

Denham Harman 博士の逝去を悼む

— 老化のフリーラジカル説の誕生・歴史・展望 —

後藤佐多良（順天堂大学大学院 スポーツ健康医科学研究所）

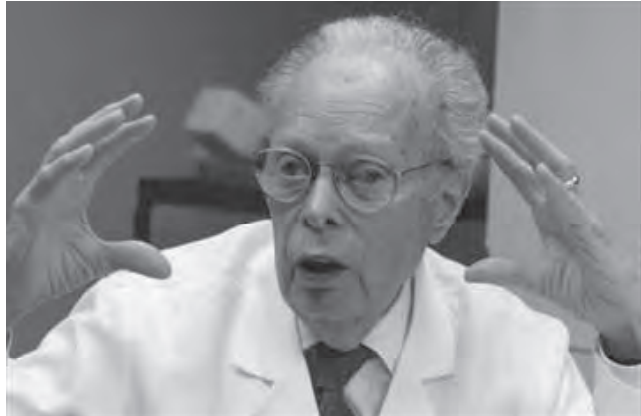
はじめに

フリーラジカル説の父 Denham Harman（デナム ハーマン）博士が昨年（2014年）11月25日、長年過ごした米国ネブラスカ州オマハ市で短い入院のあと98年の生涯を閉じた。老化メカニズム研究史の中でこの説ほど長期にわたって多くの研究者に注目され、一般市民にも広く知られたものは他にない。検証可能なこの学説に大きな影響を受けた一基礎老化研究者として、また多少なりとも晩年の博士の人となりを知る機会に恵まれたひとりとしてまことに寂しい限りである。本稿では、同博士を偲び、追悼の言葉を捧げるとともにフリーラジカル説の誕生と歴史を振り返って将来を展望し、個人的な見解を述べたい。

フリーラジカル説の誕生

以下の記述は主に文献(1,2,3,4)に基いている。とりわけ故木谷健一先生が2002年に行ったインタビューの記録(1)によるところが大きい。

Denham Harmanは1916年2月14日サンフランシスコに生まれた。一時期父親の仕事の関係でニューヨークに住んだが高校時代に西海岸に戻りパークレイの高校を卒業。大恐慌時代で就職難の中、父親のテニス友達がシェル石油会社の子会社（Shell Development Company）にいた関係で化学部門の研究助手の職に就くことができた。化学反応速度論研究室で、当時あまり注目されていなかったフリーラジカル化学や放射化学の研究に携わった。この研究の間に殺虫剤の開発に関わり、僅かな化学構造の違いが大きな生物効果を生むという経験から生物学に興味を抱くようになったという。シェル石油の子会社で働きながらカリフォルニア大学で学び、1943年化学



Denham Harman in 2003 photo by Nati Harnik. The Record.com, Waterloo Region Record, Nov 25, 2014 より引用

の博士号を取得した。1945年の師走のある晩、会社から帰ったDenhamにジャーナリズム関連の学部を卒業し学生結婚した妻のHelenが婦人雑誌に面白い記事が出ていると見せたのは“Tomorrow you may be younger”という科学記事だった。ソ連邦のキエフの老化学研究所は当時世界的に知られていたが、記事は研究所のBogomolets博士の研究（註1）を紹介したものだった（2）。これが、化学会社の研究員だったHarmanが後に医学を勉強し、老化研究に進むきっかけになったと語っている。化学の大学院時代に過ごした家の80歳くらいの元気な老婦人の後押しもあって、33歳だった彼は方向転換するに遅すぎることはないとして1949年にスタンフォード大学医学部に入学した。すでに一人の子持ちだった。医学部で教わったことでHarmanの興味を引いたものの一つはロックフェラー大学のAlexis Carrelが行ったニワトリ細胞を無限に継代培養出来るという報告だったという（Harmanも語っているようにこの結論は実験ミスによるものだったことは今ではよく知られている）。

