

21 世紀の不老長寿の術

プロローグ

1. 不老不死を求めて

- ギリシャ神話の暁の女神「エーオス」：トロイ王の孫ティートーノスに恋をし、ゼウスに頼みこみ神と同じ不死にしてもらった。不老を願うのを忘れたためティートーノスは急激に老いしぼみ、やつと声が聞こえるまでになった。エーオスはティートーノスを蟬に変身させて籠で飼う事にし---生まれた子メムノーンはエチオピア王になった。老蟬が恋人では暁の女神もイメージダウンである。
- 中国の道教 (Tao - ism) : 道士が仙境で五穀を断ち修行を重ねて得た不老・不死の「仙薬」により仙人になると信じられている。秦の始皇帝は仙術を修業した「徐福」を“東海の仙島(日本の事らしく各地に徐福伝説がある)”に派遣し「仙薬」を探索させた。中国や東南アジアの中国人社会には現在でも Tao -ism が残っているが、不老不死の仙人は願望伝説であろう。

2. 不老長寿の限界は？

感染症・ガン・脳神経障害などを克服した場合、ヒトの寿命はどの程度であろうか？

- Old Parr : スコッチウイスキーの Old Parr は世界一の長寿者とされる農夫 Thomas Parr に因んで命名された。ラベルにはルーベンスの肖像画と生年・没年が入っているものがある。イングランド王・チャールズ一世によりウェストミンスター寺院に葬られ、墓碑銘に「AD 1483 生まれ、152 歳 1635 年 11 月 15 日此処に葬る」とある。教区の戸籍担当が祖父の生年と間違えたと言う説もあるが、初婚は 80 歳で 2 人の子供を得、105 歳で不倫し子供を作り逮捕され教区長から懺悔を命じられた。122 歳で再婚し“精力絶倫の有名人”になり、ルーベンスやヴァン・ダイクによる肖像画になった。

伝説は多くの著作に引用されている。この項 Wikipedia より

- 平串田中

彫刻や陶芸家に高齢の著名人が目立つが、人間国宝・平串田中は 100 歳の誕生日に 30 年分の材料を買いこみ、“60・70 は鼻たれ小僧、男さかりは百から百から、わしもこれから”と 107 歳で亡くなる直前まで彫刻作品を造り続けた。

- 最近の話題

日野原重明先生：2013.05.16 ある会で「成田山新勝寺」参拝時に、山門の立て看板に「101 歳・日野原重明先生大講演会」とあった。2~3 年先までの予定が決まっているとのこと。

三浦雄一郎さん：54 歳で 7 大陸最高峰からのスキー滑降成功後、目標を失い不摂生な生活を送り、身長 164 cm、体重 85 kg、血圧は 200 近く、不整脈も出ていた。65 歳で一念発起し 5 年後のエベレスト登頂を目指す。医師の指導とハードトレーニングにより 70 歳で目標を達成、75 歳で再登頂成功、今回 3 度目で 80 歳の最高齢登頂記録を作った。

日野原先生のように老化の進行が遅い人がおる一方で、メタボ・不整脈の三浦さんでも前人未到の記録樹立もできている。

I. “メタボ”の次は“ロコモ”

高齢者の医療費・介護費の急増に苦しむ厚労省は、WHO のメタボ (Metabolic Syndrome・代謝症候群) の診断基準(1998 年)を参考に「特定制度」を制定し(2008 年)メタボ対策を始めた。

更に、日本整形外科学会が提唱したロコモ(Locomotive Syndrome・運動器症候群)の概念を取り入れ、“健康づくりのための身体活動基準 2013”および「健康づくりのための活動指針(アクティブガイド)」

について”を公表した(2013.3.18)。その後マスメディアに“ロコモ”関連解説が良く出るようになった。

日本整形外科学会 PR ページ <http://www.joa.or.jp/public/locomo/index.html> によれば

「ロコモティブシンドロームとは主に加齢による骨・関節・筋肉といった運動器の機能が衰えることにより、日常生活での自立度が低下し介護が必要になったり、寝たきりになったりする可能性が高い状態のことをいいます」

とあり、“詳細な解説”“予防法”“地方別専門医検索”“アドバイドクターへの登録”等のページにリンクが張ってある。米国 National Institute of Health の雑誌にも紹介されている。

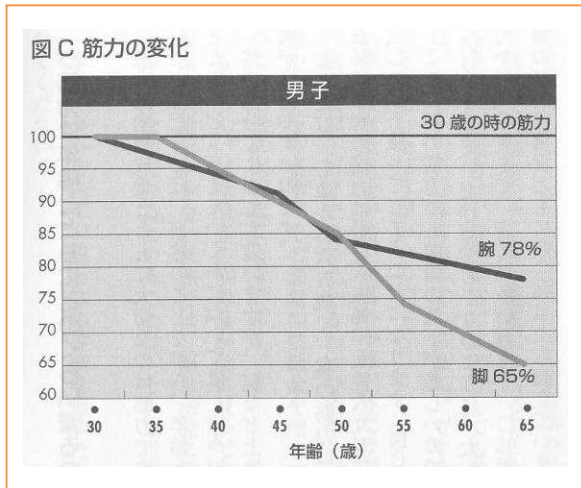
“メタボ防止”“ロコモ防止”運動の趣旨は大変結構なことと思うが、基本は高齢者本人の“生きざま”の問題である。うかつに指導に従うと、ビジネスチャンスととらえる“算術ドクター”や“便乗企業”の囲い込みに嵌まる可能性が大である。脇を固めて慎重に対応すべきである。

ということで「老年学」から加齢による心身の変化と「分子生物学」の最新情報からそのメカニズムと高齢者の健康法を“不老長寿の術”としてまとめて見た。

II. 老年学からのアプローチ 文献 1

個人差があるが、外見的には「頭髮が少なくなる」「白髪が増える」「老眼が進む」「耳が遠くなる」「皮膚のシミ・しわが増える」など、自覚的には「筋力」「瞬発力」「平衡性」「敏捷性」「柔軟性」「筋持続力」「全身持久力」等の行動体力の衰えである。あまり気付かないが「免疫力」「生理的・心理的变化への抵抗力(病気やストレス等)」等の防衛体力も衰えてくる。

