

## 【学会報告】

### 日本基礎老化学会第33回大会を終わって

磯部 健一  
名古屋大学

日本基礎老化学会の皆様、名古屋大学にお集まり頂いてありがとうございます。

学会での発表と細胞老化をめぐる世界のAging researchの動向とを重ねあわせながらまとめてみましたので、今後の参考にさせていただけたら幸いです。

私が老化研究をはじめた時、私のなかでの素朴な疑問は以下のものでした。これは一般の人の疑問でもありますから老化研究がこの疑問にどこまで答えているかを時々まとめておくことは重要だと思います。

- 1) なぜヒトを含む生物には寿命があるのか。その寿命が生物によっておおむね決まっているが、それを決定づける要因はなにか。
- 2) ヒトは年をとると、白髪、老眼、しわといった外観上の変化や脳機能低下、免疫機能低下といった臓器の機能低下をきたすが、それを説明する統一的な原理はなにか。これらの疑問に老化研究は答えようと努力してきました。当然ながら分子生物学の方法論がこの分野にも適用され、特定の遺伝子が寿命に関係することを、酵母、線虫を中心とした研究が明らかにしてきたことは皆さんのよく知るところです。

出芽酵母では Sir2の過剰発現やmTORの変異で寿命が伸びます。線虫ではdaf-2 (IGF-1R)の変異で寿命が伸びます。そしてその下流遺伝子age-1 (PI-3K)の変異は寿命を延ばし、daf-16 (FOXO)の変異は寿命を低下させます。これらの研究成果を受けてSir2, mTOR, FOXOといった遺伝子の哺乳類における働きが遺伝子欠損マウスを使用した研究で競争になっています。本学会では本山研究室(長寿研)からマウスにおけるFOXO蛋白の研究が紹介されました(W2D01)。酸化ストレスによってFOXO蛋白が脱リン酸化を受け核移行し、ターゲット遺伝子発現を上昇させるといいます。FOXOは酸化ストレスといった寿命を短くする刺激に対し、防御的に働くこととなります。本田(老人研)は線虫の系でDAF-16の下流にトレハロース合成酵素が誘導され、トレハロースができることで、線虫の寿命が伸びること、トレハロースは熱ストレス耐性をあげ、ポリグルタミン凝集を低下させることを示しました(S2A-01)。

Hayflickがヒトの細胞を培養すると、約50分裂で分裂を停止することを示し、細胞老化と呼びました(1965 Exp. Cell Res)。彼の論文はなかなか通らなかったと聞きますが、その後も細胞老化は個体老化に関係ないとする意見が日本基礎老化学会の皆さんも含め数多く存在します。私も未だにこの現象の本当の理解を追い求めています。少なくとも、培養細胞はテロメラーゼが働か

ない状態では分裂によって染色体末端のテロメアが短くなり、構造が維持できなくなって細胞に構造的なストレスがかかります。その結果p53のリン酸化からp21の上昇、p16 (INKa)からRBの上昇と行った細胞周期停止遺伝子の発現上昇が起きます。これは培養細胞を使った多くの分野で見られる現象と考えられるようになりました。個体の老化と関係するしないに関わらず、老化研究から生まれた成果として、基礎老化学会で今後も扱うべきテーマの1つと考えます。この細胞老化に関連し、p53を中心に2つのシンポジウム演題を取り上げました。杉本(S1A-03;長寿研)は彼の総説をみてください(本誌19-21ページ参照)。前原(S1A-04)は培養細胞の老化により、ヘテロクロマチン構造があらわれ、中心体蛋白CENP-Aが低下し、p53を誘導し細胞老化を示すことを明らかにしました。細胞が老化すると、テロメアばかりでなく、中心体にも変化が現れ、細胞老化に重要なp53-p21系を誘導することは注目すべき発見だと思います。それでは私の最初の疑問(なぜヒトを含む生物には寿命があるのか。老化による臓器の機能低下をきたす理由は?)を細胞老化とりわけp53で説明できるのでしょうか?そのためには個体の研究が必要になります。ご存知のようにp53遺伝子欠損マウスは癌が発生します。ではp53遺伝子欠損マウスは癌が発生しなければ理論上は長生きするのでしょうか?また、p53欠損は老化による機能低下を抑制するのでしょうか?わたしたちは1999年p53欠損マウスのT細胞は早期老化を示すことを示しました。

(Accelerated development and aging of the immune system in p53-deficient mice. Ohkusu-Tsukada K, Tsukada T, Isobe K. J Immunol. 1999.)。すなわち、p53はanti-agingに働くのです。その後p53+/m (mutant)マウスが作製され、p53を過剰発現すると癌はできにくいですが、老化は促進されるという論文が出て私たちのストーリーは間違いであったかと自問することが続きました。ところがこのマウスのp53は正常なストレス応答ができず、弱いp53活性状態がつづいているだけとわかりました。Serranoのグループはp53/p19ARFのスーパーマウス、すなわちp53過剰発現するマウスは老化を抑制することを最近示しました(Matheu; Nature 2007)。その後次々に、細胞老化に関連する遺伝子を過剰発現するマウスがつくられ、老化を抑制することが明らかになってきました。すなわち細胞老化で発現する蛋白は老化を抑制するために上昇してくる老化防御遺伝子であったのです(Lawrence A. Donehower Cold Spring Harb Perspect Bio 2009)。そ

