



寿命と老化（老化について）

藤原, 美定

(Citation)

神戸大学医学部神緑会学術誌, 3:32-38

(Issue Date)

1987-06

(Resource Type)

departmental bulletin paper

(Version)

Version of Record

(JaLCD0I)

<https://doi.org/10.24546/81007039>

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/81007039>



寿 命 と 老 化

“False facts are highly injurious to the progress of science, for they often endure long but false views”—C. Darwin: The Descent of Man—

神戸大学医学部放射線基礎医学 藤 原 美 定

日本人の平均寿命80年の高齢化社会になって老化への関心が異常に高まり、一方活力ある健康な高齢を中核・末梢とともに維持するという“老化制御”が社会的要請となっている。老化現象は分子から個体にいたる古典的あるいは先進的アプローチによって把握することは比較的容易で、今まではほぼ完全な成果が得られている。老化仮説は多数出されているが実証性に乏しいことは、まだ老化の分子機構を分子遺伝学的に手中にしていなからである。老化機構の研究はまだ未熟であり、すべてを納得させるには至っていない。そんな状況であるが、遺伝子工学時代に入って着実に本質を知ろうとする動きがある。現在の分子生物学が遺伝学に基礎をおいて発展したように、今後遺伝学に基礎をおいたヒト生物学の上に医学が立脚するように思える。未熟な一断面ではあるが、「寿命」と「老化」について遺伝的視点から触れてみることにする。

表1 代表的な哺乳類の最高寿命

種	年
非霊長類	
トガリネズミ	1.5
ノネズミ	3.5
ラクダ	30
ウシ	30
イヌ	20
インドゾウ	70
霊長類	
キネズミ	7
キヌザル	15
ヒヒ	36
ゴリラ	40
チンパンジー	45
ヒト	95

遺伝的制御としての発達プログラムと寿命

(1) 発達、性的成熟と遺伝的寿命

ヒトも含めて霊長類およびその他の哺乳動物は種に固有の寿命をもつ(表1)。それらの寿命限界(maximum lifespan potential; MLSP)は脳重(B)と体重(W)の関数として次のように表わされる¹⁾。

$$MLSP=10.83(B^{0.634}/W^{0.225})$$

従って、この経験式は脳重Bが寿命の大きい決定要因になっていることを示す。図1は霊長類の体重と脳重の関係を示し、人類(Homo sapiens)では脳重の格段の進化を示す。表2からも明らかのように霊長類寿命は種により大きく異なり、ゴリラやチンパンジーに比してヒトの寿命は長く、進化による大脳新皮質の発達がヒトの長寿と知能の発達をもたらしたことになる。

一方、哺乳類の性成熟年齢も寿命と密接に相関し、限界寿命に比して早熟なゲツ歯類等を除けば、 $MLSP \approx 5 \times (\text{性成熟年齢})$ が成立し²⁾、この関係は霊長類(ヒトを含

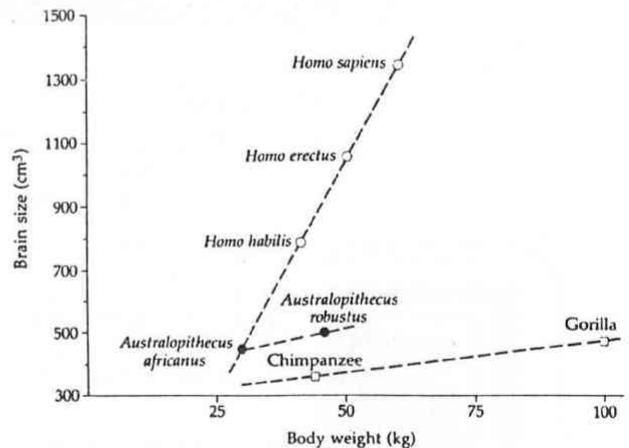


図1 進化にともなう脳重と体重の変化 (Lewin R., Human Evolutionより)

表2 霊長類の性成熟齢と寿命

種	性成熟齢(年)	寿命(年)
バブーン	5-6	32
オランウータン	9-10	50
ゴリラ	8-9	40
チンパンジー	8-9	45
ヒト	17-18	95

む)にもあてはまる(表2)。これは種に固有な発達の能動的プログラムの連鎖発現による性成熟期への成長(最終発達状態)がその期間の約5倍の種に固有の遺伝的寿命(MLSP)を規定しているという法則性を作り出している。さらに神経系の発達分化に多くの時間を費やす在胎期間もいろいろな哺乳動物で性成熟期のおよそ1/10であり、よい比例関係にある(ヒトでは出世児の未熟化がみられるが)。遺伝的発達プログラムによる発達速度の遅い動物種ほどより長寿で、老化速度も遅いといえる。さらに遺伝的寿命には中枢神経が大きく関与している。

