

## (10) 老化と死 (Aging and Death)

「老化」と「加齢」はどう違うか？

加齢は、初期発生から死に至るまでの過程すべてに当てはまる言葉であるが、老化は、成長或いは成熟後の加齢に伴う現象と考えられる。つまり、成熟して交尾や産卵後すぐに死に至る動物には老化が無い。

老化についての疑問は最近になって多くの科学者の興味をひき始めたが、年を取ることに關するいろいろな文献は古代からたくさん残されていた。老化と言う概念の変化はある意味では生物学や医学の発展の歴史を反映しているともいえる。アリストテレス (Aristotle) は老人を觀察して、次のように書いている。「老人は一般に未来に対する確信を欠いている。そして一部分は経験を通してであるが、すべての事柄がうまく行かなくなるとか、人々が期待しているよりはともかくも物事は悪くなると考えている」と。彼はさらに、いろいろな生物に固有な寿命を觀察して、それらを記述している。現在でも。我々はアリストテレスの老化に關する次のような仮説に負うところが多い。「年を取って無力になっていく原因は、ちょうど大酒を飲んで酔ったり、病気になったときと同様に、靈魂の影響にあるのではなく、その媒体 (つまり肉体) の影響である」と。これは老化現象が科学的な方法によって証明できる対象で有ることを示す見解といえる。

レオナルド・ダビンチ (Leonardo Da Vinci) は 30 体の人体解剖をして、年齢とともに変化していく解剖学的変化に興味を持った。「老化の原因として、老人では血管壁が肥厚して血液循環の分布が偏ることを重視した。そして部分的に栄養が供給されなくなり、別段発熱をするわけでないが、局所的に生活が破壊され、それらの集積によって少しずつゆっくりと老人は死にむかってゆく」と結論した。ベーコン (F. Bacon) は生理学的な研究法を用いて、「若い人の疾患は一般に急性に経過し、治り易い。それに比べて老人の病気はより永くかかり治りにくい。若い人の傷はすぐ閉じるが、老人の傷はなかなか閉じない。それは年取った人の身体は発汗も悪いし同化作用も悪いからである」といったことを觀察した。つまり 老人では代謝活性が落ちていることを意味する。

### 近年の老化についての考え方

- 1) 老化は成長速度が遅くなりついに停止すること。
- 2) 多細胞動物の老化はさけられないものではなく、成長や再生によって、明白に抑えることが出来る。
- 3) 老化の根源は内分泌的な衰退に因るものであるから、ホルモン注射をうてば若返る。
- 4) 遺伝子の持つ情報の転写や翻訳での間違いが蓄積することや、体細胞突然変異が蓄積することで老化する。
- 5) 老化のプロセスが遺伝子に組み込まれている。
- 6) テロメア (telomere) が細胞分裂回数を規定しているので、これによって寿命が決まる。

老化は発生の延長と考えることも出来るし、2つの現象を区別する必要があるとすると、発生はある系の機能的な能力が増強されてゆくような初期の諸過程からなって、老化は機能的な能力を失ったり効力を持たなくなる後期の課程からなるということも出来る。いずれにしても、老化の過程は集団の全構成員に生ずる過程であり、通常の条件下では進行性で不可逆的な過程であり、成長と発生とを経過する系に於いては成熟したときに始動したり促進したりする過程と定義することが出来る。すると、進行性の変化が終末点をむかえることがあり、この終末点が「死」を意味することになる。

### 老化に伴う体の変化の例

### 1) 細胞外物質の変性

コラーゲン分子間の経時的な架橋の増加により、弾性が減少し、保水能力が落ちる。

エラスチン（動脈などに多い）の擦り切れにより、循環系に障害が出る。

### 2) 遺伝子の変化

細胞分裂に因る増殖能力のある器官で、分裂時の転写、翻訳ミスが蓄積し、或いは体細胞突然変異が蓄積することで、機能低下を来す。

DNA の配列に異常が生じると修復作用がなされるが、これが追いつかずに蓄積するということになる。放射線や宇宙線が大きな原因と言われ、実際に放射線を浴びると異常が生じることは確かめられている。地球上では地域によって、自然環境の放射線量が多いところや少ないところがあるが、それではそれらの地域で寿命の差があるかと言うと、実際には有意の差は認められない。

