

2023年1月2日

第3499号

週刊(毎週月曜日発行)
発行=株式会社医学書院
〒113-8719 東京都文京区本郷1-28-23
TEL (03) 3817-5694 FAX (03) 3815-7850
E-mail: shinbun@igaku-shoin.co.jp
COPY 出版者著作権管理機構 委託出版物

New Medical World Weekly

週刊医学界新聞



医学書院

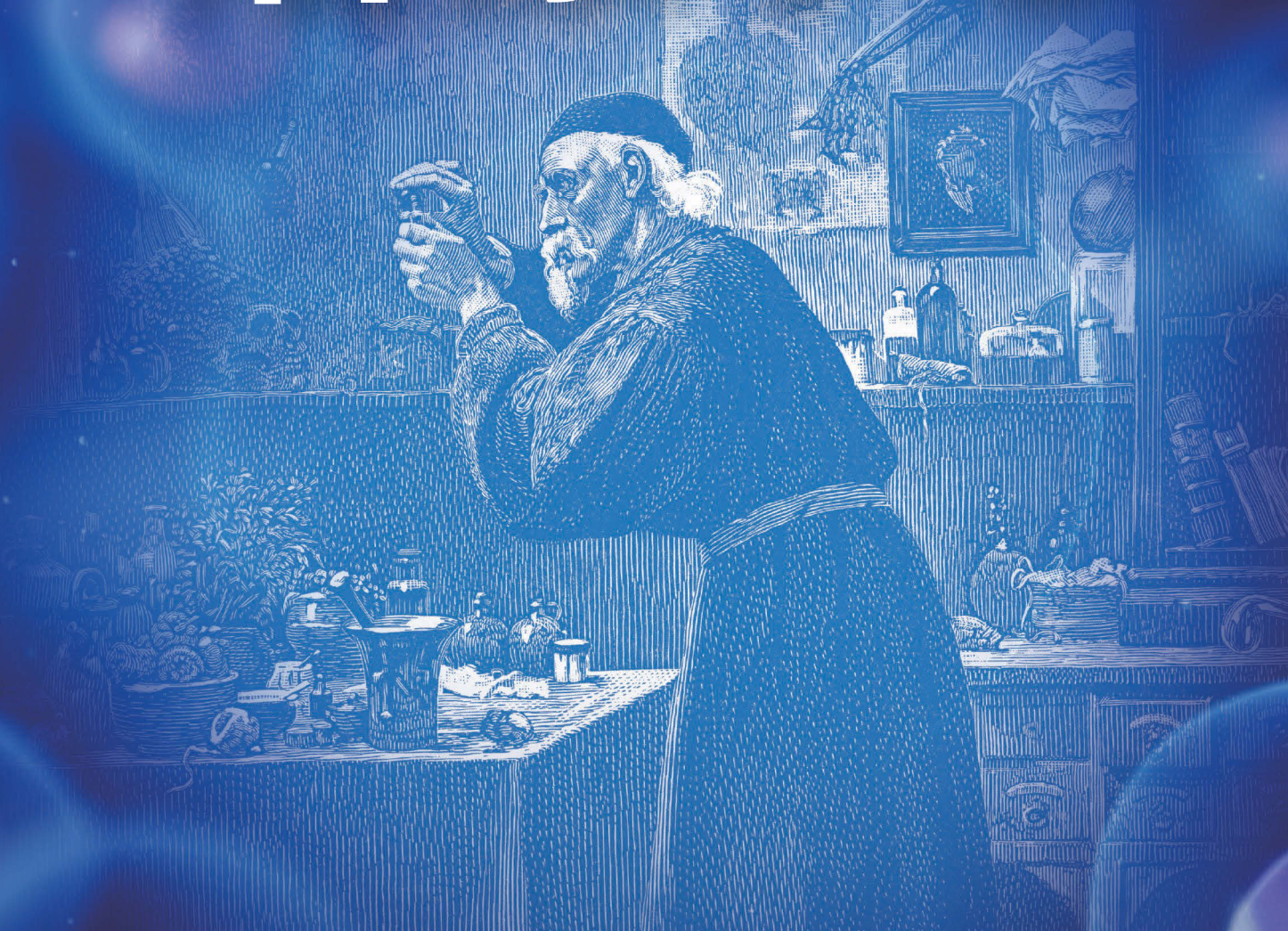
www.igaku-shoin.co.jp

今週号の主な内容

- 特集 老化を治療する……………1-9面
- ・[カラー解説] 新たなフェーズに入った老化研究(城村由和)
- ・[座談会] 健康で長く生きるためのストラテジー(中西真, 南野徹, 柳沢正史, 山田泰広)
- ・[寄稿] 健康長寿を実現するためのヒントを探す(新井康通, 三浦恭子, 石谷太)
- 新春随想……………10-13面

東京大学医科学研究所
副所長・癌防御シグナル分野 教授
中西 真 ●監修

老化を治療する



歴史的な書物や神話に「不老不死」「不老長寿」といった単語が度々登場するように、老化を克服し永遠の命を希求する者は古から存在する。不老不死を求めずとも、日常のふとした瞬間に老いを意識し、「若さを保ち続けたい」と考えたことがある方は決して少なくないはずだ。そうした人類の長年の夢をかなえる可能性を秘めるのが、今回の特集テーマ「老化研究」である。

近年、老化に関連する論文数の増加に伴いエビデンスが充実。米国を筆頭に抗老化を政策目標に組み込む国も相次ぎ、開発を担うバイオベンチャーへの投資額も伸び続けている。国内では、AMED「老化メカニズムの解明・制御プロジェクト」が2017年に発足し、健康寿命の延伸を目標としたムーンショット型研究開発事業もスタートするなど、本研究領域は過去にない盛り上がりを見せる。これまでの老化研究の歴史を振り返りながら、さらなる発展に向けた戦略を考えたい。

新たなフェーズに入った 老化研究

●執筆
金沢大学がん進展制御研究所
がん・老化生物学研究分野 教授
城村 由和

老化は生物に起こる普遍的な生命現象であり、広辞苑によれば「年をとるにつれて生理機能がおとろえること」や「時間の経過とともに変化し、特有の性質を失うこと」と定義されている。老化のプロセスは非常に複雑で、高分子、細胞、組織・臓器、全身統合システムといった生物のさまざまな階層で、多くの異なる変化が並行して起こっている。このように老化した結果の記述はあるが、なぜ老化が進行するのか、その原因や制御機構についてはほとんど解明されてこなかった。多くの生命学者が、老化に伴うさまざまな変化を「熱力学第二法則に従い、エントロピーの増大に伴って時間の経過とともに損なわれるプロセス」ととらえ、行き当たりばったりで起こるものだと考えていたために、精力的に研究が行われてこなかったことが、その理由の一つである。

しかし分子遺伝学の急速な発展により、20世紀後半から出芽酵母、センチュウ、ショウジョウバエ、マウスといったモデル生物を用いた老化・寿命に関する研究が大きく進展した。そして現在、老化のプロセスは他の多くの生物学的プロセスと同様に、古典的なシグナル伝達経路、転写因子、さらにはエピジェネティクス因子による制御を受けることが明らかになるとともに、ごく単純な環境および遺伝的介入によって寿命を延ばし、老化時の健康状態を改善できることもわかった。

他方、正常細胞ががん遺伝子活性化や酸化ストレス、DNA損傷などのさまざまな外的・内的要因によるストレスを受けると、一時的な細胞周期停止やアポトーシスに加え、細胞老化が誘導されることが知られている(図1)。細胞老化が誘導された細胞(老化細胞)は、不可逆的な増殖停止や扁平・肥大化、炎症性サイトカイン・ケモカインなどの生理活性因子を分泌する表現型(senescence-associated secretory phenotype: SASP)などの特徴を持つことが明らかになった。興味深いことに、加齢に伴いさまざまな組織・臓器に老化細胞が蓄積することが報告されており、遺伝工学的にマウス生体内の老化細胞を除去すると加齢性疾患の改善や健康寿命の延伸が見られた。これらの報告から、細胞老化は個体老化の主要因の一つであることが示唆され、近年、注目を浴びている。

そこで本稿では、老化の原因や制御機構の解明に大きく貢献してきた、モデル生物を中心とした個体老化研究および細胞老化研究に関するこれまでの

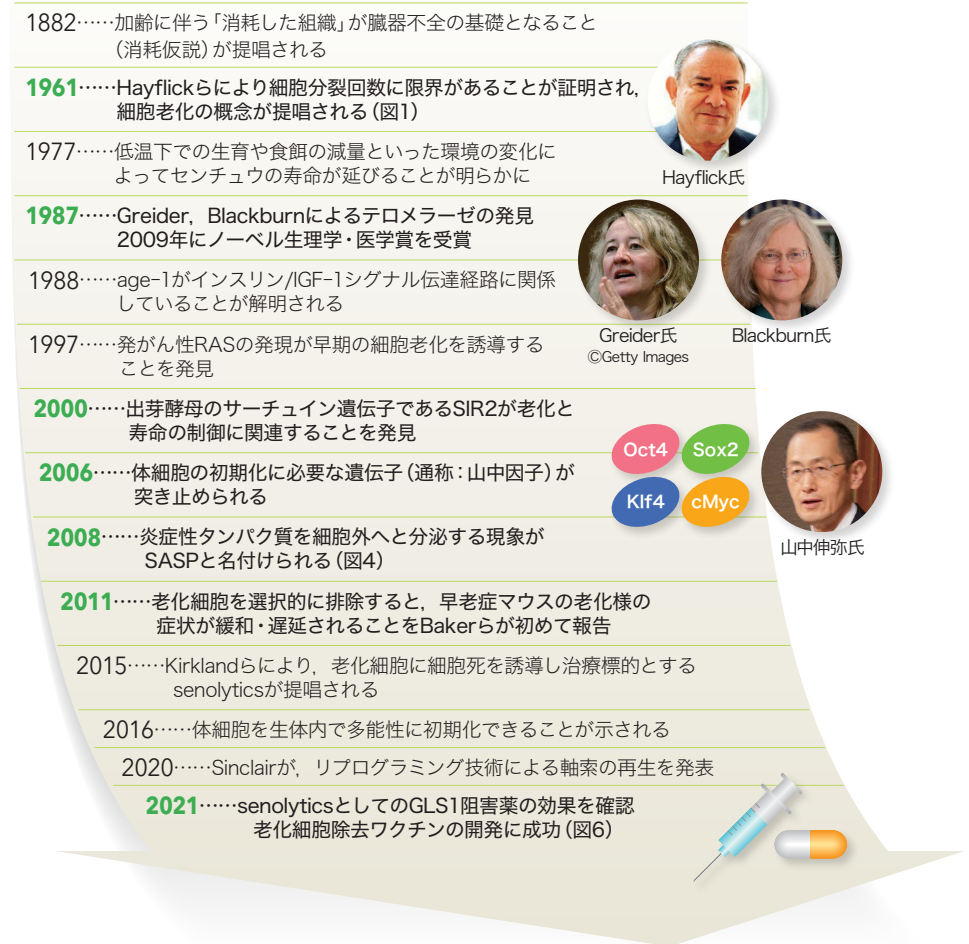
歴史の変遷(図2)について紹介するとともに、それらの知見に基づいて検討される老化治療のビジョン(図3)を概説する。

モデル生物を中心とした 個体老化研究の変遷

老化の遺伝的根拠を探ろうとした最初の研究はセンチュウで行われた。1977年、Klassは、低温下での生育や食餌の減量といった環境の変化によってセンチュウの寿命が延びることを明らかにした¹⁾。さらに、age-1と名付けられた特定の遺伝子がこのプロセスに関与している可能性が示され、現在最もよく知られている老化の経路であるインスリン/IGF-1シグナル伝達経路(IIS)に関係していることが解明された²⁾。その後の研究により、インスリン受容体をコードするdaf-2やその下流の標的など、他のIIS構成因子の変異でも寿命が延びることも明らかになった³⁻⁶⁾。中でも、観察された寿命の延長がDAF-16[FOXO(Forkhead box O)ファミリー転写因子]の核内移行に不可欠であることをKenyonらが明らかにしたことは特筆すべき点³⁾。DAF-16の過剰発現はそれだけで寿命延長に十分であり、他の長寿関連経路にも共通するエンドポイントであるとされる。その後もIISは、ショウジョウバエやマウスなどの高等生物でも寿命を調節していることが次々と明らかにされた⁷⁻⁹⁾。

