

【名誉会員寄稿】

老化研究をふり返って

海野 けい子

静岡県立大学 茶学総合研究センター

1. 老化はストレス？

私は重水素（D, 水素の安定同位体）の生物学的同位体効果に関する研究の中で、組織・細胞に含まれる環境水および生体構成成分がDで置換されるような過酷な条件下ではストレス蛋白質（Hsp70等）の発現誘導が細胞の生存にとり重要な鍵となることを見出した。Hspの研究を続ける中で、老化に伴い生体内ではストレスが高まるのではないかと考えた。実際、ラット脳内でのHsp70の発現が加齢に伴い高まっていることを見出し^[1]、基礎老化学会で発表したところ大御所と思われるある先生から、それらは老化動物とは言えない、というようなご指摘を受けた。その頃は生後1年以上であれば十分に老化していると思っていたので、老化研究の大変さを思い知った次第である。

2. 老化促進モデルマウス（SAM）との出会いと緑茶の研究

もっと早く老化する実験動物はいないかと思っていた時に、大学内での博士課程の学生さんの発表会で老化促進モデルマウス（SAM）を使った研究が報告され、これだ、と思い指導教授の先生にSAMの入手方法などを教えていただき、SAMを使った研究を開始することになった。SAMの中で脳の促進老化を示す系統として、アルツハイマー病のモデルの一つと考えられるSAMP8が多くの研究者に使われていたが、私は、自然老化に近く脳の萎縮を特徴とするSAMP10に非常に興味があったことから、主にSAMP10を使って研究を進めることにした。

酸化ストレスは老化の重要な要因であり、一方で緑茶に含まれるカテキン、特にエピガロカテキンガレート（EGCG）が強い抗酸化作用を示すことが報告されていたことから、単純に緑茶カテキンをSAMP10に摂取させたら、脳の老化が抑制されるのではないかと考え一人でひっそりと実験を開始した。1年後に、確かに緑茶カテキンを摂取していた群では、通常の水を摂取していた対照群に比べ加齢に伴う脳機能の低下が抑制されることを明らかにし、その後更にデータを加えて論文化する

ことができた^[2]。SAMP10での成果を基礎老化学会で発表した時、「SAMは老化モデルではなく病態モデルである」と仰る先生もいらしたが、今回の第45回日本基礎老化学会大会ではSAM学会会長の細川昌則先生が大会長を務められ、SAM学会との並行開催が行われたことや、SAM学会の会員でもある樋口京一先生や私が基礎老化学会の名誉会員に推戴されたことなどを考えると、ちょっと感慨深いものがある。老化研究の進展に伴い、老化に対する考え方は大きく変わりつつある。老化研究は今後益々面白くなっていくことであろう。

ところで、基礎老化学会は新たな情報の収集とともに貴重な出会いの場でもあった。脳内の活性酸素量を測定されていた佐々木徹博士（東京都健康長寿医療センター、（現）原子力規制庁）には、SAMマウス脳内で発生する活性酸素を測定していただいた。その結果、促進老化を示さないSAMR1に比べSAMP10では脳内で発生する活性酸素が多いことが明らかとなった^[3]。しかしながら緑茶カテキンを摂取していてもSAMP10の脳内で発生する活性酸素量には違いがなかった。また秋田県立大学の小西智一博士には、海馬内の遺伝子発現変化の網羅的解析にあたり全面的なご協力をいただき、緑茶カテキンを摂取した場合にはいくつかの最初期遺伝子の発現が高まっていることを明らかにすることができた^[4]。

緑茶カテキンの脳内での作用解明をめざし研究を進める中で、三井農林（株）食品総合研究所（南条文雄博士ら）との共同研究によりカテキン類やその代謝分解物（EGC-M5）の血液脳関門透過性や神経細胞に対する作用について調べ、EGCGとその代謝分解物による脳への作用に関する仮説を立てた（図1）^[5]。この仮説につい

