

## ホルモンとエイジング

川島 誠一郎 (動物学教室)

広島大学理学部に8年間お世話になり、昨年10月古巣の動物学教室に戻りました。広島のような小都市の最大のメリットは、定刻に自宅で夕食をとった後、サンダル履きで研究室に戻って気の済むまで勉強できることでしょう。中核も原理も各種委員会も寝静まった明け方、大学の塀を野良猫に睨まれながら越えて家路を辿れば、朝から夕方までつづきたいわゆる雑用による心のすさみも仕事をした充実感で洗われていたものでした。雨の日にはヒキガエルが、晴れればアオダイショウが玄関に出迎えていました。しかし、足を踏まれながら電車の吊り広告から世のできごとを知る東京には、東京、特に東京大学にしかない研究生活上の長所がふんだんにあります。その最たるものは、創造性豊かな研究を指向する頭脳集団の存在です。この環境に再適応しながら論文だけは書きつづけていましたところ、はからずも本年10月哺乳類の「内分泌系のエイジングに関する研究」により日本動物学会賞を授けられました。

長寿社会を迎えた世界各国に共通の課題が、健康で実りある老後をどのように確保するかにあることは間違いないのですが、生物学者にとっては「老化とは何か」「老化を制御できるか」という問いを自ら発し、それらに答えることが期待されています。ヒトをはじめ哺乳類のような高等動物においては、神経系・内分泌系・免疫監視機構のような細胞を取りまく調節系が細胞のはたらきにとってきわめて重要であり、これら調節系の変化は、細胞に備わっている老化プログラムの進行に大きな影響を与えると考えられます。内部環境要因だけでなく、さまざまな外部環境要因も間脳視床下部を通して個体にはたらきかけます。したがって、視床下部とその下位にある脳下垂体の機能

低下は、個体の環境に対する適応能力の低下、つまりホメオスタシス維持能力の劣化をもたらすこととなります。内分泌系をつくっている種々の構成要素に起こるエイジングに伴う変化をわれわれは調べてきましたが、ラットやマウスなどの哺乳類においては、中枢神経系内神経内分泌系の調節機能の低下が特に脳下垂体-生殖腺系の機能低下の重要な原因であることが明らかになりました。ホルモンとエイジングに関するわれわれのこのような研究についてもう少し述べましょう。

雌ラットではエイジングが進むとそれまで規則的だった発情や排卵の周期が停止します。そして、妙なことには、元来は妊娠の維持や母性本能行動をうながすホルモンであるプロラクチンの分泌が高まるのです。年を取った雄でもプロラクチン分泌が上昇します。実験的にはまるで確かめていませんが、おじいちゃん・おばあちゃんネズミが人間のように孫を可愛がるとすれば、それはプロラクチン分泌上昇と関係があるのだろう、と私が冗談をいう現象です。この原因は、生殖腺から分泌されるエストロゲン(発情ホルモン)の長期的作用と中枢のドーパミン性機能の低下にあります。個体レベルや培養細胞での実験から、エストロゲンはプロラクチン分泌を刺激し、ドーパミンは抑制することを確かめてこのように結論しました。

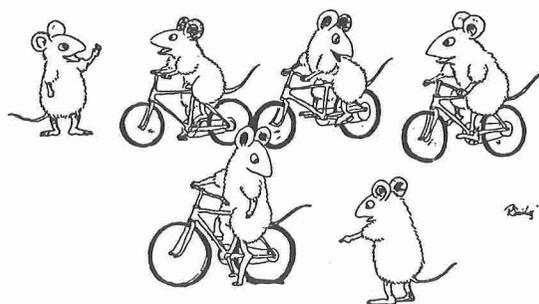
発情・排卵周期の消失という老化現象の発現を遅らせることを目的に、クロルプロマジンやセントロフェノキシンという中枢神経作用薬をラットに長期投与したところ、統計的には有意に遅延させることができました。これらの試薬を培養ニューロンに与えると、ニューロン細胞体中のリポフスチン(老化色素)蓄積が遅延します。また、個体レベルでも視床下部グリア細胞内のリポフスチ

ン蓄積が低下します。ビタミンEも同様な作用を示したので、これらの物質が生体膜の過酸化を抑制したためであろうと推論しました。一方、中枢神経系のはたらきにより発現する過程に運動があります。これは血液中のホルモンレベルと中枢のドーパミン性機能と関係が深く、年を取るにしたがってラットの運動能力は明らかに低下しますが、クロロプロマジンにはその回復作用も認められました。研究者仲間では常識ですが、ラットの運動能力は、マラソンでも短距離走でも雌が雄よりも強い。しかし、エイジングが進むと性差がなくなります。運動能力の回復には、ドーパミン性機能の回復が有効だということがラットでは確かめられています。

視床下部神経分泌活性の変化は、継代維持している近交系のウイスタ Tw 系ラットで特に顕著です。Tw は、恩師故竹脇潔名誉教授の名にちなみ、国際機関に登録した垂系統記号です。このラットの雄では、16月齢を過ぎると、よく水を飲み、薄い尿を多量に排出する（多飲多尿）ようになりませんが、原因はネフロン（腎単位）の退化にあります。雌では多飲多尿の発現が3カ月ほど遅いが、雄性ホルモンを雌ラットに長期投与すると早くなる。つまり、多飲多尿は雄性ホルモンが促進しているわけです。尿中の水分の再吸収をうながすホルモンであるバソプレシンの血中濃度は多飲多尿ラットで高く、その分泌を刺激するアセチルコリンのバソプレシン産生細胞への結合能力も高まっていました。アセチルコリン分解酵素の活性は低下していた事実と合わせて考えると、腎臓の老化は起こっていても、脳の方は比較的若さを保っているといえます。脳が本当に若いかどうかを、脳下垂体除去後のニューロン軸索の再生能力（可塑性の一指標）で調べると、やはりエイジングは着実に進行していることが明らかになりました。

神経系や内分泌系の個々の器官に、それぞれ固有のエイジングが進んでいる証拠は、ほかにもいろいろ得られました。特に生殖腺は、一方で視床下部-脳下垂体系のエイジングを直接的に反映しながら、他方で自らのエイジングのプログラムを進めています。われわれは、生殖腺刺激ホルモンの受容体量や親和性の加齢変化を、受容体結合後の細胞内運命の数理モデルを作ったり、マウス精巣に発見した特有の現象を利用するなどしながら、詳しく調べてきました。

結果をお知らせする紙幅が尽きましたので、「ホルモンとエイジング」という比較的限られた分野の中で、ある一つの老化現象に対しても、細胞培養レベル、生化学的レベル、超微形態レベル、行動学的レベルなど多角的に調べていかなければ十分な理解には達することができず、その理解がなければ老化制御はともにおぼつかない、とだけ申し上げて筆を擱きます。



ネズミの運動能力は雌が雄よりも高いが、年を取ると性差がなくなる。（川島：ラボラトリーアニマル4：57, 1987のカットより）