

哺乳類における中枢性の老化・寿命制御機序 健康寿命の延伸と病のない余生を考える

佐藤 亜希子

Key words : 健康寿命, 老化・寿命制御因子, 視床下部, 生理学的老化, 老化 biometric

日本は、1970年に高齢化社会[人口に占める高齢者(65歳以上の人)の割合が7%を超えている状態]となり、1994年からは高齢社会(人口に占める高齢者の割合が14%)、そして2007年からは、ついに超高齢社会(人口に占める高齢者の割合が21%)となっている。老化現象は一見複雑ではあるが、細胞から個体レベルまでを系統立てて老化・寿命制御機序を明らかにしていくことで、老化疾患に対する新規の予防、治療、そして診断法の創出につながり、人々へより健やかな生活をもたらしてくれることが期待される。

本稿ではまず、寿命推移から日本の超高齢社会とそのなかで挙げられる課題について述べる。次

に、老化の遺伝的素因となり得る老化・寿命制御因子を紹介し、更に、これまでの報告から、哺乳類の老化・寿命を制御するうえで、脳、特に視床下部が持つ機能的重要性をまとめ、最後に、老化の予防と治療を目指した介入法について考察したい。

I. 日本における平均・健康寿命の推移

日本は、世界でも平均寿命(表1)が長い長寿国である。2019年には、男性が81.41歳、女性が87.5歳であった。これまでの日本人の平均寿命の推移をみると、20年余りで男女共に2-3歳程度延伸していることを示している。この平均寿命の延

表 1 ヒトにおける平均寿命と健康寿命の定義と、日本国内の推移

	定義	日本における推移 性別: 年齢/年(年度)
平均寿命	ヒトが生きられるおおよその年齢。0歳時点で何歳まで生きられるかを統計学的に算出した余命の平均	男性: 78.07, 女性: 84.93 (2001年) 男性: 79.55, 女性: 86.30 (2010年) 男性: 80.98, 女性: 87.14 (2016年)
健康寿命	日常生活を介護や病気などにより制限されることなく健康的に送ることのできる期間	男性: 69.40, 女性: 72.65 (2001年) 男性: 70.42, 女性: 73.62 (2010年) 男性: 72.14, 女性: 74.79 (2016年)
平均寿命 - 健康寿命	日常生活に制限がある期間	男性: 8.67, 女性: 12.28 (2001年) 男性: 9.13, 女性: 12.68 (2010年) 男性: 8.84, 女性: 12.35 (2016年)

厚生労働省ホームページを参照。

https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000166296_7.pdf

Regulatory Mechanisms of the brain in aging and longevity in mammals

Satoh Akiko: 国立長寿医療研究センター中枢性老化・睡眠制御研究プロジェクトチーム(〒474-8511 愛知県大府市森岡町7-430)