また1995年、米マサチューセッツ州ケンブリッジの研究者グループが出芽酵母の長寿関連遺伝子を見つけ出そうとした際、老化機構の解明につながる突破口を新たに開いた。Kennedyらが、ストレス耐性と長寿の相関関係を利用して、飢餓に強く、寿命が長い変異体を次々と発見したのである¹⁰⁾。そのうちの1株は、SIR(silent information regulator)4に変異を有していた。さらなる解析により、SIR4はSIR2とSIR3とともに複合体を形成することや、SIR2がリボソームDNAのサイレンシング(註1)に重要な酵素活性を有すること、SIR2の過剰発現が寿命延伸に十分であることが示された¹¹⁾。その後の研究ではSIR2が、新規のNAD⁺(nicotinamide adenine dinucleotide, 註2)依存的なヒストン脱アセチル化反応を触媒することが明らかにされた¹²⁾。つまりNAD⁺のような重要な細胞内代謝分子とSIR2の酵素機能が結びつき、代謝、サイレンシングおよび老化の間に驚くべき関連

図2 老化研究発展の歴史



性があることがわかったのだ。さらに、IISと同様に、SIR2のオルソログ(註3)であるサーチュインファミリーが、センチュウ、ショウジョウバエ、マウスなどの高等生物の老化を制御することが立て続けに示されている¹³⁻¹⁵⁾。

加えて、IISやサーチュインファミリーが代謝経路と密接に関与することやNAD⁺の補充によってマウスの寿命が延びるといった知見から、代謝の変化が老化プロセスの一因である可能性が示唆された。実際、栄養飢餓状態においてATP産生を誘導するAMPKや、IISの下流エフェクターであり細胞の増殖や代謝を調節するmTORなどの栄養感受性経路も老化を制御していることが報告されるようになってきた^{16,17)}。

細胞老化研究の変遷

1882年、Weismannは、加齢に伴う「消耗した組織」が臓器不全の基礎となること、そして細胞分裂による修復は「有限」であり、消耗が続く中でこの能力が枯渇すると、最終的に臓器不全に至るという仮説(消耗仮説)を提唱。その後1961年にHayflickらが、ヒト初代線維芽細胞を試験管内で連続

培養していると、ある回数だけ分裂し、やがて増殖を停止することを見いだした。この現象は「ヘイフリック限界」あるいは「複製老化」と呼ばれ、細胞老化の概念が提唱された¹⁸⁾。腫瘍細胞は不死であり細胞老化の徴候を全く示さないことなどから、細胞老化による増殖能低下が生体の衰えを細胞に反映したものと考えられ、老化のプロセスと関連づけられるようになり、老化の分子機構を解明する方法として細胞老化への移行を制御する因子の探索が行われるようになった。

1987年のGreiderとBlackburnによるテロメラーゼの発見後、Greiderらがヒト線維芽細胞においてテロメア短縮と老化を結びつけた。実際に、ヒト血管においてテロメア短縮は加齢に依存して起こることが示され、ヒト動脈内皮において心血管疾患の危険因子となり、老化に大きな影響を与えることが明らかになった^{19,20)}。

また、発がん性RASの発現が早期の細胞老化を誘導するとの画期的な発見が、Loweらによってなされた²¹⁾。すなわち細胞老化が抗腫瘍化機構として働くことが示唆されたのである。その後、DNA損傷、タンパク質の変性、ミトコンドリアの機能不全等によるス

図3 老化治療のコンセプト

これまでの、個々の加齢性疾患に対して個別の治療法を確立する必要があったが、「老化」を共通の病因と見なすことで、同じ治療で多くの疾患をターゲットにすることができる。

図1 個体老化と細胞老化

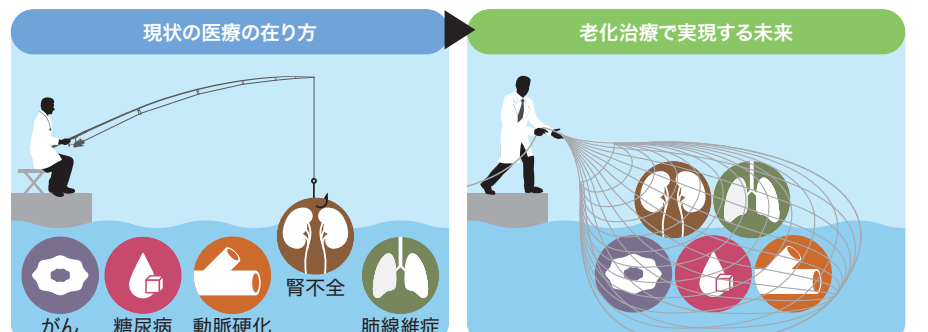
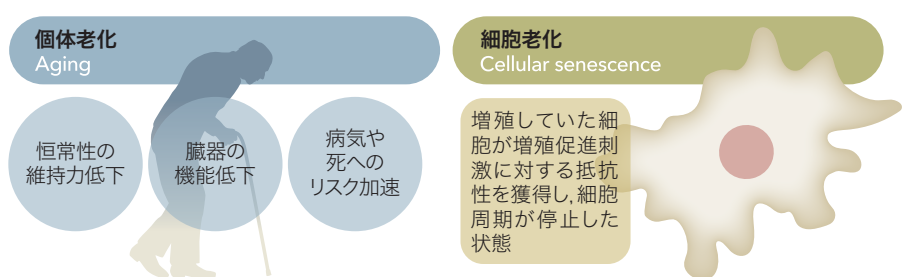


図4 細胞老化の誘導とSASPの作用

ストレスによってDNAが損傷し、不可逆的細胞増殖停止(細胞老化)が誘導される。老化細胞からはSASP因子が分泌され、さまざまな影響をもたらす。

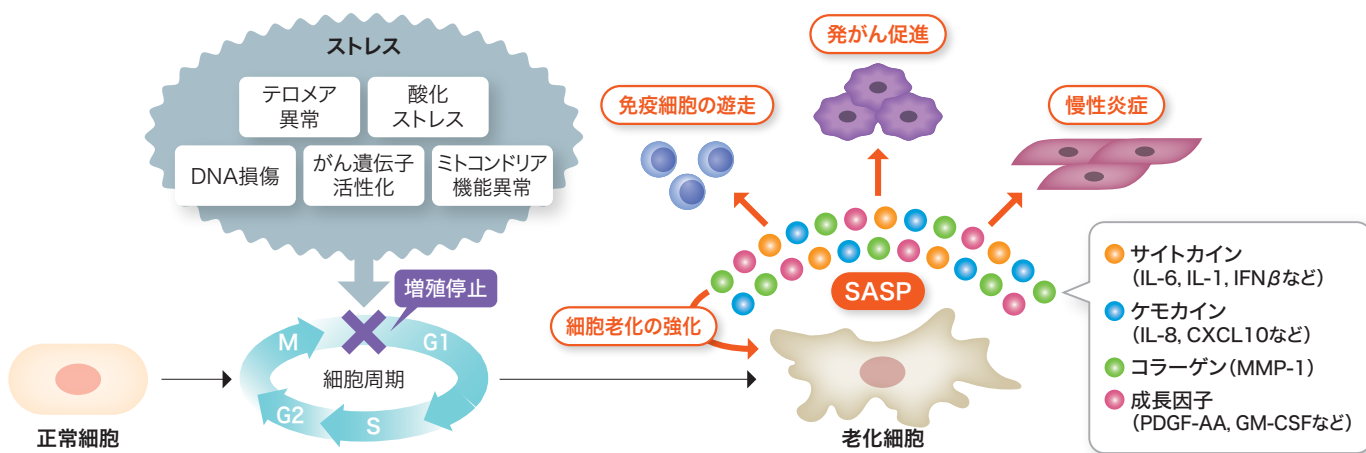
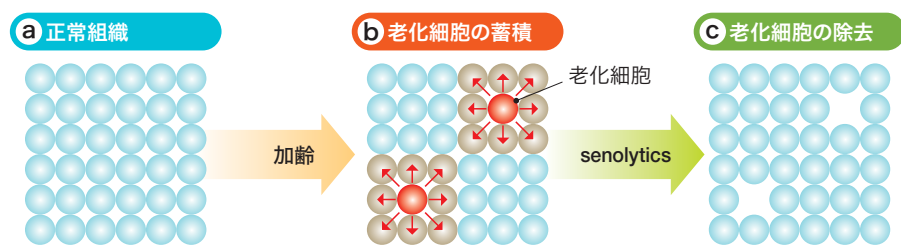


図5 老化細胞の蓄積および除去のプロセス

加齢に伴い、正常組織(a)の中に老化細胞が蓄積していく(b)。また、老化細胞が分泌するSASP因子の影響を受け、周辺の正常細胞は組織機能の低下・異常を来す。これらのプロセスにより、加齢変化・疾患発症が促進される(b)。老化細胞の除去(senolytics)によってSASPを抑制し、加齢変化を改善させる(c)。



トレスによっても細胞老化が引き起こされることが明らかになるとともに、加齢や動脈硬化症などの加齢性疾患において、生体内のさまざまな組織・臓器に蓄積することも報告されるようになってきた²²⁾。

細胞老化の誘導要因やその基礎となる細胞周期制御機構についての解明と並行して、それによって生じた老化細胞の特性に関する研究も進められた。その結果、老化細胞は、さまざまな炎症性サイトカイン、ケモカイン、脂質、プロテアーゼを活発に放出するSASPが備わっていることが発見された²³⁾(図4)。SASPは、免疫細胞を引き寄せて老化細胞を排除し前駆細胞を引き寄せて修復することで、リモデリングと修復のための細胞外マトリックスの再構築を促進しており、器官形成や創傷治癒に不可欠なステップとして、細胞老化が内因性にプログラムされている可能性が示唆された^{24, 25)}。

一方SASPは、Franceschiらによって初めて提唱された“inflammaging”と呼ばれる加齢に伴う炎症プロセスにも関与しているのではと考えられるようになってきた。細胞老化が、前駆細胞の細胞周期停止を引き起こすことで組織の再生能力を失わせるだけでなく、SASPを介した組織微小環境における慢性炎症を誘発しているのではとの仮説だ。実際、遺伝子工学的に老化細胞を除去可能なINK-ATTACマウスモデルを用いて老体個体から人工的に老化細胞を除去すると、腎障害などの加齢性疾患の発症が有意に遅れ、健

康寿命を延伸することが示された²⁶⁾。これらの知見により、老化細胞を選択的に除去する技術“senolytics”(図5)の研究・開発が世界的な潮流となった。

抗老化・若返りをめざして

ここからは健康寿命を延伸するための代表的な若返り戦略を見ていく(図6)。

上述したように、モデル生物を中心にした個体老化研究の成果から、代謝制御は老化に密接に関連することがわかってきた。実際に長期的な食事制限は、さまざまな生物種において健康寿命や寿命そのものを延伸させ、食事制限の代謝効果を模倣した、より緩やかな食事療法や薬物であっても寿命に有益な影響を与えることが報告されている²⁷⁻²⁹⁾。中・高齢のマウスに短期間の食事制限(5日~12週間)を行ったところ、筋肉、骨、肝臓、脳、血管系、免疫系など複数の組織で機能が改善されることが明らかになった²⁸⁾。また、通常の食事と同じカロリーを摂取しながら炭水化物の摂取量を減らす、いわゆるケトジェニックダイエットは、食事制限または絶食下のマウスで起こる代謝変化の多くを模倣しており、断食とケトジェニック食は共に血糖値を下げ、ケトン体濃度と脂肪酸の酸化を増加させる^{29, 30)}。興味深いことに、マウスにケトジェニック食と対照食を毎週交互に摂取させると、記憶力と中年期の生存率の向上が示された。さらに、このような食事療法による代謝変化は、主にmTORやIISを介して抗老

化・若返り作用を発揮していると考えられている。一方、他の栄養感知経路を介した代謝制御による若返り効果も報告されている。例えば、AMPKの活性を高めるメトホルミンは、中年期から投与するとミトコンドリア機能を維持し、炎症を減少させる³¹⁾。また、サーチュインファミリーを活性化するレスベラトロールは、マウスの認知機能や腎臓の機能を改善する効果を示した³²⁾。

