老化学説の史的考察

尼 子 富 士 郎*

I. 緒 言

老化と云う現象は誰にでも良く判って居る様であり乍ら、実際は仲々そうでないのである。此事は多くの学者の老化の定義が、実に多種多様である事からも推測する事が出来る。生物学の研究発達の経路は、生氣論 (Vitalism) から初まって機械論 (Mechanism) に向いつつある。即ち自然科学の法則で律し得ない或種の力を想定して、種々の現象を説明しようとする立場から、総てを自然科学の法則で説明しようとする方向に進んで居るが、然し其中間の立場として、生命の個々の現象は機械論的に説明出来るとしても、夫れ等の働きを統一する或る特殊な力、或る不明な機序を認めざるを得ないとする立場の全体論 (Holism) がある。老化現象の研究も、此全体論的観点に立ってなされて居るものが多い。老化に関する種々の考察を歴史的に観ると、18世紀迄は完全な生氣論であり、生物学の目醒しい発達を遂げた19世紀に入ってから、其方面の知識が老化の研究にも導入される様になり、此傾向は今世紀の初期に迄及んで居るが、1930年頃からの放射線生物学の発達、又最近に於ける分子生物学の進歩に伴い、老化学説も非常に精微な者となって来たが、而も尙、其後に、自然の大きな力が働いて居ると云う仮定から脱け切れない状態にある。(富士川、～) (1947), (Strong) (1952), (Grmek) (1958), (Ackerknecht) (1961), (Gsell) (1965), (Steudel) (1965), (Lüth) (1965)

II. 古代から中世迄

「生物のからだの中に或る特別の働きをするものがある」と云う広く一般に行はれて居た考えを、Hippocrates は「生れつき持って居る体熱」と云う言葉で現した。此体熱が減少すると老化が起ると云う Hippocrates の考えは Aristoteles を経て Galen に及んで居る。Galen

は生体には四つの要素、即ち温、湿、乾、冷があり、老化と云うのは此四つの要素間の均衡が移動して、乾と冷とが優勢になった状態である。「生れつきの体熱」の減少が起るのは、からだの「湿」が減少する為であり、「温」のなくなる時が死であると説明した。此様な考え方は Zerbi を経て 18 世紀に迄及んで居る。Hufeland が初めて生活力 (Vitale Kraft) と云う言葉を用いたが、之も古代の「生れつきの体熱」と云う概念の別の云ひ現し方に過ぎないのである。十九世紀に入ると、自然科学の発展と共に、此様な空疎な考え方は次第に捨て去られ、老化の原因を細胞や組織変化に求め様とする方向に進んで来た。更に今世紀に入ってからは一層実証的の傾向が強くなって来て居る。(Hippocrates) (460--377 B. C.), (Aristoteles) (384--322 B. C.), (Galen) (129--199), (Zerbi) (1445--1505), (Hufeland) (1762--1836)

III. 十九世紀より二十世紀初頭迄

1) 代謝に関する説 長い間の生活で、自体が使い果される為に老化が起ると云う考え方は古代から存在し、十九世紀に入っても尙此説を唱へる人もあったが、生体には補充再生の能力があると云う点に於て無生物とは根本的に異なる事は明かなので、此使消説 (Wear and tear 説) に代って、新陳代謝の次第に低下して行く事が老化の本質であるとする主張が現れた。(Bütschli) (1882), (Rubner) (1908), Loeb (1917). Pearl に拠ると、生体の細胞は、其成熟、分化を遂げる為に、生れた時に与へられた生活物質 (Vital substance) を消費して行き、之が補充されないと、其機能は次第に衰へ、老化、次で死が起るのである。此生れつきの生活物質は生物の種 (Spezies) に夫々一定して居り、之を速かに用い尽すか、或は徐々に減らして行くかに由て、其個体の寿命の長さが決定されると云うのである (Pearl) (1924, 1928), (Warthin) (1929). 此説の傍証として、労働の軽重と寿命の関係 (Pearl) (1924), (Thomas) (1950), 動物で高い代謝率を有するものは短命であり、低い代謝

* F. Amako : 浴風園病院院長.

