高齢医学におけるトランスレーショナル・リサーチ：
基礎老化研究の応用を考える

後藤佐多良

Key words：老化モデル動物，老化遺伝子，長寿遺伝子，遺伝と環境，老化制御

(日老医誌 2005；42：144—151)

はじめに

最近10数年間の老化生物学・基礎老化学の進歩には目覚ましいものがある。老化モデル動物としての酵母・線虫・ショウジョウバエ・マウスの寿命延長変異体の発見・作出が報告され^{1)~4)}，そのメカニズムの解析からヒトの寿命（最長寿命）の延長も不可能ではないと考える研究者もいる⁵⁾。これらの寿命延長表現型のほとんどは単一遺伝子変化によるものであるが，野生型動物の生理的老化には多数の遺伝子が関わっていると考えられる。老化は生殖年齢を過ぎるころから始まる。G.M. Martin⁶⁾やT.B.L. Kirkwood⁷⁾らに代表される現代の欧米の指導的老化研究者たちはしばしば進化論を基礎にして老化がなぜ起こるかを考える。生殖年齢を過ぎた時期に発現し老化を遅らせる，あるいは早める遺伝子があったとしてもそれは子孫には受け継がれない。したがって寿命に能動的に関わる遺伝的性質が自然淘汰の対象になるとは考え難い。実際，ヒトの双子研究やマウスやラットにおける系統間の寿命の違いなどから寿命に対する遺伝の寄与率は20~30%と見積もられている。このことから寿命は環境やライフスタイルによってより強く影響されると考えていい。

一方，老化がどのように起こるか〈メカニズム〉については，進化論的考え方は有効ではない。老化のメカニズムに関する学説は多数あるが，最近ではDNA・タンパク質・生体膜脂質に対する損傷の蓄積が重要であるという知見が多い。とりわけ酸化ストレスの影響が重視されている⁸⁾⁹⁾。そのため多くの抗酸化物質の抗老化作用・抗老化関連病作用が研究されている。一方，環境・ライフスタイルが生体自身の抗酸化作用におよぼす影響も注目される。中でもカロリー摂取制限と定期的運動は重要と

考えられる。実験動物では自由摂食集団よりも制限摂食集団の方が長寿であり，種々のパラメータから見た老化速度も遅い。運動は，最長寿命を延長しないがQOLの向上に役立つ。カロリー制限や運動は抗酸化剤や抗老化作用を期待した薬剤の摂取と違って生物自身が持つ潜在能力を総合的にバランスよく引き出し，生物学的老化を遅らせる点に特徴がある。

本小論では，上記の観点から，近年の老化生物学・基礎老化学研究の進歩を概観しつつ，その知見がヒトの健康長寿の実現を目指す高齢医学にどのように役立ち得るかあるいは得ないかを討論したい。

ヒトの老化のモデル動物

ヒトの老化や老化関連病態のメカニズム解明のために様々なモデル動物あるいは細胞が用いられている。ここでいうモデルとは本物（ヒトの老化あるいは老化関連病態）と部分的に似ているものを指す。生物学では系統発生学的には無関係だが見かけ上あるいは機能的に似ているものは相似（analogous）の関係にあるといい，見かけにかかわらず系統発生的に起源が同じものは相同（homologous）の関係にあるという。例えば，ともに飛翔に使われ機能的には類似しているトリの翼とトンボの翅は系統発生的起源が異なるのに対して，トリやコウモリの翼とトビウオの胸鰭の発生学的起源は同じである。前者は相似の関係にあり，後者は相同の関係にある。現在老化のモデル動物あるいは細胞として用いられている線虫・ショウジョウバエ・酵母・マウス・ラットは，老化に関してヒトの相同モデルと言えるだろうか相似モデルと考えるべきであろうか。言うまでもなく老化の研究には相同モデルが望ましい。

現存生物の老化現象が進化の産物と考えるといずれの生物もヒトと共通する“老化”の仕組みをもっている可能性がある。実際，現在多くの老化研究者は上記モデル動物で得られた長寿変異の仕組みはヒトにも当てはまる

のではないかと考えているようである¹⁰⁾¹¹⁾。しかし、ヒトと共通の祖先と数億年前に分岐した多細胞生物の線虫やショウジョウバエ、また10億年前に分岐したと考えられる酵母の“老化”のどの部分がヒトの相同モデルになりうるかはよく考えてみる必要がある。酵母のような単細胞生物について見ると“老化”の定義がヒトやげっ歯類の場合と明瞭に異なる。酵母では一個の細胞（母細胞）の出芽回数（分裂寿命）あるいは生存期間で寿命を測り、それが多ければ（長ければ）寿命が延びた、したがって老化が遅延した、と評価する¹²⁾。酵母自体に固有の“老化”があり、それ自身研究の価値は十分あるが、ヒトあるいは他の多細胞動物の老化モデルになるかについては疑問をもたざるを得ない。2003年8月Nature誌のオンライン版に赤ワインのポリフェノール（レスベラトロール）が酵母の“寿命”を7割も延長しうることが発表され¹³⁾、関連のバイオベンチャー企業の株が急上昇する事態を招くことを懸念した同誌が異例の会見をしたことが新聞報道された（2003年8月26日朝日新聞）。酵母の“寿命”延長がヒトの老化遅延や長寿につながるという発想は単純すぎるにしても、寿命や老化という一般の人々に関心の高いニュースは、彼らに間違った観念を植え付けかねない。いわゆる抗老化医学（anti-aging medicine）が人々に注目される高齢社会の中で老化・老年病研究者には正確かつ慎重な情報発信をすることが求められる¹⁴⁾¹⁵⁾。