0370-9531/02/¥500/ 論文/JCOPY

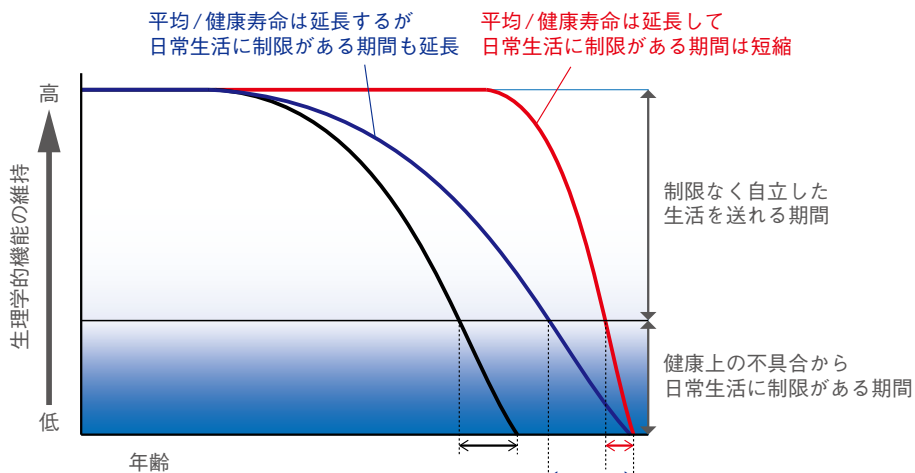


図 1 加齢に伴う生理学的機能の推移
詳細は、本文を参照

伸は、高齢者の健康意識の向上に伴う生活習慣の改善も当然関与していることが予想されるが、とりわけ医療技術の革新と発展によりもたらされたもの、と考えられる。また、昨今の平均寿命の延伸に伴い、日本人の健康寿命(表1)も延伸している。一方、健康上の不具合から日常生活に何かしらの制限がある期間は、ほぼ横ばいであることも示されている(表1)。もちろん、平均寿命が延伸することは素晴らしいことであるが、それに伴い加齢による生理学的機能の低下を抑え、健康寿命がより延伸され、日常生活に制限なく自立した生活を送ることのできる期間がより長くなることが大きく望まれる(図1)。

II. 老化・寿命制御因子

近年までのモデル生物を用いた遺伝子工学的アプローチによる研究は、個体寿命や老化関連疾患の発症がある程度の遺伝学的素因により制御されていることを示している。1990年代から2000年代初頭にかけて、インスリン/インスリン様成長因子(insulin/IGF-1)、mammalian target of rapamycin (mTOR)、サーチュイン、AMP-activated protein kinase (AMPK) シグナル経路が、酵母、線虫、ショウジョウバエに至る様々な生物において老化現象と個体寿命を制御していることが明らかにされた(図2)。これら4つのシグナル経路

は、今日までに最も研究が行われ、確立されてきた老化・寿命制御因子である。線虫とショウジョウバエでは、insulin/IGF-1やmTORシグナル経路を抑制、また、サーチュインやAMPKシグナル経路を活性化させると、個体寿命が有意に延伸する。

マウスを用いた実験でも同様に、insulin/IGF-1、mTOR、サーチュインシグナル経路が老化および個体寿命の制御に関与していることが証明されている。一方、AMPKシグナル経路については、マウスの個体寿命への効果の検討が待たれている。近年の研究では、前述した4つの分子・シグナル経路を介した老化・寿命制御機序には、ゲノム安定性、オートファジー誘導、ミトコンドリア機能、タンパク質合成、代謝、ストレス抵抗性、細胞老化、細胞増殖などが関与することが報告されている¹⁾(図2)。これまで報告されてきた4因子の相互作用を細かくみてみると、insulin/IGF-1からmTORの活性化、insulin/IGF-1からサーチュインの抑制、サーチュインからinsulin/IGF-1とmTORの抑制、AMPKからmTORの抑制、サーチュインとAMPKの相互活性化といった因子間の相互作用は、老化寿命制御能を増強しあう方向に作用する(図2)。一方、mTORからinsulin/IGF-1の抑制²⁾、AMPKからinsulin/IGF-1の活性化は、老化寿命制御能を減弱させる方向に

