

整形爛漫 vol. 3

SEIKEI-RANMAN 輝ける整形外科のための情報パッケージ

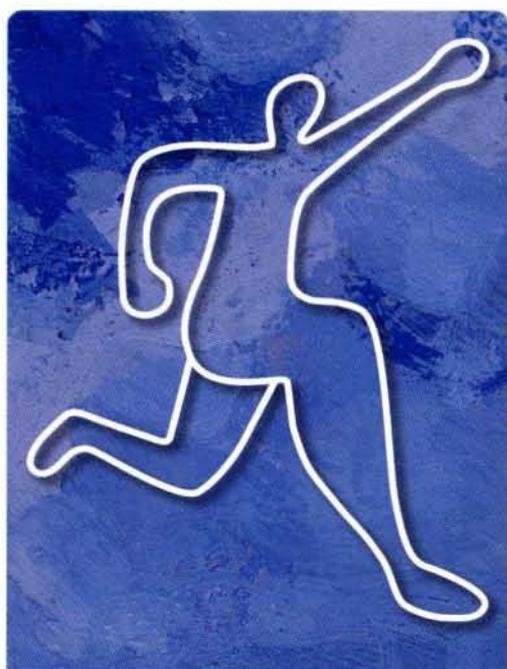
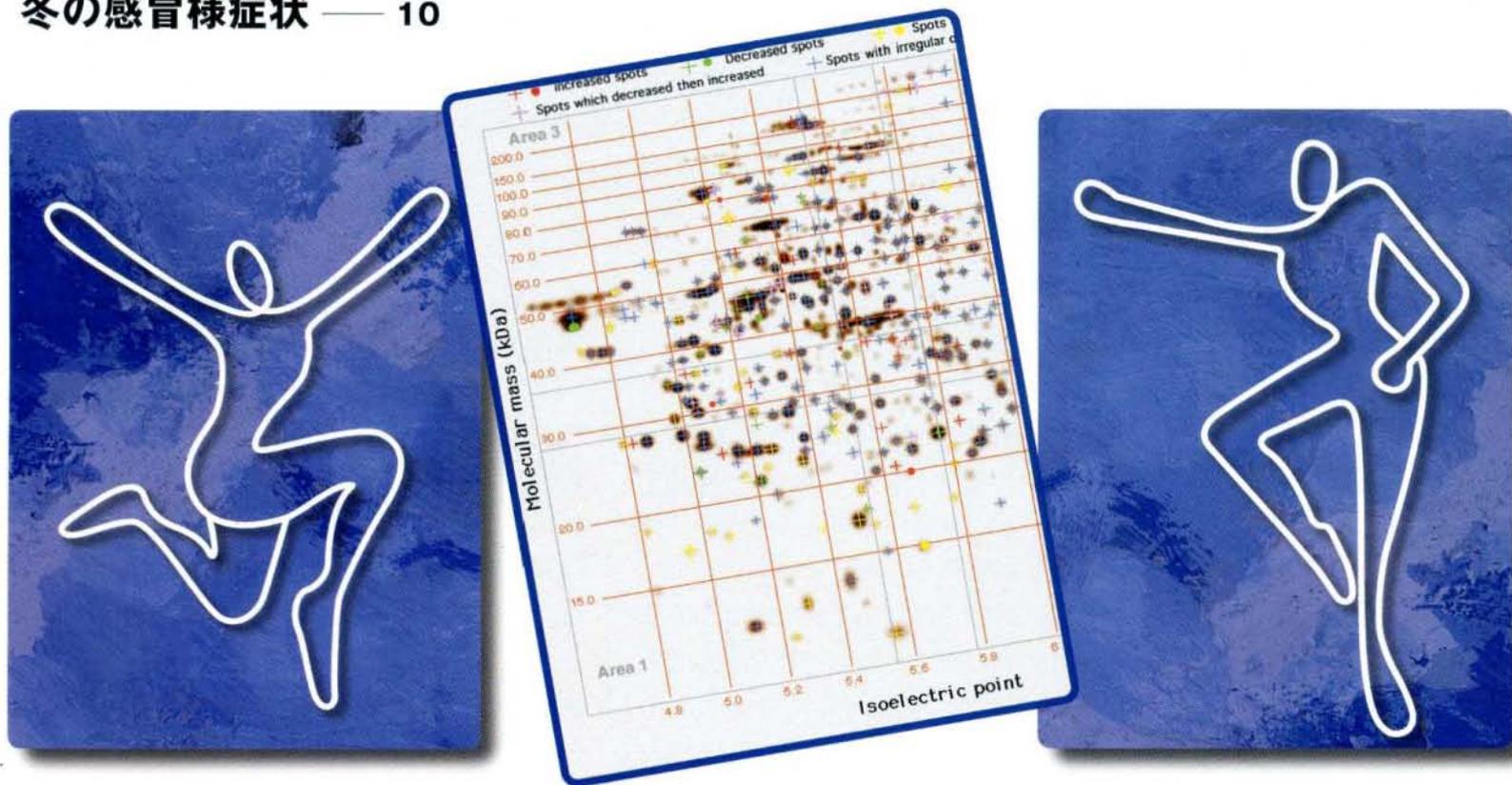
ポストゲノム時代の老化研究 — 2

