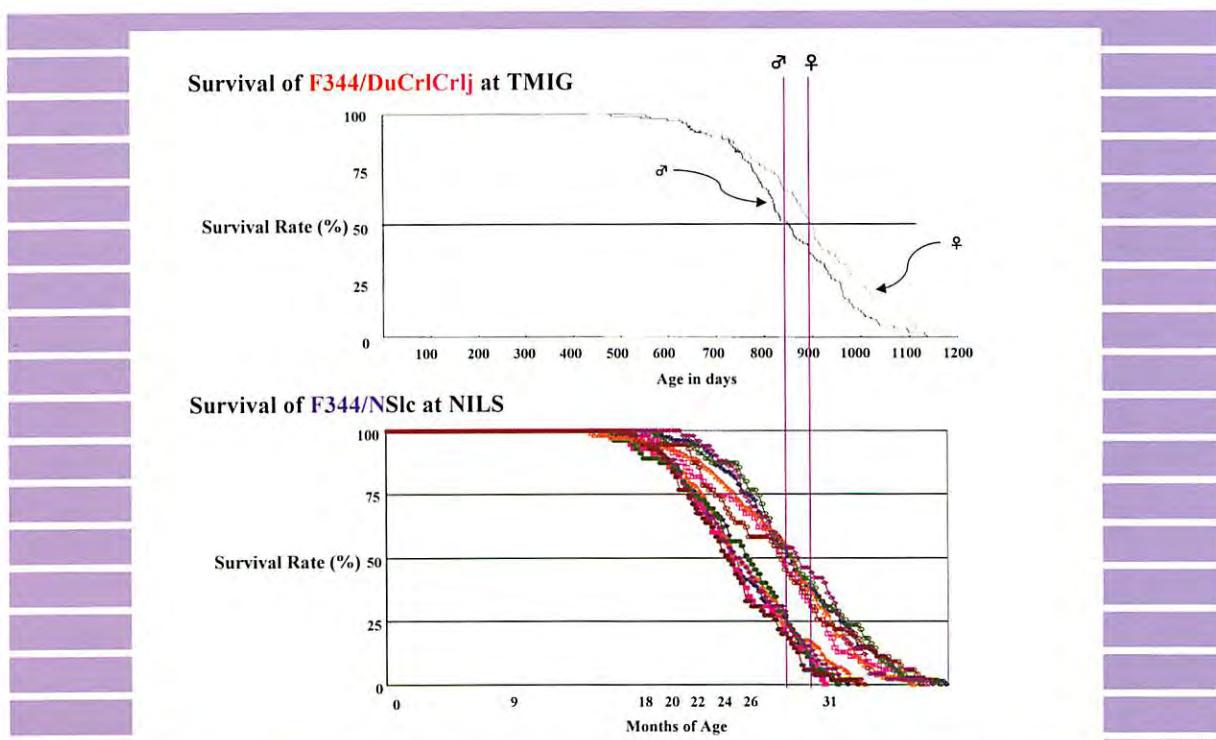


BIOMEDICAL GERONTOLOGY

基礎老化研究

- 総 説 ■ 免疫系老化と神経系による調節について 細川友秀
 ■ Propargylamine化合物の神経保護効果、寿命延長効果の分子メカニズム 丸山和佳子
 ■ F344/N備考 田中 慎、西島和俊、大野民生、宮石 理
 ■ 高血圧の遺伝子解析 田原康玄、三木哲郎
- トピックス ● RNAiと老化研究 本田陽子
- 隨 筆 ● 基礎老化研究あれこれ (10) 白澤卓二
- 学会報告 ● インド老年学会訪問 丸山直記
- お知らせ ● 第30回日本基礎老化学会ご案内
- 附 ● 基礎老化学会サーキュラー 第73号



基礎老化研究

31卷 第1号 (2007年)

日本基礎老化学会会誌

編集委員会委員長：白澤卓二 東京都老人総合研究所 老化ゲノムバイオマーカー研究チーム

〒173-0015 板橋区栄町35-2

編集委員会幹事：内田洋子 東京都老人総合研究所 老年病のゲノム解析チーム

〒173-0015 板橋区栄町35-2

編集委員会委員：後藤佐多良 東邦大学 薬学部 生化学教室

〒274-0072 船橋市三山2-2-1

丸山和佳子 国立長寿医療センター 老年病研究部

〒474-8511 大府市森岡町源吾36-2

田中雅嗣 東京都老人総合研究所 健康長寿ゲノム探索チーム

〒173-0015 板橋区栄町35-2

戸田年総 東京都老人総合研究所 老化ゲノムバイオマーカー研究チーム

〒173-0015 板橋区栄町35-2

堀田晴美 東京都老人総合研究所 老化ゲノム機能研究チーム

〒173-0015 板橋区栄町35-2

五味不二也 東京都老人総合研究所 老年病のゲノム解析チーム

〒173-0015 板橋区栄町35-2

BIOMEDICAL GERONTOLOGY

Vol. 31 No. 1 2007

Official Journal of The Japan Society for Biomedical Gerontology

Editor-in-Chief: Takuji Shirasawa, Research Team for Molecular Biomarkers, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, 35-2 Sakaecho, Itabashi-ku, Tokyo 173-0015, JAPAN

Managing Editor: Yoko Uchida, Research Team for Geriatric Disorders, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, 35-2 Sakaecho, Itabashi-ku, Tokyo 173-0015, JAPAN

Editors: Sataro Goto, Department of Biochemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toho University, 2-2-1 Miyama, Funabashi City, Chiba 274-0072, JAPAN

Wakako Maruyama, Department of Geriatric Research, National Center for Geriatrics and Gerontology, 36-2 Gengo, Morioka-cho, Obu City, Aichi 474-8511, JAPAN

Masashi Tanaka, Research Team for Longevity and Health, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, 35-2 Sakaecho, Itabashi-ku, Tokyo 173-0015, JAPAN

Toshifusa Toda, Research Team for Molecular Biomarkers, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, 35-2 Sakaecho, Itabashi-ku, Tokyo 173-0015, JAPAN

Harumi Hotta, Research Team for Functional Genomics, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, 35-2 Sakaecho, Itabashi-ku, Tokyo 173-0015, JAPAN

Fujiya Gomi, Research Team for Geriatric Disorders, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, 35-2 Sakaecho, Itabashi-ku, Tokyo 173-0015, JAPAN

この雑誌について（投稿される方へ）

「基礎老化研究」(Biomedical Gerontology)は、日本基礎老化学会の会誌で、年4回:2月、5月、8月、11月発行される。内容は、本学会員から投稿された、または、本学会員及び編集委員会より依頼を受けた者からの巻頭言、総説（老化理論を含む）、研究報告、トピックス、学会報告、随筆、書評、その他で構成される。但し、2号には年次大会のプログラムと発表抄録が、4号には基礎老化学会シンポジウムの抄録も掲載される。本誌は会員に無料で配布されるほか、希望に応じて頒価（現在は2,000円）で販売される。

1. 依頼・投稿による総説を含み全ての原稿の採用については、編集委員会で決定する。総説及び研究報告については、編集委員または編集委員会で依頼した審査委員（評議委員）による査読を行う。
2. 著者による校正は、総説、研究報告、トピックスについてのみ1回行う。その際の追加、変更は出来ない。
3. 本誌に掲載された記事の著作権は、日本基礎老化学会に帰属する。但し、自分の著作を使用する場合には、本学会に断り無く自由に使用できる。
4. 目次、総説と研究報告の要旨、およびトピックスはインターネットのホームページに掲載される。発行後2年経過した総説、研究報告は公開される。
5. 総説、研究報告、トピックスの著者には、別刷り30部を無料で進呈する。30部以上希望の場合は有料（実費）となるので、投稿・原稿提出時にその旨連絡すること。
6. 原稿の執筆に際しては、本誌の執筆要領に従うこと。

執筆要領

原稿は全てワードプロセッサーを使用する（原稿はコンピュータファイルとハードコピーで提出する）。1) 第1頁には、原稿の表題、著者名、所属機関、所在地を和文、英文で、また、電話番号、FAX番号、E-mailアドレス記載する。

著者が複数の場合は、連絡先の著者を明記する。2) 第2頁にも初めに、表題、氏名を書き、その後に本文を書く。3) 本文に節を設ける場合、1..、2..、3..、…を付けて節を示す。以下の項目は1)、2)、3)…、a)、b)、c)…とする。原稿のハードコピーはA4用紙を用い、横書きにプリントする。また、イタリック体、ギリシャ文字、記号が正しく出力されていることに注意する。同時に提出するコンピュータファイルは、テキストファイルまたはMSワードファイルで（欧語・数字は半角を用いる）、CDディスクに記録したものとする。図・表および写真は、EPS形式またはJPEG形式に圧縮したもの（使用ソフトを明記する）あるいはAdobe Acrobatで作製したPDFファイルおよびプリントアウトしたものを提出する。雑誌への印刷は白黒またはグレースケールで行う。カラー希望の場合は著者の負担とする。図表の挿入部位はプリントアウトしたものの欄外に示す。尚、本誌1ページは約1,600字に相当する。図の大きさを考慮して、全体の長さを調節すること。原稿（コンピュータファイル）はE-mailに添付して送付することができる。コンピュータファイルについては、印刷所あるいは編集委員会で対応できない場合は、著者に協力を求めることがある。

1. 卷頭言（展望） 刷り上がり1頁に収まるようにする。本文の長さは1,500字以内（タイトルと氏名を除く）。
2. 総説 一つのテーマについて、専門的知識に基づき、関連する多くの研究論文を総括、解説、評価した、所謂ミニレビュー。和文。
 - 1) 本文の長さ：図、表も含めて刷り上がりで6ページ（9,600字）程度を基本とする。
 - 2) 題名：40字以内とし、内容を的確に表したもので、且つ、読者の興味を引くよう工夫する。
 - 3) 要約およびキーワード：要約およびキーワード（5個以内の英語）を必ず付す。要約は日本語（400字以内）、およびその英訳（200 words以内）とする。
 - 4) 用語：本文中の用語はなるべく日本語にする。但し、欧語の方が一般的なもの、解りやすい場合は欧語下さい。外国人名は原語、地名はカタカナで表記する。
- 専門術語：それぞれの専門分野の用語集に従う。動植物の学名、遺伝子名などでイタリック体で印刷されるべきものについては、原稿に下線をつけるなどして区別する。
- 略語：初出箇所にフルタームの後に括弧で括った略語を記入する。可能なら日本語を入れる。
- 文体：「である」調とする。
- 数字・単位：数字はアラビア数字とし、単位は国際単位系を用いる。
- 5) 引用・参考文献：引用文献は論文中に引用した順に番号をつけて表示する。本文中では該当する位置に〔〕で括って表示する。1つの事柄に複数の論文を引用する場合には〔1,5,7〕または〔2-6〕のように記述する。著者名を引用する場合で3名以上の連名の時は、それ以下を“ら”を用いて省略する。末尾文献リストは引用した順とし、記載は以下の通りとする。未発表論文、私信は末尾文献リストには加えず、本文中の該当す

る位置に〔〕で括って表示する。

1. Sun J and Tower J. FLP recombinase-mediated induction of Cu/Zn-superoxide dismutase transgene expression can extend the life span of adult *Drosophila melanogaster* flies. *Mol Cell Biol* 19:216-228, 1999.
2. Roth GS, Ingram DK and Cutler RG. Primate models for dietary restriction research. In: *Biological Effects of Dietary Restriction*, edited by Fishbein L. Berlin: Wiley, 1991, p. 193-204.
3. 仲村寛一・下村・泉山七生貴, 田久保海眷 ヒト組織の加齢に伴うテロメア短縮. *基礎老化研究* 24:72-76, 2000.
- 6) 図、表、写真:そのまま印刷できるものに限る(手書きのもの受け付けない)。文献から引用する場合は、引用を明記すると共に、引用の許可が必要な場合には、著者の責任で許可を取っておくこと(許可証のコピーを原稿と共に提出すること)。白黒またはグレースケールが原則。
- 7) 図、写真にはタイトルと説明文を付ける。
3. 研究報告 現在進行中または最近行った自身の研究の紹介。長さその他は総説に準じる。
4. トピックス 最近の話題性のある研究(または雑誌記事)の紹介。長さは刷り上がり4頁以内(1,600 - 6,400字)。その他は総説に準じる。但し、要旨は不要である。
5. 学会報告、海外便り 国内外の学術集会の紹介記事。長さは1,600字以内。留学などで滞在しているまたは過去に滞在していた研究室、訪問した研究施設の見聞の紹介記事。
6. 書評 最近出版された書籍の紹介。1,600字以内。
7. 隨筆 長さは刷り上がり2頁(3,200字)以内。
8. その他
9. 原稿の送付およびその他の問い合わせは、下記宛に。(e-mail の使用が望ましい。)

編集委員会委員長:白澤卓二 (sirasawa@tmig.or.jp)

または、編集幹事:内田洋子 (uchiday@tmig.or.jp)

目 次

総説

- 免疫系老化と神経系による調節について 細川友秀 1-6
総説

- Propargylamine化合物の神経保護効果、寿命延長効果の分子メカニズム
丸山和佳子 7-10

総説

- F344/N備考 田中 慎、西島和俊、大野民生、宮石 理 11-20

総説

- 高血圧の遺伝子解析 田原康玄、三木哲郎 21-28

トピックス

- RNAiと老化研究 本田陽子 29-30

随筆

- 基礎老化研究あれこれ (10) 白澤卓二 31-33

学会報告

- インド老年学会訪問 丸山直記 35-38

お知らせ

- 第30回日本基礎老化学会ご案内 39-40

附

- 基礎老化学会サーキュラー 第73号
-

CONTENTS

<REVIEW>

The immunosenescence and modulation of it by nervous system.

- Tomohide Hosokawa 1-6

<REVIEW>

Molecular mechanism of neuroprotection and expansion of lifespan by propargylamines.

- Wakako Maruyama 7-10

<REVIEW>

F344/N Remarks.

- Shin Tanaka, Kazutoshi Nishijima, Tamio Ohno and Osamu Miyaishi 11-20

<REVIEW>

Genetics of essential hypertension.

- Yasuharu Tabara and Tetsuro Miki 21-28

表紙：F344ラットの二大亜系統のわが国における生存率の比較。

詳しい説明は、14ページ（総説）を参照

【総 説】

免疫系老化と神経系による調節について

細川友秀

京都教育大学 教育学部 生命・環境科学講座

要約

免疫系は骨髄の造血系幹細胞から新生して機能し死滅する多様な細胞で構成される。そのため、分裂加齢の影響を受けやすいと考えられるが、免疫系構成細胞の前駆細胞を新生する幹細胞自体の機能は分裂加齢の影響を受けないようにみえる。免疫系老化の基本的な原因は、各細胞共通の前駆細胞から機能的成熟細胞を新生するための骨髄や胸腺の微少環境が加齢変化することであると思われる。加齢の影響は適応免疫系を構成する、T細胞とB細胞の新生に顕著にあらわれ、自然免疫系の細胞新生は比較的影響が少ない。このような違いは、適応免疫系の細胞新生が抗原レセプターのための遺伝子再編成の過程を経て行われることと深く関係していると思われる。最後に神経系による免疫老化の抑制の可能性について考察した。

Key words: immunosenescence, neuroendocrine, macrophage, inflammation, microenvironment

1. はじめに

免疫系は全身に分布する多くの多様な免疫系組織と細胞集団によって構成される。また、免疫系を構成する細胞は基本的に造血系幹細胞から分化・増殖し、組織、細胞、年齢によって異なる速さで不斷に更新されている。さらに、免疫系は神経・内分泌系と密接に相互作用しつつ、連携して生体を防御し、生体の恒常性を維持する。そのため、免疫系老化に関し、免疫系に作用する外的環境要因と生体の内的環境要因の影響を考察する場合は、これらの3つの特徴を考慮する必要がある。

免疫系は自然免疫系に適応免疫系を加えた二重の生体防御系である。2つの系は密接に相互作用して全体として侵入抗原に応じた最適の免疫反応を起こすように調節される。自然免疫系は種々の食細胞やナチュラルキラー(NK)細胞などによって構成され、微生物などの抗原の侵入に対して、即応して抗原を捕食・消化・殺菌し排除する。自然免疫系の細胞では、抗原認識に関わるレセプター分子は多くの微生物の分子に共通する立体構造をパターン認識し、そのレセプター分子は細胞間で共通である。また、そのレセプター分子の遺伝情報はゲノムDNAにコードされていて、遺伝情報に従って直接合成される。

適応免疫系は、T細胞とB細胞が個々の抗原構造の違いを特異的に識別する抗原レセプター分子を介して免疫反応を起こす。抗原レセプター分子の遺伝子は、T細胞

B細胞の分化成熟の過程で遺伝子再編成によって新たに作られる。そして、個々の抗原レセプターをもつT細胞B細胞の出現頻度はきわめて低く、ナイーブT細胞のクローンサイズはマウスで 10^1 、ヒトで 10^3 細胞のオーダーとされる^[1,2]。そのため、抗原によって選ばれた細胞が抗原刺激によって特異的に活性化された後、増殖してクローンサイズを増して有効な免疫反応を起こす。結果として、この反応はT細胞B細胞の抗原特異的免疫記憶の生成を伴う。また、T細胞は食細胞などの抗原提示細胞が提示する抗原分子断片によってのみ抗原特異的に活性化される。さらに、B細胞は抗原レセプターを介した抗原シグナルと抗原特異的なTヘルパー細胞からの活性化シグナルの両方を受けて初めて活性化される。

自然免疫系と適応免疫系はそれぞれ上述のような特徴をもち、適応免疫系の起動は自然免疫系の起動に依存する。そのため、自然免疫系の方が生体にとってより基本的で不可欠のシステムであるといえる。

2. 適応免疫系の加齢変化

1) T細胞系

T細胞系は常に新たな細胞が供給されて恒常性が維持されるダイナミックな細胞集団であり、T前駆細胞を含むT細胞系列の細胞分裂に強く依存する。T細胞の抗原レセプター遺伝子は個体の誕生後にT細胞の前駆細胞で遺伝子再編成によってつくられ、きわめて多様な抗原特異性をもつ分子群を形成する。その多様性はヒトのナイーブT細胞で 10^7 から 10^8 程度である^[3]。抗原レセプターの多様性は適応免疫系の特徴であり、適応免疫系としての効果的な免疫反応の基盤である。この抗原レセプターの多様性は胸腺におけるT細胞新生に依存し^[4]、胸腺でのT細胞新生は加齢に伴う胸腺の萎縮によって減少

する^[5-7]。すなわち、胸腺からのT細胞の供給は、加齢に伴い細胞数のみでなく抗原レセプターの多様性も減少する。しかしながら、胸腺でのT細胞新生は加齢によって厳しく減少するわけではなく、60才代のヒト胸腺でも新生T細胞を実質的に供給すると報告されている^[4,5,8]。

胸腺から末梢に移動後、成熟T細胞が胸腺外で分裂して新たなT細胞を生成するという証拠がある^[9]。このような末梢T細胞の増殖による細胞の供給はヒトで顕著である^[9,10]。末梢T細胞の増殖はT細胞集団における抗原レセプターの多様性を増すことはできないが、胸腺の萎縮によるT細胞供給減を補い個体の成熟後のT細胞集団の維持に貢献すると考えられる^[6,11]。しかし、末梢T細胞の増殖は分裂限界を示す可能性がある。実際、ヒトの加齢に伴い末梢CD4+T細胞における平均テロメア長が有意に減少するという報告がある^[12]。

以上をまとめると、胸腺が供給する新生T細胞は加齢に伴い減少し、末梢に供給されるT細胞集団のサイズと抗原レセプターの多様性は減少する。しかし、60才代のヒトでもT細胞集団のサイズと抗原レセプターの多様性は免疫系の機能を実質的に発揮させることができる。

2) B細胞系

B細胞系もT細胞系と同様、常に新たな細胞が供給されて恒常性が維持されるダイナミックな細胞集団であり、細胞分裂に強く依存する。B細胞の抗原レセプターは膜結合型の抗体分子であり、T細胞抗原レセプター同様、その遺伝子はB細胞の前駆細胞で遺伝子再編成によって作られ、きわめて多様な抗原特異性をもつナイーブB細胞集団が生成する。その多様性はT細胞と同様、適応免疫系としての効果的な免疫反応を行う基盤である。

B細胞は基本的に骨髓で次のような経路を経て生成する。造血系幹細胞から、pro-B細胞（抗原レセプターとしてのIgM抗体のH鎖の遺伝子再編成を開始した細胞）、pre-B細胞（遺伝子再編成によりIgM抗体のH鎖遺伝子の合成に成功してH鎖タンパクを合成する細胞）を経て、IgM抗体分子を細胞表面に発現する新生ナイーブB細胞が生成する。その後、ナイーブB細胞は骨髓を出て末梢に分布する。すなわち、B細胞系においては抗原レセプターの多様性は基本的に骨髓におけるB細胞新生に依存する。

そこで、骨髓B細胞系列の加齢変化に関する知見を整理する。マウスでは、加齢に伴い15~18ヶ月齢から骨髓pre-B細胞が減少する^[13]。Pre-B細胞の減少は、その前駆細胞であるpro-B細胞の増殖能力低下と骨髓ストローマ細胞の支持能力低下に原因があると考えられる^[13,14]。最近、マウスのpro-B細胞やその前駆細胞を正確に識別する方法によって、6~10ヶ月齢までにpro-B細胞とその前駆細胞が減少するという実験結果が得られた^[15]。そのため、pro-B細胞からpre-B細胞への移行段階だけが加齢により重大な影響を受けるとは結論できない。ごく最近、5-fluorouracil処理によって造血系に急性ストレスを負荷する実験が行われ、18~20ヶ月齢マウスの骨髓では、B細胞のごく早期の前駆細胞（CLP）、pro-B細胞

の前駆細胞（pre-pro-B細胞）およびpro-B細胞の数が有意に減少し、それらの細胞の増殖能も低下していることが明らかにされた^[16]。対照的に、同じ加齢マウスの骨髓で骨髓系前駆細胞（myeloid progenitor）の数とマクロファージ・顆粒球系細胞への分化能には加齢の影響が見られないという結果が得られた。これらのことより、CLPからpre-pro-B細胞、pro-B細胞への分化過程が加齢によって選択的に障害を受けることが示唆された^[16]。

マウスの脾臓B細胞がもつ抗原レセプターの多様性についてみると、6ヶ月齢ころまでは高く維持され12ヶ月齢以降に有意に減少する^[17]。前述のように抗原レセプターの多様性はpro-B細胞からpre-B細胞で起こる遺伝子再編成によって生まれる。この遺伝子再編成に直接関わる酵素をコードする遺伝子のひとつ、rag2の発現が加齢マウスのpro-B細胞で顕著に低下していることが最近分かった^[18]。その原因を追及するため、加齢マウスの骨髓細胞からT細胞とB細胞を除去して放射線照射した若齢マウスに移植する実験が行われ、rag2の発現低下の原因はpro-B細胞自体にあるのではなく、B細胞分化の微少環境を形成する骨髓ストローマ細胞にあることを強く示唆する結果が得られた^[18]。すなわち、B細胞系列の遺伝子再編成は骨髓ストローマ細胞の機能に依存し、その機能は加齢の影響を強く受けると考えられる。

