

## レポート② 理事長提言

## 「抗加齢医学の地平を拓く」

【2020年9月26日(土) 13:40 ~ 14:10】

## 理事長 堀江 重郎

順天堂大学大学院医学研究科泌尿器外科学

## 座長 木下 茂

京都府立医科大学特任講座感覚器未来医療学



COVID-19の感染拡大により、世界のすべての方々が苦しむ未曾有の年になりました。特に、高齢者で基礎疾患を持つ人のリスクが大きいことがわかっています。基礎疾患というと、会員の皆様は、抗加齢医学の分野では「酸化ストレス」が関与している病態とピンとくると思います。

交感神経が緊張するメンタルストレスや高血糖、肥満、高血圧、喫煙、肺気腫等々の病態がCOVID-19のリスク因子となる。すなわちわたくしたちが日々行っている抗加齢医学の啓発と実践が特に重要と感じています。ウイルス感染に対する免疫についても多くのことを学びました。ウイルスが体に入ってくる最初の防御が自然免疫、そのあと獲得免疫として特異的な免疫応答が起きてきます。免疫にアクティブに働く細胞のみならず、免疫にブレーキをかける細胞の中で特に悪玉免疫細胞(MDSC: myeloid-derived suppressor cell)という免疫応答細胞は、これはウイルス感染やがんにおいて免疫応答を抑制してしまうことが知られています。このMDSCは、慢性の肺疾患や加齢、さらに酸化ストレスによって増えることが知られています。

さらにMDSC自体が、免疫の場で酸化ストレスを上げ、抗体を作ってくれるB細胞の活動を抑制します。MDSCは喘息のようなアレルギー疾患のある人や慢性的な肺感染症、煙草、加齢の影響で肺気腫のある人や結核などの感染症のある人にかなり増えていることがわかっており、ウイ

ルス感染が起きた時に適切な免疫応答が出来なくなってしまうのです。私自身、抗腫瘍治療の観点から自分のラボでMDSCを測定していますが、コロナ禍でも重要なバイオマーカーであるという論文がすでに報告されています。

(<https://www.nature.com/articles/s41418-020-0572-6>)

コロナ禍への対処法には、疫学データの解析から3密が提唱されましたが、社会活動の再開にはよりポジティブな予防法が期待されます。日本抗加齢医学会はビタミンDに注目しました。ビタミンDの血中濃度が低い患者さんはCOVID-19に罹患しやすいという世界各国のデータや、イスラエルのコホート研究ではPCR陽性者の血中活性型ビタミンD濃度が陰性者よりは有意に低いという研究結果が出ています。これらの研究はビタミンDを投与すればCOVID-19を予防できるということには直接はつながりません。一方で、T細胞、NK細胞といった免疫細胞を抑制するMDSCの活性と細胞数を活性型ビタミンDが抑制するというデータもあり、いわゆる硬いエビデンスを待つまでは、このような状況証拠からビタミンDの摂取は患者さんに勧められると考えています。

COVID-19と高齢者の感染に関しては、生物学的なメカニズムについても抗加齢医学領域で短期間に研究が進んでいます。COVID-19のレセプター受容体で、よく知られているものにACE2があります。ACE2はアンジオテン

シン変換酵素2型で肺の上皮細胞に出現しています。一方CD147やCD26もCOVID-19のレセプター受容体であるということがわかってきており、特にCD26は肺の上皮細胞のみならず免疫応答細胞にも発現します。興味深いことにCD26は老化した細胞に多く発現することが知られています。培養細胞にCD26を発現させると、p16やp21といった老化関連分子が発現をしてサーチュインの発現が低下してしまい、老化細胞の表現型を取ります。つまり老化細胞はCD26を発現するだけで老化してしまい、細胞分裂も落ちてきてしまうのです。COVID-19が高齢者で死亡率が高いことには多くの原因があると思いますが、そもそもCOVID-19が老化した細胞のCD26を介して感染しやすいのかもしれない。健康寿命の延伸をめざして危険な老化細胞を体内から除去するsenolytic (senescenceとlyticの造語) 薬の開発は抗加齢医学の重要なトピックですが、おそらくCOVID-19への対応にも有効であると思われる。

抗加齢医学会の先生方から、どうすれば免疫力がUPされるかということをいろいろとご提案いただき3月30日の読売新聞に大きな紙面をいただいて、学会からメッセージを出させていただきました。この中で「日光に当たりビタミンDを含む栄養素を含む食材をとる」「大いに笑う」「入浴をする」「食物繊維をとる」「適切なサプリメントによる栄養補給」を発信させていただきました。この内容は、ポジティブな提案として、多くの方から好評をいただいたと聞いております。また、ウイルスの専門家である北村義浩先生を中心として、現在新型コロナウイルスワクチン開発を行っている森下竜一副理事長、中神先生など多くの先生方から「抗加齢医学からみたCOVID-19の感染対策」の特集号を編集委員長の内藤理事にご企画いただき学会誌「Anti-Aging Medicine」で発信することもできました。さらに古川俊治参議院議員は極めてご多忙な中で、「COVID-19に関する重要な科学的証拠リスト」を経時的に作成・寄稿いただき、学会の皆様へ逐次送らせていただきました。この場を借りてご協力いただいた先生に心より感謝申し上げます。

現在の医療は言ってみれば「たこつぼ医療」です。専門領域の中でじっくり熟成して内容を高めているものの、疾患、診療領域ごとの関連が非常に乏しくなっています。また、専門領域が違うと会話もなかなか成り立たないという問題もあります。抗加齢医学会はいろいろな領域の先生方が参加していてコンテンツを共有していくといったメリットがあります。学会の膨大な知的情報を、積極的に

