

総説

老化・寿命研究最前線

— GDF11 と NMN は不老長寿の妙薬になりうるか？ —

大塚 健三

中部大学 応用生物学部 細胞ストレス生物学教室

要 旨

不老長寿は、古来、人類永遠の願望であり見果てぬ夢である。20 世紀後半から盛んに研究されてきたのは、カロリー制限による老化遅延および寿命延長である。特に最近では、モデル動物を用いた分子遺伝学的なアプローチにより、老化や寿命の制御にかかわるインスリンシグナル伝達系や mTOR シグナル伝達系、また長寿遺伝子群（サーチュインファミリー）などの因子の存在が明らかにされてきた。これまでは、これらのシグナル伝達系や因子を活性化することで、せいぜい老化を遅らせる程度で逆戻りは不可能と考えられてきた。ところが、ごく最近、老化を逆戻りさせて寿命を延長できるかもしれない、という 2 つの新たな研究成果が報告されている。1 つは、GDF11 (growth differentiation factor 11) による老齢個体（マウス）の若返り効果 (rejuvenation) であり、2 つ目は、NMN (nicotinamide mononucleotide) による長寿遺伝子群（サーチュインファミリー）の活性化、である。本稿では、この 2 つの話題を中心に、老化や寿命の研究の最前線をかいつまんで紹介したい。

1. はじめに

老化・寿命の科学的研究は、1935 年の McCay らによる、マウスを用いたカロリー制限による老化遅延および寿命延長の報告が最初である、とされている (McCay *et al.*, 1935)。20 世紀後半になって、酵母、線虫、ショウジョウバエ、またマウスなどのモデル動物が利用できるようになり、また分子遺伝学的手法が開発されて利用できるようになったおかげで、カロリー制限による老化や寿命の制御にかかわる、進化的に保存されたシグナル伝達系や因子が徐々に明らかになってきた。たとえば、インスリン/IGF シグナル伝達系、mTOR シグナル伝達系^{*}、長寿遺伝子群（サーチュインファミリー）などである。

ところが最近、2 匹のマウスの脇腹の皮膚を縫

い合わせる並体結合 (parabiosis, 並体癒合とも訳されている) という手法を用いて、若い個体と老齢個体を並体結合し、両者の血液を一緒に循環させて 1 ヶ月ほどすると、驚くべきことに、老齢個体が若返りの兆候を示すことが報告されたのである。たとえば、老化にともなう心臓肥大が改善し、骨格筋の機能が回復して握力が増加し、また神経幹細胞の増殖が促進されて嗅覚も改善し、さらに認知機能もよくなる、というのである。そして、この若返り因子 (rejuvenation factor) の候補の一つとして、GDF11 (growth differentiation factor 11) が同定された。

もう 1 つの新しい研究の流れは、長寿遺伝子群（サーチュインファミリー）が NMN (nicotinamide mononucleotide) によって活性化される、という

ものである。サーチュイン (sirtuin) は長寿遺伝子として、酵母からヒトまで進化的によく保存された遺伝子であり、ヒトでは7個のサーチュイン遺伝子およびタンパク質 (Sirt1~Sirt7) が同定されている (Haigis and Sinclair, 2010)。これらのサーチュインタンパク質 (以下、サーチュインと略) は NAD (nicotinamide adenine dinucleotide) 依存性の脱アセチル化酵素としての活性をもっている。NAD は酸化還元反応をになうさまざまな酵素の補酵素としてよく知られている。生体内での NAD の合成経路における中間体である NMN が、サーチュイン群を活性化することにより、糖尿病などの老化関連疾患の病態を軽減するとともに、老化遅延や寿命延長にも関与しているらしい、ということが分かってきたのである。NMN の効果については、2015 年 1 月 4 日のテレビ番組 NHK スペシャルでも取り上げられている。

以下に、この二つの研究の流れを中心に、その背景などを紹介したい。本稿の執筆にあたっては、「老化・寿命のサイエンス」(今井, 吉野編集, 実験医学 Vol. 30, No. 20, 2013)などを参考にした。

2. 並体結合による若返り効果

並体結合 (parabiosis) とは、2 匹の動物個体の脇腹の皮膚を縫い合わせ、血液循環を共有させることである (図 1)。この技術の起源は古く、1862 年に Paul Bert が報告している。Bert は並体結合の一方の個体の血管に目印になる液体を投与すると、もう一方の個体にもその目印が検出されることから、循環系が共有されていることを証明した。並体結合の研究は 20 世紀に入ってから試みられてきたが、ときにペアどうしで咬み合ったり、結合が拒絶されるなど、並体結合の手術そのものがうまくいかないこともあったようである (Scudellari, 2015)。最近では、遺伝的に同系のマウスを用いて、結合手術の前に 2 匹のマウスを 2 週間ほど一緒にケージで飼育してお互いに慣れさせるという。その後の結合手術も麻酔下で無菌的な環境で注意深く行われるようになった。その

結果結合された 2 匹のそれぞれの個体は、一緒に普通に食事をしたり水を飲み、行動も正常であるという。もちろん、しばらく結合した状態を維持した後、分離することもできるという。

この並体結合を利用すると、遺伝的には同一であっても性質の違う 2 つの個体、たとえば健康な個体と病気の個体、また若い個体と老齢個体がそれぞれペアになったときに、一方の個体からの循環性 (血液性) 因子が、循環系を介して他の個体にどのような影響を与えるのかを調べることができる。最近では、遺伝子やタンパク質また細胞レベルでの研究技術の向上とあいまって、若い個体と老齢個体の並体結合によって、老化にともなう衰えたり低下するさまざまな機能が改善されるかどうかを調べる研究が注目されるようになった。たとえば、若い個体の循環系にさらされた老齢マウスでは、骨格筋、肝臓、すい臓、脊髄および神経などの幹細胞の機能が改善し、細胞分裂が増加するという結果がすでに報告されている (Conboy *et al*, 2005; Brack *et al*, 2007; Villeda *et al*, 2011; Ruckh *et al*, 2012)。その若い個体の血液中の有効成分が最近同定されたのである。以下に、具体的な研究例をいくつか紹介する。

図1

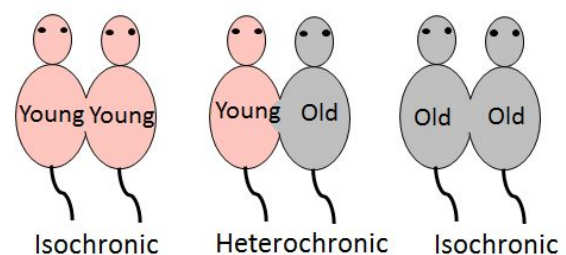


図 1 並体結合 (Parabiosis) の模式図と実験系。

2 匹のマウスの脇腹を外科的に縫い合わせてしばらくすると、両者の血管系が癒合し、血液が互いの体の中を循環するようになる。若い個体 (Young, たとえば 3 か月齢) と老齢個体 (Old, たとえば 18 ヶ月齢) のペア (Heterochronic parabiosis) において、老齢個体の臓器の機能などを調べる。Young-Young ペアと Old-Old ペア (Isochronic parabiosis) は対照実験とする。