以上をまとめると、加齢に伴い骨髓のpre-B細胞の数と頻度が減少する。pre-B細胞減少の原因是、抗体のH鎖遺伝子再編成の開始から遂行の段階にあるCLP以降の細胞の成熟・増殖の低下に求められる。加齢により骨髓のpre-B細胞数は減少するが、生成したpre-B細胞の増殖能は低下していないこと^[13]、また、脾臓などに分布する末梢B細胞の半減期は加齢個体で数倍に延長していること^[19]、などによって末梢B細胞集団のサイズは加齢によって顕著に減少せず維持されると考えられる。

3. 自然免疫系の加齢変化

1) 加齢変化の概要

自然免疫系はマクロファージ・単球、好中球などの顆粒球、NK細胞などによって構成され、これらの細胞が持つ抗原認識に関わるレセプターは遺伝子再編成によらず、ゲノムDNAにある遺伝子の情報に従って合成される。このようなレセプターをもつ自然免疫系の細胞新生は、適応免疫系の細胞新生に比べ、個体の負担が明らかに少ない。すなわち、適応免疫系では機能的に有用なT細胞B細胞を生成するために、常に遺伝子再編成によって多様な抗原レセプターの前駆細胞を生成して、その中から有用な抗原レセプターを持つ細胞のみを成熟させる。自己反応性の抗原レセプターをもつ前駆細胞など、大多数の細胞が成熟することなくアポトーシスにより捨てられる。このように、自然免疫系の細胞は適応免疫系の細胞に比べて少ない分裂回数で幹細胞から補給される。このような特徴をもつ自然免疫系における加齢変化は、適応免疫系の加齢変化とは少し異なるようである。

加齢に伴いマクロファージ（MΦ）の機能は低下するという報告が多いが、相反する報告もある。MΦは自然

免疫系と適応免疫系をつなぐ中心的役割をはたす重要な細胞であるので、MΦの加齢変化に関する報告は次項でまとめる。

ヒトの好中球については、個体の加齢に伴いスーパーオキサイド生成能が亢進する傾向であるが、食作用は低下するという報告がある^[20]。逆に、スーパーオキサイド生成能と走化性が低下するとともに顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）によるアポトーシス抑制作用が低下するという報告^[21,22]もあり、加齢の影響については議論の余地がある。ヒトのNK細胞については、末梢血のNK細胞数が加齢に伴い増加するが、その細胞傷害活性は低下から増強までさまざまな報告がある^[23]。末梢血からNK細胞をクローニングするという方法を使い、クローンの増殖能と細胞単位でみた標的への結合力は加齢変化が少ないが、細胞単位でみた細胞傷害活性は加齢により有意に低下することが示された^[24]。これらの結果から、ヒトのNK細胞では、標的結合後のシグナル伝達機構か標的傷害機構に加齢による障害が現れると考えられる^[23]。

以上をまとめると、自然免疫系は加齢の影響を受けるが、適応免疫系と比較すると影響は小さい。個々の構成細胞の機能が加齢により低下しても、細胞数を増加して全体として機能を維持するような調節が行われるようである。

2) マクロファージ (MΦ)

加齢ラットでは、MΦのインターフェロン-γ (IFN-γ) 刺激によるスーパーオキサイドの産生が減少する^[25]。また、加齢ラットやマウスでリボ多糖 (LPS) 刺激による肺胞MΦの活性酸素種 (ROS) と一酸化窒素 (NO) の生成能が低下する^[26,27]。さらに、マウスの常在性腹腔MΦがIFN-γとLPSの刺激によってNOを産生し腫瘍細胞を傷害する能力は加齢に伴い低下する^[28]。MΦの食作用機能もマウスの加齢により低下する^[29]。

MΦのサイトカイン産生についてみると、チオグリコレートを腹腔投与したマウスの腹腔および脾臓MΦはLPS刺激によるインターロイキン-6 (IL-6) と腫瘍壊死因子-α (TNF-α) 産生反応を加齢に伴い低下させる^[30,31]。また、マウスのMΦは加齢に伴い、IL-6とTNF-αの産生低下に加えてIL-1βとIL-12の産生を低下させ、IL-10の産生を増加させる^[32]。MΦの抗原認識と活性化に関わるToll様レセプター (Toll-like receptor; TLR) の発現量は、加齢に伴い減少する^[30]、または、変化しない^[31,32]とされ、一定した結果が得られていない。

骨髄の前駆細胞からMΦへの分化能と骨髄のMΦ数についてみると、加齢マウスの骨髄ではMac-1陽性のMΦとマクロファージコロニー形成前駆細胞 (CFU-M) が有意に増加するという報告がある^[33]。また、加齢マウスの骨髄細胞をマクロファージコロニー刺激因子 (M-CSF)とともに7日間培養すると、分化するMac-1陽性MΦ数は若齢マウスと差がみられない^[34]。これらの報告は、マウスの骨髄ではmyeloid progenitorの数とMΦ・顆粒球系細胞への分化能に加齢の影響が見られないという最近

の報告^[10]と整合性がある。

末梢組織に分布するMΦの増殖能についてみると、次のような研究結果がある。チオグリコレートを腹腔投与した23-24ヶ月齢マウスの腹腔から得たMΦを、GM-CSFとともに7日間培養またはさらにIFN-γと1日培養して、MΦの各種細胞表面マーカー (CD11c, Mac-3, MHC class-I and -II, CD80, CD86) 発現量とマーカー陽性細胞数、抗原提示機能、および、遊走機能について、2-3ヶ月齢マウスのMΦと比較した^[35]。その結果、MΦの増殖、各表面マーカーの発現量、各表面マーカー陽性細胞数、および、MΦの抗原提示を受けたリンパ球の増殖については、加齢個体と若齢個体のMΦ間で有意な差が無く、遊走機能は加齢個体のMΦが有意に高く、加齢MΦにより抗原提示されたCD8細胞の増殖、IFN-γ産生と細胞傷害活性のみが有意に低いことが示された^[35]。

以上をまとめると、MΦではT細胞B細胞に比べて加齢の影響は顕著ではない。細胞単位でみると、各表面マーカー分子やTLRの発現量への加齢の影響は一定せず、レセプターを介した細胞内へのシグナル伝達以降の過程に加齢による障害が現れると考えられる。骨髄の前駆細胞からのMΦ新生と末梢に分布するMΦの増殖能は加齢により減退せず、細胞単位で低下する機能を補償するように細胞数が増加すると考えられる。従って、個体レベルでみたMΦ集団の機能は加齢により一様に低下するというよりも、むしろ生体内のさまざまな環境要因によって修飾をうけて変化し、生体の状況に応じて亢進する可能性がある。

4. 自然免疫系の加齢変化と神経・内分泌系---- MΦ機能の調節による老化抑制の可能性について----

末梢組織に分布するMΦは多様な表現形と機能を示す。その機能の多くは、炎症と抗炎症、免疫反応促進と免疫反応抑制、細胞性免疫 (Th1) 促進性と液性免疫 (Th2) 促進性、組織傷害と組織再構築、腫瘍傷害と腫瘍支持のように相対抗する組み合わせがあるようみえる。このような機能の多様性は、MΦが相対抗する機能をもつサブセットへ分化することにより生ずるのではなく、一部を除き、各組織の微少環境の変化に伴いMΦの機能が柔軟に変化することによるという可能性が指摘されている^[36,37]。MΦ系細胞の相対抗する機能の例を脳のミクログリアでみると、ミクログリアは正常部位では神経細胞の生存を支持する一方で、炎症部位では活性酸素種と炎症性サイトカインを産生し神經組織を傷害する^[38-40]。また、IL-6により活性化されたミクログリアは神經幹細胞から神經細胞への分化を抑制し、その抑制は抗IL-6抗体の処理またはインドメタシンの処理によって解除されるという報告がある^[41]。

ヒトの加齢に伴い、健常者でも炎症性サイトカインや急性期タンパクのような炎症メディエーターの血中濃度が緩やかに上昇する^[42]。そのなかでも、IL-6とTNF-αの血中濃度の上昇は、全身を易炎症状態に変化させ、MΦ系細胞を炎症性・組織傷害性の状態に変化させると考えられる^[42]。このような炎症メディエーター濃度の緩や

かな上昇は、軽微な炎症の増加によるのか、または、加齢の影響を受けやすい適応免疫系の機能低下を補償する反応であるのか、その両者によるのか明らかではない。いづれにしても、炎症性機能をもつMΦの増加は全身の易炎症状態を亢進し、各組織の加齢変化を促進すると考えられる。

神経・内分泌系は、炎症性MΦの機能を抑制し、抗炎症機能をもつMΦを増加させるように生体を調節する可能性がある^[43]。副交感神経系はアセチルコリンを介して炎症性MΦの機能を抑制することができる^[44,45]。また、内分泌系は視床下部・脳下垂体・副腎皮質軸を介して炎症性MΦを抑制する^[46,47]。交感神経系は免疫系の臓器にも神経支配を及ぼすことが知られている^[48]。交感神経末端から、あるいは、免疫系細胞から分泌されるノルアドレナリンも同様に抗炎症作用を示す^[43,49,50]。内分泌系に比べ、自律神経系は免疫系の細胞を直接支配し^[44,48]、局所に応じた微細な調節が可能である。加齢に伴い上昇する炎症性メディエーターの不適切な炎症促進作用を末梢組織の状況に応じて適切に調節できるのは神経系であると考える。

加齢に伴い血中のノルアドレナリン濃度が増加しTヘルパー細胞のバランスがTh2に傾くことが報告されている^[43]。このような変化は血中炎症性サイトカイン濃度の加齢に伴う漸増に対抗するための、交感神経系と免疫系の恒常性維持作用の現れかもしれない。老化促進モデルマウスでは若齢期からTh2機能が低く^[51,52]、このような調節機構に欠陥があり加齢に伴うMΦ系細胞の炎症機能亢進を調節できないという可能性があり、この分野のよい研究材料であると考える。

5. おわりに

免疫系は骨髄の幹細胞から新生して機能し死滅する多様な細胞で構成される。そのため、分裂加齢の影響を受けやすいと考えられるが、免疫系細胞の前駆細胞を新生する幹細胞自体の機能は分裂加齢の影響を受けないとと思われる。免疫系老化の基本的な原因は、各細胞共通の前駆細胞から機能的成熟細胞を新生するための骨髄や胸腺の微少環境が加齢変化することであると思われる。骨髄や胸腺の微少環境の加齢変化が、神経・内分泌系の指令によるものか、酸化障害など各種環境要因によるものか、解明が待たれる。

引用文献

- Casrouge A, Beaudoin E, Dalle S, et al. Size estimate of the alpha beta TCR repertoire of naïve mouse splenocytes. *J Immunol* 164:5782-5787, 2000.
- Wagner UG, Koetz K, Weyand CM, et al. Perturbation of the T cell repertoire in rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:14447-14452, 1998.
- Arstila TP, Casrouge A, Baron V, et al. A direct estimate of the human alpha beta T cell receptor diversity. *Science* 286:958-961, 1999.
- Haynes BF, Markert ML, Sempowski GD, et al. The role of the thymus in immune reconstitution in aging, bone marrow transplantation, and HIV-1 infection. *Annu Rev Immunol* 18:529-560, 2000.
- Douek DC, McFarland RD, Keiser PH, et al. Changes in thymic function with age and during the treatment of HIV infection. *Nature* 396:690-695, 1998.
- Naylor K, Li G, Vallejo AN, et al. The influence of age on cell generation and T cell receptor diversity. *J Immunol* 174:7446-7452, 2005.
- Koetz K, Bryl E, Spickschen K, et al. T cell homeostasis in patients with rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 97:9203-9208, 2000.
- Poulin JF, Viswanathan MN, Harris JM, et al. Direct evidence for thymic function in adult humans. *J Exp Med* 190:479-486, 1999.
- Schonland SO, Zimmer JK, Lopez-Benitez CM, et al. Homeostatic control of T-cell generation in neonates. *Blood* 102:1428-1434, 2003.
- Eysteinsdottir JH, Freysdottir J, Haraldsson A, et al. The influence of partial or total thymectomy during open heart surgery in infants on the immune function later in life. *Clin Exp Immunol* 136:349-355, 2004.
- Wallace DL, Zhang Y, Ghattas H, et al. Direct measurement of T cell subset kinetics in vivo in elderly men and women. *J Immunol* 173:1787-1794, 2004.
- Riley RL, Kruger MG and Elia J B cell precursors are decreased in senescent BALB/c mice, but retain normal mitotic activity in vivo and in vitro. *Clin Immunol Immunopathol* 59:301-313, 1991.
- Stephan RP, Sanders VM and Witte PL Stage-specific alterations in murine B lymphopoiesis with age. *Int Immunol* 8:509-518, 1996.
- Stephan RP, Lill-Elghanian DA and Witte PL Development of B cells in aged mice: decline in the ability of pro-B cells to respond to IL-7 but not to other growth factors. *J Immunol* 158:1598-1609, 1997.
- Miller JP and Allman D The decline in B lymphopoiesis in aged mice reflects loss of very early B-lineage precursors. *J Immunol* 171:2326-2330, 2003.
- Min H, Montecino-Rodriguez E and Dorshkind K Effects of aging on the common lymphoid progenitor to pro-B cell transition. *J Immunol* 176:1007-1012, 2006.

17. Lemaoult J, Delassus S, Nikolic-Zugic J, et al. Clonal expansions of B lymphocytes in old mice. *J Immunol* 159:3866-3874, 1997.
18. Labrie JE III, Sah AP, Allman DM, et al. Bone marrow microenvironmental changes underlie reduced RAG-mediated recombination and B cell generation in aged mice. *J Exp Med* 200:411-423, 2004.
19. Kline GH, Hayden TA and Klinman NR B cell maintenance in aged mice reflects both increased B cell longevity and decreased B cell generation. *J Immunol* 162:3342-3349, 1999.
20. Butcher SK, Chahal H, Nayak L, et al. Senescence in innate immune response: reduced neutrophil phagocytic capacity and CD16 expression in elderly humans. *J Leukoc Biol* 70:881-886, 2001.
21. Fulop T, Larbi A, Douziech N, et al. Signal transduction and functional changes in neutrophils with aging. *Aging Cell* 3:217-226, 2004.
22. Larbi A, Douziech N, Fortin C, et al. The role of the MAPK pathway alterations in GM-CSF modulated human neutrophil apoptosis with aging. *Immun Aging* 2:6-21, 2005.
23. Pawelec G, Solana R, Remarque E, et al. Impact of aging on innate immunity. *J Leukoc Biol* 64:703-712, 1998.
24. Mariani E, Roda P, Mariani AR, et al. Age-associated changes in CD8⁺ and CD16⁺ cell reactivity: clonal analysis. *Clin Exp Immunol* 81:479-484, 1990.
25. Davila DB, Edwards CK, Arkins S, et al. Interferon-gamma-induced priming for secretion of superoxide anion and tumor necrosis factor-alpha declines in macrophage from aged rats. *FASEB J* 4:2906-2911, 1990.
26. Kissin F, Tomasi M, McCartney-Francis N, et al. Age-related decline in murine macrophage production of nitric oxide. *J Infect Dis* 175:1004-1007, 1997.
27. Tasat DR, Mancuso R, O'connor S, et al. Age-dependent change in reactive oxygen species and nitric oxide generation by rat alveolar macrophages. *Aging Cell* 2:159-164, 2003.
28. Lu O, Ceddia MA, Price EA, et al. Chronic exercise increases macrophage-mediated tumor cytosis in young and old mice. *Am J Physiol* 276:R482-489, 1999.
29. Swift ME, Burns AL, Gray KL, et al. Age-related alterations in the inflammatory response to dermal injury. *J Invest Dermatol* 117:1027-1035, 2001.
30. Renshaw M, Rockwell J, Engleman C, et al. Cutting edge: impaired Toll-like receptor expression and function in aging. *J Immunol* 169:4697-4701, 2002.
31. Boehmer ED, Goral J, Faunce DE, et al. Age-dependent decrease in Toll-like receptor 4-mediated proinflammatory cytokine production and mitogen-activated protein kinase expression. *J Leukoc Biol* 75:342-349, 2004.
32. Chelvarajan RL, Collins SM, Van Willigen JM, et al. The unresponsiveness of aged mice to polysaccharide antigens is a result of a defect in macrophage function. *J Leukoc Biol* 77:503-512, 2005.
33. Wang CQ, Udupa KB, Xiao H, et al. Effect of age on marrow macrophage number and function. *Aging (Milano)* 7:379-384, 1995.
34. Herrero C, Marques L, Lioberas J, et al. IFN- γ -dependent transcription of MHC class II IA is impaired in macrophages from aged mice. *J Clin Invest* 107:485-493, 2001.
35. Donnini A, Argentati K, Mancini R, et al. Phenotype, antigen-presenting capacity, and migration of antigen-presenting cells in young and old age. *Exp Gerontol* 37:1097-1112, 2002.
36. Stout RD and Suttles J Functional plasticity of macrophages: reversible adaptation to changing microenvironments. *J Leukoc Biol* 76:509-513, 2004.
37. Stout RD and Suttles J Immunosenescence and macrophage functional plasticity: dysregulation of macrophage function by age-associated microenvironmental changes. *Immunol Rev* 205:60-71, 2005.
38. Kempermann G and Neumann H Microglia: the enemy within? *Science* 302:1689-1690, 2003.
39. Hanisch UK Microglia as a source and target of cytokines. *Glia* 40:140-155, 2002.
40. Liu B and Hong JS Role of microglia in inflammation-mediated neurodegenerative diseases: mechanisms and strategies for therapeutic. *J Pharmacol Exp Ther* 304:1-7, 2003.
41. Monje ML, Toda H and Palmer TD Inflammatory blockade restores adult hippocampal neurogenesis. *Science* 302:1760-1765, 2003.
42. Krabbe KS, Pedersen M and Bruunsgaard H Inflammatory mediators in the elderly. *Exp Gerontol* 39:687-699, 2004.
43. Straub RH, Cutolo M, Zietz B, et al. The process of aging changes the interplay of the immune, endocrine and nervous system. *Mech Ageing Dev* 122:1591-1611, 2001.

44. Wang H, Yu M, Ochani M, et al. Nicotinic acetylcholine receptor 7 subunit is a essential regulator of inflammation. *Nature* 421:384-388, 2003.
45. Jonge WJ, Zanden EP, The FO, et al. Stimulation of the vagus nerve attenuates macrophage activation by activating the Jak2-STAT3 signaling pathway. *Nat Immunol* 6:844-851, 2005.
46. Agelaki S, Tsatsanis C, Gravanis A, et al. Corticotropin-releasing hormone augments pro-inflammatory cytokine production from macrophages in vitro and in lipopolysaccharide-induced endotoxin shock in mice. *Infect Immun* 70:6068-6074, 2002.
47. Long F, Wang YX, Liu L, et al. Rapid nongenomic inhibitory effects of glucocorticoids on phagocytosis and superoxide anion production by macrophages. *Steroids* 70:55-61, 2005.
48. Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP, et al. The sympathetic nerve--an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacol Rev* 52:595-638, 2000.
49. Hasko G, Shanley TP, Egnaczyk G, et al. Exogenous and endogenous catecholamines inhibit the production of macrophage inflammatory protein (MIP) 1 α via a β adrenoceptor mediated mechanism. *Br J Pharmacol* 125:1297-1303, 1998.
50. Li Z and Diehl AM. Innate immunity in the liver. *Curr Opin Gastroenterol* 19:565-571, 2003.
51. Hosokawa T. Immune system deficiencies in SAM. In: The Senescence-Accelerated Mouse (SAM): An Animal Model of Senescence, edited by Nomura Y, Takeda T and Okuma Y. Amsterdam: Elsevier, 2004, p. 41-46.
52. Nishimura Y, Hosokawa T, Hosono M, et al. Insufficient interleukin-2 production from splenic CD4+ T cells causes impaired cell proliferation and early apoptosis in SAMP1, a strain of senescence-accelerated mouse. *Immunol* 107:190-198, 2002.

The immunosenescence and modulation of it by nervous system

Tomohide Hosokawa

Chair of Life and Environmental Science, Faculty of Education, Kyoto University of Education

Summary

Recent works on the aging of adoptive immune and innate immune systems were reviewed. Earlier progenitor cells of the lymphocytes in bone marrow appear to change little with age. The maturation steps for generating pre-T and pre-B cells in thymus and bone marrow, respectively, are affected by aging. Thus, newly generated naïve T and B cells are decreased significantly with aging. The age-associated defect appears to be attributable to the microenvironments in thymus and bone marrow. By contrast, the generation of myeloid cells in bone marrow does not seem to change with aging. The difference of the age effects may be ascribed to the gene rearrangement process to make functional v-genes. Possible modulation of the immunosenescence by the nervous system is also discussed.

