

加齢 (Aging) とは

◇ プロローグ

私の小学生時代、定番の如く吉永小百合の顔写真が暦の表紙を飾っていたように記憶している。そのような人の老化を考えたこともなかったが、人生の年輪を刻んだ皺だらけのお爺さんお婆さんは身近にいた。大学生になって、ヒトはなぜ老いるのか真剣に考えたことがある。それが炸裂したのは、患者さんと対峙しながら臨床医学を学んだベッドサイドティーチングで皮膚科を1週間廻った時のことであった。そこでは、皮膚科に関連するレポートを提出しなければならなかった。加齢について考えるヒントは一般教養の生物学講義をされた樋渡宏一先生のゾウリムシ研究の話であったが、『加齢』を皮膚科用のレポートとするのに非常に苦勞したことを記憶している。その後、大分、千葉、埼玉、秋田と引越し、当時の皮膚科レポートのコピーが段ボール箱の奥から現れたのは21年も経った寒い1月のことであった。

■ 細胞レベルの加齢

DNAは遺伝情報の本質であるから、そこに化学的変化が起これば複製が阻害されて細胞が死滅するか、あるいは転写や情報のエラーが起これば、機能の変化した細胞ができる可能性がある。Szilardは1959年の論文の中で動物の体細胞突然変異に着目し、DNAにもし‘aging hit’が当たり、体細胞の生存率がある限界以下になると個体はその寿命の長さに比べて短時間の間に死亡するというモデルを考案した。¹⁾そして種々のパラメーターを挿入し、或る年齢における体細胞の生存率や寿命の長さ、またそのバラツキ等を求める計算をおこなった。Orgelは、SzilardがDNAの変化についてだけ着目したことを批判した上で、RNAへの情報の転写やRNAから蛋白への翻訳の機構にエラーが多くなり、結果として蛋白に変化が起これることをも考えるべきであると提案した。²⁾

これらに対し、加齢にはもう少し宿命的な、謂わば、プログラムされた機構がある — つまり細胞がポリペプチド合成に用いるコドンのセットが加齢とともに変わる — のではと提唱したのはStrehlerであった。³⁾Priceは、老若のマウスの脳、肝、心筋の切片を用いて、外からのDNAポリメラーゼ存在下の³H-TTPの取り込みを調べ、その取り込みの相違から加齢に伴うDNA strand breaksの蓄積があるのではないかと予想した。⁴⁾また、Wheelerは小脳の神経細胞のDNAの大きさが加齢とともに小さくなる等を発表し

た。⁵⁾しかし、DNA損傷修復機構の低下が必ずしも細胞老化の主因であるとは考えられないとする結果も多く報告された。

Hayblickらはヒトの胎児の培養細胞の実験で継代数が50代位から細胞数が減り始め、80代もすると増えなくなってしまうことを、また心臓細胞は他の臓器の細胞に比べて寿命が短く、肝細胞、腎細胞、筋細胞なども、肺細胞、皮膚細胞に比して寿命が幾分短い傾向にあることを発表した。⁶⁾樋渡らは、ゾウリムシが接合後、約50回の分裂のあと細胞が一斉に接合能力をもつようになることを挙げ、未熟期の長さは遺伝的に決定されているのでは、と述べた。⁷⁾

これら細胞レベルの研究は、多くの加齢に関する現象学的知見を与えるが、生理学的意味を明らかにしたと言えるのか疑わしい。また、次のような疑問点が挙げられる。つまり、コントロールされた環境(培養地なども含む)での細胞の動態は理解され得ても、細胞を囲む環境の変化に基づく細胞の動態はどうなのか、と言うことである。これに関して、樋渡らは示唆的な報告をしている。ゾウリムシの細胞分裂回数で計算される生物学的時間は殆ど変化しないが、培養温度や培養液の濃度を変化させて1日当たりの分裂回数を変化させると未熟期の物理的時間は変化するというのである(この知見から、細胞レベルの加齢現象は、遺伝子に組み込まれたプログラムを読み取り表現する過程を言い、その細胞を取り囲む環境はプログラム読み取りにおける引金として働く、と述べたら推論の域を超えてしまっているだろうか)。

■ 放射線と加齢の関係

第二次大戦中の原爆製造の為のマンハッタン計画の中で、大規模な動物実験が行われ、その中で放射線による寿命短縮ということが認められた。これはDNAの損傷という細胞レベルの加齢を説明するのに適した方法として、多くの研究がこの点に注目した。