1. 筋力の衰え (公益財団法人 健康・体力づくり事業団の資料から)

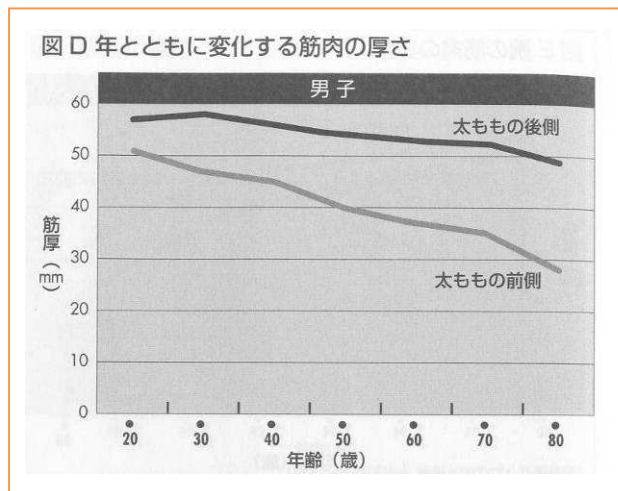


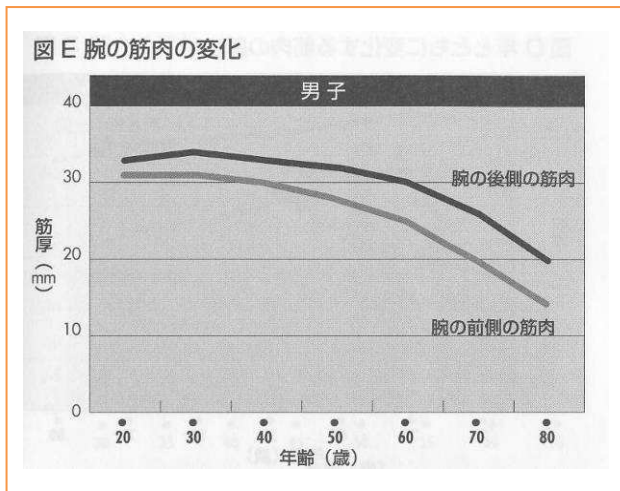
左図の様に腕・脚の筋力は 30 歳台から急速に衰えるが、50 歳からの脚力の衰えは驚くばかりである。

太ももの筋肉はどんどん痩せていく。

70 歳から前側筋肉は加速度的にやせていく。

山歩きで経験済の段差で躓いたり、高齢者が畳の上で転倒したりするのはこの筋肉が衰え“あげたつもりの足”が上がっていないことによる事故である。





腕の筋肉も痩せていくが脚ほどではない。

2. 文科省の「体力・運動能力調査」

文科省は **S-39 年以降** 64 歳までは「握力」「上体起こし」「長座前屈」「反復横飛び」「立ち幅跳び」「20m 往復持久走または男子 1500m・女子 1000m 持久走」「50m 走」「ソフトボール投げ・ハンドボール投げ」、65 歳～79 歳では「握力」「上体起こし」「長座前屈」「開眼片足立ち」「10m 障害物歩行」「6 分間歩行」等の結果に評点を付ける「体力・運動能力調査」を続けている。

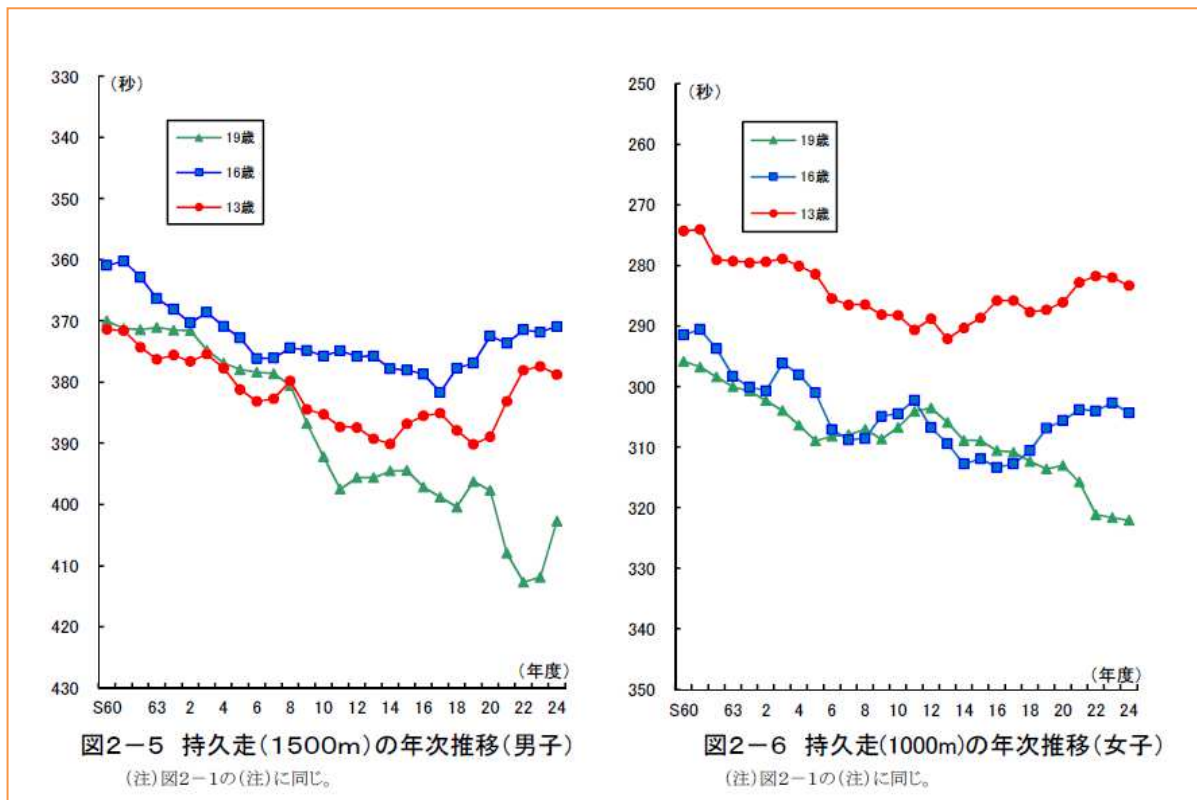


図2-5 持久走(1500m)の年次推移(男子)

