

シンポジウム

老化の基礎的研究 (第1回)

— 老化基礎研究の焦点 —

講演抄録

文部省総合研究B

「老化の基礎的研究の問題点と研究推進の方策」班

(代表者：太田邦夫)

昭和50年11月2日

於 東京都千代田区平河町 日本都市センター

目 次

代 表 者 挨 拶	太 田 邦 夫	1
動 物 の L i f e s p a n	日 高 敏 隆	2
遺 伝 情 報 と 老 化	鈴 木 堅 之	7
生 物 時 計	早 石 修	13
組 織 細 胞 の 老 化	田 内 久	18

(注) この講演抄録集は、シンポジウムの録音記録をもとにして抄録したもので
す。(太田邦夫)

代 表 者 挨拶

(東京都老人総合研究所)

太 田 邦 夫

昭和49年度には菅原努教授(京都大)が代表者となって総合B班を構成し、老化研究組織の方向づけの努力がなされましたが、昭和50年度は私がお世話を引受ける破目となり、同時に昭和51年度から「老化」の特定研究班組織を樹立する努力も命ぜられました。菅原班の成果に基き、且つ情報を判断して、昨年度末から班の組織づくりを行い、特定研究の申請を致しましたところ、焦点の絞り方などに多少の難点があるという事で、問題の重要性は認めていただいたのですが、昭和51年度の特定研究としての資格を得ることが出来ませんでした。

この班では、引き続き日本国内における老化の研究の焦点を絞り、将来重点的な研究組織をつくりあげる事に努力を注いで行きたいと存じますので、御協力をお願い申し上げます。

老化を中心としたシンポジウムを計画いたして居りましたところ、放医研で12月中に可成り大規模のものが催されることが判りましたので、今回は極めて細かい分野に焦点を絞り、少数の方々に話題を提供していただいて自由に討論し、将来の方向の決定に資したいと存じます。

動物の Life span

(京都大学理学部動物学教室)

日 高 敏 隆

東大の動物学教室を出てのち、東京農工大で農業昆虫の生理学の研究にたずさわリ、最近京大に移ったばかりという経歴の私の立場から見ると、いろいろな動物のライフ・スパンの間には極めて奇妙に見える面があることを述べ、議論の手がかりとして役立てていただきたいと思う。

私も以前、ホヤのライフ・スパンを調べたことがあるが、たとえば Daniel Hersy の表にあるように、動物のライフ・スパンの長さはまちまちで、それが決定される機構はわかっていないが、長いものも短いものも、特に不利だということはなさそうである。この表のあるものは飼育されたものであり、他のものは野外であるが、時には意外な数字が出ている。長いものではチョウザメの152年、turkey vulture (ハゲタカ)の118年、イソギンチャクの90年、などがあり、イソギンチャクでは出芽しながら生き続けたものかも知れない。カメは意外に短く8~11年となっているが、飼育がむずかしいとも言えよう。

カエルではマキシマム5年位で、成熟して2、3回生殖を繰り返して死ぬということがかなり一定して行なわれている。

昆虫のライフ・スパンはまことに多様で、チョウの類は大体は1か月だが、ギフチョウのように越冬するものは、1年に近い。ゴキブリは同じ昆虫でも1年—1年半。アリでは女王は10年以上生きるが、働きアリは非常に短命である。

しかしいずれにしてもカエルを10年以上生かすことが出来ないということは、何かそこにプログラムされたライフ・スパンの strategy (戦略) のようなものの存在を感じる。

ワムシは飼っていると、最長45日位生きるが、平均寿命の30日位のところから急激に死にはじめて終るので、老年学での理想的な生存曲線を描くといえるかも知れないが、野生の状態ではこんなことは決して起り得ない。

サバクトビバッタの場合、野外では極めて速やかに数が減るが、飼って捕食されないようにすると約200日までは生きていて、それから急速に死に始める。

哺乳動物のクロオジカの場合は、野外では生後1年以内に約1/2となり、その後も少しずつ死んで行く。2年目から生殖年齢に入り毎年生殖を続ける。平均寿命は約2.88年だがそれ以前の死亡が多く、生き残ったものが子を産み続けて全体として個体群を維持している。ヤマヒツジは幼獣の

死亡は多いがその後その生存条件の中で生き方を獲得すると割合に安定して生きて行く珍しいタイプである。

昆虫のアメリカシロヒトリの場合は、約1000個の卵からなる卵塊から6月頃に孵化するが、高温のために約1/2は卵のうち死に、更に巣網の中にいる時期に、クモヤハサミムシに喰われて1/2位になる。それから4令までの間は死亡は少ないが、5-6令で巣網の外に出ると、鳥やアシナガバチに喰われて、10-20匹が残り、サナギになるのは5匹位、その後サナギから出た途端に喰われるものがある、生殖にあずかるのは1000個の卵から出たものうちわずか2匹だけという具合で、ポピュレーションが保たれている。成虫は卵を産み終わると死んでしまい、全体のライフ・スパンは37日となる。

ところが、これ以後の季節、即ち夏になってからかえったアメリカシロヒトリは越冬世代となる。即ち7月から成長して、サナギで越冬し春になって羽化するから、寿命は数ヶ月となる。同じような事がアゲハチョウでもおきる。即ち同じ動物の種でありながら、寿命に関しては2つのフォームがある。それを決定するのは幼虫時代の日長であって、季節型が出来ることによって種を維持するのであるから、一種の戦略と考える他はない。

