生体高分子の加齢現象と老化抑制

永井恒司* 山崎恒義**

1. はじめに

老化という言葉は微妙な意味合いを持っている。年をとるということのほか、老人にみられる生理的機能の低下という概念が重なり合っているからである。そこで、加齢という術語が、高等動物の集団について、年齢の進行にともない普遍的に観察される、あらゆる進行性の変化に対して用いられるようになってきた。つまり、加齢は全生涯にわたる現象を意味し、老人における老化現象ばかりでなく、発育期や成熟期にも関係することなのである。しかし、老化という言葉が常用されていることでもあるので、本稿ではあまりこだわらないことにする。

生命活動は各器管組織の機能に基づいて営まれているゆえに、それら器管組織の構成成分として重要な役割を果たしている生体高分子の加齢現象がマクロに観察される老化現象と無縁ではありえない。例えば、頭がはげたり、頭髪が白くなったりすることは、はっきりと老化の目安になりえることであり、その部分に存在する生体成分の諸性質に変化が起こっていることは明らかであろう。また、このような変化は個体の活動力の低下や死とは因果関係がないと判断されるとしても、それはわれわれの知識が乏しいために事実を誤認しているのかもしれないのであって、本当の原因は個体を死に導くような重要な臓器の機能の低下と共通の原因に由来しているのかもしれないのである。

このように、現状では、老化の真の原因がほとんど明らかにされておらず、まだまだ多くの研究が必要とされるが、生体高分子に関する研究からの老化現象とその防止へのアプローチは意味深いものがあると言える。

2. 老化の諸学説

2-1. 個々の学説

老化の概念が、単に自然科学領域のみでなく、人間生活全般に根ざしており、複雑を極めている以上、それを説明するための学説が多岐にわたるのも当然と思われるが、現在までに120に達する老化仮説があると言われている¹⁾。これらを整理すると次のように大別される²⁾。

- (1) Cross-linkage 説
- (2) Free radical 説
- (3) コラーゲン説
- (4) 老廃物蓄積説
- (5) 物質拡散説
- (6) 生活速度 (rate of living) 説
- (7) ストレス説
- (8) 突然変異説
- (9) 自己免疫説
- (10) サイバネティックス説

上記(1)、(2)で共通しているのは、タンパク質や核酸の分子内あるいは分子間に反応が起こり、より大きな分子となり、もとの分子と化学的性質が異なるものになると同時に、もとの分子の持っていた機能を失い、さらに、酵素分解も受けがなくなるため細胞内で動きがとれなくなり、細胞の生活を脅かして、遂に死に至らしめるという点である。特に(1)は、cross-linkage によって巨大分子化していくという考えである。(2)は $\text{HO}\cdot$ 、 $\text{HO}_2\cdot$ などの free radical を介して生体高分子が別の物質に変わっていくというように変化の機構に着目したものであるから、cross-linkage の起こる過程の一つとも考えられる。そして(1)、(2)が遺伝質に作用を及ぼせば突然変異やがんの原因にもなり、それによる障害が重なり合って老化の原因となるものである。

(3)は、結合組織中のコラーゲンが年齢とともに、それ自体の量が増えると同時に cross-linkage が増えていくことに着目したものである。生体高分子をコラーゲンに限っている以外は(1)、(2)と同じであ