2-1. 並体結合による心臓肥大(心肥大)の改善

心臓というまでもなく、その筋肉を収縮させることによって全身に血液を送りだしている器官である。収縮するときに特に心室の壁に圧力がかかるので、収縮が繰り返されることによって、心臓の壁の筋肉は年齢とともに次第に厚くなっていく。これは生理的な心臓肥大である。近年寿命が延びてきたことにより、高齢の人の心臓肥大が問題になっている。心臓肥大がひどくなると、心臓が弱り、血液が十分に循環しなくなり、最終的には心不全となることがある。この生理的な心臓肥大に加えて、生活習慣（とくに食生活）による高血圧、また心臓弁膜症や先天的な心疾患があると、さらに心臓肥大が重篤化する。

Loffredo らは、若いマウスと老齢マウスを並体結合することで、加齢にともなう心臓肥大が劇的に改善することを報告した (Loffredo *et al*, 2013)。心臓肥大は、1 個 1 個の心筋細胞の大きさが大きくなることで起こるが、2 か月齢（若い）と 23 か月齢（老齢）を結合して 4 週間もすると、老齢マウスの心筋細胞の大きさが若い個体とほぼ同じになり、心臓肥大が改善されたのである。それはオスどうしても、またメスどうしても同様の結果であった。もちろん、血液循環を共有しないような並体結合（手術のネガティブコントロール）や、老齢マウスどうしの結合ではそのような効果はみられなかった。加齢にともなう心臓肥大によって遺伝子発現が変化する。たとえば、心房性ナトリウム利尿ペプチド（ANP）や脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）の発現は増加し、筋小胞体カルシウム ATP アーゼ（SERCA-2）の発現は低下する。しかし、若いマウスと結合した老齢マウスの心臓では、これらの遺伝子発現が若いマウスとほぼ同じレベルになった。またこの著者らは、若い個体の血液には多くあって加齢にともなう減少する因子があると想定し、アプタマー^{*}を利用したプロテオミクスの手法を用いて検索したところ、13 個の候補タンパク質が同定された。そのうち、GDF11（growth differentiation factor 11）に

焦点をしばって調べた。老齢個体にリコンビナント GDF11 を 30 日間毎日腹腔投与したところ、並体結合ほどではなかったが、確かに心臓肥大が改善し、ANP などの遺伝子発現も若い個体と同程度のレベルになったのである。

GDF11 は、増殖因子である TGF- β ファミリーに属するタンパク質である。この GDF11 を iPS 細胞由来の心筋細胞に加えたところ、TGF- β シグナル伝達経路が活性化されて、下流因子の SMAD2^{*}および SMAD3 がリン酸化され、また転写因子である FoxO3 が不活性化された。このことは GDF11 が直接心筋細胞に作用して遺伝子の発現を調節し、心臓肥大を抑制していることを示唆している。

以上のことから、並体結合（若い-老齢ペア）による老齢個体の心臓肥大の改善は、少なくとも部分的には若い個体に存在する血液性の因子（主として GDF11）によることが示されたのである。

GDF11 や TGF- β ファミリーについては後述する。

2-2. 並体結合による老化マウスの脳の血管と神経細胞の若返り

以前には、哺乳類の成体では、脳や心臓、骨格筋などでは細胞分裂は起こらず、加齢とともに細胞数は減少するばかりであると考えられていた。しかし最近では脳や心臓にかぎらずほとんどの臓器には固有の幹細胞が存在することがわかってきている。若い個体では細胞が古くなると壊されてその分だけ幹細胞や前駆細胞が分裂して補充し、組織としての恒常性が保たれている。いわば、若い個体では、不良になった部品をたえず新しいものと取り替えて個体を維持しているといえる。しかし、老化が進むと、幹細胞では DNA の損傷が蓄積し、テロメアは短縮し、またミトコンドリアの損傷や構造的に異常になったタンパク質が増加する。その結果幹細胞の分裂能（再生能）がしだいに失われて最終的には組織の恒常性が破綻する。幹細胞の機能を適切に維持するため

には、組織内の幹細胞を取り囲む ‘ニッチ (niche)’ (微小環境と訳される) とよばれる解剖学的に定義された領域も重要な役割をもつことが知られている。ニッチには、支持細胞、血管系や接着因子、増殖因子などが含まれる (Wagers, 2013)。老齢個体の神経系ニッチでは、血管系は老朽化して血流量が減少することで神経幹細胞の機能が衰えていく。そのことによって神経可塑性や認知機能が低下することになる。

Katsimpardi らは、やはり並体結合の手法により、若い個体の循環系にさらされた老齢個体において、脳での血流量が増加すること、神経幹細胞の増殖が促進されること、また嗅覚機能が改善することを報告した (Katsimpardi *et al*, 2014)。若い個体 (2 ヶ月齢) と老齢個体 (15 ヶ月齢) を結合してから 5 週間経過すると、老齢個体において、脳室下帯 (subventricular zone, SVZ: 成体で神経再生が起こる部位) での神経幹細胞の増殖性の細胞数が増え、ニューロンの前駆細胞の数も増加したのである。成体の SVZ にある神経幹細胞および前駆細胞は、神経芽細胞に分化して嗅球に移動し、そこで介在ニューロンに成熟する。若い個体の循環系にさらされた老齢個体では、嗅覚神経の新生ニューロンが増加し、それによって嗅覚行動も改善した。また、その老齢個体の脳の血管系の容積が増え、同時に脳血流量も増加したのである。そこで著者らは、すでに若返り因子として知られていた GDF11 (組換え体) を 21-23 週齢のマウスに毎日、4 週間腹腔投与したところ、脳の血管容積が増え、神経幹細胞も増加することを見いだした。また培養した脳の血管内皮細胞に GDF11 を与えると細胞増殖が促進され、シグナル伝達経路の SMAD2 と SMAD3 がリン酸化される。TGF- β 阻害剤の存在下では GDF11 の細胞増殖効果が見られなかったことから、GDF11 は SMAD 経路を介して、細胞に直接的な生物学的効果をもたらしていることが示唆された。

2-3. 並体結合による老化マウス骨格筋の若返り

骨格筋においても、筋肉線維の基底膜の直下に位置している衛星細胞 (satellite cell) と呼ばれる単核の幹細胞集団が解剖学的に定義されている。筋肉が損傷するとこれらの幹細胞が多核化して分化した筋芽細胞となり、それらが集まって筋管を形成し、損傷を修復する。加齢にともなって骨格筋幹細胞の再生能は低下するので、怪我などからの回復が遅れたり、修復が不完全であったりして筋肉がしだいに劣化していく (Wagers, 2013)。

Sinha らは、加齢にともなってみられるマウス骨格筋の機能不全が、若い個体との並体結合や GDF11 の投与によって改善する (若返る) ことを報告している (Sinha *et al*, 2014)。Sinha らによると、マウスは 22 ヶ月齢にもなると、骨格筋にある幹細胞 (衛星細胞) では、DNA 損傷 (DNA 修復にかかわる H2AX のリン酸化で検出) をもつ細胞の割合が増加し、コロニー形成能 (細胞分裂) も低下する。しかし、若い個体 (2 ヶ月齢) との並体結合により、DNA 損傷をもつ細胞の割合が低下し、コロニー形成能も回復するという。同様の結果が、老齢マウスに組換え体の GDF11 を、4 週間毎日腹腔投与することでも得られている。また、老齢マウスの骨格筋に人為的に凍結障害を起こしてその後の筋肉の再生をみる実験では、GDF11 をあらかじめ 4 週間にわたって投与した個体では、対象と比較して、筋肉の再生が速やかに起こった。なお、若い個体の骨格筋の凍結損傷からの回復に対しては、GDF11 を投与しても促進されることはなかったという。おそらく若い個体中では GDF11 は飽和状態にあるのかもしれない。老齢マウスでは、骨格筋のミトコンドリアは膨張し、筋線維の配列も乱れているが、GDF11 投与によりいずれも正常な形態を示すようになる。さらに、老齢マウスに GDF11 を投与することにより骨格筋の耐久力や上肢の握力も向上するという結果が得られている。この論文では、若い個体に GDF11 を投与して骨格筋の耐久力や上肢の握力が向上するかどうかは検討していない。若い個体では GDF11