### 3) 増殖能力のない器官、組織の細胞死

神経系や心臓などで起こる細胞死は、主に **programmed cell death**、つまりアポトーシス (apoptosis) によって引き起こされる。あるいは、代謝による活性酸素にさらされる時間がある程度以上になると細胞が死ぬ。細胞の数が減少することで機能の低下を来す。

### 4) ホルモンバランスの崩壊

内分泌腺の機能低下による、ホルモンバランスの崩れが、体の器官や組織の機能を低下させる。更年期症状などはバランスの崩れによる典型的な現象。

## 細胞の老化

細胞が分裂を停止し、不可逆的に増殖できなくなる状態。

#### 1. Nuclear mutations （寿命が延びる場合もあり）

#### 2. Deletions of mtDNA ( $\Delta$ -mtDNAs)の蓄積（mtDNA は nDNA のような修復が起きにくい）

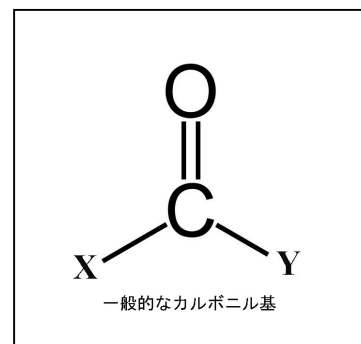
#### 3. Oxidized proteins の蓄積 (protein の酸化が Carbonyl の形成を誘導することが発見され、carbonyl を検出することで、oxidized protein の量を数値化できるようになった)

carbonyl 基は、カルボン酸、アルデヒド、ケトンなどに含まれる。

右図で、X が  $\text{CH}_3$ 、Y が  $\text{OH}$  だと酢酸  $\text{CH}_3\text{COOH}$

X が  $\text{H}$ 、Y が  $\text{H}$  だとホルムアルデヒド  $\text{HCOH}$

X が  $\text{CH}_3$ 、Y が  $\text{CH}_3$  だとアセトン  $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$



#### 4. Heat Shock Protein (Hsp) の heat-stress に対する発現量の減少

※ 2011 年 11 月の Nature に、老化細胞を取り除くと、老化の進行が遅れる、また、高齢になっても老化細胞を取り除くと、老化による期の障害や低下を防止することができるという報告あり。即ち老化細胞を除去することで老化防止ができる可能性を示唆。

## 「死」について

細胞の死は容易に判定できるが、個体の死は判定が難しい。

個体の死：大きく分けると、心停止を死とする考えと、脳死を死とする考えがある。現在は、脳死を死とする考え方が主流となってきているが、深い論議をしたわけではなく、臓器移植による治療技術が欧米に遅れをとらないようにといった医師たちの考えや、臓器移植しか助からない患者さんたちの意見が社会を動かしたからである。つまり、脳死を死と見なさないと、移植に使える臓器が手に入らないからである。（人間が死を定義している脳や心臓は細胞増殖しない器官であることに注目）

## 細胞死の判定法

- 1) 分染法：トリパンプルー、エリスロシンなど色素による染色性の変化（膜機能）
- 2) ラジオアイソトープ法： $^{51}\text{Cr}$  の遊離など（死ぬと取り込んだクロームを遊離する）（細胞質、膜機能）
- 3) 酵素活性測定法：乳酸脱水素酵素 LDH の遊離、酵素反応産物の測定など。（細胞外に出た LDH の活性を測定する方法と、ミトコンドリアの活性を指標とする MTT 法など）
- 4) 生合成系測定法：DNA、RNA、タンパク質など細胞内高分子物質への前駆物質の取り込みを測定（合成能）
- 5) 構造変化検出法：核濃縮、細胞断片化など（各種顕微鏡による細胞構造の変化測定）
- 6) コロニー形成法：細胞増殖能喪失測定（ガン研究などで使われる）（増殖能）
- 7) 細胞数計測法：細胞消失測定（増殖能）

