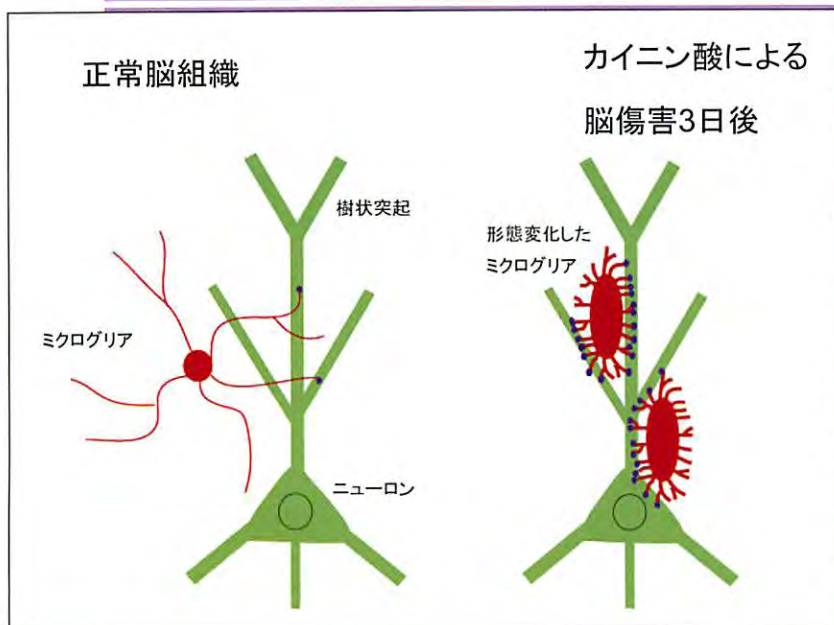


BIOMEDICAL GERONTOLOGY

基礎老化研究

第30回日本基礎老化学会シンポジウム (プログラム・発表抄録)

- 追悼文 ■ 黒田行昭先生の突然の御逝去を悼む 加治 和彦
- 総説 ■ 加齢におけるブドウ糖代謝の意義 橋爪 潔志
- 総説 ■ 皮膚の加齢変化 小林 裕太、Sultana Razia
- トピックス ● 加齢性神経変性に対するミクログリアの機能解明にむけて
石井さなえ、千葉 陽一、梅垣 宏行、井口 昭久、河村 則子、
吉川 圭介、古川 絢子、武井 史郎、細川 昌則、島田 厚良
- 学会報告 ■ The 8th Korea-Japan Gerontologist Joint Meeting
森 望
- 学会報告 ■ The 8th Korea-Japan Gerontologist Joint Meeting
柴 加奈子
- 学会報告 ■ 日本基礎老化学会第31回大会を終えて
樋口 京一
- 随筆 ● 老化研究事始め——最大寿命の延長はどの遺伝子に 三井 洋司
- 研究室紹介 ● 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・運動器の老化 重本 和宏
- 附 ● 基礎老化学会サーキュラー 第80号



- 編集委員会委員長： 白澤卓二 順天堂大学大学院医学研究科 寄付講座加齢制御医学講座
〒113-8421 文京区本郷2-1-1
- 編集委員会幹事： 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
- 編集委員会委員： 後藤佐多良 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
- 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
- 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
- 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
- 内田さえ 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
-

BIOMEDICAL GERONTOLOGY

Vol. 32 No. 4 2008

Official Journal of The Japan Society for Biomedical Gerontology

- Editor-in-Chief: Takuji Shirasawa, Department of Ageing Control, Graduate School of Medicine, Juntendo University, 2-1-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8421, JAPAN
- Managing Editor: Harumi Hotta, Research Team for Functional Genomics, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, 35-2 Sakaecho, Itabashi-ku, Tokyo 173-0015, JAPAN
- Editors: Sataro Goto, Research Team for Molecular Biomarkers, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, 35-2 Sakaecho, Itabashi-ku, Tokyo 173-0015, 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
- Yoko Uchida, Research Team for Geriatric Disorders, 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
- Sae Uchida, Research Team for Functional Genomics, 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)、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、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、は公開される。
5. 総説、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. 巻頭言(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でよい。外国の人名は原語、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. 仲村賢一, 下村・泉山七生貴, 田久保海峯 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. トピックス 最近の話題性のある研究及び最近行った自身の研究の紹介。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。
4. 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。
5. 書評 最近出版された書籍の紹介。1,600字以内。
6. 随筆 長さは刷り上がり2頁 (3,200字) 以内。
7. その他
8. 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 (shirasawa@sirasawa-alc.net)

または、編集幹事: 堀田晴美 (hhotta@tmig.or.jp)

目 次

第30回日本基礎老化学会シンポジウム	
プログラム	1
発表抄録	2-3
追悼文	
黒田行昭先生の突然の御逝去を悼む 加治 和彦	5-6
総説	
加齢におけるブドウ糖代謝の意義 橋爪 潔志	7-13
総説	
皮膚の加齢変化 小林 裕太、Sultana Razia	15-19
トピックス	
加齢性神経変性に対するミクログリアの機能解明にむけて 石井さなえ、千葉 陽一、梅垣 宏行、井口 昭久、河村 則子、 吉川 圭介、古川 絢子、武井 史郎、細川 昌則、島田 厚良	21-24
学会報告	
The 8th Korea-Japan Gerontologist Joint Meeting 森 望	25-26
学会報告	
The 8th Korea-Japan Gerontologist Joint Meeting 柴 加奈子	27
学会報告	
日本基礎老化学会第31回大会を終えて 樋口 京一	29
随筆	
老化研究事始め——最大寿命の延長はどの遺伝子に 三井 洋司	31-32
研究室紹介	
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・運動器の老化 重本 和宏	33-34
附	
基礎老化学会サーキュラー 第80号	

CONTENTS

<REVIEW>

Glucose metabolism in aging. Kiyoshi Hashizume	7-13
---	------

<REVIEW>

Skin Aging Yuta Kobayashi and Sultana Razia	15-19
--	-------

第30回日本基礎老化学会シンポジウム

生体物質の変性と老化

日 時：11月22日(土)13：00～16：30

場 所：養育院記念講堂（東京都老人総合研究所）

http://www.tmig.or.jp/J_TMIG/about/map.html

世話人：浦野四郎（芝浦工業大学 生命科学科）

生体の生理活性物質は、必要に応じてその機能を発揮し生命活動の恒常性を保っている。しかし、例えば酸化ストレスによる傷害の危険性と防御の機構のバランスが崩れた時、生理機能の低下を来すように、何らかの原因による生体物質の変性が老化の要因の一つと考えられている。こうした要因は多岐に亘るが、現在までのところ、意外にもまとめて議論する場が少ない。アンチエイジングの立場から考えれば、多くの生体物質の変性の実体を蓄積し「老化の指標」を確立することが大切であろう。こうした努力が老化研究に必要な事はいうまでもない。今回その第一歩として、総合的なディスカッションの場を提供する意味でシンポジウムを開催したい。

プログラム

13：00～13：10 開会の辞 芝浦工業大学 生命科学科 浦野 四郎

1. 13：10～13：50（座長 浦野四郎）

神経系の過酸化傷害と老化

芝浦工業大学 システム工学部 生命科学科

福井 浩二

2. 13：50～14：30

酸化変性タンパク質が関与する疾患

名古屋大学 大学院生命農学研究科

内田 浩二

(休息10分間)

3. 14：40～15：20（座長 新海 正）

細胞表面糖鎖修飾から眺めたヒト繊維芽細胞の老化糖質の変性と老化

長岡技術科学大学大学院工学研究科

古川 清

4. 15：20～16：00

核酸塩基の酸化損傷と老化

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 金子 孝夫

5. 16：00～16：20 総合討論（座長 浦野 四郎・新海 正）

16：20～16：30 閉会の辞 日本基礎老化学会 丸山 直記

シンポジウム事務局：東京都老人総合研究所 新海 正

電話：03-3964-3241（内線3061）

E-mail：shinkait@tmig.or.jp

発表抄録

神経系の過酸化傷害と老化

芝浦工業大学 システム工学部 生命科学科 生理化学研究室 福井 浩二

既知の様に、老化には諸説存在するが、その中でも1950年代にアメリカのD.Harmanが提唱した「生体内で発生したフリーラジカルの蓄積による酸化傷害が老化の一因である」との「老化のフリーラジカル説」は現在でも有力な仮説の一つである。かねてより、我々はこの仮説に従い、特に「脳老化」について検討を重ねてきた。その手法は、モリス水迷路などの行動実験を行い、学習や記憶といった認識機能を、個体における脳老化の指標として用い、比較検討する方法である。その結果、老齢ラットでは、若齢に比べ約3割学習機能が低下していた。また、この現象は、抗酸化物質であるビタミンEを欠乏させた若齢と同齢の群でも類似した結果であったことから、老化に伴う認識機能の低下に酸化ストレスが関与していることが明らかとなった。その後、行動実験終了後に認識機能に重要な部位とされる大脳皮質と海馬領をそれぞれ摘出し、生化学的解析を行ったところ、加齢に伴い脂質過酸化の指標であるTBARSや共役ジエン、アラキドン酸の代謝産物であるプロスタグランジンF₂α (PGF₂α)の有意な増加を確認した。また、これに反比例して、各種抗酸化酵素(SOD, CAT, GSHPx)やビタミンEは有意に減少していた。同時に行った、脂肪酸組成の検討でも、その組成は大きく変動していた。これらの結果は、老齢群において、神経伝達物質を含むシナプス顆粒が細胞膜の酸化に起因して膜融合不全を起こし、シナプス内に異常に蓄積する現象がおきるとの報告を支持する。同様の現象はビタミンE欠乏群でも確認され、行動実験における認識機能の低下に脳内での酸化傷害が関与していることを明らかとした。更に、この酸化傷害により、海馬領内でのニューロンではアポトーシスが多数確認され、また変異タンパク質も免疫染色により発現している事を確認した。これらの結果は、酸化ストレスが単なる酸化傷害にとどまらず、神経細胞死までも誘因していることを明らかとした。低濃度の酸化ストレスの負荷では、突起上にビーズ状の凝集物が多数出現する。この事は、ニューロンの突起内で神経伝達を含む物質の移行が正常に行われていないことを示している。本結果は、酸化ストレスの負荷が、酸化傷害を誘引し、神経細胞死を起こさずとも、ニューロン間で神経伝達物質の授受が正常に行えない状態に陥ることで、認識機能に重大な影響を及ぼす可能性を示唆する。以上の事より、老化に伴う長期の慢性的な酸化ストレスの暴露は、ニューロンにおいて酸化傷害を誘引する。その結果、ニューロンの機能障害や細胞死を経て、認識機能不全などの種々の神経退行性疾患を誘引する可能性があると考えている。

酸化変性タンパク質が関与する疾患

名古屋大学大学院 生命農学研究科 内田 浩二

酸化ストレスは、フリーラジカルなどの活性種の生成を伴う特有の生命現象であり、生活習慣病をはじめ、ほとんどの疾患において観察される。一般的に“さびつく”といった言葉で表現する体の老いもまた、活性酸素の生成、および生体成分の修飾を伴う酸化ストレスが少なくとも一部は関与しているものと考えられている。一方、脂質は酸化ストレスに最も鋭敏な生体構成成分であり、脂質過酸化反応を介してアルデヒドやシクロペンテン構造を有する様々な反応性物質を生成する。脂質過酸化反応に起因したアルデヒド修飾タンパク質の示す病態生理作用に関して、最近様々な知見が得られている。例えば、アクリロイン修飾タンパク質はIgE応答を特異的に誘導することが観察されている。また、最近私たちのグループでは、自己免疫疾患である全身性エリトマトーデス(SLE)のモデルマウスから得られた血清が認識する抗原として、DNA以外に4-オキシ-2-ノネナール(ONE)修飾タンパク質を同定した。さらに、ONE修飾タンパク質に対する高い抗体価は、SLE患者血清でも顕著であった。興味深い事に、SLEモデルマウスから、DNAとONE修飾タンパク質双方に交差性を有する異常なモノクローナル抗体が得られた。さらには、全く同じ二重交差性を有する抗体がONE修飾タンパク質免疫マウスからも得られている。こうした異常な抗体の産生と自己免疫疾患との関連性に興味を持たれる。本シンポジウムでは、これまでに明らかになっている脂質過酸化反応におけるタンパク質の酸化変性機構を紹介するとともに、酸化変性タンパク質が免疫異常などの疾患に関わりうるのかどうか議論した。

細胞表面糖鎖修飾から眺めたヒト繊維芽細胞の老化

長岡技術科学大学大学院工学研究科・糖鎖生命工学研究室 古川 清

体細胞は何回か分裂を繰り返すと、増殖を停止し死滅する。これがいわゆる細胞老化であり、老化細胞は若い細胞と比較するとシャーレ上でその飽和密度が著しく減少し、至る所で細胞間に空隙が見られ、細胞間の接着が不完全になる。この原因は十分解明されていないが、一般に細胞表面がタンパク質や脂質に結合した糖鎖に覆われていることから、老化による糖鎖の異常により引き起こされている可能性が考えられる。そこで私達はヒト胎児繊維芽細胞 TIG-3 を用いて、集団倍化レベル (PDL) で 23 PDL の若い細胞 と 77 PDL の老化した細胞を用い、細胞膜のタンパク質に結合した糖鎖の構造変化を、レクチンプロット法により比較解析した。その結果、両試料で細胞を構成するタンパク質の発現には有意な変化は見られなかったが、種々の植物レクチン (糖鎖と結合するタンパク質) を用いた解析から、細胞の老化に伴い α -2,6-結合したシアル酸が著しく減少することを見いだした。そこで α -2,6-シアル酸転移酵素 (ST6Gal I) の遺伝子発現を RT-PCR で解析した結果、細胞が老化すると遺伝子発現が激減することが判明した。 α -2,6-結合したシアル酸はマウス肝臓でも加齢とともに減少するので、体細胞にも共通した現象である可能性が高い。一方、細胞電気泳動により細胞表面電荷を測定した結果、老化細胞では陰性電荷が -1.6 から $-1.3 \mu\text{m}^2/\text{sec}/\text{V}/\text{cm}$ へ減少していることを見いだした。この陰性電荷の減少の一部はシアル酸の減少によるものと考えられ、 α -2,6-結合したシアル酸の減少はシアル酸認識分子との結合や個々のタンパク質の立体構造に変化を与え、老化細胞でみられる細胞の不完全接着や不定形化の原因になっている可能性が考えられる。

核酸塩基の酸化損傷と老化

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 金子 孝夫

活性酸素やフリーラジカルは脂質、タンパク質、DNA をはじめとするあらゆる生体成分を傷付ける。活性酸素は生体内の正常な代謝活動に伴って生成するので、その生成を防ぐことは出来ない。さらに、活性酸素は多くの環境因子からも発生している。好気性生物は予防的な防御機構 (抗酸化酵素、抗酸化物質など) や発生してしまった損傷に対する修復機構を進化の過程で獲得し、酸化ストレスによる傷害を巧みに免れている。しかし、生体をもつ巧妙な抗酸化防御系をくぐり抜け、あるいは防御能を上回る量の活性酸素やフリーラジカルが発生すると生体は傷害を受け、それが軽度であれば修復されるが、消去しきれないと体内に残る。長い間には傷害、変異が徐々に蓄積し、これが加齢とともに顕在化して生体機能の低下や種々の疾患発症あるいは老化が起こると考えられる。酸化ストレスが老化に関係するとすれば、老化に伴い酸化傷害が蓄積するであろう。

DNA は活性酸素やフリーラジカルにより塩基・糖の損傷、塩基の遊離、DNA 鎖切断 (1 本鎖切断、2 本鎖切断)、架橋形成など多岐にわたる損傷を受ける。多種類の DNA 塩基修飾のうち、8-オキソ・2'-デオキシグアノシン (8-oxodG) は DNA の主要な酸化傷害物であり、あらゆる生物の組織に常に見出され、DNA 酸化傷害の指標として測定されることが多い。臓器 DNA 中の 8-oxodG 含量は老化で増加するという報告は多い。我々もラット臓器の 8-oxodG 含量が老齢期になってから蓄積することを見出している。一方、尿中には 8-oxodG やその塩基である 8-oxoGua が見出される。尿中の DNA 塩基酸化傷害物の量は個体全体の DNA 酸化傷害レベルを反映していると考えられる。本シンポジウムでは、8-oxodG を中心として DNA 酸化傷害や修復活性レベルと各種疾患や老化との関わりについて論じていきたい。

