

【総説】

個体老化を左右する変幻自在な細胞；
—学会の成長と未来研究に想いを馳せて—

三井 洋司

国際科学振興財団 (FAIS) 研究開発部 特任研究員

はじめに、

半世紀近く私のライフワークとなった主な研究が、縁を得て始まった老化や寿命に対する実験解析や考察に終始できそうなことを、私はとても意義深く感じている。その過程を紹介すると共に意義深さの理由を本学会員にも伝え、自分の意を新たにもしたく、ここに筆を執る次第である。

1 研究と思索の重み

今までに関わってきた多々なる学会も、煎じ詰めれば技術開発としての日本組織培養学会と思索形成としての日本基礎老化学会、の二つに集約できると、最近、実感することになった。技術は、思索を深めるための貴重な手段である。細胞の生体外培養を精緻に実現すれば、生命の有り様を示してくれる。同時に所詮は技術であるから、その開発次第によって、実際を下回ることも、はるかに越えることも可能である。しかしそれは積み重ねを得て、思索形成に強い evidence を提供する。その思索とは私にとって、ヒト個体や細胞の成り立ちと寿命であった。老化や寿命の研究は、それほど深く自分の人生にかかわっていたのであろう。

研究の成果には、外向けに公表する創造的な原著論文と、それに並行して内面的に深め、充実させる精神活動があるだろう。ただ自分の場合、英語原著論文はおよそ230報、そして総説、解説も同数程度を發表しているが、本当に大事で画期的といえる論文は1割にも及ばない。所詮そんなものとは言え、大部分の論文数や研究費を稼ぐに利する仕事には、大した感慨もなく、虚しさが残る。他方で、研究活動に相乗して老化、寿命の多様性、必然性やそれらの仕組みを生物進化の視点からずっと考察してきた。その思索活動は、自分自身の生きていくことへの意義と有り様を照らすものだから、その過程は大いなる充実と期待の連続である。基礎老化学会、老年学会を通じて得たそうした生、老、病、死に対する思索の成果は、実験科学の現場を離れつつある今や、自分自身をまな板に載せて、納得した生きざまに導く実験的な指針で

あり続ける。

こうした述懐をもとに、本稿では、思索の軌跡を辿りつつ学会設立のいきさつを始め、今でも気になっている研究の課題や行方に言及して、老化研究に関わってきたことへの喜びと意義深さを、本学会員と共有したく思っている。

2 進化の視点、その始まり

「安田講堂燃える！」とは、私の大学院時代を象徴する出来事である。高校生の折には、安保条約への闘争時代に揺れ、入学した大学構内では、今回政界を引退した江田五月さん達の巨大プラカードや赤旗に迎えられた。悩んだ末の進路決定では、薬学での基礎医学研究に挑戦することを決意した私は、なおも自分の価値観や生き様を揺さぶられ続けた。

そして1964年の春だった。本郷キャンパスで開催された大学祭に、思い切ってシンポジウムの提案をした。「世界観の統一を求めて——」である。当時自分のキリスト教や仏教への関わりと周囲を取り巻くマルキシズムの風潮の中、「物質の進化から観る」のが私の行きついた視点となった。賛同する友人も得て、講師依頼の交渉に奔走した。流石である。学内には超一流の先生方がそろっており、謝金なしに快諾し、自分も大いに興味あると応援してくれた。最初は小野先生による「宇宙の進化」、続いて「地球の進化と生命の誕生」を話していただいた。3つ目は単純に、生物の進化と題するのを避けて、時実先生に「脳の進化から辿るヒト」の話をお願いした。精神活動も物質の進化から観たかったのである。そして最後に「ヒト社会への進化」を話してもらった筈だが、記憶があいまいである。

この企画は大いに興味を引き、歴史ある広い階段講堂で、講師の先生方も最後まで議論に沸いた。終了して帰り際、「私たちが、進化という統一テーマで、他分野の先生方と議論できる機会は貴重だった」と、又「この記録は出版に値するよー」とも、激励された。

