

日本臨牀 76 卷 増刊号 5 (2018 年 6 月 30 日発行) 別刷

老年医学(上)

—基礎・臨床研究の最新動向—

I. 老年医学・老化研究の展望

抗加齢医学と老年医学

堀江重郎

老年医学の展望

抗加齢医学と老年医学

Antiaging medicine and geriatric medicine

堀江重郎

Key words : 抗加齢医学, 遺伝子劣化, 酸化ストレス, アンチエイジング

1. 加齢の社会的価値

学問は、事象や情報を分類することがまず出発点となる。例えば胃の異常を訴える患者、排尿の異常を訴える患者から、臓器に生じる異常を分類する。社会での生産年齢を基に、乳児に起こる問題と高齢者に起こる問題を分類する。研究の手法、対象を分類して、生理学や薬理学、免疫学が生まれてきた。また医学の周辺領域として、法医学、獣医学、行動医学といった分類が出てくる。本稿では抗加齢医学について考えてみたい。参考文献は必要最小限としたことをはじめにお断りする。

私は抗加齢医学とは、加齢に伴って生じる医学的な負の現象が起らないように行動する学問領域と考えている。ユニークなのは「抗」という漢字が、「負」という価値に対する「行動」を含意することから、「客観的に」観察し分類する科学とは、いささか温度差があることであろう。

日本を含め東洋の文化には高齢者、長寿者を敬う文化がある。中国古典における「老」は、「老成」に代表されるように人間的成長の最高

段階を指す。また、長寿に達することがまれであった時代には、希少性が尊ばれ、そして人生経験の長さを英知として「長老」といったカテゴリーで、高齢者は家族や地域集団の意思決定に重きをなしていた。従って「加齢」はわれわれの社会では「負」の価値を持たない。そこが「抗加齢」という言葉にいささかざらつきを感じる部分であろう。

第二次世界大戦後に日本では定年制が社会体制に組み込まれるようになった。定年制は年金の受給年齢とリンクをしているが、そもそもは生涯雇用体制の中で、人口過剰の対策としての雇用対策、すなわち新陳代謝のためのメンバーチェンジの意味合いが強かったように思う。加えて東洋の文化には隠遁をよしとする文化もある。世俗を離れることが人格を高めるとさえ考えられてきた。定年に到達して「恩給」を貰うことは幸福なことと社会的に見なされてきた。アメリカでは、高齢者は必ずしも年齢の価値だけでは尊敬はされていない。建国以来社会に貢献するかどうかで尊敬の一つの基準であり、社会からリタイアすると自由度は増すものの社会への発言度は低くなるとされている。これが、

表 1 加齢による老化

メカニズム	DNA の傷害とゲノム不安定性
表現型	認知力の低下 筋肉量と筋力の減少 骨粗鬆症 内臓脂肪の増加 心血管機能の低下
医学的な変化	酸化ストレスの増加 免疫応答の変化 持続性の炎症 概日周期の変調 交感神経系の活性化と副交感神経系の失調

アメリカには定年制はないことの理由の一つかもしれない。一方で富を得て、仕事を離れて引退することは社会的な成功者の証ではあった。しかし最近のアメリカでは高齢者人口が増え、多くの高齢者が職に就いていることから、現在は高齢者の社会発言力が増しているという論調もある¹⁾。

現在、日本ではベビーブーマーの団塊の世代とその子供の世代が、人口構成上多い集団である。希少性が故に尊重されてきた高齢者がむしろ社会の多数となるにつれて、高齢であることが無条件で「善」とはならず、高齢者層の医療費や福祉の経済負担への不安が社会にまん延している。すでに老年学会・老年医学会は、健康度から高齢者を75歳とする提案をしている。この提案が、今後の社会福祉政策に反映されていくことは論をまたないものの、ピラミッド状の人口構成が台形に変わるとともに、育成人口、生産人口、老年人口のようにこれまで年齢で分けられていた社会階層の分類が曖昧となり、年齢の意義は薄れてくる、いわば「ユニ・エイジ」の時代が到来しつつある。実際大学生での起業や高齢者の学生は珍しくなくなってきた。ユニ・エイジ社会においては、年齢に関係なく、健康で社会に貢献しているか、何らかの疾患・障害により生活に支障があるのかが問題となる。

