Proc. Natl Acad. Sci. USA* **97,** 14614-14619 (2000).
6. McPherron, A. C., Lawler, A. M. & Lee, S. J. *Nature* **387,** 83-90 (1997).
7. Hamrick, M. W., McPherron, A. C., Lovejoy, C. O. & Hudson, J. *Bone* **27,** 343-349 (2000).
8. Hohl, T. H. *J. Maxillofac. Surg.* **11,** 149-156 (1983).
9. Brennan, M. & Antonyshyn, O. *Plast. Reconstr. Surg.* **97,** 13-24 (1996).
10. Olson, M. V. & Varki, A. *Nature Rev. Genet.* **4,** 20-28 (2003).
11. Caceres, M. *et al. Proc. Natl Acad. Sci. USA* **100,** 13030-13035 (2003).
12. Clark, A. G. *et al. Science* **302,** 1960-1963 (2003).
13. Wildman, D. E., Uddin, M., Liu G., Grossman, L. I. & Goodman, M. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **100,** 7181-7188 (2003).

©2004 NPG Nature Asia-Pacific