

Title	健康寿命の延伸
Sub Title	
Author	今井, 剛(Imai, Takeshi)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2007
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.84, No.3 (2007. 9) ,p.149- 155
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	綜説
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20070900-0149

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

綜 説

健康寿命の延伸

国立長寿医療センター研究所老化制御研究部

いま い だけし
今 井 剛

Key Words : Aging intervention, caloric restriction, insulin signaling, sex hormone

1. 要 旨

クレオパトラや楊貴妃の時代から健康で活動的な老後を過ごす（健康寿命延伸・老化制御）ことは人類の望みであった。特に現代日本社会においては切実な望みである。そこで本稿では科学的根拠に基づいた老化制御法の可能性について紹介したい。

2. 人口減少のはじまり

皆様ご存知のように、我が国において人口の減少が進行している。平成 17 年 10 月 1 日現在の総人口は 1 億 2776 万人であり、2004 年 10 月 1 日現在の総人口は 1 億 2778 万人であるから、2 万人の減少となった。さらには、同平成 17 年の出生数は 106 万 7000 人、死亡者数は 107 万 7000 人で差し引き 1 万人の自然減になる見込みである。

3. 出生数の減少

人口減少の原因を考察するとそれは出生数の減少と高齢化に伴う死亡数の増加であることは明らかである。本稿は老化（制御）に対する総説であるが、重要な問題であるため、ここで出生数について簡単に述べる。

出生数は第二次ベビーブームの昭和 49 年（1974 年）以降、減少が続いている。2004 年には 1.29 と過去最低を記録しており、今後も多少ばらつきはあるが、より低い傾向になると考えられている。これは他の先進諸国に比べてきわめて低い。フランスなどでは、政策の転換を行ったため、ここ 10 年で出生数の増加が見られている。民族性なども考慮すべきではあるが、政策により、先進諸国においても出生数の増加を見ることができた

とはまぎれもない事実である。我が国でも同様の政策等が望まれる。

その結果、もう既に人口減少がはじまっている我が国。国連の 2004 年の統計によれば、他の先進諸国、イタリア・ドイツでは 2010 年代、フランスは 2040 年代に人口減少がはじまると予測されている。よって、日本社会はもう既に直面しており、その対応に先進諸国も注目していることは間違いない。

4. 高齢化社会

我が国の高齢化はそのスピードが極めて高い。それは前述のきわめて少ない出生数、出生率の減少がその要因である。本稿では、医学研究者として可能な一部の解決法を交えながら健康で活動的な老後を過ごす方法の紹介を行いたい。

1) 現代少子高齢化社会

65 歳以上の高齢者人口は毎年最高を更新している。2006 年には初めて総人口に占める割合が 20% を超えた。予想としては 2015 年に 26%、2050 年に 35% に達することになっているが、他の予想が大きく外れているだけに極めて大きく前倒しになることはほぼ間違いない。（実際、2005 年の出生率 1.25 や平成 17 年の総人口減少はかつての予想より 2 年も早かった。）よって少なくとも日本人の 4 人に 1 人が 65 歳以上になるのは極めて近い将来であることはまぎれもない事実である。では、我が国の国力を落とすことなく、現在の生活を維持しないしは向上させるには、老化を制御するしかない。即ち、生産的な高齢者を増やしていく以外には良い方法が見当たらない。

