

【名誉会員特別寄稿】

老化の根本的なメカニズムとしての老化炎症とカロリー制限による老化の調節

盧 相均¹、権 力俊²、李 在原¹、尹 靖賢¹、横澤 隆子³、劉 秉八⁴、鄭 海泳¹

¹釜山大學校 藥學大學 藥學科・新藥開發研究所、

²釜山大學校 梁山病院 家庭醫學科・醫科學研究所、

³富山大学理工学研究部、

⁴Texas 大學校 醫科大學 生理學科

要約

老化炎症 (Senoinflammation) は、老化に伴う慢性炎症とも言われ、多臓器並びに全身に引き起こされる炎症反応で、悪性度は低いが、未解決の多い疾患である。本稿では、複雑な老化炎症の基本的概念とその枠組みについて概説し、次いで種々の老化臓器への関与を究明して、進行性の老化による全身変性について概説する。老化関連炎症の根底にある老化炎症は、代謝調節異常並びに老化関連分泌表現型 (SASP) の形成と因果関係を有するが、本稿では、カロリー制限 (CR) の老化防止効果と抗炎症効果で実証されるように、老化炎症の概念とその制御プロセスを裏付ける生化学的証拠とシステム分子生物学データを紹介する。さらに、CR が老化に伴うさまざまな炎症誘発性サイトカインやケモカイン、脂質蓄積、SASP の増加を効果的に抑制することを明らかにした。結論として、老化炎症の概念は、老化や老化関連疾患を引き起こす微細環境を作り出す基本的なメカニズムを表しており、また老化や老化に関連した病気に対する治療標的としても機能していることが示されている。

キーワード：老化、老化関連疾患、老化炎症、カロリー制限、代謝異常、SASP

1. はじめに

老化と炎症との相互作用についての研究は、多数報告されており、現在までのところ、老化に伴って生ずる慢性炎症については、分子レベル、細胞レベル、全身の生理学的レベルで概説されている。さらに、アテローム性動脈硬化症、メタボリックシンドローム、骨粗鬆症、サルコペニア、アルツハイマー病などが、老化とともに、さまざまな症状に変化する知見について報告され、このことは老化に伴って生ずる慢性炎症を管理するための解決策が必要不可欠であることを示している。

2000 年に、Franceschi らは高齢者の炎症誘発状態を「炎症」と提案した^[1]。同じ頃、我々は分子炎症プロセスの概念を導入して、カロリー制限 (CR) による抗炎症効果を提示した^[2]。数年後、我々はさらに老化過程における慢性炎症と老化関連疾患を解明するために、老化炎症概念として知られる包括的なスキーマを開発した^[3]。

老化プロセスの主な特徴は、免疫の調節不全で、広範囲に亘って全身性の慢性炎症を引き起こす。この制御されていない炎症環境の主な原因は、サイトカインとケモカインであり、これらは慢性炎症や老化関連疾患に極めて重要な役割を果たしている。注目すべきことに、老化した組織では、インターロイキン-6 (IL-6)、腫瘍壊死因子 (TNF- α) 並びにそれらの受容体の発現が増加し、またケモカインや C 反応性タンパク質 (CRP) レベルの上昇も、老化に関連したメカニズムに関与していると考えられている^[4]。

本稿では、老化研究に最適な抗老化技術と考えられている CR の抗炎症効果を調査しながら、さまざまな分子レベルおよびシステムレベルの証拠を提供したい。

2. 老化に伴う慢性炎症と慢性疾患

炎症は通常、短期間に治る急性炎症と非常に複雑で、治りにくい慢性炎症に分類されている。急性炎症の場合、マクロファージや好中球、マスト細胞などが重要な役割を果たしており、最初の防御壁として機能している。この段階では、認識受容体がまず病原体関連分子パターン (PAMP) と損傷関連分子パターン (DAMP) を有害な刺激として識別するが、特に Toll 様受容体 (TLR) と

連絡先：鄭 海泳

〒46241 釜山廣域市 金井區 釜山大學路 63番-2

TEL : 82-51-510-2814 FAX : 82-51-518-2821

E-mail : hyjung@pusan.ac.kr

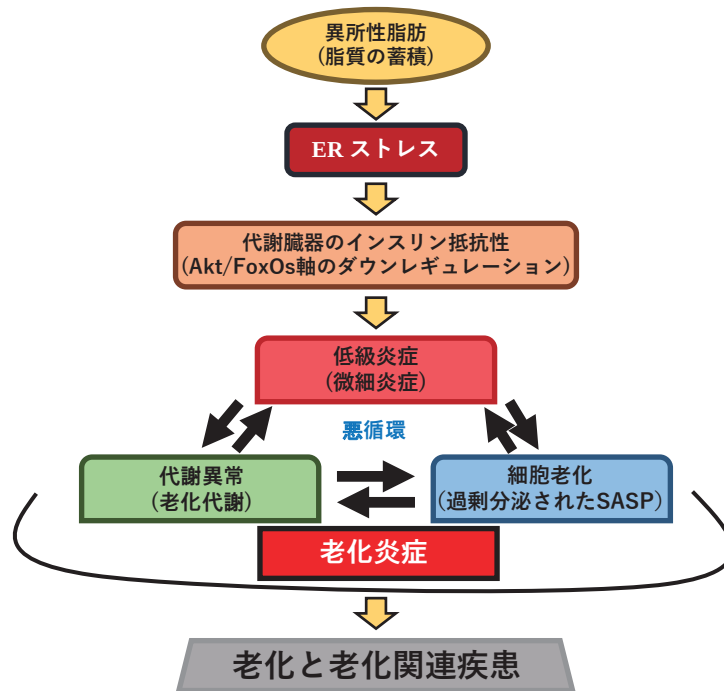


図1 老化炎症の構成要素と役割

老化プロセスに伴う酸化ストレスと慢性炎症は、脂質の蓄積と小胞体(ER)ストレスを特徴とした老化代謝状態の発達に関係している。これらのプロセスは細胞の老化を促進するとともに、これらの相互作用は老化を悪化させる。このことは、老化や老化関連疾患につながる微細炎症の枠組みの中で、代謝および細胞の老化変化を調べることの重要性を強調している。

NOD 様受容体 (NLR) は、このプロセスに大きく貢献している^[5]。そして、これら活性化されたシグナル伝達経路を通じて、NF- κ B や AP-1 などの転写因子が自己誘導されて、サイトカインやケモカイン、エイコサノイド、その他の強力な炎症促進剤などが、さまざまな炎症性メディエーターの発現を上方制御する。急性炎症反応は、最終的には炎症の根本的な原因を排除することによって、平衡を再確立する方向に働くが、最近の研究では、この段階で重要な役割を果たす新しい抗炎症要素として、リポキシン、レゾルビン、プロテクチンや種々のプロスタノイドが示されている。しかし、老化の過程では、これらメディエーターのレベルが低下しており、慢性炎症をひき起こすことが報告されている^[6]。この慢性炎症(微細炎症)の進行は、急性炎症とは異なる経路を辿る。また、慢性炎症では初期の炎症を完全に解消するに至らないことが多く、その結果、肉芽腫のような異所性のリンパ様構造の形成を特徴とする慢性炎症状態に繋がる。炎症プロセスとメカニズムの特異性は、さまざまな慢性炎症状態によって異なるが、その結果は一貫して多くの老化に関連した慢性疾患と絡み合っている^[4]。

