第 24 回日本老年学会総会記録

〈シンポジウム I : 老年学の確立をめざして〉

3. 高齢社会における基礎老化学の役割

後藤佐多良

要 約 基礎老化・老年学の目標は老化の仕組みや制御法を探り、健康長寿社会を実現するための学問的科学的裏付けをすることである。老年病や要介護の問題もその根本には加齢とともに進行する生物学的老化がある。近年の基礎的老化研究の目覚ましい成果はヒトへの応用の期待をいだかせる。本稿ではその成果を概観しながらそれが加齢関連疾患発症の遅延、要介護状態の軽減など QOL の向上に役立つのかについて考えた上で、生物学的老化の遅延を通じて老年病の発症を減らし、加齢に伴う虚弱の進行を遅らせることの重要性を強調した。

Key words : 生物学的老化, 老化介入, アンチエイジング

(日老医誌 2006 ; 43 : 289-292)

はじめに

日本の高齢化率（65 歳以上の人々が全人口に占める割合）は 2005 年時点で 20.0% であり、2015 年には 26% に達し、2050 年には 35% を超えると予測されている。国民の 4 人から 3 人に一人が高齢者となる時代は目前である。高齢者の増加によって病弱・虚弱老人の総数が増え、本人はもとよりその家族の精神的肉体的負担は介護保険制度の導入によって減少したとはいえ依然として大きく、老人医療費をはじめとした社会の負担も増大しつつある。一方、「高年齢者雇用安定法」の改正によって 7 年後には定年は 60 歳から 65 歳に延長されるが、将来は個人の健康度や能力に応じて定年がさらに延長される時代がくると予想される。百寿者の数は 1963 年に厚生省が統計をとりはじめてから指数関数的に増え続けて 2005 年には 25,000 人を超えた。90 年を超える長い年月を健康に過ごすことが出来るお年寄りの数も急速に増加している。晩年を寝たきりで過ごしたり、認知症その他の老年病や虚弱に悩まされたりする人々と高齢でも心身ともに健康で若者顔負けの知力・体力を維持して健康長寿を実現している人々との違いは何処にあるのか。基礎老化学の役割は、生物学的老化の仕組みを解明するとともに、その違いに関する遺伝的・環境的要因を明らかにし

て、一人ひとりにふさわしい QOL 低下の防止・向上の道を探ることである。

基礎老化学は生物の老化メカニズムを明らかにしようとする学問である。一口に老化と言っても生物種によってその内容はかなり異なる¹⁾。同一生物種の老化も複雑な表現型を示す。そのため老化学説も一人一説と言われるほど多様である。わが国の近代老化老年学の始祖ともいえる尼子富士郎博士の大著「老化」(1974 年) には 57 におよぶ老化の定義が紹介されている²⁾。老化学の長老ゾーレス・メドページェフによると老化学説は 300 を下らないという³⁾。このように老化は複雑な生命現象である。

老化関連遺伝子研究の進歩と老化介入

老化は確かに複雑な生命現象であるが、近年の基礎老化学の進歩によってその仕組みの根幹には活性酸素による分子傷害があるらしいことが明らかになってきた。老化の仕組みに関して統一的な学説が全く無かった半世紀前（1956 年）に活性酸素を含むフリーラジカルによる分子傷害に注目し「老化のフリーラジカル説」を提唱した Denham Harman の先見性は高く評価されるべきである⁴⁾。現在多くの老化研究者が注目しているミトコンドリアがフリーラジカルの主な発生源であることを最初に指摘したのも Harman (1972) であることは意外に知られていない⁵⁾。老化メカニズムにおけるフリーラジカルの寄与に関しては、支持するデータが蓄積する一方で、最近老化とミトコンドリアのフリーラジカル産生は関係