Macieira-Coelhoらは、正常ヒト胎児肺由来線維芽細胞にγ線を100ラドずつ数回にわたって照射した場合の寿命の変化を調べた(図1)。⁸⁾100ラド照射の場合には明らかな寿命短縮が見られたが、200, 300, 500ラド照射では未照射細胞の寿命に匹敵し、400ラド照射では却って寿命延長が観察された。これら一

連の結果は、細胞寿命にどのような影響を与えたのか、また何を意味しているのかを一層複雑にしただけではなかったのか。

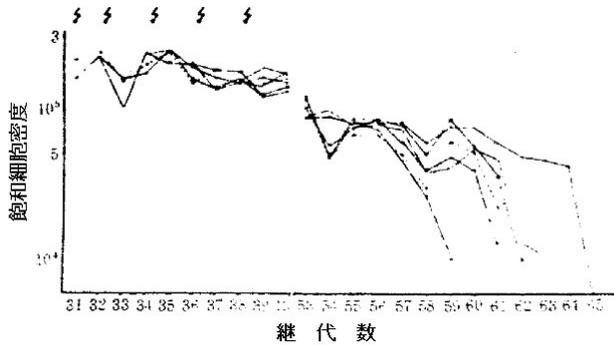


図1 ヒト胎児肺細胞の培養各期にγ線を照射した後、各継代培養時の1cm²当たりで得られる細胞数で表した生存曲線。矢印のところでγ線が100ラドずつ照射。⁸⁾

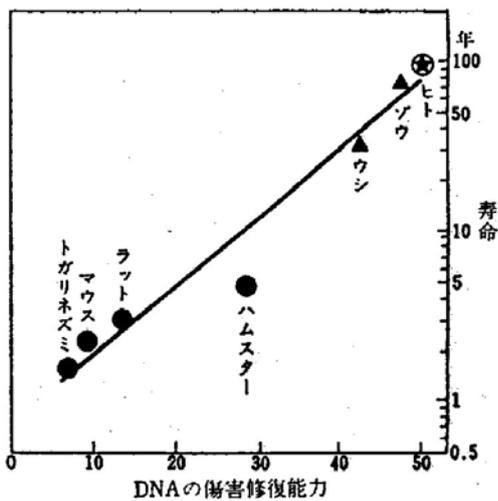


図2 7種の哺乳動物の寿命と細胞のDNA障害修復能力との相関。⁹⁾

Hart & Setlow は、7種の寿命の異なる動物から得た皮膚線維芽細胞に各種線量の紫外線を照射した後、13時間目に調べた不定期DNA合成量と各種動物の推測最長寿命とを比較し、動物種間の寿命と修復能が密接に関係していると発表した(図2)⁹⁾

いずれにしても、この種の研究は沢山発表されているが、実験系の設定が難しく、得られた結果の体系化が進んでいない。この意味で、放射線と細胞との関係は発癌機序の説明に使われている趣がある(図3は青山¹⁰⁾による放射線による老化促進機序の仮説である)。

■ 個体レベルの加齢

ヒトの加齢に伴う変化を記した報告は多数ある。これには、ヒトの各器官の機能に関するものから、血中での物質の年齢的推移など多彩である。例えば、図5のようにヒトの細胞外の体水量の年齢による変

