

## 【随 筆】

### 老化研究事始め－化学物質で寿命延長の時代なのか？

三井 洋司

徳島文理大学 香川薬学部

#### はじめに

科学的なエビデンスをもって、人間の健康寿命を延長しようとする試みが、米国で、NIA主導によるCALERIE（発音はCalorie と同一）研究として、実践されている様子を報告してきました。前回には、同様なプロジェクトの立ち上げについて、科学的には日本人を対象に行う必要性を指摘するとともに、日本での人材養成や研究体制で改善すべき問題点も、浮き彫りにしました。しかし、これは本当に全国民レベルで現実的に実施出来て、有益な結果を生むのでしょうか？ そこで今回は、カロリー制限食にネガティブな面が有るのだろうか、あるとしたら、その代替法は何だろうか。考えてみましょう。

#### 第28話 良い事尽くめかーカロリー制限食

米国でのCALERIEプロジェクトに、有償ボランティアとして参加しているのはどんな人でしょうか。政府はそもそも何を期待しているのでしょうか？

米国で大変困っているのは、異常に肥満になった人が急速に増加して、医療費が膨大化している事です。米国人に聞くと、裕福な人が飽食で肥満になるのかと言えば、決してそうではないようです。米国では生き延びる為の食べ物だけは不自由しないと言うのです。其れが反ってあだになるのか、偏食でカロリー過剰の人が低所得層にも大勢、増加するのです。今度の有償ボランティアも、やはり健康的にやせたいと言う動機が多いのは、否めません。Calerie研究では、現状のBMI値がいくつであろうと一律に25%のカロリー減少を進めています。しかし、BMI値28の米国人がカロリー制限した結果をBMI値22の日本人にも適用出来るとのエビデンスを出せるのでしょうか。肥満対策への広報データが取れば、米政府の対応としては成功でしょうが。スマートな(?)我々はどう判断しましょう。

また、米国の大学病院での実施をつぶさに見て分かりますが、カロリー制限食を継続して確実に実行するのは、病院側と患者側の双方に大変な負担がかかることを実感しました。当人、家族につらい状況になるような食習慣の改善は、容易な事では有りません。果たしてそれを全国的に広く普及させるのは、現実的に可能なのでしょうか？ 何世代にもわたる長期の食育運動を必要とするでしょう。明らかに有害と分かっている喫煙や深酒でさえやめられない人が多い中、食べ物への執着は断ちがたいものがあるようです。

其れにもまして気になるのはカロリー制限による健康への二次効果です。成人病や癌への罹患率は統計的には

減少すると予想されますが、米国カロリー制限協会でも慎重対応しているように、免疫能、生殖能、筋力、骨量などが減少する恐れがあります。遅く生きるという訳にはいかないのでしょうか。しかもマウス実験からの試算では、65才以上の人がその後カロリー制限を一生継続けたとしても、平均寿命の伸びは2年にも満たないと言われます。苦勞の割には報われないと、やる気をそがれます。

それでは、普通の食事を続けながら、ビタミン剤を毎日摂るような安易さで、化学物質を摂取して、カロリー制限と同じ寿命延長効果が得られるとしたらどうでしょう。そんな期待が高まっています。

#### 29話 サーチュイン活性化のうそ、ほんと

カロリー制限がどのような機序で寿命延長を起こすかについて、最終結論にいたっていないようですが、sirtuin遺伝子に注目が集まっています。

酵母や線虫において、寿命の延長に関わる遺伝子としてSIR2（哺乳類でのホモログは、SIRT1）が同定されました。これはNAD依存性の脱アセチル化酵素ですから、ヒストンの場合はリジン残基からアセチル基が外されれば、当該部位遺伝子の転写活性が変更します。しかもカロリー制限食によって、このSIRT1が活性化される事がわかってきたのです。そのため、SIRT1たんぱく酵素の活性化を指標に、寿命延長物質を探索する気になったのも、自然のなりゆきでした。その結果、赤ワイン等にふくまれるレスベラトロールも、酵母の寿命延長とSIRT1 活性化の両方を引き起こす事が報告されて、科学界だけでなく、世間をも大いに沸かせました。哺乳類ではマウスでの寿命延長効果が報告され、レスベラトロールの抗酸化作用も、強く注目されました。