Key words: immunosenescence, neuroendocrine, macrophage, inflammation, microenvironment

【総 説】

Propargylamine化合物の神経保護効果、寿命延長効果の分子メカニズム

丸山和佳子

国立長寿医療センター 老年病研究部

要約

propargylamine化合物であるselegiline[(-)deprenyl]はB型選択性かつ非可逆的モノアミン酸化酵素阻害剤として初めてヒトに使用された薬剤である。近年、第二世代の同種薬剤としてrasagilineがパーキンソン病患者に使用が開始された。propargylamine化合物の一部は酵素阻害とは独立した神経保護作用および寿命延長作用をもつことがin vitro、in vivoの実験で示されているが、その作用メカニズムの詳細は明らかでなかった。筆者らの研究成果により、rasagilineの神経保護作用には1) ミトコンドリアに直接作用し、膜電位低下を抑制する抗アポトーシス作用、2) ストレス関連転写因子活性化を介する遺伝子発現制御作用が存在することが明らかとなった。本化合物による寿命延長作用が神経保護作用と同様の機序によるのか否かについては今後の研究が必要である。

キーワード：寿命、モノアミン酸化酵素、神経保護、propargylamines、ストレス関連転写因子

1. はじめに

amphetamine骨格にpropargylamine基が結合した化合物であるselegiline [(-)deprenyl]はB型モノアミン酸化酵素(MAO-B)の非可逆的な阻害剤として1977年にKnollらにより合成された(1)。selegilineによりMAO-Bが阻害されると基質モノアミンであるフェニルエタノールアミンやチラミンといった微少アミンおよびドバミンの一部(ラットやマウスなどのげっ歯類ではMAO-Bのドバミン代謝への関与は殆どないが、ヒトではA型B型両方のMAOによりドバミン代謝が行われる)の濃度が増加する。一方、研究のきわめて初期よりselegilineにはラットの寿命延長効果が存在することが報告されている(2)。それに加え、selegiline、のみならずaminoindanにpropargyl基が付加したrasagiline、あるいは直鎖状の疎水基にpropargyl基が付加した(R)-N-(2-Heptyl)Methyl-propargylamine(R-2HMP)などに、神経保護作用が認められることが、in vitroおよびin vivoの実験で示された(3)。propargylamine化合物による寿命延長作用と神経保護作用が共通のメカニズムによる可能性があり、筆者らの最近の知見について紹介する。

2. selegilineおよび他のpropargylamine化合物による寿命延長効果

Knollらの報告では週3回、0.25 mg/dayのselegilineの皮下注射により雄ラットの平均寿命および最長寿命は147.05 ± 0.56 weeksと164 weeksから197.98 ± 2.36 weeksと226 weeksに延長した(2)。この報告で注目すべきことは平均寿命のみならず最長寿命が延長したことである。特定の死因となる疾病の予防効果のみでは最長寿命は延長しないとされることから、本薬剤の作用には寿命そのものに関わる生体システムが関与している可能性があると考えられた。さらに、selegilineの寿命延長効果は他の動物種、則ちマウス、ビーグル犬、ショウジョウワバエ(4, 5, 6)などでも認められることより、生物種に普遍的な分子が関与していることが推測されてきたが現在に至るまでこの分子は明らかとされていない。我が国においては、木谷らはselegilineによる寿命延長効果に関する研究を精力的に行い、ラットに対する寿命延長効果と脳黒質・線条体系における抗酸化酵素、特にsuperoxide dismutase(SOD)、catalaseの活性増加作用には相関があること、投与量、投与期間が至適なレベルを超えると逆に効果が低下することを報告している(7)。このような抗酸化酵素増加作用はrasagiline、R-2HMPにも認められ、propargylamine化合物に共通なものである可能性がある(8)。

3. propargylamine化合物による神経保護作用の分子メカニズム

ドバミン神経細胞に選択性的な細胞死を惹起する合成神経毒、1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine(MPTP)の毒性をselegilineが抑制することが報告され

連絡先：〒474-8511 愛知県大府市森岡町源吾36-3

国立長寿医療センター

老年病研究部

Tel: 81-562-46-2311 (ex 5551)

Fax: 81-562-46-8264

E-mail: maruyama@nils.go.jp

したことより本薬剤が神経保護作用をもつ可能性が注目されることになった。MPTPは毒性をもつ代謝物である1-methyl-4-phenylpyridinium ion (MPP⁺)へと脳内のMAO-Bによって酸化され(9)、ドバミン神経に蓄積され、ミトコンドリアの呼吸鎖酵素complex Iを阻害することによって細胞死を惹起する。従ってselegilineがMPTPの毒性を抑制するのはMAO-Bを阻害するためであると当初は考えられた。しかしながら、その後selegilineは自己酸化によりラジカルを発生させる合成神経毒6-hydroxydopamine(6-OHDA)、強力なラジカルであるperoxynitrite、虚血などMAO-Bとは関係のない神経細胞傷害を抑制することが見いだされた(10, 11)。筆者らのグループもヒト脳内在性神経毒、N-methyl(R)salsolinolおよびperoxynitriteによる神経細胞死をselegiline、rasagiline、R-HMPが抑制することをin vitroの実験系で示した(11,12)。構造活性相関を検討した結果、propargylamine基に適当な長さの疎水基が結合した化合物がこのような神経細胞死抑制効果をもつこと、薬剤のMAO-B阻害活性と細胞死抑制活性、あるいは神経保護作用の強さには相関がないことがわかった(13)。propargylamine化合物の中で、最も神経保護作用が強かったrasagilineについてその機序を検討した。その結果、rasagilineの急性作用として細胞死シグナルのイニシエーターであるミトコンドリアの膜透過性亢進を抑制することが証明された(14)。さらに、rasagilineは細胞死抑制に関わる分子であるbcl-2やbcl-xL、神経栄養因子であるglial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF)のタンパク質およびmRNAレベルを増加させること、これらの増加にはストレス関連転写因子、特にNF-κBの活性化を介していることが示された(15)。Propargylamine化合物は神経細胞におけるストレス反応を活性化させることで、種々の侵害刺激に対する耐性を増加させている可能性が考えられた。

4. propargylamine化合物は神経保護薬として臨床応用可能か

上記の基礎実験の結果とは別に、selegiline、rasagilineはMAO-B阻害により脳内ドバミンを増加させることからドバミン神経の変性がおこるパーキンソン病に対し治療薬としての開発が進められていた。selegilineは欧米、日本を含む世界中でMAO-B阻害薬として臨床使用されている。Selegilineによる神経保護作用をヒトで証明するための試みとして、1980年代後半からDeprenyl and tocopherol antioxidative therapy of parkinsonism (DATATOP)と呼ばれる多施設randomized control trial (RCT)がなされた(16)。本研究は800例の未治療パーキンソン病患者に対しselegiline 10 mg/dayあるいは抗酸化剤であるα-tocopherol 2000 IU/day投与群と非投与群で臨床症状の増悪速度に差があるかどうか検討したものである。その結果、α-tocopherolには効果が認められず、selegilineについてはドバミン增加による症状改善効果はあったものの、神経保護効果については証明されなかった(17)。

一方、第二世代のMAO-B阻害剤であるrasagilineは2005年にEU、2006年に米国FDAで臨床使用の認可がなされているがわが国では未認可である。rasagilineがパーキンソン病患者の臨床症状進行を抑制する可能性を検証するため、北米で多施設RCTが行なわれた(Delayed-start study)。抗コリン薬以外のパーキンソン治療薬を受けていない初期パーキンソン病患者、404例にplacebo (n = 138) またはrasagiline 1 mg /day (n = 134)、2 mg/day (n = 132)を26週(半年間)投与し、この間にdrop outした患者を除いた計371例について統く26週後に解析を行なった。後半の26週はplacebo群の投薬をrasagiline 2 mg/dayに変更したが、最初からのrasagiline投与群はそのままの投与量(または2 mg/day)を続行した。その結果、rasagiline 2 mg/dayを当初から使用した群は26週後にrasagilineを開始した群より有意に症状進行が抑制されていることが示された(18)。長期投与による神経変性抑制効果の検証が期待される。

5. おわりに

propargylamine化合物はMAO阻害と独立した神経保護作用および寿命延長作用をもつ可能性がある。本化合物の一部は現在パーキンソン病患者に投与されており、現在神経保護作用を証明するための臨床研究進められている。ヒトに対するpropargylamine化合物の全身作用、寿命(老化)に対する作用は不明であるが、今後の検討が待たれる。

参考論文

- (1) Magyar K, Knoll J. Selective inhibition of the "B form" of monoamine oxidase. Pol J Pharmacol Pharm. 1977;29(3):233-46.
- (2) Knoll J. The striatal dopamine dependency of life span in male rats. Longevity study with (-)deprenyl. Mech Ageing Dev. 1988;46(1-3):237-62.
- (3) Naoi M, Maruyama W, Youdim MB, Yu P, Boulton AA. Anti-apoptotic function of propargylamine inhibitors of type-B monoamine oxidase. Inflammopharmacology. 2003;11(2):175-81.
- (4) Yen TT, Knoll J. Extension of lifespan in mice treated with Dinh lang (Policias fruticosum L.) and (-)deprenyl. Acta Physiol Hung. 1992;79(2):119-24.
- (5) Ruehl WW, Entriken TL, Muggenburg BA, Bruyette DS, Griffith WC, Hahn FF. Treatment with L-deprenyl prolongs life in elderly dogs. Life Sci. 1997;61(11):1037-44.
- (6) Jordens RG, Berry MD, Gillott C, Boulton AA. Prolongation of life in an experimental model of aging in *Drosophila melanogaster*. Neurochem Res. 1999;24(2):227-33.

- (7) Kitani K, Minami C, Maruyama W, Kanai S, Ivy GO, Carrillo MC. Common properties for propargylamines of enhancing superoxide dismutase and catalase activities in the dopaminergic system in the rat: implications for the life prolonging effect of (-)deprenyl. *J Neural Transm Suppl.* 2000;(60):139-56.
- (8) Kitani K, Minami C, Yamamoto T, Kanai S, Ivy GO, Carrillo MC. Pharmacological interventions in aging and age-associated disorders: potentials of propargylamines for human use. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;959:295-307.
- (9) Chiba K, Trevor A, Castagnoli N Jr. Metabolism of the neurotoxic tertiary amine, MPTP, by brain monoamine oxidase. *Biochem Biophys Res Commun.* 1984;30:120(2):574-8.
- (10) Spooren WP, Waldmeier P, Gentsch C. The effect of a subchronic post-lesion treatment with (-)-deprenyl on the sensitivity of 6-OHDA-lesioned rats to apomorphine and d-amphetamine. *J Neural Transm.* 1999;106(9-10):825-33.
- (11) Maruyama W, Takahashi T, Naoi M. (-)-Deprenyl protects human dopaminergic neuroblastoma SH-SY5Y cells from apoptosis induced by peroxynitrite and nitric oxide. *J Neurochem.* 1998;70(6):2510-5.
- (12) Maruyama W, Boulton AA, Davis BA, Dostert P, Naoi M. Enantio-specific induction of apoptosis by an endogenous neurotoxin, N-methyl(R)salsolinol, in dopaminergic SH-SY5Y cells: suppression of apoptosis by N-(2-heptyl)-N-methylpropargylamine. *J Neural Transm.* 2001;108(1):11-24.
- (13) Naoi M, Maruyama W, Youdim MB, Yu P, Boulton AA. Anti-apoptotic function of propargylamine inhibitors of type-B monoamine oxidase. *Inflammopharmacology.* 2003;11(2):175-81.
- (14) Akao Y, Maruyama W, Shimizu S, Yi H, Nakagawa Y, Shamoto-Nagai M, Youdim MB, Tsujimoto Y, Naoi M. Mitochondrial permeability transition mediates apoptosis induced by N-methyl(R)salsolinol, an endogenous neurotoxin, and is inhibited by Bcl-2 and rasagiline, N-propargyl-1(R)-aminoindan. *J Neurochem.* 2002;82(4):913-23.
- (15) Maruyama W, Nitta A, Shamoto-Nagai M, Hirata Y, Akao Y, Yodim M, Furukawa S, Nabeshima T, Naoi M. N-Propargyl-1 (R)-aminoindan, rasagiline, increases glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in neuroblastoma SH-SY5Y cells through activation of NF-kappaB transcription factor. *Neurochem Int.* 2004;44(6):393-400.
- (16) Shoulson I. Deprenyl and tocopherol antioxidative therapy of parkinsonism (DATATOP). Parkinson Study Group. *Acta Neurol Scand Suppl.* 1989;126:171-5.
- (17) Shoulson I. DATATOP: a decade of neuroprotective inquiry. Parkinson Study Group. Deprenyl And Tocopherol Antioxidative Therapy Of Parkinsonism. *Ann Neurol.* 1998;44(3 Suppl 1):S160-6.
- (18) Parkinson Study Group. A controlled, randomized, delayed-start study of rasagiline in early Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2004;61(4):561-6.

Molecular mechanism of neuroprotection and expansion of lifespan by propargylamines

Wakako Maruyama

Department of Geriatric Medicine, National Institute for Geriatrics and Gerontology
36-3 Gengo, Morioka-cho, Obu, Aichi 474-8511, Japan

Summary

Propargylamine derivatives, including selegiline and rasagiline are developed as the selective and irreversible inhibitor of type B monoamine oxidase. However, in vitro and in vivo experiments indicate that a part of these derivatives have neuroprotective property and prolong the lifespan of experimental animals. The molecular mechanism of neuroprotection was studied and it was found that rasagiline regulates mitochondrial membrane potential, which is the key step to initiate apoptotic signal. In addition, rasagiline activated stress-responsive transcriptional factor NF κ B and increased the levels of neuroprotective proteins. Selegiline and rasagiline are now used for the treatment of parkinsonian patient to increase nigro-striatal dopamine level in the brain, but randomized controlled study suggests that rasagiline might delay the progression of disease. It is not clear that neuroprotective effect of rasagiline directly relates to another effect, lifespan prolongation. Further investigation is needed.

Key Words: lifespan, monoamine oxidase, neuroprotection, propargylamines, stress-responsive genes

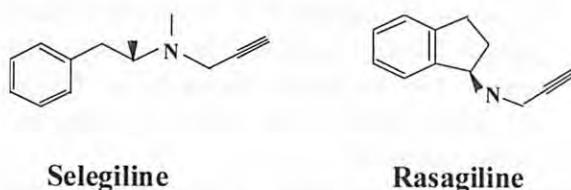


図 1 propargylamine化合物の化学構造

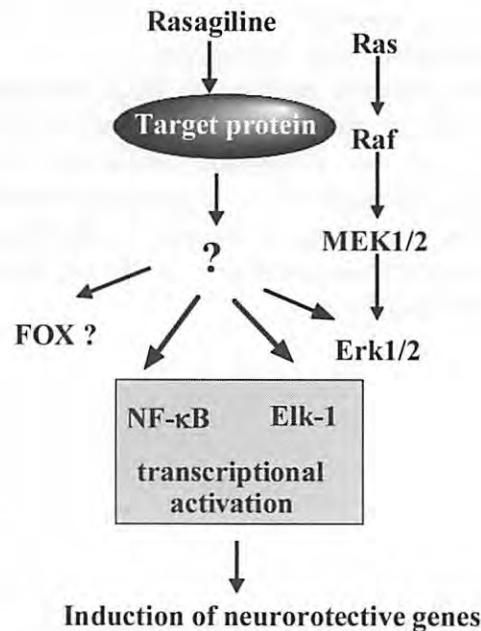


図 2 rasagilineによる神経保護の機序

【総 説】

F344/N備考

田中 慎・西島 和俊・大野 民生*・宮石 理**

国立長寿医療センター 研究所 加齢動物育成室

*名古屋大学大学院医学研究科

**中部労災病院

1. はじめに

講義で板書がされなくなつて久しい。学生時代の実験動物の講義で近交系マウスの一つをBALB/cと書かれる先生と、Balb/cと書かれる先生が居られた。日本の実験動物近代化の祖のお一人とされる近藤恭司先生[11, 12, 19, 21, 22, 23]は、後者の先生をしてイギリスへ留学されたんですね、とおっしゃった。ちなみに、わが国の実験動物の近代化運動は東京大学伝染病研究所（東京大学医科学研究所の前身）へ近藤先生が安東洪次先生と田嶋嘉雄先生を訪ねられたことに始まるとされており、実験動物の根幹をなす、統御の必要性・微生物学的統御・遺伝学的統御の邂逅と言われている[10, 11, 12, 19, 23]。

近交系を含め系統の名称は、3文字のアルファベット大文字で表記し、系統の特性（その系統の個性、特徴や来歴など）が反映されたもの、と規約はうたっている。BALB/cは、アメリカOhio州の動物ディーラーが持っていたBagg's albinoから近交系が育成されたことにちなんで命名された。Bagg'sのaからalbinoのaを重ねて、短縮形としinoをとり、アルビノであるのでスラッシュで区切ってその遺伝子記号であるcを付したわけである。このとき規約通りスラッシュより前を縦て大文字表記としたのが日米であった。これに対して英国ではalbinoに注目し、これをcの内容を指すものとして小文字とした。このため前記のように二通りの表記がまかり通ることになった。英国の雑誌に投稿し、当惑された読者がいらっしゃるのではないだろうか。

長期に生存することで知られる近交系、CBAのCは、BALB/cのcを大文字したものであり、BAはDBA/2のBAに由来している。DBA/2は世界初の近交系であるが、そのDよりアルファベット順では前のCを充てたことは母親をBALB/cとしたことによるのか、あるいは米国人のユーモアなのかもしれない。CBAという系統名から、これがBALB/cの祖先系であるBagg's albinoとDBA/2の祖先系であるddbaaの交雑から育成されたことがうかがわれるには、系統の選択を考えるときの助けとなる。

本稿が扱う、近交系ラット、F344/Nにあっては、Fが

購入されたブリーダーのFischerにちなみ、その344番目のつがいの子孫で近交系を育成できたことを意味している[14]。系統名から実際の使用の助けとなるような情報の提供というかその残し方が提案できたら、と考えている。

本稿を起こす機会とご配慮を下さった本誌編集委員の先生方、種々お教えをいただきました先生方に心から感謝いたします。お名前を挙げたいのですが、容量との関わりで“方”という表現をお許し下さい。

2. F344の育成と流布の過程

近交系ラット、F344の育成過程[2, 3, 14]についての記載は、1990年6月刊行の「フィッシャーラット」[40]から著者および発行したフィッシャーラット研究会事務局の許可を得て転載した図に詳しい（図1と2）。この育成は、米国のColumbia大で、Bullcock・Curtis・Dunningの3人の研究者が自然発生がんモデル動物の育成を目指して世界各地の動物ディーラーからさまざまな種（たね）動物を購入し、しかるべき特性を有する近交系の育成を始めたことが端緒である[3, 14]。図にある動物ブリーダー・ディーラーの一つがFischerである。BullcockとCurtisは1919年以降、Fischerから二度に

Inbred Strains of Rats Which Originated at the Crocker Research Institute of Columbia University

Strain*	Date of first mating	Generations of brother × sister matings in 1953*
Fischer 230	Sept. 1920	49
Fischer 344	Sept. 1920	51
Zimmerman 61	June 1920	56
Marshall 520	Nov. 1920	51
August 990	Feb. 1921	46
August 7322	Nov. 1925	53
August 28807	Feb. 1936	23
August 35322	Oct. 1942	12
Copenhagen 2331	Aug. 1922	43
A × C 9935	Dec. 1926	38
Avon 34986	Dec. 1941	14

*Most of these strains are still maintained by Dr. W. F. Dunning at the Papanicolau Cancer Research Institute, Miami, Florida.

*From Heston *et al.* (85). Many more generations have been added over the years in the parent lines (Dunning) and in sublines maintained by others (see Chapter 3).

フィッシャーラット, 1990

図1. フィッシャーラット、1990から転用した図で、Columbia大で収集したラットの一覧（田中 正志 氏原図）。F230という系統も育成された。

〒474-8522 大府市森岡町源吾36-3

Tel: 0562-46-2311(ex 5801)

Fax: 0562-48-2373

E-mail: sitanaka@nils.go.jp

亘って種動物を導入し、系統育成を試みた。最初の試みは、F230の名の下に育成が進められたが、途中で絶えてしまった(図1と2)。この命名は、FがFischerというブリーダー名にちなんで象徴化されたもので[3, 14]、230がブリーダーでのつがい番号にちなんだものであった。Fischerの他にも、欧米のさまざまな動物ブリーダー・ディーラーから種動物を購入しており、Zimmerman・MarshallやAugustの名も見られる(図1)。Augustなどはマウスや他のラットの由来でも聞く名であり、共に書かれた番号がペア一番号だとすれば相当の歴史を有することになる。Copenhagenという記載も見られる。このFischerから購入した、344番目のつがいの仔から20世代の兄妹交配を経て、世界初の近交系ラットが1925年に育成され、F344と命名されて特性の開発、すなわち意図した自然発生がんの内容と割合、それらの再現性などが調査された[3, 14]。1926年にいたってDunningが加わり、F344の特性解析と維持・分布における鼎立が完成する。

F344は、良好な繁殖性とリッターサイズの大きさ、アルビノで、小型かつ温順な性格から、世界初の近交系ラットとして徐々に研究者の間に広まっていった[2, 3, 14]。興味深いのは、いわゆるブリーダーからこの近交系が販売されるのがずっと時代が下ってからであるということである。Columbia大が、わが国での東京大学医科学研究所や遺伝学研究所が果たしたような、系統動物の維持と分与にあたったようである[3]。

個別の比較は、亜系統化の判定に用いられるので、以下で述べる。ここではColumbia大での近交系育成以降の広がり、特に日本への伝播を紹介する。

最初にこの系統の運命と個性を大きく変える動きは、1950年のNIH(National Institutes of Health, Bethesda)のNCI(National Cancer Institute)にあったHestonへの分与である[2, 14](図3)。この分与はF51でなされた。しかし、1920年に近交系育成の途中でも分与がHestonになされ、一部は彼の手でNIHへもたらされたという記載や、1949年に近交系としてHestonに渡り、彼の移動でNIHへもたらされたという記載も見られる[3]。何れにせよ、NIHへ渡った近交系ラットF344は、

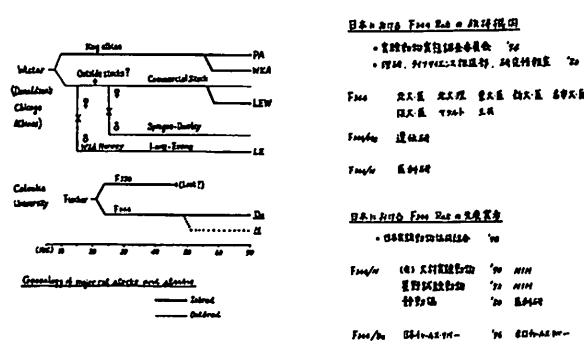
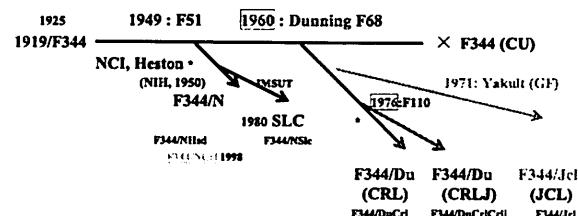


図2. フィッシャーラット、1990から転用した図で、ラット系統の関連と育成、わが国における維持機関リスト(田中正志 氏原図)。

オリジナルのColumbia大のコロニーと区別すべく、亜系統として、系統名の後に/N (NIHで亜系統となったことが特定できるように) を付すことになった[2, 14]。実験動物では、このように/ (スラッシュ) の次に亜系統となつた場所がわかるようなシンボルとしてNを付されたものや(C57BL/6N)、ジャクソン研究所で亜系統となつてJを加えられたもの(C57BL/6J)もある。必ずしも一字ではなく、NIA(National Institute on Ageing)ではNia、かつてのTNO Institute for Experimental GerontologyはRij: Rijswijk[27, 28, 29, 30]、遺伝学研究所はMs: Mishima、東京大学医科学研究所はJms: Japan Medical Scienceがあてられている[24]。このようにF344/Nは、NIHでの基準近交系ラットとなり、後にNational Toxicology Program(NTP)での基準系統ともなった[5]。当然、NIAのAging Farm(加齢動物育成施設、現在ではHSD: Harlan Sprague Dewleyへコンラクト)でも加齢育成された(図6)[13]。F344/Nは、後にNIHから米国では、HSDやCRL(Charles River Laboratories)へ分与され、帝王切開による清浄化を経て市販されるようになる(図3)。CRLからの販売は1998年からで、F344/Crl(Crl: Cancer Research Institute = NIHのF344/NがCRLで亜系統化)という名称であった。HSDでの加齢育成と代理販売はNIAのコンラクト分だけという契約のようである。動物はHSDから届き、支払いもここへするが、注文はNIAのAnimal Resourcesへ行うからである。Aging Farmが入札で決められるようなので、HSDが扱えるのはコンラクト分だけと考えられる[13]。



Pedigree of “F344” Rats

図3. F344ラットの系統樹で、わが国で市販されている3つの系統に注目したもの。

F344/Nのわが国への伝来は、NIHから東京大学医科学研究所へ分与に始まる(図3, IMSUT)。ここではFischer 344という名称で維持・繁殖されていた。医科学研究所からSLCへ分与され、ここで帝王切開による清浄化が施され、F344/MSLcとして販売されるようになり、現在に至っている。当センターではこの系統で加齢育成と加齢特性の開発を行っている[1, 8, 9, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39]。

