

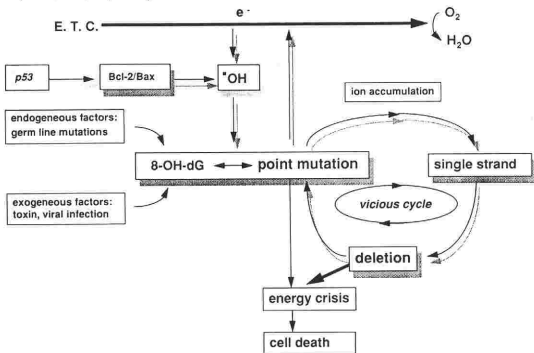
総説

ミトコンドリア遺伝子変異と平均余命

小澤 高将*

松尾先生、ご紹介どうもありがとうございました。

(スライド1)



(Biochimica et Biophysica Acta 1271 (1995) 177-189より)

これはまとめのスライドなのですが、最初に提示させていただいた方が今日の私の話がよくわかりいただけるかと思います。

ミトコンドリアは我々の生存のために必要なATPのほとんどを作っております。これはミトコンドリアの電子伝達系です。この電子伝達系から電子が酸素に渡されて、水を生成する反応によって得られるエネルギーからATPが作られるのです。しかし我々の呼吸する酸素の常時5%が活性酸素フリーラジカルになるのです。フリーラジカル学会の会長を去年やりましたが、何故、フリーラジカルが常に5%も我々の呼吸に伴って出ているのか、これは天然放射線によるフリーラジカル産生の100倍オーダーが高く、喫煙によるラジカル産生の1,000倍オーダーが高いわけですし、なぜかわからなかったわけです。しかし、ことしの7月にストックホルムでノーベル賞財団による「ミトコンドリア病」のシンポジウムがありまし

て、apoptosisをやっているコルスマイヤーなども来ており、大体はっきりしてきたことは、この高エネルギーのラジカルが積極的に生理的な細胞死を推進しているということです。

apoptosisということをご覧になっている先生方も多いと思いますが、最初の発見は細胞がウイルスに感染する。そうするとウイルスが自分の細胞の中で増殖して周辺の細胞に感染することを防ぐために、感染された細胞は短期間に自殺するわけです。また、放射線を浴びた培養細胞は放射線障害による遺伝子変異が後々まで尾を引くことを恐れて忽ち自殺する。そこからapoptosisの研究が始まったわけですが、ここ1~2年の間にapoptosisを制御するproto-oncogene Bcl-2とBaxがわかってまいりました。Bcl-2はこういった酸素のフリーラジカルをdown regulationして、Baxはup regulationするわけです。P53はご承知のように癌抑制遺伝子ですが、これらBcl-2、Baxを個別にコントロールしている、こういう関係がはっきりしてきたわけです。

ウイルスが感染した細胞では活性酸素フリーラジカルをup regulationするBaxが発現して、酸素のフリーラジカル産生が上昇して悪循環が起きて細胞が死ぬわけです。adenovirusとか、papillomavirusは、せっかく感染したのに細胞に死んでもらっては困るので、P53を変異させ、ないしは不活性にさせる遺伝子を持っております。そうするとBaxの発現が抑えられて、とりついた細胞のウイルスは安全に細胞の中で増殖して周りの細胞に感染する。こういう機構があるわけです。

またある種のウイルスは活性酸素ラジカルをdown regulationするBcl-2と全くよく似た遺伝子をもっていて、細胞の自殺を防ぐ機構をもっているわけです。

*名古屋大学医学部 第2生化学

apoptosis がありますが、いろいろな論文や教科書によって生理的条件における細胞死であるとか、プログラムされた細胞死であるとか、activeな細胞死であるとか、いろいろな書き方をされていますが、いずれにしてもこういった proto-oncogene によって制御される細胞死です。

そもそも apoptosis は1972年にスコットランドのカーらの病理学者によって見つけれられました。従来病理的な細胞死というのは necrosis がはっきりわかっていたわけです。つまり心臓でいうならば心筋梗塞によって血流途絶が起きる。エネルギーの産生が途絶する。したがって細胞は膨化して細胞死がくるわけですが、apoptosis は逆に細胞は縮まって死ぬわけです。それから DNA の断裂が特徴的です。

先ほどはウイルス感染の例を上げましたが、我々の細胞は積極的に apoptosis しない限りにおいては個体が維持できません。例えば我々胎生3カ月の頃は、魚の頃の遺伝子を発現していますから鰓が生えております。手を形成するにしても、手指の形成にしても、指と指の間の細胞が積極的に死ぬことによって手が形成される。新生児になったとします。どういうふうにして平均160～170cmの成人に成長するか。皮膚は積極的に apoptosis しない限りにおいては全く不可能です。丸まったサッカーボールみたいなことになる。したがって、apoptosis は我々がアメーバだとか、酵母とか、そういった単一の細胞から多細胞生物に進化した時に獲得した細胞数をコントロールする機構と考えられるわけです。この apoptosis が進行しない限りにおいては、多細胞生物としての我々の臓器の細胞数の維持、また neuron の維持とかいうものは全く不可能です。そういった生理的な細胞死、要するに梗塞とか、そういった necrosis による細胞死に対比して、生理的な細胞死による循環器系の疾患というものが、今日お話しする主題です。

ここに germline mutation と書いてありますが、これは卵細胞を伝わって先祖からずうっと伝わってきた変異、こちらには外的因子として毒素とかウイルス感染とか、そういった内的外的因子によって点変異を生じます。DNA の検索という分子生物学的手法というのは、トランプの札合わせのようなものでして、点変異というのはクイーン

の絵柄に髭が生えているというようなこととお考えください。そうすると、その影響で酸素フリーラジカルの産生が高まって、このラジカルが deoxyguanosine にくっついて 8-hydroxyguanosine になり、DNA の酸素障害が起こります。つまりジャックが年老いたキングみたいな顔になるということが起こります。結局これが引き金となり、deletion と書いてありますが、遺伝子の一定部分が欠落する、トランプでいえば札が2～3枚なくなるような変異を引き起こすわけです。そうするとさらに活性酸素ラジカルが出て悪循環になって、energy crisis が起こり、細胞死が起こる。

