

総 合 討 論

加藤 今回このようなワークショップを開催した背景の一つには、直接被爆者は勿論のこと、今や我が国全体が高齢化社会に突入しつつあるという現実的な状況があります。各講演を踏まえて原爆資料センターにおける今後の研究、あるいは広く一般的な今後の老化研究の方向等に関して意見を出して戴ければと思っています。

1. 加齢の指標

三井 原先生のお仕事で、老人はT細胞表面のIL-2レセプターの数が増少しているとのことですが、個体における老化指標または老化現象が、加齢によるものか、あるいはその個体の有する疾患によるものかを区別出来る方法があるでしょうか。

原 私の研究対象は、疾患を持たない材料を原則としています。試験管内、あるいは生体内で、歳をとっていても病変が無い細胞の種々の性質を検討することが、加齢の影響をみる近道と考えています。

岸川 中野先生からは、心筋内のリポフスチンを用いた検索から、性成熟の始まりが老化の始まりとの話があり、その始まりの時期は男女間に差が無いということでした。一方、佐々木先生の被爆者を含めた循環器系の検索では、女性の老化が10才ほど遅れるとの話がありました。加齢の指標を何にするのか、あるいは、検索部位や検索対象を何にするかが、その加齢性変化の評価には重要と思われま

中野 確かに老化の定義が重要でしょう。私はStrehlerが示した加齢の指標と成りえる変化の条件として、①内因性、②進行性、③

普遍性という事を基準にして考えています。老化の研究で混乱があるのは、臓器の老化と細胞の老化とを同一視している点です。また、各臓器により機能の低下の様相が違うので、老化を考える場合に全体をとらえることが必要と考えます。

佐々木 私が示しました循環器系に於ける男女間の差はホルモン、特にエストロゲンが関与しているものと思います。閉経の早い人ほど心筋梗塞になりやすいとの報告もあり、閉経後にコレステロールが上がり、これが動脈硬化を促進するものと考えます。

加藤 確かに臓器により老化速度が違うということは米国老年学研究センター設立に功のあったShock以来、よく言われています。ヒトの場合、遺伝的背景や環境が同一ではないので、それがかなり影響してきます。最も普遍的な老化変化は、予備力の低下とも言われるので、各種負荷を増した時の反応から、それを見るのが案外いいのではと私は考えます。

2. 分裂寿命と老化の関係

加藤 現在、老化研究で最も注目されていることの一つは、細胞の分裂寿命とその個体の老化の関連です。もし被爆者から一部細胞をもらうことができるなら、ガラス器内での検索が可能で、被爆者の老化研究の有力な手段になろうと考えます。ただし、ガラス器内での細胞分裂寿命が、真に個体における老化の指標に成りうるかどうかは疑問が残されています。臓器を構成している細胞は、分裂という観点から考えますと均一ではありません。幹細胞、分裂してしまっ

ない細胞、そしてその中間に相当する細胞の3種が混在している可能性があります。老化に伴い分裂可能な細胞の数は変わらないのかという疑問も出てくるでしょう。私は、もともと細胞には分裂寿命はないものと思っています。魚の細胞や哺乳動物の発生のごく初期のものは分裂寿命を有しない可能性があるというデータがあります。

三井 私は個体から得た細胞の分裂寿命から個体の寿命を規定出来るとは思っていませんが、体細胞に分裂寿命はあると思います。老化の機序を研究する上で、培養系は有効な一手段であると考えます。ただし、細胞の老化が分裂寿命だけでは説明出来ないのもので、代謝加齢も十分考慮しなければならないと思います。

中野 細胞自身は分裂寿命を持ってないと思います。個体のホルモンなどが関与して細胞分裂が終わり、分裂終了ということになるのだと思います。

3. 老化とプログラム説

三井 ここでもうひとつ重要な事があると思います。個体の中の細胞が老化するときに、プログラムされていて老化していくのか、それとも障害によるのかということです。

奥村 老化のプログラム説といえば、DNAに関係してくると思います。小野先生は個体レベルでDNAを解析されていますが、プログラム説より障害説をお考えですか。

小野 原則はプログラムされていると思います。大人になるまでの時間と死ぬまでの時間の比がすべての生物で一定であり、《年をとる》とか《寿命》などの原則がプログラムされており、ヒトは100～110歳までしか生きられないと思います。ところで、タバコを吸っていても100歳まで生きるヒトがいますが、

いい遺伝子のセットをもっているからだと思えます。いい遺伝子をもっているヒトは少しぐらい環境が悪くても長生きする。すなわち外から少しの障害を受けても、大きなプログラムが少しずれてほんの少しだけだめになる。ほとんどの遺伝子は大丈夫ですから、もし少しの遺伝子を改造することができれば、ほとんどの人間が100歳まで生きられるようになると思います。