遺伝学的アプローチにより個体老化・加齢性疾患における細胞老化の役割が明確になるにつれて、老化治療アプローチとしてsenolyticsが注目されるようになり、急速に研究が進んでいる。老化細胞の特性の一つであるアポトーシス抵抗性を標的とした、Bcl-2ファミリー阻害薬、キナーゼ阻害薬であるダサチニブ/ケルセチン、FOXO4結合ペプチドなどがsenolyticsとして同定されている³³⁻³⁵⁾(6面・表参照)。これらの薬剤を老齢マウスに投与すると、血管、骨、肝臓、身体機能を強化し、造血幹細胞および筋肉幹細胞の活性化、軟骨再生を促進、さらには寿命の中央値を延伸することが報告されている。最近になって筆者らも、老化細胞はリソソーム膜に損傷が生じることにより特有のグルタミン依存性の代謝特性を有すること、それによってGLS1阻害薬がさまざまな老化現象や加齢性疾患に有効なsenolyticsであることを見いだした³⁶⁾。老化細胞で高発現しているタンパク質を抗原とした老化細胞除去ワクチンによるsenolyticsも南野らによって報告されている³⁷⁾。

これらのアプローチ以外にも、抗老化・若返り作用を示す方法論が研究されている。例えば、若いマウスと老化したマウスの循環系を融合させたヘテロクロニックパラビオシスは、細胞と分化細胞の両方の機能を高めることで、老化したマウスの筋肉、肝臓、脳、心臓の機能を高めることが示され、血液因子が生体の老化に影響を与えることが報告されている³⁸⁻⁴⁰⁾。また、ドキシサイクリン誘導性初期化因子(OSKM)発現モデルマウスを用いた

研究により、体細胞を生体内で多能性に初期化できることが示され、細胞初期化の若返り効果が生体内で再現できる可能性が示唆された⁴¹⁾。実際に、一過的な細胞初期化をマウスに行うと、さまざまな老化現象が軽減されることが報告されるようになってきている。

このように、20世紀後半からの老化研究の急速な発展により、老化制御の根本的なメカニズムの解明にとどまらず、それを標的とした老化治療アプローチを示す研究が報告されるようになってきた。現時点では、多くのアプローチがマウスなどのモデル生物を用いた知見に基づくものであるが、一部のアプローチは既に臨床試験の段階に至っており、ヒトへの効果が認められるかが焦点となっている。今後、単一細胞解析技術やAIを用いたディープラーニングなどの活用により、最も複雑な生命現象の一つである老化制御の詳細な解析が進むにつれて、より有効かつ副作用の少ない新たなアプローチが開発されることも期待される。老化研究は、臨床応用への可能性も含めた新しいフェーズに入ったばかりである。さまざまな分野の研究者の参画による老化研究のさらなる発展を期待したい。

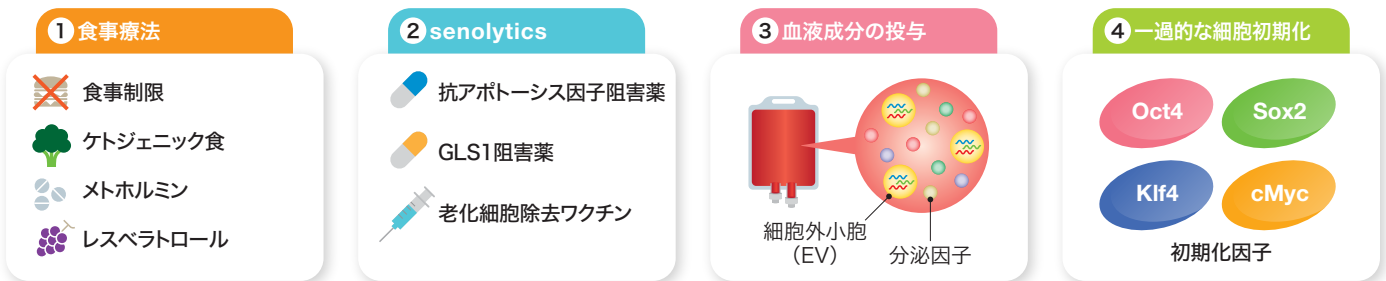
註1: 真核生物において幅広く保存された遺伝子発現抑制機構の一つ。高次クロマチン構造と呼ばれる凝集したクロマチン構造を形成し、領域内に含まれる遺伝子は種類にかかわらず発現が抑制される。出芽酵母ではテロメア領域などがサイレンシングされる領域として知られる。
註2: ミトコンドリアでのエネルギー産生反応の補因子の一つ。
註3: 共通の祖先遺伝子から種分岐に伴って派生した遺伝子間の対応関係、もしくはそのような対応関係にある遺伝子群。

参考文献

- 1) Mech Ageing Dev. 1977 [PMID: 926867]
- 2) J Gerontol. 1988 [PMID: 3385139]
- 3) Nature. 1993 [PMID: 8247153]
- 4) Genetics. 1995 [PMID: 7789761]
- 5) Science. 1997 [PMID: 9252323]
- 6) Genes Dev. 1999 [PMID: 10364160]
- 7) Science. 2001 [PMID: 11292875]
- 8) Proc Natl Acad Sci U S A. 2001 [PMID: 11371619]
- 9) Nature. 2003 [PMID: 12483226]
- 10) Cell. 1995 [PMID: 7859289]
- 11) Genes Dev. 1999 [PMID: 10521401]
- 12) Nature. 2000 [PMID: 10693811]
- 13) Nature. 2001 [PMID: 11242085]
- 14) Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 [PMID: 15520384]
- 15) Cell Metab. 2013 [PMID: 24011076]
- 16) Nature. 2003 [PMID: 14668850]
- 17) Genes Dev. 2004 [PMID: 15574588]
- 18) Exp Cell Res. 1961 [PMID: 13905658]
- 19) Nature. 1990 [PMID: 2342578]
- 20) Proc Natl Acad Sci U S A. 1995 [PMID: 7479963]
- 21) Cell. 1997 [PMID: 9054499]
- 22) Nature. 2014 [PMID: 24848057]
- 23) Cell. 2008 [PMID: 18555778]
- 24) Cell. 2013 [PMID: 24238962]
- 25) Dev Cell. 2014 [PMID: 25499914]
- 26) Nature. 2016 [PMID: 26840489]
- 27) Nature. 2009 [PMID: 19587680]
- 28) Cell Metab. 2015 [PMID: 26094889]
- 29) Cell Metab. 2017 [PMID: 28877457]
- 30) Nutr Metab(Lond). 2014 [PMID: 24910707]
- 31) Nat Commun. 2013 [PMID: 23900241]
- 32) Cell Metab. 2008 [PMID: 18599363]
- 33) Aging Cell. 2015 [PMID: 25754370]
- 34) Nat Med. 2016 [PMID: 26657143]
- 35) Cell. 2017 [PMID: 28340339]
- 36) Science. 2021 [PMID: 33446552]
- 37) Suda M, et al. Senolytic vaccination improves normal and pathological age-related phenotypes and increases lifespan in progeroid mice. Nat Aging. 2021; 1:117-26.
- 38) Nature. 2005 [PMID: 15716955]
- 39) Cell. 2013 [PMID: 23663781]
- 40) Nat Med. 2014 [PMID: 24793238]
- 41) Cell. 2016 [PMID: 27984723]

図6 健康寿命を延伸するための代表的な若返り戦略

①老化制御に関与する栄養感受性経路に影響を与える低カロリー摂取や炭水化物/タンパク質消費の低減などの食事制限、および薬理学的アプローチ(メトホルミン・レスベラトロール)。②老化細胞の有するアポトーシス抵抗性やリソソーム膜損傷を標的とした老化細胞除去薬(GLS1阻害薬)、および老化細胞で高発現するタンパク質を抗原とした老化細胞除去ワクチン。③細胞外小胞(EV)やGDF11などの分泌因子を含んだ無細胞血液由来因子による組織幹細胞の機能亢進。④山中因子(Oct4, Sox2, Klf4, cMyc(OSKM))の一過的な発現による組織再生能の亢進。



新年号特集 老化を治療する

健康で長く生きるための戦略

約100年前の日本人の平均寿命は、男性42.06歳、女性43.20歳であった¹⁾。それが2021年時点では、公衆衛生の改善や医療技術の発展なども寄与し、男性は81.47歳、女性は87.57歳と2倍近くにまで延長。2022年には、百寿者(8面・関連記事参照)も9万人を突破した²⁾。

次の課題となるのは、加齢に伴う慢性疾患などを抱えず、日常生活が制限されることなく生活できる「健康寿命」の延伸だ。「老化」を「病い」ととらえ、この課題の解決に取り組む研究者たちが見据える人類の未来とは。

慢性炎症と老化の関連性

中西 日本人の平均寿命は男女ともに80歳を超え、日本は世界の中でも有数の長寿大国と呼ばれています。一方で課題は、日常生活が制限されることなく生活できる期間を指す「健康寿命」の問題です。健康寿命と平均寿命の差は年々縮小しているものの、いまだに男性では8.73年、女性では12.07年存在するとされ(図1)³⁾、老化研究の推進によってその差のさらなる短縮がめざされています。

では、そもそもなぜ老化は起こるのでしょうか。循環器内科医として老化制御研究に長年携わる南野先生からお

話を伺えますか。

南野 生物が生存していくためには、さまざまな影響で損傷したDNAを修復する必要があります。この際リソースの都合上、生殖細胞系列の細胞が優先的に修復されますが、修復に手が回らなくなった体細胞系列の細胞が体内に蓄積していくことで老化が大きく進展すると考えられています。ヒトにと

って老化は避けたい生理学的現象とも言えるでしょう。

中西 その一方で、老化の表現が見えにくい生物も存在します。例えばカメです。Science誌に掲載された論文によれば、飼育下の52種のカメを解析したところ、大半の種において老化の速度が極めて遅いか、老化の程度が無視できるほど小さいことが示されまし

た⁴⁾。また、マウスと同程度の大きさながら最大寿命が30年以上というハダカデバネズミ(以下、デバ、9面・関連記事参照)も特殊な生物です。

これらの生物は、DNA損傷に対してとりわけ強い活性を持っているわけではないとみられています。デバに関する老化研究の論文の共著者にも名を連ねている山田先生は、デバの特殊性



順天堂大学大学院 医学研究科循環器内科 教授 南野 徹

東京大学医科学研究所 システム疾患モデル研究センター 先進病態モデル研究分野 教授 山田 泰広

東京大学医科学研究所副所長・癌防御シグナル分野 教授 中西 真 〇 司会

筑波大学 国際統合睡眠医学研究機構 機構長 柳沢 正史

図1 2019年度における平均寿命と健康寿命の差(文献3をもとに作成)