【追悼文】

黒田行昭先生の突然の御逝去を悼む

加治 和彦

静岡県立大学大学院・生活健康科学研究科

先に黒田先生御逝去の悲報を緊急に学会理事、幹事の方々に知らせしました。

「黒田行昭先生（静岡県立大学客員教授）が5月21日に突然お亡くなりになりました。黒田先生はこの日も午前中実験をなさり、昼食後私と別れ、一人で本の執筆の作業を始められました。その後たまたま入室した研究室の者が、机に俯せに倒れている先生を発見しました。この間1時間20分程でした。先生は緊急救命介護の甲斐なく搬送先の病院で亡くなりました。82歳お誕生日の前日のことでした。……私は黒田先生と教官室を約10年に渡って伴にしておりました。黒田先生のお机に先生の御著書をそえ、心ばかりのお花を手向けてあります。」

黒田行昭博士は、京都大学理学部動物学科を卒業後、NIH国際博士後研究員（シカゴ大学、昭和36-37年）を経て助教授（昭和38年）、国立遺伝学研究所室長（昭和41年）、同教授（昭和59年）、麻布大学教授生物科学総合研究所長（平成3年）等でご活躍されてこられました。平成12年10月静岡県立大学生活健康科学科客員教授となり現在に至っております。この間、原著論文（96編）、英文著書（17編（分担執筆を含む））、和文著書等多数を発表されております。各種学会の会長、役員を歴にされると共に、日本環境変異原学会（平成10年）および日本動物実験代替法学会（平成16年）の学会賞等多くの顕彰表彰を受けております。本基礎老化学会におきましても、理事を1983年から10年間、理事を勤められ、本学会の発展に大きな足跡を残されました。

黒田博士は、細胞学と遺伝学を両輪とし、一貫して生命現象の探求にあたってこられました。その生命現象理解の目的のためには、昆虫からヒトに至るあらゆる動物に手を伸ばし、得意の培養技術を駆使して研究されてこられました。研究の初期においては、シカゴ大学のモスコーナ教授とともに細胞間の接着の問題を研究され、その概念と研究技法はいち早く日本に導入されました。最近では食物成分の抗変異原作用を中心に精力的に研究されておりました。何よりもオリジナルな研究を尊ぶ博士は、自らの手を頼りに仕事を進めておりました。その学風は現在でも変わることなく、名誉教授に成られた後も研究の手をゆるめることなく、原著論文を筆頭著者として発表することこそ研究者の第一義であるとし実践されておられました。

私が10年少し前静岡県立大学に赴任してほどなく、黒

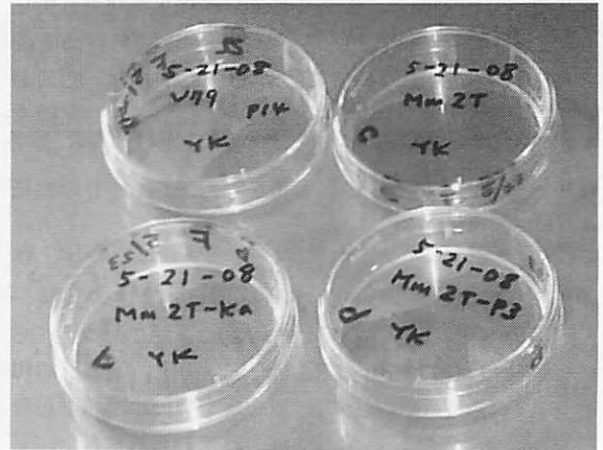
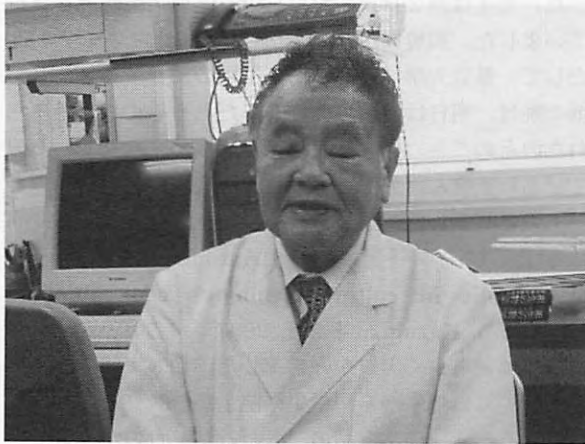
田先生がフラッとおいでになりました。当初先生も特に目的をお持ちではなかったと思いますが、話を進める内、私のところで実験研究をなさったら、と持ちかけたら、そうしましょうということになり、客員教授としておいでいただき私と仲良く教授室に机をならべることとなりました。以来、私の定年までご一緒できるはずでありました。先生は週2日来られ、日いっぱい実験研究をされておりました。御奥様から先生が亡くなられてからのお話として、県立大学に来る朝は、子供のように楽しそう、前の晩は、明日は実験しに行くんだとそそくさと早寝されたのとのこと。先生は決して手遊びに来られていたのではありません。先生と私の共著の論文や学会発表の業績も残されました。最後の研究報告は、昨年未環境変異原学会のポスター発表です（Antimutagenic activity of propolis in cultured munjak cells, Yukikaki KURODA, Kazuhiko KAJI, 2007）。

先生はともかく実験が好きでした。私も実験しない日はないくらいですから、学生や院生がデスクにへばりついているとき、先生と私の二人だけが二台のクリンベンチでピペット操作をしていることもしばしばでありました。「私たちだけだね、実験しているのは」と笑いあったものです。先生は（筆頭）著者としての論文をのみが科学に貢献すること、自分の存在意義はそれを作ることのみであることを常に語っておられました。研究の遅滞に関し、先生は穏やかな性格であったから、若い人たちに苦言を呈したことはありませんが、全てを見通されていたようです。先生ほど勤勉ではない私をどう評価されていたのか、やや心配なところです……。良き大学の最後の時代を、研究されながら楽しまれたことと思います。

先生は戦中に福井にお世話になったことがあり、福井県人会のメンバーでした。その県人会で富士登山が計画にのぼり、黒田先生は山登りが好きな私を誘ってくれました。県人会メンバー30数名とともに先生と私は新五合目から登り始めました。2002年の夏のことです。さすがに先生はゆっくりゆっくり歩を進められましたが、無事登頂を果たされました。先生は根を上げることを潔しとしません。無理からの逃避を潔しとしないことが、先生の思いも寄らぬ突然の死の原因ではないか、と今思います。先生が亡くなる前のしばらくの間、先生は遺伝研からの退去や本の締めきり、などで強いストレスを感じておられたようです。亡くなられた前日までつくば市で学会に参加されていました。

皆さんどうぞ黒田先生を想ってください。それが、先生が今も吾等と共に生きていることになるのですから。最後に、写真を2葉用意しました。最近の教授室の黒田先生と、黒田先生が死の数時間前に培養された細胞達の入ったシャーレです。シャーレの上の先生の直筆（細胞の種類、日付、それに先生のイニシャルYK）を確かめてください。

(記 09/18/08) 加治和彦 (理事を歴任)



【総 説】

加齢におけるブドウ糖代謝の意義

橋爪 潔志

信州大学大学院医学研究科加齢病態制御学

要約

ブドウ糖代謝は中枢神経系維持に必須である。このブドウ糖代謝は加齢とともに低下する。この低下に対し適応機能として内分泌機構や交感神経系を介した血糖値上昇が展開される。抗酸化ストレスにもブドウ糖代謝は要求されるため、加齢に伴う血糖値の上昇は抗加齢現象の一つであると考えても差し支えない。

キーワード：ブドウ糖代謝、酸化ストレス、メタボリック症候群、内分泌による加齢適応、高次中枢

はじめに：ヒトの老化と病氣

ヒトに見られる老化は、他の生命には見られない。ヒト老化モデル動物は限られている。その為、老化研究は遅れがちとなり、老化の意味や定義も曖昧である。一般に用いられる老化の定義は、人為的ニュアンスが色濃く反映され、科学的根拠に乏しい。

前世紀中葉以降、酸化ストレスが老化促進因子として注目を浴びた[1]。いわゆる老化現象進展に関する酸化ストレス説である。細胞の老化研究という意味では重要であった。しかし、個体老化と細胞老化との関連、個体老化への酸化ストレスの関与は不明であった。酸化ストレス説にはむしろ、仮定が先行する傾向があった。老化モデルが手に入らない状況からは致し方ないことであった。

最近、個体の老化に関する優れた研究が多数報告されている。それらは、非科学的要素を排除し、老化をヒトの持つ特性から素直に眺めるところから出発している。

ヒトは加齢に伴い不都合な状態を経験する。たとえば糖尿病や高脂血症など、放置すれば死に至るとされている状態である。厚生労働省の報告では近い将来、高齢者の半数以上が糖尿病に罹患するという。50%以上が病人であるという断定には疑問を抱かざるを得ないが、加齢に伴って増加する病態があるとすれば、それがヒトの老化を示す状態の一つであると判断してもよい。加齢に伴って生じる病態の解析はヒトの老化を解明する糸口を示しているかもしれない。病的状態を扱う医療の面から、老化に関する最近の話題をまとめてみたい。

加齢とメタボリック症候群

血管系急性疾患を生じやすい状態として社会的に取り上げられている概念がメタボリック症候群である。内臓脂肪肥満、低HDL血症、高中性脂肪血症、高血糖、高血圧などがその基準を決定する。原因は過食と運動不足であるとされ、人では50歳前後、早ければ40歳前後からはじまるとされている。この考え方によると、人は40-50才以降になると、食事摂取量が増し、これが直接、間接を問わず、血管系の病態発症に強く関与するという判断が可能である。様々なエビデンスに基づき、この論理は正しいと思われる。しかし解決されなければならない問題が横たわっている。一つは血管系に障害をもたらすにも拘わらず、何故、そのような状態に陥るのか、という疑問である。寿命を保持しているならば、その寿命の期間、生命は可能な限りそのようなリスクから遠ざかる情報を発信し続けるはずだからである。もう一つは、加齢に伴って多くなるという仮定から推測すると、このような病態(?)は加齢に伴って要求されているのではないか、という極めてシンプルな疑問である。確かにメタボリック症候群の程度と血管系イベント発症は相関する。しかし、その相関を穿って考えれば、血管系イベント発症抑制のためのメタボリック症候群発症ではないか、あるいは血管系を犠牲にしてもさらに重大な機能の維持のためにこの病態発症が要求されたのではないか、そのような極論の提示も可能である。

メタボリック症候群は現象として捉えられる状態であり、原因、あるいはその発症の意義についての議論は置き去りにされている。その点に関する新たな議論の余地はないと言われるかもしれない。しかし、加齢という概念をこの病態に取り込むと、意外な事実が発見される。メタボリック症候群を構成する一つの現象、高血糖値を、加齢をベースにして解析してみたい。

連絡先：〒390-8621
長野県松本市旭3-1-1
信州大学大学院医学研究科加齢病態制御学
Tel: 0263-37-2684
Fax: 0263-37-2710
E-mail: hshzmk@hsp.md.shinshu-u.ac.jp

血糖値、食事、体重と加齢

日常、最も容易に得られる基礎的データは体重、食事摂取量、血糖値などである。われわれが調べたところ、摂取量は年齢とともに低下し、40-50才を過ぎると直線的に低下する(図1-2)。それに伴い、体重の減少が平行する(図1-1)。この事実は一般の教科書にも提示されている[2]。

この結果は、メタボリック症候群発症の背景とされる仮説、すなわち加齢とともに摂取量が増加し、運動量は減少して体重は増加するという前提とはあい反する。尤もメタボリック症候群は、体重ではなく腹囲で基準を決定するから、体重の指標化は病態の決定には繋がらないかも知れない。メタボリック症候群は、高齢者よりもむしろ働き盛りを対象とし、加えて時間経緯を無視して基準を設定するから、体重変化の指標化は困難かもしれない。しかし本症候群発症に纏わる論理を基礎にして考察すると不可解としか言えない矛盾が見えてくる。摂取量が低下し、体重が低下するにも拘わらず、腹囲だけが増加するという矛盾である。加齢に伴う過食傾向と腹囲の

増加が加齢現象であるとするれば、我々のデータは正しくないことになる。メタボリック症候群は加齢を背景にすると矛盾を抱え込むことになる[3]。

一方、血糖値を測定すると、摂取量や体重が減少し始めるころから次第に上昇する(図1-3、1-4)。血糖値は年齢と相関して上昇する。糖尿病学会の定めた診断基準は、年齢に依存した生理的変化を無視しているため、加齢に伴いヒトはすべて糖尿病になると断言しているようである。年齢相応の血糖値上昇を糖尿病と判断するわけである。老化を考える時、データの素直な読みと、これに対する人為的介入のジレンマからの脱却が要求される。

メタボリック症候群や糖尿病という概念を払拭して考えなければならない。加齢とともに食事摂取量は低下し、体重は減少する。これが老化に伴って生じる正常な現象である。同時に摂取量の低下にも拘わらず血糖値は上昇する。これも正常な現象である。これらの変化に対し、加齢に関連付けた客観的な考察が要求されている。

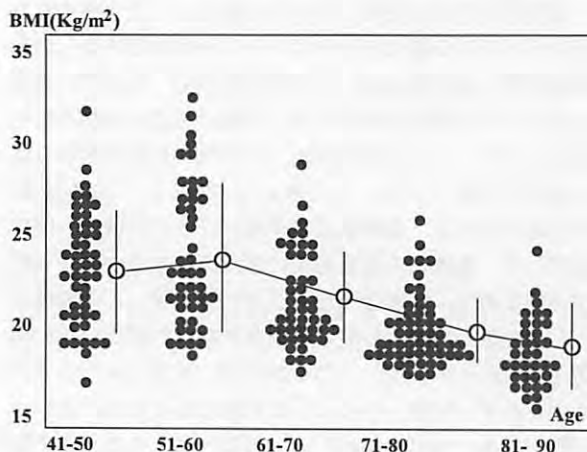


図1-1：加齢に伴う体重(BMI)の変化

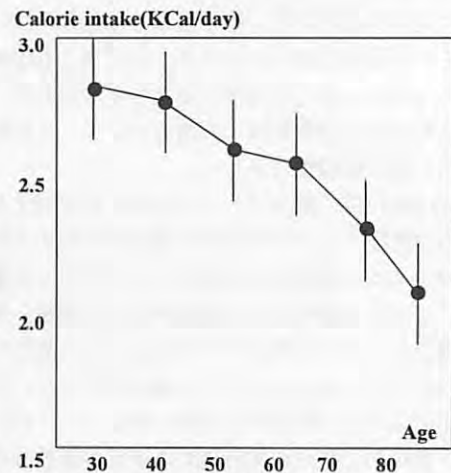


図1-2：加齢に伴うエネルギー摂取量の変化

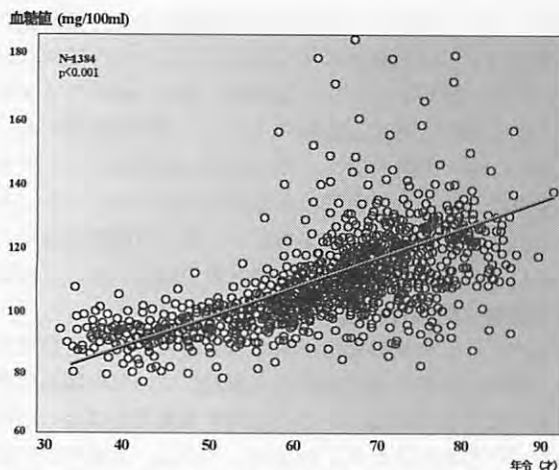


図1-3：加齢に伴う空腹時血糖値の変化

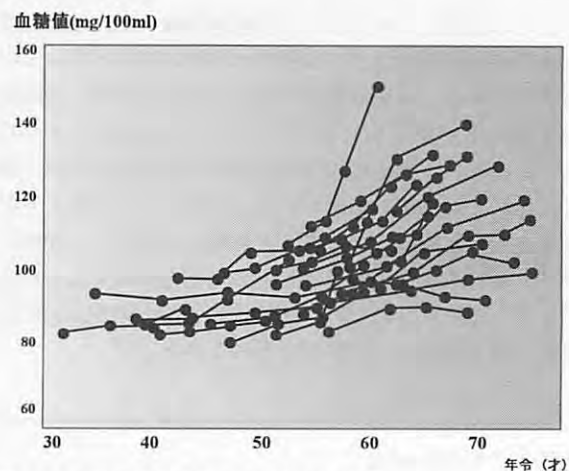


図1-4：加齢に伴う空腹時血糖値の変化

図1-3に示された空腹時血糖値は糖尿病を指摘されていない外来受診者の一般化学検査データを示す。図1-4は、空腹時血糖値がいわゆる糖尿病の診断基準を満たさない36名の20年以上経過観察が可能であったそれぞれの個体での空腹時血糖値を示している。いずれにしても血糖値の上昇は加齢に伴い(特に50-60才以上)、上昇する。空腹時血糖値は、多くはいわゆる糖尿病の診断基準を満たしていないが、有意差を以て年齢に相関する(図1-4)。

