

細胞老化の分子機構

Molecular Mechanism of Cellular Senescence

鮎 沢 大

(横浜市立大学大学院生命ナノシステム科学研究科)

はじめに

筆者は二五年以上、老化と不老の基礎研究に携わってきました。老化研究は長い間混沌としていましたが、遺伝子レベルの研究が飛躍的に進展し、老化の主因は細胞老化であることが証明されつつあります。筆者はこの論理に立ち、横浜市大において細胞老化の研究に携わってきました。その結果、細胞老化の分子機構をほぼ解明できました。本稿では、老化の基礎に触れた後、筆者の研究室が提唱する細胞老化の分子機構を紹介します。老化と不老の基礎については拙書を参照して下さい[1,2]。

1. 老化研究の歴史

「死と不死」、これは人類の大きなテーマでした。科学、文化、宗教の中心に「死と不死」が存在します。老化と死は避けられないもの、運命的なものというのが従来の認識でした。近年の生命科学の発展は、老化と不老の原理を解き明かしました。死は運命的ではなく、それに到達するプロセスはさまざまです。進化は老化に積極的に関与しませんでした。老化は早めることも遅くすることもできます。自分の生命や寿命を操れるようになりました。

身体は朽ち果てても、生殖細胞（精子と卵子）は太古から現代まで永続的に子孫に受け継がれてきました。老化は死のプログラムの作動ではなく、身体が自然に朽ち果てることです。身体は生殖細胞の運び屋であると考えられる学者もいます。多くの生物は生殖活動を終える頃、終末を迎えます。生存のおもな目的は子孫を残すことだからです。

インドの長編叙事詩マハーバーラタの中の「バガヴァッドギター」は、肉体は魂の乗り物であると詠んでいます。肉体には意識がありませんが、自己の魂がその中に封入されて意識が生じるとし、「太陽が全世界を照らすように、魂は体のすべてを意識で照らす。肉体は自己が乗る車として誕生し、常に変化し、年齢とともに腐敗して去っていく。魂が肉体と心を動かすエネルギーを供給し、その魂が不在の時すべては腐敗する。魂は微小な原子で見ることにはできない。完全な知識に達した人によってのみ看取される。

この原子は心臓に位置し、体内の中を流動し、肉体にあまねく影響を及ぼす」と記しています。

(1) 老化の仮説

老化研究と不老長寿研究は表裏一体の関係にあります。不老長寿の実現のためには老化の原理を理解しなければなりません。今までに老化の仮説がいくつか提唱されました。西洋では、ヒポクラテス(紀元前4~5世紀)が不可逆的な体熱の喪失を挙げました。

18世紀以降、器官の刺激応答の喪失、代謝速度の減衰、宇宙線被曝や放射線による機能障害、染色体異常による変異蓄積などが提唱されました。これらの仮説は老化の一部を反映していますが、本質とはかけ離れています。

現代版では、「プログラム説」と「擦り切れ説」に大別できます。プログラム説とは、老化は遺伝的に決定されているという考えで、マスター遺伝子説、テロメア短縮説などがあります。筆者は当初プログラム説に立って研究を開始しましたが、老化を決定づける遺伝子は発見できませんでした[3,4]。

テロメアは染色体末端の特殊な構造であり、染色体末端を保護する役目をもっています。多くの体細胞では分裂毎に少しずつ短くなるので、テロメア短縮が細胞老化の原因であるともはやされました。しかし、細胞老化はテロメアがまだ十分残っている段階で起こります。胎児の細胞と高齢者の細胞を比較しても、テロメア長に関して有意差はありません。実験マウスのテロメアはヒトより五倍長いにもかかわらず、その平均寿命は2年、細胞は15回(ヒト細胞は70回)分裂すると老化します。線虫やハエの成虫は非分裂細胞からなります。すなわち、プログラム説を支持するデータはどこにも存在しません。

擦り切れ説はごく自然な発想です。生物でも機械でも、消耗すれば劣化するの避けられません。その原因から、活性酸素障害説、DNA損傷説、老廃物蓄積説、エラー破綻説、免疫/内分泌系破綻説、生体物質架橋説などが提唱されました。これら説はすべて老化の一部を反映しますが、科学的な証明が困難です。

