

【総説】

老化制御研究による健康長寿への貢献

石神 昭人

東京都健康長寿医療センター研究所 老化制御研究チーム 分子老化制御

要約

老化制御とは、人生のある時期からそれまでとは異なる手段を取り入れることで、加齢に伴う生理機能の低下速度を遅らせたり、または部分的にでも低下した生理機能を回復させたりすることにより老化の進行速度を遅らせることである。生物の寿命（最長寿命）を決定する要因には、遺伝的要因と生活環境要因がある。双子の調査研究から、ヒトの寿命に対する遺伝子の寄与率は約 25-30% と推測される。そして、残りの 70-75% は、後天的な要因、すなわち生活環境要因が大きく関与する。老化速度を最大限に遅くし、健康寿命を最長寿命に限りなく近づけるには、高齢期に不足しがちなタンパク質などの三大栄養素やビタミン C などのビタミン類、ミネラルなど必要な栄養素を毎日の食事から十分に摂取する必要がある。

キーワード：老化, 老化制御, 健康寿命, SMP30, ビタミン C

はじめに

ヒトは、価値観や人生観などの違いにより、食生活や生活習慣が多様である。そのため、個人個人で老化の速度が異なる。老化制御とは、人生のある時期からそれまでとは異なる手段を取り入れることで、加齢にともなう生理機能の低下速度を遅らせたり、または部分的にでも低下した生理機能を回復させたりすることにより、老化の進行速度を遅らせることである。近年、老化制御と同じような意味を持つ言葉として、老化介入やアンチエイジング（抗老化）などもよく用いられる。どの言葉も老化の速度を遅らせて、ヒトに有益な効果をもたらすという意味では同じである。しかし、老化そのものを止めたり、または逆戻り（若返り）させたりすることは、現状ではできない。本稿では、私たちの研究テーマでもあるビタミン C と老化という観点から老化制御の可能性について論じたい。

1. 寿命に対する遺伝子の寄与率

ヒトは性成熟期以降、加齢にともない細胞や組織の機能が低下し、やがて死に至る。混同しやすい言葉だが、「加齢」と「老化」の意味は異なる（図 1）。加齢とはヒトが生まれてから死ぬまでの時間経過、すなわち暦年齢を示す。ヒトは生まれてから時間の経過に従い、1 歳、2 歳と誰もが同じ速度で加齢が進む。そのため、同一出生日の友人に途中で年齢が引き離されることはない。一方、老化とは性成熟期以降（ヒトの場合は概ね 20～30 歳以降）、すべてのヒトに起こり得る加齢にともなう生理機能の低下である。生理機能の低下速度は、すべてのヒトが同じではない。なぜなら、老化の進行は、遺伝的要因や生活環境要因が複雑に絡み合っているためである。双子の調査から、誕生してから死ぬまでの期間、すなわち「寿命（最長寿命）」に対する遺伝子の寄与率は約 25-

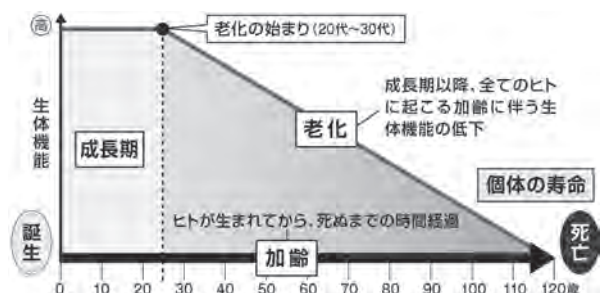


図 1 加齢と老化

連絡先：石神昭人

〒 173-0015 東京都板橋区栄町 35-2

TEL : 03-3964-3241

FAX : 03-3579-4776

E-mail : ishigami@tmig.or.jp

30%といわれている [1]。残りの 70-75% は、後天的な要因が大きく占めることから、老化の速度を自分自身でコントロール (制御) することは可能である。すなわち、生活環境要因を可能な限り良くすれば、老化の速度を遅くできる。しかし、老化そのものを止めたり、逆戻り (若返り) させたりすることはできない。

