

第115 回 技術懇談会講演記録

1. 日時・場所 平成 30 年 9 月 27 日 (木) 15:00-17:00
化学工学会会議室 参加人数 31 名

2. 講演テーマ及び講演記録

(1) 化学プラントにおけるデータの活用と課題

講師 宮澤 正純 氏 SCE・Net 装置材料研究会会員 元三菱化学㈱

概要

化学プラントにおいて近年重大事故が発生している。この事態に対して化学プラントに存在するデータを用いて対応策の検討が求められている。そこで化学プラントに存在するデータがどのようなものがあるかを調査し活用を検討されている。しかしそれらのデータの活用等について明確な手法が確立されていないのが現状である。

これらの現状から手法の確立を検討するため、まず化学プラントにおける情報の流れを整理してみた。情報の源流としては、原料のデータ、設備仕様、運転操作、そしてこれらの操作結果としての環境、環境から発生する劣化事象、劣化事象による機能の低下および喪失がある。設備管理としては、これらのデータを使用して業務を遂行している。従来の設備管理は、劣化事象、機能喪失を把握して管理していた。しかし従来の設備管理では対応が遅れることがある。これに対して最新の設備管理は、環境を把握することで対応することが検討されている。

環境を把握する技術として、電気化学手法が注目され、その中でも測定実績が高い電位・電流同時測定の電気化学ノイズ法を選定して、測定原理を検討し手法を確立した。この手法を用いた設備管理やデータの取り扱いを紹介する。これらの事例から単に集取出来るデータから出来る事は限られており、化学プラントでデータを有効活用するには、発生する事象を想定したデータ管理が重要である。

(2) ライフスタイルによる老化制御メカニズムの理解

～Productive agingを目指して～

講師 田之倉優 氏 東京大学大学院農学生命科学研究科
食の安全研究センター及び応用生命化学専攻
養生訓を科学する医食農連携研究室 特任教授

1) 研究の経緯

元々は生物物理化学（物理化学を生物に応用）、中でもたんぱく質の構造を決める研究からスタート、10年間医科大学に勤務し筋肉の研究に従事、1998年に農学部の食品の研究室を担当することになり、食品の非破壊分析を始めた。その

頃、難聴の研究をしたいという学生が研究室に入ったことがきっかけで難聴の研究をスタートし、更には加齢性難聴、老化・抗老化の研究に発展した。

2) 背景

老化と言うのは生物学的な年齢で、実年齢である加齢とは異なる。ライフスタイル（食・運動・ストレス管理・社会交流・教育）が老化に大きな影響をもつことが最近分かってきた。一卵性双生児でも喫煙の有無によって老化の程度が大きく変わり（英国のBBC）、ライフスタイルが遺伝子に影響を与えることが分かる。抗老化は加齢によって低下し、ライフスタイルにより老化の危険因子を徐々に減らし、バランスよく老化することができる。日本は、加齢性の認知症対策では欧米に比し後進国で、これは加齢性の認知症はコントロールできることを示している。認知症発症の最大のリスクは聴力の低下であることが、昨年国際アルツハイマー病会議で示された。

3) 研究の概要

聴力を指標にして老化研究をしてきた。加齢性難聴は有効な治療法がない。遺伝的なものはコントロールできないので、健康寿命には、適度な運動、バランスのとれた食事、気の持ちようが重要である。最近の脳研究では、笑って過ごす免疫力が向上して、ゲノム菌に対する抵抗力が上がるとされる。このようなライフスタイルが重要ということが研究の結論でもあり、聴力を維持することが健康の増進に役立つと考えている。

