

【対談 4】

老化の生物モデルを縦横に斬り、考える！

三井 洋司、樋口 京一、森 政之、
石井 直明、重本 和宏、木村 展之



始めに

最終的には、人の老化、寿命の仕組みを考え、対応を探るにしても、私達はいろいろな生物モデルを使って解析、研究しています。前回の対談では動物全体をみて、進化を踏まえた有性生殖の定義や、生物種の違いを超えた寿命の一般定義など、多彩な話題に激論が有りました。次の段階として、実際に研究を進める個々の生物モデルに付いて、考察を深めて行きましょう。

そのモデル個々については、人間の老化、寿命のどの局面（臓器、細胞、時期、作用因子、代謝、遺伝子など多彩）を、明らかにすることに有効なのか又、そのモデルを取って使う特異な役割は何か、或いはその限界はどこにあるか等を、議論出来たら良いですね。

最近、老化のモデル生物が果たす役割を、深く考察なさっている樋口京一先生と森政之先生から、先ず、お話を伺いたく思います。

三井-1

モデル生物は、どのような視点で使われるとお考えでしょうかお聞かせください。

樋口-1

最近、森先生が執筆された総説（樋口との共著）「老化のモデル生物が果たす役割」『老化の生物学—ヒトの老化から分子メカニズムまで』（化学同人、石井直明、丸山直記編）の中に、モデル生物は老化研究においては3つの視点の検証、すなわち（1）「老化介入処方の効果の検証」、（2）「老化が生じる生物学的メカニズムを説明するための老化説の検証」、および（3）「老化が存在する理由の説明の検証」のために使用されると記載されています。私はこれ以外に、（4）「その疾患の治療、予防法の開発のため」にもモデル生物が使用される、と考えます。

三井-2

なるほど、多彩な視点が有るわけですね。この中で、（3）老化の存在理由の検証について、私が思い起こすのは、マイケル・ローズによる「変異、進化と適応による老化の実証研究」ですが、ショウジョウバ

エのように恵まれた実験モデルが有ってこそですね。この視点は会員の方に馴染みが薄いかも知れません。少し、説明していただけますか？

森-1

マイケル・ローズが30年以上前に報告したショウジョウバエを用いて行なった「変異、進化と適応による老化の実証研究」は、雌の繁殖時期が遅い個体の選抜育種によっても長寿命系統が確立できることを示したものです。繁殖性が高く、かつ寿命が短いというショウジョウバエの利点を活かした研究であったと言えます。現在、老化が存在する理由に関する二つの有力な仮説として、非適応的進化論の立場から有害突然変異蓄積仮説（mutation accumulating theory）と拮抗的多面発現仮説（antagonistic pleiotropy theory）が提唱されています。有害突然変異蓄積仮説とは、「生物の寿命が短かった時代に、一生の後半に悪影響を与える突然変異遺伝子がしだいに集団内に蓄積し、環境が変化して危険が少なくなり、高かった死亡率が低下すると、年取った個体が増え、それらはこの遅発性の有害な効果を示す遺伝子の影響を受けて老化する」とする仮説です。拮抗的多面発現仮説とは、「個体が若いうちは生物にとって役に立つ影響を示し、年老いると逆に悪影響を示すような多面発現的な遺伝子の存在が老化の原因である」とする仮説です。マイケル・ローズの報告に続いて、他の研究者による追試結果もいくつか報告されています。それによると、どちらの仮説が支持されるかは報告により異なるようです。恵まれた実験モデル生物を利用して老化研究が困難であることが良く判ります。

三井-3

どちらの仮説にも、それを支持する報告があるとのことですね。どちらであるかを決定する実験デザインが組めなかったのか、それとも生物モデルによって結論が違うのか興味深く、不思議でもありますね。人間では、拮抗的な多面発現の例とし Growth hormone や Testosterone が、老年期では腫瘍の発生を促すと、指摘されますが如何でしょう。