他方、動物の進化につれて、新生初期死亡を少なくする工夫があるようである。鳥ではタゲリ位になると親が子供の世話をする。ヤマヒツジの場合は、親子が一緒に暮し、一種のグループ・リーダーシップをもって、種全体の寿命をのばす工夫がみえる。人はその最たるものである。昆虫でも巣をつくるもの(ハマキガ)、木に孔をあけて卵を生むもの(マツクイムシ)、或いはミツバチのような共同生活をするものがある。

他方、昆虫では生殖に関与するのは生命の最後の段階のみであって、初期段階の生命を上のような努力で保持することは、大して意味がないように思われる。G. C. Williams の指摘するように、生殖期が後へ後へと遅くなることは、悪い遺伝子の淘汰には有利である。

哺乳動物ではベッコウなどを見ていると生殖期に入るのは早いようであるが、オットセイなどでは7-8年までは生殖に関与出来ず、その前に順位争いの闘争がある。これも遺伝子のエリミネーションに関係する優生学的な問題と思われる。一般に哺乳類の順位制はここに意味があるろう。

昆虫の中でドクチョウは成虫として数ヶ月生きていて毎日卵を少しずつ生み続けるが、そのために、普通ならば炭水化物だけしか摂食出来ない物をを用いて、花粉の中のアミノ酸を蜜で溶出して養分として摂るような工夫をしている。このことはライフ・スパンののびと生理的行動的な適応との結びつきを物語っている。

人は誠に奇妙な動物で、家畜化とも関係があると思われるが、生殖と独特の子供の養育の時期がすぎた50才以後の生命は全く無意味とも思える。その見方からすると老化の研究は権威だけもっ

た老年者が権威を保持するためのものだとも考えられよう。しかしLorenz の調べたコクマルガラスの50年も生きたものは経験豊富で、その個体を除去するとその群は壊滅的打撃をうけることが知られている。類人猿では同じような老猿がいるが、そういうものは体力的にもつよく、且つ生殖的にも最もアクティブで人とは違っている。しかしゴリラでは性的に不能になった老体も見られ、人の場合に近くなってくる。

さて、昆虫の場合の老化のプログラムのところで示したように、成虫になると必ず死ぬが、その成虫の死の機構は何かという問題を先きほど太田教授と考えてみたが、この点はよくわかっていない。ただ、バッタやゴキブリでは神経を切断すると、末端側で奇妙なRNAが生じ、ヘモサイトが集って一種の腫瘍をつくることもあり死につながることはわかっている。老化でもそれに似たことが起きている可能性はある。しかし、これはカゲロウのような場合の説明にはならない。

Metchnikoff はカゲロウを見て、自殺をやめて自然淘汰の研究をしたというが、動物のライフ・スパンを見ると、やはり一種の種属の維持のための戦略だという気がする。それでは人の場合はどうかというと、これはやはり研究を必要とする領域だと思う。

討 論

○質問： 昆虫の場合飼育条件下と野外とでは生存曲線が全く異なるか。どれをその種のライフ・スパンと考えるのか？

〔日高〕： 種が今まで何百万年もの間そうして生きて来たことを考えると、野外でのライフ・スパンと生存条件とのかみ合せから見てゆく立場も必要と思って、その面から話をしたのである。

○近藤（老研）：昆虫の季節型によって異なるライフ・スパンと関係した死のメカニズムは、判っているのか？

〔日高〕： それは一般によくわかっていない。蛹で越冬するときメタボリズムは止ったかたちになるが、しかしその間に休眠発育というものがある、それを経過しなければ次の段階には進まぬという意味では、不可逆的な過程である。

又、キタテハの場合、夏型に人工的条件を与えて秋型にすると、天然の秋型は6ヶ月寿命があるが、3ヶ月位のもので出来る。これは秋型になっているが、出てから高温などのために寿命をちぢめるのかも知れない。面白い研究課題である。

アゲハチョウの場合は、幼虫が日長の長い条件で育つと非休眠サナギが出来、10日位で羽化し、これは暑いところを飛びまわられる体温調節機構を持っている。しかし幼虫を日長の短い時に飼いと

休眠蛹が出来、これが80日低温を経過したのちに出て来る成虫は春型で、気温の低いとき太陽熱を吸収して30度位の体温となって飛ぶように出来ている。この春型チ。ウをもし夏につくってやると、同じ種ではあるが体温調節が違うので熱マヒで死ぬ。人の老化にも何か参考になるかと思つて申上げる。

○早石（京大）： ライフ・スパンと遺伝的要因の関係で突然変異体を用いた研究があるか？

〔大羽〕（都立大）： シ。ウジ。ウバエでは飼育室で遺伝的な差異や突然変異のライフ・スパン研究は広くなされている。しかしそのライス・スパンが、遺伝子の直接支配なのか、形質の影響なのかということは問題が残る。又、ライフ・スパンの短いものの研究はやりやすいが、長い方の研究にはいろいろ困難がある。長い方では30日以降は殆ど卵を産まないか、産んでも不妊である。この種の研究は外国では盛んであるが、日本では少い。

○江上（東大）： 下等動物では温度を下げて代謝を下げたり、無菌的にして病気を防ぐなど以外に、ライフ・スパンをのばす実験は知られていないようだが？

〔日高〕： アラタ体から出る幼若ホルモンで、カイコの幼虫に一令加わるとか、アラタ体移植を続けるとナナフシムシで巨大な幼虫が出来る（Burkfelder）とかいう実験がある。つまりピーターパン的状态で長生きするというのが、多くはホルモンのアンバランスで短命に終るようだ。

一つの種としてはあまりライフ・スパンの永いものや短いものは消去して常にある幅にまとめているようで、それが種の維持には大事なことらしい。そういうことの意味が何なのか非常に関心がある。