2. 老化と老年期疾患の境界

老化は性成熟期以降、加齢にともなう生理機能の低下である。そのため、老化は、決して疾患ではない。もし、老化を疾患として捉えたと 20 ~ 30 歳以降のヒトは、すべて病人になってしまう。しかしながら、糖尿病、脳卒中、心臓病、脂質異常症、高血圧、肥満などの生活習慣病の発症には、老化の進行に大きな影響を与える生活環境要因が深くかかわっているのも事実である。一方、65 歳以上の高齢者が多く発症する認知症、パーキンソン病などの神経変性疾患、免疫機能の低下や異常による感染症、自己免疫疾患、がんなどは、老年期疾患として捉えられている。これら老年期疾患の最大のリスクファクターは、加齢にともなう生理機能の低下、つまり老化である。このように老化は、疾患ではないが、一方で、その境界が不明瞭であるのも事実である。

3. 老化速度や老化度

老化の速度は、個人個人でバラバラである。例えば、同じ年齢でも老化の速度が速い人もいれば、遅い人もいる。また、老化の進行程度、すなわち老化度のばらつき幅 (個人差) は、年齢が増すにつれて次第に広がってゆく。もし、老化度を正確に測定でき、年齢毎の平均を求めることができれば、自分の老化度が実年齢よりも進行しているのか、それとも平均以下であるため、実年齢よりも若いといえるのかなどを評価できる。いつまでも若いままにいたいと思うのが、男女共通の願いである。そのため、自分の老化度を知ることは、それ以降の老化速度を遅くする自助努力にも繋がる。しかし、老化度を測定するための確実な老化指標は、まだ見つかっていない。簡易的には、皮膚の色艶やシワの有無、体格などの外見の容姿から、相手の実年齢を大雑把には推測できる。しかし、その人の内面的 (生理的) な老化度については、外見からは推測できない。また、外見の老化度がどれだけ正しいのか、科学的にも評価できない。老化度を客観的に評価するためには、当然何らかの老化指標が必要である。

4. 老化指標の探索

われわれは、新しい老化指標を見出すため、加齢にともない減少または増加するタンパク質をラットの肝臓からプロテオーム解析により探索した。そして、1992 年に加齢にともない肝臓で減少するタンパク質として加齢指標タンパク質 30 (SMP30 / Senescence Marker Protein-30) を発見した [2,3]。当時、加齢により増減するタンパク質は、多く見つかった。しかし、そのほとんどのタンパク質は、ホルモンによる影響を受けており、雌雄で異なる増減傾向を示した。例えば、雄では加齢に

より減少または増加するが、雌では変わらない。または、その逆である。ホルモンにより影響を受けるタンパク質は、老化指標にはなりにくい。SMP30 は、ホルモンの影響を受けないため、雌雄共に加齢で減少した。さらに、SMP30 の加齢にともない減少は、肝臓以外に腎臓や肺でも認められた [4,5]。しかし、加齢にともない SMP30 の減少の仕組みは、まだ明らかではない。また、ヒトでも同様に SMP30 が減少するかについてもまだ明らかではない。そのため、SMP30 がヒトの老化指標に成りえるかは、現状ではわからない。

5. SMP30 の欠損が寿命に及ぼす影響

SMP30 は、肝臓可溶性タンパク質の約 1% も存在する。しかし、これだけ多量に存在するタンパク質であるにもかかわらず、からだの中での役割や機能は長い間ははっきりしなかった。われわれは、SMP30 を合成できない究極の SMP30 減少動物である SMP30 ノックアウトマウスを作出できれば、その役割や機能がはっきりすると考えた。そして、遺伝子操作により SMP30 ノックアウトマウスを作出した [6]。しかし、このマウスは正常に生まれ、外見上は野生型マウスと何ら変わりがなかった。興味深いことに、SMP30 ノックアウトマウスは、約 6 ヶ月で半数 (50%) のマウスが死亡した [7]。死亡時の病理所見は、ガンや疾患などは一切認められず、臓器全体が萎縮するヒトの老衰に似た症状そのものであった。一方、野生型マウスは、約 24 ヶ月で半数のマウスが死亡した。単純に計算すると SMP30 ノックアウトマウスの寿命は、野生型マウスの 4 分の 1 に短縮したことになる。

今までに世界中で多くのノックアウトマウスが作出されてきた。そして、その幾つかのマウスは、早期に死亡した。しかし、その死亡原因は、特定の臓器疾患や全身性の代謝異常がほとんどであった。前述のように、老化は病気ではない。従って、作出したノックアウトマウスが早期に病気になり、死亡したからといって、そのマウスの老化が加速したとはいえない。われわれが作出した SMP30 ノックアウトマウスは、死亡時に病理解剖を行っている。しかし、特定の臓器疾患は認められなかった。このことから、SMP30 の欠損は、老化の進行と密接な関係にあると考えた。

6. SMP30 はビタミン C 合成経路の酵素

1980 年代にヒトゲノムプロジェクトが発足して以来、多種多様な生物の遺伝子が明らかになった。われわれは、米国立バイオテクノロジー情報センター (NCBI) の遺伝子データベースを用いた検索から、SMP30 が藍藻 (藍色細菌とも呼ばれる細菌の一種) にある酵素、グルコノラクトナーゼのアミノ酸配列と非常に良く似ていることを発見した。われわれは、SMP30 が高等生物でのグルコノラクトナーゼそのものではないかと考えて、グルコノラクトナーゼ活性を持つか否かを検討した。すなわち、ラットの肝臓から SMP30 を精製し、グルコノラクトナーゼ活性を測定した。その結果、SMP30 に酵素活性が認められた。また、逆にグルコノラクトナーゼ活性を指標

にしてラットの肝臓から精製したタンパク質のアミノ酸配列を決定したところ、SMP30と同一であった。さらに、大腸菌で発現させたSMP30組換えタンパク質も、確かにグルコラクトナーゼ活性を持っていた。このように、SMP30は間違いなく高等生物でのグルコラクトナーゼそのものであることが証明された [8]。

哺乳類において、グルコラクトナーゼはビタミンC合成経路の最後から2番目に位置する酵素であり、L-グルロン酸をL-グルノ-γ-ラクトンへとラクトン化する(図2)。その生成物は、次に酸化されてビタミンC(L-アスコルビン酸)へと変換される。当時、多くのビタミンC研究者が様々な動物種からグルコラクトナーゼの精製や同定を試みていた。しかし、誰も同定には至らなかった。この時、われわれは、SMP30が哺乳類でのグルコラクトナーゼであることを証明したのと同時に、初めてビタミンC合成経路の未同定であった酵素、グルコラクトナーゼの同定に至った。しかし、ヒトは元来ビタミンC合成能を失っていることから、ヒトでのSMP30は別の機能も併せ持つことが予想される。ヒトでのSMP30の別の機能については、まだ明らかではない。

7. SMP30 ノックアウトマウスはビタミンC合成不全マウス

ヒト、霊長類、モルモットは、ビタミンC合成経路の最後に位置する酵素、L-グルノラクトン酸化酵素に遺伝子変異があるため、体内でビタミンCを合成できない(図2)。しかし、マウスはL-グルノラクトン酸化酵素に遺伝子変異がないため、体内でビタミンCを合成できる。SMP30(グルコラクトナーゼ)は、L-グルノラクトン酸化酵素の1つ手前に位置する酵素である。従って、SMP30 ノックアウトマウスは、ビタミンCを合成できない筈である。検証するため、ビタミンCを全く含まない餌と飲み水を与えて飼育したところ、SMP30 ノックアウトマウスは体重が減少し、コラーゲン線維の構築不全による骨密度の低下、大腿骨の骨折、壊血病性念珠(肋軟骨形成異常)などの典型的なビタミンC欠乏症である壊血病の症状を呈した [8]。ま

た、SMP30 ノックアウトマウスは、生後176日目までにすべて死亡した。死亡時のSMP30 ノックアウトマウスの肝臓や腎臓、血液中のビタミンC量は野生型マウスの1.6%以下と著しく低かった。これらの結果から、SMP30 ノックアウトマウスは、ヒトと同様に体内でビタミンCを合成できないことが明らかになった。

8. ビタミンCと老化

壊血病で死んだからといって、ビタミンC欠乏が老化を加速したとはいえない。なぜなら、壊血病は病気であって、老化は疾患ではないからである。われわれは、SMP30がグルコラクトナーゼであることを明らかにする以前からSMP30 ノックアウトマウスの寿命が野生型マウスの4分の1に短縮していることを明らかにしていた [7]。しかし、この時は、餌の中にごく少量のビタミンCが含まれていたため、壊血病にはならなかった。概算で、マウスが1日に必要とするビタミンC量のわずかに約2.5%しか摂取できていなかった計算になる。そして、ビタミンCの不足状態が長く続いたために寿命が4分の1に短縮した、すなわち老化が加速したと考えられる。このように、ビタミンCの長期的な不足により寿命が短くなる。では、逆にビタミンCを多量に摂取すればわれわれの寿命を延ばすことができるのか。当然に湧き起こる疑問である。しかし、この疑問の答えは、まだ得られていない。

また、ビタミンCが長期的に不足するとヒトでも同様に寿命が短くなるのか。しかし、この疑問に答えるヒトの臨床試験は、倫理的問題から行うことはできない。厚生労働省は、「日本人の食事摂取基準(2015年版)」の中で、1日のビタミンC推奨量を100ミリグラムと定めている。そこで、ヒトが1日に必要なビタミンC量を100ミリグラム(100%)とすると、その2.5%である2.5ミリグラムのビタミンCしか摂取しない期間が長期的に続いた場合、寿命が短くなる可能性がある。わたしたちの概算では、マウスとヒトの生存曲線から1日に2.5ミリグラムのビタミンCしか摂取しない期間が約3年間続くと死亡するヒトが出てくる。また、約13年後には、半分のヒトが死亡する計算になる。しかし、体

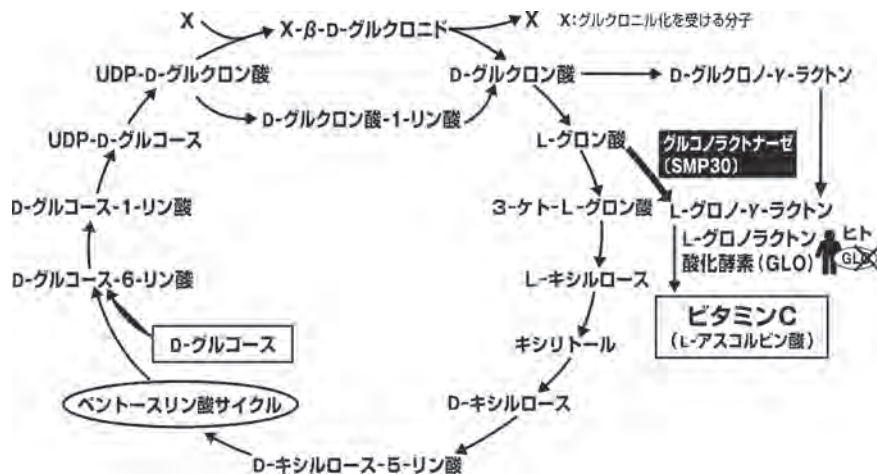


図2 ビタミンC生合成経路



図3 高齢女性の筋力と血中ビタミンC濃度

中のビタミンC貯蔵量はかなりあるため、数日間ビタミンCを全く摂らなかったとしても、すぐに寿命が短くなることはない。あくまでも、長期間にわたり少量のビタミンCしか摂らなかった場合に限る。

9. 高齢者における筋力と血中ビタミンC濃度

体重の30～40%を占める骨格筋には、1キログラムあたり30～40ミリグラムのビタミンCが存在する。しかし、筋肉でのビタミンCの働きや運動機能との関連性については、よくわかっていなかった。われわれは、高齢者での血中ビタミンC濃度と運動機能との関連性を調べるため、2006年に東京都板橋区在住の70～84歳の高齢女性、957人を対象とした横断調査を行った[9]。この時に行った調査項目は、身長、体重などの身体計測、身体活動機能測定、面接聞き取りによる食生活習慣調査、血中ビタミンC濃度の測定である。そして、解析には、積極的にサプリメントなどでビタミンCを摂っている方を除外した655名分のデータを使用した。この時の対象者の平均年齢は76歳だった。解析の結果、血中ビタミンC濃度と握力、開眼片足（片足で立っている時）、通常歩行速度に有意な正相関が認められた（図3）。すなわち、血中ビタミンC濃度の高い高齢女性は、筋力が高いと考えられる。われわれの研究以外にも、英国で63～73歳の地域在住高齢者（男性348人、女性280人）を対象としたコホート研究でもビタミンC摂取割合の多い高齢女性は、椅子の立ち上がり時間が有意に短いなど、身体機能が高いことが報告されている[10]。

10. ビタミンCと筋力

前述のように血中ビタミンC濃度の高い高齢女性は筋力が高いと考えられる。それでは、血中ビタミンC濃度の低い高齢女性は、逆に筋力が低いのだろうか。残念ながら、前述の調査結果からは有意な相関を得ることができなかった。前向きな臨床試験により確かめたい思いはあるが、ビタミンC不足により筋力が低下することを確かめるような、ヒトの健康を害する前向き臨床試