私が米国でのCALERIE実施プログラムを調査している最中も、病院内の研究スタッフが「レスベラトロールを摂取すれば良いのよね」と、盛り上がっていました。こうした流れは加速されて、in vitroでSIRT1 の活性化を指標に多くの低分子化学物質がスクリーニングされたのです。サーチュインの著名な科学者である Howitz と Sinclair が、ベンチャー企業Sirtrisを設立しました。成人疾病の予防やアンチエイジングを期待出来る化学物質を発見できると謳って、その株価はウナギ登りでした。そして700億円の巨額で大手製薬会社、グラクソに売り渡され、臨床試験も進められているところです。

しかし今年3月末、くすぶり続けていた疑念が、Nature誌からついに公表されました。多くの世間の人は、数日早い「エイプリルフール」と思ったほどでしょう。そ

もそも、SIRT1の活性を測定する系にミスがあり、特異性が欠けている為、レスバトロールには、SIRT1を活性化する働きは、実際には無かったということです。しかも、マウス個体での寿命延長効果もアーティファクトの結果であって、レスバトロールで寿命は延長しないと言う結論です。

最も基盤となるデータ、アッセイ系に間違いがあった今、其の評価に基づいて合成されたいろいろな低分子化合物に、寿命延長効果は偶然でしか期待出来ません。ですからスッカリ仕切り直しとはなりますが、アッセイ系の再確立と、SIRT1以外のターゲットをもとに、カロリー制限食に代わる低分子化合物の探索は、今後も続けられる事でしょう。

ところで、カロリー制限食での新しい視点を紹介します。寿命延長と生殖力がトレードオフになっているのは、本当にどうにも成らないのでしょうか？

ショウジョウバエも餌のタンパク量を減らせば寿命延長と子の生産力低下が起りますが、そこに必須アミノ酸すべてを追加すれば、子の生産力は増加しますが、一方寿命が短縮します。ところが、必須アミノ酸のうちメチオニンについては、それを単独で添加すると、寿命を短縮せず、しかも子の生産量をあげることが出来ると言うのです。人間でも何かのアミノ酸を適切なバランスで摂取すれば、生殖能力を下げずに寿命を延長できるのでしょうか。検討が待たれます。これも、低分子化合物による寿命制御の一例になります。

一方、米国、NIAは、寿命介入実験プログラムを始めました。寿命延長効果を期待出来るいろいろな化合物について、臨床試験に移る前に、マウスを使って真剣な検討が始まっていますので、紹介しましょう。

### 第30話 本格的な寿命介入テストに、交雑マウスを！

実験動物を使って得られた再現性に優れた結果でも、人間に応用出来ない事は、しばしば経験する事です。どうしてでしょう。実は、実験結果の正確度を高める（データのばらつきをなくす）為、マウスでは特定の純系を使いますが、それが落とし穴になります。系統のちがいで異なった結果を生むことがかなり有るのです。特に寿命のようにマルチファクターが影響する場合は、それが顕著です。例えば、特定の腫瘍の発生を抑える物質は、結果として平均寿命を延長します。しかし、マウスに発症する悪性腫瘍の種類と頻度、時期は、系統によって大いに違いますから、系統間で異なる結論になります。もちろん癌だけでなく、血圧、脂質代謝、血管系、神経内分泌系、免疫系などの系統間の違いは、化学物質の効果に大きく影響します。これでは、一つの純系マウスでの結果から、人の臨床試験に進む訳には行きません。

今迄にも、マウスの寿命を延ばすと報告された化合物は少なくありませんが、問題視されたのは、そうした背景にもよるのです。これを回避するにはどうしたら良いのでしょうか。異なった純系同士を掛け合わせてその交雑系F1を実験に使うことです。今回はさらに、そのCB6F1と、全く別系統同士から作ったC3D2F1との間で

生まれるF1群を、実験に供しているのです。言わば大きく異なる4つの民族の血を引く兄弟群をモデルにしたようなものです。遺伝子組成は多様性に富み、一匹として同じものは無いでしょう。プログラムの特徴はこれだけでは有りません。NIAに実験の詳細な提案を行う研究者はsponsorと呼ばれ、実験を行うのは別の機関です。しかもすべて、ジャクソン研究所、ミシガン大学、テキサス大学の3施設が責任もって、同一プロトコルで実施されるのです。実験ミスが生じた機関のデータは排除し、全データをプールして、sponsorとの共同研究として発表します。解析項目も寿命だけでなく、寿命後期の免疫機能、自発運動、眼レンズ混濁を見るよう義務付けています。