3. 免疫調節不全、細胞老化、代謝の変化に基づく老化炎症の概念

老化現象に関した多くの仮説の中で、フリーラジカルに基づく酸化ストレス仮説が、現在最も容認されており^[7]、老化による酸化ストレスの増加は、DNA や細胞の構成要素、さらにはそれらの機能に損傷を与え、老化プロセスを促進する。酸化還元感受性 NF- κ B 転写因子

の活性化と、その後の酸化ストレスによる慢性炎症誘発プロセスの増強は、老化炎症仮説の中核要素として機能している^[3]。

老化炎症は、分子レベルからマクロファージ、miRNA、代謝経路を含む全身レベルに至る複雑な炎症反応が関連しており(図1)、これらには老化関連分泌表現型(SASP)、代謝異常、微細炎症などの特徴を有している。また、老化炎症は酸化ストレスに敏感な転写因子の NF- κ B が急激に増加し、NF- κ B の活性化は TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8、MCP-1 などのサイトカイン/ケモカインの上方制御をひき起こす^[3, 8, 9]。接着分子、p53、AP-1、STAT を含む他の転写因子^[10, 11]も MAPK/IKK シグナル伝達の上方向制御をひき起こす^[12]。その後、上方制御された慢性炎症は、インスリン/インスリン様成長因子(IGF)経路や AMPK/mTOR 経路、FoxO、PPAR、SIRT 経路などの重要な代謝および炎症経路に影響を与えると同時に^[11]、細胞レベルでは、老化によって TLR シグナル伝達、M1/M2 分極化、NF- κ B シグナル伝達が亢進して、好中球、NK 細胞、B/T 細胞などの免疫細胞の増殖と浸潤を誘導し^[13, 14]、これらの増幅は慢性炎症と SASP 分泌のカスケードをひき起こす。その結果、TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、CRP、血清アミロイド A などの炎症誘発性メディエーターの上昇と相俟って、全身レベルの系統的な老化関連炎症の急増が、最終的に小胞体ストレスと機能障害をひき起こし^[15]、老化炎症は顕微鏡的にも巨視的にも老化プロセスを悪化、加速させる。

老化炎症は、炎症/代謝経路への影響を通じて、さま

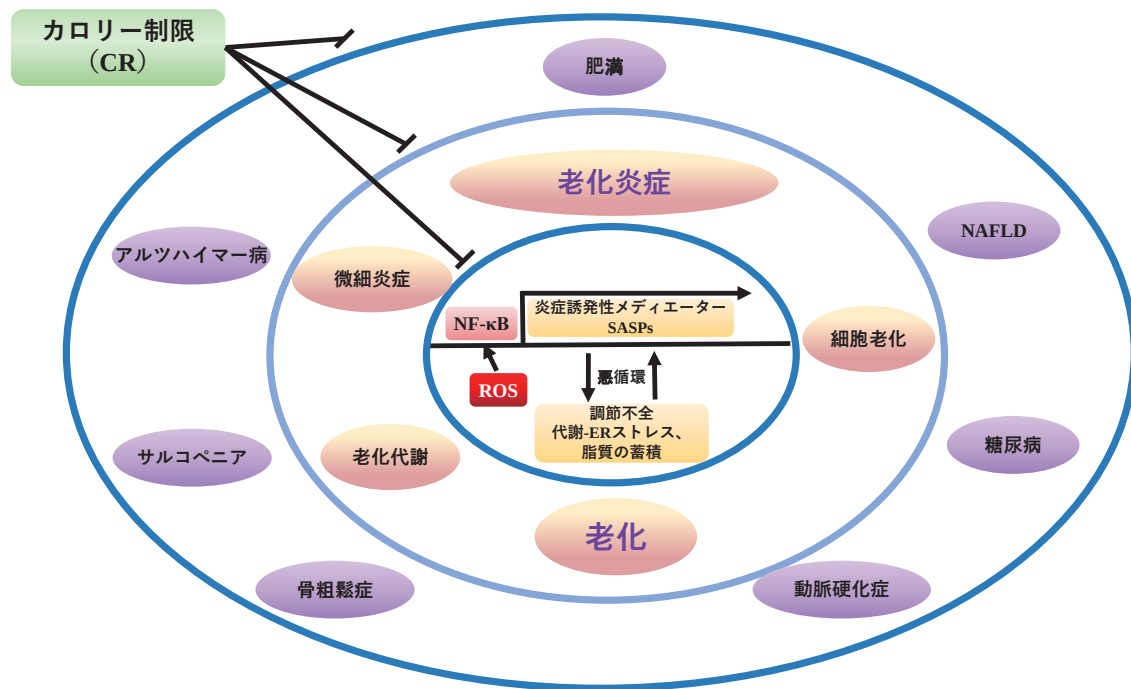


図2 老化および老化関連疾患の基礎としての老化炎症

酸化ストレスはNF- κ Bの活性化、サイトカイン、ケモカインの誘導をひき起こし、微細炎症と細胞老化を開始する。これらのプロセスは、セノメタボリズムと相互に作用して、悪循環を形成する。これとは対照的に、アンチエイジングパラダイムとしてのCRは、SASPの分泌やセノメタボリズムなどの炎症に関連する遺伝子の発現を抑制することによって慢性炎症を軽減し、アンチエイジング効果を促進する有望な手段を提供すると同時に、CRは代謝異常に関連する遺伝子の発現を調節して、老化や老化関連疾患の原因となる老化炎症を軽減する。

さまざまな臓器にわたって機能不全をひき起こす。特に、慢性炎症は腎臓の細胞外マトリックス（ECM）生成に直接関与して、線維症を誘発する^[16]。一方、皮膚の慢性炎症は色素沈着、しわ、メラニンの蓄積に代表される皮膚の老化を増幅させる^[17, 18]。さらに、肝臓ではPPAR経路に関与して、過剰な脂質の蓄積をひき起こす^[19]。一方、筋肉では、慢性炎症がAkt-FoxOs軸を介してサルコペニアに寄与する^[20, 21]。上述したように、老化炎症の病理学的影響は、老化関連疾患に対する感受性を明らかに悪化させる能力の基礎となっている。

多くの研究者は、老化関連疾患の経過における極めて重要な炎症メディエーターと、その経路を理解するための有益な手段として、老化炎症を認識している。これらは治療標的に光を当て、従来は老化に伴った慢性炎症と関連付けていなかった代謝転写因子、代謝炎症メディエーター、炎症性代謝経路についての洞察を提供しており、このパラダイムは、複雑な分子レベルの相互作用を明らかにし、老化と老化に関連した疾患の複雑さを解読する上に、大きな影響を及ぼしている^[3, 4]。