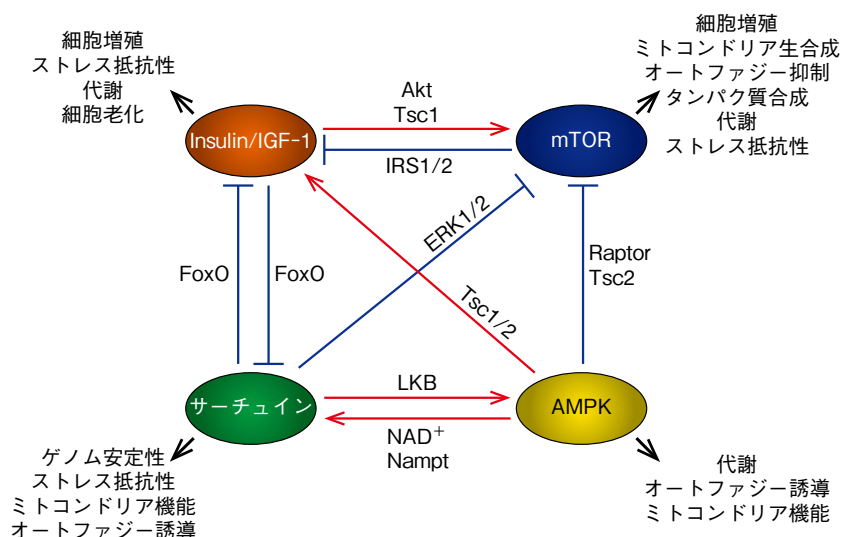


図 2 老化・寿命制御因子の相互作用と生理学的機能の関係

詳細は、本文を参照。Insulin/IGF-1: insulin/insulin-like growth factor-1, FoxO: Forkhead box protein O, IRS1/2: insulin receptor substrate 1/2, mTOR: mammalian target of rapamycin, ERK1/2: extracellular signal-regulated kinase 1/2, LKB1: liver kinase B1, NAD⁺: nicotinamide adenine dinucleotide, Nampt: Nicotinamide phosphoribosyltransferase, nicotinamide adenine dinucleotide, AMPK: AMP-activated protein kinase, TSC: tuberous sclerosis complex

作用することもできる。このように、臓器によっては老化・寿命制御因子間でその作用を打ち消しあう相互作用が存在することは、大変興味深い。近年明らかにされてきている老化・寿命制御における上位中枢となり得る臓器・組織が担う役割は、各臓器・組織における4因子の相互作用から生じているとも考えられる。

Ⅲ. 老化・寿命制御における脳の役割

これまでの研究から、脳が老化・寿命を制御するうえで中心的な役割を担う臓器の一つであることが明らかにされつつある。先に紹介した老化・寿命制御因子のなかでは、脳特異的に insulin/IGF-1 シグナル経路を抑制したマウス (脳特異的 insulin receptor substrate-2 ノックアウトマウス³⁾, 脳特異的 IGF-1 受容体ノックアウトマウス⁴⁾) とサーチュイン経路を活性化させたマウス [脳特異的 Sirt1 高発現トランスジェニックマウス (BRASTO マウス)]⁵⁾ において、個体寿命が有意に延伸することが明らかにされている。ほかにも、オレキシン神経特異的 uncoupling protein-2 高発現トランスジェニックマウス (Hcrt-*Ucp2*-tg マウス)⁶⁾, 内側基底視床下部特異的に nuclear factor κ B

(NF- κ B) シグナル経路を抑制したマウス (MBH-*dnI κ B- α* -OE マウス)⁷⁾, そして内側基底視床下部特異的に神経幹細胞/前駆細胞を移植したマウス (MBH-htNSC マウス)⁸⁾ では、個体寿命が有意に延伸する。興味深いことに、Hcrt-*Ucp2*-tg マウス, MBH-*dnI κ B- α* -OE マウス, BRASTO マウス, MBH-htNSC マウスでは、いずれも視床下部内のシグナル経路調節を介して老化に伴う様々な生理学的機能低下が抑制され、個体寿命が延伸する (図3)。これらの結果は、細分化された脳領域のなかでも視床下部の機能を維持することが、平均寿命のみならず健康寿命の延伸にもつながる可能性を示している。視床下部が老化・寿命を制御する可能性は古くから指摘されていた⁹⁾ が、これら近年の研究成果は、その可能性をより強く支持している。

Ⅳ. サーチュインを例に視床下部による老化・寿命制御機構

サーチュインには、哺乳類では Sirt1 から Sirt7 までの7つのホモログがあり (表2), そのうち脳内の Sirt1 が老化を遅延し、個体寿命を延伸する作用を示すことが報告されている。脳特異的に