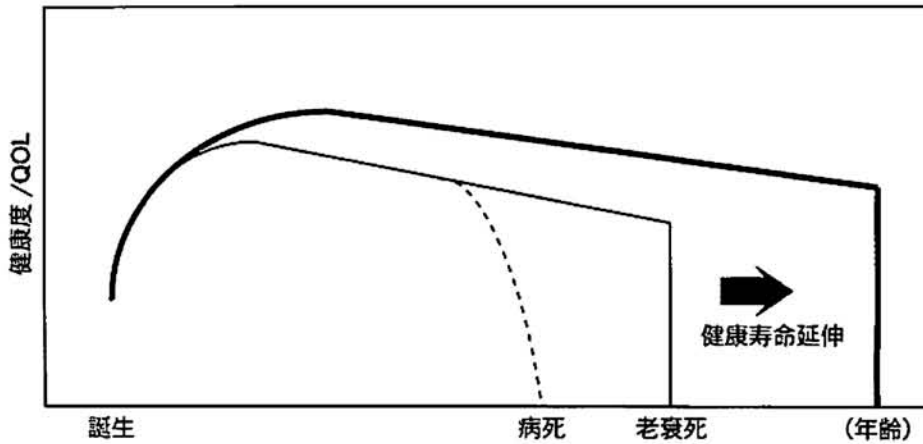


図1 健康寿命の延伸
病死、老衰死、健康寿命延伸時におけるヒトの健康度/QOLの生涯経過を示した。

2) いかに元気な老後をすごすか

現代そして将来の日本社会にとって最重要課題の一つとして考えられる健康寿命の延伸であるが(図1参照)、これは元来古くから、たとえばクレオパトラや楊貴妃の時代からのいわば人類の万人の望みであった。特に日本人は高い経済観念をもつにもかかわらず、健康のことに関してはその経済性を失うほどである。実際街の薬局や、テレフォンショッピングを見ればそのすごさがわかる。

さらには世界に類を見ないスピードで高齢化社会を突き進む現代日本社会において、高齢者の健康を保持し、なおかつ生産・活動的な老後をすごすことは、今後最も重要であるという認識を日本人全員が持つことはいまでもない。

3) 老化制御と抗疾患

いくつかの疾患による短命化や延命化と生産的・活動的な健康寿命の延伸はいくつかの点において異なるが、多くの点で反対方向である。百歳以上長生きをされている百寿者の研究や、他の生物(たとえばマウス、線虫やハエなど)を用いた寿命研究などから老化を規定する要因として遺伝的のみならず環境や生活習慣はかなり大きいことがわかっている。これらの点についてはある種の抗疾患研究(老化を一つの疾患と考えるような)としても差し支えない。しかし、通常加齢と共に進行する老化のプロセス(たとえば生体機能の低下など)を遅らせたり、逆戻りさせたりすることは、抗疾患というよりも老化制御、健康寿命の延伸特異的となる。

もし、老化制御法が開発された際のその経済的効果で

あるが、お役所的でない充分吟味された試算データがないため、はっきりとは不明であるが、重要疾患の一つである米国における糖尿病による社会的損失は一年に治療・医薬品として750億ドル、疾患による生産性の損失を加えると合計1兆350億ドルである。即ち日本の国家予算の二倍である。よって、日本において、老化制御法が開発されれば、日本社会の活性化が多いにされることは間違いない。

4) 現在の老化制御

前述の極めて高い経済感覚をもった日本人がずれを起こす殆ど唯一の事象がこのアンチエイジングであろう。街に乱立する薬局、コンビニエンスストアにおいて、これでもかこれでもかという感じに多くの比較的高額な商品がおいてある。テレビも然り。肌がきれいになり、スリムになり、若返るといいうたい文句が極めて多い。そのうたい文句の多くに理論上の不備が見られる。ここで、詳細は述べないが、我々は極めて多くの非科学的なアンチエイジング法に囲まれているといわざるを得ない。

5. 老化制御法開発研究対象の候補

1) カロリー制限(Sir2インスリン分泌)

カロリー制限は1935年McCayらによるラットでの報告が最初である。ビタミンやミネラル等の必要栄養素は欠かさないが、一日あたりの総カロリー摂取量を5-70%に落とすのである。我々人間の系に移すと、毎日三食の食事を半分ぐらいに落とすか、あるいは一食抜かすのである。俗にいうかなりきつめのダイエットである。

これを期間不特定・数年単位で行うことや、できても倦怠感・不妊等の強度ダイエットと同様の副作用がでるため、かなり現実性が低い。よって、現実化のために、カロリー制限シグナルのうち健康寿命延伸化作用のみをもったカロリー制限模倣剤の開発が望まれる。