れではp53はどのように個体老化をおさえるのでしょうか。私はp53は幹細胞が分化せずに幹細胞のままどまるために必要な分子であると考えています。もちろん一部は分化して筋肉細胞になったり、成熟T細胞になったりしますが、未分化のまま留まることが、あらたな組織細胞の供給に必要なんでしょう。だからp53欠損マウスでは幹細胞がどんどん分化して、供給できない状態すなわち老化が早く訪れるのだと思います。そこで老化と再生の問題が哺乳類の老化を考えると、避けて通れない話題になります。老化マウスでは幹細胞が減り供給できない状態になっています。でもそれだけではなく、幹細胞をナーシングする細胞の存在が重要です。私(S1B-01)や壺井(S1B-03)はB細胞の発生でそのことを述べました。老化すると、幹細胞をナーシングする細胞も老化してきます。私のグループは老化マウスからiPS細胞を作製し、それと胎児繊維芽細胞から作製したiPS細胞の様々な組織への分化を発表しました(S1B-01, W2A-01,02, 04, W2B-06)このことは後の号で詳しく述べます。三井(S1B-02)はヒトの細胞からiPS細胞を作製しました。これとテロメラーゼ遺伝子導入することで細胞を若返らせることに成功しています。自分のiPS細胞をつくって老化を人工的に戻すことが可能でしょうか？

ここで、もう一度最初の疑問、“なぜヒトを含む生物には寿命があるのか”を考えてみましょう。高木は有性生殖が寿命をもった始まりであることをゾウリムシのオートガミーの研究から示そうとしました(W1D-01)。“寿命が生物によっておおむね決まっているが、それを決定づける要因はなにか”の疑問に須田(W1D-02)は数学的に答えようと努力しています。この分野の研究者が少ないからなかなか討論になりませんが、寿命曲線が違う種で著しく似ていて、それが数式で表せるなら、種の老化を決定するのはその数式に含まれる係数によるでしょう。

老化による機能低下の話に移ります。すなわち2番目の疑問“ヒトは年をとると、白髪、老眼、しわといった外観上の変化や脳機能低下、免疫機能低下といった臓器の機能低下をきたすが、それを説明する統一的な原理はなにか”に対する答えを求めて学会を振り返ります。酸化

ストレスは組織の老化を進めることは多くの人が認めるところです。(佐々木 W2G-05, 三浦PB-01)。酸化ストレスは神経を障害し、脳機能の老化をきたします(福井W2G-04, 柳原PB-04)。柿澤(W2F-01)は小脳機能を低下させることを電気生理学的に明らかにしました。伊藤らのグループは酸化ストレスによる神経障害にセサミンが(W2G-01)、アレルギーに水素水が(W2G-02)有効であることを示しました。酸化ストレスは免疫老化(W1B-01)も誘導します。血管の老化も主として酸化ストレスによっておきます。NOは血管の老化に拮抗することが林らによって示されました(S2B-02)。さらに白内障に結びつく角膜の老化も酸化ストレスで発生します(大内PB-03)。それでは老化様変化を誘導するのは酸化ストレスだけでしょうか？。遠藤(W2F-02)は転写因子遺伝子変異マウスが長期記憶のスーパーマウスになることを示しました。脳の老化、認知症を克服する大きなヒントになるでしょう。でもこれだけではありません。D型アミノ酸が増えることが老化の原因になりうるのです。木野内はD-アスパラギン酸エンドペプチダーゼ活性について(W1D-03)、大神(W1D-04)はD型アミノ酸が増えると聴力低下を招くというおもしろい結果を報告しました。老化によって産生が増えるアミロイド繊維も組織の老化を促進します。HSF-1 apolipoprotein A2はこれを阻害します(銭 W1C-01, W2C-01本誌23-25ページ参照)。

他にもユビキチン化タンパク質封入体が脳細胞を障害します(島田S2B-01)。このように老化をきたす原因は多彩ですが、やはり全体を説明する理論があると思います。

以上私の2つの疑問に対する答えを求めて本大会の発表を振り返りました。まだまだおもしろい発表がありました。特に若手奨励賞、代謝、脂肪の問題はここで論ずると大幅に紙面を割きますから割愛しました。最後に私の教室員、名古屋観光コンベンションビューローから派遣して頂いたボランティアの方々の献身的な働きに感謝いたします。また、大幸財団から寄附をいただきました。(文中敬称は略させていただきました)。

