

## 酵母を使った老化研究最前線 —老化とがんの話—

国立遺伝学研究所 小林武彦

### 1. はじめに

老化研究というと美容や長生きの秘訣を研究しているようなイメージをもつ方もおられるだろう。しかしそれらは老化の症状や健康についての研究で老化そのものの研究ではない。実は老化は生物になくはない生理的現象である。ここでは老化する生物の中で最も単純な生き物である酵母を使った最新の研究を紹介する。

### 2. 老化は遺伝子で決まっている！？

どうして年をとるのだろうか？誰でも一度は疑問に思ったことだと思う。私も含めて特に中年に突入するといやでも老化を意識せざるを得ない状況に陥る。老化についての疑問、あるいは死についての、と言ってもいいかもしれないが、それらはおそらく人類が知恵をもちはじめたころからずっと続いているのだろう。

まず老化とは一体何か、というところから考えてみることにする。生物学的に言えば、個体の機能が低下して死にいたる過程、変化、のことである。ものが古くなり壊れていくような印象をもつ方もおられるかもしれない。確かにそういう側面もあることは経験的に知っている。しかし、老化の実体はこれから述べるように、自然に壊れるというよりはむしろ、積極的に壊していると言う方がより正確であろう。

鶴は千年、亀は万年(実際にはこんなに長生きではないが!)と言うが、生き物は種類によって寿命が違う。短い方では今回取り上げる酵母。これは2日の命である。長い方はゾウ、ウミガメ。彼らは100年近く生きると言われている。実際のところ、ヒト(寿命80年)より長生きの生物の寿命を正確に調べるのは難しい。いろいろな生物の寿命を表にまとめてみた(表1)。そこにあるように生物の寿命は千差万別であり、このことは寿命も姿、形が違うようにその種固有の「寿命遺伝子」によって決められていることを意味している。寿命遺伝子(あるいは老

|                              |       |      |
|------------------------------|-------|------|
| 化遺伝子)というものがあって、その機能がそれぞれ     | 酵母    | 2日   |
| の生き物の寿命を決めているのである。さてここま      | 昆虫    | 1~7年 |
| で聞くと寿命(老化)遺伝子の実体について知りたくな    | ネズミ   | 3年   |
| る。もしこれが解明されれば寿命の謎に迫れるかもしれない! | ネコ    | 10年  |
|                              | イヌ    | 15年  |
|                              | ツル    | 40年  |
|                              | フクロウ  | 60年  |
|                              | ゾウ    | 100年 |
|                              | ウミガメ  | 100年 |
|                              | ヒト(男) | 80年  |
|                              | ヒト(女) | 86年  |

表1 生き物の寿命

### 3. ヒト老化遺伝子

ヒトゲノムプロジェクト以来、ヒトの老化に関わる遺伝子の探索が盛んに行われている。例えば100歳を超えて生きているヒトのDNAを解析し、どの遺伝子の働きが普通の寿命のヒトと違うのか研究されている。今のところ決定打は出ていないが、将来的に情報が蓄積、整理されてくれば寿命に影響を及ぼす遺伝子が見つかる可能性は高い。ゲノムプロジェクト以前の類似した研究では、ミトコンドリアという酸素呼吸に関わる細胞内小器官の機能と寿命との関係が指摘されていた。ミトコンドリアはその活動の副産物として活性酸素という酸化(簡単にいうと錆びさせる)作用の強い分子を出す。ミトコンドリアには活性酸素の影響を減らす働きがあり、それが寿命に関係していると言われている。

また遺伝病からの研究もされている。ヒトの遺伝病である早期老化症の患者さんは平均寿命46歳くらいで亡くなってしまふ。15年ほど前に病気の原因となる遺伝子が見つかり、それはヒト以外の生物にも存在するDNAの傷を修復する遺伝子であった。つまりこのことは遺伝情報(ゲノム)を担うDNAが壊れる、あるいは壊れやすくなる(ゲノムの不安定性とよぶ)と、老化が促進されることを意味する。

### 4. 酵母を使った老化研究

もちろん筆者も含めた老化研究者は最終的にはヒ

トの老化メカニズムを解明したいと思っているが、ヒトを使った研究は疫学的な調査以外、倫理的、技術的に難しい。例えば、ある研究者が寿命を延ばす可能性のある薬を開発したとしても、その結果が出るまで最低数十年かかる。その間研究成果が出せないことになり、研究者として研究費を獲得し給料をもらい生活していくことはおそらく困難である。それで世間には薬というよりはサプリメント的な、効くか効かないかよくわからないものも多く出回り、害にならなければとりあえず飲んでおこうかということで、多くの人が買っているというのが現状である。