※細胞の死の方にはアポトーシスとネクローシスの二通りある

### アポトーシスの定義

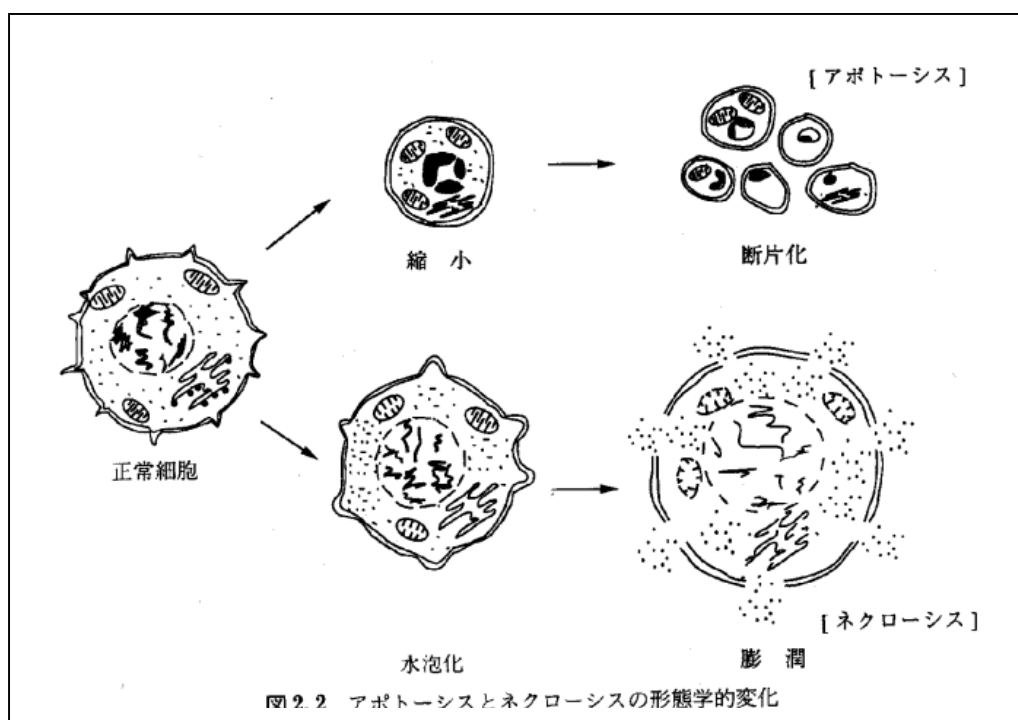
形態学的：細胞の縮小、核の凝縮と断片化、細胞の断片化。

生化学的：DNA の断片化。

### ネクローシスの定義

形態学的：細胞の膨潤、核・ミトコンドリアの崩壊。

生化学的：細胞内容物の流失、DNA のランダム分解、炎症反応。



### アポトーシスとネクローシスの特徴

	アポトーシス	ネクローシス
要因	生理的、病的 ホルモン異常、成長因子の除去 細胞障害性 T 細胞の攻撃 HIV 感染、放射線、温熱、制ガン剤	病的、非生理的 火傷、毒物、虚血、補体攻撃 溶解性ウイルス感染、過剰な薬物投与 や放射線照射
過程	細胞体積の縮小 ヌクレオソーム単位の DNA 断片化 クロマチンの凝縮	ミトコンドリアや小胞体の膨潤 イオン輸送系の崩壊 DNA のランダムな分解

	細胞表面の微絨毛の消失 細胞の断片化（アポトーシス小体となり、マクロファージによって貪食）	細胞の膨潤と溶解 細胞内容物の流出（lysosomal enzyme 等加水分解酵素）
特性	組織内で散在的に発現 短時間に段階的に進行 能動的自壊過程	組織内で一斉に発現（炎症となる） 長時間に漸次進行 受動的崩壊過程

ヌクレオソームの図