医療保険制度改革の動向 Part1 — 6

高齢者の骨代謝回転型 — 8

ニュース・クリッピング — 9

冬の感冒様症状 — 10



特集

ポストゲノム時代の老化研究

“錆びる”タンパク質から 老化のプロセスを読む



戸田年総(とだ・としふさ)先生

東京都老人総合研究所
プロテオーム共同研究グループリーダー
TMIGプロテオーム共同研究センター
研究統括

ヒト全ゲノムDNAの解析がほぼ終了した現在、ポストゲノム時代の最先端テーマとして発展が期待されるプロテオーム*。老化研究の最前線でこの分野をリードする戸田年総先生に、プロテオーム研究の概要と臨床への展開を解説していただいた。

*プロテオーム(proteome)「タンパク質(protein)の集団(ome)」を意味する語。特定の細胞で発現されるすべてのタンパク質群をさす。また、プロテオームに関わる学問分野をプロテオミクスという。「遺伝子(gene)の集団(ome)」の意味でつけられたゲノム(genome)に対応して命名された。

**分子シャペロンタンパク質
ひも状のタンパク質を、立体構造でできた機能するタンパク質に導く、構造形成を助ける役目のタンパク質のこと。シャペロンは本来「社交界において若い女性が立派なレディーになるように介添え後見役をする婦人」を意味した。

表紙写真

二次元電気泳動法によるTIG-3細胞の分裂加齢(細胞老化)に伴うタンパク質の変化のパターン。老人研プロテオームデータベース(<http://proteome.tmig.or.jp/2D/>)で公開されている。

老化の背景はタンパク質の機能のトラブル

私たち生物の体は、細胞の核のなかにあるDNAの遺伝子情報に基づいて作られるため、老化も遺伝子情報の支配下で進行するという考え方が根強くあります。

ある意味でこれは正しいと言えるのですが、実際に個々の細胞で生命活動を行っているのは遺伝子そのものではなく、遺伝子情報に基づいて作られたタンパク質群の働きです。したがって、老化は細胞内に発現されたタンパク質群の機能が、時間の経過にともなって何らかの異常を起こした状態と考えることができます。

表1に示すように、老化の原因として、これまでも多くの仮説が立てられています。しかし、老化の背景にタンパク質のさまざまな機能変化があることは間違いありません。そこには活性酸素や紫外線など、老化を促進するさまざまな要因も加わってきます。

言い換えれば、活性酸素や紫外線などによってタンパク質が“錆びる”(酸化

される)ことによって、老化や老年病が引き起こされるのです。

ゲノムの情報だけではタンパク質は機能しない

細胞内で機能を発揮するタンパク質には、さまざまな種類があります。酵素やホルモン、その受容体、遺伝子の働きを調整する因子など、多様なタンパク質が作られてはじめて、細胞の生命活動に必要な機能が発揮されるようになります。