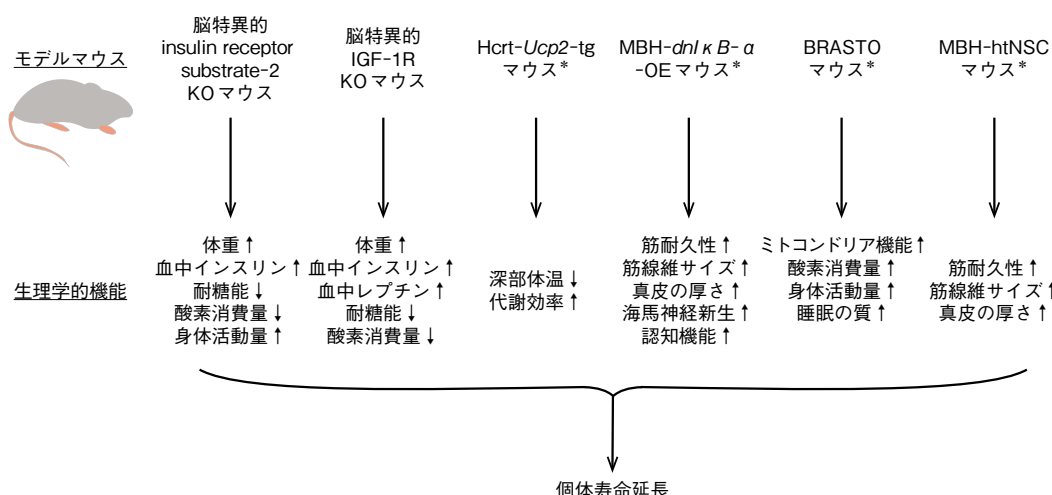


図 3 個体寿命延長が報告されている脳特異的な遺伝子改変モデルマウスの、老齢時に認められる生理学的機能変化
*モデルマウスは、主に視床下部内シグナル経路を介した作用。詳細は、本文を参照

表 2 哺乳類サーチュインの酵素活性と細胞内局在部位

ホモログ	細胞内局在部位	酵素活性
Sirt1	核, 細胞質	deacetylase
Sirt2	細胞質, 核	deacetylase
Sirt3	ミトコンドリア	deacetylase
Sirt4	ミトコンドリア	deacetylase, ADP-ribosyltransferase, lipoamidase
Sirt5	ミトコンドリア	deacetylase, demalonylase, desuccinylase, deglutarylase
Sirt6	核	ADP-ribosyltransferase, deacetylase, demyristoylase, long-chain deacylase
Sirt7	核小体	deacetylase, desuccinylase

Sirt1 を高発現させた BRASTO マウスは、雌雄共に個体寿命が延伸する⁵⁾。老齢 BRASTO マウスでは、視床下部背内側核と外側野の *Sirt1* シグナルにより、交感神経系を介して骨格筋のミトコンドリア機能が維持され、更に、酸素消費量、身体活動量、睡眠の質が維持される(図 3)。視床下部 *Sirt1* による生理学的機能の維持が、最終的に個体寿命延伸につながったと考えられる。

脳特異的に *Sirt1* シグナル経路を維持することが個体寿命を制御するうえで重要であることは、他の報告からも示唆されている。例えば、全身性に *Sirt1* を高発現させたトランスジェニックマウス (*Sirt1*-tg マウス) では、個体寿命が延伸しない¹⁰⁾。BRASTO マウスと *Sirt1*-tg の個体寿命への効果の差には、生体内における組織(もしくは脳領域)間の階層的な生理学的機能制御システム

が関与していることが考えられる。例えば、広範な生物種で老化を遅延し寿命を延伸するカロリー制限では、大脳皮質や海馬の *Sirt1* タンパク質量は増加するが、小脳や中脳では低下することが報告されている¹¹⁾。同様に末梢組織でも、カロリー制限では白色脂肪細胞や筋肉の *Sirt1* タンパク質量は増加するが、肝臓では低下する場合も増加する場合も報告されている。これらの結果は、脳、特に視床下部 *Sirt1* が個体寿命を延伸させる働きがあるのに対し、他の末梢組織や脳領域がそれを打ち消す働きがある可能性を示している⁵⁾。

驚いたことに、老齢 *Sirt1*-tg マウスでは、個体寿命は延伸されないにもかかわらず老齢野生型マウスと比較して、生理学的機能が有意に高く保たれており、健康寿命の延伸が認められた。この結果は、健康寿命と個体寿命の延伸が、必ずしも一

