

寿命と関係する遺伝子

中島 広志 関根 克尚

KEY WORDS

senescence, life-span

はじめに

最近の新聞によると日本人の平均寿命は女性が83.82歳、男性が77.19歳でいずれも過去最高になったそうである。はたして何歳まで延びるのだろうか。古代中国の皇帝は不老長寿の薬を探し求めた。そしてその結果求められた薬が水銀・ひ素剤であったといわれている。

生命科学の進歩によって遺伝子の塩基配列の決定・組み換えが容易になった。これにより遺伝子の構造・機能解析が容易におこなわれるようになった。このような技術を活用して寿命変異体の遺伝子解析、ウエルナー症候群の原因遺伝子の解明、ヒトの老化徴候を示すヒト老化モデルマウスの作製などが行われ、寿命と深い関係をもつ遺伝子の存在が明らかになってきた。数年のうちにはヒトの遺伝子の塩基配列のすべてが決定できるといわれている。寿命に関係する遺伝子が特定され、寿命を長くする方法が発見されれば寿命が飛躍的にのびるかもしれない。これは未来の不老長寿の薬であるといえよう。寿命を決定する要因についての仮説と、寿命と遺伝子の関係についての最近の研究例を紹介する。

プログラム説とエラー説

動物の組織の線維芽細胞をシャーレのなかで培養すると一定回数の分裂ののちに死んでしまう。このとき、若い個体の線維芽細胞は老いた個体の線維芽細胞よりも分裂回数が多い。また、ウエルナー症候群とよばれる早老病のヒトの細胞は死に至るまでの分裂回数が少ない。これらにもとづいてヘイフリックは細胞の分裂可能な数（ヘイフリック限界）がプログラムされているというプログラム説を提案した。プログラム説によれば寿命を決定する遺伝子が存在することになる。

エラー説はプログラム説に対立する立場で、寿命は遺伝子によってあらかじめ決定されているのではなく、細胞が分裂を繰り返すあいだに生じた遺伝子の突然変異によって決定されるとする説である。突然変異の原因は、複製酵素の誤動作や細胞内に存在する反応性の高い代謝産物によるDNAの損傷にあると考える。大腸菌からヒトまでのほとんどの種で10億から100億塩基対に1個の割合でDNA複製の誤りがおけるといわれている。これに従えば、ヒトの体細胞（29億塩基対／ハプロイド）では1回分裂するたびに数個の突然変異が発生することになる。ヒトの1個の受精卵が一生の間に 10^{16} 回の細胞分裂をおこなうと推定されているので、DNAに蓄積される突然変異の数は膨大なものになる。

我々は体内で食物を酸化してエネルギーを得ているが、このとき発生する反応性に富む活性酸素がDNA損傷の原因の一つであると考えられている。活性酸素にはスーパーオキシド、過酸化水素、ヒドロキシラジカル、一重項酸素がある。生体にはスーパーオキシド・ジスムターゼ、カタラーゼ、グルタチオンペルオキシターゼなどの酵素が存在し、スーパーオキシドや過酸化水素を分解・除去しているが、これらの酵素が欠損したときには突然変異が多発する可能性がでてくる。ほ乳動物では体重あたりの酸素消費量が低いほど寿命が長いという傾向があるが、このことは活性酸素と寿命との関係を支持する根拠の一つである。また、寿命の長い動物ほどDNA修復能が高いことが知られている。これは遺伝子の突然変異と寿命との関係を示唆する例のひとつである。

寿命と関係する遺伝子

1. プログラム説を支持する遺伝子

遺伝子の両末端にテロメアという構造があり、テ

ロメアの長さが分裂回数とともに減少し、テロメアがある長さ以下になると細胞が死んでしまう。このことから、ヘイフリック限界はテロメアと関係があるとする考えがある。正常細胞には短くなってゆくテロメアを修復する酵素（テロメラーゼ）が存在しないが、がん化した細胞にはテロメラーゼが存在し無限に増殖可能となる。ヒトの正常な培養細胞にテロメラーゼの遺伝子を導入し、テロメラーゼを発現する正常細胞を作成し分裂回数を測定した。テロメラーゼの無い細胞の平均分裂回数が54回であったのに対し、テロメラーゼが発現している細胞の平均分裂回数は74回となり細胞の寿命がのびた¹⁾。これよりテロメラーゼが寿命と関係していることが明らかになった。このことはプログラム説を支持する結果であるといえる。しかしテロメアについては、ヒトの30分の1の寿命のマウスがヒトより長いテロメアを持つなど、まだ不明な点が多い。