血糖値と高次中枢機能

未だ断定できる結論は提示されていないが、最近、糖尿病患者を含めメタボリック症候群での高次中枢機能低下が報告されている[4]。ブドウ糖は高次中枢機能に必要なエネルギー源である。エネルギー源の多い状態が糖尿病である、と言ってもよい。矛盾である。エネルギー源が多いにも拘わらず、何故、高次中枢機能が低下するのか。血糖値を低下させる治療を導入すると、認知機能の低下を始め、高次中枢機能は著しく低下する[5]。この事実、加齢に伴う血糖値の上昇は、加齢に伴う高次中枢荒廃に対する防御反応である可能性を示唆している[6]。高次中枢に限らず、ブドウ糖を直接利用する標的では、同様な高血糖が要求されていると考えることも可能である[7]。糖尿病患者で高次中枢機能が劣化するという報告は、血糖値の上昇にも拘わらず、未だブドウ糖濃度が防御的濃度に至らなかった、という現象の観察であった可能性が高い。しかし、これは想像であって、事実であるかどうかは不明である。

未だ空腹時血糖値が正常で、糖負荷テストで高反応を示す症例では、ストレス負荷により著明な高血糖値を示す。ストレスホルモン濃度は高値を示す[8]。ストレスホルモンは、極めて低濃度でインスリン分泌を抑制し、血糖値上昇に貢献する[9]。一方ストレスは、高次中枢を刺激し、その刺激は交感神経系を興奮させ、高血糖値を惹起する。空腹時血糖値の正常な多くの高齢者では、ストレスによりこのような反応を示す。このような高血糖値は正常な応答の結果であり、病態ではない(図-2)。因みに本邦での糖尿病患者ではインスリン分泌低下が早期に始まると言われているが、その多くは不安によるス

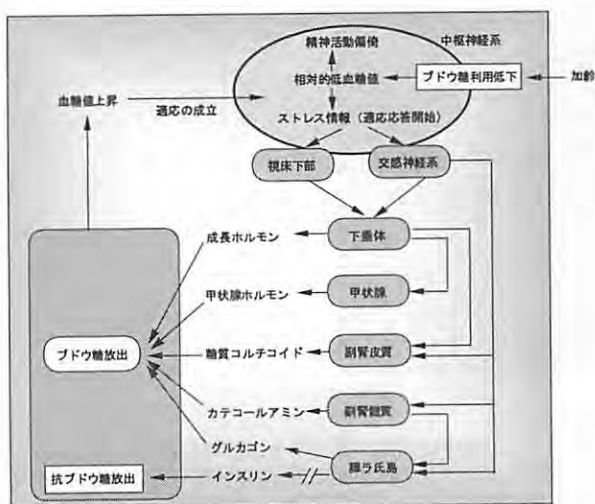


図-2: 高次中枢で決定される血糖値

加齢に伴い、末梢細胞でのブドウ糖利用効率は低下する。中枢神経系でも同様である。低下は精神活動の低下を惹起するが、同時にストレス情報となって、活動低下回避の適応プログラムを展開させる。交感神経系と視床下部にその情報は伝達され、内分泌臓器からのホルモン分泌を刺激する。分泌されるホルモンの全ては肝など糖蓄積臓器からのブドウ糖放出に貢献する。一方、インスリン分泌はブドウ糖放出を抑制するが、これの分泌は抑制される。結果として血糖値は上昇し、中枢神経系での相対的低血糖は回避され、適応が完成される。なお、血糖値の過度の上昇は、インスリン分泌を刺激するが、これは糖蓄積に貢献する。

トレスが原因であり、これを除去することによってインスリン分泌は正常化する(私見)。

摂食量低下と高次中枢機能

加齢に伴い、食事摂取量は低下する。これは血糖値を低下させる要因である。しかし、実測すると血糖値は上昇している。おそらく、摂取量低下を補うために高次中枢のエネルギー不足に基づくストレスの下、肝・骨・筋などからのブドウ糖放出が加速されているものと思われる。ブドウ糖だけではない、様々な栄養素の摂取低下も加齢に伴い生じており、それに応答した自己の組織からの栄養素の放出が惹起される。カルシウム摂取の不足は続発性副甲状腺機能亢進症の発症とそれに伴う骨量低下に貢献する[10]。

稲垣らは、摂食量低下によって何が生じるか、動物を用いて検索した。摂食量低下を極端なまでに押し進めると、絶食という条件設定が要求された。絶食という刺激は極めて大きなストレスである。生命の危険の境界にまで動物を至らしめるからである。しかしそこに備えられた状況は、少なくとも絶命への方向ではなく、蘇りの方向にスイッチが入れられた状態であった。絶食から重要な発見がもたらされた。絶食は、PPAR α の遺伝子発現を亢進させ、それに伴ってFGF21の発現を上昇させる。FGF21の発現亢進は動物の冬眠状態(高次中枢機能停止の状態)を惹起する。一方でFGF21は、脂肪酸酸化を促進し、ケトン体産生を高める。PPAR α もケトン体生成に貢献する[11]。ケトン体はブドウ糖以外では唯一の高次中枢のエネルギー源である。この結果から絶食は、「高次中枢機能停止」と、「高次中枢機能維持」という二つの矛盾した命令を同時に発信する事実が明白になった[12]。もちろんケトン体の過剰産生は、生体には不都合である(一般にケトアシドーシスと言われ、昏睡から死を誘導する)。摂取量低下は、死を覚悟した生命の応答を惹起する可能性をこの研究結果が提示している(図-3)。

加齢に伴う食事摂取量の低下がこのような状態にまで個体を陥れるかどうかは今後、臨床的に把握されなければならない。しかし少なくとも、寿命に達しようとしている生命は別にして、高齢に生きるヒトでの血糖値の上昇は、その危険な状態からの回避に必須であったと考えてよい[13]。このような状態での血糖値の上昇、また上昇したブドウ糖の末梢での利用促進は、高次中枢機能の回復、すなわち冬眠状態からの回避を可能にするはずである。我々はその事実を臨床的に観察した[14]。この結果は、加齢に伴う血糖値の上昇は、高次中枢機能維持に重要であるが、同時に、末梢でのブドウ糖利用低下からの回復が血糖値上昇の原因になっていた可能性を暗示した。

酸化ストレスとブドウ糖代謝

細胞老化の研究で、重要な発見が相次いでいる。古典的酸化ストレス説を支持しながら、酸化ストレスに応答する抗老化作用の存在を明らかにしている。

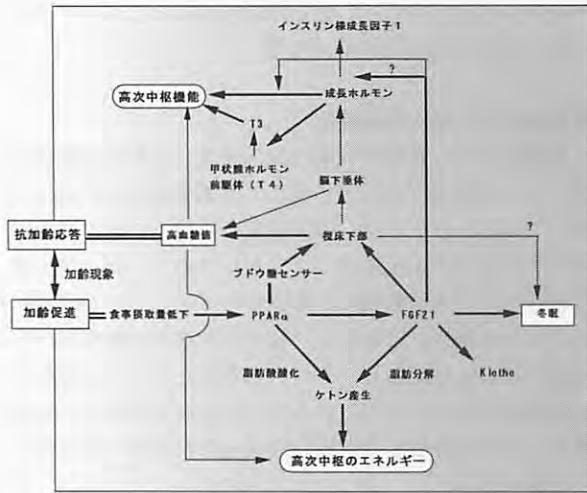


図-3: 加齢と栄養摂取偏倚がもたらす適応機構展開とその機構による血糖値の決定

加齢を促進する因子の一つは摂食量の低下である。この情報は直ちにPPAR α やFGF21の遺伝子発現に貢献する。これらの発現は冬眠状態を惹起し死の用意を開始する。一方、これらの発現はケトン体産生を促し、高次中枢のエネルギー源確保の情報を提供する。摂食量の低下は死の用意と高次中枢の生き残りという矛盾した生命現象を同時に発信している。冬眠状態からの覚醒が要求されるが、それはケトン体によるエネルギー確保ではなく、本来のエネルギー源であるブドウ糖の維持へスイッチが入れられる。おそらくPPAR α など核受容体を介したホルモン作用はブドウ糖センサーとして作動し、解糖系を刺激する(図-4)。同時に、細胞外ブドウ糖濃度維持の機構を展開させる(図-2)。このことによって血糖値は上昇するが、これは摂食量が低下した個体での冬眠からの回避に繋がる。この冬眠誘導に対する防衛的適応機構が作動するため、高齢個体は容易には冬眠状態に陥ることはない。

酸化ストレスは、ブドウ糖代謝の中でも解糖系に依存したプロセスで抑制される、というものである[15]。

酸化ストレスは細胞老化を促す。その蓄積は個体の老化促進に繋がる。これに対する適応として解糖系が活性化される。解糖系の促進は、その材料となるブドウ糖濃度の維持を要求する。一方、末梢細胞での解糖系活性が低下すれば、血糖値の上昇が要求されることになる(図-4)。言い換えれば、抗老化という意味でも高血糖値の必要が示唆されたのである。

解糖系による抗酸化ストレス機能は、テロメア機能の低下を補填する可能性も指摘されている。テロメア機能の低下は酸化ストレスの増大に繋がると考えられる[16]。このことから考えると、人の寿命はテロメアのみにかぎらず、解糖系にも依存している可能性が考えられる[17]。ヒト老化モデルが得られない理由は、多くの動物はテロメアに依存した寿命で生存するが[18]、人はその限界を超えて生存する可能性を示唆している。血糖値の上昇開始がテロメア機能の減弱する年齢に一致するのは、単なる偶然ではないように思われる。

内分泌機能と加齢

内分泌機能の多くは高次中枢機能に直接関与する。直接的にも間接的にも標的細胞で解糖系を促進する。これらの内分泌機能は加齢に伴って低下する(図-5)。たとえば、甲状腺刺激ホルモン-甲状腺ホルモン系[19]、成長ホルモン-インスリン様成長因子系[20]、下垂体-副腎皮質系[21]などは加齢に伴い減弱する。加齢に伴う減弱化

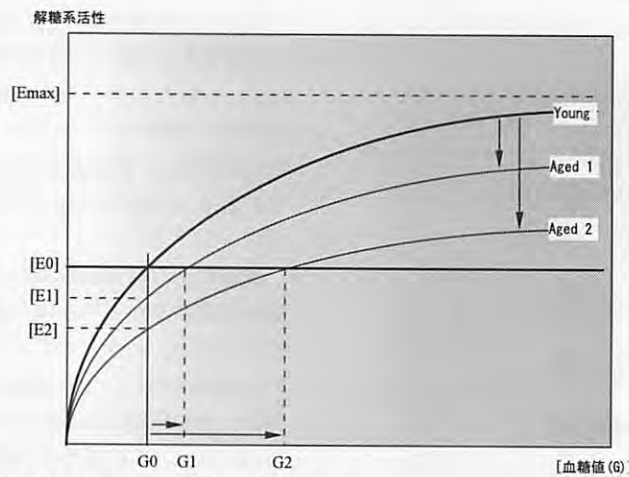


図-4: 加齢に伴う解糖系活性低下とそれに適応する高血糖値への変化

若年者に比べ、50才以降(しばしば40才前後でも見られる)では、末梢でのブドウ糖利用が低下する。その大きな原因は解糖系活性の低下である。解糖系の最大活性を[Emax]とすると、その値に到達するまで、ブドウ糖濃度に依存した解糖系活性の上昇が見られる。生体では[Emax]の活性は要求されていない。[E0]が必要十分な解糖活性とすると、若年者では、[E0]を得るために[G0]の血糖値が要求される。これに対し、加齢に伴って解糖系活性が低下すると、ブドウ糖濃度に依存する解糖系活性はAged 1あるいはAged 2のように解糖系活性曲線の下方向への偏倚として表現される。それぞれの[E0]に交わる血糖値はG1あるいはG2へそれぞれ上昇する。高齢者で血糖値が上昇する主な原因はこの機構に基づく。なお、加齢に伴って末梢での[E0]は低下する可能性があるが、高次中枢で要求される[E0]は年齢に伴う低下がない。

高齢者血糖値(G1, G2)の若年者のそれ(G0)への是正を試みると、得られるエネルギーはそれぞれ[E0]から[E1], [E2]へ低下する。これは個体存続に不適切である。適応機能によって[E0]まで復帰させようとする機構が作動するが、加齢に伴って低下した解糖系活性(Aged 1あるいはAged 2)の回復は困難である。[E0]のエネルギー確保のために、致し方なく、血糖値をG0からG1, G2にまで上昇させることになる。図-1で示された応答によって血糖値上昇機構が作動する。2型糖尿病患者の治療において血糖値の低下(G0への強制的低下)に失敗するのは、この機構が作動しているからである。強引な血糖値低下に成功する症例では、既に適応応答機構(特に高次中枢での血糖値維持機構)が治療により破壊され、血糖値上昇が不可能になっていることを証明する。多くの神経障害は強引な血糖値低下の継続によって生じることもこの図から理解できる。

の機構は未だ判っていない。解糖系の低下 (glucose phosphate isomerase, phosphoglycerate mutaseの低下) と、糖利用システムを維持する内分泌機能低下は、解糖系の材料となるブドウ糖濃度の上昇を必然的に惹起するものと推測できる[22]。

一方、酸化ストレス応答を上昇させる副甲状腺ホルモン作用は加齢に伴い上昇するが[10]、これに対し、酸化ストレス亢進を直接的に抑制する副腎皮質ステロイド (特にアルドステロン) や甲状腺ホルモン[23-25]、さらに甲状腺ホルモンの活性型への変換を促進する成長ホルモンは加齢に伴い減弱する。

われわれは、これらの内分泌系を補充するという意味で臨床的介入を試みた。高次中枢機能維持と血糖値低下の同時進行を観察した(未発表)。血糖値の低下はむしろ予想外であったが、おそらく内分泌機能の末梢での改善に伴うブドウ糖利用の回復によるものと推測される[26]。いわゆる適応機能への補充療法であると考えてもよい。このような補充は抗加齢という意味では興味ある臨床応用である。

補充療法は正常の加齢には逆行するものである。しかし、適応機能の補充により抗加齢結果が得られたことは、少なからず、加齢に伴ってブドウ糖利用低下が生じていることを暗示する [27]。

加齢に伴う適応機能の低下に結びつくか否かは明確ではないが、高次中枢でのインスリン作用およびそのシグナル伝達機構の存在が明確になっている[28、29]。イン

スリンシグナルは解糖系促進に重要である。加齢に伴う高次中枢での様々な内分泌機能の偏倚は、直接、間接を問わず、インスリンシグナルの加齢に伴う偏倚を余儀なくしていると想定できる。高血糖値に対するインスリン治療は、このような意味から新しい局面を開拓するものと考えられる[30]。すなわち、血糖値の低下を目的とするのではなく、ブドウ糖利用低下の回復という意味で選択されるであろうと考えられるのである。このインスリン治療も適応機能への補充療法の一つである。

終わりに：加齢適応としてのメタボリック症候群

メタボリック症候群は加齢に伴い全ての正常者に発症する。これを病態とするか否かの是非は、専門家に任せられるものであろう。しかしながら、適応という生理的現象から把握すると、診断基準は適応現象の人為的な検査値の分断でしかない。既存の基準に基づく血糖値の正常化が血管系疾患からの解放であるという概念は、最近では反省されつつある[7]。社会的に強烈なストレスとなっているメタボリック症候群の概念は再考を迫られている[31]。しかし、血糖値の是正が不必要という理論には結びつかない。それぞれの年令に相応しい適切な適応機能が維持された結果としての血糖値が存在するものと考えられるのである。メタボリック症候群の概念は人為的で自然科学から遠のいているが、ヒトそれぞれの老化の原理を模索するには、都合のよい研究材料であると考えられる。