3-1. 実験

マウスを使って、加齢性難聴が老化研究のための優れたモデルシステムで、普遍的な症状（老化マーカー）であることを示した。ヒトでも加齢に伴いゆるやかに聴力は低下する。老化の進行速度は聴力測定により正確に測定することが可能である。マウスを麻酔して直接耳に管を通してスピーカーから音を聞かせ、鼓膜から内耳を通して脳の中に電気信号として伝わる脳波を測定する。音が聞こえているときは特徴的な波形が現れ、マウスでも聞こえているかどうか分かる。これはABR測定と呼ばれており、ヒトの聴力測定法にも使われる方法である。ミトコンドリアは細胞内小器官でエネルギー(ATP)を作る組織である。人の耳の中に音を感受・伝達する有毛細胞と蝸牛細胞があり、マウスの5月齢と15月齢の細胞数を比較すると加齢に伴って減少することから、加齢性難聴はアポトーシスによって生じることが示唆される。すなわち減少する細胞は突然何かの拍子に死ぬのではなく、個体をより良い状態に保つために積極的に引き起こされるようプログラムされた細胞死である。聴力測定と、この音を感知している細胞の数をカウントしている。また、個体の老化を導く細胞現象として、ROS（活性酸素種）と栄養、特にミトコンドリアの活性に注目している。

3-2. 加齢性難聴におけるミトコンドリアの役割

ミトコンドリアのアポトーシス促進因子 Bak 遺伝子により聴覚細胞のアポトーシスが引き起こされ、加齢性難聴が発症することを明らかにした。具体的には、Bak 遺伝子を欠損した遺伝子改変マウスを用いて聴力測定を行った所、中年齢野生型 15 月齢マウスでは顕著な難聴が出現したが、同月齢変異型では 5 月齢に近い、ほぼ正常な聴力が示された。Bak 遺伝子欠損はマウスの加齢性難聴の発症を遅延させることが分かる。また、このマウスの蝸牛組織を調べた所、Bak 遺伝子を欠損したマウスでは蝸牛の有毛細胞、神経細胞の消失が抑制され、アポトーシスのレベルが低下していることが分かった。更に、酸化ストレスは蝸牛細胞内で Bak 遺伝子を誘導し、Bak 遺伝子依存性アポトーシスを引き起こすこと、Bak 遺伝子を欠損した蝸牛培養細胞・神経細胞は酸化ストレス（パラコート）依存性細胞死に対し耐性を示すことが分かった。

3-3 抗酸化物質による加齢性難聴の抑制

抗酸化剤 17 種類をマウスに長時間摂取させ聴力測定を行った。15 月齢のコントロールマウスでは顕著な難聴が出現したが、同月齢のアルファリポ酸 (ALA)、コエンザイム Q10 (CQ10)、N-アセチル-L-システイン (NAC) を摂取したマウスでは、ほぼ正常な聴力が示された。これら 3 種の抗酸化剤の経口摂取は加齢性難聴の発症を遅らせることが分かり、これらはミトコンドリアにおいて酸化ストレスを低下させる働きをもつと考えられる。ALA は ATP の生産を助ける補酵素として働き、かつグルタチオンの還元化を助ける。グルタチオンは細胞内の抗酸化物質で、元々生物は抗酸化物質を持っているが、それが還元状態になるのを助ける。CQ10 はミトコンドリアにおける電子伝達系の補酵素として働き、かつミトコンドリア内における抗酸化物質として働く。加齢により体内生産量が減ってきたら、それを補ってやることによってミトコンドリアがいつまでも活性の高い状態を保って ATP を生産し続ける。NAC はミトコンドリア内で活性酸素を消去するグルタチオンの前駆体の原料である。原料が減っているのを補ってやればミトコンドリアの活性が維持できる。不足するようになった栄養は補ってやれば老化も遅れる。蝸牛組織を調べると、15 月齢の神経細胞、有毛細胞の細胞密度の変化から見ても、ALA と CQ10 の優位性が示され、蝸牛の神経細胞の消失や Bak 遺伝子の発現が抑えられていることが分かった。これより、ミトコンドリアにおける酸化ストレス障害の増加が、Bak 遺伝子の活性化を誘導し加齢性難聴を引き起こすことが確認された。

3-4. カロリー制限によるミトコンドリア抗酸化システム活性化と加齢性難聴の抑制

カロリー摂取抑制は加齢性難聴の発症を抑制し、どの周波数の音 (4~16kHz) に対してもカロリー制限の効果が認められた。カロリー制限を行った蝸牛では TUNEL 陽性細胞数とカスパーゼ 3 陽性細胞数 (免疫染色) が著しく低下する。これはアポトーシスが起きていることを示す。中年がカロリー制限するとアポト

