

【対談 6】

細胞から個体老化への介入；その挑戦と限界

三井 洋司、本山 昇、
杉本 昌隆、後藤 佐多良、



今回は、老化の細胞モデルとして、神経細胞、分裂細胞、そして、iPS細胞を取りあげて、その挑戦の様子と問題点を論じました。

その時に予告したように、今や、個体の老化や寿命を操作できる時代になっていますから、今回は、分子や細胞レベルによる個体老化への介入を考えていきたいと思います。その際に、進化圧を受けて老化と寿命に至る機序が多様化した生物界において、その固有な特性と統一性を解明する基礎老化研究の視点と同時に、ヒトに特有な老化機序を意識して老化制御に貢献する視点を、採れたらいいですね。

そこで、まず、サーチュインと細胞老化を活発に研究している長寿研の本山先生、そして続いては、細胞老化から個体老化への関わりまで研究している杉本先生にお話を伺っていきましょう。スタートに当たって、後藤先生から趣旨へのコメントを戴きます。

後藤コメント1

『寿命の機序』というのがあり得るかどうかが、あるとすれば“死の機序”であり、それは必ずしも老化の終末ではありません。寿命の定義については、以前の対談で先生と高木さんが議論をしましたが、僕の考えでは、寿命 (life span) は生存期間のことですから、機序はないと思います。『ヒトに特有な機序』：これが想定されるかどうか。想定されるのは老化速度の違いだけではないか。ヒトの老化速度が他の動物に比べて遅い機序は、興味深いものです。

三井 1-1

後藤先生から他にも進め方へのコメントを戴いているので、それらを参考にします。

さて、本山先生に質問です。

個体老化に介入する分子と言え、多くの人はサーチュイン刺激剤に加えて、抗酸化ストレス物質、インスリン/IGF-1拮抗物質、カロリー制限模倣物質を挙げるかもしれませんが、他にも、注目している分子は、ありますか？

又、サーチュインの効果に先生のグループが研究を集中している背景と理由をぜひ教えてください。

本山 1

私は長寿研に赴任してから老化研究を始めました。そこで着目したのが線虫の長寿命変異体の研究でした。インスリン/IGF-1シグナルで老化制御因子として機能している DAF-16 の哺乳類ホモログである FOXO の機能を明らかにしようと思いました。当時インスリン/IGF-1シグナル-FOXOと同様にサーチュインも寿命制御で着目されてきていました。長寿研で開催したセミナーでつくば大学の深水先生達のグループが、FOXOの転写活性がアセチル化によって制御されているということ発表されました。そこで、FOXO-サーチュインのコネクションを仮定して研究を進めてきました。また、寿命が短縮する早老症にも着目しており、DNA損傷応答機構も老化に関わっていると思っています。

三井 1-2

そう言ういきさつでしたか、やはり、老化の基礎研究の成果にインパクトを感じたのですか。

ところで、サーチュインは、familyとして、7種もありますね。

そのなかでは、最初に注目された SIRT1のほか、SIRT6が寿命により大きく関わると、考える人もいます (例えば基礎老化研究 37 (1) page 3, 2013) が、先生が、SIRT1を重視しているのは、どんな理由からですか？

本山 2

確かに哺乳類においては、サーチュインは7種類あり familyを形成しています。それぞれの生理機能も明らかにされてきて多くのものが老化に関わっていることが示されてきていると思います。本山1でもお答えしましたがDNA損傷応答機構も老化に関わっていると考えています。DNAに損傷が生じると細胞周期が停止しDNA修復機構によって損傷は修復されます。しかし修復しきれない場合は、DNA損傷を持った、あるいは変異を持った細胞の増殖を抑制するためにアポトーシスや細胞老化が誘導されます。アポトーシスや細胞老化は、癌抑制機構として重要な役割を果たしていることは明白な事実となっています。一方、DNA損傷はクロマチン構造の変化も引き起こしてしまいDNAの遺伝情報の発現に影響を与

えることも知られています。Sinclear 博士のグループは SIRT1 がクロマチンに結合し脱アセチル化を介して SIRT1 特異的な遺伝子発現の抑制を見出しました。更に興味深い点は、DNA 損傷が生じると SIRT1 は DNA 損傷部位に移行してしまい、それまで SIRT1 が発現抑制していた遺伝子の脱抑制が生じ発現誘導されること、また、これらの遺伝子が老化の過程で発現増加する遺伝子と非常に相関していることを発表しました。このような点から、SIRT1 の老化における機能が重要ではないかと考えるようになり、SIRT1 が老化細胞にみられる SASP に関わっているのではないかと仮説を立てました。