* Tsuneji NAGAI 星薬科大学 (142 東京都品川区 荏原 2-4-41) 教授・薬博

** Tsuneyoshi YAMAZAKI 日本チバガイギー株式会社医薬開発部 (105 東京都港区浜松町 2-41 世界貿易センタービル) 開発一課長・薬博

Aging of Biopolymers and Restraining of Senility

第1表 老化の諸学説の批判²⁾

加齢・寿命 関連事象 老化学説	コラー ゲンの 変化	DNA の変化	加齢色 素の沈 着	食事によ る寿命の 差	個体死後 の細胞の 生存	化学的・ 免疫学的 な差	正常の加 齢現象	死亡率 曲線
Cross-linkage 説	G	G	P	G	—	P	G	—
Free radical 説	G	G	P	G	—	P	G	—
コラーゲン説	G	—	—	G	—	P	G	—
老廃物蓄積説	—	—	G	G	—	P	G	—
物質拡散説	G	G	G	G	—	P	G	—
生活速度説	—	—	G	—	—	—	G	—
ストレス説	—	—	G	—	—	P	G	—
突然変異説	—	G	—	—	—	P	G	—
自己免疫説	—	—	—	?	—	G	—	—
サイバネティックス説	—	—	—	—	G	—	—	—

加齢・寿命関連事項に対する各学説による説明の可能性について、

G：良好，P：貧弱，—：皆無

る。

(4)はある代謝物の生成速度は排泄速度より速く、そのため徐々に老廃物が体内に蓄積していくという考えである。これと(1)を合わせると、いずれも物質拡散がおそくなることにつながるので、(5)が生まれてくる。

(6)は動物の生存期間中に消費する総エネルギーは単位重量当たり皆一様に同量であり、体内代謝速度と寿命とが負の相関関係にあるという仮説である。(7)は疾病などのストレスのために生体はしだいに摩滅していくという考えである。そして、(6)、(7)どちらも(1)、(2)、(3)の高分子化の速度に関係すると考えられている。

(8)は体細胞にも生殖細胞と同様に突然変異がおこっており、生じた変異細胞が生体にとって有害な重荷となるという考えである。(9)は自己の組織または細胞内に抗原(自己抗原)が生じ、それが抗原抗体反応を起こす結果、臓器または細胞に障害を及ぼすというものである。(8)と(9)は切り離して考えられない性格を持っている。

(10)は、生体は神経伝達機構を中心にして活動するシステムであるが、年齢とともに神経系の持っている制御能力が減退していくという考えである。

2-2. 老化の集積説

上述した個々の学説のそれぞれについて、裏づけとなる実験的事実は種々報告されている。しかし、それらを別の学説で説明しようとするとき、第1表に示すように矛盾が生じ、その学説は推測の域を出ていないという結果になる。これはあたかも、何人かの盲人が象にさわって認識した事実はそれぞれ正しいとしても、“象”を認識したことにはならないのと似ている。

そこで、Carpenter と Loynd は第1図の流れ図で示されるような老化の集積説 (integrated theory of aging) なるものを提唱し、その中に2-1. のすべての老化学説が適合できると述べている²⁾。この説は、タンパク質・酵素・DNA・RNA などのあらゆるタイプの生体高分子が、cross-linkage によって不動化されることを根幹に、サイバネティックスの概念を応用して体系づけられている。ここで、cross-linkage のおこる速度は体内代謝速度に比例し、系内の free radical の密度に依存するほか、環境からのストレスなど一連の生化学反応を促進する要因によって影響されるとしている。

こうしておこる cross-linkage は遺伝質に影響を及ぼすもの(遺伝的)と及ぼさないもの(非遺伝的)とに分けられる。さらに後者は、コラーゲンの変化に関与するものとししないものに分かれるが、これに老廃物の蓄積の問題を合わせ、分子の効率を、拡散の法則に従って数式的に表わすことができる。

一方、遺伝質に影響を及ぼすような cross-linkage は生体高分子あるいは細胞の突然変異を導くが、突然変異は分子の解離や、放射線照射のもとで生ずる欠陥や置換反応によっても発生する。そして、この種の効果は自己免疫反応によっていっそう増強される。ここまでの遺伝質に関係のある変化を総括して、生命保持に必要な最少の分子効率が二項分布するという形で数式化される。

先に述べた分子効率と、後で述べた最少必要分子効率に、さらに不慮の事故による死亡率を加味して、年齢と死亡率との関係を示すいわゆる死亡率曲線が得られ、実際の統計値とよく合うことが示された。