これらとは別に、オリジナルのF344をもってColumbia大の育成・特性開発チームの3人は同大を後にしたようである。Columbia大のF344がどうなったのか正確な記録がないのは不思議である(図3)が、その後の歴史

に登場しないところをみると3人の転出で全コロニーが払底したか、コロニーが維持できなかったということかもしれない。Dunningは、MiamiのPapanicolaou Cancer Research Instituteへ、絶えたF230は別として、多くの育成系統とともに移り、CRLへのF344の分与もここから行われた（図3）。

わが国へのF344の伝播に大きく関わったもう一方は、CRLとCRLJであった（図3）。1960年、F60でDunningからCRLがF344の分与を受け、従前のF344/Nと区別し、F344/Du (F344 at Dunning)としての枝分かれが始まった。CRLでも帝王切開による清浄化が図られ、付された名称は、CDF(F-344)CrlBRというものであった。意味は、Caesarian section Derived Fischer (Fischer-344) Charles River Laboratories Barrier Reared : 帝王切開で清浄化したF344でCRLが閉鎖清浄系で繁殖した、ということである（図3）。CRLへ渡ったF344/Duは、1976年にF110で、日本チャールスリバー (CRJ: 当時、現在はCRLJ) へ分与される。CRJは、さらに帝王切開で清浄化を施し、F344/DuCrjとして販売した（図3）。フィッシャーラット研究会は、これをF344/DuCrj (Fischer) と表記した。ここにF344ラットに対する正しからざる呼称と書き方、Fischer(フィッシャー)とF-344（-は本来正しくない）が生ずることとなる。

ヤクルトは、CRLJより先の1971年にCRLからF344を導入した（図3）。腸内細菌の研究に向けてこの系統初のGF: germ free動物が開発されたようである。このラインは日本クリア (JCL) へ渡り、1982年からF344/Jclとして市販されるにいたった（図3）。この系統では、2000年以降にでさえヘテロの座位が検出されるという不思議があった。その後このヘテロ性は解消されたということであるが、生存性を含め、系統の特性開発は、F344ラットのなかで、F344/Jclが一番遅れている。カタログに現れた、24月齢までの生存性では、当センターのF344/Nより長いようである。下顎骨の形状を多変量解析の主成分分析[16]で比較すると、来歴どおりなら、F344/N≠F344/Du=F344/Jclとなるはずが、まったく異なっていて、相互に独立した群と判定された（未発表観察）。このようなF344/Jclの変貌ぶりは戦略的に解析されるべきであろう。変異だけの違いとは思われない側面がうかがわれるからである。

動物実験の話をうかがっていて奇妙なことは、根拠はわからないのだが、強く信ずるところをお持ちの方がいらっしゃることである。F344/JclをF344/Nと盲信する方がいらして、亜系統差や特性の違いを知らせてもらつたく聞く耳を持たない。動物にはそれぞれに個性があることに注意を払う意思もなく存在する限界を敢えて黙殺して強引に結論を引き出すがための使い方までも見られる。このような思い込みや、動物の個性を軽視し、限界も考えない使い方が、F344の混乱のもとなのかかもしれないし、何より動物実験の成果を損なうものであろう。動物には全く責任のない人災であろう。このような使用や、近交系動物をフィッシャーと呼ぶ事は、兄妹交配のもと、致死遺伝子を排し、近交系数（構成遺伝子の相同

接合度）の向上を目指して精緻な遺伝学的統御のもとで育成され、これを裏付けるべく冠せられた系統名をないがしろにすることとなる。実験動物には、近交系数とは全く異なる血縁係数（構成遺伝子の似かよい度）を指標に育成されたクローズドコロニーと呼ばれる系統があり、ラットではウィスターが有名である。クローズドコロニーでスクリーニングし、感受性のある（高い）ないし（低い）近交系で精査するというのが本来の動物実験で、近交系とクローズドコロニーは、育成の目的・過程・性質が全く異なる。ここを誤解なく用いる事が肝要で、いたずらに近交系のF344ラット群を、正しい系統名でなく、フィッシャーと呼んでしまうと、この系統がウィスターのようなクローズドコロニーと誤認されてしまうかもしれない。

それ故、以下で概説するフィッシャーという呼称の採用よりはるかに思想の劣るものであり、何とか駆逐・再教育できないかと途方にくれることも度々である。動物実験とも呼べない行いや主張をうかがうと、日本における実験動物の教育・トレーニングレベルの低さが嘆かれる事もある。安東・田嶋・近藤の目指したもの[10, 11, 12]を思うべきである。動物実験の結果は常に正しいのであるが、これを解釈する側の資質に問題があるようだ。

簡単な例を挙げると、ある動物実験の結果が、増加・減少ないし萎縮と書かれる。1点のデータや対照との比較だけからそう書きたい気持ちも理解できる。しかしこのような場合は、対照と比べ、大きかった（ないし小さかった）と書けるのがせいぜいである。時系列で2群以上を設定し、その比較と病理学的な確認をとって書かれなければ増加（ないし減少）はもとより、萎縮という表現にも問題が残ろう。しかるべき過程を踏まえてさえいれば、何の問題もなくご主張のとおりということになる。しかし、遺伝子改变動物などで、対照と比較しただけで時系列的な記載のなされることが多い。対照と有意に違っていても、有意に大きいか小さいだけで、増加か減少かには、時系列で一步前を見ておかないとわからないのである。減少したのか、増えられなかつたのかの確認も当然必要だからである。差の検出は容易だが、その解釈と意義付けは難しい。予見を持って思想を導くことも目的や興味のうちではあるが、必要十分条件を満たした実験とその解釈というのにはなかなか行き当たらない。これは決して実験動物側の問題ではなく、実験者側の意識の問題と申し上げたい。

とはいえ、自らも未だに未熟で、最近重ねてうかがう機会があった、老化研究の用語の中でも病的老化という語の範疇がわからないままでいる。

3. 亜系統差

NILS Aging Farmでは、近交系ラットF344/NSlcと、近交系マウスC57BL/6CrSlcで加齢育成することとした[33]。1996年6月の実験動物施設棟の運用開始に続き、加齢個体育成は順調に進み、その29か月後の1998年11月には30月齢個体の育成に成功した。1998年12月からは、30月齢個体の所内供給を開始した。加齢育成法は、

初年度は隔月、2年目から3か月間隔で4週齢の個体を購入して長期飼育した[33]。加齢個体育成用に設けた飼育基準、飼料の選択・給水や床敷、その交換頻度などのAging Farm Guideの適切さと履行を確認するため終生飼育し、生存曲線[5]の再現性を確認した[32]。このAging Farm Guide[33]は可能な限り変更しない方が良く、飼料や床敷を変更すると生存性はもとより特性を含む表現型にも影響する。これこそ実験動物の、遺伝子型(genotype)、表現型(phenotype)、そして実際にわれわれが目にする演出型(dramatype)のうち、ドラマタイプと言われる環境による修飾の典型であろう。これを避けるため、特に長期飼育を行うAging Farm Guideを変更することには危険とされている。東京都老人研がいまだに、低蛋白飼料の方が実験動物の疾病を招来し難いとわかつても、これを変えないのは特筆されるべき決断であろう(図4)。加えて、実験動物の広範な加齢特性を生存性や病理に注目し、詳細にHP上で公開している(http://www.tmic.or.jp/J_TMIC/j_index.html, http://www.tmic.or.jp/J_TMIC/j_research/C10/data200_0_2001.htm)。このようなスタンスには科学的な責任に対する確固たる伝統とともに、わが国の老化研究を導いてきたという大きな自負がうかがわれる。

F344/Nでは、6群の比較において、性差とともに高い

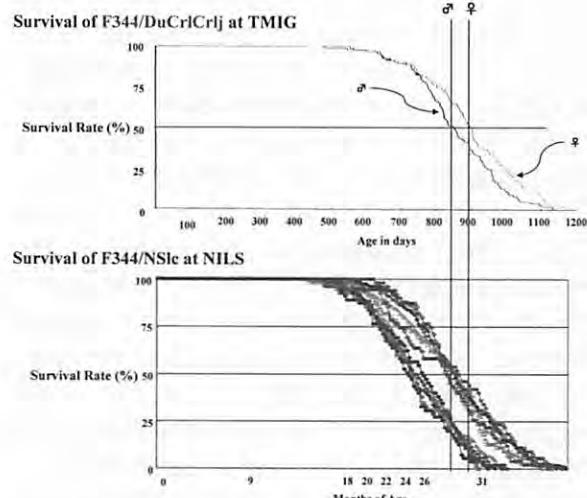


図4. F344ラットの二大亜系統のわが国における生存性の比較と再現性

上は老人研におけるF344/DuCrI/Crljの生存曲線。性差は顕著でない。下は長寿医療センターにおけるF344/NSlcの生存曲線。性差が明確で、性ごとに高い再現性が見られる。

再現性を認め(図4, 5, 6)、雄での平均生存は25か月前後、雌では28か月前後であった[32, 33](図4)。この間、瀕死個体はもとより、全死亡個体を可能な限り解剖し、病変・病態や死亡原因の特定に努めた[8, 9]。雄では16月齢あたりから出現する単核球型白血病[9]がその生存性の短さの原因であり、既報のもの[2, 3]と異なることもわかつた。かつてのF344より出現が早く、高率であった[9]。これに先行する赤血球不同症から発症の時

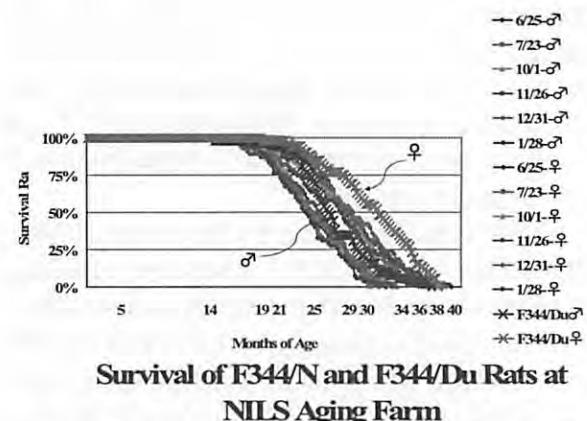
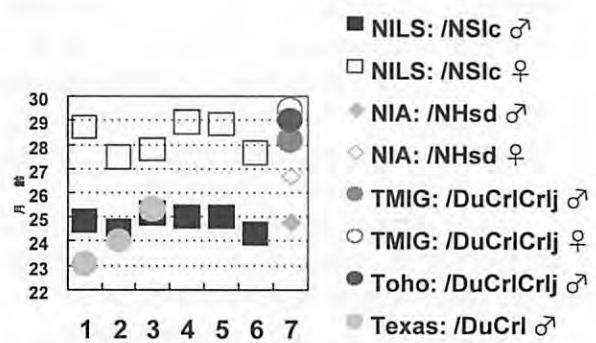


図5. 図4の長寿医療センターでのF344/NSlcの生存曲線にF344/DuCrI/Crljの生存曲線を重ねたもの。性差が明確となり、雄はやや、雌はかなりF344/NSlcより長命。



"F344"群の平均生存月齢比較

図6. 日米の主な加齢研究機関におけるF344亜系統群の平均生存月齢の比較。

レーン1から6には長寿医療センターにおけるF344/NSlc雌雄の、レーン1から3にはTexas大でのF344/DuCrI雄の、レーン7にはNIAでのF344/N雌雄、F344/DuCrI/Crljの老人研での雌雄と東邦大学の雄。平均生存月齢でも、F344/NとF344/Duの亜系統差と日米でのF344/Duの違いが顕著。

期がほぼ正確に計算できること、すなわち病態の進行状況が詳細に特定された。特異な心房性血栓も見出した[8]。雄の精巣では既報のように間細胞腫が多発することも確認できた[9]。雌で生存性が長いのは、早期の白血病の頻度が低いためで、主たる死亡原因としては下垂体腫瘍がほぼ既報のように、特定された[9]。こうして生存性における性差(図4)の背景は明らかに出来たが、F344/DuCrI/Crljとほぼ同様の生存性は雌でだけしか達成されていないこと(図4, 6)、疾病の内容が異なることなどが判明した。さらに文献では、雄の生存性が良いとか、性差がなく平均生存で29か月というものも見られた[3]。しかしながら、NIAのF344/Nとはほぼ同様の生存性であった(図6)。

このような加齢育成における機関間の違いは、当然のこととして学会レベルでもほとんど問題にされなかった。しかしながら2006 Hayflick Lectureshipを米国の老化

学会 (American Aging Association) から授与された木谷健一先生[4]は、20年間参加を続けた同学会で、フィッシャーの生存性が特定の機関のものにおいては浮動して、短縮へ向かっていること、自らの老人研での経験とも異なることに注目していた。そこへNILS Aging Farmの生存性が獲得され始め、いち早く老人研での成績より悪いことを指摘し、NILS Aging Farm Guide[33]に重大な欠陥がある可能性を危惧された。F344/NSlcで加齢育成することは木谷先生のご意向であり、順次得られる生存曲線にきわめて高い再現性があった[32]ので懸念されたNILS Aging Farm Guideの不足や不備ではなく、系統の特性であろうという説明を報告した[35]。ここでの反論は同じフィッシャーが違うのか？何故違うのか？というものだった。

従前、副腎皮質の層構成で系統差やその差の遺伝背景などは十分弁えていた[15, 18, 20, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31]ので各研究機関の系統と加齢特性（図3, 4, 6）を、F344の亜系統にまで注目して調査し、この批判に備えた。先ず、F344にはF344/NとF344/Duという二大亜系統があるというところから調査した[2, 3, 14]。果たして、NILSのデータは、F344/NSlcであったのに、老人研のデータはF344/DuCrlCrj (F344/DuCrlCrlj)に基づくものであった[35]。米国では、NIAのデータは自前のAging FarmのF344/Nによるものであった（図6）。もう一方の雄、Texas大、San Antonio校ではF344/DuCrlが用いられていた（図6）。Texas大では、制限給餌の研究が広範になされており、飼料に対する関心は高かったが、実験動物に対する注目はそれほどではなかった。説明に困ったのは、1990年以降の生存性で、これら米国のF344/NとF344/Duの間で差が見られなかつたことであった（図6）。

しかし、老人研でのF344/DuCrlCrjの生存性は、東邦大でのそれと同様で長かった（図6）。わが国では、F344/Nが短命、F344/Duが長命と対照的な結果であった。米国ではF344/NとF344/Duの生存性に明確な差がなく、ほぼ同様か、むしろF344/Duの方が短命であった（図6）。このNIAのF344/NがNILSの成績に類似していたのだから米国では生存性の上で亜系統差など認識のしようがなかった。すなわちわが国のF344/Duだけが、わが国のF344/N、米国のF344/NとF344/Duより長い生存性を有していた（図6）。しかし、わが国のF344/Duは紛れもなく米国のF344/Duの子孫であるからこの差は納得しがたいものだった。

そこでいくつかの指標についてこれら二大亜系統を比較することとした。先ず遺伝的な交雑を疑って、マイクロサテライトマーカーで日米のF344/NとF344/Duを比較した[34]。次いでわが国のF344/DuをNILSのF344/Nと同じ条件で長期飼育すること（図5）、両者の正逆交雑系の生存性（未発表観察）、前述したような下顎骨の形態[16]、これに加えてその骨塩量（骨塩率）[17]などを指標として、genotypeとphenotypeの両面からの比較を試みた。マイクロサテライトマーカーでは、ほぼ5cM（センチモルガン）間隔で全ゲノムをサーベイしたが、全く

多型を検出することなく、日米のF344は全く相互交雑した跡がなかった[34]。そこで検出される違いは、総て遺伝学的な亜系統差であることみなしてよいことがわかった。NILS Aging Farm Guideに準じた飼育環境でF344/Duを飼育すると、性差をもってF344/Nより長期に生存することが明らかとなり（図4）、老人研の結果とは異なり、このGuideには性差を顕性化する可能性のあることが示唆された。正逆の交雑個体は、全くこのF344/Duと同様の生存曲線を示し、F344/Nが短命であって、白血病の頻度が高いことは、遺伝学的に劣性であることが判明した（未発表観察）。こうして両亜系統の違いは、些少で、白血病の発症率を制御する常染色体上の1劣性遺伝子座ではないかと推定された。すなわち、野生型（F344/Du）で白血病の発症を抑制する優性の遺伝子座に変異が入って劣性となったとすると本来のF344からのF344/Nの分離後の変異型への変化が、またCRLJへの分離後のCRLに残ったコロニーの変異型への変化が、マイクロサテライトマーカーでの解析結果と矛盾なく説明できる。F344はもともとこの遺伝子座がフレイルで亜系統の中で時期を異にして変異したと考えれば、正逆交雑系の生存性での野生型（F344/Du）への回帰とも矛盾しない。こうして亜系統化とその特性変化の実態が実験動物学的に、ほぼ説明できた。

ここに本学会の関係者のお名前を入れると、米国のF344/Duが変異型に置き換わっていく過程に気付かれたのが木谷健一先生で、置き換わったF344/Duで最初に研究をされたのがSan Antonioに留学された下川功先生と指導された名誉会員のByung Pal Yu先生だったといえる。下川先生は、長崎大学でF344/DuCrlCrjを加齢育成しておられ、留学時と帰国されてからのF344/Duの違い、すなわちF344/DuCrlとF344/DuCrlCrjの違いを認識しておられた。本稿は下川先生の手で執筆されるべきであったと思う所以である。

下顎骨の解析は、きれいに亜系統差を前述の形状と骨塩量の両者で検出した[16, 17]。もともと加齢個体の顔つきが亜系統間で異なっていたので（図7）これを科学



F344/N (left) and F344/Du (right)
Major Substrains of "F344"s

図7. F344/NSlcとF344/DuCrlCrjの顔つきの外見。F344/NはWistarに似て三角形の頭蓋外形であるが、F344/DuではSDに似てつぼ型。加齢した方が（16月齢以降）区別しやすい。

的に検討するために主成分分析を行った[16]。DXA法で下頸骨を測定すると、骨塩量 (bone mineral content: BMC) と骨面積 (bone area: BA) を計測し、前者を後者で割って骨密度 (bone mineral density: BMD) を算出する。しかしこの方法では、骨の大きさで骨密度が変化し、同一個体の骨が部位で密度を大きく変貌させるというartifactを生ずる。そこでこの障害を避けるべく、検体を晒骨標本とし、骨塩量を骨重量で割った骨塩率

(bone mineral ratio: BMR) でも比較した[17]。果たして、総ての指標でF344/DuCrlCrljは60日齢の雄でF344/NSlcより有意に高かった[17]。これから後者で成熟の遅い事がうかがわえた。一般に成熟の遅い動物は長命であるとされており、これと矛盾するほどF344/Nにおける白血病の修飾[9]がシビアであることをうかがわせた。

副腎皮質の層構成を指標として、マウスのX層やマストミスの境界層で系統差を検出し、その遺伝背景を解析してきた[15, 18, 20, 21, 22, 23, 25, 26, 27, 28, 29, 31]。遺伝的な多型は、その事象が種にとって本質ではないことを意味するのだから良い。F344群とBN群の間では系統差を副腎皮質の層構成で見出したが、両群間で亜系統差を見出すことはできなかった（未発表観察）。

今後も加齢モデル動物としてこの系統は使われていくので、病気による修飾といった不都合が回避されねばならない。現在考えられる最も簡便な方法は、F344/NSlcの、劣性に変異し、抑制効果を失ったと想定される白血病抑制遺伝子座をF344/DuCrlCrljの野生型遺伝子座に入れ替えること、すなわちコンジェニックとすることだろう。こうすればF344/Nの不足を補い、F344群での亜系統差を解消でき、F344/Nの利点が利用できるはずだからである。しかしながら、F344/Jclとの差を解消するには、全く別の手段が考案されねばなるまい。

4. フィッシャーラット

昨年の4月を期して日本チャールスリバー (CRLJ) が販売系統の名称を変更した。通知の仕方には大いに不満を感じたが、従って論文等の名称を統一した。理由もわからず、一方的と思っても、今後このように名称を変えると言わわれれば、従わざるを得ない。F344/DuCrljは、F344/DuCrlCrljと変更された。BN/Crljは、BN/Crl/Crljとなった。F344としてDunningが維持していたものを、1960年にCRLが分与を受け、NIHのHestonのもとへ行ったF344 (F344/N) と区別するためにF344/DuとしてCRLが生産・販売するようになった（図 3）。この一部が1976年CRLJへ分与され、わが国でF344の亜系統の一方、F344/Duが二つのブリーダー、CRLとCRLJを経て生産・販売されるようになった（図 3）。この動きが系統名に反映されるような名称の変更であったろうと推定されるがCRLJからは矢印で変更前後の違いを示したファックスのコピーが一枚代理店の手で届けられただけであった。あまりに急で、理解の届かない、説明もない変更であった。

このように系統名の変更や徹底は、ある意味ブリーダーの基本スタンスをユーザーに示すものであり、この後はF344/DuCrlCrljという名称が浸透していくだろう。「実験動物：Experimental Animals」では厳密に従っている。ブリーダーがここまで強固な姿勢を持っていながら、何ゆえ近交系ラットにフィッシャーと言うクローズドコロニー動物のような呼称が定着してしまっていたのだろう。

この名称変更と類似の軋轢を、1990年6月に刊行された「フィッシャーラット」[40]に見ることができる。ここでは、今回のCRLJ主導の変更と全く逆行するような記載が見られる。すなわち、近交系動物の記載でありながら、F344/DuCrlj (Fischer) と記載されている。近交系でありながら、Fischerと呼ばうと言わんばかりの意識的な、ある意味高圧的な記載である。

何ゆえ近交系の精緻な遺伝学的統御を無視するような、近交系の記載と逆行する記載をこの本は繰り返したのだろう。F344は、世界初の、かつ当時としては画期的な近交系アルビノラットであったのにである。残念ながら当時（1970年代80年代）は、まだ実験動物への認識が低く、近交系の値打ちとか系統の名称が意味するところというより、耳なじみよく、わかりやすい名称が必要だったのではないだろうか。ラットといえばWistarという頃で、スプローグドーリー：SDも使われ始め、あらたなCI (corporate identity) が必要であったのかもしれない。秀逸であったのは、もっともらしく採用されたのが、フィッシャーというブリーダー名の転用であったことであろう。促音・撥音とともに長さもウィスターと似ており、敢然と違っている。販売や売込みといった営業上の利点を考えると巧みとさえいえよう。カタカナとこれに権威を感じる日本国民の感性を見事についた何とも素晴らしい改名ではなかったろうか。これを編み出した、当時の関係者の気概すらうかがわれる。優れているだけでなく、受け入れられやすく、おそらくは権威ある方の指導も加えられたのだろう。今日第一線におられたり、ややもするとその指導的立場を終えられようとするくらいの、当時の気鋭の、時代を担った研究者にとって、誇りを持って受け入れることのできる名称であったようだ。