○長崎（老研）： コクマルガラスなどが個体間の信号を持っていて、ライフ・スパンをのばすために役立っているような事があるか？

〔日高〕： 生理的に良い影響とか防御とかいう意味で結果的に出て来ることだと思ふ。お互い長生きしようやと話しているようには思えない。

○江上（東大）： 人は非常に特殊なライフ・スパンを持っていると言われたが、他の生物でも生殖後の生命を長びかせることが出来るのかどうか伺いたい。それが人だけのものであれば、動物を老化研究に用いる意味がない。

〔日高〕： シ。ウジ。ウバエの長命種は10日位で卵を産んでしまって、あとは生きているが種の維持には関係しない。その意味では人の老化のモデルとしての可能性はある。動物の中にも伝統の

伝達が重要となっているものがたくさんある。それを進化の系統として考えるか、一つのパターンとして考えるかは別であるが。

遺 伝 情 報 と 老 化

(東海大学医学部分子生物学教室)

鈴木 肇 之

私も最近東海大学に移ったばかりで、それまでは放射線医学総合研究所で主として *E. coli* のミュータントをつかって、遺伝情報への放射線の作用、特にDNA損傷の修復をしらべていたので、これらを通じて学んだことを述べることにする。

第一は、DNAの損傷はいろいろの修復酵素系によって修復されるが、その系は非常に複雑なもので十分に解析が出来ているとはいえない状態であること。

第二は、DNAには自然にも損傷がおこること。これは自然発生的な突然変異にもつながる現象であるが、DNAは化学物質として放置しておくとも自然にいろいろな変化がおこる。またバクテリオファージはDNAと蛋白だけで酵素はないが、緩衝液の中に置いておいただけでDNAに変化がおこる。数十日でDNAに切断が入る。しかし宿主細胞に感染すると、切断はつながり修復されてしまうのであるが、兎に角、自然に損傷がおきることはたしかである。

第三には修復過程でエラーが生じやすいことであって、すべてではないがある種の修復酵素系は大変エラーを生みやすい。そのために多数のミュータントが出来る。大腸菌の場合には組換えに関係している *recA* という奇妙な遺伝子があり、その遺伝子のプロダクトは、ミューテーションをおこなうために必要だということが判っている。要するにミューテーション自身が遺伝子の支配をうけるのである。

E. coli では 10^8 桁のヌクレオチド対があるが、そこに唯一つの損傷、たとえばUVによるピリミジン二重体が一個出来ただけで、*recA* と *uvrA* という遺伝子の両方に変異がおきた二重変異体であれば、修復がゼロで、死んでしまう。

これらの事を学んでいるうちに考えて来たのは、動物の体細胞でもやはりDNAの自然損傷はかなり大事なこと、それが突然変異、その他の変化にみちびく要因であろうという事である。しかし、大部分の損傷は修復されてしまうがもし修復酵素系でアクセシブルでない損傷がおきた場合には突然変異や死につながるであろう、これは特に非分裂細胞、たとえば神経細胞にはかなり重大な意味を持つだろうという事である。

又、同様にDNAポリメラーゼが関与する正常DNAの複製の場合にもエラーはおこりうるもので、生殖細胞におこれば古典的なミュータントが生じ、体細胞におこれば癌を生ずる可能性がある。

損傷は自然にもおこりうるが、放射線や制ガン物質のような化学物質でもおこる。放射線が加令を促進するというデータも確かにあり、加令と発癌との関連を通じて癌にもつながる。それ故に、DNA損傷と修復は、これらの重要な課題への筋道であるというイメージが浮んで来る。

このような考え方は世の中に他にもあるので、これに関連するデータが、だんだん出るようになって来ている。数年前にPriceらはマウスの脳や心筋で、DNAの修復合成があることをオートラジオグラフィでしらべたが、これは、DNA損傷が自然にもあり、老化に伴って増加するというデータである。ビーグル犬の脳でも同様のことが言えるというデータが出た。一般に放射線ではDNAの一本鎖切断がおきるが、これは甚だ修復されやすいのであるが、老化の場合には修復されにくい切断が出来るかも知れない。

又、Hutchinson-Gilford型のプロジェリア(早老)症では、X線で起った繊維芽細胞のDNA切断の修復が悪く、培養継代が困難であるといわれてきた。これについては最近、決して修復は悪くないという発表があるが、大腸菌の突然変異体と比較して考えると、組換え変異の場合と似ているところがあると思われる。

DNAに遺伝子損傷があると、それは蛋白異常をおこし、それがライフ・スパンに関係してくるのであって、Orgelのエラー・カタストロフィ説の中心はそこにあるが、最近Hollidayがこの面の仕事を続けてよくやっている。シ、ウジ、ウバエなどでアミノ酸アナログを与えるとタンパク異常が生じ、その生存曲線は変化して早死タイプになる、という仕事を出して来たが、最近では繊維芽細胞の培養で、加令によってグルコース-6 磷酸脱水素酵素が熱不安定性に傾くことを見ている。ただタンパク構造の異常についてつきつめた仕事はしていない。老研の大橋・田口らは、DNA-ポリメラーゼのfidelity(忠実度)の変化について追究しているが、同じ線にそった、更に興味深い研究と考える。

ライフ・スパンの問題については、昆虫に関しては知識がないのでさけ、哺乳動物だけについていうと、これはプログラムにはない現象ではないかとも考えている。なお、生殖は生物現象の最も大切なものであるので、発生から生殖までを成長とすると、生殖後の生命は余生、或いは老化期間であると見る立場に立つこととする。