2) 女性ホルモン

カロリー制限下においても性ホルモンの増強は見られる。また特に女性は閉経後、老化が一層すすむことから、女性ホルモンはアンチエイジング効果があることが推測される。性ホルモンはどのように作用するかというと、標的細胞内に2種類の受容体(ER α およびER β)に結合して、核内に移動し、ターゲット遺伝子発現を調節すると考えられている。ただ、このメカニズムもER α およびER β への結合は正しいが、その後「女性ホルモン+女性ホルモン受容体」の複合体が他のパラエティーにとんだ因子と相互作用するようであり、(DNAからRNAをつくる)転写以外にも作用すること(non-genomic reactionと呼ばれている)がいくつか報告がある。

また、細胞・組織によっても作用は異なることが報告されている。いくつかについては異なるばかりではなく反対の事象も報告されている。例えば、ER α ノックアウトマウスや肝臓特異的ノックアウトマウスは肥満である一方、脂肪特異的ノックアウトマウスは脂肪細胞がない(やせ形である)。後は同様の報告が骨芽細胞、破骨細胞特異的ノックアウトマウスで逆の表現型をあらわすことがある。おそらくこれは体全体でのホメオスタシス(平衡状態)を保つためであろうと考えられる。ただ、抗疾患治療としては心もとないため、SERM(選択的雌性ホルモン受容体制御剤)という特異的な女性ホルモン模倣剤を作製しようとしている。

3) 肥満と老化

カロリー制限を行った動物はやはり摂食量がすくないため、やせ気味体型になる。すなわち脂肪は少ない。実際、Sir2の脂肪における機能解析はかなり活発に行われており、脂肪の老化制御活性は重要であろうと考えられている。正確には老化制御ではないが、やはり太り過ぎ(肥満)は生活習慣病を誘発する可能性が高く、短命化を引きおこす可能性が高いこともその要因の一つと考えやすい。

実際、疫学的調査からの推定で、1997年には潜在糖尿病患者数690万人・潜在糖尿病予備軍680万人・合計1370万人の潜在糖尿病患者数が予想された。しかし、

その5年後である2002年に同様の調査を行ったところ、潜在糖尿病患者数740万人・潜在糖尿病予備軍880万人・合計1620万人であった。すなわち5年間のあいだに潜在患者数50万人・潜在予備軍200万人増えたことになる。これはいかに早く高齢化社会を迎えているばかりでなく、糖尿病が現代の国民病であることを如実に示している。このままだと、日本成人の2人に1人が糖尿病になる日も遠くはない。

さらには糖尿病先進国である米国の統計によると、1997年の糖尿病に関する医療費は450億ドル・生産性減少も含めた社会の損失は1000億ドルである。それが同様に5年後の2002年には各々1000億ドル・1350億ドルきわめて早いスピードでのびている。

よって、老化制御並びに国民病予防・経済的・生産性の観点からも肥満の研究は行われるべきである。

4) 活性酸素(Reactive Oxygen Species: ROS)・酸化

「ゾウの時間ネズミの時間」にもあったようにヒトを含めた動物はその種により寿命は異なる。代謝速度(酸素消費速度)の大きい動物種ほど最長寿命が短い。では、酸素の寿命に対する影響は何であろうか? 動物は呼吸により効率的にエネルギーを獲得する。よって、必要不可欠なものであることは間違いないが、その一方100%酸素中に動物を飼うと、数日中に死ぬことも明らかである。すなわち寿命という意味において有害な作用も存在する。酸化ストレスである。

呼吸代謝の最終過程において酸素はミトコンドリアのシトクロムcオキシダーゼやキサンチン酸化還元酵素やNAPDHオキシダーゼによりスーパーオキシドラジカル(O $_2^{\cdot-}$)、過酸化水素(H $_2$ O $_2$)、ヒドロキシラジカル(HO \cdot)、最後に水に還元されると考えられている。水のまゝ3因子(スーパーオキシドラジカル、過酸化水素、ヒドロキシラジカル)は活性酸素(ROS)であり、これらがフリーであれば酸化ストレスの原因になる。よって、同酸化ストレスへの防御反応すなわち抗酸化機構や酸化障害修復機構が極めて重要になる。抗酸化機構・酸化障害修復機構そのものは本稿において重要な意味をなさないため、詳細は省略する。