三井 1-3

なるほど、SIRT1 が最も注目されるのですね。ところで、最近、SIRT1 による抗老化作用として、老化細胞の SASP (老化関連の分泌形質) を抑制する機序について、発表していますね。興味深く思いました。そこでお尋ねします。

SASP は、老化細胞が周囲に炎症を誘起するなど、生体にマイナス面の現象でしょうか、一方で、これはがん化を促進するとも、指摘されていますね、細胞老化は、がん化の抑制機序として位置づけられるのが通常ですが、老化を免れたがん細胞は、老化してしまった周囲の細胞から、SASP 刺激を受けてがん成長は亢進すると考えるのでしょうか？ そして SIRT1 は、それを抑制すると？

本山 3

はい、もともと細胞老化はがん化の抑制機構として重要な現象であることは間違いないと思います。細胞老化は、テロメアの短縮による分裂寿命のみならず癌遺伝子の活性化、癌抑制遺伝子の不活性化、DNA 損傷や酸化ストレスなど様々なストレスによって誘導されることが明らかになっています。癌遺伝子の変異や増幅による活性化にตอบสนองして、細胞老化が誘導され前がん細胞の増殖が停止しがん化が抑制されています。また、加齢に伴い組織幹細胞にも DNA 損傷が蓄積し細胞老化が誘導されることが示されており、組織恒常性の低下の原因ともなります。また、細胞老化の SASP の結果、老化した細胞から分泌されるサイトカイン、ケモカインや増殖因子はがん細胞の増殖を促しがんの進展を増悪化する性質を持っています。また、損傷治癒においても細胞老化は誘導され、SASP によって損傷治癒が促進されることも示されています。このように細胞老化や SASP は二面性の役割を持っているようです。細胞老化の役割ががん抑制機構を超えて考えられるようになってきたのは SASP の発見が大きいと思います。老化した細胞は、免疫系によって除去されるので個体内での数は決して多くありません。しかしながら老化とともにその数は増加していくことが示されていますが、それでもそう多くはありません。しかし

数が少なくても SASP を介してその影響は広範囲にまで及ぶ可能性が高いと考えられます。SIRT1 はいくつかの SASP 因子のプロモーター上に結合しており脱アセチル化を介して発現を抑制しています。しかし DNA 損傷が生じ細胞老化が誘導される過程で、SASP 因子のプロモーターから乖離してしまい、遺伝子の発現抑制が解除されてしまうと考えられます。このように SIRT1 の活性が SASP 発現量に関与していると考えられます。

三井 1-4

ところで、一時、SIRT1 刺激剤の測定系が nature で問題視されたけれども、SIRT1 の抗老化作用は、信頼できるデータとして、着実な成果を挙げているように思えます。ただ、過剰発現で、マウスの寿命を延長させる効果については、再現されないとも聞きます (基礎老化研究 37(1), page 2, 2013)。今は、どのような状況でしょうか？ そして対応は？

本山 4

SIRT1 の寿命延長における効果はまだまだ不明な点が多いと思います。しかし肥満や炎症などが関わるような老年性疾患の発症抑制効果においては機能を果たしていると考えています。

三井 1-5

今や、サーチエインの活性化剤が、2 型糖尿病、心疾患、自己免疫疾患に対する治療薬として、開発中との事、成果を楽しみにします。

8 月に参加された Spain での細胞老化の meeting で、関連して注目すべき発表があったら、教えてください。

本山 5

細胞老化の個体寿命における役割についての発表が印象に残っています。van Deursen 博士のグループは、細胞老化誘導因子で細胞老化の過程で著しく発現が増加する p16 のプロモーターによってドライブされた活性制御可能 Caspase-3 のトランスジェニックマウスを樹立しています。p16 の発現が増加した、すなわち老化した細胞を特異的にアポトーシスで除去することができるマウスです。彼らは数年前に早老症のマウスで老化細胞を除去すると老化症状の発現や白内障などの老年病の発症を遅延させることができる Nature に発表していました。今回はこのマウスを用いて通常老化における細胞老化の役割について検討していました。通常老化過程で老化細胞を除去することにより寿命が延長すると発表していました。また、この効果はがん化の抑制とは異なるメカニズムで寿命が延長するというものでした。用いた p16 のプロモーターは、非常に短くトランスジェンの発現が低いなど問題もありますが、細胞老化と個体寿命の関連を示した研究です。