一方で、突然変異の蓄積は、老化症状の多様性と符号はしますが、人で別の証拠はありそうですか？

遺伝子多型、SNP と老化度との関連性が、それにあたりますか？

森-2

成長ホルモンやテストステロンを進化の過程で獲得したことが若齢期の成長や繁殖には有利に働いたけれども、それが高齢期には腫瘍発生率を高めるなどの有害な効果をもたらす結果となったことは、拮抗的多面発現の例と考えて良いかもしれません。腫瘍の発生を抑制することは個体の適応度を高めることに寄与しますが、そのために獲得したシステムの一つが細胞老化であるとの仮説を支持するデータが主としてヒトの臨床データから多数報告されています。これも拮抗的多面発現仮説の一つであると思います。一方で、有害突然変異蓄積仮説によってヒトの老化の説明を試みた例を私は知りません。

大規模コホートや百寿者を対象として寿命と関連するSNPsなどの遺伝子多型を検索する試みが国内外の研究機関において行なわれています。寿命はこのような相関解析の対象形質としては扱い易いのですが、生物の老化度を正確に反映するとは限りませんので、得られたデータには注意深い解釈が必要です。例えば、この解析から同定される遺伝子多型は、直接的には生活習慣病への感受性／抵抗性を規定しており（この発見自体も、その結論が正しいならば意義が大きいものですが）、その間接的な結果として寿命に影響しているのかもしれませんが。ヒトの老化度を解析対象としたいのであれば、昔から議論されているように、何を老化度のマーカーとして使用するのが問題となります。いずれにしても、老化の有害突然変異蓄積仮説を支持するデータがこれらの研究から得られるかは判らないと思います。

三井-4

細胞の分裂寿命・老化の獲得は、腫瘍を抑制するプラスの役割から変じて、個体の有限寿命をもたらす結果を生じたとの認識、しかもそれを拮抗的多面発現の例と観る視点は、大変重要ですね。

その視点からすれば、細胞の分裂寿命が、どの生物あたりで生じたか、つまり進化上の起源、また同時に、個体に寿命があっても次世代へゲノムの継続伝達を可能にする方法、つまり有性生殖の獲得などについて深い考察が出来そうです。

先の対談では、繊毛虫のゾウリムシにおける分裂寿命と自家生殖を、寿命と有性生殖の起源として重視する高木先生と、私のように襟鞭毛虫、更に体細胞の分裂寿命と生殖細胞の分化が観られる群体のボルボックスに注目している研究者で、激論になったようです。

この点で、森先生からコメントを受けたいところですが、実験動物モデルの面からも、改めて議論の機会を持てたら幸いです。

ところで、老化の存在理由を問う実証モデルでは

特に、線虫やハエなど、分裂終了した体細胞群からなる生物を使いますが、それは仕方が無いものでしょうか。人間に外挿するには、mitotic細胞も併存して体内に持つ生物モデルでの研究が、必須では無いのでしょうか？ そうなるとモデルはげっ歯類以上にならざるを得ないのですか？

また、ハエや線虫のモデルは、細胞から考えると、ヒトでは神経細胞群等の細胞傷害の誘導や、予防・回避を、分子レベルで解析するモデルに、有効だと思えば良いのでしょうか？

また細胞の傷害から、個体システムとして崩壊する死への転機を解析できる系と考えて良いでしょうか？

モデルとしての位置づけを、どう思われていますか？

石井-1

細胞分裂が盛んであれば傷害が生じた細胞を自殺させて隣の細胞が補うことができるので、老化への寄与はそれほど大きくないように思えますが。Post mitoticな細胞の方が環境からの影響を強く受けますし、分裂していた細胞が加齢により分裂を止めた老化細胞が問題となっています。そういう意味では成熟後には生殖細胞以外はすべて post mitotic な細胞になる線虫でも研究をする価値がある。現にインスリン様シグナル伝達系が寿命に関与していることが線虫でわかり、老化は自然崩壊の過程であり遺伝子は関与していないと思われていた時代から遺伝子のレベルでの老化研究の時代へと発展してきました。現在では、このシグナル経路がすべての生物に対しても同様に関与していると考えられています。すべての生物に共通な老化のメカニズムを知るにはハエや線虫のモデルは有用であると考えます。

