

ヒトの老化の過程

ヒトの老化の過程をみている、加齢にともない臓器や器官の機能が低下してくる。これは、これらを構成する個々の細胞の機能低下が反映されたものと考えられる。

続いて、臓器や器官は加齢とともに萎縮もおこしてくる。この萎縮は2つのメカニズムが考えられる。1つはこれらを構成している個々の細胞のサイズの縮小であり、もう1つは細胞数の減少である。

これまでの研究結果から、原因は細胞数の減少にあるらしい。つまり、加齢にともない臓器や器官を構成する個々の細胞の機能低下がおこり始めるとともに、さらに機能が大きく低下した細胞は細胞死（アポトーシス）を引き起こすことが細胞数の減少（臓器・器官の萎縮）を招いている。その両者の影響で多臓器・器官の機能が低下していく。

細胞の機能が低下するからには、その細胞の構成成分に有害な変化がおこっているはずである。つまり、加齢にともない、細胞を構成する成分の有害な変化から始まり、細胞の機能低下、臓器や器官の機能低下、そして最後に個体へと進む退行的変化、これが老化の基本的な過程と考えられている。

このように老化現象が目に見えたり、身体で感じたりするようになるまでには、長くて複雑な過程を経ることになる。そのため、これまでに分子レベルから個体レベルにいたる多くの老化の仮説が考えられてきた。

これらの仮説を大別すると2つに分けることができる。「自然崩壊説（擦り切れ説）」と「遺伝子プログラム説」である。

「自然崩壊説」は、すべての物質が物理的な自然崩壊の過程、すなわちエントロピー⁽¹⁾の増大に向かうと同じように生物も自然崩壊の法則に従っているというものである。これは研究者ばかりでなく一般の人たちにも、一番の有力な説として受け入れられてきた。

もう一方の「遺伝子プログラム説」は、発生や分化が遺伝子により調節を受けているのと同じに、老化も遺伝子（寿命遺伝子）により制御されているという説である。両者は長い間、相反する説として議論がなされてきた。

※エントロピー⁽¹⁾

エントロピーとは「乱雑さ」を表します。エントロピーは大きくなっていくものである、というのがエントロピーの増大です。

例えば、水に砂糖を入れ、そのまま置いておくと、砂糖は溶けて水全体に広がります。このように、粒子がよりバラバラに散らばろうとすることを「乱雑さ」としています。

粒子の運動やエネルギーについて論じる熱力学でエントロピーはよく使われます。

定期的に掃除や片付けをしないと、部屋や机は散らかっていくのも、エントロピー増大と同じですね。

(インターネット情報)

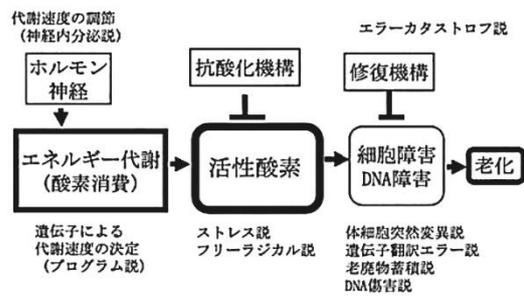


Figure 1. 酸素が関わる老化説
 (「分子レベルで見る老化」講談社ブルーバックスより転載)

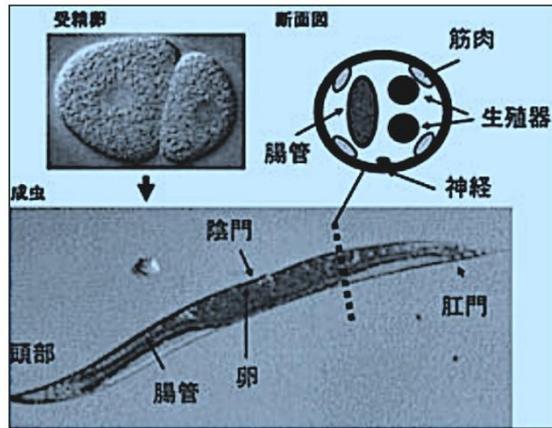


Figure 2. *Caenorhabditis elegans* (C. エレガンス)