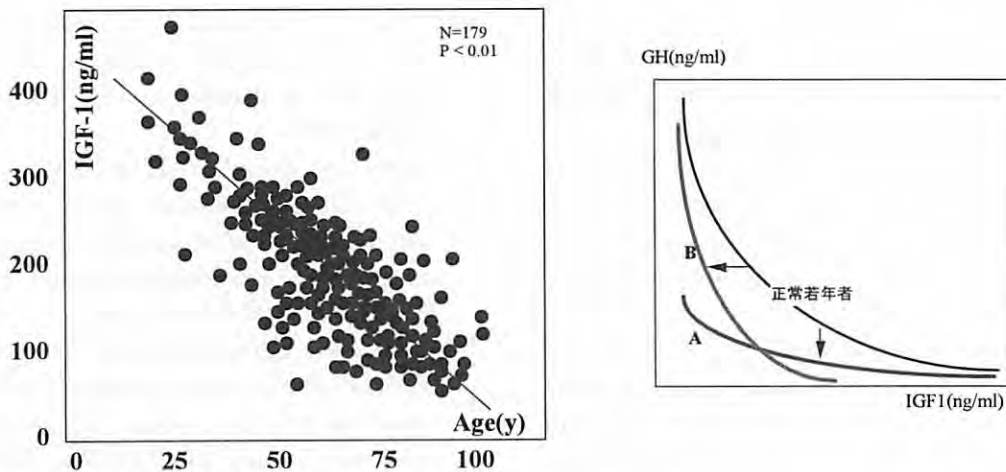


図5：加齢に伴う血漿インスリン様成長因子-1濃度の変化

加齢とともにインスリン様成長因子-1 (insulin-like growth factor-1 (IGF-1)濃度は低下する(左図)。IGF-1による成長ホルモン分泌制御(negative feedback)を観察するとIGF-1低下に伴って成長ホルモン(GH)分泌量が低下する場合(A)とGH分泌感受性の低下(B)の両者が高齢者で認められる。栄養摂取低下が著しくなると、両者の複合した低下が認められる。

文献

- 1) Ishii N, Fujii M, Hartman PS, et al.: A mutation in succinate dehydrogenase cytochrome b causes oxidative stress and ageing in nematodes. *Nature* 394: 694-697, 1998.
- 2) Lipschitz DA: Nutrition and ageing. In: *Oxford Textbook of Geriatric Medicine*(2nd edition), edited by Evans JG et al, Oxford, Oxford University Press, 2000, p.139-150.
- 3) Urayama A and Banks WA: Starvation and triglycerides reverse the obesity-induced impairment of insulin transport at the blood-brain barrier. *Endocrinology* 149: 3592-3597, 2008.
- 4) Farr SA, Yamaa KA, Butterfield DA, et al.: Obesity and hypertriglyceridemia produce cognitive impairment. *Endocrinology* 149: 2628-2636, 2008.
- 5) 橋爪 潔志: 加齢と内分泌代謝. *内分泌・糖尿病科* 23: 323-327, 2006.
- 6) Boyle PJ, Nagy RJ, O'Conner et al.: Adaptation in brain glucose uptake following recurrent hypoglycemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 91: 9352-9356, 1994.
- 7) Ryden L: A cardiologists's view of the heart in diabetes. In: *Diabetes at the limits III*, edited by Opie LH et al. Cape Town, Stanford Writers, 2007, p.1-18.
- 8) 橋爪 潔志、平松邦英、片倉正文ほか: 一過性高グルカゴン血症とそれに伴うインスリン抵抗性高血糖を示した2例. *内科* 57: 769-772, 1986.
- 9) Yajima H, Komatsu M, Hashizume K et al.: Norepinephrine inhibits glucose-stimulated, calcium-independent insulin release independently from its action on adenylyl cyclase. *Endocrine J* 48: 647-654, 2001.
- 10) Hashizume K, Ichikawa K, Suzuki S et al.: Calorie restriction increases serum parathyroid hormone and decreases serum calcitonin levels in patients with maturity onset diabetes mellitus. *Bone Mineral Metab.* 10: 173-183. 1992.
- 11) Inagaki T, Dutihak P, Xhao G, et al.: Endocrine relation of the fasting response by PPAR γ -mediated induction of fibroblast growth factor 21. *Cell Metab* 5: 415-425, 2007.
- 12) Reitmen ML: A missing link in the biology of fasting. *Cell Metab.* 5: 405-407, 2007.
- 13) Herzog RI, Chan O, Yu S et al.: Effect of acute and recurrent hypoglycemia on changes in brain glycogen concentration. *Endocrinology* 149: 1499-1504 2008.
- 14) Hashizume K, Suzuki S, Komatsu A et al.: Administration of recombinant human growth hormone normalizes GH-IGF1 axis and improves malnutrition-related disorders in patients with anorexia nervosa. *Endocrine J* 54: 319-327, 2007.
- 15) Kondoh H, Leonart MF, Gil J et al. Glycolytic enzymes can modulate cellular life span. *Cancer Res* 65: 177-185, 2006.
- 16) Chin L, Artandi SE, Shen Q, et al.: p53 deficiency rescues the adverse effects of telomere loss and cooperates with telomere dysfunction to accelerate carcinogenesis. *Cell* 97: 527-538, 1999.
- 17) 橋爪 潔志、鈴木悟、稲垣毅ほか: 内分泌環境と抗加齢医学. *日老医誌* 45: 145-148, 2008.
- 18) Bodnar AG, Ouellette M, Frolkis M, et al.: Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. *Science* 5349: 349-352, 1998.
- 19) 市川和夫、鈴木悟、橋爪 潔志他: 高齢者における橋本病の特徴. *日老医誌* 35: 771-776, 1998.
- 20) Blackman MR: Aging. In *Endocrinology* (2nd edition), edited by DeGroot LJ et al. Philadelphia, Saunders, 1989, p.2348-2366.
- 21) 山内恵史、橋爪 潔志: 副腎皮質機能低下症: EBMに基づく臨床データブック. *臨床医* 27: 1798-1799, 2001.
- 22) Takeda T, Ichikawa K, Hashizume K et al.: Response of hepatic protein to 3,5,3'-triiodo-L-thyronine in diabetic rats. *J Endocrinol* 143: 55-63, 1994.
- 23) Suzuki S, Kobayashi H, Hashizume K et al.: 3,5,3'-triiodo-L-thyronine potentiates all-trans-retinoic acid-induced apoptosis during differentiation of the promyeloleukemic cell HL-60. *Endocrinology* 132: 805-809, 1997.
- 24) Lamirand A, Pallud-Monthre S, Ramauge M, et al. Oxidative stress regulates type 3 deiodinase and type 2 deiodinase in cultured rat astrocytes. *Endocrinology* 149: 3713-3721, 2008.
- 25) Sakuma T, Miyamoto T, Hashizume K et al.: Inhibition of peroxisome proliferator γ signaling by vitamin D receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 312: 513-519, 2003.
- 26) Garcia-Fernandez M, Delgado G, Puche JE, et al.: Low dose of insulin-like growth factor I improves insulin resistance, lipid metabolism, and oxidative damage in aging rats. *Endocrinology* 149: 2433-2442, 2008.
- 27) Hashizume K, Suzuki S, Takeda T et al.: Endocrinological aspects of aging: Adaptation to and acceleration of aging by the endocrine system. *Geriatr Gerontol Int* 6: 1-6, 2006.

- 28) Baura GD, Foster DM, Porte Jr D, et al.: Saturable transport of insulin from plasma into the central nervous system of dogs in vivo. *J Clin Invest* 92: 1824-1830, 1993.
- 29) Davis S N, Colburn C, Dobbins R, Evidence that the brain of the conscious dog is insulin sensitive. *J Clin Invest* 95: 593-602, 1995.
- 30) Prodi E, and Obici S: The brain as a molecular target for diabetic therapy. *Endocrinology* 147: 2664-2669, 2006.
- 31) Sattar N, McConnachie, Shaper AG et al.: Can metabolic syndrome usefully predict cardiovascular disease and diabetes? Outcome data from two prospective studies. *Lancet Com* 371: 1927-1935, 2008

Glucose metabolism in aging

Kiyoshi Hashizume

Department of Aging Medicine and Geriatrics, Graduate School of Medicine, Institute on Aging and Adaptation, Shinshu University

Glucose metabolism is important in maintaining the activity of central nervous system(CNS). During aging process, glucose utilization is diminished in CNS. In order to maintain the activity, plasma glucose level is increased through adaptive activation of endocrine and sympathetic nervous systems. Not only maintaining CNS activity but also preventing the oxidative stress, glucose metabolism is required. Thus the aging-dependent increase in plasma glucose level is considered as one of the anti-aging mechanisms.

Keywords: Glucose metabolism, Oxidative stress, Metabolic syndrome, Endocrinological adaptation to aging, Central nervous system

【総 説】

皮膚の加齢変化

小林 裕太、Sultana Razia
島根大学医学部基礎看護学講座

要約

高齢者では一般に皮膚が乾燥する方が多く、その程度は加齢と共に増悪する。かゆみを伴う場合がしばしばあり、老人性掻痒症と呼ばれる。かゆみに加え、灼熱感、ヒリヒリする痛みやツッパリ感を訴えられることもある。高齢者皮膚では真皮や皮下組織の減少などの形態学的変化、皮脂分泌や汗腺機能の低下などの生理的变化、セラミドやアミノ酸量の低下などの生化学的变化が見られる。紫外線を浴びた皮膚がより老化する光老化も知られているが、その加齢変化は、紫外線を浴びていない部位での老化とは細かな点では相違点も見られる。現在、遺伝子プロファイリングや早老症の方の皮膚の加齢変化なども含めた新たな研究から、DNA修復機構や成長ホルモンの関与などが指摘され、新たな研究の展開が進められつつある。一方、実験動物での皮膚の加齢変化は、研究が少ない。特に平均寿命を超えるような老齢動物での研究は限られている。また、結果は必ずしも人間における加齢変化と対応しておらず、きちんとした基礎的なデータを得たうえで、研究を進めていくことが求められる。

1. はじめに

高齢者では一般に皮膚が乾燥する方が多く、その程度は加齢と共に増悪する。かゆみを伴う場合がしばしばあり、老人性掻痒症と呼ばれる。かゆみに加え、灼熱感、ヒリヒリする痛みやツッパリ感を訴えられることもある[1]。そのような症状は医師に訴えられることは少ないが、老年看護では高齢者の乾燥肌への対応は重要な課題の1つである。高齢者の様々な疾患の陰に隠れて、皮膚の加齢に関する研究はあまり多くなかったが、最近新たな研究が報告され始めている。本稿では、人および実験動物における皮膚の加齢変化についての知見を紹介する。

2. 皮膚の健康と角化症

皮膚は身体の重量の14%を占めるとされ、この重量は骨系につき、極めて大きな臓器である。皮膚は病原微生物などを含む環境中の有害物質の侵入を防ぐこと、水や栄養分を保持することの2つの大きな役割を持ち、そのための強力な障壁（バリア）となっている[2]。皮膚は表皮、真皮、皮下組織の3層からなる。表皮の一番外側の層である角化層は主に死んだ細胞や水で構成され、皮膚の弾力性に寄与している。表皮角化層は約30%が水で構成され、その量は周囲の湿度で大きく変化する[3]。角質層のより内側の層でも水が重要な構成成分となっ

ている[3]。表皮のいちばん内側には基底細胞があり、盛んに分裂を繰り返すことで表皮に新しい細胞を供給し、角化した表皮は少しずつ垢として剥がれ落ちる。メラニンを合成する色素細胞は基底細胞の近傍に分布する。皮膚の2番目の組織層である真皮中には膠原線維と弾性線維があり、組織を保護している。また、主に真皮に分布する感覚細胞は温度、痛み、かゆみなどの刺激情報を神経系を介して脳へ送っている。皮膚に栄養を与える血管は真皮層に分布する。乳頭下血管網と皮下血管網が主要な血管である。皮下組織は脂肪細胞が大部分を占める。皮膚の免疫関連細胞としては、表皮にランゲルハンス細胞が、真皮に肥満細胞等が分布する。

表皮角化層の水分含有量は、肌の弾力性の維持に重要な役割を持っている。水分含有量が10%以下になると、角化や亀裂（ひび割れ）を起こし、かゆみの原因となりやすい[4]。角化症は皮膚の乾燥と荒れが大きな特徴である。皮膚の乾燥は、表皮の表面の著明な角化を起こし、さらに亀裂と紅斑を示す[5]。全年齢層の人間に共通する最も一般的な皮膚のトラブルは乾燥して荒れ、フレーク状になった（鱗屑）皮膚である。乾燥肌は表皮角化層の水分含有量の不足によって特徴付けられる。皮膚の乾燥が起こる理由はまだ十分には理解されていない。遺伝的な要素もあるが、環境の影響もある。環境中の湿度が70%を越えると、表皮の乾燥が起こりにくくなるとされる[1]。乾燥した冬の季節には皮膚の乾燥はより増悪する。職業としては航空機のパイロットのような乾燥した環境で勤務する場合や、医療関係者や血洗いのように常に手洗いをする職業についている人々で深刻である[5]。また、高齢者でも多いことは先に述べた。一方、腎疾患や甲状腺機能低下症でも角化症を示すことが知られてい

連絡先：〒693-8501

島根県出雲市塩冶89-1

島根大学医学部基礎看護学講座

TEL & FAX 0853-20-2319

e-mail yutakoba@med.shimane-u.ac.jp

る。乾燥肌は入浴しすぎたり、強い石けんや熱いお湯を使用したり、冬季に暖房しすぎた室内に居ることさらに悪化する。角化症のような乾燥肌の状態では、表皮角化層の水分含有量の低下[6]、皮膚を通じた水分の喪失[7,8]、表皮角化層の水分結合に関連するとされるアミノ酸の含有量低下[9-11]、皮脂脂質の低下[9,12]、皮膚のセラミド組成の障害[2,13,14]などが見られる。表皮角化層の脂質であるコレステロール[15]、遊離脂肪酸[16]、とりわけセラミド[17]は皮膚バリアの恒常性に大きな役割を果たすものとして認識されている。乾燥肌(角化症)が発生するのは主に四肢の背面と側面である。

3. 高齢者皮膚の変化

高齢者皮膚の形態学的変化を図1に示した。表皮については、厚くなるが、細胞の間に隙間が出来たり、整然と並ばなくなったりするとされる[4]。但し、薄くなるとする報告もある[18]。角化細胞は数が増え、大型になる[1]。色素細胞は一般に減少するが、シミの部分では活性化している[18]。ランゲルハンス細胞も老化に伴い減少する[18]。一方で、真皮の繊維芽細胞の数が減少し、コラーゲン合成が下がる[19]。この結果、真皮は約20%減少し、膠原線維減少の結果強度も低下する。真皮と表皮の間は表皮突起、真皮乳頭と呼ばれるひだ状の境界をなすが、この褶曲が浅くなることも知られている[18]。皮脂腺、汗腺の数は減少するとされる[19]。また皮膚に分布する血管も減少する[19]。

老化により皮膚の様々な機能の低下が認められる(表1)。その結果、肌理の粗さ、しわ、皮膚の弛緩などが見

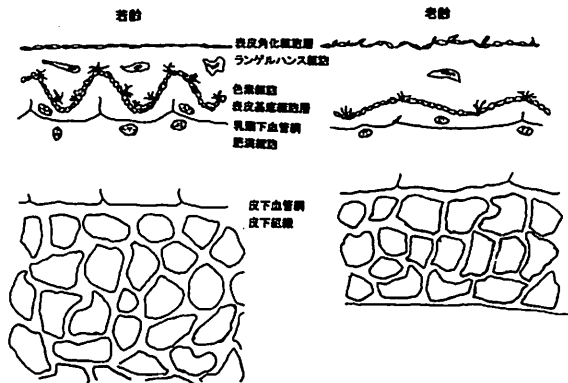


図1 若齢皮膚と老齢皮膚の形態学的差異 差異については本文参照

Gilchrest B A Histologic changes in aging normal skin J Ame Geriat Soc 1982, 30 139 を元に書き直した。