化の如きである。

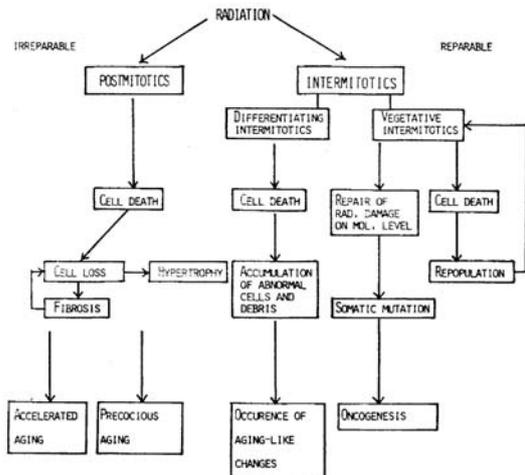


図3 放射線による老化促進機序の作業仮説。¹⁰⁾ この仮説が代表という訳でなく、作業仮説の1つとして例示。

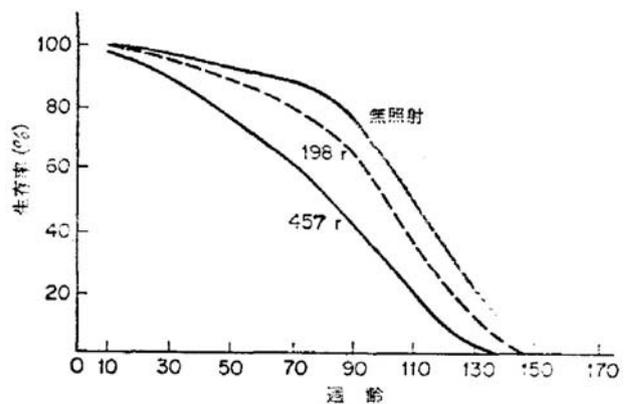


図4 4週齢に457γおよび198γの放射線照射を受けたハツカネズミの生存曲線¹⁰⁾

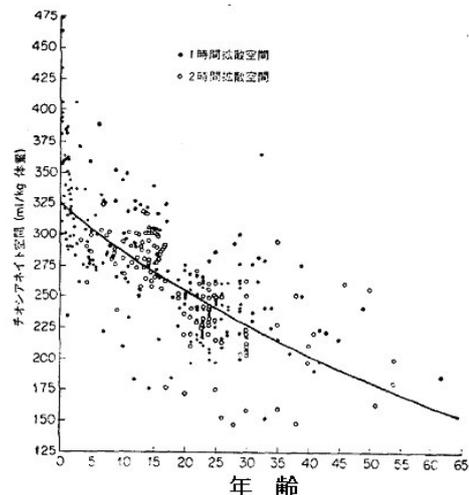


図5 細胞外の体水量(チオシアネイト拡散空間)の年齢による変化

松沢らの研究によると、^{11,12)} 男では脳容積指標、血中総コレステロール値、睾丸重量などがおよそ60歳を境として、女では脳容積指標、血中総コレステロール値および卵巣重量がおよそ50歳を境として、

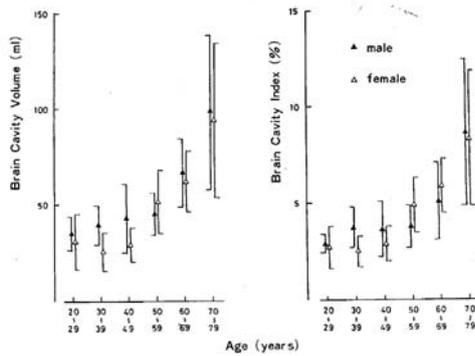


図6 脳腔容積(左)と頭蓋容積(右)の年代別推移。¹²⁾ 脳容積率はこれらの差を個人的な数値から求めることができる

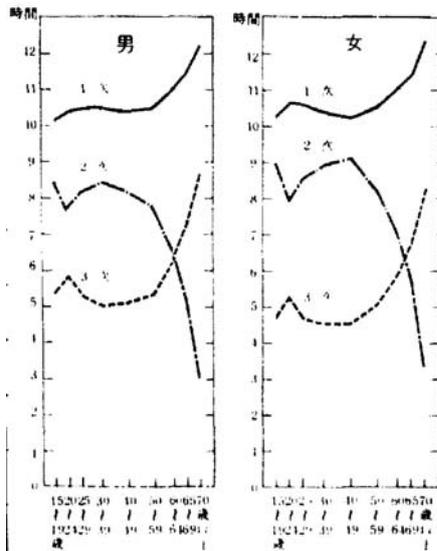


図7 男女別・年齢別一次、二次、三次活動時間¹³⁾

急激に変化する(図6)。一方、総理府がおこなった(1976年)『社会生活基本調査報告』によると、¹³⁾ 一次活動(睡眠、食事など生理的に必要な行動)、二次活動(有業者の仕事、主婦の家事、学生の学業など義務的な行動)、三次活動(主として余暇など、一、二次活動以外の行動)の行動時間における著しい変化は、前述のものより幾分左にずれている様に見える(図7)。これらの結果は、研究対象者が異なっているため両者を結びつけて考えるのは危険であるが(また、各年代間に有意差があるのかなど疑問も多いが)、生体内の変化よりも幾らか、行動の変化が先行していることを意味していないだろうか。

加齢とストレスに対する反応は、動物実験などで直接調べられている(図8)¹⁴⁾ この場合、個体に対するストレスは外環境そのものであり、その個体レベルのストレスに対する受けとめ方は、個体内部の生理機構に反映される。この例証として、初潮発来月が(ヒトの場合)春休み、冬休み、夏休みなどの後期に相当する月に有意に多いことが挙げられる(特に、

