

2008

身体生命科学 シケプリ

担当：石井直方教授

老化とは何か？運動とは何か？そしてどうしてそんなにマッチョなのか？
そういった問を考えるのに必要な知識と最先端の研究データを、Mr.アジア自ら伝授する！

文科三類十五組
2008/07/22



身体生命科学（石井直方教授）

もっきょ@シケ超

【前書き】

このシケプリは主に授業で配られた予想問題の解答で構成される予定でした。でもそれでは理解が深まらず意味が分からないままの丸暗記になってしまうと夜中二時頃唐突に思ったため、用語集っぽくキーワードの解説を行うことにしました。全部で 30 項目ありますが、これで予想問題に書かれたキーワードと出題が予想される用語は全て解説してあります。そして解説は授業ノートをベースに、関連書物で得た知識を上乗せしてあります。用語解説は授業テーマと関わらせる形で説明することに努めました。このプリントを完全に吸収すれば授業内容はほぼ網羅できるのではないのでしょうか。予想問題の答もこれを読めばすぐ書けます。というかほとんど書いてあります。眼球のトレーニングだと思って探してください。

7 5 点が前バラシのテストなので、あと 4 点とってしまえば YOU が来ます。何とかその 4 点以上を奪取しましょう。

なお、当シケプリ作成者は地学選択の文系です。入学してから生物を勉強し始めたものの、生物の知識は心もとない所があります。間違い等あれば随時直してあげて下さい。また、何かの縁でこのシケプリを拾った後輩は、更によりシケプリになるようにどんどん追加して行って下さいね。

【キーワードの解説】

赤字は特に注意すべき単語。予想問題のプリントに掲載されていたものがメイン。

①メタボリックシンドローム（死の四重奏、Syndrome X）

メタボリックシンドロームとは、死の四重奏や Syndrome とも呼ばれるもので、**内臓脂肪**の蓄積により**インスリン抵抗性**（インスリンの働きの低下）が起こり、糖代謝異常（耐糖能異常、糖尿病）、脂質代謝異常（高中性脂肪血症、低 HDL コレステロール血症）、高血圧などの動脈硬化の危険因子が、一個人に集積している状態である。内臓脂肪が蓄積すると、様々な**アディポサイトカイン**（脂肪細胞から分泌される生理活性物質の総称）の分泌異常が生じ、その為インスリン抵抗性や血栓が引き起こされると考えられている。アディポサイトカインの中でも、インスリンの働きを高めたり抗動脈硬化作用を与えたりする**アディポネクチン**が、内臓脂肪の蓄積により減少することが確認されている。

②内臓脂肪

古い脂肪である皮下脂肪に対して、新しい脂肪とされるもの。高生理活性（落ちたりついたりしやすい、ということ）を持っており、幹細胞が内臓脂肪のもとになっているのではないかと考えられている。

③アディポサイトカイン

脂肪細胞から分泌される生理活性物質のことで、コレステロールのように善玉と悪玉が存在する。生活習慣病の原因となる。Parabiosis マウスから発見された。

A. **アディポネクチン**（善玉アディポサイトカイン）

メタボリックシンドロームの項で説明したように、内臓脂肪の細胞が巨大化するとアディポネクチンの分泌量が減ってしまう。内臓脂肪を減らせばアディポネクチンの分泌量も正常に戻ってゆく。健康を保つには一定量以上のアディポネクチンが分泌されていることが望まれる。アディポネクチンの主な作用は以下の三点。

- インシュリン感受性を高めて**糖代謝を促進**する。
- 血管を拡張して血圧の上がりすぎを抑える。
- 抗酸化作用により、血管内皮細胞の損傷を修復して動脈硬化を予防する。

B. **レプチン**（悪玉アディポサイトカイン）

インシュリン感受性を弱めて糖代謝に障害をもたらす。レプチン過剰は食欲減退に繋がる。なお、**レプチンの発見**は血管を繋いだ二匹のマウスを使った実験による。

C. **TNF - α** （悪玉アディポサイトカイン）

過剰分泌されると動脈硬化を引き起こす。

コメント [b1]: 26「肥満体質」も参照。

D. レジスチン（悪玉アディポサイトカイン）

糖代謝を下げ、インスリン抵抗性を上げてしまう。

F. PAI-1（悪玉アディポサイトカイン）

プラスミノゲン活性化抑制因子とも呼ばれ、血栓を形成しやすく動脈硬化を進行させる。脂肪が増大すると血栓が出来やすくなる、とはこの物質が増加するからである。すなわち、プラスミノゲンが T-PA の働きでプラスミンとなって血栓を溶解する過程において、T-PA の働きをこの PAI-1 が抑制するのである。

