

【総説】

去りゆく老生化学者の老化研究軌跡と随想

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

要約

私は大学院時代から数えると半世紀近く老化研究に関わってきた。昔、自分で書いたものを読み返すと、基本的にはその後ほとんど進歩がないことが分かる。それでも、エラー カタストロフ説・異常タンパク質・代謝回転・老化介入と項目を立てて研究軌跡を辿ってみた。すべてタンパク質の視点から老化を見たものである。幾つかの重要な視点が抜けていて、我田引水と偏見にとらわれているとのそしりを免れないだろうが、老研究者の一例報告としてご批判、ご参考にして頂ければ幸いである。

キーワード：老化メカニズム、エラー カタストロフ説、異常タンパク質、代謝回転、食餌制限、定期的運動

私が生まれた 1941 年頃の日本人の平均寿命は 50 歳に達していなかった。これはもちろん当時の衛生・栄養状態が悪く、抗生物質の普及も未だし、戦禍に斃れる人も多かったことによる。以来、社会・経済状態の改善、医療の進歩、健康教育の普及等によって寿命は 30 年以上伸びた。イギリスの人口統計学者 Jim Vaupel は過去半世紀の間、先進国では寿命が伸び続けてきたことから、今世紀生まれの人々の半数は 100 歳に到達するだろうと予測する (1)。一方、栄養過多や活動量低下など文明化に伴うライフスタイルの変化が寿命延伸を制約するだろうという指摘 (2) も妥当に思える。近年は、単なる寿命延長よりも健康寿命延伸に対する市民の関心が高く、ひところ注目されたカロリー制限よりも身体活動の重要性が広く認識されるようになってきた。本稿ではこれらの点にも触れたいと思う。

私は海外留学期を除いて 40 年以上老化研究に携わって来た。古希になった時、石神昭人君(現・都健康長寿研)が励ましのシンポジウムを企画してくれた。若手研究者に混じって“30 歳若かったらしてみたい老化研究”という話をした。後期高齢者になる今年は、強がりと言うの

は止めて、おとなしく昔話をするのが相応しいと思う。研究の“軌跡”ということで、教科書レベルの話から少々細かい点にまで立ち入るのをお許しいただきたい。

1. はじまり

大学を卒業して大学院に進学した時、恩師水野傳一先生から『君は老化の研究をやり給え』とテーマを頂いてこの道に入った。当時研究室(微生物薬品化学教室)で老化の研究をやっていた先輩はいなかった。40 歳代半ばを過ぎた先生は、取り組んでおられたバクテリアの増殖や栄養の生化学的研究の他に、老化の問題や生命の起源など幅広い分野に興味をお持ちで関連の本や論文をよく読んでいらした。大腸菌は栄養状態が悪くなるとリボソームに RNA 分解酵素(リボヌクレアーゼ)が吸着し、それが一定レベルを超えると rRNA の分解とともにリボソームの崩壊が起こる。この不連続性と多細胞生物の老化と死の間に類似性があるのではないかと、もしそうなら高齢動物の組織でも同様のことが起こるはずだ、と考えた先生は、私にそれを調べるように命じられた (3)。

当時老化に関しては腸内細菌が老化と関わっているというメチニコフの主張の通俗的な知識しかなかった私はマウス肝臓のリボソームをとることから始めた。一定の栄養条件下で培養されたバクテリアの増殖が限界に達して停止するとリボソームの崩壊が始まることから、先生は動物の非分裂細胞、とりわけ脳神経細胞に注目した。将来は神経細胞を研究すべく、医学部解剖学教室教授中井準之助先生に細胞の分離法を教わるよう指示された(これは実現しなかった)。

留学から帰って東邦大学薬学部に着任してから本格的に老化の分子メカニズムの研究に取り組んだ。定年が近かった先生からは下線や書き込みの入った老化の本を頂

連絡先：後藤佐多良 〒270-1695

千葉県印西市平賀学園台 1-1

順天堂大学大学院 スポーツ健康医科学研究所

TEL：0476-98-1001 (内線 9201)