られ、さらに高齢患者に見られる特別な皮膚疾患の発現が起こる。高齢者皮膚では、表皮角化層の水分が減少している[1,20]。角化症の割合に関する調査でその割合は29.5-85%と大きな開きがある[1]。乾燥の著しい場所としては四肢が上げられ、体側や顔などにも及ぶ[1]。

皮膚の機能維持に重要な皮脂腺からの皮脂の分泌が低下し、さらに皮膚にしわができることで皮膚の面積が広くなりさらに水分が蒸発しやすくなると考えられる[21]。高齢者皮膚では、表皮角化層の水分を適切なレベルに維持するのに欠かせないスフィンゴ脂質や遊離ステロール、リン脂質が低下し、水分結合能が減少しているとされる。また、天然保湿因子である遊離アミノ酸や塩類も低下している[11]。75歳以上では表皮角化層の脂質は低下するとされているが[1]、70歳前後の皮脂の量には特徴的な変化はないとする報告もある[20]。表皮角化層のセラミドは高齢者では減少が報告されている[17]。加齢に伴う表皮角化層での脂質や水分の低下が、皮膚の乾燥や角化の大きな要因と考えられている。また、高齢者の皮膚が有機溶媒や洗剤に敏感なもの、脂質の低下のためと説明されている[1]。

老若の皮膚の遊離アミノ酸を比較すると、有意な組成変化が見られたと報告されているが、その機構については明らかになっていない[22]皮膚の汗腺の数の減少の結果、高齢者はあまり汗をかかなくなっている。この発汗能の低下は暑さに対する体温調節能の低下につながっている。猛暑の際に高齢者が熱中症にかかりやすいのはこのような加齢変化も関わりがある。同時に、皮膚への血流も低下し、これは、高齢者の皮膚が触れると冷たいこ

表1 老化した皮膚の生理学的特徴

	文献
表皮角化細胞の分裂速度の低下	18
バリア機能の低下	44
化学的な除去能力の低下	44
知覚神経の退縮	44
機械的な保護機能の低下	18, 45
治癒能力の低下	44
免疫反応の低下	18
体温調節能の低下	44
発汗の低下	44
ビタミンDの産生能低下	44
DNA修復能の低下	26

表2 老化した皮膚の生化学的特徴

	文献(ヒト)	文献(実験動物)
表皮角化層の総セラミドの減少	2, 12, 13, 14	30
表皮角化層アミノ酸含有量の低下	9, 10, 11	
表皮の脂質の低下	46	
皮脂腺からの皮脂分泌の低下	9, 12, 21	
表皮で保湿性を示す尿素の低下		41
真皮でのコラーゲン合成の低下	19	

とに結びつく。加齢にともなう発汗と皮脂の減少は真皮から表皮への水の移動を妨げ[19]、皮膚の乾燥や角化、さらにはかゆみの原因となっていると考えられる。

加齢にともない、乾燥肌の発生率と重症度は増加する[23]。皮膚のバリア機能の喪失ないしは劣化は年齢とともに増加し、乾燥肌の増加についての原因の一部となっていると考えられる。劣化したバリア機能からの回復は加齢と共に遅延する事が示され、乾燥の進行の感受性を増大させる。

太陽光が人の皮膚の加齢変化を促進する光老化もよく知られた現象である[24]。日光を浴びた皮膚は乾燥と荒れが進み、シミやしわができ[25]、長期的には同じ個人の日光を浴びていない部位に比べ、著明な加齢変化を示す[26]。光老化は顔、首、上肢の外側などに強く見られる。しかし、その変化を詳細にみると、光を浴びていない部位での老化にともなう変化が表皮中心に起こるのに対し、光老化が著しい皮膚では真皮での変化が著明だとされている[26]。真皮では特に膠原線維の変性が著しい。一般にしわは弾性線維の変性が主要因と考えられているが、膠原線維の変性もしわの原因とする考えもある。いずれにしろ原因は主に紫外線であり、紫外線でできた活性酸素が膜の脂質やアミノ酸に作用することが機構として考えられている[25]。

遺伝子発現プロファイリングからはDNAの修復機構や安定性、ミトコンドリアの機能、セルサイクル、ユビキチンによるたんぱく分解などに問題があると指摘されている[26]。一方、早老症を含めた研究からは、DNAの修復機構や成長ホルモンの影響も指摘されている[26]。

光老化は皮膚老化の実験モデルとも考えられ、実験動物においても、多くの研究が始まっている。このような皮膚老化の分子機構に関する詳細な研究の今後の展開が期待される。

高齢者の皮膚の乾燥に対する手段についてもいくつかの文献があるが、今回は触れないことにする[1,5]。

4. 実験動物皮膚の加齢変化

ラットでも加齢とともに角質層の水分含有量が減少することや表皮の厚さの増加が報告されている[27]。表皮の厚さは若齢マウスより老齢マウス(3年)で薄くなったとする報告もある[28]。

加齢マウス(55-64週齢)の皮膚では表皮からの水分の損失(TWEL)が、若齢マウスより低値になると報告されている[29]。表皮の脂質を実験的に取り除いて回復を見ると、加齢マウスでは時間がかかるようになったという。ラットの加齢とともに総セラミド含有量の大幅に減少が見られる[30]。

マウスで皮膚のバリアを傷害して、乾燥肌を引き起こすような実験的な処置が試みられている。そのような実験動物で、表皮角化層の水分含量や皮脂量の測定、表皮からの水分損失の測定、表皮のpHの測定などが行われている[31]。バリアの傷害には界面活性剤の塗布[32,33]、必須脂肪酸欠乏食[34,35]、テープ剥離による物理的破壊[36,37]などの方法が用いられている。これらのモデル

では皮膚のバリア機能において重要だと考えられる、セラミド、コレステロール、遊離脂肪酸など脂質成分の角質層からの除去が重要と考えられている[38,39]。また、有機溶媒や乾燥した環境に暴露することで尿素などの水溶性成分の減少もバリア機能の低下に影響すると報告されている[40,41]。ヘアレスマウスを用いた紫外線の光老化に関する研究も出てきている[42,43]。

5. まとめ

皮膚の加齢変化の機構に関する研究は新たな展開を見せ始めている。一方、実験動物の皮膚の加齢変化は、研究が少ない。特に平均寿命を超えるような老齢動物での研究は限られている。また、結果は必ずしも人間における加齢変化と対応しておらず、きちんとした基礎的なデータを得たうえで、研究を進めていくことが求められる。

References:

1. Haroun M T. Dry skin in the elderly. *Geriatrics and aging* 6: 41-44, 2003.
2. Imokawa G, Abe A, Jin K, et al Decreased level of ceramides in stratum corneum of atopic dermatitis: an etiologic factor in atopic dry skin. *J Invest Dermatol* 96: 523-526, 1991.
3. Centurion SA. Moisturizers. *eMedicine Journal*. April 12: 3- 2002.
4. Draelos Z D. Dermayologic aspects of cosmetics: therapeutic moisturizers. *Dermatol Clin*. 18:597-607, 2000.
5. Greenberg M, Galiczynski H and Galiczynski E M. Dry skin: Common causes, effective treatments. *J Ame Acad. Physician Assists* 17: 26-30, 2004.
6. Wilhelm KP, Cua AB, Maibach HI. Skin aging. *Arch Dermatol* 127: 1806-1809, 1991.
7. Ghadially R, Brown BE, Sequeira-Martin SM et al. The aged epidermal permeability barrier. *J Clin Invest* 95: 2281-2290, 1995.
8. Jacobsen T M, Yuksel K U, Geesin JC et al. Effects of aging and xerosis on the amino acid composition of human skin. *J Invest Dermatol* 95: 296-300, 1990.
9. Horii I, Nakayama Y, Obata M et al. Stratum corneum hydration and amino acid content in xerotic skin. *Br J Dermatol* 121: 587-592, 1989.
10. Rawlings AV, Scott RJ, Harding CR et al. Stratum corneum moisturization at the molecular level. *J Invest Dermatol* 103: 731-740, 1994.
11. Nordstrom KM, McGinley J, Kligman AM et al. Sebaceous lipids in xerosis of the skin. *J Aging Cosmet Dermatol* 1:29-33, 1988/89.
12. Akimoto K, Yoshikawa N, Higaki Y et al. Quantitative analysis of stratum corneum lip-

- ids in xerosis and asteatotic eczema. *J Dermatol* 20: 1-6, 1993.
13. Melnik H, Hollmann J, Plewig G. Decreased stratum corneum ceramides in atopic individuals a pathobiochemical factor in Xerosis? *Br J Dermatol* 119: 547-548, 1988.
 14. Stern FH: Pruritus hiemalis: a frequent disturbance among the elderly. *Psychomatics* 7: 248-250, 1966.
 15. Mao-Qiang M, Elias PM, Feingold KR. Fatty acids are required for epidermal permeability barrier homeostasis. *J Clin Invest* 92: 791-798, 1993.
 16. Holleran WM, Feingold KR, Man MQ et al. Regulation of epidermal sphingolipid synthesis by permeability barrier function. *J Lipid Res* 32: 1151-1158, 1991.
 17. Rogers J, C Harding, Mayo A, et al. Stratum corneum lipids: the effect of aging and the seasons. *Arch Dermatol Res* 288:765-770, 1996.
 18. Wulf H C, Sanbdy-Moller J, Kobayasi T et al. Skin aging and natural photoprotection. *Micron* 35:185-191, 2004.
 19. Pritchard B. Skin care in the elderly. Better outcomes in tissue viability 3: 1-4, 2002.
 20. Wilhelm K - P, Cua A B and Maibach H I : Skin aging - Effect on Transdermal water loss, Stratum corneum hydration, skin surface pH and casual sebum content. *Arch Dermatol* 127: 1806-1809, 1991.
 21. Feingold K., Mao-qiang M, Menon GK, et al. Cholesterol synthesis is required for cutaneous barrier function in mice. *J Clin Invest* 86:1738-1745, 1990.
 22. Jacobson T M, Umit Yuksel K, Geesin J C, et al. Effects of Aging and Xerosis on the amino acid composition of human skin. *J Invest Dermatol* 95: 296-300, 1990.
 23. Kondo T, Ohno H, Kondo T, Shiimoto Y, and Momii A. Development of dry skin in the NOA mouse under individual housing conditions: A potentially useful animal model for evaluating moisturizing effect. *Expt Anim* 54:429-436, 2005.
 24. Fisher GJ, Kang S, Varani J et al. Mechanisms of photoaging and chronological skin aging *Arch Dermatol* 138: 1462-1470, 2002.
 25. Matsumura Y and Ananthaswary H N. Toxic effects of ultraviolet radiation on the skin. *Toxicol Appl Pharmacol* 195: 298-308, 2004.
 26. Makrantonaki E and Zouboulis C C. Molecular mechanisms of skin aging -state of the art *Ann NY Acad Sci.* 1119:40-50, 2007.
 27. Regan T J : Effects of age and diet on rat skin histology, *The Laryngosco* 115: 405-411, 2005.
 28. Bhattacharyya T K and Thomas J R Histological changes in aging skin observations in the CBA mouse model. *Arch Facial Plast Surg* 6: 21-25, 2004.
 29. Choi E H, Kim M J, Ahn S K, et al. The skin barrier state of aged hairless mice in a dry environment. *Br J Dermatol* 147: 244-249, 2002.
 30. Dinardo A, Wertz P, Giannetti A, and Seidenari S. Ceramide and cholesterol composition of the skin of patients with Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol* 78:27-30, 1998.
 31. Matoltsy A G, Downes A M, Sweeney T M. Studies of the epidermal water barrier. Investigation of the chemical nature of the water barrier. *J Invest Dermatol* 50:19-26, 1968.
 32. Fredriksson T. Influence of solvents and surface active agents on the barrier function of the skin towards sarin. Increase in rat of absorption. *Acta Derm Venereol* 49:55-58, 1969.
 33. Prottey C, Hartop P J, Black J G, McCormack J I. The repair of impaired epidermal barrier function in rats by the cutaneous application of linoleic acid. *Br J Dermol* 94:13-21, 1976.
 34. Elias P M, Brown B E, Ziboh V A. The permeability barrier in essential fatty acid deficiency: evidence for a direct role for linoleic acid in barrier function. *J Invest Dermatol* 74:230-233, 1980.
 35. Elias P M, Fritsch P O, Lampe M et al. Retinoid effects on epidermal structure, differentiation, and permeability. *Lab Invest* 44:531-540, 1981.
 36. Frodin T and Skogh M. Measurement of transepidermal water loss using an evaporimeter to follow the restitution of barrier layer of human epidermis after stripping the stratum corneum. *Acta Derm Venereol* 64:537-540, 1984.
 37. Grubauer G, Feingold K R, Harris R M, Elias P M. Lipid content and lipid type as determinants of the epidermal permeability barrier. *J Lipid Res* 30:89-96, 1989.
 38. Elias P M. Epidermal lipids, barrier function, and desquamation. *J Invest Dermatol* 80: 44S-49S, 1983.
 39. Jokura Y, Ishikawa S, Tokuda H and Imokawa G. Molecular analysis of elastic properties of the stratum corneum by solid-state ¹³C-nuclear magnetic resonance spectroscopy. *J In-*

- vest Dermatol 104: 806-812, 1995.
40. Sato J, Katageri C, Nomura J and Denda M. Drastic decrease in environmental humidity decreases water-holding capacity and free amino acid content of the stratum corneum. Arch Dermatol Res 293: 477-480, 2001.
 41. Miyamoto T, Nojima H, Shikado T et al. Itch-associated response induced by experimental dry skin in mice. Jpn J Pharmacol 88:285-292, 2002.
 42. Kligman L H. The hairless mouse model for photoaging Clin Dermatol 14: 183-195, 1996.
 43. Oba A and Edward C : Relationships between changes in mechanical properties of the skin, wrinkling, and destruction of dermal collagen fiber bundles caused by photoaging Skin Res Technol 12: 283-288, 2006.
 44. Wounds : Skin problems in the elderly Wounds 13: 59-65, 2001.
 45. Engelke M, Jensen J M, Ekanayake-Mudiyan-selage S et al Effects of xerosis and ageing on epidermal proliferation and differentiation Br J Derm 137: 219-225, 1997.
 - 46 Zettersten E M, Ghadially R, Feingold K R, et al. Optimal ratios of topical stratum corneum lipids improve barrier recovery in chronologically aged skin. J Am Acad Dermatol 37: 403-408, 1997.

Skin Aging

Yuta Kobayashi and Sultana Razia

Department of Fundamental nursing, Faculty of Medicine, Shimane University

A lot of elderly people suffering with dry skin, which symptoms increasing with aging. It often be accompanied with itchy and it called senile pruritus. In addition to itching, burning, tingling pain and tightness were complained. In elderly skin, morphological changes such as the reduction of dermis and subcutaneous tissue, physiological changes such as the reduction of secretion of sebum and sweat gland, and biochemical changes such as the decrease in the amount of ceramide and amino acids were observed. The skin exposed ultraviolet light shows accelerated aging changes. Photoaging may provoke changes different in details from aging in sun-protected area. Recent results obtained from expression profiling research and studies on the progeria, the importance of DNA repair mechanism and the involvement of growth hormone pointed out. On the other hand, the skin changes of laboratory animals with aging have not been studied enough. In addition, the results did not agree with the aging in humans skin. Further research is required to clarify aging mechanism in the skin.