率のものは比較的長命である事(Groen)(1957), (Bourlière) (1958), 人工的に新陳代謝を下げると寿命は延びる事(Korschelt)(1924), 環境の温度低下(Ingle)(1937), 減食等に由て代謝を低くすると寿命が伸びる事(McCay)(1941), (Berg)(1961), レントゲン線照射に由る寿命短縮も, 照射を受けた細胞の Ribo 核酸の消費が促進される為である事等の報告がある (Curtis)(1966). 然し此説(Rate of Living 説)の前提である“生体には一定の代謝 Energie が生れた時に与へられて居る”と云う仮定には実証的な証拠のない事が欠点である. 尙生体には一般代謝の外に, 極めて微量な生命新陳代謝と称せられる代謝があって全代謝を調節して居り, 此代謝が衰へると老化が起ると云う説もある (Orthner) (1936, 1939).

2) **中毒説** 老化は, 体内の何物かが失はれる事だけの結果ではなく, 他から有毒物質が加はる為にも起るものであると云う考えは, 中世にも既に存在して居た (Paracelsus) (1541). Metschnikoff (1903) の, 腸管内細菌の産生する毒素に因り生体が障害されると云う説は有名であるが, 細胞内に, 新陳代謝の結果生じた有毒物質乃至老廃物質が溜まり, 之が細胞機能を犯し, 老化させると云う説が多くの人に由て唱へられて居る (Eisig) (1887), (Mühlmann) (1900, 1914), (Montgomery) (1906), (Child) (1915), (Cohn)(1925), (Hoffman) (1937), (Goldschmidt) (1937), (Medawar) (1940), (Korenchevsky)(1954), (Kotsovsky)(1957), (Sorokin) (1964), (Le Compte)(1966). 其一つが消耗色素 (Lipofuscin)の細胞内沈着の現象であるが, 此者は単に消耗物質とのみは断定し難い面もある. 其他, 封入体或は沈降物の様な形を採るものもあるとの報告もある (Bogomoletz)(1939), (Heilbrunn) (1943), (Bjorksten) (1962), (Henshaw) (1962). 又重水の増加を考えて居る人もある (Hachk, ~) (1934). 細胞の代謝に因り有害物質が作られる事は, Carrel (1911) の体外培養実験に由て示された所である.

3) **特殊臓器老化原発説** Hippocrates や Galen は, 生体は全体として老化するものと考えて居たが, Alexandria 派の学者は既に剖検を行って居り, 単一の臓器の変化が老化の原因をなすと考えて居たと云はれる. 其後, 睪丸 (Brown-Sequard) (1889), (Voronoff) (1926), (Steinach) (1930), 卵巣 (Stock) (1928), (Schröder) (1930), (Korenchevsky) (1946, 1947, 1948, 1950, 1953), (A'rvay) (1966), 甲状腺 (Lorand) (1910), 副腎 (Minervinis), (Delamare), 副甲状腺 (Erdheim),

下垂体 (Lichtwitz) (1936), (Lobe) (1940), (Raab) (1942), (Li) (1948), (Asling) (1952), (Todorov) (1959), (Everitt) (1959), 膵臓 (Canstatt) (1839), 唾液腺(緒方)(1956)等の変化が老化の発現に誘導的役目を演ずると云う学説が現はれたが, 現在では之等内分泌腺の変化は全身の老化に伴って起る二次的变化であって, 原発性の変化ではないと云う見解が優勢である. 然し軌近の性 Hormon, 生長 Hormon 等に関する知見の進歩から観て, 之を単に二次的变化として斥ける事は出来ないと云う意見もある (Loeb) (1944), (Korenchevsky) (1947, 1948, 1950, 1953, 1961), (Mc Gavack)(1951).