森-3

線虫やショウジョウバエは生物に共通な老化メカニズムを解明する目的にも有用であるとの石井先生のご意見に賛成です。現在のところ、この主張を裏付けするデータとしてインスリン様シグナル伝達系のみが取り上げられ強調されますが、今後はこれらの生物種を用いた研究から、生物に共通して老化を規定するこれ以外の生物学的経路が発見される可能性もあります。

一方、ショウジョウバエや線虫が老化の存在する理由を非適応的進化論の立場から説明する仮説を実証する実験に使用されたのは、これらの生物種は世代間隔が短いことが大きな理由であると思います。この研究に関するモデル生物種の選択は、成熟後にも体内に mitotic細胞が存在する生物種であるか否かととは別の問題です。哺乳動物種はこれらの動物種と比較して進化的にヒトと近縁ではありますが、世代間隔も長いので、老化の存在する理由を非適応的進化論的に実証する実験には不利です。私自身は、老

化に限らず進化を実験的に再現することはどのモデル生物種を用いても実質的に不可能だと考えています。また、これらの実験から構築された理論をヒトに外挿することにはそもそも無理があると思います。

ショウジョウバエや線虫は“細胞の傷害が器官や臓器、さらに個体システムとしての崩壊である老化や死に帰結する”とのモデルの実証やその予防・回避のための処方効果の検証にもよく利用されています。これらの生物種において成熟後の体内に生殖細胞以外には mitotic 細胞が存在しない点は、これらの研究のためにはそれほど不利とは思いません。むしろ、これらの生物種をこのような研究に利用することの利点は、寿命が適度に短く、かつ細胞や組織・器官における加齢変化や処方の効果が、個体が生きている状態で明瞭に追跡観察できることにあります。しかしながら、データの解釈に当たっては、mitotic 細胞の非存在を考慮する必要がある場合もあるかもしれません。

哺乳動物の様々な器官に存在する幹細胞は mitotic であることが特徴の一つです。現在、ヒトの様々な疾患に関して幹細胞の移植による再生医療の研究が進められています。興味深いことにマウスを用いた研究で、幹細胞を移植することにより筋肉などの老化を遅延、あるいは回復させた実験例が報告されています。この報告は、幹細胞を含めた mitotic な細胞が組織や器官の老化に重要な役割をもつことを示唆しています。このような研究には、やはり哺乳動物が選択肢となります。

三井-5

ショウジョウバエや線虫の研究意義が、整理されましたね。

過去の進化圧を網羅して特定できない限りは、進化を完全には再現できない訳ですが、この系で示唆されたように、老化の存在理由として、拮抗的多面発現の仮説は、人でもその実例が更に増えると期待しています。

又、mitotic 細胞を含むマウス等で、老化を左右するのは幹細胞で有るとの認識は、極めて重要です。後ほど議論を集中させましょう。

その前にマウスのモデル生物としての有用性を質問させて下さい。

モデルは、老化関連の疾患の治療や予防法の開発にも使われるとの事ですが、先生方の推進している SAM マウスでの研究は、その典型ですね。最近、国内だけでなく海外にも分与が進み、研究体制や戦略も緻密に成ったと思います。門外漢には、分からない点も有ります。基本になる考え方を教えて下さい。

まず、促進老化のモデルと老化関連疾患のモデルとで、両者を区別しない研究者と、別に扱う研究者とが見受けられます。その点で、SAM をどのように見えていますか？ P 系統 11 種にもさらに亜系が有り

そうで、多様な疾患症状が、それぞれ遺伝的に区別される様ですが、疾患モデルと考えていいのですか？

一方、不測な交雑に依る SAM の創製ですが、結果は、特定系統マウスでの偏り症状を避け得た訳ですね。雑種系で多彩な促進老化が解析できる点をむしろメリットと考えて、お進めでしょうか？