Keywords: skin aging, sebum, seramide, growth hormone

【トピックス】

加齢性神経変性に対するミクログリアの機能解明にむけて

石井さなえ^{1,2}、千葉 陽一¹、梅垣 宏行²、井口 昭久²、河村 則子¹、
吉川 圭介¹、古川 絢子¹、武井 史郎¹、細川 昌則¹、島田 厚良¹

¹愛知県心身障害者コロニー・発達障害研究所・病理学部

²名古屋大学大学院医学系研究科・老年科学

1. はじめに

ミクログリアは脳内免疫担当細胞と言われ、放射状に延ばした分岐の多い突起を活発に動かしながら、常に脳内の異常の有無を探知している[1]。ミクログリアは正常脳組織において頻りにニューロンやアストロサイトと接触したり[1]、様々な分子を微小環境中に放出したり[2]して、周囲の細胞と直接的、間接的に相互作用しながら脳内の恒常性を保っている[3]。

2. 急性脳傷害とミクログリア

急性脳傷害に対してミクログリアが活性化し様々な分子の発現を上昇させることは知られていたが[2]、ニューロンとの接触を介した直接的な相互作用に関してはほとんど調べられてこなかった。そこで我々は、急性脳傷害後のミクログリアの形態変化とそれに伴うニューロン・ミクログリア細胞間接触数の変化について定量的に解析した[4]。

急性脳傷害を与えるため、マウス海馬にカイニン酸を直接注入した。カイニン酸に対しては海馬のニューロンが脆弱であり、特にマウスではCA3のニューロンが最も影響を受けやすい[5]。CA3のニューロンが細胞死を起こすと、その投射先であるCA1のニューロンは入力を失うことで二次的に損傷を受けることが知られている[5]。本研究においても、カイニン酸投与1日目に海馬CA3のニューロンは多量に細胞死を起こしたのに対し、海馬CA1のニューロンはカイニン酸投与1日目にはごく一部のニューロンだけが細胞死を起こし、カイニン酸投与3-5日と時間が進行するのに伴い徐々に細胞死が増加した。一方ミクログリアはカイニン酸投与1時間後から突起を退縮し始め、1日後には突起をより短く太くし、3-5日目には細胞体をニューロンの樹状突起の方向に延ばし、そこから太く短い突起を多数出す形態に変化した。ニューロンとミクログリアの細胞間接触数を調べるため、ニューロンの細胞内にルシファーイエローを注入し、ミクログリアとの二重免疫染色を行った。共焦点顕微鏡を

用いてニューロンとミクログリアの接触点を3次元的に同定し、その数を調べた。その結果、ニューロンとミクログリアは正常脳組織においてニューロンの樹状突起100 μ mあたり平均3.1個の接触点を持ったが、カイニン酸投与3日後においては、平均5.5個に接触点を増加させた。また、1つの接触点あたりの接触の長さを2次元的に解析したところ、正常脳組織においてはほぼ100%の接触点が2.5 μ m以下であったが、カイニン酸投与3日後には7%の接触点が2.6 μ m以上の長さになり、中には15.6 μ mの長さで接触する点もあった。

以上の結果から、急性脳傷害後には、ニューロン・ミクログリアの細胞間接触数や接触面積が増加することが明らかとなり、ニューロン・ミクログリア間の接触に仲介される直接的な相互作用の機会が増えることが推測された(図1)。

3. 老化とミクログリア

脳における「老化」現象としてよく知られているのは、ニューロンの樹状突起が退縮する現象であり、それに伴うシナプス減少が形態学的、生理学的に明らかにされている[6]。しかしながら、なぜニューロンの形態変化が起こるのかのメカニズムについてはまだ明らかにされていない。

一方ミクログリアは加齢に伴い活性化すると考えられてきた[7, 8]。この現象は加齢に伴う神経変性に応答して起こるものだと考えられる。しかしながら2004年にStreitらは、ヒトの正常老化脳組織中に退行変性したミクログリアがいることを報告し、ミクログリア自身がいち早く「老化」し退行変性するのではないかと、という新しい説を提唱した[9]。退行変性したミクログリアの形態的な特徴として、突起の退縮や分枝の減少、突起の分断、突起の先端の異常な膨張などを挙げている[9]。この説の中でStreitらは、加齢に伴いまずミクログリアが退行変性し、退行変性したミクログリアがニューロンを保護できないことが神経変性の一因になるのではないかと、いう概念を打ち出した[9]。このような形態変化が起これば、少なくともニューロン・ミクログリア細胞間の接触を介する相互作用に影響を及ぼし、ミクログリアの正常な機能が損なわれる可能性が考えられる。しかしながら、退行変性したミクログリアの機能に関してはまだ十分な解析がなされていない。さらに、げっ歯類は寿命が短いため、ミクログリアが退行変性する前にマウスが

連絡先：〒480-0392

愛知県春日井市神屋町713-8

Tel: 0568-88-0811 (内線3521)

FAX: 0568-88-0829

E-mail: sanae@inst-hsc.jp

命を迎えるとも考えられている[10]。

4. 加齢性神経変性に対するミクログリアの機能解明にむけて

老化促進モデルマウスの一系統であるSAMP10マウスは、全身老化を背景に8ヶ月齢頃から大脳萎縮、ニューロンの樹状突起の退縮、シナプスの減少、ユビキチン化封入体の増加など「脳の老化」が促進して起こる[11, 12, 13, 14]。そこでこのSAMP10マウスを用いて、①加齢に伴いミクログリアが形態的に退行変性するか、②加齢性神経変性の発症に先行してミクログリアの機能不全が起こるか、という点を明らかにしようと考えた。まず①について調べるため、ミクログリアの形態をカメラルチダを用いて描画し、突起の形態について解析した。②に関してミクログリアの機能を調べるため、SAMP10マウスに急性脳傷害を与えるという新しいパラダイムを用いた。具体的には、SAMP10マウスにカイニン酸を投与し海馬に急性脳傷害を与え、ミクログリアの形態変化、分子の発現強度の変化、そして海馬の傷害の程度について調べた。

て調べた。

その結果、SAMP10マウスのミクログリアは若齢期から退行的な形態を示すこと、急性脳傷害に対して応答が弱いこと、SAMP10マウスの海馬は急性傷害に続く慢性期の萎縮変性に対して脆弱なことを見出した。これらの結果から、次のような仮説を考えた(図2)。

退行変性したミクログリアはニューロンとの接触が少なく、日常的にニューロンとの相互作用が不十分である。したがって、日常的に起こる小さな傷害を即座に修復する機能が劣っていると考えられる。一方何らかの大きな傷害が起こったときには、退行変性したミクログリアは十分に応答できず、ニューロンとの接触を増加することができないため、相互作用が不十分となり、傷害からニューロンを保護することができないと考えられる。加齢に伴い多数の傷害がニューロンに蓄積し、結果として神経変性がおこりやすくなるのではないかと、という仮説である。

5. おわりに

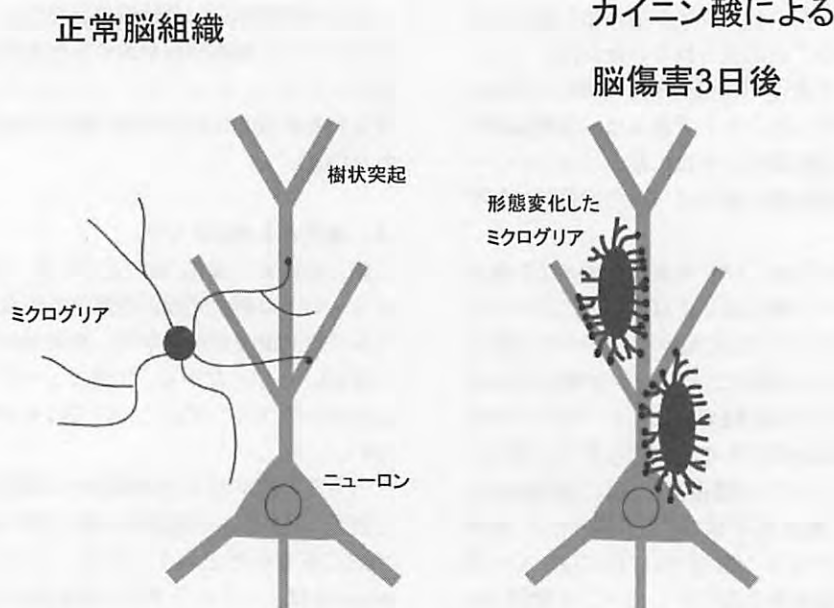


図1

正常脳組織中には細く長い突起を持ったミクログリアがニューロンと接触しながら存在する。脳が急性の傷害を受けたときにはミクログリアは活性化し、太く短い突起を多数出す形態に変化し、その増加した突起でニューロンとの接触を増加する。これにより、ニューロン・ミクログリア間の接触を介する直接的な相互作用の機会が増加すると考えられる。

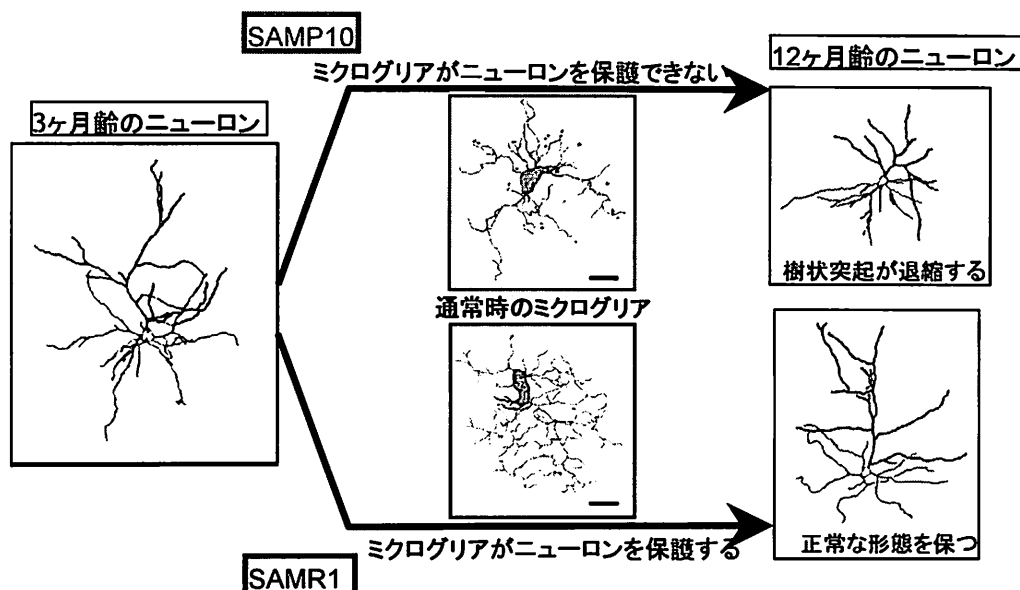


図2

3ヶ月齢時において、ニューロンはSAMP10マウスもSAMR1マウスも同様な形態を示す。しかしながらSAMP10マウスのマイクログリアはすでに退行的な特徴を現す。退行的なマイクログリアはニューロンと適切な相互作用ができず、日常的な機能も傷害時の応答も不十分で、ニューロンを保護できない可能性がある。12ヶ月齢時において、SAMR1マウスのニューロンが3ヶ月齢時とほぼ同様な形態を示すのに対し、SAMP10マウスのニューロンは樹状突起が退縮しシナプスも減少する。退行的なマイクログリアの機能不全が、SAMP10マウスに見られる加齢性神経変性の原因の一つではないかと考えられる。

マイクログリアは脳内にありながら骨髄由来の単球系細胞に起源し[15]、ニューロンが整然とした層構造をつくるのとは無関係に、組織全域に一樣に一定の密度をもって分布するというユニークな細胞である。Immune privileged organと言われる脳において免疫担当細胞と呼ばれ、何らかの損傷が生じたときにはいち早く察知し反応する。ニューロンに対しては保護的にも傷害性にも働くと言われるが[16]、それはこの細胞が極めて敏感に微小環境を感知し、それに対して即座にかつ適切に応答することに起因するのだろう。マイクログリアが加齢性神経変性に対してどう関与するのかを明らかにし、将来的にはマイクログリアを標的とした神経変性の予防法や治療法の確立にも貢献していきたい。

参考文献

1. Nimmerjahn A, Kirchhoff F, Helmchen F (2005) Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma in vivo. *Science* 308:1314-1318.
2. Aloisi F (2001) Immune function of microglia. *Glia* 36: 165-179
3. Malva JO, Oliveira CR (2007) Neuroimmunity and neuroinflammation In: Interaction between neurons and glia in aging and disease (Malva JO, Rego AC, Cunha RA, Oliveira CR, eds). New York: Springer.
4. Hasegawa (Ishii) S, Yamaguchi M, Nagao H, Mishina M, Mori K (2007) Enhanced cell-to-cell contacts between activated microglia and pyramidal cell dendrites following kainic acid-induced neurotoxicity in the hippocampus. *J Neuroimmunol* 186:75-85.
5. Jorgensen MB, Finsen BR, Jensen MB, Castellano B, Diemer NH, Zimmer J (1993) Microglial and astroglial reactions to ischemic and kainic acid-induced lesions of the adult rat hippocampus. *Exp Neurol* 120(1):70-88.
6. Dickstein D L, Kabaso D, Rocher AB, Luebke JI, Wearne SL, Hof PR (2006) Changes in the structural complexity of the aged brain. *Aging cell* 6: 275-284
7. Ogura K, Ogawa M, Yoshida M (1994) Effects of ageing on microglia in the normal rat brain: immunohistochemical observations. *Neuroreport* 5: 1224-1226
8. Sheffield LG, Berman NE (1998) Microglial expression of MHC class II increases in normal aging of nonhuman primates. *Neurobiol Aging* 19: 47-55
9. Streit WJ, Sammons NW, Kuhns AJ, Sparks DL (2004) Dystrophic microglia in the aging human brain. *Glia* 45:208-212.
10. Streit WJ (2006) Microglial senescence: does the brain's immune system have an expiration date? *Trends Neurosci* 29(9): 506-510
11. Shimada A, Ohta A, Akiguchi I, Takeda T (1992) Inbred SAM-P/10 as a mouse model of spontaneous, inherited brain atrophy. *J Neuro-*

- pathol Exp Neurol 51:440-450.
12. Shimada A, Tsuzuki M, Keino H, Satoh M, Chiba Y, Saitoh Y, Hosokawa M (2006) Apical vulnerability to dendritic retraction in prefrontal neurones of ageing SAMP10 mouse: a model of cerebral degeneration. *Neuropathol and Appl Neurobiol* 32(1):1-14.
 13. Shimada A, Keino H, Satoh M, Kishikawa M, Hosokawa M (2003) Age-related loss of synapses in the frontal cortex of SAMP10 mouse: A model of cerebral degeneration. *Synapse* 48(4):198-204.
 14. Shimada A, Keino H, Kawamura N, Chiba Y, Hosokawa M (2008) Limbic structures are prone to age-related impairments in proteasome activity and neuronal ubiquitinated inclusions in SAMP10 mouse: a model of cerebral degeneration. *Neuropathol Appl Neurobiol* 34(1) : 33-51
 15. Vilhardt F (2005) Microglia: phagocyte and glia cell. *Int J Biochem Cell Biol* 37:17-21.
 16. Wyss-Coray T, Mucke L (2002) Inflammation in neurodegenerative disease-a double-edged sword. *Neuron* 35: 419-432

【学会報告】

The 8th Korea-Japan Gerontologist Joint Meeting
(2008 Spring Conference of the Korean Society for Gerontology and AVDRG
Symposium, Yeungnam University, Daegu, South Korea)

森 望

長崎大学・医学部・神経形態学 (旧 第一解剖)

5月15～16日の2日間、第8回目となる日韓ジョイントの老化学会が韓国デグ (Daegu; 大邱) 市の嶺南大学 (Yeungnam University) 医学部キャンパスにて開催された。今回の韓国側の大会長は同大学Jung Hye Kim教授。嶺南大学医学部の高台の一角にある建物1階のJook Sung Roomと称する二百名ほど収容できる講演会場と2階のポスター会場とで運営された。

今回は日本側から14名が参加。2月に公募した若手8名の他に若干名の中堅研究者が加わり、引率は、国内の学会ののびきならない用務で日本を離れられなかった丸山大会長に代わって長崎大学の森が担当した。他に、前学会長の後藤先生の特別講演が準備された。

開催場所となったデグという都市は大方の日本人にはあまりなじみがないが、ソウル、プサンに次ぐ第3の都市である。西のソウルからKTX (韓国の新幹線) で約2時間、東のプサンからはやはりKTXで1時間の内陸の都市だ。人口250万。ちょうど、日本でいうと名古屋の感覚らしい。海から遠く「暑い」土地という風評だった。昔から夏には庶民が山に登ってその上で朝まで過ごすとか。名物は?と聞くと、「りんごと女性」という返事が返ってきた。美人の産地だという。前大統領夫人もこのデグの出身らしい。日本ではさながら、津軽か秋田といった感じだろうか。東京からの参加者の多くは成田からプサン経由でデグに入った。私を含め、数名はソウル経由でいった。ソウルとプサンしか知らなかった筆者にとって、初めてのKTXの車窓からみる韓国の景色は新鮮だった。KTXの駅は在来線のデグの駅とは少しはなれた東デグである。そこからタクシー15分ほどで嶺南大学に着く。途中、京都の鴨川を思わせる河川敷の美しい川を渡った。15日の昼過ぎに会場に着き、関係者や旧知の友と挨拶を交わした。