言うまでもなく、ヒトの生理的老化モデルとして最適なものは出来るだけ本物に似た相同モデルに近いものである。実験モデルは様々な理由で選ばれるが、当然、モデルは本物と異なり、本物とは部分的に似ているだけである。どこが似ているのか似ていないのかを出来るだけ明確にしておくことが重要である。似て非なるモデルを研究対象とすると事の本質を見誤る危険がある。老化類似疾患を発症する動物を生理的老化モデルと見なせるかという点についても同様の問題がある。

老化促進マウス（senescence accelerated mouse, SAM）は、成長後に老化が促進されているように見える点で有用なモデルの一つと考えられている¹⁶⁾。ヒトを含む多くの動物種の加齢過程で異常化するとされるミトコンドリアの変性がSAMにおいて早期に起こるという報告は、他のげっ歯類やヒトの生理的老化過程でも起こることが知られており興味深い¹⁷⁾。一方、亜系統によって顕著な老化関連病態（アミロイドーシス、骨粗鬆症様病態、学習記憶障害など）が見られる点では生理的な老化と異なっており、それぞれの疾患の病態モデルと考えるべきではないかという指摘もある¹⁸⁾。高齢のヒトで見

られる病態（動脈硬化症、骨粗しょう症など）に類似した多くの症状を示す *klotho* 遺伝子変異マウスは、平均寿命が2カ月程度で、成長期の途中で“老化”が始まる早老症マウスである¹⁹⁾。*klotho* 遺伝子産物は膜結合型と血中遊離型として存在し、ビタミンDを介してカルシウムホメオスタシスに関わるとともに、ステロイドのグルクロン酸抱合体の加水分解を触媒するβグルクロナダーゼ活性を持つ²⁰⁾。変異マウスの酸化ストレス感受性が高まっているとの報告があり、生理的老化との類似性も見られる²¹⁾。しかし、健康動物における遺伝子発現の加齢変化についての知見が乏しいので生理的老化におけるこの遺伝子産物の役割は不明である。

老化研究ではラットやマウスがモデルとして繁用される。これらのげっ歯類では、生存率をはじめ、がん死亡率、免疫機能、学習記憶能力などのパラメータがヒトのおよそ30倍の速度で加齢変化する。従って、このことを考慮してしかるべきエイジ（月齢）の動物を使う必要がある²²⁾。しかし、3、4カ月齢（ヒトでは小中学生くらい）の動物を若齢成獣として20数カ月齢の老齢と比較するなど、不適切な月齢の動物を用いた報告も多い。幼若期からの加齢変化を調べるという点では意味はあるが、老化の研究としては不適切と考えられる。老化の研究においてはラット・マウスの6カ月齢はヒトではおよそ15～20歳、12カ月齢は30歳前後、24カ月齢は55～65歳、30カ月齢は75～85歳に相当すると考えて個体の選択を行うべきである。

実験動物としては一般に長期にわたって選別された遺伝的に均一な近交系が好んで用いられるが、欠陥遺伝子アレルをホモにもつ場合は特定の疾患を発症しやすい。例えば、繁用されるラットFischer 344 (F344) は、腎障害や下垂体腫瘍、睪丸腫瘍を高率で発症する²³⁾。さらにその一亜系統 (F344/N) は別の亜系統 (F344/Du) に比べて白血病を発症し易く、これらの病態が寿命を短縮しているらしい²⁴⁾。そこで、平均寿命を含む種々のパラメータについて個体差が少なく寿命も長い近交系同志の雑種第一代 (F1) を用いるべきだとする研究者もいる²⁵⁾。たとえばラットではF344とBrown Norway (BN) 由来のF3BNF1、マウスではC57BL/6とDBA/2由来のBDF1などがよく用いられる。系統差によらない老化の本質に近づくためには複数の系統あるいは動物種を使った研究から導かれる結果を総合的に解釈することが必要だろう。

以上の点は、モデル生物を使った老化研究の成果をヒトへ外挿し応用を考えるにあたって留意すべきことである。

老化遺伝子と長寿遺伝子

最近、老化研究論文において老化遺伝子 (gerontogene)・長寿遺伝子 (longevity gene) という言葉が用いられることがある^{26)~28)}。誤解を生みやすい表現であり、使用に注意する必要がある。なぜなら前記の進化論的立場に立てば、生殖期以降に起こる老化を積極的に進める老化遺伝子や長寿を保障する長寿遺伝子が選択されて残る可能性は低いからである²⁹⁾。しかし、線虫やショウジョウバエを用いた最近の研究によるとこれらの動物では老化遺伝子と呼べるようなものが見つかっている。