がなさそうだと異議を唱える研究結果が報告され議論を呼んでいる⁶⁾⁷⁾。

老化モデル動物を使った長寿変異の研究が近年急速に進展している。一連の研究は 1988 年に Tom Johnson が報告した線虫の長寿変異 *age-1* に始まる。その後線虫では *daf-2*, *clk-1*, *eat-1* などの長寿変異株が報告され野生株の数 10% から数倍の寿命を持ち酸化ストレスをはじめとする各種ストレスに高い抵抗性を示すことが明らかになってきた⁸⁾。ショウジョウバエ (*InR*, *Chico* 変異など) やマウス (成長ホルモン, IGF-1 関連遺伝子, *p66^{shc}* 変異など) においても遺伝子変異によって寿命が延びることが報告された (最近の総説⁹⁾ を参照)。多くの長寿変異ではストレスに対する抵抗性が野生株より高いといわれている。こうした遺伝子はそれ自体が老化を促進し機能を失うことによって老化が遅延するという意味で老化遺伝子 *gerontogene* と呼べる¹¹⁾。長寿変異の中にはインスリン/IGF-1 情報伝達系構成タンパク質に異常があるものが多く、古くから知られているカロリー制限の抗老化作用との関連でエネルギー代謝と長寿の間に深い関わりがあると想像されている¹¹⁾。長寿変異責任遺伝子あるいはその類似遺伝子はヒトを含む多くの動物種で保存されており、そのために種を超えた共通老化メカニズムがあるはずだと考える研究者は多い⁹⁾¹²⁾。線虫 (*daf-2*) やショウジョウバエ (*InR*) に長寿変異をもたらすインスリン/IGF-1 情報伝達系タンパク質遺伝子の変異が哺乳類のマウスでも同様の長寿をもたらすという報告がある¹³⁾。しかし、ヒトではインスリン情報伝達系の異常は 2 型糖尿病を起こすことを考えると、これらの知見からヒトの健康長寿を実現する手がかりが得られるかどうかは疑問である。また、主に生殖年齢を過ぎたあとに進行する老化を進行させる *gerontogene* が数億年の進化の歴史を経て共通に保存されて子孫に伝えられている可能性は少ないのではなかろうか。

高齢者における筋萎縮 (*sarcopenia*) は転倒骨折などの危険を高めるだけでなく ADL (日常生活動作) を制約し QOL (生活の質) を損なうことが問題になっている。筋肉細胞は神経細胞と並んで分裂終了細胞の代表であり老化を駆動する細胞として重要であるが、筋萎縮はヒトだけでなくラット¹⁴⁾・ショウジョウバエ¹⁵⁾・線虫¹⁶⁾などの実験動物でも加齢に伴って進行する普遍性の高い老化指標である。筋肉細胞は生物学的には神経細胞以上に正常加齢変化を起こしやすい分裂終了細胞として注目される¹⁵⁾¹⁶⁾。加齢性筋萎縮に遺伝子がどのように関わっているかは明らかでないが上述の長寿変異線虫 *age-1* では筋萎縮の進行も遅延しており長寿の責任遺伝子の一つ

phosphatidylinositol 3-OH kinase 遺伝子がかかわる経路の関与が示唆されている¹⁶⁾。モデル動物の研究を通じてヒトの高齢期における筋萎縮予防の手がかりが得られる可能性がある。こうした研究は寿命を延ばすことには役立たなくても高齢期の健康維持の方策を見出す上で役立つかもしれない。

老化介入への展望

長寿関連遺伝子の研究が急速に進む一方で、抗酸化物質やホルモンの摂取、ライフスタイルなどによる寿命延長や高齢期の QOL の向上を目指したいいわゆるアンチエイジングには臨床医、一般人、企業から強い関心が寄せられており、老化専門家の間でもその是非を巡る議論が盛んである¹⁷⁾¹⁸⁾。老化におけるフリーラジカルあるいは活性酸素の役割が研究者によって強調されることを背景に抗酸化物質の摂取が推奨され、一般の人々の間に抗酸化作用は強いほどよいという“信仰”が広まっているように思う。活性酸素は悪者扱いにされることが多いが、生体にとって必須であり、それを十把ひとからげに人為的に排除しようとする試みは有益でないだけでなく有害でさえあり得る¹⁹⁾²⁰⁾。我々は活性酸素が生体内のどの場所で、どのタイミングで必要であり、あるいは害をおよぼす可能性があるかを十分理解しているとはいえない。生体には酸化ストレスが亢進すれば、それに対して抗酸化システム (抗酸化酵素・抗酸化物質代謝酵素・酸化傷害除去・修復酵素など) が活性化されるという適応反応が起こる。この適応反応は健康な若齢期には生体抗酸化システム全体のバランスの上に成り立っているため酸化傷害が過度に蓄積することはない。老齢期に生体内抗酸化物質濃度や抗酸化酵素活性が低下することに対して適切な量とタイミングで抗酸化物質を摂取して必要な部分にこのバランスを取り戻すことは難しいと考えられる。不足すれば病態を引き起こすことが明らかなビタミン C や E でも、その他の抗酸化物質でも多く摂取することで老化を遅延させるという確実な証拠は得られていない²¹⁾²²⁾。

