

解 説**LIFE SPAN-ヒトはどこまで寿命が延びるのか？****大塚健三**

中部大学応用生物学部

要 旨

最近、「LIFE SPAN 老いなき世界」(以下、「LIFE SPAN」と略)という本が出版されました。LIFE SPAN とはライフスパン、つまり寿命を意味します。著者の一人、デビッド・A・シンクレア (David A. Sinclair) 氏は酵母の老化研究の過程でサーチュインという長寿遺伝子を発見しました。そしてその後の研究で、この長寿遺伝子がヒトも含めた全ての高等動物にも存在し、マウスでは長寿遺伝子を活性化することで、若返り効果だけでなく寿命の延長までも可能であることが示されてきました。「LIFE SPAN」の主要な観点の一つが、「老化は病気である」という点です。老化は病気であるから治療が可能であり、治療することで老化にともなうさまざまな病的な状態(たとえば、がん、糖代謝異常、脂質代謝異常、高血圧、脳や心臓の血管異常など)が改善され、その結果必然的に寿命が延びる、というのがこの本の趣旨です。本稿では、「LIFE SPAN」で紹介されている原著論文にも当たりながら、老化研究の最前線をかいつまんで紹介します。なお、この本には述べられていませんが、「長寿と性格-なぜ、あの人は長生きなのか」についても取り上げてみたいと思います。

1. はじめに

「LIFE SPAN」の日本語訳(東洋経済新聞社、2020年9月29日第1刷発行)の帯には、「人類は、老いなき身体を手に入れる」とか、「年齢の壁は消えてなくなる」、さらには「誰もが人生 120 年時代を若く生きられる!」など、一見眉唾もののような文章が見られます。日本を含めた先進国では平均寿命が 80 歳代半ばになり、それがさらに少しずつ延びてきています。最近「人生 100 年時代」という言葉をよく耳にします。「老化は病気である」との観点で、老化を治療することができれば 100 歳どころか 120 歳までも寿命延長が可能で、しかも健康な状態で生きることができるというのが「LIFE SPAN」のメインテーマです。もちろんこれは、マウスなどの動物実験から得られた結果をヒトに換算した場合の話です。さらに驚くべきことは、老齢マウス(メス)の生殖能力も回復が可能であるという研究です。これをヒトの女性に当てはめると 10 年以上は生殖年齢が延びることになるそうです。この本の後半では、健康な高齢者が増加した場合の社会

的な問題についても言及しています。本稿では、シンクレア氏の酵母の研究をたどりながら、最先端の老化寿命の研究まで、代表的な論文などを紹介したいと思います。

老化寿命の研究は、医学・生物学の分野で盛んに研究されてきていますが、心理学的な観点からのアプローチもあります。それが、性格と寿命の関係です。それは「真面目な人は長生きする」ことができるということです。この点については一般的にはあまり知られていないようですが、本稿で取り上げてみたいと思います。

なお筆者は老化研究の専門家ではありません。筆者の専門分野は分子シャペロン機能を持つ熱ショックタンパク質(heat shock proteins, HSPs)に関する研究です。HSPs についてはこれまで、中部大学生物機能開発研究所紀要にシリーズで紹介してきました[1~3]。HSPs は分子シャペロンとして細胞内のタンパク質恒常性(protein homeostasis)を維持することで細胞をストレスから防護したり、細胞の機能を正常に保

つ働きがあり、そのことによって老化遅延や寿命延長などの効果が示されています。そこで筆者は HSPs 以外の老化寿命の研究にも興味をもち、それらの研究を総説として紹介してきました[3, 4]が、それがじつは「LIFE SPAN」に紹介されている内容だったのです。そういう意味で「LIFE SPAN」を読んで、これは生物学的な観点からしっかりと評価する必要があると考えて今回筆を取った次第です。

2. 老化の情報理論

シンクレア氏はオーストラリア出身ですが、大学院博士課程を終えた後、アメリカボストンにあるマサチューセッツ工科大学のガレンティ博士のもとで、酵母（出芽酵母、*Saccharomyces cerevisiae*、パン酵母の仲間）を用いて老化の研究を始めました。ヒトの早老症の一つにウェルナー症候群という病気があります。その原因は *WRN* と呼ばれる遺伝子であり、この遺伝子に変異すると 30 代や 40 代で老化特有の症状（しわ、白髪、脱毛、骨粗鬆症、心臓の異常など）が現れ、平均寿命は約 46 歳です。シンクレア氏はヒトの *WRN* 遺伝子に相当する酵母の *SGS1* 遺伝子に注目しました。これらの遺伝子はいずれも DNA ヘリカーゼという酵素をコードしています。野生型の酵母は通常 25 回ほど分裂（出芽）して娘細胞を生み出すと老化して分裂できなくなり死んでしまいます。ところが変異型 *SGS1* 遺伝子を酵母に導入したところ（以下、変異型酵母と略）、15 回ほど分裂して死んでしまいました。顕微鏡で観察すると、核小体の構造が大きく壊れて断片化しているのが見られました[5]。

ここで核小体について解説します。核小体は核内にあって膜には囲まれていない小区画で、光学顕微鏡でも観察できます。この核小体ではタンパク質合成装置であるリボソームを組み立てています。リボソームは、RNA（リボソーム RNA、rRNA）と多くのタンパク質サブユニットから構成されている複合体です。核小体にはゲノムから伸びてきているリボソーム DNA（rDNA）が含まれていますが、その DNA は複数の染色体上にあります。その rDNA から rRNA が転写され、rRNA とタンパク質サブユニットが集合してリボソ

ームが組み立てられます。完成したリボソームはそのあと細胞質に運ばれてタンパク質合成を行います。

話を元に戻して、核小体は野生型酵母では 1 個しかありませんが、変異型酵母ではそれが千切れて 5～6 個となって核内に散らばっていました。それだけでなく rDNA が染色体から切り出されて端と端がつながって環状になり、それが増幅して染色体外環状 rDNA（extrachromosomal rDNA circle, ERC）として存在していました。これはゲノムが非常に不安定になっていることを意味します。このような核小体の断片化や ERC の形成は、野生型酵母でも老化（25 回ほど分裂）するとみられます。また、老化酵母で見られる ERC を精製して若い酵母に導入するとやはり老化が促進されることから、ERC の形成が老化の原因であることが示唆されました。つまり、変異型酵母では老化が早く進んでしまったことになります。これはヒトでの早老症（ウェルナー症候群）が酵母でも再現されたことになります[6]。

もう一つ、変異型酵母では大きな変化が見られました。野生型の若い酵母同士は遺伝子を交換するために「オス」と「メス」で違う接合型タンパク質を細胞膜上に発現して接合できるようになっています。「オス」と「メス」個体ではそれぞれ相手方の接合型遺伝子を発現しないように Sir2 というタンパク質によって抑制されています。この Sir2（silent information regulator 2）は、サイレンシングタンパク質（ある特定の遺伝子の発現を抑制する因子）として知られていましたが、のちに長寿タンパク質として同定されることになります。ところが変異型酵母では Sir2 が、接合型遺伝子から離れて断片化した核小体に移行しました[5]。その結果、「オス」と「メス」個体がともに同じ接合型タンパク質を発現するようになったために接合できなくなりました。つまり生殖不能になったのです。言い換えれば、老化によって酵母細胞のアイデンティティが失われたことになります。なお、変異型酵母に Sir2 を過剰発現させると、予想通り ERC の形成が抑制され、寿命（分裂回数）も回復しました。

変異型酵母では DNA ヘリカーゼ活性をもつ *SGS1* タンパク質が変異していますが、その結果、メカニズ

ムは不明ですがゲノムが不安定になり(ERCの生成と核小体の断片化), 遺伝子発現が混乱し(Sir2が核小体に移行することで本来の遺伝子発現抑制ができなくなり), 細胞のアイデンティティが失われて生殖不能となり, 最終的に老化して死んでしまいます. シンクレア氏は, 酵母の老化過程で Sir2 の局在が変わることによって接合型遺伝子の発現の仕方が混乱したことが老化の原因であろうと考えました. これはエピゲノムの変化です. ゲノム(DNA)の塩基配列は変化していないけれども, 遺伝子情報の発現が変化することで表現型が変わることをエピゲノムの変化といいます. 彼はこれを「老化の情報理論」と名付けています.

なお, Sir2 は遺伝子発現を抑制するサイレンシング機能をもっていることは先に述べましたが, これは Sir2 が脱アセチル化酵素としての活性を持っているからです(この点については後述します). Sir2 がヒストンのアセチル基を外すことで DNA とヒストンとの巻きつきを安定化して遺伝子が発現しないように, つまり転写されないようにしています.

それでは, 変異型酵母(または野生型の老化した酵母)では, なぜ Sir2 が本来の持ち場である接合型遺伝子から離れて断片化した核小体(つまりは ERC)へ移行するのでしょうか? このことを調べるためにシンクレア氏のグループは, 哺乳類の細胞で, DNA に人為的に損傷を与えると, SIRT1(Sir2の哺乳類相同体)が DNA 損傷部位に移行して損傷の修復を促進すること, その結果遺伝子発現パターンが老化した細胞とよく似たパターンを示すことを報告しました[7]. このことは, 酵母で観察されたのは, DNA の損傷(変異型 *SGS1* 遺伝子)によってゲノムが不安定になって ERC の形成が促進され, そこに Sir2 が引き寄せられるので接合型遺伝子の発現抑制ができなくなって生殖不能になる, ということが老化の典型的な特徴であることを示唆しています.