(注)図2-1の(注)に同じ。

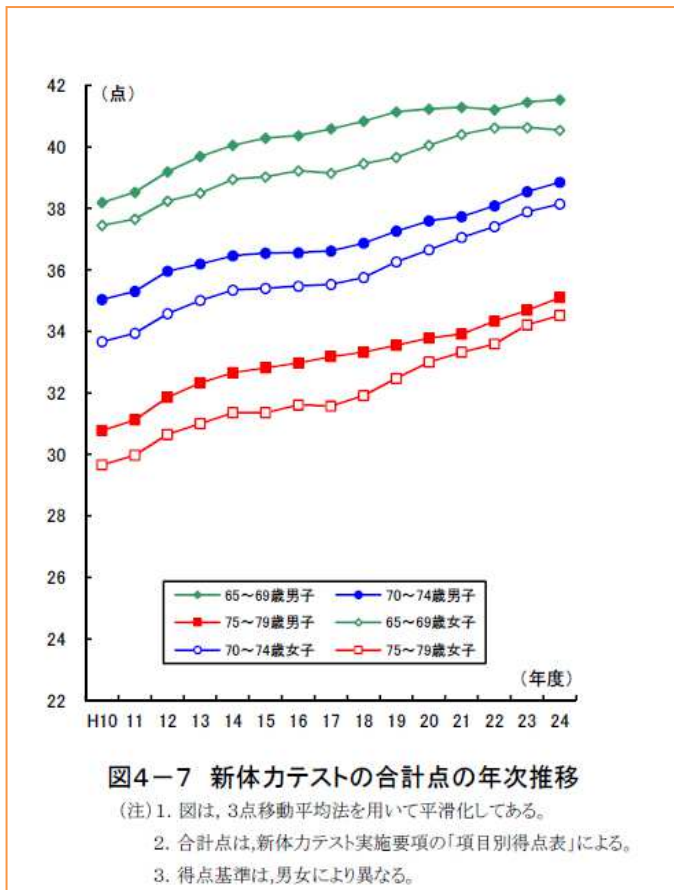
図2-6 持久走(1000m)の年次推移(女子)

(注)図2-1の(注)に同じ。

■ 体力・運動能力の年次推移から 上図

年次推移をみると、中学生・高校生の持久走が S-60 年以降遅くなり、19 歳男子は H-22 年をボトムに回復の兆しがあるが S-60 年に比べると惨憺たる状態が続いている。受験戦争の激化だけが原因であろうか？対応策等文科省のコメントは無い。

一方高齢者は握力の年次変化が無いが、他項目は全て逐年向上していて合計点が次図である。



これはメタボ騒ぎが始まった頃からスポーツクラブ・スイミングプール等の施設が手軽に利用できるようになり、メタボ防止のために利用した年齢層の効果ではないか？

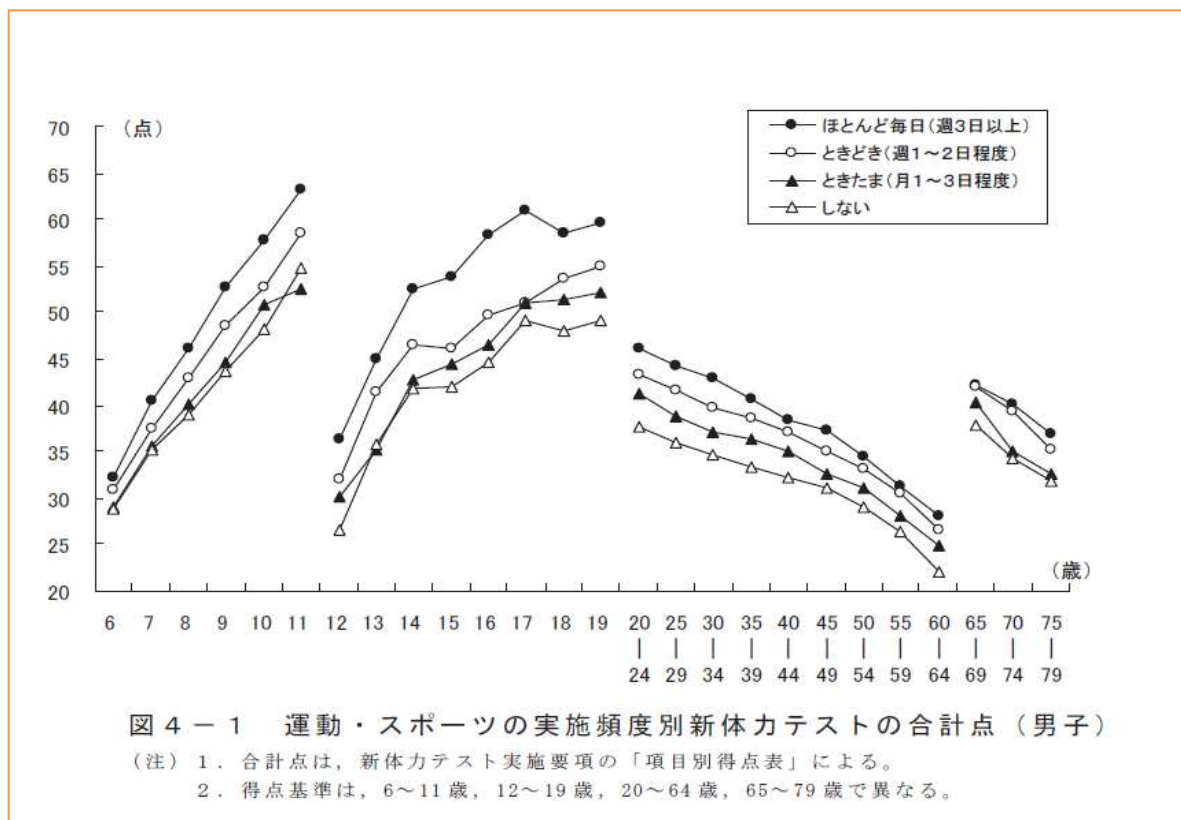
有酸素運動と称して、筋トレ、トレッドミル、プールでのウォーキング、エアロビクス等に励む中年以上の人を良く見かけた。

