

【随 筆】

老化研究事起こしー心筋細胞、神経細胞の再生と若返りは？

三井 洋司
徳島文理大学

はじめに

造血幹細胞の枯渇は、高齢者の貧血をまねき、表皮幹細胞の枯渇は、薄い皮膚を、また、色素幹細胞の枯渇は、白髪をまねくと先に述べました。此の枯渇が、増殖に伴うテロメア短縮のみが原因ならば、まさにプログラムされた自然老化（生理的老化）でしょう。幹細胞はテロメラーゼ活性をかなり持ちますから、テロメア短縮を最少にした自己再生が出来るかも知れません。そして、適切な前駆細胞を供給する必要最小限の増殖、分化にとどめられたら、第一選択の老化対応策となるのでしょうか。

しかし、実際は、食物、医薬品、発ガン物質、紫外線、ウイルスなど、DNA stressorとなる物質も、細胞にテロメア非依存的な老化（今では早期老化と総称）を、誘導しますから、環境要因での老化促進が見られます。酸化ストレスについては、外因性の酸化物質を多量に暴露すれば、老化が加速されますが、抗酸化物質が健康人の抗老化に効果が確認されていない事もあって、内因的に通常発生している量で、老化が誘導されているかについては、私も疑問視しています。

其れはともかくとして、環境要因の改善も、対応策の一つです。

さて、これらは増殖系の細胞に注目した視点でしたが、実際の我々の体には、神経細胞や心筋細胞等、いわゆる非分裂細胞（分裂終了細胞、最終分化細胞）があります。幹細胞からの供給をコントロールする視点は とれないかも知れません。どのように考えていきましょうか？

第4話 最終分化細胞は再生されない、は本当か？

Cowdry による細胞の分類では、血球細胞や腸上皮細胞を供給する系に典型的に見られるような分裂細胞群と、肝細胞のように、普段は分裂しないけど状況次第で分裂する一時的分裂細胞群、そして、心筋細胞、骨格筋細胞、神経細胞等それ以上決して分裂しない非分裂細胞群に、大別されています。その内、血球系細胞では、早くから、幹細胞、前駆細胞の概念が発達しました。実際、白血病の放射線治療後に、近親者の造血幹細胞を濃縮、拡大して骨髄移植するなど、臨床に使われる程です。では、一時的増殖の肝細胞はどうでしょう。肝臓を外科手術で3分の一程度摘出して、細胞分裂が再開し、元の重量迄に回復すると言われます。最終結論ではありませんが、小型肝細胞が肝臓の幹細胞だと言われ、培養系で継続的な分裂増殖が確認されています。一方、非分裂細胞の骨格筋細胞等は最終分化細胞とも云われ、分裂終了細胞群だから、分裂の再開は無いとされていました。しかし、骨格筋の脇に有る衛星細胞はその前駆細胞です。生後は

分裂しないと言われる心筋細胞でも、幹細胞の存在が云われます。中枢の神経系にも、神経細胞とグリア細胞を生む神経幹細胞があると分かってきました。一部では、その神経幹細胞を脊髄損傷の患者に移植する臨床試験が始まっています。

結局、最終分化細胞と云っても、その供給ルートは残っているのが事実です。臭覚に関わる部位の神経細胞が、生体内でDNA合成をする場合がある事は、20年前でも分かっていました。その部位は、脳の進化でも原始的な部位だからでしょうか。

しかしながら、生体内において、そうした幹細胞が必要な場所でまさに適切なタイミングで、前駆細胞を供給してくれる保証は無く、幹細胞の活性化は現状ではむしろ懐疑的です。

事起こし④です。

そうすると今後の課題の一つは、そうした最終分化細胞の幹細胞を必要な場所に誘引し、増殖分化させて、組織内細胞のネットワークに参加させる事です。必要な場所とは、傷害をうけて細胞が機能傷害か、死に陥った場所です。

誘因物質や分裂、分化促進因子を幹細胞の培養系で見つけられないでしょうか。

出来そうですね。

第5話 傷害細胞の発生と除去は、制御出来るか？

最終分化細胞は、実質的に殆ど再生してこないとすれば、細胞に生じた様々な傷害は、細胞死を引き起こして、細胞を消失させるか、又は 機能不全の傷害細胞を蓄積させます。細胞死であっても強いDNA stressorで、アポトーシスが発動されるように、周囲に害を及ぼさないなら、特定細胞の減数に対処する方策を考えれば良いでしょう。しかし、臓器内の血管の閉塞、破裂に伴った炎症が起きるとか、種々の原因で非特異的なネクロシスを伴えば、周囲に広範な機能不全の細胞と環境悪化を生むことでしょう。さらに、有害要因は細胞内外に多々あって、細胞間、および細胞のタンパク質、脂質、核酸などに、切断、重合、糖付加、酸化、クロスリンク、不溶化など、さまざまに不可逆的な化学修飾を起こして、細胞環境の悪化と機能障害をもった細胞の蓄積をもたらします。いわゆる最終分化細胞の加齢変化の問題点が、この不可逆的な変化です。再生してきた細胞ですっかり置き換えられる変化ではないのです。