日本では、老化・寿命関連のマウスモデルに、寿命短縮の *Tet-mev-1* と寿命延長の *klotho* が、有ります。両者とも単独遺伝子の改変です。SAM の方が、モデルとしてメリットが有るかも知れません。有利な点を解説していただけますか？

森-4

Senescence-Accelerated Mouse (SAM 系マウス) は AKR/J 系マウスと未知の系統との不測の交雑が生じたマウスコロニーから、老化度評点の加齢依存的な急速な増加を指標として選抜・交配を重ねて促進老化のモデルとして確立されたマウス系統です。系統確立当初には 9 系統の Senescence-Accelerated Mouse Prone (SAMP) 系と、同一のコロニーに由来するが正常な老化プロファイルを示す 3 系統の Senescence-Accelerated Mouse Resistant (SAMR) 系が存在していました。現在は SAMP 系として SAMP1、SAMP6、SAMP8、SAMP10 が、また SAMR 系として SAMR1 が日本のコマーシャルブリーダーから市販されています。

SAMP 系マウスは共通して正常な成長過程の後、4~6 ヶ月齢より現われ急速かつ不可逆的に進展する老化、すなわち促進老化を呈します。寿命も有意に短縮しており、コンベンショナル条件下で飼育されたデータによると、50% 生存日数は SAMP で平均 291 日で、SAMR の 489 日と比較して約 40% 短縮しています。ただし、SPF 条件下の飼育では SAMP、SAMR 系ともにコンベンショナル条件下と比較して寿命が延長します。また、SAMP 系マウスは老化アミロイドーシス、学習・記憶障害、老年性骨粗鬆症等の老化関連病態を系統特異的に発症します。これらの系統は疾患モデルとして使用されています。促進老化と老化関連病態の関係には二つの可能性があります。一つはこれらの形質は互いに完全に独立したものである可能性で、他方は老化関連病態が促進老化を基盤として発症する可能性です。

交雑が生じて遺伝的に heterogeneous な集団から選抜をとまう近交系化によって促進老化と老化関連病態が各系統内に遺伝的に固定されたことから、これらの形質はなんらかの、おそらくは複数の遺伝子により規定されていることが示唆されます。これまでに、老化アミロイドーシスが変異型 apolipoprotein A2 (*Apoa2*) 遺伝子によることが明らかとされています。また、老年性骨粗鬆症の原因として Secreted frizzled-related protein 4 (*Sfrp4*) 遺伝子の変異が同定されています。これ以外の老化関連病態、およぼもっとも興味深い点である促進老化を規定する遺伝

子とその原因となる変異は明らかとされてはいません。このような一つずつは小さな効果しかもたない遺伝子の同定は、大規模な解析集団を作製でき、かつ環境の厳密な統御が可能なマウスモデルでも困難なのが現状です。最近、このような遺伝解析とは別のアイデアと解析技術に基づき、SAMP1系マウスのエクソーム解析が行なわれ、その結果が論文報告されました。その結果、SAMP1系マウスは多数の興味深い系統特異的な塩基変異を有することが明らかとなりました。これらの塩基変異がSAMP1系の促進老化や老化関連病態の原因であるか否かが今後の検討課題です。

ヒトの老化もプロジェリアなどの遺伝性早老症の特殊な例を除いて、複数の遺伝子が関与している可能性があります。この点において、単一の遺伝子変異に起因する老化モデルマウスと比較して、SAM系マウスの方がヒトの老化に類似していると考えています。