かつて日本の実験動物の黎明期にフランスマウスというマウスが一時頻繁に用いられた[6, 7, 11, 19, 21, 22, 23]。1890年代から1900年代にかけてであるから、19世紀末から20世紀の初頭である。名称のように以前フランスから導入されたというふれこみであった[6, 7, 19, 21, 22, 23]。この前後にスイスマウスやドイツマウスも存在する[6, 19, 22]。これらはフランスマウスよりもはるかに長く研究史に留まり、ドイツマウスなどは日本の実験動物近代化運動のシンボルとなった[6, 10, 11, 19]。英國マウスという黒色のマウスも一瞬出回ったようだが全く受け入れられなかつたようである[6, 22]。ドイツマウスとスイスマウスが然るべき導入記録を有する[19, 22]のに対し、フランスマウスには全くそのような記録がなかった[21, 23]。そこで、このフランスマウスの出自には少からぬ疑義が生じた[19, 21,

22, 23]。加えてフランスマウスでなされたと推定される副腎皮質X層の形態が、わが国固有のマウスから育成された近交系のものと酷似していたこともこの疑義に拍車をかけた[21]。X層の形態には複雑な遺伝制御があり、その形態が類似することは近縁性を証明するものだからであった[15, 18, 25, 26]。

アルビノ動物、外国産であるという触れ込み、これに伴うカタカナ表記はわれわれ日本人の価値観に強く訴えるものがあるのだろう。とくにわが国では白いものが尊ばれ[19]、錦絵などでも稀少な白鼠は大黒鼠と書かれている。かの赤痢菌の発見者、志賀潔博士、Ehrlichとともにサルバルサンを開発した秦佐八郎博士[19, 21]、そして東京農科大学（東京大学農学生命科学研究科の前身）獣医解剖学の教授から名古屋大学農学部（名古屋大学生命農学研究科の前身）の初代学部長となった増井清先生[7]でさえもこのフランスマウスという言葉にはまんまとといっぱい食わされたようである。すなわち、かつての駒場や本郷、そして白金台や白金の研究者たちへは、春日部あたりの業者が実験動物を供給していた。竹で編んだ籠で、今日で言うクローズドコロニーのような飼い方をし、注文に応じて体重で割り振って届けていたようだ。売れ残ったり、余剰の個体などは川に流して捨てたらしい。もっともマウスは巧みに泳ぐので、どう野生化したかには興味が残る。彼らの力量は相当高度で、毛色の入れ替えや創出など巧みに行なった上で、金色や銀色といった毛色（金色はA^v:イエローマウス、銀色はFMマウスか？[24]）さえ作り出され、上野動物園にも展示されたようである[21, 22, 23]。

1880から90年代の実験用マウスの主力、南京ネズミより体躯が大きく健康なうえ、繁殖力が旺盛で、アルビノで美しいマウスの作出など、お茶のこさいさいでこなしたのではないだろうか。なにしろ高く売れるとなれば、ほんの短い期間で南京ネズミをアルビノにしているのだから。このアルビノ化では体躯の小ささもあって、白南京ネズミとしたようである。これにカタカナの外国名を冠すれば、富国強兵の大号令のもと、脱亜入欧を目指した当時の社会環境とのマッチングも最高である。一流の研究者であればあるほど飛びつくだろうとの読みには心憎いものさえ感じられる。われわれは、使っている実験動物の上に立つことなど到底敵わぬ願いであるが、ブリーダーさんにも全く勝てないのである。系統名や価格の変更（値上げ）も従うほかはない。本郷の研究者たちに愛され、重宝がられた動物商に市川屋とか椎橋商店というのがあった。動物を直に見ている人間が一番強いのは今も昔も変わらないのである。

F344/Nラットをフィッシャーと呼ぶ先生方に、ラットやマウスを見て、市川屋だ椎橋商店だというようなものですよ、ご注意申し上げたことがあった。今にして思えば、余計なことをした、皆様承知で楽しんでおられたのに、と思うこともある。昨今のようにげっし目では評価できない、してはならないことまでできたと強弁するよりはるかに良いのではと思うのは私だけだろうか。フィッシャーとおっしゃる先生方の中には、老化研究や

実験動物の限界について高い見識をお持ちの方が多い。フランスマウスという芸術的ともいえるマウスの創出と似て、フィッシャーラット研究会は、ウィスター・スプロードーリーに対抗してフィッシャーを用い、これがみごとなまでに功を奏してF344の使用が日本の基礎老化学界に定着したものと考えられる。特に東京都老人総合研究所が、NIAのF344/Nに対抗してF344/DuCrj (F344/DuCrlCrlj) でAging Farmを起こしたという決断には、わが国特異の基礎老化学を起こそうとした意概とともに、関わられた先生方の見識の高さがうかがわれ、深い敬愛の念を禁じえない。

5. おわりに

最近の実験動物ないし動物実験に、第二第三のフランスマウスやフィッシャーラットとは違う危惧を感じるのは何故だろう。

動物実験は、必ず結果が得られ、しかもそれらは必ず正しい。然るに必ずしも科学に貢献できていない。何故であろうか。実験動物の個性や本態を無視した解釈や成果の宣言が横行するからだろう。例えば、マウスの、ラットの知能とは何だろう。生物としての歴史は、われわれと同じだけあるのだから、相當に強かな動物であることに疑いはない。それゆえに、会話など意志の疎通で確認の取れない結果に解釈だけを進めたりすることや、必要か十分かの一方の要件しか満たさない実験などあつてはならない。げっし目には、げっし目ならではの利点と欠点があり、これらが十分に認識されねばならない。例えば、動きなどでは、実験動物とされたげっし目は多動変異体とされている。動きが多く、無駄で系統差もあることと、モロシヌスマウスや中国産の野生マウスなどとは全く異なることからである。かれらは安全とわかるまで何十分と動かさずいるし、動きは飛翔といえるほどすばやく、手で動物を移動させるようなケージ交換はもとより、通常の行動実験など成立しない。市街地や野良で見られるドブネズミでも同様である。このような動き方でなくては、猛禽や他の動物から捕食され、とうに絶滅して、自然界では生き残ってこられなかっただろう。若齢者や高齢者におけるヒトの多動は、特に前者では社会問題とともに疾病との関わりが指摘されている。実験動物化されたげっし目の多動性もこれと似て、注意欠陥・多動性障害のモデルとして、その目的の認められない行動内容が向いているのではないかという指摘さえある。しかし、げっし目にそのような意識のあろう筈がない。意識を伴う大脳の統御というより、脳幹ないし脊髄の反射とでみなすところから考えるべきだろう。脳の比較解剖はそう論しているように見える。

6. 提案

老化研究では、寿命がよく基準とされる。2.5年程度しか生きられないげっし目実験動物に期待されるヒトへの貢献は、寿命の程度と心得、数% (2.5年/80年=1/32、2の5乗分の1) 程度と考えておくことも必要であろう。荒唐無稽に聞こえるかもしれないが、自らの生殖細胞

(卵子) 寿命より長い個体寿命を獲得したヒトのモデルとして、かつその時間の関わりについてのモデルとしてげっし目を、生殖細胞の寿命より個体寿命が短い種を、考えることの意味が慎重に吟味されなくてはなるまい。楽観的か悲観的かは、進化の考え方にもよるが、先に追従する動物を持たない、せいぜいセルロースの消化能力の獲得程度しか望めないヒトと、大進化があれば原猿に、小進化でもカピバラやアーチーに届くかもしれないネズミと同じ物差しでは計れないのかもしれない。

系統特性の情報、特に加齢に関わるもののが共有できるような環境は、徒な無駄を省くという意味でも重要である。老化研究で頻用される系統だけでも学会のホームページのようなところに文献の情報や使用上の都合などを会員が書き残しておけるようなシステムがあると便利かもしれない。実験動物雑記帳のようなコーナーがあつてもよいのにと考えている。題にそのような気持ちを込めた。

引用文献

1. Arai K, Tanaka S, Yamamoto-Sawamura T, Sone K, Miyaishi O, Sumi Y.
Aging changes in the periodontal bone of F344/N rat.
Arch. Geront. Geriat., 40, 225-229, 2005.
2. Festing, M. F. W. Inbred Strains in Biomedical Research, Festing, M. F. W. ed. The Macmillan Press Ltd., London and Basingstoke, pp. 277-278, 1979.
3. Festing, M. F. W, Gill III, T. J., Kuntz, H. W., Gunther, E., Aizawa, M., Gotze, D. 66. Inbred Strains: Rat. Altman, P., L. and Katz, D. D. ed. Inbred and Genetically Defined Strains of Laboratory Animals. Part 1 Mouse and Rat. Federation of American Societies for Experimental Biology. Bethesda, Maryland. pp. 238-255. 1979.
4. Goto, S. "My involvement in aging research was just a series of coincidence" An interview with Kenichi Kitani. *Biogerontology*, 6, 211-221, 2005.
5. 平林 容子・井上 達. 老化と成体異物応答. 基礎老化研究, 30, 9-15, 2006.
6. 近藤 恒司・姫野 健太郎・生駒 博雄・葛城 俊松.
マウスの育種について. 農業技術研究所報告G (畜産). 7, 9-27, 1953.
7. 増井 清・安達 誠太郎.
マウスにおける大きさの遺伝について. 日本畜産学会報, 2, 148-180, 1926
8. Miyaishi O, Matsuzawa K, Kanawa R, Isobe K, Tanaka S.
The diagnostic significance of left auricular thrombus in F344/N rats
Arch. Geront. Geriat., 31, 107-113, 2000.
9. Miyaishi O, Tanaka S, Kanawa R, Matsuzawa K, Isobe K.
Anisocytosis precedes onset of the large granular lymphocyte leukemia in aged F344/N rats.
Arch. Geront. Geriat., 30, 161-172, 2000.
10. 小高 健. 第九章 医科学への道. 小高 健著. 伝染病研究所 -近代医学開拓の道のり- 学会出版センター, 東京. pp. 469-510, 1992.
11. 田島 嘉雄. 実験動物学者の歩んだ道 -実験動物の過去と現在-. 実験動物, 33, 1-23, 1984.
12. 田島 嘉雄. 1. 序論. 実験動物, 田島 嘉雄 監修, 浅倉書店, 東京. pp2-8, 1991.
13. Tamaya-Mori N, Umemura K, Tanaka S, Iguchi A.
Aging accelerates dietary lard-induced increase in blood pressure in rats.
Exp. Gerontol., 38, 905-910, 2003.
14. 田中 慎.
“フィッシャーラット”と基礎老化学.
アニテックス, 15, 227-231, 2003.
15. Tanaka S, Kuwahara S, Nishijima K, Ohno T, Matsuzawa A.
Genetic association of mutation at agouti locus with adrenal X zone morphology in BALB/c mice.
Exp. Anim., 55, 343-347, 2006.
16. Tanaka S, Kuwahara S, Nishijima K, Ohno T, Nakamura Y, Sumi Y, Miyaishi O, Goto N.
Morphometric comparison of the rat mandible in F344 substrains, F344/Du and F344/N.
Exp. Anim., 55, 433-438, 2006.
17. Tanaka S, Kuwahara S, Nishijima K, Ohno T, Nagaya M, Nakamura Y, Sumi Y, Miyaishi O, Aoyama H, Goto N.
Comparison of rat mandible bone characteristics in F344 substrains, F344/Du and F344/N.
Exp. Anim., 55, 415-418, 2006.
18. Tanaka S, Matsuzawa A.
Comparison of adrenocortical zonation in C57BL/6J and DDD mice.
Exp. Anim., 44, 285-291, 1995.
19. 田中 慎・松沢 昭雄.
ドイツマウスの導入に関する考察—秦 佐八郎の関わり—.
実験動物, 39, 141-153, 1990.
20. 田中 慎・松沢 昭雄.
マストミスー実験動物としての系譜—.
畜産の研究, 45, 161-171, 1991.
21. 田中 慎・松沢 昭雄.
フランスマウスに関する調査と考察—どのようなマウスでX層は記載されたか—.
実験動物, 42, 305-316, 1993.

22. 田中 慎・松沢 昭雄.
実験動物の近代化運動以前の研究に供されたマウス
—在来マウスからの育成に注目して—.
畜産の研究, 47, 853-858, 1993.
23. 田中 慎・松沢 昭雄.
フランスマウスの実体と子孫について
—X層の形態学的特徴からの推定—.
畜産の研究, 47, 1169-1174, 1993.
24. Tanaka S, Matsuzawa A, Kato H, Esaki K, Sudo K, Yamanouchi K.
Inbred strains of mice maintained at the Institute of Medical Science, University of Tokyo.
Jpn. J. Exp. Med., 57, 241-245, 1987.
25. Tanaka S, Nishimura M, Kitoh J, Matsuzawa A.
Strain difference of the adrenal cortex morphology between A/J and SM/J mice, progenitors of SMXA recombinant inbred groups.
Exp. Anim., 44, 127-130, 1995.
26. Tanaka S, Nishimura M, Matsuzawa A.
Genetic association between agouti locus and adrenal X zone morphology in SM/J mice.
Acta Anat., 149, 170-173, 1994.
27. Tanaka S, Nozaki M, Matsuzawa A.
Adrenocortical zonation in chamois-coloured mastomys, Praomys coucha.
Lab. Anim., 29, 212-217, 1995.
28. Tanaka S, Nozaki M, Fujioka T, Matsuzawa A.
Effects of lactation on the border zone formation in the female mastomys (Praomys coucha) adrenal cortex.
Acta Anat., 141, 269-273, 1991.
29. Tanaka S, Nozaki M, Fujioka T, Matsuzawa A.
Adrenocortical zonation of inbred wild-coloured mastomys, Praomys coucha: a new border zone in the cortex of females.
Lab. Anim., 24, 5-13, 1990.
30. Tanaka S, Nozaki M, Maruyamauchi T, Kaneko T, Yamanouchi K, Okugi M, Matsuzawa A.
Laboratory strains of hamster, gerbil and mastomys at the Institute of Medical Science, University of Tokyo.
Jpn. J. Exp. Med., 58, 273-278, 1988.
31. Tanaka S, Nozaki-Ukai M, Kitoh J, Matsuzawa A.
Genetic background of the border zone forma-
- tion in female mastomys (Praomys coucha) adrenal cortex.
J. Hered., 87, 70-74, 1996.
32. Tanaka S, Segawa T, Tamaya N, Miyaishi O, Ohno T.
A group of five parameters as a new biological marker on F344/N rats.
Arch. Geront. Geriat., 32, 139-150, 2001.
33. Tanaka S, Segawa T, Tamaya N, Ohno T.
Establishment of an aging farm of F344/N rats and C57BL/6 mice at National Institute for Longevity Sciences (NILS).
Arch. Geront. Geriat., 30, 215-223, 2000.
34. Tanaka S, Shito A, Tamaya N, Miyaishi O, Nishimura M, Ohno T.
Difference in average survival between F344/Du and F344/N rats is not due to genetic contamination.
Arch. Geront. Geriat., 34, 19-28, 2002.
35. Tanaka S, Tamaya T, Matsuzawa K, Miyaishi O.
Differences in survivability among F344 rats.
Exp. Anim., 49, 141-145, 2000.
36. Tsukahara S, Tanaka S, Ishida K, Hoshi N, Kitagawa H.
Age-related change and its sex differences in histoarchitecture of the hypothalamic suprachiasmatic nucleus of F344/N rats.
Exp. Gerontol., 40, 147-155, 2005.
37. 矢吹 映・田中 慎・松元 光春・上村 亮三・鈴木 秀作.
F344/N雌ラットの腎臓の組織構造における加齢変化.
九州実験動物雑誌, 20, 9-14, 2004.
38. Yamamoto Y, Tanaka A, Kanamaru A, Tanaka S, Tsubone H, Atoji Y, Suzuki Y.
Morphology of aging lung of F344/N rat: Alveolar size, connective tissue and smooth muscle cell markers.
Anat. Rec., 272A, 538-547, 2003.
39. Yamamoto Y, Tanaka S, Tsubone H, Atoji Y, Suzuki Y.
Age-related changes in sensory and secretomotor nerve endings in the larynx of F344/N rat.
Arch. Geront. Geriat., 36, 173-183, 2003.
40. フィッシャーラット
フィッシャーラット研究会 編. 発行. 1990

F344/N Remarks

Shin TANAKA, Kazutoshi NISHIJIMA, Tamio OHNO*, Osamu MIYAISHI**

Animal Facilities for Aging Research (AFAR), National Institute for Longevity Sciences (NILS),
National Center for Geriatrics and Gerontology (NCGG), 36-3, Gengo Morioka cho, Obu, 474-8522,

* Division of Experimental Animals, Center for Promotion of Medical Research and Education,
Graduate School of Medicine, Nagoya University, 65, Tsurumai cho, Showa-ku, Nagoya 466-8550,

**Department of Pathology, Chubu Rosai Hospital, 1-10-6, Komei, Minato-ku, Nagoya, 455-8530.

Abstract

An inbred strain of albino rats, "F344", was established on 1925 at Columbia University USA. It was the first inbred strain of rats in the world. The F344 have various substrains, and its two major substrains are F344/N and F344/Du. These substrains segregated at 1950 to NCI, NIH. This substrate was named F344/N, while a part of remaining shared to CRL was F344/Du. Their biological characteristics, especially the aging properties, were different between two substrains. In Japan, the male average survival differed by 4 to 5 months. The aging associated disorders were also different between two substrains. In the younger male mandible bone, not only the bone shape but also the bone characteristics (weight, bone mineral content, bone mineral density and bone mineral ratio) were different significantly. So we must be careful when we use "F344"s, since three substrains of "F344", F344/NSlc, F344/DuCrlCrlj and F344/Jcl, are available commercially in Japan. In Japan, although this strain was an inbred strain, it had been called "Fischer rats" like some other outbred strains or closed colony strains. This inappropriate naming might put the recognition or identification of the substrate differences. We must pay attention to the strain characteristics of the laboratory rodents as well its strain name and the meaning.

【総 説】

高血圧の遺伝子解析

田原康玄 1)・三木哲郎 2)

- 1) 愛媛大学大学院医学系研究科統合医科学講座
2) 愛媛大学大学院医学系研究科生命多様性医学講座加齢制御内科学

要約

いくつかのメンデル型遺伝様式をとる遺伝性高血圧/低血圧については、原因遺伝子と疾患の機序とが明らかにされてきた。一方、多因子疾患としての高血圧（本態性高血圧）については、その頻度や高い臓器障害性から精力的に感受性遺伝子解析が行われてきたものの、未だ普遍的に感受性を示す遺伝因子は得られていない。従来、数個の影響力の強い遺伝因子が血圧を支配していると考えられていたが、現在では、個々の遺伝因子の影響力はかなりマイルドであり、それらが集積し、かつ環境因子との複雑な交絡したアウトプットとして血圧が規定されると考えられている。大規模な“ゲノム疫学”サンプルを用い、“ゲノムネットワーク”として疾患の遺伝的背景を明らかにする取り組みが、現在も精力的に行われている。

Key words: 遺伝性高血圧・低血圧、本態性高血圧、原因遺伝子、ゲノムスキャン、候補遺伝子解析

1. はじめに

高血圧発症の背景に遺伝因子が関与していることは明らかである。我々は、平成18年2月より附属病院に抗加齢ドックを開設し、動脈硬化性疾患予防のためのソリューションを提供するとともに、同意の得られた受診者を対象として高血圧等循環器疾患の感受性遺伝子解析を行っている。なかでも最もマクロ的なアプローチとして、ビジュアルアナログスケールを用いた高血圧遺伝性の評価を行っている（図1）。対象者の自己評価に基づき、左端からマークまでの距離を個人の遺伝性の指標として実際の血圧との相関を検討したところ、マークまでの距離が長くなるにつれ、極めて高い有意性を持って平均血圧が上昇していた（図1）。同様の成績は、沖縄県の一般地域住民9914例を対象とした検討【1】からも報告され、高血圧家族歴を有する例では、その人数に比例して有意に高い血圧値を示した。また、年齢や性別、肥満、喫煙、飲酒等の交絡因子を調整した上でも、家族歴は高血圧の有意なリスクファクターであることが示された（オッズ比；3.018、95%信頼区間；2.694-3.381）。Shirakawaら【2】も広島の企業従業員1123例を対象とした検討から同様の成績を報告しており、高血圧家族歴のオッズ比は2.37（95%信頼区間；1.73-3.25）であった。

このように、高血圧発症の背景には、遺伝因子が関与

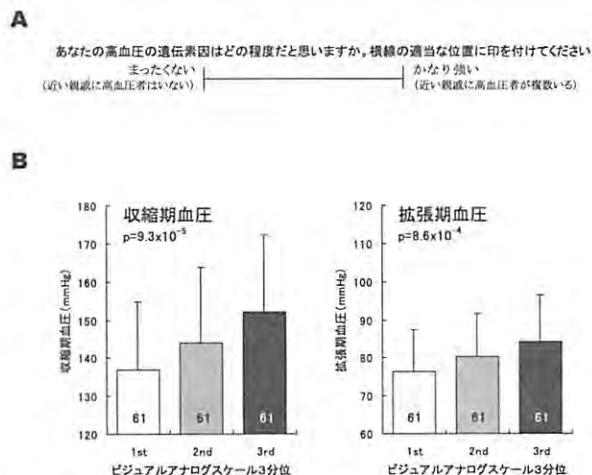


図1 ビジュアルアナログスケールで評価した本態性高血圧の遺伝性

A：ビジュアルアナログスケール。対象者が自身の遺伝素因についてスケール上の適当な位置にマークをつける。左端からマークまでの距離を個人の遺伝性の強さとして評価する。B：ビジュアルアナログスケールでの評価結果（3分位）と収縮期／拡張期血圧との相関。

していることは明確であるが、一部のメンデル型遺伝様式を示す高血圧（低血圧）例を除いて、その詳細は未だ明らかとなっていない。本稿では、これまでに報告された主な高血圧感受性遺伝子解析について、その成果を疾患の概要とともに概説する。

2. 高血圧の疫学

高血圧とは、病的かつ持続的に動脈内圧が高い状態を

連絡先：〒791-0295 愛媛県東温市志津川454

Tel: 089-960-5278

Fax: 089-960-5279

E-mail: tabara@m.ehime-u.ac.jp

いう。日本高血圧学会発行の高血圧治療ガイドライン2004【3】によれば、上腕における血圧測定で、収縮期血圧(SBP)140mmHg以上かつ/または拡張期血圧(DBP)90mmHg以上が高血圧の基準とされている。平成12年度に実施された第5次循環器疾患基礎調査(全国の30歳以上の男女約8000例を対象)の結果では、男性の51.7%が140/90mmHg以上を呈し、その頻度は40歳代で40.4%、50歳代で51.3%、60歳代で60.4%、70歳代で68.9%と、年代と頻度とがほぼ同程度であった。女性での頻度は若干低いものの、全体の39.7%が140/90mmHg以上を示した。高血圧は我が国において最も頻度の高い疾患であるが、その9割以上は病因が特定されない本態性高血圧であり、原発性アルドステロン症やクッシング症候群などに由来する二次性高血圧の頻度は少ない。一方、世界的な有病者数は、1980年から2002年に発表された論文のメタ分析から、2000年時点での9億7200万人(先進国:3億3300万人、発展途上国:6億3900万人)と推計され、2025年には15億6000万人にまで増加すると予想されている【4】。