三井 1-6

それは、大変に貴重な発表ですね、先に私も基礎老化研究誌で、老化細胞の除去の方法と其の意義を提言しました(基礎老化研究 35(4):43-45, 2011)が、遂に実行されたとは、驚きであり、意義深いですね。がん化の抑制とは異なる機序で、という事ですが、がん遺伝子活性化の細胞が老化細胞に誘導されても、それは、介入で除去される訳ですね。寿命延長効果は、老化細胞による SASP (分泌) に伴う組織障害を、防御できるとの意義でしょうか? ぜひ、原著論文で、詳細を分析したいところです。

この p16 発現の亢進した細胞は、培養系の分裂加齢で初めて解明された老化細胞の実態です。それを除去すると、個体寿命が延期するとの知見について、後藤先生からコメントを戴けますか?

後藤 コメント 2

2011 年に出た Baker et al (Nature 479: 232-236, 2011) の論文は興味をもって読みました(この対談で意見を求められたので再度読み直しました)。細胞老化の主役を担うとされている p16 を過剰発現させた遺伝子改変早老症モデルマウスを使った研究で、導入した p16 遺伝子をもつ老化細胞の caspase を活性化してアポトーシスを起こして老化細胞を除去して各種老化形質に対する影響をみる戦略で細胞老化における p16 の発現と個体老化の因果関係を明らかにしようとしていると思います。

細胞老化の素人からみて、いくつかの疑問を感じました: ①この種の研究(何かの操作で寿命が伸びたとする研究)ではバックグラウンドになる動物(マウス)が極めて短命で、ここで使われている BubR^{H/H} マウスの平均寿命は 100 ~ 120 日位で健常マウスの 7 ~ 8 分の 1 です。尋常でない条件下での実験といえるでしょう。② p16 を過剰発現させた細胞を排除するといくつかの老化形質(病理変化)が軽減するといっていますが、寿命データは示されていません(文章では生存にはほとんど影響なかったと書かれていますから、寿命の延伸はなかったと理解します)。BubR^{H/H} の主要死因は心疾患だそうです、これは p16 発現上昇とは無関係のようです。だから寿命の延長が見られなかったのだろうと論じている。普通、マウスでは主な死因はがんとされていますから、これも通常とかなり違い、モデルとしての妥当性に疑問が生じます。③対象とするタンパク質(ここでは BubR1 とその影響下にある p16 の発現)が加齢で減少(あるいは増加)することが、その遺伝子発現が老化(個体の)と深い関係があることの根拠にされることがありますが(この論文でもそういう論調です)、これはもちろん因果関係を示すものではありません。④もし p16 を蓄積した細胞の除去が SASP 減少を介した老化抑制を起こすとしたら、その影響は一部の組織(論文でいう目、骨格筋、脂肪組織など)だけでなく、全身におよぶのではないかと予想されます。

したがって心筋の障害も抑制されると考えられますが、どうもそうではなさそうです。この点をどう説明するか。⑤このモデルマウスで面白いのは、p16 過剰発現で起こる加齢変化(病理変化)の多くが目(白内障)、骨格筋(サルコペニア)、皮膚(皮下脂肪減少)など、いずれも直接寿命を縮める致命的なものではなく QOL を低下させる(ヒトの場合に当てはめると)ものだという事です。

この感想は、早老症モデルマウスでない通常のマウスでも同様のことが見られるという本山先生の学会報告(本山 5)を踏まえたものではありません。原著論文がでたら是非読みたいと思います。

なお、上記の実験系の理解、データの解釈について僕が間違っているかもしれませんが、その場合はご叱正・ご教示下さい。

三井 1-7

コメントは、本山先生の報告された“老化細胞の除去で、通常マウスの寿命が延長される”と云う van Deursen の発表に対して御願いのつもりでした。

後藤先生が疑問視された個体寿命における老化細胞の役割を、評価できるからです。逆に評価できないなら、後藤先生の信念を開陳していただけたらと思います。実際の公表誌で data を見ないと論評しにくいと云うのも、尤もですが、論評を避けたのでしょうか? iPS を初めて報告した山中先生の国際学会での発表に、中辻先生は衝撃を受けたと告白して、公表論文前にその深い意義を感じ取っています。私はその意義を感じると同時に、iPS の臨床応用に危険性があると、指摘(Human Cell, 2015; DOI 10.1007/s13577-015-0119-1)しています。