線虫では *age-1* や *daf-2* といったインスリン様情報伝達系タンパク質遺伝子の変異によって寿命が約二倍あるいはそれ以上になり、ショウジョウバエでも同様の経路に関わる遺伝子やその他の遺伝子変異で寿命が50%から2倍延びる場合があり、単一遺伝子変異が寿命を延ばすとして注目されている³⁰⁾³¹⁾。いずれの場合も遺伝子産物の機能喪失によって寿命が延びるので、これらの遺伝子の存在が寿命を制約していたことになる³²⁾³³⁾。長寿変異体は野生型よりもストレス (活性酸素・熱・飢餓など) 耐性になっているのでこれらの遺伝子は寿命を決めているだけでなく老化の過程そのものに関わる遺伝子である可能性もある。もしそうならこのような遺伝子は老化を促進して寿命を制約していたと言う意味で老化遺伝子と呼べるかもしれない。いずれにしても、寿命を短縮する遺伝子が淘汰の結果なぜ残ったのかという疑問が生じる。長寿は種の繁栄に不利だったのか。この疑問に対して、線虫の長寿変異体 (*age-1*, *daf-2*) の繁殖率は標準的実験室条件下では野生型と変わらないが自然界に模した飢餓条件下では低下するという報告がある³⁴⁾³⁵⁾。したがって長寿変異は特定の実験条件下で見られるだけかもしれない。

ヒトの寿命に影響する遺伝子に関して、老化関連病態の発症に関連する遺伝子多型の中で発症を遅延させるものを長寿遺伝子³⁶⁾あるいは長寿保証遺伝子 (longevity assurance gene)³⁷⁾と呼ぶことがある。ヒトの寿命はほとんどの場合、疾患による死で決まるので、長寿が老化速度の低下あるいは老化の遅延によるとはいえない。したがって、このような“長寿遺伝子”多型は生物学的老化を遅くする遺伝子ではなく、疾患に罹りにくくするか疾患に対する抵抗性を高める結果として寿命を延ばす遺伝子多型である可能性が高い³⁸⁾。これらの遺伝子多型の研究は老年病の理解・予防には大いに役立ち重要であるが生物学的老化の理解への寄与は少ないと考えられる。

遺伝と環境の影響

ヒトゲノムやその他の生物種の全遺伝子構造が次々と明らかになる中で遺伝子が寿命や老化をどの程度決めているかが注目されている。線虫・ショウジョウバエ・マウスの長寿関連遺伝子に関する報告が相次ぎ、ヒトでも百寿者の遺伝的解析が進んでいる。それぞれの動物種には、固有の寿命があることから、異なる動物種の寿命の大枠が遺伝的に規定されているのは疑いない。しかし、同一動物種における個体間の寿命の違いはどうだろうか。

まず考慮しなくてはならないのは上述のように一般に長寿イコール老化の遅延ではないという点である。ヒトでは死因となる老年病の発症が遅延しても、発症から死にいたるまでの治療期間が延びても寿命は延びる。少なくともヒトでは、寿命の長短は多くの場合老化の遅速によって決まるというよりも老年病への罹患しやすさによって決まるといういい。老年病への罹患しやすさは遺伝と生活習慣などの環境要因によって左右される。寿命に対する遺伝の寄与率は、一卵性および二卵性双子の寿命の違い (ヒトの場合) や系統間の寿命の違い (実験動物の場合) の研究から一般に20~30%と見積もられている³⁹⁾⁴⁰⁾。残りの70~80%は食事・運動・喫煙・飲酒などの環境要因および偶然による。すなわち寿命に関する限り、親からもらった遺伝子に特別の操作を加えなくても相当の程度制御可能ということになる。

同一種内における個体間の老化速度の違いに対する遺伝の寄与はどうであろうか。老化の指標が明確になっていない現在、これを的確に評価するの困難である。上述のように線虫やショウジョウバエなどのモデル動物では単一遺伝子変異による長寿株の多くは酸化ストレスや熱ストレスに対して抵抗性が高くなっている⁴¹⁾。多くの動物が加齢により各種ストレスに脆弱になることを考えると、これらの実験動物では老化速度に対する遺伝の寄与はかなり大きいことを示しているかもしれない。しかし、長寿をもたらす変異遺伝子の下流にある個々の遺伝子の寄与はそれほど大きくないとも報告されている⁴²⁾。

哺乳類における個体間の老化速度の違いに対する遺伝の寄与については現在のところ知見はないが、ライフスタイルなどの環境要因の影響が大きいのではないと思われる。その根拠の一つはカロリー制限の抗老化作用である。

多くの実験動物では、若齢期から生涯にわたるカロリー制限によって平均および最長寿命が大幅 (マウスやラットでは自由摂食条件下に比べて最長40~50%) に

延びるだけでなく、癌などの老化関連病態の発症が遅延し、加齢による生理機能の低下も遅くなる⁴³⁾⁴⁴⁾。その作用の普遍性から考えると、カロリー制限は、動物種に共通する基本的な老化メカニズムに影響している可能性がある。マウスやラットでは高齢（2歳以上）になって始めたカロリー制限でも、加齢で低下した酵素活性の上昇や酸化ストレスパラメータの若返りが見られる⁴⁵⁾。カロリー制限動物では、自由摂食下に加齢で変化する遺伝子の発現パターン（mRNA 量の変化）が若齢動物のレベル近くに保たれていおり（DNA アレイ解析による）⁴⁶⁾⁴⁷⁾、カロリー制限の抗老化作用が遺伝子発現の変化を通じて発揮されていると考えられる。さらに、遺伝的な欠陥をもった短命の疾患モデル動物もカロリー制限によって健康動物の寿命に近づくことが知られている⁴⁸⁾⁴⁹⁾。したがって環境あるいはライフスタイルが遺伝子の影響を凌駕する効果を持ちうると言える。このように環境要因であるカロリーを長期にわたって制限することにより疾病の発症を遅らせて寿命を延長するだけでなく、生物学的老化速度も遅延させることができる。