タンパク質はゲノムのもつ遺伝情報に基づいて合成されますが、ゲノムの情報がメッセンジャーRNA(mRNA)に転写され、そのアミノ酸配列が翻訳されただけでは大部分のタンパク質は機能を持ちません。その後、リン酸化や糖鎖の付加などのさまざまな修飾を受けたり、分子シャペロンタンパク質**の補助によって正確に折り畳まれたりして、初めて機能を発揮するのです。

このようなことから細胞レベルの老化研究がゲノムではなく、プロテオーム

表1 老化の原因に関する主な仮説

老化仮説	内容	根拠とされる事象	文献
プログラム説	老化を起こすための遺伝子が存在する と考える説	アポトーシスなどの『細胞自殺』を起こす 遺伝子の存在など	Hayflick L (1987)
エラー説	DNAやタンパク質などに蓄積する構造 的なエラーが老化をもたらすとする説	DNA複製エラーなど	Medvedev (1962), Orgel (1963)
消耗説	生命の維持に必要なものが徐々に失われ るとする説	テロメアの短縮など	Kruk PAら(1995)
フリーラジカル説	ミトコンドリアで産生されるフリーラジカ ルが老化をもたらすとする説	ラジカル除去能と寿命が逆相関するこ となど	Harman D (1993)
分子間架橋説	DNAやタンパク質などに蓄積する分子 間架橋が老化をもたらすとする説	加齢に伴うコラーゲンの架橋の変化など	Bjorksten J(1968)
ミトコンドリア 機能説	ミトコンドリアの機能の変化が老化をも たらすとする説	加齢に伴うミトコンドリアの形態変化など	
免疫機能説	免疫機能の変化が老化をもたらすとする説	加齢に伴う胸腺機能の変化など	Walford RL (1969)
ホメオスタシス説	ホメオスタシスの変化が老化をもたらすと する説	加齢に伴う糖代謝能の変化など	

である理由の一端が、分かっていただけ
るのではないのでしょうか。

老化は遺伝子だけに 規定されるものではない

よく「寿命は遺伝子によって規定され
ている」などといわれます。あたかも、
それが公理であるかのように信じられ
ているようですが、こと老化の仕組みに
関しては必ずしもそうであるとは言
い切れないのではないのでしょうか。

まずは発生から成熟、老化というプ
ロセスをみてみます。

発生から性成熟まで、この期間の発
達は100%遺伝子の支配下で行な
われます。性成熟後は老化の過程を
たどり、そして寿命が尽きます。い
かにも個体の死までがすべて遺伝
子にプログラムされているか
のようにみえます。しかし、実は遺
伝子は個体の生命維持のために働
いており、それが破綻するときに死
が訪れると考えたほうが、少なく
とも高等生物においては現実にあ
っているように思われます。

発生から性成熟までの発達期間は
個体差が比較的少ないのに、次世代
の再生産という生物学的使命を終
えたあとの余命

期(女性の場合は閉経後)における
諸々の臓器の機能の低下や発症す
る疾患は、年を重ねるごとに個体
差が大きくなります。このことから
も、老化が遺伝情報だけに規定
されているのではないと想定でき
ます。