ここ 10 年、山歩きでも我々よりやや若い高齢者グループ特に女性が多いグループに良く遭遇する。

この項にも文科省のコメントは無い。

■ スポーツ活動は体力・運動能力の衰えを遅らせる

図は H-23 年度の調査結果からスポーツ実施頻度との関連図である。



週 3 日以上スポーツをやる人は、どの年齢構成でも体力テスト合計点が高く、特に中学・高校生の時期には合計点が急上昇している。20 歳を過ぎると合計点が低下を続ける。週 1 回以上スポーツやる人は合計点が上であるが加齢による合計点(体力・運動能力)の低下は厳然たる事実である。

65～79 歳では調査項目は異なるが加齢による傾向は同じである。

この項は文献 1 の引用データを文科省 HP 最新データに Update したもので文科省トップページ <http://www.mext.go.jp/> →「白書・統計・出版物」→「統計情報」→「体育・スポーツに関する統計調査」→「体力・運動能力調査」の「調査の概要」で調査方法、「結果の概要」に詳細なデータを見ることが出来る。

3. 行動体力(全身持久力)維持には最大酸素摂取量の維持・スポーツ活動が重要

■ 最大酸素摂取量

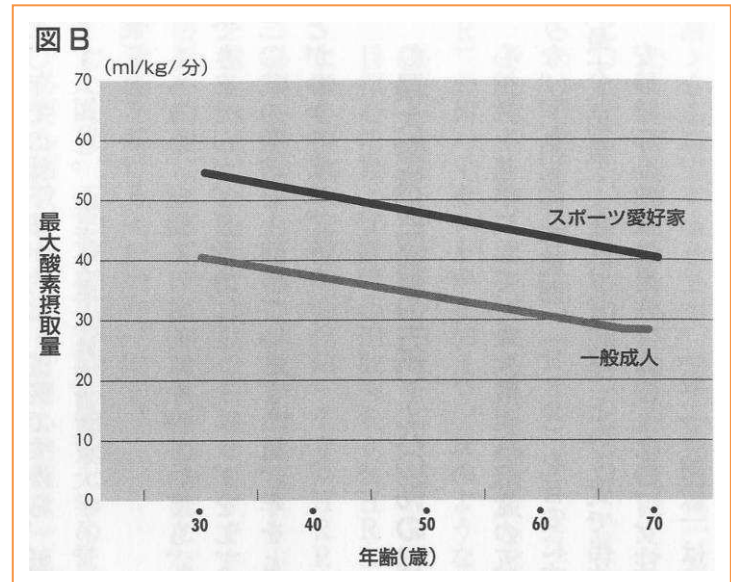
筋肉を使うときエネルギーを消費するが、このエネルギーは摂取した糖類からのブドウ糖を肺から取り入れた酸素で燃やして造られ、燃えかすの二酸化炭素が肺から放出される。(脳細胞も筋肉以上に燃料を消費する)必要な酸素量が入り入れられないと必要なエネルギーは得られない。

酸素摂取量/毎分＝心臓の血液拍出量/毎回×脈拍数×動脈血酸素含有量－静脈血酸素含有量
となる。普通人の安静時の血液拍出量は約 5L(70ml×70 拍)/毎分であるが運動時には 20～25L になる。

運動時の最大の拍出量を「最大心拍出量」といい、体を鍛えると脈拍が増えないでも「最大心拍出量」増大し 35～40L に達する事があり安静時の心拍数が減少する。また筋肉には持久力を発揮する「赤筋(遅筋)」と瞬発力を出す「白筋(速筋)」があり「赤筋(遅筋)」の発達している方が酸素を効率よく取り入れる。

■ 運動を続けていると最大酸素摂取量が高水準を保つ

右図は 20 歳から 72 歳までを対象にトレッドミルを使った調査結果である。72 歳でもスポーツ愛好家の最大酸素摂取量は 30 歳の一般成人と同じである。



■ どの程度の運動が望ましいか

ずばり“50～60%の強度の運動”であり、心拍数を目安にする。

①. 心拍数許容範囲を求める。

「心拍数許容範囲」＝「最大心拍数(成人の場合 220－年齢)」－「安静時心拍数」

②. 「必要心拍数(最低必要な運動時の心拍数)」＝「安静時心拍数」＋「心拍数許容範囲」×0.4

③. 「目標心拍数」＝「安静時心拍数」＋「心拍数許容範囲」×0.6

④. 「上限心拍数」 = 「安静時心拍数」 + 「心拍数許容範囲」 × 0.75

運動時の心拍数が「目標心拍数」と「必要心拍数」の間にあることが望ましい。

「上限心拍数」は超えると危険な心拍数である。

■ 若者でも動かないと筋力が急低下する

入院などで寝たきり状態になると筋力は 1%/2 日の割合で衰える。2 週間では 7%になる。

宇宙飛行士は 2 週間の宇宙滞在で 15%(1%/day)筋量が低下し 1 カ月でも完全には戻らなかった。

宇宙の無重力状態を想定した実験で、若い成人男性を 3 週間ベッドで休養状態に置いた結果は、「最大酸素摂取量」が約 30%「最大心拍出量」が約 26%減った。普通の生活では 20 歳頃から 1%/年低下するので、この人は 3 週間で 30 歳も年を取ったことになる。

宇宙ステーションでは、スポーツジムの運動が日課として行われている。

■ 高齢者でも筋力の回復は可能である

60 歳～72 歳を対象に 12 週間の「筋力トレーニング」で、大腿部の筋肉断面積が 11.4%増加、最大膝屈曲筋力が 170%、膝進展筋力が 227%増加した。肥大したのは主に「白筋(速筋)」で 60 歳を過ぎても 3 カ月も筋トレをやれば“ムキムキマン”は夢ではない事になる。

4. 脳力の衰え

個人差があるが、40 歳以後脳の老化が始まり、健常者でも「記憶力」が衰え、“度忘れ”の頻度が上がり、“新しいことを覚える”ことが難しくなる。

■ 脳力とは

五感で知覚された情報は脳古皮質・基底核の「海馬」で処理され項目別に「脳新皮質」の所定の場所に一時記録される。レム睡眠中に「海馬」と「脳皮質」間で編集され「安定記憶」として保存され、新しい記憶はしばらく海馬に保存される。