(2)人類進化と脳・寿命の進化

人類進化は約300—500万年の歴史をもつ。その過程を示す化石脳重より猿人、原人、旧人、新人の寿命限界が推定できる(図1)。簡単にのべると、50万年前のジャワ原人は約800gの脳重と65才の限界寿命を、25万年前のベキン原人は1000gの脳重と約70歳の限界寿命をもち、その間の寿命の延び率も緩やかである。15万年前のヨーロッパ原人(脳重1300g)の出現によって限界寿命(MLSP)は85歳に急激にのび、寿命延び率は人類進化上最大(14歳/10万年)を示し、脳と寿命の急激な平行進化があったと推定されている²⁾。その後現人(脳重1450g、MLS P95歳)に至っている。この人類の脳と寿命の平行進化のとき、適応進化に見られる機能遺伝子の点突然変異率に比して数倍の遺伝子変化がおこったことになり、知能と寿命は適応進化では説明できない。この進化上の矛盾は数少ない遺伝子の変化、すなわち少なくとも数個の制御遺伝子の変化がヒトの寿命と知能を極端に進化させたと考えれば寛解する。事実ヒトとチンパンジーの間では多くのタンパク種の変異度(≡DNA塩基変異度)は約1%(99%が相同)³⁻⁴⁾であるのにヒトは2倍も長い寿命をもつ(表2)。従って、その主要な過程は染色体転座などの再配列による遺伝子制御系の変化と考えられ、それがヒトの発達速度と老化速度を一様に遅らせ、遺伝的長寿をもたらしたと考えられる。しかし、寿命進化に関わる染色体の制御DNAそのものも、またその変化や進化についてまだ知識を持ち合わせていない。本稿での論理的展開からみれば、ヒトの発達速度を遅くするような大脳

新皮質の進化と関連する数少ない遺伝子制御系が多分ヒトの寿命と関っていると推論される。このような寿命制御遺伝子や寿命関連遺伝子の解明は今後の分子寿命学の一つの課題となろう。

ヒトの寿命の遺伝性や遺伝学的解析は不可能に近いと思われる。一方、近年線虫⁵⁾やショウジョウバエ⁶⁾を用いてそれらの解析がされるようになった。交配を繰返し、ほぼ完全な純系の遺伝的ホモ家系を作り、寿命を左右する遺伝子数や劣性優性などの解析が行われている。親株よりも最低60%の長寿株が得られており、寿命関連遺伝子の実体が近い将来遺伝子工学的に明らかにされるであろう。

老化について

“遺伝的生”が遺伝学的に健全な子孫を残し得るように能動的発達プログラムで規定されているのは生殖期(ヒトでは40—45歳)までである。そのような最終発生状態を作りあげる遺伝プログラムは生物学的に進化の対象となり、かつ種に固有の寿命を決定した。逆に老化は生物進化の対象とはならなかったように思える。寿命後半(1/2MLSPの期間)は多分最終発生の余勢をかりて生きている時期で、生理的機能が受動的に衰退する期間(生理的老化期)といえる。老化現象や老化症候は枚挙的であるから省略するが、生理的老化はいわば子孫を作るための最終発生の副産物で、加齢関数として制御遺伝子やその発現の変化に依存する。成長因子、ホルモン、発癌遺伝子産物のように細胞増殖・発生とリンクした過程(細胞膜やDNAのレセプターと遺伝子発現)の破綻やホメオスタシスの破綻、および代謝・エネルギーとリンクした酸素ラジカルなどが老化過程に関っている。中でも遅く進化した遺伝子系が脱調節され易い。まだわれわれは老化の基本的遺伝機構の実体を知らないが、老化機構は加齢関数として不適当な遺伝子発現や抑制がおこることとリンクしていると思われる。老化に伴い各臓器の構成細胞数の減少、受容体の数と親和性の変化、免疫系の失調、発癌遺伝子の活性化(癌や動脈硬化)などの逸脱異常がみられる。Cutler⁷⁾は酸素フリーラジカルによる細胞分化失調(dysdifferentiation)を重要視している。図2に示すように寿命の長い動物種ほど代謝率(酸素消費量)が低く、かつ抗酸素ラジカル活性をもつsuperoxide dismutase(SOD)活性の比代謝率に対する比(SOD/比代謝率)は高い。すなわち、活性酸素量に対するSOD酵素量が寿命と老化速度に高度に相関している⁷⁾。