ところで、早老症モデルに対して戴いたコメント③で、p16 と(細胞)老化が単なる平行現象と把握されていますが、もっと因果に近い深い関係に有ります。又コメント④で影響は全身に及ぶ筈だとの認識ですが、一部で当然でしょう。p16 に因らない老化細胞も有るからです。前述の基礎老化研究誌(2011)で、p16 と p53 を同時に高発現する老化細胞の除去を、例示したのはその理由です。

三井 2-1

杉本先生は一貫して、細胞の replicative senescence が in vitro 及び in vivo でもあると確信して、個体老化への関わりを解析しようとしていると理解します。

しかし、それは受け入れ難い見解だと考えている基礎老化学会員も、当然居る事と思います。その点から議論してみましょう。

さて、今迄の経験や周囲の反応から、培養系から得られた細胞分裂加齢のどの知見が疑問視されていると思っていますか?

一方で、疑問に思う会員に、先生の方針を説得するとしたら、どんな知見を重視しますか。若い人にその方針で研究を一緒にやろう、と誘うつもりで御

願います。

後藤 コメント 3

『それは受け入れ難い見解だと考えている基礎老化学会員もいる』：第一回対談からおわかりのように、僕もその一人とみなされていると思いますが（だから今回の対談にコメントを求められたと理解しています）、申し上げておきたいことは、replicative senescence が *in vivo* にはないと言っているのではなく、それが個体の老化（生理機能の劣化）あるいは寿命の制約（老化関連疾患の発症・進行）にどの程度寄与しているかが問題であると言っています。この点については部分的に杉本先生が次項の杉本1で応えておられます。

杉本 1（三井 2-1への応答）

私は学生時代から研究員時代まで、癌の研究所に在籍し、細胞周期チェックポイント機構の研究を行いました。当時すでに、細胞老化という現象はチェックポイントの活性化によって生じ、生体においては癌抑制機構として機能することが明らかになっていました。この点について現在、疑問を持たれる方はいないと思います。

数年前に現職に赴任し、細胞老化と加齢現象に関する研究を始めました。しかしながらご指摘のように、組織の加齢現象に対して細胞老化が関与する可能性については、疑問視される方も少なくありません。面白いことに、否定的な意見は基礎老化学会で特に多く耳にします。ご存知のように、細胞老化という現象の発見は半世紀以上も前に遡るのですが、結局これまでに個体の加齢現象との相関関係のようなものは見られても因果関係がはっきりしないままでした。長い間老化研究に携わってこられたエキスパートの先生からしてみれば、そのような経緯を知っているだけに何を今さら、といった感情があるのかも知れません。

これまでに否定的な意見としてしばしば頂いたのが、生体では元々ほとんどの細胞が増殖していないではないか、またヒト、サル、齧歯類で確かに老化した細胞は老齢個体の組織中で観察されるがその割合は極めて低く、組織に与える影響は少ないのではないか、等です。私はこれまでに細胞周期チェックポイントを研究してきた立場から、細胞老化を起こした細胞は、他の組織中の非増殖細胞とは全く質的に異なっていると考えています。チェックポイント機構の活性化は、細胞増殖を停止させるだけでなく、グローバルな遺伝子発現の変化を誘導する事が知られています。その中でも、SASP と呼ばれる非細胞自立的な老化細胞の機能が近年特に注目を集めています。これまでに SASP によって生じる様々な生理機能の変化が報告されていますが、中でも Rudolph 博士のグループが発見した、造血幹細胞のニッチに細

胞老化が起こると、SASP を介して幹細胞の分化に異常が起こるといふ現象は注目に値すべきだと考えています。他の組織幹細胞で同様の現象が見られるのかについては今後検証されるべき課題ですが、加齢に伴い組織の再性能が低下する原因の可能性として非常に興味深く思います。