④コレステロール

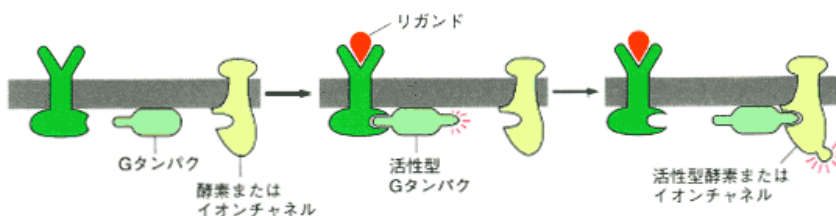
細胞は流動性を持っているが、このコレステロールが増えると膜（例えばリン脂質二重膜）が硬くなって流動しづらくなる。流動性を阻害した結果、高コレステロール血症などの症状が起こる。コレステロール量が適度であれば膜は適度な硬さを持つ。

⑤流動性

流動性は FRAP 法で調べる。膜たんぱく質は自由に動き、G-タンパク質が情報を伝達する役割を担う。

⑥G-タンパク質・・・以下に横浜桐蔭大学の小山教授の解説を引用する。

我々の身体は様々な精緻なしくみの上に成り立っています。そのしくみの一つに細胞のシグナル伝達があります。我々が摂取した食物は消化され、吸収されて多様な分子として血流にのります。この様々な物質の中から必要な物のみが細胞に取り込まれます。この選別はどのように起こるのでしょうか。多くの場合、細胞膜表面にある受容体と呼ばれるタンパク質と、シグナル分子であるリガンド（一次メッセンジャー）と結合することから始まります。受容体がリガンドと結合すると、細胞内側で受容体の構造が変化し、G-タンパク質が結合できるようになり、活性化します。活性化した G-タンパク質は細胞膜にある機能性のタンパク質（酵素、イオンチャネルなど）を活性化して必要な分子を細胞内に取り込んで、情報を伝達できるようになります（下図）。



コメント [b2]: 環境からの刺激を受けてシグナル伝達が行われるが、それはG-タンパク質などを介しての行為であり、G-タンパク質などを介することで遺伝子の発現が起こるのである。

⑦トランス脂質

マーガリンなどの植物性の油を加工した加工脂質である。細胞は **cis** 型不飽和脂肪酸を持つ極性脂質から成る膜（適度な流動性を持っている）を介して物質のやりとりを行っているが、トランス型不飽和脂肪酸を持つ加工脂肪の含まれた食品をとると、トランス型脂肪酸が膜の流動性を低下させる。その結果細胞機能が低下することになる！

⑧インスリン感受性

インスリン抵抗性やインスリン感受性とは、要するにインスリンの効き具合の事である。インスリンを注射されると血糖値が下がる。少量のインスリンで血糖がよく下がるとき、「インスリン感受性が高い」あるいは「インスリン抵抗性が低い」といい、血糖を下げるのに大量のインスリンが必要なときに「インスリン感受性が低い」あるいは「インスリン抵抗性が高い」という。**肥満や糖尿病になるとインスリン感受性が低下する**。また、筋肉量が下がると糖利用能力が低下するため、インスリン感受性の低下に繋がる。反対に、エアロビック運動（ジョギング・ウォーキングなど）や筋トレを行うと、肥満状態が改善されるとともに **GLUT-4** が生産されて代謝が上がり、筋の糖取り込み能力も上がるため、結果としてインスリン感受性が上がることになる。

コメント [b3]: 後述する $\text{TNF-}\alpha$ やレジスチンが分泌されるからです。

コメント [b4]: ブラックコーヒーを飲むとインスリン感受性が改善される（上がる）という研究データがあります。

⑨GLUT-4

1-17 まであるグルコース輸送担体（Glucose Transporters）のうち、筋や心筋、脂肪にあるものが **GLUT-4** である。グルコースは極性をもっているため膜を通らないが、この **GLUT-4** を通すことで取り込むことができる。筋運動を行うと脂肪細胞による **GLUT-4** の遺伝子発現の抑制が減少するため筋 **GLUT-4** 量が増大し、これが代謝を上げ、筋の糖取り込み能力をあげるため、その結果として**インスリン感受性**が上がることになる。