第1図 老化の集積説の流れ図²⁾
(破線はサイバネティックス制御機構)

3. 生体高分子の加齢現象

以上のような老化学説の中では、いずれにしても生体高分子の加齢現象が重要な部分を占めている。実際に、これに関する分子レベルでの種々の検討が試みられており、特に加齢にともなう結合組織の変化は最もよく研究されている^{1),3),4)}。

3-1. 結合組織の加齢現象

結合組織は動物の実質細胞をとりまく生活環境を形づくっている組織である。この組織は高等動物になるほどよく発達しており、特に筋繊維・骨・軟骨・腱・関節囊・血管・肺・心臓・皮膚などよく動く組織に多く分布している。生体内でのこの組織の役割は細胞や多くの他の組織や臓器の保護にあると言われている。

結合組織は構造上、細胞成分と細胞間質に分けることができるが、細胞成分は少ない。大部分を占める細胞間質は繊維成分と無定形基質に分けられる。繊維成分は、さらに膠原繊維・細網繊維・弾力繊維の三つに分けられている。その中で膠原繊維が圧倒的に多く、その主成分であるコラーゲンは、哺乳動物の体タンパク質全体の20~25%を占めるほど多量に存在するタンパク質である^{1),3)}。細網繊維もコラーゲンを主成分とするが、弾力繊維はエラスチンを主成分としている。一方、無定形基質の化学成分は主としてムコ多糖類などの複合多糖類であるが、中でもヘキシサミンが、化学的定量が比較的容易であるために、それらの代表とされることが多い。

3-1-1. コラーゲンの加齢

繊維成分の主成分であるコラーゲンのアミノ酸構成成分のうちにはオキシプロリンが特異的に多量(13.5%)に含まれている¹⁾。一方、無定形基質には上述のようにヘキシサミンが含まれているから、結合組織中のオキシプロリンとヘキシサミンの比について早くから調べられている。その結果、加齢とともにこの比が増え動物体内でコラーゲンの割合が増していくことがわかった^{1),3)}。つまり、実質細胞の割合が減って、結合組織の割合が増え、結合組織自体の中では無定形基質の割合が減って、繊維成分の割合が増加するのである。このようなことから、2-1.で述べたような老化のコラーゲン説が生まれたのも自然だと言えよう。

コラーゲンは、細長い3本のポリペプチド鎖(α_1 , α_2 , α_3)からなるらせん形構造をとったトロポコラーゲン(tropocollagen)と呼ばれる分子の集合体である^{1),3),4)}。1本のポリペプチド鎖は直径約15Å、長さ3,000Å、分子量約10万ぐらいである。そして、この3本のポリペプチド鎖のアミノ酸組成は同一ではなく、また、動物種によっても異なっている。トロポコラーゲンは線維芽細胞によって生合成され、細胞外に分泌される。そして、無定形基質内を流れ、ほとんどが既存のコラーゲン線維部分に到達し、そこで線維となる。また、こうして形成されたコラーゲンが加齢にともない吸収されたり分解される程度は極めて低い。

コラーゲンの加齢による物性上並びに構造上の変化

第2図 加齢によるラットのコラーゲン中の
 α -フラクションの減少
(E. Kulonen による電気泳動の実験)⁴⁾

に関する研究は非常に多い。物性上からは、コラーゲンは、加齢により、より高密度となって結晶性を増し、可塑性を失い、溶解性が減少し、タンパク質分解酵素に対する抵抗性を増す。さらに、熱やタンパク質変性剤 (NaClO_4 ・ KCNS ・尿素など) により線維が収縮するときの収縮力が強くなる。このような物性上の変化は、分子レベルでは、cross-linkage の増大という概念で説明できる。コラーゲンを熱もしくは中性塩で処理し、水素結合部分をはずしてやるとトロポコラーゲンの各ペプチド鎖フラクション (α_1 , α_2 , α_3) が得られるが、その他に、2本ないし3本のペプチド鎖が結合したフラクション (β , γ) が得られる⁴⁾。すなわち、これら β , γ フラクションは α フラクション分子が分子間で cross-link していることを示している。