2. エラー説を支持する遺伝子

活性酸素を分解するスーパーオキシド・ジスムターゼとカタラーゼの両方の遺伝子をショウジョウバエに注入し、両酵素が通常の1.1~1.5倍存在するショウジョウバエの寿命を調べた例がある。この遺伝子操作によってショウジョウバエの寿命が約3分の1のびたことが報告されている²⁾。また、酸素濃度上昇により急激に寿命が短くなる線虫の遺伝子を調べた研究がある³⁾。この原因は、遺伝子 *mev-1* の突然変異により、遺伝子産物であるシトクローム *b₅₅₈* に変異が生じ、これが電子伝達に障害をひきおこして過剰のスーパーオキシドが発生するためであると考えられている。これらの研究結果は活性酸素が寿命と関係していることを示すものであり、エラー説を支持している。

ウエルナー症候群の原因はDNAヘリカーゼを作る遺伝子が異常になっているためであることが明らかになった⁴⁾。DNAヘリカーゼは2本鎖DNAを1本鎖に巻きもどす酵素であり、DNAの損傷修復に関与すると考えられている。DNAヘリカーゼをつくる遺伝子ひとつに異常があるだけで染色体が不安定となり突然変異が頻発する。これは、ヘリカーゼの変異のためDNAが核移行能力を失い本来の機能を果たせないためにおこると推定されている。この研究結果はDNA修復能力と寿命との関係を示唆するものである。この結果はエラー説を支持するものであるが、染色体の不安定化と同時にテロメアの短縮速度も上昇することから、プログラム説の機構も

同時に作用することを示唆している。

3. その他の要因を示唆する遺伝子

マウスでは、*klotho* と名付けられた一つの遺伝子に突然変異があるだけで老化の特徴を示し、正常マウスの平均寿命100日以上に対してこのマウスの平均寿命は61日と短命であった⁵⁾。*klotho* から発現するタンパク質が細菌や植物のベータグルコシダーゼや哺乳類のラクターゼグリコシルラセミダーゼと相同性を持っていることから、このタンパク質は糖代謝やスフィンゴ脂質代謝に関与していると推定されている。この結果は、代謝（栄養）と寿命との関係を示唆するものである。

線虫のある時期の幼虫は飢餓状態におかれると耐性幼虫へと変化するが、これに豊富なえさが与えられると正常に成虫となる。耐性幼虫の変異体のひとつ (*daf-2*) は野生体の約2倍の寿命をもっていた⁶⁾。さらに、*daf-2* と時計の遺伝子 (*clk-1*) の両方に突然変異体をもつ線虫は野生体の5倍程長い寿命をもっていた⁷⁾。現在のところ、この結果を説明できる機構ははっきりしていない。

おわりに

寿命は遺伝的要因とともに環境的要因である栄養、運動、活性酸素などにより強く影響されている複雑な現象であると考えられる⁸⁾。現在、これらの要因が分子のレベルで解明されつつある。この稿で述べたように、寿命と関係する遺伝子にはプログラム説とエラー説それぞれを支持するもの、およびウエルナー症候群の原因遺伝子のように両方の説の機構が作用することを示唆するものが含まれている。さらに、これら2つの説では説明できない遺伝子の関与も報告されている。このことは、寿命が単純な仮説では説明できない種々の機構の関連の上で決定されることを示唆している。

1997年にクローン羊の誕生が報告され、同じ遺伝子をもった複数の個体を作ることが可能となった。クローン動物の寿命を調べることは、遺伝子と寿命との関係を解明する有力な手がかりとなる。また、タンパク質に注目して研究を進め、タンパク質間に生じる架橋（クロスリンク）によってタンパク質の働きが低下することが寿命を決定する主要因とするクロスリンク説も提案されている⁹⁾。

文 献

- 1) Bodnar, A.G. et al. : Extension of life-span by

- introduction of telomerase into normal human cells. *Science*, 279 : 349-352, 1998.
- 2) Orr, W.C., Sohal, R.S. : Extension of life-span by overexpression of superoxide dismutase and catalase in *Drosophila melanogaster*. *Science*, 263 : 1128-1130, 1994.
- 3) Ishi, N. et al. : A mutation in succinate dehydrogenase cytochrome *b* causes oxidative stress and aging in nematodes. *Nature*, 394 : 694-697, 1998.
- 4) Yu, C.-E et al. : Positional cloning of the Werner's syndrome gene. *Science*, 272 : 258-262, 1996.
- 5) Kuro-o, M. et al. : Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature*, 390 : 45-51, 1997.
- 6) Kenyon, C. et al. : A *C. elegans* mutant that lives twice as long as wild type. *Nature*, 366 : 461-464, 1993.
- 7) Lakowski, B., Hekimi, S. : Determination of life-span in *Caenorhabditis elegans* by four clock genes. *Science*, 272 : 1010-1013, 1996.
- 8) 柳澤桂子：われわれはなぜ死ぬのか。死の生命科学。草思社，東京，1997。
- 9) 藤本大三郎：老化はなぜおこるか。講談社，東京，1984。

Genes relevant to life-span

Hiroshi Nakashima, Katsuhisa Sekine