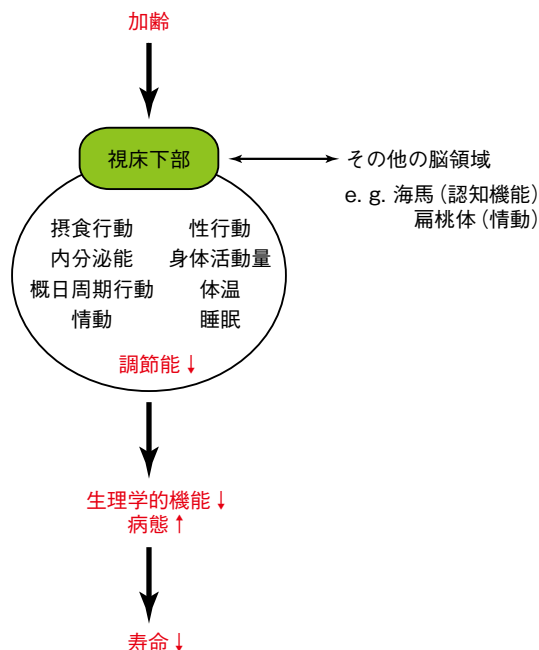


図 4 加齢に伴う様々な視床下部機能の変化と老化・寿命制御の関係

致するものではないことを示している。加えて、生理学的機能のなかでも個体寿命延伸に積極的につながる制御メカニズムとそうではないものがある可能性を示唆している。そこで筆者らは、現在、老化・寿命を制御することが予想される神経細胞群に着目し、その機能解析を通して、健康寿命と個体寿命の延伸に関与する生理学的機能の制御システムを見いだそうとしている。

V. 視床下部の生理学的機能

視床下部は、脳基底部に位置する進化的に最も古い脳領域で、細分化された幾つもの神経核が存在し、摂食行動、内分泌、概日周期行動、情動制御、性行動、体温調節、睡眠など、様々な生理学的機能を調節している。また、視床下部は海馬との神経ネットワークを介し、認知機能の制御にも大きく関与している¹²⁾。視床下部から調節される生理学的機能が老化・寿命制御に結びつくかについては、幾つかの知見がその可能性を支持している(図4)。

例えば、これまでに、視床下部特異的 *Npy* (neuropeptide Y) 高発現トランスジェニックラッ

トでは、個体寿命が有意に延伸されることが報告されている¹³⁾。視床下部弓状核に局在する *Npy* は、摂食促進因子としての役割を担っている。*Npy* ノックアウトマウスではカロリー制限による寿命延伸効果が認められないことから¹⁴⁾、*Npy* がカロリー制限により個体寿命を延伸するうえで重要な役割を果たしていることが示唆される。また、脳下垂体前葉からの成長ホルモン分泌を刺激する成長ホルモン放出ホルモン (GH-releasing hormone; GHRH) は、主に弓状核に存在する神経細胞から分泌され、GHRH の受容体に突然変異を持つマウスは長寿になることが報告されている¹⁵⁾。更に、哺乳類の概日周期行動を制御する生体時計としての働きを持つ視床下部視交叉上核は、広範囲な生体応答(身体活動、内分泌制御、体温調節、摂食行動、睡眠・覚醒制御、など)の制御に関与している。視交叉上核が破壊された動物は、概日周期行動や内分泌制御能を失う。*Sirt1* は、概日周期行動を調節する時計遺伝子の日周的な発現量変化を制御することが報告されている。老齢マウスで延伸する intrinsic period は、脳特異的 *Sirt1* ノックアウトマウスでも同様に延伸され、逆に、脳特異的に *Sirt1* を高発現させたトランスジェニックマウスでは短縮される¹⁶⁾。これらの結果は、視交叉上核の *Sirt1* 発現量もしくはその活性を維持することで視交叉上核の生体時計としての機能を保つと、老化を遅延し、個体寿命を延伸する可能性を示唆している。

視床下部室傍核、腹内側核、視索前野、背内側核は、体温調節に関与している¹⁷⁾。前述の長寿 *Hcr1-Ucp2-tg* マウスでは、視床下部内の温度を上昇させることにより深部体温の低下と代謝効率の増加を示し、平均寿命が有意に延伸される⁶⁾。一方、長寿 *BRASTO* マウスでは、活動期の夜間に対照群と比較して、有意に高い体温が保たれている⁵⁾。また、*Sirt1* がカロリー制限下の体温調節に必須である知見も示されている¹⁸⁾。これらの結果は、単純に低体温を維持することではなく、環境変化に応じて体温を調節するシステムを賦活化/維持することが、哺乳類の老化・寿命を制御するうえで重要となることを示している。

更に、視床下部は睡眠・覚醒制御神経ネット

ワークにおいて中心的な役割を担う脳領域の一つである。外側野のオレキシン神経とメラニン凝集ホルモン神経、視索前野の GABA 神経、結節乳頭核のヒスタミン神経、乳頭上核のグルタミン酸神経、背内側核の GABA/galanin 神経、などが睡眠・覚醒制御を担う主な神経細胞である。睡眠が破綻すると代謝能や認知機能など、様々な生理学的機能低下に結びつくことが報告されている。睡眠制御の老化・寿命制御への直接的な関与についてはいまだ不明であるが、長寿マウスで睡眠の質が高く保たれており^{5,19)}、ヒトでは睡眠の質と個体寿命が正相関する²⁰⁾、また、睡眠の破綻が機能低下をもたらすという知見は、睡眠制御が老化・寿命制御と関連している可能性を強く示唆している。

VI. 老化への介入法

ヒトの健康寿命を延伸するためには、第一に、生理学的年齢を的確に把握することが重要であり、そのための指標となる biometric やバイオマーカーを確立することも老化研究分野における大きな課題の一つである。これまでに、握力、歩容、免疫能²¹⁾、テロメア長²²⁾、終末糖化産物²³⁾、細胞老化²⁴⁾、DNA メチル化²⁵⁾などがヒトの生理学的年齢の計測方法として提案されている。このなかでも、DNA メチル化が最も有望な生理学的年齢のバイオマーカーとして挙げられている。しかしながら、DNA メチル化測定には血液もしくは組織検体の採取が必須であり、加えて費用が高く、計測時間が長いことが難点である。最近では、非侵襲的な生理学的年齢の計測方法の開発研究も進んでおり、将来的な応用に期待が寄せられる。例えば、ヒトの顔の 3D 画像を定量化し、得られた顔の特徴(目の傾き、口唇の厚さ、鼻から口までの距離、など)から生理学的年齢が認証し得る可能性が報告された²⁶⁾。また近年、高齢者の脆弱性(フレイル)の指標となる frailty index (FI) が臨床において簡便で非侵襲的な生理学的年齢の計測にもかわらず、死亡予測としては DNA メチル化よりも精度が高く²⁷⁾、注目されている。FI は、日常生活の動作、心理社会的リスク要因および老年症候群など 70 項目を評価し、障害の数を

合計して算出するが、項目数が多くやや複雑なため、日本国内でも様々なフレイルの評価表が提案されている。最近、大規模な長期マウス実験でも、マウス版 FI が健康寿命と個体寿命を有意に反映していることが報告され、マウスを用いた老化への介入試験における応用が期待される²⁸⁾。

老化の薬理学的介入法としては、様々な候補化合物が見いだされ、開発が進んでいる。例えば、サーチュイン活性化には基質である NAD⁺ が必須であることから、NAD⁺ の合成中間体である nicotinamide ribose や nicotinamide mononucleotide が抗老化作用をもたらす薬理学的介入法として注目されている²⁹⁾。実際に、老化に伴い様々な組織、臓器において NAD⁺ 量が低下し、この低下が老化に伴う機能減退、あるいは老化関連疾患の発症に寄与していることが示されている³⁰⁾。NAD⁺ 合成中間体以外にも、老化細胞を選択的に除去する薬剤(senolytics)³¹⁾ や rapamycin とその誘導体である rapalog など^{32,33)} が老化を抑制し寿命を延伸させる薬剤として注目され、その開発が進んでいる。これらの化合物や、薬剤の標的となる臓器や介入時期を絞り込むことにより、老化抑制と寿命延伸作用が最大限に発揮されるのではないだろうか。

おわりに

高齢者は、糖尿病、高血圧、高脂血症などの代謝性疾患のほか、認知症、脳卒中などの脳血管疾患など、様々な疾病への罹患が認められる。そのなかで、日常生活を制限される可能性のある認知症などへの診断、予防、そして治療を目指すことも、自立した生活を送る期間を延伸するうえで重要である。これら疾患の大きな危険因子は老化であり、老化の根本的な制御機序を解明し、老化を遅延させれば、老化関連疾患への予防につながることは明白である。老化・寿命制御機序については、それぞれの長寿制御分子・シグナルが脳の機能を維持するうえで、どの臓器・組織でどのように互いに連携しあっているのか、老化・寿命制御に関与する新規脳領域の同定、老化寿命制御に積極的に関与する視床下部機能もしくは特異的神経細胞群の老化バイオマーカーの探索など、興味は

