

老化研究考

— ホメオスタシスと老化 —

入來正躬

ホメオスタシスと老化を中心とした老化研究の問題点を、体液および体温の調節を例にとって考察した。

生体の安静時のホメオスタシスは高齢に至るまでよく維持されている。しかし高齢者では、何らかの負荷が加わるとホメオスタシスの維持が困難となり、破綻をきたしやすい。ホメオスタシスの乱れは細胞機能にも影響を与える。

ホメオスタシス維持に関与する調節系は負のフィードバック系を含む。老化研究でも、これら調節系で何がどのように調節されているのか、調節系の間にはどのような相互関連や階級性があるかを考慮する必要がある。老化による変化の特徴である機能の脱落とその補償の組合せは、このような検討によってより正確に把握出来よう。長年に亘る機能の脱落とその補償が、細胞老化と個体老化を結びつけたいこと、老化による形態変化と機能変化に不一致のあること、高齢者の形態と機能の変化に個体差の大きいことの主要な原因の一つになろう。

キーワード：老化、ホメオスタシス、体温、体液、ホメオスタシス調節系

成人の身体の約56%は水分である。細胞内液と細胞外液に区分される。細胞外液は、血液循環や血液と間質液との間の拡散などによりたえず混ぜ合っている。従って生体のすべての細胞は基本的に同一の環境におかれているといえる。このような細胞をとりまく環境は内部環境 *milieu intérieur* と呼ばれている。

生体を構成する最小単位である細胞がその活動性を維持するためには、細胞をとりまく内部環境がある一定の条件に維持されなければならない。ホメオスタシスは、生理学者の間では、内部環境における静的又は定常の状態の維持の意味で用いられている。ホメオスタシスの乱れにより細胞の死がひき起され、ひいては個体も死に至る。日常生活条件下では、高齢に至るまでホメオスタシスはよく維持されている。

近年の老化に関する研究の進歩は著しく、すぐれた業績が蓄積されつつある。とくに培養細胞を用いて行われ

た細胞の老化についての研究の進歩は著しい。DNA-RNA-蛋白質系に及ぼす老化の作用の研究から、老化のエラー破滅説が、そして最近では老化の自由基説が特に重要な老化学説として提唱され、老化研究の進歩に大きな影響を与えている。^{1,2,3,4)}

個体の老化の研究でも、興味ある事実が蓄積されつつあるけれども、細胞老化についての研究に比べて著しく立ち遅れている。細胞老化の研究成果を個体老化の研究に結びつけることがまだ出来ていない。

その重要な原因の一つは、生体のもつホメオスタシス維持調節機構にあると考えられる。本総説では、老化とホメオスタシスの問題について取り扱いたい。

I. 高齢者のホメオスタシスの特徴

ホメオスタシス維持により一定値に維持されているものは多い。体温、血液ガス成分、pH、血漿浸透圧、その他血清電解質、ぶどう糖、脂肪酸、アミノ酸などがその好例である。これらはいずれも細胞の活動維持に本質

的な意味をもつ要因である。ここでは、体液水分量と電解質、体温を例にとり、安静時および負荷が加えられたときの高齢者のホメオスタシスの特徴と、それぞれのホメオスタシスの乱れが細胞機能に、ひいては細胞老化にどのように作用しうるかについてのべる。

1. **体液量**：高齢者では体重が減少する。心臓など一部の臓器をのぞき各臓器重量も減少する。肝、脾などの重量は著明に低下する。一方生体の構成成分をしらべると、高齢者では、単位体重当りの細胞内水分量が減少する（25才42%より75才33%へ）。脂肪は増加し（15%より30%）、脂肪以外の固形成分に著変はない。（組織：17%より12%、骨：6%より5%）。⁵⁾

この重量減少と細胞内水分量減少の原因は、大部分構成細胞数の減少によるとされる。但し各臓器の構成細胞数の減少は、臓器の機能低下とは必ずしも結びついていない。残された細胞の補償的な機能亢進などにより、機能は維持される。