老化細胞では、SASPの発現が一部上昇するが、他ではSASPレベルが低下する。インターロイキンやMMPのような同じグループであっても、発現パターンはサブタイプによって異なっているが、老化した細胞はSASPを放出してエフェクター細胞として機能し、微細環境に影響を与える。さらに、別のサブタイプは、SASPとその受容体を共発現することによって、細胞間のコミュニ

ケーションに関与する。逆に、一部の老化細胞はSASP受容体のみを発現して、他の供給源からのSASPを受容する標的細胞として機能するが、一部の細胞はSASPとその受容体の発現を阻害して、細胞間のコミュニケーションを欠如させる^[22-24]。

老化炎症では、極めて重要なプロセスとして、相互に関連している。この概念によると、老化と共に酸化ストレスが高まると、NF- κ Bが活性化され、その結果として炎症とSASP産生が促進され、最終的には細胞が老化状態に陥る。老化した細胞は、脂肪細胞、肝臓細胞、筋肉細胞だけでなく、免疫細胞とも関わって、炎症と代謝異常の両方を激化させる。すなわち、細胞老化は老化と老化に関連した疾患に重要な役割を演じている（図2）。

さらに、老化細胞は細胞周期が停止しているにもかかわらず、正常細胞と比較して異常な代謝プロファイルを有しているにもかかわらず、代謝活性を保持している^[25]。細胞の老化では、mtDNA損傷によって酸化的リン酸化機能不全をひき起こしてミトコンドリアの伸長、ミトコンドリア分裂の減少、ミトコンドリア動態の変化によって、ミトコンドリア質量の増加を来す^[26-29]。さらに、ミトコンドリアでは、逆行性シグナル伝達の活性化によって、ROSや酸化ストレス、DNA損傷の増加等をひき起こす^[30-32]。その結果、代謝障害によって細胞の老化とともに糖生成、脂質生成、タンパク質合成などのプロセスに顕著な影響を与え^[33-35]、特に脂質生成の増加は、セノメタボリズムの特徴である過剰な脂質の蓄積を

来たす^[36]。以上より、細胞における老化代謝の変化を理解することは、老化プロセスの複雑さを解明する上で極めて重要である。

老化炎症と細胞老化は、ともに代謝の調節不全をひき起こす。老化に伴う代謝の変化は広く認識されており、積極的に研究されているが、代謝バランスを支配するシグナル伝達経路の Akt-FoxOs 軸は、酸化ストレスと慢性炎症が代謝器官のインスリン抵抗性を誘発することが報告されている^[37]。すなわち、Akt 活性が低下して FoxOs 発現が増加し、炎症や脂質蓄積に関連する遺伝子が誘発される (図 1)。さらに、PPAR シグナル伝達経路の変化は、老化時の代謝変化に極めて重要な役割を果たし、AMPK、IGF-1、mTOR、SIRT などの複数の代謝関連シグナル伝達経路も老化によって変化することが知られている^[38-41]。

筋肉の老化は、筋肉細胞のグルコース代謝を損ない、その結果としての筋肉の減少を来すが、これをサルコペニアと呼ばれている。肝臓では、老化とともに mTOR、AMPK、SIRT に関わる栄養感知の調節不全をひき起こして、オートファジーやミトコンドリア代謝の混乱を生じ、これによって肝細胞の老化とサイトカインを含む SASP 分泌が促進されて、脂質の蓄積や非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) などの原因となる。さらに、脂肪組織では脂肪細胞が老化の過程で組成変化をひき起こして、慢性炎症や脂質の蓄積が激化し、最終的にはインスリン抵抗性に関連した代謝障害をひき起こす^[37, 42-44]。

これらの研究成果は、老化に伴って生ずる炎症と細胞老化は、代謝状態を複雑に悪化させること、並びに代謝経路は、代謝と炎症の両方を調節していることを明らかにしている。すなわち、酸化ストレスと慢性炎症を有する老化細胞は、脂質の蓄積と小胞体 (ER) ストレスを特徴とする細胞代謝を促進して、サイトカインとケモカインの発現を増幅させ、微細炎症を促進させる。しかし、この微細炎症と細胞老化は悪循環に陥って、さらにセノメタボリズムとなる (図 2)。この力関係は、代謝と炎症が老化プロセスで分離されているのではなく、相互に影響しあって、老化を促進するという関係にある。従って、これらを十分に探索して、老化介入への強力なアプローチ、並びにそれらを管理する戦略を模索することの重要性を強調している (図 1)。

4. 老化炎症概念に対する CR の裏付けとなる証拠

CR とは、適切な栄養を確保しながらカロリー摂取量を減らすことを意味するが、生物学的老化プロセスを遅らせ、平均寿命と最長寿命の両方を延ばす能力を一貫して実証されている注目すべき戦略である^[45]。広範な動物研究より、CR は寿命を延ばすだけでなく、全体的な健康状態を向上させ、さまざまな生理学的プロセスに影響を与えるという、説得力のある証拠が提供されており^[46]、CR は十分に実証されたアンチエイジング戦略となっている。

CR の有効性は、長寿に関連する特定のバイオマーカーに影響を与える能力と密接に関係しており、多くの研究

によって、老化に伴った病気に対して予防効果が確認されている。また、分子レベルでは老化および老化に関連した健康問題に、CR が重大な影響を及ぼしているメカニズムが、いくつか裏付けられている。

1) SASP 発現および細胞老化に対する CR の抑制効果

老化の主な特徴は、p53-p21 及び p16^{INK4a}-pRB 経路が関与するメカニズムによって媒介される永久的な成長停止^[47]と、もう 1 つの一般的に使用されているマーカーは老化関連 β -ガラクトシダーゼ (SA- β gal) で、活性の増加はリソソーム量の増加に起因すると考えられている^[48-50]。また、SASP はサイトカイン、ケモカイン、成長因子などの水溶性シグナル伝達分子、直接作用因子としては 活性酸素種 (ROS)、活性窒素種 (RNS) などの小さな非タンパク質成分、マトリックスメタロプロテアーゼ、並びにインスリン様成長因子 (結合タンパク質) が挙げられている^[51]。

CR 療法を 18 週間受けた肥満の中年/高齢者では、T 細胞における p16^{INK4a} 発現の変化は SASP 因子の減少と、そして体重減少は炎症促進性の低い SASP プロファイルと関係していた^[52]。長期的な CR と PD-1 を対象とした特異的抗体治療では、いずれも SASP 内の有害なループを破壊することによって、老化に伴った慢性炎症に対抗する能力を保持していることが実証され、老化 T 細胞を標的とした戦略では、肥満関連の代謝障害を管理するだけでなく、老化に関連した慢性疾患や老化プロセス自体に介入するといった新しいアプローチを提供していた^[53]。

