

## 【対 談】

### 細胞老化に意義はあるか

三井 洋司<sup>1</sup>、後藤 佐多良<sup>2</sup>

<sup>1</sup>徳島文理大学・香川薬学部・生理化学講座、<sup>2</sup>順天堂大学大学院・スポーツ健康医科学研究所

(1) 三井：後藤先生が、第33回日本基礎老化学会シンポジウム（2011年10月8日・9日東京理科大）の夕食会の座談でエピソードを披露されましたね、30年も前でしょうか当時の日本基礎老化学会会長の今堀和友先生が先生と私に個体老化と細胞老化の話題で、闘いを煽ったと。

つい先日、三井はあれ以来、変わっていないなーと述懐していましたが――まず、その現代版から、始めませんか――

(2) 後藤：ご提案のテーマを見ると、三井先生は「細胞老化に意義あり」、僕は「意義なし」と主張しないとディベートが成り立たないとも受け取れますが、僕が細胞老化の研究に疑義をさしはさむのは、「in vitroの細胞老化の研究が個体の老化の理解にいかに関与するか」という点であり、かなり限定された意味においてです。細胞老化の研究は意味がない、ということではありません。大分昔に「細胞レベルでのエイジング研究の新展開」という特集に執筆する機会があり、日ごろ疑問に思っていることについて専門家の教を請うつもりで寄稿しました（後藤：現代医療30:359-367, 1998）。その中で『細胞老化モデルが個体老化あるいは個体中の細胞の加齢変化とどういう関係にあるのか。そのことを検討するのが本項の目的である。筆者は、主にラットおよびマウスの個体を使って老化の生化学的研究をしており、細胞老化については門外漢である。ここでは細胞老化に関して日頃疑問に思っていることを中心に筆者の考えを書いた。素人の不勉強と誤解に基づいたものが多いと思うので専門家のご叱正とご教示をお願いする次第である。』と書きました。以来、学問はずいぶん進歩したと思いますが、細胞老化と個体老化の関連に関する僕の理解はその後あまり変わっていないので今回の第一回ディベートも当時の認識で始めたいと思います。

(3) 三井：私も門外漢なのに、広く話が及びます。お互いに勉強させてもらいましょう。そして適宜、専門領域の会員から、コメントを戴きましょう。

(4) 後藤：主な疑問は二つあります。疑問の一つは、ヒト線維芽細胞はin vitroで最大集団倍加数（PDL）に達したあと、分裂を停止したまま少なくとも数か月は生存するとされています。細胞老化の研究の多くは、最大PDLに達するまでの変化を問題にしているように思いますが（PDLの少ない細胞集団と多い集団の比較など）、個体の成体中では、多くの分化細胞はごくゆっくり分裂

するか、ほとんど分裂を停止しているわけですから、細胞老化のin vitroモデルとしては分裂終了後か遅い分裂になってからの変化を調べる方がいいのではないのでしょうか。

(5) 三井：仰る意味では、従来のin vitro細胞老化の研究は、体細胞の分裂寿命が尽きて、分裂停止する迄のメカニズムに、的を絞っていたわけです。分裂時計を明らかにするのだと。でも、テロメア短縮で謎の一端は解けたから、研究の焦点は移りましたね。分裂停止後の細胞死への過程は、傷害死かアポトーシスですが、ここでは、扱いません。別の系が必要ですね。

(6) 後藤：テロメア短縮が分裂停止の仕組みとして重要なものには異論ありません。僕がここで問題にしているのは、分裂停止や分裂停止後の細胞死のメカニズムではありません。高齢者の体内でテロメアの短縮が見られたとしてもその為に細胞集団（例えば皮膚の線維芽細胞集団）の大半の分裂が停止することも、個体が死ぬこともないからです。もちろん個体内でのテロメア短縮に分裂停止以外の意義があることは大いに考えられますが、分裂細胞に限っていうと、問題は生体内でも起っていると考えられる加齢に伴う分裂能の低下のメカニズムの理解にin vitro細胞老化の研究が役立つか、という点です。

分裂終了細胞の老化をin vitroモデルで研究するには別のモデルが必要だというご意見には賛成です。

(7) 三井：先生が『問題にしているのは、高齢者の体内でテロメアの短縮が見られたとしてもその為に細胞集団（例えば皮膚の線維芽細胞集団）の大半の分裂が停止することも、個体が死ぬこともないからです』と言われるのは、理解不足からです。問題とならない当たり前のことです。まず、分裂加齢は一様には起こりません。テロメア短縮も、部位によりいろんな段階の細胞が混っています。体内では特に、分裂せずにstem cellのようにテロメア長を温存出来るのです。個体老化に伴い、やがて機能細胞を供給する能力が衰えます。線維芽細胞の分裂加齢で死ぬ事は有りませんが、傷の修復が遅れます。血管内皮細胞では一部の領域でも再生できなければ、動脈硬化のトリガーになり、死亡もあり得ます。一度に細胞の大半が分裂停止する状態は、想定されませんよ。

もう一つ、『生体内でも起っていると考えられる加齢に伴う分裂能の低下のメカニズムの理解にin vitro細胞老化の研究が役立つか、という点が問題です。』と仰る件

ですが、生体内で起こる分裂能低下の推定機序は、in vitroでの研究成果なしには、考えられないでしょう。テロメア依存の分裂老化と、ゲノムへのストレスで起こる早期老化の両方において、p16の発現亢進が起こります。先生の考えでは、個体における老化細胞の同定は、どのように出来るのでしょうか。私が個体における老化細胞を除去するために、p16とp53の増えた細胞をアポトーシスに陥らせる方法の提案（基礎老化研究 事起こし⑦）したのも、in vitro研究の成果からです。

(8) 後藤：『分裂加齢は一様には起こりません。テロメア短縮度もいろんな段階の細胞が混っています。』というのはわかります。それだからこそ“集団倍加数”という表現が使われていると理解しています。『個体老化に伴い、やがて機能細胞を供給する能力が衰えます。』というのにも異論はありません。『一度に細胞の大半が分裂停止する状態は、想定されませんよ』。これもその通りだと思います。

