食と老化

梶本 雅俊

国立公衆衛生院栄養生化学部

Nutrition and Aging

Masatoshi KAJIMOTO

Department of Nutrition and Biochemistry,

Institute of Public Health

Shiroganedai, Minato-Ku, Tokyo, 108 Japan

最近、人口の老齢化とともに老化問題がクローズアップされてきた。日本は最長寿国になったが、その原因は何か、また食管理によって寿命がコントロール出来るのかといった命題について、我々の実験を折り込みながら考えてみたい。

ここで「食と適応」というテーマについて、先ずヒトに限らず生物は常に栄養しており、栄養環境に適応し、生活している。環境に適応できなくなった場合、病気になって死ぬことになる。この「食と老化」というテーマについても生物学、医学、栄養学、公衆衛生学、社会福祉学など、さまざまな分野からの取り組み方がある。

今回のこのテーマについて、私は厳密な定義や領域規定には特にこだわらず、境界領域の問題提起としての位置づけをしたいと思う。「食と老化」については、老化に適応した食を考える場合と、老化を防止する意味での食を考える2つの方向がある。最近国民の老齢化に伴い現実問題として高齢者に対する医学的アプローチは重要性を増している。

今回は老人のための栄養というよりは、食が原因で老化にどのように影響するかという面の研究を通じて食の適応とその結果としての生存日数をタンパク栄養の面からアプローチする。先ず、マクロの医学地理学的な見方をすると、寒い地方は摂取栄養量は平均的に高エネルギー、高タンパク質の食事をしており、熱帯地方あるいは開発途上国では低エネルギー、低タンパク質の状態である。この地図上のパターンは疾病のパターンの特徴とよく一致している。即ち、発ガンにおける乳ガンや腸ガンはこの寒い地方に多く、カシオ

コールやマラスムスの発生は開発途上国や戦争による難民の中に多く見られる。

さて、栄養と寿命の関係であるが古くは McCay らが(1939年)ラットの食餌量(カロリー)を制限することにより成長は悪いが寿命が延びることを実験的に示した。これには組成や感染について多少問題があったが、Berg や Ross が詳細な追試を行い McCay の説は定説となった。それではいつから制限するとよいかについて Nolen は研究を行い、成長後に80%制限するのがよいとしている。この人生の前半に制限するのがよいか後半がよいのかは報告者によって異っている。次にその食餌組成すなわち一定カロリー下での組成比が寿命に影響を及ぼすか否かについては、まだ十分検討はなされていない。食餌中のタンパク質の増減の寿命に対する影響に関しては、古くは Slonaker(1931年)の報告があるが、総合的な評価については低タンパク食群が長命であるといった。これがきっかけで我々や Berg, Ross, Zeman, Zamenhof らの研究が行われ、Ross らは比較的高タンパク質が寿命延長に有利であるとした。我々の実験でも10%カゼイン食(低タンパク)群が短命であった。しかし彼も自由食群では低タンパク食の方が寿命が長かったとっているが、これは低タンパク食による食欲低下がおりこのために制限食と同じ効果が出たものと考えられた。低タンパク食は生命前半の死亡率が高タンパク食より高いが、これは感染に対する抵抗力の減弱であると考えられた。人間の場合も歴史的と地域的な分布によって生存曲線も大きく変化してきたが、大部分は感染症に対する対策の向上だと考えられる。我々の仮説は老化の理論の

wear and tear theory (すりへりーさびつき説) の仮説の一環として位置づけられる。すなわち生命の持分は初めから一定量決っており摂取栄養量の多少がすりへりーさびつきを促進, 遅延させるというものである。これに従うと摂取量の過剰はそれだけ生命を短くすることになる。ここで摂取エネルギーの結果は先に述べたことであるが, 次の場合一定カロリー摂取のもとで, この理論があてはまるかどうかという問題がある。その一つとして摂取タンパク量の多少が寿命に影響するかどうかをとり上げた。この考え方は, 例えば多量のタンパク質を摂取すると消化, 分解の酵素合成は高まるはずである。このことは RNA 合成を引き起し, ひいては m-RNA 合成および DNA からの転写も活発になっているはずである。これにより DNA の鋳型活性はすりへり, ついには死を早めるであろうという論法である。そこで表 1 のような飼料を用いラットを長期間飼育した。成長の初期には 27% カゼイン食群が体重増加が最も大きく 10% カゼイン群が最も小さかった。すなわち最大成長には至適タンパク濃度があるということである。尾長は骨格の発達を示すが, これも 27% カゼイン食群が最大であった。性的な発達では表 2 に示すように生後約 4 週で陰は開口するが, 陰のスマアテストによって性周期を見ると 27%, 36% カゼイン食群が 10%, 18% カゼイン食群に比べ, 早期に開口し安定した周期が見られた。老化とともに不規則になるが, 老齢化しても 27%, 36% 群が 4 日周期を維持す