医学部を卒業しインターンを終えたあと、核医学研究で知られたカリフォルニア大学パークレイ校のDonner Laboratoryの臨床血液部門の医師になった。

白血病の患者を診る以外にさしたる仕事はなく、興味を持っていた老化のことを考える時間はたっぷりあった (3)。化学の知識に基いて来る日も来る日も老化のことを考え続け、ついにフリーラジカルがその鍵を握っていると確信するに至る。1954年11月のことだった (Harman 38歳)。1955年に Univ Calif Rad Lab Report に予備的論文を発表した。彼の基本的な考えは、老化はどの生物にも見られるから何かの普遍的な化学的プロセスが関係しているに違いないというものだった。その間のことを彼はインタビューで “I thought, thought, thought for four months in vain and suddenly the idea came” (文献1より) と語っている。自分のアイデアを研究所の仲間たちに話し、意見を求めたが反応は冷めたもので、面白い考えだが複雑な老化の説明には単純過ぎると言われ、無視されるか、相手にされなかった。フリーラジカルという化学の分野でもまだ新しい学問領域だったその内容を理解したのは有機化学を専攻する、しかし生物学をよく理解していない二人の研究者だけで、“Yes, there might be something there” といった程度の関心だった。

1956年、Journal of Gerontology にフリーラジカル説に言及する際にしばしば引用される実質2ページに満たない有名な仮説論文を発表した (5)。実験データのないこの論文が採用になるまでに投稿した2、3の雑誌からリジェクトされたそうである (当時は Journal of Medical Hypotheses and Ideas のような雑誌は無かった)。骨子は、鉄を含む呼吸酵素の反応を中心に細胞の代謝に伴って発生するヒドロキシラジカルなどのフリーラジカルが連鎖反動的に遺伝子などの生体分子を傷害し、がんや老化などを引き起こすという今では多くの実証研究がある主張である。この説はフリーラジカル説と呼ばれているが (free radical theory of aging という表現が使われたのは1960年の論文 (6) が最初)、論文 (5) に書かれているように Harman は当初から酸素由来のラジカルに注目していた。この反応過程に介入することで老化や関連する病態を抑えることが出来るはずだとも書き、抗酸化ビタミンなどの現代に流行るアンチエイジング法を50年以上昔に予言している。実際、次節で述べるように彼は理論だけでなく、この説の検証のために抗酸化物質による寿命延長やがん発症の抑制研究を行っている。

歴史

説の発表に相前後して、医学者であるとともに化学者でもある Harman は生体内反応でラジカルが発生することを化学的に証明すべくカタラーゼの触媒反応でヒドロキシラジカルが生体内で発生することを示そうとしたり、開発されて間もない ESR を使って実験を行った。しかし、決定的なデータは得られなかった (2)。当初は注目されることがなかったフリーラジカル説に転機が訪れたのは、1969年 McCord と Fridovich によってウシ赤血球から superoxide dismutase (SOD) が精製され、詳細な酵素学的研究が行われて反応機構が報告された時だとされる (7)。この酵素が種々の組織に存在することが示されスーパーオキシドアニオンラジカルの役割が脚光を浴び、生体内フリーラジカルの意義が注目されるようになったのである。

一方、説の提唱時から老化研究の目標は健康寿命の延伸にある (“slow down the aging process, prolonging effective life” (文献2より引用))、そして重要なのは酸素ラジカルであると考えていた (5) Harman は、抗酸化化学物質投与によるマウスの寿命延長および癌の発症遅延の研究を行った。前述のようにシェル石油在職中に放射化学の研究に従事した時の経験から、まず、アメリカ原子力委員会が放射線傷害の防護に有効としていた 2-mercaptoethylamine (2-MEA) に注目した。0.5%あるいは1.0%の2-MEAを加えた餌を摂取したマウスの平均寿命は、対照に対してそれぞれ12.8%、29.2%延長した (8)。当時 (主に1970年前後)、Harman その他の研究者によって行われた抗酸化物質によるマウスの寿命延長実験の結果は文献 (9) にまとめられている。その後、膨大な数の天然および人工合成抗酸化物質やラジカルスカベンジャーによる寿命延長研究がマウス・ラットをはじめ線虫やハエ (あるいは培養細胞) などの老化モデルを使って行われ、多くの総説 (例えば10,11) や本 (例えば12,13) が刊行されている。主要な生体内フリーラジカルが酸素由来であること、生体内にはラジカル以外にも反応性の高い酸素由来物質 (活性酸素) があることから、フリーラジカル説は次第に酸化ストレス説と呼ばれるようになった (14)。抗酸化物質によるモデル動物の寿命延長の報告や寿命短縮変異動物では酸化ストレスが亢進している、あるいは寿命延長変異動物では酸化ストレス抵抗性が増加しているという報告によってフリーラジカル説