録音テープを見失って出版をできずにいるのが、残念至極である。

その後50年たった今、各学問領域の大きな発展を反映した同一企画を実現できたならまさに研究者冥利に尽きることであろう。

当時に思ったことがある。物質は進化し続けている。新しく生じた多様な分子などは、その複雑な相互作用か

連絡先：三井洋司 〒791-8013

愛媛県松山市山越1-7-13 エクゼコート山越206号

TEL：090-1540-8953

E-mail：ymitsui8310@gmail.com

ら新機能を獲得した集合体を生じる。そして次々と更に上位階層の集合体を形成して、予測不能な特性を獲得したうえ、いっそう進化し続ける。今のこの世界はこうした進化の足跡を残しつつ、それらの限りない多彩な相互作用から成り立つ。遺伝子の働きや人間の行動、さらに宇宙をも見据える精神活動さえ、そうして物質が進化した結果であり、いくら下位階層の構造、機能を究明しても上位階層の正確な予測は不可能であると。しからば、生物には階層ごとに主要な強い相互作用を見極めて、その応答については所詮、近似の推測をするに過ぎないのがサイエンスと言われるものだ。

こうした思いが、今の研究課題に影響しているかもしれない。生物寿命の多様性は、何に由来するか？ ヒト種の寿命に強く相互作用するのは、何だろうか？

3 老化研究の幕開け

連日、実験室の窓からは、武闘訓練するヘルメット学生集団の叫びがひびく。多数の研究室封鎖や弾劾集会が長く続く中、ついに機動隊が導入されて、占拠されていた安田講堂は催涙弾にまみれ、燃え上がった。混乱からの安堵と同時に研究への不安がよぎって立ちすくんだ。この大学紛争は若者による学問、研究それ自体の目的を問い直させる世界的な運動の一環でもあった。ところが強権によって弾圧されたその問いは、答える TPO を失って、個々人の内面で漂い、行き場をさまよった。

不甲斐ない思いの下に学位を得たが、その後バイオ医学研究に専念しなかった私に、大変恵まれた offer を頂いた。放射線とコラーゲン、繊維芽細胞の増殖性と栄養などで、多少の老化研究に携わっていた指導教官の鶴藤丞先生からだ。当時、財政的にも隆盛を誇っていた美濃部都政がその目玉として老人問題の解決を目指した。基礎生物学から臨床、社会福祉まで取り上げる総合研究所の設立を計画したのである。おかげで養育院企画部の研究所開設委員となり、翌年4月に東京都老人総合研究所が開設した。1972年の事である。同時に私は薬理学部の研究員として再出発した。当時、老化の生物学を本格的に進めていた研究者は殆どいなかったの、各専門領域では相当の権威だった部長や室長達も、実態はそれぞれの持ち越し研究で成果を競いながら、老化研究の進め方は手探りの状態であった。そこで若い自分たちも、老化や寿命に関する勉強で切磋琢磨し、対等に近い議論を大いに楽しんだ。

4 米国 NIA の設立と細胞老化研究のスタート

ラット繊維芽細胞の培養系を使って増殖制御因子の精製を進めていた私に、翌年早くも米国 NIH に属する Gerontology Research Center へ老化研究での留学の誘いがあった。放医研の佐渡俊彦先生からだ。Shock 博士の率いるこの GRC で私は始めて、ヒト正常繊維芽細胞の分裂寿命とヒト年齢との相関を解析した。当時 Gorge Martin が年齢が進むにつれて分裂寿命は直線的に短縮すると報告していたが、直線を示すと決めてかかる統計処理に間違いがあったのだ。ボルチモア住民の