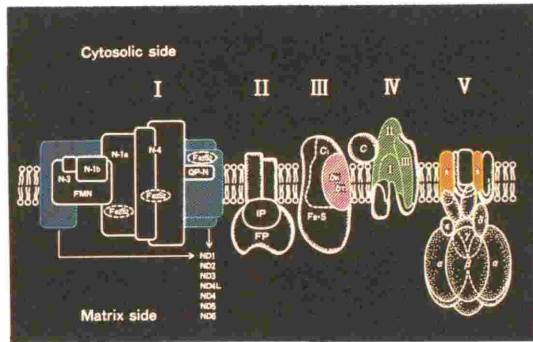
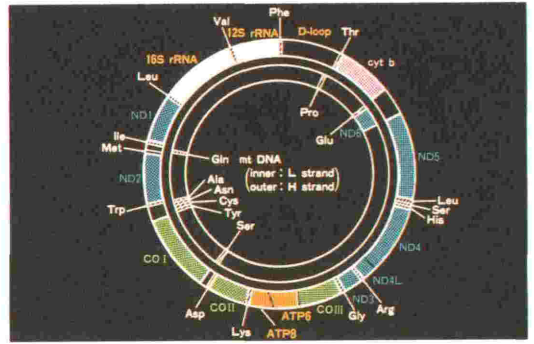
5～6年前、心筋梗塞でも kinetic cell death ということをだいぶ日循などでも発表されておりましたが、その時はまだこういった proto-oncogene のコントロールというバックグラウンドがわかっていなかったわけです。結局、脳細胞、心筋細胞、これは出生後分裂しない分裂終了細胞ですので、そこにおけるこういった遺伝子変異というのは、分裂終了細胞の死に直結して、個体の死の脳死、心臓死と、こういう分裂終了細胞から構成される臓器の死というふうに、個体の死も定義されるわけです。

でありますから、繰り返しますと、我々のミトコンドリアに存在する電子伝達系というのは、細胞の中のエネルギーのほとんど全部を ATP の形で供給しておりますが、そのうち呼吸する酸素の5%は酸素ラジカルに変わる。少なくとも今年ぐらいまでは酸素ラジカルというのは全くの邪魔者で何ともしようがないと。タバコを吸っても出てくるし、何とかやっつけなければいけないというふうに考えられていたわけですが、いやいや、そうではなくてこれがあってこそ我々は個体としての生存を保てるということがわかってきたわけです。例えば Hela cell であると、Bcl-2 を down regulate する遺伝子がホモで発現しておりますが、そうすると cell そのものが非常にハッピーで、酸素ストレスに全然元気ですが、シャーレの底にへばりついて、全く分化とか器官を形成するという、これは不可能なんです。ですから、我々の個体の中にはラジカルを down regulation する Bcl-2 と up regulation する Bax がヘテロで存在しているのが普通です。それをコントロールしてい

るのが癌抑制遺伝子の P53 です。

3月にハワイで日米癌セミナーがありまして、apoptosis について討論がありました。単に癌ではなくて、循環器にもきいてくるわけです。普通の個体は、当然のことながら apoptosis の機構というのはすべての細胞にあるので、加齢とともにこういった DNA の酸素障害、それに伴う欠失が蓄積して、energy crisis がくる。細胞死がくる。脳神経細胞、心筋というところで細胞死がくれば、これは個体の死につながるわけです。それが本日の演題の平均余命に直結しているわけです。

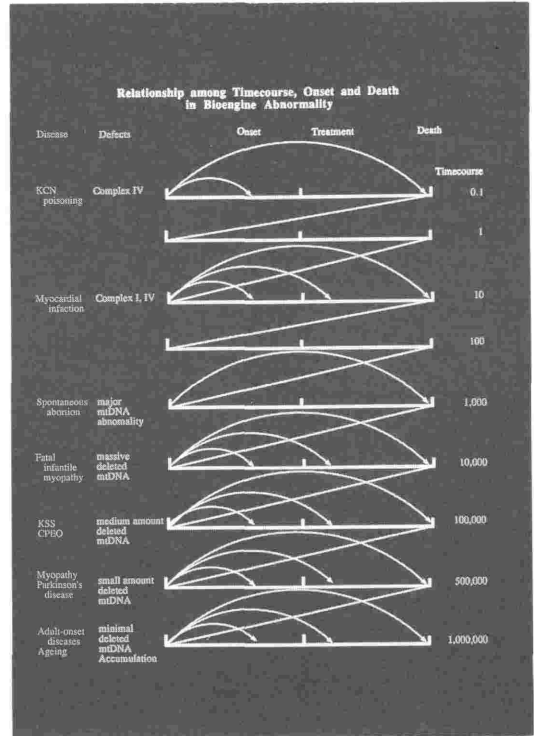
(スライド 2)



先ほどのエネルギーを我々の生体活動のエネルギー、及び apoptosis に必要なエネルギーを供給している電子伝達系です。複合体 I, II, III, IV, V から構成されておりますが、そのうち色づけされた subunit, これは一番肝心の subunit ですが、これはミトコンドリアが固有に持っている DNA でコードされているわけです。したがって、ミトコンドリアの DNA に変異があると、こういうところの subunit に変異がきて、早すぎる細胞死ですね。個体についていえば若年性の老化がもたらされてくるわけです。

(スライド 3)

これは今お示した電子伝達系の各 subunit の遺伝情報がミトコンドリアの DNA のどこに乗っているかということです。例えばチトクローム酸化酵素の 3 つの subunit 遺伝子は、こういうところに乗っている。ここは ATPase の遺伝情報が乗っている。この辺はチトクローム B が乗っている。つまり 13 種類の subunit の遺伝情報がミトコンドリアの固有にある遺伝子に存在しているわけです。(スライド 4)



電子伝達系は我々の生存に必須なエネルギーの大部分 95% 以上を供給しています。複合体 IV の特異的な阻害剤である青酸カリを飲ませると、0.1 と書いてありますが、時間尺度で分オーダーで個体は死にます。心筋梗塞の場合は複合体 I, II がやられるので約 10 時間と書きましたが、そんなところで個体の死に至る。spontaneous な abortion のように、分析すると大きなミトコンドリアの DNA の abnormality のある場合が 1,000 時間ぐらいですね。fetal infantile cardiomyopathy ですね、0 歳児、2~3 歳児で亡くなるので、1 万時間ぐ