また、テロメア長と個体の寿命の関係から、細胞老化と加齢現象について疑問をもたれる方もおられます。例としてヒトとマウスを比較した場合、マウスの方が圧倒的にテロメアは長い（というかそもそも短くならない）のに、寿命を見るとヒトの方が長いです。これはヒトとマウスだけに限らず、他の生物を見てみても、寿命とテロメア長の間には負の相関関係がある事がわかっています。この点に関しては、d'Adda di Fagagna 博士らが非常に興味深い発見をされています。同博士は2014年の基礎老化学会大会にもお越し頂いたので覚えておられる会員の方も多いたと思いますが、テロメアは染色体の end to end fusion を防ぐため、修復酵素がアクセスできない構造をとっています。従って一旦テロメア領域に傷が入ると、ダメージとして認識されるけれども修復ができない事になります。増殖性の細胞の場合、この問題はM期にテロメアを部分的に切り離すことにより回避されますが、非増殖性の細胞の場合はダメージシグナルが持続されます。完全に証明されている訳ではありませんが、ダメージシグナルが慢性的に活性化されている事で前述の様な遺伝子発現変化が生じる可能性が考えられます。つまり、長いテロメアは生物にとって弱点であり、寿命の長い生物ほど短いテロメアを維持する機構を発達させていると考えられます。

現在細胞老化の研究は、新たな局面に入ってきていると感じます。特に細胞老化の視点から、加齢現象にアプローチする、というのは近年改めて盛んになっており、老化した細胞の機能については今でも新しい事が次々と発見されています。そのような状況下において、これらの関与について否定する材料も乏しいのではないのでしょうか。改めて老化研究のエキスパートの方々に細胞老化が関与する可能性について考えていただければと思う次第です。

後藤 コメント 4

もしテロメア短縮が組織細胞の増殖を制約しているとすると『加齢に伴い組織の再性能が低下する原因』の説明としては十分ではないか。つまりテロメア短縮のほうが制約因子としては第一義的ではないかという気がします。SASP については不勉強でよく理解していないからかもしれませんが、テロメア短縮に比べると付随的・個別的（細胞によって異なる）のように思えます。

いずれにせよ、骨髄幹細胞と聞くと大昔の Harrison の研究を思い出します (Harrison DE: In: The Biology of Aging, Plenum Press, p.33,1978)。彼は、

遺伝的に貧血のマウスに健常マウスの骨髄細胞を継代移植して、マウスの寿命を大幅に上回る期間、正常骨髄細胞が貧血を治す機能を維持していたと報告しています。これは骨髄細胞（少なくとも赤血球前駆細胞では）では加齢で異常が生じたとしても機能的に個体の寿命以上に長生きであることを示唆しています。つまり、個体の中の細胞老化が個体の寿命を決めているのではないことを示唆する一例になるように思います。

『非増殖性の細胞の場合はダメージシグナルが持続されます』、『遺伝子発現変化が生じる可能性が考えられます。』について：分裂終了細胞でもテロメアに限らず高齢でDNA傷害が増え、そのために遺伝子発現が異常化して機能にネガティブな影響が出るとしても、組織機能全体に大きな影響が出ることはないのではないかと思います。実際、例えば高齢者（90歳前後）でも身体活動という刺激を与えると筋力が高まることが知られています（Fiatarone et al: *NEJM* 330: 1769-1775, 1994）。これは非分裂の筋管細胞にDNA傷害があるにしても機能的には大きな問題を引き起こさないことを示しているのではないかと思います。想像ですが、高齢でも遺伝子発現を介して収縮タンパク質その他の機能タンパク質が作られるのではないかと思います。高齢者の分化した脳神経細胞でも病的でない限り、たとえ十分ではないにしても生活をする上で必要な程度に機能が維持できていると思います。したがって分裂終了細胞でダメージシグナルが持続していても機能上致命的にはならないのではないかと思います。

三井 2-2

私から応答してみます。ハリソンの実験において、骨髄細胞の人為的な継代移植が、幹細胞の増幅を誘導すると、考えられますね。幹細胞への転換、維持は老化制御に重要です。また、老化と明白に同定される細胞が、臓器内では未だ少数と言えども、それ直前に有る細胞から、次々に生じます。ましてや、臓器全体の機能不全は、少数細胞の局所での異常と波及からカタストロフィックに生じると理解しています。