縦断的健康指標とリンクした我々の研究は、30歳前後と60歳前後とで細胞には明らかな増殖の衰えや、寿命短縮のあることを結論できた (PNAS, 1976)。ただ、この分裂寿命の概念を提唱した Hayflick 博士と NIH とは、その WI38 細胞の帰属問題で裁判係争中であつたり、細胞寿命も技術的なミスではないかと、その真偽について科学界に溝の深い論争があつた。しかし、私は自分自身の経験から、細胞分裂寿命に対する確信がゆるぎないものとなつていた。

一方、私の GRC 滞在中の一年目には NIH 本部に NIA が設立された。NICHD という小児成長医学研究所に属していた GRC を、加齢医学研究所の設立で昇格させ、米国において本格的な老化研究が再出発したのである。

2年余りに老人研に復帰した私は、極く早期の WI38 細胞が入手できなくなつていたので、細胞老化研究に使うヒト細胞を自分たちで樹立することに奔走した。規制の少ない当時、合法的に入手できたヒト胎児にメスを入れた時には、孤独な中で震える心と科学に貢献する引き締まった思いが交差した。こうして分離した最初の TIG-1 細胞について、仲間と協力して特性を明らかにし、その後の細胞老化研究の標準株となつた。それは後年に、私が不死化細胞や iPS 細胞を樹立する親株にもなつたのだ。

5 基礎老化研究会の発足と学会への発展

帰国後すぐに、私は細胞老化の研究に専念したが、自分の成果発表は主に日本組織培養学会であつた。ところが、細胞の癌化に注力を注いでいた学会の創設者である学会長は自ら立ち上がり、「君のデータは信用できるだろうけど、細胞に寿命があるとは信じない！」と、コメントしたものだ。生化学会でも発表する機会があつたが、討論は表面的に終わり、両学会とも生物の老化そのものを議論する場になり得なかつた。そのことを、老人研で生化学部長だった永井克孝先生に嘆いたところ、「よし、分かつた」と言うなり、所長の太田邦夫先生のところへふっ飛んで行つた。それからは矢継ぎ早に事が運んだ。永井先生のお手伝いで同席する中、「学会とはこうして作るのか！」と私が仰天するほどの、太田先生の俊敏な英断で、各地域代表からなる基礎老化研究会が立ち上がったのである。第一回大会は、大学院後期時代に師事した山田正篤先生が主催し、田内久先生が「組織内の細胞老化」で特別講演をなさつた。老化の特徴は細胞の減数であり、疾病と峻別すべし、と説いた。1977年の事である。そして4年後、学会という今の組織に改めたが、最初は役員を選挙をしなかつた。これでいいのかなーと心配したものである。学会に基盤ができたことで、我々の議論は単に、分子レベル、細胞レベル、臓器レベルでの現象記述に終わることの無いように意識されたのは、大きな発展と喜びだつた。

6 老化プログラム説の検証に新手法

老化の理論も混沌としていた初期の頃、年会の合間に開催するシンポジウムにおいて老化学説が取り上げら

れ、私にプログラム説を話せとの事だった。細胞分裂回数の限界性がプログラムされているとの印象を与えていたからであろう。生物の最大寿命が多様であるなか、動物種に応じて特有な一定値を示すことは、遺伝子プログラムへの大きな示唆だった。しかし、一卵性双生児の寿命解析から、遺伝子より環境因子のほうがはるかに、寿命への影響が強いと示唆されてもいた。しかも老化を発生と同じように遺伝子にプログラムされているとの根拠は、何も提示されていなかった。発生と老化とに違いはあるのだろうか、それはどのように表わされるのだろうか、宿題講演の迫る中、頭も気持ちもその疑問で一杯だった。そして突然に閃いたことがあった。ゴンペルツ曲線の活用である。人の死亡割合を年代ごとに算出して対数で縦軸に示し（初期は発生異常者、末期は遺伝的エリートとみて、その時期を除外すると）、年齢を横軸にしてプロットすると直線で表せることである。しかも自分で日本人の生命表からデータをとって10年毎にそれを作図すれば、直線は横に並行移動するだけで、その傾きはいつも一定であった。すなわち、直線の傾きである遺伝子的要因と横にずれて死亡率の変わる環境的要因（医療進歩の貢献も含めて）との分離ができると考えた。他の生物種にその適用を図ると、温度や栄養などで寿命が延びる中、その傾斜度は一定であり、各動物に固有の値と分かったのである。そこで、この傾斜度は生物の老化速度と言い換えてもよいと考えられた。