しかし、水分欠乏などによる細胞外液量の減少に対する抵抗は、老人では低下している。細胞外液量が減少した場合には細胞内水分が利用される。老人では細胞内水分量が減少しているので、水分欠乏に対する抵抗が低下し、脱水や虚血状態になりやすい。

2. **電解質**：老化による血清電解質の変化についての結果はまだ統一的でない。血清Naは老化によりやや増加する、あるいは変らない。血清Kは老化とともにやや増加する傾向にあるとされる。血清Clは高齢者と若齢者でほぼ等しい。

しかし血清電解質も高齢者では異常が起りやすい。最も多いのが低K血症で、ついで低Na血症であると報告されている。⁶⁾

細胞内液の成分は、細胞による差は殆んどないが、細胞外液の成分とは著しく異なっている。電解質の構成も異なり、細胞外液ではNa⁺、Cl⁻が多いのに、細胞内液ではK⁺、Mg⁺、HPO₄⁻が多い。この差は細胞膜の性質により左右される。

細胞内電解質は細胞機能に影響を与える。たとえば細胞内の蛋白質合成は、リボソーム、各種RNA、合成酵素、翻訳因子、アミノ酸、ATPとともにK⁺やMg⁺⁺の影響を受ける⁷⁾。また神経細胞内のNa⁺やK⁺の濃度は、神経線維の興奮と伝導に本質の意味をもつ。最近神経細胞内のK⁺濃度が老化により上昇すると報告されている。細胞表面膜のK⁺に対する透過性の低下が原因とし

てあげられている。⁸⁾

細胞外液や細胞内液の電解質の変化が、細胞の機能にどのような影響を与えるかは、老化の研究にとっても重要な問題の一つであろう。

3. **体温**：65才以上の高齢者の腋窩温の平均値(36.66±0.42°C)は、成人のより低い(36.89±0.34°C)。⁹⁾

高齢者では、表1に示されるように、寒冷または暑熱に対する体温調節反応、対寒反応と対暑反応、が成人と

表1 高齢者の体温調節反応の特徴(入来、1980)¹⁰⁾

| 対寒調節反応 | |
|--------------|------------------------|
| ふるえ—熱産性 | 反応開始のおくれ、反応の強さの不十分、不正確 |
| 皮膚血管収縮—皮膚温低下 | 反応開始のおくれ、血管収縮の不十分、不正確 |
| 直腸温 | 下降しやすい |
| 対暑調節反応 | |
| 発汗 | 反応開始のおくれ、発汗の不十分、不正確 |
| 皮膚血管拡張—皮膚温上昇 | 反応開始のおくれ、より強い皮膚血管拡張 |
| 直腸温 | 上昇しやすい |

比較して不十分となる。この結果高齢者は、寒冷では体内温低下のために偶発性低体温症に、暑熱では体内温上昇のために熱射病になりやすい。¹⁰⁾

温度により代謝の速度が変わる。体温の寿命に及ぼす作用は、ショウジョウバエ、魚類などの変温動物でよく知らべられている。高温になるほど寿命が短くなる。¹¹⁾この事実は老化学説の一つである代謝速度説rate of living theoryの根拠とされている。但し細胞活性に障害が起りうる極めて低い温度での寿命は短い。¹¹⁾

恒温動物ではまだ老化に及ぼす体温の作用についてはっきりした結果は得られていない。

4. まとめ

体液と体温のホメオスタシスを例にとつてのべたように、生体のホメオスタシスは高齢に至るまでよく維持されている。しかし高齢者のホメオスタシスの特徴は、成人とは異なる。