最近、細胞老化が老化の主因であることが証明されました。幹細胞の老化も含まれます。細胞が老化すれば、器官・組織の機能が劣化し、生命が危うくなるのは当然でしょう。遺伝子工学の技術が発展したために、遺伝子の機能を個体で調べることができるようになりました。その結果、実験マウスにおいて、細胞老化と個体の老化との間に正の相関が証明されました。細胞老化の誘導因子と個体老化の誘導因子も一致します。

(2) なぜ老化するのか

細胞老化が老化の主因であることが証明されましたが、人体は増殖する細胞だけで成り立っているわけではありません。あまり分裂しない組織・器官もあります。細胞障害や老廃物は、増殖細胞を老化に導きますが、非分裂細胞は死滅させます。生命の維持には、生体物質の合成、修復、分解、再利用、排出の五つのバランスの取れていることが必要です。しかし、私たちの体は合成系に比べて分解系の機能がやや劣るようです。生物の主な機能は成長と生殖だからです。また、このバランスは加齢とともに崩れてしまいます。

人間が他の動物に比べて長寿なのは、このバランスが例外的に優れているからです。若い時は成長が活発なので、細胞障害や有害物質の蓄積はあまり目立ちません。老化細胞も少ないので、容姿は瑞々しく綺麗です。歳を取ると、老化細胞が蓄積して、すべての生命機能が阻害されます。

2. 遺伝子の研究

遺伝的研究は生命現象を理解する最も確かな方法です。メンデルが遺伝の法則を発見して以来、生物学は遺伝学とともに発展してきました。ヒトの全遺伝子が解読され、個人のレベルで遺伝子の機能が研究できるようになりました。遺伝子とは四個の塩基（A = アデニン、G = グアニン、C = シトシン、T = チミン）の配列のことであり、タンパク質のアミノ酸配列を決定します。筆者は細胞老化に関する遺伝子を網羅的に解析しています[3,4]。

(1) ほとんどの遺伝子は老化遺伝子である

老化を早める遺伝子変異がいくつか知られています。ウェルナー（Werner）早老症とプロジェリア（Hutchinson-Gilford progeria）早老症が有名です。早老症の患者から採取した細胞はすぐ老化してしまいます。前者はDNA修復に関与する酵素（recQヘリカーゼ）遺伝子に変異がありました。後者は細胞核の裏打ちタンパク質（ラミンA）に変異が見つかりました。異常なラミンAは核の機能を妨げると考えられています。筆者らは、ラミンAの量的変動のほうが重要であることを発表しました[5]。

古くから色素性乾皮症という遺伝病が知られています。紫外線で生じたDNAの傷を治せないで、皮膚はケロイド状になってしまいます。この遺伝病には複数の遺伝子が関与します。これらの遺伝子を破壊した変異体マウスは短寿命で、早老症を呈しました。筆者らは、DNA修復酵素を欠損したヒト細胞は、正常な培養条件でも増殖速度が低下

することを示しています[6,7]。以上の研究は二つのことを示唆します。ある種の遺伝子の機能の欠損は細胞の増殖能力を低下させ、老化を促進すること、これらの遺伝子の間には機能的関連性はないということです。これらの研究に触発され、早老症を呈する変異体マウスがいくつか作成されました。例外なく、それらから採取した培養細胞は分裂寿命の短縮を示しました。

筆者は、成長に關与する遺伝子はすべて老化促進遺伝子になり得ると考えています。これまでにヒトやマウスの細胞から多くの変異細胞を単離し、それらの形質を研究してきました[7]。増殖が低下する変異細胞は一般に細胞老化の形態を示すことを観察していました。遺伝病や早老症の表現型は比較的軽微なものです。早老症患者はほぼ正常に生まれ、正常個体より早く生命機能が低下します。これに対し、重要な遺伝子の変異は致死的です。細胞は生存できず、個体は生まれてきません。

(2) 長寿遺伝子は存在しない

モデル生物から長寿変異体が多数単離されています[1,2]。ヒトでは長寿家系の遺伝子解析が行われています。遺伝子解析の結果、長寿変異体の原因遺伝子は障害に対する抵抗性を増強するものでした。これらの遺伝子は代謝速度を低下させ、酸化ストレスなどを軽減し、老化を遅延したと考えられます。しかし、長寿変異体には重大な欠陥がありました。成長不良を呈し、動きが緩慢であり、生殖能力の低下を示しました。したがって、健康な長寿ではありませんでした。