が飽和しているとする、骨格筋のさらなる耐久力や握力の向上は期待できないかもしれない。しかし、もし人に応用して、アスリートの能力向上や活躍できる期間の延長などに効果があるとするれば、GDF11 はもともと体内にある因子であるが、ドーピング等さまざまな倫理的問題を引き起こすことになるかもしれない。

2-4. GDF11 以外にもあった若返り因子

Villeda らの報告 (Villeda *et al*, 2014) によると、マウスにおいて加齢にともなう認知機能の障害や記憶力の低下が、若い個体との並体結合、および若い個体からの血液を輸血することで、かなり改善するという。この著者らは、その有効成分が Creb (cyclic AMP response element binding protein) ※を活性化 (リン酸化) することで若返り効果をもたらすことを見いだしたのである。その因子の同定までには至っていないが、GDF11 ではなく別の因子である可能性が高いようである。したがって、若返り因子は一つではなく複数存在する可能性がある。

2-5. 若返り効果のインパクト

以上述べたように、並体結合により若い個体の血液にさらされたり、またその有効因子である GDF11 の投与により、老齢マウスの心臓や脳、さらには骨格筋でも‘若返り’の兆候を示すようになる。いずれも再現性のある実験結果のようである。これまで老化は不可逆的な過程であり、カロリー制限、および mTOR シグナル伝達系やサーチュインに作用する小分子化合物を投与することで、老化を若干遅らせることは可能であっても、逆戻りはできないと考えられていた。しかし、老化の逆戻り(若返り)が可能かもしれないというのである。上に紹介した4つの論文が発表されてから、それらに対する紹介記事やコメント記事がいくつか著名な雑誌に掲載されている (Brack, 2013; McPherron, 2013; Andersen and Lim, 2014; Bitto and Kaeberlein, 2014; Hall, 2014; Kaiser, 2014; Laviano, 2014; Mendelsohn and Larrick, 2014; Patel and Demontis, 2014; Scudellari, 2015)。これらの記事を読むと、若返り因

子(rejuvenation factor), 若さの妙薬(elixir of youth), 若い血液(young blood)などの言葉が躍っており、そのインパクトの大きさを物語っているように思われる。

なお、ごく最近、GDF11 は骨粗鬆症の予防にも効果があるかもしれないという結果が報告されている (Zang Y *et al*. 2015)。

マウスで若返りが可能であるのだから、ヒトでも可能であるはずだ、と誰しも考えるところである。ヒトでの並体結合はもちろんできないが、輸血は医療現場では頻繁に行われているので、若い個体からの血液(または血漿)を高齢個体へ輸血することは可能かもしれない。しかし、もし本格的に実施するとなると、需要と供給の関係や倫理的な観点から現実的ではないと思われる。将来的には、若いときに自分の血液を保存しておいて、老齢になったときにそれを利用することも考えられる。一方、組換え体の GDF11 を大量に製造する技術が開発されればヒトへの応用も可能であろう。

Scudellari の解説記事 (Scudellari, 2015) によると、2014 年 9 月からアメリカ・カリフォルニアにおいて、安全性や有効性を確かめる目的で、30 歳以下の若い個体からの血漿を、50 歳以上のアルツハイマー患者に対して試験的に投与を開始した模様である。近い将来その結果が報告されることになろう。

2-6. 並体結合による若い個体の変化

上に述べたように、若い個体と老齢個体の並体結合で、老齢個体は若返りの特長を示すようになるが、それでは逆に若い個体の組織はどのような影響を受けるのだろうか。Katsimparidi らの報告によれば、2 ヶ月齢と 21 ヶ月齢のマウスを並体結合させると、若い個体の神経幹細胞の数と増殖性の幹細胞の数がともに減少するという (Katsimparidi *et al*, 2014)。また、Villeda らは、若いマウス (3-4 ヶ月齢) と老齢マウス (18-20 ヶ月齢) の並体結合で、若いマウスの神経系においてシナプス可塑性が低下し、空間学習や記憶の能力が減弱することを見いだした。そしてその原因物質として CCL11※ (CC chemokine ligand 11, 別名 eotaxin) を同定した (Villeda *et al*, 2011)。血液中の CCL11 の濃度が加齢にともなって増加しており、若いマウスにこの CCL11 を腹腔投与すると、並体結合と同様

にニューロンの新生が減少し、学習および記憶の能力が低下するという。

このようなことから、加齢とともに「老化因子」が次第に増加し、「若返り因子」が減少していくことが「老化」の実体なのではないか、と考えられるようになってきた。

3. TGF-βファミリーについて

TGF-β(transforming growth factor-β)は1980年代半ばころ、血小板由来で線維芽細胞の形質転換を促進する因子として同定されたが、その後強力な細胞増殖抑制効果をもつことが明らかになった。TGF-βには互いにアミノ酸配列がよく似た(70~80%相同性)5つのアイソフォームが存在し、TGF-βファミリーを構成している。

細胞膜に存在するTGF-βの受容体には、タイプIとタイプIIの2種類あり、いずれも細胞内ドメインにセリン/スレオニンキナーゼ活性をもっている。TGF-βが受容体に結合すると、これらの受容体はヘテロ4量体となり、タイプII受容体がタイプI受容体をリン酸化して活性化する。TGF-βのシグナルは、細胞内のSmadタンパク質を介し

て伝えられる。つまり、活性化したタイプI受容体がSmadをリン酸化し、それが核内に移行し、さまざまな標的遺伝子の発現を調節する(図2参照)。核内に移行したSmadは、自身が直接DNAに結合して転写因子として機能するだけでなく、他の転写因子と結合したり、転写のコアクチベーターやコレプレッサーと結合して、標的遺伝子の発現を調節している。なお、Smadタンパク質は、Smad専用のユビキチンE3リガーゼ(Smurf)によってユビチン化されてプロテアソーム系で分解される。したがってTGF-βのシグナル系はネガティブフィードバックにより制御されていることになる(Imamura *et al*, 2013; Xie *et al*, 2014)。

TGF-βと構造的によく似た因子として、アクチビン(activin)、ミオスタチン(myostatin)やBMP(bone morphogenetic protein)などが知られており、これらはまとめてTGF-βスーパーファミリーと呼ばれている(Ikushima and Miyazono, 2010)。

4. BMP/GDFファミリーについて

BMP(bone morphogenetic protein, 骨誘導因子)はもともと骨形成を誘導する因子として同定された。その後GDF(growth differentiation factor)とも構造的によく似ていることが判明し、現在では20個ほどからなるタンパク質ファミリーを構成している(表1)。研究の経緯から、同