ちなみに酵母の Sir2 関連遺伝子は 4 つ(*Sir1* ~ *Sir4*), 哺乳類では 7 つ(*SIRT1* ~ *SIRT7*)あります. これらをまとめてサーチュイン遺伝子, その産物であるタンパク質は単にサーチュインと呼んでいます.

その後, 最近になって, ヒトの細胞でもサーチュイ

ンのメンバーが rDNA を安定化し, そのことによって細胞の老化を防いでいることが報告されています[8, 9]. このことは, 酵母からヒトまで, 抗老化機構は本質的に変わらないことを示唆しています.

3. サーチュインはNADを基質とする脱アセチル化酵素である

前項で酵母の Sir2 が遺伝子発現を抑制するサイレンシング機能をもっていることを述べましたが, その分子メカニズムはしばらく不明でした. そのことを理解するには DNA (ゲノム)が核内でどのように存在しているかを知る必要があります.

DNA は二重らせん構造をした細いヒモ状の構造をしています, DNA が裸のままで存在しているのではなく, ヒストンというタンパク質(8個のサブユニットからなる複合体)に巻きついて, ビーズ状の繰り返し構造をとっています. DNA の 147 塩基対でヒストンに 2 回巻きついており, 約 50 塩基対離れて隣のヒストンに巻きつくという繰り返しになっています. この繰り返し単位をヌクレオソームと呼んでいます. これは小さなビーズ(ヒストン)が長い DNA でつながっている状態です. このヌクレオソームを単位として何重にもパッキングされて, 細胞分裂期には染色体として顕微鏡で観察されるようになります. 通常の細胞では, その細胞にとって必要な遺伝子の領域はヌクレオソーム構造がほぐれて速やかに転写(DNA から mRNA が合成されること)できるようになっています. このような領域をユークロマチンといいます. 一方, その細胞にとって必要のない遺伝子は, DNA がヒストンに巻きついたヌクレオソーム構造がパッキングされて転写できないようになっています. このような遺伝子の領域をヘテロクロマチンといいます. また, DNA が複製されるときにはヌクレオソーム構造はすべて解きほぐされなければなりません. そして複製後はまたヌクレオソーム構造が形成されます. このように DNA (クロマチン)の構造はダイナミックに変化しており, このことをクロマチンリモデリングといいます. ヌクレオソーム構造の変化を制御している機構の一つがじつはヒストンのアセチル化です(クロマチンリモデリングには, このほ

かにヒストンのメチル化やDNAのメチル化なども関与しています)。ヒストンのサブユニットのリジン残基にアセチル基が付加されると、DNAのヒストンへの巻きつきがゆるくなってユークロマチン状態になります。逆にそのアセチル基が外されると(脱アセチル化といいます)、ヘテロクロマチン状態になります。ヒストンへのアセチル基の付加も脱アセチル化もいずれも特異的な酵素が触媒しています。

シンクレア氏と同じ時期にガレンティ博士の研究室にいた日本人の今井眞一郎氏(現在は、アメリカセントルイス、ワシントン大学)は、Sir2 がじつはヒストンの脱アセチル化酵素であることを証明しました[10](ちなみに、「LIFE SPAN」には、シンクレアと今井氏は飲み友達だったことが記されています)。それだけでなく脱アセチル化には NAD (nicotinamide adenine dinucleotide) という化合物が基質として必須であることも示しました。NAD は生体内の代謝系(特に異化代謝)での酸化還元反応の補酵素として必須の働きをしていることはよく知られていました。酸化還元反応では、NAD のニコチンアミド部位に水素イオン(H^+)が結合したり解離したりしています。ところが、Sir2 による脱アセチル化反応では、NAD のニコチンアミド部位が解離し、残りの ADP-リボース部分に、ヒストンに結合していたアセチル基が転移して O-アセチル-ADP-リボースが形成されます(図 1)。つまり、Sir2 による脱アセチル化反応は NAD がなければ起こらないということです。この結果は NAD の新しい役割を示したことになります。なお、この反応で解離したニコチンアミド(NAM)はまた別の酵素で NAD に再生されることもわかっています(後述、図 3)。

前項で、Sir2 が酵母の接合型遺伝子の発現を抑制していることを述べましたが、これは Sir2 がこの遺伝子周辺のヒストンを脱アセチル化することで DNA のヒストンへの巻きつきを強化し、その遺伝子が転写されないようにしていることを示しています。そして変異型 *SGS1* 遺伝子を発現している酵母では Sir2 が接合型遺伝子から離れて核小体に移行することでヒストンのアセチル化が促進し、接合型遺伝子の発現(転写)が混乱したことになります。

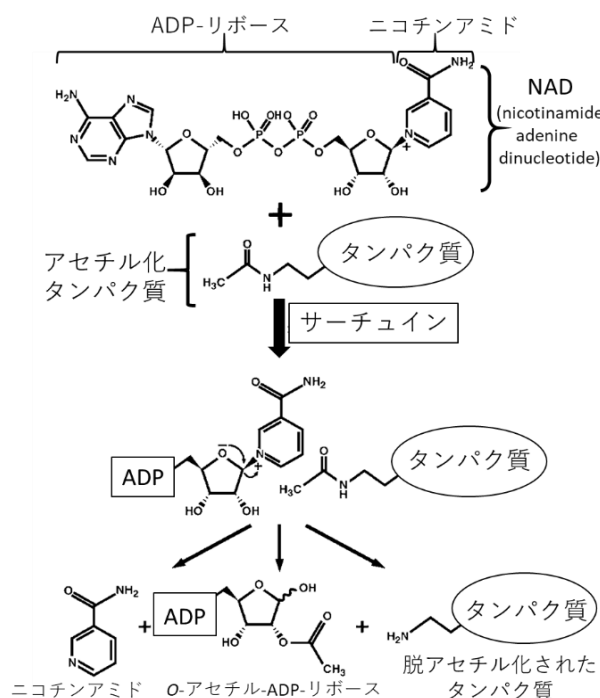


図 1 脱アセチル化酵素であるサーチュインによる脱アセチル化反応

NAD (nicotinamide adenine dinucleotide) は、ADP-リボース部分とニコチンアミド部分からなる。アセチル化されたタンパク質にサーチュインが作用すると、NAD のニコチンアミド部分が解離して遊離状態になり、タンパク質に結合していたアセチル基が外れて ADP-リボースに結合し、O-アセチル-ADP-リボースが生成する。(文献 20 から改変)

その後の研究で、酵母の Sir2 の仲間(Sir1 や Sir3, Sir4)だけでなく哺乳類のサーチュイン(SIRT1 ~ SIRT7)はすべて脱アセチル化酵素として働くことがわかっています。また、細胞内の NAD 濃度が増加するとサーチュインの脱アセチル化酵素としての活性が促進されることも示されています。

4. カロリー制限やメトホルミンによるサーチュインの活性化

カロリー制限による老化遅延・寿命延長の効果はよく知られた事実です。シンクレア氏も酵母で、培養液の糖類の濃度を減少(カロリー制限)すると、核小体の断片化や ERC の形成が抑制されるだけでなく、生殖能力も長く維持され、寿命も延長することを見出しています。同様の老化遅延・寿命延長の効果は、

そのほかさまざまなモデル動物(線虫, ショウジョウバエ, マウスなど)でも示されています. 有名なのは, 同じような効果が霊長類(アカゲザル)でも実証されていることです[11, 12]. このカロリー制限による有益な効果の分子メカニズムとして, AMPK (adenosine monophosphate-activated protein kinase)を介してサーチュインが活性化されることがわかってきました(図2).

AMPKは細胞のエネルギーセンサーとか代謝センサーなどと呼ばれています. 細胞内のエネルギーレベル(つまりはATPレベルのこと)を一定に保つように機能しています. ATPレベルを一定に保つことは生命活動を営むためには極めて重要なことです. カロリー制限や空腹(絶食)になると糖質などのエネルギー源が不足するのでATPレベルが低下して, 相対的にAMPとADPレベルが増加します. その結果AMPKが活性化され, ATP消費経路(同化過程, つまり生体高分子などの合成経路のことでATPを多く消費する経路)に関わる酵素などの活性を抑制し, ATP合成経路(異化過程, つまり解糖系やミトコンドリアでのATP合成経路)に関与する酵素系を活性化してATPレベルを保ち, エネルギーバランスを維持するように

働いています.

AMPKがじつは, NMN (nicotinamide mononucleotide, NADの前駆体)の合成酵素であるNAMPT(nicotinamide phosphoribosyl transferase)を活性化することでNADレベルを増加させ, その結果サーチュイン(SIRT1)が活性化されることがわかりました[13](NAD合成の代謝経路は後述). これらの結果から, カロリー制限→AMP/ATP比の増加→AMPKの活性化→NAD/NADH比の増加→SIRT1の活性化→老化遅延・寿命延長, という経路が明らかとなったのです(図2).