記憶の呼び出しは、最近のことは「海馬」から古い事は「脳新皮質」から行う。場所や人を覚えているが名前が出てこないことが良く有る。これは「海馬」と「脳皮質」の連携プレイが素早く出来なくなったためである。

脳力とはこの連携プレイが異常なく働き、さらに新しい思考に役立てる能力のようだ。

PC でも入力データは「メモリ」で受け「ハードディスク」に整理して記録される。定期的なディスククリーンアップとデフラグ・最適化をやってデータを整理しないとサクサクと動かなくなる。

■ 脳力の衰えは脳細胞の減少が原因

成人の脳細胞は 1000 億個以上あり「神経細胞(100～140 億個)」と世話役の「グリア細胞」で構成されている。脳細胞は 40 歳を過ぎると約 136 万個/日、約 5 億個/年減って行く。

これが原因で物覚えが悪くなり度忘れがおこるようだ。101 歳の日野原先生は 40 歳の 70%の脳細胞で現役活動を続け、三浦雄一郎さんは 80%の脳細胞でエベレスト登頂していることになる。

■ 脳力保持法

脳細胞は最大のエネルギー消費者であり、エネルギーは血液で運ばれた「ブドウ糖」を「酸素」で燃やして得ている。脳力保持法は高水準の最大酸素摂取量を保つ事でそれには運動を続けることが条件になる。

5. 細胞の寿命

通常の細胞はある大きさになると成長を止めるか分裂する。

細胞名	細胞分裂	寿命
白血球	有り	3~5 日
腸の上皮細胞	有り	3~5 日
血小板	有り	10~14 日
皮膚	有り	1 ヶ月
赤血球	有り	4 ヶ月
肝臓	有り	1 年半
骨	有り	2~10 年
脳細胞	無し	ほぼ一生
心筋	無し	ほぼ一生
骨格筋	無し	ほぼ一生

左表の様に細胞の寿命は色々ある。

脳細胞、心筋細胞、骨格筋細胞などは損傷しても分裂補充が無いので減る一方である。

寿命の短い細胞はどんどん分裂して選手交代するが、遺伝子が乗っている染色体末端にテロメアと呼ぶ保護クッションがあり、分裂のたびに短くなり最後は分裂が止まる。赤血球や白血球は造血幹細胞がテロメア再生酵素を持ち、赤血球や白血球を再び作りだす。

最新情報: ヒトの脳細胞は発生初期に神経幹細胞から神経細胞ができ、後期にグリア細胞ができる。発生初期は複数の micro RNA がグリア細胞の新生を阻害していることを発見した。これらの micro RNA を強制発現させると神経細胞産生能力を回復させることが分

かった。失われた脳神経細胞を補充する可能性が出てきた。(慶大・理研 2014.01.14 プレスリリース)

■ 細胞死

活性酸素の攻撃による DNA の損傷や遺伝子のミスプリントにより正常に働かない細胞になり、後述の清掃係に処分される。

■ 長寿命細胞の場合

脳細胞：膨大な細胞数で誕生し幼少年期に海綿が水を吸うように情報を記憶していく。やがて多すぎる細胞を処分し成人で約 1000 億個になる。短期記憶分担の海馬と長期記憶分担の大脳新皮質細胞は関連部位の細胞と絶えず連絡を取り(シナプスという信号送受信回路を組み換えて)脱落細胞の分を補充している。

心筋細胞：障害や疾病が無ければ、**寿命は 130 年**とも言われていて極めて丈夫である。

III. 分子生物学からのアプローチ

1. 体内時計 文献 3

地球上の生物は 35 億年前に誕生したシアノバクテリアが光合成した時から体内時計を持つようになった。原語は Circadian rhythm で日本では概日時計とっている。

シアノバクテリアの体内時計はエネルギー授受に関わる ATP 分解酵素の 6 量体であることが最近の研究でわかった。

多細胞生物に進化する度にいろいろ複雑なリズムが造られていく。哺乳類の例では 1 個の受精卵が定まった妊娠期間中に定まった順序で分裂・分化を続けて子供が誕生、同様に成長も定まったリズムで進み最後は個体の“死”に至る。このリズムが生体内の時計によって制御されている。

昆虫の変態、鳥の渡り、魚の回遊等々も体内時計の指示によるとされている。

■ タンパク質の時計

細胞の分裂・分化、筋肉細胞の伸縮、細胞間信号の授受等で働いているのがタンパク質であり、時計系のタンパク質(酵素等)の指示で活発に動く。

体内時計を構成するタンパク質の時計(計時的挙動)は極めてダイナミックである。タンパク質内の原子間結合の伸縮周期は 10 ヘムト秒(1000 兆分の 1 秒)で、この振り子の揺れを使ってミリ秒(1000 分の 1 秒)~マイクロ秒(100 万分の 1 秒)単位で起こる構造変化や折りたたみをこなしている。

■ 哺乳類のカレンダー

脳の直下の下垂体上方の正中隆起部にカレンダーが有る。メラトニン受容体(光に反応)が外界の日長を読み、概日時計と情報と突き合わせ春夏秋冬を見分けている。この信号を受けて甲状腺刺激ホルモンが出てきて繁殖行動などが始まる。

■ ヒトの生体時計

ヒトの場合は脳の左右の視神経が交差するあたりの視交叉上核と呼ばれるところに精度の高い中枢時計が有り、体内各所の細胞がこれに同期している。遺伝子情報からは約 20 種の時計遺伝子候補が報告されている。調べたほとんどの細胞で時計遺伝子が発現したが、精巣細胞だけで見つかっていない。理由は分からない。

■ ウミガメ・サンゴ・赤手カニ等の一斉産卵

子孫の生存率を高めるためとは言え、多くの個体の生体時計が同期している。年周期のリズムの他に、満月や大潮などの二段階制御機構を持っているという仮説であるが詳細は分かっていない。

2. 細胞のタイプとメンテナンス 文献 2

長寿命細胞は「使い捨て型」でそれ以外は「分裂再生型」のように見える。細胞は病気や事故で傷害されなくてもある時期に自死(アポトーシス)シマクロファージ(白血球の一種)が粗大ゴミ収集車として清掃工場(脾臓・肝臓・腎臓)に運び再生可能部品は再利用される。