ヒトのカロリー制限実験は当然ながら行われていないが、ヒトに近い哺乳類としてアメリカではアカゲザルやリスザルを使ったカロリー制限の抗老化作用の研究が1980年代から行われている⁵⁰⁾⁵¹⁾。まだ寿命延長効果の有無を判断できるまで長期間飼育されていないが、現在までに得られた結果ではげっ歯類のカロリー制限で見られるのと同様の生理的（血圧、体温低下）・生化学的（血糖・インスリン・トリグリセリド低下、HDL 上昇）変化が見られている⁵²⁾。したがって同じ霊長類のヒトでもカロリー制限が抗老化作用を持つのではないかと考えられているが⁵²⁾⁵³⁾、ヒトは自由摂食の実験動物と違って一般に自ら摂食量を制限していると思われるのでさらなるカロリー制限による顕著な抗老化効果は期待できないかもしれない。

化学物質による老化制御あるいは老化介入

いわゆる先進国のみならず発展途上国においても平均寿命の伸びは著しく、多くの人が長生きをする世の中になった。それに伴って病弱・虚弱老人が増加し、本人の苦痛のみならず家族や社会にとっても大きな経済的・社会的負担になりつつある。一方でモデル生物を使った老化科学の目覚ましい進歩に基づいてヒトの老化制御あるいは老化介入への関心が高まっている。それを受けて長寿先進国において盛んになっている基礎研究成果の誤用や科学的証拠に基づかない抗老化サプリメントや“抗老化物質”の宣伝が一般の人々を惑わせることが懸念され

る。

活性酸素が主要な“老化原（gerontogen）”⁵⁴⁾であることを支持する多くの知見に基づいて抗老化のために抗酸化物質の摂取がすすめられている。生体内の抗酸化物質であるビタミンE・ビタミンC・尿酸・ビリルビンなどは量的に不十分で食事やサプリメントとして抗酸化活性の強い物質を摂取すれば老化の進行を遅くできるだろうという発想である。脂溶性ビタミンEは生体膜脂質や膜タンパク質の酸化傷害を防ぐ作用があるとして人気がある。不足すれば神経などに機能不全を引き起こすことは明らかだが、通常の食事で摂取する以上に摂取してもタンパク質や脂質の酸化傷害がさらに軽減し老化を遅らせるわけではないことに注意する必要がある⁵⁵⁾⁵⁶⁾。フラボノイドやカテキン類のようなポリフェノールも注目されており、ある種の癌の予防などに効果があるとされている。しかし、生物学的老化を遅らせるという主張には十分な科学的な証拠はないと考えられる。生体の抗酸化機能は上述の抗酸化物質のほかに抗酸化酵素や抗酸化タンパク質が担っている。ミトコンドリアなどで生じるスーパーオキシドラジカル ($O_2\cdot^-$) を過酸化水素 (H_2O_2) に変える反応を触媒するスーパーオキシドジスムターゼ (SOD)、生じた H_2O_2 を水と酸素に変える反応を触媒するカタラーゼ (CAT) あるいはグルタチオンパーオキシダーゼ (GPX) などが代表的な抗酸化酵素である。これらの酵素を投与して抗酸化活性を高めるとするのは現実的でない。投与ルートの問題もあるが、細胞内への取り込みが期待できないからである。これに対して細胞に取り込まれる低分子合成化合物の SOD/CAT 類似物質 (mimetics) EUK-134 および EUK-8 の寿命に対する作用や抗酸化活性が調べられている。2000年、Melov, Lithgow らはこれらの化合物に線虫の寿命延長効果があることを報告し注目された⁵⁷⁾。その後、別のグループからこの結果の再現性に関する疑問が出されたり⁵⁸⁾、Lithgow らが結果の再確認の報告を出したりして評価が分かれている⁵⁹⁾。最近、老齢ラットでも EUK-189 の投与で酸化ストレスが軽減すると報告された⁶⁰⁾。興味深い試みだが、外部から投与される抗酸化物質と同様にこれらの物質が抗酸化活性の低下した細胞や組織に必要な量が適切なタイミングで供給される保証はないので、上記の有用性が確認されたとしてもヒトへの応用は難しいだろう。

フリーラジカルと反応して安定なラジカル付加体をつくる“抗酸化物質”(フリーラジカルトラップ剤) ニトロンの一種に α -phenyl-tert-butyl-nitrone (PBN) がある。Carney らは PBN を2週間にわたって老齢スナネズミ