リニカルなデータは“Brain”に発表になっているので、循環器の先生方はあまり familiar でないと思われませんが、家族歴として fetal infantile cardiomyopathy の親類縁者がいる。A-V block で高度の hypertropic cardiomyopathy を併発して21歳で亡くなった症例です。この辺に白抜きで書いてあるのは、nonsense mutation, いわゆる意味を持たない mutation で、ここに赤で書いてあるのが重要な意味を持っている変異です。要するにトランプのクイーンの顔に髭が描いてあるような、こういうものが4つあってこの人は亡くなっている。

この人は久留米大学の戸嶋先生の症例ですが、この人は重要な変異は1カ所に止まっております、giant negativeT があるだけです。しかもこの人は CoQ の大量投与ですね。3カ月に negativeT が陰性から陽性になったという症例です。この人はギリシャ系のオーストラリア人、この人は日本人ですが、この変異は共有しているわけです。ですから、約15万年前にギリシャ系の人と久留米の症例とは共通のご先祖から分かれたというふうに考えることができるわけです。

この症例は18歳のイギリス系の女性です。ここに大事な変異を持っていますが、自分の母親が彼女の出産時に亡くなる。双生児の姉も5カ月に亡くなる。自分のおじ、おばも早く亡くなるという家族歴を持って、たぶんこの家族性の変異が悪いことをしているのだらうと考えられます。

何故メルボルン大学と国際協同研究をやっているかといいますと、文部省が国際交流科学研究費というのを年に200~300万くれますが、それで協同研究ができるのです。日本とオーストラリアは地理的に北半球、南半球です。それから日本人は Mongolian で、彼らは Caucasian であり、遺伝子変異上、地域差、人種差をキャンセルできるものから、こういうふうになっているわけです。

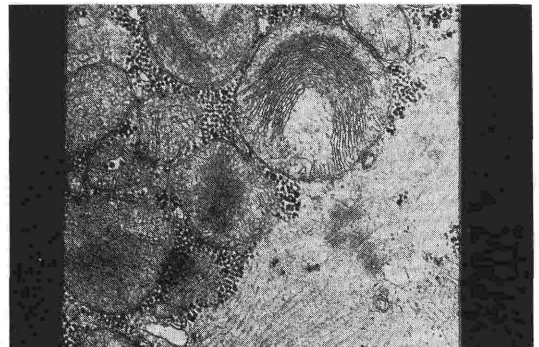
この患者は我々の小児科の患者ですが、この変異はイギリス系の女性と共有していますが、こういう3つ固有の大きな変異を持っているわけです。特にこの変異は蛋白合成系の遺伝子の変異でありまして、重要と考えられるわけです。たまたま手術中に肺梗塞で亡くなられた女性がおりまして、これは法医解剖され、ID-119というID番号ですが、この2つの変異は持っているけれども、この

1つは持っていないという negative control でありました。これは後で詳しく申し上げます。

この患者はここにここに2つ変異を持っているわけです。ただ、この2つの変異はそう serious のものではないのです。京都大学医学部在学中に HCM が見つかって、河合忠一先生が昭和47年の日本臨床に特発性心筋症を初めて総説された時に、すでにこの HCM が発達しているということを発表されました。この辺とこの辺の変異は大したことがないので、症状は安定しており、今某医科大学の教授をしておられるというわけです。

この WPW, PAT を持った HCM の患者は大阪医科大学の河村慧四郎先生の患者です。5つ重要な変異を持っているわけですが、特にこの変異は MELAS 症候群で最初に見つかって、我々が“Lancet”に発表した3243 A-to-G の変異は重要な変異です。一昨年の“Nature”に、この変異は糖尿病患者の一部でもあるとの報告がされました。昨年の日本糖尿病学会でいろいろこのサーベイの結果、この3243の mutation を持っている糖尿病患者はざっと患者の5%ある。つまり日本でいえば15万人ぐらいいるよということがわかっていました。河村先生にこれは糖尿病の素因もありますよということをお願いしていたのですが、つい1カ月前の河村先生からのお電話では、WPW, PAT に加えて diabetes も発症してきている。先生のおっしゃる通りですねということなのです。この辺はトランプの絵合わせですね。要するにクイーンに髭が生えているかとか、そういうことである程度遺伝子診断がつくという段階になったということが言えると思います。

(スライド6)

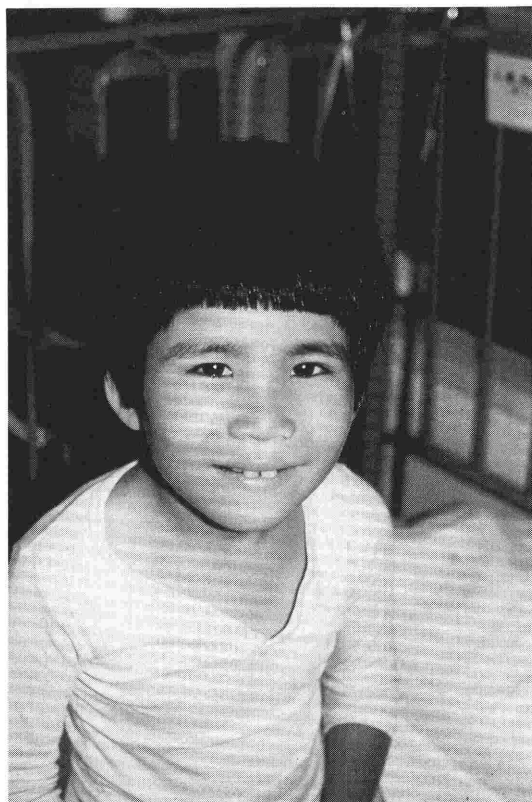


心筋の biopsy でミトコンドリアはこんなに大

きくなっておりまして、こういうふうには内膜が異常に平行配列している。この所見をもとにして河村先生がミトコンドリアのDNAを測ってくれないかということでお測りしたわけです。たまたま糖尿病の原因遺伝子のようなものも見つかっていて、この時点では全然そういう症状は出ていないのですが、もう1カ月前に発症されたということです。

(スライド7)

この小児科の患者は非常に特徴的でありまして、ちょうど遺伝子のnegative controlも揃っているものですから、遺伝子のタイプを特に詳しく分析したのですが、8歳の時に小児科に来院して、全く正常の顔つきをしております。低身長であるので成長ホルモンの不足が疑われまして、以後10年にわたって成長ホルモンの治療を受けたのです。