問題は細胞分裂能の低下あるいは停止（一部の細胞であれ）が細胞（例えば組織としては機能していない免疫系細胞や血液系の細胞など）や組織の機能の加齢による低下の原因なのかという点です。例えば100歳の老人が皮膚に怪我をした場合、傷が治らないかという時間はかかってもちゃんと治ります。細胞が集団としては修復に必要な分裂能をもっているからだだと思います。一方、in vitroの細胞老化モデルでは、PDLが50、60という“高齢”の細胞集団では大多数の細胞が分裂を停止しているか、通常の継代間隔では分裂出来ないほど細胞周期が長くなっているのではないのでしょうか。もしそうなら（間違っているかもしれませんが）、in vitroの細胞老化と個体内の細胞の老化（＝機能の低下）ではメカニズムが違っている可能性はないでしょうか。

『生体内で起こる分裂能低下の推定機序は、in vitroでの研究成果なしには、考えられないでしょう。p16の発現亢進もその一つです。個体における老化細胞の同定は、どのように出来るのでしょうか。』に対して、in vitroの研究では主に分裂装置の発現変化が対象になっているように思います（これも不勉強のための理解かもしれませんが）。生体内の多くの細胞は成体では骨格筋でも脳でも幹細胞を除けばまったく分裂しないか極めてゆっくりしか分裂しません。このような細胞の老化は分裂能では推し量ることはできません。

どうやら三井先生と僕の主張のギャップの一つは先生が分裂細胞を中心に個体の老化を考え、僕は分裂しないあるいは分裂が極めて遅い細胞に重きをおいて考えることにありそうです。どちらにしても個体の老化を念頭に考えていることは共通の認識だと理解しています。

(9) 三井：血液系や免疫系の細胞については、全般的には、供給量の低下が、高齢者の貧血や免疫低下に、関わっていると思います。ただ、Stemからprecursor cell への転換比率の変化が関係するので、影響は最終細胞の種類で、異なるようですね。また、百寿者でも当然、

修復能は、残っていますよ。修復能が低くなる原因の一端は、分裂加齢が進んでいるからでしょう。超高齢者の体内に、一部は分裂末期の細胞が生じ始めていても、多くはまだ分裂可能なのです。生きているかぎりにはね。それにin vitroの系は、分裂加齢と呼ぶように、分裂時計の謎と分裂寿命（分裂停止）の謎に迫って来たのですから、当然、分裂細胞が対象です。分裂終了細胞の加齢変化については、別の系が必要と先に言った通りです。先生の重視する個体内の老化細胞に対する私の考えは、最近の事起こし①－⑤で、大変詳しく述べていますので、ご批判ください。また、老化のプログラム説と傷害説は、対立する考えでなく、一連の過程と考えています。つまり、分裂寿命が尽きてくる過程（それはテロメア短縮のプログラムとも云える）に続いて、或は並行して、広義のDNA stressorによる機能障害（傷害説）が起こると考えています。

(10) 後藤：もう一つの疑問は、in vitro細胞老化が個体の老化のモデルになるという主張の主な根拠が、かつて①高齢ドナーの細胞ほどin vitroの最大PDLが小さい。寿命の長い動物ほど最大PDLが大きい。ウェルナー症候群のような早老症患者の細胞では健常者より最大PDLが小さい、とよく言われました。これは現在でも正しいことでしょうか。これについてはCristofaloが論文（PNAS 95:10614-9,1998）とインタビュー記事（Rattan: Biogerontology 2:283-290, 2001）で問題を指摘しています。ウェルナーについては早老症の遺伝子が同定されてみると、テロメアが関連しないPDLの限界があるように思います。

(11) 三井：そのまま老化モデルになるとは、考えた事も有りません。機序の一端を、解明出来ると言う主張です。個体内の分裂加齢による老化細胞の理解は、おかげで随分進みましたよ。テロメア短縮細胞の出現もそうですが、p16、p53を同時に高発現した細胞を除去する戦略を、私が老化研究事起こし⑦で提案した後になって、Nature最新号で不完全ながら論文が発表されたのは驚きでした。

お尋ねの細胞の分裂余力と寿命の相関は、個体間のばらつきが大きいけど、傾向として正しいです。リンパ球、血管内皮細胞など多数例で、高齢者で平均値が下がります。但しG.Martinのように、年齢に応じて直線的に分裂余命が下がるとのデータ解析は、間違いでしょう。stemに近い細胞が充分残っている間は、分裂寿命に殆ど差がないでしょうから。本来は横断的でなく、縦断的研究をするべきです。正確に分かるでしょう。余命、死因が違うのに、線維芽細胞と個体年齢との相関は、無理です。

③早老症についても、Werner原因遺伝子が働かないと、DNAに傷害が起き易く、テロメアの短縮か、早期老化をされると言われます。DNAに傷害を起こし易いDNA stressorが、テロメア短縮を経ずに老化を起こす事は、良く知られています。Werner細胞の分裂寿命は、実際

短いですよ。

②線維芽細胞寿命の動物種間の比較に関するデータは都合良く出されていますが、私は価値が低いと見ています。動物によって死因が違うのですから線維芽細胞で、推し量れません。でも、例えば、血管系が共通原因で死ぬ生物同士なら、in vitro で内皮細胞の寿命などを調べる価値はありますね。ぜひ、どなたかチャレンジしてほしいです。

(12) 三井:ところで、私からも質問させてください。今の話題に深く関わることですが、後藤先生は、個体の中で、老化細胞を、どのような細胞とお考えですか？

共通認識にいたるか、どうも気になります。私は詳細を老化研究事起こしの始めに述べています。老化個体に在る全部の細胞ですか、特定の細胞なら、それを同定する方法はありますか？

(13) 後藤:「個体の中の老化細胞をどのような細胞と考えているか」という先生の問いかけにお応えします。個体内の老化細胞は分裂細胞でも分裂終了細胞でもそれぞれのもつ機能が加齢で低下した細胞と考えます。これは個体老化の定義と基本的に同じです(後藤:新老年学第三版p.3-22, 2010)。分裂細胞の場合は分裂能力も機能の一部です。しかし、それは一部に過ぎません。組織にある線維芽細胞でいうとコラーゲンの合成能の低下(もし起こるとすれば)、そしてもしかしたら合成調節の異常によって合成が促進して組織が繊維化することもありますが、そのことも含めていろいろの機能変化を老化の現れと考えることができると思います。小腸上皮細胞では消化酵素の合成分泌の低下を細胞老化の現れと見ることが出来るでしょう。分裂終了細胞の場合は老齢動物の肝実質細胞のアルブミン合成能が加齢で低下することはよく知られています。免疫細胞では抗体産生能力が低下します。これらは主にタンパク質合成能の低下によると考えられています(後藤:トキシコロジーフォーラム8: 626-236, 1985)。