Setlowらは、各種の動物が寿命の1/20 生きたときに皮膚の繊維芽細胞を単層培養してUVを一定量かけ、H³-チミジンを与えたのちオートラジオグラフィで銀粒子の計測を行って、DNA損傷に対する修復能力を見ることにした。横軸に銀粒子数、縦軸に最長寿命の対数をとると、トガリネズミからヒト、ゾウに至るまできれいな直線関係が見られるので、除去修復能力と寿命とは密接に関連していることを示した。

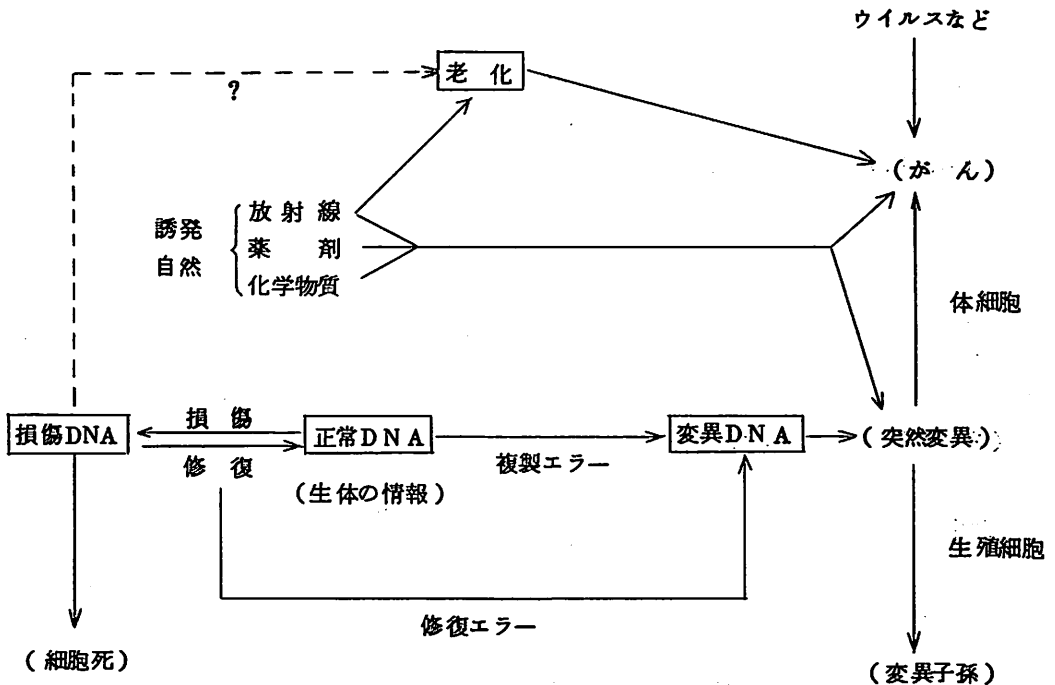
他方、Biology Data Bookから、各動物の受精後の在胎日数、出産から思春期までの日数

をしらべ、その対数を横軸に、縦軸に寿命をとるとやはり直線関係が見られる。その意味はわからないが、slow growth—long life spanという一応の原則があると思われる。

さて、以上から、老化の研究には、DNA損傷と修復に関する諸問題を、適当なミュータントをつかって追いかけることが大切だと述べたわけであるが、これは一つはwear—and—tear説にも関係する。しかし、この学説は実験的に証明できる段階に持ち込むことが大変むずかしく、分子レベルの仕事はほとんどない。

老化におけるタンパク異常は主として酵素タンパクについて研究されているが、その成立の機序がDNAにはじまるのか、その後の翻訳、転写のエラーに関係しているのかをたしかめる必要がある。

一方、老化実験の対象とするものを選択することは大切で、私共では 1) 遺伝的解析が可能で、2) 酵素などを大量にとり出しうる、3) 単純な系をさがして、線虫(nematoda)に達した。体細胞数はほぼ500—600位で、体長1ミリ、成虫では生殖細胞をつくるときにだけ細胞分裂が見られる。しかも体制があり、発生の各段階もしらべられている。老化研究の参考としていただければ幸いである。



老化現象における遺伝子DNAの位置づけ(鈴木、1975)

討 論

○村井(京大): 長命生物ではDNAのセットが幾組も用意されていて、予備力があるという説があるが、それに対する意見は?

鈴木: *E. coli*でもDNAの70%は使われていないというが、それを予備力というべきか否かは問題である。哺乳類ではライフ・スパンの長さにかかわらず、使われていない遺伝子の量は大きいたちがいがないと思う。定量的に考えると信用出来ないように思う。

○井村(神戸大): Hayflickモデルの第Ⅲ期で実際にDNA切断がおきているというデータがあるのか?

鈴木: 私はよく知らない。

○井村(神戸大): Hutchinson-Gilford型でなくWerner型のプロジェリア症については数例の経験があるが、その繊維芽細胞の*in vitro*のライフ・スパンは短い。その場合DNAの修復などについても追いかけて見るべきであろうか?

鈴木: やるべきだと思う。殊にUVよりも、 γ 線かX線を用いた実験をやってみられることをすすめる。今までのデータはプロジェリア症に関しても、矛盾があるものがある。又色素性乾皮症に関しては、修復能があるものもないものもある。兎に角やってみる価値があると思う。

○井村(神戸大): 修復の酵素系は複雑だと言われたが、酵素がいくつかあってそれがからんでくるといふ意味か?

鈴木: 模型では簡単であるが、1) バイ・パス(側路)とか、2) 代用の酵素とか、3) 酵素がDNA損傷によってはじめて誘導されるとか、4) それらはエラーしがちであるとか、5) また一つ一つの酵素タンパクを規則する遺伝子が多数存在しうる、などから複雑だと申しているのである。

○江上(東大): *In vitro*の細胞系で、代を重ねてゆくうちに、DNAの損傷又は修復の状況がどのように変わってゆくかということについて、どこまで研究されているか?

