

「生命と人類の歴史と私たちの健康：
エネルギー・酸素・ミトコンドリア」
自分の過去と未来を覗いて見る 市民参加による遺伝子研究

東京都健康長寿医療センター 臨床検査科 部長
同研究所 健康長寿ゲノム探索 研究部長（兼）
田中 雅嗣

【はじめに】私は医学部卒業直前に、進行した喉頭癌で父を亡くし、医学の限界を痛感しました。病理学者あるいは整形外科医になることを断念し、基礎研究に身を投じました。大学院の生化学教室でウシの心筋からミトコンドリアを単離し、チトクローム酸化酵素の精製に取り組みました。間もなくその美しい緑色の結晶が得られたのは初心者の幸運でした。このチトクローム酸化酵素は食物から取り出した「水素」と呼吸によって摂取した「酸素」を反応させて、ミトコンドリアにエネルギーを供給している重要な酵素です。精製した酵素に対する抗体を作成し、ミトコンドリア病の患者の骨格筋を分析し、この酵素を構成する蛋白質の欠損を検出しました。やがて私はミトコンドリア病の病因を遺伝子レベルで解明する研究に移行していきました。

【ミトコンドリアゲノムと疾患】ゲノムとはヒトの設計図です。核には父親と母親から受け継いだ23対の染色体があり、約2万3千個の遺伝子が収容されています。ミトコンドリアゲノムは母親の卵子を通じて伝えられる環状二重鎖のDNAであり、37個の遺伝子が収容されています。それらはミトコンドリア内で蛋白質を合成するために必要な22種のtRNAとリボゾームの骨格となる2個のrRNAと13種の蛋白質の設計図です。このうち3個の遺伝子はチトクローム酸化酵素が酸素に電子を渡してエネルギーを取り出す心臓部を規定しています。これらの設計図自身あるいは蛋白質合成系に変異があると酵素欠損が生じます。

【ミトコンドリアゲノム変異蓄積と老化】卵子には60万個のミトコンドリアゲノムがあり、卵割によって娘細胞に分配されていきます。脳・心・肝・腎の細胞にはそれぞれ数百個から数千個のミトコンドリアがあります。一方、ミトコンドリアは細胞にエネルギーを供給する発電所であると同時に、細胞内における活性酸素種の主要な発生源です。ミトコンドリア電子伝達系から電子が漏れ出て、活性酸素種が生じると、ミトコンドリアゲノム自身を攻撃し、変異を誘発します。加齢に伴って体細胞のミトコンドリアゲノムに変異が蓄積すると、ミトコンドリアの機能が低下し、さらに活性酸素種の産生が上昇するという悪循環に陥ります。私たちは1989年に体細胞におけるミトコンドリアDNA変異の蓄積が老化に関与しているという仮説を提唱しました。この「老化のミトコンドリアDNA変異蓄積説」においては、パーキンソン病や認知症の発症に関わる神経細胞死がミトコンドリアDNA変異の蓄積に起因すると考えます。この仮説に基づいて老化速度が遅いと考えられる百寿者あるいは超百寿者のミトコンドリアゲノムを分析し、特有の型を有する人が健康長寿であるという論文を報告させて頂きました。

【融合と分裂によるミトコンドリアの品質管理】体細胞におけるmtDNA変異の蓄積は時間経過

とともに増大します。これを放置すれば、ミトコンドリア機能障害が生じて細胞が老化してしまいます。細胞内でミトコンドリアは融合と分裂を繰り返しています。例えば、ミトコンドリアに5個の互いに異なる変異を有する mtDNA が共存している場合、それぞれの遺伝子産物の 80% は正常ですので、ミトコンドリア機能を維持できます。しかし、変異 mtDNA の存在をそのまま黙認すれば、加齢に伴う悪循環によって細胞内の mtDNA 変異が加速度的に増えます。しかし、分裂によって1個のミトコンドリアに1分子の変異 mtDNA が存在する状況を作れば、孤立させられたミトコンドリアは膜電位が低下し、細胞質で合成された蛋白質をミトコンドリアに輸入できなくなります。家族性パーキンソン病の病因解明の過程でミトコンドリアの品質管理の重要性が明らかにされました。「ピンク 1」蛋白質は正常なミトコンドリアに膜電位依存性に輸入されると「パール」によって分解されます。ところが、ミトコンドリアの膜電位が低下すると「ピンク 1」がミトコンドリアの表面に蓄積し「パーキン」蛋白質を呼び寄せます。この「パーキン」によってミトコンドリア外膜の蛋白質がユビキチンで標識されます。そのミトコンドリアは使い古されたものだと認識され、貪食機構（マイトファジー）が起動されます。ミトコンドリアの融合に関与する蛋白質や分裂に関与する蛋白質の遺伝子変異によって、mtDNA の変異蓄積や枯渇が生じ、細胞死が誘導されます。このような過程がミトコンドリア病や家族性パーキンソン病の発症に一部関与しています。