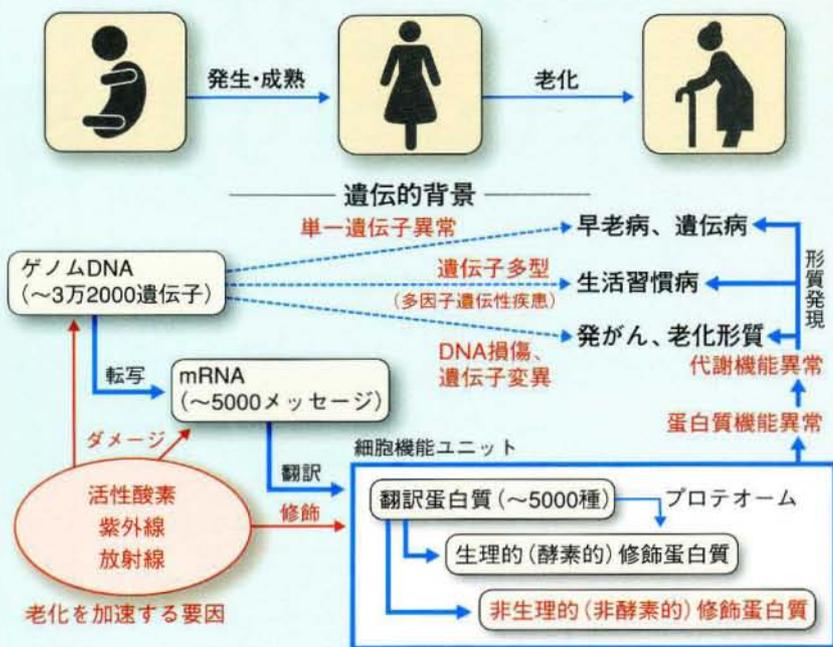
細胞の老化を加速する 主役は活性酸素

では、遺伝子の支配を破綻に追
い込み、個体を死に追いやる原因
とは何でしょうか。現在、もっとも
可能性が高いと考えられているの
が、おもにミトコンドリアで発生
するスーパーオキシドラジカル
($O_2\cdot^-$)やヒドロキシラジカル
($\cdot OH$)などの活性酸素です。活
性酸素の攻撃で変性したタンパク
質が細胞のなかに蓄積し、一定の
限度を超えて本来の機能を障害
したとき、細胞の生命維持機能が
破綻すると考えられるのです。

これはタンパク質が直接ダメージ
を受けた場合はもちろんですが、
DNAがダメージを受けた場合でも
、そこから作り出されるタンパク
質の発現の変化という形で細胞機
能に障害を与えます。これが代謝
機能異常を経て、ついには老化
形質を発現し、ときには生活習慣
病や発がんにつ

“錯びる”タンパク質から老化のプロセスを読む

図1 老化の加速要因と老化形質発現のプロセス



ながります。遺伝病発症の引き金にもなるでしょう。

このように、加齢にともなうタンパク質の変化を、プロテオームの変動としてとらえることは、細胞に老化形質をもたらす犯人を捜し出すために有効であると考えられています。

以上のような老化形質発現のプロセスを表したのが図1です。

中枢神経系・循環器系・血管系の病気へのアプローチ

老人研のプロテオームプロジェクトは、つぎのようなテーマ設定のもとに研究を進めている。

- ①さまざまな老化の段階にある細胞や組織のプロテオームを解析し、生物学的な老化にともなう身体機能の低下に深く関わっているタンパク質をみつけだす。
- ②とくに高齢者に多くみられる中枢神経系、循環器系、血管系の疾患の発症とタンパク質の酸化的修飾の関係を明らかにする。
分析サンプルとしては、老人研で開発されたTIG-3などのヒト細胞や、東京都老人医療センターで管理されているブレインバンクの高齢者や各種疾患の脳組織がつかわれる。

プロテオームの発展を支える分析技術の進歩

プロテオームに関する学問分野をプロテオミクスといいます。2002年のノーベル化学賞を受賞した田中耕一さんの業績を説明する記事で知った方も多いでしょう。田中さんは質量分析計によってタンパク質の同定を可能にしました。

この質量分析と、1975年に発表された二次元電気泳動というふたつの分析技術の開発によって、プロテオーム研究は飛躍的に発展しました。プロテオーム研究では、二次元電気泳動で細胞の全タンパク質を一度に分離・精製し、質量分析計で個々のタンパク質を同定します。この手法が導入されたことで、プロテオーム研究における分析精度は軽く二桁はあがったと思います。