FAX：0476-98-1030

E-mail：gotosataro@sakura.juntendo.ac.jp;

gotosataro@gmail.com

<http://www.mnc.toho-u.ac.jp/v-lab/aging/>

いた。当初からタンパク質に焦点を絞って研究することにした。というのは、タンパク質は生体機能を支える上でより直接的・普遍的に重要である（と僕は考えたのだが）にもかかわらず、老化研究でタンパク質が果たす役割が注目されない状況がかなり続いていたからだ。実際、後述の活性酸素と老化に関するこの時代の著書や総説集などにはタンパク質のことは脂質やDNAに比べるとほとんど取り上げられていなかった。他人がやらないことをせよとの先生の教えもあり、この風潮に逆らってタンパク質に注目した。

2. エラー カタストロフ説

老化メカニズムに関する仮説で一世を風靡したものにエラー カタストロフ説がある。今では過去の説になっているので本学会の若手研究者には馴染みがないかもしれないが、分子生物学の発展に伴って登場したこの仮説は、遺伝情報発現の基本的なメカニズムにかかわり、理論的にもあり得ると思わせるもので、実験的に検証可能と考えられた。検証実験はすでに幾つか行われていた（詳細は(4)参照）。タンパク質合成では mRNA のヌクレオチド配列からアミノ酸配列への変換という過程でミスが起こりうる。この過程のエラーが悪循環を起し、やがてカタストロフに至るのが老化であるという説である。この情報伝達過程にはアミノアシル tRNA 合成酵素が特定の tRNA に特定のアミノ酸を正確に結合させる段階とリボソームを中心とする翻訳装置が mRNA 上のコドンと tRNA のアンチコドンを正確に対合させる段階がある。この二段階の情報伝達が忠実に行われ、更に正しい折りたたみと（タンパク質によっては）正しい翻訳後修飾があって初めて機能的タンパク質が出来る。このどの段階の異常でも加齢変化は起こりうる。

生化学・分子生物学を看板に掲げる我々の研究室では、エラー カタストロフ説の検証から老化研究に取り組むことにし、二段階の情報伝達に加齢変化が生じるかどうかの研究を行った。スタッフの森望君（現・長崎大学医学部）が、まず人工 mRNA モデルの poly (U) を鋳型としてポリフェニルアラニンを合成させる実験系でフェニルアラニンの代わりにロイシンを間違えて取り込む (mis-reading) 頻度を老若マウス肝臓リボソームを使って調べた。これは以前から使われていた方法で新鮮味が乏しいということで、天然の mRNA のグロビン mRNA を使ってみようと考えた。この mRNA はサイズが小さい上、グロビン合成に特化した網状赤血球から高純度に調製することが可能で、この mRNA を使って、mis-reading を調べることが出来るだろう。しかし、森君は、はるかに頭のいい方法を思いついた。魚の精子の DNA 結合タンパク質プロタミンの mRNA を使う方法である。プロタミンは 33 アミノ酸残基からなり、構成アミノ酸は開始メチオニンを含めてわずか 7 種類しかなく、約 3 分の 2 がアルギニンである。コドンが類似したリシンは含まれていない。しかも、数種類のアイソフォームの遺伝子の塩基配列も明らかになっており、天然 mRNA の mis-reading を調べるには極めて優れた材料であった。

彼は奥多摩のニジマス養魚場に出向き、白子を入手して、プロタミン mRNA を調製した。別々のラジオアイソトープで標識したアルギニンとリシンを使って老若マウス肝臓リボソームに依存するプロタミン合成をさせて、エラー頻度を調べた。幼若期から 30 ヶ月齢に至るまでエラー頻度 ($10^4 \sim 10^5$ に一個) に有意な加齢変化は認められなかった (5)。大学院生の高橋良哉君（現・東邦大学薬学部）は、アミノアシル tRNA 合成段階の正確さ (忠実度) の加齢変化を調べた。チロシル tRNA 合成酵素が間違えてフェニルアラニル tRNA 合成を触媒するエラー頻度をラジオアイソトープ標識したチロシンを含む合成系に無標識のフェニルアラニンを大量に添加する競合実験で測定した。チロシンはフェニルアラニンの水酸化体であるため、市販フェニルアラニンに極微量混在する酸化物 (ヒドロキシ修飾体) が、エラー頻度の測定に影響する。市販品を高純度に精製して使った実験からエラー頻度は老若いずれも 10^8 のレベルで、有意な加齢変化は見られなかった (6)。限られた実験例ではあるが、エラー カタストロフ説の検証を試みた他のグループの研究結果も合わせて考え、この説は支持できないと結論した。