【加齢に伴う炎症亢進とマイトファジー】 機能不全に陥ったミトコンドリアをマイトファジーによって掃討できなければ、細胞が死んでしまいます。機能不全に陥ったミトコンドリアを細胞が抱えたままであると、炎症が惹起されます。ミトコンドリア内で合成される蛋白質は、細菌の蛋白質と同じように、ホルミルメチオニンという特殊なアミノ酸をその N 末端に保持しています。これらが細胞外に漏出すれば、病原細菌の蛋白質として誤認され、炎症が誘発されます。また mtDNA が細胞外に出れば、異物として認識され免疫反応系が賦活化されます。一般に、加齢に伴って炎症反応が亢進しますが、ミトコンドリアの品質制御の破綻が高齢者における炎症反応の亢進に寄与している可能性も指摘できます。

【幹細胞の多分化能とミトコンドリア】 幹細胞の枯渇による組織再生能力の低下は個体老化に深く関与しています。幹細胞あるいは未分化細胞にはミトコンドリアは少数しか有りません。細胞に供給されたブドウ糖やアミノ酸をミトコンドリアのクエン酸回路に全て投入し二酸化炭素と NADH に分解してしまえば、ATP を大量に得ることができます。しかし、細胞増殖には核酸や蛋白質の合成に必要な炭素鎖や窒素源を確保することが必須です。このため、増殖が活発な未分化細胞においてはミトコンドリア形成が抑制されています（ワールブルグ効果の再評価）。細胞の外から酸化ストレスが加わった場合、あるいはミトコンドリアからの活性酸素種の産生が上昇した場合には、未分化細胞は増殖を停止し、分化してしまいます。幹細胞においては少数のミトコンドリアを将来の分化に備えて確保しつつ、ミトコンドリアの品質管理を厳重に行うことが求められています。品質管理の失敗によってミトコンドリアからの活性酸素種の漏出が上昇すれば、細胞は分化を開始し、増殖能を失ってしまいます。私は加齢に伴う再生能力の低下にミトコンドリア品質管理の破綻が関与していると考えています。

【カロリー制限とミトコンドリアの品質管理】 ミトコンドリアの品質制御機構を高めると長寿を達成できるという説もあります。齧歯類では隔日に給餌すると寿命が延長しますが、同時にミトコ

ンドリアの量が半減します。断続的な飢餓はミトファジーによるミトコンドリアの質的制御を促進し寿命延長をもたらすと推定されます。しかし、肥満者の多い欧米と異なり、日本の高齢者の肥満度は高くありません。カロリー制限によって蛋白質摂取量が低下してしまうと、加齢性筋減弱症（サルコペニア）に陥る可能性があります。加齢性筋減弱症は転倒や大腿骨骨折の危険因子ですので、私は高齢者には高蛋白食を推奨すべきであり、カロリー制限をむやみに喧伝すべきではないと考えています。