長寿な人は、生活様式、性格、食生活などに優位性が見られます。しかし、ヒトやマウスの遺伝子解析から、健康な長寿に積極的に關与する遺伝子はまだ発見されていません。酸化ストレスの消去やDNAの修復能力を高める遺伝子は寿命に影響を及ぼしますが、長寿遺伝子と呼べるかどうか疑問です。

寿命に多かれ少なかれ影響を及ぼす遺伝子は無数にあります。それらの組合せによって遺伝的な寿命が決定されます。関連遺伝子の調査が進めば、自分の遺伝子型を知ることが可能です。早晩、そうした遺伝子の機能も分かるでしょう。しかし、こうした長寿遺伝子の探索がそれほど役に立つという保障はありません。高寿命は長い進化の歴史の過程で選択されてきたわけですから、今後、新しい長寿遺伝子が見つかる可能性は少ないと思われます。また、日本人の集団においては、個体間のバラツキは大きくなく、正しい長寿法の実践のほうは遺伝子型より影響が大きいです。

3．老化の原因は細胞にある

(1) 分裂細胞

人体は約60兆個の細胞から成り立つ有機的な機械です。その基本単位である細胞が老化の主役を演じるのは当然でしょう。モデル生物を用いた遺伝的研究は、個体の老化と細胞の老化が対応することを明確に示しました。もちろん、脳梗塞や心筋梗塞などが起きると、生命は危険にさらされます。これは老化というよりは事故死に近い突然死です。しかし、臓器の故障も細胞のレベルの故障に起因します。また、臓器の故障は全身の細胞に影響を与えます。結局、老化とは、細胞機能の劣化による全身的な衰弱だと定義してもよいかと思われれます。故障した臓器を交換しただけでは全身の衰弱を防ぐことはできないでしょう。

体内で増殖する細胞には二種類あります。一つは組織／器官を形づくる体細胞であり、分裂回数は有限です。もう一つは体細胞に分化する幹細胞です。実験室の理想的な生育環境では幹細胞の分裂回数はほぼ無限です。しかし、通常の生体環境では、体細胞も幹細胞も老化し、組織／器官の再生能力あるいは自己修復能力を失います。したがって、体内の幹細胞または組織前駆細胞を活性化させてやれば長寿が得られるでしょう。マウスでは証明されています。細胞老化はさまざまな手段によって防止できることを後述します。また、実践は困難ですが、新鮮な細胞を移植し、組織／器官を再生させることも長寿に有効かも知れません。

(2) 非分裂細胞

身体は増殖細胞だけから成り立っているわけではありません。脳の神経細胞や心筋細胞は生後ほとんど増殖しません。最近、こうした見かけの非分裂器官でも、わずかに幹細胞が存在することがわかりました。脳や心臓で活発な細胞増殖を許せば、記憶の喪失や心臓肥大などにより機能が損なわれるでしょう。脳は酸素を大量に消費しますから、酸化ストレスの脅威にさらされています。酸化ストレスは細胞障害を与えるだけでなく、タンパク質のゴミを発生し、さらにタンパク質分解酵素系を阻害します。ゴミは脳内に溜まりやすく、無防備な神経細胞は死滅します。これが認知症や神経疾患の主因です。

脳は神経細胞とグリア細胞からできています。神経細胞は神経網を形成し、分裂することはできません。グリア細胞は分裂能をもち、神経細胞に栄養を補給する役割を果たしています。神経細胞は内外の刺激に应答し、電気パルスが神経回路を伝わります。この時、アセチルコリンなどの化学物質がシナプス間の情報伝達を媒介します。アセチルコリンはシナプス接合部に存在するコリンアセチルトランスフェラーゼという酵素によ

ってつくられます。老齡ラットの脳を調べると、神経細胞数の減少と、この酵素活性の低下が見られます。したがって、脳の老化は神経細胞の数と機能の低下が同時に起こる現象だと言えます。

著者らは老齡ラットにリポ酸（生体由来の抗酸化剤）を静脈注射したところ、上記の活性とアセチルコリン放出量の低下をとともに防ぐことができました[8]。老齡ラットの知的行動も正常に戻りました。

4．細胞老化の分子機構

細胞老化は個体の老化と相関することを示しました。老化研究において細胞老化の理解が必須となります。そこで、細胞老化の仕組みを解説します。

（1）細胞老化とは何か

ヘイフリック博士は、ヒトの胎児から採取した線維芽細胞が約60回しか分裂できないことを1963年に観察しました。細胞は肥大化と扁平化という形態的特徴も示しました。この現象は継代老化（replicative senescence）と呼ばれました。その後、老化した細胞はいくつかの特徴的な遺伝子（細胞老化関連遺伝子といいます）を誘導することが分かりました。