抗酸化系はスーパーオキシドラジカルを酸素+過酸化水素にするスーパーオキシドジスムターゼ(いわゆるSOD)、過酸化水素を酸素+水にするカタラーゼ等の抗酸化酵素が知られている。また、物質としてはグルタチオン、アスコルビン酸、ビタミンE等の抗酸化剤も同様の効果が知られている。

さらには酸化障害修復系であるが酸化された遺伝子を修復するエンドヌクレアーゼ・グリコシラーゼや酸化タンパク質・脂質除去酵素による、もちろんこれらの酵素・物質により常時・完全に活性酸素活性が除去できることではないため、代謝速度の大きい動物では酸化ストレスの増大があり、寿命の短縮がおきている可能性がある。また、前述のカロリー制限飼育時において、インスリンシグナル感受化を受けて、おそらく2次的に酸化ストレスが軽減されるようである。いずれにしても酸化ストレスと老化の関係はまだ明らかではないし、外から酸化ストレスをコントロールする良い方法も明らかになっていないため、酸化ストレスを利用したアンチエイジング法はまだ見えない。

5) 運動

運動と老化については極めて多くの視点から研究が行われている。ここでは、老化を制御できるかという面についてのみ記述を行う。

結論からすると、運動をすると寿命が延びるという報告と短くなるという報告がともに存在する。よって、正確な結論はでない。

1987年 Holloszy & Smith の論文によると自由摂食下において、ラットをケージ中に飼育し、一方には回転カゴを設置することにより、運動を行わせたところ、運動した群の方が10%程度平均寿命が長くなった。しかし、体重も有意に低かったため、非運動群には自由摂食ではなくカロリー制限にしたところ30%程度長くなったため、運動によるアンチエイジング効果はカロリー制限よりも弱いことを明らかにした。

6) 体温

エネルギーバランス平衡化をねらい、エネルギー消費を高めるという意味で、上記の運動にならび体温を上昇させることを目的としている。TRP等のいくつかの重要な因子は同定されているが、ただ、前述のROSとの関係も大きく、抗肥満・抗生活習慣病対策のターゲットにはなるであろうが、老化制御法のターゲットにはなりにくいと思われる。

7) 温度

たとえば魚類、昆虫などの変温動物はシビアでない範囲での低温で飼育すると寿命は長くなることが知られている。しかし、恒温動物は恐らくその例に漏れてしまい、寿命は短くなる傾向である。

ただ、面白いことに、前述の唯一の老化制御法である

カロリー制限を行うと、寿命は延びるが、体温はさがる。よって、温度についても老化制御法のターゲットにはなりにくいと思われる。

6. 科学的根拠に基づいたアンチエイジング法を開発するために

以上の観点から科学的根拠に基づいたアンチエイジング法を開発するターゲットとしてはカロリー制限以外には考えにくい。ただ、副作用も存在するため、カロリー制限の寿命延長効果のみを持ったカロリー制限模倣剤がもっとも現実的であると考えられる。

1) カロリー制限模倣剤としての糖代謝制御

前述のカロリー制限を行うと、プライマリーに糖代謝が改善される。すなわち、血糖・インスリン濃度がさがり、インスリン感受性になる。この反応はラット、マウス等のrodentやサルにも見られる。さらには線虫、ハエ、酵母などにも見られるかなりユニバーサルな反応であることが判明した。

2) デオキシグルコース

糖代謝を制御すればカロリー制限を模倣できる可能性があるため、それら化合物の中から2-デオキシ-D-グルコースが選ばれた。何故なら、ガン治療の目的のため、ラットに投与されたが、血中のインスリン濃度を下げるといった報告があったからである。2-デオキシ-D-グルコースは細胞にグルコースのように取り込まれるが、変換されない。グルコースの拮抗阻害剤である。2-デオキシ-D-グルコースのターゲットはフォスフォヘキソソイズメラーゼである。ラットへの2-デオキシ-D-グルコースの長期投与実験からわかったことは、

- ①カロリー制限様の状態(血糖値、体温のわずかな減少)を通常の食事量で再現できること。
- ②高容量の2-デオキシ-D-グルコース投与は毒性のため死に至ること。