中枢神経 特に脳の変化が老化の原因をなすと云う考えは古くから今世紀の初め迄伝へられたが, 特に十九世紀から今世紀へ掛けての脳の老年性変化の形態学的研究の進歩は, 脳の老化に対する役割の大きい事を思はしめるものがある (Mühlmann) (1910), (Ribbert) (1918), (Vogt) (1946), (Pavlov) (1951), (Rössle) (1957). 自然死は脳死であると云う人も居る (Harms) (1926), Bürger (1960). 又特に間脳の老化に及ぼす意義も強調せられて居る (Levy) (1942), (Groen) (1957), (Bürger) (1960), (九嶋) (1966). 脳の重さが脳機能の分化と関係の深い事は, 前世紀末に既に認められて居るが (Dubois) (1897), (Friedenthal) (1910), 此問題も近来再び取り上げられ, Cephalisation が寿命と深い関係のある事が主張されて居る (Sacher) (1959, 1965, 1966), (Portmann) (1962), (Johnson) (1963), (Reichel) (1966). 循環系の変化が老化に関係すると云はれたのは古く Alexandria 時代に遡るが, 十九世紀に入っても, 動脈の硬化が老化の原因であると云はれた (Demange) (1886). 之等の変化も, 一般に二次的变化と云はれて居るが, 細動脈, 毛細血管系の変化は, 特に組織の栄養と密接に関係して居るので重要であり (Bastai) (1937, 1955), (Eppinger) (1948), (Bompiani) (1958), 又放射線照射の時の寿命短縮の原因は, 細動脈, 毛細血管の線維症に因ると云はれて居り (Casarett) (1960, 1961), (Harman) (1966), 今後此方面の研究も必要であると思われる.

IV. 近 代

1) **生物学的方面 a) 自然淘汰**と云う概念は超自然的のものであるが, 最近の分子遺伝学に於てすら, 此考え方を除去する事が出来ないのである. Weismann (1882) は, 老化及び死は種の存続に必要な自然淘汰現象であっ

て、次の世代に寄与する事の少くなった個体は、其種にとって 価値なきのみならず、有害であるので、自然は之を除去する様に作用するのであると説明した。此考えを支持する人は、現在でも生物学者、植物学者の間に認められる (Huxley) (1942), (Medawar) (1952), (Comfort) (1957, 1964), (Sinex) (1961). 自然淘汰が保護的に働くのは、生殖の終る時期迄であるが、人類の如く、社会的生活を営み、且其知識、経験を子孫に伝える事に由て、種の繁栄を図る様になったものに於ては、淘汰圧力は一般動植物に於ける様に早く終らず、寿命増加の方向に淘汰力が働いて居ると云う可能性も考えられる (Jendrasik) (1965), (Welch) (1967).

b) 超自然力及び物理的 Energy : 生物の生活機能は極めて合目的性であり、且調和がとれて居るので、其生活機能は、単なる機械説では説明し難いのである。仍て之の上位に Entelechie と名付けた一種の力を想定し、之が次第に衰える事に因て老化が起ると云う説 (Driesch) (1942), 又宇宙線 (Kunze) (1933) や大気中の Radium emanation 作用の累積 (Zwaardemaker) (1927), Mitogen 線作用の減少 (Gurvich) (1938) 等が生体機能を次第に損って行く等の説がある。

c) 細胞の体制 単細胞生物には老化は起らない、絶えず分裂を行い其世代を重ねて行き、環境条件さえ良ければいつ迄も生活を続け得ると云う説がある (Weismann) (1882), (Woodruff) (1911). 之に対して、単細胞生物も、分裂を続けて居る間に老化現象を現わすと云う人もある (Maupass) (1888), (Calkins) (1903), (Hertwig) (1908), (Sonneborn) (1930, 1938, 1955), (Jennings) (1945), (Danielli) (1959), (柳田) (1967). 又細胞の死と云うものは、其個体の消滅を意味するものであり、細胞が分裂した時は異った個体に転化したのであるから、細胞に死はないと云う考え方は正しくないと言ふ主張もある (Mühlmann) (1929). 多細胞生物には必ず死が起るが、夫れは其個体としての死で、夫れを構成して居る細胞自体は、単細胞と同様、条件さえ良ければ、いつ迄も生きて行く可能性があると言ふ説もあり、其根拠として、Carrel (1912), (1921) の細胞体外培養実験が挙げられて居る。然し其後の研究に拠ると、或る数の世代を重ねた後には、夫等の細胞にも衰退の起る事が証明せられて居る (Hayflick) (1961, 1965, 1966), (Krohn) (1962), (Curtis) (1966). 又多細胞生物に老化が起るのは、其構造上、栄養条件が不利になり易い為であると云う説がある (Wetzel) (1932). 之に関しては、