図2

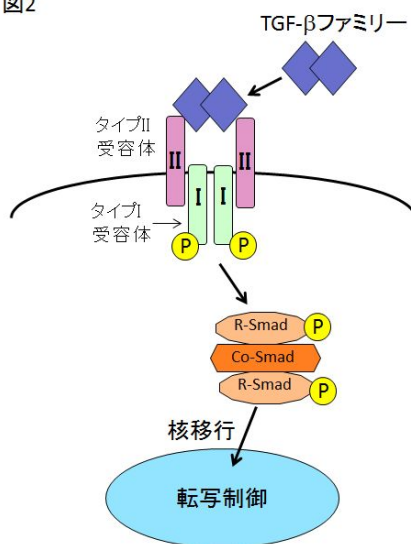


図2 簡略化したTGF-βシグナル伝達経路。

TGF-βファミリーが結合する受容体はタイプIとタイプIIがあり、いずれもセリン/スレオニンキナーゼ活性をもっている。因子が結合するとこれらの受容体がヘテロ4量体を形成し、タイプIIがタイプIをリン酸化する。リン酸化されたタイプIは細胞内のR-Smad(特異型Smad)をリン酸化する。すると、R-SmadとCo-Smad(共有型Smad)は複合体を形成し、それが核内に移行し、さまざまな転写制御をおこなう(Imamura, *et al.*, 2013を参照した)。

表1. BMP/GDF タンパク質ファミリー

No	メンバー	機能
1	BMP2	
2	BMP3	
3	BMP3B	
4	BMP4	
5	BMP5	
6	BMP6	
7	BMP7	kidney development
8	BMP8/myostatin	
9	BMP8A	
10	BMP9/GDF2	
11	BMP10	heart development
12	BMP11/GDF11	
13	BMP12/GDF7	
14	BMP13/GDF6	
15	BMP14/GDF5	
16	BMP15	fertility
17	GDF1	
18	GDF3	
19	GDF9	fertility
20	GDF15	
21	Nodal	

(Rider and Mulloy, 2010より改変)

タンパク質が BMP と GDF の両方の名称をもつものもあり、現在命名法が混乱している。前項で述べたように、この BMP/GDF ファミリーは TGF- β スーパーファミリーに属している (Reddi, 1998)。

BMP/GDF ファミリーのメンバーは約 120 アミノ酸残基からなる比較的小さなタンパク質である。これらはホモまたはヘテロの 2 量体を形成して、TGF- β と同様に、タイプ I とタイプ II 受容体に結合し、Smad を介してシグナルを伝える。ただし、哺乳類ではタイプ I 受容体は 8 種類、タイプ II 受容体は 5 種類存在することが分かっている。また Smad も 8 種類あるので、TGF- β スーパーファミリーの個々のメンバーは、受容体と Smad の多様な組み合わせを利用して、骨形成だけでなくさまざまな組織において多彩な機能を発揮していると推定されている (Rider and Mulloy, 2010)。

骨格筋を形成する筋芽細胞の成長と増殖を阻害するミオスタチン (myostatin) もこのファミリーのメンバーであり、BMP8 と同一である。興味あることに、育種による交配によって並外れて大きな筋肉をもつようになった牛の遺伝子を調べたところ、ミオスタチン遺伝子に変異していることが分かったのである。この筋骨隆々の牛は、Essential 細胞生物学 (Alberts *et al*, 南江堂) という教科書にも紹介されている。ミオスタチンは Smad を介してシグナルを伝えているが、それ以外にも AKT-mTOR 経路を阻害することで筋芽細胞の成長と増殖を阻害している。このミオスタチン遺伝子に変異があるマウスでは筋細胞の数と大きさが増加し、筋肉が正常マウスの数倍にもなる (Elliott *et al*, 2012)。

GDF のその他の個々のメンバーの機能についても解析が進められているが、たとえば、BMP7 と BMP10 はそれぞれ腎臓と心臓の発生に必須であり (Dudley *et al*, 1995; Chen *et al*, 2004), BMP15 と GDF9 はオスとメス両方の生殖細胞に特異的に発現しておりその発生に関与しているという (Nicholls *et al*, 2009)。

4-1. GDF11 について

GDF11 遺伝子は TGF- β スーパーファミリーの新しいメンバーとして 1999 年にラットとヒトでクローニングされた (Nakashima *et al*, 1999; Gamer *et al*, 1999)。GDF11 は

BMP11 と同じタンパク質であり、約 400 アミノ酸残基の前駆体として合成された後、N 末端側がタンパク質分解を受けて最終的に C 末端側 109 アミノ酸残基からなる成熟型となる。ラットの発生初期では尾芽、肢芽、神経管などさまざまな組織で発現しているが、成体では脳で発現が高く歯髄にもわずかに発現している (Nakashima *et al*, 1999)。

その後、GDF11 ノックアウトマウスの解析などから、GDF11 は、軟骨や筋肉、神経などさまざまな組織の発生の負の制御因子として機能することがわかってきた (Rider and Mulloy, 2010)。たしかに、2-1 の項で述べたように、若い個体では GDF11 の濃度が高いので心臓肥大が抑制されており、加齢とともに GDF11 が減少してくるので心臓肥大が引き起こされるのかもしれない。このことは、構造的によく似たミオスタチン (BMP8) が筋芽細胞の成長と増殖を阻害していることに対応していると思われる。

しかし、2-2 および 2-3 の項で述べたように、GDF11 は神経や骨格筋の幹細胞の増殖を促進している。細胞の種類によって反応の様式が違うのはなぜか、今後の研究が待たれる。

5. NHK スペシャル番組の衝撃

ここで、もう 1 つの話題に移ろう。2015 年 1 月 4 日に放送された NHK スペシャル「ネクストワールド第 2 回-寿命はどこまで延びるか-」では、今後 30 年間で、老化メカニズムの解明、がん治療研究や治療技術の進展、予知医療の発展などにより、人類の平均寿命が 100 歳を超え、最大寿命 140 歳も可能になるだろう、という衝撃的な内容であった。そのなかで、68 歳になる婦人の夢の中での出来事として、若返りの薬についてドラマ風に描かれていた。その 68 歳の婦人が久しぶりに同級会に参加したのだが、そこで何かの拍子に気を失い病院に運ばれることになった。しかし意識は戻らず植物状態で 10 年間も入院。目が覚めてみるとそこには元の同級生が。しかしその同級生は、78 歳になっているはずなのに間違えるほど若返っており、子供をまた産みたいというのである。その同級生がいうには、婦人が植物状態で入院している 10 年間に若返りの薬が発明され、それを飲んだところ閉経後の女性でもまた子供を産めるようになったのだという。

テレビ放送の中のさらに夢の中のこととはいえ、荒唐無稽のような話しである。

6. NMN による抗老化の試み

NHK の番組で取り上げられていた「若返りの薬」とは、NMN (nicotinamide mononucleotide) のことである。以下に、NMN に関する最近の研究を紹介したい。

6-1. NMN と NAD について

NMN は、酸化還元反応を触媒する酵素の補酵素として良く知られている NAD (nicotinamide adenine dinucleotide) の前駆体である。図 3 に NAD の生合成経路を示してある。NMN は NAM (nicotinamide, ニコチンアミド) から、NAMPT (nicotinamide phosphoribosyl-transferase) の触媒により合成される。NMN はさらに NMNAT (nicotinamide/nicotinic acid mononucleotide adenylyltransferase) の働きにより NAD に変換される。

