

【第131回生涯教育講座】

老化細胞除去薬による加齢性疾患治療の可能性

こ 谷 仁 司 はら だ まもる
小 谷 仁 司 原 田 守

キーワード：細胞老化, 老化細胞除去薬, Senolytic drug, 加齢性疾患治療

はじめに

老化とは、加齢に応じた生理機能の衰えと定義されている。1880年代に August Weismann 博士によって、細胞の損傷や消耗が個体老化の原因であるといった「消耗仮説」が提唱され¹⁾、ここでいう細胞の損傷や消耗のことが細胞老化と呼ばれるようになった。その後、Leonard Hayflick 博士が1961年に細胞分裂の回数に限界があることを証明し、「ヘイフリック限界」が提唱された²⁾。また、1985年に Elizabeth Blackburn 博士らによって染色体末端のテロメア構造の DNA 配列が細胞分裂が進むにつれて短くなっていることが確認され、その後にはテロメア伸張酵素の発見がなされ、ヘイフリック限界がテロメア構造の短縮によるものだと結論づけられた。古くから、実験動物を用いた個体老化の抑制や寿命の延伸などの研究が行われてきたが、それらの研究の中で再現性があり広く認知されているのがカロリー制限である。カロリー制限による寿命延伸効果のメカニズムは、様々なシグナル伝達や遺伝子発現などが関わって複雑であることから、明らかになっている

部分はまだわずかであるが、逆にカロリーの過剰摂取による細胞老化の誘導機構に関しては多くの報告がなされてきている。

細胞老化誘導機構

細胞老化の誘導に関わる因子として、活性酸素種 (ROS) による DNA 傷害が知られている。この ROS はミトコンドリアの電子伝達系を介して産生されるものであり、通常であればミトコンドリア内で ROS が産生されるとともに、ROS の消去系であるグルタチオンペルオキシダーゼやペルオキシレドキシシンなどによって産生された ROS は速やかに消去されていく。しかし、この消去系が十分でない場合や、処理しきれない過剰な ROS が産生された場合などは、生体内で DNA 傷害などを及ぼし細胞老化を誘導する。近年、生活習慣病として問題となっている肥満や糖尿病で生じる高血糖に関しても、血中グルコース濃度の上昇により ROS が産生され、血管内皮細胞などに細胞老化を誘導する原因となっている³⁾。現代では食糧供給が過剰となり、カロリー摂取過剰が問題となっているが、若者の肥満や糖尿病などを原因とした細胞老化については、身体機能が低下し、見た目は若者であるが身体機能は老齢といった状態となるような大きな問題を引き起こす。

Hitoshi KOTANI et al.

島根大学医学部免疫学講座

連絡先：〒693-8501 島根県出雲市塩冶町89-1

島根大学医学部免疫学講座