3. 異常タンパク質

こうした研究の流れの中で、老齢動物や高齢者の組織に異常化したタンパク質が増加することが明らかになってきた。当初、量が多く解析しやすいコラーゲンなどが対象だったが、活性測定によって異常が検出しやすい酵素が注目されるようになった。異常化が翻訳エラーによらなくなると合成された後の翻訳後修飾が原因と考えられ、フリーラジカル説がポピュラーになる中で、脂質や DNA に加えてタンパク質の酸化修飾の研究が行われた。世界的にはタンパク質の酸化修飾の研究は NIH の大御所 Earl Stadtman が主導していた。我々も遅ればせながらタンパク質の酸化傷害の研究に取り組んだ。老齢ラットやマウス組織に増加する熱不安定酵素の研究から、若齢動物の酵素を活性酸素産生系にさらすと老齢動物の酵素と同様に不安定化することを見つけ、異常化の原因として活性酸素に注目することになった。酵素の酸化修飾を直接化学的に追跡するのは困難であるので、当時 Stadtman のグループはヒドロキシラジカルが関与してタンパク質のアミノ酸残基からカルボニル基が生ずることを明らかにし、有機化学でよく知られたカルボニル試薬 2,4-ジニトロフェニルヒドラジンと反応させて比色定量する方法を開発していた。

私は学生時代に免疫学の授業で Karl Landsteiner (血液型の発見でノーベル賞受賞) がベンゼン核のジニトロ化物の異性体 (オルト・メタ・パラ) を抗体産生動物の免疫系が識別するのを見つけたことを習ったのを思い出し (記憶が確かなら)、ジニトロフェニルヒドラジン (カルボニル基のジニトロフェニルヒドラジン修飾体) はハプテンとして強い抗原性をもつはずだと考えた。抗体を使ってカルボニル化タンパク質を検出すべく、この方法の開発を博士課程に入ってきた中村明宏君 (現・京都府

立医科大学)の論文テーマにした。2,4-ジニトロフェニルヒドラジン処理した酸化修飾ウシ血清アルブミンに対して予想通り反応性の高い特異抗体ができた。丁度同じ頃、Stadtmanの弟子Rod Levineも同じことを考えて抗体を作っていたことを彼が我々の研究室に立ち寄った時に知った。我々は反応の特異性の詳細な検討や組織タンパク質の二次元電気泳動解析をおこなったり、きれいなデータを出すために実験を繰り返していたために彼らより原著論文を出すのが遅れた(7)。この抗体を用いる方法はカルボニル基を指標とする酸化修飾タンパク質のウェスタンブロットや免疫組織染色による検出・定量に広く使われている。

4. 代謝回転

異常タンパク質の蓄積は、活性酸素のような修飾源の増加だけでなくタンパク質の分解効率にも依存する。生体内物質の絶えざる代謝回転(合成と分解)は生命の最も基本的な特性とわかっていていい。水野先生は若い頃Rudolf Schoenheimerの著書"The dynamic state of body constituents"(Harvard Univ Press,1949)に感銘を受けたという。Schoenheimerは1940年代に、代謝回転の重要性を初めて指摘したが、さほど注目されなかった。一般に物質が出来る過程の方が壊れる過程よりも興味を引く。衰退過程の老化よりも機能獲得過程の発生・分化のほうが面白いと考える研究者が多いのと同じである。彼は、当時盛んに研究された中間代謝に注目し、低分子生体成分の代謝回転を研究したが、その重要性はタンパク質のような高分子でも同様である。先生の影響を受けていた私は、加齢で増加する異常タンパク質について分解面の寄与を知りたいと思った。動物個体で分解半減期の加齢変化を調べるには、通常放射性標識したアミノ酸を動物に注射し、経時的に動物を殺してタンパク質を取り出して合成された標識タンパク質の減少を追跡する。この方法は多数の老齢個体を準備しにくい老化研究では非現実的である。そこで老若個体(マウス)の細胞を初代培養して用いることにした。肝臓実質細胞は通常の培養条件下では分裂しない。オペロン説でノーベル賞を受賞したJaque MonodがSchoenheimerの研究を批判して、代謝回転は細胞分裂や細胞死による希釈のためではないかと指摘したが、非分裂の肝実質細胞を使えば、この問題は回避できる。大学院生の石神昭人君は、加齢動物から単離した肝実質細胞に外来性タンパク質を導入して分解半減期を調べた。その結果、老齢動物由来の細胞ではタンパク質の分解半減期は50%以上長いことが判った(8,9)。さらに、酸化修飾タンパク質についても老齢動物の細胞の方が分解が遅いことが示され、加齢による異常タンパク質の増加は分解効率の低下にもよると考えられた。