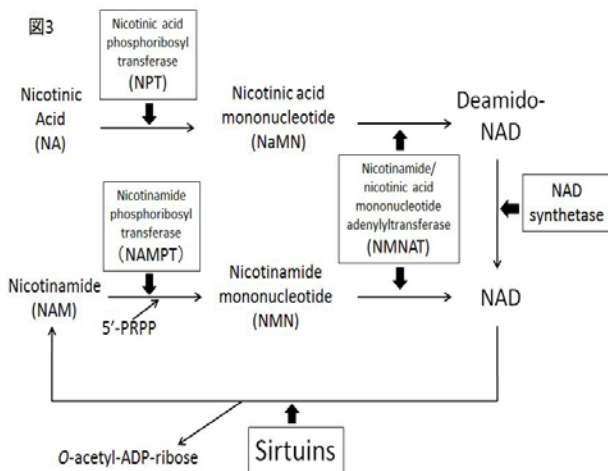


図 3. 哺乳類における NAD の生合成経路。

ニコチン酸 (NA) はナイアシンといい、ビタミン B3 とも呼ばれる。このビタミンが欠乏するとペラグラという皮膚病が発症する。哺乳類では、ニコチン酸 (NA) よりもニコチンアミド (NAM) がおもな NAD 前駆体である。NAMPT の触媒によりニコチンアミド (NAM) と 5'-PRPP が縮合して NMN が生成する。そのあと NMNAT により NAD が合成される。サーチュインは NAD と一緒に標的タンパク質のアセチル基に作用し、そのアセチル基と NAD の ADP-リボース部分が結合して O-アセチル ADP リボースとなり (標的タンパク質は脱アセチル化される)、ニコチンアミドが解離する。酵素は四角の線で囲ってある。

5'-PRPP: 5'-phosphoribosyl -1-pyrophosphate. (Imai, 2010 より改変)

NAM は NA (nicotinic acid, ニコチン酸) のカルボキシル基がアミド型になった化合物である。NA は水溶性のビタミンであり、ナイアシン/ビタミン B3 とも呼ばれ、動物性の食物や野菜などにも多く含まれている。NA は体内でトリプトファンからも合成される。何らかの原因でナイアシンが欠乏するとペラグラという特有の皮膚病が発症する。

生体内で NAD を利用する酵素反応は、エネルギー代謝における酸化還元反応のほか、サーチュインによる脱アセチル化反応や、さまざまなポリアデニル化反応にも利用されている。通常の酸化還元反応では、NAD のニコチンアミド基にプロトンが結合解離するだけだが、脱アセチル化反応やポリアデニル化反応では、ニコチンアミドと ADP リボース部分に分解される。たとえば、サーチュインによる脱アセチル化反応では、標的のタンパク質のリジン残基に結合したアセチル基が NAD と反応して 2'-O-アセチル ADP リボースとなり、残りのニコチンアミド部分が解離する。このニコチンアミドはまた NAMPT により NMN となり、NMNAT により NAD に変換される (図 4 参照)。

哺乳類では 7 種類の サーチュイン (SIRT1~SIRT7) が知られており、すべて NAD 依存性の脱アセチル化酵素としての活性をもっている (Sauve et al, 2006; Haigis and Sinclair, 2010)。サーチュインが老化遅延・寿命延長の効果をもっているため、以前からその活性を促進する因子

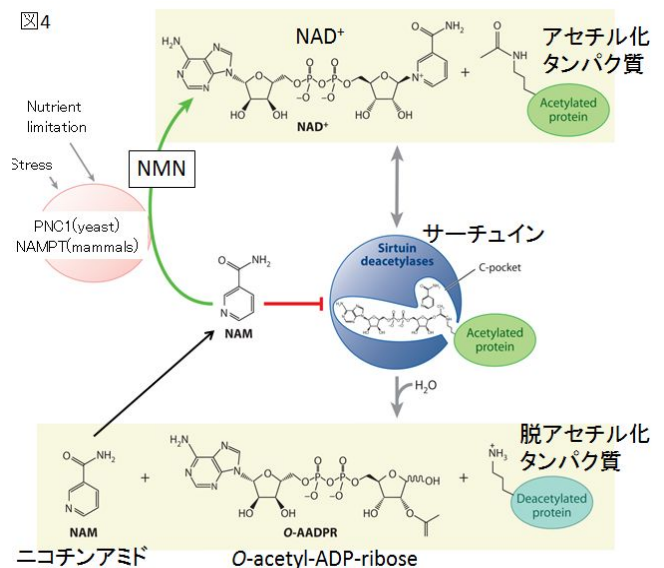


図 4. サーチュインによる脱アセチル化反応。

詳しくは本文参照。(Haigis and Sinclair, 2010 を改変)

の探索が進められてきている。その代表的なものがブドウに含まれるポリフェノールの一種であるレスベラトロールである。また人工的に合成された小分子化合物なども知られている(Sinclair and Guarente, 2014)。その他に、NAD 値が上昇するとサーチュインが活性化されることから、NAD の前駆体である NMN に注目が集まるようになった。その理由として、他のサーチュイン活性化化合物と異なり、NMN は生体内にもとからある化合物であることと、NMN が 7 種類すべてのサーチュインを活性化することができるからである。

6-2. NMN による 2 型糖尿病症状の改善

Yoshino らは、高脂肪食を与えて 2 型糖尿病になったマウスに NMN を腹腔投与すると、その症状が劇的に改善することを報告した(Yoshino *et al*, 2011)。まず、マウスに高脂肪食を 6-8 ヶ月与えると肝臓や白色脂肪組織において NAD レベルが大幅に低下するが、その理由は NMN から NAD への変換を触媒する酵素 NAMPT の発現レベルが低下していたことによることを見いだした。そこに、NMN を 7 日間毎日腹腔投与すると NAD 濃度が正常レベルに回復することを確かめた。次に、高脂肪食によって 2 型糖尿病になったマウスに NMN を投与したところ、グルコース負荷後の血糖値とインスリンレベルがほぼ正常レベルに戻ったのである。高脂肪食によって発現が増加または減少した遺伝子は、NMN 投与により回復した。たとえば、グルタチオン S-トランスフェラーゼ(GST)は高脂肪食で発現が低下したが、NMN 投与により有意に回復した。NMN による GST 発現の回復が、サーチュイン(SIRT1)の特異的阻害剤により抑制された。また、SIRT1 の脱アセチル化活性は高脂肪食で低下したが、NMN によって活性が回復した。このようなことから、NMN による 2 型糖尿病の症状の改善が部分的には SIRT1 の活性化によることが示唆された。さらに、著者らは、加齢にともなって発症した 2 型糖尿病マウスに対しても NMN が有効であることを示した(Yoshino *et al*, 2011)。

なお、同じ研究グループは最近、海馬(かいば、長期記憶にかかわる部位)に存在する神経幹細胞における NAD とその合成酵素である NAMPT のレベルが加齢と

ともに減少し、次第に神経幹細胞の分裂能や分化能が低下して細胞数が少なくなっていくが、NMN の投与によって神経幹細胞の数が回復することを見いだしている(Stein and Imai, 2014)。これは、2-2 の項で述べた、GDF11 の効果によく似ており、神経系における若返り法は複数あるのかもしれない。

