

3. 蛋白質代謝の加齢変化

東邦大学薬学部生化学教室 後藤 佐多良

すべての生体機能は基本的には何らかの蛋白質に担われている。したがって、蛋白質の加齢変化は老化のしくみと密接に関連しているはずである。実際、加齢に伴って種々の異常蛋白質が細胞や組織に増えてくる。顕著な例としては、アルツハイマー型老年痴呆患者の脳に見られるペアドヘリカルフィラメントや β アミロイド、白内障のレンズに見られるクリスタリンの凝集物、また皮膚や血管の弾力の低下の原因になる過剰あるいは異常に架橋したコラーゲン分子などがある。

これまでに多くの異常化した酵素が老化動物の組織に見い出されている。酵素の異常は、活性の低下あるいは消失、基質に対する親和性の変化、熱に対する抵抗性の変化などとして認められる。このような変化は蛋白質分子のアミノ酸側鎖の変化や立体構造の変化を伴っていると考えられる。異常の実体は不明であるが、活性酸素によって酵素蛋白質に修飾が起こっている可能性が示唆されている。蛋白質が異常化する別の原因として蛋白質合成のエラーが考えられる。蛋白質合成は、遺伝情報（塩基配列）を蛋白質のアミノ酸配列へと変換する過程である。この情報伝達過程では、ある確率でエラーが起こる。エラーの増大によって機能の低下した蛋白質が作られ老化が進行するという説はエラー・カタストロフ説といわれ、かつて多くの研究者の注目するところであった。しかし、現在ではこの説は多くの実験によっておおむね否定されている。

生物の身体を構成している蛋白質は一定不変なものではなく、常に合成と分解、すなわち代謝回転されて動的平衡状態にある。物質の代謝回転は、生命のもっとも重要な性質の一つである。生体物質の代謝回転が円滑に行われて初めて細胞は正常に機能するといっている。上記の異常蛋白質増加の一因は、蛋白質の代謝回転が滞ったためと考えることができる。事実、老化マウスの細胞の蛋白質分解速度が若いものより遅くなっている。一方、昆虫からマウス・ラット、ヒトに至るまでの多くの動物種の様々な組織で加齢に伴って蛋白質合成活性が低下する。したがって、老化動物では蛋白質の代謝回転（合成と分解）が低下し、生じた異常蛋白質が蓄積しやすくなっているといえる。通常、酸化などで傷害された蛋白質は速やかに分解・除外されるが、老化動物ではこの分解能力も低下していると考えられる。

蛋白質の代謝に関してもう一つ重要なことがある。ある種の蛋白質は、特定の刺激があったときに初めて合成活性が著しく高まる（誘導合成される）が、刺激に対するこのような応答能は加齢とともに低下する。加齢にともなって生理機能の予備力が低下すると言われるが、蛋白質合成のレベルでそれが見られる。

現在実験動物において老化を遅らせ寿命を延長させることができる唯一の確実な手段は食餌制限である。もし、異常蛋白質の蓄積、蛋白質分解の低下が老化の進行に重要な係わりを持つなら、食餌制限の抗老化作用をも関連していることが予想される。事実、老化マウスを制限食で2ヶ月飼育したところ異常酵素の割合は大幅に減少した。また、老化で長くなった蛋白質の分解半減期も若齢動物並に短くなった。したがって、蛋白質の代謝回転の低下と異常蛋白質の蓄積は老化の基本的な仕組みに係わっている可能性がある。