⑨インターロイキン（IL）

一群のサイトカインで、白血球から分泌され細胞間コミュニケーションの機能を果たす。**IL-1** から **IL-18** までであり、特に **IL-9** は肥満細胞を刺激するものである。
⑬の注で触れている **IL-6** は、マクロファージを刺激して急性反応を誘導する。

⑩安静時代謝率

安静時代謝とは基礎代謝＋姿勢維持＋交感神経の総計である。このうち、基礎代謝や姿勢維持は筋肉量とほぼ比例するので、安静時代謝は**筋肉量**と比例関係にあると言える。すなわち、運動して筋肉量を高めれば基礎代謝が高まり、消費カロリーが高まって太りにくい身体になるのである。なお、基礎代謝の6割は体熱生産であって、体熱生産は脱共役タンパク質（UCP）によるものである。グルコースが無酸素的解糖によってピルビン酸となり、それが**ミトコンドリア**を通じ **TCA** 回路を通して電子伝達系に達し、多量の **ATP** を生

コメント [b5]: 筋肉量とは除脂肪量である。

成するその最終過程において、UCP が ATP 合成をブロックしてエネルギーを熱に変えてしまうのである。

⑪UCP

上で触れた脱共役タンパク質 (UCP) はミトコンドリア内膜に存在するタンパク質である。UCP は 1 - 3 まであり、1 は褐色脂肪細胞で、2 は白色脂肪細胞で、3 は筋・心筋で発見された。特に UCP 3 はタイプ II a 型筋繊維 (速筋・中間型・ピンク筋) に大量に含まれる。

⑫マイオカイン・・・石井直方教授自身の文章から引用します。

ただ動くだけだと思われていた筋肉から健康によい物質『マイオカイン』が出る事がわかった。「マイオカイン」は、約 30 種類あり、その効果が現在、世界中で研究されています。

【筋肉から出る新物質「マイオカイン」の健康効果】

- 1.脂肪組織に働いて脂肪分解
- 2.肝臓に働いて糖代謝改善
- 3.血管壁に働いて動脈効果予防
- 4.脳に働いて認知症予防

⑬活性酸素 (Reactive Oxygen Species)

ROS と表記する。ROS の中には O₂ マイナス (スーパーオキシド) や、・OH (ヒドロキシフリーラジカル) や、H₂O₂ (過酸化水素) などがある。

詳しくは以下の Wikipedia から抜粋した記述を。(時間が無い方は読まなくても問題ない)

「活性酸素・フリーラジカルは生命を維持するために無くてはならないもので、肺から取り込んだ酸素は赤血球中のヘモグロビンにより全身の細胞に運び込まれ、細胞中のミトコンドリアで酸素は糖質から電子を奪いスーパーオキシド→過酸化水素→ヒドロキシラジカルを経て水になる。つまりこの反応中に酸素は度々活性酸素・フリーラジカルに変わるのである。この過程をミトコンドリア電子伝達系といい、食事で摂取した糖質がこれによってアデノシン三リン酸 (ATP) というエネルギー物質に変わる。その他に活性酸素は内因性に増殖の細胞内シグナルとして働く事が以前から知られていた。血管内皮細胞でも様々な生理的刺激下で、活性酸素が情報伝達物質 (シグナル伝達) として働いているという報告が増えている。この様に体と活性酸素の関係において良い面の研究も進んでいる。しかし活性酸素の反応性の高さは、良い面ばかりでなく、様々な物質に対して非特異的な化学反応をもたらすために、その有害性が指摘されている。従来、活性酸素を老化の有力な原因の一つとするのが定説であったが、2005 年 7 月、東京大学食品工学研究室の染谷慎一をはじめとする東京大学・ウィスコンシン大学・フロリダ大学の共同研究チームは、活

コメント [b6]: すなわち、筋肉は内分泌機関であるということだ。筋肉が運動するとマイオカインの他に成長因子やサイトカインが出て血中に取り込まれ、インターロイキン 6 が出ることで他の組織にも影響する。インターロイキン 6 は脂肪分解能を上げ、肝臓グリコーゲン分解を活性化するのに加えて、動脈抗炎症作用を持つ。