に投与すると脳のタンパク質酸化傷害軽減とともに迷路テストの成績が若齢並に上昇し神経保護作用が見られることを報告した⁶¹⁾。マウスでの寿命延長効果の報告とともに興味を引いたが、その後の研究によって作用メカニズムは化学構造から予想される直接の抗酸化作用ではなく情報伝達系に働いて遺伝子発現(例えばNO合成酵素)を抑え神経毒性(例えばNOによる)を軽減することにあるらしいことが判明した⁶²⁾。詳細なメカニズムは不明だが、抗酸化剤として開発研究された物質が予想と異なる仕組みで抗老化作用を発揮していることは興味深い。

抗パーキンソン病薬として使用されている(-)Deprenyl (Selegiline)の実験動物における寿命延長効果や神経保護作用は作用メカニズムの点から注目される⁶³⁾。(-)DeprenylはモノアミンオキシダーゼB(MAO-B)阻害剤である。したがってドパミンなどのモノアミンの酸化によって生じるH₂O₂からフェントン反応でできるヒドロキシラジカルによる酸化傷害を軽減する可能性がある。また(-)Deprenyl自体が抗酸化作用をもつという報告もある。しかし、興味深いことはラット・マウスの線条体・黒質においてCu, Zn-SOD, Mn-SOD, CATの誘導合成が起こるという点である⁶⁴⁾(海馬においては誘導が見られずGPXには変化がないという部域および抗酸化酵素特異性がある)。両酵素の活性化によってO₂・をH₂O₂に変えたあとさらにこれを無害のH₂OとO₂に分解する作用が強まることが期待される。ダウン症や遺伝子導入実験で示唆されているようにSODのみの活性化では有害あるいは無益となる可能性がある⁶⁵⁾⁶⁶⁾。

以上の例から示唆されるように直接の抗酸化作用を期待する物質よりも抗酸化系タンパク質の遺伝子発現調節を通じてバランスの取れた酸化等のストレス耐性を高める方策あるいは物質を探る試みをすべきと考える。

前述のように長期カロリー制限は、実験動物では遺伝子操作を行わないで寿命延長・抗老化を実現できる再現性のある唯一の方法である。ヒトにおける作用は不明だが、仮に効果があるとしても空腹に耐えてまで寿命延長や抗老化を期待する人は少ないだろう。そこでカロリー制限に代わる方法としてカロリー制限模倣物質(calorie restriction mimetics)の探索が行われている。グルコースの非代謝性類似物質2-デオキシグルコース(2DG)は細胞内に取り込まれて2-デオキシグルコース 6-リン酸になり解糖を阻害するためカロリー制限模倣作用をもつことが期待された⁶⁷⁾。食餌摂取には影響のない量の2DGを投与されたラットは体温低下、インスリンレベルの低下などのカロリー制限時に見られる作用を示すが寿命延

長や加齢関連疾患の遅延などは観察されていない。その他、解糖阻害剤のiodoacetateや抗糖尿病薬のmethoforminやthiazolidinedioneが研究されており、部分的にカロリー制限の作用に似た効果がある⁶⁸⁾。後者はペルオキシソーム増殖薬ガンマ(PPAR γ)のアゴニストである。PPAR α および関連の核内受容体のアゴニストがストレス耐性を増強するなどのカロリー制限模倣作用をもつことも報告されている⁶⁹⁾。PPARは脂質の取り込み・ β 酸化・糖新生などのエネルギー代謝関連遺伝子の発現調節に関わる転写因子であり、関連する転写因子やその補助因子とともにカロリー制限模倣薬の標的になりうるタンパク質である。

定期的運動の抗老化作用・寿命延長作用

運動の抗老化・寿命延長効果についてはカロリー制限ほど基礎的な研究がされていない。ラットを用いた動物実験で平均寿命も最長寿命も30~50%延長するカロリー制限と違って定期的運動(自発的回転カゴ運動)では平均寿命は10%程度延長するが最長寿命は変わらないからである⁷⁰⁾。ヒトにおいては疫学調査によって運動習慣あるいは活動的生活の反映である体力(physical fitness)が心臓血管系の病気だけでなく癌による死亡率の低下、ひいては寿命の延長に相関することが明らかにされている^{71)~73)}。運動は、遺伝子発現の変化を引き起こすことによって心臓および骨格筋の加齢による機能低下の軽減のみならず脳神経機能の維持に役立つことが示唆されている⁷⁴⁾⁷⁵⁾。例えばラットに9週間定期的運動をさせると脳タンパク質の酸化傷害が軽減するとともに学習記憶能力が高まる⁷⁶⁾。また、マウスに自発的回転カゴ運動をさせると神経細胞増殖が亢進する⁷⁷⁾。定期的運動の一般的抗老化作用メカニズムは適度な刺激、例えば活性酸素の適度な産生亢進によって抗酸化酵素をふくむ生体防御系の酵素やタンパク質の遺伝子発現が高まったり、炎症関連酵素やタンパク質の発現が抑制されたりすることによる可能性がある⁷⁸⁾。こうした適応的变化は、抗酸化物質の摂取と異なり自らの身体を適度に刺激することによりバランスの取れた形で起こることが期待され、運動習慣あるいは活動的生活が老年病の発症遅延のみならずQOLの向上にも役立つと考えられる⁷⁹⁾⁸⁰⁾。

おわりに

近年、基礎老化学の目覚ましい発展を背景に抗老化医学を推進する活動が高齢者が激増する先進諸国で盛んになりつつある。基礎老化学の目的の一つはその成果を老年医学に役立て多くの人々の健康長寿を実現することにあ