マウスの臓器やヒト結腸粘膜において、CR によって老化マーカーが減少する多くの報告がなされているが^[54-58]、細胞損傷が老化の主な引き金の 1 つであることを考えると、CR は損傷を回避することによって、老化細胞の生成を減らすことが想定されている^[59]。また、CR によって活性化されるリソソーム分解経路のオートファジーでは、損傷したタンパク質やミトコンドリアなどの細胞小器官を除去するといった老化防止メカニズムの機能が報告されており^[60, 61]、注目すべきことに、マクロファジーによる機能不全のミトコンドリアの選択的除去によって、老化に関連する多くの表現型を軽減していることが示されている^[62]。

CR はまた DNA 修復機構を強化して活性化することにより、細胞の老化を阻止することも示され、非相同末端結合における老化に伴う減少を軽減して、ヌクレオチド除去修復を強化し、ポリメラーゼ α および β 活性を高めて、老化に伴う減少を阻止させている^[63-65]。さらに CR は、若い動物と高齢の動物の両方で、塩基除去修復経路を誘導して、DNA を保護することが報告されている^[66]。

ヒトでは、その影響は直接的ではないが、齧歯動物では CR によって循環 IGF-1 レベルが低下しているが^[67]、長期 CR は血清 IGFBP-1 の継続的な増加によって、IGF-1 : IGFBP-1 比の低下、循環中の遊離 IGF-1 を減少させることによって、IGF-1 シグナル伝達を阻害すると考えられている^[68]。従って、CR による IGF-1 活性の低

下は、早期老化の予防に寄与している可能性が示唆されている。なお、CRはラパマイシンの機構的標的(mTOR)にも好影響を及ぼし、それによってmTOR主導の老化プロセスが妨げられている^[59]。

2) インスリン感受性と小胞体ストレスに対するCRの影響

CRは、特に高カロリー食によって誘発されたメタボリックシンドロームのマウスモデルにおいて、インスリン感受性を高めることが示されている。2～4週間続く短期CR介入によって、肝臓組織のインスリン感受性が改善されることが実証されている^[69]。さらに、3か月間延長したCR療法によって、脂肪組織におけるインスリン作用の部分的な改善がもたらされ、老化に関連するインスリン抵抗性の軽減に貢献していた^[70]。

メタボリックシンドロームのマウスモデルにおけるCRによるインスリン抵抗性の改善の根底にあるメカニズムは多面的であるが、改善に寄与するメカニズムの1つとして、CRによって誘発される小胞体(ER)ストレスの軽減が挙げられている^[71]。これまでの研究では、CRがERストレスに関連するマーカータンパク質のmRNAレベルに影響を及ぼして、メタボリックシンドロームのマウスの肝臓と精巣上体脂肪組織の両方で、ERストレスマーカーが大幅に減少することが示されている^[70]。さらに、CRはインスリン受容体IRS-1およびJNKのリン酸化に関与しているが、いずれもERストレスと密接に関係しており、CRはERストレスを軽減することによって、インスリン感受性を高める役割を有している^[72, 73]。

要約すると、CRはインスリン抵抗性の改善に関与しているが、このことは老化マウスの肝臓や脂肪組織などのERストレスの軽減に部分的に起因していた^[71]。インスリン感受性に対するCRの効果には、制御機構の組み合わせが関与しているが、インスリン抵抗性は健康や老化にプラスの効果をもたらされることが実証されている。

3) CRによるインフラマソームの抑制

インフラマソームの形成に対するCRの影響についての理解は、ある程度限られているが、いくつかの研究では、食事の栄養素がインフラマソームによって引き起こされる炎症反応に、どのような影響を与えるかについての報告がなされている^[74]。すなわち、誘発性脳卒中マウスにおける間欠的絶食は、脳組織中の炎症性サイトカイン(IL-1 β , IL-18)の発現を減少させることが示されている^[75]。ヒトの臨床研究では、絶食時にNLRP3インフラマソームの活性が相対的に低下することも示されている^[76]。これらの知見は、CRによる食事制限がインフラマソーム形成を効果的に抑制していることを示すものである。

CRがインフラマソーム活性を抑制する正確なメカニズムは、まだ完全に解明されていないが、このプロセスに潜在的な関与因子として β -ヒドロキシ酪酸、そして絶食やCR中に生成されるケトンであることが指摘され

ている^[74]。 β -ヒドロキシ酪酸は、インフラマソームの機能を阻害する中間生成物として機能していることが知られているが、インフラマソームの重要な構成要素のカスパーゼ動員ドメイン内へのK⁺イオンの流出とオリゴマーの凝集を妨げることによって達成されることが報告されている^[74]。すなわち、このことはNLRP3インフラマソームの阻害に繋がり、さらに β -ヒドロキシ酪酸は、NLRP3インフラマソーム活性化にตอบสนองして、免疫細胞で生成される炎症性サイトカインのIL-1 β やIL-18の産生を抑制することが観察されている^[74]。

これらの知見から、CRに関連した抗炎症効果は、 β -ヒドロキシ酪酸の生成と活性化とが複雑に関連していると推測される。この代謝中間体は、炎症要素の活性を調節して、その後の全体的な炎症反応に影響を及ぼしているものと考えられている^[71]。

4) CRによる老化炎症反応の調節

CRの抗炎症効果を解明するために、数多くのメカニズムが提案されており、抗体がこれらに大きく寄与していることを強調する新たな証拠も出てきている^[77]。CRの抗炎症作用の注目すべき側面の1つとして、細胞内の活性酸素種の減少を伴った抗酸化作用に関係しており、このプロセスの重要な要素としてCOX-2の阻害に重点が置かれている^[78]。

さらに、CRは細胞内の酸化ストレスなどのさまざまなトリガーにตอบสนองして、MAPKシグナル伝達経路に影響を与えることが示されている。動物実験では、CRが炎症に関連するJNKやp38などのMAPKの活性増加を効果的に逆転させて、調節していることが実証されている^[78]。

CRの影響を受けるもう1つの側面は、PPAR(ペロオキシソーム増殖因子活性化受容体)の活性で、これまでの研究では、老化した腎臓内のPPAR遺伝子発現とそのDNA結合活性の大幅な低下が明らかになっている反面、CRはPPAR活性を増強することが判明しており、このことは炎症を軽減するNF- κ Bシグナル伝達系の抑制に起因している可能性が示唆されている^[79, 80]。具体的には、PPARは老化に伴った炎症の軽減に期待されているが、根底にあるメカニズムを包括的に解明するには、さらなる研究が必要である。

一方、CRは肝臓や脳、脂肪組織などの組織において、寿命を延ばして老化を遅らせるタンパク質のサーチュイン1(SIRT1)^[81]レベルを増加させることが実証されている^[82]。CRを介したSIRT1の活性化にはFoxO3、FoxO4、PGC1 α 、NF- κ Bなどのタンパク質との相互作用が関与して、MnSODなどの抗酸化物質の生成に寄与し、それによって老化防止効果と抗炎症効果をもたらしていることが報告されている^[83]。

老化は、メタボリックシンドロームの主な原因のインスリンシグナル伝達機能不全並びにインスリン抵抗性を特徴とする代謝変化と密接に関連しているが、CRはインスリン抵抗性とそれに伴う代謝異常の改善に重要な役割を果たし、最終的にはインスリン感受性を高めて、高