従って、活性酸素による細胞損傷(DNA、膜、リビッドなど)が分化失調をおこし、老化に関っているというものである。事実、長寿命のヒトでも短寿命マウスでも限界寿命の1/2を過ぎた老化期では発癌率、ヒトの胃の

表3 日本人の主な特定死因と死亡率
(0歳の男女)

特定死因	死亡率 (%)	
	0歳の男	0歳の女
がん	22.60	15.67
脳血管疾患	20.94	24.20
心疾患	18.10	20.71
計	61.64	60.58

腸上皮化生や動脈硬化集のような限局障害の発生が年齢に対して指数関数的に増加する。老化に関しては、実証以前に数多くの老化仮説が提出されたが、老化機構の分子生物学的研究は今後の課題である。

一方、ヒトでは遺伝的寿命(～95歳)を短縮する遺伝的要因がみられる。遺伝的な病的老化(早老症)がそれである。それらを基本にすると主要老化関連遺伝子は多数(～70座位)に昇る⁸⁾。多くの遺伝子が遺伝的寿命を正常に保つために機能している。老化やその速度もまたポリゾーンの影響下にある。

老化速度を早くする要因-病的老化

(1) 加齢疾患

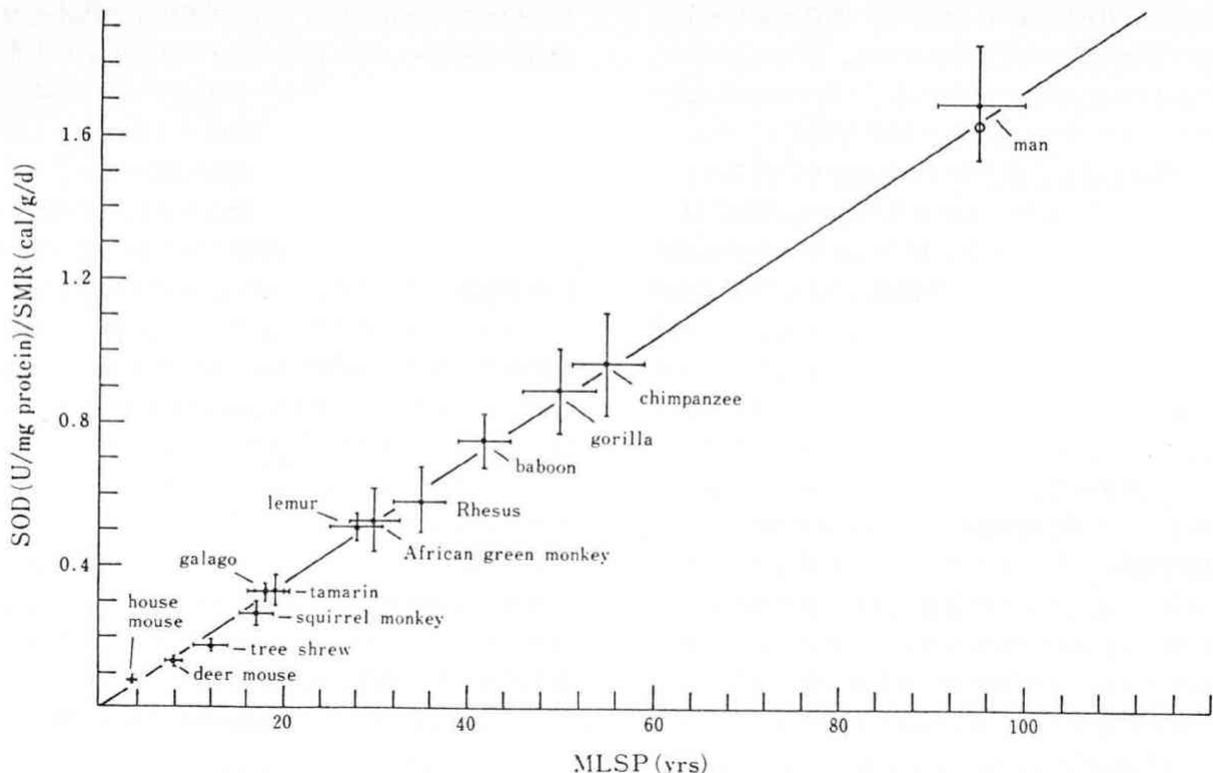


図2 SOD/SMRとMLSPの齧歯類と霊長類の肝における直線相関($r=0.998$)
脳、腎においても同様(文献7より)