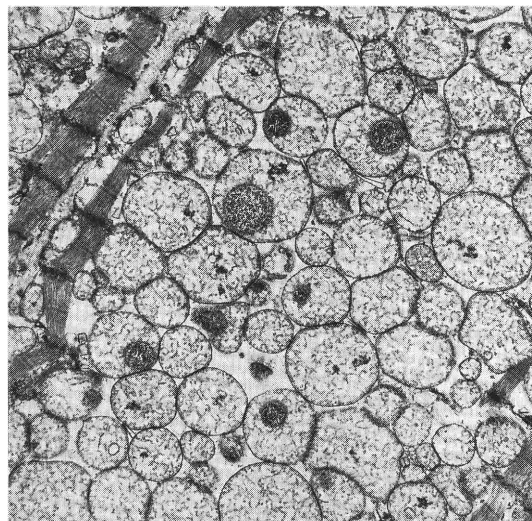
(スライド8)

これは亡くなる直前の18歳の時のスライドです。ご覧になられるように、New York Heart Association IV度のheart failureでありまして、自立歩行不能で車椅子歩行、顔貌が著明な老人性顔貌

に陥って。

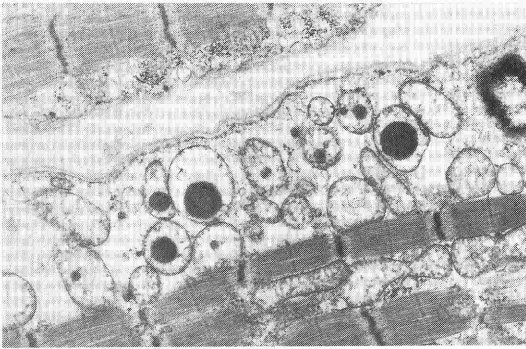
(スライド9)

これが死後1時間で剖検した心筋の電顕写真ですが、ご覧のように、心筋の退行萎縮と断裂が顕



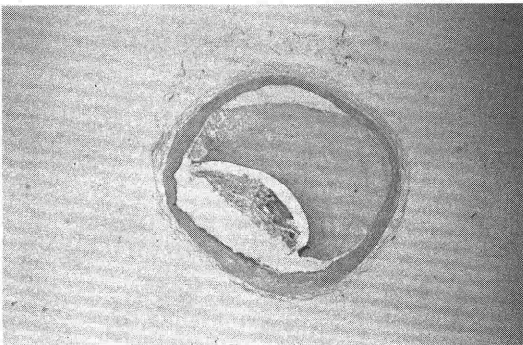
著です。こういったのはみんな異常に膨らんだミトコンドリアです。この中に見えるのはグリコゲンの granule です。ミトコンドリア機能が著しく低下し解糖系の代謝が障害されたのでグリコゲンがたまったということです。こういうところに心筋断裂が見えますが、普通はこういうところに心筋がずうっとあるわけですが、心筋細胞が apoptosis しているわけです。生理的条件下において心筋細胞が退行萎縮、細胞死をしているわけです。

(スライド10)



これはこの患者の微小血管ですが、上皮細胞にこういった異常細胞、ミトコンドリアとこういった異常な inclusion があります。

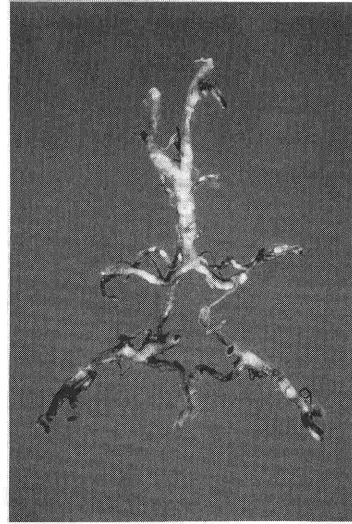
(スライド11)



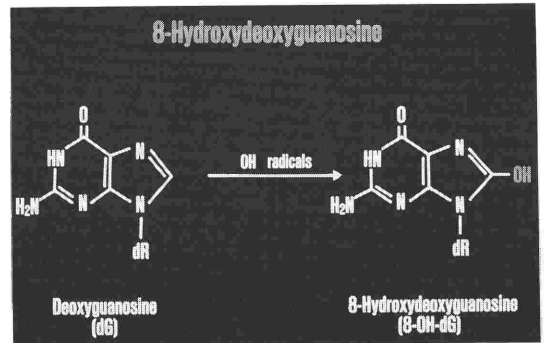
中動脈でアテローム変性がきています。

(スライド12)

脳底動脈のでは、ご覧になるように Ca 沈着が点々とあって、老人性変化の典型的な所見が19歳で進行している。つまり若年性の加齢が進行しているという剖検所見です。



(スライド13)



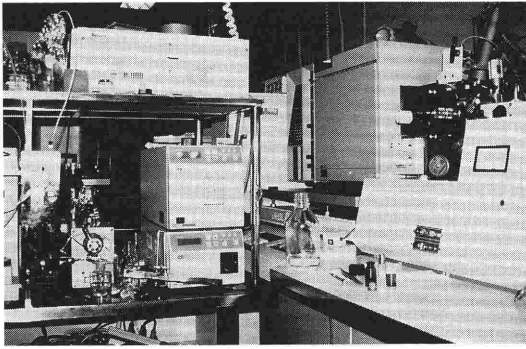
こういったことを引き起こす DNA レベルにおける変化を示します。普通我々の DNA には deoxyguanosine があるわけですが、hydroxy-radical, 活性酸素ラジカルの一種ですが、それがこの位置に付着して 8-hydroxy-deoxyguanosine になると、いわゆるクイーンに髭が生えたようなことになって、全く別の意味の暗号情報になるわけです。

(スライド14)