中野 老化というのは遺伝子に大きく影響されていると考えます。とくに性の成熟は完璧に遺伝子にコントロールされており、性成熟開始の時期と終わりの時期は遺伝子に規定されています。ところが、老化の進行に遺伝子が直接関与しているかは疑問です。フリーラジカルなどによる障害などがかなり大きな要因を占めていると考えます。

4. 被爆時期と後障害

小野 岸川先生はマウスを使った放射線照射と脳の加齢の実験をされていますが、被照射マウスの週齢を変えての検討はされていますか。被爆時年齢と発癌の関連で、マウスの新生児期に照射すると、発癌率が高いという報告があります。出生後の臓器の分化はほとんどないと思っていましたが、DNAレベルで見るとメチル化が増します。加齢の研究においても放射線の長期的な影響を見るときは、新生児期周辺での照射の影響を見るとおもしろいと思います。

岸川 広島、長崎での原爆後障害症の研究においても、被爆時年齢が0～30歳未満のヒトの悪性腫瘍の発生が問題にされています。被爆者脳の加齢性変化の研究も被爆時年齢をその付近にしぼって検討中です。老化促進マウス(SAM)を使った実験ではまだ週齢を変えての検討はしていません。今後やってみよ

うと思います。

加藤 小野先生から指摘があったことは重要なことだと思います。被爆者で、乳児の頃被爆した人、あるいは胎内被爆した方は成人で被爆した人とだいぶ違う可能性があります。たとえば動物実験では、胎児の時期に脳は非常に放射線に高感受性のようです。脳という組織は成体では、細胞の生死からみるかぎり最も放射線に強い組織であると昔から分類されていますが、ニワトリの胚にX線照射すると、低線量であっても脳神経系はリンパ球とか腸上皮細胞と同様に障害を受けるといふ論文があります。被爆者の調査をする時、その点を考慮する必要もあるかと思いません。

5. 環境と老化

加藤 老化を考える場合に重要な因子は環境要因です。1988年の英国医学のあるジャーナルに「老化神話を打破せよ」という論評がありました。今まで、不可避と考えられていた老化現象のうち、かなりの部分が環境の産物であり、コントロールしようと思えば出来る。不可避の老化現象と、そうでない部分をはっきり区別してその上で対処していけば、かなりの部分が改善出来るというのです。例えば難聴の問題です。歳をとるとある頻度をもって難聴になるのは不可避ですが、イースター島の住民は難聴にならないと言われています。同様に、高血圧は決して年齢依存性の不可避な現象ではなく、環境の産物であります。その例として、イースター島の住民やアフリカのケニアの農村部の住民は高齢になっても血圧は上がってこない。ところが、ケニアの住民が農村部から都市部に出てくると血圧が年齢依存的に上がってくるという報告があります。骨粗鬆症に関しましても、米国と

中国の比較から環境によるものだといわれま

す。

6. 老化研究と実験動物

加藤 老化研究を進めていく上での実験動物について話をしたいと思います。原爆資料センターでは現在、老化促進モデルマウス(SAM)を精力的に導入されて、老化の研究をされています。このような動物、ヒトで言えば早老症という遺伝的疾患を、老化研究の中でどのように考えていったら良いか検討したいと思います。

小野 遺伝的に老化の徴候が早く出てくるヒトのWerner症候群や、動物のSAM等は、徴候と個々の遺伝子の相関を研究する対象としてはいいと思います。しかし放射線の一般的な障害や、老化の本質を探る研究には注意を要すると思います。個々の徴候を示す遺伝子を確認することによって、老化現象のひとつのステップは見つかるかもしれませんが、もしかすると全く関係ないかもしれません。SAMを使えば、いろいろなデータが出てきますが、未決定の部分を内在していることを認識しながらやらないと、謝りが生じてきます。

奥村 一般的な老化の本質に関係する遺伝子を確認出来るかもしれないが、逆に老化と全く関係ないのを見ているかもしれないと言われましたが、そのように心配される理由を教えてください。

小野 単純に言えば、5万個のうちのどの遺伝子がやられても老化徴候が出てきて良いわけです。たまたま老化の時に見られる症状が出てきたからといって、その原因が遺伝子までいったとしても、それがヒトの変化の解明に直接つながるかどうかは分からないと思います。

中野 私も老化研究におけるSAMの使用に

は批判的です。SAM は寿命は短くなっているが、本当に老化が促進されているかどうかは分からないと思います。よく寿命が短くなっていると老化が促進されていると考えがちですが、ほかの原因、病気等で寿命が短くなることがあります。だから SAM だけではなく、AKR を対照として用いるべきだと思います。SAM は老化の研究には非常にこわい結果がでる可能性があると思われます。ただ遺伝子で、何がそういう現象を起こしているかということを研究するのはいいかもしれません。