6-3. SIRT2 過剰発現または NMN 投与による寿命延長

有糸分裂期にはチェックポイント機構がはたらいて、複製された染色体が正確に 2 等分されて娘細胞に分配される。分裂中期から後期にかけて APC*(後期促進複合体、ユビキチン E3 リガーゼ活性をもつ)*が活性化され、姉妹染色分体を結びつけているコヒーシンを一斉に分解するように作用する。この APC に結合してその機能を制御しているのが BubR1 というセリン/スレオニンキナーゼ(チェックポイントキナーゼの一つ)である。BubR1 は染色体と紡錘体との結合にも関与している。この BubR1 に異常があると、染色体はうまく 2 等分されなくなり、異数性の染色体をもつ娘細胞が作られることになる。BubR1 変異はマウスにおいてさまざまな老化現象、たとえば、短命、成長遅延、白内障、筋肉減少、皮下脂肪の損失、創傷治癒の障害などを引き起こす(Baker *et al*, 2004)。BubR1 の完全な機能喪失ではなく、機能が低下、または発現レベルが低下した変異(hypomorph という)をもつマウスは、外見上は正常に産まれるがその後の成長が遅く、寿命が短いという。また加齢にともなって BubR1 の発現レベルが減少することもわかっており、正常マウスに BubR1 を恒常的に高発現させるようにすると、がんの発生が低下し、心臓や肺での異数性の細胞の割合が減少して、さらに寿命も延びるという(Baker *et al*, 2013)。

North らは、BubR1 の発現レベルが低下した変異をもつマウスで SIRT1 を過剰発現させると BubR1 のタンパク質レベルが回復し、寿命が大幅に延長することを報告した(North *et al*, 2014)。それによると、BubR1 はアセチル化されているが、これが SIRT2 の標的の 1 つであることがわかったのである。BubR1 は SIRT2 によって脱アセチル化されることで安定化し、タンパク質レベルが減少することなく維持され、それが寿命延長の結果になったのだろうと著者らは述べている。BubR1 の発現低下による

心臓機能障害も SIRT2 高発現で回復するという。また BubR1 発現低下マウスに NMN を腹腔投与すると BubR1 レベルが回復する。しかしこの著者らは、NMN 投与によって正常マウスの寿命が延長するかどうかは検討していない。

North らの論文の要旨は、BubR1 の発現低下によって短くなった寿命が SIRT2 の過剰発現で回復した、ということである。正常な個体に SIRT2 を過剰発現させたり NMN を投与することで寿命が延長するかどうか、興味あるところである。なお、先に述べた NHK スペシャルによると、NMN についても人への臨床応用が始まろうとしているようである。

7. おわりに

日本は現在、世界でも例を見ない高齢化社会に向かいつつある。2015 年 3 月末で、いわゆる「団塊の世代」(1947-49 年度生まれ)がすべて 65 歳以上の高齢者になった。筆者も最近高齢者になったばかりである。日本人の平均寿命は未だに少しずつ延びており、2013 年のデータでは、男性が初めて 80 歳を超えて 80.21 歳、女性は 86.61 歳である (<http://www.jili.or.jp/lifeplan/lifesecurity/oldage/2.html>)。しかし、日本人の健康寿命(健康上の問題がなく介護を必要とせず自立した生活ができる生存期間)は、男性が 70.42 歳、女性が 73.62 歳である(2010 年)。つまり男性は約 9 年、女性は 13 年近くも不健康な状態(何らかの病気を抱えたり、要介護状態)で生きていることになる (<http://tokuteikenshin-hokensidou.jp/news/2014/003687.php>)。長寿はもちろんめでたいことではあるが、しかし、国の財政的な観点からは、年金の支出が増えることになるし、平均寿命と健康寿命の差が大きければ大きいほど、医療費や介護費用がかさむことになる。

動物を使った老化・寿命の研究では、老化を遅らせ、寿命延長は可能かもしれないが、人では寿命延長よりは健康寿命を長くする方が現実的である。それだけでも医療費や介護費用の低減につながる。NHK スペシャルにあったような最長寿命が 140 歳とか、平均寿命が 100 歳を超える、などというのは空恐ろしい想像もつかない世界である。生物学的観点からみると、人と同じ体重の哺乳類の野生状態での寿命は約 26 年なので(Calder,

1984)、現代人の寿命は異常に長いことになる。進化論的には、子孫を残すことが最大の目的なので、人はせいぜい 30 歳か 40 歳頃まで、つまり孫が無事に産まれるころまでは、生体の防御機構がうまくはたらいって個体の生存を維持するように進化してきたと考えられている。衛生環境や栄養状態の改善、医療技術の発達によって現代人の平均寿命は延びてきているわけだが、加齢にともなうさまざまな病気、たとえば、心臓肥大、アルツハイマーなどの神経変性疾患、2 型糖尿病、がん、高血圧などに対する防御機構は進化してこなかった。というより、その必要がなかったのであろう。本総説で取り上げた、GDF11 や NMN は、いずれも加齢にともなって減少するが、それは生物学的に意味のあることかもしれないのである。

今回紹介した論文では、あくまで病的な状態(高齢個体や 2 型糖尿病、遺伝的に早老症を示す個体)に対して GDF11 や NMN を投与することで、その症状が軽減または改善した、ということである。そういう意味で、GDF11 や NMN についてはすでに臨床研究が始まっている、または始まろうとしているが、あくまで加齢にともなって発症する病気(アルツハイマー病や 2 型糖尿病)に対して効果があるかどうかを検討するのが現実的であろう。健康な人への投与は絶対に避けるべきである。なぜなら、特に GDF11 は成長因子の仲間であり、先に述べたように、実際に神経や骨格筋の幹細胞の増殖を促進することができる。つまり GDF11 は細胞増殖を促進してがんの発生をうながす可能性があるからである。生体内のシグナル伝達系や代謝系は非常に複雑な網の目のようにつながっているので、1 つの因子を操作すると想定外のさまざまな応答を引き起こす可能性がある。生体は単純なものではない。

長い長い年月をかけて進化してきた生物の体は、さまざま不都合なところもあるが、驚異的な存在であり、それ自体がすばらしいかけがえのない存在である。その生体に対して、いくら生体内にあるタンパク質や化合物だからといって健康人に対して人為的に介入するのは好ましくはないと考えられる。今回紹介した GDF11 と NMN の研究では、いずれもマウスの腹腔に投与している。GDF11 はタンパク質なので経口投与は無理かもしれないが、NMN なら経口投与も可能であり、もしそれでも効

果があればサプリメントの 1 つとしての利用も考えられるかもしれない。ただ、アスリートに対して GDF11 や NMN を投与することでもし成績が向上するようなことになれば、ドーピングとの関連で倫理的な問題を引き起こすだろう。

ともあれ、老化・寿命に関する研究は目が離せなくなってきた。

謝辞

太田明德先生と中西一弘先生に批判的に読んでいただき、貴重なコメントをいただきました。ここに感謝の意を表します。

引用文献

Altarejos JY, Montminy M. (2011) CREB and the CRTC co-activators: sensors for hormonal and metabolic signal. *Nature Rev. Mol. Cell Biol.* 12: 141-151.

Andersen RE, Lim DA. (2014) An ingredient for the elixir of youth. *Cell Res.* 1-2.

Baker DJ, Jeganathan KB, Cameron JD. et al. (2004) BubR1 insufficiency causes early onset of aging-associated phenotypes and infertility in mice. *Nature Genet.* 36: 744-749

Baker DJ, Dawlaty MM, Wijshake T. et al. (2013) Increased expression of BubR1 protects against aneuploidy and cancer and extends healthy lifespan. *Nature Cell Biol.* 15: 96-102.

