

微量元素と老化

高橋 良哉

東邦大学 薬学部 生化学教室

Trace elements and aging

Ryoya Takahashi

Department of Biochemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toho University
2-2-1 Miyama, Funabashi, Chiba 274-8510, Japan

Abstract

Functionally altered proteins are reported to be present in various organs of aged animals. The accumulation of such proteins is implicated in the mechanism of age-associated deterioration of the physiological functions of tissues. However, the mechanisms of the generation of altered proteins are not fully understood.

Protein carbonylation has been regarded as a marker of oxidative damage to proteins and an increase in the amount of such oxidized protein has been reported in many experimental aging models. It has been suggested or shown that protein carbonyls derive from the direct oxidation of side chains of amino acid residues or the reaction of lipid peroxidation products with amino acid residues or non-enzymatic glycation phenomena. Interestingly, the rates of these chemical modifications of proteins are often enhanced in the presence of metal ions such as iron and copper. Because age-related accumulation of iron but not copper appears to be a common phenomenon in different tissues of various animals, including humans, iron may act as a major catalyst which promotes direct or indirect protein carbonylation in vivo during aging. Furthermore, it has been shown that decreased iron stores and low iron diet extend the life span of animals. These findings suggest that iron withholding or removal can possibly prevent age-related dysfunctions and certain diseases caused by iron-mediated oxidative damage.

Key words: 老化, 寿命, 鉄, 酸化, カルボニル化タンパク質
aging, longevity, iron, oxidation, protein carbonyl

はじめに

ヒトをはじめとする多くの生物の老化に伴い異常生体高分子 (DNA、タンパク質、脂質など) が蓄積してくる [1, 2]。老化に伴う生体高分子傷害は活性酸素の直接あるいは間接的な影響によると考えられるようになってきたが、そこには金属、特に鉄が深く関わっているようである [3]。本小論では老化に伴い起こる鉄蓄積とタンパク質分子傷害および寿命との関係についてわれ

われの研究を交えながら紹介する。

1. 老化と鉄蓄積

老化に伴う鉄蓄積は昆虫からヒトに至る多くの動物種の様々な組織で認められており、かなり一般化される現象である。例えば、ショウジョウバエの鉄蓄積量は加齢に伴い増加し続け老齢期には若齢期の2~3倍に達する [4]。同様な加齢に伴う鉄蓄積は、ラットの肝臓、脳、腎臓でも認められている (高橋ら: 未発表データ) [5]。ところが、ヒトの場合は男性と女性で加齢に伴う鉄蓄積の様子がショウジョウバエやラットとは異なる。体内の鉄蓄積量の指標として用いられる血清フェリチン量の測定結果では、男性の場合は15歳から30歳にか

連絡先: 千葉県船橋市三山2-2-1 (〒274-8510)
東邦大学薬学部生化学教室
TEL&FAX: 047-472-1562
E-mail: takahasi@phar.toho-u.ac.jp

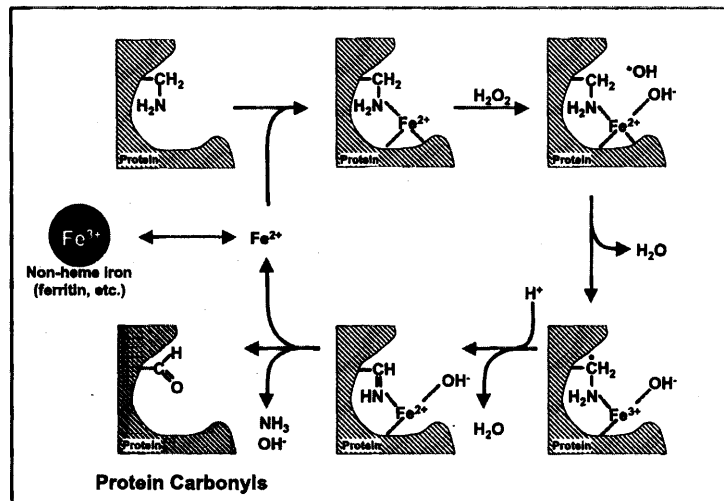


図1 鉄を介した酸化反応によるカルボニル化タンパク質の生成 (文献[8]より改変)。

けて約3倍に増加し、その後も加齢に伴い緩やかな増加を示す。しかし、女性の場合は閉経年齢(約50歳)に達するまでほとんど血清フェリチン量は変化せず、その後急激な増加を示す[6]。女性が閉経前まで鉄蓄積量が増加しないのは生理出血によると考えられる。閉経後の心疾患、ガンなどの様々な疾患の発症頻度の増加は、閉経後の急激な鉄蓄積が要因となっていると考えられている[3]。

2. カルボニル化タンパク質と鉄

加齢に伴うタンパク質傷害は、多くの生理機能低下や様々な疾患の発症メカニズムを考える上で重要である。何故なら傷害を受けたDNAや脂質、それにタンパク質自身を修復あるいは分解除去し新たに合成するのはタンパク質であるからである[1, 2]。

