



2024年2月1日放送

## 老化は治療できるか：生物学的メカニズムから考える

東京都健康長寿医療センター研究所 老化脳神経科学研究チーム  
協力研究員 後藤 佐多良

私は50年以上老化の仕組みや老化制御の研究をしてきました。今日は、それに基づいて、老化は治療できるかについて考えたいと思います。

最近、市民向けの雑誌やインターネットの記事で「老化は治せる」とか、「老化はヒトに特有なものだ」という意見を目にした方もいらっしゃると思います。

老化が治せるというのは老化が病気の種類だと考えているということです。このことについては2,000年以上前から、歴史に残る著名な人たちが色々な意見を述べてきました。

例えば、紀元前にはローマの哲学者キケローは『老人が死ぬのは燃え尽きた火が、ひとりで消えていくようなもの』と表現し、老化は病気ではないという立場でした。近年では、100年以上前に免疫学の研究でノーベル賞を受賞したメチニコフが『老化は生理的現象ではなく、病的徴候である』と書いています。

文明社会に暮らすヒトは、病気や事故に対して手厚いケアを受けて長生きすることが多いのですが、野生動物は歳を取る前にケガなど色々な原因で偶然に死ぬ機会が多いため高齢まで生きる個体は多くありません。しかし、研究室の良好な環境では、人間と同様に長生きする個体が数多くいます。したがって老化がヒトに特有なものとは言えません。

寿命がヒトの30分の1のネズミ、1,500分の1の線虫という短命の動物でも、研究室で飼育された場合、生存率の加齢変化の形（これを生存曲線と言いますが）は、文明社会のヒトとよく似ています。

生体機能の加齢変化についても、ヒトや動物の間で変化速度には大きな違いはありますが、概ねヒトとよく似たパターンを示します。例えば、ネズミでは、記憶力や運動能力の低下は、寿命の違いを反映してヒトの約30倍速く進みます。

そのため、老化は、何億年という生物進化のある段階から大きくは変化しないで保存されてきた共通の現象と考えられ、モデル動物がヒトの老化の研究に使われています。

本日は老化の仕組みの研究結果に基づいて、可能性を考えたいと思います。

議論を始める前に、老化をどう定義するかをはっきりさせておかないと話が噛み合いませんから、その点についてお話しします。加齢と老化という言葉がありますが、両方とも英語でエイジングと言うために、しばしば混乱が生じます。本来、加齢は無生物を含めて単に時間経過を指す物理的な量のことです。一方、老化は生体機能が低下するという生物学的変化を指す言葉です。ご存知かもしれませんが、抗加齢医学会という学会がありますが、これは抗老化医学会というのがより適切です。

したがって生物学的には、老化は「加齢とともに生存率の低下を引き起こす生体機能の衰え」と定義できます。

ラジオ放送なので、図をお見せできませんが、加齢による機能低下は、大体 25 歳～35 歳頃から始まり生涯にわたってほぼ連続的に進みます。老化を治すというのは、したがって、低下の傾きをゆるやかにする、あるいは変化を逆戻りさせる、ということになります。

機能低下のパターンは、ヒトとモデル動物でよく似ているものが多く、違うのは速度です。このことから、ヒトとモデル動物の老化には共通の仕組みがありそうです。もちろん、ヒトとモデル動物で違うものもあります。同じ動物でも組織や器官で加齢変化の仕組みが共通と考えられる場合、そうでない場合があります。共通のものは普遍的メカニズム、そうでないものは個別的メカニズムといいます。

例えば、酸化ストレスやタンパク質の異常に関わるメカニズムは普遍的メカニズムです。免疫やホルモンに関わる異常は、個別的メカニズムといいます。

老化メカニズム説は 300 以上あると言われていますが、ここでは普遍的と考えられる主なメカニズムを取り上げます。

最初に取り上げるのは、**老化は遺伝子に傷害が増えることによるという説**です。原子核分裂や核融合の研究に基づいて物理学者が提唱したもので、宇宙線などの自然放射線が細胞の核 DNA に傷害を与えて蓄積して老化が進むと考えました。動物はそれによって短命になりますが、多くの場合、分裂細胞ががん化することによることが分かって、研究は滞りました。その後、遺伝子工学的技術の進歩で心臓や脳のようなほとんど分裂しない細胞からなる組織の DNA 傷害が調べられました。しかし、傷害レベルは高齢でも加齢による機能低下を説明できるほど高くないことが明らかになり、分の悪い説になっています。