毛細血管の線維症や間質の変化が大きく関係して居るのである。

d) 成長と老化 : 成長が終ると老化が初まる (Minot) (1908), (Friedenthal) (1914), (Ehrenberg) (1923), (Wiesner) (1932), (Cardanus) (1940), 成長の過程の長い程寿命は長くなる (Pearl) (1928), (Asdell) (1946), Everitt (1957), (Reichel) (1966) と云う事が古くから云われて居り、実験的にも、成長期を延ばすと寿命は長くなり (Northrop) (1917), (Jennings) (1928, 1942), (Kapec) (1928), (Lansing) (1954), 成長を抑えると寿命が短くなる事が知られて居る (Sonneborn) (1930). 細胞の生長に伴い、容積の増大と表面の大きさの増加の割合が変化し、栄養条件が細胞の内部、核に於て不利となる、其結果、細胞の成長の進むと共に、細胞の機能の障害が起ったり (Mühlmann) (1910), (1927), 或は成長が止むと、同化作用よりも異化作用が盛んになる (Groen) (1957), 或は細胞内に有害物質の生成が起る (Lansing) (1947, 1948), 或は生体が生長進行速度を減らして、自己の最も適した状態に移行させる (Medawar) (1942), (Marshak) (1945) 等の説明が行われて居る。又他方、細胞の成長に伴い、細胞の構造機能に分化が起る、之が老化を起す原動力となるのであって、夫れは分化の度の進む程生長 Energie は減る為であると説明されて居る (Minot) (1908), (Jennings) (1928), (Cowdry) (1942), (Waddington) (1948), (Medawar) (1951), (Williams) (1957), (Konigsberg) (1960).

e) 環境と老化 老化は生体夫れ自身の性質に基く様に考えられて居るが、環境の老化に及ぼす影響は極めて大きい。就中、栄養に関しては、過食は寿命を短縮し (Rudzinska) (1952), (Korenchevsky) (1961), (Clark) (1964), 減食は寿命を延長させる事を示す沢山の実験が行われて居る (Kellogg) (1903), (Robertson) (1923), (Ingle) (1937), (McCay) (1939, 1942, 1943), (Greiff) (1940), (Carlson) (1946), (Tannenbaum) (1947), (Riesen) (1947), (Lansing) (1947), (Templeton) (1949), (Sherman) (1949), (Simms) (1962), (Berg) (1962). 又環境温度 (Loeb) (1917), (McArthur) (1929), (Kibler) (1966), 光線, 湿度 (Clark) (1964) 等も寿命に影響を及ぼすものである。

f) 老化の発現に関する諸説 : 老化と云う現象は、凡ての生物に於て根本的には共通な現象であると言ふ説と、種を異にすれば、老化の機序も大に異ると云う考え方とがある (Comfort) (1964), (Curtis) (1966). 又分子

Level に迄立入って観察すれば同じ機序であると云う論者と、細胞酵素の年令的变化から観て、同じ傾向を示すとは限らない、と云う人もある (Barrows) (1960).

〔老化の起る順序〕に関しても、老化は多くの臓器に大體同時に起って来ると云う同時説 (Ingvar-Lund) (1932), (Bürger) (1934), (Williams) (1957) と、老化は夫々臓器自身の Program に従て起るものである、と云う異時説が対立して居る (Maynard-Smith) (1957, 1958, 1959, 1962), (Krohn) (1962).

〔老化の開始時期〕に関しては、發育の速度を尺度として論ずると、老化は受精と共に初まる、と云う論も成り立つが (Minot) (1908), (Mühlmann) (1910), (Orthner) (1939), (Bürger) (1957), (Balázs) (1959, 1962), (Kugelmass) (1966), 老化の Parameter として他の現象を選べば、此説は成り立たなくなる (Medawar) (1951), (Needham) (1961), (Nicollas) (1962).