り、こうした動きは本来歓迎すべきことである。しかし、科学的裏づけやリスクの評価が不十分でも応用が先行して喧伝され一般の人々の判断を誤らせることが懸念される。本稿では第46回日本老年医学会での講演内容に若干の追加をして基礎老化研究者の立場から私見を述べさせていただいた。抗老化医学のあるべき形を考えていただくきっかけにいただければ幸いである。

文 献

- 1) Hekimi S, Guarente L: Genetics and the specificity of the aging process. *Science* 2003; 299: 1351—1354.
- 2) Flatt T: Assessing natural variation in genes affecting *Drosophila* lifespan. *Mech Ageing Dev* 2004; 125: 155—159.
- 3) Holzenberger M, Dupont J, Ducos B, Leneuve P, Geloën A, Even PC, et al.: IGF-1 receptor regulates lifespan and resistance to oxidative stress in mice. *Nature* 2003; 421: 182—187.
- 4) Purdom S, Chen QM: p66 (Shc): at the crossroad of oxidative stress and the genetics of aging. *Trends Mol Med* 2003; 9: 206—210.
- 5) de Grey AD: The foreseeability of real anti-aging medicine: focusing the debate. *Exp Gerontol* 2003; 38: 927—934.
- 6) Kirkwood TB: Evolution of ageing. *Mech Ageing Dev* 2002; 123: 737—745.
- 7) Martin GM: The evolutionary substrate of aging. *Arch Neurol* 2002; 59: 1702—1705.
- 8) Martin GM, Austad SN, Johnson TE: Genetic analysis of ageing: role of oxidative damage and environmental stresses. *Nat Genet* 1996; 13: 25—34.
- 9) Finkel T, Holbrook NJ: Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature* 2000; 408: 239—247.
- 10) HR Warner: Subfield History: Use of Model Organisms in the Search for Human Aging Genes. *Sci SAGE KE* 2003 (6); re1.
- 11) Wood JG, Rogina B, Lavu S, Howitz K, Helfand SL, Tatar M, et al.: Sirtuin activators mimic caloric restriction and delay ageing in metazoans. *Nature* 2004; 430: 686—689.
- 12) Fabrizio P, Longo VD: The chronological life span of *Saccharomyces cerevisiae*. *Aging Cell* 2003; 2: 73—81.
- 13) Howitz KT, Bitterman KJ, Cohen HY, Lamming DW, Lavu S, Wood JG, et al.: Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature* 2003; 425: 191—196.
- 14) Olshansky SJ, Carnes BA, Desesquelles A: Prospects for human longevity. *Science* 2001; 291: 1491—1492.
- 15) Olshansky SJ, Hayflick L, Perls TT: The hype and the reality—part I and part II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004; 59A (June and July Issues).
- 16) Takeda T, Hosokawa M, Higuchi K: Senescence-accelerated mouse (SAM): a novel murine model of accelerated senescence. *J Am Geriatr Soc* 1991; 39: 911—919.
- 17) Hosokawa M: A higher oxidative status accelerates senescence and aggravates age-dependent disorders in SAMP strains of mice. *Mech Ageing Dev* 2002; 123: 1553—1561.
- 18) Harrison DE: Potential misinterpretations using models of accelerated aging. *J Gerontol* 1994; 49: B245—246.
- 19) Nabeshima Y: Klotho: a fundamental regulator of aging. *Ageing Res Rev* 2002; 1: 627—638.
- 20) Tohyama O, Imura A, Iwano A, Freund JN, Henrissat B, Fujimori T, et al.: Klotho is a novel beta-glucuronidase capable of hydrolyzing steroid beta-glucuronides. *J Biol Chem* 2004; 279: 9777—9784.
- 21) Nagai T, Yamada K, Kim HC, Kim YS, Noda Y, Imura A, et al.: Cognition impairment in the genetic model of aging klotho gene mutant mice: a role of oxidative stress. *FASEB J* 2003; 17: 50—52.
- 22) 後藤佐多良: 基礎老化学入門—老化の基本概念と論点. *細胞工学* 2002; 21: 704—708.
- 23) Holmes DJ: F344 Rat. *Sci SAGE KE* 2003 (36), as2 (2003).
- 24) Tanaka S, Shito A, Tamaya N, Miyaishi O, Nishimura M, Ohno T: Difference in average survival between F344/Du and F344/N rats is not due to genetic contamination. *Arch Gerontol Geriatr* 2002; 34: 19—28.
- 25) Phelan JP, Austad SN: Selecting animal models of human aging: inbred strains often exhibit less biological uniformity than F1 hybrids. *J Gerontol* 1994; 49: B1—11.
- 26) Rattan SI: Gerontogenes: real or virtual? *FASEB J* 1995; 9: 284—286.
- 27) Johnson TE, Cypser J, de Castro E, de Castro S, Henderson S, Murakami S, et al.: Gerontogenes mediate health and longevity in nematodes through increasing resistance to environmental toxins and stressors. *Exp Gerontol* 2000; 35: 687—694.
- 28) Miller RA: A Position Paper on Longevity Genes. Six classes of genes that affect life-span. *Sci SAGE KE* 2001 (9), vp6.
- 29) Martin GM: Gene action in the aging brain: an evolutionary biological perspective. *Neurobiol Aging* 2002; 23: 647—654.
- 30) Kenyon C, Chang J, Gensch E, Rudner A, Tabtiang R: A *C. elegans* mutant that lives twice as long as wild type. *Nature* 1993; 366: 461—464.
- 31) Lin YJ, Seroude L, Benzer S: Extended life-span and stress resistance in the *Drosophila* mutant methuselah. *Science* 1998; 282: 943—946.
- 32) Johnson TE, Henderson S, Murakami S, de Castro E, de Castro SH, Cypser J, et al.: Longevity genes in the nematode *Caenorhabditis elegans* also mediate increased re-