細胞・組織に共通するものについては、老化細胞とは構成する主に高分子(核酸・タンパク質・膜脂質)の質・量に変化して、そのために機能が低下した細胞と考えます。中でも僕はタンパク質の変化が特に重要だと考えています。しかし個々の細胞の老化度を知る適切な普遍的指標は現在のところ存在しません。したがって組織としてたとえば酸化傷害度を調べて評価します。酸化傷害という指標ではタンパク質のカルボニル基やDNAの酸化修飾塩基8-オキソグアニンを免疫学的に細胞毎に調べることは出来ますが、その変化が加齢に伴う機能低下の原因かという点は議論のあるところです。これらの指標で個々の細胞の老化度を知ることは難しいと思います。しかし、組織を構成する細胞あるいは集団で機能する細胞の場合は、個々の細胞の老化度を知る必要はなく、集団としての加齢変化を知るだけで十分だと思います。

(14) 三井:始めに述べたように、in vitroの系は、分

裂時計の原因と分裂停止機序に関しては、生体内と共通する有力なモデルと考えています。先生の議論に沿って、個体老化との絡みで言えば、「stem/progenitor細胞の枯渇が始まると、最終分化細胞の傷害(機能低下)と死を、補うすべが無くなる」事が、根本の原因と考えています。だから枯渇の進行を防ぐ工夫こそが、根本的な抗老化です。その前提のもとで「最終分化細胞の機能低下、減数が、現実の個体老化に影響している」と考える部分は、先生と同じ認識のようですね。ただそれは様々な原因なので、酸化傷害はその一つに過ぎないでしょう。

それにしても、高齢者の臓器の中では、補償的な機能亢進をする細胞もいますから、先生の定義が有効か、気になります。

(15) 後藤:「酸化傷害はその一つに過ぎない」というご指摘は否定しません。この点については立ち入った議論が必要です。「補償的な機能亢進をする細胞がある」のもその通りだと思います。しかし個々の細胞を見たとき機能亢進したものがいたとしても組織全体の機能が加齢で低下する仕組みは何かという問題は残ります。

「in vitro細胞老化を個体老化のモデルとする」というのは後藤の誤解であるというご指摘についてお応えします。個体老化の仕組みとして細胞の分裂能低下あるいは停止が重要だという主張はin vitro細胞老化が個体老化のモデルになるということと同じではないかと思えます。そもそもモデルというのは本物(モデルを使って説明したいと考えるもの、ここでは多細胞動物の個体老化、さらにはヒトの老化)と部分的に似ているに過ぎません。線虫やマウスがヒトの老化モデルになるという場合も同様です。したがってin vitro細胞老化が個体老化の全てを反映する“モデル”だとは僕を含めて誰も考えていないと思います。部分的に似ているといった場合どのくらい似ているかが問題です。生物学(あるいはもしかしたら医学でも)でいうモデルには相似(analogous)モデルと相同(homologous)モデルがありますが、相同モデルになるべく近いモデルが望ましいことは言うまでもありません。マウス・ラット・ショウジョウバエ・線虫は相同モデルに近いと言っていいと思います。in vitro細胞老化系は個体老化の相似モデルとも相同モデルとも違います(Cristofalo and Pignolo: Cell culture as a model(pp.53-82 in Handbook of Physiology Section 11 Aging, Oxford Univ Press, ed. ES Masoro, 1995; 註:この論文でin vitro細胞老化が個体の老化のモデルになるかどうかについて詳細に論じられている)。

しかし三井先生がおっしゃるようにin vitro細胞老化で見られる変化が老化個体でも見られる点ではその限りのモデルになると考えることが出来ると思います。ただし、in vitroで50, 60 PDLの後に分裂寿命に達するということはin vivoでは起こりえないと思われるので(この集団倍加数だと途方もない大きさの個体になってしまうでしょう)、in vivoではもっと少ない分裂回数で分裂寿命に達しているか、ごく一部の細胞が特別に多く分裂しているのかもしれませんが、いずれにしてもin vitro細胞

老化と個体内で見られる細胞の老化とは、仕組みが違うかもしれません。テロメアの短縮については分裂を重ねなくても酸化ストレスで起るといふ報告もあります。

(16) 三井：ここで又、モデル一般を議論する必要もクリストファロを引用する価値も無いと思います。再述ですが、in vitroで見られた分裂加齢のあること、及びその機序は、個体老化にともなう再生能力の喪失に関わると見ていますが、細胞老化を個体老化全体のモデルとする考えは有りません。細胞老化と言う用語もじつは不適切です。Division aging, とか、Replicative senescence と云われます。

生理的な分裂加齢の基本は、テロメア長依存の分裂停止ですが、ストレス誘導型の早期老化も良く研究されています。活性型RASの発現で知られるOIS (oncogen-induced senescence) は、がん化を抑制する意義のある細胞老化の仕組みです。In vitroで、機序が解析され、実際の腫瘍発生過程で、確認されています。また、広くはゲノム構造へのストレスが、この早期老化を起こします。過剰な酸化ストレスによる老化は、テロメア構造を破壊する面と、早期老化の面との両方が知られています。早期老化の機序の解明についてもin vitroの系を巧く活用して進むでしょう。従って分裂余力（あと何回で、分裂寿命に達するか）は、スタート細胞の取り方と環境因子で、細胞毎に異なるでしょう。個体内での細胞老化を、直接解析出来ない時は、in vitroの知見とin vivoでの実証を往復させる事で、成功していると思います。

(17) 後藤：「stem/progenitor細胞の枯渇が個体老化の根本の原因」と考えて、その「有力なモデル」がin vitro細胞老化系であるとする、むしろstem/progenitor細

胞の枯渇の仕組みをin vitroで研究するのがいいのではないのでしょうか。これは重要な研究テーマだと思いますが、僕はそういう研究が行われているかどうか知りません。

(18) 三井：Stem の枯渇については、大変に盛んな研究領域です。問題のポイントは、1) テロメラーゼ遺伝子の発現量がどの程度有れば、完璧なself renewalが可能なのか、2) self renewal とprogenitorをつくる(分化する)比率が何に寄って、又、どのような機序で決まってくるかが未解明な点です。

In vivoで造血幹細胞での実態把握とともに、in vitroでの分子解析が期待されています。一方、出生後には、心臓の細胞は、分裂停止細胞に成りますが、出生後もより長くテロメラーゼの発現を維持されるように操作すると、心臓疾患の発症は減って、長生きする動物がでます(勿論、がん発症の上昇が心配されます)。ヒト等、進化した動物で、細胞の再生能力を落としたのは、悪性腫瘍化の危険を下げる事に、寄与したと考えられます。