(酸化ストレス説)が支持される(14,15)ように見える一方で、相容れない結果の報告も次第に増えてきた(16,17)。生体内で作られるグルタチオンや体外から摂取するビタミンCやE、ポリフェノールなどの抗酸化物質は酸化ストレスの第一次防御の担い手だが、第二次防御に関わる抗酸化酵素遺伝子のトランスジェニック動物あるいはノックアウト動物を使った酸化ストレス説の検証研究も遺伝子工学技術の発展とともに数多く行われた。現在のところ、少なくともマウス(18)と線虫(19)に関しては抗酸化酵素が寿命と因果関係をもっているとは言えないと総括されている。酸化ストレスがむしろ老化の遅延や寿命の延長を起こすという報告もあり、フリーラジカル説への疑義が高まったようにも見える(20)。近年、情報伝達因子としての活性酸素が注目され、活性酸素がHarmanの唱える老化(および疾患)という負の過程を進めることだけに関わっているのではないという認識も広まった(21)。一方、酸化ストレスへの適応応答として活性酸素のホルミシス作用も注目されている(22,23)。

フリーラジカル説の歴史で付言しておきたいことがある。1956年のHarmanの提唱に先立って(1954年)この考えを公表していたと主張する研究者(Rebecca Gerschman)がいたことである(4)。このことはフリーラジカル説を引用する場合に稀にしか言及されないが(例えば、文献24)、この論文は酸素毒性とX線照射傷害が共通のメカニズム(フリーラジカルの関与)によると論じているもので、老化のメカニズムについては全く触れておらずHarmanが述べているように“老化のフリーラジカル説”の先行論文とは言えない(4)。

その他

私がDenhamを敬愛する一つの理由は、これほど長期にわたって注目された学説の提唱者で著名な研究者ありながら大勢の弟子や共同研究者とともに沢山の研究論文を発表してきたというのでは全くなく、むしろ寡作といっている以上に(私の知る限り生涯の発表論文は100報に満たない)、ほとんどの報告が彼単独名でなされているという点である。だからといって科学界に背を向けて頑なな姿勢をとって来たというわけではない。むしろ、老化の基礎研究のリーダーとしてAmerican Aging Association (AGE)やInternational Association of Biomedical Association

(IABG)の創設に関わり、世界の老化研究の発展に大きな貢献をした。印象に残っているのは歴史の古いInternational Association of Gerontology (IAG)(現在はIAGG)の中の基礎老化研究部門が弱体であるため1985年IAG第13回会議(ニューヨーク)の際に、いわばサテライト学会(と言っても、IAGとは直接のつながりはなく、その後の会議と同様、単に参加者の便宜のために同じ時期・場所で開催されてきた)としてIABGを創始したことである(これは彼の個人プレーで作られたとっていいと思う)。私は第1回会議に木谷健一先生(特別講演をされた)とともに参加した。ニューヨーク市内のホテルのさほど大きくない会議場の入口に置いた小さな受付机でHarman博士とHelen夫人が参加者を迎えていた手作りの会だったの記憶している。以来、IABG会議は2年に一回、世界各地で開催されている(4年に一回はIAGGと同じ場所時期)。バンクーバーで行われた第9回会議(2001年)は85歳という高齢のHarman博士自身が企画しHelenと息子さんが運営を手伝っていた(25)。驚くべき信念とバイタリティである。