インスリン血症などの代謝障害の影響を軽減し、高齢者の健康状態の改善に貢献している。

5) CRによる炎症および代謝関連遺伝子のシグナル伝達経路の調節

我々は、マウス腎臓の RNA-Seq 解析を通じ、老化と CR に関連する統合シグナル伝達経路の詳細な研究を実施した。次世代シーケンシング (NGS)、プロテオミクス、ゲノミクス、メタボロミクス、エピジェネティクスなどの高度な技術を使用して、老化生物学の複雑な分子基盤を掘り下げた^[71]。加えて、オミクスデータの力を活用したが、これには多様な生物学のプロセスとエピジェネティックな要因の包括的な分析と統合が含まれ、老化と CR に関連するオミクスデータを収集して、システム生物学の原理とコンピューターサイエンスのアルゴリズムを使用して再分析を行った。この方法論的枠組みを通じて、我々は老化に関連する 478 個の遺伝子と CR に関連する 586 個の遺伝子を特定した^[84]。次に、これらの遺伝子を、遺伝子オントロジーを用いて、老化と CR に密接に関連する生物学的経路をマッピングした。我々の発見は、遺伝子発現パターンと免疫機能、脂質代謝、並びに細胞接着との間の重要な相互関係を明らかにすることが出来た。さらに、転写モジュール性の分析によって、老化における細胞接着と免疫応答に関連する遺伝子の上方制御と並んで、脂質代謝に関連する遺伝子の下方制御を強調することが出来た。注目すべきことに、CR はこれらの変化に対し、効果的に拮抗することを明らかにした^[84]。

また、発現差遺伝子を用いたタンパク質間相互作用ネットワーク解析を実施し、老化群と CR 群の両方から中心ハブタンパク質を同定することに焦点を当て、リンパ球特異的プロテインチロシンキナーゼ (LCK) として知られている極めて重要なハブタンパク質を特定することが出来た^[85]。我々の研究は、老化プロセスにおける炎症と代謝の間の複雑な相互作用に光を当てることが出来た。

さらに、RNA-Seq 技術を用いて、我々は老化における炎症の調節的役割を分子スケールで検討した^[86]。若いマウスと高齢のマウスの腎臓組織を分析した結果、老化に伴って広範囲のサイトカイン、ケモカイン、TNF- α の発現が大幅に増加していることを明らかにした。この現象は、TLR-AKT および IKK-NF- κ B シグナル伝達経路の顕著な活性化を伴っていたが^[87]、CR にはこれらの老化に伴って認められた変化を効果的に逆転させるという、重要な所見を見出した^[88]。CR およびオミクスのビッグデータ解析から得られた結果と一致して、サイトカインとケモカインが関与する経路は、老化において大幅な上方制御を示し、CR は SASP の放出を効率的に抑制する強力な正の制御因子として出現していた^[89, 90]。

以上、CR による強力な老化防止に関する知見は、老化プロセスを推進する基本的な分子機構としての老化炎

症の概念を強力に支持するものであり、これらの発見から、老化炎症では老化に関連した炎症プロセスおよび代謝異常を軽減することを目的とした戦略の有望な標的になると断言したい。

5. 結論

老化炎症は、インスリン/Akt シグナル伝達の変化や炎症誘発性遺伝子発現などの代謝変化によって特徴づけられているが、老化や CR 関連のオミクスデータの分析より、サイトカインやケモカインを含む炎症経路、老化や CR の過程で顕著に変化する代謝経路の重要性が強調されている。アンチエイジングパラダイムとしての CR は、SASP 分泌などによる炎症に関連した遺伝子発現を抑制することによって、慢性炎症を緩和し、アンチエイジング効果を促進する有望な手段として提供した。同時に、代謝異常に関連する遺伝子の発現を調節することによって、老化や老化関連疾患の原因となる老化炎症を軽減していた (図 2)。

老化炎症の概念は、老化に関連した複雑な分子メカニズムを理解するための枠組みを提供するとともに、老化の範疇の慢性炎症を標的とした知見を提供している。このことは、老化プロセスに介入する鍵を握る極めて重要な標的分子を明らかにする可能性を有している。我々が明らかにした老化炎症の概念は、老化の炎症促進プロセスの進行特性の基本的な配置を定義し、次いで炎症と代謝、細胞老化間の潜在的な相互作用を明らかにした。さらに、老化と老化関連疾患の関連性、臓器の機能間の関係、老化と疾患介入の潜在的なターゲットについて、明らかにした。

以上より、老化炎症に関する研究は、そのメカニズムと抗老化戦略の新しいアプローチを特定するための態勢が整っており、今後の研究に期待したい。

引用文献

1. Franceschi C, Bonafe M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E, De Benedictis G. Inflamm-aging - An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci.* 2000; 908: 244-54.
2. Chung HY, Kim HJ, Shim KH, Kim KW. Dietary modulation of prostanoid synthesis in the aging process: role of cyclooxygenase-2. *Mech Ageing Dev.* 1999; 111(2-3): 97-106.
3. Chung HY, Kim DH, Lee EK, Chung KW, Chung S, Lee B, et al. Redefining Chronic Inflammation in Aging and Age-Related Diseases: Proposal of the Senoinflammation Concept. *Aging Dis.* 2019; 10(2): 367-82.
4. Chung HY, Kim DY, Jung HJ, Bang E, Ha S, Noh SG, et al. Senoinflammation as the Underlying Molecular Mechanism of Aging. *Geriatr Rehabil.* 2021; 11(1): 1-17.
5. Lerner AG, Upton JP, Praveen PVK, Ghosh R,