高血圧は、脳、心、腎などの主要臓器における合併症の強力なリスクファクターである。国内外の疫学研究をメタ分析した成績【5】では、SBPで10mmHgの上昇は、男性で約20%、女性で15%程度、脳卒中の罹患/死亡率を増加させることが示された。心疾患についても同様であり、男性で15%程度の罹患/死亡率の増加が認められている。最近、NIPPON DATAから興味深い成績が報告された【6】。NIPPON DATAは国民栄養調査と同時に実施された疫学研究であり、全国の300統計区からのランダムサンプルに基づく我が国の代表的なコホートである。1980年の調査をベースに、降圧薬非服用例を19年間フォローアップした成績では、至適血圧(SBP 120mmHg未満かつDBP 80mmHg未満)をレファレンスとした場合、軽度の血圧上昇(SBP 120~139mmHg)であっても、循環器疾患死亡の相対危険度が有意に上昇することが示された(相対危険度:2.36(95%信頼区間:1.17-4.77))。同様の成績は、久山研究や米国のフラミンガム研究からも報告されている【7、8】。加えて、世界の61試験100万人のデータ(Prospective Studies Collaboration)をメタ分析した結果からも【9】、115/75mmHg以上で有意な心血管系イベントの増加を認めている。降圧剤による血圧低下と心血管系イベントには、一定以下の降圧が逆に臓器の虚血を誘発するとしたJカーブ仮説が主張してきた。Staessenら【10】のメタ分析に代表されるように、最近ではこれを否定する成績が多い。少なくとも、血圧の上昇を抑制するという観点では、the lower, the betterであるといえよう。

3. 遺伝性高血圧/低血圧

メンデル型遺伝様式を示す高血圧/低血圧の責任遺伝子は、Liftonら【11】の研究を筆頭に多く明らかとされてきた。これら責任遺伝子は、いずれも腎尿細管における

水・電解質のバランスに寄与するものであることは非常に興味深い。

(1) 糖質コルチコイド奏効性アルドステロン症【12】

糖質コルチコイド奏効性アルドステロン症(Glucocorticoid-Remediable Aldosteronism; GRA)の原因遺伝子は、第8染色体上のアルドステロン合成酵素遺伝子(CYP11B2)であり、常染色体優性遺伝形式をとる。GRA患者ではCYP11B2のプロモーター領域が 11β 水酸化酵素遺伝子(CYP11B1)のそれに入れ替わっている。この融合遺伝子(キメラ遺伝子)では、アルドステロンの合成がアンジオテンシンIIではなく、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)により調節されるため著名な血圧上昇を来す。低レニン・高アルドステロン血症を特徴とし、糖質コルチコイドによりACTHを阻害することで症状が改善される。

(2) 鉱質コルチコイド過剰症候群【13】

鉱質コルチコイド過剰症候群(syndrome of apparent mineralocorticoid excess; AME)症候群は、 11β 水酸化ステロイド脱水素酵素遺伝子(HSD11B2)の点変異によるloss-of-functionが原因で発症する常染色体劣性遺伝である。コルチゾールの不活性化が減弱するために鉱質コルチコイド受容体が過剰刺激を受け、低レニン高血圧を呈する。HSD11B2遺伝子上には複数の変異/多型が見出され、それぞれAME症候群や本態性高血圧との相関が検討されている【14】。

(3) リドル症候群【15】

リドル症候群(Liddle's syndrome)は、アミロライド感受性上皮Naチャネル(ENaC)の β サブユニット(SCNN1B)あるいは γ サブユニット(SCNN1G)遺伝子上の変異が原因で発症する。腎におけるNaチャネルの過剰発現により、Na再吸収の亢進と血圧上昇を来す。 α ・ β ・ γ サブユニットと共にモチーフを含むカルボキシル末端が欠失することで、細胞膜からのエンドサイトーシスあるいはNedd4を介したユビキチン化が阻害されることが、細胞表面におけるENaCの増加を来すと考えられている。リドル症候群は低カリウム、低レニン、低アルドステロンを呈し、常染色体優性遺伝形式をとる。

(4) チークベリー症候群(偽性低アルドステロン症I型)

偽性低アルドステロン症1型(pseudohypoaldosteronism type 1; PHA-1)では、腎尿細管等のミネラルコルチコイド標的組織におけるアルドステロン不応症により遺伝性の低血圧を来たす。常染色体劣性【16】および優性遺伝形質【17】が存在し、前者では、主にENaCの β サブユニット遺伝子上のミスセンス変異によるナトリウムの流入電位の減弱とチャネル開放時間の短縮が原因と考えられている。 α および γ サブユニット上にも、チャネル機能の低下に関連する変異が認められている。

ENaC遺伝子群が、遺伝性低血圧（PHA-1）/高血圧（リドル症候群）双方の原因遺伝子となりうることは興味深い。常染色体優性遺伝形質では、鉱質コルチコイド受容体（NR3C2）の機能低下を来す遺伝子変異が病因とされている。ミスセンスやフレームシフトなどのいくつかの変異が報告されており、いずれも受容体のloss-of-functionにより、特にENaCを介したNaの再吸収が阻害されることが疾患の背景として考えられている。反対に、NR3C2遺伝子上にはgain-of-functionを来す変異（S810L）も報告されている【18】。この変異により、受容体にある2つの α ヘリックス間で新たにファンデルワールス結合が生じ、通常は影響を受けないプロゲステロンなどによる活性化が起こり血圧上昇を来すと考えられている。

（5）ゴードン症候群（偽性低アルドステロン症Ⅱ型）【19】

偽性低アルドステロン症Ⅱ型（PHA-2）は、I型と異なり、塩類喪失を伴わないために高血圧を呈する。セリンースレオニンキナーゼの1種であるWNK1とWNK4遺伝子変異が疾患の原因である。WNK1については、イントロン1での大規模な欠失により、その発現が亢進することが疾患発症の原因と考えられてきた。WNK4では疾患と相関するミスセンス変異がエクソン7に見出されたが、いずれも詳細なメカニズムは不明であった。ゴードン症候群の治療にはサイアザイド系利尿薬が有効であることから、Na-Cl共輸送体（NCCT）の関与が推察してきた。そこでYangら【20】は、WNKとNCCTとの関連を検討し、WNK4がNCCTの活性を85%低下させることを見出した。この成果から、WNK4の遺伝子変異（loss-of-function）によりNCCT活性の抑制が解除されることが、PHA-2の一因であることが明らかとなった。一方、WNK1には、WNK4の機能を抑制する働きがあることが見出され、遺伝子変異によるgain-of-functionがNCCT活性の亢進と血圧上昇とを来すことが明らかとなった。

（6）ギテルマン症候群・バーター症候群

ギテルマン症候群（Gitelman syndrome）【21】、およびバーター症候群（Bartter Syndrome）【22】は、いずれも遺伝性の低血圧を来す疾患であり、腎におけるNaの再吸収障害に起因する。ギテルマン症候群の原因遺伝子は16番染色体上のサイアザイド感受性Na-Cl共輸送体（SLC12A3）で常染色体劣性遺伝形質をとる。バーター症候群は、原因遺伝子によってI型（Na-K-2Cl共輸送体（NKCC2））、II型（ATP感受性Kチャネル（ROMK））、III型（腎Clチャネル（CLNKB））に分類されるが、いずれも腎のヘレンループにおけるNaの再吸収障害を介して血圧を低下させる方向に作用する。

このように、腎における水・電解質バランスに関係する遺伝子を中心に、遺伝性高血圧/低血圧の原因遺伝子/変異が複数同定されてきた。これらの成果は、高血圧の

遺伝的背景を理解する上で貴重な知見をもたらしたことは言うまでもない。反面、これら遺伝子変異で説明されるのは、高血圧全体の1%未満と見積もられることから、本態性高血圧の感受性遺伝子解析が精力的に推し進められている。

4. 本態性高血圧の感受性遺伝子解析

本態性高血圧のような多因子疾患では、一塩基対置換（SNP）に代表される多型性マーカーは、疾患の“権りやすさ”と相關する一つのリスク因子といえる。なかでも高血圧は、その頻度や高い臓器障害性から、最も精力的に感受性遺伝子解析が行われてきた疾患である。疾患感受性遺伝子の解析には、主に患者-対照法（ケース/コントロール法）が用いられてきた【23】。患者と対照者（非患者）とで対立遺伝子の頻度を比較するこの方法では、多因子疾患のように遺伝浸透率（ある遺伝子型を持つときに疾患を発症する確率）が高い疾患でも比較的高い検出力が維持できる。ただし、検出力はサンプル数とトレードオフであるため、研究デザインにあったサンプル数の確保が必要である。また、単に高血圧サンプルを収集すればその殆どが高齢者となるように、サンプル収集にあたっては交絡因子の調整も欠くことができない。同一母集団で複数の対立遺伝子を検討した場合、統計上の多重比較が問題となる。Bonferroni法などによりp値を補正する、あるいは独立した集団で交差妥当性を検証するなどの配慮は不可欠である。解析対象となる遺伝子は、従来、生理・生化学的な観点から疾患との関連が類推されるものが選択されてきた（候補遺伝子アプローチ）。最近では、ゲノムリソースが整備され、遺伝子解析技術が飛躍的に進歩したことから、全ゲノム範囲での感受性遺伝子探索も行われるようになってきた【24】。

（1）ゲノムスキャン

様々な規模・デザインのゲノムスキャンが2000年頃から報告してきた。なかでも最も大規模なスタディはFamily Blood Pressure Program (FBPP) であろう【25】。米国の大規模研究（GenNet, GENOA, HyperGEN, SAPPHIRE）をメタ分析（6245例）した研究から、最も強い連鎖が10番染色体に観察された（LOD=1.08）。ゲノム全般に弱い連鎖は散見されたものの、LODスコアで2を超えるような強い連鎖は見出されなかった。最近、FBPPの解析結果がアップデートされた【26】。12,000例に対象を増やしての検討から、2p14（LOD=1.91）と3p14.1（LOD=1.78）に比較的強い連鎖を認めた【27】。このうち2番染色体については、この領域を精査した検討と併せて、SLC4A5 (solute carrier family 4, sodium bicarbonate cotransporter, member 5) が高血圧感受性の有力な候補であると報告している。近頃、ユタの96家系1040例を対象とした検討から、ベースラインおよび10年後の血圧とSLC4A5遺伝子のhcv1137534多型との相関が報告され興味深い【28】。

我々も、2000年からのミレニアム・プロジェクトにおいて高血圧感受性遺伝子のゲノムスキャンを行った。8万個のSNPと1.9万個のマイクロサテライトマークを用いた3段階スクリーニングを研究デザインとし、全国の大学・研究機関とのオールジャパン体制で臨んだ（表1）【29】。DNAチップを用いた50万SNPタイピングが比較的簡便に可能となった今日でも、これだけ多数のマークを用い、交差妥当性を検証できる多段階スクリーニングをデザインとしたゲノムスキャンは他に類を見ない。まさにナショナル・プロジェクトとしてふさわしい研究であった。SNP解析からは8つの遺伝子座に、マイクロサテライト解析からは19の領域に有意なシグナルを認め、現在、さらなる検討を進めている【30】。

（2）候補遺伝子アプローチ

生理学的に血圧/高血圧と相関することが想定される多くの遺伝子について、多方面からの検討がなされてきた。なかでも遺伝性高血圧/低血圧のパスウェイの上流にあるレニンーアンジオテンシン系については重点的に検討されている。以下に最も頻繁に検討されてきた2つの遺伝子について概説する。

アンジオテンシノーゲン（AGT）は、レニンーアンジオテンシン系（RA系）の基質であり主に肝臓で産生される。腎臓より分泌されたレニンが循環血液中でAGTをアンジオテンシンI（AI）に変換し、ついで肺や血漿中のアンジオテンシン変換酵素（ACE）によってアンジオテンシンII（AII）へと変換される。AIIは1型受容体への結合を介して血圧の維持・上昇に働く。この古典的な循環RA系は、血圧の液性調節機構の中心的役割を果たしている。AGT遺伝子と血圧との相関は、M235T多型を中心に検討されてきた。この多型はAGTの血中濃度と相関するが、実際は連鎖不平衡にあるプロモーター領域のG-6A多型が、転写調整異常を介して本態性高血圧と相関していると考えられている【31】。最近報告された127論文のメタ分析【32】では、人種によって差はあるものの、TT型の高血圧に対するオッズ比（対MM型）は、白人で1.19（1.10-1.30）、アジア人で1.60（1.19-2.15）であり、有意な相関を示した。TOHPII（Trails of Hypertension Prevention II）研究【33】では、TT型では将来の高血圧発症率が高い反面、減塩による予防効果が最も高率であることを報告しており、RA系の生理作用からみても興味深い成績である。

ACE遺伝子にはインtron16に287bp（Alu配列）の挿入／欠失（I/D）多型があり、本態性高血圧や心血管系疾患との関連について多くの検討がなされてきた。高血圧との相関は、米国のフラミンガム研究から、一般地域住民3095例を対象とした大規模試験の結果が報告され、男性においてのみ、DD多型が高血圧と有意に相関することが示された【34】。本邦でも同様の成績が吹田研究から報告されている【35】。反面、Katoら【36】は、高

血圧者843例と正常血圧者633例を対象とした検討から、I/D多型が高血圧と相關しないことを報告した。同様の成績は、46の研究をメタ分析した結果【37】やイタリアのGENIPER（the Molecular genetics Study group of the Italian Society of Hypertension）研究【38】からからも報告され、I/D多型は血中ACE活性とは関連するものの、高血圧とは関連しないことが示された。ACE I/D多型と心血管系イベントとの関連については、2つの大規模臨床試験PROGRESS（Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study）【39】、ALLHAT（Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial）【40】からの成績が特筆に値する。前者では、アジア人2132例、非アジア人3556例を対象とした約4年間のフォローアップから、エントリー時の血圧、降圧度およびイベントの発症とI/D多型とに有意な相関は認めなかった。後者では、冠動脈心疾患のリスク因子を有する高血圧者37,939例を平均4.9年追跡し、一次エンドポイントである致死性冠動脈疾患または非致死性心筋梗塞、および二次エンドポイントである全死亡、脳卒中等とI/D多型とに有意な相関を認めなかった。近年、RA系において、アンジオテンシン1-7の産生に関わる酵素としてACE2が同定された【41】。アンジオテンシン1-7の血管拡張作用から、ACE2は、血圧や臓器障害に対してプロテクティブに作用することが期待されている。ACE遺伝子とともに、今後、多くの有用な成績が報告されることが期待される。

我々は、ミレニアム・プロジェクトのサブスタディとして、約300個の候補遺伝子のスクリーニングを行った。共同研究機関を通じて収集した1100例ずつの高血圧/正常血圧を用いた検討から、複数個の有意な感受性遺伝子を同定した。そのうち最も有意性の強かった遺伝子については、創薬シーズとしてさらなる検討を進めている。

5. おわりに～ゲノム疫学・ゲノムネットワーク

このように、本態性高血圧の感受性遺伝子が大規模かつ多角的に解析されてきたにも関わらず、未だ普遍的に血圧と相関する因子は見出されていない。従来、数個の影響力の強い遺伝因子が血圧を支配していると考えられていたが、これまでの成果を概観すると、むしろ個々の遺伝因子の影響力はかなりマイルドであり、それらが集積し、かつ環境因子との複雑に交絡したアウトプットとして血圧が規定されていると考えるべきであろう。最近ではコピー数多型（Copy Number Variation）が全ゲノム範囲でマッピングされ、その規模も全ゲノムの1割強であると推測されるなど、ゲノム研究がさらに複雑化している【42】。このように、多因子疾患の遺伝的背景を複雑系として捉える“ゲノムネットワーク”と、影響力が比較的弱い遺伝因子を高感度に検出するために、大規模サンプルをベースに遺伝子解析を行う“ゲノム疫学”とが最近になって生まれた言葉である。我々は、数年前よ

り、愛媛県において独自のゲノム疫学コホートを立ち上げ、7000例のサンプルを収集した。共同研究分も併せると、総サンプル数は約14000例になる。それぞれが詳細な臨床情報を有していることから、世界的にも有数のサンプル集団といえる。また、データマイニングなどの情報解析技術を用いたゲノムネットワークの解析も数年前より手がけている。知的財産権との兼ね合いから、本稿では我々の詳細な成績について割愛したが、これら研究基盤から創出されつつある知見は、新しい創薬シーズを生み出すなど、将来の高血圧制覇に向けた大きな足がかりとなりつつある。

【参考文献】

1. Tozawa M, Oshiro S, Iseki C, Sesoko S, Higashihuesato Y, Tana T, Ikemiya Y, Iseki K, Fukiyama K. Family history of hypertension and blood pressure in a screened cohort. *Hypertens Res.* 2001;24:93-98.
2. Shirakawa T, Ozono R, Kasagi F, Oshima T, Kamada N, Kambe M. Differential impact of family history on age-associated increase in the prevalence of hypertension and diabetes in male Japanese workers. *Hypertens Res.* 2006;29:81-87.
3. 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編、高血圧治療ガイドライン2004、ライフサイエンス出版、2004
4. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet.* 2005;365:217-223.
5. 健康日本21企画検討会編、計画策定検討会報告書、健康・体力づくり事業財団、2000
6. Okayama A, Kadokami T, Okamura T, Hayakawa T, Ueshima H; The NIPPON DATA80 Research Group. Age-specific effects of systolic and diastolic blood pressures on mortality due to cardiovascular diseases among Japanese men (NIPPON DATA80). *J Hypertens.* 2006;24:459-462.
7. Arima H, Tanizaki Y, Kiyohara Y, Tsukihashi T, Kato I, Kubo M, Tanaka K, Ohkubo K, Nakamura H, Abe I, Fujishima M, Iida M. Validity of the JNC VI recommendations for the management of hypertension in a general population of Japanese elderly: the Hisayama study. *Arch Intern Med.* 2003;163:361-366.
8. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, Levy D. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2001;345:1291-1297.
9. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002;360:1903-1913
10. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet.* 2001;358:1305-1315
11. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell.* 2001;104:545-556.
12. Lifton RP, Dluhy RG, Powers M, Rich GM, Cook S, Ulick S, Lalouel JM. A chimaeric 11 beta-hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension. *Nature.* 1992;355:262-265.
13. Stewart PM, Krozowski ZS, Gupta A, Milford DV, Howie AJ, Sheppard MC, Whorwood CB. Hypertension in the syndrome of apparent mineralocorticoid excess due to mutation of the 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 gene. *Lancet.* 1996;347:88-91.
14. Kamide K, Kokubo Y, Hanada H, Nagura J, Yang J, Takiuchi S, Tanaka C, Banno M, Miwa Y, Yoshii M, Matayoshi T, Yasuda H, Horio T, Okayama A, Tomoike H, Kawano Y, Miyata T. Genetic variations of HSD11B2 in hypertensive patients and in the general population, six rare missense/frameshift mutations. *Hypertens Res.* 2006;29:243-52.
15. Shimkets RA, Warnock DG, Bositis CM, Nelson-Williams C, Hansson JH, Schambelan M, Gill JR Jr, Ulick S, Milora RV, Findling JW. Liddle's syndrome: heritable human hypertension caused by mutations in the beta subunit of the epithelial sodium channel. *Cell.* 1994;79:407-414.
16. Chang SS, Grunder S, Hanukoglu A, Rosler A, Mathew PM, Hanukoglu I, Schild L, Lu Y, Shimkets RA, Nelson-Williams C, Rossier BC, Lifton RP. Mutations in subunits of the epithelial sodium channel cause salt wasting with hyperkalaemic acidosis, pseudohypoaldosteronism type 1. *Nat Genet.* 1996;12:248-253.
17. Geller DS, Rodriguez-Soriano J, Vallo Boado A, Schifter S, Bayer M, Chang SS, Lifton RP. Mutations in the mineralocorticoid receptor gene cause autosomal dominant pseudohypoaldosteronism type I. *Nat Genet.* 1998;19:279-281.
18. Geller DS, Farhi A, Pinkerton N, Fradley M,

- Moritz M, Spitzer A, Meinke G, Tsai FT, Sigler PB, Lifton RP. Activating mineralocorticoid receptor mutation in hypertension exacerbated by pregnancy. *Science*. 2000;289:119-123.
19. Wilson FH, Disse-Nicodeme S, Choate KA, Ishikawa K, Nelson-Williams C, Desitter I, Gunel M, Milford DV, Lipkin GW, Achard JM, Feely MP, Dussol B, Berland Y, Unwin RJ, Mayan H, Simon DB, Farfel Z, Jeunemaitre X, Lifton RP. Human hypertension caused by mutations in WNK kinases. *Science*. 2001;293:1107-1112.
20. Yang CL, Angell J, Mitchell R, Ellison DH. WNK kinases regulate thiazide-sensitive Na-Cl cotransport. *J Clin Invest*. 2003;111:1039-1045.
21. Simon DB, Nelson-Williams C, Bia MJ, Ellison D, Karet FE, Molina AM, Vaara I, Iwata F, Cushner HM, Koolen M, Gainza FJ, Gitelman HJ, Lifton RP. Gitelman's variant of Bartter's syndrome, inherited hypokalaemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter. *Nat Genet*. 1996;12:24-30.
22. Simon DB, Karet FE, Hamdan JM, DiPietro A, Sanjad SA, Lifton RP. Bartter's syndrome, hypokalaemic alkalosis with hypercalciuria, is caused by mutations in the Na-K-2Cl cotransporter NKCC2. *Nat Genet*. 1996;13:183-188.
23. 大橋 順:case-control studyの理論、ポストゲノム時代の遺伝統計学(鎌谷直之編)、pp219-229、羊土社、2001
24. 加藤規弘:ゲノムスキャン、高血圧第3版、pp324-330、日本臨床社、2006
25. Province MA, Kardia SL, Ranade K, Rao DC, Thiel BA, Cooper RS, Risch N, Turner ST, Cox DR, Hunt SC, Weder AB, Boerwinkle E; National Heart, Lung and Blood Institute Family Blood Pressure Program. A meta-analysis of genome-wide linkage scans for hypertension: the National Heart, Lung and Blood Institute Family Blood Pressure Program. *Am J Hypertens*. 2003;16:144-147.
26. Wu X, Kan D, Province M, Quertermous T, Rao DC, Chang C, Mosley TH, Curb D, Boerwinkle E, Cooper RS. An updated meta-analysis of genome scans for hypertension and blood pressure in the NHLBI Family Blood Pressure Program (FBPP). *Am J Hypertens*. 2006;19:122-127.
27. Barkley RA, Chakravarti A, Cooper RS, Ellison RC, Hunt SC, Province MA, Turner ST, Weder AB, Boerwinkle E; Family Blood Pressure Program. Positional identification of hypertension susceptibility genes on chromosome 2. *Hypertension*. 2004;43:477-82.
28. Hunt SC, Xin Y, Wu LL, Cawthon RM, Coon H, Hasstedt SJ, Hopkins PN. Sodium bicarbonate cotransporter polymorphisms are associated with baseline and 10-year follow-up blood pressures. *Hypertension*. 2006;47:532-536.
29. 田原康玄:ゲノムワイド相関解析による高血圧感受性遺伝子の探索—ミレニアムゲノムプロジェクト、生活習慣病の最前線(岡芳知、内山真一郎、倉林正彦編)、pp208-213、中山書店、2005
30. Yatsu K, Mizuki N, Hirawa N, Oka A, Ito N, Yamane T, Ogawa M, Shiwa T, Tabara Y, Ohno S, Soma M, Hata A, Nakao K, Ueshima H, Ogihara T, Tomoike H, Miki T, Kimura A, Mano S, Kulski JK, Umemura S, Inoko H. High-resolution mapping for essential hypertension using microsatellite markers. *Hypertension*. in press.
31. Yanai K, Saito T, Hirota K, Kobayashi H, Murakami K, Fukamizu A. Molecular variation of the human angiotensinogen core promoter element located between the TATA box and transcription initiation site affects its transcriptional activity. *J Biol Chem*. 1997;272:30558-30562.
32. Sethi AA, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Angiotensinogen gene polymorphism, plasma angiotensinogen, and risk of hypertension and ischemic heart disease: a meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:1269-1275.
33. Hunt SC, Cook NR, Oberman A, Cutler JA, Hennekens CH, Allender PS, Walker WG, Whelton PK, Williams RR. Angiotensinogen genotype, sodium reduction, weight loss, and prevention of hypertension: trials of hypertension prevention, phase II. *Hypertension*. 1998;32:393-401.
34. O'Donnell CJ, Lindpaintner K, Larson MG, Rao VS, Ordovas JM, Schaefer EJ, Myers RH, Levy D. Evidence for association and genetic linkage of the angiotensin-converting enzyme locus with hypertension and blood pressure in men but not women in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;97:1766-1772.
35. Higaki J, Baba S, Katsuya T, Sato N, Ishikawa K, Mannami T, Ogata J, Ogihara T. Deletion allele of angiotensin-converting enzyme gene increases risk of essential hypertension in Japanese men : the Suita Study.