健康寿命と平均寿命の差は、男性では8.73年、女性では12.07年存在するとされ、老化研究の推進によってその差のさらなる短縮がめざされている。

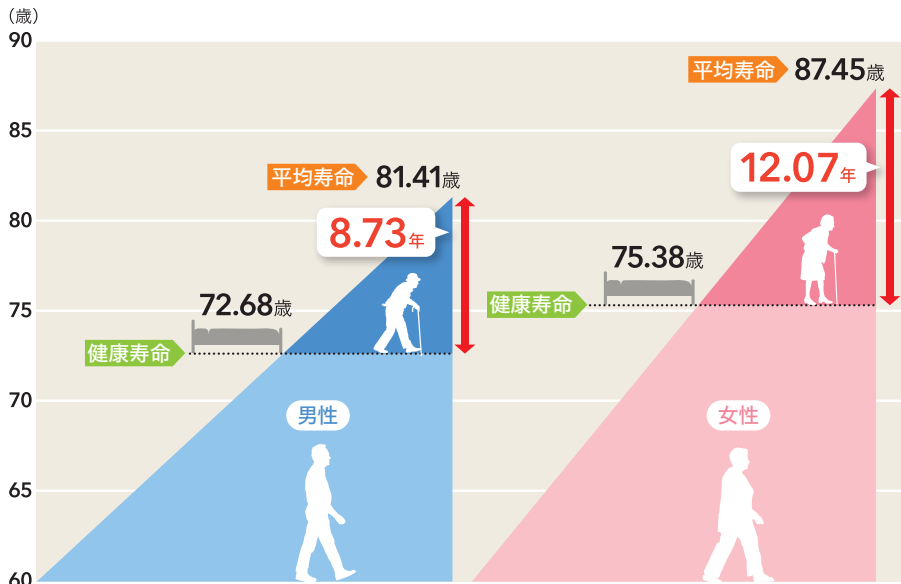
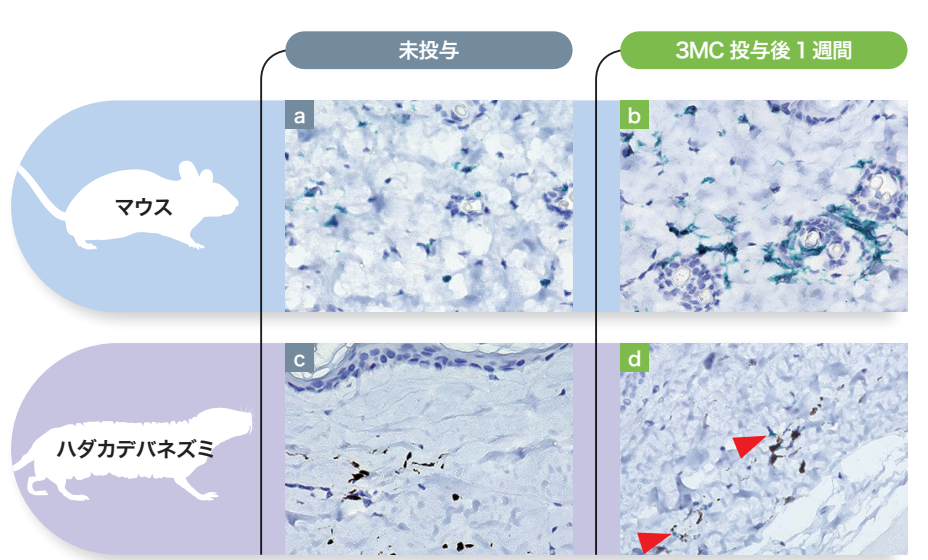


図2 ハダカデバネズミにおける炎症細胞浸潤の様子(文献5をもとに作成)

マウス(a)とハダカデバネズミ(c)に3MC(3-methylcholanthrene)による化学発がん誘導を実施した。1週間後に免疫染色(CD45)を行うと、マウスでは陽性細胞が顕著に増加していた(b)のに対し、ハダカデバネズミでは陽性細胞(赤矢印)の増加はわずかだった(d)。



January 2023

新刊のご案内

医学書院

●本紙で紹介の和書のご注文・お問い合わせは、お近くの医書専門店または医学書院販売・PR部へ ☎03-3817-5650 ●医学書院ホームページ(https://www.igaku-shoin.co.jp)もご覧ください。

今日の治療指針 2023年版

私はこう治療している
総編集 福井次矢、高木 誠、小室一成
デスク判: B5 頁2208 定価: 22,000円
[ISBN978-4-260-05035-7]
ポケット判: B6 頁2208 定価: 17,050円
[ISBN978-4-260-05034-0]

治療薬マニュアル 2023

監修 高久史彦、矢崎義雄
編集 北原光夫、上野文昭、越前宏俊
B6 頁2848 定価: 5,500円[本体5,000+税10%]
[ISBN978-4-260-05054-8]

臨床検査データブック 2023-2024

監修 高久史彦
編集 黒川 清、春日雅人、北村 聖、大西宏明
B6 頁1184 定価: 5,500円[本体5,000+税10%]
[ISBN978-4-260-05009-8]

京都ERポケットブック (第2版)

編著 洛和会音羽病院救急救命センター・京都ER
A6 頁512 定価: 4,180円[本体3,800+税10%]
[ISBN978-4-260-04988-7]

トップジャーナルへの掲載を叶える ケースレポート執筆法

向川原充、金城光代
A5 頁220 定価: 3,520円[本体3,200+税10%]
[ISBN978-4-260-05018-0]

エビデンスが教える 人工関節単顆置換術

原著 Clave A, Dabrana F
訳 塩田悦仁
B5 頁248 定価: 13,200円[本体12,000+税10%]
[ISBN978-4-260-05080-7]

〈標準作業療法学 専門分野〉 地域作業療法学 (第4版)

編集 大熊 明、根本悟子
編集協力 机 里恵、林安希子
B5 頁336 定価: 4,400円[本体4,000+税10%]
[ISBN978-4-260-05061-6]

2023年版「系統看護学講座」準拠 解剖生理学ワークブック

編集 坂井建雄、岡田隆夫、宇賀貴紀
B5 頁136 定価: 2,200円[本体2,000+税10%]
[ISBN978-4-260-05089-0]

強みと弱みからみた 地域・在宅看護過程 + 総合的機能関連図 (第2版)

編集 河野あゆみ
編集協力 草場鉄周
A5 頁608 定価: 4,180円[本体3,800+税10%]
[ISBN978-4-260-05082-1]

はたらく看護師のための 自分の育て方 キャリア選択に活かす気づきのワーク17

川崎つまさ子、高田朝子
A5 頁224 定価: 2,200円[本体2,000+税10%]
[ISBN978-4-260-05059-3]

をどうとらえていますか。

山田 DNA損傷を修復できなかった細胞を自身の内因性の機能によって排除できる点で、一般的な哺乳類と大きく異なる印象を抱いています。私はもともと病理医ですので、研究の際に病理組織を確認させてもらったところ、炎症細胞の浸潤が非常に少ないことに驚きました(図2)5)。

南野 DNA損傷自体が起こっていないということでしょうか。

山田 決してそうではないようです。発がん性のある化学物質に曝露させると、DNA損傷応答は起こっているにもかかわらず、組織切片上では炎症応答が抑制されている印象を強く受けました。

柳沢 炎症が起こること自体は何らかの問題に対する反応・適応をしているとも言えるはずですが。理由としては何が考えられますか。

中西 炎症を誘発する細胞へと変化した段階で、すぐに死滅するようにプログラムされているのでしょうか。ゾウも同様の仕組みを有していると言われています。

他方、ヒトの炎症誘発細胞はなかなか死滅しにくく、加齢とともに徐々に蓄積し、慢性炎症を引き起こします。最近ではSASP(senescence-associated secretory phenotype, 3面・図4参照)の発見によって細胞に炎症を誘発する仕組みに大きな注目が集まっていますが、私はSASPだけが炎症を誘発する原因ではないと考えています。恐らく数多くの細胞が炎症を誘発し、そうした炎症の総和として全身の臓器組織に広範な炎症を引き起こしているのだろうと。山田先生の見解を聞かせてもらえませんか。

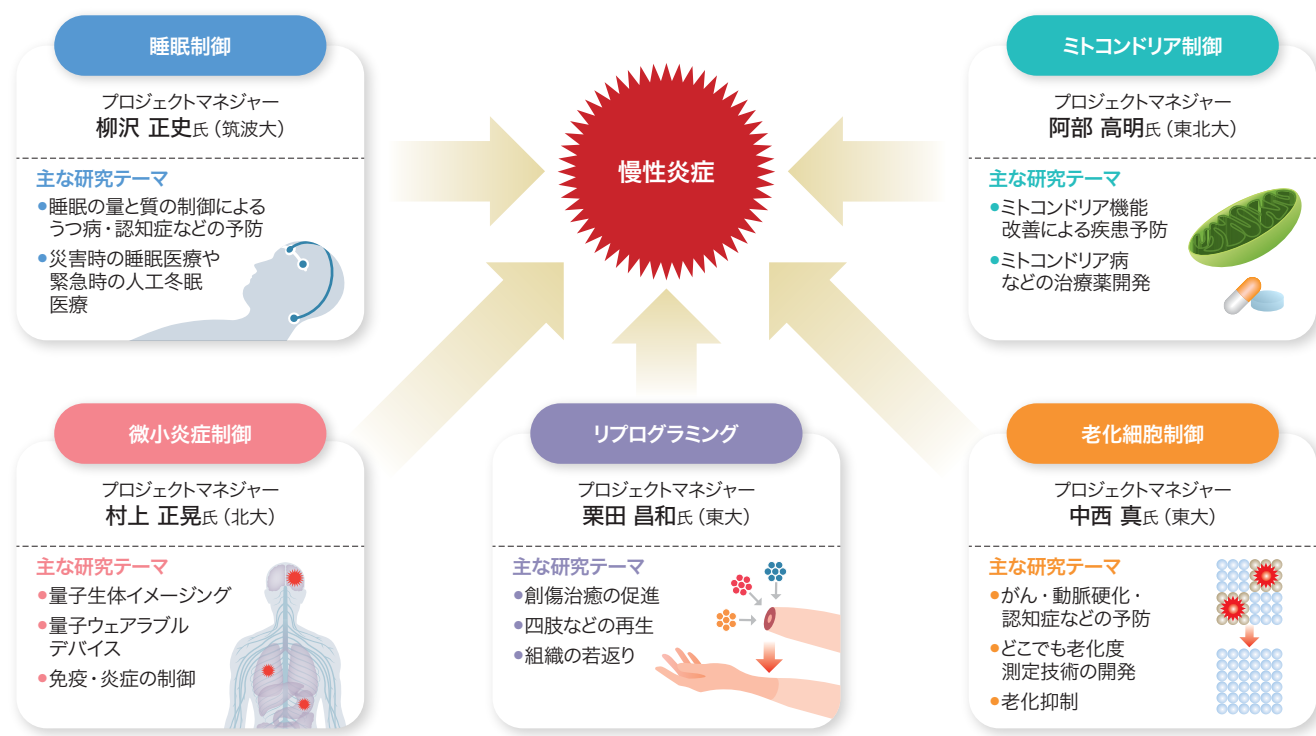
山田 一病理医として、どの細胞が炎症を引き起こす原因なのかには常に興味を持って研究を続けてきました。AMED-CRESTで採択された課題「時空間老化制御マウスを用いた細胞老化が及ぼす個体生命機能の理解」は、この答えを明らかにしようとスタートさせたのですが、いまだに明らかにできていません。ただ、私も中西先生と同様、本当に細胞老化が誘導された老化細胞だけが老化に影響を及ぼしているのかについては疑問を抱いています。

中西 少数の老化細胞が、果たして「個体の老化」という非常に大きな変化をもたらせるのか……。大きな変化ではないものの、より広範に炎症を誘発する仕組みがあった上で、老化細胞が個体の老化を後押ししているのかもしれないね。

ほとんど全ての生物に現れる睡眠の神秘

中西 そうすると、私含め、柳沢先生、南野先生も携わるムーンショット研究「目標7 2040年までに、主要な疾患を

図3 ムーンショット研究開発プログラム「目標7 2040年までに、主要な疾患を予防・克服し100歳まで健康不安なく人生を楽しむためのサステイナブルな医療・介護システムを実現」の概要。慢性炎症は老年病発症の根本にあることから、健康寿命の延伸の実現をテーマに掲げ、さまざまな角度から慢性炎症の制御をめざす。



予防・克服し100歳まで健康不安なく人生を楽しむためのサステイナブルな医療・介護システムを実現」〔プログラムディレクター・平野俊夫氏(量子科学技術研究開発機構)〕で着目している「炎症」は、やはり老化研究の重要なキーワードと言えそうです(図3)。