最後になりますが、先生の云う老化に伴う個体の機能老化は、私から見れば、そうした細胞の再生能力の低下(つまり、分裂加齢の進行に伴う細胞供給数の減少)と最終分化細胞の傷害による機能障害が、原因と考えています。

In vitro の系はその一部の解析にしか有効ではないのが現状ですが、大いなる貢献をして来たと、理解しています。先生との共通点もあると期待します。

細胞の再生能力を復活させるリプログラミング技術が開発されつつ有る現在、今後は、アンチエイジングの可能性をどう考えるか楽しい議論に発展できれば幸いです。

【学会報告】

2012 Spring conference of the Korean Society for Gerontology and the 11th Korea-Japan Gerontologist Joint meetingに参加して

堀田 晴美

東京都健康長寿医療センター研究所 自律神経機能

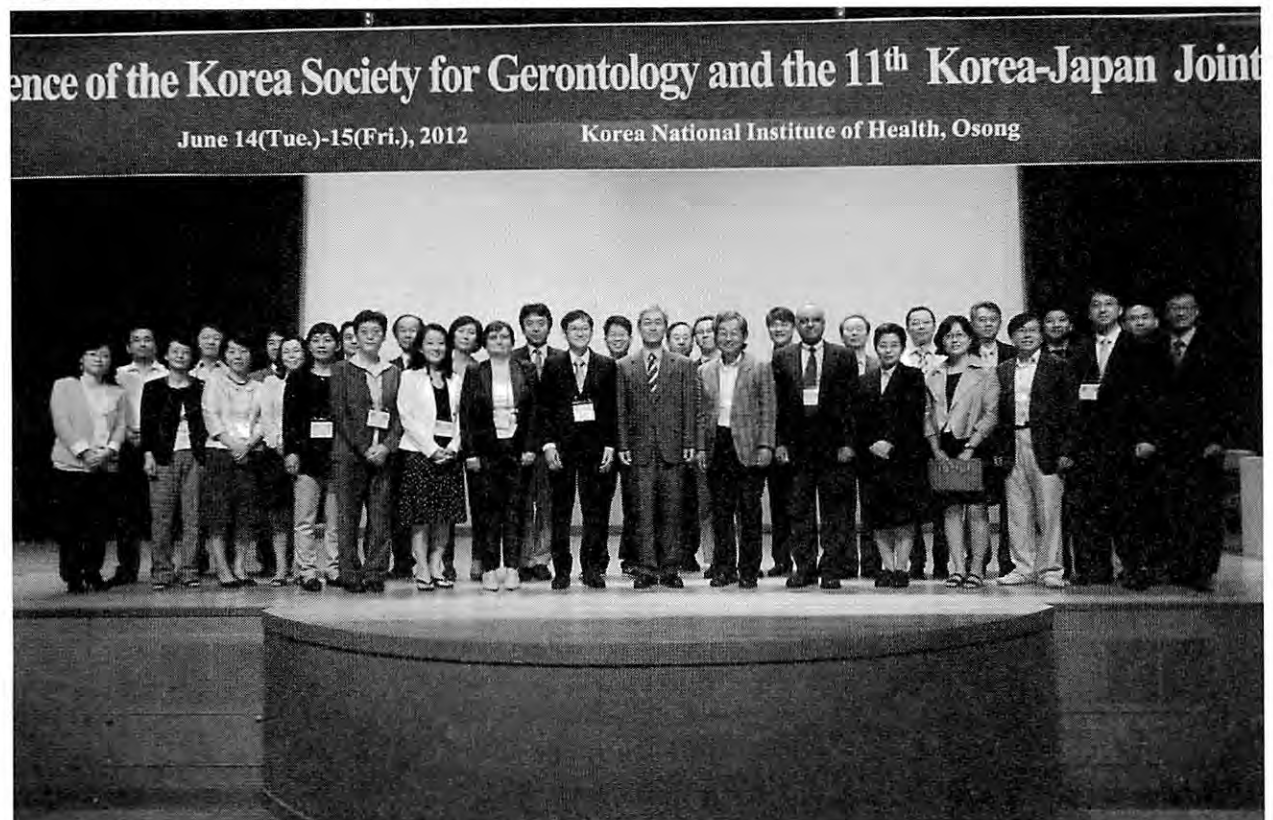
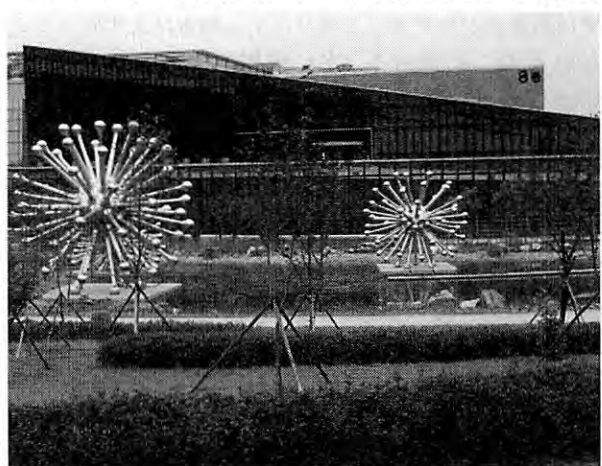
本年6月14日～15日に韓国で行われた2012 Spring conference of the Korean Society for Gerontology and the 11th Korea-Japan Gerontologist Joint meetingに参加した。会場は、Osong (五松)に新しく建てられたばかりの国立研究所であるKorean National Institute of Healthであった。送っていただいた地図から、森の中にぼつんとあるようなイメージを持って(楽しみにして)いたが、いざ着いてみると、すでに開発が進んだ都会であった。多くの企業も誘致して、国を上げて新しい研究都市を作りつつある。

日韓合同セッションは2日目であったが、石井理事長が1日目の発表にも参加しようと、ソウル駅から急いで(昼食抜きで)最高速度300kmを誇る韓国の新幹線KTXに飛び乗って会場に向かってくださったおかげで、開会に間に合った。大部分が韓国語での発表であったが、スライドだけでも英語だと、ある程度は理解できる。スライドに韓国語があると、戸惑う。日本に招かれた外国人の気持ちを理解するのに良い経験であった。

植物の葉の老化を制御する遺伝子をマイクロアレイで調べた“Aging and death as a life history strategy in plants and others”と題するDr. Hong-Gil Namの