性酸素は老化に関与していないとする研究結果を発表した。」

授業内で扱った知識としては、運動するとどうしても活性酸素が出来てしまうということ、過度のエアロビック運動は大量の ROS を作り出してしまうということ。運動すると心筋 SOD が増加して、それが適度の運動であれば抗酸化能力があがる一方で過度（運動の量よりも強度が関係する）の運動であれば ROS によるダメージを受ける、ということ。

なお、最も有毒性のある ROS はヒドロキシフリーラジカル ($\cdot\text{OH}$) であるが、これは H_2O_2 に血液中のヘモグロビンに存在する Fe が結びついて出来る。マラソン選手などが常に貧血気味であるのは、Fe を少なく保つことで OH が生じづらいようにして、活性酸素による毒を軽減することを狙った体の防衛反応ではないかと言う説がある。

⑭老化

老化学的定義では、加齢に伴う生理機能の低下、特に細胞死の進行・内分泌機能の低下・中枢神経機能の低下・免疫系の機能低下・環境適応能力の低下であって、これにより全身の恒常性が損なわれてゆく過程である。老化にはいくつかの仮説がある。下で紹介する老化遺伝子プログラム説、活性酸素仮説、テロメア消費と複製エラーによる仮説、ミトコンドリア DNA 複製エラー説、システムック・コントロール説など。

⑮アポトーシス

種としての個体数を維持し、生存環境を維持するために、人間は遺伝子上「死のプログラム」を持っている。これがプログラム細胞死=アポトーシスと呼ばれるものである。すなわち、不要になった細胞・機能不全になった細胞・異常をきたした細胞などはシグナル伝達系においてカスケード反応を起こし、最終的に DNA が断片化して核死、ついには細胞死を起こすことになる。細胞死のプログラムが進行して個体死のプログラムに行き着く訳であって、その過程こそ「老化」であると考えるのが、老化遺伝子プログラム説である。

⑯生存曲線と老化曲線

生存曲線は生存率を縦軸に、年齢を横軸にとったもの。老化曲線は生理機能の%を縦軸に、年齢を横軸にとったもの。プリントやノートを参照すれば分かるが、老化曲線は生存曲線と一致しない。つまり、生理機能が一定レベルより下がると生存率に反映されると言う事がここから導かれる。あるいは、老化アーティファクト説もここから考えられる。なお、アンチエイジングとはこの老化曲線を緩やかにする試みと言えよう。

⑰clk-1(Clock-1)

C elegance つまり線虫で実験して発見された遺伝子で、この遺伝子にキズが入ると発生や

コメント [b7]: SOD とはスーパーオキシドジスムターゼのことである。ROS 耐性をもつもの、すなわち抗酸化酵素群のひとつである。他にはカタラーゼ (CAT)、グルタチオンペルオキシターゼ (GPX) など。

コメント [b8]: ROS ダメージ指数は過酸化脂質と尿中 8-OHdG (活性酸素による DNA へのダメージ跡) で計測する。

コメント [b9]: いずれも重要であるから、よく参照されたい。

コメント [b10]: 細胞壊死とは異なる。細胞壊死はプログラムされていない損傷から来るものである。

コメント [b11]: 最初の刺激から関与する酸素や分子の数が増大し、弱い刺激から大きな反応を誘導する反応のことをカスケード反応と呼ぶ。

コメント [b12]: 人工的な環境により「生存のために十分なレベル」が下がっていったので老化が顕在化した、すなわち老化は人工産物=アーティファクトであると考えられる説のこと。

成長が遅くなることで生存率や最長寿命が延びる。つまり、clk-1 が低下するとエネルギー代謝が下がり、その結果（いわば細く長く生きようになることで）寿命が延びる。しかし、ヒトなど高等動物の場合は極端なカロリー制限により免疫力が低下してストレス耐性が低下することに繋がってしまうため、長寿には繋がらないのではないかとされている。このように寿命に関係する遺伝子には、mev-1 や sir がある。

⑱ sir

酵母をエネルギー不足にした結果 sir の発現が上がり寿命が延びたことで発見された。ヒトの sirt をコード化したものが長寿タンパク質 Sirtuin（サーチュイン）である。サーチュインはデアセチラーゼ活性を持ち、その結果DNAを安定化させることで寿命を延ばす。なお、ワインポリフェノールであるレスベラトールを適度に摂取すると sirt は増加する。