また, AMPKはカロリー制限だけでなく, 適度な運動や糖尿病の治療薬であるメトホルミンでも活性化されることが示されています. メトホルミンは50年以上にわたって2型糖尿病の治療薬として臨床的に使用されてきました. メトホルミンはミトコンドリア呼吸鎖の複合体Iの活性を阻害してATP合成を抑制することでAMP/ATP比を増加させ, その結果AMPKが活性化されます(図2). つまり, メトホルミンはカロリー制限や適度な運動と同じような有益な効果があるということです. さらに, マウスにメトホルミンを長期にわたって投与すると, 身体的な運動能が向上し, インスリン

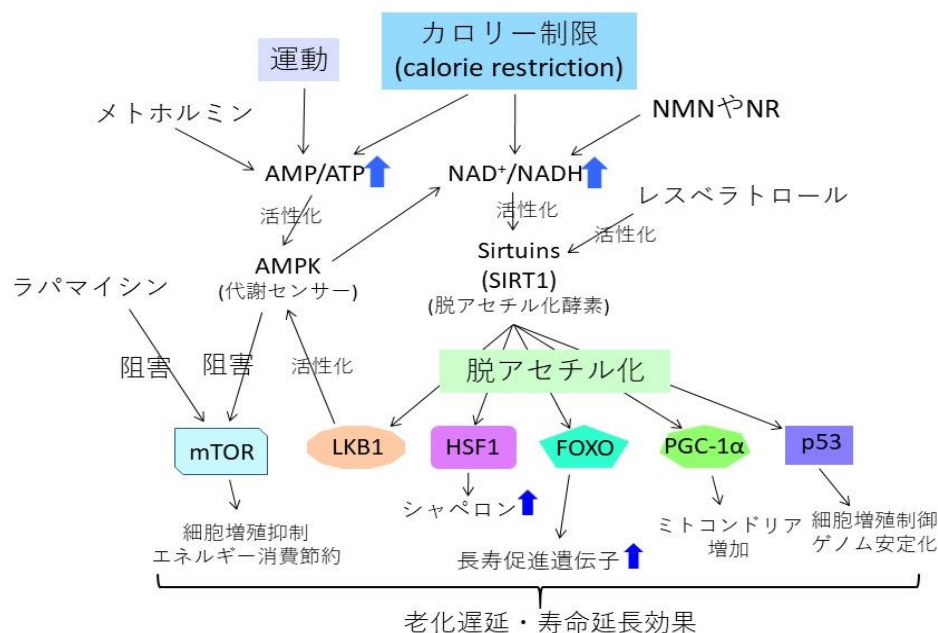


図2 寿命制御経路

カロリー制限をはじめさまざまな要因がAMPKやサーチュインを活性化して老化遅延・寿命延長に寄与している. 詳しくは本文参照.

感受性が増加し、また LDL (low density lipoprotein) やコレステロールは減少して健康寿命のみならず寿命そのものも延長するという報告もあります[14]。ただ、濃度の高いメトホルミンは毒性あり、寿命は短くなるという結果です。

余談になりますが、メトホルミンを服用しているとがん発生のリスクが低下し、がんの予後を改善するという疫学的な証拠が得られています[15]。そのメカニズムの一つは、メトホルミンによって活性化された AMPK が、熱ショック転写因子である HSF1 (heat shock transcription factor 1) をリン酸化してその活性を阻害することです。HSF1 は HSPs を誘導して細胞の生存を助ける働きがあります。ところががん細胞では HSF1 や HSPs が高発現していて自らの生存を有利にしています。したがってメトホルミンは AMPK を介して間接的に HSF1 の活性を阻害し、がん細胞の生存に対して抑制的に作用することになるのです[16]。

5. サーチューンはヒストンだけでなく多くのタンパク質の脱アセチル化を促進する

タンパク質の機能や活性を調節するのに、翻訳後のタンパク質にリン酸基やアセチル基、またスモイル基、ADP-リボースなどを付加する方法があります。サーチューンはヒストンだけでなく、多くの重要なタンパク質に付加されたアセチル基を外す(脱アセチル化)ことで、細胞内のさまざまな機能を制御しています。サーチューンの標的タンパク質としては、たとえば HSF1, FOXO, LKB1, PGC-1 α , p53 などがあります[17, 18](図 2)。SIRT1 は HSF1 の 80 番目のリジン残基のアセチル基を外し、熱ショック時の HSF1 の活性化状態を長く維持してより多くの HSPs を合成するように作用しています。その結果として細胞内のタンパク質恒常性維持が促進され、細胞の生存に寄与することになります[19]。また FOXO (forkhead box protein O) は転写因子ですが、脱アセチル化されると活性化されていくつかのアンチエイジング遺伝子(寿命促進遺伝子)の転写を促進します[20]。さらに SIRT1 は LKB1 (liver kinase B1) を脱アセチル化して

活性化し、この LKB1 がまた AMPK をリン酸化して活性化することも知られています。そのほかに、SIRT1 は PGC-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α) を脱アセチル化することでミトコンドリアの生成を促し、その結果 ATP の合成が亢進するので細胞の生存が有利になります。SIRT1 は p53 を標的として細胞増殖制御やゲノム安定化にも寄与しています。これらの効果が全て生体の老化遅延や寿命延長につながります(図 2)。

6. サーチューンを活性化する化合物レスベラトロール

前項までに、サーチューンはヒストンや重要な転写因子などを脱アセチル化することで老化遅延や寿命延長に寄与することを述べてきました。そこでサーチューンを活性化する小分子化合物があるのではないかとその探索が始まりました。その過程で見つかったのがレスベラトロールです(図 2)。これはブドウに含まれるポリフェノールの一つです。

フレンチパラドックスという言葉があります。これは、動物性脂肪を多く食べる国ほど心筋梗塞などの心臓病で死亡する人の割合が高いのですが、フランス人は動物性脂肪をたくさん食べるのに、心臓病による死亡率が低い、ということを意味しています。その理由は、疫学的な調査から、フランス人は赤ワインをよく飲んでいいるからではないか、と考えられました。そこで赤ワインに含まれる有効成分を調べたところ、どうもレスベラトロールらしいということがわかってきたのです。

そこでシンクレア氏らのグループはまず、レスベラトロールが酵母の Sir2 脱アセチル化活性を促進することを見出しました[21]。次いで、高カロリー食を与えて肥満体質になったマウスにレスベラトロールを投与したところ、インスリン感受性が改善、高カロリー食による肝臓や心臓の病的な状態も良好となり、運動能も改善、寿命短縮も改善して普通食のマウスと同じ程度まで寿命が延びました。肝臓の細胞レベルではレスベラトロール投与によって AMPK 活性が増加し、また PGC-1 α が活性化してミトコンドリアの数が増えることも観察しています。これらの結果は、レスベラトロールによってサーチューンが活性化されたことによると

推察されます[22].

ちなみに、Nature に Bauer らの論文[22]が発表されたとき同じ号に、「Grapes versus gluttony」(ブドウと大食漢)と題するコメント記事が掲載されました。「大食漢でもブドウをいっぱい食べると(赤ワインをいっぱい飲むと)肥満による病気にもならず長生きできるのか?」,と皮肉たっぷりに論評しています。このコメント記事には次のような会話が紹介されています。肥満の夫が赤ワインを飲むことでレスベラトロールを摂取したいと言うと、妻は「でも人間がマウスと同じ量を摂るには、赤ワインを毎日 750 杯から 1,000 杯くらい飲まないダメだっていうじゃないの」。夫「それならますます有難いね」。

なお筆者としては、たらふく食べるのにお金をかけて肥満となり、それによる病的な状態を改善するのにまたお金をかけるのは、二重の浪費になると思うのですが?ただ、それによって経済は活性化するかもしれませんが、しかし、最初から粗食(カロリー制限)に心がければ資源を浪費することなく健康で長生きできるのではないかと考えています。現代は飽食の時代です。食べるものがありあふれている現状では粗食を実践するのは至難のわざかもしれません。読者の皆さんはどのようにお考えになりますでしょうか?

