

3. フリーラジカルと分子・細胞・個体の老化

東京大学理学部動物学教室

加藤 邦彦

I. 個体レベルからみた活性酸素による老化促進

1. 酸素消費量と老化速度

われわれが生きていくうえで酸素は不可欠だが、反面それは寿命を短縮する作用も有する。酸素消費量が増大すると寿命が短縮（老化が促進）するという報告は多い。たとえば活動度が高ければ寿命は短縮し、冬眠などにより酸素消費量が低下すれば寿命は延長する。下垂体ホルモンの一部、成長ホルモン、甲状腺ホルモン、副腎皮質ホルモン、男性ホルモンなどは別名「加齢ホルモン」ともよばれ老化を加速するが、これらには代謝活性を上昇させるという共通点がある。

2. 活性酸素による老化促進

このように酸素消費量が増えると寿命が短縮するのは、生体内で活性酸素（酸素ラジカル）の発生量が増大するためとする考えがある。そこで、 H_2O_2 負荷、 NO_2 曝露、さらに X 線や γ 線の照射によって直接生体内の活性酸素を増加させて老化への影響をみた実験もあるが、これらの処置によって老化が加速され寿命が短縮するという報告は多い。老化に伴い生体内に活性酸素の反応産物が蓄積増大してくることも、活性酸素が老化と深く関係していると考えられる根拠になっている。その代表的なものが過酸化脂質である。過酸化脂質と変性蛋白質の複合体と考えられているリポフスチンの加齢に伴う蓄積増加は、良い老化指標となっている。

3. 抗酸化剤投与による老化遅延

リポフスチンの蓄積はビタミン E が欠乏すると顕著になり、逆にビタミン E 投与によって抑えられる。そこで加齢とともに生体の抗酸化能が低下し、過酸化脂質が蓄積するなど活性酸素による障害が起きやすくなり老化が進むのではという考え方がある。生体内抗酸化剤として注目されているものにはこの他、ビタミン C、グルタチオン、カロテノイド、尿酸、メタロチオネインがある。

4. 活性酸素消去に関わる酵素活性と老化速度

活性酸素のうち、 O_2^- を不均化する酵素としてスーパーオキシドジスムターゼ (SOD) が知られている。比代謝率あたりの SOD 活性がみごとに最大寿命と比例したことから、一躍注目を集めたように、酸素消費量に対する SOD 活性の比が重要と思える。また、SOD により O_2^- は過酸化水素となり、それは O_2^- より反応性に富むので、それを分解するカタラーゼ等の存在も不可欠である。

5. 早老症、老年痴呆と SOD 活性

ダウン症は 21 番目染色体 (の一部) を 3 つ有することに起因し、老化も早い。21 番目染色体上には SOD の遺伝子もあるのでダウン症患者の SOD 活性は正常人より 1.5 倍ほど高いが老化が早いので、SOD 活性だけが高いと逆効果となる可能性もある。老年痴呆研究で注目されるアルツハイマー病の遺伝子も 21 番目染色体上にあるとされ SOD とダウン症、アル

ツハイマー病の関係が注目される。

6. トリソミーマウス・トランスジェニックマウスを用いた SOD の老化影響研究

SOD 遺伝子を増幅したマウスを用い、SOD 活性が高いことは老化予防に良いか悪いかという疑問の解明のための実験が始まっており、今後が期待される。

II. 細胞レベルからみた活性酸素による老化促進

正常細胞を *in vitro* で培養すると細胞分裂できる回数は有限だが、高分圧酸素下培養で

は、その分裂回数（寿命）は短くなる。抗酸化剤を添加すれば分裂寿命も延長する。また赤血球では、加齢とともに膜の脂質の過酸化が進む。

III. 分子レベルからみた活性酸素による老化促進

老化に伴いタンパク質の合成速度および分解速度が低下し（とくに後者が重要らしい）、結果として1つのタンパク質分子の存在時間が長くなり、それだけ活性酸素等の作用を受け変性する可能性が高くなる。