ホメオスタシス維持のために調節されている各要因のレベルが、程度は比較的僅かで正常範囲内にあるけれども、変化しているものもある。

また、何らかの負荷が加わるとホメオスタシス維持が困難となり易く、破綻を来しやすい。

これらホメオスタシスの乱れは、細胞内の要因にも影響を及ぼし、細胞機能に影響を与え、老化にも影響を与

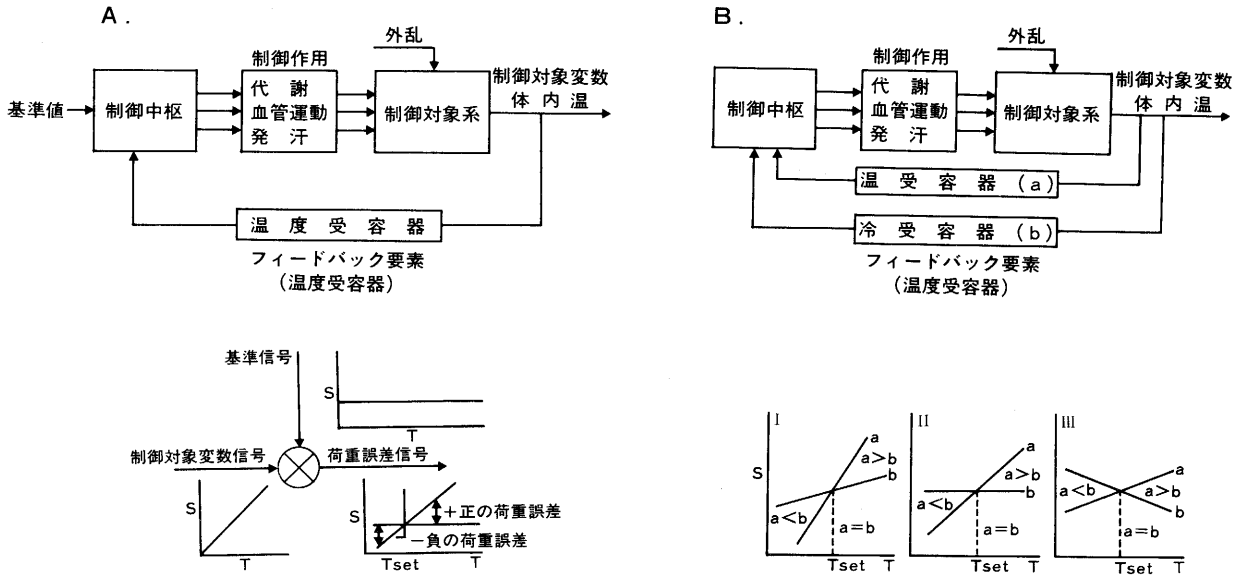


図1 体温調節系のブロック図と体温基準値(T_{set})の決め方
 A. 基準値を仮定するフィードバック制御系
 B. 動的平衡フィードバック制御系

える可能性も考えられよう。

II. 老化とホメオスタシス維持調節系

ホメオスタシスは、ホメオスタシス維持に関与する多くの調節系の働きにより維持されている。高齢者のホメオスタシスの特徴を解析するには、これら調節系の特徴と、その老化における役割りについて明らかにする必要がある。主として体温調節系を例にとりてのべる。

1. 調節系の特徴と問題点：ホメオスタシス維持調節系の特徴の一つはフィードバック系を含むことにある¹⁾。自動制御理論による最も簡単なフィードバック制御系に対比させた体温調節系のブロック図を図1Aに示す。制御対象は体内温である。体内温の乱れは温度受容器により感受され、体温調節中枢にフィードバックされる。中枢で基準値(37°C)と比較され、その誤差信号に基いて体温調節反応が引き起こされ、体内温を基準値に近づける。

このブロック図の難点の一つは基準値がもともと決められていると仮定していることにある。基準値を決める一定の信号を送り出す機構は生体では証明されておらず、考えにくい。

このため基準値がもともと決められていると仮定する必要のない調節系が考えられている。例えば図1Bに示された動的平衡フィードバック制御系である。この系では1対のフィードバック系が仮定され、1対の信号の交点により基準値が決められるとする。体温調節機構には、冷受容器と温受容器があり、この考え方は比較的受け入れやすい。しかし受容器(系)が一種のみの調節系もあり、一般的に通用するとも考え難い。