表 2 Length of estrus cycle in days of the rats fed casein diets at different levels

Weeks	4—8	52—78
10%casein	*4.66±0.60(6)	8.71±1.01(5)
18%casein	4.66±0.72(6)	9.05±0.89(5)
27%casein	3.92±0.40(6)	6.98±0.51(6)
36%casein	4.29±0.38(6)	6.60±0.84(6)

Numbers in parentheses indicate number of rats used

る率が高かった。このことは高タンパク食は成長を加速かつ体を大きくしたことを意味する。ここでこのラットの生存日数であるが(表 3), これは 10% 群が平均的に短命である。しかし各群の最長寿命は同じであった。我々の実験は各群に同腹の仔が用いられており二元配要による栄養と腹の因子を分散分析すると腹の因子の影響の方が圧倒的に強かった。また酵素系では肝のアルカリ性ホスファターゼ, ヒスチダーゼ, ATP アーゼ, カタラーゼその他造血系酵素などを測定したが, 加齢とともに活性低下は見られるがタンパク栄養の差は見られず, 肝酵素の適応力に非常に大きな余裕があるものと考えられた。このことから寿命には遺伝的因子の影響が強く考えられる。

第 2 の実験では脳細胞が一生変化しないことを利用して, これが寿命を決定するのではないかと考え, 妊婦・授乳期を通し低タンパク食で飼育した結果, 脳細胞および DNA 量の少い仔ラットができた。(これを後から高タンパク食でリハビリテーションを行っても回

表 1 Composition of experimental diets.

	10%	18%	27%	36%
Casein	10	18	27	36
Corn starch	75	67	58	49
Soy bean oil	10	10	10	10
Salt mixture	5	5	5	5
Vitamin mixture				

表 3 Effect of the dietary level of protein on longevity of rats.

			(weeks)
10% casein	18% casein	27% casein	36% casein
71±24.2*	85±21.9	84±15.7	84±21.1

Values are means±standard deviation.

* Significantly different from 18, 27 and 36% casein diet group $p < 0.05$.

復しなかった). しかし脳総 DNA 量と生存日数には関係がなく離乳後のタンパク栄養が決定的であった. この死因について自然死したラットの肉眼的解剖所見を表 4 にあげると, 高タンパク食では乳ガンの多発が目立ち, 腎障害が見られた. 尿中タンパク排泄は高タンパク食に多く見られた.

以上のことから寿命の決定因子は一義的に遺伝的要素が強く, タンパク栄養はリスクファクターの軽減を行っているにすぎない様であり, 老化は初めから死ぬべくプログラムされているという“プログラム説”が有力であると考えられた.

表 4 Effect of the dietary level of protein on total number of lesions observed macroscopically in organs of rats.

	Diet			
	10% casein	18% casein	27% casein	36% casein
No. of rats	12	12	12	12
Hypopysis	2(17)	2(17)	6(50)	5(42)
Base of Skull	3(25)	2(17)	4(33)	3(25)
Heart	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
Lung	8(67)	11(92)	9(75)	10(83)
Spleen	1(8)	1(8)	5(42)	3(25)
Liver	2(17)	6(50)	8(67)	6(50)
Kidney	4(33)	3(25)	5(42)	6(50)
Digestive organs	4(33)	4(33)	1(8)	4(33)
Mammary tumor	0(0)	0(0)	3(25)	5(42)
Reproductive organs	0(0)	2(17)	3(25)	0(0)

Numbers in parentheses indicate percentage of cases.