どうやって分析するかというと、このように HPLC を質量分析計に直結して測るわけです。

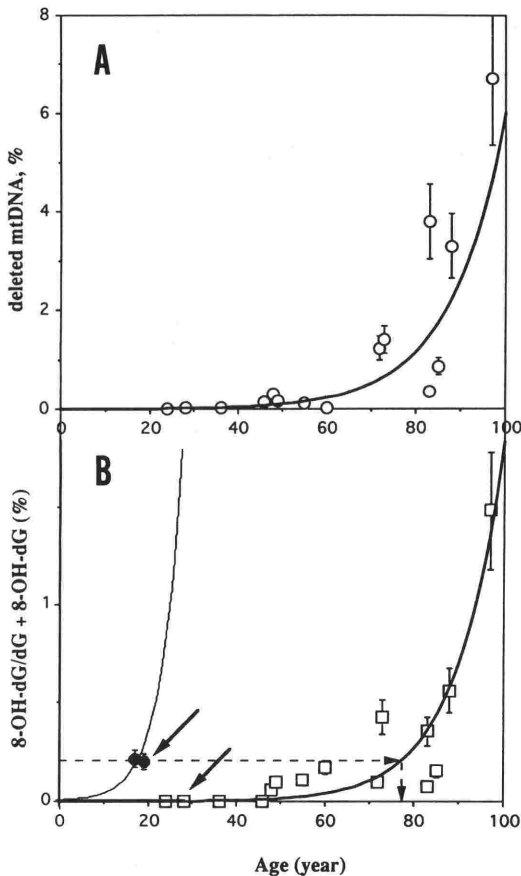
(スライド15—スライド5と同じ)

この患者の重要な変異は、syn mutation, 要するに蛋白合成に関係する遺伝子の変異があるあ



けですが、この患者と患者の negative control の遺伝子における酸素障害と体細胞変異をそれぞれ測ってみました。

(スライド16)

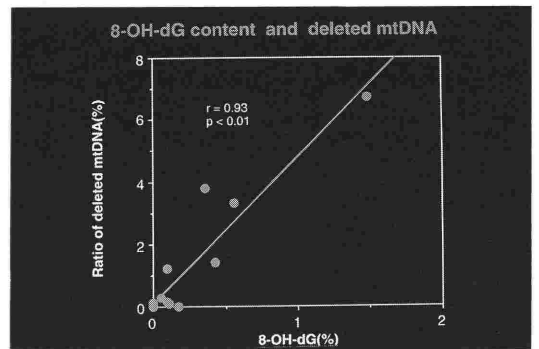


これは患者でありまして、これが negative control. 全国から47例の心臓死によらない剖検心をいただいて、測定しました。この酸素フリーラジカルによる障害を年齢に対してプロットすると、60歳ぐらいから急増している。と同時に、ミ

トコンドリアの DNA の deletion, deletion というのはカードゲームに例えれば、エースにキングにクイーンという札がなくなってしまったと、こういう変異ですから、クイーンに髭が生えたという変異よりもはるかに重要な意味を持っております。このパーセントが増大するという事は、だんだん細胞死、個体死に至る過程です。だんだんこの変異が増大するという事は、早晩心臓細胞の死をもたらします。脳細胞も同じような経過を辿ります。実際 CT で見ていると、脳の実質細胞は加齢とともにだんだん頭蓋骨から離れて萎縮像が見られます。そういうことは多細胞生物では不可避な apoptosis による変化というものは、これは正常人でも不可避的に起きてくる。そういった形質と活性酸素ラジカルによる障害というものは、これは全く比例関係にあります。

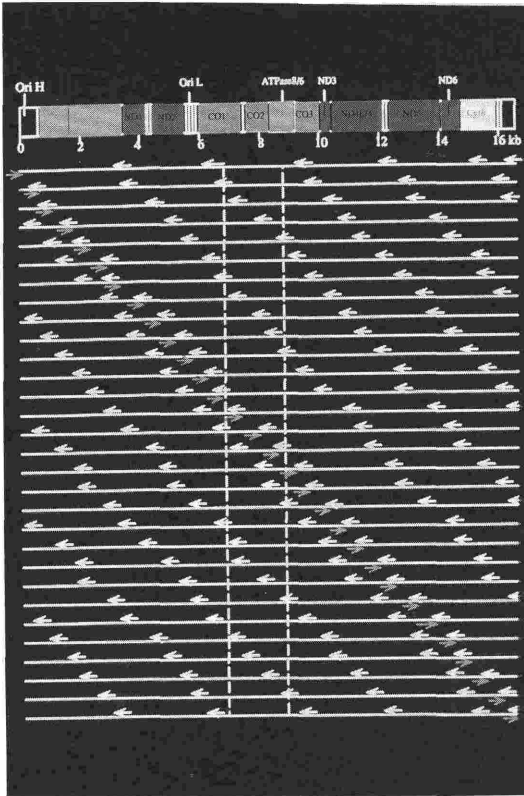
ですから、タバコを吸うとこういうラジカルが出るからタバコをやめなさい。これはいいんです。ただし、我々の細胞が日常的に1,000倍以上のラジカルを作っているということが忘れられているので、あまり意味がないですね。いずれにしても、この患者は約80歳に相当する活性酸素による DNA の損傷をすでに19歳で蓄積して亡くなったということです。

(スライド17)



活性酸素ラジカルの障害と deletion, トランプの札が4~5枚ごととなくなってしまう。これが非常にいい相関を示す。人体の標本を使ったとしては、相関係数、r が0.932と非常にいい相関です。したがって、DNA の酸素障害とこの deletion というのは表裏の関係にあるということができます。

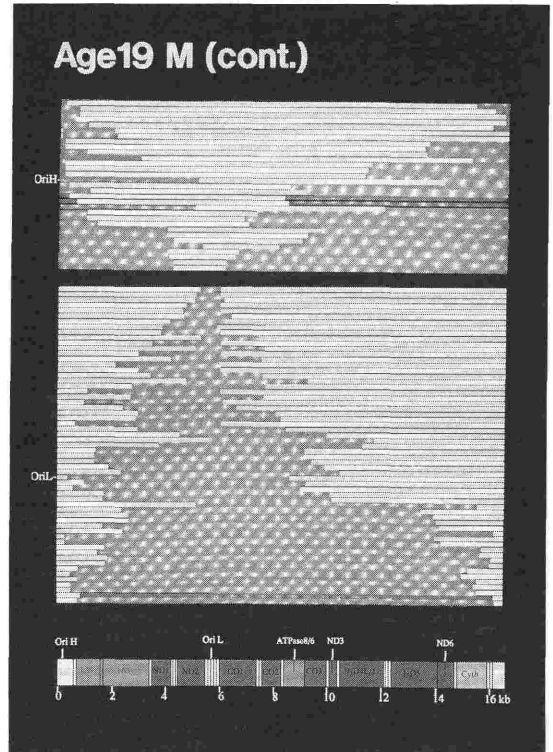
(スライド18)