ヒトでの研究は難しいということでモデル生物に登場願う訳である。ヒトのモデルとして一番ヒトに近いのはご存知のようにサルだが、これはやはり寿命が長く(約20年)、また希少であり、実験材料としてはとても優れているとはいいがたい。次の候補はマウスである。マウスはほ乳動物のモデルとして各方面で使われている。寿命は約3年でサルよりかなり短く、殖やすのも簡単である。ただ問題点はある。マウスはヒトのように老衰で死ぬことはほとんどなく、がん等の病死が多い。これはおそらくマウスとヒトの「生理的な違い」と考えられる。つまりマウスをはじめ小動物は、野生では寿命を全うすることはほとんどなく、他の動物に食べられて死んでいる。そのためヒト等の大型動物がもつような長生きを助長するような「抗老化作用」が発達(進化)しなかった。その代わりに早く成熟してより多くの子孫を残すように適応進化してきたと考えられる。つまりヒトと「死に方」が違いすぎて、あまりヒトの研究の参考にならない場合もある。それでちょっとヒトと離れているようだが、ハエ、線虫、酵母などの昆虫や小動物が老化研究に適しており、実際にこれまでも多くの成果をあげている。中でも酵母は特に多くの知見を我々に提供してきた。

酵母(パン酵母)はアルコール発酵作用をもち、ご存知のように、パン、醤油、ワイン、ビール、日本酒の醸造など食生活に欠かせない単細胞生物である。分類上は担子菌類に属し、カビやキノコの親戚である。通常単細胞生物は栄養条件さえ良ければ無限に増殖し続けるが、酵母は面白いことに老化現象を示す。母細胞から細胞分裂(芽のように飛び出してく

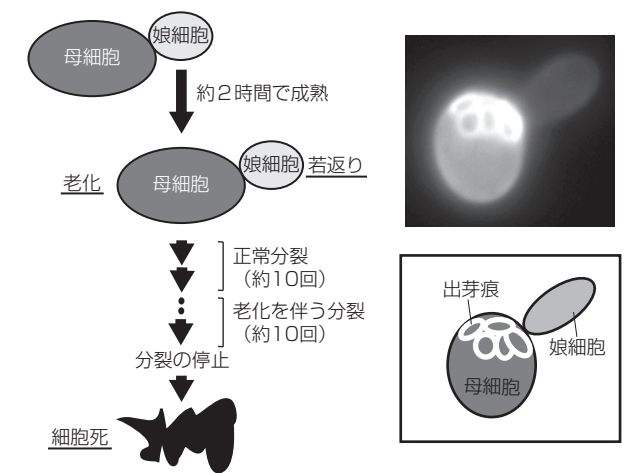


図1 出芽酵母の一生。左図:母細胞は分裂の度に老化し、一方娘細胞はリセットされ若返る。右図:酵母の出芽の様子(蛍光顕微鏡写真)。出芽痕(出芽の痕)を蛍光染色して撮影している。母細胞の直径は約5μm。

るので出芽とよぶ)で生まれた娘細胞は2時間ほどで成熟し娘細胞を生み出す(図1)。1つの母細胞は10個ほど娘細胞を生むと老化現象を示しはじめる。つまり細胞が大きくなり出芽速度もゆっくりとなる。また酵母には性別があり接合(有性生殖)を行うことができるが、その能力も低下する。さらに10回ほど出芽すると完全に分裂を停止し、約2日間の短い生涯を終える。当然のことだが母細胞が老化していてもそこから生まれる娘細胞はリセット(若返り)され元の20回分裂する能力を回復する。これはヒトに例えて言うなら、母親が20歳のときの子も、40歳のときの子も赤ちゃんは赤ちゃんで何ら変わりはないことと同じである。

### 5. ヒトの老化モデルとしての酵母

さてこのように老化現象を示す酵母だが、問題はヒトの老化モデルとなりうるかどうかである。答えから先に言うと「イエス」である。上に述べたヒトの遺伝病、早期老化症の原因遺伝子は酵母にもあり、これを酵母で破壊するとその寿命もおおよそ半分(10回)に減少する(参考文献1)。つまり早期老化症の原因遺伝子はゲノムの修復に関わる遺伝子であったが、このゲノムの不安定性が引き起こす老化についてはヒトも酵母も同じメカニズムで起こっていることを意味する。また寿命80年のヒトの老化研究が寿命2日間の酵母のできるのだから、老化研究に