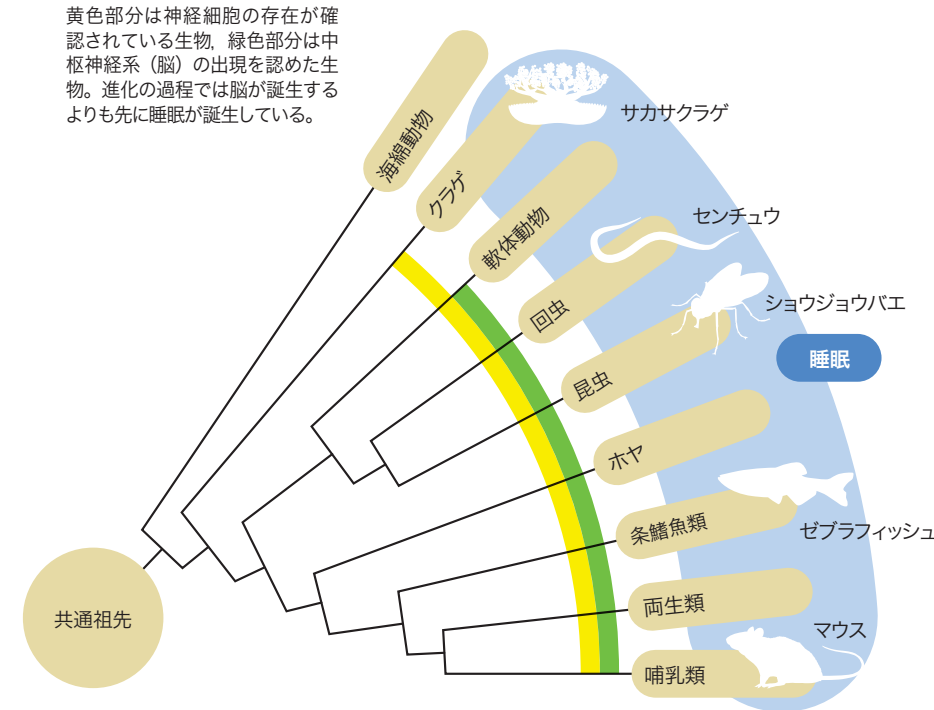
私は分裂能に限られる細胞、例えば神経細胞の場合、DNA損傷の影響をあまり受けず、炎症の発生も少ないのではとの印象を持っています。睡眠研究の第一人者である柳沢先生から、睡眠と炎症の関係性について教えてもらえますか。

柳沢 論文数はまだ少ないものの、睡眠とDNA損傷との関係が注目されています。例えば、神経細胞では覚醒中にDNA損傷が蓄積し、それが睡眠中に修復されている可能性を示唆した論文です6)。また、眠らせない状態を続ける断眠を長時間行うと、脳内のマクロファージであるミクログリアが活性化します。恐らくアストロサイトも活性化していると考えられ、断眠によって脳は一種の炎症状態に陥ってしまうと言えます7)。

中西 種にかかわらず全ての生物は睡眠をとるのでしょうか。

柳沢 どこまでを睡眠と定義するかにもよりますが、神経系を持つ全ての動物に睡眠が現れます8)。はっきりと申し上げられるのは、進化の過程では脳が誕生するよりも先に睡眠が誕生していることです(図4)9)。例えばヒドラも眠るし、クラゲも眠ります。彼らは神経系を有し、プランクトンを捕食しますが、脳は持っていない。しかし、明らかに睡眠しているのです。一定以上の複雑な神経系を有すると、睡眠が必要になるのでしょうか。

図4 睡眠行動が報告されている動物(文献9をもとに作成)



中西 つまり、睡眠は強く制御されたメカニズムだということですね。

柳沢 どうも分子レベルで相当に保存されているようです。眠気を表現していると思われる細胞内の経路をマウスで発見しました10,11)。同じ経路が、複数の種でも認められています。

南野 睡眠と寿命の間に関連性はあるのでしょうか。

柳沢 はい。実はヒトを対象とした研究が最も進んでいて、睡眠と死亡リスクに相関関係があることが知られています。単純な睡眠量だと、成人の場合、7時間前後寝ている人が最も死亡リスクが低く、短すぎても長すぎてもリスクは高まります12)。睡眠時間が短い場合は睡眠不足によって死亡リスクが上

昇する一方、十分に睡眠が足りていれば必要以上には眠れないので、9時間、10時間と毎日寝ている方は、それだけの身体的原因があるということで、やはり死亡率が高まっています。

最近注目されているのは、睡眠の質の問題です。睡眠には、大脳皮質が広範に同期活動する状態であるノンレム睡眠と、急速眼球運動と骨格筋活動の消失を特徴とするレム睡眠がありますが、全睡眠時間に占めるレム睡眠の割合が少ないほど平均余命が短いとされています13)。

南野 先ほど話題に挙がったDNA損傷の修復が、レム睡眠の間になされている可能性はあるのでしょうか。

柳沢 可能性の1つではありますが、

どこまで、できるのか?

続 終末期の苦痛がなくなる時、何が選択できるのか? 苦痛緩和のための鎮静(セデーション)

前著『終末期の苦痛がなくなる時、何が選択できるのか?』から5年、世界では鎮静の位置づけが見直されつつある。精神的苦痛への鎮静、苦痛を予防する手段としての鎮静の実践が報告され、さらには安楽死の代替手段としての鎮静について、大きな議論がある。鎮静は苦痛緩和の最後の手段(last resort)にとどまり続けるか、鎮静の守備範囲は拡張されるべきか。自分なりの結論を得て、深い議論をするために。

森田達也

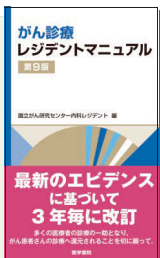


医療者の診療の一助となり、がん患者の診療へ還元されることを切に願って。

がん診療レジデントマニュアル 第9版

国立がん研究センター中央病院・東病院のレジデントが中心となり、最新のエビデンスに基づき、3年毎に改訂しているマニュアルの第9版。分子標的薬、免疫チェックポイント阻害薬、抗体薬物複合体の導入により、近年各がん種の治療が大幅に変わってきているが、まずは知識の幹となる情報を腫瘍内科医として学んで頂きたい。最新知見の全てを盛り込むことはできなかったが、基本的な知識を学ぶための土台として大いに活用頂きたい。

編集 国立がん研究センター内科レジデント



新年号特集 老化を治療する



中西 真氏

なかにし・まこと 1985年名古屋市医学部卒。89年同大大学院医学研究科博士課程修了。自治医大医学部生化学講座講師、国立長寿医療研究センター老年病研究部室長、名市大大学院医学研究科基礎医学講座細胞生化学分野教授などを経て、2016年より現職。21年GLS1阻害薬が老化細胞を選択的に除去し、組織の加齢現象や老年病、生活習慣病を改善させることをScience誌に報告する。ムーンショット型研究開発事業「老化細胞を除去して健康寿命を延伸する」のプロジェクトマネジャー。

まだはっきりしていません。ただレム睡眠中は、ノンレム睡眠中や覚醒中と比較して、大脳皮質の血流量が急激に上昇することがわかっています¹⁴⁾。またレム睡眠の時間は、個体差はあるものの年齢とともに減っていく傾向にあります¹⁵⁾。この結果も、脳の老化との関連があるのかもしれない。

山田 睡眠の質の劣化が全身の臓器の老化を促進しているとするれば、どのようなメカニズムが考えられますか。

柳沢 非常に興味深い質問ですが、お答えできるほどの知見が揃っていないのが現状です。単純な話をすると、例えばラットに断眠をさせると2週間ほどで死を迎えます。しかし「なぜ死ぬのか」と問われると、同時多発的にさまざまな問題が発生していますので、何がプライマリ・イベントかがわかりません。誰も答えられないのです。

中西 今回の山田先生の仮説はとても面白いと感じました。老化の速度には個体差があるものの、一個体でみると特定の領域だけ老化が進んでいるというケースは少ない。だからこそ、個体の中に老化の速度を決めるような機構が存在し、制御している可能性が考えられるのです。

柳沢 個々の細胞に刻まれた特性なのか、中枢のようなものが全てを制御しているのか、はたまたそのどちらもが制御に関連しているのか、非常に興味がありますね。

冬眠研究のヒトへの応用にかかる期待

中西 話題は変わりますが、冬眠は通常の睡眠とは異なるのでしょうか。

柳沢 ええ。睡眠が昼と夜、つまり自転に対する動物の適応だとすれば、冬眠は夏と冬、すなわち公転への適応と表現でき、食物が得られない冬の期間をどう生き延びるかを目的に進化した結果です。われわれの仲間の櫻井武先生(筑波大)が最近、冬眠様の状態をマウスで創り出すことに成功して注目を浴びました。

冬眠の深さは種によって差がありますが、冬眠する生物は極端に基礎代謝を下げることで低温耐性を共通の性質として備えています。例えばリスの場合は、体温5℃になっても臓器に全く障害が起こりません。ただ、クマなどの冬眠中の脳波を見ると、どうも寝たり起きたりしているようです。

中西 冬眠から覚醒する時は、何かのシグナルがあるのでしょうか。

柳沢 こちらもメカニズムはよくわかっていません。しかしながら覚醒はかなり規則的ですので、高度に制御された機構であることは間違いのないでしょう。

中西 そうすると、概日リズムである24時間周期以外の、睡眠リズムとも呼ぶべき別の周期が存在するのかもしれないですね。そのファクターが老化とも関係していそうです。

柳沢 冬眠と睡眠の話題を話した時によく質問を受けるのは、「冬眠中は老化の時計が止まるのか」という点です。もしも難治性の病いにかかってしまった時に、治療法が開発されるまで人工的に冬眠させることができれば、ある意味不老不死のようになりますよね。これは究極の老化研究とも言えます。

中西 実現の見込みはあるのですか。

柳沢 櫻井先生が発見した休眠誘導神経(quiescence-inducing neurons: Qニューロン)を刺激すると、マウスの体温・代謝が数日間にわたって著しく低下することが明らかになっています¹⁶⁾。Qニューロンはヒトにも存在しますので、うまく刺激できる技術があれば原理的には可能と言えるでしょう。ヒトへの応用にはさまざまなハードルが立ちますが、実現できれば世界を大きく変えるはずですよ。

Senolyticsは人類の希望となり得るのか

柳沢 睡眠の領域で研究成果が次々と



南野 徹氏

みなみの・とほる 1989年千葉大医学部卒。東大医学部第三内科にて「エンドセリンと動脈硬化」についての研究で学位を取得。テロメア・テロメラーゼに関心を持ち、97年米ハーバード大にリサーチフェローとして留学し、血管老化研究に取り組む。2001年に帰国後、千葉大大学院医学研究科循環病態医学講座、新潟大大学院医歯学総合研究科循環器内科教授などを経て、20年より現職。現在は循環器内科診療と老化制御研究に注力する。日本抗加齢医学会副理事長。

発表されているのと同様に、老化研究も近年盛り上がりを見せていますね。何がブレイクスルーとなったのでしょうか。

中西 「遺伝学的な手法で老化細胞を除去する(senolytics)と、種々の加齢性疾患が予防でき、がんの発症率も低下する」との趣旨が記された論文が、2011年に米Mayo clinicから報告されたことがきっかけです¹⁷⁾。

ヒトの場合、ほとんどの疾患の原因が老化と言っても過言ではなく、今後は老化そのものを克服していく研究が必要になると私は考えています。すなわち老化を「病い」としてとらえていく必要性です。南野先生はどのようにお考えですか。

南野 Extension codeではありますが、ICD-11で“aging-related”というタグが追加されました。そういう意味では、病気に与える影響として老化が注目されている背景でもあるでしょう。すでにいくつかの薬剤で、senolyticsとしての有効性が確認されています(表)¹⁸⁾。

柳沢 臨床応用はどの程度進んでいるのでしょうか。

南野 現状、日本ではsenolyticsをヒトへの介入研究に用いることは認められていません。他方米国では、フレイルや慢性腎臓病患者に対する臨床研究が進んでいます。ただし、いずれも「対象疾患にsenolyticsを投与した時に何らかのサロゲートマーカーが改善するか」という程度の臨床研究です。

中西 その通りですね。Senolyticsを目的に投与された薬剤が、「本当に個体の中で老化細胞を除去できているの

表 これまでに同定されている senolytics とその標的分子の一例(文献18をもとに作成)

Table with 2 columns: Senolytics and 標的分子. Lists various senolytics like Dasatinib, Quercetin, ABT-263, etc., and their targets like Src kinase, Bcl-2 family, etc.