講演は、プレゼンテーションも素晴らしく、非常に興味深かった。今回は、日本以外にも米国の研究者も招かれており、Dr. Patelの“Perinatal nutritional programming and its consequences in adulthood”は、離乳期の高炭水化物食摂取が成人期の肥満を誘発するメカニズムに自律神経が重要な役割を果たす事を示しており、興味深かった。

今回、日本からは長崎大学の森望先生と大山恭司先生、



東京大学の稲城玲子先生、国立成育医療研究センター研究所の前原佳代子先生、国立長寿研の丸山光生先生、東京都健康長寿医療センター研究所の大澤郁朗先生と私、東海大の石井直明先生と石井恭正先生、長崎大学の下川功先生の10名が参加した。「若い研究者」のための日韓ジョイントセミナーということだったので、これまでは研究室の自分より若い人に参加を薦めてきたが、今回はPI (Principal Investigator) レベルを募集するとのことだったので、逆に若い人から背中を押されて参加希望に立候補し、初めて私も参加させていただいた。

印象的だった事の一つは、韓国の女性研究者が非常に活発で凛としていたことである。同じ女性として学ぶことが多かった。日韓ジョイントは今回で11回目になるが、女性のPIが韓国を訪れたのは初めてとのことで、女性の教授Dr. Deug Yong Shinに歓待された。日韓は隣り合っているが、違いが大きい。日本の基礎老化学会では参加者を集めるのに苦労する事があるらしいが、韓国では希望者が多すぎて二度目に来る順番はまず回ってこないとのことである。実に積極的である。Dr. Sang Chul Parkは韓国の基礎老化学会に活気をもたらしている中心人物とのことで、非常に尊敬されているが、送迎

などお世話してくださったもう一人のPark 先生 (Dr. Sang Ick Park) も、陽気であたたかい、魅力的な人であった。

アジアの国々は、歴史的にも我が国との関係が深く、また訪ねてみてはじめて分かることだが、それぞれ独特である。米国やヨーロッパを訪れたときは全く違う、感慨を持つ。設備には不便な面もあるが、かえって日頃気づかなかった事に目を向けるきっかけを与えてくれる。日本以外のアジアの国から日本を見ることで、新しい視点が生まれる。日韓のJoint meetingは、後藤佐多良先生のご尽力で始まり、関係の諸先生方のおかげで長年継続し、とても素晴らしいことと思う。普通の学会参加では味わえない、とても貴重な経験をさせていただいた。日本代表としての学会参加という経験は、他の学会では得難い貴重な経験となる。是非、積極的に参加希望を表明されることをお勧めする。韓国の研究者と知り合えるだけでなく、日本の研究者とも移動中などにも貴重な時間を共有できる。今回、日本基礎老化学会の先生方の謙虚で学問一筋のお人柄に触れることができ、日本基礎老化学会の明るい未来を感じた。

【学会報告】

2012 Cold Spring Harbor Laboratory Meeting on Molecular Genetics of Aging  
を終えて

松田 剛典、丸山 光生

(独) 国立長寿医療研究センター 研究所 老化機構研究部

去る2012年10月9～13日にかけて、私は、アメリカ、ニューヨーク州にあるCold Spring Harbor Laboratory (以下CSHL) においてThe Molecular Genetics of Ageingというミーティングにポスター発表を兼ねて出席しましたので、ここに報告します。

CSHLへは、JFK空港から車で45分程かかりました。ただ、渋滞がひどい時には1時間以上かかります。CSHLは、湾のほとりに存在する研究所で、過去にはノーベル賞受賞者を何人も輩出した北米で最も歴史のある研究所の一つです。敷地は広く、宿泊施設と研究施設が点在しており、循環バスが走っています。私が宿泊した施設は、ロッジと呼ばれる木造平屋の施設でした。1つのロッジには、4つの角部屋があり、部屋の中には2つのベッドがありました。通常は、相部屋で、トイレとシャワーは2部屋に一つずつありました。部屋では無線LANが使用でき、タオル等も交換してくれるので、快適に過ごす事ができました。CSHLミーティングは、参加費に食事代が含まれている為、到着したその日から現金を使わずに食事を摂る事ができます。

第1日目の夜からセッションが始まり、“Genetic Variation”、“Epigenetic Stability”、“Metabolism and Energetics”、“Genetic Stability and Cell Senescence”、“Stem Cells”、“Protein Homeostasis”、“Genetic Manipulation”、“Nutrient and Sensing and Interventions”等、テーマ毎のセッション(口頭発表)に加え、2回にわたるポスターセッションが5日間を通して行われました。連日、朝9時から夜10時半頃までセッションがありました。1つのセッションでは、1つのテーマに関連して10～12人が約10分間発表し質疑応答が行われました。途中5～6人が発表し終わった時点で15分の休憩が入ります。個人的には、時差ボケが直らない間に学会が開催される為、体調管理が難しい学会でした。

最初のセッションでは、加齢に伴い線虫で上昇するWntシグナル活性を抑える事で寿命が延びるという講演(Dr. Yelena V. Budovskaya, University of Amsterdam)や、非常に長いヒアルロン酸を合成するラット(Naked mole-rat)由来の細胞では、コンタクトインヒビ

ションに対する感受性が高くなっており、そのラットにおいてヒアルロン酸合成を阻害すると腫瘍の発生率が上昇したという講演(Dr. Andrei Seluanov, University of Rochester)を興味深く聴講しました。

2日日以降のセッションでは、Bmal1という遺伝子がmTORCシグナリングのin vivoにおける概日リズムを制御しているという話(Dr. Roman V. Kondratov, Cleveland State University)や、加齢に因り発現量が低下するBubR1という遺伝子が、Mad2やCdc20やBub3等と会合し、細胞分裂に伴う染色体の分裂を正に制御するという話(Dr. Jan Van Deursen, Mayo Clinic)、Rapamycinに依る寿命延長効果がp53に依存しているという話(Dr. Paul Hasty, University of Texas Health Science Center at San Antonio)、体細胞からのシグナルが生殖細胞の寿命を制御しているという話(Dr. Meng C. Wang, Baylor College of Medicine)、MGCノックアウトマウスでは、HSPA2とTP2の会合が抑制され、spermatozoa headの形態変化が生じ、結果として高齢マウスの様に精巣が小さくなるという話(Dr. Eric Bell, MIT)、Sirt7ノックアウトマウスでは、肥満にならずに、脂肪酸の生合成だけが亢進し、脂肪肝になるという話(Dr. Danica Chen, UC Berkeley)、睡眠不足に因りERストレスが生じ脳の障害に至るという話(Dr. Nirinjini Naidoo, University of Pennsylvania)、Sirt6がJNKカスケードを阻害する事に因りインシュリンシグナルを亢進させ、マウスの寿命を延ばすという話(Dr. Haim Cohen, Bar-Ilan University)等を興味深く聴講しました。また、セッションの間には、他の日本人研究者の方とも親しくなり、施設内にあったビリヤードで息抜きをしていました。ポスター発表では、著名な研究者の方にマンツーマンで発表する機会を与えて頂き(写真)、大変貴重な経験となりました。