〔老化の進行状態〕に関しては、老化は生れてから死ぬ迄一連の継続した過程ではなく、二つの明らかに異った生物的反応を示す相があると云われる。一つは生物が生存繁殖の為に適応作用が最も良く行われて居る時期で、之を誘導期と云い、之に次で、此適応作用が次第に低下して老化、死に至る展開期が来るのである。此二つの相は、放射線作用又は温度に対する反応が明らかに異って居ると云われる (Neary) (1960, 1961), (Mole) (1961), (Clark) (1961), (Maynard-Smith) (1962). 又老化の進行は、其生物の置かれた環境に依ては、自然淘汰の影響を著しく蒙るものであると云われて居る (Bidder) (1932), (Medawar) (1951), (Williams) (1957).

g) 遺伝：生物の寿命に最も著しい影響を与えるものは遺伝である事は、実験的にも (Pearl) (1924, 1928), (Jennings) (1928), (Lansing) (1947, 1948, 1954), (Javistro) (1950, 1951), (Strong) (1952, 1962), (Sawin) (1954), (Dobzhansky) (1958), (Jacobs) (1959), (O'Brien) (1961), (Suntzeff) (1962), (Clark) (1964), (Curtis) (1965), 又家系的調査 (Nöllenberg) (1932), (Pearl) (1934), (Yerushalmy) (1938, 1939, 1945), (Dublin) (1949), (Simmonds) (1949), (Javistro) (1950, 1951), (Heady) (1955), (Kallmann) (1957, 1959), (Klebanow) (1957), (Cohen) (1964), (Curtis) (1965) からも良く知られて居る。殊に双生児の老化の研究は此関係を最も良く示して居る (Vogt) (1940), (Kallmann) (1956, 1957), (Jarvik) (1957, 1960).

〔突然変異〕今世紀の初め、Mendel 遺伝説の再発見と

同じ頃、突然変異の現象が de Vries (1901) に依て提唱され、之は Morgan (1911) 等の実験に由り確固たる基礎を得るに至った、突然変異は核にも細胞質にも起り得るものであり、突然変異を起す原因は種々の体内体外の環境因子であると説明されて居る。体細胞の中には絶えず分裂して新生を繰返すものと、一旦或程度に發育した後は、一生分裂を行う事なくして、体内に止まる神経細胞や筋細胞の如きものがある。分裂を繰返す細胞に起った突然変異は、次第に排除されて行くが、分裂しない細胞では、此変異は次第に蓄積され、其細胞の老化を来すものと考えられる。1932年に Muller は猩々蠅にレントゲン照射を行って突然変異を起す事に成功し、次で化学物質に由ても、之を起し得る事が発見された (Auerbach) (1944). 夫れ以来放射線生物学の進歩は目覚ましいものがあるが、此放射線照射が生体に老年性変化を起し、且寿命を短縮させると云う事実に基づき、突然変異が生物の老化の原因であると言う説が提出される様になった。例えば、生体の有する生活力が年と共に一定の割合で減少する過程に、突然変異が加わり、此両者の関係に因て老化の進行が規定されると云う Failla (1958, 1960) の説、又突然変異が起ると共に、生れつき、染色体にも欠陥があって之が遺伝されて居り、此両者の共同作用で老化が起ると云う Szilard (1959) の説、遺伝型の全体の変化を重視して居る Strehler (1959) の説等がある。然し之等の説は多くの仮定の上に樹てられて居り、実証性に乏しいのである。突然変異の一面を実際に捉え得るのは、染色体の形態的变化のみである。Curtis (1963, 1964, 1965, 1966) は染色体異常頻度が年令に関係のある事、同じ種類でも短命の動物は長命のものに比し、染色体異常の頻度が高い事などの実験から、若し染色体異常が突然変異数と並行するものとすれば、老年に至り、細胞内突然変異性的変化が増し、之が老化を促進するのであると説明して居る。又 Gowen (1962) は、突然変異は細胞の Genom に Mozaic 形成を増し、種々の遺伝子型の細胞が生じ、之が為に細胞の機能が害されて老化が起ると述べて居る。

之等突然変異説には賛成者も多いが、又種々の反駁も行われて居る。例へば老化と突然変異とが相伴わない例がある事、化学的 Mutagen の中には、突然変異は起すが老化促進のないものもある事、体細胞に起る突然変異率は非常に低いものである事、放射線照射に因る老化と自然の老化とは幾分の相違がある事などの事実が挙げられて居る (Clark) (1955, 1961), (Mühlbock) (1957),

(Maynard-Smith) (1958, 1959, 1962), (Strehler) (1959), (Gowen) (1960), (Glass) (1960), (Comfort) (1961, 1964), (Bjorksten) (1962), (Kohn) (1963), (Curtis) (1965), (Welch) (1967).