であった。よって、特にその毒性からヒトへの応用は断念された¹⁾。しかし、糖代謝を制御すると、カロリー制限が模倣され、健康寿命が延伸されることは事実のようである。

3) レスベラトロール

カロリー制限シグナル下の因子としてSir2が同定された。Sir2タンパク質の重要な機能の一つであると考えられているNAD⁺依存性ヒストン脱アセチル化酵素

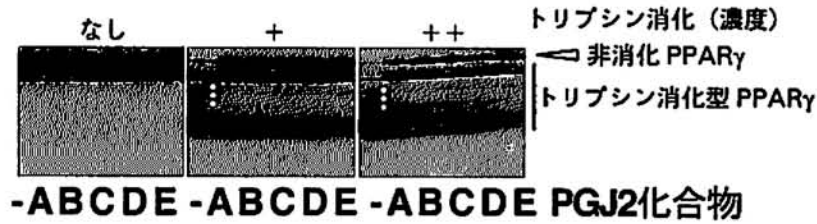


図2 PGJ2化合物によるPPAR γ のトリブシン消化の影響
 非消化のPPAR γ 単独(-)またはPGJ2化合物(A, B, C, D, E)を反応後、トリブシン部分消化を行い、電気泳動・オートラジオグラフィーを行った。PGJ2化合物を加えたものはPPAR γ 単独に比べて非消化部分が多いことがわかる。

活性物質のスクリーニングからレスベラトロールが見いだされた²⁾。そのレスベラトロールをマウスに投与し、糖代謝改善・寿命延伸効果を見たところ、高カロリー食をとった群に対しては効果が見られた^{3, 4)}。しかし、投与量はヒトにすると毎日ワイン100本分のレスベラトロールをとらねばならず、全く現実性がない^{5, 6)}。

7. 抗疾患(広い意味での老年病治療)として

1) 抗肥満としてのプロスタグランジン (SPRM)

脂肪細胞の分化をメインに制御する因子としてPPAR γ が知られている^{7, 8)}。PPAR γ はリガンド依存的核内受容体ファミリーの一員であり、インスリン抵抗性改善薬(チアゾリジン骨格化合物の受容体である)、内因性のリガンドは候補がいくつかあるのだが、そのうちの一つであるプロスタグランジン J2についての解析を行っている⁹⁾。

まず、プロスタグランジン J2 およびその誘導体のPPAR γ に対する結合能を解析した。放射線標識したものが存在しないため、トリブシン消化解析法を用いた。トリブシン消化解析法は極めて古典的な解析法で、化合物とタンパク質の結合様式を解析する方法として知られている。結合性のあると考えられるタンパク質を試験管内転写・翻訳系(キット化されている)と放射線標識アミノ酸(例えばメチオニン、システインなど)を用いて放射線標識したタンパク質を合成する。同タンパク質のみと、同タンパク質に化合物を加えたものに新たにトリブシンを加えて、同タンパク質を部分的に消化させる。その後、両反応系をSDS電気泳動を行い、オートラジオグラフィーする。もし、化合物がタンパク質に特異的に結合すれば、タンパク質のコンフォメーションが変化して、トリブシン消化の変化が見られる可能性がある。即ち、非化合物存在下に比べてよりトリブシン消化に対

して感受的になったり、非感受(抵抗)的になる。プロスタグランジンとPPAR γ の結合に関してトリブシン消化を行うと、3-4倍程度トリブシン消化に対して抵抗性になった。よって、プロスタグランジン J2はPPAR γ と結合し、なおかつ立体構造が変化する可能性を示唆した(図2)。興味深いことに、プロスタグランジン J2の代わりにPPAR γ アゴニストであるロジグリタゾンを加えた。同濃度のロジグリタゾンではトリブシン消化に変化が見られなかった。よって、PPAR γ への結合・PPAR γ の立体構造の変化に関してはプロスタグランジン J2の方がアフィニティが強力であると考えられた。ロジグリタゾンのPPAR γ に対する作用は転写共役因子であるTIF2, CBP, p300へのPPAR γ の結合能を上昇させることであると考えられている。そのため、転写共役因子(SRC-1, IF2, SRC-3, CBP, p300)の大腸菌組み換えGST融合タンパク質を各々作製し、前述の放射線標識PPAR γ タンパク質、化合物(なし、ロジグリタゾン、プロスタグランジン J2等)の三者を反応後、反応系をグルタチオン固定化カラムと結合させ、GST-転写共役因子融合タンパク質を精製する。カラムごと全てをSDS-電気泳動を行い、複合体を形成したPPAR γ タンパク質を検出する。すると、化合物依存的な転写共役因子-PPAR γ の結合が解析できる。ロジグリタゾンはPPAR γ -TIF2/CBP/p300の結合を促進し、PPAR γ -SRC-1/3の結合は促進しないことが報告されている。実際我々の系でもそれを確認することに成功した。ただ、興味深いことにロジグリタゾンにより増強されたPPAR γ -TIF2/CBP/p300の結合がロジグリタゾンより10分の1の低濃度のプロスタグランジン J2により結合が阻害された。即ち、プロスタグランジン J2はPPAR γ の競合阻害剤である可能性が示唆された。強力なPPAR γ アゴニストであるロジグリタゾンよりも高い結合アフィニティを持っていた。更には転写共役因子との