黒田(遺伝研): 詳しいことは知らない。

○鈴木: それではDNA以外でどういう事が知られているのか?

黒田(遺伝研): 昨年出たSmith-Parkerの報告ではアンチ・オキシダントとしてのビ

タミンEを入れるとライフ・スパンがのびること、脂肪酸の酸化物の蓄積がおさえられることなどがわかっているが、分子レベルでライフ・スパンを説明するデータはない。

○森脇（遺伝研）： PainterがMutation Researchに、WI38細胞の放射線かけたあとの修復は15代と40代ぐらいのところまで差がなかったという報告を出していると思うので御紹介する。

○水野（東大）： 分裂細胞と非分裂細胞とをくらべると、wear-and-tearは非分裂細胞のそれの方が重要だと思う。分裂細胞では修復の他に複製が入ってくる。

非分裂細胞だけでできている昆虫と、*E. coli*のように分裂細胞だけでできている場合とは、研究上の姿勢がちがうべきであると思う。哺乳動物を目標とする私共にとっては、老化のリミティング・ファクターが分裂細胞にある場合と、非分裂細胞にある場合とが複雑にからみ合っているので、分裂細胞のライフ・スパンと修復能力が比例するというものの言い方では、プレファレンシアルな要因の比重を大きく前者にかけすぎて、他を見ないでいるような気がする。

又免疫が哺乳動物では大きな問題になってくるが、免疫をひろく体内において異物化された細胞の排除というように見ると、分化、老化、癌化を通じてはたらいっている面は、遺伝情報の論議でもっと大きく取上げるべきだと思う。

○大橋（老研）： Infidelity（不忠実度）の発現状態を見ていると試験管内では認識されるが、実際生体内でそれが高度に実現するとは考えられぬ程度のオーダーのものである。Infidelity から生ずる生体内現象は、防御反応で押えられ正常化されてしまうと思われる。この事は損傷DNAについても同様であろう。鈴木氏の図示でも変異DNAの行き先きをたどると癌になって、老化とは関係なさそうに見える。私はOrgelにならってそれは老化につながりうると思うのであるが、御意見を承りたい。

鈴木： 私の図示では変異DNAは、確立した突然変異体として固定した段階のものとして考えており、いくつかの段階を経て出来上がったもののはずである。御指摘の点はおそらくその途中の段階を論じて居られるものと思う。その意味で異存はない。

○江上： 水野・鈴木両氏の指摘は共にもっともと思う。私共のところでも、老化マウスの分裂終了細胞に一重鎖の部分があるということを証明することが出来た。又分裂細胞については、老研の山本氏の仕事のように、ニフトリの繊維芽細胞では膜の性状に、はっきりした変化がおきる。

モデルで示されたことについて、細かい点を一つ一つ実証してゆく事が大切だと思ふ。鈴木氏の新しい実験材料の線虫もこの意味で大きな期待をもつて見たい。

生 物 時 計

(京都大学医学部医化学教室)

早 石 修

平素老化について考えていることを整理してお話し、批判を仰ぎたい。

実は数年前の老年学会で、大体今の研究は現象論が多くて、その本質や原因に迫る研究がないと申してヒンシュクをかったことがある。しかし、現象論的な研究を軽視しているわけではなく、生命科学はすべて、現象論にはじまり、生命の本質というような中心課題に及ぶ歴史を持っている。生命とは増殖し、年老いて死んでゆく本質をもっているのであるから、生物からとったものはすべて老化に関係があると考えてさしつかえない。しかし老化の本質とか原因の研究は極めてむずかしい。

物質の研究は近年非常に進歩し、物質代謝、エネルギー代謝の研究も進展して、代謝過程の多数のサイクルがわかって、生化学者でも覚え切れな位になった。ところがこの代謝を調節しているものは酵素で、一つの細胞の中に少くとも何千個の酵素があり、結局代謝の制御とは、これらの多数の酵素の制御であるということになる。

いわゆる遺伝的なレベルでのタンパク合成の制御によって酵素の量が変化する。DNAレベルで変化することも、転写レベルで変化することもある。酵素がつくられてからの共有結合の修飾や、限定されたタンパク分解などの現象によって、活性化、非活性化の問題の重要性がわかって来た。一方アロステリックな調節というのがあって、これはたとえば代謝経路の終点で生じる物質が、最初の部分の酵素の活性を調節するものである。コレステロール合成の系列では、細胞内にコレステロールが多く出来ると、コレステロールがその系の最初の酵素に結合することによって非活性化がおき、合成がとまるといふ自動制御がある。

生化学において、研究の多くは時流にのって、最近の生化学の進歩の結果を利用して、幼若及び老化動物の代謝経路の表を比較するといったものが多い。

生体が複雑になってくると、細胞間、組織間、臓器間における情報伝達機構があり、それについての知見もふえている。ホルモンと神経両方の調節機構があり、ホルモンについてはcyclic AMPやそれに類する研究が非常に発達し、神経についてはニューロトランスミッターの研究が発達した。しかもこの両者はアドレナリンがアデニールサイクラーゼを活性化するというような点を通じて関連が深い。これらの調節が加齢と共に変化するところは予期されるところで、本質的に重要な問題ではないが、それらの研究は意味があろう。

代謝調節は、生理的或いは病理的な生命現象を理解するのに非常に重要である。それは生体が外部環境や内部環境に適応して生きてゆくための最も特徴的な、且つ有効な一つの手段であるからである。

定義は好かないが、「老化」というのは定義してくれないとわかりにくい。加齢という言葉を使って、卵から発生し、分化成長し、生殖のちに死んでゆく全過程を指すのなら、これは一つのタイム・スケジュールにのっている、即ち時間的に制御され、プログラムされた過程であって、積極的な意味での制御であると思われる。

上に述べたいわゆる制御が、偶然的な外的因子に対する適応のメカニズムであるのに対して、エイジングは時間と時間の認識にもとづいておきる必然的な意味をもったものである。このような立場から老化の原因を考えると、広い意味での代謝調節の変化によるといえる。その変化の原因は何か。もうひとつ、時間依存性という現象を考えなくてはならない。

生化学では複雑な代謝系路図が完成しているが、それらの時間に依存した変化に関して何もわかっていない。培養細胞と、人間の老化を一緒に論ずることは出来ないかも知れないが、いずれにしても時間を認識して、その時間によって諸現象が次々におこる。しかしなぜ時間によって起るのか、なぜ新生児が10か月で生れて来るのか、それが問題ではないか。DNAがすり切れるというだけであれば自動車が古くなって使えなくなるのと変らない。エイジングを広義に、時間に依存した、時間的に制御されているプログラミングと考えると、生物の特徴ということ非常に重要な問題につながる。

時間とは何かという哲学的問題になって来るが、ヒトやゾウでは年というものを認識しなくてはならないが、カゲロウの如きは数分秒を認識すれば足りる。簡単に言えば、片方はストップウォッチを持って居ればよいが、他方はカレンダーでも間に合わないということになる。そのカレンダーとストップウォッチが同じ仕組みであるのか、別の仕組みであるのか、既に細胞は分秒を認識するが、高等生物では年月を別に認識するのかという問題がある。

一方で生物現象が物質と酵素とで支配されているのであれば、この生物時計はどういう物質、どういふ酵素か、時間認識の仕組みは何か、又その認識を各細胞に伝えるものは何か、神経であるのか特別のホルモンであるのか問題になってくる。

更に大きな問題は時間は果して内因性的のものであるか、外因性的のものであるかであろう。人は太陽の出没で24時間を計っているが、全くの暗黒の中では生物時計はどうなるか？ 最近の国際Chronobiology学会に3日間出席して、大変興味深く感じたが、論じられているところは未だ現象論的な段階であった。しかし、二の手がかりもあるようで、その一つは松果体の問題である。

松果体は脳の中央に位し小さな臓器であつて、その機能は全く理解されていなかった。19世紀末にHubnerが松果体腫瘍例で、早期性熟症を見て、生殖器の発達との関連があることが示唆されたが、現在では松果体腫瘍例の1/3に早期性熟症が、2/3には生殖器発達不全症があることになっている。松果体のホルモンは生殖器の発達を抑制すること、又その作用機序なども判つて来ている。

一方、最近では松果体にセロトニンとメラトニンが多量に存在することが知られた。セロトニンはメラトニンからアセチル化とメチル化との二段階の反応で生ずる。その第一段階のアセチル化を行つた酵素とメラトニン自身とは、夜間は昼間の30~50倍、場合によると100倍に達する。夜が明けると急速に下つて昼間のレベルになる。

生物には、体温、脈拍、血中K、アミノ酸、コレステロール、いづれにも夜昼リズムがあるが、50倍という著名な差のリズムは、メラトニンとN-アセチラーゼの他にはない。又松果体は間脳の下垂体系とも近く、指令を与えているように見えるので、松果体が生体リズム調節には最も大きな役割をもつと考えられる。

さて、動物で夜中に光をあてると、この二つのレベルは昼間同様に急速に下降する。このとき眼を被い、或は眼をつぶした場合にも変わらず下降が見られる。これから見ると、生体には内因性のリズム、即ちはめ込みの水晶時計のようなものがあり、一定のリズムをとっているが、外から来る光はそのリズムを調節する龍頭のような役目をしてこれを調整していると考えられる。これから考えると、生物リズムに関しては、内因的な時計と外因的な時計があり、その物質的な基礎、或は酵素的な基礎がわかりかけていると言えよう。

このように、生物時計があり、プログラムされたエイジングの調節機構の本質に迫ることになると考えられる。決して成熟・生殖・老化の諸現象をおろそかにするのではないが、一方で生物時計も大切であり、それには松果体が注目され、又松果体のリズムの機構も少しわかりかけていることを述べた次第である。

討 論

○鈴木(東海大)：早石氏の主張、即ちプログラミングと生物時計の両面が大切であることはよく理解したが、われわれは酵素反応でも何でも、天文時計ではかかっていて、未だ知らない動物時計ではかかっていてわけではない。一方では生物現象の代謝的配列がわかって来ている。勿論これらの知見がそのまま生体内の現象にあてはまるか否かは問題だと思ふ。そこでネズミと人との時計を比べて見るために、受精—発生—胎内成長—出生後の成長・性熟・繁殖—老化などの期間を両方に

ついて円形に割当てて見ると、両方で時間の取り方は決して比例していないことがわかり、単に機械的でなく何か特異的なことが起っていると思われる。

○水野（東大）： 早石氏は時間依存から、特別の受容体を考えて居られると思いますが、一方時間が単純な事象、たとえばUVやX線の効果の集積として見られることもあると思いますが、これは外因の受容体に重きをおく態度と、外因そのものに重きをおく態度とのちがいになると思いますが、意見を承りたい。