カロリー制限は多くの実験動物において遺伝子改変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。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マウスやラットでは自由摂食条件下に比べて最大 40~50% 延び、癌などの老化関連病態の発症が遅延して加齢による生理機能の低下も遅くなる¹¹⁾。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。インスリン/IGF-1 情報伝達系

図1 三大死因が無くなった場合と生物学的老化が減速した場合の65歳日本人女性の平均余命の予測

註1: 悪性腫瘍・心疾患・脳血管疾患が無くなった場合の65歳日本人女性の平均余命と寿命:「平均余命の現状と主要疾患が無くなった場合の伸び」厚生労働省平成16年(2004年)簡易生命表³¹⁾による。なお、肺炎が無くなった場合の伸びは0.85年と推定されている。

註2: 生物学的最長寿命(122歳)予測の根拠: 広瀬信義「百寿者の多面的検討とその国際比較」(平成13年度厚生科学研究費補助金研究報告書(分担研究者: 権藤恭之ほか)³²⁾に基づく。

註3: Martin G et al. *Science* 299: 1339, 2003 を参考に作図

に対する作用が注目されているが前述のように哺乳類に当てはまるかについては疑問である²³⁾。サルを使った進行中の研究からヒトにおいてもカロリー制限が実験動物と類似の寿命延長効果、抗老化作用をもつと期待されているが、ヒトでは肥満による生活習慣病の予防で寿命延長はできても生物学的老化を遅延させることができるかどうかは未知である。実験動物では中齢期・高齢期からのカロリー制限を行った場合、顕著な寿命延長は望めないが、少なくともある種の生物学的パラメータが若齢化し、老齢期の健康に役立つ可能性はある²⁴⁾²⁵⁾。

定期的運動はヒトにおいて骨格筋の加齢による萎縮を軽減するなどの作用でQOLを向上させ、心臓血管系の病気や癌による死亡率を低下させたり認知症の発症を遅延させたりする²⁶⁾。動物実験では平均寿命の延長率は10%程度で最長寿命は変わらないため老化介入方法としてはカロリー制限ほど興味を引いていない。しかし、例えばラットに二カ月の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などの効果がある²⁷⁾。また、最近では脳にβアミロイドを蓄積するトランスジェニックマウスにおいて運動時間と蓄積が逆相関し、蓄積の軽減が分解酵素ネプリライ

シンの活性化によるという興味深い報告がある²⁸⁾。肝臓においては還元型グルタチオンが増加し、炎症性サイトカイン遺伝子の転写因子NF-κBの活性化が抑えられて定期的運動に炎症軽減作用あることが示唆されている²⁹⁾。このように定期的運動は組織器官を超えて酸化ストレスを軽減しているようにみえる。適度な刺激、おそらく活性酸素の産生が適度に高まることによって生体防御系が亢進している可能性がある³⁰⁾。運動習慣あるいは活動的生活による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生体恒常性を維持しながら起こり、老年病の発症遅延のみならず筋萎縮の軽減などを通じてQOLの向上に役立つことが期待される。

多くの老化関連病態の最大のリスクファクターは生物学的老化であると言われる。生物学的老化をより深く理解し、それを老年病や加齢による虚弱の軽減・遅延に役立てることが重要である。

最後に厚生労働省の平成15年(2003年)簡易生命表の参考資料および東京都老人総合研究所権藤恭之博士による日本人の予想最長寿命³²⁾に基づいて作成した図1を示して、主要な老年病の根絶への努力もさることながら高齢者の死因の背景にある生物学的老化の遅延が人々のQOLの維持や長寿につながることを、したがって老化の基礎的研究が重要であることを重ねて強調したい。

文 献

- 1) 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.
- 2) 尼子富士郎: 老化. 医学書院, 1974, p121-126.
- 3) Medvedev ZA: An attempt at a rational classification of theories of ageing. *Biol Rev Camb Philos Soc* 1990; 65: 375-398.
- 4) Harman D, Harman H: "I thought, thought, thought for four months in vain and suddenly the idea came"—an interview with Denham and Helen Harman Interview by K. Kitani and G.O. Ivy. *Biogerontology* 2003; 4: 401-412.
- 5) Harman D: The biologic clock: the mitochondria? *J Am Geriatr Soc* 1972; 20: 145-147.
- 6) Kujoth GC, Hiona A, Pugh TD, Someya S, Panzer K, Wohlgemuth SE, et al.: Mitochondrial DNA mutations, oxidative stress, and apoptosis in mammalian aging. *Science* 2005; 309: 481-484.
- 7) Trifunovic A, Hansson A, Wredenberg A, Rovio AT, Dufour E, Khvorostov I, et al.: From the Cover: Somatic mtDNA mutations cause aging phenotypes without affecting reactive oxygen species production. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 17993-17998.
- 8) Johnson TE: Subfield history: *Caenorhabditis elegans* as