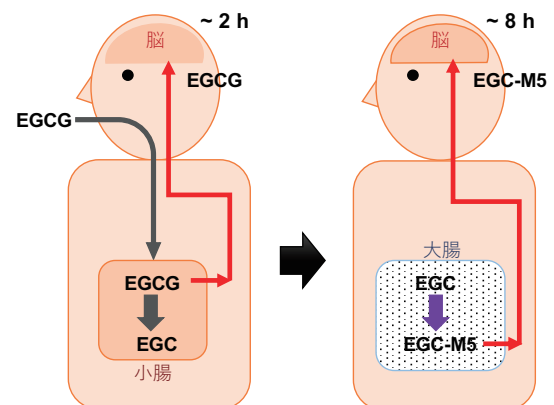


図1 EGCGとその代謝分解物が時間差をもって脳に作用する（仮説）

連絡先：海野けい子

〒422-8526 静岡市駿河区谷田52-1

TEL/FAX：054-264-5822

E-mail：unno@u-shizuoka-ken.ac.jp

では賛否両論を含め皆様のご意見を今後もいただくとともに、機能性食品やその代謝分解物を含む研究が更に進展していくことを期待する。

3. ストレスの研究

長期にわたる精神的ストレスが脳機能や寿命に影響することを明らかにしたいと思い、マウスの縄張り意識を利用した従来のストレス負荷方法に少し変更を加えて研究を始めた。ケージの中に仕切板を入れて単独飼育を行ったのち、仕切板を取り除いて2匹の雄マウスを同居させる対面飼育によるストレス負荷である(図2)。仕切板を外した直後に闘争が見られることもあったが、その後仲良く寄り添って寝ている姿を見ると、本当にこれでマウスたちはストレスを感じているのだろうかと不安であった。しかし解剖してみると確かに副腎は肥大し、胸腺は萎縮するなどストレスの兆候が明らかとなった^[6]。更に SAMP10 マウスでは寿命の短縮や脳萎縮の促進なども観察され、長期にわたるストレスが老化を促進することが明らかとなった。一方で茶葉に特有のアミノ酸であるテアニンが、ストレスを軽減し促進老化を改善することを見出した^[7]。

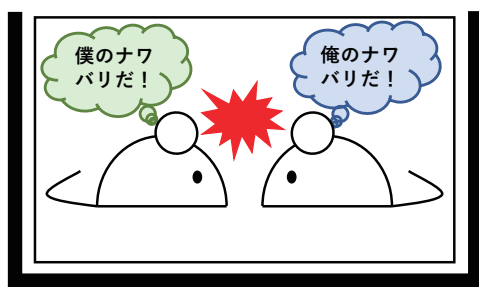


図2 対面飼育によるストレス負荷

ストレスによる脳萎縮については、東北大学加齢医学研究所の住吉晃博士((現)量子科学技術研究開発機構)らとの共同研究により、ストレス負荷1ヶ月後には既にマウスの大脳皮質などが顕著に萎縮していること、そしてその後回復できるストレス耐性の系統のマウスと、回復できないストレスに脆弱な系統のマウスがあること、テアニンはストレスからの回復を助ける作用があること等を明らかにすることができた^[8]。またストレス負荷により海馬で大きく変化する遺伝子を小西智一博士(秋田県立大学)の協力を得て明らかにした^[8]。更に、立命館大学薬学部の方之上浩一博士らとの共同研究により、ストレス負荷1ヶ月後の海馬内で「うつ」や興奮に関連する代謝物に変化があることも明らかにすることができた^[9]。

ストレスに対する感受性には個人差があることがストレス研究の難しさであるが、それはストレスからの回復力(レジリエンス)の違いによるのかもしれない。ストレスを何度も経験した人では脳の萎縮が見られることや、虐待を受けた子供では脳に萎縮が起きていること等が報告されており、ストレスが脳に及ぼす影響は重要であると考えられる。ストレス感受性が高い人の場合だけでなく、ストレスフルな現代社会においてストレスによ