老齢動物の組織に熱安定性や分子活性の低下した異常酵素が蓄積してくることは古くから知られている[1, 2]。最近、このような異常タンパク質は酸化傷害により生じたものと考えられるようになってきた。事実、われわれは酸化が老化でみられるような酵素の熱不安定化を引き起こすことを見い出している[7]。

酸化によるタンパク質分子傷害には、メチオニン残基のメチオニンスルフォキッドへの変化、チロシン残基間での架橋反応、リシン、アルギニン残基などのアミノ酸側鎖のカルボニル化などが知られている[1, 8]。なかでもカルボニル化はタンパク質の酸化マーカーとしてよく用いられ、いろいろな動物種の組織タンパク質について老化で増加するという報告が多い[1, 2, 8]。タンパク質のカルボニル化反応には、鉄が関与していると考えられており(図1)、加齢に伴う鉄蓄積がタンパク質のカルボニル化をさらに促進している可能性がある[2, 8]。

老齢動物の組織に蓄積しているカルボニル化タンパク質が、リシン、アルギニンなどのアミノ酸残基の酸化反応により生成したという証拠は現在のところない。カルボニル化タンパク質は、老化過程で起こる脂質過酸化やグリケーション反応の生成物との反応でも生じる可能性がある(図2)[9]。例えば、脂質過酸化物の分解反応により生じる反応性の高いアクロレイン、マロンジアルデヒド、4-ヒドロキシシネナルなどのアルデヒドは、タンパク質のアミノ基やチオール基と反応し、カルボニル基をもつタンパク質となる可能性がある。また、グリケーションの一連の反応からもカルボニル化タンパク質が生成する可能性がある。最近、内田らはアクロレインなどのアルデヒドが脂質過酸化物から生じたタンパク質をカルボニル化体に変化させることを明らかにした[10]。また、中村と後藤は試験管内グリケーション反応がタンパク質のカルボニル化を誘導することを報告している[11]。これらの反応において鉄との関連で興味深い点は、脂質過酸化とグリケーションのどちらの反応も鉄により促進されることである[12-14]。老化で組織に蓄積した鉄が脂質過酸化やグリケーション反応を高め、より多くのカルボニル化タンパク質を生み出す結果をもたらしているかも知れない。

老齢組織に蓄積しているカルボニル化タンパク質がどのような機構で生成されるかはまだ明らかにされていない。老化に伴うタンパク質カルボニル化の機構解明には修飾部位の構造解析が必要と考えられる。

3. 寿命と鉄

寿命と鉄に関する研究は多くない。Massieらは、ショウジョウバエを異なる飼育温度下に置き寿命を変化させ、寿命の長短と鉄蓄積との関係を調べた。その結果、彼らは加齢に伴う鉄蓄積量の増加は、高温飼育