- Circulation. 2000;101:2060-2065.
36. Kato N, Sugiyama T, Morita H, Kurihara H, Furukawa T, Isshiki T, Sato T, Yamori Y, Yazaki Y. Comprehensive analysis of the renin-angiotensin gene polymorphisms with relation to hypertension in the Japanese. *J Hypertens*. 2000;18:1025-1032.
 37. Agerholm-Larsen B, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. ACE gene polymorphism in cardiovascular disease: meta-analyses of small and large studies in whites. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:484-492.
 38. Castellano M, Glorioso N, Cusi D, Sarzani R, Fabris B, Opocher G, Zoccali C, Golin R, Veglio F, Volpe M, Mantero F, Fallo F, Rossi GP, Barlassina C, Tizzoni L, Filigheddu F, Giacche M, Rossi F; Molecular Genetic Study Group of the Italian Society of Hypertension. Genetic polymorphism of the renin-angiotensin-aldosterone system and arterial hypertension in the Italian population: the GENIPER Project. *J Hypertens*. 2003;21:1853-1860.
 39. Harrap SB, Tzourio C, Cambien F, Poirier O, Raoux S, Chalmers J, Chapman N, Colman S, Leguennec S, MacMahon S, Neal B, Ohkubo T, Woodward M; PROGRESS Collaborative Group. The ACE gene I/D polymorphism is not associated with the blood pressure and cardiovascular benefits of ACE inhibition. *Hypertension*. 2003;42:297-303.
 40. Arnett DK, Davis BR, Ford CE, Boerwinkle E, Leいendecker-Foster C, Miller MB, Black H, Eckfeldt JH. Pharmacogenetic association of the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism on blood pressure and cardiovascular risk in relation to antihypertensive treatment: the Genetics of Hypertension-Associated Treatment (GenHAT) study. *Circulation*. 2005;111:3374-3383.
 41. Burrell LM, Johnston CI, Tikellis C, Cooper ME. ACE2, a new regulator of the renin-angiotensin system. *Trends Endocrinol Metab*. 2004;15:166-169.
 42. Redon R, Ishikawa S, Fitch KR, Feuk L, Perry GH, Andrews TD, Fiegler H, Shapero MH, Carson AR, Chen W, Cho EK, Dallaire S, Freeman JL, Gonzalez JR, Gratacos M, Huang J, Kalaitzopoulos D, Komura D, MacDonald JR, Marshall CR, Mei R, Montgomery L, Nishimura K, Okamura K, Shen F, Somerville MJ, Tchinda J, Valsesia A, Woodwark C, Yang F, Zhang J, Zerjal T, Zhang J, Armengol L, Conrad DF, Estivill X, Tyler-Smith C, Carter NP, Aburatani H, Lee C, Jones KW, Scherer SW, Hurles ME. Global variation in copy number in the human genome. *Nature*. 2006;444:444-454.

表1 ミレニアム・プロジェクト

～高血圧等循環器疾患感受性遺伝子解析グループ

国立研究センター 大学	循環器病センター 千葉大学 自治医科大学 東京大学 東京医科歯科大学 慶應大学 日本大学 横浜市立大学 名古屋大学 滋賀医科大学 京都大学 大阪大学 愛媛大学	友池仁暢 加藤規弘 羽田 明 間野博行 山崎 力 木村彰方 猿田享男 相馬正義 梅村 敏 横田充弘 上島弘嗣 中尾一和 荻原俊男 三木哲郎
----------------	---	--

Genetics of Essential Hypertension

Yasuharu Tabara¹⁾, Tetsuro Miki²⁾

1) Department of Basic Medical Research and Education, Ehime University Graduate School
of Medicine

2) Department of Geriatric Medicine, Ehime University Graduate School of Medicine

[Abstract]

Over the past decade, several genes that cause Mendelian forms of hypertension have been clarified. Many efforts to identify genes predisposing to essential hypertension have focused on candidate gene analysis and genome-wide screening, however no confirmative loci have been elucidated. Since effects of individual genetic factors are thought to be small, analyses considering interactions with other genetic and environmental factors using huge number of samples would be needed to clarify genetic backgrounds of essential hypertension.

【トピックス】

「RNAiと老化研究」

本田陽子

東京都老人総合研究所 健康長寿ゲノム探索チーム

1. RNAiの発見

2006年秋、ノーベル生理学医学賞はRNAi (RNA interferenceの略、日本語ではRNA干渉) 発見の功績によりスタンフォード大学のアンドリュー ファイラーとマサチューセッツ大学のクレイグ メロー両博士に与えられた。1998年の線虫*C. elegans*を用いてセンス鎖とアンチセンス鎖の混合RNAが、それぞれの単独RNAよりも大きな遺伝子発現阻害効果を持つことを示した最初の報告（1）からわずか8年後のことである。線虫の研究者による同賞の受賞は2002年のシドニー ブレンナー、ロバート H. ホルヴィッツ、ジョン E. サルストン博士による、器官発生とプログラム細胞死の遺伝制御の研究に対する受賞に次ぐものである。RNAiは二重鎖RNA (dsRNA) によって塩基配列特異的にmRNAが分解されて蛋白質への翻訳が阻害され、最終的に遺伝子発現が抑制される現象のことである。この現象を利用して人工的に合成したdsRNAを細胞に導入することにより、任意の遺伝子発現を抑制（ノックダウン）することができる。この手法はRNAi法と呼ばれ、相補的な一重鎖RNAを導入してmRNAの遺伝子発現を抑制するアンチセンス法とは異なる原理に基づくと考えられている。RNAiの現象が起きない線虫の遺伝子突然変異体を用いた研究等により、その作用機序が明らかになってきた。RNAiは植物、真菌、線虫、昆虫、脊椎動物など生物種全般に広く認められる。祖先の細胞がウイルスゲノムの侵入や異常な転写産物除去のために発達させた防衛機能の一部が現在の生物にも保存されたものであるかもしれない。

2. RNAiの作用機序

真核生物では蛋白質をコードする遺伝子のほとんどは、RNAポリメラーゼIIによって転写されpre-mRNAを経て成熟したmRNAとなる。これらのmRNAは核から細胞質へと移動し、翻訳される。細胞質内に外から長いdsRNAが侵入した場合、それらはdsRNA特異的なRNaseIIIファミリーに属するダイサー (Dicer) とよばれる酵素によって認識され、切断される。その結果 siRNA (small interfering RNA) と呼ばれる21-23ヌクレオチドの短い3'突出型RNAが生じ、siRNAといくつかの蛋白質から成る蛋白質複合体RISC (RNAi silencing complex) が形成される。この複合体にはスライサー (Slicer) と呼ばれるRNase H様 (Piwi) ドメイン構造を持った蛋白質が含まれている。RISCではまず二重鎖siRNAの巻き戻しが行われ、RISCに結合した一

重鎖siRNAが作られる。これが塩基配列特異的に標的のmRNAと結合し、mRNAはスライサーによって切断される。切断されたmRNAは細胞によって異常なものとみなされ、破壊される。植物ではRISCによる切断によって生じた異常なRNAはRNA依存性RNAポリメラーゼ (RdRp) の錆型としても利用される。ダイサーがdsRNAを其質として働くとさらに多くのsiRNAが生成されることになる。一方内因的なRNAiの機構を持つ種においては、別の增幅反応も報告されている。RISCと結合していない一重鎖siRNAは塩基配列特異的に標的mRNAに結合し、RdRpのプライマーとなってアンチセンスRNAを重合させる。dsRNAはダイサーによってsiRNAとなる一方、巻き戻されて一重鎖となりRNA依存的なRNA合成の用意をしたり、RISCと一緒に標的mRNAの破壊を仲介したりする(2)。線虫においては、この増幅機構は細胞間でRNAiが広がることと一緒にになって、生殖系列への伝達が起こると考えられる。すなわちRNAiは次世代へつながるのである。このような現象は植物では報告されているが、哺乳類ではまだ報告がない。

3.マイクロRNAによる遺伝子発現の調節

RNAiと同様の調節機構がゲノムにコードされたマイクロRNAという短い調節RNAによって開始され、内生的に遺伝子発現を調節することがわかつてき。マイクロRNAの動物細胞での最初の発見は、線虫*C. elegans*における*lin-4*である。線虫は1歳から4歳までの幼虫期を経て成虫になるが、それぞれの齢の時間帯が決まっている。*lin-4*でコードされる転写因子が1歳幼虫ではオンになっており、これがオフになると1歳から2歳へ進行することができる。このとき転写因子をオフにするために、マイクロRNA、*lin-4*がこの転写因子をコードするmRNAの3'UTRにくつつい複合体を形成し、mRNAを分解して時間軸を調整している(3)。線虫においてはマイクロRNAが寿命を調節しているという報告もあり、RNAiの過程が老化に関与していることが示唆されている(4)。マイクロRNAはこれまでに数百種類同定されているが機能が報告されているものは少なく、これからのお研究が期待される。

3. RNAi法の実際—老化研究への利用

RNAi法は新薬開発につながる新規有用遺伝子の探索や遺伝子の機能解明などに有用である。線虫においては、injection法、soaking法、feeding法の3つの方法が開発さ

れどおり、それぞれ効果と手間などが異なる（降順に効果は低く、手間は簡単になる）ため、実験の目的により使い分けられている。injection法とsoaking法は目的遺伝子の発生初期から成長期における機能解明に多く利用されている。soaking法によるゲノムワイドなRNAi表現型解析により、発生過程で重要な役割を果たす遺伝子群の同定が行われ、それらの表現型プロファイルデータを活用することによって、動的な発生現象を制御する遺伝子ネットワークの理解がすすんでいる(5)。feeding法は標的mRNAのds siRNAを產生する大腸菌を餌として線虫を飼育することによりRNAiを行う方法で、長期間に渡ってRNAiを行うことができるため老化研究に最も適している。線虫全遺伝子の約9割をカバーするfeeding RNAi用ライブラリーが作られ(6, 7)、市販もされている(8)。これらのライブラリーを用いた網羅的な老化遺伝子ハンティングが、いくつかの研究室で行われている。現在ショウジョウバエや線虫ではdsRNAを細胞に導入することによって、任意の遺伝子の発現を抑制することができる。しかし動物細胞では細胞質に長いdsRNAが存在すると、dsRNA依存性キナーゼが活性化され、インターフェロン合成が誘導されてmRNAの非特異的な分解が起こり、アポトーシスが誘導される。このインターフェロン応答のため、長いdsRNAを細胞質に発現させることは難しかった。近年インターフェロン応答なしに組織特異的にRNAiを誘導できる方法が開発され、動物細胞でもRNAi法が遺伝子ノックダウンに有効であることが示された(9)。また新規ベクターの開発が進み、組織特異的にsiRNAを発現することも可能となつた。動物細胞用のRNAi法については企業のウェブサイトに詳しい情報が載っている(10)。

4. RNAi法の応用

RNAi法は老化や疾病に関わる新規遺伝子の探索や機能解明などとともに、難病治療薬としての応用が期待されている。HIVやC型肝炎などのウイルス疾患ではウイルスの遺伝子の断片をsiRNAとして投与することによりRNAiでウイルスの働きを抑制できる可能性がある。同様にガンの増殖に必須な遺伝子の働きを抑え込むことも可能であり、細胞実験レベルでの基礎的な研究成果をもとに新しい制ガン剤の開発などが進められている。今後、治療薬としての安全性や副作用の程度が十分検討され、ドラッグデリバリー（薬物送達）の問題が解決されれば、RNAi医薬品が臨床応用される可能性は大きいと考えられる。実際米国ではRNAiを利用した加齢性黄斑変性症の治療薬が臨床試験に近いレベルにある。

文献

- Fire A, Xu S, Montgomery MK, Kostas SA, Driver SE, Mello CC. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 391: 806-811, 1998
- Animation of the RNAi process. *Nature Reviews Genetics*
<http://www.nature.com/focus/rnai/animations/index.html>
- Lau NC, Lim LP, Weinstein EG, Bartel DP. An abundant class of tiny RNAs with probable regulatory roles in *Caenorhabditis elegans*. *Science* 294: 858-861, 2001
- Boehm M and Slack F. A developmental timing microRNA and its target regulate life span in *C. elegans*. *Science* 310: 1954-1957, 2005
- Maeda I., Kohara Y., Yamamoto M., and Sugimoto A. Large-scale analysis of gene function in *Caenorhabditis elegans* by high-throughput RNAi. *Curr Biol* 11: 171-176, 2001
- Kamath, R. S. et al. Systematic functional analysis of the *Caenorhabditis elegans* genome using RNAi. *Nature* 421: 231-237, 2003
- Rual JF, Ceron J, Koreth J, Hao T, Nicot AS, Hirozane-Kishikawa T, Vandenhoute J, Orkin SH, Hill DE, van den Heuvel S, Vidal M. Toward improving *Caenorhabditis elegans* phenome mapping with an ORFeome-based RNAi library. *Genome Res.* 14(10B):2162-2168, 2004
- Geneservice Ltd, UK
<http://www.geneservice.co.uk/home/>
- Harborth J, Elbashir SM, Bechert K, Tuschl T, Weber K. Identification of essential genes in cultured mammalian cells using small interfering RNAs. *J. Cell Science* 114: 4557-4565, 2001
- 動物細胞用のRNAi法に関する情報が載っているウェブサイト
fasmac
<http://www.fasmac.co.jp/sirna3.html>
GEヘルスケアバイオサイエンス
<http://www.jp.amershambiosciences.com/technologies/sirna/essential/invitrogen>
<http://www.invitrogen.co.jp/rnai/index.shtml>
ニッポンジーン
<http://www.nippongene.com/pages/products/sirna/review/index.html>
Promega
<http://www.promega.co.jp/RNAi/summary.html>

【隨 筆】

基礎老化研究あれこれ (10)

長寿遺伝子をオンにする

白澤卓二

東京都老人総合研究所・老化ゲノムバイオマーカー研究チーム

すべての人が長寿遺伝子を持っている？

昨年10月21日に日本テレビの「世界一受けたい授業」というアカデミック・バラエティ番組で、「長寿遺伝子をオンにする方法」という保健体育の授業を担当した。ちなみに1時限目は、「見た目が9割！」（新潮新書）というベストセラーを書いた竹内先生の社会の授業、2時限目は北極や南極の自然を研究している国立極地研究所の小島教授の理科の授業で、「地球最後の秘境をバーチャル探索！～北極には空飛ぶペンギンがいた？～」。そして私は3時限目の保健体育の授業が担当だった。授業進行の校長役は堺正章さん、教頭は「くりいむしちゅー」の上田晋也さん、学級委員長は同じく「くりいむしちゅー」の有田哲平さんが担当。生徒の皆さんには石田純一さんや柴田理恵さんを初め、よくバラエティに出演している芸能人の皆さんだった。

さて長寿遺伝子というと、一般の人には特定の遺伝子を持っていると長寿になれる（長生きが出来る）と聞こえてしまう。もし、そのような印象を与えていているとすると、甚だしい誤解を植え付けていることになる。もともと、長寿遺伝子という言葉が使われ始めたのはエレガンス線虫の実験に由来する。エレガンス線虫で寿命が2倍に伸びたミュータント線虫から責任遺伝子（原因遺伝子）が同定された経緯から、その同定された遺伝子は長寿遺伝子と呼ばれた。しかし、よく実験結果をみると、本来の遺伝子の機能が失われた結果として、線虫の寿命が長くなっていたのだ。つまり、明らかにされた遺伝子の本来の機能は寿命を短くする作用を持っていることになるので、むしろ老化遺伝子と呼んだ方がふさわしい名称である。必ずしも、長寿遺伝子と呼ばれる遺伝子のすべてが本来寿命を短くする作用を持っているわけではないが、エレガンス線虫で報告された長寿遺伝子の多くは機能を失うことにより長寿になった老化遺伝子だったのだ。

そこで番組では、この誤解を解くために次のように番組のストーリーを組み立てた。実は、すべての人が長寿遺伝子を持っている。しかし、長寿遺伝子を単に持っているだけでは長寿を達成することは出来ないという解説を最初に加えた。そして、重要なことは長寿遺伝子のスイッチをオンにする（活性化する）ことであるとストーリーを展開した。つまり、長寿遺伝子に関する誤解は、長寿遺伝子の本来の作用が寿命を延ばすことか縛ることかということのみならず、この長寿遺伝子を持っていれば長寿になれるという短絡的な誤解があるのではない

かと考えたためだった。確かに、我々のゲノムの中にも線虫で発見されたように数十の寿命制御遺伝子があるに違いない。しかし、これらの寿命制御遺伝子が100年（ヒトの数世代分）の間に進化することは不可能である。実際に、過去100年間に先進諸国の平均寿命は30歳も延伸したのだ。確かに動物の最大寿命はゲノムに規定されていることに間違いないだろうが、平均寿命は遺伝素因よりも環境要因によって規定されていると考えざるを得ない。一卵性双生児の寿命と二卵性双生児の寿命を比較した疫学調査の結果からヒトの個体寿命を規定している要因の中で遺伝子の貢献度は25%と推定されている（文献1）。残りの75%の決定要因は環境因子ということになる。先進諸国の平均寿命が20世紀に衛生環境の改善や医学の発展などの環境因子の変化で30歳近くも延伸できたにもかかわらず、中央アフリカでは未だに平均寿命が30歳代の国があるのも頷ける話である。

カロリー制限でSir2遺伝子をオンにする。

Sir2遺伝子は出芽酵母で発見された長寿遺伝子である。パン酵母やビール酵母はこのタイプの酵母に分類できる。出芽酵母は単細胞生物でエレガンス線虫のようには個体を形成しない。それでは、出芽酵母の寿命とはいったい何を意味しているのであろうか？マサチューセッツ工科大学のガレンテ教授は、出芽酵母が娘細胞を出芽できる回数をその酵母細胞の寿命と考えた。酵母にも娘細胞を出芽できる回数に限界があったのだ。Sir2遺伝子にはこの酵母の寿命（出芽回数）を延長させる働きがあることを発見した。しかも、Sir2遺伝子を線虫で強制発現させることにより線虫の個体寿命を延長させることができるので、Sir2遺伝子は寿命を延長させるという意味で本来の長寿遺伝子である。更にSir2遺伝子産物がヒストン蛋白を脱アセチル化する酵素活性を持っていたことから、蛋白質の脱アセチル化という翻訳後修飾が個体寿命の制御に関与していることを示唆した。一方、哺乳動物のゲノムにはSir2遺伝子に構造がよく似た遺伝子ファミリーがあり、SIRTファミリーと呼ばれている。これらのSIRTファミリーの遺伝子産物はヒストン蛋白質を脱アセチル化するだけでなく、p53をはじめFOXOやPGC1 α などの他の重要な蛋白質も脱アセチル化することが知られている（文献2）。しかしSIRTファミリーの遺伝子産物がどの蛋白質の修飾を介して個体寿命制御に関与しているかは今後の研究課題である。Sir2遺伝子が多くの



図 1



図 2

研究者に注目されたのは、カロリー制限との関係が明らかにされたためだ。Sir2遺伝子の活性にはNAD（ニコチンアミドアデニンジスクレオチド）という栄養素が必要であった。NADはグルコースが枯渇した状態で細胞内濃度が上昇することから、カロリー制限でSir2遺伝子が活性化されるメカニズムがわかつてきた。

授業ではSir2遺伝子をオン（活性化）にする方法として、カロリー制限を解説した（図1）。腹八分目よりさらに厳しく、腹七分目に控えることで長寿遺伝子をオンにできると解説すると、学級委員長の有田君が「そんなの無理！無理！」との大合唱。そこで、さらにカロリー制限をしなくてもSir2遺伝子を活性化できる食材を紹介した（図2）。ハーバード大学のシンクレア教授は赤ワインに含まれているポリフェノールの一種類であるレスベラトロールにSir2遺伝子産物の活性を増強する作用があることを発見した（文献3）。さらに同研究グループは最近、ハツカネズミの実験でメタボリック症候群の症状をレスベラトロールで改善できる可能性を示唆している（文献4）。個人的な意見ではあるが、「努力なくして長寿を達成することは出来ない。」と講演会で力説している。皮肉にも、最近のシンクレア教授の研究結果は「世界一受けたい授業」の生徒と同様に多くの肥満を抱えているアメリカ人には大いなる期待を持って受け入れられているようだ。