るダメージからの回復を手助けできるような物質(食品)は、「うつ」等の疾病の進展、更には老化の促進を抑制できるものとして特に重要となってくるだろう。

4. 認知症と向き合って

同居している元夫の両親は、まさに認知症とフレイルの道を着実に歩んでいる。道もよく知っていて車の運転も得意だった義父は歯医者から戻って来られなくなり、生活を少しずつ忘れてきているし、不安感が強い義母は何度も同じことを聞いたりしてくる。身近な者が認知症となるのは確かに大変だ。本で得た知識や、実験動物などを使った老化研究との大きな隔たりを感じたりもするが、自分のこれまでの研究成果として、義父母にはカテキンやテアニンのサプリメントを摂ってもらっている。認知症の症状や進展には違いがあり、比較できる対照もないので効果のほどを明らかにすることはできないが、これまでの研究結果からすれば、摂らないよりは摂った方がよいことは明らかだと信じて。

このような状況下ではあるが、ありがたいことに私は静岡県立大学薬学部を定年退職後も、同大学の茶学総合研究センターで研究を継続できる環境に恵まれ、私たちの研究に興味を持ってくくださる企業等との共同研究も続いている。自分の心身の健康維持のために老化に関する研究をもう少し、続けていきたいと思っている。

様々な医療関連の研究者に関する Expertscape という検索サイトによると、「Tea」に関する過去10年の研究は日本では私たちのグループがトップの論文数だそう。狭い研究分野の話ではあるが、このような成果を出すことができたのは多くの共同研究者や学生さんたち、動物センターのスタッフ、実験補助の方達の支えがあったからであり、関係の皆様のご厚情にこの場をお借りして深く感謝したい。



引用文献

1. Unno K, Asakura H, Shibuya Y, *et al.* Increase in basal level of Hsp70, consisting chiefly of constitutively expressed Hsp70 (Hsc70) in aged rat brain. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 55: B329-335, 2000.
2. Unno K, Takabayashi F, Kishido T, *et al.* Suppressive effect of green tea catechins on morphologic and functional regression of the

- brain in aged mice with accelerated senescence (SAMP10). *Exp Gerontol.* 39: 1027-1034, 2004.
3. Sasaki T, Unno K, Tahara S, *et al.* Age-related increase of superoxide generation in the brains of mammals and birds. *Aging Cell.* 7: 459-469, 2008.
 4. Unno K, Pervin M, Taguchi K, *et al.* Green Tea Catechins Trigger Immediate-Early Genes in the Hippocampus and Prevent Cognitive Decline and Lifespan Shortening. *Molecules.* 25:1484, 2020.
 5. Unno K, Pervin M, Nakagawa A, *et al.* Blood-Brain Barrier Permeability of Green Tea Catechin Metabolites and their Neuritogenic Activity in Human Neuroblastoma SH-SY5Y Cells. *Mol Nutr Food Res.* 61: 1700294, 2017.
 6. Unno K, Iguchi K, Tanida N, *et al.* Ingestion of theanine, an amino acid in tea, suppresses psychosocial stress in mice. *Exp Physiol.* 98: 290-303, 2013.
 7. Unno K, Fujitani K, Takamori N, *et al.* Theanine intake improves the shortened lifespan, cognitive dysfunction and behavioural depression that are induced by chronic psychosocial stress in mice. *Free Radic Res.* 45: 966-974, 2011.
 8. Unno K, Sumiyoshi A, Konishi T, *et al.* Theanine, the Main Amino Acid in Tea, Prevents Stress-Induced Brain Atrophy by Modifying Early Stress Responses. *Nutrients.* 12: 174, 2020.
 9. Unno K, Muguruma Y, Inoue K, *et al.* Theanine, Antistress Amino Acid in Tea Leaves, Causes Hippocampal Metabolic Changes and Antidepressant Effects in Stress-Loaded Mice. *Int J Mol Sci.* 22: 193, 2020.