老化にかかわる環境要因

1960年代から70年代にかけて若い動物(細胞)と老いた動物(細胞)との比較研究が盛んにおこなわれたが、その中から生物学的な老化のメカニズムの解明に重要なヒントを与えてくれたものがある。

それは、体重の大きい動物(体重の重い動物)ほど長生きする傾向があること、さらに、体重の大きい動物ほどエネルギー代謝が低い傾向があるという結果である。

つまり、エネルギー代謝が低い動物ほど寿命が長いことになる。エネルギー代謝は、解糖系から、TCA サイクル、電子伝達系を介して、体温維持のための熱や、生体内の化学エネルギーである ATP (アデノシン三リン酸) を作り出す生化学反応である。

多くの生物はこの反応の中で酸素を必要とする。体内に取り込まれた酸素の多くはエネルギー代謝の最終反応で無害な水となるが、一部は無差別に細胞構成生物に傷害を与える活性酸素に変化する。

生体内で生じる活性酸素の約90%は、ミトコンドリアに存在する電子伝達系からエネルギー代謝の副産物として発生する。エネルギー代謝が高くなれば、活性酸素の発生量が増加し、それだけ細胞中に生じる傷害が増えることになる。

つまり活性酸素が老化の一因と考えられる。この活性酸素を老化仮説の中心に考えると、他の多くの仮説がそこに関連づけられてしまう (Figure 1)。

これまで相反する仮説と考えられてきた「自然崩壊説(擦り切れ説)」と「遺伝子プログラム説」も、「環境因子=活性酸素」と「遺伝子=活性酸素を産生するエネルギー代謝を制御する遺伝子」と考えれば、両者は密接な関係があることになる。

しかし、活性酸素発生に関わるエネルギー代謝を制御する遺伝子と老化の関係を証明する遺伝学的な研究はなかなか進まなかった。

「酸素が老化の原因である」とする仮説の実証老化が多くの生物に普遍的な現象と考えられていることから、ヒト以外の動物を利用しても共通の法則が見出せるはずである。

しかし、遺伝学的手法が確立され、実験に適している寿命をもつ実験動物は少なく、マウスやショウジョウバエなど数種に限られてくる。

その中でも、体長 1mm あまりの小さな虫で、動物に必要な最小限な体制(表皮, 神経, 筋肉, 消化器官, 生殖器官)をもち、遺伝学的解析が進んで

いることから発生や分化、行動などの研究で注目を集めていた線虫の一種、*Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*) が、最大寿命が約 30 日と短く、成虫になった時点で生殖細胞以外の体細胞分裂が終了しているために、非分裂系細胞に蓄積された障害の影響を調べることに最適なことから、老化研究にも使われるようになった (Figure 2)。

あれこれ「酸素が老化の原因である」という仮説を遺伝学的に証明するために、*C. elegans* から酸素に高い感受性を示す突然変異体、*mev-1* を分離して、寿命との関係を調べた。

mev-1 では野生株に比べて、さまざまな生物や臓器・器官で加齢とともに増加する老化の良い指標である酸化タンパク質やリポフスチン (老人班) が早期に出現し、寿命が短縮した。

mev-1 の原因遺伝子はエネルギー代謝に関与する、ミトコンドリアの内膜に存在する電子伝達系IIのサブユニットの1つ、シトクローム b 大サブユニットをコードしていた。

このタンパク質の異常は、電子伝達系内で複合体IIからIIIへの電子の流れを妨げ、ここから逸脱した電子が近傍の酸素と出会うことにより活性酸素の一種であるスーパーオキシド (O_2^-) がミトコンドリアから過剰に産生されていることを確認している。

この研究により活性酸素が老化を促進することを世界で初めて分子遺伝学的に証明した。これと同じ変異をもつ *mev-1* 培養細胞 (NIH3T3 由来) も活性酸素を過剰に発生し、培養を継続するにしたがって細胞分裂が遅延してアポトーシスをおこすようになった。

さらに培養を継続すると、アポトーシスから逃れた細胞の一部は増殖が活発になり、この細胞をヌードマウスの皮下に移植すると腫瘍を形成した。

この結果は、活性酸素が細胞機能の低下やアポトーシスによる「老化」と「ガン化」に同じ経路で関与していることを示唆している)。

エネルギー代謝と老化

寿命に関する遺伝子として世界で初めて認められたのが、1990 年に *C. elegans* から分離され *age-1* と名づけられた突然変異体である。

この遺伝子の変異は線虫の最長寿命を 1.5 倍以上延長させる。これがきっかけで、寿命が延長する多くの突然変異体が分離されてきた。もう1つの長寿突然変異体、*daf-2* はインスリン様物質の受容体であり、*age-1* はその下流で働く PI3 キナーゼという酵素を作る遺伝子であった。