次は、皆さん、よくご存知の**酸化ストレスに原因があるとする説**です。この説は、抗老化サプリメントなどを通じて市民の方々にも馴染みがあり、膨大な研究が行われてきました。

生命に必須な酸素に由来する活性酸素が細胞膜脂質や DNA, タンパク質などの生体高分子に色々な傷害を起こすことが明らかにされています。

そのため活性酸素を消去すれば、老化の進行は抑えられるだろうとの考えから抗酸化剤の投与や遺伝子工学的に抗酸化酵素の活性を高める多数の研究が行われました。しかし、この説を支持する決定的な証拠は得られていません。

さらに、活性酸素には情報伝達因子としての機能があったり、少量の活性酸素が抗酸化作用を高めるという報告もあり、活性酸素の多様な役割が明らかになっています。

ですから、強力な抗酸化物質を摂取して酸化傷害を抑えて老化を制御しようという試みは問題を起こすと考えるべきでしょう。

次に、有力な普遍的メカニズムとして、**老化は異常タンパク質の蓄積や異常化したミトコンドリアなどの細胞小器官が蓄積するためだ**という説があります。

傷害を起こす原因は酸化ストレスの他に酸素と同様に生命維持に欠かせないブドウ糖があります。ブドウ糖は、主にタンパク質を修飾して機能を低下させます。これは日本語で糖化、英語でグリケーションと言います。その他、色々なタンパク質修飾や部分的なタンパク質分解による異常化が知られています。例えば、アルツハイマー病の発症に関わる最近話題のアミロイド B は、正常機能をもつ前駆体タンパク質が部分的に分解されて蓄積したものです。

異常タンパク質の増加は、その生成と分解のバランスによって決まります。分解が遅くなれば、異常タンパク質が増えます。実際、高齢動物では分解の低下によって異常タンパク質が増えやすいことが明らかになっています。同様に異常化したミトコンドリアなどの細胞小器官の分解除去も加齢で低下します。

加齢に伴うタンパク質の異常化の割合は DNA や細胞膜の脂質の傷害に比べて高いこともあり、この説は老化メカニズムとしてたいへん重要です。

最後に、**遺伝子発現の変化が原因である**と考える最近注目されている説について簡単に触れたいと思います。

この説はエピジェネティック説とか細胞異分化説と呼ばれています。これは酸化などの化学修飾によって起こるものではなく、DNA を含む遺伝子複合体の酵素的修飾によって遺伝子発現に変化が起これ、その修飾レベルによって健康寿命や平均余命を予測できるという説です。この説は、面白いものではありませんが、まだ十分に評価できる段階にはないと考えられます。

残り時間も少なくなってきましたので、**老化治療の可能性**について、私の考えをお話したいと思います。

老化が治療できるという主張の多くは、高齢で生じる機能低下に対症療法的に対応することを念頭においています。それは、今日お話した生物学的老化メカニズム全般に介入して、それを遅らせる、あるいは逆戻りさせるものではありません。

生物学的老化を制御するには、生物に共通する基本的なメカニズムへの介入が必要です。

日本人の3大死因とされるがん・心疾患・脳血管疾患が根絶できれば、平均寿命が大きく伸びると想像されるかもしれません。しかし、厚生労働省のホームページのデータによると、これら全てを根絶できたとしても、例えば65歳の日本人女性の平均余命は、高々4年伸びるだけです。

それに対して100歳以上で亡くなった超高齢者の統計から推定した65歳女性の生物学的最長余命は50年以上で3大死因の根絶よりも何十年も長い可能性があります。これがオーバーだとしても増え続ける百寿者の数と彼らの寿命から推定すると、三大死因根絶から予想される余命よりもかなり長くなり得ることは明らかです。

したがって、可能と考えられる最長寿命の実現は、老化を病気とみなして対症療法的治療を考えるよりも、生物学的老化を遅らせて寿命を伸ばす試みの方が、より良い目標と言えるのではないかと思います。