

老化を治療する

松井英男¹

1 はじめに

世界保健機関（WHO）では、老化を全身症状の一つとしてとらえ、「加齢にともなう内在的能力の低下」と定義している(ICD-11, Feb, 2022)¹⁾。日本は、世界の他の国に先駆けて高齢化社会に突入しており、健康寿命を延伸することが喫緊の課題となっている。健康状態を維持しつつ歳を重ねるためには、老化のメカニズム自体を解明することが必要であり、世界中でこの課題に向けた挑戦が続いている。近年、老化のメカニズムが明らかにされつつあり、ヒトにおいても老化を治療する取り組みが始まっている。本稿では、これまでに明らかになってきた老化のメカニズムについて概説し、生活習慣で可能な老化予防（食事、運動、ホルミシス）、薬物療法（NAD ブースター薬、ラパマイシン、メトホルミン）、老化細胞除去療法、細胞のリプログラミング、について紹介するとともに、老化治療の意義や将来的な取り組みについて述べる。

2 老化の仕組み

老化はなぜ起こるのであろうか。生命体を維持するためには、遺伝情報を伝達すること（DNA の複製）と同時に、外部からの侵襲による遺伝子の損傷(放射線など)に対する修復機構としてエピジェネティックな変化、すなわち DNA のメチル化、ヒストンのアセチル化、クロマチン構造の変化、転写因子ネットワークの変化などが必要である。すなわち、間違っただけの遺伝情報を伝えないために、一時的に複製を停止して修復を優先させるという機構である。そうでなければ、がん細胞のように正常でない遺伝情報が次々と次世代に送られ、個体が死を招くことになってしまう。この修復機構であるエピジェネティックな分子の働きが破綻してしまうことこそが老化の本質であり²⁾、これは細胞レベルから臓器レベル、そして最終的には個体の変化として現れる。

1) 老化細胞

ヒトの身体は、はじめ 1 個の受精卵だったものが細胞分裂により個体レベルにまで成長するが、成長が停止した後の老化は細胞レベルの変化として捉えることができる。老

¹医療法人社団ビジョナリー・ヘルスケア 川崎高津診療所 理事長

化細胞の特徴としては、1) DNA 損傷時に増殖刺激に抵抗性を示し、安定的に細胞周期が停止する、2) テロメアの短縮による分裂回数の制限、3) 形態的な変化、代謝の変化、クロマチン再構築、遺伝子発現変化、4) SASP (Senescence-associated secretory phenotype)という炎症促進物質を放出する、などが知られている。

正常のヒト体細胞では、細胞分裂は50代目、期間として約12ヶ月で停止するが、これをヘイフリックの限界と呼んでいる。この時、染色体レベルでの変化としては、染色体の先端についているテロメア構造が短縮することが知られている。すなわち、染色体の末端の変化により正常な遺伝子の複製が困難となってしまうのである。逆に無限の増殖を続けるガン細胞などでは、このテロメア構造を再び作り直すテロメララーゼという酵素が存在する。

2) 臓器の老化

あらゆる臓器で老化細胞の蓄積ないしは正常細胞の減少が起こる結果、臓器レベルでの老化がおこる。まず脳では、神経変性疾患としてアルツハイマー病やパーキンソン病などが発症する。肝臓では、アルブミンの合成の低下、代謝能の低下などが起こる結果、栄養状態の悪化や薬剤の副作用などが起こりやすくなる。血管の老化では、動脈硬化が進行し、高血圧の原因になり、臓器を還流する血管への影響から心臓、脳、腎臓なども影響を受ける。皮膚では、厚みや弾力性の低下、保湿機能の低下、神経過敏などが生じる。感覚器では、白内障や網膜疾患の進行による視力低下、難聴などが起こる。筋・骨格系では、サルコペニア、骨粗鬆症などが進行し、ADLが低下する。造血器では、貧血や免疫機能の低下による易感染性が問題となる。さらに、内分泌系では、耐糖能の異常から2型糖尿病が発生する。これらが時間をかけ、程度の差こそあれ同時に進行する結果、個体としての老化が現れると考えられる。

3 寿命について

老化を考える点でもう一つ重要なことは、時間的な経過や環境も寿命の要因となる点である。ある個体では、老化が早く進むこともあれば（例えば早老症などの疾患）、加齢の速度が遅く年齢よりも若く見えるという場合もある。また、寿命には性差があることが知られており、一般的に女性の方が長い。日本は世界の中でも長寿国であるが、女性の平均寿命は88歳で、男性は82歳である（2020年度）。さらに、生活環境によっても寿命は変化し、アフリカなどの貧困地域（図の左下）での平均寿命（0歳児の平均余命）は相対的に短い（図1）³⁾。