7. NAD 前駆体によるサーチュインの活性化—NMN, NR など

「LIFE SPAN」には、レスベラトロールをはじめとして、サーチュインを活性化するさまざまな化合物が報告されてきたけれども[23], それらの中で、サーチュインの基質である NAD そのものが活性化因子としてもっとも相応しいことが述べられています[24]。繰り返になりますが、NAD は酸化還元反応に不可欠の補酵素として働くだけでなく、長寿遺伝子であるサーチュインの基質でもあります。さらに NAD はポリ ADP リボースポリメラーゼ (poly-ADP-ribose polymerase, PARP) の基質としても必要な分子です。PARP はタンパク質に ADP-リボースを付加していく酵素ですが、この反応でも NAD のニコチンアミド部分が切り離されて残りの ADP-リボースがタンパク質に付加されます。

これも翻訳後修飾の一つです。PARP は DNA 修復や転写、シグナル伝達などさまざまな細胞機能に重要な酵素であり、NAD の濃度を一定に保つことは細胞の恒常性維持に不可欠なことです[25]。そこでここからは細胞内の NAD 濃度を上昇させる分子 (NAD-boosting molecules, NAD 増強分子) の生体内における有益な効果について紹介していきます[24]。

まず NAD の代謝系を図 3 に示します[26]。細胞内の NAD 濃度を人為的に増加させるために、NAD を細胞の外から加えても分子量が大きいので細胞内には取り込まれません。ところが NAD の前駆体である NMN (nicotinamide mononucleotide) または NR (nicotinamide riboside) は速やかに細胞に取り込まれて NAD に変換され、サーチュインを活性化します。また NAD 濃度を上昇させるには、前駆体の投与だけでなく、NMN の合成酵素である NAMPT (図 3 の④) を高発現させることでもできることがわかっています。

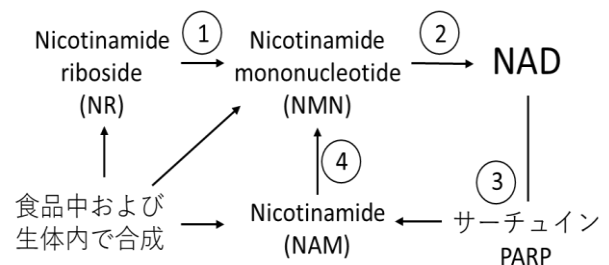


図 3 NAD の代謝経路の概略

NR, NMN, NAM などは食品中にも含まれている。数字は酵素を表す。① nicotinamide ribose kinase (NRK), ② NMN adenylyl transferase (NMNAT), ③ サーチュインや PARP (poly-ADP-ribose polymerase), ④ nicotinamide phosphoribosyl transferase (NAMPT)。NAD はサーチュインや PARP によって解離して NAM が生成する。NAM は NAMPT によって NMN になり、さらに NMNAT によって NAD になる。(文献 26 から改変)

7-1. 各種臓器などへの効果

NAD 増強分子による有益な効果は、膨大な数の論文が発表されておりますので、以下に簡潔に紹介します。ほとんどはマウスでの実験結果です。詳しく

はシンクレア氏らによる総説に述べられています[24].

肝臓：肥満や加齢にともなって肝臓の NAD 合成酵素である NAMPT レベルが減少することで結果的に NAD も減少することが分かっています。そこで NAD の前駆体である NMN や NR を投与することで糖新生や脂質代謝が改善されて、脂肪肝や繊維化が抑制され、またインスリン抵抗性も改善して、非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD) や非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) の発生を抑制します。また再生肝 (肝臓を部分的に切除するとまた元の大きさまで再生すること) において、NR を投与すると再生がすみやかに、しかも肝臓全体で均一に起こることも報告されています。

腎臓：高濃度グルコースによって誘導された腎臓メサンギウム細胞の肥大はサーチュインの活性化によって防護されることが示されています。またシスプラチン (抗がん剤の一種) によるマウスの急性腎臓障害も NMN 投与によって抑制されます。

骨格筋：老齢マウスでは骨格筋の萎縮や炎症のマーカーが増加し、インスリンシグナル系やインスリンによるグルコースの筋肉細胞への取り込みが低下します。しかし老齢マウスに NMN を投与すると、ミトコンドリア機能が亢進して炎症が減少するなどして骨格筋の働きが若返ることが示されています。

心臓：NAD が一定レベルに保たれることが心臓の機能や障害からの回復に重要であることがわかっています。たとえば、虚血-再灌流では心筋細胞がダメージを受けますが、あらかじめ NMN を投与するか NAMPT を発現させておくとその障害が軽減されます。

7-2. 今井氏らによる一連の研究

今井氏は 2 の項で述べたように、酵母の Sir2 が脱アセチル化酵素であり、この酵素反応には NAD が必須であること、また NAD によって Sir2 が活性化することを証明しました。その後今井氏は NAD の前駆体である NMN の投与や、その合成酵素 (NAMPT) を増加させることで生体にとってさまざまな有益な効果が得られることを報告してきました。その一端を紹介します。

まず、高脂肪食によって 2 型糖尿病になったマウスに NMN を腹腔投与したところ、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に戻り、症状が劇的に改善しました[27]。またサーチュインの一つ SIRT1 は高脂肪食で低下していましたが、NMN 投与によってその活性も回復しました。これは NMN による 2 型糖尿病の症状の改善が SIRT1 の活性化によることを示唆しています。また同じ論文で、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ています。

また今井氏らは、海馬 (かいば、長期記憶に関与する部位) に存在するといわれる神経幹細胞において、NAD とその前駆体である NMN の合成酵素 (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ことを確かめました。しかし NMN を投与すると神経幹細胞の数が回復するという結果を得ています[28]。このことは NMN による神経系での若返り効果を示唆しています。

ついで、飲料水に NMN をまぜて正常マウスに長期にわたって飲ませたところ、加齢にともなって増加する体重が減少し、インスリン感受性が改善、血漿中のコレステロールなどの脂質成分も改善、筋肉のミトコンドリア呼吸能の亢進、さらには目の機能や骨密度などの改善、免疫機能の向上など、さまざまな若返り効果が示されています[29]。

さらに今井氏の最近の論文では、NMN の投与ではなく NAM から NMN に変換する酵素である NAMPT (図 3 の④) をマウスの脂肪細胞で高発現させることで若返り効果と寿命の延長が見られることを報告しています[30]。この報告では、まず脂肪細胞に NAMPT を高発現させることで、NAMPT がエクソソームという小胞に入って細胞外に放出され、それが血液中を循環して各組織に運ばれて、再び細胞内に取り込まれて NAM を NMN に変換し、結果として NAD が合成されることを示しました。そのようなマウスは高齢になっても身体活動が若いままに保たれ、1 年ほど若い状態になったそうです。これはヒトでいえば 50 代が 20 代に若返った状態だそうです。また若

い個体(4～6ヶ月齢)から NAMPT を含むエクソソームを精製して老齢個体(26ヶ月齢)に3ヶ月間投与すると、毛並みもよくなり運動能力も維持され、さらに寿命も16%も延長するという結果が得られています。

余談になりますが、この Yoshida らの論文[30]が発表されたときに、「週刊新潮」がこの話題を取り上げるようになって筆者にインタビューの申し込みがあり、筆者の簡単なコメントが掲載されました(2019年6月27日発売)。また、2020年3月に公開された映画「一度死んでみた」(広瀬すず主演)は、若返り効果のある薬の開発をめぐるコメディです。この映画の背景には NMN の研究がありましたので、そのパンフレットにも筆者のコメントが掲載されています。

これまでは、老化というのは不可逆的な過程であって、その進行を遅らせることはできても逆戻りは不可能と考えられてきました。しかしあくまでもマウスでの結果ですが、NMN などの NAD の前駆体をうまく利用すれば若返りが可能な状況になってきたように思われます。

7-3. NAD 増強分子(NMN)による血管系の若返り

日本人の死因の上位を占める脳卒中や心臓病などの循環器病対策を強化するために、2020年10月に「循環器病対策推進基本法」が閣議決定されました。死因の1位はがんですが、脳卒中や心臓病を合わせた循環器病による死亡数はがんに近い数の人が亡くなっています。日本は世界でも有数の長寿国ですが、ただ平均寿命と健康寿命の差は男性で9年、女性では12年とのデータがあります。この10年前後の期間は医療費もかき介護の必要な生活になりますが、要介護になる原因の約25%が脳卒中や心臓病の循環器病が占めています。したがって健康寿命を延ばして平均寿命との差を縮めるためにも、循環器病を克服することが求められています。循環器病というのは血液の流れの異常が原因で起こる血管の病気のことで、生活習慣などで生じる血管の動脈硬化が進むことで血栓ができやすくなり血管が詰まることになります。脳の血管が詰まれば脳梗塞、心臓の冠動脈が詰まれば心筋梗塞となります。生活習慣

の改善などの予防策もちろん大事ですが、薬剤等でこれが克服できればそれは朗報になります。

ごく最近、シンクレア氏らのグループが、マウスにおいて NMN を投与することで加齢に伴う骨格筋の血管系の機能低下を若返らせることを報告しています[31]。彼等はまず、血管内皮細胞特異的に SIRT1 を発現させると、隣接する筋細胞からの VEGF(血管内皮増殖因子)の分泌を促進して血管新生を亢進することを示しました。そして老齢マウス(20ヶ月齢)に NMN を投与すると、筋肉内の血管新生を促進して毛細血管の数と密度が増加して血流も改善し、乳酸などの有害な代謝産物の濃度も低下して、運動能力も大幅に向上しました。このマウスについては「LIFE SPAN」にもそのときのエピソードが紹介されています。NMN を投与された20ヶ月齢のマウス(ヒトでいえば65歳くらいに相当)を、運動能力を測定する装置(ランニングマシン)で走らせたところ、走行距離の上限を3kmに設定していましたが、その上限を超えても走ることをやめず、その装置が壊れてしまったということです。高齢のマウスが突如としてトップクラスのマラソンランナーに変身したことになります。

したがって、上で述べた循環器病の症状の軽減や予防にも NMN はあるいは有効かもしれません。もし NMN が健康寿命を延長して平均寿命との差を縮めることができるとすれば、社会全体にとっても医療費や介護費用の軽減に役立つことになるのではないのでしょうか。しかし、もしこの方法(NMNの投与)がアスリートに応用されればドーピングの問題にもなりかねません。ただ NMN はもともと生体内にある化合物なので、検査しても多分わからないと思われます。