自然の突然変異を認め乍ら、之とは別の立場から老化現象を説明しようとするのが**自己免疫説**である。之は個々の細胞が年と共に次第に多様化を起し、之は生体内に於て長期に亘り抗原として作用し、自己免疫反応を起すと云うのである。現在多くの自己免疫性疾患の病因は此自己免疫反応で説明されて居るが、之が極く徐々に、長い年月に亘って起ったものが老化現象であると云うのである (Walford) (1962, 1964, 1965, 1966), (Welch) (1967).

1960年頃から急速に進歩した分子遺伝学の立場からの説明では、遺伝構造の再生の間に起る誤り (Error) の集積、特に巨分子の再生時に起る Error の集積を老化の原因と考える。突然変異は主に Desoxyribo 核酸に起る変化と考えられて居たが、現在ではもっと広汎に、Ribo 核酸の合成、蛋白合成等の Error、巨分子相互作用の Error、酵素反応進行の間に起る Error も含まれて居ると云う考え方になって居る。斯る Error が細胞内に起ると共に、遺伝系の調節系にも突然変異が起れば、細胞特殊性の維持が部分的困難に陥り、細胞の障害が起る。此様な障害に対し之を修正する機能も存在するものと推論されて居る、又変化の極く強く起った細胞は、分裂に由て排除されるのである。此様な巨分子再生機構に Error の起る機序としては、Ribo 核酸の合成に対する核の支配力がゆるむ事、又 Ribo 核酸や Desoxyribo 核酸に作用して、徐々に突然変異的に之を破壊する、所謂 Minor nucleotide の形成を支配する遺伝子の存在などの想定がなされて居る (Medvedev) (1961, 1963, 1964, 1966), (Setlow) (1964).

一般遺伝学の研究進歩と共に、集団遺伝学の発達も行われた。之は年令及び死亡率の記録から種々の集団に於ける死亡率の中に、数学的法則を見出そうと云う試みである。此法則中の定数及び其変動が生活体の色々の性質の計測結果と合致する事が証明されれば、茲に更に新しい研究の道が開かれる訳である。1825年 Gompertz はヨーロッパ各国の多数の死亡統計を材料として生命表を作製し、人の死亡率の状態の一つの示数曲線で現し得る事を報告した。之は所謂 Gompertz 曲線と云われるものであるが、其後長い間人の注意を惹かなかつた。然るに1930年代に至り、老年問題の研究が盛んになると共に再び取

上げられるに至った。之は此曲線の解析に由て、年と共に起る生活力の衰退、環境からの侵襲、生体の Homeostasis の変動等の問題に何等かの解答を見出さんと欲したからである。Gompertz 曲線は人以外に馬、鼠、Drosophila 等にも適用し得る事が知られて居るが、一般生物にも拡大し得るか否かは不明である。人の死亡率曲線が Gompertz 曲線型を採る事を理論付ける為に種々の説が提出されて居る (Brody) (1923), (Simms) (1942, 1946), (Jones) (1956), (Sacher) (1956), (Failla) (1958), (Strehler) (1960), (Mildvan) (1960).

2) 生化学的方面 一般の代謝障害及び中毒説以外に特殊の観点から提出された老化説としては、硫黄代謝異常説 (金井) (1929), (Sisakian) (1955), (Paladin) (1957), (Medvedev) (1957), (Parhon) (1957, 1960, 1961), (Mothes) (1959), (Bulankin) (1961), (Oeriu) (1962), Calcium 代謝異常説 (Simms) (1937), (Molisch) (1938), (Lansing) (1942), (Selye) (1960), (Curtis) (1966) 等がある。生体 Kolloid 老化説 (Marinesco) (1913, 1919), (Lacassagne) (1920), (Ruzicka) (1922, 1927, 1929), (Racasoiano) (1924), (Schade) (1924, 1935), (Ehrenberg) (1925), (Bürger) (1927, 1928), (Lumière) (1931), (Wells) (1933), (Woinar) (1936), (安澄) (1938), (Hastings) (1940), (Pasinski) (1951), (Solverini) (1959), (Nagornii) (1960), (Bulankin) (1960), (Nikitin) (1960), (Blagovescenski) (1961) は、無機 Kolloid の老化現象から類推されたものであり、更に水分の減少、蛋白質構造安定化をも含めて述べられて居るが、之は細胞質は絶えず成分交代を行うと云う事と一致しない点が多い。体蛋白質は理論的には非常に長い間には体温でも或程度の変性が起り得ると云う説もある (Weir) (1949), (Sinex) (1957, 1960), (Verzár) (1958), (Kohn) (1959). Cross linkage の現象が生体内で年と共に次第に強く起り、蛋白質の巨分子の結合を促すと、蛋白質は不活動性となり、酸素などの作用を受け難くなる。其為に細胞の代謝は著しく害され、之が老化の原因となると云う説は、Cross linkage を起す因子が正常の組織、血液中に充分の量に存在し、此反応の起る機会は常に存在すると云う理由に基いて居る (Bjorksten) (1942, 1951, 1952, 1954, 1957, 1958, 1960, 1962, 1963, 1964). Cross linkage の現象は Collagen の老化する状態と良く似て居るが、之と異った点もある。 (Sinex) (1957), (Verzár) (1959), (Gross) (1962), (Comfort) (1964). Free radical 説