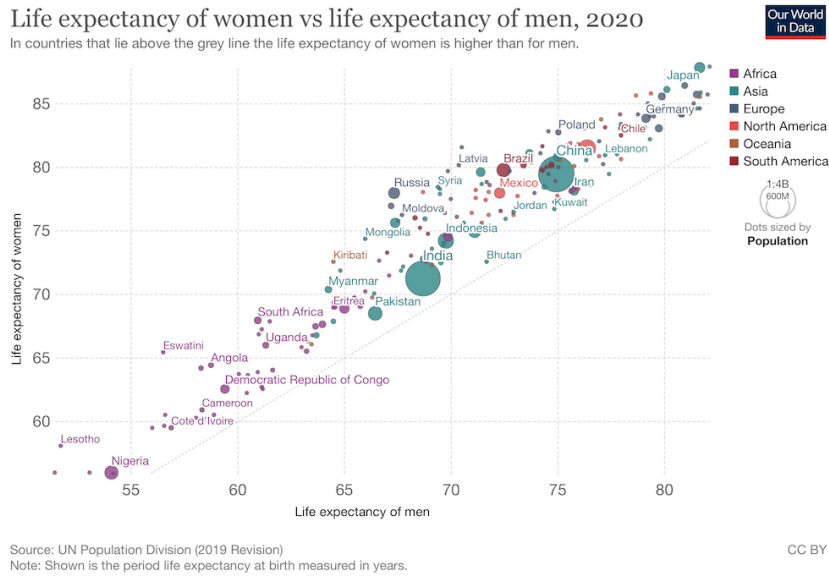


図1 男性と女性の平均余命の比較（文献3より転載）

総務省の人口推計（2010年）および国立社会保障・人口問題研究所の将来推計人口（2012年1月）のデータをもとに日本人の世代ごとの生存曲線を検討した⁴⁾。その結果、90歳代の高齢世代では衛生状態や戦争などの影響により早期の死亡が多かったが、50歳代では早期の死亡はほとんどなく、生存曲線は世代が若いほど右上方へシフトしていた（図2）。一方で、最高年齢の延長は見られず、100歳付近が寿命の限界と考えられた（図2）。

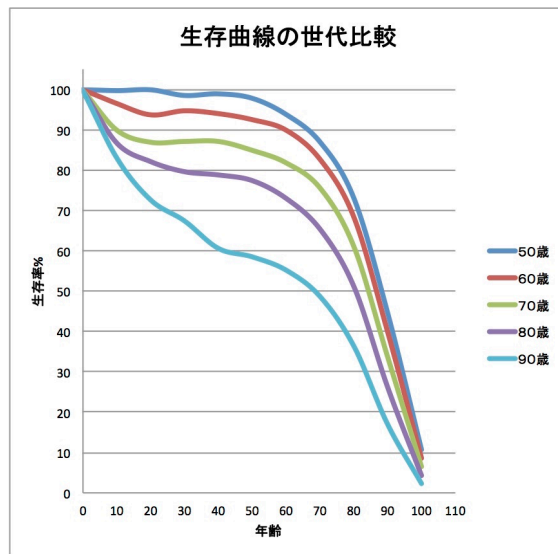


図2 日本人の生存曲線の世代比較

4 老化を治療する

1) 老化を防ぐダイエット

これまでに明らかにされた老化を予防する知見をもとに、現在当院で試行しているダイエットを紹介する⁵⁾。まず、食事であるが、口にする食べ物の質に注意することが重要である。まさに、「身体は食べたものでできている」(You are what you eat)、のである。具体的には、身体に悪影響を及ぼすおそれのあるものの摂取は極力避けたほうが良い。例えば、発色剤(亜硝酸ナトリウム)で処理された加工肉(ハム、ソーセージ、ベーコンなど)、人工甘味料(アセスルファム K、アスパルテームなど)、マーガリン(トランス脂肪酸)、乳製品(牛乳、チーズ、ヨーグルトなど)、遺伝子組み換え作物(大豆、じゃがいも、とうもろこしなど)などが挙げられる。