2. 加齢と遺伝子劣化

では医学的には加齢はどのような意味があるのか？ まず遺伝子は生存時間が長くなればなるほどに変異およびゲノム修飾が蓄積していく宿命にある。遺伝子に変異が起こる原因は活性酸素や紫外線などさまざまであるが、受精時が最も遺伝子変異は少ない。また一般的にエピジェネティックなゲノム修飾も受精時にはリセットされている。従って受精後の加齢自体がゲノムにとってはマイナスとなる。加齢に伴うDNAの傷害とゲノム不安定性により、酸化ストレスの増加、免疫応答の変化、持続性の炎症、概日周期の変調、交感神経系の活性化と副交感神経系の失調が起こり、これらの身体的な表現型として、認知力の低下、筋肉量と筋力の減少、骨粗鬆症、内臓脂肪の増加、心血管機能の低下などが生じてくる²⁾(表1)。加齢に伴い、ある年齢閾値で集団にこのような表現型が多く発生してくる場合、あるいは生命の危機やQOLの妨げとなる場合が老年症候群と分類されている。一方、慢性腎臓病や心血管疾患は、この加齢による表現型が、特徴的な臓器にのみ特徴的に出現したものと考えられる。

加齢に伴う細胞老化については、染色体の末端にあるテロメアの短縮あるいはp16INK4aの発現が細胞の老化現象を表す体内時計であることが知られている。テロメアの短縮あるいはp16INK4aの発現は、慢性腎臓病、閉塞性肺疾患、関節リウマチ、HIVに共通に見られる現象

である。従って未病の段階において、この生物加齢時計が将来の疾患を予知する可能性がある³⁾。DNAの傷害は、p53-p21のゲノムを修復する細胞内情報伝達系を活性化する。この系は早期のがんの進展を抑える機構としても働いているが、同時に細胞の老化を加速することも知られている。遺伝子が劣化する原因の一つとして、酸化ストレスが挙げられる。

酸素呼吸をしている生物では、ミトコンドリアでATPが産生されるときに、電子伝達系から活性酸素種(ROS)が同時に産生される。適切な除去がなされないと、ROSは、生体のDNA、タンパク質、脂質などの構成分子、細胞、個体を障害する。加齢に伴ってROSの消去能力は低下していく。一方、核内転写因子であるNrf2は抗酸化作用を持つタンパク質の発現を制御している。Nrf2欠損動物では寿命が短縮することから、Nrf2の活性化は抗加齢医学の標的となる。2型糖尿病を合併する慢性腎臓病に対するNrf2を活性化するbardoxolone methylの臨床試験においては、bardoxolone methylには腎機能を保護する作用があることが報告されている⁴⁾。

ポリフェノールや漢方薬、PDE5阻害薬、CoQ10には抗酸化作用があることから、遺伝子の劣化とその表現型の治療に関する研究がされている。一方、酸化ストレスは、生命現象に必要でもある。精巣ではROSが産生されないと、精巣機能が低下し、妊孕性が低下することから、ROSに反応して消去するためには、ROSの曝露がある程度必要とするという「ホルミシス」という考え方もある⁵⁾。さらにまた生物は世代を維持するために自らを犠牲にするメカニズムを持つ。最近の研究で、精巣には加齢とともに自ら、精巣を変性して受精能力を低下させるメカニズムがあることが分かってきた⁶⁾。精子を生み出す精細管は、加齢に伴い精巣で産生される物質により、除去されていく。この物質をつくる遺伝子を除去すると、精細管は加齢による影響すなわち精巣機能の低下を受けなくなる。このように遺伝子がすでにコードして、生存時間に応じて臓器の機能を低下させていく

