

老化制御

今井 剛

IRYO Vol. 60 No. 12 (760-763) 2006

要旨

健康で活動的な老化を過ごす老化制御は古くから人類の望みであった。とくに、現代日本社会にとっては切実な望みである。そこで本稿では可能な老化制御法の紹介と、われわれ老化制御研究部の研究している点を交えたい。

キーワード 老化制御, カロリー制限, インスリンシグナル

はじめに

わが国において少子高齢化が急速に進行している。これにともない平成17年には戦後初、総人口が前年に比べて下回った。さらには同平成17年の出生数は106万7,000人、死亡数は107万7,000人で差し引き1万人の自然減になる見込みである。今後も長期的に減少、高齢化の進行が続くと予測されている。

これは少子化および高齢化の2つの要因およびその他多くの因子が組み合わさっており、なかなか解決の方法は見つからないが、本稿ではその1つの高齢化について一般的な観点からそして、ここ長寿医療センター老化制御研究部としての取り組みの一部を混ぜながら述べたいと思う。

少子高齢化社会の現代日本

現在、65歳以上の高齢者人口は毎年最高を更新しており2006年現在ではじめて総人口に占める割合が20%を超えた。将来の予想としては2015年に26%に2050年には35%に達するとしているが、この予想も

予想を大幅に越える少子化により、大きく前倒しになるに違いない（実際2005年の出生率1.25や平成17年の総人口減少は予測より2年も早かった）。少なくとも4人に1人が65歳以上になるのはきわめて近い将来である。よって、高齢者の疾患の治療も重要であることはまぎれもない事実であるが、さらには高齢者を能動的に活動させる体にする（生産的にすること）最も重要である。すなわち以下に述べる健康寿命の延伸は日本社会にとって、重要課題である¹⁾。

いかに元気な老後をすごすか

現代日本人にとって健康長寿延伸は最も重要な課題であるといって過言ではない。

元来古くから、たとえばクレオパトラや楊貴妃の時代から、不老長寿は万人の望みであった。さらには少子高齢化社会という社会的側面からいかに元気な老後をすごすかは（働くかは）きわめて重要である。とくに日本人は高い経済観念を持つにかかわらず、こと健康に関しては経済性を失うほど強い欲

国立長寿医療センター 老化制御研究部

別刷請求先：今井 剛 国立長寿医療センター 老化制御研究部 〒474-8522 愛知県大府市森岡町源吾36-3
(平成18年6月21日受付, 平成18年7月21日受理)

Aging Intervention

Takeshi Imai

Key Words: aging intervention, caloric restriction, insulin signal

求がある。私の知る限りでは古くは紅茶キノコなど、例を挙げればきりが無い。

さらには、世界に例を見ないスピードで高齢化社会を突き進む現代日本社会において高齢者の健康を保持し、なおかつ生産的に老後をすごすということは、今後最も重要であると日本人全員が考えるべきことであるのはいうまでもない。

長寿命と老化制御

疾患による短命化、強制的な延命化と生産的・活動的な健康寿命の延伸とは異なる。

百寿者の研究や、他の生物（線虫、ハエ等）の研究による老化を規定する要因として遺伝的のみならず環境、生活習慣はかなり大きいと考えられている。

よって、老化を制御することは年齢をとるとともに進行する老化のプロセス、たとえば生体機能の低下、を遅らせたり、逆戻りさせたりすることである。よって、長寿命化とは異なり、健康寿命の延伸に近い。

老化制御がどの程度の経済効果を示すかは、試算データがないためわからないが、重要疾患の1つである糖尿病(米国における)による社会損失は治療・医薬品として750億ドルで、疾患による患者の生産性損失を加えた社会の損失は1年間に135億ドルであると計算されている。よって糖尿病を含めた多くの疾患による日本社会の損失は天文学的な損失になる。すなわち、老化制御が可能になれば、きわめて広い意味での日本社会の活性化がおこることは間違いない。