私はこれを、人間の発生現象と老化現象の比較に応用してみたのである。成熟前の幼少期発生の一部と思われる現象として、3本目の歯が生えてくる割合、1mの背丈に達する割合、初潮の始まる割合などを任意に取り上げて、各年齢ごとにプロットしたのである。一方、必然的な老化現象として閉経の起こる割合などを計算して作図し、これらを比較した。その結果、いずれの発生現象も老化速度の様な直線性を示さないことが判明した。

老化は発生の様なプログラムに沿った事象ではないということが、始めて可視化、実証されたと考えている。この知見は、プログラム説と題して公表された（臨床老年医学体系 第1巻, 1983）。そこでは更に考察を深めて、細胞が分裂回数を計り、分裂寿命に至るクロック機構を推測した。そして配列が多数回も繰り返される遺伝子、例えばリボソーム遺伝子などに例をとって、それが細胞分裂のたびに消失する機構を提案した。テロメア配列リピートの短縮が言われるずっと以前の事である。

7 公立研究所の独立行政法人化と細胞老化説の受難

ヒトの繊維芽細胞から血管内皮細胞へと細胞老化モデルを追加して、個体老化との接点を探りつつあった私たちに、大きな事件が起きた。老人研の設立以来10年の頃である。経済不振の下で公務員削減を迫られ、研究所の独立法人化が強いられたのである。一大事でありながら一枚板でない研究者間の溝も深まった。この機に今堀和友2代目所長の新体制を歓迎する向きは、法人化反対運動に白い眼を向けた。しかもこの頃、研究所内部と多くの科学者から、細胞老化はアーティファクトであり、

その研究は無意味だとする非難の風も吹き荒れていた。これが克服されるのは更に何年もの忍耐と不屈の研究魂が必要であった。

それでも耐えた老人研で、今も記憶に残る仕事がある。老化で肥大化した核のタンパク質を院生の坂上宏君と解析していた途中、妙に気にかかったのが、ヒストンの動向だった。トリチュウムとカーボン14で標識したリジンを使ってそれぞれ老若細胞を培養して混合し、ヒストン各分画での比較をする方法で解析した。その結果スクレオソームを繋ぐHIの量が減少している事が、明瞭に実証された（ECR, 1980）。それはWerner細胞でも確認された。クロマチン構造の破たんや遺伝子発現パターンの乱れを意味するだろうが、原因は不明のままで、当時は注目も受けなかった。しかし、15年ほどたった後、石川冬樹教授のグループが再発見をしてくれたのだ。その後の展開が気にかかっている。

クロマチン構造と機能変化の関係で、今でも私は分化細胞と老化細胞の厳密な違いに関心がある。最終分裂停止するのは共通しながら、分化は遺伝子が正常で、その発現が特化されていくのに対比して、老化はクロマチンと遺伝子の傷害が起り、発現の制御に破たんが生じていると考えている。その可視化と分子指標を使って、生体内の分化細胞と老化細胞の選別と除去の技術開発に応用できないだろうか。若い人の奮起を願っている。

8 エンドセリンの発見と肺高血圧症治療薬

私は法人化された老人研を2年後に去り、つくば市にある通産省の微生物工業技術総合研究所で動物細胞研究室の新設に携わった。「細胞大量培養」の産官学による次世代プロジェクトに参加するため、1984年秋だった。これは、老人研でヒト細胞の分裂寿命と制御因子、そしてミニプタ血管内皮細胞の無限寿命化を研究した私には、打って付けの巨大プロジェクトだった。