読売新聞 2020年3月30日朝刊 全国版

社会に発信していきたいと考えています。その一環として、あらたにアンチエイジングのガイドラインを作っていこうという活動が始まっています。「食事カロリー制限の効果」「運動エクソサイズの効果」「サプリメント・機能性表示食品の効果」「性ホルモンの効果」といった、比較的エビデンスが得やすいと思われる4領域に関してそれぞれエビデンス評価委員会を立ち上げ、エビデンスの集積と統合を図っています。来年の京都での21回総会で発表できる見込みとなっております。ヒトを対象にした臨床研究では「どのような対象者を含む研究を選ぶのか?」「健康な一般市民を対象にするのか?」「軽症者も含むべきか?」「専門医による糖尿病、腎不全、心不全等疾患に対する治療に関するものは対象外でいいのではないか?」「アウトカムをどこにもっていくのか?」「長寿・健康寿命の延伸をアウトカムにするか?」「老化を指標とする場合どのような表現系をどう選ぶのか?」等々の問題があります。プライマリーアウトカムは長寿と健康寿命の延伸ですが、セカンド指標は代表的な老化関連指標や老化関連疾患のバイオマーカー等が想定されます。介入に適切な指標や身長、体重、内臓脂肪、筋肉量、体組成、血液マーカー、身体機能、生活の質、見た目等々を使いながら、何らかの指標の改善のエビデンスを創出していくというフェーズに入ってきたように思います。

経済産業省では健康保険外での健康戦略を推進しています。運動・食事におけるサービスや重症化予防のサービス、例えば配食事業者による食事指導やフィットネス事業者の運動指導等を公的保険外で行っていくというもので、年間4兆円の市場創造と1兆円の医療費削減が見込まれると試算されています。例えば新潟県の見附市ではICTを活用した実証試験が行われています。対象者の身体活動量をウェアラブルで日々モニタリングして、グループで管理しながらも具体的なプログラムは個別に提供していくというもので、ストレッチや有酸素運動、筋トレ等を行った結果、3か月で身体年齢が平均4.5歳若返る劇的な効果が得られました。なにより医療費が1人当たり約10万円削減されたそうです。

スポーツ庁の鈴木大地元長官との議論では、加齢とともに低下する運動機能をどこで介入していくかという問題意識を共有しました。日本老年医学会では、日本人の筋肉量の加齢による変化を調べて、55歳を過ぎると男性の筋肉は急激に落ちてくることを報告しています。スポーツ庁の体力テストでは70歳以上の体力は、この20年間で劇的に向上している一方、30歳代で特に女性の体力が低下していることが気になります。今の30歳代女性は30年後に、フレイルとなる可能性が高いのです。男女共同参画によって男女平等になってきたと同時に、女性に強い負荷がかかっている可能性もあるかもしれません。健常者は病氣予備群では

ありません。疾患が顕在化する前の対策がアンチエイジングであり、その後の医療資源の活用に大きく関係していくことから健常者でのアンチエイジング介入ポイントも今後学会が提唱すべき課題と考えます。

ヘルスケアの革新的なアイデアを表彰しそして推進していくため昨年からヘルスケアベンチャー大賞をスタートしました。昨年は、「顔の表情から認知症を判断する」という大阪大学の武田先生がベンチャー大賞となり、すでに社会実装されていると聞いています。この事業は読売新聞社さん、三井不動産さん、ケアネットさんからご後援いただいています。

最期に抗加齢ゲノムについてお話しします。染色体の端にあるテロメアの長さは、見た目と関係するということが最近分かってきました。ちなみに男性の60歳のテロメアの長さが女性の72歳の長さと同じです。男女で約10歳違うことが女性が長寿である理由かもしれません。テロメアを長くできるものにはテストステロンや運動、瞑想（マインドフルネス）、精神衛生の向上などがあり、短くするものには喫煙等の酸化ストレスや悲観的な考え、心理的ストレスなどがあります。がんの患者さんに抗がん剤を投与するとテロメアはどんどん短くなっていくことがわかっています。テロメアが短くなると免疫応答細胞の機能が低下し、特にがんを攻撃するT細胞が疲労してしまいます。がん患者さんの治療において、抗加齢医学を応用しながらテロメアを維持することも必要ではないかと考えています。アメリカでは前立腺がんが薬物治療を受けている人が、地中海式食事やストレスマネジメントを受けることで実際にテロメアが伸びてくるという報告もあります。がん患者のアンチエイジングは治療アウトカムに関係すると考えています。

日本抗加齢医学会は設立から20年がたち、成人を迎えました。「健康で自立した生活を目指すし、健康長寿のサイエンスを追求する」というのが日本抗加齢医学会のメッセージです。初代理事長の水島裕先生は「開かれた学会」を、2代吉川敏一先生は「エビデンスに基づいたサイエンス」を、そして3代坪田一男先生は「ハッピーピープルリブロンガー」を掲げられました。私は「はつらつとした人生」生きがいのある人生を目指し、それを支える抗加齢医学をさらに発展させていきたいと考えています。抗加齢医学の対象は年齢を問わない、0歳から亡くなる瞬間までのユニエイジが対象であり、老化自体が疾患であるとする、WHOでもそういった認識が広まっています。設立20年を迎え、社会への責任ある抗加齢医学会を皆さんと創っていきたく願っております。



スポーツ庁 鈴木大地 前長官(右)