表4 日本人超高齢者の剖検にみる主死因

死因	男		女	
	件数	%	件数	%
がん	1,801	49.2	1,291	39.2
脳梗塞・脳出血	512	14.0	711	21.6
心疾患(虚血性・その他)	465	12.7	300	9.1
肺炎	465	12.7	387	11.8
その他(肺・腎・消化器疾患)	412	11.3	578	17.6
[老衰]	7	0.2	26	0.8]
(計)	3,662		3,293	

(非癌 1,861=50.9%) (非癌 2,002=60.8%)

- 1) 1974-1983年日本病理剖検データベースから検索総数311,041件(男188,998 女122,043)の中、85歳以上6,955(男3,662 女3,293)の死因調査
- 2) 検索年月: 1986年10月(神戸大学医学部 森英樹博士による検索)

表3は高齢化日本の三大特定死因と死亡率を示している。0歳の男女とも癌、脳血管疾患、心臓疾患で将来の生涯でそれぞれ20%死亡し、三大特定死因によって60%強の人口が死亡するという高齢化社会の特徴がみられる。これら三大死因を除去した場合、6-7歳の平均余命の伸びが、人口統計の特定死因をすべて除くと、0歳男女でそれぞれ10年と8.5年の伸びが期待でき、ヒトの限界寿命(90-95歳)にはほぼ接近する。

85歳以上のエリート日本人超高齢者の主死因(病理剖検データベースから検索-森英樹博士の協力を得た)は

表5 遺伝性高コレステロール血症

	ヒト家族性 (FH)	高脂血ウサギ (WHHL)
遺伝	常染色体優性 ホモ: 1/10 ⁶ ヘテロ: 1/500	常染色体劣性
主症状	高コレステロール血症 ホモ: 500-1000mg/dl ヘテロ: 250- 300mg/dl 動脈硬化 ホモ: 若年性 黄色腫	高コレステロール血症 300-1000mg/dl 動脈硬化 5ヶ月令で100% 黄色腫
LDL レセプター	欠損 輸送欠損 インタナリゼーション欠損	輸送欠損
寿命	ホモ: 30歳までに死亡	2年令までに死亡 (対照寿命 5年)

やはり癌が40~50%と圧倒的に多く、主として動脈硬化に基因する脳・心疾患および免疫失調による肺炎等の感染症が9~20%をそれぞれ占めているのが特徴である(表4)。剖検にみる生理的老化の結果としての“老衰死”が意外に少ない現状は、エリート超高齢者でもその殆んどが病的老化をしていることを示している。最長寿命国日本でも病的老化によってまだ約7年早死にしている。上記疾患の基本となるものは遺伝子そのものの変化や遺伝子発現系の異常・統合破綻である。老年医学としては、活力ある健康な老齢を保つには上述の末梢老化の病的要因を排除すること、これが具体的な老化制御の目標である。中枢老化の予防も重要である。

中枢神経老化、とくに痴呆については別項として後述する。

上記の疫学的制御目標の中で、動脈硬化も大きい比重を占めている。その発症のメカニズムが血中のLDL量をコントロールするLDLレセプターの分子生物学的研究から明らかにされた^{9,10)}。表5にヒト家族性高脂血症(FH)と遺伝性高脂血ウサギWHHL(実験動物施設の渡辺助教授の開発)の特徴を示している。FHの場合、ホモ型は重症な高コレステロール血症と動脈硬化がLD

Lレセプター遺伝子の突然変異で誘発され、30歳までに死亡する。ヘテロFHも遅発型のやや軽症の虚血性心疾患をおこす。WHHLもよく似ている。Goldsteinのグループ^{9,10)}はWHHLのLDLレセプター遺伝子のクローニングによってリガンド結合ドメインの4アミノ酸欠失(12塩基欠失)を明らかにし、WHHLでは合成されたレセプター蛋白が細胞表面に輸送されず、欠損するために重症な高脂血、動脈硬化と早期死をおこす。これは遺伝環境と主要老化現象との関係を分子生物学的に明らかにしたもので、一般的に老化制御への多くの示唆を与えている。