樋口一追加

SAMマウスの最初の論文が1981年に発表されていますので、40年近く前に、老化をターゲットとしたモデルマウスの育成を目指して、交配と選抜を行っていた事になります。当時の飼育環境は現在と比較すると劣悪で、促進老化を選抜していても、感染などの疾患への脆弱性を選抜していた可能性は否定できません。SPF化して国内外への分与体制が一応整い、SAMがより多くの研究者に使用されるようになって来ましたが、SPF化によって、寿命の延長（最長寿命と平均寿命）と加齢疾患の病態にも影響が出ています。これまでにSAMPに見られるアミロイドーシス、最大骨量、学習記憶障害等に関連する複数の遺伝子や遺伝子座が明らかになっていますが、促進老化に共通した遺伝子／遺伝子座は明らかになっておらず、少なくとも単一の遺伝子（SAM促進老化遺伝子）によって、促進老化や老化関連疾患を説明できる可能性は少ないと考えています。ただ抗酸化剤や食餌制限などの老化の進行を遅らせる介入でSAMPの各種の老化病態が遅延することが報告されています。また最近、老化に関する現象や、Stem Cellなどが、reversibleである可能性も指摘されています。従って、私達の老化現象がトータルとしてirreversibleな機能減退であり、各種老化関連疾患の発症の集積であると考え、SAMP系マウスの促進老化がヒトの老化に類似していると考えています。

三井一6

単一遺伝子操作のモデルよりSAMモデルの方が複数遺伝子の関与が考えられるヒト老化の実体に近いので、有効だろうとの事ですね。又、促進老化の原因はまだ不明ながら、網羅的な塩基変異の解析結果から、解明を期待できると知りました。

その際、正常老化とSAMシステムとで、最終的に同

じ老化ターゲット遺伝子に、行き当たるとの想定で、いいのでしょうか。

私としては、幹細胞のreservoirが変動しているか、気になります。又その原因遺伝子が関わって、寿命とのtrade offが、何であるかも、興味深いです。

一6.1 さて、マウスの系で、分裂終了細胞である骨格筋細胞と神経細胞の加齢変化を考えましょう。まずは、老化に伴うマウス筋肉の生理、病理にお詳しい重本先生に、いくつかお尋ねです。

神経細胞との比較に興味有ります。神経細胞は部位によって、再生能力が著しく違います。進化的により原始的な部位が再生可能かと理解しますが、骨格筋細胞も、幹細胞（サテライト細胞？）からの細胞再生は、部位特異性ですか？

重本一1

筋組織間、また速筋線維や遅筋線維で存在するサテライト細胞の数が異なりますが、それにより再生能力が異なるかどうかは未だよくわかっていません。サテライト細胞による骨格筋の再生は細胞が存在する筋組織内（例：ひらめ筋）に局限しており、近傍にある他の筋組織（例：前頸骨筋）に移動して再生に寄与することはありません。一方、実験的に骨格筋を破壊すると血中に存在している間葉系幹細胞がサテライト細胞に分化して筋を再生することが報告されています。

一6.2 神経細胞死の誘導因子は虚血や β アミロイド蓄積、成長因子の不足等あげられますが、骨格筋細胞死は、如何ですか？

老化に依る機能衰退は、廃用性が主ですか？ 神経原性、筋原性も生理的にあり得るのですか？

重本一2

老化による筋萎縮の病理像として筋線維の消失（筋細胞死に依る）と縮小が観察されます。筋線維は多核で、単核のサテライト細胞から分化した筋芽細胞が筋線維に融合して維持されています。老化による筋萎縮はこの過程の効率が様々な原因の結果低下して、筋線維の縮小や消失が起きていると考えられます。骨格筋内の筋線維間及び他の細胞との相互作用や、運動神経細胞からの神経伝達刺激が骨格筋の維持に必要です。老化による筋萎縮は骨格筋の維持に係わる全ての機構が関与すると考えられていますが、まだよくわかっておりません。

一6.3 神経と筋肉との関係だけで言えば、線虫でもモデルになりそうですが、マウスの有利な点は何ですか？

重本一3

治療や診断技術の開発を目標とする研究の場合、

薬物や新技術がマウスで有効であれば、ヒトに応用できる可能性も高いと期待することができます。また線虫で得られた結果をヒトに応用する場合は、まずマウスで有効性を調べることになると思います。