次に、カロリー制限よりも糖質制限(ケトン食のような過度のものは避ける)をし、急激な血糖上昇を避けることも重要である。タンパク質や脂質の制限はないが、赤身肉の摂取は極力避けたほうがよい。これは、肉に含まれるカルニチンという物質が腸内細菌の働きでトリメチルアミン-N-オキシド(TMAO)という物質に変換され、心臓病などの原因になるためである²⁾。また、食事の仕方も重要であり、食事間隔を一定時間あけて空腹を感じることも重要である。外国のことわざに、「朝は王のように食べ、昼は王子のように、そして夕は貧しい人のようにたべよ」、というものがあるが、これは空腹時間を作ることの重要性を示したものとも考えられる。

運動は、後述する長寿遺伝子を活性化することが分かっているが、当院では非運動性熱産生(NEAT)を高めることを推奨している。これは、身の回りの家事や子供の世話、階段昇降、通勤などの歩行による運動であり、気軽に行うことができる。これらの達成度をヘルスケア関連のアプリを使って実感することも大切である。この際、BMIは若干高めを設定した方が生命予後は延長すると考えられる⁶⁾。

ホルミシスとは、「毒が毒にならない程度の量で刺激効果を現すこと」であるが、例えば、運動、ときおり絶食すること、低タンパク質の食事、高温(サウナに入る)や低温(寒い中で過ごす)の環境などにより、生体に軽度のストレスが加わる結果、長寿遺伝子のスイッチが入る²⁾。

2) 老化の薬物療法

(1) NAD ブースター薬(NMN)

出芽酵母の中で寿命が長い変異株から同定された長寿遺伝子としてサーチュイン遺伝子(Sir2)が知られており、飢餓やカロリー制限により活性化されるが、エピジェネティックな変化により遺伝子が安定化する結果、代謝や遺伝子のサイレンシング、抗加齢

作用がある²⁾。MITの今井眞一郎らの研究により、サーチュイン(Sir2)の本体は、ヒストン脱アセチル化酵素であり、NAD(ニコチンアミド アデニン ジヌクレオチド)依存性であることが明らかにされた⁷⁾。

NADは主としてニコチン酸アミドからNAMPTという酵素によりNMN(ニコチンアミド アデニン モノヌクレオチド)を経て合成される(図3)。

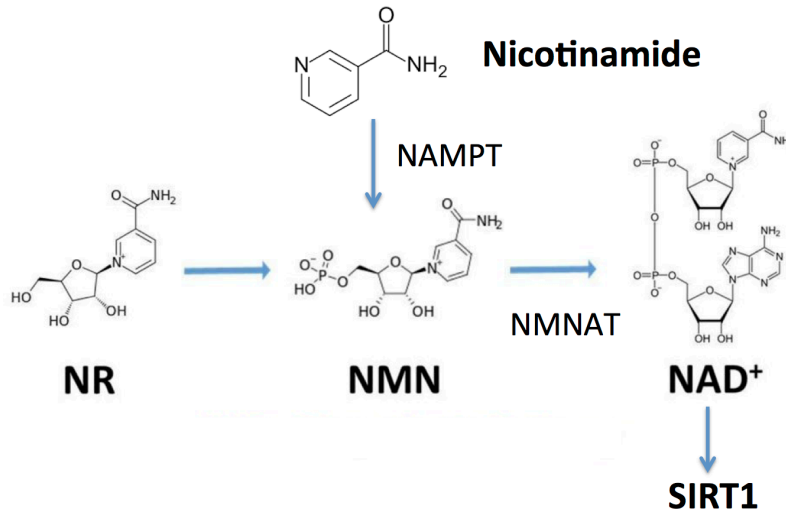


図3 NADの合成経路

生体内での働きは幅広く、単に酸化還元反応の補酵素にとどまらず、ミトコンドリアの機能や代謝、視床下部での概日リズム、全身での炎症、DNA修復、細胞分裂、信号伝達、クロマチンエピジェネティクスに及ぶ⁸⁾。NADは運動や食事によって合成されるが、外からのブースター投与により、脳神経では感覚運動機能、肝臓では糖新生や脂質酸化、心臓血管では心筋保護作用、リンパ組織では免疫や抗炎症作用、生殖器では妊孕性、腎臓では腎保護作用、膵臓ではインスリン分泌、筋肉ではインスリン感受性や脂質酸化作用、脂肪組織では脂肪新生などの働きが期待できる⁸⁾。したがって、対象疾患(症状)も認知症に始まり、視力低下や難聴、運動機能障害、心血管疾患、免疫機能喪失や自己免疫疾患、脂肪肝やインスリン抵抗性、腎臓病、不妊症、肥満、慢性炎症、サルコペニアやがんと幅広い(図4)⁸⁾。すなわち、生活習慣病のみならず老化にともなう身体症状を一度に治療できる可能性がある。