一方、若い細胞にダメージを与えると同様な現象が起こることが分かりました。これを成熟前老化（premature senescence）と呼びますが、正しくは誘導老化と呼ぶべきでしょう。筆者はどちらも同じ機構で起こることを証明しています。さらに、細胞老化は、動物種、正常、不死化（癌）に関係なく起こることを示しました。もちろん、こうした細胞老化の拡大解釈に異論を唱える保守的な研究者もいます。彼らは、細胞老化は正常細胞に限る現象であると主張しています。細胞老化は誘導手段に依存しない一般的な現象です。このことは、細胞老化は生体において重要な意味をもつことを示唆しています。

（2）細胞老化の誘導法

細胞は絶えず障害の危機にさらされています。食物からの未消化物や毒物、生体反応の副産物として生じる活性酸素や老廃物、環境因子である紫外線や有害環境物質などが細胞障害をもたらすおもな要因です。細胞が重度の損傷を受けると、細胞は自殺の道を選びます。これをアポトーシス（プログラム死）と呼びます。深手を負った戦士が軍団の足手まといになるのを避けるために命を絶つのに似ています。これは多細胞生物が健康な細胞だけを保持する知恵です。死細胞は収縮し、再利用されます。この現象は組織

や器官の発生段階でも起こります。例えば、胎児期の四肢の形成過程で起こる水かきの脱落です。人間は魚から進化したからです。アポトーシスに不都合があれば、奇形が生じます。

細胞は軽度の損傷ならば修復します。修復中はDNAの複製を停止させます。生物は、遺伝子を守るために多くのDNA修復遺伝子を獲得しました。DNAの複製と修復は、種の保存に最も重要な機能です。単細胞生物からヒトまで基本構造は同じです。DNA損傷が生じると、細胞はそれを感知し、DNA複製の停止命令を出します。DNAの傷が治らなければ、突然変異が生じ、癌などが発生します。細胞は異常な環境（栄養分の欠乏、高い食塩濃度、物理的衝撃など）に遭遇してもDNA複製を停止させます。環境が正常に戻れば、細胞は増殖を再開します。細胞老化は癌発生を防止する役割をもつとの意見がありますが、根拠はありません。

今までに、多くの細胞種からさまざまな手段によって細胞老化が誘導されました。細胞老化の誘導剤の作用機序から判断し、筆者は細胞老化の分子機構は少なくとも二つあると考えています。

（3）第一の細胞老化分子機構 不均衡増殖理論

DNA複製が滞った状態でも、RNAとタンパク質はほぼ正常に合成を続けます。これらの高分子物質が細胞内に溜まり、浸透圧が上昇し、細胞は膨張します。これは古くから知られている不均衡増殖という現象です[7]。

休止期にある細胞は不均衡増殖を起こしません。休止期細胞とは、栄養飢餓状態にある細胞や分化を終えた神経細胞、心筋細胞などのことです。休止期の細胞では、RNAやタンパク質などの合成能力が低く抑えられているので不均衡増殖を起こしません。

不均衡増殖が3～5日間続けば、細胞容積は極度に膨張し、細胞膜は伸びきってしまいます[9]。これは物理的变化として感知され、MAPキナーゼが関与する情報伝達経路が活性化されます[9]。細胞の形態変化もそれを認識する情報伝達経路を介してMAPキナーゼに伝達されます。

また、細胞膨張に伴い、核が膨張し、核膜構造が崩壊すると考えられます[10,11]。細胞膜は核膜と鎖でつながっているため、細胞の膨張によって核膜が外に引っ張られて、核膜が崩壊すると考えられます。核膜構造の崩壊は、核膜に付着しているヘテロクロマチンを弛緩し、細胞老化関連遺伝子が誘導するでしょう。最終的に分裂装置の崩壊が起こると考えられます。これが筆者の提示した細胞障害による細胞老化の不均衡増殖理論

です[9,11] (図1)。現在までのところ、この理論に矛盾する研究結果はどこにも見当たらないようです。

不均衡増殖を誘発する細胞障害は共通してDNA複製の遅延を誘導します。今まで報告されている細胞老化誘導法の90%以上はこのグループに属します。正常細胞の継代老化もこのグループに属します。以下に、代表的な細胞老化誘導因子を挙げます。