－ 6.4 ヒトの筋に比べて、遅筋の比率がとても低いと思われませんが、それは解析に不利に成っていますか？ そして速筋との比率で、理想的なモデルは有るのでしょうか？

重本－ 4

一般論として抗重力筋は遅筋線維が優位になると考えられます。二足(ヒト)あるいは四足歩行(マウス)の動物では骨格筋の場所により速筋と遅筋線維の割合は異なると予想されます。ヒトと全く同じモデル動物は存在しませんが、骨格筋維持の機構や骨格筋と他の臓器との相互作用についてはマウスでも共通に存在していると考えています。一方でマウスで得られた研究結果は、ヒトでもそうであるかどうかは常に議論し可能であれば検証しなくてはなりません。

－ 6.5 介入モデル実験を教えてください。マイオスタチンの抑制は、筋萎縮疾患の治療だけでなく、生理的に衰えた筋肉、及び廃用性の筋肉低下に対して、その筋量や幹細胞数の増加に、効果がありそうですか？

重本－ 5

マイオスタチンの受容体(アクチビンのタイプII受容体)に対する抗体医薬による封入体筋炎に対する治験が日本を含めて世界で行われています。2016年にも認可されるとの報道もなされています。また、製薬会社はサルコペニアや悪液質などによる筋萎縮に対する認可も狙っているようです。サルコペニアを病気として当局が認めるかどうか注目される所です。第II相までの治験では封入体筋炎に対して有効性がありそうだとということで、FDAから画期的な新薬候補として昨年にbreakthrough therapyの指定を受けています。一方で、マイオスタチンの阻害は主に速筋の増強効果によることから、長期的観点から疑問視する考え方もあります。認可後も、いわゆる第四相治験として有効性を判定するにはまだ時間がかかりそうです。ところで、今年のScience誌に、マイオスタチン(GDF-8)とアミノ酸配列の相同性が90%もあるGDF-11という生体内因子が、加齢による骨格筋の機能低下に対して有効であるという報告がされました。昨年Cell誌には加齢による心機能低下に対して、また今年のScience誌の別の論文では加齢による記憶低下にも有効であったと同じグループから報告されました。GDF-11は加齢により血中の濃

度が低下するようです。数年以内に治験を行う予定のようですから、夢の若返り薬になるかどうか大変注目しています。

三井－ 7

生理的な加齢による機能低下にも、効果があるというのは、画期的ですね。それにしても、そのGDF-11の低下は、身体活動の低下に対応しただけなのか、必然的な低下なのか、気になりますね。

さて次に、同じく終末分化細胞と言われて来た神経細胞そして脳の、老化および疾患に付いて、マウスとカニクイザルの両方をモデルに活用してきた木村展之先生に、質問してお話を伺います。

－ 7.1 先ず、霊長類のカニクイザルを使える状況で、取って替わって歯類のマウスをモデルに使う学術的な理由は、何ですか？

短寿命で、繁殖率の高いことで、疾病のmutantを素早く樹立して、介入効果を判定し易いこと以外に、脳の構造や機能の面から何かあれば、教えてください。

木村－ 1

学術的な理由になっておらず恐縮なのですが、やはりマウスを用いる一番の理由は低コストと手軽さにあると考えます。私がこれまで老齢カニクイザルの脳組織を用いて研究活動を行うことが出来たのは、ひとえに数多くの先生方と所属研究機関の助力のおかげです。あえて学術的な理由を一つあげるとすれば、近交系が樹立されているマウスとは異なり、これまで私が用いてきたカニクイザルはクローズドコロニーであるが故に個体間のばらつきが非常に多いということです。例えばアルツハイマー病の主病変である老人斑(βアミロイドの凝集蓄積病変)の形成についても、非常に数多くの老人斑が形成される個体もあれば、同じ年齢でも形成数が極めて少ない個体もあります。このような個体差は遺伝的体質に起因するのみならず、後天的な環境因子(エサの摂取量等)に起因する変化である可能性もあります。このため、病理学的な解析を行う上では必ずしも年齢と病態進行度が一致しないケースもあり、マウスに比べて得られた研究データの考察に留意する必要があります。もちろん、それだけヒトに近い多様性と個体差を有しているとも言えるわけですから、薬効評価試験を外挿する点では非常に優れた特性であるとも考えられます。