自死(アポトーシス)の時期は分裂可能回数と清掃係の勤務態度によって決まる。

● 「分裂再生型」

「分裂再生型」は指示を出す遺伝子をのせた染色体の末端保護役のクッションでテロメアとよばれる部分が分裂する度に短くなり分裂が出来なくなると自死するがその幹細胞はテロメア修復機能を持っていて必要細胞を作り続ける。幹細胞が駄目になれば多臓器不全で寿命となる。

● 「長寿命・使い捨て型」

脳神経細胞のように膨大な細胞の在庫があり、損傷細胞使い捨てに見えるものと、心筋細胞や骨格筋細胞の様に丈夫で壊れにくい？ものがあるようだ。使い続けてメンテナンス不能になった時が寿命という事になる。

■ 細胞内のメンテナンスはタンパク質代謝

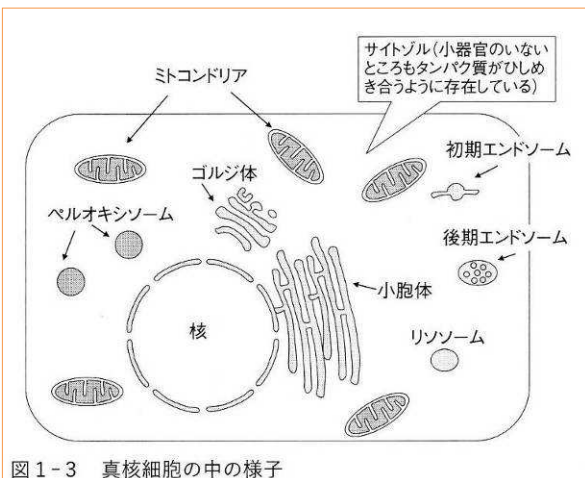


図 1-3 真核細胞の中の様子

人体を構成する細胞は約 60 兆個、水を除く主成分はタンパク質である。

細胞が古くなると細胞内小器官、細胞液を構成する成分が老化してゴミになる。細胞はゴミ掃除が寿命を左右する事になる。

ゴミ掃除のシステムを自治体に例えると、数種類のゴミ収集車があり集めたゴミを清掃工場(細胞内小器官のリソソーム: PH4~5 の酸性で約 70 種類の分解酵素がある)に持ち込みなんでも分解する。清掃工場ではタンパク質がアミノ酸に分解、合成工場(リポソーム)

に送られ RNA の設計図により新しいタンパク質に再合成され組み立て工場(ゴルジ体)に送られる。

ゴルジ体で仕上げをしてから必要場所に届けられる。

● タンパク質代謝のマテリアルバランス

体重 70kg の成人の場合、食事から約 70g を摂取、約 70g 排泄してバランスしているように見える。

ところが体内のタンパク質は 1 日に約 200g が分解され摂取した 70g と共に 200g の必要なタンパク質に再合成されている。

不要になった細胞（主成分のタンパク質代謝）の、皮膚・頭髮・体毛・爪・消化管・気管・肺胞等は直接体外へ、赤血球・白血球等は脾臓・肝臓で分解しアミノ酸を再利用、骨細胞は破骨細胞が分解、骨芽細胞が再生している。

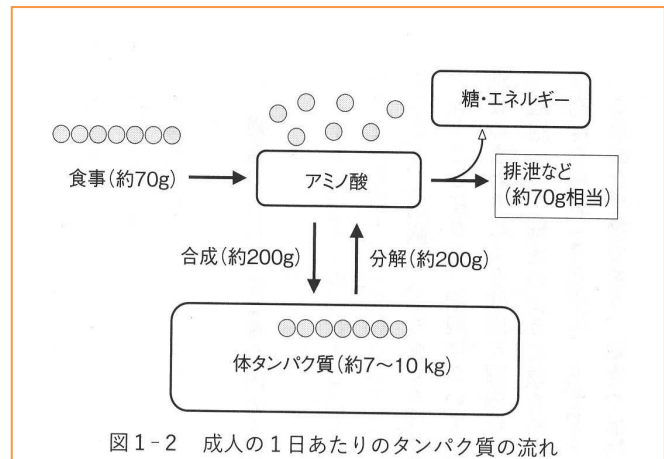


図 1-2 成人の 1 日あたりのタンパク質の流れ

● 細胞内小器官やサイトゾルの代謝

細胞内のタンパク質（細胞内小器官の主成分もタンパク質で、細胞液中にはタンパク質分子の在庫が沢山ある）の代謝は最近まで良く分かっていなかったが同様に掃除される。

■ ユビキチン・プロテアソーム系分解システム

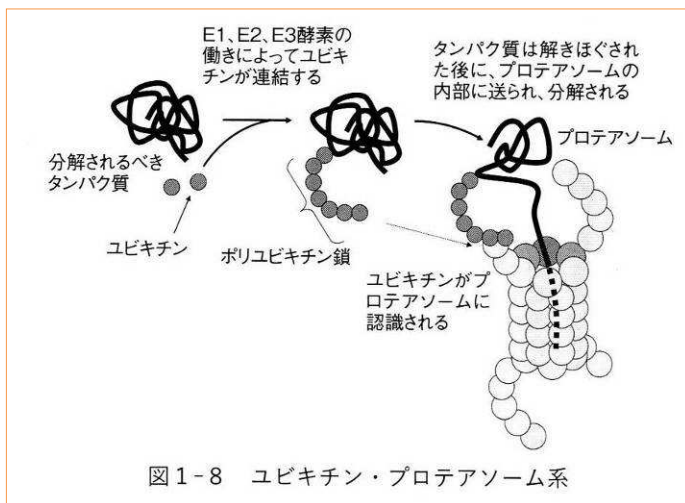


図 1-8 ユビキチン・プロテアソーム系

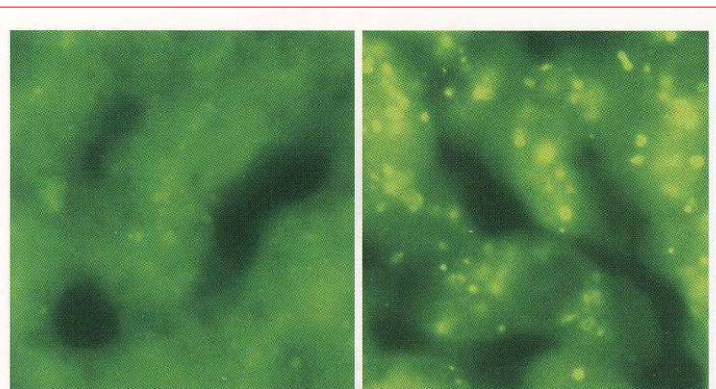
アーロン・チカノバー イスラエル工科大・医学部教授らが発見、「ユビキチン」というタンパク質が折りたたまれて分解困難なタンパク質に貼りついて鎖を伸ばし、シュレッター役の「タンパク質分解酵素」に押し込んでアミノ酸に分解する。