ーシス細胞数の増え方が少ない。Sirtuin という老化抑制遺伝子、なかでもカロリー制限には Sirt3 が関係していることが分かり、カロリー制限すると Sirt3 のレベルが上がって、活性酸素のレベルが下がる結果、加齢性難聴の発症が抑えられる。Sirt3 を欠損したマウスは、カロリー制限による加齢性難聴抑制効果を示さないことをマウスの ABR 聴力テストで明らかにした。また野生型に比し、Sirt3 欠損の蝸牛は、カロリー制限による著明な変性が観察され、神経細胞密度は 12 月齢で大きく低下する。

カロリー制限による加齢性難聴のメカニズムである。内耳は若い時、聴覚神経細胞が一杯詰まっているが、加齢と共に酸素を常に取り込んでいるので活性酸素のレベルが高くなり、ミトコンドリアにある Bak 遺伝子が増えていく。その結果、神経細胞がアポトーシスを起こして細胞数が減り難聴を発症する。それに対してカロリー制限していると、ミトコンドリアの中にある老化抑制遺伝子の一つである Sirt3 が活性化し、レベルが上がる。これは脱アセチル化の酵素で、Ish2 という酵素はアセチル化されていると不活性型だが、Sirt3 により脱アセチル化され活性型の酵素となる。これが NADP を還元型にし、この還元型は増えるとグルタチオン S 還元酵素として、グルタチオンを酸化型から還元型にする。還元型のグルタチオンは活性酸素を消去するので、Bak 遺伝子のレベルが下がリアポトーシスが起こらず、それによって難聴の発症が遅れることになる。

共同研究者の神経細胞を培養してやった実験から、NAD⁺は薬の副作用を抑え内耳細胞を保護、細胞死を防ぎ難聴を抑制することが分かった。結果としては、NAD⁺は Sirt3 の活性を上げ、抗酸化剤の ALA、NAC はグルタチオンのレベルを上げ、活性酸素を消去する機能がある。

活性酸素はとかく悪者扱いされるが、活性酸素は免疫力を上げたり、細胞に外部から入る感染性のウィルスとか微生物を退治することがあるので、多くても少なくてもよくなく、バランスが重要である。カロリー制限は酵母、線虫、ねずみまでは寿命を延長することが証明されている。ヒトは米国の研究者が色々やっているが、まだ証明されていない。NIA (National Institute on Aging) の実験では、ヒトで 6 か月のカロリー制限をすると、2 型糖尿病の発症の潜在的リスクの低減と、ミトコンドリア量の増加によるエネルギー代謝効率の向上という結果が出ている。2 年間の長期のカロリー制限では、心血管疾患の発症のリスクを低下させる可能性がある。人によっては間欠的ファスティング（断続的な断食）の方がよいと言う。間欠的ファスティングは、肝のグリコーゲンを枯渇させ、細胞のエネルギー源を脂質から生成されるケトン体に切り替える。ケトン体は脳神経のエネルギー源になるので、癌細胞にはミトコンドリアは殆ど働かなくて、解糖系と呼ばれる最初の部分だけを癌細胞は大量に利用しているので、その結果癌の抑制になる。ファスティングはよいが、その時に補完摂取したい栄養素群がある。カロ

リーの高い脂肪酸を減らすが、必須となる脂肪酸は摂取する必要がある。年齢を重ねると、たんぱく質が分解してできるアミノ酸の吸収効率が減るが、アミノ酸が2~3個つながったジペプチド、トリペプチドを吸収する力は衰えないので、サプリメントとしてとれば効率よく吸収できる。製品としても販売されている。

3-5. 運動による加齢性難聴の抑制

マウスの実験で、運動により低周波数の音に対する聴力低下が抑制され、細胞死も抑制される結果が得られた。運動は主に免疫応答、炎症反応、血管機能、アポトーシスに関わる遺伝子発現を変化させる。

(文責・飯塚弘)