7-4. NAD 増強分子(NMN)による生殖能力回復の可能性

さらに驚くべきことに、高齢のメスマウスの生殖能力が回復したという論文がごく最近報告されました[32]。「LIFE SPAN」(原著)の発刊時(2019年)には、あまりにも議論を呼びそうな内容なので、共同研究者たちが発表しないことにしていたそうですが、シンクレア氏の熱意によってようやく発表にこぎつけたようです。

平均的なメスのマウスはおおよそ 1 年で生殖能力を失うといわれています。具体的には、高齢メスマウス(ここでは 14 ヶ月齢)になると妊娠する個体の割合が極端に低下し、妊娠しても生まれてくる子供の数も非常に少なくなります。また卵子の減数分裂時の紡錘体(微小管からなる構造体で染色体を両極に引っ張っていく働きをする)の形態も乱れてきます。これが卵子の質の低下(卵子の老化ともいわれている)の指標の一つで、染色体不分離の原因にもなります。

染色体不分離が起こると、異数性(aneuploidy、特定の染色体の数が異常になること)の卵子が形成され、その卵子が受精すると生まれてくる子供がヒトの場合はダウン症(21 番染色体が通常は 2 本なのが 3 本になるトリソミー)などになってしまいます。

そこで彼らはまず高齢マウスの卵巣では NAD レベルが減少していること、そのマウスに NMN を 4 週間にわたって投与すると NAD レベルが回復することを確かめました。そして 14 ヶ月齢のメスマウスに NMN を飲料水に溶かして投与していくと、対象のグループと比較して 4 週間後(15 ヶ月齢)からの妊娠率が増加し、生まれてくる子供の数も増えました。また卵子の紡錘体の形態も正常型の割合が増加しました。これは高齢メスマウスの卵子の質の低下(卵子の老化)が抑制されて生殖能力が回復したことを意味します。同様の効果がサーチュインの一つ SIRT2 の高発現マウスでも観察されたことから、NMN の有益な効果が SIRT2 依存的であることが示唆されました。ただ、この生殖能力回復効果は、低濃度の NMN(0.5 g/L 飲料水)では見られましたが、高濃度(2 g/L 飲料水)では見られなかったようです。

ヒトの女性では、胎児の時期には約 700 万個の卵子が形成されますが、出生時には 200 万個ほどに減少し、思春期になるとさらに減少して 20 万個程度になります。その後毎月 1,000 個ほどの卵子が成熟して、そのうち 1 個だけ排卵されて残りは死滅します。したがって年齢とともに一定の数だけ減少していくとともに質も低下(染色体不分離などによって異数性の卵子が形成される)していきます。これが卵子の老化といわれるものです。そして 40 代後半から 50 代にかけ

て閉経を迎えます。この過程は不可逆的であると一般的には考えられています。

果たして NMN によって 40 代から 50 代の女性の生殖能力が回復するかどうか、疑問に思われます。ただ、高齢のマウスおよび生殖的に老化したヒトの卵巣には卵子を作ることのできる幹細胞の存在も指摘されている[33, 34]ことから、シンクレア氏は「LIFE SPAN」のなかで、「女性が今よりはるかに長く生殖能力を維持し、たとえそれを失ってもまた取り戻せるような世界が、信じがたいスピードで近づきつつある」と非常に楽観的な見方をしています。

ここで話は少しそれますが、6 年前の 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-」での内容について紹介します。そこでは今後 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した。多分その時点での NMN 等の研究が背景にあったのだと思われます。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ました。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りました。しかし意識は戻らず植物状態で 10 年間も入院。その後快復して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す。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います。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であるとそのとき筆者は思いました。しかし上で述べたように、NMN によって生殖能力が回復できる可能性がでてきたので、あながち困難なことではないのかもしれない。

ただ 35 歳以上の女性から生まれる子供がダウン症(21 番染色体のトリソミー)になる割合は大きく増加し

ます。あるデータによれば、20代の女性の場合はダウン症の子供が生まれる割合は約1,500に1人ですが、35歳以降からその割合が徐々に増えて、45歳になると約50人に1人の割合です。NMNがこの解決に朗報となるかどうかはだいぶ先のことになりそうです。

「LIFE SPAN」には、シンクレア氏の研究室の若い研究員の母親についてのエピソードが紹介されています。彼の研究室では本人も含めて研究室のメンバーの多くやその家族もNMNを自発的に服用しているようです。その母親はすでに閉経していたのですが、NMNを飲み始めてしばらくしたら周期(生理)が戻ってきたそうです。これがNMNの効果なのか他に原因があるのか真偽の程は不明です。

あとわれわれ男性にとって気になるのは、NAD増強分子によってオスの生殖能力(精子の生産能力や勃起障害[erectile dysfunction, ED]の改善)が高齢になっても維持されるのかどうかということです。シンクレア氏はある総説[24]の図の説明文でさりげなく、「NAD promotes and extends fertility in both males and females」(NADはオスとメスの両方で生殖能力を促進し延長する)と述べていますが、老齢オスマウスについてのデータはまだ公表されていません。

7-5. NMNのヒトへの投与

前項で述べたように、シンクレア氏の研究室のメンバーやその家族の多くはNMNなどを日常的に服用しているようです。「LIFE SPAN」にはシンクレア氏の父親についての記述があります。父親は現在80代前半ですが、7年前に妻をなくしました。そのころ糖尿病予備軍と診断されて治療薬のメトホルミンを飲み始めました。メトホルミンは3項で述べたように、AMPKを介してサーチュインを活性化し、老化遅延・寿命延長効果があります。また、父親は息子(シンクレア氏)の勧めもあって翌年からはNMNも摂るようになりました。半年ほどすると、「大騒ぎしたくはないんだけどね、確かに(体の中で)何かが起きているよ」と言うようになりました。そして、20年も異常だった肝臓機能の数値が正常になり、また、それまで以上に肉

体的にも精神的にも活動的になったといいます。これはあくまで個人的な感想であり事例証拠にすぎません。単なる偽薬効果(プラセボ効果)かもしれません。

それではNMNなどのNAD増強分子をヒトが服用した場合、本当に有益な効果が得られてしかも副作用などは見られないのでしょうか？それを確かめるためには実際に一定数のヒトを対象に、偽薬効果を除くために二重盲検法によって投与して調べる必要があります。ごく最近、実際にヒトにNMNを投与して有害な事象がないかどうかを調査した結果が報告されました[35]。

これは慶應大学医学部の研究グループが中心となり、初めての調査ということでNMNの安全性を確かめるために実施されました。対象は10人の健康な成人男性(40～60歳、平均年齢48歳)で、NMNは100, 250, 500 mgを、数日の間をおいてそれぞれ1回だけ、午前9時に経口投与されました。それぞれの投与の後6時間まで経時的に、血圧や体温、心拍数、酸素飽和度などを計測。また血液中のさまざまなパラメータも計測しています。いずれの項目でも主だった変化は見られなかったという結果です。今回は安全性を確かめるためなので、人数も10人と限定され、また1回のみ投与(都合3回)の影響を調べていますが、今後はもっと多くの人数で、また投与回数や濃度も増やして調査する必要があります。

なお、「LIFE SPAN」には、シンクレア氏自身が実践していることを公表しています。「私がそうしているのが正しいのかどうかすら私にはわからない、あなたがすべきことがこれと同じとは限らない」と前置きしています。それによると、NMN 1グラム、レスベラトロール 1グラム、メトホルミン 1グラムを毎朝摂取。ビタミンDとK2を必要量とアスピリンも服用、炭水化物はなるべく少なく(カロリー制限)、野菜を多くしての哺乳類の肉は少なく、適度な運動、BMI(body mass index, 体重[キログラム]を身長[メートル]の2乗で割った値)は25以下に保つ、定期的な健康診断、などです。図2に示したAMPKやサーチュインを活性化することは全て実践しているようです。ただ次の項で述べるように、ラパマイシンは免疫抑制作用もあるので摂取し

ていません。シンクレア氏は1969年6月生まれです。から現在51歳です。精力的に研究を続けていて充実した人生だと思いますが、事故などがなければかなりの長寿が期待できるかもしれません。

8. ラパマイシン(mTOR 阻害剤)による寿命延長効果

ラパマイシンというのは、モアイ像で知られるイースター島(チリの西約3,700キロメートルの太平洋にある孤島)の土壌から得られた新種の放線菌が生産する抗真菌剤で、その後免疫抑制作用を持つことが判明した化合物です。イースター島はチリでは「ラパ・ヌイ」と呼ばれており、その土から発見されたことからその地名にちなんで名付けられてようです。ラパマイシンは現在でも臓器移植の際、移植した臓器が生着しやすいように宿主側の免疫機能を抑制するのに用いられています。この化合物の標的となるタンパク質がmTOR (mammalian target of rapamycin, 哺乳類のラパマイシンの標的)です(哺乳類[mammal]で最初に見つかったのでmを付けます)。mTOR はじつは、リン酸化酵素(キナーゼ)で細胞増殖のシグナル伝達系因子の1つです。mTOR は相手のタンパク質をリン酸化することによってタンパク質の合成を盛んにして細胞の増殖を促進します。ラパマイシンはmTORのリン酸化活性を阻害します。またカロリー制限で活性化されるAMPKはmTORをリン酸化することでその活性を阻害します[36](図2)(mTOR自身もリン酸化によって活性が調節されています)。ラパマイシンやAMPKによってmTORの活性を阻害したり、mTOR遺伝子をノックアウトすると、酵母や線虫、ショウジョウバエなどのモデル生物での寿命が延長することが判明してきました[37]。