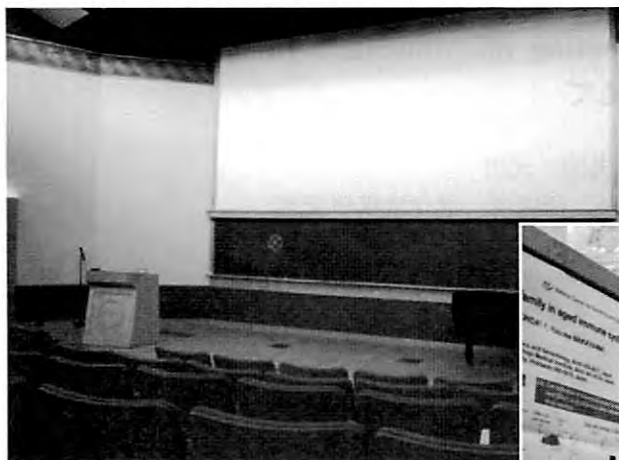
ミーティングを終え、JFK空港へ向かう車中でアメリカの女性研究者と乗り合いになり、様々なお話をすることができました。この研究者も、あるセッションの座長を務めるほどの著名な研究者でした。この様に第一線で活躍されている研究者の方と気さくに直接コミュニケーションを取れるという事がCSHLミーティングの良さだと改めて感じた瞬間でした。

最後に、渡航費用をご支援頂きました名古屋大学GCOEプログラム「若手研究者の研究成果発表のための海外派遣」に、この場をお借りして御礼申し上げます。

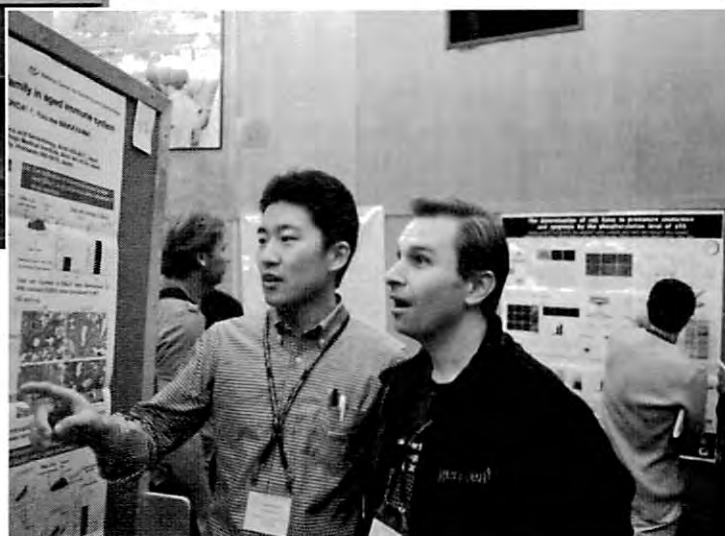
連絡先: 〒474-8511  
愛知県大府市森岡町源吾35  
Tel: 0562-46-2311  
Fax: 0562-46-8719  
e-mail: t-matsu@ncgg.go.jp

2012年11月29日

(図) 2012 Cold Spring Harbor Laboratory Meeting on Molecular Genetics of Aging



(左) セッションが行われたGrace Auditorium



(右) 著者 (松田) とDavid A. Sinclair教授 (Harvard Medical School)



【学会報告】

「老化、代謝、神経生物学」日韓合同会議 (AACL 2012(Seoul))

大山 恭司

長崎大学医学部神経形態学教室

初冬のソウルに日韓の研究者が集った。最近の政情の変化もあり、日韓参加者の間にも状況を把握するまではやや緊張感があった。しかし、筆者自身、見慣れた顔に対面した瞬間にその緊張が一気にほぐれた。と同時に、初日早々、熱い科学議論の幕開けとなった。Y Nabe-shima (Institute of Biomedical Res and Innovation) は、 $\alpha$ -Klothoが $\mu$ -calpainを負に制御することで骨の老化を予防することを示した。Meet upするかたちで、T Nakazawa (Tohoku Univ) が、緑内障の予防に calpain 阻害剤SNJ-1945が有効であることを報告した。さらに、S Inoue (Univ of Tokyo) は、ビタミンDのもつ骨保護作用が核リセプター SXRを介することを明らかにした。

H-S Jun (Gachon Univ) は、加齢に伴うカルシウム感受性リセプターの発現上昇が、インスリン感受性を調節することを報告した。Aigaki (Tokyo Metropolitan Univ) は、ショウジョウバエ遺伝学を駆使し、脂質の合成・分解の調節因子Lupinが寿命をコントロールする分子機構を、HB Kwak (Inha Univ) は、老化に伴う心筋細胞の損傷を運動療法により予防できる可能性を示した。YJ Park (Ewha Womans Univ) は、Rasgrf1 が寿命制御に関与すること、その標的遺伝子としてNPY、Foxp2 を同定した。そして、SJ Yang (Channam National Univ) は、ミルクやビールに多く含まれるnicotinicamide riboside がいわゆる脂肪肝における炎症を抑えることを示唆した。A. Fukamizu (Univ of Tsukuba) は、線虫の寿命延長を正に調節するアルギニンメチル化転移酵素PRMT-1が、転写因子DAX16/FoxO上のアルギニン残基をメチル化することでAktによるリン