細胞内のタンパク質分解効率の加齢による低下を酵素活性の変化から明らかにするために酸化リゾチームを基質にして酵素の探索を行った(後述)。当時は異常化したタンパク質はプロテアソームにより分解されるらしいことが報告され始めた頃である。プロテアソームは20S

および26Sという巨大なタンパク質複合体として存在し、ともに異常タンパク質の分解に関わっているとされていた。大学院生の林利彰君が両複合体を蔗糖濃度勾配遠心法で分別し、若齢・中齢・老齢ラット肝臓の活性を測定した。両複合体の人工基質(蛍光標識ペプチド)分解活性は加齢とともに著明に低下した(10)。それと同時に、比活性(サブユニット当りの酵素活性)も加齢とともに低下し、プロテアソーム自体の異常化が示唆された。つまりタンパク質からなる生体恒常性維持のための修復酵素系も加齢の間に劣化するのを免れないことになる。これがタンパク質機能低下を増長し、細胞機能障害の悪循環を形成し、エラーカタストロフならぬ翻訳後傷害カタストロフを起こすという図式が成り立つのではないかと考えられた。

タンパク質代謝回転の加齢変化の研究過程で思わぬ副産物があった。アミノアシルtRNA合成酵素の研究をやりたいとウクライナ(当時ソ連領)からポスドクとしてIgor Kurochkin君(現・Bioinformatics Inst, Singapore)が研究室にやってきた。しかし、私は当時関心をもっていた酸化修飾タンパク質分解酵素の研究をやってもらうことにした。鉄・アスコルビン酸系で酸化修飾した卵白リゾチームを基質にして探索すると、一般に酸化修飾タンパク質を分解すると考えられていたプロテアソームとは異なる分画に強い活性が認められ、精製を進めるとインスリン分解酵素(insulin degrading enzyme, IDE)が単離された。この既知の酵素は残念なことにすでに赤血球で酸化タンパク質を分解する酵素として同定されていた。Kurochkin君はここで諦めず、インスリンが高濃度で β シートを形成することに着目し、IDEが同様の構造をとるアルツハイマー病に深く関わるアミロイド β (A β)を分解するのではないかと考えて研究を進め、IDEがA β を効率よく分解すること、酸化タンパク質がそれを阻害することを発見した(11)。この報告はしばらく無視されていたが、アルツハイマー病の著名な研究者Dennis Selkoeが追試実験を行いJBC(1997)に報告するとにわかに注目されるようになった。当時、A β の蓄積についてはその産生に関わるsecretaseが注目され、多くの報告が出されていた。アルツハイマー病フォーラム(研究紹介サイト)には、我々の論文はそれまでないがしろにされていたA β の分解面に初めて光を当てた研究と紹介され、A β 分解を巡る国際的議論のきっかけになった(<http://www.alzforum.org/webinars/v-amyloid-degradation-forgotten-half-alzheimers-disease>)。ここにも物質の分解よりも産生が注目されやすいという一般的傾向がみてとれる。なおA β の分解に関しては、その後理化学研究所の西道隆臣博士らが発見した分解酵素neprilysinの優れた研究がある。

5. 老化介入1:食餌制限

以上のような老化メカニズムの研究を進めつつ、その応用として健康長寿に関心をもち、老化のプロセスを遅らせることはできないかと考えていた。薬学部出身ではあるが、サプリメントのような単純な化学物質で老化と

いう複雑な生物現象をコントロール出来る可能性には疑問をもっていた（現在でもそうだが）。カロリー制限は巾広い動物の寿命を延長するだけでなく、生物学的老化を遅らせているように見えることから、老化の基本的メカニズムに関係しているに違いないと考えて、カロリー制限の抗老化メカニズムの研究に取り組んだ。当時主にアメリカで行われていたげっ歯類を使ったカロリー制限の老化研究の大半は幼若期から生涯にわたって制限して寿命延長を指標に研究する手法がとられていた。将来、この種の研究がヒトに応用できるとしたら、制限をあまり若い時期から行うのは非現実的である。多くの研究はヒトに当てはめると小学生時代から制限をするのに相当する。そこで我々はヒトでいうと40-50歳に当たる中齢期からの影響をみることにした。マウスやラットでは20-25月齢である。ここまで年取らせた動物は市販されていなかったため、大学の設備で数を揃えるのは大変だった。幸い東邦大学薬学部で動物飼育施設を作ることになり、SPF動物の長期飼育が可能になった。ここで作成した中齢・高齢動物を2ヶ月間制限食で飼育し、幾つかのパラメータで自由摂食動物と比較した。異常タンパク質の蓄積、タンパク質分解半減期、プロテアソーム活性など、いずれも制限によって若齢化した(12)。我々が老化メカニズムの一つと考える変化が、短期的観察ではあるが、中齢期からの食餌制限によって“若返り”という変化をもたらしたのである。