そこでマウスでも寿命延長効果が見られるかどうか検討したところ、確かに見られるという結果が報告されています[38]。この論文では、マウスの寿命の終わりに近い時期(生後600日、平均寿命の90%の時期)からラパマイシンを投与し始めても、メスで14%、オスでも9%の寿命延長の効果が得られています。シンクレア氏によると、「これはヒトに換算すると約十年分の健康寿命が手に入ったのと同じだ」と述べていま

す。なお、ラパマイシンを投与したマウスでは、実際にmTORの活性が阻害されていることを確かめています[38]。また、中年のマウスに3ヶ月間だけラパマイシンを投与するだけで、その後の寿命が60%も延長し、健康寿命も伸びるという報告もあります[39]。

それではなぜmTORを阻害すると寿命延長効果が得られるのでしょうか。上で述べたようにmTORはタンパク質合成を促進して細胞増殖を盛んにしますが、これはエネルギーを大量に消費する過程です。そこでその活性を阻害するとエネルギーが節約されることになり、その結果寿命延長につながると考えられています(図2)。ただラパマイシンは免疫抑制効果があるので、長期にわたって服用すると免疫能力が低下するとともに、腎臓の機能が損なわれる懸念があります。

9. 老化細胞を殺す薬剤(Senolytics, セノリティクス)

前項までに、サーチュインやAMPKを活性化する要因(カロリー制限、運動、レスベラトロール、メトホルミン、ラパマイシン、NAD増強分子[NMNやNR])による有益な効果について述べてきましたが(図2参照)、もう一つ老化を防ぐ方法が提案されています。それが、「老化細胞」を除去することです。

若いヒトの細胞(よく線維芽細胞が用いられる)をシャーレで培養すると、40～60回程分裂すると停止し、生きてはいるが増殖はしない細胞になります。これが老化細胞と呼ばれるもので、加齢に伴って体内のさまざまな臓器にこの老化細胞が蓄積することで、体全体の老化が進むという考え方があります。これは細胞の分裂回数が進むにつれて染色体の末端(テロメア)のDNAが複製のたびに徐々に短くなり、大事な遺伝子が失われたりテロメア部分のゲノムが極めて不安定になることで分裂できなくなると考えられています。この老化細胞が厄介なのは、炎症性サイトカインを分泌して周囲の正常組織に炎症を起こし、免疫細胞のマクロファージを引き寄せて組織を攻撃させます。炎症が慢性的になると心臓病や糖尿病、認知症の引き金にもなります。そこで老化細胞を特異的に除去することができれば老化を抑制できるのではないかと考

えられるようになりました。それが老化細胞除去薬(セリテックス)の探索です。そこで見つかった化合物が、ダサニティブ(白血病の治療薬)とケルセチン(タマネギなどに含まれるフラボノイドの1種)です。ダサニティブとケルセチンを組み合わせて20ヶ月齢のマウスに4ヶ月間にわたって週に2回投与すると、身体的な機能(歩く速度、走行距離、握力など)が改善しています[40]。同じ論文で、24～27ヶ月齢の老化マウス(ヒトでいうと75～90歳に相当)に、週に2回ダサニティブとケルセチンを投与し続けると、36%もの寿命が延長するとの結果が示されています(50%生存率が、対照では140日ですが、サニティブとケルセチンの投与で191日まで延長、 $[191-141]/141=0.36$)。これはにわかには信じがたい結果です。ヒトの平均寿命を85歳とすると30年ほど寿命が延長することになるからです。もちろん単純な比例計算とはならないと思いますが。

この原稿を執筆中にも、東京大学の中西真教授らが新しい老化細胞除去薬を発見したとのニュースが飛び込んできました[41]。それによると、ヒトの老化細胞の生存に必須の遺伝子を探索したところ、グルタミナーゼ1(GLS1)というグルタミン代謝に関する遺伝子を見出しました。そこでGLS1を阻害する化合物(正式名は公表されていません)を老齢マウスに投与すると、さまざまな臓器で老化細胞が除去されて、腎臓や肺、肝臓などの機能低下が改善し、老化に伴う動脈硬化や糖尿病などの症状も改善したということです。

したがって最近では、老化細胞除去薬の探索やそれらの生体に対する有益な効果についての研究分野も広がりを見せています[42, 43]。

10. 寿命と性格

さて、ここで寿命老化に関する医学・生物学的な研究から少し離れて、寿命と心理学的な面、性格や生き方などとの関連について見てみたいと思います。「真面目な人は長生きする」(岡田尊司, 幻冬社新書)[44]という本に紹介された内容です。

ルイス・ターマンというアメリカの心理学者が1920年

頃、アメリカ・カリフォルニア州に住む10歳前後の子供で、知的能力が比較的高い子供約1,500人を選び、生育歴、養育、教育、生活環境、健康状態、性格などについて、あらゆるデータを集めました。その後それらの子供たちがどのように成長していったかを定期的に調査したのです。このような研究は、コホート研究(追跡調査)と呼ばれます。このコホート集団からは、社会的に活躍する実業家、科学者、弁護士、医者、劇作家、俳優なども現れました。しかし、同じように才能に恵まれていてもそれが生かされない人も数多くいたようです。

ターマンは調査を開始して30年以上たった1956年に残念ながら亡くなりました。調査した子供たちも成長して40代半ばになっていましたが、研究はまだ道半ばであり、そのデータは30年以上もスタンフォード大学に保管されていたそうです。

1990年ころ、ハワード・フリーマンとレスリー・マーチンという心理学者が、ターマンのデータを見つけて、それをもとに、先の1,500人の追跡を再開したのです。30年以上の中断があるとはいえ、対象となった人たちは70歳前後で、死んだ人もいましたが、さらに20年以上にわたって追跡調査しました(対象者は、生きていれば90歳前後)。対象となった人たちのその後の健康状態や死亡率、死亡原因を調べれば、最初の30年間に調べたデータとの因果関係が明らかになるはずだと、彼らは考えました。それらの調査結果が2011年に「The Longevity Project」として出版されました。その日本語訳が「長寿と性格:なぜ、あの人は長生きなのか」(清流出版)です[45]。それをわかりやすく解説したのが「真面目な人は長生きする」[44]です。

それによると、長寿との相関が最もはっきりしていたのは、「誠実さ」「真面目さ」「慎重さ」「勤勉さ」など、であったそうです。このような性格の人は、危険や失敗に対する用心深さがあり、自己コントロールもできます。そして節度のある生活、生活リズム、食生活、適度な運動を心がけるようにしています。また「目標に向かってこつこつと努力するタイプ」も長寿傾向で、たゆまず努力して成功を手にした人は長寿傾向が見

られました。

気分的な幸福度(あまり苦勞もせず、気楽にのんびり生活する)よりも、ストレスや緊張を強いられることが多くても、勤勉に向上心をもって努力した人が長寿になる、ということです。結局一番長生きしたのは、樂をした人ではなく、目的に向かってたゆまぬ努力をした人であったそうです。働くことは死亡リスクを下げるということのようです。つまり、勤勉性・誠実性・努力・忍耐 → 成功 → 充実した人生・生き甲斐 → 長寿、ということがいえるということです。逆に長寿の人は、高齢になっても常に未来に希望を持って勤勉に努力し続ける傾向があることもわかりました。

学歴よりも向上心が重要、という傾向も見られました。知性や学歴は寿命にそれほど影響を与えないが、むしろ重要なのは、モチベーション、忍耐力、向上心を持って学び続け、より高い熟練や達成に向けて自分を磨き続けることが長寿に貢献するということです。

「もうこれくらいでいい、あとはのんきに暮らしたい」と思ったとたんに衰えが始まり、認知機能だけでなく、体力や生命力も急速に失われていくようです。「どうせ死ぬから、頑張ってもしょうがない」と思い始めた人は、すでに死へのプロセスに入っていると結論づけています。

また、ターマンの子供たちが70代になったときに、何を一番後悔するかを質問されたとき、彼らの多くが、「実践したことややったこと」よりも「行わなかったこと、やらなかったこと」を強く後悔している、と語ったそうです。しないことで樂をするよりも、行動して失敗したり苦勞を背負い込むことになろうとも、その方が後悔がないということだと思われます。

「真面目な人は長生きする」にはまた、別の研究も紹介されています。それはノートルダム修道院における修道女を対象にした研究です。修道女が若い頃に書いた自分史の中で、感謝や希望といった前向きな感情を持っていた人は、死亡率が低く長寿の傾向がみられ、悲しみや恨み、恐れといったネガティブな感情を持っていた人は短命な傾向だったそうです。