その情報、正確に伝わっていますか？

外来・病棟・地域をつなぐ ケア移行実践ガイド

救急外来、ICU、急性期・慢性期病棟、回復期病棟、退院、そして地域へ……。1人の患者さんに複数の医療者・施設がかかわることが一般的となり、各セクションでの連携が求められています。しかし療養場所や担当者が変わるなかで、重要情報が抜け落ちる場合もあるのが現状です。そこで、スムーズなケア移行の実現に必要なカルテや指示簿、診療情報提供書の書き方など、医療の質を落とさないためのノウハウを1冊に凝縮しました。

編集 小坂鎮太郎 松村真司



下肢装具のベスト・フィッティングを学ぶ一冊、待望の動画付きで改訂！

脳卒中の下肢装具 第4版 病態に対応した装具の選択法

脳卒中の下肢装具療法は種類が多く(短下肢装具:約30種類、長下肢装具、股装具、膝装具など)、患者の病態もさまざまなため、フィッティングは容易でない。本書は装具の機能分類だけでなく、片麻痺患者の身体機能を加味し、個々の状態に適した装具の機能および選定方法を紹介する。今版では、装具の特徴や症例の歩行訓練の様子を動画で示し、より実践的に充実した内容に改訂されている。

渡邊英夫 平山史朗 藤崎弘憲





柳沢 正史氏

やなぎざわ まさし 1985年筑波大医学専門学群卒。88年同大大学院基礎医学系博士課程修了。大学院在学中の87年に血管収縮因子エンドセリンを発見した。同大講師、京大講師を経て、91年に渡米。米テキサス大サウスウェスタンメディカルセンター准教授兼ハワードヒューズ医学研究所准研究員、96年同センター教授兼同研究所研究員。98～99年には睡眠覚醒に関する神経伝達物質オレキシンを発見する。2010年筑波大教授を兼任。12年より現職。22年には日本人4人目となるブレークスルー賞(生命科学部門)の受賞者に選ばれる。

か「老化細胞除去の影響がどの程度あるのか」までを明らかにできるような研究デザインではありません。マウスレベルでは senolytics による老化の改善は認められており、効果が期待できることは確かですが、ベースになる基礎研究が進展する前に「臨床だ!」と周囲が湧き立ってしまっているのが現状ではないかと見ています。老化の克服は人類の長年の夢であり、研究資金も豊富に投入されています。けれども研究の質は是正されるべきだと考えます。

南野 否定的な研究結果が続いてしまうと手法自体が怪しいものにとらえられかねず、研究デザインや対象疾患は念入りに選ぶべきです。ブラインドで2群間の比較をするのは難しいために、希少疾患で治療法の見つからない患者群に介入をすれば、senolytics の効果を測れるのかもしれませんが。端的に言えば、がんの臨床研究と同じ手法を選択するという事です。生存期間の延長が認められれば、結果的に肯定的な結論を導けます。

中西 まずは希少疾患で検証をしていくのがよいのでしょうか。米国で着目されているのは特発性肺線維症です。患者数が少なく、比較的治験が組みやすいとの話を聞いています。

また近年は、疾患をターゲットにするのではなく、有効な治療法がなく、かつ加齢に影響を受けやすい線維化(fibrosis)に注目が集まっています。

柳沢 ヒトに投与した場合は、マウスとは異なり、より複雑に効果が発現してしまう可能性があるため慎重な検討が必要ですね。ヒトとマウスで個

体寿命が大きく異なることも念頭に置かなければなりません。

南野 ええ。DNA 修復の機構や細胞周期の制御機構も大きく異なります。やはりヒトのほうがかなり緻密に制御されている印象であり、臨床応用にはきちんとしたステップを踏んでいく必要があるでしょう。

山中因子を用いて細胞の若返りをめざす

中西 最近では、ノーベル賞受賞者の山中伸弥先生(京大)が発見した、細胞の初期化を誘導する4つの遺伝子(Oct4, Sox2, Klf4, cMyc, 通称:山中因子)を用いて細胞の若返りをめざす、リプログラミング研究が行われています。山田先生はその分野における日本の第一人者です。リプログラミングによって老化の克服が実現する可能性はあるのでしょうか。

山田 究極的には可能性のある技術だと思っています。2013年、若山照彦先生(山梨大)が25世代のクローンマウスを作り続けた中で、核移植を繰り返しても初期化異常が蓄積しないこと、そして各世代の発生能が低下しなかったことを報告しました¹⁹⁾。これはつまり、世代ごとにゲノムの異常が起こる可能性を孕むにせよ、少なくともリプログラミングによってエピゲノム制御状態をリセット可能であることを示唆しているのだと考えられます。

南野 現在では世界各地で山中因子を用いた研究が行われていますよね。

山田 ええ。特に2021年に米国で設立された Altos Labs の動きは顕著です。22年には30億ドル規模の資金調達を果たし、リプログラミング研究を加速させています。

南野 リプログラミングされた細胞は、元の細胞のように分裂能を持つのでしょうか。

山田 ベストセラーにもなった『LIFESPAN——老いなき世界』(東洋経済新報社)の著者である、米ハーバード大の Sinclair 氏による視神経の軸索再生の研究では、「細胞分裂は起こっておらず、増殖なしに軸索の再生が認められる」と報告されています²⁰⁾。リプログラミングにおいては細胞分裂に伴うDNAの複製が重要であるとの考え方がありましたが、セルサイクルに入る必要がない、すなわち細胞分裂が必要ない可能性もあるのかもしれませんが。

柳沢 軸索が伸びたことで視機能は改善したのですか。

山田 そのようです。しかし再現論文がまだ出ていないのも事実。発表から2年程度が経過しているために、今後慎重に検討していく必要もあると考えます。

柳沢 心筋細胞に対するリプログラミ

ング研究の進展はどのようなのでしょうか。

南野 心筋細胞は幹細胞の存在自体が否定的とされており、リプログラミングして幹細胞様の心筋細胞を増加させることは難しいとの見立てがなされています。一方、一過性の山中因子の導入は、部分的には心筋細胞の増殖を誘導し、心筋梗塞後の心機能を改善するとの報告もあります²¹⁾。一般的には臨床応用を考慮して、アデノ随伴ウイルス(Adeno-associated virus: AAV)などのベクターを用いて、心機能を改善し得るような遺伝子を体内に導入していく手法の検討が進んでいます。

中西 ただし AAV ベクターは、導入可能な遺伝子の長さが決まっている上、遺伝子発現させるプロモーターも限られていることから、個体の中の標的細胞に効果が出ているのかを把握しづらいのは難点でしょう。

南野 そうですね。AAV ベクターの中には心筋細胞特異的に発現させるように設計されたものもありますが、新規の手法として面白いのはナノ粒子を用いた遺伝子導入でしょう。安全性も高く、実現可能性も高いように考えています。今後の研究の進展に期待ですね。

一步一步成果を積み重ね、研究を前に進める

中西 それでは最後に、今後の研究の抱負を一言ずついただければと思います。

柳沢 私の専門とする睡眠研究と同様に、老化研究もまだ緒に就いたばかりとの印象を受けました。まずは焦らず、きちんと基礎のメカニズムを追究するところから、一步一步成果を積み重ね、進んでいくのが大事だと考えます。

南野 同感です。例えば治療薬として導入したいのであれば、「どこに効いているのか」という基礎的な部分を明らかにした上で社会実装へ至らなければ、「恐らく効果を発揮するだろう」との段階でヒトに応用されてしまう可能性がある。このようなことが起こらないようにしていきたいですね。けれどもマウスに固執しすぎていると見えない景色があることも真実です。ヒトでの作用点を明らかにするようなストラテジーを、研究と並行して見いだしていくことも重要だと考えています。

山田 地に足のついた研究、かつヒトへの還元を強く意識した基礎研究を着実に進めていく必要があると思う一方で、知的好奇心に導かれた研究も重要だと考えています。私たちが得意とする遺伝子改変動物作製技術を積極的に活用することで、老化にかかわるヒト病理組織形態の変化を分子で説明できるような研究を展開したいですね。ワクワクするようなエキサイティングな研究で、結果的に社会に還元できる医学研究を行うことが目標です。



山田 泰広氏

やまだ やすひろ 1997年岐阜大医学部卒。2002年同大医学系研究科で学位を取得。同年病理専門医。03年には世界で最初トランスジェニックマウスを作製した、米マサチューセッツ工科大ホワイトヘッド研究所 Rudolf Jaenisch ラボの研究員として在籍。05年に帰国後、岐阜大大学院医学系研究科講師、准教授などを経て、09年京大 iPS 細胞研究所特定拠点教授、12年同研究所教授。17年より現職。現在は iPS 細胞技術を駆使した生体内リプログラミング研究に取り組む。

中西 ありがとうございます。ヒトの最大寿命は120歳程度とされていますが、老化研究の延長線上に、最大寿命の延伸は起こり得ないと現時点では考えています。一方で、いったい何がヒトの生物学的な最大寿命を決めているのか。この点は、非常に興味があるところですね。できるだけ長く健康で生きることを実現させるための研究を私も続けていきたいと思っています。結局、それが人類にとっての幸福に近づく一番の近道のはずですから。(了)

参考文献・URL

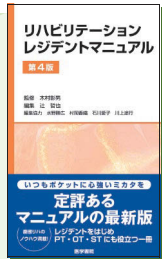
- 1) 総務省、「統計でみるあの時といま No.3」第1回国勢調査時(大正9年)といま、2014。<https://bit.ly/3FdyGcn>
- 2) 厚労省、百歳の高齢者へのお祝い状及び記念品の贈呈について、2022。<https://bit.ly/3ESeiw0>
- 3) 橋本修二、健康寿命の算定・評価と延伸可能性の予測に関する研究——2019年の算定、2010～2019年の評価、2020～2040年の予測、2021。<https://bit.ly/3AVcrFH>
- 4) Science. 2022 [PMID: 35737795]
- 5) Commun Biol. 2022 [PMID: 35354912]
- 6) Nat Commun. 2019 [PMID: 30837464]
- 7) Nat Med. 2017 [PMID: 29106402]
- 8) McNamara P, et al (eds). Evolution of Sleep. Cambridge University Press. 2009.
- 9) Curr Biol. 2017 [PMID: 28943083]
- 10) Nature. 2022 [PMID: 36477539]
- 11) Nature. 2022 [PMID: 36477534]
- 12) Sleep. 2004 [PMID: 14998237]
- 13) JAMA Neurol. 2020 [PMID: 32628261]
- 14) Cell Rep. 2021 [PMID: 34407410]
- 15) Science. 1966 [PMID: 17779492]
- 16) Nature. 2020 [PMID: 32528181]
- 17) Nature. 2011 [PMID: 22048312]
- 18) 須田将吉、南野徹、循環器疾患と細胞老化、実験医学、Vol.40 No.3 pp384-9、2022.
- 19) Cell Stem Cell. 2013 [PMID: 23472871]
- 20) Nature. 2020 [PMID: 33268865]
- 21) Science. 2021 [PMID: 34554778]

いつもポケットに心強いミカタを。慶應リハのノウハウ満載のマニュアル、待望の改訂!