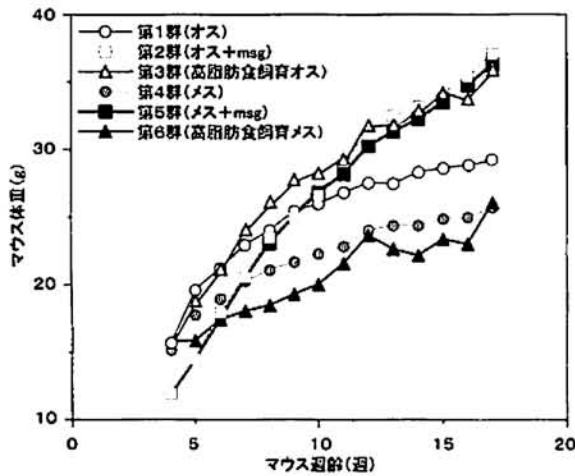


図3 野生型マウスの体重変化

野生型マウスを通常飼育、msg投与、高脂肪食飼育を行い、経時的に体重を測定した。各グループ15-20匹の平均値のみを示した。オスは第1-3群、メスは第4-6群、通常飼育は第1・4群、生後すぐにmsgを注射した後通常飼育は第2・5群、高脂肪食飼育は第3・6群(データはImaiら2001より改変をふくむ)。

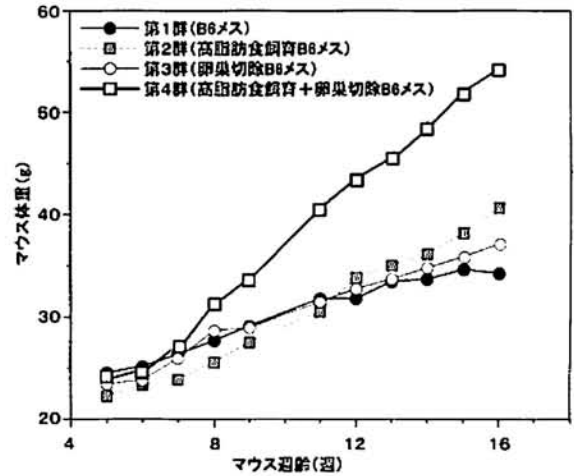


図4 メスB6マウスの体重変化

B6メスマウスを4群にわけ(各18匹)、通常飼育・高脂肪食飼育・卵巣切除後通常飼育・卵巣切除後高脂肪食飼育を行い、経時的に体重を測定した。各群の体重平均値のみを示した。全てB6メスで、通常飼育は第1群、高脂肪食飼育は第2・4群、卵巣切除は第3・4群である。

結合のみならず、PPAR γ -RXR との転写活性化能においても、また、培養脂肪細胞分化アッセイにおいても同様の結果が得られた。よって、試験管内、培養細胞レベルの複数種のアッセイにおいて、プロスタグランジン J2 は PPAR γ の強力な競合阻害アンタゴニストであることが判明した。現在、有機合成のスケールアップをはかっており、大量に合成できた後、マウス生体に投与して、その活性(特に脂肪分化抑制活性について)の解析を行っている。