⑲ ミトコンドリア（と老化）

ミトコンドリアはリング状の独自のDNAを持っており、有酸素性の代謝を行う。これによって活性酸素 ROS を生成し、代謝系の異常を生じさせてしまう。とはいえミトコンドリアの機能が低下するとエネルギー供給が低下するため、細胞機能は低下する。その結果ミトコンドリアは死に至り、チトクロム C という物質を溶出する。このチトクロム C はアポトーシスに繋がる。以上が「老化の活性酸素説」である。

コメント [b13]: これが老化である。

ついでにここでミトコンドリア DNA 複製エラー説も説明しておく。

ミトコンドリアの内部にあるリング状 DNA が複製される際にエラーを発現することがある。それが蓄積されると（蓄積が ROS によって更に加速されるとの説もある）チトクロム C が溶出し、アポトーシスに至るというものである。

コメント [b14]: エラーに対するため、複製エラーを修正する酵素（ミトコンドリア DNA ポリメラーゼ）が存在する。でもエラーは起きてしまう。

さらについでに、ここでテロメア仮説も紹介しておく。

染色体の末端のところにテロメアと呼ばれる TTAGGG の組み合わせ 100-1000 のリピートでなる部分が存在する。テロメアはDNA複製時に構造を安定化させる機能を持つ。しかし細胞分裂により一回につき 20 リピート程度が短縮され、これが積もり積もって複製エラーを起こし、アポトーシスに至るというものである。

⑳ 循環性因子

老齢マウスと若齢マウスの血管を繋げる Parabiosis 実験で、若齢マウスの血中に若さを保つ物質が発見された。血液の中に存在する（つまり循環性の）因子が老化をコントロールすると考えられる。（循環性因子にはホルモンなどが挙げられる）おそらく、加齢に伴って減るホルモン（女性ホルモンや男性ホルモン、副腎ホルモンや成長ホルモン）に老化のカギがあると考えられている。

コメント [b15]: これが老化のシステムック・コントロール説。（すなわち、老化現象はホルモンの分泌量低下によるものと考えられる説である。）

㊤ミオスタチン

筋の成長を強く抑制する成長因子である。つまりこれが少ないと筋肉質になる。強い筋運動をするとミオスタチンの分泌は減少する。ミオスタチンは筋サテライト細胞の増殖抑制を行う性質をもっているため、ミオスタチンの分泌が低下によってサテライト細胞が増殖する。増殖したサテライト細胞は筋繊維と融合し、筋に新たな核を供給して、筋肥大を起こす。

コメント [b16]: つまり、ミオスタチンはトレーニング次第で発現を弱めることが出来る。

㊤筋サテライト細胞

筋繊維に含まれた幹細胞の一つ。分裂・増殖によって新しい筋繊維を作り、トレーニングによっての筋繊維の肥大に関わる。端的には、筋の核の数を増やす役割を持った細胞だと言える。

コメント [b17]: よって再生医療への使用が期待されている。

㊤筋繊維タイプ

筋繊維は速筋繊維 F T と遅筋繊維 S T に大別され、中でも速筋繊維は最速のタイプ II b とそれよりは遅いタイプ II a に分けられる。遅筋繊維はタイプ I と呼ばれる。以下に特性をまとめておく。

	速度	力	持久性	ミトコンドリア	色
I	遅	小	高	多	赤（ミオグロビン多）
II a	速	大～中	中	中	中間（ピンク筋）
II b	より速	大	低	少	白

筋繊維タイプはもともと遺伝で決まるものであるが、運動によって変える事が可能である。筋が肥大すると II b から II a に移行する。どうやらすべての運動やトレーニングは遅筋方向へのタイプ移行を起こすようだ。タイプ II b を増やすためには不活動すればよい。（しかしそれでは筋が細くなってしまう。）速筋のためには、チーターやライオンのように怠ければ良い。

なお、加齢を経ると速筋繊維 FT が減少し、断面積も縮小される。この結果、素早い筋力発揮が出来なくなり下肢筋力が弱まるため、転倒の危険性などが高まる。このような事情があるため、加齢に際してトレーニングの必要性がある。

㊤交感神経とβ3-アドレナリン受容体

運動を行うと交感神経が活性化される。その結果アドレナリン・ノルアドレナリンの分泌が増加する。これはβ3-アドレナリン受容体を介して脂肪細胞に届き、中性脂肪を分解する。