図 3

定期的エクササイズでAMPK遺伝子をオンにする。

長寿遺伝子をオンにする第2の方法として、定期的なエクササイズを紹介した。以前から、運動療法で2型の糖尿病が改善することが知られていたが、その分子メカニズムは最近まで知られていなかった。運動すると主に筋肉でエネルギーが消費されるので、糖尿病が改善するメカニズムは筋肉での代謝の改善が何らかの形で関与しているだろうと予測されていた。AMPK遺伝子はその名の通りAMPによって活性化されるAMP依存性キナーゼ遺伝子（リン酸化酵素）だ。AMPはATPの前駆物質なので、運動によりATPが消費されると、AMPに変換され筋肉内のAMP濃度は上昇する。しかし、ATPに対するAMPの細胞内濃度が上昇するのは運動時だけではない。前述のカロリー制限でもATPをつくる原料が枯渇することから、細胞内における相対的AMP濃度は増加することになる。このように、AMPK遺伝子は、細胞内のエネルギーが枯渇すると活性化するメカニズムを内在しているので細胞内のエネルギー感知器のような分子である。つまり、AMPK遺伝子は、運動したりカロリー制限したりして細胞内のATPが枯渇した状態を感知している重要な分子であることが判明した。実際AMPK遺伝子が活性化されると、筋肉組織ではグルコースの取り込みを増やし、エネルギー源として脂肪を燃やし、さらにエネルギーを产生するためにミトコンドリアを増やす作用があることが最近の研究でわかった。また、AMPK遺伝子は肝臓や脂肪組織そして脾臓でも活性化され、糖尿病を改善させる作用があることが判明した（文献5）。

さて、授業では定期的に実践できて無理をせずに続けられるエクササイズとしてミラクルボールを使った運動法を紹介した（図3）。AMPK遺伝子をオンにする特定の運動は報告されてないので、皆が家で実践できる「尻歩きエクササイズ」という簡単なホームエクササイズの方が実践的だろうと考えた。膝の間にミラクルボール（直径20センチくらいのボールで通販で手に入れることができる）を挟んで、両腕を胸の前にクロスに組んで、前に10歩、そして後ろに10歩、お尻を床に擦りながら前後するエクササイズをスタジオで生徒の皆様と実践した。スタジオでは2往復してもらったが、かなり効いたよう

だ。私も本番に備え自宅でミラクルボールを使って何度もトライしてみたが、骨盤底筋が鍛えられ、歩行が安定することを実感した。スタジオでも石田純一さんが、「これは前立腺の刺激になってとてもいいエクササイズだ！」と賞賛してくれたが、放映ではその部分はカットされていた。高齢期になると特に女性は骨盤底筋群が弱くなるので、尿道括約筋の収縮が甘くなり尿失禁で悩んでいる人が多い。日本舞踊の姿勢の中には、骨盤底筋の訓練に有効な「腰を落とす」という姿勢がある。介護予防のトレーニング現場でも、楽しくできる運動として、尿失禁のために日本舞踊を勧めている。より重要なことは、定期的に長く続けられることに加えて、楽しくエクササイズできることである。ミラクルボールやバランスボールを上手に使って、家庭で色々なバリエーションを楽しみながら身体を動かすことを習慣にすることが、長寿遺伝子をオンにするポイントであることを授業の中でも強調した。年末に地方に講演会に出かけた。「世界一受けたい授業」を見た多くの人が、番組の中で紹介した「尻歩きエクササイズ」を実践していることを知った。だれでも家庭で実践できる方法論を紹介したので、自らの健康増進が日々の生活習慣の中にあることを多くの人に知ってもらえて本当に良かったと思う。

文献

1. Christensen, K., Johnson, T. E., and Vaupel, J. W. (2006) *Nat Rev Genet* 7, 436-448
2. Guarente, L. (2006). Sirtuins as potential targets for metabolic syndrome. *Nature* 444, 868-874.
3. Howitz, K. T., Bitterman, K. J., Cohen, H. Y., Lamming, D. W., Lavu, S., Wood, J. G., Zipkin, R. E., Chung, P., Kisielewski, A., Zhang, L. L., et al. (2003). Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature* 425, 191-196.
4. Baur, J. A., Pearson, K. J., Price, N. L., Jamieson, H. A., Lerin, C., Kalra, A., Prabhu, V. V., Allard, J. S., Lopez-Lluch, G., Lewis, K., et al. (2006). Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature* 444, 337-342.
5. Long, Y. C., and Zierath, J. R. (2006). AMP-activated protein kinase signaling in metabolic regulation. *J Clin Invest* 116, 1776-1783.

【学会報告】

インド老年学会訪問

丸山直記

東京都老人総合研究所

昨年末にインドのブバネシュバールで開催された「The 13th Biennial Conference of the Association of Gerontology (India) and 4th Annual Conference of the Indian Academy of Geriatrics will be held jointly as Indian Aging Congress」に招請されて初めてインドを訪問しました。インド老化学会の会長でもあるバナラス(旧名ベナレス;ガンジス側の有名なヒンズー教の聖地)大学のThakur先生から以前から来て欲しいと言われていましたが、これまで2回お断りしていました。しかし今回は私の研究室に以前滞在していたDr. Supakarが住んでいる街ということもあり訪れるようになりました。現在は乾期ですが冬ということもあり過ごしやすい毎日でした。運営は想像したとおり日本の確実性は無く、直前になってプログラムが送られて来て会の内容がわかった次第です。当日も開始が1時間以上遅れて始まりました。日本の老年学会に相当するミーティングですが、いわゆる一般発表は無く、総説的な講演が続きました。インドにおいて基礎老化学研究を行っている研究室は極めて限られており、その源は後にあるプログラムでは私が行ったProfessor MS Kanungo Orationの中に名前があげられているカヌンゴ先生です。そのお弟子さん達が10にも満たないラボで基礎老化的研究を行っている状態です。Dr. Spupakarの研究室の学生が「インドでは老化研究は贅沢な研究」だと言われたこと也有ったそうです。従って日本に於ける基礎老化学の進展には非常に注目をしています。実際、街で目に見える貧窮者、それも老人にとってはとりあえず生き残ることに必死(あきらめている?)でしょう。しかし急速に経済的成长をしているインドもいつの日か高齢者問題に向き合わなければなりません。今回の会合では老年社会学に対応する話題も提供されました。特に大変なのは女性と高齢者に対する虐待の多さでした。中年期には女性の生存率が男性より低い時期がありますが、これが女性の社会的地位の低さから生じているものです。近い将来、基礎老化学の研究が拡大することを願ってインドを離れようとしたら、ブバネシュバールからデリーへの便がキャンセルされ帰国便に乗れず、バンコック経由で帰国しました。やはりタイに到着しますと何故かほっとしました。バンコックを飛び立つと眼下の風景は水が豊であり、こんな風土が日本、タイとインドの差なのかと気づきました。最後にインドの学会では昼食は屋外でした。私にとって印象的なことは食事中にハエがたくさんやってきましたが何故かカレーには寄りつきませんでした。それ以来、いかなる成分がハエを寄せ付けないのかとても気になっています。

Registration
8.00HOURS-22.12.2006
TO 10.00 HOURS-24.12.2006
KALINGA INSTITUTE OF INDUSTRIAL
TECHNOLOGY CHANDRASEKHARPUR,
BHUBANESWAR
22.12.2006

8.00 Registration & Breakfast
Auditorium

9.00
Inauguration of Scientific Programme
Chair: SN Swain, A. B. Dey
Welcome address: SN Swain
About the scientific programme: A. B. Dey
AGI Presidential Oration
Promoting Healthy Aging: A Global Challenge
MK Thakur
IAG Presidential Oration
Frail Elderly B. Krishnaswamy
10.00-11.30
AGI Orations
Professor MS Kanungo Oration
Chair: R Sharma, MK Thakur
Biological functions of Senescence Marker Protein
30 (SMP30) and its nutritional aspects in ageing:
Naoki Maruyama
Professor P. V. Ramamurti Oration
Chair: Prafulla Chakrabarti, IS Gambhir
The dynamics of elder care-current concerns and
future perspectives: D Jamuna
Professor A Venkoba Rao Oration
Chair: S Sachdev, PK Dash
Gender & Longevity: Alka Ganesh
11.30-12.00 Coffee Break
12.00
INDIAN AGEING CONGRESS INAUGURATION
Auditorium
14.30-15.15
Guest Lectures in Biological Gerontology
Chair: MS Kanungo, GBN Chainy
Carbonyl modification in rat liver histones
changes with age and dietary restriction: Ramesh
Sharma
Adrenoceptor mediated central noradrenergic neu-
rotransmission in ageing: MN Subhash

Role of mitochondrial active oxygen metabolism in impairment of testicular function with age: Anita Roy	9.00- 10.30 Symposium: Story of the ageing heart Chair: JP Das, PK Acharya Heart and ageing: G. C Patri Pre clinical atherosclerosis contain the fibre before it burns: Shishu Shankar Mishra Hypertension in the elderly: Y Sathyanarayana Raju Isolated systolic hypertension in the elderly: Mрутүнҗaya Behera Management of cardiovascular problems in the elderly: Prasant Kr. Sahoo Coronary Bypass Surgery after the age of 70 years Apollo Hospital, Chennai Experience: Dillip Kumar Mishra
15.15- 16.15 Symposium: Figures, strategies and agenda Chair: S. K. Kar, Bijay Mishra Aging and health in India: S Irudaya Rajan Strategy for development of Geriatrics in India: A.B.Dey Mental health research issues in older people: Ravinder singh	16.15-16.30 Coffee Break
16.30- 17.30 Guest Lectures in Geriatric Medicine Chair: B.N Pattanaik, Tapas Das Elderly primitives of Orissa - health status: S. K. Kar The Quest for 'Eternal Youth': Minaketan Kar. Life style modification in the elderly: Shishu Shankar Mishra	10.30-11.00 Coffee Break 11.00-12.30 hours IAG Orations Prof VS Natarajan Oration Chair: B Krishna Swamy, B. N Pattnaik Long-term care: growing need for our country: Arvind Mathur Jodhpur Oration Chair: A.Mathur, P.C Bahinipati Immunosenescence-clinical significance: I. S.Gambhir
17.30 Indian Academy of Geriatrics General Body	Hall B
14.30- 16.15 Guest Lectures in Social Gerontology Chair: Sajjan Singh, OP Monga Constituents of healthy ageing: P.V.Ramamurti Efficacy of an educational programme for the aged: An evaluative study: Sajjan Singh An evaluation by residents of senior 'Pay and Stay' homes in the southern region of India: Jyotsna.M.Kalavar Theoretical and methodological issues in Indian gerontological studies: Prafulla Chakrabarti	12.30-13.30 Trivandrum Oration Chair: Alka Ganesh, YS Raju Fluid and electrolyte disturbances in the elderly: Sandhya Kamath 13.30-14.30 Symposium: Pharmaceuticals and alternatives Chair: Kamal Kishore, GC Mishra Use of anti-bacterials in the elderly: Akshay O. Parikh Management of bronchial asthma in elderly: Narayan Mishra NSAID - An overview: with special reference to aged: R. N. Kar Concept of Aging in Ayurveda: Sushma Tiwari Can Yoga Prevent Ageing?: Chenchulakshmi.Kolla
16.15-16.30 Coffee break	14.30-15.45 Lunch break
16.30-17.30 Symposium: Experience of ageing in the neighborhood: Bangladesh experience Chair: FM Sahoo, Prafulla Chakrabarti Bangladeshi Elderly immigrant in Southern Ontario: Perspectives on family Roles and Intergenerational Relations: Md. Abul Hossen Demography of aging in Bangladesh-2005: Md. Abdul Mannan Mian Arsenicosis and successful ageing- A study in Bangladesh: M.A. Sattar Age and sex differentials in senile dementia of the elderly in Bangladesh: Sk.Luthfar Rahman	Symposium: Clinical problems in Geriatric Medicine Chair: Bikash Mohanti, DN Moharana Falls in the elderly: G. S. Shanthi Weight loss in elderly: Ambika Mohanty Critical care pulmonology of the elderly: Samir Sahu Breathlessness in older people: AK Singh Blistering diseases in the elderly: diagnosis and treatment: Prasenjeet Mohanty

23.12.2006

Auditorium

15.45-16.00 Coffee Break
16.00- 17.30
Symposium: Ageing brain and mind
Chair: Sanatan Rath, RN Sahoo
Self-monitoring of senior citizens towards better mental health: B. K. Das
Parkinson's disease-recent concepts in management: Maya Gantayet
Dementia and blood pressure: Geriatric Clinic experience: D.N. Moharana
Stroke in elderly practical aspects of management: A.K. Mohapatra

17.30: General Body Meeting of Association of Gerontology India

Hall B

9.00- 10.30 hours
Guest Lectures in Social Gerontology
Chair: PV Ramamurti, Sajjan Singh
Training in Gerontology: does one train to grow old?: Indira Jai Prakash
Need saliency and psychological well-being among the aged: F.M. Sahoo
Engagement of elderly into social activities: source of healthy ageing: AM Khan
Fear of failure in adult learners: B. Govinda Reddy
11.00- 12.30
Symposium: It's all in the family
Chair: I Jaiprakash, AM Khan
Elder violence in Kolkata - A content analysis: Prafulla Chakrabarti, Ujjaini Biswas
Age and family: social pressures, consequences and imperatives: O.P. Monga
Role play by family in protecting the aged in Tiruchirappalli: C. Venkatachalam
Attitudes of Family and Community - A key determining factor of successful aging: Geetha Challa

24.12.2006

Auditorium

9.00-10.00
Symposium: Surgery in old age
Chair: K. Panda, S. Bag
Cancer in the elderly: K. Panda
Surgical management of the degenerative joints in the elderly: S. K. Jena
Urological Problems of Old Age: B. Rautray
Challenges in geriatric otolaryngology: G. C. Sahoo
10.00- 11.00
Symposium: Nutrition and metabolism
Chair: K.C Sahu, Umesh Patnaik

Nutrition and bone health: implications for advancing years: Seema Puri
Malnutrition in elderly in eastern part of India: N.Sarkar
Special problems in management of diabetes in the elderly: P. K. Mishra
Studies on primary hypothyroidism in the elderly: Tapas Das
Problems of elderly in rural areas: Rama Chandra Rout

11.00-11.30 Coffee Break

11.30: Award Session

Chair: Minaketan Kar, P.C Sahu
Urinary tract infection (UTI) in elderly-a community based study: Ashutosh K. Sinha (Varanasi)
Seizure in elderly: one year hospital based observation: Smita Kayal (Guwahati)
Assessment of nutritional status and co-morbid conditions in community dwelling elderly: Mahesh Gupta (Jodhpur)
Captive elderly infirmity- the remediable part: Anand Gopal (Varanasi)
Effect of co-morbid conditions on lung functions in elderly: Suneet Kumar (Jodhpur)
Microbiological profile of Urinary tract infection(UTI) in elderly: Peeyush K. Roy (Varanasi)

13.30: Valedictory Session

Dr MK Thakur, Dr B Krsishnswamy, President Elects of AGI & IAG

Lunch

Close

Hall A

11.30: Award Session
Chair: MN Subhash, R Sharma
Age-related differential regulation of tyrosine hydroxylase gene in cerebral and cerebellar cortices of the brain of mice: Manjusha Rani (Varanasi)
Expression of apolipoproteinE gene in aging mouse brain: Sarika Singh (Varanasi)
Expression of Fragile X mental retardation (Fmr1) gene in mice testis during aging : Jayeeta Ghosh (Varanasi)
Age Associated Changes in Biomarkers of Oxidative Stress: Age Associated Changes in Biomarkers of Oxidative Stress: Pawan Kumar Maurya (Allahabad)
Expression of S100 , Connexin 43 and GFAP genes in the brain of mice during development and aging: Prashant K Modi (Varanasi)
Effect of maternal age on lipid peroxidation in fol-

icular fluid of women undergoing ART relationship to outcome: Luna Samanta (Bhubaneswar)
Expression of Alzheimer's disease associated presenilin gene and its regulation by sex steroids in ageing mouse cerebral cortex : Soumi Ghosh (Varanasi)

Hall B

9.00-10.00

Research papers in Social Gerontology

Chair: NN Sudha Rani, Chenchulakshmi.Kolla
Support systems in the elder care in USA and India: Renu A. Verughese
Capacity for acquisition and retrieval among elderly female teachers and housewives: Reeta Kumar
Some reflections on the methods of studying elderly: Krishnadas Chattopadhyay
Empowering the elderly: A. Suneetha Rajesham
Problems of caregivers of elderly attending pain clinic: A.Lakshmi
Ageing and immortality: U.S.H.A. perspective: C.S.Arul Sakthi Tharan

10.30-11.30

Symposium:Psychology and health

Chair: Reeta Kumar, A. Suneetha Rajesham

Psychological correlates of functional competence among older men and women: D. Jamuna

Arthritis and its impact on Activities of Daily Living: Amrita Bagga

Psychological correlates of longevity: Ms N.N. Sudharani

Social support, perceived threat and functional competence of older adults: K. Lalitha

Psycho-geriatric problems of older men and women: C. Venkata Subbaiah

11.30: Award Session

Chair: FM Sahoo, D Jamuna

Psychological morbidity in older cancer patients- role of psychological interventions: G. Pratyusha Deepti

Experiences of seniors living in destitute homes: K. Sreelakshmi

Life experiences of seniors living in ashrams : Jayabharathi,

Psychological well-being across old age: B. Subramanyam

Problems of caregivers of elderly patients attending pain clinic: A. Lakshmi

Profiles of rural elderly: Mrudula Rani

【お知らせ】

第30回日本基礎老化学会ご案内

日本基礎老化学会会員の皆様、新年を迎えて新しい決意で研究に専念されていることと想像しております。先日、本年6月に開催される第30回大会の通知は既にお手元に届いていると思いますが、重ねてご案内いたします。第30回日本基礎老化学会は第25回日本老年学会総会の分科会として札幌市において平成19年6月20日から22日まで3会場において下記の要領で開催されます。今回の日本老年学会は「実生活における老年学に向けて」をメインテーマとして行われます。私たちの基礎老化学研究はこのメインテーマに貢献する多くの成果をこれまで輩出してきたと信じております。様々な機会で言われていることですが少子高齢化社会の到来により老化・老年学への関心が高まって来ております。しかし表層的な事柄の解決のみを期待することが多く、学問としての老化学への理解は決して高いとは思えません。この機会に私たちの基礎老化研究から「実生活における老年学」への道筋を示すような成果を呈示することが重要と考えます。今回は第30回という区切りの良い年ですが、合同会でもあり韓国老年学会との合同セッションなどによるプログラム編成の制限があります。特別講演2題と数人の先生に基礎老化学周辺の話題を提供していただくことを予定しております。北海道には基礎老化の会員が極めて少なく東京の丸山と札幌の小池がお世話をすることになりました。行き届いた準備ができませんが、このような事情をご理解下さい。開催時の札幌は梅雨もなく一番美しい時期です。研究者仲間の交流と北海道の自然をお楽しみ下さい。多くの会員の御参加を期待しております。

大 会 長 丸山直記（東京都老人総合研究所）
副大 会 長 小池隆夫（北海道大学医学部・第二内科）

【開催要領】

- 第25回日本老年学会総会（会長 飯村 攻：札幌医科大学・札幌鉄道病院）
- 第30回日本基礎老化学会大会（会長 丸山直記：東京都老人総合研究所）
- 第6回日本ケアマネジメント学会大会（会長 前沢政次：北海道大学）
- 第18回日本老年歯科学会大会（会長 井上農夫男：札幌医科大学）
- 第49回日本老年社会学会大会（会長 佐藤克之：浅井学園）
- 第49回日本老年医学会学術集会（会長 島本和明：札幌医科大学）
- 日本老年精神医学会は今回につき別開催となります。

【期日】

- 平成19年6月20日（水）日本老年学会 合同集会（合同懇親会）
- 6月21日（木）日本基礎老化学会分科会（日韓ジョイントセッション・理事会）
- 6月22日（金）日本基礎老化学会分科会（評議員会・総会）

【会場】

札幌市中央区 ロイトン札幌・札幌教育文化会館・札幌厚生年金会館
日本基礎老化学会は札幌厚生年金会館が予定されています。

【参加費】

- 一般会員 8000円（年会費納入が必須です）
- 学生会員 5000円（学生証をご提示下さい）
- 当日会員 12000円（老年学会の取り決めです）

【演題募集】

締め切り：2月末日

投稿は本学会ホームページ (<http://www.tmic.or.jp/jstbg/>) を開き、演題登録用紙・抄録用紙をダウンロードして作成して下さい。

学会奨励賞の対象は40歳以下です。

年会費の納入をお忘れ無いように御願いいたします。

作成したフォームを学会用メールアドレス (30thjsbg@tmic.or.jp) に送付して下さい。

原則としてポスター発表となります。更に学生会員を中心とした口頭発表および日韓合同セッションに対応した口頭

発表（英語）も御願いする場合があります。

【第30回日本基礎老学会 大会事務局】

大会長 丸山直記（東京都老人総合研究所・副所長）naomaru@tmig.or.jp

副大会長 小池隆夫（北海道大学医学部・第二内科・教授）tkoike@med.hokudai.ac.jp

事務局員 斎藤朋子（東京都老人総合研究所内、月水金 勤務）saitomo@tmig.or.jp

事務局 〒173-0015 東京都板橋区栄町35-2 東京都老人総合研究所内

電話 03-3964-3241 内線3030

メールアドレス：30thjsbg@tmig.or.jp

基礎老化研究 第31巻 第1号
平成19年（2007）2月15日

発行者 日本基礎老学会
〒173-0015 東京都板橋区栄町35-2
東京都老人総合研究所内
電話 03-3964-3241

編 集 編集委員会

印 刷 所 三陽工業株式会社

基礎老化学会サーキュラー 第73号

日本基礎老化学会 Japan Society for Biomedical Gerontology

2007年2月15日 発行

【E-mailについて】	1
【事務局より】	1
【会員異動】	1

【E-mailについて】

本年より学会事務局と会員の皆様との連絡を迅速に行うため、E-mailを活用していきます。メールアドレス登録のお済みでない、あるいは変更された会員の皆様は、アドレスを下記宛にE-mailでお送りください。また、お持ちでない会員の皆様は事務局までご連絡ください。ご協力よろしくお願い申し上げます。

E-mailの運営方法について、ご意見・ご希望がございましたら学会事務局までご連絡ください。

【事務局より】

日本基礎老化学会事務局のメールアドレスが変更となりました。ご注意ください。今後は下記宛てにメールをお送りくださいますよう、よろしくお願いします。

jsbg2006@tmig.or.jp

日本基礎老化学会ホームページは更新しています。最新情報が満載です。是非ご覧ください。

<http://www.tmig.or.jp/jsbg>

入退会、住所変更、会費等についての手続きは、学会事務局へお願いします。また、お問い合わせ等も下記にご連絡ください。

〒173-0015 東京都板橋区栄町35-2 東京都老人総合研究所内

E-mail : jsbg2006@tmig.or.jp Fax : 03-3579-4776

日本基礎老化学会事務局

庶務幹事 新海 正

【会員異動】

平成18年10月3日～平成18年1月4日

(入会者)

氏名	所属	〒	住所
山口 淳	千葉大学大学院医学研究院 神経生物学教室	260-8670	千葉市中央区亥鼻1-8-1
滝川 修	国立長寿医療センター研究所 ラジオアイソトープ管理室	474-8522	大府市森岡町源吾36-3

(退会者)

内山智、近一夫、山田裕子、新井正也、森基、前田隆英、畠山茂、梅田祐美

基礎老化学会サーキュラー 第73号

2007年2月15日 発行
日本基礎老化学会

編集委員 内田 洋子（幹事）
事務局〒173-0015
東京都板橋区栄町35-2
東京都老人総合研究所

印刷所 三陽工業株式会社