

【名誉会員寄稿文】

基礎老化研究への期待

遠藤 玉夫

東京都健康長寿医療センター研究所 シニアフェロー

要約

日本基礎老化学会にお世話になり四半世紀が過ぎた。編集部から何か書いてほしいと依頼があった。これまでに行ってきた研究の一端については、すでに執筆する機会を得た。そこで気の利いたものを書くことはできないが、最近感じている戯言を書くことでお許し頂きたい。

キーワード：老化研究、新型コロナウイルス流行、基礎研究、糖鎖研究

新型コロナ感染症

2020 年は、東京オリンピック・パラリンピックで華やかな感動を与えられる年と誰もが思っていた。ところが、日本を含めパンデミック新型コロナウイルス感染症が発生し、死者も多数となり東京オリンピック・パラリンピックどころではなくなり、大会も延期された。大学でも全学で行う大規模な卒業式や入学式も中止となり、新年度からの講義もリモートスタイルで行うという対応に迫られた。研究機関では軒並み自宅勤務となり実験も中断された。基礎老化学会年会も誌上開催となるなど、多くの学会やシンポジウムが中止などの対応策を取ることを余儀なくされた。緊急事態宣言が発令され、ステイホーム、クラスター、院内感染、マスク、手洗い、消毒、ソーシャルデスタンス、3密、営業自粛、などという言葉が次々と発信され社会生活に大きな影響が出た。さらに有名人の感染や死亡なども報告され、新型コロナ感染は脅威となった。

テレビなどはこれまでの感染症の歴史、ペスト、コレラ、スペイン風邪、エイズ、エボラ出血熱などと人類との戦いのドキュメントを放映した。約 100 年前に発生したスペイン風邪に比べてその拡散速度は圧倒的に速かった。ハリウッド映画でもよく題材として使われる、感染者が飛行機で移動することにより「あっという間」に世界中に拡散することが、仮想のものではなく現実のものとなった。一般に子供や高齢者は感染に対して脆弱であ

ることはこれまでも指摘されていたが、新型コロナウイルスは高齢者や基礎疾患を持つ人が重症化しやすいことも明らかになった。どうやら子供に対してはあまり重症化させることはなさそうである。高齢者は重篤化し易いという観点から、100 歳以上の感染者が重篤な病状から回復したことはニュースになるほどの事象であった。さらに、若い人は感染しても無症状という特徴もあり、それがこのウイルス感染状況の把握や感染防御対策を一層困難にしている。ヒトの老化研究ではこれまでも子供、若者、高齢者の世代間の比較研究が一つの研究手法として用いられてきたが、これからも引き続き重要な研究手法である。例えば新型コロナウイルス研究では、加齢に伴う免疫系の応答変化、代謝の変化、生体ネットワークの変化などが挙げられる。スペイン風邪流行当時と同じくマスクの着用、手指消毒、感染者の隔離など基本的な対策はほぼ同じであったが、その当時に比べ、感染因子ウイルスの同定やウイルス遺伝子変異、PCR (1993 年ノーベル化学賞) による診断など、科学の貢献は大きかった。今後ワクチンの開発や特効薬の開発などへの科学の



第 42 回日本基礎老化学会大会、日本基礎老化学会名誉会員授与式にて

連絡先：遠藤玉夫

〒 173-0015 東京都板橋区栄町 35-2

TEL：03-3964-3241 (内線 4400)

FAX：03-3579-4776

E-mail：endo@tmig.or.jp

貢献により、一日も早い抗ウイルス対策が確立することを期待したい。今後も新興感染症は起こる可能性が高いので、継続的な基礎研究が必要である。基礎研究の重要性については、次項で述べたい。

基礎研究の重要性

基礎研究の重要性については取えて言うまでもないこと、特に本学会の会員は重々承知していることであろう。基礎を標榜している学会は非常に少ない。本学会は基礎研究の重要性を理解し、自信を持って基礎研究を推進している研究者の集まりであると思う。筆者は今年度からAMEDのプロジェクトに関わる機会を得た。ご存知の様にAMEDの求める課題の多くのものは、基礎研究ではなく臨床応用研究に軸足を置いたものが多い。研究者の誰もが、自分の見出した分子や生命現象が、将来病気の解明や創薬や治療法の開発などにつながることを夢見たり目標としていることであろう。そのためには精緻な基礎研究が行われることが必要である。「砂上の楼閣」という言葉があるように、土台あるいは目に見えない部分がきちんとしていればこそ、初めて上物が光り輝くのである。気が付いたら建物が倒壊していた、では目も当てられない。今回の新型コロナウイルスの場合でも、とても科学的エビデンスが得られる実験デザインでないにもかかわらず、得られた結果にはあたかも優位差があるかの如く報道されていたこともあった。不確実な情報が一人歩きして国民に誤解を与える可能性がある大きな危惧を感じた。基礎研究には日が当たらないことは多い。しかし今では誰もが遺伝子増幅技術、PCRと言う言葉は、ウイルス感染の診断法として知っている。この様に正しい基礎研究の成果が身近に使われていることは、国民からの基礎研究の必要性や基礎研究への理解を助ける。