とっては吉報であることは言うまでもない。さらに酵母の有利な点は寿命が短いことだけではない。酵母は古くから遺伝学の材料として使われ様々な変異株もとられ、遺伝子を破壊したり導入したりするいわゆる「遺伝子操作」が非常に容易であり、遺伝子の探索にはもってこいの生物である。筆者も自分が老化する前に？何かしらの成果が得られると期待し、この頃(1997年)留学から戻り酵母の老化研究に参入した。

## 6. 酵母の老化機構

では、この10年あまりでゲノムの安定性と老化の関係はどのくらい解明されたのか。酵母ではまず、母細胞でのみ老化が進行するので、なにか老化を促進する物質がそちらに溜まって来るだろうと予想された。それで同定されてきたのが染色体から飛び出した輪っか状の小さなDNA分子(環状DNA)である。この分子は細胞分裂時に2倍に複製され、それらはすべて母細胞に残るため分裂の度に2, 4, 8...と2の $n$ 乗で増えていく。仮に1分子からはじまったとしても10回分裂後には1000分子以上が母細胞に溜まることになる。これがおそらく母細胞でなんらかの「悪さ」をしてその寿命を短くしていると考えられた。しかし最近この「環状DNA 犯人説」に合わない例が複数見つかかり、現在では老化の直接原因は別にあると考えられている。実はこの環状DNAはリボソームRNA反復遺伝子群とよばれる特定の領域から飛び出しており、その状態がより直接的に老化に関わっていた(参考文献2)

## 7. リボソームRNA反復遺伝子と老化

リボソームRNA反復遺伝子群(以後rDNAとよぶ)はリボソームRNA遺伝子が100回以上くり返して存在する非常にユニークな領域である。DNAの一般的な性質として同じ配列があるとその間で「組換え」というDNAの繋ぎ換え現象を起こす。「組換え」は配偶子(卵や精子)の多様性を確保するため(遺伝学的組換え)、あるいは傷ついた染色体を治すため(修復組換え)の機構であるが、rDNAのような反復して多コピーが存在する領域ではその間で「組換え」が起きてしまう。その結果環状のDNAが飛

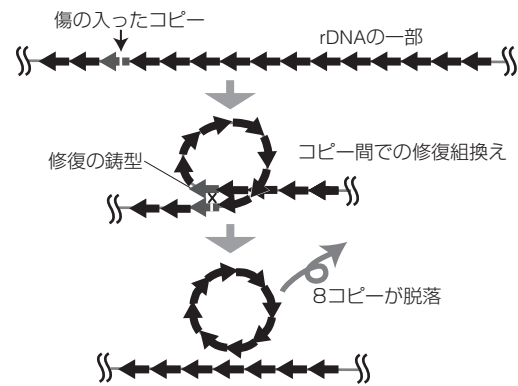


図2 rDNA リピート間での相同組換えによるコピーの脱落。DNAに傷が入るとリピート間での相同組換えにより修復される場合がある。その際、修復の鋳型となるコピーと傷の入ったコピーの間が脱落する。

び出して、染色体上のコピー数は減少する(図2)。このまま放出が続くとリボソームRNA遺伝子のコピーはどんどん減少していくが、rDNAには遺伝子を増やす機構(遺伝子増幅機構)があり、常に減った分を回復させている(参考文献3)。そのためrDNAのコピー数は減ったり増えたりをくり返しており、非常に不安定な領域である。

それで上述のようにゲノムの不安定性が老化を促進することと考えあわせると、rDNAのような元々不安定な領域がゲノム全体の安定性に影響を及ぼし(つまり全体の足を引っ張り)、細胞老化を引き起こしている可能性が浮かび上がる。それを検証するためrDNAの組換え機構を解析して、rDNAが非常に安定な変異株(*fob1*変異株)と、逆に減ったり増えたりを激しくくり返すさらに不安定な変異株(*sir2*変異株)を作成し、それらの寿命を測定した。その結果は予想通り、元の野生株では約20回分裂すると半数が死んでしまうのに対し、rDNAが不安定な*sir2*変異株では寿命が半分に、安定な*fob1*変