- sistance to stress and prevent disease. *J Inherit Metab Dis* 2002; 25: 197—206.
- 33) Wang HD, Kazemi-Esfarjani P, Benzer S: Multiple-stress analysis for isolation of *Drosophila* longevity genes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 12610—12615.
 - 34) Jenkins NL, McColl G, Lithgow GJ: Fitness cost of extended lifespan in *Caenorhabditis elegans*. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 2004; 271: 2523—2526.
 - 35) Walker DW, McColl G, Jenkins NL, Harris J, Lithgow GJ: Evolution of lifespan in *C. elegans*. *Nature* 2000; 405: 296—297.
 - 36) Butler RN, Austad SN, Barzilai N, Braun A, Helfand S, Larsen PL, et al.: Longevity genes: from primitive organisms to humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58: 581—584.
 - 37) Hodes RJ, McCormick AM, Pruzan M: Longevity assurance genes: how do they influence aging and life span? *J Am Geriatr Soc* 1996; 44: 988—991.
 - 38) Schächter F, Faure-Delanef L, Guenot F, Rouger H, Froguel P, Lesueur-Ginot L, et al.: Genetic associations with human longevity at the APOE and ACE loci. *Nat Genet* 1994; 6: 29—32.
 - 39) Finch CE, Tanzi RE: Genetics of aging. *Science* 1997; 278: 407—411.
 - 40) Cournil A, Kirkwood TB: If you would live long, choose your parents well. *Trends Genet* 2001; 17: 233—235.
 - 41) Longo VD, Fabrizio P: Regulation of longevity and stress resistance: a molecular strategy conserved from yeast to humans? *Cell Mol Life Sci* 2002; 59: 903—908.
 - 42) Murphy CT, McCarroll SA, Bargmann CI, Fraser A, Kamath RS, Ahringer J, et al.: Genes that act downstream of DAF-16 to influence the lifespan of *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 2003; 424: 277—283.
 - 43) JL, Walford RL, Weindruch R: The retardation of aging by caloric restriction: its significance in the transgenic era. *Exp Gerontol* 2003; 38: 1343—1351.
 - 44) Masoro EJ: Caloric restriction and aging: an update. *Exp Gerontol* 2000; 35: 299—305.
 - 45) Goto S, Takahashi R, Araki S, Nakamoto H: Dietary restriction initiated in late adulthood can reverse age-related alterations of protein and protein metabolism. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 959: 50—56.
 - 46) Weindruch R, Kayo T, Lee CK, Prolla TA: Microarray profiling of gene expression in aging and its alteration by caloric restriction in mice. *J Nutr* 2001; 131: 918S—923S.
 - 47) Dhahbi JM, Kim HJ, Mote PL, Beaver RJ, Spindler SR: Temporal linkage between the phenotypic and genomic responses to caloric restriction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 5524—5529.
 - 48) Lloyd T: Food restriction increases life span of hypertensive animals. *Life Sci* 1984; 34: 401—407.
 - 49) Fernandes G, Good RA: Inhibition by restricted-calorie diet of lymphoproliferative disease and renal damage in MRL/lpr mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1984; 81: 6144—6148.
 - 50) Roth GS, Ingram DK, Lane MA: Caloric restriction in primates and relevance to humans. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 928: 305—315.
 - 51) Ramsey JJ, Colman RJ, Binkley NC, Christensen JD, Gresl TA, Kemnitz JW, et al.: Dietary restriction and aging in rhesus monkeys: the University of Wisconsin study. *Exp Gerontol* 2000; 35: 1131—1149.
 - 52) Roth GS, Mattison JA, Ottinger MA, Chachich ME, Lane MA, Ingram DK: Aging in rhesus monkeys: relevance to human health interventions. *Science* 2004; 305: 1423—1426.
 - 53) Walford RL, Weber L, Panov S: Caloric restriction and aging as viewed from Biosphere 2. *Receptor* 1995; 5: 29—33.
 - 54) Martin GM: Some new directions for research on the biology of aging. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 908: 1—13.
 - 55) Dangour AD, Sibson VL, Fletcher AE: Micronutrient supplementation in later life: limited evidence for benefit. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004; 59: 659—673.
 - 56) Butler RN, Fossel M, Pan CX, Rothman DJ, Rothman SM: Anti-aging medicine. 2. Efficacy and safety of hormones and antioxidants. *Geriatrics* 2000; 55: 48—52, 55—56, 58.
 - 57) Melov S, Ravenscroft J, Malik S, Gill MS, Walker DW, Clayton PE, et al.: Extension of life-span with superoxide dismutase/catalase mimetics. *Science* 2000; 289: 1567—1569.
 - 58) Keaney M, Gems D: No increase in lifespan in *Caenorhabditis elegans* upon treatment with the superoxide dismutase mimetic EUK-8. *Free Radic Biol Med* 2003; 34: 277—282.
 - 59) Sampayo JN, Olsen A, Lithgow GJ: Oxidative stress in *Caenorhabditis elegans*: protective effects of superoxide dismutase/catalase mimetics. *Aging Cell* 2003; 2: 319—326.
 - 60) Zhang HJ, Doctrow SR, Xu L, Oberley LW, Beecher B, Morrison J, et al.: Redox modulation of the liver with chronic antioxidant enzyme mimetic treatment prevents age-related oxidative damage associated with environmental stress. *FASEB J* 2004; 18: 1547—1549.
 - 61) Carney JM, Starke-Reed PE, Oliver CN, Landum RW, Cheng MS, Wu JF, et al.: Reversal of age-related increase in brain protein oxidation, decrease in enzyme activity, and loss in temporal and spatial memory by chronic administration of the spin-trapping compound-tert-butyl-alpha-phenylnitron. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88: 3633—3636.
 - 62) Floyd RA, Hensley K, Forster MJ, Kelleher-Anderson JA, Wood PL: Nitrones as neuroprotectants and antiag-