その後、その不死化したプタ内皮細胞を使って無血清培養を実施し、その培養液から血管収縮因子の精製に至り、ヒト血管内皮細胞からのエンドセリン遺伝子を発見したのである。筑波大真崎先生グループが主導してチームを作った共同研究の成果であった（Nature 1988）。更に、エンドセリン family である新規のVIC 遺伝子を私たちはマウスから見つけ、腸管での働きを提案した（JBC 1989）。今も続くエンドセリン国際学会が設立され、製薬業界も大きく動いた。現在はその受容体拮抗薬が肺高血圧症の治療薬として臨床で使われている。特許取得はいろいろあるが、このように自分たちの基礎研究の成果が実際に疾病の治療に使われるようになった例には、研究者冥利に尽きる思いがある。エンドセリンは平滑筋の収縮や、心筋細胞の拍動を誘導する（FEBS Letter, 1990）だけでなく、心筋細胞自身が分泌すると分かった（BBRC, 1993）。また、これは細胞の増殖期に分泌されるのに、分裂寿命後期の細胞とか高齢者由来の血管細胞において生産の上昇することが判明した（Lab. Invest, 1992）。老年病との関連も含め、新しい働きが未だ見つかるかと期待される。

9 テロメアの短縮とヒト細胞の不死化

テロメア反復配列が、DNA複製ごとに短縮化すると報告は、細胞分裂加齢（細胞老化）のクロック機構を説明するに、極めて適切だった。短縮の限界こそが分裂寿命（Hayflic 限界）の実態だったのだ。テロメアとテロメラーゼの発見で、ノーベル賞も授与された。そしてこれを機に細胞老化研究への世間の風は、温かくなってきた。ただ、ヒト細胞とは違って、正常マウス細胞でもテロメラーゼの発現の有ることを、実測した時には戸惑い、一元的な理解の難しさを実感したものだ。

しかし、ヒト細胞の老化を脱却する、すなわち無限寿命細胞株を取得すれば、テロメア長の維持によって細胞老化しないと実証できることは、容易に想定できた。そこで、テロメラーゼ遺伝子の強制発現を実行したのである。ほどなくヒトの皮膚繊維芽細胞、血管内皮細胞、肺繊維芽細胞（TIG-1）の集団培養で、確実に不死化細胞株の樹立に成功すること、更に不死に至る遺伝子発現の変動も報告するに至った（Int J Oncol, 2004, BBRC, 2007）。しかしテロメラーゼ遺伝子を導入された細胞について、個々のクローン別に、長期継代培養して追跡してみると、意外にも不死化するクローンは、数パーセントに過ぎなかった。テロメラーゼの発現に加えて、別の要因が必要なのであろう（Cell Biol Int, 2012）。

加えて、この不死化した TIG-1 細胞に、数種の癌遺伝子を導入しても、マウス細胞のような癌化細胞に達することは、困難であった。マウスよりもヒト細胞は、何かの変化に対する抵抗性、あるいは細胞特性の安定性が、獲得されていると感じた次第である。

このことは、次の iPS 細胞の樹立でも、感じられた。

10 iPS 細胞の樹立と細胞の変幻自在性

老化研究用の標準細胞として樹立した TIG-1 細胞を使って、不死化に続いて今度は iPS 化、つまり 4 種の山中因子を導入することで多能性幹細胞の樹立を図った。

いくつかの iPS クローンで 3 種の胚葉細胞に分化する能力も獲得させた（Hum Cell, 2011）。一方で、形成したテラトーマから分化形質を発現した細胞クローンを分離し、特定の条件で培養すると、今度は初期化遺伝子を発現するような脱分化が起こった。しかもその性質は再び喪失してしまうことが確認された。また一方で、テラトーマから軟寒天培地で増殖できる細胞クローンを分離して培養すると、その前がん状態の細胞特性は、やがて喪失してしまうのだった（Hum Cell, 2016）。