食餌制限も長寿効果のあることが代謝率

や遺伝子発現レベルからも明らかにされつつある。

(2) 遺伝的要因—早老症

中枢神経性、末梢体細胞性、内分泌・代謝および免疫学的な面から老化に関連する形質・症候2項目を列挙し¹¹⁾、これらをできるだけ多くもつヒト遺伝疾患をMcKusickカタログ(「ヒトのメンデル遺伝」)から抽出すると表6に示す遺伝的早老症と称すべきカテゴリーができる^{11,12)}。

これら上位ランク早老症はすべて単一もしくは相補遺伝子の突然変異と染色体の数的異常に基づく疾患で、正しくは遺伝的部分早老様症候群のことを指している。

常染色体早老症としてプロジェリア症候群(図3)、ウエルナー症候群(図3)、コケイン症候群、末梢血管拡張性運動失調症(ルイ・バー症候群)がある。プロジェリア症候群は末梢型早老症候の最も早い劇的な進行と早期死(平均寿命14~15歳)を特徴とし、典型的な老人様顔貌を示し、顕著な動脈硬化による心疾患が主死因とされており、内分泌学的には異常が少なく、日本では典型例の報告は大変稀である。ウエルナー症候群は多くの老化症候(表7)を主として思春期以後に示し、主として間葉系組織の異常が目立つ他、性腺機能低下や糖尿病などを合併し、やはり老化が早く進行し、染色体転座や高発癌性で

表6 ヒトの部分早老様症候群(上位10遺伝疾患)

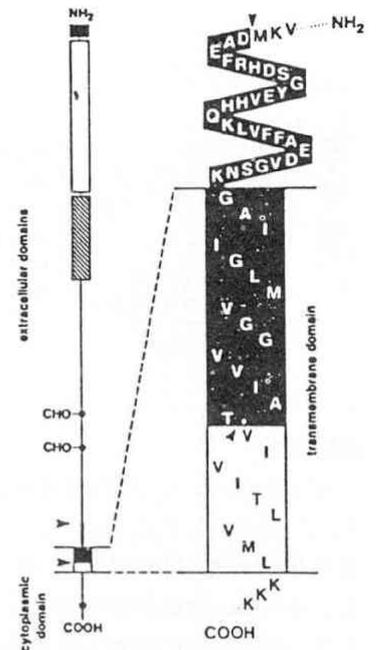
	症候群	遺伝形式など	
劣性または優性遺伝によるもの	ウエルナー症候群	Werner's syndrome	常染色体劣性
	コケイン症候群	Cokayne's syndrome	常染色体劣性
	プロジェリア症候群	Hutchinson-Gilford progeria syndrome	散発性, 常染色体優性
	末梢血管拡張性運動失調症(ルイ・バー症候群)	Ataxia telangiectasia(Louis-Bar syndrome)	常染色体劣性
	全身性リポジストロフィー(ローレンス・ザイプ症候群)	Generalized lipodystrophy (Lawrence-Seip syndrome)	常染色体劣性
	家族性頸部リポディスプラジア	Familial cervical lipodysplasia	常染色体優性
染色体数異常によるもの	筋強直性ジストロフィー	Myotonic dystrophy	常染色体優性
	ダウン症候群	Down's syndrome	21トリソミー
	ターナー症候群	Turner's syndrome	45, X
	クラインフェルター症候群	Klinefelter's syndrome	47, XXY

16)。このコーディングフレームの塩基配列から導かれたA4前駆蛋白は、図4に示すように695アミノ酸からなる神経細胞膜受容体糖蛋白であることが明らかにされた。N末の転移シグナルペプチド、Cysにとんだドメインと陰電荷(膜電位活性)酸性ペプチドと糖付加部位からなる細胞外ドメイン、膜ドメインと短い細胞質ドメインから成り立っている。これは成人脳やAD脳で3.2kbと3.4kbmRNAとして発現している。問題のSPのA4配列は膜ドメインと糖付加部位を含む部分(597-638アミノ酸の42

Alzheimer Amyloid

Asp-Ala-Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Glu-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Xxx-Xxx-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val-Lle-Ala-(Thr)