このようなコラーゲンの構造の加齢による変化は酵素を用いた研究によって漸次調べられてきた。1965年 Kulonen は加齢によっておこるこのような cross-linkage の増加現象を実験的に確めた⁴⁾。第2図はその結果を示したものであるが、ラットのトロポコラーゲンは加齢によって α -フラクションの割合が減少し、 β -フラクションあるいはそれ以上の高分子フラクションの割合が増している。この cross-linkage の部分の構造やその生成反応のメカニズムについては、その後しだいに明らかにされつつある。しかし、cross-

linkage の結合部位は、コラーゲン分子の末端領域 (telopeptide) にあるらしいことや、コラーゲン分子鎖中には少なくとも2個以上の cross-linkage が起きていると考えられることなど⁴⁾、ほんの一部がわかってきたと言える程度である。従って今後の研究に期待されるところが大きい。

血漿を多く含む臓器中にもコラーゲンは多く存在するが、血漿中にはタンパク質 radical が存在することが知られているところから、このような radical がコラーゲンの cross-linkage に関与するかもしれないと考えられている⁵⁾。事実、free radical がタンパク質を攻撃してタンパク質中に radical を生じることが ESR (電子スピン共鳴吸収) によって観測されているのである。放射線照射が cross-linkage の生成を促進するであろうという考えもあるが、体内でのコラーゲンについて、実験的事実としては、まだそのようなことは確認されていない。ただ、コラーゲンの生合成が放射線照射によって促進されたと言えるような事実はある。一方、動物の寿命は放射線照射によって短縮している。結局、放射線照射による老化がコラーゲンの cross-linkage を介して進行すると言うにはまだ情報不足だと言えよう。

一般的に、上述のように、コラーゲンの性質が加齢によって徐々に変化することが認められ、そのときの構造上の変化についても研究されつつあるが、ここで問題となることは、こうした変化が生物学的にどういう意味をもつだろうかということである。多くの研究者は、このような分子間の cross-linkage の生成は動物が成長するにつれて、腱や真皮や、その他あらゆる部位における結合組織の強度を高めるために必要なプロセスであることを肯定している。しかし、この現象が皮膚や血管や諸臓器の硬化の原因となっているかどうか、また、生体の老化を促進するような悪影響を与えているかどうかについては不明であるとしている。たしかに、コラーゲンのポリペプチド鎖どうしの cross-linkage の生成を促進する酵素の抑制剤である β -アミノプロピオニトリルやペニシラミンを若い動物に与えた場合、コラーゲンは量的にはもとのまま変わらないにもかかわらず、皮膚などの力学的強度が減少し、動脈瘤やヘルニアなどをおこしてくる。一方、力学的強度は強まっても、生体に好ましくない影響を及ぼす場合として、細胞数は減少しないのに、その機能が十分に発揮できなくなっていることが認められている⁶⁾。このようなことから、コラーゲンの加齢による硬化によって、細胞膜を通しての物質移動の阻害や筋力の低下が起こり、動脈硬化や高血圧症などいわゆる老人病をひき起こす結果になるのだと考えられてい

る。

3-1-2. エラスチンの加齢

膠質線維ばかりでなく、弾力線維およびその構成タンパク質であるエラスチンの加齢による変化も検討されている。しかし、エラスチンの化学的定量はコラーゲンの定量に比べて難点が多く、分析精度に問題があるためか、コラーゲンの場合はほとんどまとまった結論が出されていないようである。

エラスチンは生合成されたばかりのもの（可溶性プロエラスチン, pro-elastine）には cross-linkage はないが、これが細胞外に分泌され集合体となったのち、cross-linkage が起こるものと考えられている⁴⁾。