私の知る限りHarman博士は二度来日されている。最初は、IABG会議(1995年、東京、木谷健一会長)への参加と設立後間もない国立長寿医療研究センター訪問と講演のため、二度目は第26回日本基礎老化学会(2003年、名古屋、田平武会長)の際、本会第一号の海外名誉会員記授与式への参列と記念講演のためだった。この時はHelen夫人も同行した。写真は本学会の発展に多大の貢献をされた病理学者・故田内久先生(佐藤秩子『田内久先生を偲ぶ』基礎老化研究30(4):7-8, 2006;日本基礎老化研究会第一回大会(1977)特別講演要旨参照)と一緒に日本老年学会合同懇親会でお撮りしたものである。旅費・滞在費の補助を申請したある財団には、これほど高齢の研究者の招聘を助成したことはない、前例になると困るなどと大分渋られたが、博士は老化研究の世界的権威で、すこぶるお元気だと説明し何とか認めてもらったという経緯があった。

本稿でたびたび言及しているインタビューで木谷先生から“健康長寿の秘訣は?”と問われて、彼は直接にはこたえずに、一つのエピソードを披露している。知人で第一次世界大戦中に10代でオマハにやってきたロシア人女性の話である。彼女は正規の教育を受けていなかったが、優れた能力の持ち主で、生活の糧を得るために庭先に家具を並べて商売をはじ

めた。次第に規模大きくしていったアメリカの家具店にまで発展させたというサクセスストーリーだが、Harman が “My point is” と語るのは、彼女は 104 歳で亡くなる直前まで働き続けていたという点である。家族や周囲の人々からそろそろ引退したら、と言われて “I know what happens when you retire, you die.” と応えたそうである。彼は、“You and I are doing the same thing” と言って木谷先生の間に対する返事を締めくくっている（インタビュー時に Harman 博士 86 歳、木谷先生 67 歳）。1968 年からネブラスカ大学医学部教授を務めた博士は 1986 年、70 歳で現役を退いた後も 90 歳代半ばまで名誉教授として週 4 日一日数時間オフィスに通い勉学を続け、長寿を全うされた。まさに、エピソードの教訓を実践されたのである。フリーラジカル説の提唱者にして、秘訣は抗酸化サプリメントの摂取であると敢えて語るのを聞いたことはないが、家族の話として伝えられるところでは抗酸化ビタミンを摂取したり、野菜を多く摂ったり、85 歳ころまで毎日 2 マイルほどジョギングをしていたとのことである（ニューヨーク・タイムズ Nov 28, 2014）。

展望

Harman 博士は酸化傷害が生物一般の老化の原点にあると考えて、その軽減によって健康寿命を延ばすことに力点をおいて研究した。これは彼が医学生物学の領域に入る前に 15 年もの間化学研究に携わり、その知識に基いて物事を考える習慣を身につけてきたからだと思う。私は、薬学という、やはり化学を基本とする教育を受けたが、生物学医学の香りがする場で過ごした。恩師水野傳一先生は生命活動の基本に生体物質の代謝回転があるという Rudolf Schoenheimer の研究に感銘を受けて自らバクテリアの RNA 代謝回転の研究を行い、彼の著書 “Dynamic State of Body Constituents” を翻訳した（未公開）。代謝回転というと低分子物質の同化と異化の問題が思い浮かぶが、生物学的老化を考える際は生体高分子がより重要である。Harman は論文ではほとんど触れていないが、傷害 DNA の修復、傷害タンパク質や膜脂質の分解除去と新生分子による置き換えは生体機能維持に必須である。これは酸化ストレスの第三次防御機構にあたる。生体内の酸化修飾分子の量は若い動物でもゼロになることは決してなく、生命は酸化（およびその他の原因による）傷害分子の生

成と除去のバランスの上に成り立っている。フリーラジカル説については、この点に思いをいたしフリーラジカルあるいは活性酸素、その他の傷害因子の生命機構に対する影響を総合的に評価する必要があるだろう。