午後1時45分から大会長のJung Hye Kim先生のオープニングの挨拶に続いて、日本側参加者を代表して森が大会の準備と若手の招待へのお礼を述べ、また丸山会長不在のお詫びを伝え、冒頭の挨拶に代えた。2時から翌日の夕方6時まで、5つの講演 (口頭) セッション、後藤先生の特別講演、ポスターセッション、そしてコロキウムと称した韓国若手による韓国語での口頭セッションがぎっしりと組まれた、充実の2日間 (と、プラスアルファ (後述)) となった (図1参照)。

口演は日韓の参加者の発表内容を関連項目ごとに、「細胞老化」「神経老化と変性」「酸化ストレス」「老化関



図1: 美しく装丁された要旨集の表紙

連疾患」「栄養と代謝」の5つのセッションにバランスよく上手く配され、日韓の研究者が啓発的な刺激を受けやすいようによく配慮されていた。第一セッションでは長寿研の若生、第2セッションでは長崎の森と都老人研の柴、第3セッションでは首都大の相垣と長崎の山座、第4セッションでは東邦の大寺、第5セッションでは都老人研の岩間と天野が、それぞれの研究の最新の成果を報じた (図2、図3)。大学院生や若手研究者もしっかりとした英語での口演をうまくこなした。中堅の参加者、すなわち、老人研から東邦大へ移った石神、東邦大の高橋、長寿研の丸山らは関連のセッションの座長を韓国側の先生と努めた。このようなバランスのよいプログラムには、Kim先生初め関係者の緻密な気配りが感じられ、おかげで初めて会う韓国側の研究者ともすぐに研究上の具体的な相談が可能となった。ポスターは30題ほどが別会場に終始掲示され、コーヒブレークや昼食後の自由な時間に気楽な意見交換が可能だった。これ以外に、意外と面白かったのが「純韓国語セッション」となった「コロキウム」である。これはポスターアブストラクトの中から、11題を厳選し、韓国の若手研究者に10分間、自国語でそのエッセンスを語らせるもので、自由闊達な発表と討論を楽しめた。筆者自身、無論、韓国語は解さないが、それでも英語で用意されたパワーポイントイメージと妙に軽々と運ばれる韓国語の音の世界の中で、何か新鮮な科学的興奮を感じていた。これはまさに、若手を鼓舞す



図2：大会長のJung Hye Kim先生の開会の挨拶（中央右手）と日本の若手研究者たちの口演（熱演！）の様子。左上から時計回りに、相垣（首都大）、柴（都老人研／埼玉大）、若生（国立長寿研）、山座（長崎大）、岩間（都老人研／東京医歯大）、天野（都老人研／首都大）、大寺（東邦大）



図3：会場の講演風景

る演出である。日本の基礎老化学会でも、若手が是非のように「元気に！」なって欲しい。これには、ただ、いつもいうように、「若手に期待する」のではなく、老手（？）がまだまだ「若手を鼓舞する」よう演出等工夫する必要があるのかもしれない。日本からの若手の多くも、このセッションを聞いていた。彼らも、きっと、この興奮を感じてくれていたに違いない。日韓の若手交流、これはもう英語を超えて、いろいろな形で緊密になれる時代になっている。後藤先生とソウル国立大学（SNU）のSang-Chul Park先生とで始められたこの交流も8年目となって、確かに円熟期に入ってきたと思われる。

昼間のプログラムの充実にも増して、夜のプログラムもまた堪能すべき貴重な時間と演出があった。初日の晩は日本からの参加者の宿泊先となったプリンスホテルの宴会場で嶺南大学医学部長Jeong Ok Hah主催の盛大な宴会（円卓会議）となった（図4）。医学部長は女性である。今回の大会長も女性である。日本の医学部や学会の現状からすると、「男女共同参画」に関して韓国ははるかに先を行っている。日韓交流の意味は、日本が以前思っ

ていたほど、日本先導ばかりではないのかもしれない。われわれがこの隣国から学ばねばならないことも確かにある。先に、デグは「美人の産地」と聞いたと書いた。しかし、デグは「女傑の産地」でもあるのかもしれない。

2日間の会合を終えて、翌17日の土曜日に、Kim先生はバス1台と日本人の女性ガイド（パイリンガル）をチャーターして郊外の慶州（Gyeongju）という土地ツアーを用意してくれていた。日本の奈良のようなところ



図4：学会レセプション風景

で、多くの古寺、遺跡があり、千年の歴史と伝統が息づく世界文化遺産の町である。その石窟庵と仏国寺を訪ねた（図5）。日韓英語を交えながら、今回のジョイントの会を主催していただいたJung Hye Kim教授はじめ、それを支えたJaeryong Kim先生、Suk-Hwan Baek先生、そして彼らの教室の人たち、また日本からの若い、まさにこれからを期待すべき研究者の卵たちと山辺の道をのんびりと散策しながら、科学、文化、自然、どのような話題にせよ、話の尽きない、豊かな時間が流れていった。2日間プラスアルファの充実した日々心から感謝したい。カムサハムニダ。来年は6月に東海大の石井先生を大会長として横浜での開催となる。



図5：最終日のエクスカーシオン。慶州の仏国寺にて。前列中央に今回の事務局長を務めたJaeryong Kim先生。その左が東京組を引率した東邦大の石神先生。右に筆者（長崎大の森）、その右が大会長のJung Hye Kim先生。

【学会報告】

The 8th Korea-Japan Gerontologist Joint Meeting

柴 加奈子

東京都老人総合研究所 老化ゲノム機能研究チーム
埼玉大学大学院 理工学研究科

5月14日、小雨の成田空港とは打って変わり、降り立った釜山の空港は暖かく快晴。街の景観は日本と似ているけれど、明らかに違う空気の香りが、国際学会の始まりを告げてくれた。

学会そのものは15-16日に大邱（デグ）という都市の嶺南大学にて開催されたが、私は幸運にも14日のセミナーにも出席させていただいた。空港にて日本側の関係者の方々にご挨拶し、タクシーで向かった先はセミナー会場の釜山大学。新入生歓迎のイベントで賑わうキャンパスを通り抜け、宿泊先の大学ゲストハウスに到着。その後、薬学部へと向かう。建物に入りまず目に飛び込んできたのは、壁一面に広がる数多くの漢方の引き出し。まるで映画「千と千尋の神隠し」の一場面のように圧巻であった。ここでは、日本側の先生方の発表を拝見した。学生も積極的に質問し、刺激を受けた。セミナー後はレストランに招かれ、韓国料理に舌鼓を打った。先生方の配慮で日韓の学生どうし交互に座らせてくださり、研究の話とともに異文化交流が始まった。英語に詰まると、それぞれ自国語で相談してもう一度英語で表現し、理解しあうと「乾杯！」。お開きの頃には、海を越えて出会えた幸運に興奮していた。

ゲストハウスへの帰り道、街中にカーネーションの露店が数多くあることにふと気がついた。韓国の学生の方にその理由を尋ねると、次の日がちょうど「先生への感謝の日」だからとの答えが返ってきた。韓国では母の日に限らず、感謝の印にカーネーションを贈るそう。初日、圧倒されそうなエネルギーと細やかな心配り、相反する二つの韓国の印象が同時に刻まれた。

翌朝、大会関係者の車に同乗させていただき、釜山か

ら大邱へと向かう。韓国の南東部に位置する内陸都市、大邱までは高速道路を利用して数時間の道のり。途中、日韓共催ワールドカップサッカーのスタジアムの傍を通った。運転してくださった韓国の先生のお話に耳を傾けている間にあっという間にドライブは終わり、嶺南大学に到着。いよいよ開会である。結婚式のように毛筆で受付を済ませ、色鮮やかなプログラムを受け取り、口演会場に入ると、演台横には大きな花が飾られている。華やかでいて厳粛な雰囲気が緊張感を高める。

口演発表は2日間にわたって5つのセッションに分けられ、1演題につき質疑応答も含め20分間の発表時間が割り当てられている。その合間に、特別レクチャーやポスター発表の時間が設けられている。私は「神経変性」のセッションにおいて「嗅球血流の交感神経性調節とその加齢変化」について発表させていただいた。質疑応答だけでなく発表後にも日韓両国の多くの方々にコメントをいただき、張り詰めていた緊張が喜びへと変わる瞬間を味わった。日本側の発表が一つのセッションにまとめられているのではなく、各セッションに散りばめられた構成のため、内容ごとに両国の発表を拝見することができた。分子レベルの研究が多く、生理学専攻の私はひたすらメモを取り続け、大変勉強になった。

帰国間際、韓国関係者の方々大変お世話になり恐縮していると、日本の先生が声をかけてくださった。いつか迎える側になったときに同じように歓迎すればいいと。人と人とのつながりを大切にしながら、世界に眼を向け研究に携わっていこうと決意をあらたに固めた。

末筆ながら日韓両国の関係者の方々に、この場をお借りして深く御礼申し上げます。

【学会報告】

日本基礎老化学会第31回大会を終えて

樋口 京一

信州大学大学院医学系研究科加齢適応医科学系
加齢生物学分野

平成20年6月12日（木）と13日（金）の二日間にわたり、長野県松本文化会館で日本基礎老化学会第31回大会を開催いたしました。日本有数の長寿県であり、農村医療を中心とした予防医療の発祥・先進地域である長野県での開催でした。交通の不便さから参加者が少ないのではと危惧しておりますが、約150名の参加者（会員は91名）を得て、80題の一般演題と特別講演、シンポジウム、パネルディスカッション、ランチセミナーでは、活発な発表と討論が行われました。

一日目午前の特別講演では、中高齢者を対照として、官（松本市）、民（キッセイコムテックとNPO法人）、大学（信州大学医学研究科）の連携でIT（インターネット、ソフトウェア、運動&生理計測器など）を駆使し、参加者の運動能力に応じた個別運動処方（インターバル速歩）を開発、実践し、多数の参加者の医学生理学的解析による、evident based予防医療を確立しつつある「松本市熟年体育大学」について、信州大学医学研究科スポーツ医科学分野の能勢博教授に講演をお願いしました。（私どもは、参加者個人毎の運動処方への反応性を規定する運動反応性遺伝子の探索でこのプロジェクトに参加しています）。昼食時には、大阪市立大学医学研究科の井上正康教授を講師に招いて、基礎老化学会では初めてと思われるランチオンセミナーを開催しました。生命進化からヒトの生老病死までの生物システムのダイナミズムを活性酸素を軸にして概観していただきました。午後にはパネルディスカッションとして「基礎老化研究の未来 part II」を企画しました。長崎での第29回大会のpart Iを引き継いだ企画で、東海大学の石井直明先生、井上正康先生、産業技術総合研究所年齢軸生命工学研究センターの倉地幸徳先生、長崎大学の下川功先生、順天堂大学の白澤卓二先生が、科学、基礎老化学、抗老化学、地域連携、国際連携、そして基礎老化学会について、研究のトピックスを交えて問題提起をしていただき、丸山直記学会長、長崎大学の森望先生の司会で会場の参加者を交えた活発なディスカッションを行うことができました。議論は尽きませんでしたが、舞台を松本駅前の「5ホール」の懇親会場へと移して、さらに自由で活発な討論が繰り広げられました。

二日目午後のシンポジウム「蛋白質のコンフォメーション病の基礎と臨床」では大阪大学蛋白質研究所の後藤祐児先生にアミロイド研究の新たな局面を、東京都臨床医学総合研究所の小松雅明先生にオートファジー研究の最先端を、信州大学の池田修一先生にアミロイドーシス特に老人性全身性アミロイドーシスの臨床を、最後に国立長寿医療センター研究所長の田平武先生に、免疫系によるアミロイド線維の除去法の開発について講演をしていただきました。信州大学医学部はアミロイドーシスの臨床・基礎研究の拠点の1つでもあり、蛋白質のコンフォメーション病は将来の最も重要な高齢者疾患との認識のもとにこのようなシンポジウムを組みました。一般演題は何よりも、顔を突き合わせた議論が大事だと考え、今回はポスターセッションに十分な時間を取り、座長の先生方にも討論の充実に御協力をいただきました。若手奨励賞の候補者には、5分間の口頭プレゼンテーションをお願いいたしましたが、これらは1会場で、それぞれの発表をじっくり聞き、全員で討論を行うという基礎老化学会の良き伝統からはずれてしまったかもしれません。理事の投票による若手奨励賞は大接戦でしたが、首都大学東京の木下喜仁、愛知県心身障害者コロニーの石井さなえ、京都大学の村上一馬の各先生に授与されました。

一日目は曇り空で雨もばらついていたようでしたが、二日目は好天に恵まれ、爽やかな信州の空気を少しでも実感していただけたかと思っています。超高齢化社会が到来し、迅速な社会的、医学的対応が求められている状況で、我が国の基礎老化学に何が求められているのか？、基礎老化研究にはどのような将来像が描けるのか？ 実学、成果重視のみならず、人材、資材、資金の大都市偏在に悩みながら、私自身が信州の地で自問してきた問題を念頭において、特別講演、シンポジウム、パネルディスカッション、ランチオンセミナーを企画させていただきました。至らぬ点が多々あったかと心配しておりますが、今後の改善に活かしていただければと思っています。最後に大会の開催、運営に御協力いただいた基礎老化学会会員の皆様や、信州大学医学系研究科及び医学部の関係者の方々に深く感謝いたします。

【随 筆】

老化研究事始め——最大寿命の延長はどの遺伝子に

三井 洋司

徳島文理大学 香川薬学部

第10話 天寿の延長は生殖戦略の進化から

地球環境は物理的な自然の変化だけではなく、新しい生物の出現もあって劇的に変動しました。

生殖細胞と体細胞からなる多細胞の有性生殖生物が現れると、遺伝子損傷や変異を経て滅亡してしまう生物と、環境の激変を克服できる生物が登場し、多彩な進化が起きました。生殖細胞によって作られる子供（卵、胎児）は体細胞が親として養育しますから、体細胞の役目は極めて重要です。子供の自立まで親の働きが遺伝子によって保証されていなければ、命はつながりません。環境が激変してくれば、それを克服する能力を持つ次世代を完成し、自立させる為に、発生と養育の期間はより長く必要でしょう。そこで、厳しい環境に適合し、利用するだけでなく、それを改造する能力に関わる遺伝子も発達しました。こうした遺伝子によって、生殖期以降もより長期に生存できる子孫を残せるようになりました。じっくり育てて身体の完成度を高めると、種の最大寿命の延長につながるのです。

つまり、最大寿命の延長は、生物が進化する上で、そのための特別な遺伝子によって起きたのではなく、優れた子孫を残すための生殖戦略に必要な遺伝子によって、二次的な結果として発達してきたといえます。

ですから、寿命の後期に働いている遺伝子の中には、性成熟期までは必須だったけど、この時期には無用、有害な働きをする遺伝子もあり、寿命後期に悪影響しても不思議では無いのです。ついでに成りますが、こんな事を言って念頭にあるのは、特定遺伝子を破壊する事で、寿命が延びる例がいくつかありますが、その進化上の意味づけが、気になるからです。例えば、成長因子の遺伝子や、その受容体シグナル伝達系の遺伝子破壊で、寿命が延びます。インスリン/IGF-1シグナル系というのがそれです。その理由は何でしょう？ こうした「生殖期以降に、寿命に有害な遺伝子」が進化上発展して来た理由は、他に考えられるでしょうか？

人類史上、飢餓対応遺伝子（節約遺伝子とも言います）が発達してきているから、飽食の今の時代に其れが働くと逆効果で、エネルギー消費を節約し、脂肪蓄積などが過度に進むので、短命と成る。適度なカロリー制限をすると、反って長命になる という考えもあります。インスリンは、その飢餓対応遺伝子としても機能しているのでしょうか

第11話 幹細胞の枯渇がゆっくと

長寿に関わる優れた子孫が生き延びたのは、進化の過程で、脳神経系や神経内分泌系などの高度な生体調節系に関わる遺伝子群が発達したこともあるでしょう。しかし、こうした寿命の延長現象を生理学的に解釈するのではなく、もっと基礎にある、老化のメカニズムに関わることから考えて見ましょう。