験は許されない。そこでわれわれは、ヒトと同様にビタミンCを体内で合成できないSMP30ノックアウトマウスを用いて、ビタミンCの不足が筋肉にどのような影響を及ぼすかを調べた[11]。すなわち、SMP30ノックアウトマウスをビタミンC投与群と非投与群の2群にわけ、腓腹筋、ヒラメ筋、足底筋、前脛骨筋、長趾伸筋などの骨格筋の筋重量を定期的に測定した。この実験には、あえて雌のマウスを用いた。その結果、ビタミンCの不足期間が長くなるにつれ筋肉を構成する筋線維がだんだんと細くなり、筋肉の重量も減少した。そして、再びビタミンCを与えると回復した。また、握力や全身持久力、そして自発的活動量などで評価した身体能力も同様にビタミンC不足期間が長くなるにつれ低下し、再びビタミンCを与えると回復した。このように、ビタミンCの不足は、筋肉の萎縮や身体能力低下の原因になることが明らかとなった。さらに、ビタミンCの再投与により回復することも明らかになった。

11. 十分な栄養摂取による老化制御の可能性

厚生労働省の平成28年「国民健康・栄養調査」により、日本での65歳以上の高齢者に占める低栄養傾向（BMI（Body Mass Index） $\leq 20 \text{ kg/m}^2$ ）の割合は、男性が12.8%、女性が22.0%であり、高齢者の低栄養が窺える（図4）。また、低栄養傾向の割合をこの10年間でみると、男性は横ばいであるが、女性は有意に増加している。そして、性・年齢階級別にみると、男女とも85歳以上に占める低栄養傾向の割合が最も高かった（図4）。低栄養傾向の判断基準のひとつは、BMIである。日本全国7地域で40歳以上の男女約35万人を平均12.5年間にわたり追跡調査を行った結果、BMIの低い人（14.0-18.9）は、標準値の人（23.0-24.9）に比べて、男性で1.64倍、女性で1.55倍も死亡リスクが高まることが報告されている[12]。低栄養傾向は毎年の健康診断で測定する血液中のアルブミン値でも判断できる。アルブミン値が4.0 g/dLを下回ると低栄養傾向の可能性がある。アルブミンは、肝臓で多く作られるタンパク質であり、体内のアミノ酸量を反映すると考えられている。東京都健康長寿医

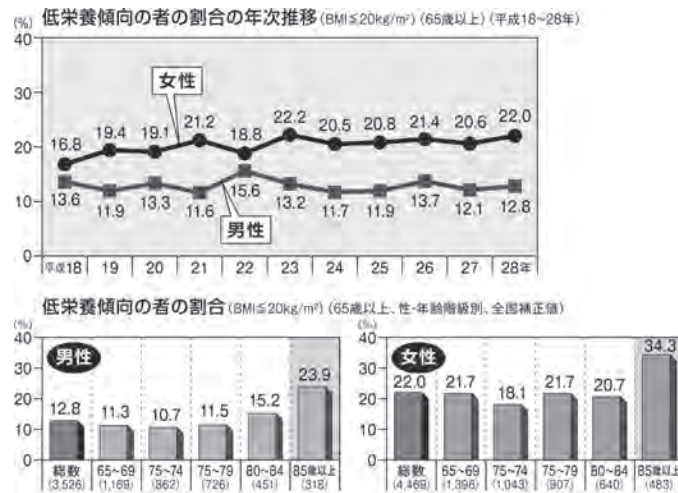


図4 高齢者の低栄養（平成28年国民健康・栄養調査）

療センター研究所が群馬県の草津町で実施した高齢者健診の受診者、男女1,620人を対象に調査（2002～2012年）した結果、アルブミン値の低い人（4.0 g/dL以下）は、アルブミン値の高い人（4.5 g/dL以上）に比べて、男性で3.47倍、女性でも2.76倍、要介護状態になるリスクが高まることが報告されている [13]。

おわりに

老化速度は、個人個人バラバラであり、その速度を遅くしたり、速めたりすることは可能である。ヒトの老化速度を遅らせることがわれわれの老化制御研究の目的である。しかし、その方法は万人に共通ではなく、個人個人で異なるかも知れない。しかしながら、生命維持の基盤を成すエネルギー代謝に必要な栄養素の摂取は欠くことができない。前述のように、日本の高齢者は厚生労働省の調査からも低栄養が窺われる。低栄養による死亡、介護リスクの増加を避けるためには、高齢期に不足しがちなタンパク質などの三大栄養素やビタミンCなどのビタミン類、ミネラルなど必要な栄養素を毎日の食事から十分に摂取する必要がある。しかし、加齢に伴い一度に食べられる食事が減る場合もある。その場合には、サプリメントや栄養補助食品を併用するのが望ましい。食と健康は、一体である。老化速度を最大限に遅くして、健康寿命を延ばすには、バランスの取れた食事から始まる。