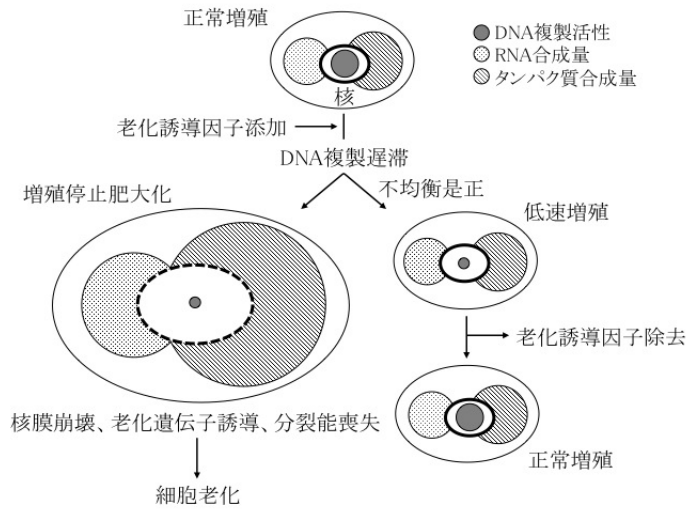


図1. 細胞老化の不均衡増殖モデル

老化誘導剤の添加によりDNA複製が遅滞すると、細胞内にタンパク質とRNAが蓄積し、細胞は肥大化を続ける。核が膨張し、核膜が崩壊し、細胞老化が誘導される。不均衡増殖を是正すれば、細胞はほぼ正常に増殖する。

DNA複製阻害因子

DNA複製を直接的に阻害する因子がこのグループに含まれます。筆者は、ほとんどすべてのDNA複製阻害剤が細胞老化を誘導することを見いだしています。アフィディコリンや過剰チミジンが好例です[9]。

DNA損傷因子

DNA損傷はすぐにDNA複製を停止させます。放射線、活性酸素、抗がん剤などが好例です[7,12]。DNA損傷剤は次のストレス性の情報伝達経路を活性化することもあります。

ストレス性細胞障害因子

毒物、老廃物、環境因子は、ストレス性の情報伝達経路を活性化し、DNA複製を停止させます。筆者は、タンパク質のゴミ、タンパク質分解酵素阻害剤、高濃度食塩、物理的刺激、界面活性剤(各種洗剤)、脂肪酸(オレイン酸)、リン脂質(カルジオリピンなど)などが細胞老化を誘導することを見いだしています[13,14,15,16]。ストレス性情報

伝達経路の代表的な酵素はMAPキナーゼ（ERK、p38、JNKなど）です。細胞増殖、生存、分化などに関する重要なタンパク質リン酸化酵素です。休止期の細胞に増殖因子を与えると、MAPキナーゼがリン酸化されます。MAPキナーゼは核内に移行し、転写因子を活性化し、細胞増殖に必要なRNAやタンパク質の合成を誘導します。これは正常な細胞の増殖刺激であり、役目を終えらるとともに戻ります。しかし、DNA損傷や細胞障害もMAPキナーゼを活性化します。この活性化が長時間続くと、DNAチェックポイント（監視）機構を活性化させ、細胞周期を止めます。細胞をDNA修復に専念させるためです。これは不均衡増殖の要因となります。

ストレス性情報伝達活性化因子

正常細胞に発がん遺伝子の一つである変異型Ras遺伝子や情報伝達遺伝子などを導入すると、細胞老化が誘導されることが知られています[17]。RasはMAPキナーゼ（ERK）を活性化するタンパク質です。ERKが持続的に活性化させると、なぜ細胞老化が誘導されるのでしょうか。ERKの過度な活性化は、DNA監視機構を発動させ、DNA複製と細胞分裂を停止させると考えています。Ras遺伝子の変異は発癌を引き起こすため、細胞老化は発癌を防止する役割があるという奇妙な論理が提示されています。一方、多くの細胞障害性のストレスはp38またはJNKを活性化させます。例えば、筆者は、洗剤はおもにp38を、高濃度食塩はおもにJNKを活性化し、DNA複製を停止させることを見いだしています[15,16]。