- Nakagawa Y, Igarashi A, et al. IRE1 α Induces Thioredoxin-Interacting Protein to Activate the NLRP3 Inflammasome and Promote Programmed Cell Death under Irremediable ER Stress. *Cell Metab.* 2012; 16(2): 250-64.
6. Arnardottir HH, Dalli J, Colas RA, Shinohara M, Serhan CN. Aging Delays Resolution of Acute Inflammation in Mice: Reprogramming the Host Response with Novel Nano-Proresolving Medicines. *J Immunol.* 2014; 193(8): 4235-44.
 7. Yu BP. Aging and oxidative stress: Modulation by dietary restriction. *Free Radical Bio Med.* 1996; 21(5): 651-68.
 8. Salminen A, Kauppinen A, Kaarniranta K. Emerging role of NF-kappaB signaling in the induction of senescence-associated secretory phenotype (SASP). *Cell Signal.* 2012; 24(4): 835-45.
 9. Freund A, Orjalo AV, Desprez PY, Campisi J. Inflammatory networks during cellular senescence: causes and consequences. *Trends Mol Med.* 2010; 16(5): 238-46.
 10. Zou Y, Jung KJ, Kim JW, Yu BP, Chung HY. Alteration of soluble adhesion molecules during aging and their modulation by calorie restriction. *Faseb J.* 2004; 18(2): 320-2.
 11. Haigis MC, Yankner BA. The Aging Stress Response. *Mol Cell.* 2010; 40(2): 333-44.
 12. Chung HY, Lee EK, Choi YJ, Kim JM, Kim DH, Zou Y, et al. Molecular Inflammation as an Underlying Mechanism of the Aging Process and Age-related Diseases. *J Dent Res.* 2011; 90(7): 830-40.
 13. Ponnappan S, Ponnappan U. Aging and Immune Function: Molecular Mechanisms to Interventions. *Antioxid Redox Sign.* 2011; 14(8): 1551-85.
 14. Solana R, Pawelec G, Tarazona R. Aging and innate immunity. *Immunity.* 2006; 24(5): 491-4.
 15. Michaud M, Balardy L, Moulis G, Gaudin C, Peyrot C, Vellas B, et al. Proinflammatory Cytokines, Aging, and Age-Related Diseases. *J Am Med Dir Assoc.* 2013; 14(12): 877-82.
 16. Chung KW, Lee EK, Lee MK, Oh GT, Yu BP, Chung HY. Impairment of PPAR α and the Fatty Acid Oxidation Pathway Aggravates Renal Fibrosis during Aging. *J Am Soc Nephrol.* 2018; 29(4): 1223-37.
 17. McFall-Ngai M, Hadfield MG, Bosch TCG, Carey HV, Domazet-Lozano T, Douglas AE, et al. Animals in a bacterial world, a new imperative for the life sciences. *P Natl Acad Sci USA.* 2013; 110(9): 3229-36.
 18. Pillaiyar T, Manickam M, Namasivayam V. Skin whitening agents: medicinal chemistry perspective of tyrosinase inhibitors. *J Enzym Inhib Med Ch.* 2017; 32(1): 403-25.
 19. Pawlak M, Lefebvre P, Staels B. Molecular mechanism of PPAR α action and its impact on lipid metabolism, inflammation and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2015; 62(3): 720-33.
 20. Son YH, Jang EJ, Kim YW, Lee JH. Sulforaphane prevents dexamethasone-induced muscle atrophy via regulation of the Akt/Foxo1 axis in C2C12 myotubes. *Biomed Pharmacother.* 2017; 95: 1486-92.
 21. Skurk C, Izumiya Y, Maatz H, Razeghi P, Shiojima I, Sandri M, et al. The FOXO3a transcription factor regulates cardiac myocyte size downstream of AKT signaling. *J Biol Chem.* 2005; 280(21): 20814-23.
 22. Byun HO, Lee YK, Kim JM, Yoon G. From cell senescence to age-related diseases: differential mechanisms of action of senescence-associated secretory phenotypes. *Bmb Rep.* 2015; 48(10): 549-58.
 23. Groppo R, Richter JD. C/EBP Control of NF-kappa B Nuclear Localization and Interleukin-6 Production Mediates Cellular Senescence. *Mol Cell Biol.* 2011; 31(13): 2707-14.
 24. Han XB, Boisvert WA. Interleukin-10 protects against atherosclerosis by modulating multiple atherogenic macrophage function. *Thromb Haemostasis.* 2015; 113(3): 505-12.
 25. Matsumura T, Zerrudo Z, Hayflick L. Senescent Human-Diploid Cells in Culture - Survival, DNA-Synthesis and Morphology. *J Gerontol.* 1979; 34(3): 328-34.
 26. Krishnan KJ, Greaves LC, Reeve AK, Turnbull DM. Mitochondrial DNA mutations and aging. *Biogerontology: Mechanisms and Interventions.* 2007; 11(10): 227-40.
 27. Murakoshi M, Osamura Y, Watanabe K. Mitochondrial alterations in aged rat adrenal cortical cells. *Tokai J Exp Clin Med.* 1985; 10(5): 531-6.
 28. Yoon YS, Yoon DS, Lim IK, Yoon SH, Chung HY, Rojo M, et al. Formation of elongated giant mitochondria in DFO-induced cellular senescence: Involvement of enhanced fusion process through modulation of Fis1. *J Cell Physiol.* 2006; 209(2): 468-80.
 29. Kwon SM, Hong SM, Lee YK, Min S, Yoon G. Metabolic features and regulation in cell senescence. *Bmb Rep.* 2019; 52(1): 5-12.
 30. Ballinger SW. Beyond retrograde and anterograde signalling: mitochondrial-nuclear interactions