－ 7.2 カニクイザルは、自然発症の老人斑やアミロイド沈着が見られる貴重なモデルですね、認識機能の解析面からは、マウスモデルでは使えず、しかも人間と比較してその限界点があるとするれば、そ

れは何だと見えていますか？

木村-2

一番の問題は、何を持ってして認知機能の評価と
するのかという点だと思います。マウスではY迷路
試験やモリス水迷路試験など、非常に数多くの行動
学的認知機能解析試験が知られていますが、これら
はマウスの自発運動量や運動機能、視覚機能に左右
されるという側面も持っています。特に、認知症研
究でよく用いられるモリス水迷路はマウスの空間認
知・記憶能力を評価していると考えられていますが、
果たしてその機能の低下がヒトの認知症患者におけ
る症状を反映するものと考えても良いのかという問
題もあります。そしてカニクイザルの場合、上記マ
ウスと同様の問題点（用いる行動学的解析試験の有
効性）があることに加え、行動学的試験そのものへ
の適応性が個体によって異なるという問題があるの
です。つまり、ある個体は素直に行動学的解析試験
を遂行してくれるのですが、途中で試験に飽きてし
まって試験そのものを完遂できない個体も存在しま
す。このことから、個体の“性格”に左右されない
認知機能解析試験を樹立することが非常に重要であ
り、現段階での大きな問題になっていると考えられ
ます。

－ 7.3 霊長類の中でも人間は、閉経後から寿命
迄の老齢期間が、突出して長い訳ですが、認知症の
発症や介入法に、カニクイザルとの違いは有りそう
ですか？

木村-3

現時点ではカニクイザルにおける認知症の診断基
準が確立されていませんし、病理学的にもヒトの認
知症に相当するような著しい神経細胞の脱落は老齡
ザルで確認されていないため、明確にお答えするの
は難しいです。あえて申し上げるならば、今後の研
究活動によってカニクイザルを用いた認知症モデル
を確立することが出来れば、そこから得られた事実
を元にしてヒトへ外挿できる可能性は非常に大きい
と考えます。重要なことは、いかにヒトの認知症病
態を再現することができるかという点に尽きると思
います。

－ 7.4 神経幹細胞に依る再生現象、或は、ネッ
トワークの再配列化は、部位特異性、頻度等で、ヒ
トとの違いは、如何ですか？

木村-4

ヒトとサルにおける部位特異性や頻度の違いまで
は知見を持っていないのですが、サル ES 細胞や iPS
細胞に由来する神経幹細胞を MPTP 投与パーキン
ソンモデルサルに同種移植した実験では、移植細胞が
脳内でドーパミン細胞に分化してドーパミンを放出

することが確認されており、脊椎損傷モデルに同種
移植した場合でも運動機能改善が確認されているこ
とから、神経ネットワークの再構築、再配列化はヒ
トと大きな違いは無いのかも知れません。また、サ
ル由来の ES 細胞や iPS 細胞も心筋や神経系細胞には
比較的分化しやすいという報告があります。従いま
して、幹細胞の分化傾向についてもヒトとサルでは
大きな違いは無いと考えられます。

－ 7.5 ES 細胞、iPS 細胞の万能性や分化誘導能
がマウスより劣っている可能性が有りますか？ 移
植に依る脳機能の再生について、前臨床試験での限
界は感じますか？