引用文献

- Herskind AM, McGue M, Holm NV, Sorensen TI, Harvald B and Vaupel JW. The heritability of human longevity: a population-based study of 2872 Danish twin pairs born 1870-1900. *Hum Genet* 97:319-323, 1996.
- Fujita T, Shirasawa T, Uchida K and Maruyama N. Isolation of cDNA clone encoding rat senescence marker protein-30 (SMP30) and its tissue distribution. *Biochim Biophys Acta* 1132:297-305, 1992.
- Fujita T, Uchida K and Maruyama N. Purification of senescence marker protein-30 (SMP30) and its androgen-independent decrease with age in the rat liver. *Biochim Biophys Acta* 1116:122-128, 1992.
- Fujita T, Shirasawa T, Uchida K and Maruyama N. Gene regulation of senescence marker protein-30 (SMP30): coordinated up-regulation with tissue maturation and gradual down-regulation with aging. *Mech Ageing Dev* 87:219-229, 1996.
- Mori T, Ishigami A, Seyama K, Onai R, Kubo S, Shimizu K, Maruyama N and Fukuchi Y. Senescence marker protein-30 knockout mouse as a novel murine model of senile lung. *Pathol Int* 54:167-173, 2004.
- Ishigami A, Fujita T, Handa S, Shirasawa T, Koseki H, Kitamura T, Enomoto N, Sato N, Shimosawa T and Maruyama N. Senescence marker protein-30 knockout mouse liver is highly susceptible to tumor necrosis factor-alpha- and Fas-mediated apoptosis. *Am J Pathol* 161:1273-1281, 2002.
- Ishigami A, Kondo Y, Nanba R, Ohsawa T, Handa S, Kubo S, Akita M and Maruyama N. SMP30 deficiency in mice causes an accumulation of neutral lipids and phospholipids in the liver and shortens the life span. *Biochem Biophys Res Commun* 315:575-580, 2004.
- Kondo Y, Inai Y, Sato Y, Handa S, Kubo S, Shimokado K, Goto S, Nishikimi M, Maruyama N and Ishigami A. Senescence marker protein 30 functions as gluconolactonase in L-ascorbic acid biosynthesis, and its knockout mice are prone to scurvy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:5723-5728, 2006.
- Saito K, Yokoyama T, Yoshida H, Kim H, Shimada H, Yoshida Y, Iwasa H, Shimizu Y, Kondo Y, Handa S, Maruyama N, Ishigami A and Suzuki T.

- A significant relationship between plasma vitamin C concentration and physical performance among Japanese elderly women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 67:295-301, 2012.
10. Martin H, Aihie Sayer A, Jameson K, Syddall H, Dennison EM, Cooper C and Robinson S. Does diet influence physical performance in community-dwelling older people? Findings from the Hertfordshire Cohort Study. *Age Ageing* 40:181-186, 2011.
 11. Takisawa S, Funakoshi T, Yatsu T, Nagata K, Aigaki T, Machida S and Ishigami A. Vitamin C deficiency causes muscle atrophy and a deterioration in physical performance. *Sci Rep* 9:4702, 2019.
 12. Sasazuki S, Inoue M, Tsuji I, Sugawara Y, Tamakoshi A, Matsuo K, Wakai K, Nagata C, Tanaka K, Mizoue T, Tsugane S, Research Group for the D and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in J. Body mass index and mortality from all causes and major causes in Japanese: results of a pooled analysis of 7 large-scale cohort studies. *J Epidemiol* 21:417-430, 2011.
 13. 東京都健康長寿医療センター研究所健康長寿新ガイドライン策定委員会. 健康長寿新ガイドライン エビデンスブック. 社会保険出版社2017.

Contribution to healthy aging through aging regulation research

Akihito Ishigami

Aging Regulation,

Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

Abstract

Aging regulation can be achieved by slowing the rate of decline in physiological functions associated with aging by incorporating different means from a certain period of life, or by partially restoring reduced physiological functions. There are genetic factors and living environment factors that determine the lifespan. Based on research on twins, the contribution of genetic factors to human longevity was estimated to be an approximately 25-30%. Remaining 70-75% was largely related to living environment factors. In order to reduce the aging speed and bring the healthy life to the end of life, nutrients that tend to be deficient in aged people need to be adequately taken from daily meals.

Keywords : aging, aging regulation, healthy aging, SMP30, vitamin C