巷のアンチエイジングと科学的根拠に基づいたアンチエイジング（老化制御）

実際に街の薬局に行かれてみれば、そのすごさがわかる。元々日本には外国では（少なくともヨーロッパ諸国）みることのできない多数の薬局が存在する。その上、各薬局には無数の“健康品”が並んでいる。また、テレビをつけてもとくにショッピング番組ではこれでもかというほど、“健康品”が次から次へと出てくる。肌がきれいになったり、スリムになる等のうたい文句のあるスポーツウェア、機器、食品をここでは科学的根拠のないアンチエイジング、すなわち“健康品”と命名するが、ほとんどの“健康品”には理論に不備がみられる。少なくともアン

チエイジングという言葉は使えないはずである。

さらには、経済観念の優れているといわれる日本人にもかかわらず、アンチエイジング健康品には金の糸目をつけず、かなりの高額商品が売れている。

よって、巷にあふれているアンチエイジングとは一線を画す科学的根拠に基づいたアンチエイジング法が確立できるか検証していきたい。すなわち、健康寿命の延伸が可能かどうかを検証したい。

科学的根拠に基づいたアンチエイジング法を目指して

科学的根拠に基づいたアンチエイジング法のターゲットとして以下に示していく。はじめにカロリー制限-インスリンシグナル、活性酸素・抗酸化、ホルモン、エネルギーバランス・運動の順に話を進めたい²⁾³⁾。

●カロリー制限からのインスリンシグナル

カロリー制限は1935年 McCay らによるラットでの報告が最初である。ビタミンやミネラル等の必要栄養素は欠かさないが、1日あたりの総カロリー摂取量を5—70%におとすのである。

以来、多くの種において寿命の延長がみられる。

この系を私たちの生活に当てはめてみると、毎日の食事を半分程度に減らすか、1食抜くかである。このようなカロリー制限は一般的なヒトにとって現実的ではない。よってカロリー制限のメカニズムを解き明かし、その効果を模倣するような薬剤（食品？）を開発することが最も可能性が高い方法であると多くの研究者は考えている。すなわちカロリー制限模倣剤の開発である。

カロリー制限はそのプライマリーターゲットとして、インスリン感受性の良好化があげられるため(広い意味での)インスリンシグナルの研究が活発である。

よって、インスリンシグナルの研究を老化制御研究部では行っている。とくに以下の2点について研究を行っている。

- 1 インスリン分泌（どのようにインスリンが分泌されるのか）
- 2 インスリン感受性（どのようにインスリンが効果を発揮するのか）

われわれの回答1；インスリン分泌機構の解明

前述のようにインスリンシグナルが良好だと長寿化、よくないと糖尿病である。シグナルの送り手であるインスリンを分泌する膵臓のβ細胞についての研究を行っている。欧米人に比べて日本人はインスリン分泌不全からの糖尿病が多い。よって、この研究は日本発の研究であるべきである。

われわれは将来の長寿化のみならず糖尿病治療応用も視野に入れた研究を行っている。それはアミノ酸によるインスリン分泌機構の解明である⁴⁾。

種々の報告によるとインスリン分泌不全の方でも、糖によるインスリン分泌は不全であるが、アミノ酸によるインスリン分泌は良好である⁴⁾。

また、同アミノ酸との同時投与により最終的な薬剤は投与量や副作用が少なくなる可能性がある。

特異性の高いナノテクノロジーを用いて、インスリン分泌促進活性のあるアルギニンを固定化したナノビーズを作製した。培養β細胞株抽出液から同アルギニン固定化ナノビーズ結合因子を効果的に精製した。現在、同アルギニン結合因子のいくつかの同定、そしてそのインスリン分泌促進活性の測定を行っており、良好な結果が得られつつある。その後、同因子の活性化剤、抑制化剤のスクリーニングを予定している。これら薬剤はおそらく内因性(?)の強力なインスリン分泌刺激因子であるアルギニンとの同時投与により、投与量の減少とさらなるインスリン分泌促進活性が得られることが予想される。