木村-5

マウスの多能性幹細胞 (ES 細胞、iPS 細胞) とヒ
トを含む霊長類多能性幹細胞の特徴は大きく異なっ
ているようです。一般的にマウスと比べて、ヒトや
サルの ES 細胞や iPS 細胞の分化多能性は低く、分化
多能性を維持したまま培養するのは難しいとされて
います。例えばマウスの場合、白血球阻止因子 (LIF)
を培養中に添加することでフィーダー細胞を使わず
に多分化能を維持したまま培養が可能ですが、ヒト
やサルの場合は塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF)
を添加してフィーダー細胞上で培養をしないと多分
化能が失われるそうです。ただし専門家の意見では、
これはヒトやサルの細胞がマウスに比べ単純に劣っ
ていると云うのではなく、それぞれの細胞の性質に
そもそも違いがあることに起因するのではないかと
いうことでした。

マウス ES 細胞や iPS 細胞は未分化のプラストシス
ト (胚盤胞) の性質を持っていますが、ヒトやサルの
現在の ES 細胞や iPS 細胞は、より分化したエピプ
ラストに近い状態であると考えられています。この
ため、マウスの幹細胞は生殖細胞に分化することが
できますが、霊長類では分化できないものと現時点
では考えられているようです。現在、多くの研究者
がヒトやサル由来の多能性幹細胞をマウス同様にプ
ラストシストに近づけるための研究を進めているそ
うで、結論を出すにはその結果を待つ必要があるよ
うです。尚、幹細胞を用いた移植による脳機能再生
も含めて、マウスを用いた実験成果の外挿だけでヒ
トの臨床に進むのは有効性及び安全性の両面で問題
があるため、未だ乗り越えるべき困難はあるもの
のサルを用いた前臨床試験の展開は必要だと私は考
えます。

－ 7.6 ヒトに最も近いと云われるチンパンジー
での、認知症研究は、カニクイザルの限界を超える
内容が有りそうですか？ 想像できる範囲でも、お
教えてください。

木村-6

チンパンジーを医科学用動物実験に用いることは既に禁じられていますが、40歳を超えて死亡したチンパンジーの脳組織では、老人斑はもちろん神経原線維変化（老人斑と並ぶアルツハイマー病の主病変）も多数形成されていることが、海外の研究機関から報告されています。また、チンパンジーを用いた認知機能の解析はかなり高度なレベルに達していることも鑑みますと、カニクイザルに比べてよりヒトに近いレベルで、アルツハイマー病態の進行と認知機能障害との関係性等を検索することができる可能性は高いと考えます。

ー 7.7 アルツハイマー病で、木村先生の提唱する“弧発ADのTraffic Jam仮説”について、その原因がエンドサイトーシス障害の亢進だと言う事ですね。その予防・介入実験はカニクイザルで、進行中ですか？ 他の神経変性疾患とも関わるようですが。

木村-7

残念ながら予算の問題等もあり、カニクイザルを用いた予防・介入実験には進めておりません。一方、先生の仰るとおり、近年ではパーキンソン病などの他の神経変性疾患においてもエンドサイトーシス障害との関連性を示唆する報告が寄せられています。

これらの点からも、近い将来にエンドサイトーシス障害の改善・回復をターゲットとした認知症の予防・介入実験を始めることができるよう、鋭意努力を続けたいと考えております。

三井-8

ヒトの老化および老化関連疾患に対する介入は、マウスモデルでなく、最終的には、霊長類での前臨床実験が必須であるとの認識は、大変重要です。ただ、いろいろなモデルの特性に応じて特異的に得られる知見を、有効に活用する戦略が必要ですね。その戦略の建て方に、学会挙げての取り組みも、重要と思いました。

ところで、今回の対談では、体細胞の分裂寿命による分裂停止と細胞死に関する生物モデルは、登場しませんでした。

それは原生生物の真核単細胞が、どのように分裂停止する体細胞を生じるか、そして、細胞の若返りを達成するか、進化をふまえた考察も必要でしょう。

体細胞の起源、生殖細胞の起源、初期化の起源も含めて、議論できれば、幸いです。

会員の皆様からの、本対談への応答、議論をお待ちします。