2006年、雑誌Biogerontologyがカロリー制限と老化の研究をしている研究者にモデル動物におけるカロリー制限作用がヒトにも当てはまるか否かについて意見を求める特集を組んだ。Wisconsin大学(2009)やNIA(2012)のアカゲザル研究の最終報告が出る以前のことだった。私は当時老人研にいらした柴田博先生の意見なども参考にして、ヒトでは自由摂食といっても多くの場合、ネズミと違って摂食量は、すでにある程度の調節(自制)されていると考えられるので、少なくとも寿命延長効果は期待できないだろうと書いた(13)。寄稿した10名の研究者の意見は賛否ほぼ半々だった。

5. 老化介入2：定期的運動

1996年頃、筑波大学での博士課程を終えたZsolt Radak君(現・ハンガリースポーツ教育大学、Semmelweis大学)が故・松尾光芳博士の紹介で研究室に入出入りするようになった。これを機会に、内藤久士博士(順天堂大学スポーツ健康科学部)の協力でかねてから考えていた運動習慣の抗老化作用メカニズムの研究をラットを使って始めた。とりわけ、それまで研究の中軸に据えてきた活性酸素との関連に注目した。一般に有害とされていた活性酸素が運動によって適度に増加すれば、逆に抗酸化能力を高めて有益になるのではないかと考えた。ハンガリーに戻ったRadak君は定期的に水泳運動をさせたラットでそれを調べた。すると脳や骨格筋の酸化ストレスマーカー(タンパク質カルボニル化など)が低下すると共に認識能力が向上した(14)。この考えは大分以前に“酒は百薬の長”のメカニズムを知りたいと

思い、エタノール代謝産物のアセトアルデヒドがタンパク質を修飾(傷害)し、それが防御系を誘導するからではないかと考え、大学院生に細胞培養系で調べてもらうテーマを出したことに端を発している。この研究は実を結ばなかったが、その後ずっと温めていたもので、アセトアルデヒドの代わりに活性酸素、お酒の代わりに運動を考えたのだった。

僅かな傷害が生体防御系を活性化し、後に遭遇するかもしれないより大きな傷害に対して抵抗力を獲得するのではないか。この考えはソウルで行われた国際基礎老化学会(2001)のパネルディスカッションでも述べた(15)。関連して、日本でアジア・オセアニア老年学会(横浜2004)が開催された際、生物学部門でシンポジウム“Hormesis and intervention of aging”を企画したが、この地区に適切な演者が少なくBP Yu博士(Univ Texas Health Sci Center, San Antonio)にもサポートをお願いして何とか開催することが出来た(16)。2005年、国際ホルミシス学会を立ち上げたマサチューセッツ大学のEd Calabrese博士が主催する第一回International conference on hormesisでExercise hormesisについて講演した。Exercise hormesisとは中等度の運動(身体活動)習慣が活性酸素の産生亢進等によって、抗酸化能力を高め、傷害タンパク質分解除去酵素系遺伝子やDNA傷害修復系遺伝子等の発現活性化を通じて防御能力を高めることを指して作った言葉である。Exercise hormesisの考えは同じころ他の研究者も主張し始めていた。ホルミシスに批判的な研究者もいるが、我々の数報の原著論文・総説は合わせて1500回以上引用されている(14, 17-20)。

以上が大学院時代に始まる老化研究個人史の概要である。恩師、優れた研究室のスタッフ、有能な大学院生やポスドク、共同研究者、折にふれて議論していただいた本学会員、その他アドバイスを頂いた多くの方々のお陰で、研究を楽しませて頂いた。去りゆく“老”老化研究者にとってこれ以上の喜びはない。感謝の気持ちで一杯である。