一般的に何故その値に維持されているのかという疑問に対してまだ答えられないことが多い。従って、老化によるこのレベルの僅かな変化が、多くの場合いわゆる正常範囲内に止まる変化が、どのような機序により起こり、どのような意味をもつかはまだ明らかにされていない。

調節され、一定に維持されている制御対象は、体温調節系では体内温とされる。しかし体内温でも約1°C以内の部位の差がある。視床下部温は直腸温に比べて約0.3°C高く、大動脈血温は約0.2°C低い。しかもこの温度勾配はいろいろの状態では変る。

近年の研究により、温度を感受する温度受容器は、それ以前に主張されていた皮膚と視床下部のほかに、体内各部にも存在することが明らかにされた。体内部にある温度受容器は、大動脈、腹部臓器、腹壁などにある中枢

神経外体深部温度受容器と、視床下部、中脳、脊髄にある中枢神経内温度受容器に大別される。これら各受容器からの情報が中枢に伝達され、処理される。従って、各部位の温度がそれぞれの温度受容器によって温度情報を中枢に送っているのだから、各部位の温度がそれぞれ調節される対象となりうる。調節される対象は、ある一つの部位の温度ではなく、各部位の温度の組合せと考えている。

図1A Bに示されるように、体温調節反応は、発汗、血管反応、代謝反応などの自律性体温調節反応と、日向や日陰の選択、暖冷房などの行動性体温調節反応（体温調節行動ともいう）に大別される。

中枢神経の、たとえば外側視床下部のある部位を切断すると、自律性反応は障害を受けないのに、体温調節行動がみられなくなる。あるいは特定の部位の温度刺激により、体温調節行動のみがひき起される。などの理由から自律性反応と調節行動とは別々の系により調節されている可能性がある。図2Aは、体温調節系が一つの系より成り立つ場合の模式図であり、図2Bは、2つの系より成り立つと考えた場合の模式図である。¹³⁾

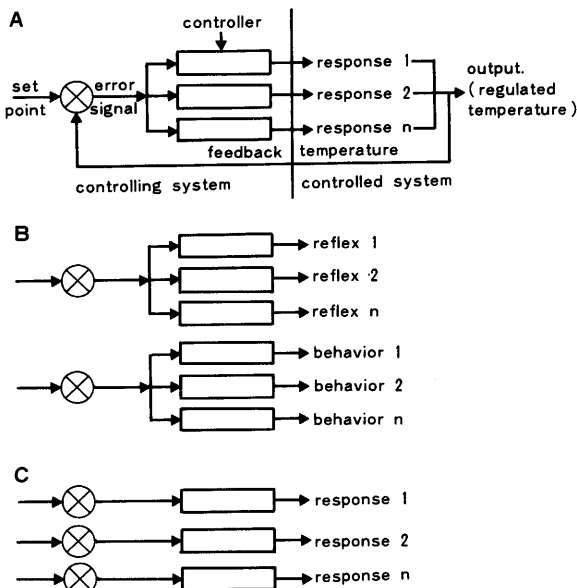


図2 体温調節系の構成

- 1つの系より成り立つと仮定する。
- 自律性体温調節系と行動性体温調節系の2つの系より成り立つと仮定する。
- 各効果器ごとの調節系があり、その組合せより成り立つと仮定する。

(Satinoff, 1978)¹³⁾

さらに近年、破壊実験や、体温調節反応の詳細な解析の結果、発汗、血管反応、代謝反応などの体温調節反応は、それぞれ別の独立した調節系により調節されている可能性が示されている。この考えは図2Cに模式的に示される。各調節反応は別々の系により調節されており、その組合せの結果体内温が一定の狭い範囲内に維持される¹³⁾