次に研究費の配分について触れたい。研究費は、総額が決まっており研究者が申請して採択されると支給される。いわゆる競争的資金である。我が国でもこれまで毎年研究費の総額は、右肩上がりである。研究費の配分には、トップダウン方式、限られた研究機関に多額の研究資金を投入する、いわゆる選択と集中、とボトムアップ方式、多くの研究者に多額ではないが研究費を配分する方式がある。限られたパイの中でこの両者の適切な比率は難しい問題である。例え話として、研究費10億円があるとして、それを一人の研究者に配分するか、1億円ずつを10人の研究者に配分するか、1千万円ずつを100人に配分するか、500万円ずつを200人に配分するか、どの配分方式が費用対効果が一番高いであろうか。もちろん、テーマにもより一概に決することはできない。研究者は皆自分が行っている研究は重要と考え研究を進めており、そのためにも研究費が必要である。私見であるが、基礎研究には自由な研究の裾野を広げるボトムアップ方式が相応しいと思う。将来海のものとも山のものとも分からない課題を拾い上げることが、新しい真実を見出すためには大事である。ただし、研究は計画通りに行かないことが多い。計画通りにいかないことで逆

に大発見につながることもある。しかしながら、残念なことにその様なことは稀である。研究は失敗の上に成り立っている世界とも言える。橋を架ける、道路を舗装する、建物を立てる、などは計画通りに行くが、研究の場合はそういうことはめったにない。科学は自然に学ぶ、Nature is the great teacherである。仮説などを考えたうえで、実験を実施して初めて生命の基本原理や疾患の原因など重要な真実が明らかになるのである。

古来多くの老化学説が発表されている。昨今のゲノム編集(2020年のノーベル化学賞)など分子生物学の技術進歩や細胞生物学の進展により多くの老化に伴う現象が分子の言葉で説明できるようになってきた。細胞老化は試験管内のものという評価もあったが、個体レベルで実際に起きていることも次々と報告されている。AMEDでも老化メカニズムの解明と制御プロジェクトが進んでおり、科研費でも時限であるが老年学という項目が設定されることもある。老化の理解を深めるためには継続的にこうした研究費が続くことを期待したい。

糖鎖研究と老化研究

核酸(ヌクレオチドの鎖)、タンパク質(アミノ酸の鎖)、糖鎖(糖の鎖)、これらは三大生命鎖(三大生体ポリマー)と呼ばれ、生命情報の伝達や機能発現に重要な働きをしている。ヒトゲノム計画により我々を構成しているゲノム数が明らかになった。その結果、ヒトゲノムは2万余りという予想外に少ない数字であることが分かった。この数は他の動物種に比べて格段に多いという数字ではなく、ヒトが桁違いのゲノムを準備している訳ではないことが分かった。そこでいかに限られたゲノム数、ゲノム情報により表現型や生命活動につながるか、それを明らかにする新たな課題が生じた。単語とその数は分かったが、それらがどう繋がって文章ができるかはまだ分からない、と例えられるかもしれない。

ヒトゲノム研究戦略の重要な点は、興味あるゲノムだけを解析するのではなく、ゲノム丸ごとを網羅的に解析しようという発想である。米国のエネルギー省などの支援によって始まり、日本や欧州各国も参加した国際プロジェクトとして実施された。加えて民間でもゲノム情報を知る有用性に気が付き、民間の参入もあり官民での競争となった。そのためにはいかに早くゲノム情報を得るか、シーケンス情報を得るか、その技術開発やその技術を生かした機器開発がキーとなった。結果の公開や秘匿性について紆余曲折があったが、最終的にはすべての結果は公開された。当時は高価な研究であったが、その後の技術開発により安価かつ短時間で個人のゲノム情報まで得られるようになった。これらのゲノム情報は、がん診断などに利用され、個別化医療や精密医療に繋がるなど、網羅的な情報を手に入れたこのプロジェクトの恩恵は計り知れない。