は、細胞内で酸化酵素、結組織内で微量金属に触媒される分子酸素に関する反応に際し、中間産物として生ずる HO 、 HO_2 等が細胞成分と反応して障害を起し、之を老化に導くと云う説である。Free radical は正常の生体内にも存在し、レントゲン照射の時にも生ずる。又之に拮抗すると思われて居る血液中物質が、年と共に減る事も認められて居る (Waters) (1946), (Stein) (1948), (Michaelis) (1951), (Commoner) (1954), (Harman) (1957, 1959, 1962, 1964), (Ingram) (1958), (Boenig) (1966)。

其他、細胞内調節物質欠乏説 (Szent-Györgyi) (1966), 細胞内建設酵素と破壊酵素の平衡破綻説 (Mühlmann) (1927), (木内) (1955), 細胞の電位変化説 (Latmanizowa) (1966), 細胞内分子の Racemisation 説 (Alpatov) (1948, 1965), (Kuhn) (1955) 等がある。分子生化学の説明に拠ると、細胞の老化に伴ひ、蛋白質合成の減少、Ribo 核酸合成の減少などが起るが、之は遺伝情報の Error で起るものである。更に Desoxyribo 核酸の質的变化、機能の減退、Ribo 核酸の量的質的变化なども見られて居る (Falzone) (1959), (Bulankin) (1960, 1962), (Wulff) (1962), (Shereshevskaya) (1962), (Sonneborn) (1963), (Orgel) (1963), (Hahn) (1963, 1964, 1966), (Samis) (1964), (Roche) (1964), (Curtis) (1964), (伊藤) (1966), (Maynard-Smith) (1966)。又細胞を仕事を行う一つの化学的体系と見做すと、自由 Energy を十分放出する為には、其反応系に於て、精確な複写、不均等化の回避、反応物質の除去が滑かに行われなければならない。此機構に障害が起ると自由 Energy の産生は減り老化が起るものと考えられる (Calloway) (1964)。

細胞間質に於ても、水分や Kolloid の変化 (Letterer) (1961), (Jendrassik) (1965), 酸性多糖体や Glycoprotein の質的量的変化 (Sobel) (1965, 1967) が年と共に増し、其成分交代も次第に緩漫となる。間質は毛細血管と共に細胞の栄養を保証する組織であるから、間質の変化は直ちに細胞代謝の障害を起すものである。Collagen は年と共に其物理化学的变化を顕著に現すが、Collagen の増加は老化の原発性変化ではない。Collagen が全く存在せずとも老化を示す下等動物の存在も知られて居る (Verzár) (1957, 1963), (Curtis) (1966)。