所詮、個体の寿命は有限です。前回話したように、加齢に伴って組織幹細胞の不足が生じ、組織に機能細胞を充分供給出来なくなると、各臓器におけるホメオスタシスを維持できなくなり、また傷害が有ったときに細胞の再生が間に合わなくなるのが、老化の本質と言えるのでした。成体(組織)幹細胞は、ある程度テロメラーゼの活性をもちますが、テロメアの短縮を阻止できるほど高くありません。そこで結局は、幹細胞の枯渇が進むわけです。血球や腸上皮細胞のように、生理的に絶えず細胞が消費される組織では、やがて細胞が不足し、機能障害がでます。その間に組織傷害がおこって細胞の補給が必要になった場合、その枯渇はよけいに早まり、再生能力が一層、衰えます。

進化に伴う寿命延長は、此の幹細胞の枯渇を遅らせるように、体細胞の分裂寿命延長に働いたと考えられます。主な対応はこうでしょう。未分化な多能性幹細胞はテロメラーゼを充分持ちます。それが組織幹細胞を作るに至る過程で、充分な幹細胞poolを保証（あるいはテロメアを延長）し、予備能力を高めたのでしょう。もう一つは、傷害因子への対処です。細胞寿命に関わるテロメア構造が破壊されないように傷害の修復系が発達したわけです。次に詳しく見てみましょう。

第12話 傷害への対処は寿命への二次効果

生体内外の有害物質を無毒化処理する遺伝子群や傷ついたDNAを効率よく修復する遺伝子群などが進化上、発達してきたのは当然です。傷害を受ける高分子の中で、テロメアも重要なターゲットなのです。ストレス耐性遺伝子群の発達もあります。こうした遺伝子は、「長寿命保証遺伝子群」と呼ばれる事があります。その発達が厳しい環境への適応を高めたに違い有りません。

加齢に伴うテロメア短縮の進行は、直鎖DNAの複製による必然で有るのに対して、此のDNA傷害は、傷害因子が働いた時だけに起こる二次的な事にも見えます。しかし、生きることは裏返せば、死の危険を覚悟することでもあります。これは生物が酸素を利用するよう進化したことに起因しています。

二十億年前、生命は進化し、植物が光合成によって二酸化炭素から酸素を作るようになりました。すると、地球に酸素が増え、その酸素を利用する動物が誕生しました。私たちの脳神経は酸素無しでは数分と持ちません。植物と動物の有機物質を酸素で分解することによって、体のエネルギーを得ているからです。その酸素が活性化すると、私たち自身の体を破壊する力を持つようになります。しかし、栄養物からエネルギーを取り出す過程ではどうしても酸素を必要とし、活性化酸素が生じてしまいます。まさに二律背反です。

しかも、活性化酸素は私たちの体に侵入したバクテリアを白血球が退治する時に武器として活用されますし、生体内の酸化還元レベルのバランスは、精巣での細胞分化を制御している事が、知られています。その一方、体細胞の寿命ができるだけソフトに減っていくようにしてくれる「テロメア構造」を破壊してしまうことがあります。

なんてことを！

次回には「酸化ストレスのウソ、ホント」を詳しく紹介します。

【研究室紹介】

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・運動器の老化

重本 和宏

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 研究部長

東京都老人総合研究所の老化ゲノムバイオマーカー研究チーム内に、2007年10月から運動器を研究領域として発足した最も新しい自然科学系の研究グループです。今年の春からは、大学院生を含む新人が加わって総勢6人のグループとなり実験室も本格的に稼働しました。本研究グループは筋と運動神経の老化、神経筋疾患と骨粗鬆症の研究を進めています。東京都老人総合研究所では、これまでも中枢神経と末梢神経を対象とした認知障害、加齢性神経疾患、筋肉の老化に関する最先端の研究が行われています。その中で、私どものグループは新しい視点から老化研究に取り組んでいます。サルコペニア（加齢性筋肉減少症）、廃用性筋萎縮、神経筋疾患による筋力低下・筋萎縮のメカニズムを、神経筋シナプスを介した運動神経と筋の相互維持作用による維持システムを知ることで解明したいと考えています。もともと健常筋には萎縮へと向かうカスケードが常在しています。適切な運動習慣により、シナプスを介した筋と運動神経の相互作用システムが、萎縮カスケードに拮抗することで筋と運動神経の両方が保持されています。この筋と運動神経の相互作用を阻害する原因が、運動機能システムのいずれかの場所で発生すると筋萎縮が誘導されます。私たちは、シナプス筋側のシナプス膜先端部にアセチルコリン受容体(AChR)と凝集して発現している MuSK蛋白 (muscle-specific kinase: 受容体型リセプター型タイロシンキナーゼ) が、運動神経終末と筋側の相互作用に

必要な分子であることを明らかにしました。

サルコペニアは認知症と並んで介護予防の面から社会的要請の強い重要な研究課題です。一方で、筋萎縮をもたらすサルコペニアは筋・運動神経の機能維持システムを解明するための手がかりとなる重要な生物学的表現形の一つです。筋萎縮の原因解明と予防・治療法の開発には、生命現象の普遍的原理の探求として設定した目標に向けて研究を推進する必要があると考えています。

1. 動的な分子複合体形成による神経・筋の機能維持機構の解明

図1は老化によるラットの神経筋シナプス形態変化を走査型電子顕微鏡で観察したものです。筋萎縮の原因となる筋と運動神経の分子相互作用システムの異常を、客観的なシナプスの形態変化として見る事ができます。シナプスの機能と形態維持には、動的な分子複合体形成のメカニズムが効率よく機能する必要があります。ポストシナプスの複雑な膜構造と分子複合体の局在性による膜の機能的構築は、運動神経から筋へのアセチルコリンによる伝達の効率化に必要です。たとえばAChR-MuSK複合体は膜先端に、膜壁にはvoltage-gated Na⁺チャンネルが局在しています。さらに、ポストシナプスの機能構造維持を障害する原因は運動神経終末の維持も阻害することで急速に筋萎縮を誘導します。



若いラットの神経筋接合部



高齢ラットの神経筋接合部

図1. 老化による神経筋接合部の変化

愛媛大学医学部出崎順三先生から許可を得て転載

2. 順行性、逆行性シグナルによる筋・神経の機能維持システム解明

筋と運動神経のシナプスを介した相互作用の分子機構は、まだほとんどわかっていません。特に逆行性シグナルの機能分子は、運動神経細胞の標的由来栄養因子として働いていると予想され、筋萎縮性疾患の病因解明と治療への応用が期待されるのですが未同定です。これまで同定されたNGFファミリーやGDNFなど、神経栄養因子の運動神経細胞に対して期待された臨床治療効果は限定的です。

3. 筋の質的变化とサルコペニア

サルコペニアでは筋萎縮に至るまでの過程で遅筋線維から速筋線維への質的変換がおきること、そして神経筋シナプスがその質的変換を決定することが20年以上も前に組織学的研究から明らかにされています。しかし、その分子メカニズムは未だ解明されていません。速筋線維を支配するシナプスには選択的な脆弱性があり、近傍の遅筋線維を支配するシナプスから代償性に伸張した運動神経終末で再神経支配された時に速筋線維から遅筋線維へと転換する現象が明らかにされています(図2)。そして、再支配を受けることができない筋線維は萎縮してしまいます。興味深いことに筋萎縮側索硬化症(ALS)に代表される運動ニューロン疾患でも臨床症状が出現する前から、筋萎縮に先立って遅筋線維から速筋線維への筋

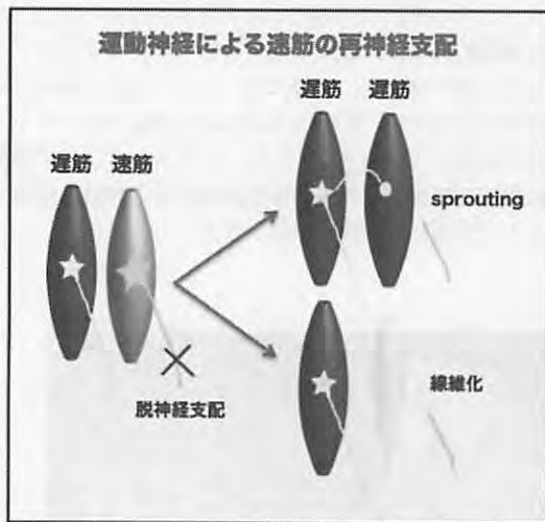


図2. 速筋を支配する運動神経の選択的な脆弱性により速筋の遅筋化、あるいは線維化による筋線維の萎縮がおきる。

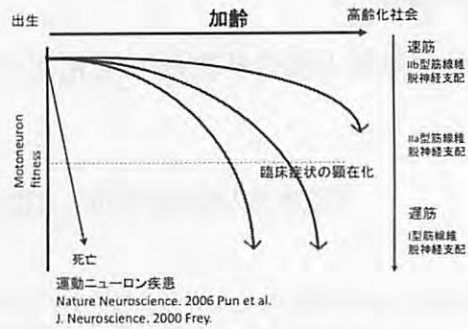


図3. 老化に伴って速筋の遅筋への転換や線維化による筋萎縮が進行する。ALSの初期にも同じ変化が観察される。

の質的転換が観察されることが指摘されています(図3)。シナプスによる筋の質的変換と運動神経の選択的な脆弱性の分子メカニズムの解明は、筋と神経の相互作用と筋萎縮の分子病態を理解する上で重要な鍵となると考えています。

私どものグループは上記の研究目標を達成するために分子、細胞、動物レベルのイメージング技術による革新的な研究方法の開発を試みています。マウスなどの疾患動物モデルとシビレイの電気器官(神経筋シナプスが巨大化した組織)を使った基盤研究の成果を、ヒト対象としたサルコペニアと筋萎縮性神経筋疾患を対象とした医療へ展開したいと考えています。完全に萎縮した筋の回復は現在も不可能ですから、医療現場ではイノベーションが強く求められています。急速に展開する幹細胞・iPS細胞技術を用いた移植医療に期待がよせられています。しかし、萎縮した筋の再建には細胞補充療法だけでなく筋・神経維持システムに基づく再構築が必要です。筋は運動神経の従属的な支配下にあるのではなく、むしろ筋が運動神経を維持する分子機構があるからです。幸いなことに、我が国で神経筋シナプスに興味を持って研究するグループはほとんどありません。シナプスの研究は運動神経や筋を対象とした新しい概念に基づく研究分野へと発展させることができます。そして、筋と運動神経を含む運動器の健康維持に関わる医療技術の開発には、シナプス研究の成果を取り入れる必要があります。

一緒に新研究領域を開拓する意欲のある大学院生やポスドクの若い研究者を求めています。興味のある方は、遠慮無く研究室を訪問してください。

複写される方へ

本誌に掲載された著作物を複写されたい方は、日本複写権センターと包括複写許諾契約を締結されている企業の従業員以外は、著作権者から複写権等の委託を受けている次の団体から許諾を受けて下さい。尚、著作物の転載・翻訳のような複写以外許諾は、直接本会へご連絡下さい。

107-0052 東京都赤坂 9-6-41 乃木坂ビル 9F 学術著作権協会
TEL: 03-3475-5618; FAX: 03-3475-5619; E-mail: kammori@msh.biglobe.ne.jp

Notice about photocopying (In the USA)

In order to photocopy any work from this publication, you or your organization must obtain permission from the following organization which has been delegated for copyright for clearance by the copyright owner of this publication.

Copyright Clearance Center, Inc.
222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923 USA
TEL: 978-750-8400; FAX: 978-750-4744; www.copyright.com

基礎老化研究 第32巻 第4号

平成20年（2008）11月5日

発行者 日本基礎老化学会
〒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80号

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

2008年11月5日 発行

【退会に際しての注意】	1
【E-mailについて】	1
【基礎老化学会ホームページについて】	1
【会員異動】	2
【日本基礎老化学会会員】	2
【日本基礎老化学会賛助会員】	2

【退会に際しての注意】

退会の管理を適正かつ厳密に行うために、下記の事項をお守りください。

1. 日本基礎老化学会では電子メールによる退会手続きは受け付けておりません。書式は自由ですが、必ず自身の署名と捺印のある退会届を事務局までお送りください。
2. 日本基礎老化学会の会計年度は4月1日-3月31日となっています。従いまして、退会時が年度途中の場合でも、その年度の「年会費」はお支払い頂くことになります。

【E-mailについて】

学会事務局と会員の皆様との連絡を迅速に行うため、本学会ではE-mailを活用しています。メールにて会員の皆様と連絡等のご希望がございましたら、事務局宛にご連絡ください。適切に対処致します。また、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（メールが配信されない事態が発生しています）は、アドレスを下記事務局宛にE-mailでお送りください。なお、アドレスをお持ちでない会員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・ご希望等がございましたら学会事務局までお知らせください。

【基礎老化学会ホームページについて】

日本基礎老化学会ホームページは随時更新しています。最新情報が満載です。是非ご覧ください。また、ホームページに掲載を希望する記事等がございましたら、事務局までご連絡ください。

<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、下記の学会事務局へお問い合わせください。特に研究室を離れた会員の動向につきまして、指導されていた先生からのご連絡をお願いします。

〒173-0015 東京都板橋区栄町 35-2 東京都老人総合研究所内

日本基礎老化学会事務局

庶務幹事 新海 正

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

【会員異動】

平成 20 年 8 月 8 日～平成 20 年 10 月 8 日

(入会者)

氏名	所属	〒	住所
飯 島 勝 矢	東京大学大学院医学系研究科 加齢医学講座	113-8655	文京区本郷 7-3-1
原 田 宜 久	㈱ニデック 研究開発本部 探索研究部	443-0038	蒲郡市拾石町前 34-14

(住所変更)

氏名	所属	〒	住所
折 茂 肇	健康科学大学 東京事務所	150-0002	渋谷区渋谷 2-17-3 渋谷東宝ビル 8 階

(退会者)

藤 井 昌 学
竹 内 弘 幸
北 島 紀 子
古 澤 元
遊 長 由 希
チュン・ヘーユン

【日本基礎老化学会会員】

総 数：374 名
正 会 員：298 名
学生会員：58 名
名誉会員：14 名 (海外 2 名)
賛助会員：4 団体

【日本基礎老化学会賛助会員】

三菱生命科学研究所研究調整部

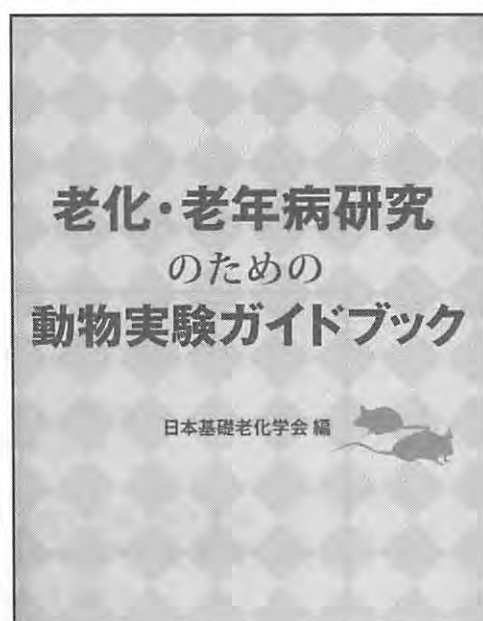
明治乳業株式会社 研究本部

株式会社ファンケル中央研究所 フード研究グループ

東京大学総括プロジェクト機構 ジェロントロジー寄付研究部門

日本基礎老化学会による動物実験ガイドブックの出版と販売

以前から計画されていた本学会の編集による動物実験ガイドブックが完成し、本年5月30日に株式会社アドスリーから出版されました。編集者・著者一同、良い本ができたと自負しております。なお出版社との交渉で当学会は買い取りを行うことで出版にこぎつけました。従って多くの会員に購入して頂くことにより買い取りの費用が軽減できます。税込みの定価は3990円ですが会員に対する還元の意味を込めて3000円で販売いたします。ご購入は日本基礎老化学会事務局にお申し込み下さい。



基礎老化学会サーキュラー 第80号

2008年11月5日 発行
日本基礎老化学会

編集委員 堀田 晴美 (幹事)
事務局 〒173-0015
東京都板橋区柴町35-2
東京都老人総合研究所

印刷所 三陽工業株式会社