体温調節系以外の調節系でも、それぞれが複数の調節系の組合せにより調節されている場合も考えられ、実験結果の解析にこのような可能性も考慮しなければならない。

2. 調節系間の相互関連と階級性

ホメオスタシスには、体液運搬系として循環器系が、栄養素供給系として消化器系が、代謝最終産物および不有用物質除去系として腎などが、血液ガス供給・除去系として呼吸器系が関与する。筋骨格系もまた食物摂取や環境の選択によりホメオスタシス維持に関与する。これらの系の働きは、神経系と内分泌系により、総合的に、合目的に調節される。

ホメオスタシス維持に関連する調節系の間には、従って、相互関連が存在するはずである。体温調節系と体液調節系との相互関連を例としてのべる。

体温調節系と体液調節系の両系は、効果器として心血管系と発汗系を共有している。図3は、体内温(食道温)

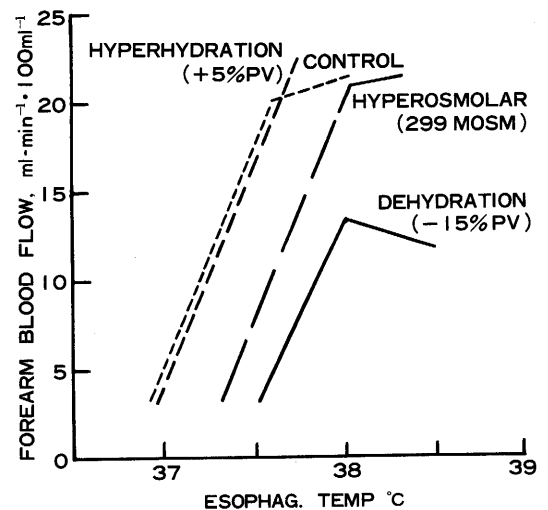


図3 食道温上昇による前腕血流量の増加
Hyperhydration (水分過剰)、control (対照)、Hyperosmolar (高浸透圧)、dehydration (脱水)の各状態での比較。(Nadel E. R. 1980)¹⁴⁾

の上昇による前腕血流量の増加—体温調節反応—に及ぼす生体水分量と滲透圧—体液調節反応—の作用を示す。¹⁴⁾

脱水や電解質過剰の状態の方が、健常状態や水分過剰状態より前腕血流増加の始まる体内温が高い。応答の閾値が高い。また脱水状態では血流増加の最大値が低くなる。発汗も脱水状態で応答の閾値が高まる。¹⁵⁾

すなわち脱水状態では、体内温上昇による血管拡張や発汗という体温調節反応が抑制される。

この関係は運動時の反応でよく理解出来る。同じ運動負荷量(同じ熱産生量増加)では、脱水状態の方が発汗量が少ない。その結果熱放散量増加が少なくなるため、体内温がより強く上昇する。運動負荷の場合、体温調節反応は体液調節系により抑制されるため、より強い体温上昇が起って始めて応答が始まる。すなわち体液調節系が、体温調節系より、より優位に動くこと云えよう。

このように、ホメオスタシス維持に関与する調節系の間に相互関連がある。そして、ある状態ではどの調節系がより優位に動くかという調節系間の階級性 hierarchy がある。

3. 補償 Compensation

ホメオスタシス維持に関与する調節系に及ぼす老化の作用を研究するのに特に興味深い点は、機能の脱落に対する補償が行われていることである。補償は、表2のように、細胞下、細胞、臓器、生体の各レベルで行われる。¹⁶⁾ 日常生活時に繰返し加えられる負荷に対する応答に必要なホメオスタシス維持調節系の機能は、機能の脱落は補償されていて、高齢に至るまで維持される。しかし日常生活に必要な以外の負荷に対する機能は、機能の脱落に対する補償が充分でなく、低下しうる。このためこのような負荷が加わったときのホメオスタシス維持は、高齢者では困難となる。

補償は、調節中枢のある脳においても行われうる。脳の機能細胞は神経細胞である。神経細胞は分裂終了細胞群に属し、生後分裂することがない(例外のあることが報告されている)。したがって神経細胞数は老化により減少する。