早石： 大きい時間の認識はミツバチの例のように主として日時計に関係し、月経なども考えに入れると、地球の公転・自転に関係しているようである。その認識に内部的なものがあると解釈してもよいし、必ずしもそうでない場合もあり、それらを内因性があるといってゴマカンで居るのが現状です。セロトニン・N-アセチル・トランスフェラーゼの場合、非常に小さく視交叉上核を破壊すると、内因性のリズムがなくなる。それで視交叉上核が水晶時計であるかどうか、今のところ判らないので、これから追求しようというのが本音である。

○水野： 日周性リズムでもって時計全体が示されていると思いますが、老化の場合は時計といえども何時かはこわれる。という過程ではないか？

早石： 水野氏は時計が老化することが、老化には一義的に大切で、そこにDNAのwear-and-tearをふくめて時計を考えて居るのであるか？

○水野： 日周性リズムは生物全体として日常の動きである。そのためにはメラトニンなど内在的な機構が確実に存在する。しかし他方生物といえども熱力学の第二法則に反することはなく、wear-and-tear的要素、それをDNAととるか蛋白ととるかは別にして、それは別の面としてとらえるべきではないかと思う。

○井村（神戸大）： 一日の時間はメラトニンやN-アセチル・トランスフェラーゼなどを通じて可成りわかって来たが、結局一日の時間の積み重ねが何か生化学的に解明出来ないかが問題である。思春期には睡眠中に性腺刺激ホルモンが増加する。それが数年つづいたのち、最後の方で性腺刺激ホルモンの増加に性ステロイドの増加が伴い性熟がおきる。性不全の症例で性腺が出来なくても、ある年令では睡眠と性腺刺激ホルモン上昇とは関係してくる。このような点から一日24時の生化学的変化を積上げてゆく脳の中の変化があって、それが永い時間を認識するのではないかと思う。

早石：そこが判らない。時計とカレンダー更にもう一つの長期カレンダーのようなものが如何にして連動するかを、大ざっぱでもよいから知りたいと思う。松果腺に日動変化があり、且つ生殖腺の成熟に関係しているので、これが両方やってくれば非常に都合がよい。しかし、その認識を年・月の単位に読みかえ蓄積して、且つその情報を他の臓器に流す作用をしている部位、伝達の方法もわかりたい。重要な知見は臨床に始まることが多いので教示を仰ぎたい。

○井村：脳以外の部位に男性ホルモンを出す腫瘍が出来ると、思春期が急速におきる。これは性ステロイドが関与するが、時間の機構をかえてプログラムを早く実施するということもあるのかと考える。

組織細胞の老化

(名古屋大学医学部 第二病理学教室)

田内 久

自分の研究のあとを辿りながら、その中の問題点を自由な気持ちで述べる。

人を中心とした多細胞動物の老化が私の思考の原点になっている。人の体を構成する細胞は多様であって、純粋な細胞の老化を抽出することは容易でない。若い個体でも老細胞があり、老個体にも若い細胞がある。しかし老若個体間に差がないわけではない。

血液・表皮・腸上皮などに見られる終生分裂の活発なものでも、分裂増殖速度は老個体で遅くなっているし、若い細胞数は低率である。肝・腎の上皮の如く細胞代謝のおそい組織では、その差は一層明らかである。一方神経細胞の如くその年齢は個体の年齢にひとしいのがある。これから明らかのように、多細胞生物で老化を問題にする場合は、組織差が十分検討されねばならない。

老化が各組織で独自に進展するのか、何か制御機構があるのかの基本的解析も必要である。老化がホメオスタシスの障害であれば、その役割をもつ中枢の存在、フィードバック系の検討が必要である。

私が多細胞動物の細胞レベルで最も著しい加齢変化として認めて来たのは、細胞の老性減数である。中枢神経、甲状腺、下垂体、副腎、睪丸、子宮、肝、腎、筋、皮膚、骨髄、脾、リンパ筋において過去20年間に発表して来た如く実質細胞の減数がみとめられるが、その程度や経過の様相は組織によって様々である。一般に分化度と減数の程度は比例する。

実質細胞の大きさについては、中枢神経、肝、腎、内分泌器官などで、原則的に容積の減少は見られず、むしろ容積増大がある場合が多い。但し、子宮腺細胞、骨格筋中の白筋細胞では容積の減少がある。生命維持に直結する組織の老性萎縮は、栄養障害の場合とことなり、容積減少を原則的にしめさないといえる。

加齢による細胞の消失と再生能の減弱が問題となるが、肝、腎の切除後の所見から老個体では再生能が減弱していること、又それを代償するに細胞容積の増大があることが見られた。

細胞内小器官については、人と実験動物の肝細胞についてしらべた。人の肝細胞ではミトコンドリア、ミクロ・ボディで加齢によって容積の増大と減数がある。ミクロ・ボディでは変化が軽く二次的のものと思う。ミトコンドリアの減数は肝細胞の減数より数年おくれで始り、又ミトコンドリアの容積増大は減少より若干おくれ、その間にクリスティの増大がある。サイロキシン、コルチゾ

ールの投与や肝切除などの影響を見た実験では、加齢にしたがって障害度がつよく、再生現象の減弱がある。

1959年、臓器の細胞数が略一定しているのは、分化した実質細胞の分泌する分裂抑制因子による分裂増殖の停止という機構によるという作業仮説を提出した。老化動物の肝、老人肝における二核細胞やプロイディ増加細胞が見られるのは、分裂抑制状態におけるDNA合成の結果と考えた。老個体における細胞の分裂後経過は分化の進行による分裂抑制因子の分泌の増加をもたらし、再生能低下にもつながると考えるのである。