もし、脂肪分化のみに抑制的に働くのであれば、プロスタグランジン J2 を SPRM (選択的 PPAR γ 制御薬) として、美容を考慮した部分やせの抗肥満剤としての応用を考えている。

同様の PPAR γ アンタゴニストとしては全く構造が異なるが、GW0072¹⁰⁾が存在する。

2) 抗肥満としての女性ホルモン (SERM)

プロスタグランジン J2 以外の脂肪細胞を標的とした老化制御候補薬剤として、SERM (選択的女性ホルモン受容体制御薬) を考えている。閉経前後の変化を見れば予想がつくように、女性ホルモンの作用は多様である。

高脂肪食誘導性および化合物誘導性肥満の解析を行った¹¹⁾。化合物は msg (monosodium glutamate) を生後すぐに注射することにより、視床下部肥満を誘発させた。その結果、コントロールに比べて、msg 注射群はオス、メスともに肥満になった(図3参照)。しかし、

高脂肪食群は面白い結果を示した。即ち、高脂肪食オスは肥満になったが、高脂肪食メスは肥満にはならなかった(図3参照)。よって、オスは高脂肪食誘導性及び化合物誘導性肥満になる。しかし、メスは化合物誘導性肥満に感受性があるが、高脂肪食誘導性肥満に抵抗性があることが判明した。メスとオスの差は極めて多彩であるが、その中で最も大きいと考えたのは女性ホルモンであった。何故ならば、特に白人女性であるが(その当時はフランスに住んでいたため)閉経後に急に体重が増加することは非常に多く見られるからである。

そこで、次に野生型メスのマウスを大量に用意して、その半分に卵巣を摘出した。同様に半分を普通食、残りを高脂肪食で飼育し、その体重等を測定した。その結果、卵巣のないメスのマウスはオスのマウスと同様に高脂肪食により体重・脂肪重が普通食と比べて有意に増えた(図4)。よって、卵巣の有無が高脂肪食誘導性肥満の抵抗性を決定することが明らかになった。

勿論、卵巣から種々の因子の分泌が知られているが、最も高脂肪食誘導性肥満抵抗性因子の候補として女性ホルモンが考えやすい。女性ホルモンはその二種類の受容体 (ER α と ER β) に結合することによりその機能を発揮すると考えられている。ER α と ER β はお互いに相同性があり、前述の核内受容体ファミリーに属している。そこで、メスの ER α および ER β のノックアウトマウスを高脂肪食で飼育した。その結果、メスの ER β ノックアウトマウスはメス野生型マウスと同様に高脂肪食誘導

性肥満に抵抗性が存在した。しかし、メス ER α ノックアウトマウスはまるでオスのように高脂肪食により、強度の肥満状態になった。さらにはオスの ER α ノックアウトマウスはオスの野生型マウスよりもかなり重篤な高脂肪食誘導性肥満になった。この実験から、高脂肪食誘導性肥満原因因子は女性ホルモンであり、ER α に結合することにより肥満になることが判明した。よって、ER α のアゴニストが高脂肪食誘導性肥満の治療薬になる可能性がある。

さらには肥満で重要な役割を果たす脂肪における ER α の機能を解析する目的で、脂肪細胞の ER α のみが欠損したマウスを作製した。作製方法は Cre/LoxP システムを応用した Cre-ER α /LoxP システムを用いた^{12, 13)} 野生型として生まれてきて、脂肪細胞も分化・成熟した後、脂肪細胞のみの ER α を欠損させた。前述の ER α ノックアウトマウス（受精卵から全身で ER α がいないマウス）は肥満傾向にあるが、脂肪細胞特異的 ER α ノックアウトマウスはなんと成熟脂肪細胞が死んでいく、脂肪萎縮症を呈していた。即ち脂肪細胞の ER α はアディポジェニック因子であることが判明した。抗肥満という概念でこの現象を考えると、脂肪細胞の ER α アンタゴニストは抗肥満活性が存在すると考えられる。

よって、以上の話をまとめると、脂肪細胞では ER α アンタゴニスト、それ以外の ER α アゴニスト活性を持った SERM（選択的女性ホルモン受容体制御薬）は新しい抗肥満薬剤になる可能性がある¹⁴⁾。