岸川 SAM に関しましては今ご意見を戴いたように、老化そのものに関する実験動物としては、まだかなりの疑問視がなされている事も承知しております。SAM を開発された竹田先生たちは単に寿命が短いから老化促進と言っているわけではありません。老化度判定基準を明文化され、活動性の低下、脱毛、被毛光沢の減退消失、被毛粗雑、眼周囲病変、白内障、脊椎前後彎曲増強等を総合しての老化度評点を加味して評価されています。私が SAM を用いている理由のひとつは、短期間に実験ができるということです。SAM P/8 は学習障害をきたしますが、アルツハイマー病の病態モデルとなりうるかもしれない点、あるいは2ヶ月齢で既に学習障害をきたしている点などで注目されています。しかし私は P/8 はアルツハイマー病のモデルとなりえないと思えるデータを持っていますし、2ヶ月齢の行動異常を学習障害と診断するのは早計過ぎると思っています。いずれにしても、常に危険性というものを後に背負いながらやっていますが、これは厳密に言えば動物や培養系を用いたすべての実験系にも通じる事かもしれません。

加藤 アルツハイマー病のモデルに関して SAM に限らず、マウスがそのような観点から

の老化研究に適しているかどうか疑問であります。マウスやラットは年齢依存性に脳の神経細胞は減っていきます。しかしヒトのアルツハイマー病や老年痴呆にみられるような脳萎縮は、報告されていないようです。もうひとつ SAM で注意しないといけないのは、SAM で言われている種々の老年性変化の多くが、結局は環境の産物であって、無菌状態、SPF 状態で飼育すると、こういうものが消失してしまうことです。ただし、短期間で種々の症状が発現するという点では、ネズミにおけるショウジョウバエ的存在になりえると考えます。

数年前に“Man is not a mouse”という論文が出され、生体内フリーラジカル生成機構の差が問題にされました。マウスは便利な実験動物ですが、もともと夜行性であって昼間実験するのは妥当か等の問題も指摘されています。また、老化研究に使用するマウスに関しても、最近少し変わってきてあります。従来は老化研究に近交系、純系の動物をいかに使うかということであったのですが、ここ数年はマウスに関しては近交系や純系を使うのではなく、わざわざ二つの系を掛けあわせて、F1 を使う方向になりつつあるようです。その意味では、SAM は先を行っているのかもしれない。

7. まとめ

加藤 老化研究の最近の動向について述べます。細胞の老化とならんで、最近最も注目されているのは蛋白質の turn-over の問題です。従来は蛋白質の合成能変化が注目されていましたが、今は逆に蛋白質の turn-over rate を調節しているのは分解系の方ではないかと言われていています。蛋白質の生体内修飾が注目されます。修飾により分解されにくくなることが

あるからです。また、アルツハイマー病の原因遺伝子かと言われた β -蛋白は、その前駆体が蛋白分解酵素のインヒビターを含むことがわかり、再注目されています。神経成長因子や内分泌の分野も注目され始めています。また、1989年6月にメキシコで開催された国際老年学会では栄養に大きな関心が集まり、米国は特に熱心なようです。また日本は遅れていますが、数年前から欧米では Neuro-endocrine-immunological system という、従来の三つの学問分野を一体に考える動きが始まっており、老化研究にもその影響が見られます。国際老年学会ではホルモン、フリーラジカルのセクションにも人気があったようです。

国際老年学会でも取り上げられていたましたが、私も血小板を含めて血液細胞の老化の問題を更に検討する必要があると思っています。放射線と造血細胞に関しては従来からよく研究されていますが、リンパ球や白血球に限らず、加齢が進んだ個体における血球、あるいは血球それ自体の加齢性変化の研究もまだまだ研究の余知があると思います。

最後に視点を広げまして老化問題について社会医学的に述べます。1989年現在、日本全体では75万人の痴呆性老人がいるといわれています。30年後にはピークの200万人に達し、大きな社会問題になると言われています。しかし、国の対策はどうかといいますが、やっと昭和61年8月に痴呆性老人対策推進本部を設置した状態です。平成元年になって始めて、重点施策に痴呆性老人専門治療病棟の設置が盛り込まれました。また高齢者対策は、医療・保健・福祉等すべて市町村に一任する方針とも言います。その是非は別にして、高齢化した被爆者の方々には勿論のこと、広く老化に関する研究と施策は重要であり、またことは急

務であると考えられます。そういう点では今後、原爆資料センターに於ける加齢研究の進展は非常に重要であり、社会的必要性を担っていると思われれます。

参加者

招聘パネリスト

1. 小野 哲也
東北大学医学部放射線基礎医学教室
2. 三井 洋司
工業技術院微生物工業技術研究所
3. 加藤 邦彦
東京大学理学部動物学教室
4. 原 英記
大阪大学医学部内科学第3教室
5. 中野 昌俊
愛知医科大学加齢医科研究所
6. 佐々木英夫
放射線影響研究所臨床研究部
7. 藤田正一郎
放射線影響研究所統計部

参加者数	37名
招聘パネリスト	7名
電力中央研究所(東京)	2
放射線影響研究所(長崎)	2
長崎原爆対策協議会	1
長崎大学薬学部	3
長崎大学医学部	9
原爆資料センター	13