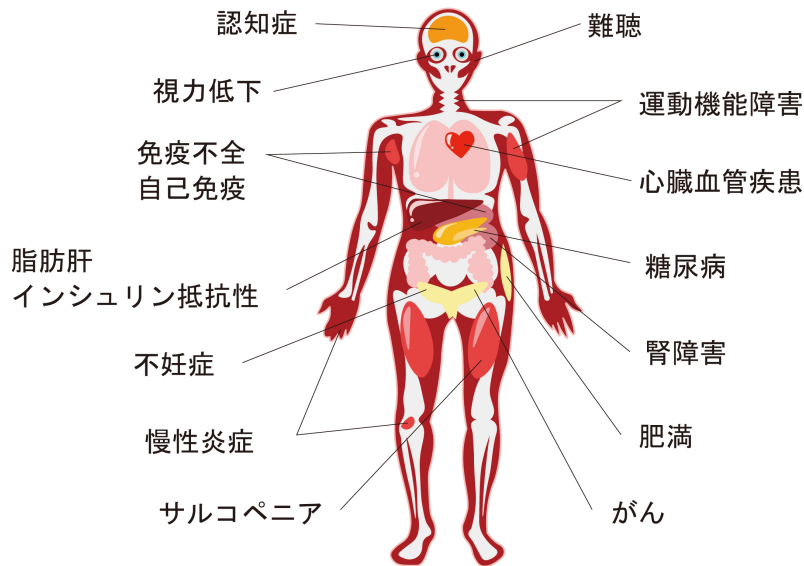


図4 NADによる疾患の治療（文献8の図4を一部改変）

NADは視床下部にコントロールセンターがあり、交感神経を経て骨格筋でのNAD合成（すなわちSIRT1合成）に関与している⁹⁾。また、脂肪組織からはeNAMPTによるフィードバックループがある⁹⁾。さらに、その原料であるNMNは小腸からトランスポーターを經由して吸収されることが明らかにされ¹⁰⁾、内服薬として期待が持たれている。実際、老化マウスを用いた実験では、NMN投与群で増加するものとして、エネルギー代謝、インスリン感受性、脂質代謝、ミトコンドリアの酸化的代謝、網膜機能、骨密度、免疫細胞数があり、逆に減少するものは、体重、遺伝子発現などであり、抗老化作用が示唆されている¹¹⁾。

最近、ヒトでの臨床試験の結果が発表された。一つは、閉経後のBMI25から40の女性を対象として、NMN 250mgあるいは偽薬を連日10週間摂取するものである¹²⁾。その結果、NMN投与により、血液細胞中のNADの上昇がみられ、筋肉におけるインスリン感受性が増加した。一方、65歳以上の健康な男性を対象にした研究¹³⁾では、NMNの経口摂取により血中NADの上昇が認められ、歩行速度で評価した生理的な筋力の改善が認められたが、脂肪の体組成やHbA1c, FBG, HOMA- β などの血中レベルに変化は認められなかった。

(2) ラパマイシン

ラパマイシンは、イースター島の土壌から発見された微生物によるマクロライド系化

合物である。mTOR（リン酸化酵素である哺乳類ラパマイシン標的タンパク質）阻害活性やIL-2の産生を低下させることから、免疫細胞の活性化が阻害されると考えられている。また、このような免疫抑制作用を利用して、臓器移植の拒絶防止に用いられている。さらに、ラパマイシンを投与された高齢化マウスの寿命を延長したとの報告¹⁴⁾があり、抗老化物質としても注目されている。

(3) メトホルミン

ビグアナイド系の経口糖尿病薬として日常診療でも用いられている薬剤である。肝臓での糖新生を抑制、中性脂肪やコレステロールの合成阻害などの作用のほか、ミトコンドリアの代謝反応を制限する、SIRT1活性を上げるといった多彩な薬理作用を有する。マウスの動物実験では寿命が延長することが示唆されており¹⁵⁾、臨床的には、糖尿病患者での心血管系イベントの発症リスクが低下する¹⁶⁾。

3) 老化細胞の除去 (Senolytics)