図4 アルツハイマー病の老人斑A4アミロイド(β-タンパク)とクローニングされたcDNAより導かれたA4前駆ペプチド(膜受容体様糖タンパク)(文献16より)



残基にあたり痴呆脳のSPとPHFに蓄積し、PHFとともに神経細胞死と関わっている。さらに興味深いことに、A4前駆cDNA遺伝子に相当するゲノム遺伝子は21番染色体に局在し、家族性優性のAD遺伝子はRFLP(制限酵素断片長多型)分析より21番染色体長腕近位部に局在するという事実と一致し、かつ21染色体トリソミーのダウン症候群がAD脳病理変化をもつことから、これがAD遺伝子である可能性が高くなった。今後A4前駆ペプチドの生理活性とどのようにプロセッシングプロテアーゼによってA4アミロイドが作られ、PHFの異常リン酸化(NF、 τ 、NAPsのtype II cAMP依存キナーゼによるリン酸化機構)が誘起され、神経細胞死との因果関係が明らかにされるであろう。

ADでは生化学的にアセチルコリン(ACh)が大脳皮質や海馬で減少し、コリンニューロン投射をしているマイネルト基底核でコリンアセチルトランスフェラーゼ(CAT)活性が低下し、またCAT細胞も減少している¹⁵⁾。ADや老人痴呆ではコリンニューロンの変性が著しい。図5はコリンニューロンの投射経路を示している。最近、神経栄養因子(trophic factors (TF))とくに神経成長因子(NGF)とコリンニューロンの生存や可塑性(突起の新生伸長)との関係が分子生物学的に明らかにされつつある。β-NGFは交感・知覚末梢神経のTFや標的因子として、また伝達物質合成の促進物質として位置づけられていたが、最近NGFがコリンニューロンの生存やCAT活性を促進することが明らかになりつつある。NGF mRNAの分布がノザン分析よりコリンニューロンをもつ大脳基底核(マイネルト核、中隔核)にあり、その標的で

ある海馬や大脳皮質でとくに高い^{17,18)}。これは後者で作られ出されたNGFが逆行性に基底核に軸索輸送されることを示唆し、それに対応してNGFレセプターも同様に大脳皮質からマイネルト基底核へ、海馬より対角帯核・中隔核へ逆行性軸索輸送されることも実証された¹⁹⁾。(図5)痴呆をおこす神経細胞変性部位、コリンニューロンとNGF/NGFレセプターの関係が明瞭になってきた。これらの知見は痴呆の予防に役立ち、神経細胞の可塑性を利用した痴呆治療が考えられている。

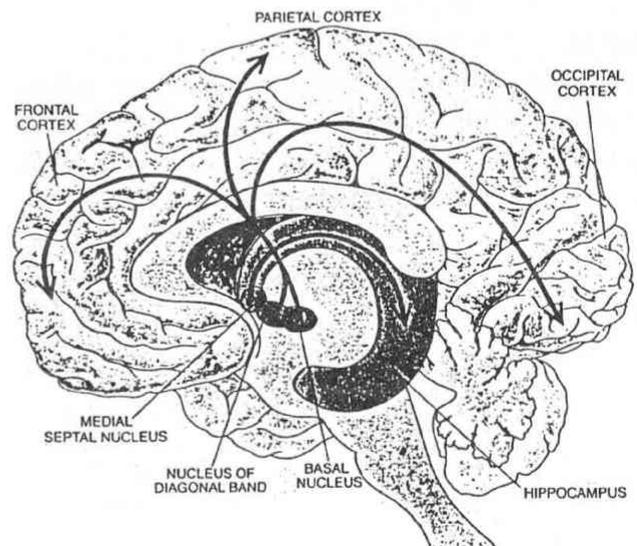


図5 コリンニューロンの投射経路(文献15より)

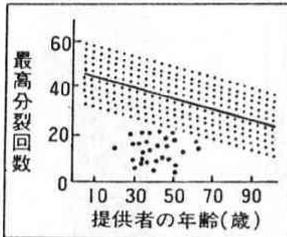


図6 皮膚線維芽細胞の培養分裂寿命

各年齢の正常ヒト提供者由来の皮膚線維芽細胞の最高集団増加数(帯状領域)とウェルナー症候群34患者由来の細胞の分裂寿命(●印)の比較を示し、ウェルナー症細胞の分裂寿命は正常の95%信頼限界下限より著しく短い。