リハビリテーションレジデントマニュアル 第4版

日常のリハビリテーション診療・治療に携行できるポケットサイズで、迷ったときや困ったときに、評価・診断、治療、疾患・障害から検索できる。見逃してはならない重要なポイントを「臨床上のコツ」として集約。臨床でよく使われる評価スケールを付録として収録。リハビリテーション科専門医を目指すレジデントはもちろん、PT・OT・STにも役立つ一冊であり、初期研修医や他科医師が最初に持つテキストとしても最良の一冊。

監修 木村彰男
編集 辻哲也
編集協力 水野勝広
村岡香織
石川愛子
川上途行



高齢者のリハビリテーション医学を深く理解するためのテキスト決定版

老人のリハビリテーション 第9版

高齢者に生じる疾患とその障害のリハビリテーションについて詳細に学べる好評テキストの改訂第9版。今版では、新たに「終末期のリハビリテーション」の章が新設された。また主要な神経や脳の疾患を中心に、各ガイドラインの内容も踏まえながら、最新の情報に基づき解説が更新されている。写真やイラスト、図表も満載で初学者にもわかりやすいフルカラーテキスト。

原著 福井園彦
執筆 前田眞治
下堂蘭恵



新年号特集 老化を治療する

健康長寿を実現するためのヒントを探す

人類史上最も長生きをした人物として、122年と164日を生きた、フランスの Jeanne Louise Calment 氏 (1875-1997) がギネス世界記録に登録されている。長寿化が進み、全世界で数十万人と百寿者が珍しくなくなった中でも、この数字は驚異的と言えるだろう。平均的な寿命を大きく超えて生きる生物に特徴はあるのか。抗老化の手がかりを探る研究者たちに寄稿を依頼した。

百寿者研究に見る長寿者の特徴

慶應義塾大学医学部百寿総合研究センター長
新井 康通

地球規模で進行する高齢化を背景として、認知症や動脈硬化などの加齢関連疾患が急増し、健康寿命をいかに延伸するかが重要な課題となっている。100歳以上の高齢者(以下、百寿者)の多くは90歳代までADLの自立を維持しており、世界中で健康長寿のメカニズムの解明を目的とした百寿者研究が盛んだ。本稿では、世界の百寿者研究の潮流と、私たち慶應義塾大学の研究チームが取り組む110歳以上の長寿者であるスーパーセンテナリアンを対象とした研究の知見について概説する。

百寿者研究の国際動向

百寿者研究は、1980年代後半からイタリア、米国、日本など人口当たりの百寿者数が多い国で行われてきた。2000年以降は百寿者人口の急増を背景に世界中に広がり、遺伝的背景から生活習慣、心理社会的特徴まで幅広い分野の研究が展開されている。これまでの研究から百寿者に共通する特徴として、①動脈硬化になりにくい(図1)¹⁾、②インスリン感受性が高く、糖尿病の有病率が低い(図2)²⁾、③加齢に伴い炎症反応が亢進する(図3)³⁾ことが報告されている。各国の研究動向を見ると、イタリアのFranceschiは1980年代から百寿者の免疫学的側面に注目し

た研究を続けており、加齢に伴い炎症性サイトカインが百寿者の障害や死亡につながることに注目。Inflammagingという概念を提唱した⁴⁾。最近では細胞老化と炎症をつなぐSASP (senescence associated secretome phenotype) が提唱され、inflammagingは老化のメカニズムを担う重要な概念として定着している⁵⁾。

米国からは、PerlsやBarzilaiが百寿者とその子孫の遺伝子解析で多くのインパクトのある報告をし^{6,7)}、オーストラリアではSachdevが、百寿者の認知機能と脳の加齢性変化について脳MRIや剖検脳の解析から研究報告を出した⁸⁾。またオランダの100 plus studyでは、認知機能が保たれている百寿者に対象を絞って縦断的に観察し、認知機能の推移、亡くなった後の剖検脳の解析から脳老化に対する抵抗性のメカニズムの解明をめざしている⁹⁾。

私たちの研究チームは、20年以上に及ぶ東京百寿者研究、全国超百寿者研究を通じ、世界的にも極めてまれなスーパーセンテナリアンの医学生物学的調査を進め、心血管疾患リスクが低い、心腎循環システムの老化が遅いなどの特徴を明らかにしてきた¹⁰⁾。このように各国でさまざまな領域の百寿者研究が行われているが、最近の百寿者研究

の潮流として認知機能解析と長寿関連遺伝子の研究に精力が注がれている。

長寿関連遺伝子解析結果を老化制御メカニズムの解明につなげる

ヒトの寿命に遺伝的要因が影響する割合は20~25%程度と報告¹¹⁾されており、環境因子などの後天的要因の役割が強いと考えられる。しかし長寿関連遺伝子の同定は、老化制御メカニズムの解明や治療介入ターゲットの発見につながることを期待でき、各国で百寿者の遺伝子解析が精力的に行われている。1994年にフランスのSchacterらが、百寿者では若年対照群と比較してAPOE4アリル頻度が低く、APOE2アリル頻度が高いことを初めて報告¹²⁾して以来、候補遺伝子アプローチによる長寿関連遺伝子探索が盛んに進められた。2010年以降は、ゲノム全体を対象として百寿者集団と非長寿コントロール集団の遺伝多型のアリル頻度を比較するGWAS (genome-wide association study) が用いられるようになったものの、人種を超えて追試確認されているのはAPOEとFOXO3のみである。

GWASによってさまざまな疾患と関連する何千もの遺伝子変異が発見されてきたが、多くの疾患には多遺伝子が関与し、それぞれは遺伝的効果の少ない複数のSNPs(一塩基多型)が累積して疾患リスクを高めていると考えられる。そこで、何千あるいは何百万ものSNPsの情報を統合合算する多遺伝子リスクスコア (polygenic risk score: PRS) が提唱されている。Gunnらは、New England Centenarian Studyと、Long Life Family StudyのGWAS結果から、54の疾患と表現型に対するPRSを計算し、長寿者では冠動脈疾患やアルツハイマー病のPRSが低く、親の長寿に対するPRSが高いことを報告した¹³⁾。PRSは人種差を考慮する必要があるため、当研究チームでも日本人百寿者においてさまざまな疾患PRSを検証し、長寿と疾患の遺伝素因の関連を検討している。

マルチオミクス解析と将来展望

各国によるバイオバンクの整備、次世代シーケンスと情報解析技術の格段の進歩は、数十万~百万人単位の集団のGWAS解析を可能とし、数多くの疾患感受性遺伝子や関連する分子経路を解き明かしている。しかし百寿者を対象としたGWASは、その希少性からせいぜい数千人規模であり、この方法で長寿関連遺伝子を同定するには限界がある。そこで、エピゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、マイクロビオームなどのマルチオミクス解析によって、百寿者の健康長寿のメカニズムに迫る研究に注目が集まる。

イタリアの研究では、105歳以上の82人と彼らの子孫63人の末梢血単核細胞(PBMC)由来DNAのメチル化年齢を測定したところ、彼らとその子孫は一般の高齢者に比較してメチル化年齢が若いことが報告された¹⁴⁾。また当研究チームでは、理化学研究所生命

医科学研究センターと共同でスーパーセンテナリアン7人から採取した血液細胞を対象にシングルセルRNA発現解析を行った。すると、通常は少量しか存在しないCD4陽性キラーT細胞がスーパーセンテナリアンに多く存在することが明らかとなり、増殖したCD4陽性キラーT細胞はクローン性増殖が起きていたことも判明した¹⁵⁾。

さらに、健康長寿と腸内細菌叢との関連も注目されている。本田賢也教授(慶大)の研究グループは、百寿者の便中に二次胆汁酸の一種であるイソアロリトコール酸が特異的に多いことを見だし、その胆汁酸を合成できる腸内細菌株を同定した¹⁶⁾。加えて、イソアロリトコール酸が極めて低濃度でグラム陽性病原性細菌の増殖を抑制することを発見。百寿者の腸内ではイソアロリトコール酸が豊富に存在しているためグラム陽性病原性細菌の排除が促進され、健康な腸内環境を維持できている可能性を示した。

将来的には、こうした百寿者・スーパーセンテナリアン研究の成果を一般の高齢者の健康増進や予防医学の革新へつなげるトランスレーショナル研究を加速させる必要がある。モデル生物を用いた基礎老化研究では、ゲノム不安定性、エピジェネティック異常、老化細胞の蓄積、炎症などのHallmarks of agingが提唱されており¹⁷⁾、これらをターゲットとした抗老化介入の研究が盛んになっている。健康長寿のモデルであるスーパーセンテナリアンの脳や心臓などの重要臓器ではHallmarks of agingがどのように制御されているかを明らかにできれば、老年病の予防や治療法の開発に貢献できる可能性がある。今後は、老化モデル動物における実験科学的知見と対照しながら、全ゲノム解析、トランスクリプトーム解析、シングルセル解析などの最先端技術を導入し、健康長寿メカニズムの分子的・遺伝的基盤を解明する研究をめざしていきたい。

参考文献

- 1) Stroke. 2001 [PMID: 11283378]
- 2) Nat Commun. 2020 [PMID: 32732919]
- 3) EBioMedicine. 2015 [PMID: 26629551]
- 4) Ann N Y Acad Sci. 2000 [PMID: 10911963]
- 5) J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2014 [PMID: 24833586]
- 6) PLoS One. 2009 [PMID: 20011587]
- 7) Proc Natl Acad Sci U S A. 2008 [PMID: 18316725]
- 8) Nat Rev Neurol. 2013 [PMID: 23732531]
- 9) JAMA Netw Open. 2021 [PMID: 33449094]
- 10) Nat Commun. 2020 [PMID: 32732919]
- 11) Hum Genet. 1996 [PMID: 8786073]
- 12) Nat Genet. 1994 [PMID: 8136829]
- 13) Geroscience. 2022 [PMID: 35119614]
- 14) Aging. 2015 [PMID: 26678252]
- 15) Proc Natl Acad Sci U S A. 2019 [PMID: 31719197]
- 16) Nature. 2021 [PMID: 34325466]
- 17) Cell. 2013 [PMID: 23746838]

あらい・やすみち 1991年慶大卒。英ニューカッスル大加齢健康研究所客員研究員、慶大医学部内科学(老年内科)助教、同大百寿総合研究センター専任講師などを経て、2021年より現職。同大看護医療学部教授兼任。

図1 動脈硬化と百寿者の関係(文献1をもとに作成)

21~105歳までの319人を対象とした頸動脈エコーによる動脈硬化の程度を調査した報告では、動脈硬化の指標となるプラーク発生率が90歳代と比べて百寿者は低いことがわかる。

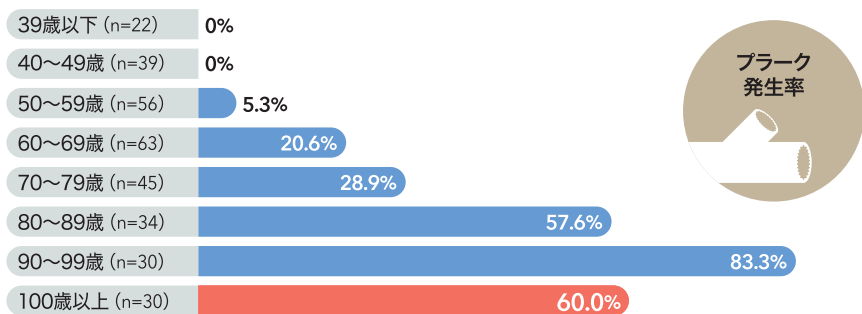


図2 2型糖尿病有病率と百寿者の関係(文献2をもとに作成)

東京85歳高齢者研究、東京百寿者研究、全国超百寿者研究の3つの前向きコホートで収集されたデータによれば、百寿者の2型糖尿病の有病率が低いことがわかる。

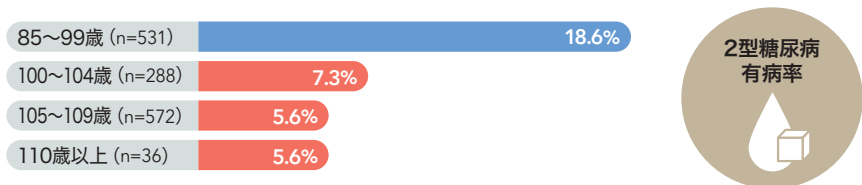
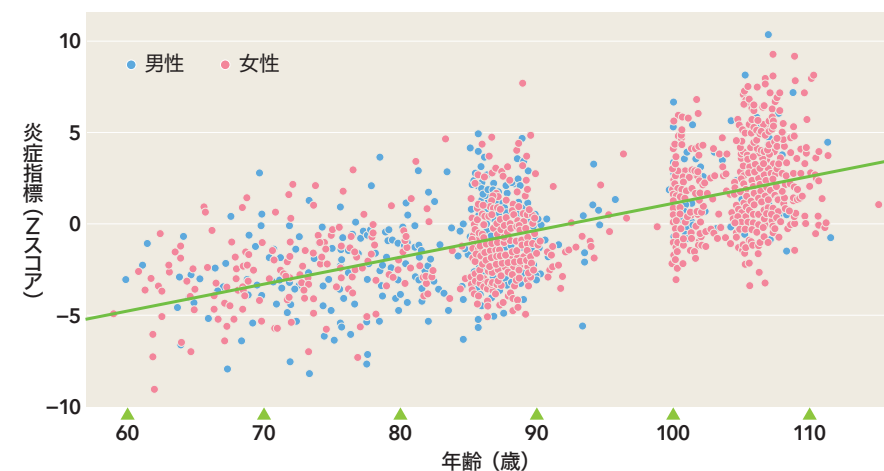


図3 加齢に伴う炎症指標の上昇と百寿者の関係(文献3をもとに作成)

東京百寿者研究、全国超百寿者研究の2つの前向きコホートで収集されたデータに基づき、健康長寿を支える生物学的な要因を調査したところ、炎症指標(サイトメガロウイルス抗体価、CRP、インターロイキン6、TNF-αの4因子から求めたZスコア)が85歳高齢者、100~104歳、105歳以上の年齢群において余命を規定する要因であることが明らかとなった。



老化研究を加速させる実験モデル生物① ハダカデバネズミ

熊本大学大学院生命科学部老化・健康長寿学講座 准教授

三浦 恭子

ハダカデバネズミ (naked mole-rat, デバ) は、野生ではアフリカ東部の地下に生息するハツカネズミほどの体サイズの小さな齧歯類である(写真)。哺乳類としては極めて珍しい、アリやハチに似た社会形態を持つ(註)¹⁾。一般に体重と寿命の間には正の相関があることが知られているが、デバはこの相関から逸脱して長寿命であり、最大寿命は37年以上(この個体は現在も生存)だ²⁾。デバは出生直後の死亡率は高いものの、それ以降は加齢に伴う死亡率の上昇が見られず、また生存期間の8割の間は活動量・繁殖能力・心血管機能の低下といった老化の徴候を示さないと言われている³⁻⁵⁾。さらに、自然発生腫瘍がほとんど確認されず、発がん耐性を持つことが報告されており、アルツハイマー病や代謝疾患にも耐性を持つと考えられている^{3,4,6,7)}。



はタンパク質翻訳の精度やタンパク質の安定性、プロテアソーム活性の高さ、オートファジーの亢進なども報告され¹⁰⁻¹²⁾、プロテオスタシスの維持能が発達していると考えられる。

酸化ストレスに関しては、①デバが分泌する高分子量のヒアルロン酸が抗酸化にかかわる、②ミトコンドリアにおける活性酸素種の消去活性が高い、③抗酸化にかかわるNRF2のシグナル活性が高いなどの報告がなされている¹³⁻¹⁵⁾。一方で、組織中の酸化損傷レベルはマウスよりデバのほうが高く¹⁶⁾、デバの線維芽細胞はマウスよりも過酸化水素に脆弱とする報告もあり、われわれの研究室でも同様の結果が得られた^{17, 18)}。そのため細胞種や細胞内小器官によって異なる複雑な酸化ストレス応答の調節を行っていると考えられる。

当研究室ではこれまでに、困難であったデバの効率的な繁殖方法を確立し(現在約1200匹を維持)、デバ神経幹細胞の単離に初めて成功。DNA傷害耐性を有すること¹⁹⁾や、デバiPS細胞における種特有の腫瘍化耐性機構²⁰⁾などを明らかにしてきた。また、デバとマウス個体において2種類の発がん剤にて化学発がん誘導を実施したところ、どちらの方法においてもマウスでは全例で腫瘍化したが、デバでは2年以上の観察で1例も腫瘍化が見られないという結果を得た。解析の結果、発がん剤投与後、両種の皮膚でDNA損傷と細

胞死は増加したが、激しい炎症が生じたマウスとは対照的に、デバでは免疫細胞の浸潤が顕著に少なく、炎症応答が減弱していた。さらに解析を進めると、デバは炎症誘導性細胞死であるネクロプトーシスの誘導に必須なRIPK3およびMLKL遺伝子の機能喪失型変異を持ち、ネクロプトーシス誘導能を失っていることが明らかとなった。さらに、マウスでRIPK3のノックアウト/阻害剤投与を行ったところ、化学発がん誘導時の免疫細胞の浸潤が低下し、発がんが遅延した²¹⁾。一連の結果から、ネクロプトーシス誘導能の喪失は、デバにおける炎症応答減弱を介した発がん耐性メカニズムの1つと考えられる。また、組織の慢性炎症誘導に関連する老化細胞が、デバでは特有の代謝制御によって細胞死を起こすことも当研究室では見いだした¹⁸⁾。これらのことから、デバ個体における炎症応答減弱は老化耐性にも寄与しているだろうと考えられ、さらなる解析を進めていく。デバの細胞・組織サンプルを提供する「くまだいデバ」システムも運営しているため、興味がある方は当研究室(<https://debalab.org/852-2/>)まで。

註：ハダカデバネズミの社会では、①繁殖する個体が1匹の女王と1〜3匹の繁殖雄に限定されており、性成熟が抑制された個体が多数存在すること、②2世代以上が共存していること、③協力して子育てを行うこと、が確認されている。

参考文献

- 1) Science. 1981 [PMID: 7209555]
- 2) Geroscience. 2020 [PMID: 31927681]
- 3) J Comp Physiol B. 2008 [PMID: 18180931]

写真 ハダカデバネズミ



- 4) ILAR J. 2011 [PMID: 21411857]
- 5) Elife. 2018 [PMID: 29364116]
- 6) Neurobiol Aging. 2013 [PMID: 23618870]
- 7) Geroscience. 2022 [PMID: 35107705]
- 8) Nature. 2022 [PMID: 35418684]
- 9) Cell. 2019 [PMID: 31002797]
- 10) Proc Natl Acad Sci USA. 2013 [PMID: 24082110]
- 11) Proc Natl Acad Sci USA. 2009 [PMID: 19223593]
- 12) Cell Physiol Biochem. 2014 [PMID: 24525846]
- 13) Nat Commun. 2020 [PMID: 32398747]
- 14) Aging Cell. 2019 [PMID: 30768748]
- 15) Proc Natl Acad Sci USA. 2015 [PMID: 25775529]
- 16) Aging Cell. 2006 [PMID: 17054663]
- 17) J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2008 [PMID: 18375872]
- 18) Kawamura Y, et al. Senescent cell death as an aging resistance mechanism in naked mole-rat. bioRxiv. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.07.02.155903>
- 19) Inflamm Regen. 2021 [PMID: 34719407]
- 20) Nat Commun. 2016 [PMID: 27161380]
- 21) Commun Biol. 2022 [PMID: 35354912]

みうら・きょうこ 2010年京大大学院医学研究科博士課程修了。博士(医学)。山中伸弥、岡野栄之助教授に師事。慶大医学部生理学特別研究助教、日本学術振興会特別研究員、科学技術振興機構さきがけ専任研究者を経て、14年北大遺伝子病制御研究所フェニックス講座講師、16年同研究所准教授、17年より現職。

老化研究を加速させる実験モデル生物② ターコイズキリフィッシュ

大阪大学微生物病研究所 教授

石谷 太

老化のメカニズムを理解するためには、老化や寿命と相関する多階層の情報を収集して老化制御因子候補を見つけ出し、それらをモデル生物で解析するアプローチが有効である。特に、モデル生物において特定の候補因子を機能改変して老化を抑制し、健康寿命を延ばすことができれば、その因子を起点とした抗老化技術開発の道が拓ける。



しかし、このような解析を行う際、留意すべき点が2つある。それはモデル生物の「老化速度」と「ヒトとの類似度」だ。従来の老化研究はセンチュウやショウジョウバエ、マウスなどをモデルとして推進されてきたが、マウスは老化速度が遅く寿命が3年以上あるため、解析に膨大な時間が必要となる。一方、センチュウやショウジョウバエは老化速度が速く寿命が短いものの、体の構造がヒトと大きく異なる。このような問題点を受け、老化の速さとヒト外挿性の高さを兼ね備えた新たなモデル生物としてターコイズキリフィッシュ(以下、キリフィッシュ)が注目されている(写真)。キリフィッシュは飼育可

能な脊椎動物の中で最短の寿命(3〜6か月)であり、短期間での老化解析を可能にする¹⁾。

キリフィッシュは、アフリカの乾燥地帯に生息しており、雨季に出現する池の中で卵から孵化、1か月程度で急速成長、性成熟する。その後、産卵して次世代を残しつつ徐々に老化し、雨季が終わる前に死に至る。乾季の間は卵の状態を休眠して数か月を過ごし、雨季になると発生を再開して孵化する。興味深いことに、キリフィッシュには同種であるにもかかわらず老化速度が倍も異なる長命系統と短命系統が存在しており、これらの系統間の比較によって老化速度制御機構に迫れると期待されている²⁾。

キリフィッシュのモデル生物化の試みは21世紀初頭より欧米を中心に進められてきたが、研究者数はいまだ少なく、本国でもわれわれや松井秀彰教授(新潟大)らなどごくわずかである。また、ゲノム解読はいまだドラフトの状態であり、遺伝子改変技術は存在するものの、既報の遺伝子改変系統は数えるほどしか存在しなかった¹⁻³⁾。

そこでわれわれは、キリフィッシュ研究のさらなる環境整備を進めている。まず、高速遺伝子改変技術を開発し⁴⁾(既に20超の遺伝子改変系統を樹立)、ゲノムの高精度解読も独自に進めている。また老化評価系を確立し、ヒトとキリフィッシュの老化表現型に多くの共通点があること(加齢に伴う痩せ、運動・生殖能力低下、色素減少、眼球の白濁、脳の変形、筋肉の萎縮、各種臓器の変性、幹細胞マーカーの減少、腸内細菌叢の多様性の低下など)も確認した。現在は、キリフィッシュの系統間・若齢老齢間比較マルチオミクス解析や公開ヒトデータなどから「寿命や老化速度にかかわる因子」の候補を見つけ出し、それらをキリフィッシュ短命系統で機能改変して健康寿命を延伸させるかを検証するアプローチによって、新たな老化機構を探っている。ヒトデータと照合しながら解析を進めることで、ヒトまで保存された老化の原理の解明や、ヒト健康寿命延伸への介入を可能にする技術シーズ発見を狙っている。同時に、老化という個体の一生の恒常性維持制御を対象とした解析を通じて、未知の生体防御機

写真 ターコイズキリフィッシュの若齢・老齢個体



構に出会う可能性も期待しており、日々心躍らせながら研究を進めている。

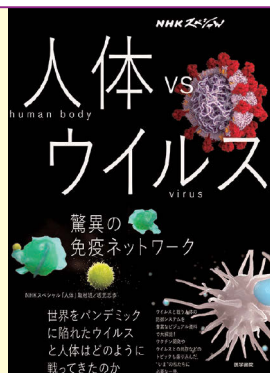
参考文献

- 1) Cell. 2015 [PMID: 26638077]
- 2) Dis Model Mech. 2016 [PMID: 26839399]
- 3) Cell. 2015 [PMID: 26638078]
- 4) Sci Rep. 2022 [PMID: 35804091]

いしたに・とおる 1998年名大理学部卒。2002年同大学院理学研究科を修了。博士(理学)。同大でのポストドクを経て、06年九大生体防御医学研究所にて特任助教授として独立。17年群馬大生体調節研究所教授、19年より現職。非哺乳類モデルを使いつつもヒトのバイオロジーに真剣に向き合うことを信条とし、小型魚類の威力・魅力を医療者に紹介することをライフワークとしている。22年国際ゼブラフィッシュ学会理事。

人体と新型コロナウイルス、その攻防をビジュアル資料で描く NHK人気番組を書籍化!

2019年末に報告されてから世界中をパンデミックに陥れた新型コロナウイルス。人体、そして人間社会は、これまでどのように新型コロナウイルスとその感染症に対峙してきたのか。そしてこの先どのように共存していくのか—新型コロナウイルスがヒト細胞に感染するしくみ、ウイルスに抗う人体の免疫システムなど、豊富なビジュアル資料とともに描きながら、ヒトとウイルスの未来に迫っていく。



NHKスペシャル

人体 vs ウイルス

驚異の免疫ネットワーク

著：NHKスペシャル「人体」取材班 / 坂元 志歩

B5 2022年 頁144 定価：2,970円(本体2,700円+税10%) [ISBN978-4-260-04962-7]



CONTENTS

- 新たな感染症の始まり
- ウイルスと変異
- ウイルスの侵入
- 潜伏期間の攻防戦
- 自然免疫の戦い
- 獲得免疫の戦い
- 重症化と後遺症
- ワクチンの開発
- ウイルスとともに生きる

医学書院