シュレッター搭載ゴミ収集車登場である。
(2004 年ノーベル化学賞)

■ オートファジー

大隅良典博士(東工大特任教授)が東大助教授時代に出芽酵母を使って発見した細胞内小器官や細胞液成分の新陳代謝の新機能である。(2012 年・京都賞)

細胞内小器官等が古くなり交代が必要になると、突如として細胞内に隔離膜が現れ古くなった小器官を包み込む(包み込んだ膜をオートファゴソームと命名)これがリソソームと連結して小器官を分解・再利用する。この現象を



口絵 1 全身のオートファゴソームが緑に光るように細工した遺伝子改変マウス (GFP-LC3マウス) の肝臓
左は自由摂食時、右は24時間絶食後。オートファゴソームを示す小さな輝点が絶食によって増加する。[本文89頁参照]

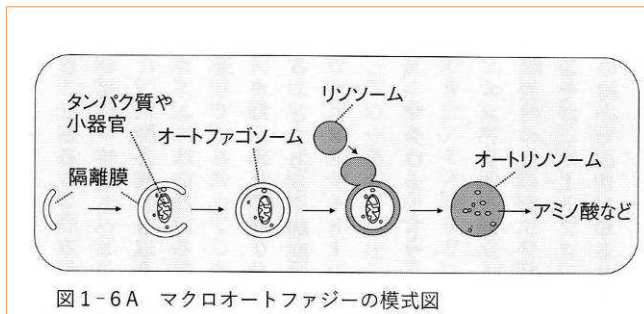
オートファジーと命名した。細胞が若く小器官の交代が必要ない状態では起こらない。忍者型ゴミ収集車の登場である。

マウスでも同じことが起こっていた。受精卵からの分化の各段階や絶食など細胞が飢餓状態になると突如として現れる不思議な忍者型ゴミ収集車である。

その後弟子の吉森保博士は下村修博士の“おわんクラゲ” 緑色蛍光タンパク質(2008年ノーベル化学賞)遺伝子の導入に成功し細胞内の微細な現象が簡単に光学顕微鏡で見えるようになった。

これでマクロファージについて世界中の関連学者が一斉にフォーローを始めた。

● マクロオートファジー(Macro Autophagy)

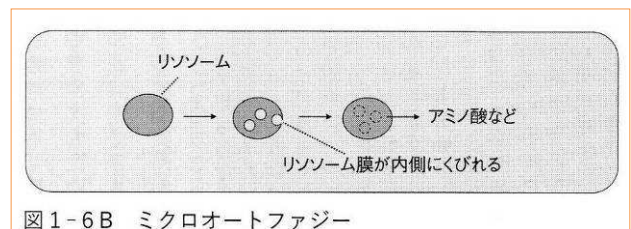


オートファジーはリソソームと共同で細胞内の小器官や細胞質成分を分解リサイクルする。

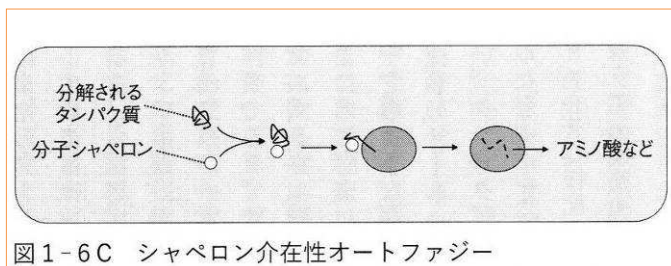
細胞中に隔離膜が現れる→オートファゴソームをつくる(不全化した小器官を包む)→リソソームと合体→オートリソソームを作る(取り込んだオートファゴソームを分解)→アミノ酸等を造る。

● ミクロオートファジー

これは図のようにリソソームの膜が内側のくびれちぎれて細胞質中の成分を取り込み分解する。取り込まれるものが小さいのでミクロオートファジー。



● シャペロン介在性オートファジー



Chaperone とは若い女性が社交界デビューするときに付き添う年上の婦人を指す。

細胞質を構成する複雑に折り畳んだタンパク質の構造を解きほぐす介添え分子が必要らしい。(詳細は未解明)

分子シャペロンは折り畳まれたタンパク質を解きほぐし、リソソームの膜にあるトランスポーターから直接リソソーム内腔に送り込む。

■ 脳神経細胞の忍者型ゴミ収集車は鈍重

脳細胞はエネルギー多消費の神経細胞(ニューロン)とメンテナンス役のグリア細胞で大量のゴミを出す。脳は個体の GHQ で軽い飢餓状態では他の臓器がタンパク質を分解してブドウ糖に変換、GHQ の脳細胞に供出している。この所為か少々の飢餓状態で他の細胞で在来型ゴミ収集車が働いていても、脳細胞の忍者型ゴミ収集車は気付かずに模様眺めをしているらしく、脳細胞の忍者型ゴミ収集車が出動しない。