ところで、三大生体ポリマー(核酸、タンパク質、糖鎖)の中で私が行っている糖鎖の認知度は、他の二つに比べて残念ながら高くない。その一因は、糖鎖の構造と機能の多様性、複雑性のために研究者からは避けられる傾向

があるのかもしれない。実際は、ABO 式血液型を決めている、インフルエンザの治療薬や疾患診断マーカーとして使われるなど、我々の生活の身近にあるにも拘らず^[1]。

ここで糖鎖の特徴を述べてみたい。まず、核酸やタンパク質と生合成プロセスが異なり、糖鎖の生合成は鋳型なしに進められる。核酸は4つの塩基が順に並ぶことによって生命情報を保持し伝達する。そして3つの塩基でアミノ酸1つをコードする。タンパク質は20個のアミノ酸が順番に並ぶことによって遺伝子情報をタンパク質に翻訳する。こうして核酸の情報が鋳型を使ってタンパク質に正確に伝わる。一方、糖鎖は10個程度の単糖が順に並ぶことによって情報を保持する。ところが、糖鎖の場合は、単糖の繋がり方は遺伝子によって直接支配されるのではなく、各々の繋がるステップごとに固有のタンパク質（酵素）の働きによって形成される。さらに構成分子の繋がり方にも特徴があり、核酸（塩基どうし）やタンパク質（アミノ酸どうし）の繋がり方式は一種のみである。しかしながら、糖鎖の場合には単糖どうしが結合する水酸基の位置は複数の可能性を持ち、アノメリック結合（アルファとベータ）の違いもあり、そのために複数の構造や多様性が生じる。これを正確に間違いなく行うものが、糖鎖の構造に特異的な糖転移酵素である。さらに、核酸とタンパク質の場合には直鎖の繋がりがしかないが、糖鎖の場合は直鎖結合に加えて分岐結合も

ある。その結果糖鎖が与える情報は多種多様なものとなる。

この様にタンパク質や核酸と違って糖鎖の生合成が鋳型なしに進むので、細胞の生理状態に左右されやすい特徴がある。例えば、細胞がストレスを受けることによって糖転移酵素の発現が変化すれば、出来てくる糖鎖が変化するなど観察される。糖鎖のこうした特徴を考えると、糖鎖は老化研究のうえできわめて重要な切り口となる^[2]。

終わりに

タンパク質に無限に近い多様性を与え、自らも機能を担う糖鎖を生命科学研究において無視できないことに世界の研究者は気が付き始めた。このような動きの中で、我が国ではヒトの糖鎖の網羅的解析、ヒトグライコーム計画が進もうとしている。これはまさに基盤研究であり基礎研究である。こうした網羅的な糖鎖情報を持つ学術的・社会的意義は、ヒトゲノム計画の成功を見るまでもない。老化研究は生命科学研究の中で重要な位置を占める一つのテーマである。今後得られるヒトグライコーム計画の成果は、老化プロセスの理解に多大な貢献をすることが期待される。

研究費の配分には、トップダウン方式とボトムアップ方式がある。限られたパイの中でこの両者の適切な比率は難しい問題である。応用研究は重要なものでありそれを決して否定するものではない。応用研究として花を咲かせ実を結ばせるためには、精緻な基礎研究が実施されることが必要である、ことを改めて主張して筆をおきたい。基礎研究の推進が、日本が迎えている超高齢社会における諸問題を解決する近道となることを確信する。

参考文献

1. 遠藤玉夫 糖鎖研究を通して見たもの：O-Man型糖鎖と筋ジストロフィー 基礎老化研究 42:1-9, 2018.
2. 三浦ゆり、津元裕樹、遠藤玉夫 健康長寿とグライコミクス 生化学 92:343-348, 2020.



第29回日本老年学会総会合同大会、第38回日本基礎老化学会大会 大会長挨拶にて

Expectation for Basic Aging Research

Tamao Endo

Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

Abstract

It has passed forty years after I joined the Japan Society for Biomedical Gerontology (JSBMG). I was asked to write an article in Medical Gerontology, the official journal of JSBMG, from editorial board committee. I described my brief carrier in aging research in this journal previously. Here, I would like to express my thought on recent scientific field including aging research.

Keywords : Aging research, New Corona virus (COVID-19) pandemic, Basic research, Glycoscience