Patridge らはエラスチンの加水分解物より、次のような構造をもったデスモシン (desmosine) とイソデスモシン (isodesmosine) と呼ばれるケイ光物質を単離した⁴⁾。

これらは、それぞれ体内で四つのリジン残基からつくられたものであるが、これらを中心にして4本のエラスチン鎖（プロエラスチン）が cross-link していると考えられる。このようにしてできたエラスチンは不溶性となる。そして、その構造はゴムの高分子構造と極めてよく似ており、外部より加わる力を各ペプチド鎖に分散させる役割を演じ、弾力線維に好ましい性質を与えることになる。しかし、加齢によって、cross-linkage の進んだ老動物のエラスチンは、単純には機械的な力に対する抵抗力が強まるかのごとく思われるが、実はその逆になる。このことは、コラーゲンの cross-linkage が加齢によって増して力学的強度は強まっても、生体に悪い影響を及ぼす場合が生じてくると同様である。

3-2. 核酸分子の加齢

遺伝的、非遺伝的にかかわらず、核酸の化学にふれずに加齢現象を論ずることはできない。2.で述べた老

化学説にも関連することであるが、DNA—m-RNA—タンパク質合成という情報伝達の過程で何らかの障害が起こると、その障害の蓄積が加齢現象をひき起こす可能性は十分予想しえる。こうした障害の起こり方としては放射線などの外的要因によるもの、情報伝達の際に、ある確率でおこる翻訳上の誤り、障害が起こった際にそれを修復する際の誤りなどが考えられる。

事実、老年のマウスの分裂終了細胞群の中の DNA は本来あるべき二重ヘリックスのうちの一方の鎖が切断されている割合は若年マウスのものより多いという報告がある⁵⁾。これは加齢によって核酸分子中の障害が増加することを示唆するものと言われている。また、放射線照射や、システアミン・プレオマイシン・4-ニトロキノリン N-オキシドなどの化合物は、DNA のこうした単鎖切断を起こすことが知られており、このような DNA の本来の性質を変えるような要因は、終局的に老化を導くことになると考えられる。

Traunter らは酵素を用いて、DNA の *in vitro* の複製実験を行ない、DNA が複製される際に、ある確率で塩基分子の配列に誤りが生じていることを示している⁶⁾。この種の誤りは、通常の生活を営む生体の中でも、加齢によって当然起こりうることである。

このように、分子レベルでの研究によって、種々の知見が得られ、今後も有意義に探究されていくであろう。現時点では、2-2.で触れた“盲人と象”のたとえ話のように、“老化”を説明するきめ手となるものではなく、解明への道のりはまだ遠いと言わねばならない。

4. 薬物による老化の制止

細胞レベルでの加齢現象について調べる実験で、ヒトの胎生細胞（未熟な状態にある細胞）は約 50 代（回）の分裂をくり返した後に死滅するという事実が見いだされている⁷⁾。同様に、マウスの場合は 28 回以下、ニワトリの場合は 35 回以下の細胞分裂が行なわれることが知られている。このことは、必然的に動物には持って生まれた寿命があることを示唆している。

Hayflick は、最近の米国の第 140 回 American Association for the Advancement of Science. において、「がんの機構解明と治療方法の研究の成果が実れば、人間の寿命を2年間延ばすのに役立ち、またもし米国で心臓疾患が奇跡的にせよなくなったとすれば、寿命はさらに7年延びることになる」と述べている⁸⁾。この Hayflick の考え方の本質にも、加齢現象には既定の時限時計の概念が含まれている。つまり、その時限時計は速くまわることもあれば、ゆっくり回

まわることもあり、極端な場合には、凍結法などによって一時止めることもできるかもしれないのである。

従って、老化制止に向けた研究は、このような時限時計の回り方をおそくする方法を考えることだとも言える。その一つに、薬物などにより動物の寿命を延ばす試みが数多くなされている。Bender は、これらを総説としてまとめている⁷⁾。それに記載されている化合物の多くは、酸化防止剤・ラジカル捕獲剤・免疫抑制剤・抗菌剤などである。動物実験の段階ではやや平均寿命を延ばすようなものが多少みつまっている。