㊤遺伝子ドーピングと体細胞遺伝子導入

遺伝子ドーピングとは、遺伝子治療技術を応用したドーピング行為のこと。つまり「スポーツ選手が、自身の身体能力を人工的に高める目的で、遺伝子治療を行う行為」を指す。具体的には「赤血球やある種のたんぱく質を、効率よく作り出すような遺伝子を人体に組み込む」といった技術が考えられるが、現在はまだ実用化されていない。（北京五輪では遺伝子ドーピングの問題が顕在化する可能性が指摘されている。）

遺伝子導入とは、細胞内に特定の遺伝子DNAを人為的に入れて、新しい遺伝的な特徴を持つ細胞や、その細胞に基づく個体を作製することだと考えれば良い。これを遺伝子ドーピングに用いれば上述のようになる。

㊤肥満体質

血液中に存在するレプチンという物質の有無が影響する。（この物質はParabiosisマウスの実験から発見された。）レプチンが生まれつき少ないか、レプチン受容体が上手く機能しないと太りやすい体質となる。このようにレプチンが（－／－）となるのは人において極めて稀である。ダブルマイナスの人は、1パーセント程度で見られる変異であるPolymorphism（遺伝子多型）だと考えられている。

㊤摂食制限・・・肥満と直結する摂食の脳中枢について、第一人者の大村裕・九州大名誉教授の文章を引用しておく。

「加齢によって脳機能は老化し、また体内の免疫機構が低下していく。これは摂食制限によって相当防止できることが分かっている。すなわち、ラットやマウスでは、出来る限り早い時期から摂食カロリーを70%に制限し、しかも食事内容は含水炭素を60%にしてタンパク質と脂肪を40%に抑えることである。これにより寿命は2～3倍に延長する。また、加齢による脳の学習・記憶能力および細胞性の免疫機能も低下しない。食事は脳で調節されているが、このように腹八分にすることによって脳の活性化ならびにQuality of lifeを進めることができるのである」

コメント [b18]: 遺伝子ドーピングでは、赤血球を増やす「エリスロポエチン」をつくる遺伝子や、筋肉を強くしたり、血管を太くする成長ホルモンの遺伝子を体内に導入したりなどで運動能力を上げる方法が考えられるという。

コメント [b19]: 肥満遺伝子産物レプチンは脂肪組織に由来する体表的なホルモンであり、主に視床下部を介して強力な摂食抑制とエネルギー代謝亢進をもたらす、肥満や体重増加の制御に関与するものとされている。

コメント [b20]: 「代謝速度が遅いと体内時計の進みも遅くなり、結果として寿命が長くなる」という議論と関連しているのだと思われる。

㊤ SNP と個人差

SNP とは Single Nucleotide Polymorphisms(一塩基多型)の事で、ゲノム塩基配列において塩基配列の一つの塩基のみが異なっている箇所(多数ある)の事である。より具体的には G と A の変異など 2 種類の DNA 多型で、ヒトゲノム上には 3 0 0 万個存在すると言われている。これこそがゲノムにおける個人差に他ならず、個人の個性や体質を決定する要因となっているとされる。

㊤ 運動の抗老化作用

大きく分けて三つである。抗酸化活性が上がり、内分泌(GH やアドレナリン、テストステロン)も上がる事。そしてエアロビック運動が呼吸・循環系の加齢変化を抑制し、筋運動が筋力の加齢変化を抑制するように、他の生理機能も活性化される事。

㊤ 石井直方

我々が石井直方大先生。自他共に認める「筋肉オタク」である。東大入学後にボディビル & ウェイトリフティング部(B&W 部、通称: ビーダブ)に入部し、瞬く間にトップ選手に成長。1975 年から関東学生パワーリフティング選手権で 6 連覇、1976 年から全日本学生パワーリフティング選手権で 2 連覇、1977 年には全日本学生ボディビル選手権優勝など数々のタイトルを獲得し、更にはボディビル 1 9 8 1、1 9 8 3 年ミスター日本優勝、8 1 年世界選手権 3 位、1 9 8 2 年ミスターアジア優勝と輝かしい経歴を誇る。スロトレを提唱、人気番組「世界一受けたい授業」にも出演。日本における筋肉研究の権威として知られており、筋肉が第二の心臓と主張する。その温厚な人柄ゆえ、ファンも多い。



コメント [b21]: