

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。

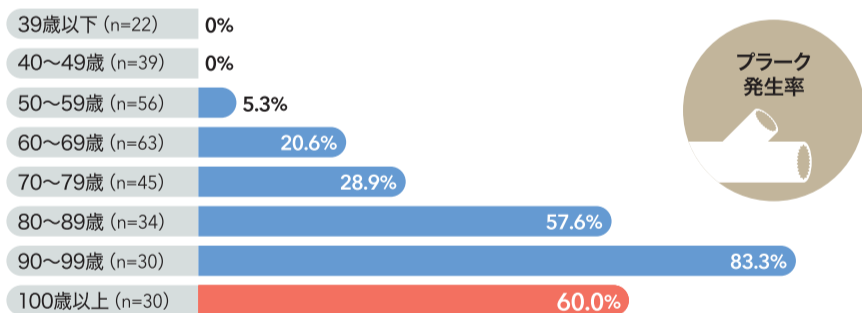


図2 2型糖尿病有病率と百寿者の関係(文献2をもとに作成)

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。

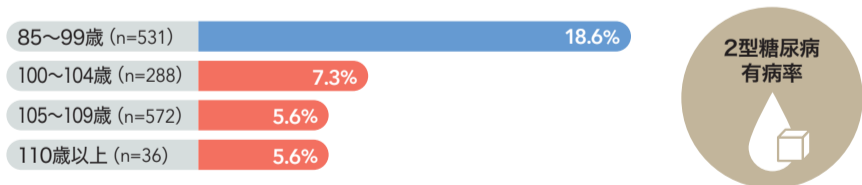
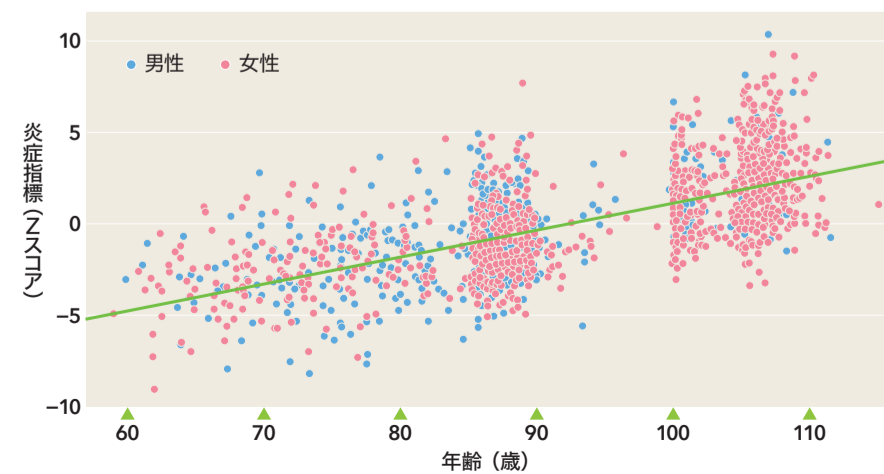


図3 加齢に伴う炎症指標の上昇と百寿者の関係(文献3をもとに作成)

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

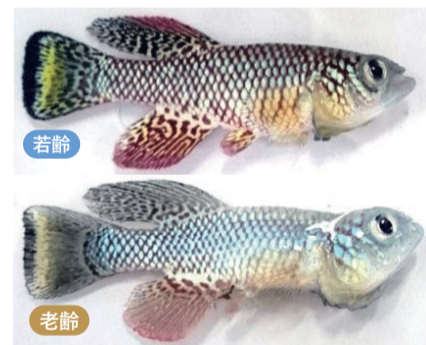
能な脊椎動物の中で最短の寿命(3〜6か月)であり、短期間での老化解析を可能にする¹⁾。

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