学説・仮説に批判はつきものである。影響力の大きなものほど風当たりも強い。この説に代わる有力なものが見当たらない現状で、酸化傷害を受けたタンパク質・核酸・膜脂質が多くの生物で加齢に伴って増加する事実、それが生体機能におよぼし得る負の作用を考える時、老化のフリーラジカル（酸化ストレス）説の意義は決して失われていないと考える。彼の死をもって一つの時代が終わったというわけでは決して無い。今後、新しいパラダイムが提唱されるか、従来の諸説が統合されるか、分からないが、近年は批判されることも多いフリーラジカル説の基本理念は、今後も長く関心を持たれ続けるに違いない。

おわりに

本学会の若い会員の皆さんにとってフリーラジカル説の提唱者は、歴史上の人物というように思われるかもしれない。実際、彼の死を伝えるネブラスカ大学のホームページの記事のタイトルは、Dr. Denham Harman - Legendary scientist となっている。彼が世界の老化研究者の尊敬を集めてきたことは、晩年に博士に捧げられた賛辞から伺い知ることが出来る (<http://www.unmc.edu/news.cfm?match=16113>)。6 回もノーベル賞にノミネートされたこともそれを物語っている。推薦者の中にはノーベル化学賞受賞者の Linus Pauling や Melvin Calvin がいる。Peter Medawar も Harman の説を高く評価していたと伝えられている。

大学の研究所から駅に向かう田舎道で星が瞬く夜空を見上げる時、亡くなる 3.4 年前までクリスマス（新年）カードのやり取りなどを通じて交流のあった Denham の強い意志を秘めた温顔が想い浮かぶ。孤立無援の中で独創的な考えを育み、大部隊を率いて論文数や IF を誇る風潮に組みしない姿勢を貫いた類稀な研究者の生涯に改めて感銘し、ご冥福をお祈りしたい。

最後に、Harman 博士の追悼文を執筆するのに最適の本学会員は、博士と長年にわたる親交があり 6 年前に他界された故木谷健一先生だったことを付記する。

追悼文としては少々異例のスタイルになったこの小文が本学会の会員の方々、とりわけ若い研究者の皆さんが基礎老化研究の巨星 Denham Harman 博士の業績と研究哲学をよりよく知る機会になることを期待する (2015年3月)。

註1 : Alexander Bogomolets (1881-1946) については、ヘンシェン『老化の問題』(岩波新書、1968 : p.51-52) に記載がある。彼は老年病研究で有名だったメチニコフの弟子で抗細胞毒血清 (anti-reticular cytotoxic serum) によって老化が制御できると考えて、スターリンら著名人の治療も行ったという。ソ連では当時評判の抗老化法だったようだが、その後効果は否定されている。ちなみに、この時代は今以上に怪しげなアンチエイジング法が流行っていたようだが (ランゴーン『長寿の科学』(講談社ブルーバックス、昭56年 : p.12-59 を参照)、Harman のような冷静で他人の言説に惑わされない研究者がイカサマ療法の紹介記事をきっかけに老化研究を始めたというのは皮肉なことである。