老化細胞を選択的に除去するために、低分子化合物や標的分子(p16など)を用いるもので、実験レベルでは身体機能の改善や延命効果が報告されている。その中でも、植物の色素であるポリフェノール(フラボノイド)として注目されているのが、ケルセチン(Q)とフィセチン(F)である。いずれも、抗酸化作用やサーチュイン遺伝子を活性化する働きがあり、抗老化作用が期待できる。Qは抗がん剤の一種のチロシンキナーゼ阻害剤であるダサチニブ(D)と併用して用いられる(D+Q)。この2種類をマウスに投与した実験では、老化細胞が除去され、寿命が20-30%延長した¹⁷⁾。ヒトの臨床試験では、糖尿病性腎症を有する患者での老化細胞の減少効果が報告されている¹⁸⁾。

これらの薬剤を用いた現在募集中のフェーズ2の臨床試験は2つある(2022年7月29日現在)。一つは、米国セントジュード小児研究病院による、18歳以上の小児がん患者のフレイル改善効果を見るもので、D+QとFの平行試験である¹⁹⁾。もう一つは、米国メイヨークリニックによる、70歳以上の健康な高齢者を対象にしたD、Q、Fを単独投与する平行試験で、I型コラーゲンテロペプチドの変化を指標とした支持療法の効果を見るものである²⁰⁾。

4) 細胞のリプログラミング

1958年、オックスフォード大学のジョン・ガードンは、カエルの未受精卵の核を取り除き、かわりにオタマジャクシの腸管細胞の核を移植した。その結果、卵からは無事にオタマジャクシが生まれ、カエルにまで成長した²¹⁾。これが意味するところは、細

胞が成長しても遺伝情報は核に保存されており、老化はリセットされるということである。その後、1996年には、エジンバラ大学のイアン・ウィルムットらにより羊の卵子の核を乳腺細胞の核に置き換えることによって、クローン羊のドリーが誕生した²²⁾。その後いろいろな議論があったが、現在ではこのクローニング技術は家畜や競走馬、ペットを再生するために日常的に行われている。そして、2006年に京都大学の山中伸弥は、体細胞の初期化にはわずか4つの遺伝子（Oct4, Sox2, Klf4, c-Myc）が必要であることを突き止め、人工多能性幹細胞(iPS細胞)が誕生した²³⁾。したがって、体細胞を初期化することで、老化を治療できる可能性が出てきたのである。米国ソーク研究所のフアン・ベルモンティは、ドキシサイクリンで誘導される4つの山中因子をもつ遺伝子組換えマウスを作製して実験を行った²⁴⁾。通常より早く老化するよう遺伝子操作したマウスに週2日だけ山中因子を誘導したところ、そうでないマウスに比較し若さを保ち、40%長く生きることができた。ある時期が来たら山中因子の注射をし、ドキシサイクリンの内服をすることで遺伝子スイッチを入れることが可能になれば、これは究極の老化治療になるであろう。

5 老化治療の意義

老化に伴う生活習慣病（高血圧、糖尿病、脂質異常症）をはじめとして、運動器や神経変性疾患、がんなどの疾病が予防できれば、医療費や介護費の大幅な削減が図れる可能性がある。これらの費用は、死亡前の1-2年で増加するので、健康寿命の延伸は意義のあることである。また、健康な高齢者が増えることによる生産年齢人口の増加が期待できる。例えば、アフリカのケニアでは、農業の担い手は平均年齢で60歳以上の高齢者であり、食料の安全確保の維持にとって重要である²⁵⁾。さらに、働く若い夫婦のために孫の面倒を見たり、困難な状況での精神的な支えになるなど高齢者の役割は大きい。

6 老化治療の将来

まず、これまでの疾患中心の医療体制から、高齢者中心の統合治療の提供が可能な保健システムを構築する必要がある。さらに、高齢者では介護の問題が付きまとうので、長期介護が可能な包括的なシステムの開発が急務である。そのためには、実務を担当する地域の多くの部門と政府の多様なレベルからの対応をまとめる必要も出てくる。さらに、高齢者の健康と身体機能を測定しモニタリングする仕組みと、これを計画に反映させる必要がある。具体的には、ウェアラブルデバイスの活用が考えられる²⁶⁾。現在、様々な健康情報は、腕時計タイプのデバイスからアプリケーションを通して入力ができる。また、モーションセンサーなどにより、転倒を未然に防ぐことなども可能になる

であろう。心電図、血糖値なども連続モニタリングが可能となっており、普段のデータを集めることにより健康状態を維持するようなアドバイスも行える。すなわち、疾患を未然に防ぐことがますます現実味を帯びることになる。老化に関しても、エピジェネティックなデータ（例えばヒストンのメチル化など）をモニタリングしながら、それを遅らせることも可能になるであろう。

