

カロリー制限による抗老化作用：その分子機構と模倣物探索

早稲田大・人間科学・基礎老化学 千葉卓哉

実験動物に対して与える食餌の量を、自由に摂食させた場合に比べて30%程度減らすことによって、様々な老化関連疾患の発症が抑制され、寿命も延長することが知られている。この抗老化作用は、特定の栄養素の制限ではなく、摂取カロリーを制限すること (Caloric Restriction; CR, or Dietary Restriction; DR) によってもたらされると考えられている。CR は、腫瘍やメタボリックシンドロームの発症・進行を抑制する以外にも、アルツハイマー病などの神経変性疾患の病態進行を抑制することがマウスを使った研究から明らかにされている。CR の抗老化作用は、酵母から線虫などの下等生物から、マウスやラット、さらに霊長類であるサルに至るまで認められている。

CR による抗老化作用との関連性が最初に指摘されたのは、成長ホルモン/インスリン/インスリン様成長因子-I (GH/insulin/IGF-I) 系による老化制御であった。そこで、GH 遺伝子の発現を抑制した GH antisense トランスジェニック (Tg) ラットを用いてその老化特性を解析した。その結果、自由摂食 (Ad Libitum: AL) 下においてこの Tg ラットは対照ラットと比較して寿命が有意に延長した。この Tg ラットに CR を行ったところ、寿命はさらに延長したことから、CR の抗老化作用には GH/insulin/IGF-I 系以外のシグナルも重要であることが示唆された。次に、インスリンと同様に視床下部に受容体が存在し、摂食とエネルギー代謝の調節に関わるレプチンの CR における重要性を解析した。その結果、CR は血中レプチン濃度を有意に低下させ、視床下部弓状核において発現している摂食亢進ペプチドであるニューロペプチド Y (neuropeptide Y: NPY) の発現を亢進させる可能性が示唆された。この NPY の発現上昇は、レプチンの脳室内投与によって消滅した。このことから、CR の抗老化作用におけるレプチンシグナルの重要性が示唆された。そこで次に、レプチン受容体に変異があり、インスリン抵抗性も示す Zucker ラットに対して CR を実施し、レプチンおよびインスリンシグナルが正常に機能しない動物における CR の代謝応答を解析した。その結果、意外にも、CR を行った Zucker ラットは対照ラットと同様な、糖および脂質代謝に関連する遺伝子発現変化を示した。CR による糖・脂質代謝調節には、転写因子である hepatocyte nuclear factor-4 alpha (HNF-4 α) と、その転写調節因子である peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha (PGC-1 α) が重要な役割をもつことが示唆された。さらに、CR による NPY 発現亢進も Zucker ラットにおいて見られ、この NPY 発現亢進が CR による代謝適応に重要であることが示唆された。Zucker ラットの CR による NPY 発現亢進には、グレリンシグナルが関与していると示唆されたが、その他にも重要な因子が存在する可能性も考えられた。

これらの結果は、CR による抗老化作用に NPY が主要な役割をもつことを示唆している。そこで、NPY ノックアウト (KO) マウスと野生型対照マウスを AL と CR 群にわけて長期飼育し、寿命と死因の病理学的解析とストレス耐性について解析した。その結果、CR に特異的と示

唆される GH/IGF-I 系の抑制は、NPY 欠損による著明な影響は認められなかった。しかし、NPY KO マウスにおいては CR による酸化ストレス耐性の増強が消失し、腫瘍発生頻度の減少も見られず、CR による寿命延長効果が減弱していた。これらの結果から、NPY は酸化ストレス耐性の制御を通じて CR による寿命延長効果に重要な役割をもつと示唆された。

以上により、NPY の発現を亢進させる物質や糖・脂質代謝に影響を与える物質が、CR の抗老化作用を模倣する物質 (CR 模倣物) の候補になる可能性が示唆された。今後は、そのような物質の探索と、NPY による酸化ストレス防御の分子機構についてさらに詳しく解析する必要がある。本講演では、我々が現在解析を行っている CR 模倣物の候補に関する研究と、視床下部において NPY の発現に影響を与える新たな制御因子に関する研究についてもあわせて報告したい。