現在までに、哺乳動物を用いた実験で最も延命率の高い結果が得られている例は、無菌マウスによる実験である⁸⁾。腸内細菌群のいないマウスの寿命は対象群のマウスに比べて約 50% 長く、老化はゆっくり進行していた。この結果からみるとバクテリアが老化に対して何らかの寄与を及ぼしているらしいことになり、それならそれで、薬物による対処方法も生まれてくるのが期待されるのである。さらにこのようなことから、ウィルスも老化に寄与している可能性も十分考えられ、老化機構解明の面からも、老化防止剤開発の面からも、新しい分野が開けていくかもしれない。

しかし、老化防止を目的とした薬物の研究の歴史は浅く、いずれも加齢の本質にせまるものとは言いがたい。20世紀に入ってから、人間の平均寿命は数十年延びた。わが国では、企業における 55 才定年制がはじまった明治 35 年ごろは、男の平均年令 43.8 才、女 44.9 才に過ぎなかったが、今は、男 71 才、女 76 才と格段の差で延びてきた。このような平均寿命の延長は、主として感染症による死亡の減少によるものとして説明され、その大部分は、衛生環境の改善、免疫療法の発達、化学療法剤や抗生物質の開発によってもたらされたものである。つまり、老化に伴う生体の機能低下の抑制に関与するものではない。これからは、先進国での死亡の大部分は老人性の衰弱に関連した動脈硬化やがんなどによるものに変わりつつあるから、これらの病気の追放に目が向けられ、道はけわしくとも、真の意味の老化防止薬の開発に力がそそがれることになるう。

これには、必然的に、加齢現象の一面でもある発育期や成熟期における生体の変化とその制御に関する研

究が併行して行なわれなければ成果は実らない。そして、近代科学を総動員して研究を進める必要があろうし、それにともなって、このような研究は最も興味ある分野として発展していくであろうことが予想される。

5. おわりに

本来、薬物は生体にとって異物であると言われ、生体に生じた異常状態（つまり病気）に対し、薬物は積極的にそれをなおすのではなく、生体自身が正常状態に回復しようとするのを援助するものである。こう考えると、積極的に生体の寿命を延ばす作用を持った薬が生まれたとしたら、従来の薬物の概念とは別のものになるう。他言すれば、薬物だけを頼りに寿命延長を考えずに、例えば、是非はともかく、遺伝子の移殖により体質を変えて⁹⁾ 長寿の人間をつくるようなことも一つの方法であろうということになる。

ただ、延命の研究の成果が、家畜に应用され、それを利用する人類が恩恵に浴する場合には良いことづくめかもしれないが、人間に应用されたら多くの問題があるように思われる。つまり、自然科学を越えた人の生き方の問題がからんでくるからであり、平均寿命が延びると同時に幸福な人生が延びたことになるような社会をつくらねばならないからである。でも、万物の霊長である人類は、その英知によって、これらの難問を克服し、一世代の延命をはかるばかりでなく、*Homo sapiens* の延命に向けた努力をつづけていくであらう。

文 献

- 1) 医学のあゆみ, “加齢” 特集号, 62, No.5(1967)
- 2) D.G. Carpenter, J.A. Loynd: *J. Am. Geriatric Soc.*, 16, 1307 (1969)
- 3) 日本発生物学会編: エイジングの生物学, 岩波書店 (1972)
- 4) Z. Deyl: *Exp. Geront.*, 3, 91 (1968)
- 5) W.A. Pryor: *Scientific American*, 223, 70 (1970)
- 6) *Chem. Eng. News*, March 18, p.14 (1974)
- 7) A.D. Bender, C.G. Kormendy, R. Powell: *Exp. Geront.*, 5, 97 (1970)
- 8) *Newsweek*, June 17, p.58 (1974)