【ミトコンドリアと核の適合性と寿命】 ミトコンドリア機能低下に伴って電子伝達系から漏出する活性酸素種をどの程度に許容するか、その閾値設定が動物種によって異なるというレーンの仮説は興味深いと思います。生態学において生物の繁殖戦略を r 戦略（内的自然増加率：多産多死）と K 戦略（環境収容力：少産少死）に分類します。r 戦略を採用しているネズミは多数の小さな仔を産みますが結局生き残る個体はわずかです。一方、K 戦略を採用しているヒトでは少数の子供を産んで大切に育て上げます。胎児期の卵巣には 700 万個の生殖細胞がありますが、一生の間に卵細胞として排卵されるのは 500 個に過ぎません。レーンは繁殖に関する r/K 戦略の相違を「ミトコンドリアと核ゲノムの適合性」の高低と「ミトコンドリアから漏出する ROS の細胞死誘導における閾値」の高低とを関連づけ、繁殖力と寿命との間の二律背反について論じています。r 戦略を採用している動物種では、ミトコンドリアと核ゲノムの適合性が少々悪くても無視します。ROS 産生が比較的高い卵子でも生殖に利用されます。このため、産仔数は多いですが、体細胞において mtDNA 変異蓄積が急速に生じるので、個体の寿命は短くなります。一方、K 戦略を採用している動物種においては細胞死が惹起される ROS 漏出の閾値が低く設定されているので、卵子形成における選択が厳密です。男性の精子形成においては「ミトコンドリアと核ゲノムの適合性」は顧慮されません（粗製濫造）。卵子と精子の出会いである受精から個体発生に至る過程において雌性核と雄性核とミトコンドリアという 3 ゲノム間の適合性が再審査を受けます。K 戦略においては、胚発生の中に細胞死が誘導されやすく、受精卵の発生が途中で停止し流産となります。ミトコンドリアから漏出する活性酸素種の量が少ない個体のみが出生するので、体細胞における mtDNA 変異蓄積も緩徐であり、個体は長寿命となります。

【生活習慣病と遺伝的体質】 私は「生活習慣病」という政策的用語が嫌いです。以前使用されていた「成人病」という言葉には、中年になれば誰でも罹りうるというニュアンスがありました。一方、公衆衛生学的な「生活習慣病」という概念によれば、高血圧・肥満・メタボリックシンドローム・糖尿病は生活習慣を改善することにより予防が可能であると想定します。「生活習慣病」は中年期の人々への啓蒙活動には有用です。しかし、脳梗塞・心筋梗塞・癌などの疾患を抱えている高齢者にとっては「重篤な疾患を発症した人は過去の生活習慣を反省すべきだ」とする「自己責任論」を押しつけられても当惑するだけです。高齢者疾患は環境要因と遺伝的要因の複合に起因します。肥満を解消しても糖尿病の発症を完全に抑制できる訳ではありません。疫学研究は生活習慣と疾病発生の確率を比較する統計学に基づいています。高齢者の遺伝的体質の相違を無視して平均化した上で考察しているに過ぎないと批判も可能です。たとえば、体力の低下した高齢者集団を対象に運動介入を企画しても、筋力トレーニングへの参加者は少数であり、トレーニングに耐えられずに筋力がむしろ低下してしまう人も観察されます。介入期間が終われば、元の生活習慣に戻って

しまう人もあります。各自の個性に応じた生活習慣を提案できなければ継続は困難です。

【従来の遺伝子研究の限界】 これまでの全ゲノム関連解析の研究成果に基づいて「あなたが関節リウマチにかかる確率は他の人より20%高い」と教えられたらどうでしょう。私なら「確率が1.2倍高いと言っても大した差ではない。それに対して対処法はあるのか？」と聞き返したくなります。強いインパクトのある説得方法を採用しなければ、長年の生活習慣を改善することは不可能でしょう。そこで頻度の高い遺伝子多型の僅かな影響を探索するのではなく、次世代シーケンサを使って頻度の低い機能的多型を解析するプロジェクトが進められています。

【癌と遺伝的体質】 癌の頻度は加齢と共に上昇します。細胞において癌遺伝子や癌抑制遺伝子の変異が重積することによって臨床的に検出される癌となります。欧米では家族性乳癌の原因となる遺伝子変異が同定されていますが、日本ではその頻度は高くありません。一般に、どの癌になるかは予測不能であり、交通事故に遭うのと同じだと言われています。一方、お酒を飲むと赤くなる体質の人が、大量飲酒と大量喫煙をすると食道癌のリスクが何十倍にも高くなることが知られています。どの癌に罹りやすいかを知ることができれば、それに対応して、健診を重点的に受ける、あるいは禁煙するなど、適切な対策を講じることができるでしょう。