われわれの回答2；インスリン感受性

カロリー制限ではインスリン感受性である。よって薬剤により強制的にインスリン感受性状態にできるのではないかと思います研究をはじめた。

新規糖尿病薬として知られるインスリン抵抗性改善薬はその候補であるが、作用、副作用が強すぎて(肥満になること、骨髄異常、肝毒性等)長期投与に向かなかった(数年前のマウスを使った未発表データから)。今回、別の骨格を持った複数の化合物を共同研究先より入手した。インスリン抵抗性改善薬の受容体(PPARγ)は核内受容体ファミリーの一員である。また、同薬剤は脂肪細胞分化活性化能を有する。そこで、化合物をこの2点を複数の方法で解析を行った。その結果これら化合物は予想どおり既存のインスリン抵抗性改善薬に比べてPPARγ活性化活性、脂肪細胞分化促進活性ともに弱いが十分であることが明らかとなった(未発表データ)。よって現在、同化合物のマウスの投与をはじめてい

る。寿命の延伸はきわめて長い解析であるが、地道に行うべき研究である。もちろん経時的に投与マウスの糖代謝等のチェックはしていく予定である。

●活性酸素、抗酸化

老化の原因因子として活性酸素の関与が考えられている。もし、この仮説が正しいとすれば細胞の酸化障害を防止すれば老化が遅延することが考えられる。しかし、唯一の老化制御法であるカロリー制限下では比較的遅い(ないしは下流)の方でみられる事象であるため、きわめて重要な方法であることは間違いないが、おそらく、他の方法との協調性が必要であろう。実際、多くの研究者が実験動物に抗酸化物質を投与して老化制御を試みているが、老化関連状態を改善することはあっても、抗老化効果が確認されたものは1つもない。

●ホルモン補充

老化とともにいくつかのホルモンは低下する。よって、低下ホルモンを補充する形でアンチエイジングにすることも可能であると考えられた。きわめて古くから行われているが、いずれも各ホルモン特定の機能を一時的に回復するのみで老化制御法の確立にはなっていない。

●エネルギーバランス・運動

とくに生活習慣病予防・治療の意味での運動はきわめて効果がある。エネルギー消費を高める運動は、酸素代謝を亢進し、その結果活性酸素を上昇させる可能性があるためその副作用が懸念されている。

実際、自由摂食下において回転かご運動をさせたラットの平均寿命は、非運動に比べて10%程度長くなることが知られている。しかし、前述のカロリー制限の場合は30%長くなるため、カロリー制限ほど効果がないのではないかと考えられている。

●臨床応用にむけて

臨床応用を考えると、臨床試験にきわめて長い時間がかかるため、不向きであるといえる。よって、抗生活習慣病としての治験を進めることが得策であると考えられる。また、われわれはすでに(まだ見ぬ)老化制御薬の投与方法も開発を進めている。

われわれの回答3；ドラッグデリバリーシステム

基礎実験や臨床応用を考えた時特定細胞(たとえ

ば脂肪細胞等) 指向性のあるデリバリーシステムがあればきわめて有用である。そこで同システムの構築も行っている。

ま と め

健康で活動的な老後を送るため、老化制御法の確立は急務である。現在まで複数の老化制御候補が存在したが、最終的にはカロリー制限模倣剤が最も確実性があると考えられる。われわれ国立長寿医療センター老化制御研究部では、広くカロリー制限を研究し、老化制御の臨床応用をいち早く行いたいと願っている。

〔文献〕

- 1) 文部科学省：少子高齢化社会の現状と科学技術の課題，平成18年度版科学技術白書。文部科学省，p. 3-7，2006
 - 2) Fisher AL, Antiaging: Principles and practice of Geriatric Medicine, 4thed, Pathy MSJ, Sinclair AJ, Morley JE ed, p. 1665-1680, Chichester, Wiley, 2006
 - 3) 後藤佐多良：老化制御研究の現状と展望。新老年学第2版，東京，東京大学出版会，折茂肇編，p. 267-280，1992
 - 4) Joslin, EP, 1 Kahn, CR: Joslin's Diabetes Mellitus 14thed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, p. 83-124, 2005
-

Aging Intervention

Takeshi Imai

Abstract Universal hope of human being is healthy and productive aging, aging intervention, especially in our modern Japanese society. In this review, I want to introduce possible methods of aging intervention with our latest studies.