

# — 総説 —

## 老化の分子メカニズム

大峽 淳

新潟大学大学院医歯学総合研究科 口腔解剖学分野

### Molecular mechanisms of senescence

Atsushi Ohazama

*Division of Oral Anatomy,*

*Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences*

平成 30 年 9 月 10 日受付 平成 30 年 9 月 10 日受理

キーワード：老化, 分子メカニズム

#### 【はじめに】

高齢化社会の日本では、平均寿命のさらなる延伸ではなく、健康に問題なく日常生活を過ごすことのできる“健康寿命”が目標となってきた。しかし益々の高齢化は、それだけでは、社会構造の維持が困難な状況を引き起こしている。そこで近年、健康寿命を更に進め、高齢者が生産的 (Productive) に社会へ貢献することが提言され始めている。しかし歳を重ねれば、必ず老いは訪れ、この老化が生産性を困難にしている。「productive aging」を実現するためには、老化の抑制が必須となるものの、老化がいかなるものであるのか、その実態すら掴めていない。高齢化は地球上のさまざまな国で生じており、老化メカニズムの解明は、世界レベルでの喫緊の課題となっている。生命体はなぜ「老いる」のか？この「老い」は悪なのか？生物の進化における「老い」とは何を意味するのか？このように、老化とは生物学的観点からも極めて興味深いテーマである。まだまだ未知であるため、多少散発的とはなるが、本総説では老化についての最新の知見についてご紹介したい。

老化現象は、極めて古くから生物科学の世界で取り上げられてきた。Hayflick らは 1965 年に、正常細胞を *in vitro* で培養すると、ある一定の回数の分裂を行なった後に恒久的増殖停止状態に陥ることを報告した<sup>1)</sup>。この不可逆的な増殖停止状態は、細胞老化と呼ばれるようになる。細胞老化における不可逆的な細胞増殖停止には、DNA 損傷などによって引き起こる癌化を抑制するという防御機構としての側面があるとされる。同じ動物からの細胞でも由来する組織により、DNA 損傷を引き起こ

す因子への寛容性、DNA 損傷に対する反応能、さらにその後引き起こる細胞老化が大きく異なることが報告されている。このように、細胞には老化に対する質的多様性が多く存在し、老化をより複雑なものとしている (図 1)。

#### 老化細胞の形態

老化細胞は、通常の細胞ではみられないような扁平で広がった特徴的な細胞形態を示す。この形態の変化が、老化において、どのような生物学的意味を持つかは明らかにされていない。

#### 酸性 $\beta$ ガラクトシダーゼ活性

老化細胞では、pH6.0 で特異的に検出される酸性  $\beta$  ガラクトシダーゼ活性 (senescence associated  $\beta$  galactosidase ; SA- $\beta$  gal) が上昇する。この検出法が容易であることから、細胞老化マーカーとして汎用されている。しかし、この酵素の老化における詳細な役割については不明である。



図 1：老化に関わる様々な要因