

氏名	やま した よし のり 山 下 剛 徳
学位(専攻分野)	博 士 (人間・環境学)
学位記番号	人 博 第 297 号
学位授与の日付	平成 17 年 5 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	人間・環境学研究科人間・環境学専攻
学位論文題目	老化度を制御するプライマリ老化因子の探索に関する研究

論文調査委員 (主査) 教授 中村 榮太郎 教授 田口 貞善 教授 森谷 敏夫

論 文 内 容 の 要 旨

近年、早期老化現象を予防する目的で、カロリー制限、運動、薬物（抗酸化物質やホルモン剤等）の投与など、個体への介入が老化過程にどのような影響を与えるのかを検討した研究が多くなってきた。しかし未だ、標準化された老化の尺度、いわゆる生物学的年齢を推定する方法が工夫されていないため、その効果を判定するのが困難な状態にある。これは主として、種々の生理機能の老化度を制御するプライマリ老化因子の存在が、未だ明らかになっていないことに起因する。本論文は、老化の度合いを制御するプライマリ老化因子の存在を明らかにし、それを定量化し、さらに具体的に個人の老化の程度を測る尺度を作成する点にある。全体は 3 章から成る。

第 1 章では、恒常性の維持機構と老化の関連を検討し、個体全体の老化の度合いを支配するペースメーカーの存在を明らかにするため、自律神経系によって調節される自律機能の中から体温を取り上げ、その調節機能と老化との関連について検討を試みた。但し、ヒトを対象としてこの種の研究を行うことには限界があるので、老化の基本機構ならびに老年性疾患の発症機構の研究に広く用いられている老化促進モデルマウス（SAM）を用いた。実験では、ミトコンドリアの熱産生能（ここでは UCP1mRNA）に着目し、老化の進行が速い SAMP1 マウスと進行の遅い SAMR1 マウスの両系統を用いて環境適応（体温調節）特性を検討するため、室温時、寒冷曝露時の体温変動を計測し、体温調節に関わる因子（体脂肪・行動量・UCP1mRNA）との関連を検討した。げっ歯類においては、褐色脂肪細胞で行われる非ふるえ熱産生が低温下の熱産生による体温の維持に重要な役割を果たすことが、そして UCP1 蛋白量がこれに比例することが分かっている。SAMP1 マウスは SAMR1 マウスと比べ UCP1mRNA の発現量が多いにもかかわらず寒冷曝露後の体温の上昇が見られず、熱産生のために行動量を多くするという戦略を取ることを明らかにした。そして SAMP1 マウスの寒冷環境へ適応するためにとる筋収縮による熱産生、すなわち行動量の増加は、代謝速度を高め活性酸素種の生成を亢進し、老化を促進する一つの要因になりうることを示唆した。

第 2 章では、老化度を制御するプライマリ老化因子を探索するために、ヒトの各種生理機能検査値に多変量解析を適用して、統計的手法によってこの問題の解明を試みた。まず、ヒトの老化過程に存在する構成要因を明らかにするために同一個人を 7 年間追跡調査した中高年男性 86 名の人間ドックの検査成績から得た 25 の生理的検査値に探索的因子分析を行い、次の 7 つの因子、「血液組成の因子」、「タンパク代謝因子」、「肝臓機能の因子」、「肺機能の因子」、「腎機能の因子」、「血圧調整の因子」、「免疫系の因子」を抽出した。次に、各因子を代表する 17 検査項目を選び出し、それらと年齢との間で横断的および縦断的統計分析を行い、有意な加齢変化を示す検査項目として次の 9 項目、努力性肺活量、肺活量 1 秒量、収縮期血圧、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット、アルブミン、A/G 比、尿素窒素を選び出した。さらに選ばれた 9 項目について、項目毎に老化率（年齢に対する回帰直線の勾配）を求め、老化率のデータから計算された分散共分散行列に分散構造分析を適用して高次の因子分析を試みた。この結果、9 つの生理機能に代表される老化は、①肺機能因子、②血液組成因子、③蛋白代謝因子の 3 つの固有の生理機能の老化因子、いわゆるセカンダリ老化因子と、それらを統御するプライマ

り老化因子から構成されるという点を明らかにした。

第3章では、上記の研究成果を基に、老化の尺度としてのヒトの生物学的年齢の推定式を作成することを試みた。中高年女性110名の7年間追跡調査された人間ドックの検査成績(31項目)データに、横断的および縦断的統計分析を行い老化のバイオマーカーを探索した。その結果、次の5検査項目、すなわち、肺活量1秒量、収縮期血圧、血糖値、平均赤血球ヘモグロビン量、A/G比が、バイオマーカーとして選び出された。そして、これら5変数に主成分分析を適用して第1主成分を求め、それを基に生物学的年齢(BAS)の推定式を作成した。推定されたBAS値と年齢との相関が0.77である点、また個人のBAS値は回帰式を挟み上下に比較的均一に分布し、かつ加齢に伴って直線的に変化することから見て、推定式の精度は高いと推論された。さらに対象者を45歳以下、46-64歳、65歳以上の3つの年齢集団に分け、BAS値と年齢との回帰式の勾配、いわゆる老化率を計算し、年齢集団別に平均値を求め比較し、65歳以上の高齢者では壮年者の約2倍老化の進行が早いという点を明らかにした。

以上の一連の研究成果に基づき、老化速度の制御機構に恒常性維持機能が大きな役割を果たすこと、また老化度を統御するプライマリ老化因子が存在する可能性を示唆した。更に、老化の指標として生物学的年齢の推定式を作成し、その妥当性および精度を検討し有効性を実証した。