作用が生命にはあると考えられる。このような遺伝子の働きが通常より早く始まったり、あるいは過剰な遺伝子発現があれば、生殖時期に妊孕性が低くなり、不妊症とされるかもしれない。すなわち「疾患」の誘因になるかもしれない。

抗加齢医学は、このような、加齢による遺伝子の劣化および、個体の遺伝子に組み込まれている臓器機能を減少させる因子を見だし、さらに介入あるいは行動により、遺伝子の経年劣化を減少させることを目的としている。従って、抗加齢医学の対象は年齢を問わない、ユニ・エイジであり、まさに出生直後から抗加齢医学はスタートする。さらに美容整形に代表されるように、遺伝子ないしその産物が劣化したことによる表現型を改善することも対象としている。また高齢者の社会参画を阻む要因である身体的、精神的な問題の解決も「抗加齢」として捉えられる。サプリメントの広告において、「朝すっきり起きた」、「やる気が出て元気がみなぎる」などの表現は、背景に高齢者が不眠やうつ的な精神状態によりADLの障害がみられることを意味している。抗加齢医学は学際的な医学であり、高度に専門分化した既存の医学を統合する意味で、まさにサイロを出た行動医学と言える。

3. 抗加齢医学の実際

遺伝子の劣化を防ぐ科学的な方法論として、カロリー制限、プチ絶食、運動が挙げられる⁷⁾。この3つの行動に共通するメカニズムとして、サーチュイン遺伝子の関与が挙げられる(図1)。サーチュインは酵母からヒトまで保存されているタンパクであり、ヒストンアセチル化により転写で緩んだ染色体を再び巻き直すような、染色体の構造に関与するタンパクである。ゲノムは転写時に開いた構造を取るときに活性酸素や紫外線、発がん物質の作用を受けやすい。サーチュインは転写で緩んだ染色体を再び巻き直すことにより、遺伝子の変異を防いでいると考えられる。カロリー制限、プチ絶食、運

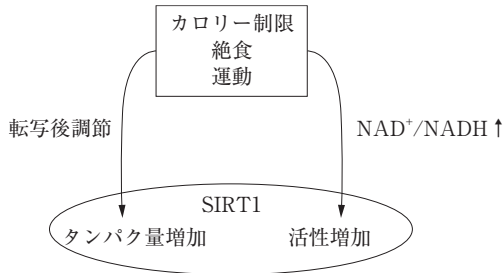


図1 アンチエイジングの医学的背景

動はサーチュインの発現の上昇、活性の増加をもたらす。薬剤では、テストステロン、PDE5阻害薬、ポリフェノール、漢方薬はサーチュインを活性化する。

一方、サーチュインの発現低下は多くの生活習慣病に関与している。タンパクの同化作用には、IGF-1やmTORを介する細胞内情報伝達系が関与する。これらの系の活性化は、細胞の成長に関与するものの、老化を加速し、生存を短縮する。一方、代謝のマスタースイッチとなる酵素であるAMPKは、カロリー制限により活性化され、mTORを阻害する。また運動はAMPKを活性化し、筋肉内でのテストステロン濃度と受容体数を増加させる。mTOR阻害薬は実験動物の寿命を延長させるが、筋肉の修復を遅らせることから、ヒトに対する臨床応用は、高齢者では現実的ではない。一方、テストステロンはmTORとサーチュインを共に活性化することから、性ホルモンは個体の成長とアンチエイジングの両面に関わっている。

中国において、社会を救うことができる仙人は不老不死の技術を習得しているため、少年少女のように若々しく美しく生き生きとした容姿をしている。加齢に伴う表現型を「若返らせる」ことは、アンチエイジングの本質である。実際に幼齢の動物の血液を高齢の動物に注入することで神経や筋肉が若返る効果があることが示され、関連する分子としてGDF11が関与していることが示されていることから、臓器特異的なアンチエイジングを目的とする抗加齢医学も今後進化していく可能性がある^{8,9)}。