4月、8月、1月)¹⁵⁾ ただ、ストレスという言葉は定量化し難い側面を持っているので、十分吟味する必要がある。

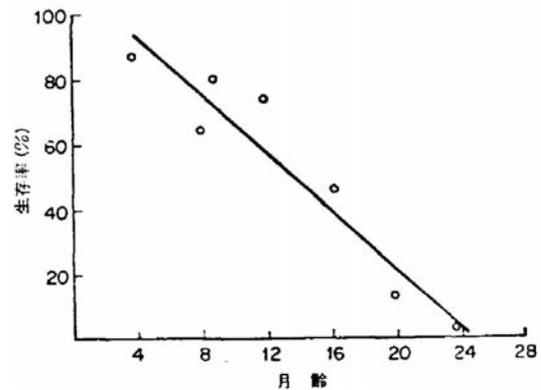


図8 6~7°Cに14日間晒されたハツカネズミの月齢による生存率¹⁴⁾

神経内分泌学の面から加齢に関連した変化がある。^{16,17)} 下垂体は、多くのホルモンを放出するが、このホルモン(ACTH, GH, PRL, LH, TSH)の多くが、何等かの日内リズム(内因性概日リズム同調性、或いは睡眠・覚醒リズム同調性)を有しており、これらのリズムは成熟に伴い形成されるが、加齢に伴って消失するものもある。LHやGHは、現在の段階で加齢に伴い消失するホルモンだとされている(他のホルモンも消失するかも知れないが、まだ報告されていない)。現在の段階では、これらホルモンの日周期性変化のもつ意味は解明されていないが、細胞レベルの環境に何等かの影響を及ぼすものと考えられる。この概日リズムに関しては、その他免疫系の免疫グロブリンにも存在し(真夜中にピークに達し、正午頃に最低となる)、¹⁸⁾ また肝と腎に存在するホスホエノールピルビン酸カルボキシルキナーゼにもリズムがあるという。¹⁹⁾

加齢と直接関係があるとは考えられないが、Kripkeらは、睡眠時間が極端に長い、あるいは極端に短いと、ある一定期間における死亡確率が高くなると論じている。²⁰⁾ また、大熊はRoffwargの資料を用いて、「REM段階出現率が加齢とともに減少する。そして、その資料から推測するとREM段階出現率が0になるのは150歳頃であろう」と紹介している。²¹⁾

■ 生体の老化とは

加齢とは、裏を返せば生から死に至る過程であり、生理機能の動から静への過程である。それは、細胞分裂をしないとされる脳の神経細胞がまさに細胞分裂をしようとする時が死であるのかも知れない。この様に考えると、樋渡ら⁷⁾の未熟期の長さは遺伝的に

決定されている…を満足し、環境の変化（“内的環境”を指す）が、生から死への物理的時間を変化させる。

これに対し、神経細胞以外の細胞は、内的環境下のもとで、様々な外的刺激による細胞分裂あるいは形態的变化を遂げていく。これら細胞分裂回数で計算される生物学的時間経過の折々の結果が、個体のみかけの加齢（老化）ではないのか。

内的環境は、各種ホルモン、免疫グロブリン、グルコースなどの概日リズムに支配され、²²⁾代謝、外侵襲などに対して合目的に働く機構を保持している（これらの変化が、侵入者 *invader* に対する防御機構を変化させるし、コラーゲンの進行性の分子間架橋結合形成等を促進させる?）。明暗変化、温度湿度などの自然環境、活動時のストレス、そして摂食時間、睡眠覚醒の規則性は、この内因性日内変動を維持して、個々の細胞の生存を可能にし、個体レベルの恒常性を保たせている。

一方、社会生活の習慣は、個体の運命を恰も規定するかの如きに、物理的時間を強制する（特に、ヒトにおける〇〇歳定年制の類い）。これは、日々の生活時間、活動時のストレスを著しく変化させ、その結果は即座に内部環境に反映され、細胞はそれ以前と異なる培養系に晒されることになる。脳の辺縁系、間脳系の神経細胞は、おそらく自らの発した情報（impulse or releasing factor?）によって、フィードバックシステムを介して自ら被曝される。細胞分裂を停止しているこれら老細胞にとって一過性でない培地の変化はジレンマである。