論文審査の結果の要旨

抗老化を目的とした介入研究の効果を判定するためには、老化の指標としての生物学的年齢の推定式の作成が必要不可欠である。しかし未だ、標準化された老化の尺度は工夫されていない。これは主として、老化度を統御するプライマリ老化因子の存在が明らかになっていないことに起因する。申請者は、老化は恒常性の維持機構の破綻によって起こるという仮説を立て、先ず動物実験によってこの証明を試みた。次いで、統計的手法を人間ドックの検査成績に適用して、老化の度合いを制御するプライマリ老化因子の存在を明らかにし、更にそれらの研究成果を基に、個人の老化の程度を測る尺度としての生物学的年齢の推定式を作成を試みた。これらの一連の研究は、老化の作用機序ならびに老化過程の因子構造が未だ明らかにされていない現在、老化の生物学的基礎を解明する上で大いに寄与すると考えられる。全体は3章から成る。

第1章では、恒常性の維持機構と老化の関連を検討し、個体全体の老化の度合いを支配するペースメーカーの存在を動物実験によって探索した結果について説明している。実験では、老化促進モデルマウス(SAM)を用いて、すなわち老化の進行が速いSAMP1マウスと進行の遅いSAMR1マウスの両系統を用いて寒冷曝露時の体温の恒常性のしくみと老化との関連について検討している。その結果、SAMP1マウスはSAMR1マウスと比べUCP1mRNAの発現量が多いにもかかわらず寒冷曝露後体温の上昇が見られずミトコンドリアの熱産生能に何らかの異常を持つことを、そして熱産生能の低下を防ぐために、行動量を多くするという戦略を取っていることを明らかにした。SAMP1マウスが、寒冷環境へ適応するためとする筋収縮による熱の産生、すなわち行動量の増加は、代謝率を高め、老化を促進し、ひいては寿命を短縮すると考えられる。これらの結果は、老化が進行する速度を制御する機構に恒常性の維持機構が関与するという大変重要な知見を与えた。

第2章では、多変量解析的手法を人間ドックの検査成績に適用して、老化度を制御するプライマリ老化因子の探索を試みている。老化は、遺伝に基づく誰しも避けがたい生物学的退行的変化として、体の全てに起こるプライマリ老化と、特有の臓器および系統の機能に生じるセカンダリ老化があると言われている。しかし、これらの定義は有用であるが、必ずしも実験のデータに基づき実証されたものではない。申請者は、この問題を明らかにするために同一個人を7年間追跡調査した中高年男性86名の人間ドックの検査成績(25項目)を収集し、個人および項目毎に老化率(年齢に対する回帰直線の勾配)を求め、老化率のデータから計算された分散共分散行列に共分散構造分析を適用して高次の因子分析を試みた。

その結果、25の検査成績から加齢変化を考慮して精選された9つの生理機能の老化過程は、①肺機能因子、②血液組成因子、③蛋白代謝因子の3つの固有の生理機能の老化因子、いわゆるセカンダリ老化因子と、更にそれらを統御するプライマリ老化因子によって要約されることを明らかにした。生物学的年齢の推定式は、老化の一般的な指標と見なされるプライマリ老化因子の存在を仮定して作成される。しかし、未だプライマリ老化因子の存在は明らかにされていない。申請者が行ったこれらの研究成果は未だ探索的な段階にすぎないが、老化にはプライマリ老化とセカンダリ老化が存在する可能性を示唆した点で大変有意義な研究である。

第3章は、老化の尺度としてのヒトの生物学的年齢の推定式の作成を試みている。老化の程度をかなりよく表示するのは年齢である。しかし、個人の暦年齢と老化の程度には著しい差が存在する。そこで暦年齢に代わる別の尺度として客観的指標が必要となる。申請者はヒトの生物学的年齢の推定式を作成するため、中高年女性110名について、同一個人を7年間追跡調査した人間ドックの検査成績（31項目）を用いている。得られたデータに横断的および縦断的統計解析を行い老化のバイオマーカーとして、肺活量1秒量、収縮期血圧、血糖値、平均赤血球ヘモグロビン量、A/G比の5項目を選び出した。そして、これら5検査項目に主成分分析を適用して第1主成分を求め、それを基に生物学的年齢の推定式の作成を試みた。推定されたバイオマーカーの妥当性および生物学的年齢の推定式の精度を種々の観点から検討し、この研究で考案された生物学的年齢の推定式は個人の老化度を評価する上で有効な指標に十分成りうるということを明らかにした。7年間ではあるが同一個人を縦断的に追跡したデータをもとに生物学的年齢の推定式を作成し、個人の変化を詳細に検討した研究は未だ国際的に見ても数少ない。この点で高く評価できる。

以上、本論文は、①老化速度の制御機構に恒常性の維持機能が大きな役割を果たすことを明らかにし、②老化度を統御するプライマリ老化因子の存在の可能性を明らかにし、更に、③各種の生体機能の縦断的検査・測定値を基に老化の指標としての生物学的年齢の推定式の作成を試みた点で、老化の基礎研究に大きく貢献するものである。従って、本学位論文は、人間と環境の問題を総合的に考察するという人間・環境学専攻、自然環境論講座の目的に添ったものである。

よって

本論文は博士（人間・環境学）の学位論文として価値あるものと認める。また、平成17年3月7日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。