酸化を阻害し寿命延長効果を示すことを明らかにした。第2日目、朝のセッションは、「京都に見る日韓関係」という趣向の異なる講演で幕を開けた (J.J. Jung, North-east Asian History Foundation)。八坂神社、新羅善神堂、善妙寺など多数の場所に朝鮮半島から渡日した人々の軌跡が窺える。京都が、日本で初めて電車が走った場所であるのに対して、韓国ではソウルが最初である。さらに、400年前に日韓合同による老化学会が京都で開催されていたことを記したハングル語の文書が現存することも紹介された。現代に時を戻し、SY Kim (Gachon Univ) はbilirubin による抗酸化ストレス作用を、ES Hwang (Univ of Seoul) はnicotinicamide によるミトコンドリアの品質コントロールを報告した。M Kim (Rochester) は炎症時の白血球のライブイメージングを、S Jinno (Kyushu Univ) は、海馬神経細胞新生の加齢に伴う時空間的变化を示した。I Jou (Ajou Univ) は、脳内グリア細胞における炎症反応をMAPK phosphatase 1 が制御すること、H Ryu (Boston Univ) はEWS が運動ニューロンの生存に必要であることを示した。日本側のオーガナイザーであるN Mori (Nagasaki Univ) は、drebrin結合蛋白質であるspikar が樹状棘突起の発達を調節することを示した。アルツハイマー病関連のセッションでは、I Mook-Jung が、アルツハイマー病患者にタイプ2型糖尿病が多発する背景としてオートファジーが関与することを示した。続いて、Tauオリゴマー形成の阻害剤X1がアルツハイマー病の治療に有効であること (A Takashima, National Center for Geriatrics and Gerontology)、アルツハイマー



病のバイオマーカーとしてのAlcadin (T Suzuki, Hokkaido Univ) が報告された。さらに、YH Koh (Korea NIH) は、SUMO1 がアルツハイマー病の予防に役立つ可能性を、J-S Bae (Kyungpook Univ) は骨髄幹細胞の移植による治療法の開発、S Ishiura (Univ of Tokyo) は、経口投与ワクチンの開発を報告した。M Hagiwara (Kyoto Univ) は、RNA スプライシングを制御する化

合物の開発と治療薬への応用を、S-J Lee (Konkuk Univ) は、分泌型  $\alpha$ -synuclein が広汎なパーキンソン病巣の形成に関わることを報告した。フィナーレの懇親会では、日韓研究者の友好関係を再確認するとともに、老化学を推進する日韓の協力がAAACL2013 (京都) にて再結集することを合意し、AACI 2012 (Seoul) はその幕を閉じた。

## 【研究室紹介】

### 東京都健康長寿医療センター研究所 老化機構研究チーム・老化バイオマーカー研究グループ

伊藤 雅史

東京都健康長寿医療センター研究所  
老化機構研究チーム・老化バイオマーカー研究グループ・研究部長

東京都健康長寿医療センターは、病院、研究所ともに本年6月に新センターに移転予定です。新センターは現在のセンターのすぐ隣に建設中です。移転後は、病院と研究所が一体化し、両者の連携による研究がこれまで以上に推進されるものと期待されます。

私が基礎老化学会に入会したのは、00年代半ばです。それまでは、主に内分泌疾患の発症機序に関する研究を行っていました。9年間シカゴのノースウェスタン大学医学部に在籍した後、前任の岐阜県国際バイオ研究所に赴任しました。その頃、カロリー制限とSIRT1とレスベラトロールの関係が脚光を浴びておりました。そこで、カロリー制限とSIRT1の研究を始め、カロリー制限の方法については、長崎大学の下川功先生、樋上賀一（現東京理科大学）先生に懇切丁寧に教えていただきました。それが本学会への入会の契機になりました。

SIRT1については、前立腺がんでの発現上昇と抗がん剤耐性への関与、神経細胞特異的な過剰発現によるマウスの記憶の低下など、一般に言われている有益な効果とは異なる側面を報告しました。SIRT1とレスベラトロールとの関係は、発表当時から今日まで議論の対象になっていますが、私たちはSIRT1の酵素活性ではなく、発現レベルを調節する化合物に関心を持って研究をしてきました。

レスベラトロール等、植物の二次代謝産物であるファイトケミカルは、カロリー制限とか運動と同様に、生体にとって軽度のストレスとして働き、細胞内ストレス応答を誘導することにより、抗酸化酵素、シャペロン等の生体防御遺伝子の発現を増強するというのが、ホルミシス仮説です。私たちは、第二相抗酸化酵素の発現を調節する転写因子Nrf2に着目し、その活性化を介して酸化ストレスを抑制するファイトケミカル、薬剤を同定してきました。ファイトケミカルについては、細胞・動物レベルの実験により様々な機能が報告されていますが、生体内での吸収・代謝・濃度・作用機序を含めた詳細な検討により、最終的には、ヒトが摂取した場合の有効性と安全性が確立される必要があると思います。

07年、当センター研究所の大澤郁朗先生が日本医大に在職中に、分子状水素の吸入がラットの脳梗塞に有効であることを初めて報告されました。以来、水素効果を報告する論文がこの5年間に200報以上発表され、一部の疾患については、国内の複数の機関で臨床治験も始まっています。私たちも、パーキンソン病、即時型アレルギー、

炎症のモデルで水素が効果を示すことを報告してきました。また、水素の作用機序として当初提唱された酸化ストレスの抑制に加えて、細胞内シグナル伝達の抑制を新規作用機序として提唱しました。水素はすでに60を超える病態モデルで効果を示すことが報告されていますが、その標的分子は未だ不明であり、その解明が待たれるところです。

00年代半ばからmicroRNA(miRNA)の研究が急速に進展しました。miRNAは22-25塩基のノンコーディングRNAであり、標的となるmRNAに結合し、mRNAを分解または翻訳を阻害することにより、遺伝子発現を調節します。miRNAは様々な生理的プロセスに関わっており、多くの疾患で発現異常が認められることから、バイオマーカー、治療標的として注目されています。私たちは、前立腺がんの抗がん剤耐性および神経細胞の分化に関わるmiRNAを同定してきました。一方、07年に、細胞から分泌されるエクソソームと呼ばれる膜小胞にはmRNA・miRNA等のRNAが含まれており、それが標的細胞に移入されると、その細胞の機能が変化することが報告されました。以来、エクソソームは新たなバイオマーカー、細胞間情報伝達手段として注目されており、私たちも、miRNAと並行してエクソソームの研究を始めています。

一昨年10月に、前任の研究所から藤田泰典研究員とともに当センター研究所に赴任しました。本年1月には順天堂大学から川上恭司郎研究員が赴任します。今後、主にNrf2シグナリング、分子状水素、miRNA、エクソソームに着目して、老化、老化関連疾患の研究を行っていく予定です。これらの研究テーマにご関心のある方を歓迎します。最後に、基礎老化学会の発展に、微力ながら寄与できればと思います。