視点の違いが浮き彫りになったのでしょうか？

老化細胞の個体老化における役割を認めるけれど、その程度に関しては、温度差があるという事でしょうか？ 互いに、情報さえ共有できれば、認識の差は、さらに縮まるかなと、思います。

ところで、杉本先生

個体の老化、寿命に介入するには、マウス等を使わざるを得ないでしょう。ただ、その介入の基礎になる知見を、マウスの培養細胞（MEF）から採る人も居ますが、ヒト細胞で無い方が利点有るのでしょうか？

杉本 2

MEFをはじめ、様々な種類の細胞が細胞老化モデルとしてこれまで使用されています。チェックポイントという観点からは、私の知る限り同種であれば同じメカニズムが共通して見られていますので、細胞老化の根源的な機構を探るうえでは有用なモデルであると思います。しかしながら生体においては、細胞老化が起きた後の細胞機能の変化は、細胞種によって異なることが当然考えられますので、MEFから得られた知見だけでは無理があるでしょう。

三井 2-3

マウスでは、strainやsexの違いで、老化・寿命への効果が違う場合も良く見かけますね。その場合、対応はどうしますか？ 人への外挿は、理論的にも出来そうでしょうか？

杉本 3

老化に限らず、多くの生命現象がstrainやsexによって異なった表現型を示していると思います。これはマウスだけでなく当然ヒトでも言えることでしょう。漠然としたことしか言えませんが、今はまだ老化の分子基盤の全容がはっきりしていないので、むしろそのような違いが何故生じるのかを調べることにより、新たな発見へと繋がるのではないのでしょうか。

ヒトへの外挿に関しては、マウスから得られた知見からは限界があると思います。同じ哺乳類ですから、勿論共通した機構は多く見受けられますが、老化研究のモデルとして、一般的に使用されているラボラトリーマウスは決して優れたものではないと思います。特にBL6などは、半数以上が癌を発症して死んでしまうことから、寿命への介入実験から得られた結果が老化そのものへの影響を反映しているとは言い難いでしょう。しかしながら、長寿命のモデル動物を使用することは、現実的に困難であると思われる。したがってマウスを用いた研究では、その弱点をよく理解した上で、言葉は悪いですが都合よく解釈していく他ないのではないのでしょうか。将来、より優れたモデルが開発されることを期待します。

後藤 コメント 5

『寿命への介入実験から得られた結果が老化そのものへの影響を反映しているとは言い難い』というご意見には同感です。

三井 2-4

杉本先生の関わる最近の研究発表からは、老化細胞の除去と、細胞老化の誘導とは、同じ個体内では一見矛盾した措置ですが、どのように、対応を考えますか？

杉本 4

細胞老化は、生体にとって正と負の二面性を持っています。ダメージを受けた細胞が増えてしまうのを防ぐ、つまり癌の発生や進行を阻害する上で細胞老化は不可欠な役割を持っています。例えば、p53 遺伝子や ARF 遺伝子ノックアウトマウスでは細胞老化は見られませんが、これらのマウスは早期に癌を発症してしまいます。また負の側面としては、老化してしまった細胞が組織内にいつまでも残ると、非細胞自立的な機能を介して生体機能に影響を与えてしまうことが挙げられます。従って最も理想的なのは、細胞老化はダメージやストレスにより正常に誘導されるが、その後は速やかに老化した細胞が免疫系の働きにより生体から排除されるシステムが機能する事だと考えられます。恐らく、若い時はこれらがバランス良く保たれているのですが、加齢と共に、細胞老化が生じやすい環境が生体内で作られてしまっている事と、免疫機能の低下により効率よく老化した細胞を排除できない事が、細胞老化の蓄積を起こす原因になっているのではないのでしょうか。

後藤 コメント 6

『ダメージを受けた細胞が増えてしまうのを防ぐ、つまり癌の発生や進行を阻害する上で細胞老化は不可欠な役割を持っています。』：これは生体の適応反応として進化的に選択されてきた性質といえますか。

免疫機能の低下により効率よく老化した細胞を排除できない』：組織の老化細胞が免疫系で排除されるという例はありますか。免疫系で排除されるより、アポトーシスによる老化細胞除去の可能性はどうですか。

アポトーシスによる自律的な細胞死の加齢による低下（例えば Suh et al. Nature Med 8:3-4, 2002）が老化細胞の排除を制約しているとしたら、それは生存にマイナスのような気がします。