現在、私の研究室ではプロテオーム研究の最先端をいく機器が使われています。質量分析計に前処理ロボットを組み合わせた装置、二次元電気泳動装置と二次元展開後の画像処理システムおよびスポット切り出しロボットを組み合わせた分析システム、タンパク質の相互作用と機能・構造解析をする装置などです。これらの機器の性能を駆使して、さらに綿密な研究成果を積み重ねています。

今後、開発を期待したい分析機器としてはESR（電子スピン共鳴）の画像化があります。ESRはラジカルを検出する装置ですが、これをMRI（磁気共鳴画像）のようにヒトの体内を画像としてとらえる医療機器として開発できないでしょうか。老化を加速する主な犯人がスーパーオキシドラジカルやヒドロキシラジカル

などの活性酸素であることから、これらのラジカルが体内のどの部分に局在しているのかが分かれば、老化の診断に役立つでしょう。今年のノーベル医学賞の受賞テーマにあるように、NMR（核磁気共鳴）という水素原子の状態を分析する機器をMRIという医療機器にまでもっていったのですから、ESRの原理を医療機器に応用することは可能だと思います。

神経変性疾患や老年病を タンパク質サイドから解明する

現在、プロテオミクス分野では、多くの研究が行われています。たとえば、家族性神経変性疾患や老年病の研究です。

家族性アルツハイマー病や筋萎縮性側索硬化症などの、遺伝的要素や生活習慣的要素の強い家族性神経変性疾患、高齢者に多く発症する孤発性のアルツハイマー型痴呆やパーキンソン病、さらに高齢者の腎臓や血管、脳組織や老年期疾患（動脈硬化などのいわゆる老年病）の病理組織では、多くの場合、不溶化したアミロイド様タンパク質の蓄積や色素顆粒の蓄積が認められます。

このことから、老化した細胞では長年に渡って活性酸素の攻撃（酸化ストレス）を受け続けた結果、不溶化したタンパク質をもはや分解除去できない状況に陥っているのではないかと考えられます。

このような状況をタンパク質サイドから解明する手段として、プロテオームという考え方と、それを対象とするプロテオミクスが有効です。最終的には研究結果をふまえて臨床へ応用することも可能になるでしょう。



プロテオーム的手法を 整形外科領域に応用する

最後に、整形外科領域へのプロテオーム研究の応用***を考えてみました。

たとえば、骨粗鬆症における骨芽細胞と破骨細胞の機能のバランス崩壊のシステムを、細胞内のプロテオームの変化として追求することも可能だと思います。

また、自己免疫疾患と考えられる関節リウマチへのアプローチもありえます。免疫細胞の内部ではタンパク質の機能になんらかの変化が出ているはずです。これをプロテオーム研究の手法で追求してみるのも面白いでしょう。タンパク質のどのような機能に異常が発生し、それが代謝機能の異常にどのようなにつながり、最終的にどのような症状をもたらすのか。また、このような異常が、通常時にはどのようにして修復されているのかが分かれば、創薬のヒントにもなるでしょう。

* * *

2004年5月29日には第2回日本ヒトプロテオーム学会の東京（板橋文化会館）での開催が予定されています。プロテオーム研究がスタートしたのは1995年ですが、さきに述べたような分析機器の進歩によって、プロテオミクスはポストゲノムの科学といわれるほどに注目を浴びています。これから将来にかけて、この分野から、多くの新しい発見がなされていくことでしょう。

タンパク質の機能や構造を解析する生体分子間相互作用解析装置「AnaLight® bio200」。英国Farfield社の製品で、日本にはまだ1台しかない。

*** 整形外科領域へのプロテオーム研究の応用

具体例として、徳島大学の『多因子疾患克服に向けたプロテオミクス研究』の中にある「骨粗鬆症の発症に関わる、骨芽細胞・破骨細胞系の分化シグナル制御機構のプロテオーム解析を通じ、機序を解明し治療法を開発する」計画があげられる。この研究は、大学院の優れた研究計画に補助金を重点配分する文部科学省の2003年度「21世紀COE（卓越した研究拠点）プログラム」に採択された。