(4) 第2の細胞老化分子機構 クロマチン構造の崩壊

もう一つの細胞老化の分子機構は染色体構造の不安定化です。筆者らは、チミジン類似体である5-ブロモデオキシウリジン（BrdU）が任意の細胞種を速やかに老化に導くことを見いだしました[18,19]。細胞老化の形態やマーカー遺伝子の誘導が最も鮮明であり、明確な結論が得られます。この細胞老化誘導系は上記の分子機構とは本質的に異なるので、別なグループに含めました。BrdU以外にも、核内老廃物（脂質、核酸、ペプチドなど）、核膜構造の変化（ラミンA過剰発現など）による細胞老化誘導系もこのグループに属するでしょう。ちなみに、BrdUの作用機序を解明することによって細胞老化の全体像と分子機構を理解できたといっても過言ではありません。

BrdUは、1970年代、環状AMP (cAMP) と酪酸とともに細胞分化の研究に多用されました。その後、環状AMPはプロテインキナーゼAの活性化因子であり、酪酸はヒストン脱アセチル化酵素の阻害剤であることが証明され、両者とも現代生命科学の発展に大きく貢献しました。BrdUの作用機序だけはわかりませんでした。筆者は、BrdUの作用機序を忍耐強く研究し、最近、ようやくその核心に到達できました。

BrdUがDNAに取り込ま

れると、DNAの高次構造が硬くなり、ヌクレオソーム(ヒストン8量体からなるビーズ状構造)が正常にDNAに結合できなくなりました[20,21]。すなわち、ヌクレオソーム構造が破壊されたのです(図2)。DNAの糸はこのビーズの上に巻きつき、長い数珠のような形状を取っています。この数珠構造はDNAの折り畳みに必要です。とくに、ビーズが密集して折り畳まれた領域を、ヘテロクロマチンと呼び、この領域にある遺伝子の発現は抑制されています。老化細胞で誘導される遺伝子の多くはこのヘテロクロマチンに位置します[3,22,23]。ヘテロクロマチンは核膜に結合し、核膜構造を支えます。ヌクレオソーム構造が破壊されれば、核膜の構造と機能は崩壊します。遺伝子の不活性化は破綻し、細胞老化関連遺伝子が誘導されてしまいます。このように、BrdUの作用機序は細胞障害や情報伝達系の活性化とは異なりますが、最終的に不均衡増殖と同一な現象をもたらしたのです。

ラミンAの変異はプロジェリア早老症の原因でした。米国のグループは、ラミンAの成熟過程が阻害され、核膜構造が形成されないと考えています。筆者らは、ラミンAを欠損させても異常は見られず、正常なラミンAの過剰産生が細胞増殖を抑制することを観察しました[5]。したがって、ラミンAの量的な変動が核膜構造の異常と増殖抑制をもたらすと考えています。

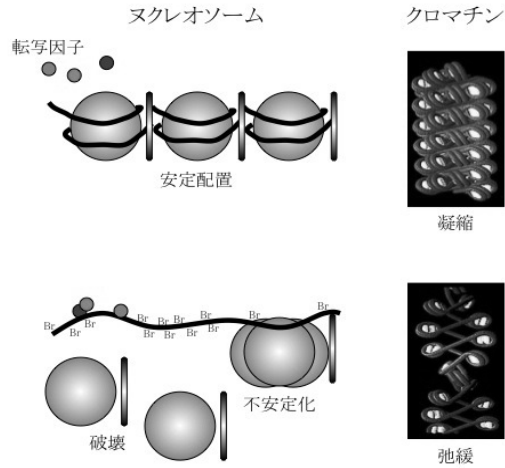


図2. BrdUによるヌクレオソーム破壊モデル
5-プロモウラシル(Br)を取り込んだDNAは硬直化し、ヌクレオソームビーズが正常に結合できなくなる。その結果、ヘテロクロマチンの凝縮が阻害され、核膜構造が破壊され、そこに位置する老化関連遺伝子が誘導される。

5 . 細胞老化の抑制

細胞老化は不均衡増殖のなれの果てであることを示しました。不均増殖理論は、無数にある老化誘導法や細胞種（正常細胞、癌細胞、不死化細胞など）を問いません。細胞老化が不均衡増殖の延長線の出来事ならば、不均増殖を是正してやれば、細胞老化は起こらなくなるはずです。答えはイエスでした。しかし、今まで調べた限り、BrdUによる細胞老化の防止には成功していません。