先ほどの19歳で亡くなった患者の deletion の種類が一体幾らあるだろうか。16,000塩基対あるミトコンドリア DNA について、矢印で書いた1個3万円ぐらいのプライマーを180通り作って、漏れなく deletion, 欠失を検出してみたわけです。(スライド19)

これはミトコンドリアの複製開始点を書いてありますが、これは専門的になるのでお話しませんが、例えばこの1つのミトコンドリア DNA はここからここまで欠失し、その次はここからここまで欠失していることを示しています。先ほどコメントしませんでした、1つの細胞の中には数千個のミトコンドリア DNA がありますので、これは核の DNA 分析とちょっと違うところです。いずれにしても、これだけたくさんの、一番小さい deletion はこれだけあって、この辺がちょっと欠けているだけですが、トランプカードでいえば1枚か2枚抜けている。この辺は30枚も40枚も抜けているという deletion が検出されるわけです。(スライド20)

まだこういう欠失もあるんですね。すべて合わせると230種類に及ぶ欠失が検出される。

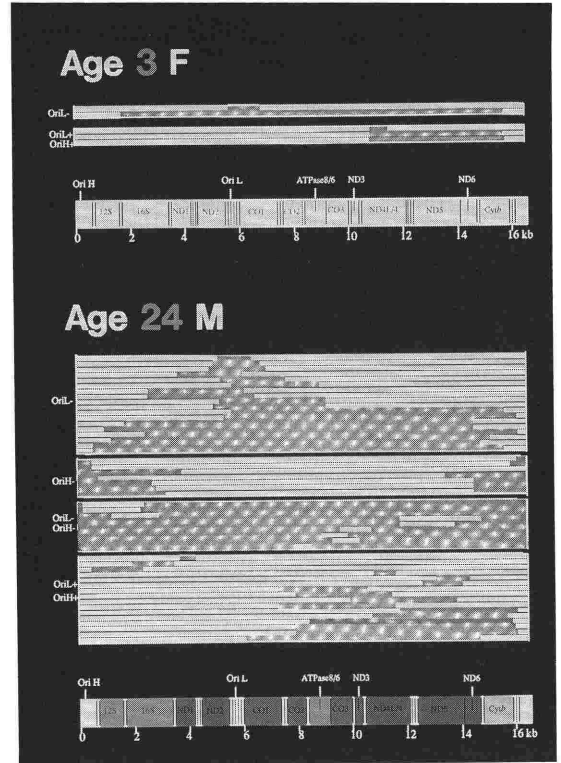
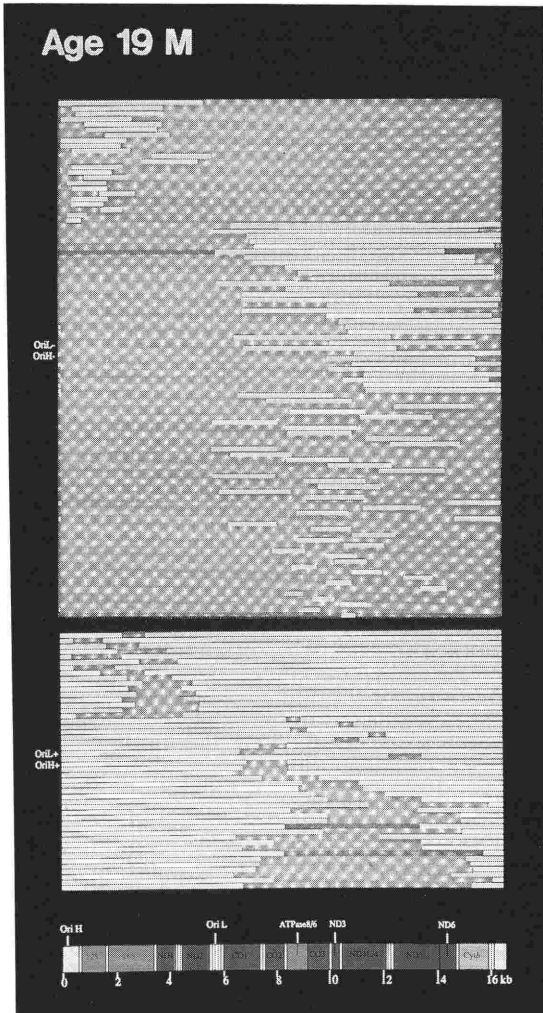


(スライド21)

一方、遺伝子型での negative control では欠失は50~60種類ぐらいまで、3歳、これは valve failure で手術した際の少量のサンプルをもらった例です。これでは5種類の欠失しかないわけです。(スライド22)

要するに整理してみると、いわゆる蛋白合成系の遺伝子に変異がきている19歳の患者は、236種類のいろいろな形の欠失がたまっていて、細胞がエネルギー・クライシスの結果、死んでしまう。格別この患者の冠動脈は精査したわけですが、特に異常ない。だから、血流はちゃんと保証されている。しかし、そういう条件で細胞が死んでいる、つまり apoptosis しているということです。negative control の人の欠失は50種ぐらいに止まっています。(スライド23)

もう1症例、蛋白合成系の遺伝子変異のあった症例をご紹介しますが、これは国立甲府病院の症例です。7歳の女性で、お兄さんが拡張型心筋症で4歳で亡くなっている。87年にはCTR50%だったのが、91年に急激に57, 63, 68%と増えてきて、これはどうしても心臓移植しか助けようがない



い。それでユタ大学に送って移植してもらえけれども、その前に遺伝子を見てくれないかということで見えたわけです。

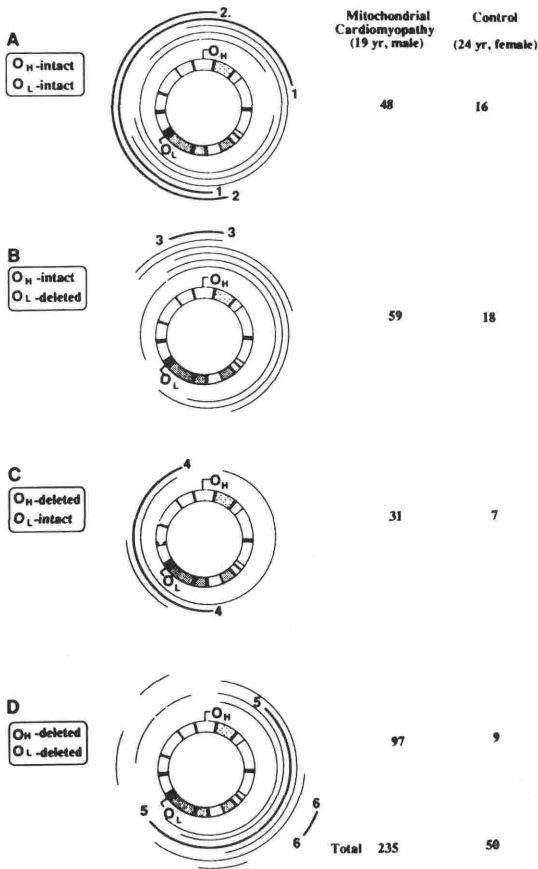
(スライド24)