Bitto A, Kaeberlein M. (2014) Rejuvenation: It's in our blood. *Cell Metab.* 20: 2-4.

Bolanos-Garcia VM, Blundell TL. (2010) BUB1 and BUBR1: multifaceted kinases of the cell cycle. *Trends Biochem. Sci.* 141-150.

Brack AS. (2013) Ageing of the heart reversed by youthful

systemic factors! *EMBO J.* 32: 2189-2190.

Brack AS, Conboy MJ, Roy S. et al. (2007) Increased Wnt signaling during aging alters muscle stem cell fate and increases fibrosis. *Science* 317: 807-810.

Calder WA. (1984) Size, Function, and Life History. Harvard University Press.

Chen H, Shi S, Acosta L. et al. (2004) BMP10 is essential for maintaining cardiac growth during murine cardiogenesis. *Development* 131: 2219-2231.

Conboy IM, Conboy MJ, Wagers AJ. Et al. (2005) Rejuvenation of aged progenitor cells by exposure to a young systemic environment. *Nature* 433: 760-764.

Dudley AT, Lyons KM, Robertson EJ. (1995) A requirement for bone morphogenetic protein-7 during development of the mammalian kidney and eye. *Genes Dev.* 9: 2795-2807.

Elliott B, Renshaw D, Getting S, et al. (2012) The central role of myostatin in skeletal muscle and whole body homeostasis. *Acta Physiol.* 205: 324-340.

Gamer LW, Wolfman NM, Celeste AJ, et al. (1999) A novel BMP in developing mouse limb, spinal cord, and tail bud is a potent mesoderm inducer in *Xenopus* embryo. *Dev. Biol.* 208: 222-232.

Gold L, Ayers D, Bertino J, et al. (2010) Aptamer-based multiplexed proteomic technology for biomarker discovery. *PlosOne* 5: e15004.

Haigis MC, Sinclair DA. (2010) Mammalian sirtuins: biological insights and disease relevance. *Annu. Rev. Pathol.* 5: 253-295.

- Hall SS. (2014) Young blood. *Science* 345: 1234-1237.
- Ikushima H, Miyazono K. (2010) TGF β signaling: a complex web in cancer progression. *Nature Rev. Cancer* 10: 415-424.
- Imai S. (2010) A possibility of nutraceuticals as an anti-aging intervention: Activation of sirtuins by promoting mammalian NAD biosynthesis. *Pharmacol. Res.* 62: 42-47.
- Imamura T, Oshima, Y, Hikita A. et al. (2013) Regulation on TGF- β family signaling by ubiquitination and deubiquitination. *J. Biochem.* 154: 481-489.
- Kaiser J. (2014) 'Rejuvenation factor' in blood turns back the clock in old mice. *Science* 344: 570-571.
- Katsimpardi L, Litterman NK, Schein PA. et al. (2014) Vascular and neurogenic rejuvenation of the aging mouse brain by young systemic factors. *Science* 344: 630-634.
- Kuwahara M. (2010) 人工核酸を用いたポリメラーゼ反応と人工核酸アプタマーの創製. *生化学* 82: 318-323.
- Laviano A. (2014) Young blood. *N. Engl. J. Med.* 371(6):573-575.
- Loffredo FS, Steinhauser ML, Jay SM. et al. (2013) Growth differentiation factor 11 is a circulating factor that reverses age-related cardiac hypertrophy. *Cell* 153: 828-839.
- McCay CM, Crowell MF, Maynard LA. (1935) The effect of retarded growth upon the length of life span and upon the ultimate body size. *J. Nutr.* 10: 63-79.
- McPherron AC. (2013) A circulating growth factor inhibits age-related cardiac hypertrophy. *Circ. Res.* 113: 487-491.
- Mendelsohn AR, Larrick J. (2014) Systemic factors mediate reversible age-associated brain dysfunction. *Rejuvenation Res.* 17: 525-528.
- Nakashima M, Toyono T, Akamine A. et al. (1999) Expression of growth/differentiation factor 11, a new member of the BMP/TGF β superfamily during mouse embryogenesis. *Mech. Develop.* 80: 185-189.
- Nicholls PK, Harrison CA, Gilchrist RB. et al. (2009) Growth differentiation factor 9 is a germ cell regulator of Sertoli cell function. *Endocrinol.* 150: 2481-2490.
- North BJ, Rosenberg MA, Jeganathan KB. et al. (2014) SIRT2 induces the checkpoint kinase BubR1 to increase lifespan. *EMBO J.* 33: 1438-1453.
- Patel VK, Demontis F. (2014) GDF11/myostatin and aging. *Aging* 6: 351-352.
- Reddi AH. (1998) Role of morphogenetic proteins in skeletal tissue engineering and regeneration. *Nature Biotechnol.* 16: 247-252.
- Rider CC, Mulloy B. (2010) Bone morphogenetic protein and growth differentiation factor cytokine families and their protein antagonist. *Biochem. J.* 429: 1-12.
- Ruckh JM, Zhao JW, Shadrach JL. et al. (2012) Rejuvenation of regeneration in the aging central nervous system. *Cell Stem Cell* 10: 96-103.
- Sauve AA, Wolberger C, Schramm VL. et al. (2006) The biochemistry of sirtuins. *Annu. Rev. Biochem.* 75: 435-465.
- Scudellari M. (2015) Blood to blood. *Nature* 517: 426-429.
- Sinclair DA, Guarente L. (2014) Small-molecule allosteric activators of sirtuins. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 54: 2363-380.

Sinha M, Jang YC, Oh J. et al. (2014) Restoring systemic GDF11 levels reverses age-related dysfunction in mouse skeletal muscle. *Science* 344: 649-652.

Stein LR, Imai S. (2014) Specific ablation of Nampt in adult neural stem cells recapitulates their functional defects during aging. *EMBO J.* 33: 1321-1340.

Villeda SA, Luo J, Mosher KI. et al. (2011) The ageing systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function. *Nature* 477: 90-94.

Villeda SA, Plambeck KE, Middeldorp J. et al. (2014) Young blood reverses age-related impairments in cognitive function and synaptic plasticity in mice. *Nature Med.* 20: 659-663.

Wagers AJ. (2013) 幹細胞の老化とそのニッチ:再生医療への可能性 *実験医学* 30:176-181.

Xie F, Zhang Z, van Dam H. et al. (2014) Regulation of TGF- β superfamily signaling by SMAD mono-ubiquitination. *Cells* 3: 981-993.

Yoshino J, Mills KF, Yoon MJ. et al. (2011) Nicotinamide mononucleotide, a key NAD^+ intermediate, treat the pathophysiology of diet- and age-induced diabetes in mice. *Cell Metab.* 14: 528-536.

Zhang Y, Shao J, Wang Z. et al. (2015) Growth differentiation factor 11 is a protective factor for osteoblastogenesis by targeting PPARgamma. *Gene* 557: 209-214.

Zoncu R, Efeyan A, Sabatini DM. et al. (2011) mTOR: from growth signal integration to cancer, diabetes and ageing. *Nature Rev. Mol. Cell Biol.* 12: 21-35.

Title : Frontier of aging research: Are GDF and NMN the elixir of anti-aging or youth?