【剖検例の全エクソン関連解析による疾患解明】 私たちは1985年から2012年までの27年間に東京都健康長寿医療センターにおいて病理解剖をさせて頂いた2500例において24万個のアミノ酸置換を伴う機能的多型を探索するエクソン全領域関連解析を開始し、現在までに2305例の解析を終えました。平均的な日本人が如何なる疾患によって死亡したかを病理学的な所見に基づいて最終診断し、その遺伝学的背景を明らかにするのが研究目的です。剖検時の平均年齢は81歳です。入院時のカルテも保存されていますので、喫煙・飲酒など生活習慣や、高血圧・高脂血症・糖尿病などの有無も登録されています。肺気腫の程度、全身の動脈硬化の程度や、臨床的に捉えられなかった潜在癌の数もデータベース化されています。また約90%の症例で脳や脊髄など中枢神経系の組織が保存されていますので、病理学・生化学・遺伝学など多様な研究手法を組み合わせ、認知症・パーキンソン病・筋萎縮性側索硬化症などの病因解明に取り組むことができます。近年、画像診断技術の発達によって各種の癌や神経変性疾患の臨床診断が容易になりました。しかし、癌の治療法の選択には生検が必須です。癌細胞がどのような顔をしているか顕微鏡で確認しなければ、治療方針が定まりません。また脳の中で如何なる異常蛋白質が蓄積しているのか、あるいはどのように神経細胞が死んだかを形態学的に確認する必要があります。実際に、アルツハイマー病で脳に蓄積する β アミロイドを陽電子放射断層撮影法(PET)で早期診断し、治療法・予防法の開発に役立てようとする試みがあります。PETによる臨床画像診断が正しかったかどうかを確認するためには、実際に脳組織において蓄積している蛋白質を免疫染色し、神経病理学的診断によって裏付ける必要があります。過去の生活習慣と形態学的に確認された病変と遺伝子多型の三者の関連を網羅的に探索するこの研究は世界的にも希有なプロジェクトです。

【市民参加による遺伝的体質研究】 前述したように高齢者疾患は生活習慣の過去から現在までの積分値と遺伝的要因が複合した結果です。心理学研究の手法として「複線経路等至性モデル」があります。我々は人生の軌跡において色々な局面で進路を決めてきた結果、現状に辿り着きました。ある時点で別の選択をしていたならば、現在の自分とは異なる自分になっていたかもしれません。

人生は二度と後戻りできないと言われてますが、自分の遺伝的体質を十分に知ることによって、生活習慣を改善し、疾患リスクを軽減し、自分の「人生の終え方」を変えることは可能です。ただし自分ひとりで自分の未来を予測しようと考へても答えは得られません。人々がどのように生き、どのように亡くなっているのかを分析しなくてはなりません。数学では多元連立方程式を解くためには未知数と同じだけの等式が必要です。遺伝子と多様な疾患発症の間の関連を分析するには2万人から3万人の協力が必要です。剖検2500例の遺伝子解析では疾患関連性の検出力が不足しています。一人の遺伝子多型の分析の原価は約1万円です。若いあなたが3万円を出資し、1万円で自分自身のDNAを分析し、残りの2万円で一般の高齢者と105歳以上の超百寿者の分析をさせて頂く。そうすれば、10~15年後には自分と同じ遺伝子多型を有する高齢者がある疾患で世を去ったか、健康長寿を享受しているかが判明します。それから自分の生活方針を変更しても十分に間に合うでしょう。「ドラえもん」は「のび太くん」の未来を変えるために未来からやってきました。市民参加による遺伝子解析は、倫理委員会の承認も必要ですが、「ドラえもん」と「のび太くん」の共同作業として進めて行きたいと思ひます。

田中雅嗣（たなか まさし） 略歴

1978年 名古屋大学医学部卒業

1982年 名古屋大学大学院医学研究科修了（生理系生化学専攻）

1982年 名古屋大学医学部生化学第二講座助手

1991年 同 助教授

1998年 財団法人岐阜県国際バイオ研究所 部長

2000年 東京都健康長寿医療センター研究所・老化制御研究チーム・研究部長

2013年 東京都健康長寿医療センター・臨床検査科・部長