しかし高齢動物由来神経細胞の培養で、その軸索が伸長することが報告されている。高齢動物でもシナプスは

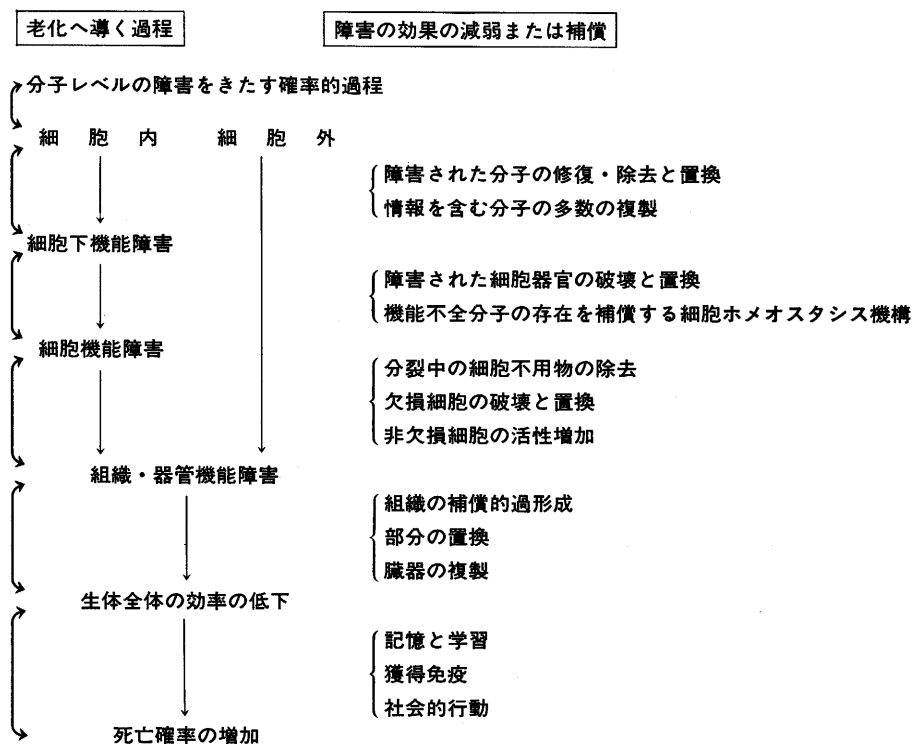


表2 老化・寿命に関する要因。右列は老化による機能の低下や脱落に対する補償を示す。(Lamb MJ, 1977)¹⁶⁾

再生されうる。神経細胞や線維間の連絡は、神経細胞数が減少しても、シナプス新生により補償される。また新しい刺激に対応するために新しい神経網が新生されうる。高齢者でも学習が可能である¹⁷⁾

細胞老化の研究成果が個体老化の研究に結びつき難いのは補償が行われるからである。細胞老化によりひき起される細胞機能低下や細胞死は、補償されて生体全体の機能低下としては現われ難い。

老化研究における形態変化と機能変化の不一致の主な原因の一つもこの補償にある。形態変化でも、その変化が脱落による変化なのか、脱落した機能を補償するための変化なのかを明らかにする必要がある。

老化では老化による変化とその補償が長期に亘って進行する。外界から加えられる負荷は個人により異なる。このために補償の必要とされる機能も個人により異なる。従って老化による変化とその補償による変化は個人ごとに異った経過をとる。このため高齢になると、各種の形態や機能の変化の個体差が大きくなる。

4. まとめ

ホメオスタシスは生存に不可欠であり、その維持には多くの調節系が関与している。それぞれの調節系で調節される対象は何か、またどのような仕組みで調節されているのかなどの点は、老化研究でも重要な問題点であろう。またホメオスタシス維持に関与している調節系の間に相互関連があり、階級性がある点も、老化研究でも考慮すべきであろう。