こうして我々は、TIG-1 というヒト正常細胞が一定の分裂寿命を例外なく持つが、遺伝子操作によって、分化形質を維持した不死化細胞を創出できる一方で、多能性幹細胞をも誘導できるようになった。まさに細胞は変幻自在である。しかもまた、その初期化状態とか、分化状態、前がん状態も互いに変換し得るような極めて不安定な、言い換えれば、変幻自在な特性であることを知った。この変幻自在性は、細胞の進化を反映すると私は考えている。

11 進化からの教訓

紙面の都合で、先を急ぐことにする。

生物界を辿ると、単細胞生物の無限増殖性と変異性は明らかであるが、多細胞生物に向かう過程で、原始的な体細胞と生殖細胞が生じる。そして無限増殖性は生殖細胞が担い、体細胞の分裂停止が容認される。個体における体細胞の分裂寿命性が発生したのであるが、初期には幹細胞的な再生能力も発揮した。生殖細胞は特殊な分化をした半面、生殖に伴う遺伝子の再編成で、全能的な多能性を保証した。しかも適度な変異性によって、個体進化の可能性を確保したのである。そうした個体は環境適応に伴う選別と中立的生残によって、予想もできない多様性を発達させてきた。

我々ヒトの細胞もこうした多様な進化の結果の一部、成れの果てである。そうした過程は遺伝子個々、例えば最近の発見では接着分子の遺伝子、の系統樹からも窺い知ることができる。今後、技術の粋を尽くせば、下等生物で機能した残骸遺伝子の働きを誘導も出来るだろう。体細胞に潜む全能性も引き出すことが可能であろう。

しかし、今、老化と死の必然性が、明らかになっている。これは生物にとって悪いことなのだろうか？ 例えば、体細胞の分裂停止は癌化リスクとの trade off だったり、体細胞死による個体の寿命は、生殖細胞による次世代への遺伝子保存との trade off だったりするだろう。進化は生物の多様性を生んで来たがこうした trade off のうち、一方だけをずっと選択し続けてきたのである。生物の個体死は、生物の生存継続性を保つ、必然の結果とも考えられる。遺伝子改造の臓器は移植出来ても、更に、脳での記憶を再現、移し替えができたとしても、所詮は、無限に生きることは出来ないし、その意義もない。寿命の有限性を必然と認識すれば、生きること、その終焉をも視野に入れることだ。

12 終わりに

人間の技術と欲は、際限なく発達しうる。変幻自在なる体細胞をもとに、技術を尽くせば、遺伝子改造を施した人間個体をも創造できるだろう。性（生）の曖昧な生き物もできるだろう。しかし、それはもうヒトと呼べる生物ではない。

不備の有る遺伝子保有者が、その改造を求める事は当然の願いであり、権利でもあろう。だから、健康と長寿を保つ遺伝子、そしてその機能をベストに保つ環境条件は、今後も解明されていくのを、若い研究者に期待する。物質、生命体の進化は、まだ途中である。不備を残したまま進行しているに違いない。その一方で、地球誕生からさえ 20 億年の物質進化の歴史はそれを良しとし、必然性をも包含している。生命体の根本のところは、絶え間なくその有り様を試され続けた結果に違いない。単純な分子や細胞改造で、「不老長寿が可能か！」と、期待する世間、マスコミや期待させる研究者は、進化の重みを再認識すべきと考えている。もちろんテロメラーゼの発現誘導因子による不老長寿化の安易なストーリーも含めてだ。

私は基礎老化研究者であったからこそ、死を包含した生の全体像を絶えず、考え続けてこれた。本学会員の皆さんとその幸運を共有したい。

最近は自分も、例えば百歳での自然死なら、その終焉

を周囲とともに感謝の心で迎えたく思っている次第である。自分の生きざまを、充実した生と性（子孫）のもと、全うするにあたって、本学会での成果を活かせるか、愉しみに。