また、モデル生物における寿命に関連する

遺伝子が同定されてきた。DAF-16/FOXOはインスリン/IGF-1シグナルに従って老化速度・寿命を決定する遺伝子の発現を調節すると考えられている¹⁰⁾。インスリン代謝に関係する遺伝子に変異が生じると線虫の寿命が著しく延長し、この延長として、カロリー摂取を制限することが寿命を延長するというデータが線虫から霊長類まで認められている。ここで注意すべきは、長寿と健康(妊孕性)は必ずしも相関しないことである。健康な次世代をつくるためにオスは競争原理にさらされている。競争原理にさらされているオスの寿命は短くなる可能性があることが指摘されている。一方メスでは、孫がいる集団の祖母は長寿になると同時に集団の孫の数も多くなる。従って寿命の性差には社会環境も関与してくる。糖代謝を少なくすることが実験動物の寿命を延ばすこと、さらに糖尿病がepidemicともいべき増加を見ていることから、糖質制限が抗加齢行動として、現在流行している。しかし極端な糖質制限は、テストステロンを下げ、筋肉量を減らすことから、生殖競争には有利ではなくなる。個体のアンチエイジングと、集団の健康をどのように考えるのかも、人類の大きな問題となるであろう。

臓器機能の低下を外科手術で解消することは「抗老化」手術であるが、同時に副次的な抗加齢作用があることが知られている。白内障手術、股関節の人工関節置換、骨盤臓器脱手術によりADLが改善し、うつが改善した、耳垢を除去して聴力が改善すると認知機能が改善した、前立腺肥大症のレーザー手術により性機能が改善した、などは抗加齢手術の一端と言えよう。

4. 抗加齢医学と老年医学

老年医学は、ヒトの年齢に依存して、高齢者に特徴的な疾患や、身体的、精神的あるいは社会的な機能低下を扱う医学である。抗加齢医学は、受精時から始まる遺伝子の劣化を防ぐための行動医学であり、年齢には依存しない。老年医学には社会資本、研究資源、政策へのアクセスがあり、学際的な学問である抗加齢医学に

は、ヒトの関心と熱意が集まりやすい。抗加齢医学と老年医学は、共に遺伝子の劣化に伴う表現型をいかに予防するかという点で共通しており、両者のコラボレーションは、超高齢社会をナビゲートする大きな力になると信じている。

おわりに

抗加齢医学は、学際的な医学として、遺伝子の経年劣化を防ぐための行動医学である。老年医学とのさらなるコラボレーションを期待する。

文 献

- 1) Gabrels ST, US Culture Shift: Respect for Elders. Forget 'golden' years, new watchwords for retirement become 'productive' and 'successful'. The Christian Science Monitor. JULY 8, 1998.
- 2) Kooman JP, et al: Chronic kidney disease and premature ageing. Nat Rev Nephrol **10**: 732-742, 2014.
- 3) Baker GT 3rd, Sprott RL: Biomarkers of aging. Exp Gerontol **23**: 223-239, 1988.
- 4) Pergola PE, et al: Bardoxolone methyl and kidney function in CKD with type 2 diabetes. N Engl J Med **365**: 327-336, 2011.
- 5) Guerriero G, et al: Roles of reactive oxygen species in the spermatogenesis regulation. Front Endocrinol (Lausanne) **5**: 56, 2014.
- 6) Li D, et al: RIPK1-RIPK3-MLKL-dependent necrosis promotes the aging of mouse male reproductive system. Elife. **6**: e27692, 2017.(doi: 10.7554/eLife.27692)
- 7) de Cabo R, et al: The search for antiaging interventions: from elixirs to fasting regimens. Cell **157**: 1515-1526, 2014.
- 8) Katsimpardi L, et al: Vascular and neurogenic rejuvenation of the aging mouse brain by young systemic factors. Science **344**: 630-634, 2014.
- 9) Sinha M, et al: Restoring systemic GDF11 levels reverses age-related dysfunction in mouse skeletal muscle. Science **344**: 649-652, 2014.
- 10) Ogg S, et al: The Fork head transcription factor DAF-16 transduces insulin-like metabolic and longevity signals in *C. elegans*. Nature **389**: 994-999, 1997.