脳の性腺刺激系細胞の未熟期から成熟期への移行は、ヒトにおいて高齢になるにつれ一次活動時間が増加するのと逆に、（思春期には）一次活動時間が著しく減少する。これをもって、脳のアミン、特に松果体におけるセロトニンの動態（増加）が性腺刺激系細胞の分化を助長すると結論づけるならば軽率の誹りを逃れ得ないだろうけれど、逆に高齢になるにつれ一次活動時間（および三次活動時間?）が増加することは、いわば脳アミン系および内環境の退行現象（≒生体の老化?）を示唆するのかもしれない（この様に考えれば、生体系の退行は、骨格筋の長さを短くすることは出来ず、体表面積を変えずに萎縮する、即ち皺が寄った様になってしまう…）。

生体の生理学的知見はどんどん増えているが、科学者は自らの論文の数ばかりにとらわれ、断片的、横断的研究を被験体の数でもって曖昧にして発表し、総合化するのを困難にしている。老化現象を解明す

るためには、もっともっと縦断的研究の積み重ねが大切と思われる。

文 献

- 1) Szilard L. On the nature of the aging process. *Proc Natl Acad Sci US* **45**: 30-45, 1959
- 2) Orgel LE. The maintenance of the accuracy of protein synthesis and its relevance to aging. *Proc Natl Acad Sci US* **49**: 517-521, 1963
- 3) Strehler B, et al. Codon-restriction theory of aging and development. *J Theor Biol* **33**: 429-474, 1974
- 4) Price GB, et al. Age-associated changes in the DNA of mouse tissue. *Science* **171**: 917-920, 1971
- 5) Wheeler KT, et al. On the possibility that DNA repair is related to age in non-dividing cells. *Proc Natl Acad Sci US* **71**: 1862, 1974
- 6) Hayflick L, et al. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res* **25**: 585-621, 1961
- 7) Miwa I, et al. Immaturity substances: material basis for immaturity in Paramecium. *J Cell Sci* **19**: 369-378, 1975
- 8) Macicira-Coelho A, et al. Doubling potential of fibroblasts from different species after ionizing radiation. *Nature* **261**: 586-588, 1976
- 9) 井尻憲一. 老化と死. *数理科学* **169**: 62-71, 1977
- 10) 田内久編. 生体老化の基礎的研究. 昭和 52 年度研究報告, 1978
- 11) 松沢大樹ほか. サイクロトロン核医学の発展のために. *映像情報* **12**: 24-32, 1980
- 12) 伊藤正敏ほか. 加齢に伴う脳内脳脊髄液腔の容積増加に関する研究. *映像情報* **11**: 439-443, 1979
- 13) 総理府統計局. 昭和 51 年社会生活基本調査報告概要編, 1978
- 14) Kohn RR. 動物の老化のしくみ. 丸善, 1974
- 15) 村田勝敬. 未発表 (その他, 多くの本に記載)
- 16) 伊藤真次. *神経内分泌学*. 理工社, 1978
- 17) 鳩谷龍, 高橋三郎編. *内分泌精神医学*. 医学書院, 1978
- 18) Abo T, Kumagai K. Studies of surface immunoglobulins on human B lymphocytes. *Clin Exp Immunol* **33**: 441-452 1978
- 19) 伊藤正男ほか編. *脳の統御機能 1 生体リズム*. 医歯薬出版, 1978
- 20) Kripke DF, et al. Short and long sleep and sleeping pills. *Arch Gen Psychiat* **36**: 103-116, 1979
- 21) 大熊輝雄. *睡眠の臨床*. 医学書院, 1977: p.12-14
- 22) 斎藤昌之, 須田正己. 糖代謝の日内リズム. *蛋白質・核酸・酵素* **24**: 448-453, 1979

皮膚科提出レポート (1980 年) 一部改変

◇ エピローグ

人がレポートを読む場合、根拠（エビデンス）の質をいつも問題視する。根拠のない主張は“空疎な妄想”と同等に扱われるだろう。したがって、程良く他人の論文を引用しながら、得られた結果（あるいは自らの理屈）を整理する（纏め上げる）ことが“レポート書き”の重要な鍵となる。とは言え、細胞生物学や分子生化学の音痴であった私のレポートは遺伝子解析技術が開発途上にあった時代の戯言と酷評されたであろう。当時の年齢階級別コレステロールの平均値は一次活動時間のグラフ（図 7）とほぼ並行であったが、近年両者の関係は乖離し、食生活習慣が時流の中で著しく変化したと想像される。なお多少弁解めいているが、当時より松果体における“メラトニン”を脳裏に描いており、意図的に“セロトニン”に変えたことを告白しておかねばならない。