三井 2-5（コメント 6に応答）

細胞老化ががん抑制に、進化的に選択されたと言えるかですが、進化の適応性は証明不能ですが、合理的にそのように考察されて居ます。多細胞になったとたん、異常増殖の制御は、必須であったと考えられ、ボルボックスへの進化の時から、体細胞の分裂停止と細胞死が有りますね。

又、もう一つの質問ですが、一般にアポトーシスで生じた micro 細胞片が、免疫系と言えるマクロファージによって貪食されて、排除される事が、教科書的に記載されています。老化細胞にも、ダメージの程度に応じた複数の段階が有るかと思ひますし、それらがアポトーシスによる排除を含むかは、未だ、分かりません。

杉本 5

更に補足します。SASP として老化細胞から分泌される生理活性物質の中には、ケモカインとしての活性を持つものも少なくありません。これらがマクロファージ、NK 細胞、好中球などをリクルートし、SASP を示した細胞をクリアランスすると考えられています。特に腫瘍細胞を排除するのにこれらの機構が重要な役割を持つことが示されています。

後藤 コメント 7

『進化の適応性は証明不能ですが、合理的にそのように考察されて居ます』について：もちろん証明は困難だと思いますが、現存生物の比較から推定することは可能かもしれませんね。少なくともマウス・ラットとヒトの比較ではそういえそうです。しかし、Campisi (Parrinello et al. Nat Cell Biol. 5: 741-7, 2003) によるとマウス細胞の分裂寿命がヒトよりも短いのは酸化ストレス（DNA 傷害）に対する感受性が高いからだ（培養中の酸素濃度を生体内の生理的レベルに下げればヒト並に？ 長くなる）ということなので話は簡単ではないかもしれません。ついでながら、この議論と関連してもう一つ。主に生殖期を過ぎた高齢で発現する細胞老化形質は、淘汰の対象になるとは考えにくいので進化的な適応の結果とはいえないのではないかと思います。

三井 2-6

当然、高齢期での老化細胞の出現は、単なる結果であって、それが選択圧への適応とは、考えられません。霊長類での寿命延長も、適応結果ではないとされ、それは否定されています。

杉本先生に、最後のお尋ねです。人への臨床応用に至る迄には、大変な基礎データ、労力、費用がかかる上、限定された人にしか、適用されない心配も有ります。

最も進んだカロリー制限食のアカゲザル研究やボランティア実践でさえ、それが垣間見えます。

長寿研で対応する立場からは、どのようなところ迄をやるべきと考えますか？

杉本 5

ご指摘のように、現状においてヒトへの応用は飛躍しすぎていると思います。癌研究のように進展している分野でさえ、基礎研究から得られた知見が臨床の現場に応用されるまでに長い時間がかかっています。今は再現性の低い、いい加減なヒト介入実験を行うよりも、老化現象の実態を把握し、基礎を固める必要があるのではないのでしょうか。

また、長寿研はナショナルセンターとして、疾患研究を行うという明確なミッションが定められています。加齢現象自体は病気ではなく、正常な発生過程の延長線上にあるという考えからは、実験科学的にヒトへの介入は難しいでしょう。細胞老化は様々

な加齢性疾患に関与することが示唆されています。細胞老化を研究する立場からは、現段階では、細胞の老化と加齢性疾患の繋がりを明らかにし、疾患に対処する理論を構築すべきであると考えています。

三井 おわりに

期限と誌面とが尽きそうですから、今回の対談はこれで終了でしょうか。

サーチュインの研究者さえ、ヒトへの臨床応用は、時期尚早であり、基礎研究を固めるべきだとの判断ですね。ただ、実際には、抗酸化物質サプリメント、サーチュイン刺激剤、テロメラーゼ誘導剤、糖の利

用抑制剤、カロリー制限模倣剤など多数の分子が、臨床開発中だったり、市販されたりしています。

進化過程で新しく生じた疾病群も有ること、そしてヒトも進化の途上に有りながら選択圧を受け、生存している事を踏まえて、分子に因る介入実験が、ヒト繁殖率を下げずに、老化抑制や寿命延長に成功するだろうかと気に成ります。

今後は、実際に個体レベルで、老化抑制分子での介入実験を進めている会員から、人への応用の是非を含めて、ご意見を戴き、議論を深めたいですね。