ではいっそのこと、こんな機能障害細胞は居ないほうが良く有りませんか？ 例えば心臓内で拍動リズムを乱

す傷害心筋細胞の存在は致命的です。いっそ居なくても、良いのでは？

争起こし⑤です。

傷害細胞を検知して其れを処理する手法を工夫出来ませんか？

例えば、傷害細胞膜を認識する抗体を作製し、その抗体にアポトーシス誘導のリガンドを結合させたものを投与して、認識される細胞を、死に追いやる系です。大食細胞の誘導と活動制御も有効でしょう。

これに加えて、前述の幹細胞の局所誘導システムを同時に働かせたら、良いタイミングと適切な場所で新しい細胞の補給が出来ませんか？ やってみましょうよ。

第6話 高齢者の体内に若い細胞は居るか？

前回の争起こしにおいて、高齢者の体内に実際、老化細胞が有るかと問いました。蓄積してくるようです。でも一方で、一見若々しい細胞も居そうだと、反論されるかも知れませんね。どうなのでしょう。

最終分化細胞においては、修復能力を超える傷害があれば、蓄積するばかりですから、年齢が進むにつれて確率的にも、無傷の若い細胞は減ってくる筈です。

実際は、局所的な細胞死が起きた場合、少なくなった細胞で臓器の機能を維持する為に、細胞一個あたりの活動が大きくなっている場合も有るでしょう。形態と機能的には其れが一見若い細胞に見えるかも知れません。しかし、傷害は確実に蓄積してきます。一方、分裂細胞の場合、幹細胞が有りますから、其れは、形態的にも機能的にも若々しい細胞でしょう。しかし、莫大な数の終末分化細胞を供給するにつれ、幹細胞プールの細胞数は確実に減ってきます。また幹細胞自身が自己再生をする場合、自身のテロメア長を短縮させながら、幹細胞と前駆細胞を生み出しているのです。はじめの内は前駆細胞もまた分化細胞も、一見、若々しい細胞が、供給され続けるでしょう。終末細胞の消失と供給のバランスがとれて続いている間は、一見、これら若い細胞が絶えず、一定量存在するでしょう。しかし、実体としては、テロメア長の大変長い細胞から短い細胞迄、広いレンジで、分布しています。高齢となり、幹細胞のテロメア短縮が進み、その限界が出始めた後には、前駆細胞への供給にも影響が出ますし、前駆細胞自身のテロメア短縮がかなり限界に達した割合が増え始めると、終末細胞の供給も、減ってきます。これが、高齢者の貧血症状に現れます。こういった時期でさえ、一見、若く見える細胞が居ますが、テロメア長の短い細胞が大部分となりますから、若い細

胞とは、云えません。実際のところ、高齢者から、細胞を分離してテロメアを計ると、若い人よりも短縮しています。また、その後分裂停止する迄の分裂回数（残余分裂寿命）も、短くなっています。ですから、超高齢者において若い細胞は無くなってきていると言うのが、実体です。

第7話 高齢者の細胞も、若返れるか？

さて、高齢者に若い細胞は殆ど無くなっているとした場合、細胞の若返りはもう、あり得なくなるのでしょうか、細胞の若返りと言え、成人の体細胞から、胚性幹細胞に似た細胞（即ち人工多能性幹細胞、iPS）を造る技術が思い出されます。これは成人の細胞から、胚の細胞に迄、脱分化させようえ、改めて再分化できる事ですが、事実上の、若返りでもあります。この際、*TERT*遺伝子は導入していないけど、発現が誘導されて来て、分裂能力からいって不死化が達成されています。まさに、若返りです。京都大学のグループは、80才を超える高齢者からの皮膚繊維芽細胞から、iPS細胞の樹立に成功しています。iPS細胞に成りうるのは、特別な若い細胞では、なさそうです。また、ある程度老化した細胞でも、初期化によって、*TERT*の発現を誘導出来れば、まさに不死で、多能性の若い細胞に変わる事を意味します。これは、我々のグループが、ヒトの血管内皮細胞や繊維芽細胞に*TERT*遺伝子を過剰発現させて、不死化細胞の樹立を成し遂げて来た事とも、符合します。

iPS細胞の場合、外来遺伝子の導入でなくて、それらに関わるタンパク質の導入によっても樹立できますから、細胞の若返りは、epigenetic 変化で、充分である事を意味します。

争起こし⑥です。

さて、そうすると、体細胞に化学物質等で*TERT*発現を誘導出来れば、epigenetic変化で、不死化細胞の樹立が可能かも知れません。血管内皮細胞等を使って、*TERT*発現を指標に、低分子化合物のスクリーニングをしたくなります。出来ますよね。

そして、最も適切な化合物を、一時的にでも、生体に投与して、細胞の若返りを試してみませんか？

実際には、生体内での*TERT*発現は、一時的で、やがて発現が抑制されると、予想出来ませんが、其れも次の段階で、制御の解除を考えれば良いでしょう。

がん化も起きない工夫がやがて出来そうでしょう。