学問の成果を象牙の塔に閉じこめておくことなく、一般市民の方々にも還元するために数年前に『健康に老いる』(東京堂出版、2012)を出版した。老化の基礎を解説するとともに、老いることは生物学的に避けられない、しかし出来るだけ健康で過ごすにはどうしたらいいだろうか、ということについて私見を述べた。東邦大学在職中から続けているWebsite“健康長寿”(東邦大学メディアセンター管理)も同様の趣旨から作ったものである。今後も、マスメディアに流布する情報の問題点を指摘し、市民の皆さんに老化について出来るだけ正確な情報を伝えたいと思っている。

最後に、老化メカニズムの研究に携わっている間、脳裏を離れなかった老化生物学の未解決課題“動物の寿命がこれほど幅広く多様であるしくみは何だろうか”ということに関する図1を示し、いつの日にかこの問題が解明されることを願って締めくくりとしたい(21)。

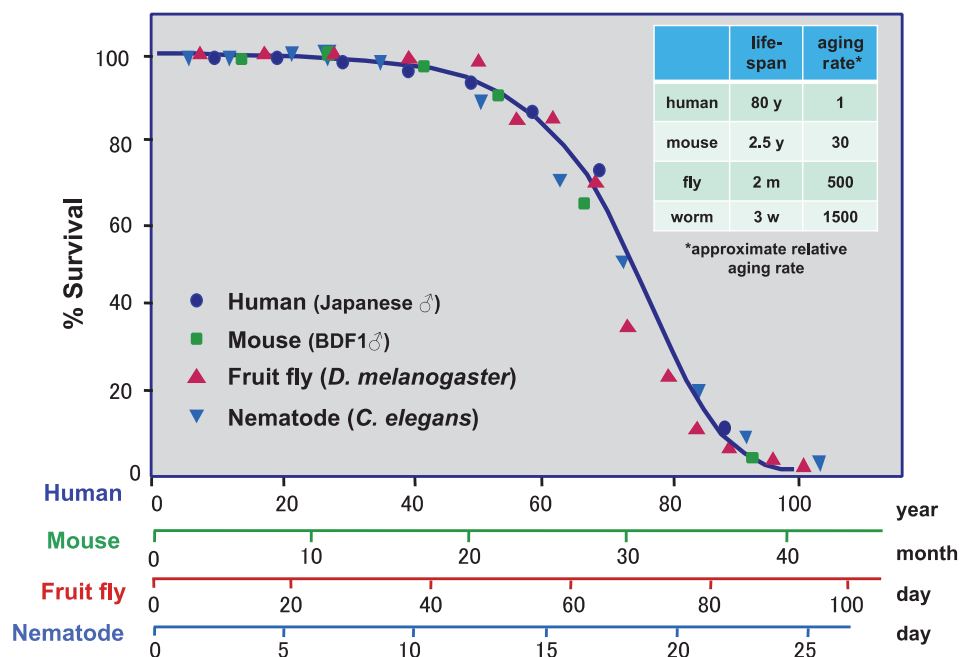


図1 寿命が大幅に異なる動物の生存曲線の類似性と老化速度の違い (21)
(初出 後藤:細胞工学 33:704-708, 2002;化学と工業 41:110-113, 1988)