慎重さや勤勉さが身に付いていない人は、人生がうまくいかないときに、自暴自棄になったりして、身を

過つことがよくあります。短気でいつもイライラしていて、負けん気が強く攻撃的な性格(タイプ A)の人は心臓疾患などのさまざまな病気のリスクを高めるようです。

さらに極度に楽観的な人は短命、ということもわかっています。そういう人は、自信過剰気味で、自分が失敗するとは思わないので、よく危険を冒します。つまり、車でスピードを出しすぎたり、健康診断を受けなかったり、タバコを吸ったり、医者に行かなかったり、薬を飲まなかったりして、寿命を縮めてしまう傾向があります。

結婚と寿命についても、結婚期間が長いほど寿命に好影響があります。男性は、離婚したり妻に先立たれると短命です。これは一般的にもよく「男やもめにウジがわく」といわれていることです。一方女性は、離婚したり夫に先立たれても、寿命にはあまり影響しません。「女やもめに花が咲く」ともいわれています。長寿者(90歳や100歳以上の方)は断然女性の方が多いことは、このことを反映しているかもしれません。

ちなみに、女性と男性の平均寿命は、どこの国でも女性の方が長く、またどの年代をとっても女性の死亡率が低いことがわかっています。また、マウスでも同じ環境下ではメスの方が長生きします。性染色体はメスではXX、オスではXYです。マウスでの実験ですが、卵巣や精巣をそのままにして、遺伝子操作でX染色体を1本マウスと2本持ったマウスを作り出しました。その寿命を比較すると、精巣あり(XY) < 卵巣あり(XY) < 精巣あり(XX) < 卵巣あり(XX)の順で寿命が長い、という結果が得られています[46]。どうも強い性がメスであることは哺乳類では確実なようです。

このように、生き方や性格も寿命に関係していることも事実です。筆者は、これは非常に大事なことでないかと思っていますが、人生論とか信仰心などとの関わりもあることなので、一般世間ではあまり大きく取り上げあげられることが少ないのではないのでしょうか？別の穿った見方をすると、真面目な人は長生きする、といってもダイエットや健康増進に係るサプリメントとか器具などの経済的な効果が期待できな

いので、表立って言われることがないのかもしれませんが。これは邪推に過ぎないでしょうか？

11. ヒトの寿命は 100 歳を超えて 120 歳まで延長するのか？

「LIFE SPAN」でシンクレア氏は健康寿命がどこまで延びるのか計算しています。

まず、1 番目は医学的な検査、定期的な健康診断も含めて、DNA をモニター(今後の検査技術の発展)することで、どのような病気になりつつあるのか、またなりやすいかをある程度推定できるので、あらかじめそれらの対策を講ずることで健康寿命は約 10 年延びるだろうと仮定しています。2 番目は、カロリー制限などの食生活や適度な運動など実践をして自己管理をしっかりとすることで、少なくとも 5 年は健康寿命が得られるとしています。この 2 番目の実戦は、「真面目な人は長生きする」の内容とほぼ同じことです。これで合計 15 年になります。それに加えて 3 番目は、サーチュインなどの長寿遺伝子を活性化させる分子を摂取することで、動物実験では健康寿命が 10～40%の延長が得られるので、ヒトでは低く見積もって 10%とすれば 8 年が追加されます。ここまでの合計が 23 年になります。これだけでも現在の先進諸国の平均寿命が 80 歳とすると、100 歳を超えてしまうことになります。さらにシンクレア氏は、老化細胞除去薬の開発や iPS 細胞などを利用した再生医療の発展、ゲノム編集による病気の治療など、今後の医学の進展でさらに 10 年の健康寿命が追加されると推定しています。以上述べた計算は、いくつかの寿命延長効果を単純に加算したものです。これはいくらなんでも楽観的すぎる推定ではないかと思われます。健康で元気な 100 歳以上の老人が飛躍的に増えたら現在の社会構造が維持できるかどうか疑問です。ただ、ヒトは 120 歳までは生きることができるだろう、という意見もあります[47]。

12. 老化・寿命に関する考察

確かに老化や寿命についての医学・生物学分野の基礎研究は飛躍的に進展しています。本稿で紹介

した原著論文の多くは、ビッグジャーナルと呼ばれる、Nature, Science, Cell の 3 大誌をはじめ、その姉妹誌を含めて一流の科学雑誌に掲載されたものばかりです。もちろん一流の科学雑誌に掲載されたからといって全て正しいとはいえない場合があります。しかし、老化や寿命に関する研究は、マウスなどのモデル動物での実験という制約はありますが、ほとんどの場合再現性があり、信頼できるデータです。

それから問題なのが、マウスでの実験で寿命がたとえば 20%延長したとして、それをそのままヒトの寿命に比例計算で換算できるのか、ということです。実験で用いるマウスは、遺伝的に均一な集団であり、また心理的な側面はないものとして扱っています。一方人間の集団は遺伝的にも不均一であるし、性格や人生観、生活習慣も全てバラバラな集団です。またプラシボ効果もあります。1 つの薬剤の効果を調べる場合でも、たとえば、感謝や希望といった前向きな感情の強い人と、悲しみや恨み恐れといったネガティブな感情を持つヒトとでは効果に差が出てくる可能性があります。NMN の服用にしても多くの人を対象にした場合、全体としてみればそれほど有益な結果が得られないかもしれません。

ともあれ、日本をはじめ先進諸国の平均寿命は徐々に延びつつあります。先にも述べましたが、日本では平均寿命と健康寿命の差が 10 年前後あることです。老化寿命の研究で大事なのは、寿命を延長することよりも、健康寿命を延ばすことで平均寿命との差をいかに縮めるか、ということだと思います。シンクレア氏は、「老化は病気である」との観点で、NMN などサーチュインを活性化する分子は老化を遅らせることができるので、老化に伴って発症するさまざまな病気(糖尿病、循環器病、神経変性疾患、がん、など)も改善でき、健康寿命を延ばせると主張しています。この考え方は正しいと思います。

生物学的観点からみると、ヒトと同じ体重の哺乳類の野生状態での寿命は 26 年ほどと推定されています。また、進化論的には、生物は子孫を残すことが最大の目的なので、ヒトの場合せいぜい 30 歳か 40 歳ころまで、つまり孫が生まれるころまでは、生体のさま

ざまな防御機構がうまく働い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ます。ところが人間社会(特に20世紀後半の先進諸国)では、衛生環境や栄養状態の改善、薬や医療技術の発達、健康意識の高まり、などによって平均寿命が生物学的な寿命と比べて2倍にも延びてきています。しかし、老化にともなって発症するさまざまな病気(糖尿病、循環器病、神経変性疾患、がん、など)に対する防御機構は進化してこなかったと思われます。というより、その必要がなかったのかもしれませんが、老化にともなって身体のさまざまな機能は衰えてきます。上で述べたNMNやNADも老化にともなって減少してきますが、これらの現象は生物学的に意味のあることではないかと思われます。

膨大な長い年月をかけて進化してきた生物の体は、不都合なところもありますが、それ自体が畏敬の念をいだきたくするような、すばらしいかけがえのない存在です。確かにNAD増強分子などによって老化の進行を遅らせ、老化にともなう病気の改善もできるかもしれませんが、生体内の代謝経路は複雑につながっており、1つの中間代謝産物を投与することで、一時的には有益な効果が得られたとしても、長期的にみて副作用がないか、など慎重に見極めることが必要だと思います。

生物は進化の過程でさまざまな「トレードオフ」を行ってきました。特定の環境条件で生物の生存に有利になるようにある機能を獲得したとします。ところが時間の経過とともに環境が変化するとその機能が原因で病気になりやすくなったりします。こちらを立てればあちらが立たず、ということを「トレードオフ」といいますが、進化の過程ではよく見られる現象です。NAD増強分子などについても有益な面があるとともに、不都合な事態が生ずることも念頭に置いておく必要があるかもしれません。

NMNやレスベラトロールはインターネットで検索するとサプリメントとして販売されていますが、かなり高価です。裕福な人は購入できるかもしれませんが、一般の庶民には手がとどかないのが現状です。この点に関して危惧されるのは、老化遅延・寿命延長につ

いても貧富の格差が生じるのではないかと、ということです。

ただ、今井氏らの論文[29]では、NMNが多く含まれる食材として、枝豆、ブロッコリ、キュウリ、キャベツ、アボカド、トマト、などが紹介されています。現実問題としては、高価なサプリメントよりは、日常の食材から摂取するのがいいのかもしれませんが、筆者もそのようにしています。

筆者は団塊の世代(1947～1949年生まれ)に属しています。2020年3月に定年退職しましたので、団塊の世代が2020年4月以降はすべて年金生活に入ったこととなります。日本では少子高齢化がますます顕著になってきていますが、今後の年金、医療費、介護費用などの社会補償費の増大が懸念されています。筆者は自身も含めた団塊の世代以上の高齢者は、若い世代にあまり負担をかけないようにすべきだと考えています。一つは日々の生活習慣に気をつけて身体の健康を維持し、怪我などの事故にも会わないように配慮することです。二つ目には、健康で元気な高齢者は、なんらかの形で価値を生み出すような社会貢献することです。具体的には、地域の活動に参加、ボランティア活動、なんらかの形で働いて収入を得る、などです。このようにすることで、平均寿命と健康寿命の差を縮めることが期待できます。