細胞老化

Hayflickによって開始された培養ヒト線維芽細胞の老化(分裂寿命の老化)は一時一大潮流を作ったが個体老化機構を十分に反映できない限界のために研究は減少した。その後、遺伝子細胞工学の時代になって見直されている。哺乳動物の寿命限界(MLSP)と線維芽細胞分裂寿命(MPD)の間には $\log_{10}MLSP = 2.07\log_{10}MPD - 1.58$ が成立し、寿命の長い動物程、2倍体線維芽細胞に大きい分裂余力を付加している。ヒトの場合、分裂寿命は供与者年齢に逆比例し、老化するほど細胞寿命も短い。遺伝的早老症であるウェルナー症候群の皮膚線維芽細胞の分裂寿命は短く早く老化する(図6)。このような細胞老化の形質は、細胞融合実験から、優性で、若い細胞のDNA合成を阻害し、G1期に停止させる²¹⁾。最近、その内因物質が細胞膜糖タンパクであることがわかり、G1-arresting作用とともに細胞老化因子として遺伝子クローニングが間もなく成功するであろう。一方早老症であるコケイン症候群やルイ・パー症候群はそれぞれ3および5遺伝子相補群があり、DNA導入実験も行われるようになってきている。

おわりに

老化機構そのものをまだ分子生物学的に実証性をもって説明できる段階ではないが、寿命や老化の基本機構が痴呆脳の研究のように一つづつ明らかとなり、今後基礎老化学や分子寿命学が進歩するであろう。遺伝的寿命(仏教では定命(じょうみょう))を全うできるまで、健康で活力ある高齢状態を保持するように中枢型・末梢型老化を制御することも医学や社会の果たすべき重要な問題である。そのために病的老化をおこす遺伝的・環境的要因を解明し、制御することが必要である。

文献

- 1) Sacher, G. A., In: Chiba Foundation Colloquia on Aging, Vol. 5, The Lifespan of Animals (eds. Wolstenholme G. E. W., O'Conner, M.) Churchill, London, 1959, pp. 115-133.
- 2) Cutler, R. G., Proc Natl Acad Sci USA, 72:4664-4668, 1975.
- 3) Ohno, S., Nature, 244:259-262, 1974.
- 4) King, M-C., Wilson, A. C., Science 188:107-116, 1975.
- 5) Johnson, T. E., Wood, W. B., Proc Natl Acad Sci USA 79:6603-6607, 1982.
- 6) 米村勇 他 基礎老化研究 10:103-104, 1986.
- 7) Cutler, R. G., In: Free Radicals in Molecular Biology, Aging and Disease (eds. Armstrong, O. et al.) New York, Raven Press, 1984, pp. 235-266.
- 8) Martin G. M., Birth Defects Orig. Article Ser., 14:139, 1978.
- 9) Goldstein J. L. et al., New Eng. J. Med. 309:288-296, 1983.
- 10) Yamamoto, T. et al., Science 232:1230-1237, 1986.
- 11) 藤原美定 他 図説老年病医学 I 老化と老年病(尾前照雄他監修) 同朋舎, 1984, pp. 21-41.
- 12) 藤原美定 新医科学大系4B 発生と老化(山村雄一他監修) 中山書店, 1985, pp. 151-164.
- 13) Curtis H. J., Science 141:686-694, 1963.
- 14) Hart, R. W., Setlow, R. B., Proc Nat Acad Sci USA, 71:2169-2173, 1974.
- 15) Wurtman, R. J., Scientific American 252:48-56, 1985.
- 16) Kang J. et al., Nature 325:733-736, 1987.
- 17) Large, T. H. et al., Science 234:352-355, 1986.
- 18) Shelton, D. L., Reichardt, L. F., Proc Nat Acad Sci USA, 83:2714-2718, 1986.
- 19) Taniuchi, M. et al., Proc Nat Acad Sci USA, 83:1950-1959, 1986.
- 20) Fujiwara, Y. et al., In: Werner Syndrome and Human Aging (eds. Salk, D., Fujiwara, Y., Martin G. M.), New York, Plenum Press, 1985, pp. 450-477.
- 21) Noorwood, T. et al., Proc. Nat Acad Sci USA, 71:2231-2235, 1974.
- 22) Stein, G. H., Atkins, L., Proc Nat Acad Sci USA, 83:9030-9034, 1986.