尽きない。これらの疑問が一つひとつ明らかにされ、老化・寿命制御における脳、特に視床下部の役割がより明らかとなり、老化現象を標的とする新たな介入法の開発が進んでいくことを期待している。

謝辞 筆者は、AMED「老化メカニズムの解明・制御プロジェクト」の支援を受けている。

●文 献

- 1) North BJ, Sinclair DA : *Circ Res.* **110** : 1097-1108, 2012
- 2) Yoneyama Y, Inamitsu T, Chida K et al : *iScience.* **5** : 1-18, 2018
- 3) Taguchi A, Wartschow LM, White MF : *Science.* **317** : 369-372, 2007
- 4) Kappeler L, De Magalhaes Filho C, Dupont J et al : *PLoS Biol.* **6** : e254, 2008
- 5) Satoh A, Brace CS, Rensing N et al : *Cell Metab.* **18** : 416-430, 2013
- 6) Conti B, Sanchez-Alavez M, Winsky-Sommerer R et al : *Science.* **314** : 825-828, 2006
- 7) Zhang G, Li J, Purkayastha S et al : *Nature.* **497** : 211-216, 2013
- 8) Zhang Y, Kim MS, Jia B et al : *Nature.* **548** : 52-57, 2017
- 9) Dilman VM : *Lancet.* **1** : 1211-1219, 1971
- 10) Herranz D, Muñoz-Martin M, Cañamero M et al : *Nat Commun.* **1** : 3, 2010
- 11) Chen D, Bruno J, Easlon E et al : *Genes Dev.* **22** : 1753-1757, 2008
- 12) Chen S, He L, Huang AJY et al : *Nature.* **586** : 270-274, 2020
- 13) Michalkiewicz M, Knestaut KM, Bytchkova EY, Michalkiewicz T : *Hypertension.* **41** : 1056-1062, 2003
- 14) Chiba T, Tamashiro Y, Park D et al : *Sci Rep.* **4** : 4517, 2014
- 15) Flurkey K, Papaconstantinou J, Miller RA, Harrison DE : *Proc Natl Acad Sci U S A.* **98** : 6736-6741, 2001
- 16) Chang HC, Guarente L : *Cell.* **153** : 1448-1460, 2013
- 17) Morrison SF, Nakamura K, Madden CJ : *Exp Physiol.* **93** : 773-797, 2008
- 18) Satoh A, Brace CS, Ben-Josef G et al : *J Neurosci.* **30** : 10220-10232, 2010
- 19) Yoshida M, Satoh A, Lin JB et al : *Cell Metab.* **30** : 329-342.e5, 2019
- 20) Mazzotti DR, Guindalini C, Moraes WAS et al : *Front Aging Neurosci.* **6** : 134, 2014
- 21) Alpert A, Pickman Y, Leipold M et al : *Nat Med.* **25** : 487-495, 2019
- 22) Mather KA, Jorm AF, Parslow RA, Christensen H : *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* **66** : 202-213, 2011
- 23) Krištić J, Vučković F, Menni C et al : *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* **69** : 779-789, 2014
- 24) Wang AS, Dreesen O : *Front Genet.* **9** : 247, 2018
- 25) Horvath S : *Genome Biol.* **14** : R115, 2013
- 26) Chen W, Qian W, Wu G et al : *Cell Res.* **25** : 574-587, 2015
- 27) Kim S, Myers L, Wyckoff J et al : *Geroscience.* **39** : 83-92, 2017
- 28) Schultz MB, Kane AE, Mitchell SJ et al : *Nat Commun.* **11** : 5143, 2020
- 29) Yoshino J, Baur JA, Imai SI : *Cell Metab.* **27** : 513-528, 2018
- 30) Verdin E : *Science.* **350** : 1208-1213, 2015
- 31) Xu M, Pirtskhalava T, Farr JN et al : *Nat Med.* **24** : 1246-1256, 2018
- 32) Urfer SR, Kaeberlein TL, Mailheau S et al : *Geroscience.* **39** : 117-127, 2017
- 33) Mannick JB, Giudice GD, Lattanzi M et al : *Sci Transl Med.* **6** : 268ra179, 2014