上記の ~ の細胞老化の誘導系のすべてで、細胞老化が抑制できることが分かりました。抑制法は誘導系によって若干異なります。すべての誘導系において、シクロヘキシミドなどでタンパク質合成を制限してやれば、細胞老化は起こらず、細胞は増殖を継続します。タンパク質合成の阻害は連動してRNA合成を阻害します。ただし、DNA複製速度が低下した系では（上記 と ）、増殖速度は正常には戻りません。一方、細胞障害ストレスによる細胞老化誘導系（ と ）の場合では、二つの手段で細胞老化が防止できます。一つはタンパク質合成の制限であり、もう一つは細胞障害ストレスを伝達する情報伝達経路を遮断してやることです。後者では、細胞障害が存在してもDNA複製と細胞周期の遅滞が起こらず、細胞は正常に近い速度で増殖を継続します。したがって、細胞障害もある程度回復されているように思われます。

以上から、タンパク質合成の制限による細胞老化の防止法には普遍性がありました。ストレス信号（DNA複製停止命令）を遮断して強制的に細胞周期を動かしても、細胞へのダメージが残っていては意味がありません。この点、タンパク質合成の制限は高分子合成の不均衡を是正しただけで、細胞障害の修復系にはほとんど影響を与えません。したがって、不均増殖の是正による細胞老化の防止法は実践に応用できる有益な手段です。

あとがき

筆者は本学に赴任し、老化の本質をほぼ解明できたと考えています。ここ10年ほどは、不老長寿の基礎と実践（不老長寿飲料や育毛剤の開発など）に携わっています。その過程で「アーユルヴェーダ」に出会いました。それは八千年前まで遡るインドの医学体系であり、西洋医学と中国医学の元祖です。不老長寿を重視する包括的な生命科学でもあり、その理論と方法論は長い年月の臨床試験により磨き上げられてきたものです。

アーユルヴェーダでは、不老長寿は到達可能な対象としています。しかし、その方法論はまだ広く理解されていません。アーユルヴェーダでは、心身は三つの生命原理（ヴァータ、ピッタ、カパ）によって制御されると考えます。これはトリドーシャ理論と呼

ばれ、宇宙や物質の創生を記載するサーンキャ・ストラの公理に由来する概念です。ヴァータは運動（分解）、ピッタは変換（反応）、カパは結合（合成）を司ります。トリドーシャのバランスの善悪が健康と病気をもたらし、このバランスの維持が長寿に必須であると教えています。

細胞老化の誘導と抑制は、三つの高分子合成のバランスの破綻と維持に置き換えることができるでしょう。細胞レベルにおいても、トリドーシャ理論は成立するようです。このように、不老長寿はすべての面におけるバランスの維持によって達成できると教えます。

最後に、本稿で記載した研究は多くの横浜市大大学院生によって支えられました。ここに感謝の意を表します。

引用文献

- [1] 鮎沢大.アールヴェーダ,サンガ出版(2009).
- [2] 鮎沢大,三木健輔,Mohammad Nazir Hossain. 生命の科学アールヴェーダ,サンガ出版(2013).
- [3] T. Suzuki, S. Minagawa, E. Michishita, H. Ogino, M. Fujii, Y. Mitsui, D. Ayusawa, Induction of senescence-associated genes by 5-bromodeoxyuridine in HeLa cells, *Exp Gerontol* 36 (2001) 465-474.
- [4] S. Minagawa, K. Nakabayashi, M. Fujii, S.W. Scherer, D. Ayusawa, Early BrdU-responsive genes constitute a novel class of senescence-associated genes in human cells, *Exp Cell Res* 304 (2005) 552-558.
- [5] R. Ukekawa, K. Miki, M. Fujii, H. Hirano, D. Ayusawa, Accumulation of multiple forms of lamin A with down-regulation of FACE-1 suppresses growth in senescent human cells, *Genes Cells* 12 (2007) 397-406.
- [6] A. Kurosawa, H. Koyama, S. Takayama, K. Miki, D. Ayusawa, M. Fujii, S. Iizumi, N. Adachi, The requirement of Artemis in double-strand break repair depends on the type of DNA damage, *DNA Cell Biol* 27 (2008) 55-61.
- [7] 鮎沢大.体細胞遺伝学実験法,蛋白質核酸酵素別冊 No.27,共立出版 (1984)
分子細胞生物学実験法,蛋白質核酸酵素臨時増刊,共立出版(1991).
- [8] P. Arivazhagan, D. Ayusawa, C. Panneerselvam, Protective efficacy of alpha-lipoic acid on acetylcholinesterase activity in aged rat brain regions, *Rejuvenation Res* 9 (2006) 198-201.

