

シンポジウム

老化の基礎的研究（第2回）

講演抄録

文部省科学研究費総合研究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51年3月6日

於 東京都板橋区栄町35-2 東京都養育院講堂

目 次

代 表 者 挨 拶	太 田 邦 夫	1
細胞内調節機構と老化	大 橋 望 彦	2
細胞間高分子と老化	永 井 裕	11
老年死の形態	大 津 正 一	20
動脈の老化と動脈硬化症	中 島 輝 之	33
脳 の 老 化	西 村 健	40
松果体の系統発生と老化	森 亘	46
人類学から見た人の老化	香 原 志 勢	51

代 表 者 挨拶

(東京都老人総合研究所)

太 田 邦 夫

老化の基礎研究の第二回シンポジウムの開催を企画しました所、大変お忙しいところ、不便な所にお出かけいただきましてありがとございました。実は老化の基礎研究班と申しますのは、老化研究の連絡を密にして将来この中で集中的な研究が有効に行なわれる為の準備をいたす段階であると理解して活動しておるものであります。それで今日のシンポジウムも一つ一つの領域で新しい知見が何であるか、又方法とか結果だけをとりあげて討論するよりもむしろそこから将来どういう問題がうまれて来て、その解決が全体の知見の中でどのような動きであるかというところのディスカッションがほしいと思われるのであります。そういう意味でこのシンポジウムをお聞きいただき御討議いただきたいと思えます。実はこの総合B班と申しますのは昭和49年度に京都大学の菅原教授が初めに組織化されまして、大変熱心におやりいただき、来年はお前が世話をしろという事でございましたので、私が東京におりますという関係もございましてお世話をいたしてまいりました。昨年の秋に第一回のシンポジウムをいたしまして、その記録がテープにとってありましたのを筆記いたしましたところが、大変長い記録が出来ましてとても全て印刷にするわけにもいきませんし、又お話しいただいた先生方に責任をもって原稿にさせていただく事も迷惑だと考えましたので、その速記の中から私が勝手にアレンジしまして、出来ましたものがお手元でございますこの青い表紙の第一回シンポジウム記録であります。その時には分子レベル、組織細胞、動物界のLife span、バイオリズムの問題等が論じられたのですが、今日は老化の研究の中で比較的基礎的であってしかも今まで強くはとりあげられていない分野も含めて、それを基礎研究の中にどういうふうに入れていくべきかというようなことを考え、幹事の間で勝手に演者をお願いいたしました。一見ターゲットが点々と離れているかの如く見えるかと思いますが、老化の研究は元来そういうようなところがあって、その中心的な問題を抽出できるならば非常に幸いであると考えた次第です。演者の先生方には私から特にお願いがしてございます。その領域のごく常識的な部分とかあるいは深くご研究になっている領域の知見等についてまとめてお話しいただくということよりも、その問題が老化研究の全体においてどういう意味を持つかということに重点をおいてお話しいただきたいということでございます。従ってお話がすみましたあとで、大体同じ位の時間をディスカッションに取ってございしますが、ディスカッションもなるべくそういう方向に持って行っていただきたいとお願いいたします。

細胞内調節機構と老化

(東京都老人総合研究所生化学部)

大橋望彦

本シンポジウムの話題提供として、太田班長より次の様な宿題を頂いた。

- a) In Vitro aging と in vivo aging との関連。
- b) Intermitotic cell と postmitotic cell。
- c) Media の理想的条件と Hayflick phenomenon に対する疑義の問題。
- d) Differentiation と aging。

いずれも大きな問題で、到底まとまったお話しが出来るとは思えないが、私なりの意見を述べ、御批判を頂き度い。

- a) Relationships between in vitro and in vivo aging.

生体を構成している細胞単位で加齢現象があるならば、その細胞の存在している状態、すなわち生体外に取り出されて培養されている細胞と生体内に存在している状態ではどの様な関連性が見出されるのか。またその差異をどの様な観点から比較すると見出されるのか。極めて難しい問題であり、その極く一端しか述べられないであろう。先づ老化細胞の指標を何に求めるべきかを考えてみると、生体内外の細胞の老化といっても、生体内の場合では老年病といった加齢に伴う疾病の認識が診断上比較的容易になされるのに対し、生体外の細胞にあたっては、加齢変化の指標に乏しく、そこに現われた変化が果して intrinsic な老化に基づいたものであるのか、または cytopathy と認識すべきであるのかが現在のところ不明となる。生体外の培養細胞(正常2倍体)にも lifespan があるといわれても、それは細胞死を意味していることで、全て細胞は老化する事により non-viable な細胞になるという立場にたって考えなければならない。しかし生体内にあっては老衰といわれる様な、特別な疾病を伴わない場合でも、個体の死は直接構成している細胞の死滅を意味している訳ではない。将来、加齢もしくは老化の指標設定に関して重大な問題を提供しているものと思われる。さらに生体内外にある細胞の差異で特に指摘される点は、生体内にある細胞は完全な homeostasis の統御下にあるといわれてよいであろう。しかも生体外にある細胞は一部は、例えば hormone を medium 中に添加するなどにより統御し得たとしても、神経支配など複雑な支配を再現することは不可能に近く、この様な

不完全な homeostasis の状態にある細胞を対象にした現象を見ていることを除外出来ない。従って、内外両者の関連を考えるにあたり、現在では多くの制約、条件付の比較でしかあり得ないのである。

b) Aging of intermitotic and postmitotic cells .

現在多くの培養細胞として老化研究に用いられている細胞はいわゆる intermitotic cell であり、一定細胞周期で分裂している細胞とみなされる。一般にこの様な細胞は未分化型の細胞であり、後述の Hayflick model に見られる様にある回数 of 分裂を繰り返すと分裂能力を失うと共に細胞が死滅することが知られている。それに対して、postmitotic cells と称される細胞は分裂能力を既に失っており、一般に高度な分化した機能を保持し得るが、その寿命についての確たる知見は得られていない。これは主として in vitro で扱われる場合に多くの制約があるため postmitotic cells の培養が思うにまかせない現状にあるとも云えるが、生体内にあってはほぼ同様なことが云え、aging の様式に複雑な問題を与えている。細胞の老化機構を考えるのにあたり、この両者の細胞内で生ずる共通した機構の解明が必要であろう。

c) Problems in Hayflick's model and the best condition of culture medium .

Hayflick & Moorhead がヒト胎児肺の正常 2 倍体線維芽細胞を培養して、いわゆる Hayflick model といわれる現象を見出した (Exp. Cell Res., 25:585, 1961)。しかしこの model といえども研究者全ての賛同が得られている訳ではなく、その疑義もたれている点を挙げると次の様なことがその主点となる。

(i) mitotic cells (human diploid fibroblasts from embryonic lung)

前述の様にここで扱われている細胞が分裂を続けている fibroblasts であり postmitotic cells にあてはまる現象であるかどうか不明である。

(ii) parameters of cellular senescence (cell death)

これも先に述べたことではあるが、細胞老化の指標として、分裂能力の低下に引き続き細胞死の現象が用いられている点に問題がある。老化=死と一義的な結び付きでない臨床診断の知見を考え合わせる必要があるかも知れない。

(iii) Eagle's Basal Medium + Calf serum

Hayflick が示したこの model で用いられている培養液の組成は極めて一般的なものであり、細胞の死滅する原因として生存に必要な組成に欠乏があるのではないかと疑う者もなかにはある。特に最近話題になった Packer & Smith の報告の様に vitamin E が一種の antioxydant として働き、細胞の延命効果が認められるということは、培養技術から生ずる死への過程を Hayflick は見ているもので、intrinsic な老化 (Hayflick はこの細胞の死滅は既に細胞の核内で programmed された本質的な老化過程と考えている) ではないと反論している (Proc. Nat. Acad. Sci., U. S. A., 71: 4763, 1974)。ただこの反論も追試が必要であり、また延命効果はあっても終局的に細胞が死に到るならば Hayflick の結論と program の点を除き同様な結果ともみなせるので吟味が必要である。

(iv) sequential changes in the requirement of nutrient(s) as a result of cytological deviation during repeated cell division

細胞の培養技術上の問題であるかも知れないが、繰り返し分裂を続けている間に細胞内部に何かの変化が生じ、これはその細胞の生育に必要とされる栄養組成もしくは量比が変化するものであれば培地もそれに応じて変化させなくてはならない。しかもその変化が次の変化を誘起し、その繰り返しは Hayflick model にみられる死への過程であるのかも知れない。したがって、理想的な培地としてこの様なことを配慮することは事実上不可能に近く、現在ではある特定条件下での細胞老化現象の追究にとどまらざるを得ない。

ただこの栄養要求の逐次変化が証明されるならば、老化の機構解明に極めて有益な知見を与えることになるであろう。すなわち細胞の老化は細胞内調節機構における一種の継続的 cellular transformation に相当する現象とも考えられる。これは丁度培養細胞の cell line の樹立もしくは腫瘍化が正常細胞の調節機構から離脱して無限増殖性を獲得する転機に裏腹な関係とも解される。正常な細胞ではこの転機にあって秩序を保つべく細胞内調節が働くが、これは incomplete な homeostasis の場において、無理な調節機構であるかも知れない。この無理の蓄積が老化の軌道と考えられないであろうか。そしてこの軌道上の変化が栄養要求という形でとらえられる。これはいわば老化の機構を rational な方法で把握し、また老化機構に極めて重要な意義をもつ必然性の裏付けともなり得る。この必然性 (INEVITABILITY) は広い意味の programmed senescence と考えることが出来、それに対して先述の cell line 化もしくは腫瘍化は偶然性に基づいた non-programmed transformation と解釈される。

d) Considerations of cytodifferentiation in aging research
細胞老化の研究は細胞分化から派生した現象の追究といえるかも知れない。

正常な細胞は時間経過に伴ない PROGRAMMED CONTROL の支配下に分化していると考えられる。そこでは i) stepwise alteration of regulatory systems, ii) systemic effects of homeostasis, iii) dependent or adaptive cytodifferentiation, iv) altered gene expression through switch-over of metabolisms 等の過程が存在すると想定した。すなわち、i) は受精卵から胚葉形成さらに個体形成の分化過程で細胞内調節機構がその時期に応じた変化を示すことで、ii) は他の組織または器官形成の経過に伴ない順次 homeostasis の形態が変化することを意味する (例: hormone 分泌の年齢差や神経系の発達過程)。iii) は細胞分化は細胞外因子の影響を絶えず受けており、それに即応した態勢の変化を示す。これは発生の過程で決してある過程をスキップして分化が進行しないことを意味する。iv) では細胞内外の因子により代謝に変化を生じた場合、代謝産物の質もしくは量により形質発現に変化を生ずる。時としては新たな形質発現も誘起し得る。この形質発現の変化は次の分化への誘導をも生じさせ得る等である。

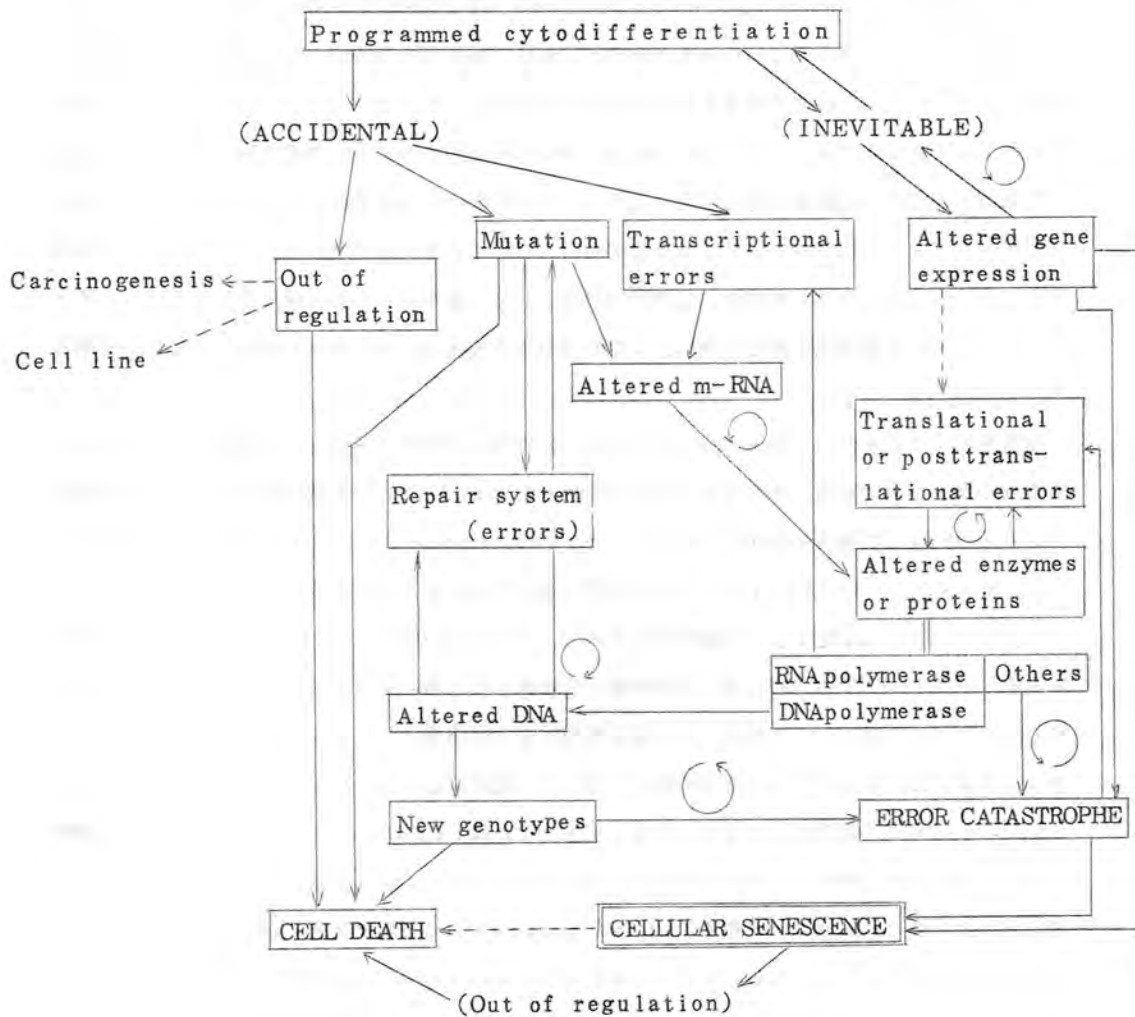
細胞老化がこの programmed control の終局的位置にあるのか、変曲として演じられるものなのかは不明である。またこの programmed control が場違いの所で生じた場合にはいわゆる Orgel の説といわれる "Error catastrophe" (Proc. Nat. Acad. Sci., U. S. A., 49:517, 1963) の状態に進行するのかも知れない。

一方 cell line 化もしくは腫瘍化において、その cellular transformation が偶発的 (ACCIDENTAL) に正常な調節機構から離脱すると考えるならば、これは NON-PROGRAMMED PATHWAY といえる。この様な機構は老化の機構として否定されない pathway であっても老化の引き金となるとは考え難い。従って、例えば mutation とか transcriptional errors が認められることがあっても、それは error catastrophe の増巾機構と解した方が自然な解釈ではないだろうか。また mutation により生じた DNA 上の変化はその細胞が生存し得ない状態、いわゆる lethal mutant として急死を招くか、repair system により復元してしまい事が多い。しかしこの repair system そのものにも error を生ずるとすればやはり増巾経路となり得る。要するに NON-PROGRAMMED PATHWAY は、i) accidental alteration of regulatory systems, ii) independen-

dent cytodifferentiation, iii)genetical mutation(release from cytodifferentiation) 等の過程が考えられ、全て偶発的、もしくは断続的变化に基くもので、細胞分化の異常が示される。しかし普遍性のある老化機構とは云い難い。