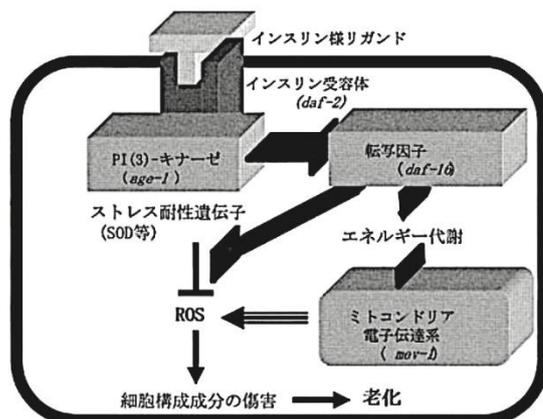


Figure 3. 線虫の老化モデル

age-1 や *daf-2* の遺伝子解析から明らかになったインスリン・シグナル伝達系がエネルギー代謝を制御していることはよく知られている (Figure 3)。

現在では、インスリン・シグナル伝達系を介した寿命制御のメカニズムは *C. elegans* のみならず、ショウジョウバエ、マウス、ヒトと、多くの生物に共通であると考えら

うになってきた。

これらの遺伝子の突然変異体はエネルギー代謝に関係することに加えて、酸素に対して耐性を示すことから、前述したエネルギー代謝やその副産物である活性酸素と老化の関係が明らかになるものと考えられる。

抗酸化と老化

活性酸素は細胞毒性が強いため、生物はそれに対する防御機構を進化させてきた。これらの中には活性酸素を除去するスーパーオキシド・デスムターゼ (SOD)、カタラーゼ、グルタチオン・ペルオキシターゼ (GPx) などの酵素や、ビタミン C や E などの低分子物質などが知られており、寿命が長い動物ほど、これらの酵素や低分子物質を多くもつことが知られている。

C. elegans のインスリン・シグナル伝達系の下流に存在する *daf-16* (ヒトでは HOXO) と呼ばれる転写因子は発生や老化のみならず、抗酸化に関わる遺伝子も制御していると考えられており (Figure 3)、現にマンガン — SOD の発現量が *daf-2* 突然変異体で上昇していることが知られている。

個々の寿命は活性酸素の発生量とそれに対する防御機構の能力とのバランスにより決定されている可能性がある。

活性酸素以外の老化の原因

染色体の末端はテロメアと呼ばれる領域があり、DNA 複製がおこなわれる度に少しずつ短くなる。

これは酵母より高等な生物の細胞が線状の DNA をもつことからおこる現象であり、大腸菌のように環状の DNA をもつ生物ではおこらない。

ただし、高等動物の細胞の中でも、生殖細胞とガン細胞にはテロメアの長さを維持する機構が備わっている。テロメアの短縮が閾値を超えると細胞分裂が停止するため、それぞれの細胞には分裂回数が決まっている。

たとえば、ヒトの胎児では 60 回ほどで、加齢した組織や器官から取り出した細胞ではこれよりも少なくなる。そのため、体内時計のようにテロメアの長さに依存した細胞分裂の回数が個体の老化を調節していると考えられてきた。

しかし、最近では、このテロメアは加齢ではそれほど短縮せず、さまざまな要因による DNA の障害と関係するといわれている。

マウスがヒトよりもはるかに最長寿命が短いにもかかわらず、テロメアはヒトよりも長いことも、テロメアが個体老化に反映しないとする 1 つの理由になっている。

ヒトの遺伝性疾患の中には、老化現象が若い時期から現れる早期老化症候群 (早老症) が存在する。その中でウエルナー症候群の研究が一番進んでいる、白内障、インスリン非依存的糖尿病、骨粗しょう症、動脈硬化や悪性腫瘍などの老化の兆候が 20 代から 30 代で見られるようになる疾患である。