- as a means for evolutionary adaptation and contemporary disease susceptibility. *Biochem Soc T*. 2013 ; 41 : 111-7.
31. Lee HC, Wei YH. Mitochondrial alterations, cellular response to oxidative stress and defective degradation of proteins in aging. *Biogerontology*. 2001 ; 2 (4) : 231-44.
 32. Shiloh Y. ATM and related protein kinases : Safeguarding genome integrity. *Nat Rev Cancer*. 2003 ; 3 (3) : 155-68.
 33. Gertz HJ, Cervosnavarro J, Frydl V, Schultz F. Glycogen Accumulation of the Aging Human-Brain. *Mech Ageing Dev*. 1985 ; 31 (1) : 25-35.
 34. Kim YM, Song I, Seo YH, Yoon G. Glycogen Synthase Kinase 3 Inactivation Induces Cell Senescence through Sterol Regulatory Element Binding Protein 1-Mediated Lipogenesis in Chang Cells. *Endocrinol Metab(Seoul)*. 2013 ; 28 (4) : 297-308.
 35. Serrano M. Dissecting the role of mTOR complexes in cellular senescence. *Cell Cycle*. 2012 ; 11 (12) : 2231-2.
 36. Kim DH, Bang E, Arulkumar R, Ha S, Chung KW, Park MH, et al. Senoinflammation : A major mediator underlying age-related metabolic dysregulation. *Exp Gerontol*. 2020 ; 134.
 37. Kim DH, Bang E, Ha S, Jung HJ, Choi YJ, Yu BP, Chung HY. Organ-differential Roles of Akt/FoxOs Axis as a Key Metabolic Modulator during Aging. *Aging Dis*. 2021 ; 12 (7) : 1713-28.
 38. Ge YC, Zhou M, Chen C, Wu XJ, Wang XB. Role of AMPK mediated pathways in autophagy and aging. *Biochimie*. 2022 ; 195 : 100-13.
 39. Anisimov VN, Bartke A. The key role of growth hormone-insulin-IGF-1 signaling in aging and cancer. *Crit Rev Oncol Hemat*. 2013 ; 87 (3) : 201-23.
 40. Weichhart T. mTOR as Regulator of Lifespan, Aging, and Cellular Senescence : A Mini-Review. *Gerontology*. 2018 ; 64 (2) : 127-34.
 41. Ji ZJ, Liu GH, Qu J. Mitochondrial sirtuins, metabolism, and aging. *J Genet Genomics*. 2022 ; 49 (4) : 287-98.
 42. Daily JW, Park S. Sarcopenia Is a Cause and Consequence of Metabolic Dysregulation in Aging Humans : Effects of Gut Dysbiosis, Glucose Dysregulation, Diet and Lifestyle. *Cells-Basel*. 2022 ; 11 (3).
 43. Li Y, Adeniji NT, Fan WG, Kunimoto K, Torok NJ. Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Liver Fibrosis during Aging. *Aging Dis*. 2022 ; 13 (4) : 1239-51.
 44. Martyniak K, Masternak MM. Changes in adipose tissue cellular composition during obesity and aging as a cause of metabolic dysregulation. *Exp Gerontol*. 2017 ; 94 : 59-63.
 45. Redman LM, Ravussin E. Caloric Restriction in Humans : Impact on Physiological, Psychological, and Behavioral Outcomes. *Antioxid Redox Sign*. 2011 ; 14 (2) : 275-87.
 46. Gonzalez OA, Tobia C, Ebersole JL, Novak MJ. Caloric restriction and chronic inflammatory diseases. *Oral Dis*. 2012 ; 18 (1) : 16-31.
 47. Campisi J, di Fagagna FD. Cellular senescence : when bad things happen to good cells. *Nat Rev Mol Cell Bio*. 2007 ; 8 (9) : 729-40.
 48. Dimri GP, Lee XH, Basile G, Acosta M, Scott C, Roskelley C, et al. A Biomarker That Identifies Senescent Human-Cells in Culture and in Aging Skin in-Vivo. *P Natl Acad Sci USA*. 1995 ; 92 (20) : 9363-7.
 49. Kurz DJ, Decary S, Hong Y, Erusalimsky JD. Senescence-associated beta-galactosidase reflects an increase in lysosomal mass during replicative ageing of human endothelial cells. *J Cell Sci*. 2000 ; 113 (20) : 3613-22.
 50. Lee BY, Han JA, Im JS, Morrone A, Johung K, Goodwin EC, et al. Senescence-associated beta-galactosidase is lysosomal beta-galactosidase. *Aging Cell*. 2006 ; 5 (2) : 187-95.
 51. Borodkina AV, Deryabin PI, Giukova AA, Nikolsky NN. "Social Life" of Senescent Cells : What Is SASP and Why Study It? *Acta Naturae*. 2018 ; 10 (1) : 4-14.
 52. Justice J, Leng I, LeBrasseur N, Mitin N, Kritchevsky S, Nicklas B, Ding JZ. Circulating Biomarkers of Cell Senescence in a Randomized Trial of Caloric Restriction Weight Loss. *Innov Aging*. 2022 ; 6(Suppl 1) : 98.
 53. Yan XX, Imano N, Tamaki K, Sano M, Shinmura K. The effect of caloric restriction on the increase in senescence-associated T cells and metabolic disorders in aged mice. *Plos One*. 2021 ; 16(6) : e0252547.
 54. Krishnamurthy J, Torrice C, Ramsey MR, Kovalev GI, Al-Regaiey K, Su LS, Sharpless NE. Ink4a/Arf expression is a biomarker of aging. *J Clin Invest*. 2004 ; 114 (9) : 1299-307.
 55. Fontana L, Mitchell SE, Wang BS, Tosti V, van Vliet T, Veronese N, et al. The effects of graded caloric restriction : XII. Comparison of mouse to human impact on cellular senescence in the colon. *Aging Cell*. 2018 ; 17(3) : e12746.
 56. Wang CF, Maddick M, Miwa S, Jurk D, Czapiewski R, Saretzki G, et al. Adult-onset, short-term dietary restriction reduces cell senescence in mice. *Aging-*

- Us. 2010 ; 2 (9) : 555-66.
57. Ogrodnik M, Miwa S, Tchkonja T, Tiniakos D, Wilson CL, Lahat A, et al. Cellular senescence drives age-dependent hepatic steatosis. *Nat Commun.* 2017 ; 8:15691.
 58. Jurk D, Wang CF, Miwa S, Maddick M, Korolchuk V, Tzolou A, et al. Postmitotic neurons develop a p21-dependent senescence-like phenotype driven by a DNA damage response. *Aging Cell.* 2012 ; 11 (6) : 996-1004.
 59. Fontana L, Nehme J, Demaria M. Caloric restriction and cellular senescence. *Mech Ageing Dev.* 2018 ; 176 : 19-23.
 60. Yang L, Licastro D, Cava E, Veronese N, Spelta F, Rizza W, et al. Long-Term Calorie Restriction Enhances Cellular Quality-Control Processes in Human Skeletal Muscle. *Cell Rep.* 2016 ; 14 (3) : 422-8.
 61. Levine B, Klionsky DJ. Development by self-digestion : Molecular mechanisms and biological functions of autophagy. *Dev Cell.* 2004 ; 6 (4) : 463-77.
 62. Ito S, Araya J, Kurita Y, Kobayashi K, Takasaka N, Yoshida M, et al. PARK2-mediated mitophagy is involved in regulation of HBEC senescence in COPD pathogenesis. *Autophagy.* 2015 ; 11 (3) : 547-59.
 63. Lee JE, Heo JI, Park SH, Kim JH, Kho YJ, Kang HJ, et al. Calorie restriction (CR) reduces age-dependent decline of non-homologous end joining (NHEJ) activity in rat tissues. *Exp Gerontol.* 2011 ; 46 (11) : 891-6.
 64. Guo ZM, Heydari A, Richardson A. Nucleotide excision repair of actively transcribed versus nontranscribed DNA in rat hepatocytes : Effect of age and dietary restriction. *Exp Cell Res.* 1998 ; 245 (1) : 228-38.
 65. Linn S, Kairis M, Holliday R. Decreased Fidelity of DNA-Polymerase Activity Isolated from Aging Human Fibroblasts. *P Natl Acad Sci USA.* 1976 ; 73 (8) : 2818-22.
 66. Cabelof DC, Yanamadala S, Raffoul JJ, Guo ZM, Soofi A, Heydari AR. Caloric restriction promotes genomic stability by induction of base excision, repair and reversal of its age-related decline. *DNA Repair.* 2003 ; 2 (3) : 295-307.
 67. Shimokawa I, Higami Y, Tsuchiya T, Otani H, Komatsu T, Chiba T, Yamaza H. Life span extension by reduction of the growth hormone-insulin-like growth factor-1 axis : relation to caloric restriction. *Faseb J.* 2003 ; 17 (9) : 1108-9.
 68. Fontana L, Villareal DT, Das SK, Smith SR, Meydani SN, Pittas AG, et al. Effects of 2-year caloric restriction on circulating levels of IGF-1, IGF-binding proteins and cortisol in nonobese men and women : a randomized clinical trial. *Aging Cell.* 2016 ; 15 (1) : 22-7.
 69. Tsutsumi A, Motoshima H, Kondo T, Kawasaki S, Matsumura T, Hanatani S, et al. Caloric restriction decreases ER stress in liver and adipose tissue in ob/ob mice. *Biochem Bioph Res Co.* 2011 ; 404 (1) : 339-44.
 70. Escriva F, Gavete ML, Fermin Y, Perez C, Gallardo N, Alvarez C, et al. Effect of age and moderate food restriction on insulin sensitivity in Wistar rats : role of adiposity. *J Endocrinol.* 2007 ; 194 (1) : 131-41.
 71. Bang E, Lee B, Noh SG, Kim DH, Jung HJ, Ha S, et al. Modulation of senoinflammation by calorie restriction based on biochemical and Omics big data analysis. *Bmb Rep.* 2019 ; 52 (1) : 56-63.
 72. Zheng YB, Zhang WS, Pendleton E, Leng SH, Wu J, Chen RD, Sun XJ. Improved insulin sensitivity by calorie restriction is associated with reduction of ERK and p70 (S6K) activities in the liver of obese Zucker rats. *J Endocrinol.* 2009 ; 203 (3) : 337-47.
 73. Park MH, Park JY, Lee HJ, Kim DH, Park D, Jeong HO, et al. Potent Anti-Diabetic Effects of MHY908, a Newly Synthesized PPAR alpha/gamma Dual Agonist in db/db Mice. *Plos One.* 2013 ; 8(11) : e78815.
 74. Youm YH, Nguyen KY, Grant RW, Goldberg EL, Bodogai M, Kim D, et al. The ketone metabolite beta-hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease. *Nat Med.* 2015 ; 21 (3) : 263-9.
 75. Fann DYW, Santro T, Manzanero S, Widiapradja A, Cheng YL, Lee SY, et al. Intermittent fasting attenuates inflammasome activity in ischemic stroke. *Exp Neurol.* 2014 ; 257 : 114-9.
 76. Traba J, Kwarteng-Siaw M, Okoll TC, Li J, Huffstutler RD, Bray A, et al. Fasting and refeeding differentially regulate NLRP3 inflammasome activation in human subjects. *J Clin Invest.* 2015 ; 125 (12) : 4592-600.
 77. Chung KW, Kim DH, Park MH, Choi YJ, Kim ND, Lee J, et al. Recent advances in calorie restriction research on aging. *Exp Gerontol.* 2013 ; 48 (10) : 1049-53.
 78. Kim HJ, Jung KJ, Yu BP, Cho CG, Choi JS, Chung HY. Modulation of redox-sensitive transcription factors by calorie restriction during aging. *Mech Ageing Dev.* 2002 ; 123 (12) : 1589-95.
 79. Sung B, Park S, Yu BP, Chung HY. Modulation of PPAR in aging, inflammation, and calorie