日本人の肝の検索で、加齢に伴って二核細胞が増加し、60才代でピークに達して、のち下降する。これに代り核の増容、即ちプロイディ増加が推定される。

最近DNAの架橋結合やその他の損傷、再生時のエラー、エラーの蓄積などによる細胞の消失、増殖能の低下が問題になっている。協同研究者の渡辺は二核化、polyploidationがDNA合成能の低下と関連していることを見ているが、それと老化との因果関係は必ずしも疑問が残らないわけではない。細胞の分裂能の潜在と分裂抑制との長い間の平衡状態が、DNAの合成や代謝の間におきるエラーや損傷の原因になるのではないかと疑問ももっている。又クローナル・エイジングも抑制因子の増加で説明できないかとも考え、又癌細胞ではその分泌能を失った細胞と説明できないものかと考えている。

一方この作業仮説は人と寿命の短い実験動物との間で矛盾をふくまないわけではない。即ち分化度の差や、昆虫などの分裂終了細胞の場合の説明にも疑問が残っている。一方、リボフスチン群の色素の沈着は犬の如き寿命の短いものでは人よりも早くすすむので、損傷のおこりやすい種属が当然考えられるのであるから、種属を異にする生物間の老化現象の比較には慎重を要するものである。

肝を例にして、老化における実質細胞の減数と、容積の増大を、私は代償性肥大と考え、そこに実質細胞の予備力低下を認めて、そのための過労による細胞消失という悪循環を考えたことがある。

われわれの分裂抑制物質はBulloughらのchaloneと似ているが、強調したいのは、細胞の分化、成長、老成に伴って因子の分泌が増進する点である。この仮説の提唱は1959年であったが英文になったのは1961年で、1962年にchaloneについての発表をみて驚いた次第である。いづれにしても物質の分離にすまなかった。

江上氏が指摘された如く、増殖をくりかえした細胞の表面や膜における変化、或はその周囲への物質の吸着なども興味もっているが、細胞小器官中自己増殖を行うミトコンドリアでは、DNAに質的年齢差があることを認めつつある。これがすでに述べた細胞の変化と、どの様に関連するかは今少し明確にする必要があると思っている。

老化は遺伝的にプログラムされているというが、一方環境に全く影響されないか否かをしらべる

ために、内地の日本人、在ハワイ日本人、アメリカ白人などについて比較した成績の一端をのべると、肝細胞の老化の様相とわれわれが仮定した、細胞減数、二核細胞の出現、核容積の増大について、アメリカ白人は日本人より早く出現するが、その進行はかえって日本人よりおそいのである。これから見ると栄養や成熟速度を支配する環境条件は老化の様相に影響を及ぼすといえよう。それがDNAに直接作用するのか、間接作用であるかは又興味ある問題と思う。

分裂抑制因子の構想から、並体結合実験も行った。一方のパートナーに肝切除を行うと他のパートナーでは代償性肥大は認められたが肝の細胞分裂はおきなかった。老若動物（4ヶ月と1年6ヶ月）を並体結合にすると、術後8ヶ月飼育で、老若の外観差はほとんど消失し、組織学的にも同じ傾向を認められたが未だ確実ではない。並体結合による抑制は老化に伴う細胞分裂抑制、実質細胞の減数、これらに対する細胞内及び細胞外体液性要因の解明、免疫学的年齢差、老化と自己免疫などに示唆をうることの多い研究と考えられる。

老化の形態ではこの他、細胞の形や大きさ、小器官の異同、変性、崩壊、細胞の消失過程などの組合せがあり、乱れを読みとることが出来るが、それは組織・臓器レベルにおける調節機構の加令による障害、ホメオスタシスの障害にまでつながると考える。そこには各臓器独自の加令変化の他に、中枢性調節機構の老化、臓器の老化、間質の老化もあって、体液的な変化と同様に見逃すことが出来ないものである。

ほんの一側面からの観察であるが、批判いただきたい。

討 論

○太田： 分裂終了細胞の老化については、お話が少なかったと感じましたが、どのように評価されるか？

田内： 神経細胞や筋細胞を問題にすべきだと思いますが、中枢神経だけが寿命の制限因子として考えられるとは見なさない。又その他の調節機構が個体の加令現象を支配しているものか否かは、私にはまだはっきりしていない。人を対象としているのは個体としての部分を観察してゆくべきだと考えるからである。

○江上： 肝は腸に比べて細胞分裂が存在するという意味では本質的にちがうが、分裂細胞の数は極めて少いので、年齢に依存した変化を見る指標としては十分だと思う。ハワイを中心とした人の肝細胞の比較研究は貴重と考えているが、在ハワイ一世は高年者で昔日本から移住した人であり、若年者はハワイ生れであるので、同じようなデータを将来も連続的にとることが出来ればと希望

する。

田内： 70才以上は全部一世、それ以下は全部二世であった。今の二世が高年になったとき材料をしらべるのがよいと思う。逆に日本の日本人は昭和35～45年間の材料でいろいろの時代背景の人が混っている点が問題である。今後同じような方法で調査を重ねることが出来れば、この研究の価値が定まると思う。又、移民の故郷についても検討せねばならぬところと思う。又、日本人間の差は、若いときの栄養などによる差が、老年に於いて影響しているかと思う。栄養がよくても同年でも肝容量が大きくなっているが、実は細胞数は同じであるかと思っている。

○江上： 同じ研究を数十年後にくりかえしていただければ有難い。ある種の研究では、100年といった期間をかけないと水かけ論に終ることがあると感じた。

お わ り に

太田： 4つの主題を中心に多くの示唆をいただき感謝する。一つ一つの内容を簡単にまとめて結論的なことを申上げるべきかと考えるが、時間の関係で後日にゆづりたい。