これまで約 1000 名の患者が世界中で見出されているが、そのうち 800 名以上が日本人である。この原因遺伝子が DNA の複製、転写、組み換えや修復時に DNA が絡まないように巻き戻す機能をもつヘリケースという酵素であった。

DNA 複製の阻害は細胞分裂に支障をきたし、転写や組み換え、修復の異常は細胞の維持、生存に支障をきたす。ヘリケース遺伝子を欠損させたウエルナー症候群のモデルマウスの作成は最近まで成功しなかったが、この遺伝子欠損マウスのテロメアを人為的に短縮させると、ヒトと同じ早老症の兆候が現れ

るので、テロメアは染色体機能の安定性にかかっていることが考えられる。

早老症の中で、10代で発症するハッチソフ・ギルフォード・プロジェリア症候群がある。

この疾患の原因遺伝子が、染色体を包む核膜の構成成分のラミンであることが最近明らかになった。ヒトの早老症の研究から総合的に考えると、染色体の安定性は、細胞老化やガン化につながる「細胞分裂」の正常化に重要な役割を果たしていることがわかる。

Sir2 という遺伝子は染色体の結合タンパク質であるヒストンの脱アセチル化により染色体の活性を調節している。酵母では、Sir2 の活性が高くなると、染色体の活性が抑制され染色体が安定化する。逆に Sir2 の活性が低いと不安定化が進み、DNA から rDNA が放出されて老化が亢進する。この Sir2 を過剰発現した *C. elegans* は長寿になる。このメカニズムは未解決だが、染色体の安定性に関与するとともに、この Sir2 がインスリン・グナリ伝達系やカロリー制限に関与しているという報告がある。

マウスの早老症のモデルには、老化促進マウス (Senescence Accelerated Mouse ; SAM) とクローマウスが存在する。SAM は単一の遺伝子ではなく、複合的な遺伝子群の影響により症状が現れると考えられていて、それらの遺伝子はいまだに同定されていない。

一方、クローは幼児期からすでに老化の兆候がみられるマウスで、成熟後に始まるヒトの老化とはその発現時期が異なっている。クローの原因遺伝子産物はビタミン D を介してカルシウムの恒常性 (ホメオスタシス) に関わっていると考えられていて、体全体の調節機構が老化に関与していることを示唆している。

前述したように、これら早老症と正常な老化のメカニズムが同一であることを証明することは難しい。これを証明するには、正常老化の過程でも、加齢とともにこれらの遺伝子産物の量が低下するかどうかを調べる必要がある。

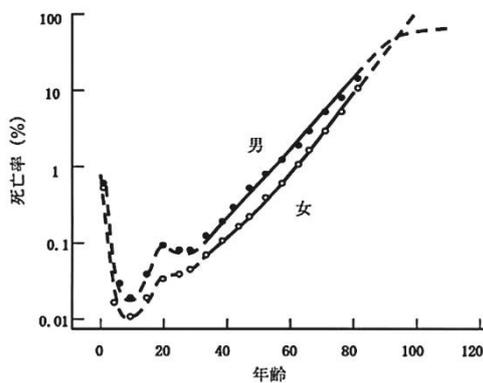


Figure 4. 日本人の年齢別死亡率曲線 (昭和 60 年)
 (「老人指標データブック」より (朝倉書店))

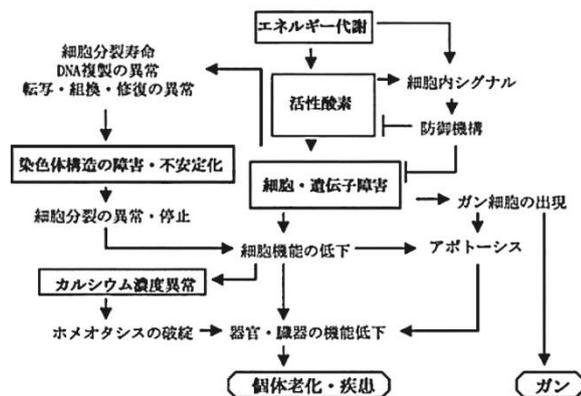


Figure 5. 老化とガン化のメカニズム

アンチエイジング (抗老化) を考える

Figure 4 は死亡率曲線 (ゴッペルツ曲線) を示し、各年齢の集団が 1 年以内に死亡する頻度を表している。

日本人の死亡率は 16 歳で最小になり、その後直線的に上昇していく。その直線の交点は 100 歳まで達している。これが日本人の「最長寿命」である。

しかし、日本人の最長寿命は 120 歳代であることが知られており、そこには

約 20 歳の隔たりがある。

この死亡率曲線をよくみると、曲線は 80 歳を超えると傾斜が緩やかになっていく。これは長寿を達成できる日本人は長寿遺伝子をもっていることを示唆している。この長寿遺伝子を突き止めれば健康的な長寿が実現する可能性がある。