ところで、NIAは、寿命に影響する低分子化合物として、実証を想定している物があります。それは、医薬品、栄養因子、食物、ダイエットサプリメント、植物エキス、酸化還元剤、キレート剤、ホルモン、アミノ酸、ペプチドなどです。こうしたリスト中で、寿命延長に効果のありそうな物質について、実証プロトコルの提案を、求めているわけです。それもなるべく容易な摂取法が望まれています。

これ迄に提案は有ったのでしょうか？ 食べ物に混ぜる方法で、既に16種類の化合物が実証研究中です。添加量や投与時期を変えた試験も別に8例有ります。

この中で、既に、寿命延長に有効との結論が出た化合物が有ります。それは、抗炎症作用、抗血栓作用、(そして抗酸化作用)を持つアスピリンです。もう一つ、抗炎症作用や抗酸化作用を持つポリフェノールのNDGF(マソプロコルともいう)も、雄マウスの平均寿命を伸ばします。雌マウスでは代謝が雄と異なり、有効濃度に達しないことが無効の原因と考察しています(人間ではそれらの代謝に男女差が無いそうです)。また、マウスの最大寿命は延長しないようだと分析しています。

別シリーズの実験からは、臨床では、移植時の免疫抑制剤としても使われるラパマイシンが大変注目されています。TOR経路の阻害によって、線虫、酵母等の寿命を延長出来ますが、mTORシグナルを抑制する事でも知られているラパマイシンがマウスの寿命を延長するのかが、試されたのです。ラパマイシンを餌に混ぜて投与すると、雄、雌のマウスにおいて、平均寿命、最大寿命共に延長すると結論づけられました。しかも、寿命後期に投与を始めても、その効果は明らかだということです。老化の機構を制御することとがん発症を抑えることが作用機構だろうと分析しています。進行中の別の研究では、寿命を延ばすラパマイシンの最適濃度を決めようとしています。

こうした信頼性の高い実験系ですから、検討結果を早く知りたいところです。臨床治験に応募するボランティアが、殺到するかも知れませんね。

化学物質による最大寿命の延長が、現実的になりそうなのでしょうか。

### おわりに

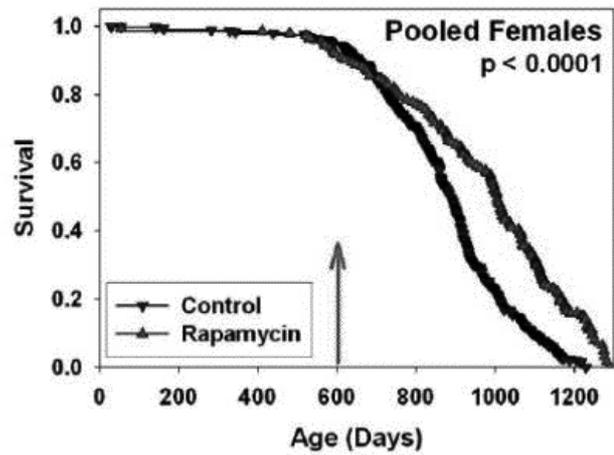
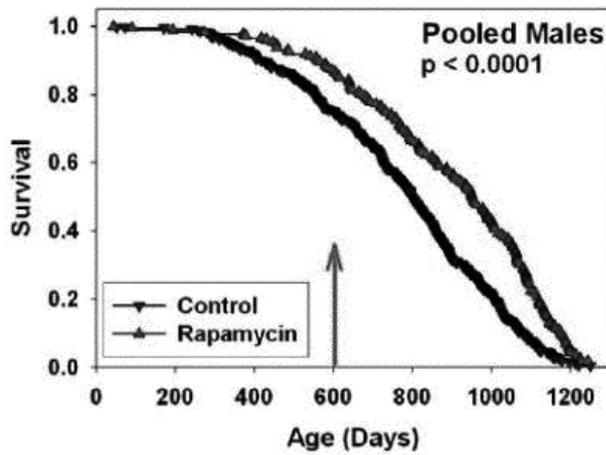
さて、この30話をもって一通りのストーリーを話し終えました。老化研究の事始めとしてははじめになります。実は老化に関する私の最初の論文は Pro N.A.S vol73, 3584-3588, 1976に発表した The relationship between in vitro cellular aging and in vivo human aging です。

35年前からの宿題を意識して、細胞老化を基盤とし、老化の諸説も踏まえながら、改めて、個体全体の老化、寿命をとらえ直して見たいと思います。

次回は **老化研究事起こし** で **高齢者に老化細胞は実際に有るのか!**

お楽しみに。

### ラパマイシンによるマウスの生残率への効果



Nature. 2009 July 16; 460(7253): 392- 395.