Author : Kenzo Ohtsuka

Address : Laboratory of Cell & Stress Biology, College of Bioscience and Biotechnology, Chubu University.

Keywords : GDF11, NMN, anti-aging, rejuvenation, sirtuins, parabiosis, young blood.

※語句解説

APC: anaphase-promoting complex, 分裂後期促進複合体. APCはユビキチンE3リガーゼ活性をもっている. 有糸分裂中期には複製された染色体の姉妹染色分体どうしは, すべての染色体の分離の準備ができるまでコヒーシンというタンパク質で結びつけられている. このコヒーシンがセパラーゼという酵素によって一斉に分解されることで各染色分体は両極に分かれていく. 通常セパラーゼはセキュリンという阻害タンパク質によって不活性な状態で維持されている. 細胞分裂期(M期)になって活性化されるCdk(サイクリン依存タンパクキナーゼ)はAPCをリン酸化することで活性化し, 活性化したAPCがセキュリンをユビキチン化し, プロテアソームによる分解を促す. その結果, セパラーゼが活性化され, コヒーシンを一斉にかつ速やかに分解し, 染色体が2つの細胞に正確に分配されることになる(Bolanos-Garcia and Blundell, 2010).

アプタマー (aptamer): 標的となるタンパク質と特異的に結合してそのタンパク質の機能を調節するDNAやRNA分子のこと. DNAアプタマーの場合, 初期ライブラリーはDNA固相合成法により化学的に合成される. 塩基配列は無作為で, 長さは数十から百数十ヌクレオチドであり(長さは目的に応じて変えられる), その種類は $10^{10} \sim 10^{14}$ 程度である. この中からスクリーニングによって目的のタンパク質と特異的に結合するアプタマーを選別する. 抗体よりも親和性の高いアプタマーも得られている. このアプタマ

一は、生物を用いることなく作製できること、化学合成によって安価に製造できること、乾燥状態で常温において保存できること、など、これまでの抗体にはない特長があるので、新しい医薬や診断薬の候補として研究開発が進められている (Kuwahara, 2010; Gold et al, 2010; および分子細胞生物学辞典第2版, 東京化学同人を参考にした)。

BubR1: budding uninhibited by benzimidazole-related 1 の略。BubR1 は, Bub1 (budding uninhibited by benzimidazole 1) および Bub3 とともに細胞分裂期 (M 期) のチェックポイントで働く因子の一つとして同定された。これらの因子は APC と複合体を形成して APC を不活性な状態に維持している。M 期の中期になると M-Cdk (M 期に活性化するサイクリン依存タンパクキナーゼ) が働いて APC がリン酸化されると BubR1 などの因子が解離する。BubR1 遺伝子に変異があると染色体分離がうまくいかず異数性 (aneuploidy) の細胞が生じることになり、ヒトでは非常にまれな常染色体劣性遺伝病である多彩異数性モザイク症候群 (mosaic variegated aneuploidy syndrome) を発症する。この症候群では早老症の症状がみられる (Bolanos-Garcia and Blundell, 2010)。

CCL11: CC chemokine ligand 11。ケモカイン (chemokine) は、ケモタキシス (走化性) を誘導できるサイトカイン (chemotactic cytokine) のこと。分子量 1 万程度、塩基性、ヘパリン結合性をもつ分泌型タンパク質。主に肺上皮細胞、線維芽細胞、血管内皮細胞などから産生される。N 末端にシステイン (C) を含むよく保存されたドメインがあり、その配列によって 4 つのファミリーに分類される。そのうち CC 型は N 末端にシステイン残基を 2 つ連続してもっており、CCL1～CCL28 の 28 種類知られている。CCL11 はエオタキシン (eotaxin) と呼ばれ、好酸球、好塩基球、活性化 T 細胞を誘引し、アレルギー反応や活性化リンパ球による炎症反応などに関与している。Villeda らの報告で、ケモカインが老化や神経再生、認知機能と関連していることが初めてわかった

(Villeda et al, 2011; および分子細胞生物学辞典第2版, 東京化学同人を参考にした)。

Creb: cyclic AMP response element binding protein。サイクリック AMP (cAMP) 濃度の上昇に応答して発現誘導される遺伝子の 5' 上流に存在する特有の塩基配列 (サイクリック AMP 応答配列, CRE) に結合する転写因子。ホルモンなどの刺激で細胞内の cAMP が上昇すると cAMP はプロテインキナーゼ A (PKA) を活性化する。活性化した PKA は核内に移行して Creb をリン酸化し、これが標的遺伝子を転写活性化する。最近では、Creb は PKA のほかにさまざまなキナーゼでリン酸化されることが分かっている。Creb は糖や脂肪の代謝における重要な制御因子であり、脳、特に視床下部での転写制御にも密接に関与している (Altarejos and Montminy, 2011; および分子細胞生物学辞典第2版, 東京化学同人を参考にした)。

GDF11 (growth differentiation factor 11): GDFs と BMPs (bone morphogenetic proteins) は、構造的によく似ている 20 個ほどからなるタンパク質ファミリーを構成している (表 1)。GDF11 はそのうちの一つ。研究の経緯から、同じタンパク質が GDF と BMP の両方の名前を持つものもあり、現在命名法が混乱している。GDF/BMP ファミリーは、さらに大きな TGF- β (transforming growth factor- β) タンパク質ファミリーに属している。BMP はもともとその名前が示すとおり、骨形成に必須の因子として同定されたが、最近の研究では、それ以外にも発生過程のさまざまな臓器の形成にも関与していることが分かってきた (Rider and Mulloy, 2010)。

mTOR (mammalian target of rapamycin): 真核生物において高度に保存されているセリン・スレオニンキナーゼである。mTOR は、成長因子やさまざまな環境要因 (栄養、エネルギー状態、低酸素) からのシグナルを伝達し、タンパク質合成、エネルギー代謝、脂質合成、オートファジーなどの過程を制御する。免疫抑制剤であるラパマイシン (rapamycin) は特定

のタンパク質(FKBP12)に結合し、その複合体が mTOR のキナーゼ活性を阻害する. mTOR の名称もこの効果に由来する. ラパマイシ処理や mTOR 遺伝子のノックアウトにより、モデル動物の寿命延長が報告されている(Zoncu *et al*, 2011).

Smad: ショウジョウバエにおいて BMP の相同体として Dpp (decapentaplegic) が知られており、そのシグナル伝達系の細胞内の下流因子として Mad (mothers against Dpp) が同定された. 一方、線虫の DAF-4 は TGF- β のタイプ II 受容体と相同であり、その下流因子として Sma と名付けられたタンパク質が得られた. これら線虫の Sma とショウジョウバエの Mad はアミノ酸配列で高い相同性を示し、いずれも TGF- β スーパーファミリーの因子のシグナルを伝えることから、これらを Sma+Mad=Smad と呼ぶようになった. 哺乳類では Smad1～Smad8 と名付けられた 8 個の Smad が同定されており、その機能により以下の 3 つのグループに分けられる.

特異型 Smad (receptor-regulated Smad, R-Smad) :
Smad1, Smad2, Smad3, Smad5, Smad8

共有型 Smad (common-mediator Smad, Co-Smad) :
Smad4

抑制型 Smad (inhibitory Smad, I-Smad) : Smad6,
Smad7

(<http://beta-lab.umin.ac.jp/angle/angle1.htm>, および分子細胞生物学辞典第 2 版, 東京化学同人を参考にした)