- a system for analysis of the genetics of aging. *Sci Aging Knowledge Environ* 2002 ; 2002 (34) : re4.
- 9) Kenyon C : The plasticity of aging: insights from long-lived mutants. *Cell* 2005 ; 120 : 449-460.
 - 10) 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.
 - 11) Masoro EJ : Overview of caloric restriction and ageing. *Mech Ageing Dev* 2005 ; 126 : 913-922.
 - 12) 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.
 - 13) Holzenberger M, Dupont J, Ducos B, Leneuve P, Geloen A, Even PC, et al. : IGF-1 receptor regulates lifespan and resistance to oxidative stress in mice. *Nature* 2003 ; 421 : 182-187.
 - 14) Hepple RT : Sarcopenia—a critical perspective. *Sci Aging Knowledge Environ* 2003 ; 2003 (46) : pe31.
 - 15) Zheng J, Edelman SW, Tharmarajah G, Walker DW, Pletcher SD, Seroude L : Differential patterns of apoptosis in response to aging in *Drosophila*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005 ; 102 : 12083-12088.
 - 16) Herndon LA, Schmeissner PJ, Dudaronek JM, Brown PA, Listner KM, Sakano Y, et al. : Stochastic and genetic factors influence tissue-specific decline in ageing *C. elegans*. *Nature* 2002 ; 419 : 808-814.
 - 17) Rae MJ : Anti-aging medicine: fallacies, realities, imperatives. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005 ; 60 : 1223-1227.
 - 18) Hayflick L : Anti-aging medicine: fallacies, realities, imperatives. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005 ; 60 : 1228-1232.
 - 19) Tapia PC : Sublethal mitochondrial stress with an attendant stoichiometric augmentation of reactive oxygen species may precipitate many of the beneficial alterations in cellular physiology produced by caloric restriction, intermittent fasting, exercise and dietary phytonutrients: "Mitohormesis" for health and vitality. *Med Hypotheses* 2006 ; 66 : 832-843.
 - 20) Juranek I, Bezek S : Controversy of free radical hypothesis: reactive oxygen species—cause or consequence of tissue injury? *Gen Physiol Biophys* 2005 ; 24 : 263-278.
 - 21) 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.
 - 22) Hadley EC, Lakatta EG, Morrison-Bogorad M, Warner HR, Hodes RJ : The future of aging therapies. *Cell* 2005 ; 120 : 557-567.
 - 23) Rincon M, Muzumdar R, Atzmon G, Barzilai N : The paradox of the insulin/IGF-1 signaling pathway in longevity. *Mech Ageing Dev* 2004 ; 125 : 397-403.
 - 24) 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.
 - 25) Spindler SR : Rapid and reversible induction of the longevity, anticancer and genomic effects of caloric restriction. *Mech Ageing Dev* 2005 ; 126 : 960-966.
 - 26) Singh MA : Exercise comes of age: rationale and recommendations for a geriatric exercise prescription. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002 ; 57 : M262-M282.
 - 27) Radák 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.
 - 28) Lazarov O, Robinson J, Tang YP, Hairston IS, Korade-Mirnic Z, Lee VM, et al. : Environmental enrichment reduces Abeta levels and amyloid deposition in transgenic mice. *Cell* 2005 ; 120 : 701-713.
 - 29) Radák Z, Chung HY, Naito H, Takahashi R, Jung KJ, Kim HJ, et al. : Age-associated increase in oxidative stress and nuclear transcription factor NF- κ B activation are attenuated in rat liver by regular exercise. *FASEB J* 2004 ; 18 : 749-750.
 - 30) Radák Z, Chung HY, Goto S : Opinion: Exercise and hormesis: Oxidative stress-related adaptation for successful aging. *Biogerontology* 2005 ; 6 : 71-75.
 - 31) 厚生労働省大臣官房統計情報部 : 平成 16 年簡易生命表 (日本人の平均余命) 参考資料 3 "死因別死亡確率と特定死因を除去した場合の平均余命の延びの推移" (平成 17 年 8 月 5 日修正後).
 - 32) 権藤恭之 : わが国における百寿者人口の動態および東京の百寿者の現状 (広瀬信義ほか, "百寿者の多面的検討とその国際比較" 平成 13 年度厚生科学研究費補助金長寿科学研究事業総括・分担研究報告書, 平成 14 (2002) 年 3 月) 10-15.