最後に、幸い筆者はこれまで大きな病気もなく、事故にも会わず、健康な体で人生を歩んできました。このような私を産んでくれた親には感謝あるのみです。ここに筆者自身の日頃実践していることを述べてみたいと思います。一つ目は、食生活では先ほど述べたNMNを多く含む食材をはじめ野菜を多く摂る、炭水化物(ご飯や麺類)は少なめに、栄養バランスを心がける、適度な運動、BMIを25以下に維持、規則正しい生活、定期的な健康診断、などです。二つ目は、地域の自治会活動に参加、毎朝の小学生の集団登校時の見守り(スクールガード)、あとは大学での非常勤講師です(幸いにも担当させていただいております)。「**10 寿命と性格**」でも述べましたが、「働くことは死亡リスクを下げる」、「長寿の人は、高齢になっても常に希望を持って勤勉に努力し続ける傾向がある」と

あります。

ともあれ、筆者は少しでも健康寿命を延ばし、今後の老化寿命の研究の進展を見守っていきたいと考えています。

引用文献

1. 大塚健三, ストレスのない世界はない-細胞ストレス生物学入門-その3 熱ショックタンパク質物語, 中部大学生物機能開発研究所紀要, 18, 37-61, 2017.
2. 大塚健三, ストレスのない世界はない-細胞ストレス生物学入門-その4 分子シャペロン登場, 中部大学生物機能開発研究所紀要, 19, 53-81: 2018.
3. 大塚健三, ストレスのない世界はない-細胞ストレス生物学入門-その5 分子シャペロンと老化の関係, 中部大学生物機能開発研究所紀要, 20; 61-72, 2019.
4. 大塚健三, 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?-中部大学生物機能開発研究所紀要, 15;20-34, 2014.
5. Sinclair DA, Mills K, Guarente L. Accelerated aging and nucleolar fragmentation in yeast *sgs1* mutants. *Science* 277: 1313-1316, 1997.
6. Sinclair DA, Mills K, Guarente L. Extrachromosomal rDNA circles-A cause of aging in yeast. *Cell* 91: 1033-1042, 1997.
7. Oberdoerffer P, Michan S, McVay M, et al. SIRT1 redistribution on chromatin promotes genomic stability but alters gene expression during aging. *Cell* 135: 907-918, 2008.
8. Ianni A, Hoelper S, Krueger M, et al. Sirt7 stabilizes rDNA heterochromatin through recruitment of DNMT1 and Sirt1. *Biochem Biophys Res Commun* 492: 434-440, 2017.
9. Paredes S, Angulo-Ibanez M, Tasselli L, et al. The epigenetic regulator SIRT7 guards against mammalian cellular senescence induced by ribosomal DNA instability. *J Biol Chem* 293: 11242-11250, 2018.
10. Imai S-I, Armstrong CM, Kaeberlein M, et al. Transcriptional silencing and longevity protein Sir2 is an NAD-dependent histone deacetylase. *Nature* 403: 795-800, 2000.
11. Colman RJ, Anderson RM, Johnson SC., et. al. Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science* 325: 201-204, 2009.
12. Mattison JA, Coleman RJ, Beasley TM. Caloric restriction improves health and survival of rhesus monkey. *Nat Commun* 8:14063, 2017.
13. Fulco M, Cen T, Zhao P, et al. Glucose restriction inhibits skeletal myoblast differentiation by activating SIRT1 through AMPK-mediated regulation of Nampt. *Dev Cell* 14: 661-673, 2008.
14. Martin-Montalvo A, Mercken EM, Mitchell SJ, et al. Metformin improves healthspan and lifespan in mice. *Nat Commun* 4:2912, 2013.
15. Pollak MN. Investigating metformin for cancer prevention and treatment: the end of beginning. *Cancer Discov* 2: 778-790, 2012.
16. Dai S, Tang Z, Cao J, et al. Suppression of the HSF1-mediated proteotoxic stress response by the metabolic stress sensor AMPK. *EMBO J* 34: 275-293, 2015.
17. Sauve AA, Wolberger C, Schramm VL., et al. The biochemistry of sirtuins. *Annu Rev Biochem* 75: 435-465, 2006.
18. Saunders LR, and Verdine E. Stress response and aging. *Science* 323: 1021-1022, 2009.
19. Westerheide SD, Anckar J, Stevens SM. Jr. et al. Stress-inducible regulation of heat shock factor 1 by the deacetylase SIRT1. *Science* 323: 1063-1066, 2009.
20. Saunders LR, and Verdin E. Sirtuins: critical regulators at the crossroads between cancer and aging. *Oncogene* 26: 5489-5504, 2007.

21. Howitz KT, Bitterman KJ, Cohen HY, et al. Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* life span. *Nature* 425: 191-196, 2003.
22. Bauer JA, Pearson KJ, Price NL, et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature* 444: 337-342, 2006.
23. Sinclair DA, Guarente L. Small-molecule allosteric activators of sirtuins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 54: 363-380, 2014.
24. Rajman L, Chwalek K, Sinclair DA. Therapeutic potential of NAD-boosting molecules: The *in vivo* evidence. *Cell Metab* 27: 529-547, 2018.
25. Gupte R, Liu Z, Kraus WL. PARPs and ADP-ribosylation: recent advances linking molecular functions and biological outcomes. *Genes Dev* 31: 101-126, 2017.
26. Yoshino J, Bauer J, Imai S-I. NAD⁺ intermediates: The biology and therapeutic potential of NMN and NR. *Cell Metab* 27: 513-528, 2018.
27. Yoshino J, Mills KF, Yoon MJ., et al. Nicotinamide mononucleotide, a key NAD⁺ intermediate, treats the pathophysiology of diet- and age-induced diabetes in mice. *Cell Metab* 14: 528-536, 2011.
28. Stein LR, Imai S. Specific ablation of Nampt in adult neural stem cells recapitulates their functional defects during aging. *EMBO J* 33: 1321-1340, 2014.
29. Mills KF, Yoshida S, Stein LR, et al. Long-term administration of nicotinamide mononucleotide mitigates age-associated physiological decline in mice. *Cell Metab* 24: 795-806, 2016.
30. Yoshida M, Satoh A, Lin JB, et al. Extracellular vesicle-contained eNAMPT delays aging and extends life span in mice. *Cell Metab* 30: 329-342, 2019.
31. Das A, Huang GX, Bonkowski MS, et al. Impairment of an endothelial NAD⁺-H₂S signaling network is a reversible cause of vascular aging. *Cell* 173: 74-89, 2018.
32. Bertoldo MJ, Listijono DR, Ho WHJ, et al. NAD⁺ repletion rescues female fertility during reproductive aging. *Cell Rep* 30: 1670-1681, 2020.
33. White YAR, Woods DC, Takai Y, et al. Oocyte formation by mitotically active germ cells purified from ovaries of reproductive-age women. *Nat Med* 18: 413-421, 2012.
34. Tilly JL and Sinclair DA. Germline energetics: aging, and female infertility. *Cell Metab* 17:838-850, 2013.
35. Irie J, Inagaki E, Fujita M, et al. Effect of oral administration of nicotinamide mononucleotide on clinical parameters and nicotinamide metabolite levels in healthy Japanese men. *Endocr J* 67: 153-160, 2020.
36. Shaw RJ. LKB1 and AMP-activated protein kinase control of mTOR signalling and growth. *Acta Physiol* 196: 65-80, 2009.
37. Zoncu R, Efeyan A, Sabatini DM. mTOR: from growth signal integration to cancer, diabetes and ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol* 12: 21-35, 2011.
38. Harrison DE, Strong R, Sharp ZD, et al. Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *Nature* 460: 392-395, 2009.
39. Bitto A, Ito TK, Pineda VV, et al. Transient rapamycin treatment can increase lifespan and healthspan in middle-aged mice. *eLIFE* 5:e16351, 2016.
40. Xu M, Pirtskhalava T, Farr JN, et al. Senolytics improve physical function and increase lifespan in old age. *Nat Med* 24: 1246-1256, 2018.
41. Johmura Y, Yamanaka T, Omori S, et al. Senolysis by glutaminolysis inhibition

- ameliorates various age-associated disorders.
Science 371: 265-270, 2021.
42. Kirkland JL, Tchkonian T, Senolytic drugs: from discovery to translation (Review). J Intern Med 288: 518–536, 2020
 43. Partridge L, Fuentealba M, Kennedy BK. The quest to slow ageing through drug discovery. Nature Rev Drug Discov 19: 513-532, 2020.
 44. 岡田尊司. 真面目な人は長生きする. 幻冬社新書. 2014.
 45. フリードマン HS, マーティン LR. 長寿と性格なぜ, あの人は長生きなのか. 清流出版, 2012.
 46. Davis EJ, Lobach I, Dubal DB. Female XX sex chromosomes increase survival and extend lifespan in aging mice. Aging Cell 18: e12871, 2018.
 47. 田原総一郎. ヒトは 120 歳まで生きられるのか 生命科学の最前線. 文春新書. 2019.

Title : LIFE SPAN: How long does human lifespan extend?

Author : Kenzo Ohtsuka (Honorary Professor, Chubu University)

Address : College of Bioscience and Biotechnology, Chubu University.

Keywords : Life span, Sirtuin, NAD-boosting molecule, NMN, AMPK, Resveratrol, Metformin, Rapamycin, Senolytics, Longevity regulatory pathway