文献

- (1) Vaupel JW: Biodemography of human ageing. *Nature* 464:536-542, 2010
- (2) Olshansky SJ et al: A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. *N Engl J Med* 52:1138-1145, 2005
- (3) 後藤佐多良: 老化・リソゾーム・リボゾーム [生体制御] (水野伝一編共立出版 1980) pp. 480-500
- (4) 後藤佐多良: エラー破綻説 特に蛋白合成および分解に関する諸問題 IV-3 「臨床老年医学大系・基礎老年医学総論」 pp. 91-119 (情報開発研究所 1983)
- (5) Mori N, Funatsu Y, Hiruta K, Goto S: Analysis of translation fidelity of ribosomes with protamine mRNA as a template. *Biochemistry* 24:1231-1239, 1985
- (6) Takahashi R, Goto S: Fidelity of aminoacylation by rat liver tyrosyl tRNA synthetase: Effect of age. *Eur J Biochem* 178:381-386, 1988
- (7) Nakamura A, Goto S: Analysis of protein carbonyls with 2,4-dinitrophenyl hydrazine and its antibodies by immunoblot in two-dimensional gel electrophoresis. *J Biochem* 119:768-774, 1996
- (8) Ishigami A, Goto S: Age-related change in the degradation rate of ovalbumin microinjected into mouse liver parenchymal cells. *Arch Biochem Biophys* 277:189-195, 1990
- (9) Goto S, Takahashi R, Kumiyama A, Radák Z, Hayashi T, Takenouchi M, Abe R: Implications of Protein Degradation in Aging. *Ann New York Acad Sci* 928:54-64, 2001
- (10) Hayashi T, Goto S: Age-related changes in the 20S and 26S proteasome activities in the liver of male F344 rats. *Mech Ageing Dev* 102:55-66, 1998
- (11) Kurochkin IV, Goto S: Alzheimer's β -amyloid peptide specifically interacts with and is degraded by insulin degrading enzyme. *FEBS Lett* 345:33-37, 1994
- (12) Goto S, Takahashi R, Araki S, Nakamoto H: Dietary restriction initiated in late adulthood can reverse age-related alterations of protein and protein metabolism. *Ann New York Acad Sci* 959:50-56, 2002
- (13) Goto S: Health span extension by later-life caloric or dietary restriction: a view based on rodent studies. *Biogerontology* 7:135-138, 2006
- (14) Radák Z, Kaneko T, Tahara S, Nakamoto H, Msasvai M, Nyakas C, Goto S: Regular exercise improves cognitive function and decreases oxidative damage to proteins in rat brain. *Neurochem Int* 38:17-23, 2001
- (15) Park SC, Kitani K, Yu BP, Ingram DK, Reznick A, Goto S, Roth GS, Zs-Nagy I, Meydani M, Vijg J, Harman D, Stadtman E: Panel discussion - Perspectives in aging research in the new millennium: Healthy aging for functional

- longevity. *Ann New York Acad Sci* 928:336-343 2002
- (16) Goto S: Hormesis and intervention of aging: An emerging paradigm in gerontology. *Geriatrics and Gerontology International* 4: S79-S80, 2004
- (17) Radák Z, Chung HY, Goto S: Opinion: Exercise and hormesis: Oxidative stress-related adaptation for successful aging. *Biogerontology* 6:71-75, 2005
- (18) Goto S, Radak Z: Regular exercise attenuates oxidative stress in aging rat tissues: A possible mechanism toward anti-aging medicine. *J Exer Sci Fit* 5:1-6, 2007
- (19) Radak Z, Chung HY, Koltai E, Taylor AW, Goto S. Exercise, oxidative stress and hormesis. *Ageing Res Rev* 7: 34-42, 2008
- (20) Radak Z, Chung HY, Goto S: Systemic adaptation to oxidative challenge induced by regular exercise. *Free Radic Biol Med* 44:153-159, 2008
- (21) Goto S: The biological mechanisms of aging: A historical and critical overview In: *Ageing Mechanisms: Longevity, Metabolism and Brain Aging* (ed. by Mori N, Jung IM, Springer, 2015) pp.3-27

Retrospective notes by an old biochemist on his paths to aging research

Sataro Goto

Institute of Health and Sport Science & Medicine, Juntendo University Graduate School, Japan

Abstract

In this retrospection on my research in molecular mechanisms of aging, I described how I have thought and involved in the research, starting in graduate school when I initiated the study of aging as the theme of master course thesis given by my mentor. We focused our studies on age-related changes of protein and protein metabolism. The study on Error-catastrophe Theory of Aging was an initiation. Failure in support of the theory prompted us to study altered proteins that increase in tissues of model animals with age. We studied post-translational modifications by reactive oxygen species (ROS) based on then popular theory, i.e. Free Radical Theory of Aging, in the generation of altered proteins in aged animals, leading to the development of immunological detection of carbonyl moiety in oxidatively modified proteins. As a possible mechanism of accumulation of altered proteins we found decrease in the turnover rates of proteins in hepatocytes from aged mice. The lower degradation rate was likely due to the reduced activity of proteasomes. We studied intervention of aging by dietary restriction and regular exercise in middle-aged animals. Many of parameters that change with age were rejuvenated by 2 months of the interventions. We suggest that hormetic effects of moderate regular exercise (Exercise hormesis) due to increased generation of ROS would be a mechanism of beneficial effects of regular exercise that can retard aging.

Keywords : Mechanisms of aging, Error catastrophe theory of aging, Altered protein, Protein turnover, Dietary restriction, Regular exercise