- ing drugs. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 959: 321—329.
- 63) Kitani K, Minami C, Yamamoto T, Kanai S, Ivy GO, Carrillo MC: Pharmacological interventions in aging and age-associated disorders: potentials of propargylamines for human use. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 959: 295—307.
- 64) Kitani K, Miyasaka K, Kanai S, Carrillo MC, Ivy GO: Upregulation of antioxidant enzyme activities by deprenyl. Implications for life span extension. *Ann N Y Acad Sci* 1996; 786: 391—409.
- 65) Lee M, Hyun D, Jenner P, Halliwell B: Effect of overexpression of wild-type and mutant Cu/Zn-superoxide dismutases on oxidative damage and antioxidant defences: relevance to Down's syndrome and familial amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurochem* 2001; 76: 957—965.
- 66) Orr WC, Sohal RS: Does overexpression of Cu, Zn-SOD extend life span in *Drosophila melanogaster*? *Exp Gerontol* 2003; 38: 227—230.
- 67) Ingram DK, Anson RM, de Cabo R, Mamczarz J, Zhu M, Mattison J, et al.: Development of calorie restriction mimetics as a prolongevity strategy. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1019: 412—423.
- 68) Anisimov VN, Ukraintseva SV, Anikin VI, Popovich IG, Zabezhinski MA, Bertsein LM, et al.: Effects of Phentermine and Phenformin on Biomarkers of Aging in Rats *Gerontology* 2005; 51: 19—28.
- 69) Corton JC, Apte U, Anderson SP, Limaye P, Yoon L, Latendresse J, et al.: Mimetics of caloric restriction include agonists of lipid-activated nuclear receptors. *J Biol Chem* 2004; 279: 46204—46212.
- 70) Holloszy JO: Mortality rate and longevity of food-restricted exercising male rats: a reevaluation. *J Appl Physiol* 1997; 82: 399—403.
- 71) Blair SN, Kohl HW 3rd, Paffenbarger RS Jr, Clark DG, Cooper KH, Gibbons LW: Physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy men and women. *JAMA* 1989; 262: 2395—2401.
- 72) Paffenbarger RS Jr, Kampert JB, Lee IM, Hyde RT, Leung RW, Wing AL: Changes in physical activity and other lifeway patterns influencing longevity. *Med Sci Sports Exerc* 1994; 26: 857—865.
- 73) Sawada SS, Muto T, Tanaka H, Lee IM, Paffenbarger RS Jr, Shindo M, et al.: Cardiorespiratory fitness and cancer mortality in Japanese men: a prospective study. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35: 1546—1550.
- 74) Molteni R, Ying Z, Gomez-Pinilla F: Differential effects of acute and chronic exercise on plasticity-related genes in the rat hippocampus revealed by microarray. *Eur J Neurosci* 2002; 16: 1107—1116.
- 75) Bronikowski AM, Carter PA, Morgan TJ, Garland T Jr, Ung N, Pugh TD, et al.: Lifelong voluntary exercise in the mouse prevents age-related alterations in gene expression in the heart. *Physiol Genomics* 2003; 12: 129—138.
- 76) Radak Z, Kaneko T, Tahara S, Nakamoto H, Pucsok J, Sasvari M, et al.: Regular exercise improves cognitive function and decreases oxidative damage in rat brain. *Neurochem Int* 2001; 38: 17—23.
- 77) van Praag H, Kempermann G, Gage FH: Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat Neurosci* 1999; 2: 266—270.
- 78) Goto S, Radak Z, Nyakas C, Chung HY, Naito H, Takahashi R, et al.: Regular exercise: an effective means to reduce oxidative stress in old rats. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1019: 471—474.
- 79) Goto S: Hormesis and intervention of aging: An emerging paradigm in gerontology. *Geriatr Gerontol Int* 2004; 4: S79—S80.
- 80) Radak Z, Chung HY, Goto S: Exercise and hormesis. Stress related adaptation for successful aging. *Biogerontol* 2005 (in press).