- [9] E. Sumikawa, Y. Matsumoto, R. Sakemura, M. Fujii, D. Ayusawa, Prolonged unbalanced growth induces cellular senescence markers linked with mechano transduction in normal and tumor cells, *Biochem Biophys Res Commun* 335 (2005) 558-565.
- [10] Y. Kobayashi, S.S. Lee, R. Arai, K. Miki, M. Fujii, D. Ayusawa, ERK1/2 mediates unbalanced growth leading to senescence induced by excess thymidine in human cells, *Biochem Biophys Res Commun* 425 (2012) 897-901.
- [11] Y. Kobayashi, R. Sakemura, A. Kumagai, E. Sumikawa, M. Fujii, D. Ayusawa, Nuclear swelling occurs during premature senescence mediated by MAP kinases in normal human fibroblasts, *Biosci Biotechnol Biochem* 72 (2008) 1122-1125.
- [12] E. Michishita, K. Nakabayashi, H. Ogino, T. Suzuki, M. Fujii, D. Ayusawa, DNA topoisomerase inhibitors induce reversible senescence in normal human fibroblasts, *Biochem Biophys Res Commun* 253 (1998) 667-671.
- [13] R. Ukekawa, N. Maegawa, E. Mizutani, M. Fujii, D. Ayusawa, Proteasome inhibitors induce changes in chromatin structure characteristic of senescent human fibroblasts, *Biosci Biotechnol Biochem* 68 (2004) 2395-2397.
- [14] P. Arivazhagan, D. Ayusawa, Cardiolipin activates MAP kinases during premature senescence in normal human fibroblasts, *Biogerontology* 8 (2007) 621-626.
- [15] Y. Yamakami, K. Miki, M. Endoh, R. Yonekura, R. Ukekawa, Y. Kobayashi, M. Fujii, D. Ayusawa, Sublethal doses of surfactants induce premature senescence in normal human skin cells, *Biosci Biotechnol Biochem* 75 (2011) 1395-1398.
- [16] R. Yonekura, et al., 投稿中
- [17] M.N. Hossain, R. Sakemura, M. Fujii, D. Ayusawa, G-protein gamma subunit GNG11 strongly regulates cellular senescence, *Biochem Biophys Res Commun* 351 (2006) 645-650.
- [18] E. Michishita, K. Nakabayashi, T. Suzuki, S.C. Kaul, H. Ogino, M. Fujii, Y. Mitsui, D. Ayusawa, 5-Bromodeoxyuridine induces senescence-like phenomena in mammalian cells regardless of cell type or species, *J Biochem* 126 (1999) 1052-1059.

- [19] E. Michishita, N. Matsumura, T. Kurahashi, T. Suzuki, H. Ogino, M. Fujii, D. Ayusawa, 5-Halogenated thymidine analogues induce a senescence-like phenomenon in HeLa cells, *Biosci Biotechnol Biochem* 66 (2002) 877-879.
- [20] K. Miki, M. Shimizu, M. Fujii, M.N. Hossain, D. Ayusawa, 5-Bromouracil disrupts nucleosome positioning by inducing A-form-like DNA conformation in yeast cells, *Biochem Biophys Res Commun* 368 (2008) 662-669.
- [21] K. Miki, M. Shimizu, M. Fujii, S. Takayama, M.N. Hossain, D. Ayusawa, 5-bromodeoxyuridine induces transcription of repressed genes with disruption of nucleosome positioning, *FEBS J* 277 (2010) 4539-4548.
- [22] T. Suzuki, E. Michishita, H. Ogino, M. Fujii, D. Ayusawa, Synergistic induction of the senescence-associated genes by 5-bromodeoxyuridine and AT-binding ligands in HeLa cells, *Exp Cell Res* 276 (2002) 174-184.
- [23] S. Minagawa, K. Nakabayashi, M. Fujii, S.W. Scherer, D. Ayusawa, Functional and chromosomal clustering of genes responsive to 5-bromodeoxyuridine in human cells, *Exp Gerontol* 39 (2004) 1069-1078.