8. おわりに

以上、健康寿命の延伸法開発の必要性、いくつかの基礎研究のについて簡単にまとめたが、勿論まだ色々な研究成果が存在する。ただ、最終的な臨床応用を考えたときに、健康寿命の延伸は魅力的ではあるが、極めて長い期間の臨床データが必要になるため、あまり現実的ではない。実際のところ、抗肥満、抗糖代謝異常、抗生活習慣病を指標に考えるのが現実的であると考えられる。

参考文献

- 1) Ingram DK, Zhu M, Mamczarz J, Zou S, Lane MA, Roth GS & deCabo R. Calorie restriction mimetics : an emerging research field. *Aging Cell* 5 : 97-108, 2006.
- 2) Howitz KT, Bitterman KJ, Cohen HY, Lamming DW, Lavu S, Wood JG, Zipkin RE, Chung P, Kisielewski A, Zhang LL, Scherer B & Sinclair DA. Small molecule

activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan *Nature* 425 : 191-196, 2003.

- 3) Baur JA, Pearson KJ, Price NL, Jamieson HA, Lerin C, Kalra A, Prabhu VV, Allard JS, Lopez-Lluch G, Lewis K, Pistell PJ, Poosala S, Becker RG, Lakatta EG, Le Couteur D, Shaw RJ, Navas P, Puigserver P, Ingram DK, de Cabo R, Sinclair DA. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature* 444 : 337-342, 2006.
- 4) Lagouge M, Argmann C, Gerhart-Hines Z, Mezine H, Lerin C, Daussin F, Messadeq N, Milne J, Lambert P, Elliott P, Geny B, Laakso M, Puigserver P, Auwerx J. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1 α . *Cell* 127 : 1109-1122, 2006.
- 5) Corder R, Mullen W, Khan NQ, Marks SC, Wood EG, Carrier MJ, Crozier A. Red wine procyanidins and vascular health. *Nature* 444 : 566, 2006.
- 6) Kaeberlein M, Rabinovitch PS. Grapes versus glutony *Nature* 444 : 280-281, 2006.
- 7) Imai T, Takakuwa R, Marchand S, Dentz E, Bornert JM, Messaddeq N, Wendling O, Mark M, Desvergne B, Wahli W, Chambone & Metzger D. PPAR γ is required in mature white and brown adipocytes for their survival in the mouse. *Proc Natl Acad Sci USA* 101 : 4543-4547, 2004.
- 8) Metzger D, Imai T, Jiang M, Takakuwa R, Desvergne B, Wahli W & Chambon P. Functional role of RXRs and PPAR γ in mature adipocytes. *Prostaglandin Leukot Essent Fatty Acid* 73 : 51-58, 2005.
- 9) 今井 剛, 小林雄一 Δ 12-PGJ2 の有機合成と生化学 和光純薬時報, 74, 2-4, 2006.
- 10) Oberfield JL, Collins JL, Christopher PH, Goreham DM, Cooper JP, Cobb JE, Lenahrd JM, Hull-Ryde EA, Mohr CP, Blanchard SG, Parks DJ, Moore LB, Lehmann JM, Plunket KP, Miller AB, Milburn MV, Kliewer SA & Willson TM. A peroxisome proliferator-activated receptor? ligand inhibits adipocyte differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 96 : 6102-6106, 1999.
- 11) Imai T, Jiang M, Chambon P & Metzger D. Impaired adipogenesis and lipolysis in the mouse upon Cre-ERT 2-mediated selective ablation of RXR alpha in adipocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 98 : 224-228, 2001.
- 12) 今井 剛 コンディショナルノックアウトによる疾患モデル動物 細胞工学, 23, 216-219, 2004.
- 13) Imai T. Functional genetic dissection of nuclear receptor signaling in obesity, diabetes and liver regeneration using spatio-temporally controlled somatic mutagenesis in the mouse. *Keio Journal of Medicine* 52 : 198-203, 2003.
- 14) 今井 剛, 和田忠士 遺伝子破壊法とその医学的応用 転写がわかる, 羊土社, 107-113, 2002.