飢餓状態が進行すると大掃除を始める。

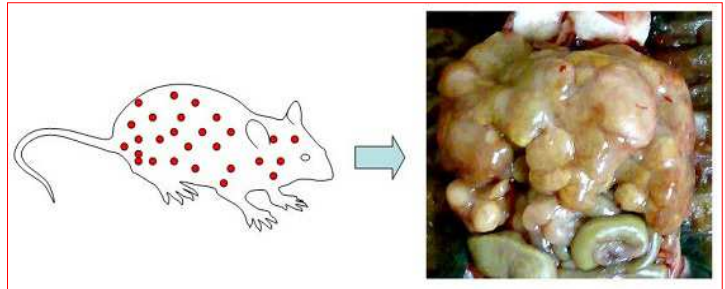
脳細胞の大掃除は軽度の運動では始まらず、かなりの負荷が必要のようだ。

3. オートファジーが出来ないと何が起こるか

■ オートファジーノックアウトマウスの実験

遺伝子操作でオートファジー機能喪失マウスを作り各種臓器がどうなるかの実験が一斉に始まった。

右図はオートファジー不能細胞(赤点)を持ったマウスに 19 カ月齢で発生した多発性肝腫瘍。



■ 不良ミトコンドリアの蓄積：不良ミトコンドリアはグルコース分解時 H_2O まで至らず活性酸素を量産するようになる。オートファジー不全細胞を調べると高度な酸化ストレス状態になっている。結果として核ゲノム DNA を損傷し腫瘍発生に至る。

■ 脳神経細胞中でのオートファジー：オートファジーノックアウトマウスは生後 4 週ぐらいから運動機能と反射テストで異常が現れる。TEM(透過型電子顕微鏡)で詳細にみると生後 2 週間の脳神経細胞中に「凝集体」が溜っていた。

以上をまとめると

- ヒトの受精卵から誕生・成長・老化の各段階で臓器は構成材料の新陳代謝が重要である。
- 構成材料の新陳代謝には細胞外は「マクロファージ」、細胞内は「ユビキチン-プロテアソーム系」と「オートファジー」が働いている。
- オートファジーは軽い飢餓状態で働き出す。
- 脳神経細胞は司令部要員の様なもので飢餓状態を感じるのが最後になる。
- 各臓器でオートファジー不全が起こるとミトコンドリア代謝が出来ずに活性酸素の攻撃で「腫瘍」ができる。
- 脳神経細胞でオートファジー不全が起こるとゴミ処理が出来なくなり「パーキンソン病」「アルツハイマー病」等の原因になる。

エピローグ

■ 体を使う呆け防止

呆け防止には“汗をかく運動”が必要なようで、脳神経細胞のオートファジーをスタートアップさせることが大切である。

■ 130 歳も可能？

「不老長寿」も楽なものではないことが分かったが、文献 1 に一番丈夫な心筋の寿命は 130 歳とあり文献 2 の体内時計の設定リズムでは各臓器細胞のゴミ掃除を徹底し、体も頭も使い続ければガンや疾病が無い場合 130 歳も可能ということになるようだ。

この先進する技術の利用による更なる発展の期待は次の様な事である。

■ iPS 細胞利用の発展に期待

ヒトの病気のメカニズム解明と治療法の研究では簡単に人体実験が出来ない。動物実験の結果から類推でワクチンや新薬を開発、さらに安全性確認の動物実験後ようやくヒトによる治験の段階を踏む。

このため多大の時間・労力・費用を必要としていて、実験動物には有効でもヒトには使えないこともある。

動物実験で有効なアルツハイマー免疫療法が、アメリカで 300 人にワクチン注射治験が行われたが

18 人に無菌性髄膜炎が出て中止した。

iPS 細胞を使ったシャーレや試験管中で人体細胞による実験が手軽に利用できるようになりつつあり治療法や創薬の大幅なスピードアップが期待される。

■ 生身のタンパク質反応の観察と発展の期待

最近まで水分を持った生身のタンパク質分子の微細構造や生体反応を電子顕微鏡で観察する事が出来なかったが(高真空度常温ではタンパク質分子の乾物になる)、低真空度・低温で生の分子が見えるようになってきた。Spring-8 の放射光利用で生の臓器の活動を見る“メディカルバイオ利用”が出来てきた。これらの実績からタンパク質分子の三次元構造と化学物質の構造の相互間係をスパコン利用で精度よく推定できるようになり、難病治療薬開発のスピードアップが期待される。

■ 無理は禁物

体を使うことが不老長寿に不可欠で合っても、疾病や障害を持っている場合はドクターアドバイザーの意見を重視してできる範囲で実行すべきである。

■ 不老長寿の術は楽ではない

21 世紀の不老長寿の術は「相応の運動をつづけビューティフルに歳をとること」と分かった。

この資料は夫々の文献を“老化とそのメカニズム”と云う切り口で読み直し、文献の著者の意図するところとは無関係につまみ食いしてまとめたものである。関係各位の「不老長寿」にお役にたてば幸いである。

以上

2014 年 1 月 20 日

話題提供者 後藤 健

引用文献

文献 1：いつまでも「老いない脳」をつくる 10 の生活習慣 石浦 章一著 WAC B-078 2008 年 3 月 6 日 初版発行
著者略歴：1950 年 石川県生まれ 東大理学系大学院修了 理博 東大大学院総合文化研究科教授 専門：分子認知学
難病の解明がライフワーク

文献 2：細胞が自分を食べる オートファジーの謎

水島昇 著 PHP サイエンス・ワールド新書 051 2011.12.02 第 1 版第 1 刷発行

著者略歴：1966 東京生まれ、東京医科歯科大医学部、大学院博士課程修了、基礎生物学研究所を経て

東京都臨床医学総合研究所副参事研究員、東京医科歯科大教授 現在東京大学・医学系研究科・教授

文献 3：生物の中の時間 時計遺伝子から進化まで

PHP サイエンス・ワールド新書 047 2011.10.04 第 1 版第 1 刷発行

著者 西川伸一 略歴：1948 滋賀県生まれ、京大医学部卒、ケルン大遺伝学研究所留学、京大教授、理研 OCB 副センター長 2013 理研退職 NPO 法人 All about Science Japan 設立 代表理事 最新医学・医療の解説、難病患者との交流で活躍中。

倉谷滋 略歴：1958 大阪府生まれ、京大理学部卒、岡山大理学部教授を経て現在理研 OCB 形態進化グループ、グループ・ディレクター

上田泰己 略歴：1975 福岡県生まれ、東大医学部卒・在学中から理研 OCB・システムバイオロジー研究のチームリーダー、現在プロジェクトリーダー