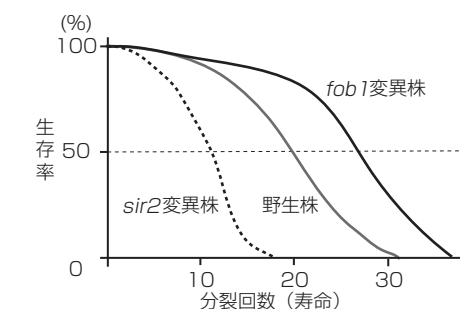


図3 出芽酵母の生存曲線。rDNAの安定性が酵母の寿命を決める。

異株では逆に60%延長することが判明した。つまりrDNAの安定性が酵母の寿命に効いているのである(図3)。

## 8. 細胞老化の分子機構

これまでの話でrDNAはゲノムの安定性において、例えて言うなら50人学級の中で5人の劣等生グループ的な存在であると言うことができる。残りの45人は優秀でテストはいつも満点、この場合5人の成績がクラス全体の成績について支配的な影響力をもつようになる。5人、つまり全体の10%はrDNAがゲノム全体に占める割合である。

では、rDNAが壊れはじめるとなぜ老化が誘導されるのだろうか。その答えはまだよくわかっていない。そこで2つの可能性について紹介したい。1つはrDNAの遺伝子としての機能低下である。rDNAはリボソームというタンパク質合成に関わる非常に重要な遺伝子である。そのためrDNAの安定性が低下すると、タンパク質の合成能力に影響が出て、最終的に細胞の機能が低下し老化が促進されるのではないかと考えられる。ただし短寿命の変異株(*sir2*)を調べても顕著なりボソーム量の低下は見られず単純な量の変化ではなさそうである。もう1つの可能性はrDNAが不安定化(壊れはじめる)すると「老化シグナル」を発生して細胞の増殖を徐々に低下させ、やがて停止させるというものである。細胞には元来DNAに傷が入ると細胞分裂を止めて修復のための時間を作り出すしくみがあり、それが働いて細胞の分裂時間を長くし酵素類の活性を低下させ、老化を促進していると予想される。そのためrDNAがより不安定だと、老化シグナルが早期に出はじめ、より短寿命になると考えられる。実際に分裂回数がかさむにつれrDNAの安定性の低下が観察されている。この「老化シグナル説」が正しいとすると、老化は自然に「ものが壊れる」ように進行するのではなく、積極的に誘導される現象と捉えることができる。

## 9. なぜ老化するのか

上で述べたように老化は積極的に誘導される現象だとすると当然老化には何らかの意味(役割)があると考えられる。老化の意味を知るためには老化が起

こりにくくなった株(*fob1*)を解析するのが近道である。長寿命株は普通の株(野生株とよぶ)の寿命を過ぎたあたりから細胞の形態等に異常が出はじめる。詳しく調べてみるとゲノムが異常になっており突然変異が頻繁に見られる。つまり通常の寿命を超えて生きる場合、その長く生きた分だけ異常が出やすくなるようである。そのため老化の1つの意味としては、細胞に異常が生じる前に細胞を殺す働きであると言える。これは動物細胞ではがん化を抑える重要な作用であり、個体を維持する上でなくてはならない働きであることは言うまでもない。

そう考えるとrDNAが他の領域に先立って不安定化すること、そしてその不安定性が老化を誘導し細胞を殺すことも、実は細胞にとって必要な機能と考えられる。細胞が分裂をくり返すと突然変異をはじめとするゲノムの不安定性が徐々に蓄積されてくる。やがてがんを抑制している遺伝子に変異が入るとがん化する可能性がある。しかしrDNAによる老化誘導の機構により、そのような「重要な遺伝子」に変異が入る前にrDNAが壊れて老化を誘導しがん化を防いでいるのである。

## 10. 終わりに

はじめに触れたように老化はものが自然に壊れるような受動的な現象ではなく、極めて能動的なプログラムされた作用と捉えることができる。また単に寿命だけを延ばしてしまうと、ゲノムの異常が許容範囲を超えて蓄積しがん化を引き起こす可能性もある。実際にこれに近い状態がヒトの社会、特に先進国では起こっている。医療や栄養状態の改善により寿命が毎年延び続けているが、一方で、高齢者でがんを煩うヒトの数が増えているのはご承知の通りである。老化はがん化を抑えるしくみの1つであり、両者をバランスよく研究することが、健康的な長寿社会をつくる上で重要なであろう(参考文献4)。

### 参考文献

- 1) D.A.Sinclair et al.:Cell 91, 1033 (1997)
- 2) T.Kobayashi:BioEssays 30, 267 (2008)
- 3) T.Kobayashi:Genes Genet. Syst. 81, 155 (2006)
- 4) 小林武彦:『新老年学 第3版』2章2.4(東京大学出版会, 2010)