7 おわりに

長野県佐久市にある薬師寺には、「ぴんころ地蔵」という一風変わったお地蔵様が祀られている（図5）。この地域では、亡くなる直前まで元気な老人が多く、長寿の町であることが知られている（病院嫌いな人が多いのも確かではあるが）。「ぴんころ」の意味は、元気で長生き（ぴんぴん）、寝込まず、病気で苦しむことなく楽に大往生する（ころり）ことに由来する。この地に住む人々は、川魚や新鮮な野菜、果物を多く食べ農作業をして暮らしているが、佐久盆地の影響で夏は暑く、冬は雪こそあまり降らないが寒さが厳しい。この環境は、今まで述べてきた長寿遺伝子を活性化する多くの要素を含んでいることに改めて気づかされた次第である。



図5 長野県佐久市薬師寺にあるぴんころ地蔵

文献

- 1) ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (version:02/2022)
<https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/835503193>
 (cited 2022/7/14)
- 2) デイビッド・A・シンクレア, マシュー・D・ラプラント LIFESPAN:老いなき世界, 東洋経済新報社, 東京, 2020
- 3) Our World in Data
<https://ourworldindata.org/grapher/life-expectancy-of-women-vs-life-expectancy-of-women> (cited in 2022/7/14)
- 4) 松井英男. 在医総研レター29. 2014
<https://kt-clinic.jp/global-image/units/upfiles/2604-1-20140205155259.pdf>
 (cited 2022/7/14)
- 5) 松井英男. 川崎高津診療所紀要. 3(1): 84-98, 2022
https://kt-clinic.jp/global-image/units/upfiles/20936-1-20220601154104_b62970a00503d1.pdf (cited 2022/08/01)
- 6) Sasazuki, S. et al. J Epidemiol. 21(6): 417-30, 2011 doi:10.2188/jea.je20100180
- 7) Imai, S. et al. Nature. 403: 795-800, 2000 doi:10.1038/35001622
- 8) Rajman, L. et al. Cell Metab. 27(3): 529-547, 2018
- 9) Imai, S. npj Systems Biology and Applications 2: 16018, 2016
 doi: 10.1038/npjbsa.2016.18
- 10) Grozio, A. et al. Nat. Metab. 1: 47-57, 2019 doi:10.1038/s42255-018-0009-4
- 11) Mills, K. et al. Cell Metab. 24(6): 795-806, 2016
 doi:10.1016/j.cmet.2016.09.013
- 12) Yoshino, M. et al. Science. 372: 1224-9, 2021
 doi:10.1126/science.abe9985
- 13) Igarashi, M. et al. npj aging. 8(5): 1-11, 2022
- 14) Harrison, DE. et al. Nature. 460: 392-95, 2009
- 15) Defronzo, RA. et al. J Clin Endocrinol Metab. 73: 1294-301, 1991
- 16) Wang, CP. et al. J Diabetes Complicat. 31: 679-86, 2017
- 17) Callaway, E. Nature. 19287, 2016 doi:10.1038/nature.2016.19287
- 18) Hickson, LJ. et al. EBioMed. 47: 446-456, 2019
 doi:10.1016/j.ebiom.2019.08.069

- 1 9) ClinicalTrials.gov NCT04733534 (cited 2022/07/29)
 - 2 0) ClinicalTrials.gov NCT04313634 (cited 2022/07/29)
 - 2 1) Gurdon, JB. Development. 140: 2446-8, 2013
 - 2 2) Campbell, K. et al. Nature 380: 64-66, 1996 doi:10.1038/380064a0
 - 2 3) Takahashi, K, Yamanaka S. Cell. 126: 663-676, 2006
 - 2 4) Ocampo, A. et al. Cell. 167: 1719-33, 2016 doi:10.1016/j.cell.2016.11.052
 - 2 5) Aboderin, IA. Beard, JR. Lancet. 14: 385(9968), 2015
 - 2 6) 松井英男. 川崎高津診療所紀要. 2(1): 50-60, 2021
- https://kt-clinic.jp/global-image/units/upfiles/18480-1-20211001095007_b61565b3f21e8f.pdf (cited 2022/08/02)

グラフィックデザイン MIJE luv crafts

本論文は、第 85 回 TA 講演会「老化を治療する」(2022 年 7 月 28 日)の内容に加筆・修正したものです。

Published on line in 2022/08/08 (v.2.5.1) and revised in 2023/11/06 (v2.6)

©Kawasaki Takatsu Shinryo-jyo, All rights reserved.