3) 形態的方面 生体には組織の構成成分の欠陥を修復、再生する能力がある。老年に於ては此能力の低下が起る。之は創傷治癒速度、又は細胞の組織培養に於ける

生育速度の低下等に由て説明せられて居る (Arey) (1936), (Lecompte Noiüy) (1939), (Bourlière) (1950), (Gourevitch) (1951), (Lansing) (1952), (Sacher) (1956), (Comfort) (1957, 1964), (Groen) (1957), (田内) (1961), (Shock) (1963), (緒方) (1964), (高木) (1964), (Soukopová) (1966)。老年に於ける細胞数の減少を重視する人もある (Shock) (1961), (Handler) (1961), (Wulff) (1961), (田内) (1961), (Hilz) (1963)。然し細胞減少は必ずしも生体に不利な現象ではないと考える人もある (Bertolini) (1966)。細胞核の種々の形態学的変化と老化現象との関連に就ては、充分な説明はなされて居ないが、核の大きさと細胞質の大きさの割合が、年と共に小さくなる事は、核が細胞生活の指導的立場を有する意味に於て重視されて居る (Minot) (1908), (Mühlmann) (1927)。細胞核の老年性変化に対し Lysosom 説は、Lysosom 中の Desoxyribo 核酸 depolymerase が遊出して、Desoxyribo 核酸構造を破壊し、且其時の核の変化は、老化の時の核の変化と一致して居ると云はれて居る (Du Duve) (1955), (Browne) (1957)。染色体数の異常が年と共に増し、之が一定程度に達すれば、細胞機能に、復旧し難き障害を与えると唱える人もある (Jacobs) (1961, 1962), (Stevenson) (1961), (Crowley) (1963), (Jarvik) (1965)。然し此説には反対論もある (Though) (1960), (De la Chapelle) (1962), (Buckton) (1962), (Kleisner de Galán) (1966)。細胞質の変化に関しては、下等生物では細胞質の量が寿命に関係すると云う報告がある (Sonneborn) (1960), (Hammerling) (1963), (Hackett) (1963), 又種々の小器官の変化も記載されて居るが (Du Duve) (1963), (Brandes) (1964, 1966), (Somorajski) (1964), (Sobel) (1965)、之が老化の原因をなすか否かは不明である。然し細胞膜の肥厚、自己貪喰性空胞の形成等は注目される現象である。細胞質を構成する巨分子は一定の立体的構造を有し、之が為に細胞内の物質交流は円滑に行われるのであるが、此分子構造配列に変化が生ずると細胞内の代謝は著しく障害され、老化が促進されると云う仮説もある (Anderson) (1960), (Fels) (1966)。高等動物には絶えず分裂を繰返して行く細胞系と、一生分裂を行わない細胞系とがある。最も年令の変化を起し易いのは、此 Postmitotic 細胞である (Cowdry) (1942), (Sinex) (1961), (Wulff) (1962), (Comfort) (1964)。

4) 生理学的方面 Homeostasis の作用低下 (Mac-

co) (1957), (Groen) (1957), (Florkis) (1962, 1963, 1964, 1966), (Comfort) (1964), 環境適応性の低下 (Flückiger) (1956), (Verzár) (1956, 1960, 1963), (Groen) (1957), (Ebert) (1960), (Krohn) (1962), (Strehler) (1962), (Florkis) (1965), (Jendrassik) (1965), (Brozek) (1966), 刺戟に対する反応の低下 (MacNider) (1946), (Pepper) (1952), 臓器予備力の減少 (Pepper) (1952), (Shock) (1956, 1957, 1960, 1962, 1963), 細胞臓器 相関不全 (Maynard-Smith) (1962), (Clark) (1964) などが老化の原因として唱へられて居る。

5) 心理学方面 遺伝説, Counter part 説, Personality 説, Accident 又は Wear and tear 説, Behavior 説, Disengagement 説等がある (Birren) (1960, 1964), (Cumming) (1960, 1961, 1963, 1964), (Henry)

(1963), (Neugarten) (1964), (Rose) (1965), (Kastenbaum) (1965), (Wolman) (1965).

V. 結 語

多くの学問的分野では、歴史的に主要な幾つかの説があつて、之が次第に最も可能性の高い主要な説に集約されて来るのが普通であるが、老化学説では其歴史発展は殆どなく、色々の説の羅列を見るのみである。且之等の説に於ては、立論の根拠となる実験的の実証が少なく概念的のものが多し。従て今後の方向としては、之等の諸説と実際の事実とを照し合わせ乍ら、其不備な点には厳しい批判を加へ、或は之に対して反証を挙げて行く様な実験的研究の進展に由て、老化説の整理に向う事が望ましいと考える、

*

*

*

*

*

*

*

*

*