東京都健康長寿医療センター完成予想図

【書 評】

「健康に老いる～老化とアンチエイジングの科学」

後藤佐多良著 東京堂出版

丸山 直記

東京都健康長寿医療センター研究所

日本基礎老化学会に関わる諸先輩達で私が常日頃尊敬している方が二人いる。名誉会員のビヨンパル・ユ先生と後藤佐多良先生である。その後藤先生が書かれた「健康に老いる～老化とアンチエイジングの科学」を楽しく読んだ。この書名からすると、書店に並んでいる玉石混淆の老化関連の書と錯覚されそうだが、全く異なっている。高齢期の健康に関心のある読者は表層的なHow to的な知識を求める読者群とさらに深い知識を求める読者群に分けられると思うが、この本は後者に最適であると感じた。それどころか研究者以外の方々に老化・老年病を解説しなければならない私にとっては強い味方となること必定である。出てくる用語を知ってはいても、その意義をいかに中途半端に理解していたかを思い知らされたのである。老化研究に関する様々なエピソードは著者の永年の研究活動の深さを感じさせてくる。それらのエピソードの科学的背景も簡明に説明されている。



【お知らせ】

第36回日本基礎老化学会大会のご案内

日本基礎老化学会の第36回大会は2013年6月4日（火）～6日（木）に大阪大学中之島センター・大阪国際会議場（大阪府大阪市）にて開催します。多くの会員の皆様のご参加を期待しております。

【開催要領】

大会会長：森望（長崎大学医学部神経形態学 教授）

会期：2013年6月4日（火）・5日（水）・6日（木）

会場：●大阪大学中之島センター（講演会場）

〒530-0005大阪市北区中之島4-3-53

<http://www.onc.osaka-u.ac.jp/index.php>

●大阪国際会議場（ポスター／合同大会会場）

〒530-0005大阪市北区中之島5-3-51

<http://www.gco.co.jp/index.php>

事務局：〒852-8523長崎市坂本1-12-4

事務局長：大山恭司

事務担当：安田・石丸

E-mail：jsbg2013@ml.nagasaki-u.ac.jp

TEL：095-819-7019 / FAX：095-819-7017



【プログラム概要（予定）】

6月4日（火） 合同大会（老年学会）

AM：開会挨拶、合同シンポジウム I「老年学における新たな展開：注目される最近の動き」

合同特別講演

PM：（合同ランチョンセミナー）

総会、会長講演（荻原俊男）

合同シンポジウム II「更なる健康長寿をめざして：超高齢化社会における老年学の役割」

老化関連7学会合同ポスター発表、優秀ポスター表彰、（理事会）

合同懇親会

6月5日（水） 基礎老化学会

AM：開会挨拶、一般演題（口演）、特別講演

PM：（評議員会）、一般演題（口演）、日韓合同シンポジウム

懇親会

6月6日（木） 基礎老化学会

AM：特別講演、一般演題（ポスターセッション）

PM：一般演題（口演）、市民公開講演会「百寿者から学ぶライフスタシス」

（注）プログラムの内容と時間は今後変更になる可能性があります。

#### 【一般演題募集】(締め切り：2013年2月28日(木))

学会HPにリンクされている「演題登録用紙」と「抄録フォーム」(Wordファイル)をダウンロードしていただき、必要事項を記載の上、第36回大会事務局(jsbg2013@ml.nagasaki-u.ac.jp)にお送りください。ご入力いただいたデータがそのままプログラム抄録集に記載されますので、送付前に入力内容を再度御確認いただくことをお勧め致します。

一般演題は、口頭発表とポスター発表といたします。ポスター発表の一部、5つの演題は7学会合同会場での発表となります。一般のポスター発表は、大阪国際会議場のホールにて24演題分を確保しています。その他は口頭発表とし、大阪大学中之島センターの会場で行います。抄録登録時に口頭発表、またはポスター発表の希望をご記入ください。なお、合同ポスターへの採択はプログラム委員会に御一任ください。また、発表形式の最終決定はプログラム編成上、こちらに御一任ください。確定後個別にご連絡いたします。

#### 【事前参加費】

第36回大会の参加費は他の老化関連7学会参加費と同額の12,000円となります。ただし、本学会会員で、事前登録をされる方のみ、特別価格として10,000円で参加が可能です。

##### <事前登録学会参加費>

正会員：10,000円(当日会員：12,000円)

学生会員：4,000円(当日会員：5,000円)

学会HPにリンクされている参加登録用紙に必要事項をご記入の上、第36回大会事務局(jsbg2013@ml.nagasaki-u.ac.jp)までメール転送いただき、以下の口座へ振り込みをお願いします。お振り込みが確認できた時点で参加登録完了となり、参加証をお送りします(事前郵送は会期1ヶ月前を予定、それ以降は現地受付にてお渡しします)。なお、基礎老化学会の年会費が未納の方は事前にお納め下さい。年会費が未納のままですと非会員扱いになり、参加費は12,000円となりますのでご注意ください。

#### 【懇親会】

大会中日5日(水)の夜に予定しています。事前参加費との同時振込にご協力をお願いいたします。

一般会員・非会員：5,000円

会場：大阪市中央公会堂レストラン中之島倶楽部(<http://osaka-chuokokaido.jp/index.html>) (予定)

#### 【振込先】

金融機関(種目)：ゆうちょ銀行・郵便局(振替口座)

口座記号番号：普通口座 01730-0-123680

口座名義：日本基礎老化学会 第36回大会

(ニホキワカガッカイ ダイキンジュウカイトイカイ)

振り込みの際には必ず「申込者名」が分かるようにしてください。研究室ごと複数名での一括振込も可能です。ただし、施設名でお振り込みの場合、申込者の確認が取れず、参加登録を受付することができませんのでご注意ください。参加登録・事前振込はなるべく 5月31日(金) までにお願いいたします。

#### 【大会事務局連絡先】

第36回日本基礎老化学会大会 事務局 担当：石丸

〒852-8523 長崎市坂本1-12-4 長崎大学医学部神経形態(第一解剖)内

TEL：095-819-7019 / FAX：095-819-7017 E-mail：jsbg2013@ml.nagasaki-u.ac.jp

## 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](http://www.copyright.com)

## 基礎老化研究 第37巻 第1号

平成25年(2013)2月12日

発行者 日本基礎老化学会  
〒173-0015 東京都板橋区栄町35-2  
東京都健康長寿医療センター研究所内  
電話 03-3964-3241

編集 編集委員会

印刷所 三陽メディア株式会社