そうすると1つ重要な変異が見つかりました。これは大腸菌です。この辺が Paramecium, これは酵母です。この辺がラットです。マウス, bovine, 人間, つまり知られているすべての生物種で保存されているアデニンがグアニンに変わっている。これは非常に重要な変化でありまして、トランプに例えると本来ジャックであるべきものがエースか何かに変わってしまったと、こういう重要な変異があるということがわかったわけです。今年になってユタ大学から摘出した心筋を100mgほど回

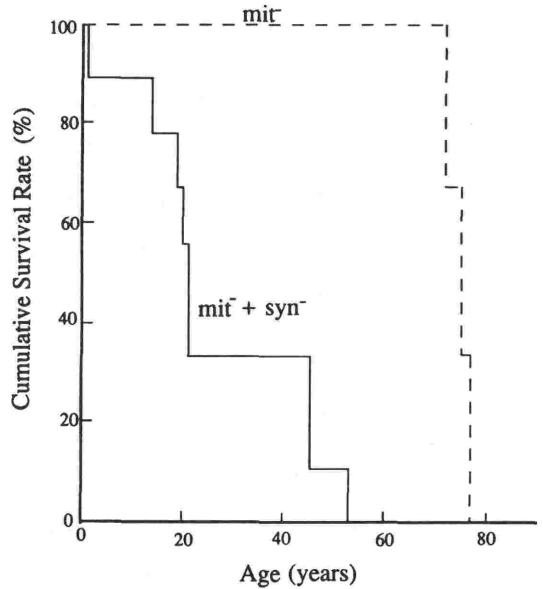
収してチェックすると、なんと234種類の欠失、つまりDNAがばらばらにばらけているということがわかりました。だから、この患者の場合も放っておけば、さきほどの19歳で亡くなった患者と同じように死の経過を辿らざるを得なかったということが言えるわけです。

(スライド25)

現在48例ぐらいミトコンドリアDNAの全塩基配列の分析を終えましたが、1症例分析するのに器械は別として、DNA関係の試薬が高くて1症例100万かかるのでそんなにたくさん分析できませんが、ここにmitと書いてあるのは1つの遺伝子の中でアミノ酸変異を伴う変化です。synと書いてあるのは蛋白合成系の遺伝子変異です。先ほど紹介した19歳で亡くなった患者はアミノ酸変異を伴う変異と蛋白合成系の変異を両方持っていた。今申し上げたユタ大学で心臓移植した甲府病院の症例も両方持っていた。こういう遺伝子型を持っていると kaplan-Meier で計算した cumulative survival rate の平均余命は20歳でありまして、アミノ酸変異を伴う変異しか持っていない患者の



827 G	AUUAGCCU	Patient mitochondrial 12S rRNA
827 A	AUUAA CCU	Human mitochondrial 12S rRNA
	ACAAAAAU	Bovine 12S rRNA
	AUAAUAU	Mouse 12S rRNA
	AUAAUAU	Rat 12S rRNA
	AUAA CAU	Xenopus laevis 12S rRNA
	CUAA CAU	Paracentrotus lividus 12S rRNA
	CUAAUAU	Strongylocentrotus purpuratus 12S rRNA
	AUUAUAU	Drosophila yakuba 12S rRNA
	AGGAUAU	Saccharomyces cerevisiae mitochondria
	AGGAUAU	Aspergillus nidulans mitochondria
	GGGAUUU	Paramecium primaureolis mitochondria
	GGGAUCU	Maize mitochondria
	AGGAUUU	Chlamydomonas reinhardtii chloroplast
	AGGAUUU	Engelma grucilis chloroplast
	GGGAUUU	Maize chloroplast
	GGGAUUU	Anacystis nidulans
	GGGAUUU	Mycoplasma capricolam
164 A	GGGAUAU	E. coli 16S rRNA



(Biochimica et Biophysica Acta 1271(1995)177-189より)

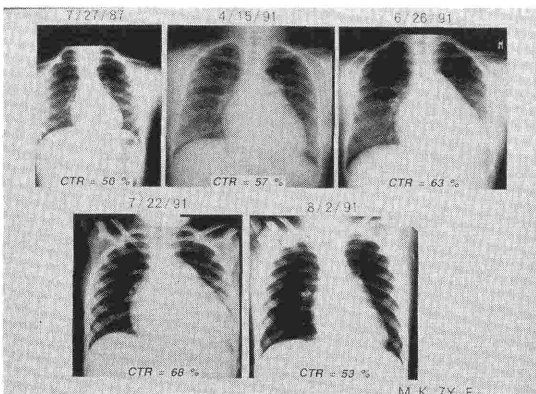
ッジする上にきわめて有用な知見だろうと考えております。

(スライド26)