- restriction. *J Gerontol a-Biol.* 2004 ; 59 (10) : 997–1006.
80. Delerive P, Gervois P, Fruchart JC, Staels B. Induction of I kappa B alpha expression as a mechanism contributing to the anti-inflammatory activities of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha activators. *J Biol Chem.* 2000 ; 275 (47) : 36703–7.
81. Satoh A, Brace CS, Rensing N, Cliften P, Wozniak DF, Herzog ED, et al. Sirt1 Extends Life Span and Delays Aging in Mice through the Regulation of Nk2 Homeobox 1 in the DMH and LH. *Cell Metab.* 2013 ; 18 (3) : 416–30.
82. Nisoli E, Tonello C, Cardile A, Cozzi V, Bracale R, Tedesco L, et al. Calorie restriction promotes mitochondrial biogenesis by inducing the expression of eNOS. *Science.* 2005 ; 310 (5746) : 314–7.
83. Frescas D, Valenti L, Accili D. Nuclear trapping of the forkhead transcription factor FoxO1 via Sirt-dependent deacetylation promotes expression of glucogenetic genes. *J Biol Chem.* 2005 ; 280 (21) : 20589–95.
84. Hong SE, Heo HS, Kim DH, Kim MS, Kim CH, Lee J, et al. Revealing system-level correlations between aging and calorie restriction using a mouse transcriptome. *Age.* 2010 ; 32 (1) : 15–30.
85. Park D, Lee EK, Jang EJ, Jeong HO, Kim BC, Ha YM, et al. Identification of the dichotomous role of age-related LCK in calorie restriction revealed by integrative analysis of cDNA microarray and interactome. *Age.* 2013 ; 35 (4) : 1045–60.
86. Park D, Kim BC, Kim CH, Choi YJ, Jeong HO, Kim ME, et al. RNA-Seq analysis reveals new evidence for inflammation-related changes in aged kidney. *Oncotarget.* 2016 ; 7 (21) : 30037–48.
87. He SH, Sharpless NE. Senescence in Health and Disease. *Cell.* 2017 ; 169 (6) : 1000–11.
88. Kim CH, Lee EK, Choi YJ, An HJ, Jeong HO, Park D, et al. Short-term calorie restriction ameliorates genomewide, age-related alterations in DNA methylation. *Aging Cell.* 2016 ; 15 (6) : 1074–81.
89. Park MH, Kim DH, Lee EK, Kim ND, Im DS, Lee J, et al. Age-related inflammation and insulin resistance : a review of their intricate interdependency. *Arch Pharm Res.* 2014 ; 37 (12) : 1507–14.
90. Kim DH, Kim JY, Yu BP, Chung HY. The activation of NF-kappa B through Akt-induced FOXO1 phosphorylation during aging and its modulation by calorie restriction. *Biogerontology.* 2008 ; 9 (1) : 33–47.

Senoinflammation as the underlying mechanism of aging and its modulation by calorie restriction

Sang Gyun Noh¹, Ryuk Jun Kwon², Jaewon Lee¹, Jeong-Hyun Yoon¹, Takako Yokozawa³,
Byung Pal Yu⁴, and Hae Young Chung¹

¹ Department of Pharmacy and Research Institute for Drug Development, College of Pharmacy, Pusan National University, Republic of Korea

² Department of Family Medicine and Research Institute of Convergence of Biomedical Science and Technology, Pusan National University Yangsan Hospital, Republic of Korea

³ Graduate School of Science and Engineering for Research, University of Toyama, Japan

⁴ Department of Physiology, University of Texas Health Science Center, USA

Abstract

Senoinflammation, i.e., age-related chronic inflammation, is characterized as the unresolved low-grade inflammatory process with multi-organ and systemic responses. This review begins with a brief overview of the basic concept and the framework of intricate senoinflammation. It explores its wide involvement in various aging organs, ultimately leading to progressive senescent systemic degeneration. Senoinflammation, which underlies age-related inflammation, is causally related to metabolic dysregulation as well as the formation of the senescent-associated secretory phenotype (SASP) during aging and age-related diseases. This review presents biochemical evidence and systems molecular biology data that support the senoinflammation concept and its regulatory processes, as demonstrated by the anti-aging and anti-inflammatory effects of calorie restriction (CR). Experimental data from CR studies clearly demonstrate effective suppression of the increase in various pro-inflammatory cytokines and chemokines, lipid accumulation, and SASP during aging. In conclusion, the senoinflammation concept represents the basic mechanism that creates a microenvironment conducive to aging and age-related diseases. It also serves as a potential therapeutic target against aging and age-related diseases.

Keywords : Aging, Age-related diseases, Senoinflammation, Calorie restriction, Metabolic dysregulation, SASP