この曲線は、すべての日本人が 100 歳以上の寿命をもつことが可能であることを示している。しかし現実には日本人の平均寿命は 80 歳代であり、多くの人は 100 歳まで到達しない。

老化の研究者は、誰にでも生じる「生理的老化」以外に、誰にでも生じるわけではないが、加齢とともに増える疾患を「病的老化」として考えている。

生理的老化による死亡は老衰であるが、これは総死亡数の 3% に過ぎない。多くの人は老化でなく、病的老化で亡くなるために 100 歳まで行き着かない。

日本人の総死亡数の 60% は脳と心臓の血管障害とガンの疾患であり、これらの病的老化による疾患を克服すれば、「平均寿命」は今よりもさらに延びることになる。

最近の研究から、活性酸素は生理的老化のみならず、病的老化にも密接に関与していることが明らかになってきた。生体内の活性酸素を制することは、寿命や老化を制することと言っても過言ではないかもしれない。

前述したように生体内では活性酸素の 90% がミトコンドリアの電子伝達系から発生すると考えられており、これが活性酸素による老化や疾患の主因となるはずである。

しかし、これまでミトコンドリアから活性酸素を過剰発生させる方法が見出せなかったことから、パラコートのような酸化剤の外部からの投与、抗酸化酵素の抑制、細胞毒である電子伝達系阻害剤による強制的な活性酸素の過剰発生など、正常な細胞では生じることがない条件での実験がおこなわれてきた。

ミトコンドリアから活性酸素が過剰に発生する mev-1 培養細胞と外部から酸化ストレスを与えた細胞では異なる生体内反応を示すことから、これまでの実験条件は生体反応として細胞内でおこる酸化ストレスを反映しないと考えられる。

最近、われわれはミトコンドリアから活性酸素が過剰に発生する mev-1 マウスの構築に成功した。このマウスが、正常な細胞で常時生じているミトコンドリアからの内因性酸化ストレスが原因の老化やさまざまな疾患のモデル動物になる可能性がある。

統一されてきた老化のメカニズム老化のメカニズムがインスリン・シグナル伝達経路やカロリー制限が関係する「エネルギー代謝」と、ヘリケースやテロメアが関係し、細胞老化やガン化につながる「細胞分裂」に集約されてきた。

この両者は一見、つながりがないように思えるが、エネルギー代謝の副産物として産生される活性酸素による傷害が細胞分裂の停止や細胞死、ガン化に関与することや、インスリン・シグナル伝達経路が細胞分裂を制御しているという報告があることを考えると、両者は密接に関係していることになる。

これまでの研究成果をすべて結びつけると、「老化の基本的なメカニズムを 1 枚の図として描くことが可能になる (Figure 5)。

健康的な長寿実現のための研究戦略

「病的老化」には生活習慣病が大きく関わっている。これを克服するには、生活習慣病に関わる環境因子や遺伝子を同定し、健康の維持や増進のために活用することが必要であろう。

さらに 100 歳を超して長生きするためには「長寿遺伝子」の発見が必要になる。もし、高い遺伝子発現により長寿を実現できる遺伝子が存在するならば、その発現を誘導するような物質を探すことになるだろう。

「アンチ・エイジング（抗老化）」はヒトの心身ともに健康的な長寿の実現を目指すものであるが、老化を引き起こすメカニズムを明らかにしないかぎり、科学的根拠に乏しい勘や経験によって抗老化の方法を模索せざるをえない。

分子遺伝学にもとづいた老化のメカニズムの研究は、確かなヒトの健康的な長寿実現の方法を見出してくれるに違いない。

[論文受理：平成 17 年 9 月 15 日]