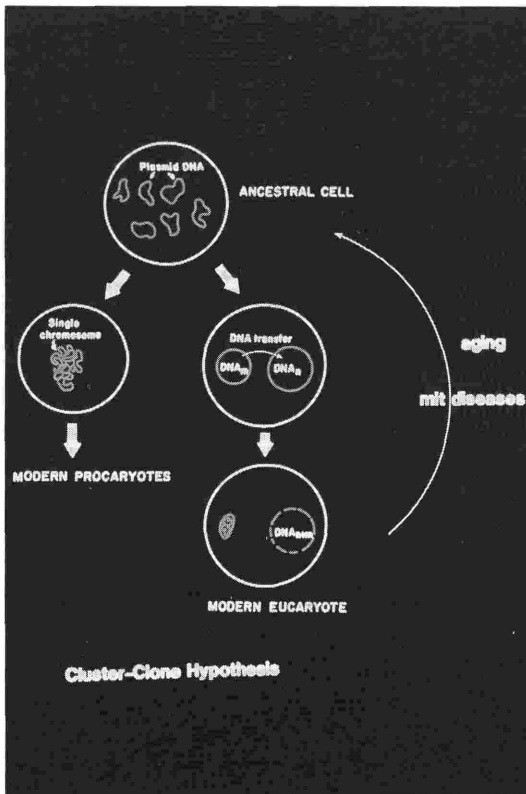
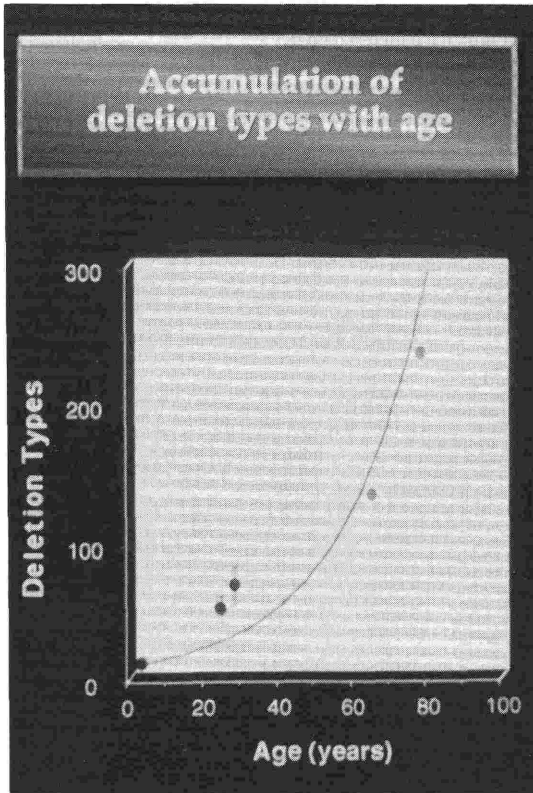
これは年齢と欠失の種類をプロットしたものです。加齢によって欠失の種類が増大し、97歳だと300種類に近いタイプが見つかっています。

(スライド27)

したがって、以前から考えていた cluster clone hypothesis、つまり我々の原始の細胞というのは、DNAが plasmide 型で存在していたのが、大腸菌とか、そういう prokaryote では1つに固まる。我々の細胞ではミトコンドリアと核に2つに分極した。こういうことが cluster clone hypothesis で



平均余命は70歳です。したがって、もう少し症例を積み重ねれば少しは変化するかもしれませんが、大体において蛋白合成系の遺伝子変異というのは平均余命に非常にきいてくるといえると思います。したがって、これからの遺伝子診断とか、心臓移植への適応とか、患者の処置をジャ



すが, apoptosis する時は DNA が200種類以上の断裂を起こすので, こういう原始の細胞に先祖返りしたのではなかろうかというふうに考えられるわけです。

(スライド28—スライド1と同じ)

要するに我々のミトコンドリアの中には ATP を作って筋肉を収縮する, そういうエネルギー供給系と, 酸素にいきなり電子を渡してラジカルを作って, そのエネルギーで細胞を殺すための, 2つの役目があるらしい. 基本的にこういうエネルギーを持った OH ラジカルというものが, Bcl-2 とか Bax とかいう proto-oncogene に制御されている. そのもとにはこういう P 53 という癌抑制遺伝子の制御がかかっているわけですが, 直接的には Bcl-2 は oxygen free radical を down regulation し, Bax は up regulation する. そういうものが遺伝子変異を引き起こす, カードのクイーンに髭を描く. それが回り回ってカードが何枚もなくなるというような変異が蓄積して, 特に神経細胞, 心筋細胞というような分裂細胞においてはこの影響が強くて, それが細胞死になる. それは疑いもなく個体の死に直結しているということです. ご紹介したように, germ line mutation で先祖から重要な変異を受け取った人は, この変化が若年で進行し発症してくるという関係にあると思います.

以上, 概略ですが, 現在までに得られた変異の表現型と平均余命についてお話いたしました. どうもご静聴ありがとうございました.

松尾 どうも大変ありがとうございました. 本来なら座長として多少のまとめをしなければいけないのですが, とてもそういうことは不可能でありまして, 聞かたびにだんだん少しずつわかっていくという印象があります. タバコをやめてもあまり意味がない. 1,000倍もの酸素ラジカルが細胞の中であって, そういうところだけは妙にわかりました.

時間的にほとんどいっぱいなのですが, この際ですから, 先生のお許しを得てお一人か, 質問があれば聞いていただきたいと思うのですが…….

私からお聞きしますが, 今日のお話の中で apoptosis という言葉がキーワードのように聞こえたのです. 片方では存在を可能にし, 片方で逆

の作用をするというのはどういう意味なのでしょう
か、apoptosis というのは。

小澤 apoptosis は necrosis に対する概念として最初形態学的に出てきたわけですね。necrosis の場合は、心筋梗塞だとか脳梗塞のように血流遮断がきてエネルギーが途絶する。したがって、細胞の周りからイオンが流入して、osmotic pressure で細胞は膨らんで死ぬわけですね。ところが、1970年代になって、いや、それ以外に生理的条件下で黙って細胞が死ぬ。その時は細胞は縮んで死ぬ。そういうことで apoptosis という名前がつけられたわけです。結局、今日お話したような DNA の変異がもとで、普通に血流は保たれていても細胞が死ぬ。症例提示したように、19歳の男の子は心筋が痩せ細って断裂してしまう。そういう細胞死

が蓄積しているわけです。我々の脳細胞も、心筋細胞も加齢すればいや応なく apoptosis で死んでしまうんですね。当然心筋梗塞で死ぬとか、脳梗塞で死ぬということはありますけれども、普通にしていけば20歳代でサッカーができて、40になるとゴルフ、60になるとゲートボール、70、80になったらチェスでもプレーするよりしょうがない。要するに cardiac output は直線的に下がりますね。その原因としてはこういう oxygen radical のアタックによる細胞死が裏側にあるだろうということです。

松尾 あとは懇親会の席でやりたいと思います。それでは特別講演をこれで終わらせていただきます。

(本稿は第4回循環器セラピューティック・フォーラム(平成6年11月5日、東京)の特別講演として発表されたものである。)