文献

- (1) Kitani K, Ivy GO: "I thought, thought, thought for four months in vain and suddenly the idea came" -an interview with Denham and Helen Harman. *Biogerontology* 4: 401-412, 2003
- (2) Harman D: Free radical theory of aging: History. In: *Free Radicals and Aging* (ed. Emerit I & Chance B) Birkhauser Verlag Basel/Switzerland, 1982, pp.1-10
- (3) 'Free-radical' scientist: Denham Harman 's research journey. *New York Academy of Sciences Magazine "Update"* p.10-11, October 2002
- (4) Harman D: Origin and evolution of the free radical theory of aging: a brief personal history, 1954-2009. *Biogerontology*. 2009 Dec;10 (6) :773-81
- (5) Harman D: Aging: A theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol* 11: 298-300, 1956
- (6) Harman D: The free radical theory of aging: The effect of age on serum mercaptan levels. *J Gerontol* 15: 38-40, 1960
- (7) McCord JM, Fridovich I: Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocyte hemocuprein (hemocuprein). *J Biol Chem* 244: 6049-6055, 1969
- (8) Harman D: Free radical theory of aging: effect of free radical reaction inhibitors on the mortality rate of male LAF mice. *J Gerontol* 23: 476-482, 1968
- (9) Harman D: The free radical theory of aging. In: *Free Radicals in Biology Vol.V* (ed. Pryor WA, Academic Press, 1982) pp.255-275
- (10) Miquel J: Can Antioxidant Diet Supplementation Protect against Age-related Mitochondrial Damage? *Ann NY Acad Sci* 959: 508-516, 2002
- (11) Butterfield DA et al: Structural and Functional Changes in Proteins Induced by Free Radical-mediated Oxidative Stress and Protective Action of the Antioxidants N-tert-Butylphenylnitron and Vitamin E. *Ann N Y Acad Sci*. 854:448-62, 1998
- (12) *Oxidative Stress and Aging* (eds. Cutler RG, Packer L, Bertram J, Mori A, Birkhauser Ver, Basel, 1995)
- (13) *Critical Review of Oxidative Stress and Aging. Advances in Basic Science, Diagnostics and Intervention Vol. I and II* (eds. Cutler RG, Roderiguez HL, World Scientific Pub Co, Singapore, 2003)
- (14) Sohal RS, Weindruch R: Oxidative stress, caloric restriction, and aging. *Science* 273: 59-63, 1996
- (15) Martin GM, Austad SN, Johnson TE: Genetic analysis of ageing: role of oxidative damage and environmental stresses. *Nat Genet* 13:25-34, 1996
- (16) de Magalhães JP: Open-minded scepticism: inferring the causal mechanisms of human ageing from genetic perturbations. *Ageing Res Rev* 4:1-22, 2005
- (17) Jacobs HT: The mitochondrial theory of aging: dead or alive? *Aging Cell* 2:11-7, 2003
- (18) Pérez VI, Bokov A, Van Remmen H, Mele J, Ran Q, Ikeno Y, Richardson A: Is the oxidative stress theory of aging dead? *Biochim Biophys Acta* 1790 :1005-1410, 2009
- (19) Lapointe J, Hekimi S : When a theory of aging ages badly. *Cell Mol Life Sci* 67:1-8, 2010
- (20) Ristow M, Schmeisser S : Extending life span by increasing oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 51: 327-336, 2011

- (21) Finkel T: Signal transduction by reactive oxygen species. *J Cell Biol* 194: 7-15, 2011
- (22) Radak Z, Chung HY, Goto S: Exercise and hormesis: oxidative stress-related adaptation for successful aging. *Biogerontology* 6: 71-75
- (23) Calabrese V, Cornelius C, Dinkova-Kostova AT, Calabrese EJ, Mattson MP: Cellular stress responses, the hormesis paradigm, and vitagenes: novel targets for therapeutic intervention in neurodegenerative disorders. *Antioxid Redox Signal* 13: 1763-1811, 2010
- (24) Navarro A, Boveris A : The mitochondrial energy transduction system and the aging process. *Am J Physiol Cell Physiol* 292: C670-C686, 2007
- (25) Harman D (ed) : Increasing Healthy Life Span- Conventional measures and slowing the innate aging process. *Ann NY Acad Sci* 959: 1-528, 2001
- (26) Denham Harman 死去の報に接した昨年12月初旬、私は “Biological mechanisms of aging: a historical and critical overview (In : Aging Mechanisms: Longevity, Metabolism and Brain Aging (ed. Mori, N., Jung, I.M, Springer, 2015) を執筆中で、この章は同博士の功績に敬意を表して捧げられた。



基礎老化研究の“老雄” 田内 久先生 89 歳、Denham Harman 博士 87 歳
(第 26 回日本基礎老化学会・第 23 回日本老年学会懇親会 名古屋 2003 年)



日本基礎老化学会名誉会員記をうける Denham Harman 博士と Helen 夫人
(2003 年 6 月、日本基礎老化学会、名古屋)