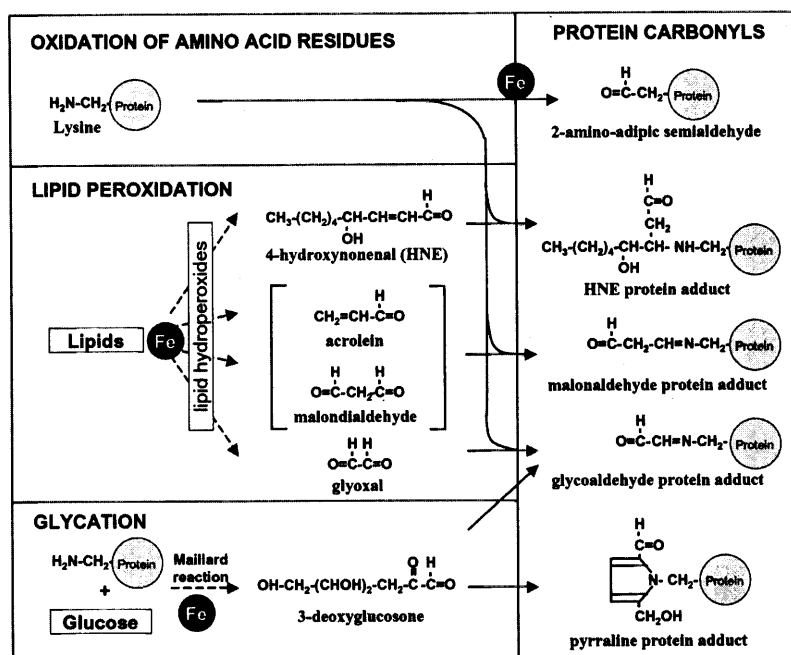


図2 脂質過酸化およびグリケーション反応生成物によるタンパク質のカルボニル化。

(30℃)で短命となったショウジョウバエで速く、逆に低温飼育(11℃)で長命となったものでは遅いことを見出した[4]。一方、CookとYuは、寿命延長効果があることで知られている食餌制限は、加齢に伴うラット組織(脳、肝臓、腎臓)における鉄および過酸化脂質蓄積量の増加を遅延させることを報告している[5]。しかし、これらの実験からは寿命が変化することで加齢に伴う鉄蓄積量が低下したのか、あるいは鉄蓄積量が低下することで寿命が変化したのかかわからない。その後、Massieらは鉄吸収阻害効果のある紅茶の抽出物をショウジョウバエに与え、寿命に対する影響を調べた。その結果、紅茶の抽出物を与えたショウジョウバエでは、鉄蓄積量は生涯に渡り若齢と同じレベルで変化せず、寿命が対照群の約1.2倍に延長することがわかった[15]。最近、われわれはマウスに低鉄飼料を離乳期後から生涯に渡り与え、寿命にどのような影響が現れるかを調べたところ、低鉄飼料は成長速度やヘマトクリット値に影響を与えずに寿命を約1.3倍に延長することを見出した(高橋ら、未発表データ)。このように加齢に伴う鉄蓄積の抑制は、ショウジョウバエとマウスに対しては寿命延長効果を示すようである。ヒトの寿命に対して鉄がどのような影響を与えるかについては知られていないが、過剰の鉄蓄積はガンや様々な疾患のリスクを高めているとの報告は多く[3, 16-18]、寿命が鉄蓄積量によって変化する可能性はある。老化と鉄との関連を明らかにする研究は、今後さらに重要となると考えられる。

文 献

- 1) 後藤佐多良, 高橋良哉: I 老化の生物学, 第1章老化の理論および機構, 2. 分子生物学からみた老化, 2.2 タンパク質の加齢変化. 折茂肇編: 新老年学(第二版), 東京大学出版, 1998. 21-31頁.
- 2) Goto S, Radak Z, Takahashi R: Biological implications of protein oxidation. Cutler RG, Rodoriguez H (eds): Oxidative Stress and Aging: Advances in Basic Science, Diagnostics, and Intervention. World Scientific Publishing Company, 2003, pp.350-365.
- 3) Polla AS, Polla LL, Polla, BS: Iron as the malignant spirit in successful ageing. Ageing Res Rev 2: 25-37, 2003.
- 4) Massie HR, Aiello VR, Williams TR: Iron accumulation during development and ageing of Drosophila. Mech Ageing Dev 29: 215-220, 1985.
- 5) Cook CI, Yu BP: Iron accumulation in aging: modulation by dietary restriction. Mech Ageing Dev 102: 1-13, 1998.
- 6) Finch CA, Huebers H: Perspectives in iron metabolism. N Engl J Med 306: 1520-1528, 1982.
- 7) Takahashi R, Goto S: Alteration of aminoacyl-tRNA aynthetase with age: heat-labilization of the enzyme by oxidative damage. Arch Biochem Biophys 277: 228-233, 1990.
- 8) Stadtman ER, Levine RL: Free radical-mediated oxidation of free amino acids and amino acid residues in proteins. Amino Acids 25: 207-218, 2003.

- 9) 後藤佐多良, 高橋良哉: 環境因子とタンパク質の変化. 実験医学 16: 2324-2331, 1998.
- 10) Uchida K, Kanematsu M, Sakai K, Matsuda T, Hattori N, Mizuno Y, Suzuki D, Miyata T, Noguchi N, Niki E, Osawa T: Protein-bound acrolein: potential markers for oxidative stress. Proc Natl Acad Sci USA 95: 4882-4887, 1998.
- 11) Nakamura A, Goto S: Analysis of protein carbonyls with 2,4-dinitrophenyl hydrazine and its antibodies by immunoblot in two-dimensional gel electrophoresis. J Biochem 119: 768-774, 1996.
- 12) Spitteller G: Peroxidation of linoleic acid and its relation to aging and age dependent diseases. Mech Ageing Dev 122: 617-657, 2001.
- 13) Thomas CE, Morehouse LA, Aust SD: Ferritin and superoxide-dependent lipid peroxidation. J Biol Chem 260: 3275-3280, 1985.
- 14) Loske C, Gerdemann A, Schepfl W, Wycisolo M, Schinzel R, Palm D, Riederer P, Munch G: Transition metal-mediated glycoxidation accelerates cross-linking of beta-amyloid peptide. Eur J Biochem 267: 4171-4178, 2000.
- 15) Massie H, Aiello VR, Williams TR: Inhibition of iron absorption prolongs the life span of Drosophila. Mech Ageing Dev 67: 227-237, 1993.
- 16) Fernandez-Real JM, Lopez-Bermejo A, Ricart W: Cross-talk between iron metabolism and diabetes. Diabetes 51: 2348-2354, 2002.
- 17) Weinberg ED: Iron loading and disease surveillance. Emerg Infect Dis 5: 346-352, 1999.
- 18) Deugnier Y: Iron and liver cancer. Alcohol 30: 145-150, 2003.