以上述べたことの整理をするつもりで、まだ充分な吟味がされていない部分もあるが、細胞老化の様式を図示してみた。

TEMPORARY SCHEME for CELLULAR SENESCENCE



⊙ : amplification of pathway and time delay

この図では、比較的一般に用いられている（老化機構の研究で）用語を取り入れたつもりである。また極く一部では実験的証拠に基づく経路を示しているが、他の大部分は仮定、仮説による経路を私なりの理解で結び付けたものであり、殆んど分野が未解決であるといっても過言ではない様に思える。今後の老化機構の研究の target をしぼる際に多少なりともお役に立てれば幸いである。

討 論

○長崎（老研）…………… どういう風に解析していくかといういろいろな提案があつてたいへんおもしろく拝聴しました。culture cellのagingを見ることで、どれくらい生体内の細胞のagingを見るのが期待できるのか、が第一点。二番目に、例えば脳のS100プロテインがagingに伴ってふえてくるというようなことからmitotic cellで考える場合のagingとpost-mitotic cellの場合で考えるagingとは何か大きな違いがあるような気もするんですがいかがでしょうか。三番目にHayflickモデルの中でaging geneというものを考えてみたらどうかというようなこともディスカッションされていますが、aging geneが発現するとエラー・カタストロフィーなしに全くregularな過程を経てcell deathになる。個体の中では非常にたくさんの細胞があるがそのpopulationの中で何%が死ぬかというような考え方が主体になっていくと思うんですが、その点に関してはいかがでしょうか。

大橋…………… 最初のin vitroとin vivoのagingでひとつ問題を省いてしまったのですがin vivoの状態はextrinsicなagingのfactorsを十分考慮しなくちゃいけないのに、in vitroの状態では無作為的にintrinsicなagingが対象になっているじゃないかということです。この点たいへん話が混乱してくると思います。しかしながら取り上げ方がin vitroでは非常に単純な形としてとりあげ、なおかつそれでもagingというものが考えられる、ということがわかった時点でHayflickのモデルがああいうふうな扱い方でいいんだろうかという、次のステップに入ったんだというふうに解釈しています。もちろんin vivoの状態のagingが正確にとらえられる手法が開発されれば、それは非常に期待すべきものです。その次はaging genomeの話ですが、はからずも長崎さんからそういう言葉が出て来ましたが、新しいgenomeが出て来て老化に関係するということは、まだ煮つまっておりません。ただそういう想定をいろいろしてみた上で今後考えていかなければいけないんじゃないかということで、これはまだ煮つめていないということしか御返事でできません。それからS100の問題ですが、深くは個々の問題についてと

り上げるとたいへん面倒なことになるので、とり上げませんでした。しかし postmitotic cell は非常に、特定の方向に分化してる状態の細胞でありますから個々にみんな違うのでむずかしいのと、それぞれの situation が非常に複雑な機構の中にあるので、評価できないからです。しかし見過すわけにもいかないので大ざっぱにまとめたというのが現状であります。

○吉川(東大)…………… 私ども漠然といろいろ考えておりました基礎的な研究を専門の立場から非常にわかりやすく御説明いただいて私も頭の整理ができたように思い、ありがたく思っています。臨床の立場から見ても、in vitro の仕事はたとえば個体の神経支配などの問題の研究になかなか関連できにくいので限界はあると思いますが、それだけ正確でかつ高く、常に suggestion を与えていただけるように思います。Cowdry は mitotic と postmitotic cell のそのおのをおのをさらに分けていると思いますが、reversible な細胞と irreversible な細胞で非常に臨床的な意味が違いますので、その点についての何か将来のためにコメントをいただければと思います。それから臨床的には生理的な aging、つまり個々の細胞の機能の低下よりは細胞数の減少が主であるというのが Shock 博士や田内先生などのお考えかと思いますが、一方で個々の細胞に形態の変化や機能の低下が起きているというのが自然の考えかと思います。どの程度の形態的变化がおきて、どの程度の機能の低下が起きるといふ点の正確な基礎的な研究が少ないと思いますので、その問題をお教えいただけると我々の臨床的な考えに非常に役立ってありがたいと思っております。

大橋…………… 今の臨床からのお話でひとつ気がつきましたが、先程の長崎さんの疑問にもあるいは関係するかと思ひますのは細胞が減少しているという事実がわかっているというお話でございますが、それが老化によるものだというふうに一義的な解釈ができないのではないだろうかと思ひます。postmitotic cell の死の原因は老化以外に多々ありうる。分化が順序よく行なわれて来た場合には比較的適応しやすいけれども何か外的な影響で細胞が損傷を受けた場合には cell death に導かれる。そうするとそれは恢復できない。年をとった個体を対象として恢復していないからこれは老化で死んだのだというふうな一義的な解釈はできないんじゃないかと思ひます。今後 postmitotic cell を in vitro で扱うというときにその死に至る過程が老化であるのかないのか、それを区別することが非常にむずかしいという課題を今背負っているような気が致します。

○嶋田(養育院病院)…………… altered gene ということばをお使いになりましたがそれを DNA と置きかえ、altered protein, altered enzyme を考えて Orgel 仮説を見ると、それは突然変異、ガンという問題とあまり変わりがないような気が致します。つまり変異 DNA という

問題から老化を論じられますと、先生の模式図では *oncogenesis* の問題は端の方にかいてございましたが *transformation* との区別がつかないような気がするのです。そこで一点だけ具体的なことをおききたいのは Hayflick の phase III の *in vitro* の細胞の中に DNA の損傷があるという実験或いは文献がございましたらひとつお聞かせ願いたい。

大橋…………… Hayflick の細胞の中に altered DNA があるかないか、それはむずかしいのです。今頃は accidental にできてくる過程がガン化の道程で、老化というのは何か必然性を持っている形として現れなければいけないと、ところが結果的には altered DNA というものができれば accidental な変化というものと同じ結果になってくるとことを言いたいのです。老化も引金的にはまず最初は accidental で、たまりたまった変化となると癌化にも匹敵するような変化にもなってくるのではないか。その辺が大混乱になってくるのがエラー・カタストロフィなのではないかというぐらいな感じなのです。この場合 somatic mutation という言葉は曖昧な言い方なので、ぼくは somatic alteration と言っていますが、今適当な言葉がございません。

○太田(老研)…………… accidental なものの連続がある高い偶然性をもって sequence をもった場合に、全体から見ると非常に stable な programmed に見えるという可能性はないですか。

大橋…………… mutation ですが、例えば *E. coli* のようにどんどん増殖しているようなものでは 10 万分の 1 ぐらいの accidental な変化というものがいつも見られるということで、それに匹敵する変化は普通の一般動物細胞でも見られるわけです。又、それ以上に変化が起こることがあるということも事実のようです。そういうものが何かしらの形で残るのが我々が認識する範囲にあるかどうかは問題です。

○太田(老研)… accidental な gene の変化のかさなりということは一応判ったような気がしますが、species-specific な life span の存在をそれで説明することには大きな困難があると思いますがいかがでしょう。

大橋…………… genome の構造いかんによるかもしれないと思います。進化は外的な因子の影響をも含めた形で進行してきていると思いますが、進化と genome の存在様式というものは何か関係があるかもしれません。しかし非常に哲学的な解釈ばかりになってしまうので、それ以上のことはあまり考えないことにしています。種属によっては当然 life span が違いますし、それに適応した genome の構造というものに必然性があるかもしれません。

○太田（老研）……大橋さんはいろいろな事を考えてだんだん schema が複雑になってゆくのを何回も整理し直して、今日提出された形になっていると思います。この場で討論もつきないと思いますので、更によい schema になるように参加者の皆様の御助言がいただければ幸いです。

細胞間高分子と老化

(東京医科歯科大学難治疾患研究所)

永井 裕

リビッドに関しましては、誰も結合組織の中である生理的に重要な機能をしていると考えているわけですが、その手掛りがございませんので今までのところ報告がないといってよろしいかと思えます。文献にあたってみまして結合組織を意識したかたちのものは1つか2つぐらい、しかもそれはこういうものがあつたという程度のことで、それ以上の情報は得られません。今日は高分子成分について今までのいろいろな知見をもとにエイジングというものに結びつくような形で私なりに議論してみたいと思うわけですが、その過程で或いは非常に大胆な表現が出て来るかもしれませんけれども、それは後半の討論の時に皆さんの御批判を受けたいと思えます。又、成分について述べていきますとどうしても何となく記述的な平盤な話になってしまうかもしれませんがそれは悪しからず御了承いただきたいと思えます。

組織特異性という問題、エイジングの問題その両方を考える上で非常に重要な事は、ここ数年の間に非常にたくさんの情報が集って参りましたコラーゲンのタイプの違いでございます。これまでもう数十年間研究が進んできましたコラーゲンと申しますのは、タイプ1のコラーゲンでありまして3本鎖から成っております。生体の中で最も多いと思われるタイプ、それをタイプ1とし、軟骨に局在するコラーゲンをタイプ2と呼びます。1974年以降ですかこのほんの一、二年の間に急速に関心もたれてまいりましたのはタイプ3でございます。又基底膜の言わゆる繊維を形成しない膜状のコラーゲン構造、それは別に区別してタイプ4ということになります。発生の過程におきまして *notochord-somite* の関係或いは椎間板髄核或いはその繊維との関係におきまして一番最初に出てきます結合組織のコラーゲンはタイプ2でございます。そのタイプ2が分化の過程におきまして他のタイプに変わっていく、その場合にそういう違ったタイプのコラーゲンを再生する細胞に何が起きているかという事が、おそらく問題になるのではないかと思えます。例えば、正常な組織ではタイプ2の軟骨コラーゲンが占めているわけですが一旦損傷を受けましてその後修復の段階に入りますと、その場におけるコラーゲンはタイプ1に変わります。タイプ3に関しましては、哺乳動物の場合に非常に若い胚や胎児、或いは非常に若い個体の皮膚等でタイプ3が10~15%或いは20~30%占めていますが、成長と共にそのタイプ3の生合成がだんだん低下してまいりまして成長した組織

におきましてはむしろタイプ3は殆んどないというのが現在の考え方であります。まだこの研究の歴史がここ一、二年ですので、これから後いろいろ変更されるかと思えますけれども、コラーゲンのタイプの転換ということが一番重要な事だと私は考えています。組織におけるコラーゲンでエイジングの場合当然の事ですが、生合成の方からと代謝の異化分解の方からと両方の面から考えなければなりません。コラーゲンの生合成、これは細胞の中でありまして、詳しい事は省略しますが、生合成は polypeptide の上で proline の水酸化を prolylhydroxidase、lysine の水酸化を lysylhydroxidase で追う事が可能であります。それから後プロコラーゲンが peptidase によって両末端が除かれ、プロコラーゲンになります。細胞の外で繊維化が進むと同時に繊維化に入る前でも架橋が進むのでありますが、それに関係します酵素は lysyloxidase で、その後は lysine のイブシロン・アミノ基のアルデヒド形成によって架橋の進行が行なわれ、そのステップが老化と重要な関係があるわけです。

過去十数年、エイジングとコラーゲンとの関係ではこの面に関する研究が主にアメリカの東部の方で著しく進んできました。老化と共に架橋結合の割合が増えますが、むしろそれは胎児、新生児、幼児期までの過程で著しい変化があり、その後は非常に steady なゆるい変化であって、それに注目した方がいいのか或いは後で申しますようにむしろコラーゲンの catabolism の方の速度に注目すべきだと考えた方がいいのか、私自身にはわかりません。あとでヒトの皮膚のコラーゲンの catabolism に essential なコラーゲナーゼの産生の能力について申し上げますが、その面でも明らかに成人の場合低下しているというような現象がありますので、その両面をどう判断していったらいいのかわかりませんが、確かに老化と共に架橋が非常に重要であるという事は間違いないと思います。

コラーゲンだけではなくてエラスチンに関しましてもやはり同じ lysyloxidase の作用によってエラスチン分子の間、中、或いは相互にデスマシン或いはインデスマシンと言われる4個の lysine から出来た peptide が4方向にのびられるような架橋物質が形成されます。エラスチンに関しましては明らかにエイジングと直結して判断することができます。例えば非常に若い胚とか何かのエラスチンをとってみますと殆んどそのデスマシン、インデスマシンがなくてそれに見合う lysine の含量が高く、成体の組織になりますと lysine が急速に減少し殆んど lysine が無い形になっていまして、デスマシン等架橋構造の増加が見られます。

病変におけるコラーゲンの変化、例えば atherosclerosis の場合、hydroxylase を指標にしたコラーゲンの生合成は著しく増加する。これは実際に血管の肥厚と対応して考えられるわけでエイジングの過程はむしろ病態組織或いはそのモデル実験において起こる変化を見ながら判断するということが可能ではないかと考えております。

骨形成不全症の場合、組織のmaturationに問題があるのですが、コラーゲンのタイプの相互の関係を調べると $\alpha-1$ の割合が高いことがわかります。それはコラーゲンの3種類のそれぞれに特異的な蛍光抗体を使う方法によって、これがタイプ3のコラーゲンであるということがわかりました。タイプ3のコラーゲンは正常の場合には非常に幼若な組織に多いということになっておりませんが、骨形成不全症は、タイプ3コラーゲンの過剰生産ということで説明できるのかもしれませんが。このようなコラーゲンのタイプの転換はどうしても細胞にもどらざるを得ないわけで、私共matrix専門にやってきた者もそろそろ細胞にもどらなければならないかという印象を強く持ち始めています。

基底膜についての何かコメントをいう御依頼を受けました時からちょっといろいろ努力してみたのですが、基底膜は非常にエイジングとの関係で情報が少なく、実はあまりpositiveな意味のある事をここで申し上げられないのが残念です。病理関係のある実験によりますとタイプ4のコラーゲンで染色によってそのturn-overを見ますと臓器組織によってそれが異なるという。で、大腸のような非常に細胞自身も代謝回転が速いところでは、4週間ぐらいで基底膜はもうすでに消えてしまう。これは銀をラットに飲ませて、沈着した銀の消失から見ているわけですが、大腸で4週間ぐらいのオーダーであるのに対し、腎のglomerularの基底膜の場合ですと月の単位、つまり3ヶ月、4ヶ月で消失しているといえますのでだいたいその位の速さです。ところが皮膚の基底膜例えば毛根近辺の基底膜等ですと、これが2年、3年たってもまだ残っている。turn-overに著しい組織依存性があるという事がわかりました。実際基底膜の主成分はコラーゲンでありますので、コラーゲンの面から追求はこれからも出来ると思いますが、今のところはまだ基底膜コラーゲンの性質をおっかけている段階で、形態の方の文献を当たってみましても実際にアプローチの方法論の問題でいろいろまだ切り込めないというような印象をもっております。

次にコラーゲンの代謝分解の面から見た年齢との関係であります。それとは別にいろいろな病理的な条件下で、コラーゲナーゼの著しい上昇が知られています。ここにあげましたような疾患においてコラーゲナーゼの活性が非常に高まりますが、コラーゲナーゼの産生をつかさどる因子は何か、促進する因子は何か？ 抑える方はregulationの実験でかなり進んできましたが、細胞が産生する促進物質は何かということについては未だ何もわかってはおりません。年齢との関係で見ますと、不活性型のコラーゲナーゼの部分も活性化してからみた活性ですが、ヒトの胚に対して成人の皮膚からの単位重量当たりのコラーゲナーゼ産性能は著しく低下しているのがわかりました。ニワトリの胚の発生の過程で16日目に結合組織の著しい合成或いは繊維化が進みますが、それに伴ってムコ多糖コラーゲンのremodelingが著しく起こります。合成も分解も一番高い時点における組織では、短時間に一番高いコラーゲナーゼ活性がでる、その前でも後でもそういうコラーゲナーゼの産性能は低下している。これはmatrix成分の分解に対するinducerの実験をする場合に一つ

手掛りになるかと思えます。何か全体の過程に関したある一つの情報と、コラーゲン代謝の合成面も couple しているように思われる。gene の上でコラーゲンの代謝に関係するいろいろな因子が非常に近いところにあるのかもしれないという事を強く感じているのであります。

エラスチンの研究ではごく最近の1971年まで、いろいろな処理をして残った不溶性の残渣をエラスチンと呼ぶような状態で、まともな研究が進んでいなかったのですが、架橋による構造形成を抑える処理、具体的には lysyloxidase の活性を抑える、要するに銅イオンを抑えるような形にしますとエラスチンの単位となるべきプロトエラスチンがとれますが、そういうプロトエラスチンに対して成体の組織化したエラスチンでは lysine の含量はエイジングと共に急速に低下しているのがわかるのです。これは実際ステージ変化でみましても急速な変化が見られます。それに伴いまして殆んどそういうものの中になかった架橋が多量に現れてくる。エイジングに伴うエラスチンの構造変化はこういふふうに考えることが出来るかと思えます。

これはユタ大学のグレイが出したモデルであります。エラスチンは α -helix の部分と左巻きの random coil と呼ばれる部分の繰り返しが、架橋を介して立体的に並ぶことによって弾力性をもつというのです。一つの考え方なのですが、かなり確かと考えられています。

もう一つ glycoprotein、これは structure glycoprotein がありますが、これもここ3年ぐらいの間に関心をもたれ始めてきたことに matrix 形成における形としてコラーゲンと酸性ムコ多糖との間をつなぐ、或いは組織の特異的な場をつくる非常に重要な因子として考えられておりますが、その成分のエイジングとの関係についてももちろん全く情報はないといってよい位です。ただ例えば角膜の glycoprotein 或いは心弁の glycoprotein いずれにしても酸性アミノ酸が非常に多い。これはメルクマールになります。フタレイン酸、グルタミン酸、グリシン、こういうものが非常に多い酸性構造糖蛋白で、そのエイジングとの関係で見た場合、この成分もおそらく fibroblast すなわちコラーゲン産生細胞によってムコ多糖、コラーゲンと共に産生される成分と考えておりますが、非常にアミロイドの蛋白と構造が似ています。アミロイドは御存知のように、免疫蛋白の light chain の variable region の蓄積である。或いはベース状蛋白のその蓄積であるという解釈になっておりますが、そういうアミロイド蛋白と組織から直接抽出した成分との間に非常に共通性があるという点は私共これから関心をもっていかなければならないと思えます。アミロイドを考える場合に matrix における糖蛋白の蓄積について注目していきたいと思っております。

結局問題になりますのは、コラーゲンのタイプの移行で、いろいろな可能性がありますがこれはタイプ2からタイプ1への one-way である。これまでの情報によりますと、これが one-way であるという点について私共はもっと注目してその辺の関係を調べていかなければならないかと思いま

す。損傷を受けた場合のその修復過程においていずれの組織でも修復細胞はタイプ1をつくるということが組織の特異的な機能を低下させるのにつながって、個体全体としてのエイジング、老化というものに関連していくと考えるのがよろしいのではないかと思います。

軟骨細胞を5-bromo-uracil、deoxyuracilの存在で培養しますと、コントロールにおいてはタイプ2のコラーゲンを産出したものが、そういうnucleotideの存在でタイプ1のコラーゲンを産生するようになる、そういうモデル実験もございまして、それから軟骨細胞を軽くlysosomal enzyme等で処理した後培養しますと、これまでタイプ2をつくっていたものがタイプ1に変わるといふ事が起こってまいります。先程の細胞の老化のところでも議論がございましたが、同一細胞が細胞環境のミクロな変化に伴ってタイプの違う物質を産生するのか、或いはその過程で細胞分裂を介してgeneのexpressionに変化が起こるのか、その点は現在最も関心ももたれているところであります。実験のやり方としてはcloneを使ってそのタイプの変化を追う事ができれば或いは解決がつくのかもかもしれません。現在最も関心ももたれているのはこの点ではありまして、もしも老化の制御というか、細胞自身のタイプの転換というように人為的に出来れば、研究の進め方が出てくるかと思えます。

タイプ3、これは若いステージにおいて産生されるコラーゲンであります、それがエイジングと共に産生が止まるという傾向について、これはまだ研究が始まったばかりですので、むしろ私共その点にこれから注目して研究を進めていかなければならないと考えております。

ムコ多糖性proteoglycan成分とコラーゲンの相互作用、epithelial cellとmesenchymal cellとの相互作用、或いはnotochord-somiteによるある誘導因子によってsomiteの方に変化が起こっていくというような関係について今でもまず殆んど情報は無いと言ってもよろしいかと思います。それからもう一つ、epithelial cellが産生するコラーゲンは一体どういうコラーゲンか、例えば角膜等の初期の段階でepithelial cellがコラーゲンを産生するというような報告がだんだん増えてまいりましたけれども、そのコラーゲンのタイプは何かということについても今のところ情報がありません。

次にproteoglycanの変化、これについては老化と共にムコ多糖のremodelingが起こります。例えば皮膚においては最初の段階でヒアルロン酸が圧倒的に多く、ヒアルロン酸の著しい低下とともにコンドロイチン硫酸、ヘパラン硫酸、デルマタン硫酸のsteadyな合成が進んでまいります。このムコ多糖の産生の変化は何かということが次に問題になってくるのでありますが、それ以上の事はあまり関係ないと思えますので省略します。

正常の場合に心筋ではムコ多糖、ヒアルロン酸が圧倒的に多く心筋細胞に由来すると思われるヘパラン硫酸、コンドロイチン硫酸、デルマタン硫酸は、ほんの僅かしかありません。これは相対比で表

わしておりますが、急性の心筋硬塞の場合にはヒアルロン酸はむしろ上がる傾向にあります、一度心筋に壊死を起こした後の手術後の組織を見ますと、デルマタン硫酸の著しい新生が認められます。まだ相対値ですのであまり詳しくいろいろ議論しても意味がないと思います。心室瘤形成の場合コンドロイチン硫酸の増加が見られるムコ多糖のタイプの相互の転換というものは一体何かという事がありますが、要するにヒアルロン酸タイプが多い場合には組織の繊維形成にはむしろ抑制的に働く、fibrosis がどんどん進行しない形でmanage することができるわけですが、デルマタン硫酸タイプが変わるときには、コラーゲン繊維が沈着する、fibrosis が進んでいく、或いはfiber が太くなるという方向に働くmatrix ということになります。

こういう相互転換に細胞が一体どう対応しているか、これは分化の過程における細胞レベルでの対応と言いますか、最近かなりいろいろな資料が蓄積してまいりましたので、何か統一的な考え方ができないか？ 角膜の場合にはムコ多糖成分はコンドロイチン或いはコンドロイチン硫酸、ケラト硫酸が入っていますが、エイジングと共にコンドロイチン、コンドロイチン硫酸の割合が低下し、ケラト硫酸の割合が増加する事が知られています。ではこれらのムコ多糖成分がどんな構造をしているのかというのを図に示します。糖のリングの間の結合のタイプは全部 β -グリコシド結合です。ヒアルロン酸、コンドロイチン、コンドロイチン硫酸（これらは硫酸基の位置が違うだけ）とケラト硫酸ではいかにも著しく違ったタイプのムコ多糖である印象をもつわけですが、それと蛋白との結合をみた場合、アスパラギンに対してここでグルコサミンのリンケイジになっていて、その他のムコ多糖の場合はキシロースがまずリンケイジリングに入るのであります。もう一つ、今コンドロイチンとケラト硫酸との差をみるとUDPグルコースからデヒドロゲナーゼでUDPグルクロン酸になり、グルクロン酸のデカルボキシレーションによってザイロースができる。そのザイロースはUDPグデヒドロゲナーゼに対してネガティブに働く。結局、老化の場合には、デカルボキシラーゼの増加によってザイロースの蓄積がおこるとフィードバックが働いてグルコースが止まり、UDPガラクトースの割合が増えて結果的に先程のケラト硫酸にうつる。こういうふうに考えますと、たった一つの酵素の動きがそういうmatrix 形成の場でmatrix に著しい変化を与えたと考えることができます。アナロジーを皮膚でみますと、グルクロン酸がイジロン酸にグルコサミンがガラクトサミンにかわる。これは先程と同じでUDPグルクロン酸からイジロン酸へうつるエビメラーゼ、同様にUDPグルコサミンからガラクタミンにうつるエビメラーゼ、このエビメラーゼの活性の動きでヒアルロン酸とデルマタン硫酸との転換が起こりうるということになるのであります。この点は私の推測も入っているかもしれませんが、そういう面で統一的に考えることができますので、むしろこれからmatrix 成分についての動きを追う場合にデカルボキシラーゼ或いはデヒドロゲナーゼ、エビメラーゼ、そういうものに注目することが、かなり重要なことではないかと考えます。

次に個々の組織におけるムコ多糖の他に、例えば全身的な、個体全体にみた場合の問題を簡単にお話したいと思います。付属病院の循環器内科の方々との共同研究ですが、全身の結合組織の代謝のメルクマールとして、尿中のムコ多糖をみた場合のパターンですが、今正常の若い人の場合にはコンドロイチン硫酸タイプのもが多くて、ヘパラン硫酸、デルマタン硫酸、ケラト硫酸の排出が僅かに見られます。お年寄りの場合の特に特徴的な例では硫酸含量の低いムコ多糖コンドロイチン硫酸(LSCと呼んでいるもの)が著しくふえてくることで、これは統計的には確かに年齢と共にふえてまいります。結論だけ申しますとそれは腎の不能と関係しまして、その成分が血中のムコ多糖の主成分であるということから腎機能の低下をみたわけで、結局それはやはり全身の老化というものに関係してくることの一つの例であります。

以上のような事、細胞外の高分子成分について老化との関係で考える場合にいろいろな要因がありまして、どこに統一的に注目していくのかということについては未だ焦点が決まらない段階であります。現象的にはかなりアプローチするいくつかのきっかけがあるように考えられます。

(これは、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)

討 論

○早石(京大)…………… 結締織の component、例えば今お話にありましたコラーゲンなどは turn-over いたしますんですか?

永井…………… はい、turn-over いたします。例えばコラーゲンの場合ですと、腸ではほんの10時間から1日のオーダーです。骨ですと、2~3日から1週間位です。皮膚では、大体2~3週間です。

○早石(京大)…………… その turn-over rate が老化というか、age によって変わるといようなことはございませんか? 或いは rate として変わらなくても rate-limiting step が変わってくることはございませんか? 例えばコラーゲンの場合ですと、いろいろな hydroxylase がふえてくるのは、本当にその酵素が in situ でふえているのだろうか。overall のダイナミックな合成や分解の各ステップの割合が変わって substrate がたまってくるために一見 hydroxylation が盛んになるように見えるが、しかし酵素の量としては特にふえてな

いというふうな懸念はないのでしょうか。

永井…………… 確かに御指摘の点につきましては問題があります。例えばhydroxylase の活性をコラーゲン産生のメルクマールにしますと、hydroxylase 自身がsubunit からなっておりまして、それに対するactivators が、いくつか知られています。酵素の量として見るか、或いは試験管の中にとり出した段階でのactivate されている量を見るか、いろいろな問題があると思います。ただturn-overの方では全体として年齢とともに下がっているということ、これは確かに間接的ではありますが出ております。

○吉川(東大)…………… ground substance の変化が実質細胞の代謝とか、老化とかに影響するかどうか、その点たしか以前安藤先生も老年学会関係のシンポジウムでちょっとご報告いただいたことがあると思いますが、先生のお考えは？

永井…………… 高等動物ではありませんが、例えばウニなどの実験ですとヘパラン、ヘパリン様の物質が、分化、発生の段階でRNA合成を促進することが知られてまいりましたし、それからおそらくヘパラン硫酸自身は細胞—細胞の認識に働いているかと思えます。コンドロイチン硫酸が細胞の増殖を刺激するという報告がボチボチ出ております。それでmatrix 成分は逆に細胞の方に、細胞自身のactivityに与する可能性はあるかと思えます。私はむしろ場としてどういうfunction をしているかということに注目したいと思えます。

○鶴藤(東北大)……………老化ということに関連して記述的な研究は非常に多い。結合組織に関してもそれは例外ではないと思えます。年をとっている人を調べると若い人に比べてここはこういうふうなものかふえているとか減っているというような知見はありますが、それで年をとっていくにつれて生活機能がだんだん下がっていくということを説明できるのかということ、それに関しては非常にデータが少ない、証拠が少ない。結合組織の成分につきましては、ふえることがどういう意味を持つであろうかというようなことについて、ある程度想像も入っていますけれども比較的説明のつけやすい部分が多いと思えます。例えばコラーゲンがふえるということは組織が固くなることだというふうに理解することができますし、これについては老人総合研究所の大津先生が前おやりになった血管、動脈の弾性が下がるという事を実際証明しておられるわけですし、そういう意味で非常に理屈の通った、記述的であると同時に、理由を求める意味をもった仕事がなされていると思えます。先程、お話の中に出て来ましたコラーゲンのタイプの研究がこの頃だんだん出てくるようになりました。それで胎児型のコラーゲンが若い時は比較的多くて、年をとると少なくなる、その胎児型のタイプ3というコラーゲンが一体どういう意味をもっているか、コラーゲンのタイプが変わっていくのがone-

way だがそれが一体どういう意味をもっているか、という形で我々としては仕事を進めていったらいいのではないかと考えています。

永井……………修復の場合にはその場その場でかなりしっかりした、綻びの繕いをしようとしているがやっぱりそれぞれの器官における非常にfineな構造の要求というものとマッチしなくなるという事だと思えます。

○太田(老研)…………… さっき吉川先生が仰ったんですが我々の立場から言うと、実質細胞が細胞間物質によって支持されていてそこへ液体が流れて来るので、細胞間物質が実質細胞のturn-overを規制しているのではないかという感じがありますが、その関係はどのぐらいわかっているのか、どういう研究方法があるのかという問題が大切だと思います。

永井…………… 非常にむずかしい問題ですね。おそらく直観的にはmatrixは細胞環境を形成しているわけですから、細胞への栄養の供給とか細胞の代謝産物の搬出にはmatrixを経なくては出来ないということにおいて重要性は直観的にはわかるわけなんですが、それ以上につきましては、私も知りません。

老年死の形態

(東京都老人総合研究所臨床病理学部)

大津 正一

人体を対象にして、個体の死が老化といかに関連するかを知るためには、まず老年個体がどのような過程をへて死に至るかを知る必要がある。そこで老年者の剖検例において、その死因と死にいたる過程において重要な役割を果たしたと思われる病変ないし状態について観察した成績の一部を紹介したい。

一般に個体の死因と思われる疾患ないし病変は必ずしも単一でないが、ことに老年者ではこの傾向が目立つ。しかも老年者ではそれらの病変が、少なくとも形態学的には比較的軽度で、死因も決め難い場合が稀でない。そして老年者では、直接死因が主要疾患と必ずしも一致せず、しかも主要疾患の方が老年個体にとってより特徴的な病変であり、個体の死にとってもより大きな意義をもつと思われることが稀でないので、死の時点において個体の死に最も大きな意義をもった主要な疾患ないし病変を主要死因と呼ぶことにし、直接死因と区別した。老年者では主要死因の判断もしばしば困難なので、演者は次のような規準をもうけて、これに従って判断することになっている。

A. 主要死因の判定規準

1) 明らかに主要疾患と思われる病変があり、しかもこれが直接死因と思われる場合には、これを主要死因とする。

2) 主要死因を直ちに決め難い場合、一つの病変が直接死因でなくても直接死因となり得るほどの病変であり、これに続発した直接死因と思われる病変よりも死にとって大きな意義を有すると判断される場合には、これを主要死因とする。

3) 一つの疾患が、その発生当初または進行過程にある間ならば主要死因になり得るものでも、発生後ある程度以上長い期間を経て回復期ないし恒常状態に入っている場合には、ほかに主要死因とみなし得る疾患があれば、後者を主要死因とする。

4) それのみでは致命的でない小病変や諸臓器の慢性病変に基いたと思われる全身衰弱、または老化に基いたと思われる全身衰弱が認められる場合には次のように判断する。なお、3)で述べたような古い病変に基づく全身衰弱の場合もこれに準ずる。

a. 明らかに直接死因と考え得る疾患が全身衰弱に基づいて起っている場合には、これを主要

死因とする。また全身衰弱に基づいて起った疾患が複数の場合でも、そのなかの一つが死因として特に重要と思われる場合には、これを主要死因とする。

b. 全身衰弱に基づいて発生したと思われる病変が複数で、それぞれ単独では直接死因といえないが、これらが複合してはじめて死をきたしたと思われ、しかもこれら病変が主として感染性のものである場合には、主要死因を“感染症”と記載する。

c. 全身衰弱に基づいて発生したと思われる病変が軽微か、あるいは殆んど認められない場合には、全身衰弱ないし老衰を主要死因とする。

5) 上記のような全身衰弱ないし老衰が軽微か、あるいは殆んどなくて死因とは考え難く、ほかに病変はあっても上述の規準によって主要死因を決定し得ないときには主要死因“不定”とする。また同様に全身衰弱ないし老衰を死因とは考え難く、ほかに死因と考え得る病変が認められない場合には、主要死因“不明”とする。

B. 老年者の主要死因

以上の判定規準による社会福祉法人浴風会病院における剖検例328例の主要死因の臓器系別例数は表1の通りである。主要死因が呼吸器系にあるものが最も多く、神経系、心・血管系ならびに消化管系にあるものがほぼ同数でこれに続き、その他の臓器系のものはかなり少ない。老年者においても主要死因といえる病変を有する例が大半を占めるが、上記の規準によってもなお、全身衰弱ないし老衰を主要死因とせざるを得ない13例(3.96%)のほか、不定・不明の4例など、主要死因とみなし得る病変を決め難い場合が約5%であった。

各臓器系別に主要死因とみられた疾患の頻度をみると、心・血管系では心筋硬塞21例をはじめ、冠循環障害性疾患が最も多く(表7)、呼吸器系では肺炎が圧倒的に多く(表8)、消化管系では胃癌をはじめ悪性腫瘍が最も多く、小・結腸炎、胃・十二指腸潰瘍が続いている(表9)。肝・胆道系・膵では感染性疾患と悪性腫瘍が主で(表10)、泌尿・生殖器系では尿路炎ないし腎盂腎炎などの感染性疾患が大半を占める(表11)。また、神経系では脳硬塞、脳出血などの循環障害性疾患が圧倒的に多い(表6)。

すなわち、主要死因と判断された疾患ないし病変では、血管ないし循環障害性疾患(92例)腫瘍性疾患(43例)および感染性疾患(139例)の3つの疾患群に属するものが最も多い。

循環障害性疾患群の92例は表2の如く心・血管系の38例と神経系の54例で、両臓器系に属する主要死因の大半を占め、その他の臓器系には本疾患群を主要死因とするものがないのは注目値する。心・血管系では心筋硬塞をはじめ、冠循環障害性疾患が大半を占め、中枢神経系では脳硬塞と脳出血が圧倒的に多い。

主要死因が腫瘍性疾患である例数は(表3の如く)43例で、3疾患群中最も少ないが、うち32例は胃癌をはじめとする消化器系の癌腫で、肺癌がこれに次いでいる。なお主要死因とは考え難い悪性腫瘍をもった例が17例あった。

感染性疾患を主要死因とするものは3疾患群中最も多い(表4)。臓器系別では呼吸器系(肺炎)が最も多く、感染性疾患139例の56.1%に及んでおり、死因としての肺炎の重要性が示されている。ついで“感染症”を除くと、泌尿・生殖器系、消化管系、肝・胆道系・脾の順であり、それぞれ、尿路系の炎症(腎盂腎炎の続発が多い)、腸炎、胆のう・胆管炎(ときに肝臓瘍を続発)が主な疾患である。感染性疾患群で注目すべきは、その頻度に性差があることで、感染性疾患全体の頻度も男性に高い傾向があるが、とくに肺炎の頻度は明らかに男性に高く、それぞれの感染性疾患全例に対し男性では78.8%、女性では42.5%であった。これに対し、その他の臓器系の感染性疾患と“感染症”の頻度はいずれも男性より女性において若干高い傾向がみられる。

C. 先行病変と副死因

以上の如き主要死因の観察だけでは老年者の死の実態を知るのには不十分で、ほかに如何なる疾患や病変が死に関与したかを知ることも重要である。かかる疾患ないし病変には主要死因に先行してその発現に重要な因果関係を有するものと、主要死因とともに個体を死に至らしめた要因の一つと思われるものが考えられる。ここでは前者を先行病変と呼びたい。後者はいわゆる副死因である。

ここでは老年者の死の実態を知るために重要な先行病変の検討を、先行病変がとくに重要な意味を有すると思われる感染性疾患群について試みた。主要死因である感染性疾患の先行病変としては中枢神経系、心臓の病変などが主であるが、これらの先行病変または老化に伴ったと思われる全身衰弱も主要死因をおこす要因と思われる場合には、先行病変として扱った。なお、一例において2種類以上の病変が先行したと思われるときは、そのいずれも先行病変としてとりあげた。

表5で明らかなように、先行病変として頻度が高いのは中枢神経系病変と全身衰弱ないし老衰であるが、これは中枢神経系の病変が先行して全身衰弱をおこし、主要死因としての感染性疾患を誘発、促進する例が多いことを示す。先行病変と判断された中枢神経系病変の大半は古い循環障害性病変で、古い大出血や大硬塞の場合があるのは当然だが、頻度が最も高いのは多発性の中・小軟化巣である。先行病変と考えられる心不全が認められた例数は意外に少ないが(25例)、この心不全をきたした心疾患では古い心筋硬塞をはじめ、冠硬化と高血圧性肥大心などにおける虚血性心筋病変が大半を占めている。

以上のほか、主要死因である感染性疾患の先行病変と思われる臓器系疾患としては、糖尿病、肺気腫、前立腺肥大などがみられたが、その例数は比較的少ない。例数のやや多いのは大腿骨頸部骨折で、

治りにくいために歩行不能が続いて寝たきりとなり、全身衰弱が促進されて感染性疾患にかかり易くなるものと思われた。

全身衰弱ないし老衰が先行病変の一つと思われる場合は非常に多いが、他の何らかの先行病変に随伴ないし誘発促進された衰弱とみなし得る場合が多く、老衰因子の関与のあり方は問題である。

以上をまとめると、先行病変と思われる臓器系疾患ないし病変としては中枢神経系の病変が最も多く、次いで心・血管系の疾患ないし病変が多いが、その大半が循環障害性病変であることは注目に値する。そして多くの場合に全身衰弱が随伴ないし促進されているが、この場合、老衰の関与のあり方は問題である。

D. 主要臓器系と死因

次に主要な臓器系において、副死因まで含めて死に関与した疾患ないし病変について簡単に述べたい。

まず、神経系(表6)の病変が死に関与した例は最も多く(204例)、主要死因も呼吸器系に次いで多いが、先行病変である例のことが特に注目される。副死因はこれらより少ないが、心・血管系、消化管系とほぼ同数で、老年者の死への過程において最も重要な役割を演じているといっても過言ではない。ことに主要死因としての意義の少ない脳の小硬塞が、先行病変または副死因、ことに先行病変として最も重要であることは特に注目すべきである。

心・血管系(表7)では主要死因であることが多いが、先行病変または副死因の場合もかなり多く、循環障害性疾患が圧倒的に多いのは神経系の場合と同様である。

呼吸器系疾患(表8)が死因に関与する頻度は神経系に匹敵するが、神経系とちがって主要死因または副死因である場合が圧倒的に多く、先行病変である場合は少ない。そしてその大半は肺炎である。次に、死因に関与した消化管系疾患(表9)では悪性腫瘍と感染性疾患が多く、前者は主要死因、後者は副死因である場合が多い。

以上のほかの臓器系については、例数も若干少ないことであり、表示するにとどめて(表10、11)説明を省略する。

E. まとめとむすび

以上の成績をまとめると、主要死因または副死因として頻度の最も高いのは感染性疾患であり、ことに肺炎が最も多い。そして感染性疾患が主要死因である頻度には性差があり、肺炎の頻度は明らかに男性に高く、その他の臓器系のそれは女性に高い傾向がある。主要死因として感染性疾患に次いで多いのは中枢神経系および心・血管系の循環障害性疾患であり、これらの疾患は先行病変としても

最も重要なものであった。全身衰弱もまた先行病変としての頻度が高いが、これは神経系や心・血管系の先行病変に伴わないし促進された衰弱が多く、純粋な老化にもとづく衰弱は少ないと思われ、いわゆる老衰の進展には病変がからんでいる場合が多いと思われる。

したがって老年者の死にいたる過程において最も重要な役割を演じていると思われるのは神経系と心・血管系の循環障害性疾患であるといえよう。中枢神経系は定型的な細胞非再生系の臓器であり、心もこれに準ずる臓器であり、しかもこれら臓器の循環障害性病変が老年者の死にとって最も重要な役割を演じていることは、老年者の死と老化のかかわり合いを考える場合、最も重要な所見の一つであるといえよう。

以上のような老年死の実態をみると、個体死への老化のかかわり合いは決して単純なものではない。重大な臓器病変はないが高令である故の衰弱(老衰)の進展における老化の役割、老年者に多い臓器疾患(病変)が老年個体の死に対する関与を通じての老化の役割、諸臓器相互間の調節の失調ないしその回復障害などにおける老化の関与など、種々の次元でのかかわり合いが考えられる。すなわち、個体の老化は決して細胞や細胞間物質の老化の単なる総和や延長ではなく、それから構成される組織、臓器の病変や、組織、臓器相互関係の異常などがかかわり合って加齢とともに進展する複雑な過程であるというべきであろう。

表1 主要死因の臓器系別例数

心・血管系	53
呼吸器系	89
消化管系	53
肝・胆道・膵	16
泌尿・性器系	19
神経系	56
感染症	22
全身衰弱・老衰	13
その他	3
不	2
不	2
計	328

表2 循環障害性疾患

(主要死因)	92
心・血管系	38
心筋硬塞	21
その他冠疾患	2
高血圧性心疾患	2
高血圧性心病変+冠疾患	10
心タンポナーデ	3
神経系	54
脳硬塞	25
大・中硬塞	24
小硬塞多発	1
脳出血	22
大脳大出血	16
脳橋大出血	2
小脳大出血	4
くも膜下出血	7

表3 悪性腫瘍例

	主 要 死因例	非主要 死因例
肺 癌	7	1※
胃 癌	18	9
結・直腸癌	6	2
食 道 癌	2	1
肝 癌	2	0
胆 道 系 癌	2	0
膵 癌	2	0
子 宮 癌	1	0
乳 癌	3	0
そ の 他	0	4※※
計	43	17

※ カルチノイド例

※※ 腎盂の移行上皮癌および多発性骨髄腫の各1例を含む

表 4 感染性疾患を主要死因とする頻度 (年齢・性別)

性	年齢	全例数	感染性疾患 患例総数	呼吸器系 (肺炎)	消化管系	肝・胆道 系・膵	泌尿・性器	"感染症"
	60~69	12	4	3	0	0	0	1
	70~74	25	8	6	0	0	1	1
	75~79	26	14	12	1	1	0	0
男	80~84	27	16	13	0	1	1	1
	85~89	16	9	6	1	0	1	1
	90~99	3	1	1	0	0	0	0
	計	109	52 (47.7%)	41 (37.6%)	2 (1.8%)	2 (1.8%)	3 (2.8%)	4 (3.7%)
	60~69	10	3	2	0	1	0	0
	70~74	30	11	6	1	0	1	3
	75~79	34	11	4	1	1	1	4
女	80~84	71	28	8	4	2	7	7
	85~89	53	24	14	4	0	3	3
	90~99	21	10	3	2	2	2	1
	計	219	87 (39.7%)	37 (16.9%)	12 (5.5%)	6 (2.7%)	14 (6.4%)	18 (8.2%)
総計	328	139 (42.4%)	78 (23.8%)	14 (4.3%)	8 (2.4%)	17 (5.2%)	22 (6.7%)	

表 5 主要死因が感染性疾患の場合の先行病変

主要死因			先 行 病 変				
臓器別	性別	例 数	中枢神経系病変	心不全	全身衰弱老衰	その他	なし
呼吸器	男	41	30	9	29	9	3
	女	37	25	9	23	3	3
	計	78	55	18	52	12	6
消化管	男	2	2	0	2	0	0
	女	12	12	1	11	2	0
	計	14	14	1	13	2	0
肝・胆道・膵	男	2	(1)	(1)	0	0	0
	女	6	(4)	(2)	(2)	(1)	0
	計	8	(5)	(3)	(2)	(1)	0
泌尿・生殖器	男	3	0	0	(1)	(3)	0
	女	14	8	3	8	4	0
	計	17	8	3	8	4	0
" 感染症 "	男	4	3	1	4	1	0
	女	18	14	2	18	4	0
	計	22	17	3	22	5	0
総計	男	52	35 (67.3%)	10 (19.2%)	35 (67.3%)	10 (19.2%)	3 (5.8%)
	女	87	59 (67.8%)	15 (17.2%)	60 (69.0%)	13 (14.9%)	3 (3.4%)
	計	139	94 (67.6%)	25 (18.0%)	95 (68.3%)	23 (16.5%)	6 (4.3%)

表6 死因に關与した中枢神経系疾患の頻度

疾患名	主要死因	先行病変	副死因	計
脳大・中硬塞	24	13	10	47
脳多発性小硬塞	1	74	23	98
大脳大出血	16	12	4	32
脳橋大出血	2	0	0	2
小脳大出血	4	0	0	4
くも膜下出血	7	1	0	8
その他	2	9	2	13
計	56	109	39	204

表7 死因に關与した心・血管系疾患

	主要死因	先行病変	副死因	計
心筋硬塞	21 (心破裂3)	12	8	41
その他の 冠動脈性心疾患	2	1	0	3
高血圧性心疾患	2	6	7	15
高血圧性病変 +冠硬化	10	6	7	23
弁膜症	1	1	4	6
右心不全	4	2	1	7
心タンポナーデ (心破裂を除く)	3	0	0	3
その他	10	2	11	23
計	53	30	38	121

表 8

死因に関与した呼吸器系疾患

疾患名	主要死因	先行病変	副死因	計
肺炎	78	0	67	145
肺癌	7	0	0	7
肺炎腫	1	6	11	18
肺結核	0	0	3	3
肺血栓症	0	0	2	2
誤えん	3	0	0	3
その他	0	2	0	2
計	89	8	83	180

表 9

死因に関与した消化管系疾患

疾患名	主要死因	先行病変	副死因	計
胃炎(出血)	3	0	8	11
小・結腸炎	10	0	13	23
胃・十二指腸潰瘍	8	3	7	18
胃癌	18	1	3	22
直・結腸癌	6	1	1	8
食道癌	2	0	1	3
その他	6	0	5	11
計	53	5	38	96

表10 死因に関与した肝・胆道系・膵の疾患の例数

疾 患 名	主要死因	先行病変	副死因	計
肝 炎	3	0	0	3
肝 硬 変	2	2	1	5
肝 癌	2	0	0	2
胆 道 系 炎	4	1	9	14
胆 道 系 癌	2	0	0	2
膵 炎	1	0	0	1
膵 癌	2	0	0	2
そ の 他	0	0	3	3
計	16	3	13	32

表11 死因に関与した泌尿・性器系の疾患

疾 患 名	主要死因	先行病変	副死因	計
尿 石 ・ 尿 路 炎	5	0	24	29
前立腺肥大・尿路炎	1	3	4	8
腎 盂 腎 炎	8	1	4	13
性 器 炎	3	0	0	3
尿 路 癌	0	0	1	1
性 器 癌	1	0	0	1
そ の 他	1	0	2	3
計	19	4	35	58

○金子(阪大)…………… 先行病変或いは主要病変の中に全身衰弱或いは老衰という項目がありますが、その中で老年痴呆或いは脳の老化の著明なものがどれくらいありましたでしょうか？

〔大津〕……………これは正確な数字は出しておりませんが、老年痴呆の関与している数はかなり多いと思います。今日は形態学的な病変を主体として見た立場をとってお話いたしましたのでその点にわざとふれなかった次第です。痴呆だけでなくいろいろございますが、そういうような問題が非常に大きな役割を果たしているだろうということは私も考えております。

○村上(養育院病院)…………… この病院ではかなり外からの患者をセレクトして入れておりますので、浴風会のようなクローズドの形のもののお話をうかがって非常に参考になりました。死因不明のものが老衰を含めて5%ぐらいございますね。この病院の経験からいましてそんなに衰弱していなくてもかなり著明な低カリ血症を伴う老人がおります。真性Ventricular tachycardiaを起こして意識を失うが、その例は幸い見つけてカリをやって助けたものがあります。気がつかなければ、sudden deathの形になると思うんですね。その他、しばしば低血糖が或る時には死因になります。又、Sick Sinus Syndromeのようなものでしたら、たまたま意識障害を起こしても丁寧に見ないかぎりにはつかまらないだろうと思います。で、そういうふうな、おそらく病理ではつかまえないような死因が老年者のひとつの特徴ではないかと思うので、先程の老衰を含めて5%位の不明の中に、かなり元気な、そんなに衰弱していなかった人があったでしょうか。その数もしわかりでしたら教えていただきたい。

〔大津〕…………… このシリーズでは割合全身衰弱が少なく、そしてどこに死亡の原因があるのかはつきりわからなかったというのが、さっきの不明という二例でございまして大体それにあたるのではないかと思います。

○長崎(老研)…………… superior temporal gyrusの細胞の数が19歳と90歳を比べたら半ぐらいに減っているというような記載があって、その時にふと思ったのですが、各臓器或いはその臓器の中の部分によってある決まった半減期を持っているのではないだろうかというようにことを考えついたんですが、どんなものでしょうか？

〔大津〕…………… 半減期というような厳密なものではないかもしれませんが、あるだろうと思います。しかし現実の問題として、単に数が半分になっていったら機能がどういふふうになっていくかということだけでは解決できない。つまりどんな時期にどのぐらい減少していくかという具体的な資料が必要で、単にある時点と他の時点を比較してみたら半分減ったというだけではいかなない面があると考

えます。

○長崎(老研)…………… Hayflick model つまり感染とかエラーとかを抜きにして非常に完璧なという理想的な年のとり方をした場合には、各臓器の減り方は一応理想的に描けるんでしょうか。

大津…………… 人体例ではちょっと無理です。

○太田(老研)…………… 勘定はかなり正確にしてあるわけですが、それが本当のモデルであるかはなかなかむずかしい問題です。たくさんものについて正確にやる必要があります。そういう仕事はかなりありますから文献はございます。老化の最後のmanifestationであるという意味で、生物の死というのはどういう形で現れるのかということを知っておくことが必要じゃないかと思いますが、他の動物についてはあまりよく検査されていない。どうなって死んだのかわからない。これに関して一番よく調べてあるのは人間だと思い、人間の場合の実体をお話しいただきました。その中でlimiting factorを指摘できるかどうか、もしできるとすればそこに数段階があるということとは判った気がしますが、なかなかむずかしいようでございますね。

動脈の老化と動脈硬化症

(久留米大学医学部病理学教室)

中 島 輝 之

動脈の硬化をやっております関係上、動脈の老化との区別、老化との関係について六つほど命題をいただきました。いずれも非常に重要でかつむずかしいもので、お答えできない件がかなり多いのですが、できるだけの事をお話ししたいと思います。

御承知の通り、欧米人に比べて、日本人の粥状硬化症は非常に軽い。久留米地区で調べた年代別の動脈硬化粥状硬化度の割合をゴア指数で出しておりますが、それに比べてニューオリンズ、ボストン、ロサンジュルス、ジャマイカといったところは非常に高い。だいたい20~25歳程度の差があるともみていい。従来の方からすれば、動脈の老化と動脈硬化とは平行しておるといふ見方でありました。しかし日本人の動脈硬化症は外人に比べて非常に軽いという点から、日本人の動脈が若いと言えるか、という問題があります。冠状動脈も同じようにボストン、メインに比べると、九州地区の粥状硬化は非常に軽いという結果が出ております。日本の冠状動脈の方が外人に比べて非常に老化は軽いのかということが問題になります。形態学的な判断基準だけではなく、伸展率を測定するというやり方があります。周径伸展率と長軸伸展率とでは周径伸展率の方が著明に出ます。これは胸部大動脈、腹部大動脈ですが、だんだんと内圧を高めていくと、圧が高くなるにつれて伸びがわるくなり、ある程度まで伸びるとこれ以上はどうしても伸びないというところに来る。これを最大伸展率と申しますが、この例では大体85%程度もとの周径に比して伸びたことを示しています。バートンの tension length diagram といって彼が紹介したのですが、最大伸展率というものでひとつお話してみます。

これを各年代別に測ってみました。全部胸部大動脈です。19歳以下は大体非常によく伸び周径伸展率は90%ぐらいまでになるが、10歳増すごとに約10%ずつ減って80歳を越えると20%ぐらいしかもう伸びないというきれいな成績が出てまいります。長軸伸展率は周径伸展率よりわるいのですがやはり同じような関係が見られます。

それならばそのように生理学的に測定した伸展率が示す動脈硬化と形態学的肉眼的に見た動脈硬化とがどういう関係にあるか。それは一見平行するようには見えますが、例えば60歳だけについて最大伸展率と形態学的な動脈硬化ゴア指数がもし同一のものを表しておるとすれば、こういう線が出るわけです。ところが多少そういう傾向が見られないこともないけれども、全般的にみますと非常に肉眼

的な動脈硬化の強いものと非常に軽いものとあまり大した差が見られない。そういう結果がでます。同じようなことを70歳代についてやってみますと、これまたやはり動脈硬化の強い例も軽い例も大して差が見られないという結果が得られました。肉眼的に測定したゴア指数による粥状硬化のひどさと動脈壁の伸展でみたところの生理学的な硬化のひどさが無関係に近い。全然関係がないと言えるかどうか分からないが、あまりはっきりした関係ではないということがわかります。

今度は逆に粥状硬化が非常に軽い、ゴア指数でいいますと大体5以下、これを各年代ごとに調べてみましたところが、粥状硬化が軽いのににもかかわらず年とともに伸展度はどんどん下がっていく、つまりこの粥状硬化が軽いか重いかと伸展度の低下とは関係なさそうだという成績が得られたのです。

欧米人、これはアメリカ人ですが40歳代の伸展率を調べてみましたところ日本人の伸展率に比べてその平均は殆んどかわらない。形態的な粥状硬化度では著明な差があるのに伸展率はかわらない。同じことを50歳代にやりますと、全く同じようにこの日本人とアメリカ人の動脈の同年代の、50歳代なら50歳代の伸展率はかわらない。粥状硬化は加齢を表わすものではなさそうだというふうに考えました。逆に粥状硬化壁がだんだん堅くなって伸びがわるくなるというのは、むしろ年齢的なもので、老化を表わすものであり、老化の指標として適当なものではなからうかと考えております。

それで今度はその形態的な基礎をみってみることにいたしましたのであります。これが内膜の肥厚度、これが中膜の厚さですが、健康部位を測定し、病的なところは一切のけております。それにもかかわらず内膜は著明に肥厚してくると中膜はあまり肥厚しないが少し厚くなる。こういうふうに一層、二層、三層、つまり connective tissue layer, elastic hyperplastic layer, musculo-elastic layer と大体三層にわけてあります。誕生の時は0.01mmぐらいの内膜の厚さですが、3カ月の間にもものすごく十倍ぐらいになります。生まれた時はほとんど第三層だけけど、二層が痕跡的にあります。一層はございません。3カ月ぐらいたつと二層が現れてそれから少しずつ厚くなりますが、40歳の後半頃から急激に内膜が又再び厚くなり一番内側の肥厚が著明になります。老化というのはむしろこれから先の第一層の肥厚だというふうに形態学的には理解して考えております。内膜の変化は全て肉眼的に粥状硬化の全く見られない、肉眼的には健康部と判断したところを測定したのであります。

今度は中膜の加齢的な変化であります年をとるに従いまして弾力層板のラミナの数が減ってまいります。バラバラにちぎれますのでなかなか数えるのがむずかしくなりますが、要するに層としてはっきりしたのが減ってくる、と同時に層板と層板の間隔がひらいてまいります。筋肉が別にふえるわけではなく間質がふえるようです。この弾力層板の断裂と乱れをプラス、マイナスで表わしてみると年とともにこの弾力層板の乱れが著明に直線的に増加してきます。これら皆肉眼的に正常部位の変化

でありまして、粥状硬化とは無関係でございます。田内先生の御指摘の様に最も重視すべきものは細胞数の減少であります。大動脈中膜においても中膜を形成する平滑筋の数を0.25平方ミリについて調べると内側、外側、中間といずれも著明に低下し、細胞数が下がってきたという成績が得られません。

これは若い10歳代の中膜のコラーゲン繊維であります。配列が非常に規則的でありまして間が緻密でコンパクトであります。それに対し年寄りの中膜の膠原繊維はかなり乱れ間がすいております。依然としてコンパクトな感じのところもあります。非常に乱れている。この間は一体何かと言いますとこういう小さな網目状(梶川先生あたりによるMPS)この網が非常に緻密になる。それからいろいろな沈着物がみられてくる、ということが言えるのであります。コラーゲン量はちょっと予想外でしたが少なくとも中膜に関しましては最初著明に増加しますが、成人になってからはあまりかわらない。かわるのはむしろその配列とか、その間に沈着してあるものようであります。cell debris、沈着物は当然ふえます。

動脈硬化にはいろいろな説があり、infusion theory、血栓説とかございます。その浸み込み説でございますね、lipidが浸み込むとか、要するに血漿成分の浸み込みが動脈硬化の初期の原因であるという見方でありまして。確かに浸み込みは閉塞性黄疸患者を解剖しますと動脈内面は真青に染まり、ホルマリンで固定しますと緑色に著明に染まってまいります。全面的に染まりますから確かにそれは浸み込んでいます。ただ表面に色がついているだけではありません、切ってみますとこのようにビリルビンが明らかに浸み込んでおりました、これは厚さ100μぐらいに切らないと色がよく見えませんが、血漿成分が浸み込むことは確かでありまして。その浸み込みが一番入りにくそうなatheromaはかえって特に緑に染まっていることがよくあります。それを切ってみるとatheromaの脂肪沈着部に一致し、その上に血栓があって、血栓にビリルビンがくっついてしまう。こういう点から見て確かに血漿が内皮下に浸み込み、病巣部にとどまりやすいという傾向がみられる。しかしこれが一体老化とどう関係があるかと思ひ、いろいろな色素を動脈内腔に圧入します。Evans' blueみたいなものを血圧程度で10分乃至20分ぐらい圧入しますと、正常の若いものはずっと網目状にきれいに浸み込んでまいります。ところが年寄りになりますとなかなか浸み込まない。表面だけが濃くEvans' blueで染まりまして、中にはなかなか浸み込まない。その代わり一度浸み込んだらいつまでも残るといふことにもなるのでありまして、病巣のところにとどまりやすいという傾向のひとつの現れではなかろうかと思ひます。老化と動脈硬化とのinfusion説における結びつきというものは、今後検討しなきゃならぬと思っております。

御承知の通り粥状硬化病巣は血栓由来であるという考え方があります。こういうふうに短冊型に切

ってみます。そうしますと病変部のないところにも381個の標本中28個には血栓が見られたということを示しているのですが、病変部のないところにも、但しこれは顕微鏡的な小さい血栓で見つかるが、7.3%に血栓を見つけております。果してこれが生前あったものかどうかはいささか疑問であります。これがごく初期の病巣になりますと、血栓の発見頻度はかなりふえてまいります。代表的な粥状硬化層になりますと、発見頻度は半数を越えます。しかも大きな血栓がいくらかその上につかってくる。先程の大体年寄りのものは一度浸み込んだら成分はなかなか出にくい、そこに貯留しやすいという傾向がある上に、この血栓も又年寄りほど発生しやすいということがございまして、老化というものは一番初めに申し上げたように硬化とは別のものでありますけれども、老化は硬化をきたしやすい、老化は硬化を呼ぶ、というふうに考えております。又ひとたび硬化が出ますと、そのブランクは健康部位に比べてその上に血栓を、しかも大きな血栓を付着させやすいという意味で硬化は硬化を呼ぶとも言えるのではなからうかと考えております。

それから、いただきました命題にBendittの monoclonal proliferation 説をどう思うかという御質問がございました。この非常に革命的と申しますか、おもしろい説でございまして、これは平滑筋の特にグルコース6磷酸脱水素酵素をマーカーにしておるわけです。父と母でその酵素の型がちがう場合、子供はしばしばモザイク型になる。黒人の女性の1/3がそのモザイク型で、そのモザイク型であるはずのものが粥状硬化層に増殖してくる平滑筋は monoclonal である。平滑筋腫も又 monoclonal であるから、粥状硬化層というのはある意味で腫瘍性とまでは言わないけれども、それに似た増殖を示したところのブランクというのは平滑筋腫に近いひとつの増殖物ではないかという考え方で、非常におもしろいと思うのですが、これにつきましてはまだ私のところに全然批判する材料がございませんで何とも申しかねております。

それから器官動脈による老化と硬化の差でございまして、これも非常に重要な問題です。先程申し上げましたように硬化と老化とはちがうひとつの疾患であり、老化があれば硬化を起しやすいというわけでありまして、その危険因子を避けるというふうな事によってある程度防げるのではなからうかと思えます。かなり個人差があると思いますが、この点も臨床の方がたから御示唆いただければ幸いと存じます。

それから硬化以外の臓器組織、臓器の循環障害と老化との関係をどう考えるかということでございまして、これは確かに関係があるに違いないと存じておりますが、その程度につきましては、これ又また今後検討の問題ではないかと思っております。いずれも非常に重要でしかもむづかしい問題ばかりでございまして非常に不満足でございまして、ここで終らせていただきます。

(これは、シンポジウムの録音記録をもとに抄録したものです。 太田)

○太田（老研）……………各演者の先生方にお話の中で老化とつながるべき重要な点を考え、それにふれていただきたいが、お気の向いたものを取りあげてご返事いただきたいというようなことを申し上げたのですが、中島先生はたいへん正直におとりになりまして、すべてに御回答をいただいたわけです。ありがとうございました。

○田内（名大）……………昔からaortaのいわゆるatherosclerosisは日本人よりもアメリカの方が強いとききました。今先生のご報告もその通りでした。私ども実は腎臓の血管の変化をアメリカ、ハワイの日本人、それから日本の日本人を数年前から比べておりますが、日本人の方が教科書で言っておりますような内膜の肥厚、腎臓動脈の硬化的な変化は、どうも強いようでございます。それに対してコメントをいただくとありがたいと思います。

中島……………粥状硬化の臓器別の差異というのは確かにございます。大動脈、冠状動脈は、割に日本人が軽くて欧米人が強いというはっきりした差が出ておるようでございますが、脳底動脈の粥状硬化になりますと、むしろ今度は殆んど差がないが、或いは日本人が少し強いのではないだろうかという結果が、私たちの所でも、中村教授あたりの成績もそのようでございます。ですからやはり臓器別の差というのは確かにあると思いますが、腎動脈は実はいたしておりませんのでご指示をうけたいと思います。

○太田……………非常に高齢者であるけれども、動脈硬化症が非常に少ないか殆んどないというのがあるんですね。動脈硬化を促進するような条件は一般のベースとしてあるけれども、それに抑制するような因子もどこかにあって働いているとお考えなのでしょうか？

中島……………危険因子というのはいろいろご承知の通り言われておるわけでございまして、高血圧にしろコレステロールにしろ、大量のコレステロールを与えますと内膜が開きますね。コンスタンティヌスが‘Open the door!’と言ったように開きまして血漿の浸潤を促進するといったような因子はかなりいろいろございますが、それを抑制する因子があるのではなからうかという点は、今のところちょっとよく存じません。おそらく体質的なものがあると思うのですが、その点どなたかに教えていただけたら結構と思います。

○太田（老研）……………大津先生いかがですか？

○大津（老研）……………中島先生のおやりになったお仕事たいへん興味深くうかがったのですが、

私も随分前ですけれども、動脈系の老化に関して少し調べたことがございます。その時もやはり内膜、これは年齢的に高齢に至るまでずっと平均値をとっていきとだんだん肥厚していく、しかし中膜はある年齢、大体20歳から30歳というところでそれ以後はあまり厚さが増さない。というのは、これは硬化のないところで見ているわけですが、大動脈でもその他の、主な筋型動脈などでもやはり同じような傾向があって、その場合に年齢的な中膜における変化というのは、中膜の実質とも言えるエラスティカと平滑筋細胞がだんだん減っていくけれどもそれにreplaceしてコラーゲンがふえていくのではないかと考えていたのでございます。先程の先生のお話ですと、中膜のコラーゲンの量はある年齢、20歳ないし30歳位からあとはあまりふえないという、しかし中膜は大体あまり大きな変化はないけれど多少ずつ減っていくような傾向にあるというお話でございますけれども、そうすると年齢とともに中膜の中にふえるものは先程のデブリスとかムコポリ、網の目のあの構造と考えていいわけですね。

中島……………そうだと思います。

○大津(老研)……………弾性の測定は一番増加したときにまた元に戻りうるという条件を入れてあったんでございませうか? その点をひとつ。

中島……………完全には元にもどっておりません。短時間しか見ておりませんので。1時間も2時間も下げたまま元通りになるかどうかまでは見ておりませんが少なくとも圧を下げてしばらくした時点においては必ずしも元通りになっておりません。少し大きいような傾向がございます。

○大津……………私は同じ時に伸展率をはかったのです。一定の長さに切って、縦の方向の伸展率でございませう。それは伸展という表現をとる場合には、必ず元に戻るということを条件としまして、元に戻らないまで伸ばしてしまったやつは弾性に相当する伸展率はないという考えでやったわけでございます。それでやりますと20歳から30歳ぐらいが最も大きな値が出て、40歳ぐらいになるとかなり減って、それ以後はずっとどこも同じような傾向のカーブになってしまうという、どうも我々が一般に見ている、手でちょっと引っばってみたりすると多少discrepancyを感じるような傾向が得られておりました。

中島……………弾力繊維の発育は大体さっきお示しましたように10歳代位が最大になるようでございます。私の見方はこれ以上圧を加えたら裂けてしまうというところまででございますので、その点ちょっとデータが違いかもしれない、と思っております。

○永井(東医歯大)……………エラストマーゼによって、エラスティン自身は組織の中では溶けません

ので、かなり断裂といえますか、そういうことが自然に進行していやしないかと私自身は推測しているのですけれど。何かそういうことに関してございますか？

中島……………電頭的に見まして弾力繊維の変化は非常に著明でした。今日は時間の関係上省略しました。

○鶴藤（東北大）……………中膜のコラーゲンの量が年齢とともにふえるのではないというお話は意外に感じます。大動脈のコラーゲンがふえるというデータがあります。人間で、先生のような形で試料を採った場合に化学的に測定したコラーゲンの量は再検討する必要があるかもしれないと感じております。

中島……………私たちもいささか意外で、今のところふえている確証をつかみ得なかったというところでございます。ご追試いただけたら幸いです。

脳 の 老 化

(大阪大学医学部精神医学教室)

西 村 健

まず今日までの人脳についての老化研究の流れと人脳での主要な老年性変化の概略を述べ、ついで特に神経原線維変化と脳水溶性蛋白の関連を中心に人脳老化研究をめぐる問題点に触れてみたい。

1. 脳老化研究の流れ

哺乳動物の脳機能を担う神経細胞は *longlived fixed postmitotics* に属し、神経組織の分化完成後は分裂や再生を行わない。したがって、神経細胞の年齢に伴う変化は、その細胞が生き続ける限り個体の寿命と共に一貫して連続的に進行する。この点から従来神経細胞は細胞老化研究の対象として注目されて来た。

ヒトの加齢に伴う精神機能の変化を眺めると形式的には次のように分けることができる。

1) 生体にとってあらゆる条件が理想的な場合の経年性変化(生理的老化)。2) 通常認められる程度の平均的老年性変化(正常老化)。3) 病的老化ほど異常ではないが正常老化の範囲を超えて機能低下を示すもの(異常老化)。4) 老年性脳病変のために特に急速かつ高度な脳機能低下を来たすもの(病的老化)。

この際、正常老化から異常老化を経て病的老化の段階に至る過程が連続的なものであり、これら三者の間に質的差が存在するか否かは議論の多いところである。しかしながら、少なくとも経過と症状の程度の上では正常老化群と病的老化群の間には絶対的な差が存在するといわざるを得ない。事実、病的老化群に属する初老期・老年期痴呆患者の精神機能低下はまことに急速かつ高度であるから、そこで特別な病的老化促進因子が関与していることを認めなければならない。

ところで老年痴呆やその特殊型とみなされるアルツハイマー病の患者の脳で多量に認められる代表的な病変 — 老人斑及びアルツハイマー神経原線維変化 — が勿論その程度はずっと軽いのであるが一般老人の脳でも認められる所見であることから、これらの痴呆性疾患でみられる脳の老人性変化の理解は脳の老化現象の理解に手がかりを与えるものと考えられている。

今世紀の初め頃よりアルツハイマー病や老年痴呆患者の脳の病理学的研究が盛んに行われるようになったのにもなって老人脳についての全般的な研究も進められるようになった。1960年代に入って明らかにされた脳の老人性変化の電子顕微鏡所見によって病変の成り立ちは一層詳細に知られるようになった。この前後から組織化学や化学的手法による老人脳や老動物脳の組成の分析も

次第に活発となり、最近では老人斑や神経原線維変化、脂肪色素などを分離してそれらの化学的性状を分析することも行われるようになった。また種々の実験的脳老年性変化の作成法が見出され実験モデルを利用した老化機序も試みられている。V. E 欠乏、アルミニウム塩や Vinca alkaloids の脳内注入、四エチル鉛投与などによる脳老年性病変類似現象の作成がそれである。以上のような流れの中で人脳老化の研究は他方生物学的立場でのより普遍的な老化研究の流れからも影響を受けている。

2. 人脳の老年性変化

老人脳で認められる老年性変化のうち一般老人にも広く認められる所見は 1) 脳動脈硬化性変化、2) 神経細胞の萎縮及び細胞数の減少(脱落)、3) 脂肪色素、4) Amyloid 小体、5) Marinesco 小体などであり、病的老化で出現するいわゆる脳の老人性変化には 1) 老人斑、2) Alzheimer 神経原線維変化、3) 顆粒空胞変性、4) 軸索膨隆、5) Amyloid Angiopathy 6) Lewy 小体、7) Hirano 小体 などがある。

これらの所見のうち特に重要なものは神経細胞の脱落、脂肪色素の沈着、老人斑、Alzheimer 神経原線維変化である。

i) 神経細胞の萎縮と脱落： 老人脳では神経細胞が全体的に萎縮し数が減少する結果、脳全体としても重量が減少する。脳重量は男性では40才代で平均1360.8gあるのが70才代1265.9g、80才以上では1170.9gと減少し(von Braunmuhl, 1957) 大脳皮質(中心前回)神経細胞数は75才時では18才時の約72%にまで減少するといわれる(H. Brody, 1955)。アルツハイマー病や老年痴呆ではこの神経細胞脱落は一層高度である。大脳皮質では1個の神経細胞表面のシナプス数は平均4万と計算されており(B. G. Gragg, 1975)、1軸索の末端は数十個のシナプスを形成すると言われているから1個の神経細胞の脱落によって700~800個の神経細胞との連絡が失われることになる。

ii) Lipopigments: 代表的なものはlipofuscinであるが、その他にceroidや電顕で認められるdense lipid, lamellan lipid bodyなどの形がある。lipopigmentsが若年時より中枢神経系神経細胞内に出現し年令と共に増加することは事実であるが、その神経組織の老化の中で占める役割は明らかにされていない。lipopigmentsの形成についてもlysosomeから形成されるという説、antioxidantの減少の結果生じたlipoperoxideと蛋白の結合によって生じるという説などがあるがいずれも決定的なものではない。

iii) 老人斑: これはneuropilでの老人性変化である。光学顕微鏡下では鍍銀染色で明瞭に認められ、直径平均50~60μの円形の斑で中心に核を有するものもある。電顕で観察すると核はア

ミロイド様の線維構造より成り、辺縁部は主として変性した神経突起、軸索から成る。またアルミニウム塩を兎や猫の頭蓋内に注入すると実験的に老人斑類似の構造を作成することができるが、この場合も病変部の主要素は神経突起であることが知られている (H. Wiseniewski et al, 1970)。これらの所見は老人斑が神経細胞の変性により形成されることを示している。しかしながら老人斑形成の第一義的要因は何か未だ不明である。老人斑の核がアミロイドの形態と性状を示すこと、老人斑には Si_i 及び免疫グロブリンが多量に含まれること、Al_i による実験的的老人斑の形成などは老人斑の成因探究のための重要な示唆を含んでいる如く思われる。

IV) アルツハイマー神経原線維変化: 正常の神経細胞に鍍銀染色を施すと細胞内部に繊細な線維構造が染め出される。これが神経原線維変化 (以下NF変化と略) では太く荒い線維束となり神経細胞体や突起の中を満している。個々の線維は巾約 200 \AA で 800 \AA 毎にねじれを示すので *twisted tubule* と呼ばれる。アルミニウム塩や *Vinca alkaloids* の頭蓋内注入でNF変化に極めて類似の構造を作成することが出来るがこの場合にはねじれは認められず線維の巾は約 100 \AA である。従ってねじれの成因を明らかにすることは神経細胞老化の本態に迫る重要な課題であるともいえる。最近兎に四エチル化鉛投与して巾 200 \AA の *twisted tubule* を実験的に作成することに成功した報告 (W. J. Niklowitz, 1975) 及び分離精製した *neurotubule protein* を用いてGTP含有 *glycerol* 中で *neurotubule* を再構成すると *twisted tubule* が多量に形成されるという報告 (M. L. Shelanski et al, 1973) は極めて重要であると思われる。

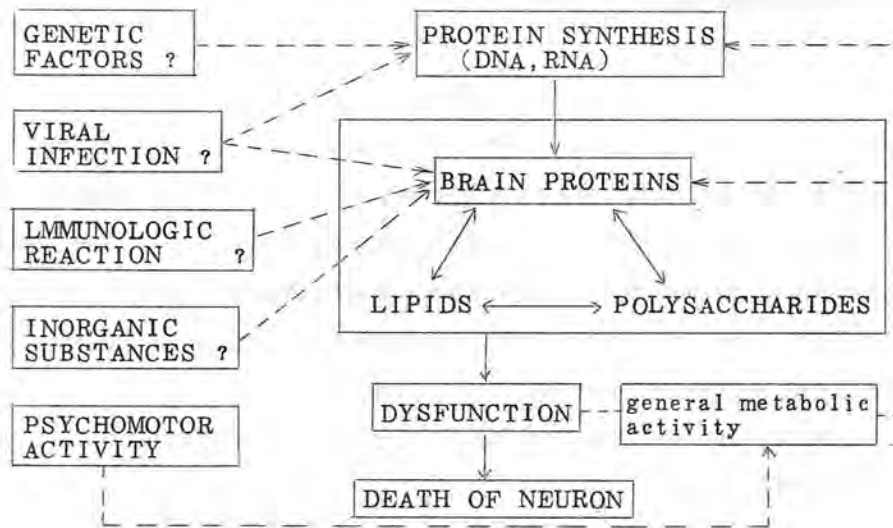
3. 人脳の老化と脳水溶性蛋白

個々の老人性変化からはそれぞれの変化と関連した物質の性状や代謝の異常が追究されてきた。例えばポフスチンの研究を通じて老人脳の脂質組成、*free radical reactant* などが調べられた。また老人斑に関しては、酸性ムコ多糖、アミロイド、免疫蛋白などが研究対象となった。

私達はNF変化の成因の解明を目的として老人脳の水溶性蛋白の分析を行ってきた。それは電顕による形態的観察から推測されていたNF変化が神経細胞内の *neurotubule* 或は *neurofilament* から形成されるという可能性を実証することであった。まずアルツハイマー病及び老年痴呆の脳では総蛋白量中に水溶性蛋白の占める割合が著しく (対象の約50%) 減少していることが明らかとなった。ポリアクリルアミドゲル電気泳動によって痴呆脳では水溶性蛋白のうち二種の酸性蛋白が殆ど消失する程まで減少していることが分った。これら二種の蛋白は分子量、アミノ酸組成、*Vinca alkaloid* に対する態度、分布などからそれぞれ *neurotubule protein* (*tubulin*) 及び *neurofilament protein* (*filarin*) であると同定された。つき

に痴呆脳の不溶性画分を蔗糖密度勾配法で分画しNF変化を集め、その画分をSDSで溶解してSDSポリアクリルアミドゲル電気泳動にかけると tubulin, filarin は回復する。この所見から老人脳、アルツハイマー病、老年痴呆患者脳で認められるNF変化は neurotubule 蛋白、neurofilament 蛋白が不溶化した像であるといえる。神経細胞細胞質の水溶性蛋白の不溶化が細胞機能に重篤な障害を及ぼすことは容易に想像できる。原形質流動や軸索流が阻止される結果、軸索末端は変性に陥り、これが老人斑となるという見解もある。

このような老人性変化に於ける脳水溶性蛋白の不溶化機構としていくつかの状況証拠から推測される可能性は蛋白の疎水領域の増大である。これには蛋白自身の構造変化に原因するものと他の組成との結合によって誘導される場合が想定される。ここで上述の主要な老人性変化に関連した知見から神経細胞の水溶性蛋白の不溶化に関与する可能性が想定される要因の主なものを推定すると下図のようなものが挙げられる。



水溶性蛋白に直接影響を与える可能性のある内在性の因子としては過酸化脂質、酸性ムコ多糖、viral infection あるいは自己抗原に対する免疫グロブリンなどがあり、外来性の因子としては slow virus infection や Al, Si, Pb, Ca などの無機物質が挙げられる。蛋白合成系の障害因子としては正常老化の範囲でのDNA損傷のほか viral infection や predisposition としての chromosome 或は gene の異常などがあげられる。最後のものの例として、Down 症状群では40才以上で死亡した症例では殆ど全例の脳で高度の老人性変化が認められる。これはDown 症状群における常染色体異常が老化現象の促進要因となっていること

を明瞭に物語っている。これらのうちいづれかの要因によって神経細胞内水溶性蛋白の不溶化が進むと軸索流が障害されるのを始めとして神経細胞や軸索の代謝活性は大きな影響を受ける。因みに軸索流の阻止が軸索末端の変性 — 老人斑 — の成因であるとする見解があるが、これはなお議論の余地がある。全般的な代謝活性の低下はさらに細胞内milieuの変化を来し一層蛋白の不溶化を促進すると推測される。この際、精神運動活動性の低下は二次的に脳代謝水準の低下を生じ、さらにそれを介して脳の老化過程に促進的に作用する。

神経細胞が postmitotic cell であり、個体と共に老化過程を辿るという点で脳は老化研究の 1 モデルとして対象になり得る。しかし脳組織が神経細胞と膠細胞より成る不均一系であること、神経細胞の特殊な形態 — 細胞体と突起 — と機能、神経細胞の生化学的特性などを考慮すると「脳の老化」は他の臓器組織の老化とは異った特異な側面を有している。このような脳の特異性を充分意識しながら上述の老人性変化の成因や個々の予想される老化促進因子についての詳細な検討を行うことが今後の課題である。

討 論

○太田（老研）……蛋白成分をグリアとニューロンとにうまく分けて定量できるのですか？

西村 ……私たち自身はグリアとニューロンとを分けることをやっておりますが、私たちの B2 とか B4 とかいう蛋白は腫瘍その他の実験データから神経細胞と関係がある蛋白というふうに考えております。同じような特異的な蛋白がグリアでも見出されておまして抗原性なども論じられておりますが、抗原性が違うものも見つかっております。

○太田（老研）……もうひとつおうかがいしたいのは、正常と病的なものの、この境がはっきり言えるのでしょうか。

西村 ……生理的なものと、正常の老化と病的なものとの間に明らかに量的に違いがございますが、顕微鏡下の所見ではこれがあれば病的だ、というようなものはございません。質的には連続性があるものを見ているように思います。そういう点で線を引くのは非常にむずかしいのですが、しかし、促進因子というようなことを考えますと病的なプロセスは明らかに、正常グループとは違った激しい促進因子が働いていると考えなければいけないようです。

○嶋津（都立精神研）……アクリルアミドの電気泳動で、B2、B4 という蛋白がアルツハイマー病で非常に減るといことですが、一体そういう蛋白がどういう機能を営んでいるかは、神経化学の立場から非常に興味あるところだと思います。その点についてご意見をお伺いしたい。それからカルシウム

が関係しているというお話がございましたが最近脳の中にカルシウムにバウンドする蛋白が非常にたくさんあると言われておりまして、ひよっとするとこれが最近はやりの cyclic AMP の phosphodiesterase の activator になっている蛋白と同じものではないかという知見も出ています。特に今の蛋白について、例えばカルシウムと結合する性質があるかななどのご意見があればお伺いしたい。

西村 ……… B 2、B 4 は直接的な証明をすることは非常にむずかしいのですが、特に B 2 の方はむずかしい。一応の証拠から B 4 は neurotubule protein、B 2 は neurofilament の蛋白だろうと考えております。これは私たちだけではなくて、他の研究グループからも同じような意見が出されております。そうしますと neurotubule とか neurofilament の機能という話になるのでありまして、たくさん研究がございまして、一番よく言われておりますのは neurotubule の方は neurone の soma の方から末端の方への物質の輸送をしていて、この蛋白に結合させてコルヒチンで輸送をブロックしますと末端の方に変性が起こるとか、機能異常が起こるとか言われております。そうだとすると、そういう蛋白が変化することは当然脳の機能に重大な影響を及ぼすこととなります。その輸送系のエネルギーの代謝との coupling ということで、この蛋白には GTP 或いは GDP が 2 分子ついておりますが、それとの関係で cyclic nucleotide の機能といったようなことも最近は言われております。それ以上詳しいことはまだわかりません。B 2 の方は neurofilament だとしますと機能的にはもっとよくわかっていないんでして、あれは artifact を見ているのだという説すらございまして、やはり原形質が動くということと関係があるというふうに考えます。

松果体の系統発生と老化

(東京大学医学部病理学教室)

森 亘

松果体そのものの存在は古くから知られており、デカルトが自らの立場からの考察を行って、これを魂の座と呼んだことは有名である。動物学、あるいは解剖学的にも、下等脊椎動物の松果体についてはすでに前世紀より、その感覚器的要素に注意が向けられていた。すなわち第三の眼と呼ばれる様になったゆえんである。

一方、ヒトにおいては松果体腫瘍によって性早熟の起ることが1898年Heubnerにより注目され、それ以後、主として医学の世界では松果体と性腺との関係について各種の研究、報告が行われて来た。これらは、今日からみればむしろ古典的内分泌学としての松果体研究であったかもしれない。

松果体のいわゆる近代内分泌学的研究は、今世紀の中頃にはじまり、それには次の3点が大いに貢献したといえよう。第一は電子顕微鏡導入による形態学的研究の進歩で、1950年代の後半から、下等脊椎動物の松果体や副松果体には光受容細胞やそれとシナプス連絡を有する神経細胞が存在することが次第に明らかになって来たことである。第二には、1958年Lerner等によってカエル皮膚に対する褪色物質がウシの松果体から単離され、メラトニンと命名されたことであり、そして第三は1960年、Axelrod等によりセロトニンを前駆物質としてメラトニンを合成する酵素(HIOMTと略す)が単離されたことで、これらに続いてメラトニンやHIOMTの存在が各種脊椎動物の松果体につきつぎと確かめられる様になった。

メラトニンの一般的作用としては、色素細胞内顆粒凝集の他に、睡眠の誘発、消化管・気管支・子宮の平滑筋弛緩などが知られている。また、子宮の発育抑制、精囊の重量減少、甲状腺肥大の抑制、ACTHの分泌抑制などの報告もある。しかしながら松果体、あるいはメラトニンについて更に興味ある機能は生体のリズムとの関連であろう。

哺乳類および鳥類の一部では、松果体においてセロトニン含量が昼間に高く、メラトニンは逆に夜間に多いと云われている。この様なセロトニンとメラトニンとの日周リズムが存在するのは、おそらく目から入る光刺激が上顎神経節を経て松果体に影響を及ぼすためとされ、こうして作られたメラトニンは血液、あるいは髄液を介して視床下部に至り、其処でのホルモン調節に与るのであろう。

下等動物から哺乳類にいたるまで、メラトニンを産生する細胞は感覚細胞またはそれと同一の系統にある細胞と考えられているが、詳細については不明である。しかし松果体そのものという、ある程

度漠然とした見地からすればいろいろな報告に接することが出来る。たとえば、魚類については、光受容器としての松果体がよく発達しているものは光に対して正の趨光性を示すのに対し、十分に発達していないものでは負の行動をとる傾向がある。鳥類については、生物体内時計との関係を示唆する報告が米国から発表されており、松果体を摘出したスズメを24時間、明又は暗の環境下におくと行動のリズムが全く狂ってしまうという。現在のところ、高等脊椎動物では松果体は生物固有の、光周期とは無関係な体内時計を外界の光周期に同調させ、その結果個体全体として朝夕の日周に合致した生活リズムを維持する上で何等かの役目を果たしているものと想像されている。

さて、以上のごとき機能面での松果体の役割りは、これを系統発生的に眺めるときにある程度理解出来る問題の様に思われるので、ここに形態学的にみた松果体の系統発生を簡単にまとめてみよう。まず魚類ならびに両棲類の松果体は、概して嚢状構造を呈するが、すでに硬骨魚類において濾胞状構造を有するものが出現する。爬虫類および鳥類の松果体には嚢状、濾胞状、充実性の3種の構造が認められる。哺乳類の松果体は、胎生期には、はじめ嚢状であるが漸次分業化しつつ濾胞状となり、最終的には充実性の構造をとる。

概して、魚類ならびに両棲類の松果体にはよく発達した外節を有する光受容細胞と、それとの間にシナプス連絡を有する神経細胞が認められ、神経細胞より中枢側に向う求心性線維が存在する。爬虫類のうち、トカゲやカメのような嚢状ないし濾胞状を呈する松果体には、光受容細胞やそれとシナプス連絡を有する神経細胞が存在するが、光受容細胞の外節には種々の退化傾向がみられる。これらにも神経細胞から中枢に向う求心性線維は存在し、また、その他に血管周囲に交感神経終末を見る。ヘビの松果体は充実性で、光受容細胞や神経細胞は全く認められないが、松果体細胞には時として9+0型の *cilia* や *synaptic ribbon* が存在して、その感覚器原性を示唆している。血管周囲の交感神経終末も見られる。

鳥類では、いずれの型の松果体にも著るしく退化した光受容細胞が存在し、時に神経細胞や求心性の神経線維も認められる。血管周囲には、交感神経終末ばかりではなく、アセチルコリンエステラーゼ陽性の神経線維も存在する。更に、哺乳類の松果体にはヘビの松果体同様、まったく光受容細胞はみられないが、胎生期から生後の短期間にかけて一過性に9+0型の *cilia* を有する細胞がみられその後においても松果体細胞中に *synaptic ribbon* の存在することが確かめられている。交感神経終末が血管周囲や実質内にみられ、また、アセチルコリンエステラーゼ陽性の神経線維が証明されている場合もある。

円口類から哺乳類にいたるまで、分泌顆粒を示唆する電子密度の高い物質を容れた小胞が、光受容細胞やその系列にあると考えられる松果体細胞中に存在し、生化学的には硬骨魚類より哺乳類にいた

るまで、松果体内にはセロトニン、HIOMT、メラトニンの存在が確認されている。一方生理学的には、円口類から爬虫類に至るまで、嚢状の松果体は直接の光刺激に反応する。ヘビ、鳥類、哺乳類の松果体には、直接の光刺激に対して応ずる能力は知られていない。

以上が極めて概括ではあるが、松果体についての形態学的ならびに機能的系統発生の様相である。云うまでもなく、個体発生は系統発生を繰り返している訳で、その故にこそヒトの個体においても胎児の時期には完全に感覚器としての松果体の名残りを止めているのであろう。そしてこの松果体は、出生後間もなく一つの定常状態に達し、それ以後、ある程度の加齢的变化は認められるものの、それは今日までに伝えられてきた印象とは異って比較的軽く、決して大きな変化ではないことが明らかにされている。このように、系統発生の繰り返しとしての個体発生では大変興味ある態度を示しながらも、個体の中での老化と云う点ではそれに比べると意外に大きな変化を示さない例を松果体にみる事が出来る。そして、このような松果体を広い眼で眺める時、何か生物学上の非常に大きな流れとしての加齢、即ち個体レベルではなく、むしろ系統レベルとしての加齢というものを感じざるを得ない。

今日まで、私共は系統発生学上の知識を種々な意味で利用して来たが、その多くは、どちらかと云えば発展、進化の面での利用であった様に思われる。しかし、系統発生には、その裏側の一面として加齢、老化の部分がある様に思われ、これもまた無視出来ないことであろう。この方面の知識は、今後、個体の加齢、個体の老化の研究にも役立つことと思われ、この様な意味でも系統発生をますます医学の面にも導入したいと考えている。

討 論

○早石(京大)……系統発生的或いは個体発生的に、下等なものに光受容体がある。逆に感覚器的な構造からだんだん腺様構造と言いますか、内分泌的な色彩を帯びて来るという。そういうふうな形態学的な変化と、メラトニンの産生能、或いはもう少し欲張って言いますとメラトニンのリズムとは平行的なんでしょうか、少なくともヤツメウナギでもメラトニンの産生能はございますか？

森 ……ヤツメウナギのあたりは知りませんが、かなり下等なものでもすでにメラトニンは産生しています。ですから、形態学的に腺様構造をとってくる以前からメラトニン産生能力があると言えます。

○早石(京大)……そのメラトニンを産生する細胞は何か別の細胞なのですか？ いわゆる実質細胞と仰る細胞ですか？

森 ……未だそれを同定することができないでおります。現在やっておりますことは、メラトニ

ンに特異的な抗血清をつくって、それで、ということを考えておりますが、まだ成功しておりません。ですからメラトニン産生細胞は「これだ」ということは残念ですがつかまえておりません。

○嶋田（養育院病院）……………私たち解剖して非常に簡単に気がつくのは、このepiphyseの大きさと重さが減ってspecificな組織が変性してシストができ、結合織がふえ、mast cell様の細胞が出てくることで、これが松果腺の老化であろうと思っていました。今お話をお聞きしまして、考え方を変えなくちゃいけないと思います。メラトニンが加齢と共に変わって来ているという仕事があったらご紹介願いたいと思います。もうひとつは先生の今のご講演の中で1回も松果「腺」という言葉をお使いにならなかったのは意味のあることなのかどうかお聞きしたい。

森 ……………仰った点が三つあると思います。ひとつは確かに老人では仰ったような変化があり、私共もそれが老化加齢と密接に結びつく変化だと思っておりましたところが、比較的若年者のものも丹念に見てみますとシストができてることが非常に多く、石灰がたまっていることも多いし、細胞の荒廃もかなりある。先程個体の中での老化現象は比較的軽いと申したのはそういう意味で、若年者でもそういった変化はもうすでに出てしまっているんだという意味です。もうひとつは病気とメラトニンとの関係で、実は私自身が今一番知りたがっている問題です。メラトニンのassay方法がいろいろ発表されておりますが、満足できるようなものをまだ手に持っておりません。近々なんとかいたします。少なくとも今まで日周変動は報告がありますが、それも本当にメラトニンだけか、或いは他のものと一緒に混っているか、よくわかりません。年齢の差については聞いておりません。それから最後に、「松果腺」と言わないで「松果体」と言ったことについては、系統発生でありますので「腺」という言葉はさけた方がいいと漠然と考えておりますがあまり固執は致しません。

○太田（老研）……………腺様構造をとっているような場合には「腺」という言葉を使い下等動物では「体」というふうな使いわけをしていてもそれでまあいいというふうに解釈してよろしいでしょうか。

森 ……………はい。それは狭義のございますね。広義には両方含めて「松果体」場合によっては副松果体のようなものも含めて「松果器官」というような言葉も世の中にはあるかと思えます。

○早石（京大）……………年齢によってメラトニンの産生が違うかどうかという問題で、私共たいへん関心を持っていろいろなデータを集めておりますが、やっぱりまだradio-immunoassay等がうまくいかないということをございましょうか。

森 ……………私共は今一生懸命やっているんですがまだ成功していません。希望的観測では近くできるようになるかと思いますが、私共が集めたデータでは年齢による個体のメラトニンの変化とか、或いは本当の意味で、一日の中でのというものははっきりしたものはまだないように思うんですが先生の方がむしろご存知じゃないかと。

○早石（京大）……最近で有名なのは尿の中のメラトニンの排泄量が著明な波を描いていて、やはり夜非常に高くして昼間は低い。たしか radio-immunoassay で測定して最近紹介されておりますが、assayの方法がもうひとつ確立していないように私共は思っています。先生の方でも radio-immunoassay をお使いですか？

森 ……はい。今まで発表されておりますものの specificity に私はちょっと疑いを持っております。

○太田（老研）…… pinealis は早いうちにある程度変化があってその後はずっと変わらず、早石先生の時計になっていると考えるとよいでしょうか？

森 ……或いは一般の臓器と同じく何分の一かが残って働いていれば機能としては十分カバーしているということなのかもしれません。

○太田（老研）…… in vitro の研究もあるわけでございますか？

森 ……例えば細胞培養とかそういうことでございますか？ あると思いますけれど私は詳しいことは知りません。

人類学からみた人の老化

(立教大学一般教育部人類学教室)

香原志勢

老化は生物学的現象であり、いま、ヒトの老化を研究しようとする時、二つの過誤をおかす危険がある。その一つは、ヒトは動物であるが、きわめて特殊な動物であるということ、第二に、ヒトといっても、それはさまざまであり、私たちが接するヒトとは主として文明化された日本人であるということ、これら二つを見ずごすことである。つまり、身近な人間だけを見て、ヒト一般をみているような錯覚に私たちは陥りやすい。

ヒトは特殊な動物であるという時、しばしば動物的諸要素を捨象してしまうきらいがあるが、そうではなく、ヒトが動物であり、それも脊椎動物であり、哺乳類であり、霊長類であることを充分認識した上で、私たちは、ヒトの特殊性を次のような形でとらえると、ヒトの老化研究に便利である。

1. 独特の形態をもつこと

- イ 直立二足歩行
- ロ 大きな頭脳と発達した精神
- ハ 体毛が少ないこと

2. 長命であり、生殖活動をおえても生きること

3. 文化をもつこと

- イ 文化の体におよぼす影響が大きいこと
- ロ 単一種としてもっとも分布が広いこと
- ハ 変異が大きいこと

ヒトの老化、とくにマクロな面の老化は、ここにあげたヒトの特殊性と密接に関連する。その際、とくに注意すべきこととして、ヒトの場合、本来の機能的老衰ばかりでなく、「みかけ」の老衰というものが重要な意味をもつ。これは、ヒトが「心の動物」であり、社会的動物であることとも関連するのである。ある社会にいる場合、単に老人であるばかりでなく、老人のようにみえることも、その人の社会的位置、ひいては生活、生存上の立場をも決するからである。

ヒトは独特な形態をもっている。まず、ほとんどの動物において体軸は水平位にあるが、ひとりヒトの体幹は直立している。ヒトの体の独自性も大半はなんらかの関連で直立二足歩行(姿勢)に由来している。上下肢の機能分化、手と指の発達、道具の使用と身ぶり語の発達、大きな骨盤、大きな頭

の胎児の懐妊、蹠行、S字状の脊柱、内臓の配置の90°回転、脳の発達、体軸に対する眼の位置の変化、咀嚼器の縮小など、つぎつぎに人類の特性をあげることができる。体毛の少ないことは直立とは直接に結びつかないが、温度調節、とくに汗腺機能と関係しており、人類的活动を示す非常に顕著な特徴である。

頭部をのぞき、大部分の人体は毛に乏しい。その結果皮膚は露呈する。そのため、加齢にともない皮膚のシワ、タルミ、コジワ、キメの変化が目立つ。とくに顔面部についてはそれはごく顕著であり、たとえば似顔など画く場合、鼻唇溝にある線を一本入れるだけで、たちまち老けた顔になってしまう。私たちは他人の年令を無意識的に、しかもかなり正確に推定しているが、その情報源は主として顔の皮膚の変化にあるといってよい。無論、シワだけでなく、シミの存在や、眼瞼や頬の脂肪沈着などもそれに加わるが、それらはやはり皮膚にあらわれる。個人差は大きいとはいえ、白髪も重要な意味をもつ。特筆すべきことは頭部の脱毛現象であって、一般に老いた哺乳類には脱毛、禿色は観察されるが、加齢による禿頭は、極度に脳頭蓋の発達したヒトにのみ見られる。耳毛や眉毛は老年になると長くなる。これら、外皮系の老化は、代謝機能の低下に起因するとはいえ、「みかけ」の老衰をもっとも顕著にあらわすものである。

これに対し、運動器系の老化は、神経系のそれと相まって機能上の老衰を直接あらわす。「みかけ」の老衰は副産物にすぎない。古人類学を学んでいると、人骨の年令鑑定をする必要にせまられる。年令の変化は人生の前半では成長過程を示すもので、化骨、骨端線閉鎖であらわされるが、成長停止以後は、Caの代謝の変化過程から知ることができる。全体として向老期にはCa増加がみられるが、骨の石灰沈着は老化が進むと停止し、逆に脱灰現象がおこる。老人の骨の関節面の緑隆起、唇形成、外骨症などから、年令推定を行うことができる。とくに靭帯や軟骨の骨化もみられ、突起や稜をつくる。頭蓋の縫合閉鎖は年令鑑定上重要である。しかし、肉眼的に、骨の変化のもっともいちじるしいのは、顎骨、とくに下顎骨であり、歯牙が脱落すると、顎の歯槽部は急速に吸収されてしまい、下顎角が大きくなる。新生児と老人とで下顎骨の形態は似るが、前者は未来をもつ形であるのに対し、後者は過去の遺残であるにすぎない。脊柱の変化もいちじるしい。背まがり、腰まがり人類がいまだに直立姿勢に完全に適応しないことを示すもので、脊柱の形態は四足獣の昔に回帰するといえよう。

人類史において歯の退縮と文化の発展との関係は密接であるが、歯は摂食行動ばかりでなく、工作、闘争、言語活動、美容とも関連するため、歯の老化の問題は多角的に検討しなければならない。とくに人類はより長命であるため、歯が一定の速度で咬耗していった場合、その老化に伴い、口裂幅や、鼻幅、耳長は大きくなるが、これは諸組織の弾性低下を示すにすぎない。

機能面の老化はあらゆる面で見られるが、その老化程度は、器官、機能により異なる。重視すべき

は中枢神経、諸感覚器および、運動機能の低下、ならびにホメオスターシスの障害であろう。

ヒトの老衰を考える時、文化のちがいによる老化の程度、ならびにその意識の差異に注目しなければならぬ。一時代前のエスキモーの女は酷寒の中ですごし、また革靴を嚙んでやわらかくしたため30才をすぎると歯は根元まですりへり、老婆の相を呈したという。つまり、日本人をふくめ、今日の文明人の、人類進化史上の位置を充分確かめた上で、ヒトの老化というものを認識すべきであろう。

今日、人類を人類たらしめた動因は直立二足歩行だと考えられている。次に、文明をもたらしたものは農耕による食糧生産革命だと考えられているが、皮肉なことに農耕作業は腰をまげる姿勢を基調とするものであり、その結果、人類が克ちえた直立姿勢を否定することとなり、その害は老人が受けなければならなくなっている。また、人類の文化は運搬作業によって相当部分が維持されるが、それも老人に身体的な障害をもたらす原因となっている。もっとも人類的な特徴である文化・文明は老人の身体的苦痛を犠牲にして成立しているといえる。もちろん、心身ともに比較的安らかな老人もいる。

結局、ヒトの老化を考える場合、どうしても社会、文化のちがいを考えなければならない。それでは、社会を背景とした上で老人とは何かということを考えてみる必要がある。老人の特性とは次のとおりである。

1. 長命の結果、豊富な経験・知見をもつ
2. 心身ともにおとろえる
3. 心身ともに適応力低下、保守的になりがちになる
4. 死と隣接するため、孤独になりがちであり、魔的な存在になりうる
5. 同年令者が数少ない
6. 多くの場合、子孫をもつ

この結果として、老人の社会的機能は次のとおりになる。

1. 長老または指導者たること
2. 特殊技能者
 - イ 有識者
 - ロ 技術者
 - ハ 魔術者
3. 補助的作業者
4. 無能・無力者

人類の社会は多様であるが、結局は何らかの形で、老人はこの中のどの位置かにおかれる。逆に、老人の処遇によってその社会の性質をみることができる。一概にいうことはできないが、苛烈な環境下

にある採集狩猟社会では、居住地の移動にあたり老人を「おいて死にいたらしめること」(left to die) はあっても、棄てるわけではない。彼岸信仰をもつ老人はそれを天命と考えることが多い。農耕社会では、過去の経験知識が重んぜられるため、老人は尊重されることが多いが、やがて心身ともにおとろえ、隠居して後死ぬ。しかし、産業社会では老人の地位は、老人の本質と関連してあまりにも多様であり、時には非常に不幸である。老人の意志と処遇とが合致しないからである。つまり、生産重視の結果、現代社会は、老人のあり方というものをいささか忘れていたのではないかと考えられる。

今日、私たちは老というものをおそれすぎているように思われる。ヒトという動物は、老化の過程において、その能力を最高に発揮してきたのであることを、忘れてはならない。大部分の動物は、生殖能力を失うと死んでしまう。生物学的に生存の意義がないからである。しかし、ヒトは、社会的安定を保ち、次世代に文化を伝えるがため、長命なのである。人類はネアンデルタールの時代においても、身体の不自由な老人を扶助してきたのである。ヒトとは、老の意義を再発見した動物であるともいえよう。

討 論

○吉川(東大) ……医学畑の常識ですと、老令になって背中が丸くなるということはある意味では日本でも外国でも共通な老令観として残っているという感じを持っております。あの海女の背が曲がらないのは鍛えているからということなんです。

香原 ……もう一つ水中で生活する為に重力の支配から比較的解放されているという事があげられると思います。

○吉川(東大) ……日本人が従来腰が曲がり易いのは一つは非常にかがんで労働するからで、そういう事が以前は多くて最近では少なくなったのではないかと私考えております。今一つは栄養的な問題で、整形外科の方面で農村と漁村を比べると、魚などが豊富で蛋白質やカルシウムが手に入り易い漁村では骨粗鬆症が少なく農村の方が多という成績がございまして、私の想像では海女は一方で適当な刺激があり、一方では食生活に有利な面があると思いますが如何でしょう。

香原 ……全くお説の通りと思います。今日は簡略に話しすぎたものですから。

○菅原(京大) ……大変おもしろくうかがったのですが、先生のグライダー理論で言いますと、老化過程を上手に生きるのは要するに activity の高い期間を伸ばすことで、最後はもうコトンと逝くのが理想という事でしょうか。

香原 ………人は多様性でそれぞれの死に方があるんじゃないか、年のとり方があるんじゃないかと思います。好みの問題になると思いますけど、全体とすればやはり出来るだけ長く伸びてゆく、その事によってその能力を最高に発揮しているという意味で、人は他の動物といささか違うんじゃないか、とこういうふうに考えております。文化を考えて見ますと、例えば元禄文化はもう老令化の時代の文化だということが出来るんです。そういう時に寧ろ非常に高いものが創られていると言えると思います。そういう意味で年をとるという事を、何か今日非常に魔的な物を感じて恐れ過ぎているのではないか、今私はそう言って自分自身を慰めてはおります。

○江上(東大)………近頃いろいろな霊長類なんかの寿命の事はだいぶ調べられているようですが、化石の人類の寿命というのはどの程度わかっているのでしょうか？ それから又どういう方法で調べ得るわけでしょうか。

香原 ………最近 palaeodemography (古人口学と言いますか)があり、その意味で着手はされていますが何分データが不足でわかりにくいのです。年令の判定が先ず一番基準になります。細かい数字は忘れましたが、最近、人口問題研究所から京都大学に移られました小林和正さんという方が、縄文時代人の寿命等を検査測定しておられました。年令の鑑定の場合は、例えば頭蓋縫合で判定したり、歯で判定したりいたします。但し歯の場合はちょっとでも古い場合は磨り減り方が俄然速くなります。例えば縄文時代初期或いは前期、だいたい六千年前から八千年前、こういう所の人骨になりますと歯の磨り減り方は非常に著しいんです。で歯だけでは到底年令を測定できない。耻骨結合が残っていると大分わかりいいのです。こういったような点を見ましてほしい骨から年令を推定しております。研究としては最も難しい分野だろうと思われます。

○太田(老研)………文化をつくる社会的な動物としての人間ですね、その文化そのものが人間の身体の形態に相当ははっきりと反映してくるものでしょうか。

香原 ………非常に強いと思いますが、例えば今の歯なんか最も良い例だと思います。又栄養というような面でも現れると思いますし、それから早死にという問題、こういった面で非常に顕著に出て来ます。又皮膚の皺の寄り方も著しいものなんですが、ただこれは見かけの老化と言えましょう。老衰の問題は社会によって価値基準が違います。私が私の先生と一緒に漁村に参りました。そうしましたらそこで老人が非常に良く働いているんです。ところが老人と考えましたのはこっちの勝手にして顔の皺が非常に深い、首の後に亀甲状の皺があるのですが、実は私共が思ったよりは若い人でした。ところがその老人と思った漁民がそと私に「貴方の先生は随分年とっているように見えるけれども」と言うんですね。それはその先生は顔の皺はそれ程無いんですけれども、体の動きがずっと静かなんです。従って漁民の場合は私の先生、つまり都会人を見る時は体の動きで見て、自分達の基準とは又

違った面で見ているわけです。で、そういう意味で体のふけ方自身でも、ふける様式が違いますし、又それを判定する様式もかなり違うんだという事をつくづく感じさせられました。フィリピンの原住民では30代過ぎるともう背中と腰が曲がって老人のようだというような記載がございます。