老化の特徴の一つは、脱落した機能の補償が行われる点にある。日常生活に必要な調節系の機能は、機能の脱落が補償されて、高齢に至るまでよく維持されている。この補償にホメオスタシス維持調節系に含まれるフィードバック系が重要な役割を果たす。

細胞老化を個体老化と結びつけ難いのも、老化による形態変化と機能変化に大きな不一致があるのも、高齢者の形態と機能の変化の個人差が大きいのも、この老化による変化とその補償が長い時間に亘って進行することが重要な原因の一つとなっていると考えられよう。

文 献

- 1) 太田邦夫、入來正躬編：基礎老年医学総論—老化学説。臨床老年医学大系 第一巻、東京、情報開発研究所、1983。
- 2) 吉川政巳、江上信雄、山田正篤編：老化制御。東京、朝倉書店、1977。
- 3) 入來正躬：第一部 老化と老化の制御。第2章 環境因子。福武 直、原沢道美編 高齢社会の保健と医療、pp37—98。東京、東京大学出版会、1985。
- 4) 後藤佐多良：老化のメカニズム。日本薬剤師会雑誌、37：5—14、1985。
- 5) Goldman R：Speculations on vascular changes with age. J. Am. Geriatr. Soci., 18:765—779, 1970。
- 6) 村井淳志、亀山正邦：第8章 老年患者の特徴、ホメオスタシスの異常。尾崎照雄、亀山正邦、熊原雄一、林 四郎、原沢道美監修 図説老年病医学 1 老化と老年病、pp238—221。京都、同朋舎、1984。
- 7) 後藤佐多良：蛋白質の代謝回転から見た老化の分子機構。トキシコロジーフォーラム、8：626—636, 1985。
- 8) Frolkis VV & Bezrukov VV：Aging of the central neurons system. Basel, S Karger, 1979
- 9) 入來正躬、小坂光男、村上 恵、村田成子：老人腋窩温の統計値。日老医誌、12：172—176, 1975。
- 10) 入來正躬：老化と体温調節。空気調和・衛生工学、54：969—975, 1980。
- 11) Economos AC & Lints FA：Developmental temperature and life span in *drosophila melanogaster*. Gerontology, 32：18—27, 1986。
- 12) Mitchell D, Atkins AR & Wyndhem CH：Mathematical and physical models of thermoregulation. In Essays on temperature regulation Eds Bligh J & Moore RE. pp37—54, Amsterdam, North-Holland Publishing Company, 1972。
- 13) Satinoff E：Neural organization and evolution of thermal regulation in mammals. Science 201：16—22, 1978。
- 14) Nadel ER：Circulatory and thermal regulations during exercise. Federation Proc., 39：1491—1497, 1980。
- 15) Fortney SM, Nadel ER, Wenger CB & Bove JR：Effect of blood volume on sweating rate

- and body fluids in exercising humans. *J. Appl. Physiol.*, 51 : 1594—1600, 1981.
- 17) 入來正躬、朝長正徳：脳老化。東京、共立出版、1981.
- 16) Lamb MJ : *Biology of Ageing* Blackie, Glasgow and London, 1977.

Abstract

Problems in aging research — homeostasis and aging —

Masami IRIKI

I investigated the problems concerning homeostasis and aging, taking the regulations of body fluid and body temperature as an example.

Homeostasis at rest is well maintained until an advanced age. However, in the aged, homeostasis is readily disturbed under various loads. Such disturbance of homeostasis can impair cell functions.

The regulatory systems concerning homeostasis involve feed-back systems. It is also necessary in aging research to consider, 1) what is being regulated and how it is regulated, and 2) what interaction and hierarchy exist among regulatory systems. From this consideration, one of the characteristic changes due to aging, i. e. the combination of the decrease of certain functions and the resulting compensation, can be more precisely clarified. This combination over a long period is one of the important causes of 1) the difficulty in evaluating the relationship between cell aging and the aging of the individual, 2) the discrepancies between the changes of structures and functions, and 3) larger individual differences observed in structural and functional changes of the aged.

Department of Physiology