

## 最近のトピックス

## 老けを抑える薬とその処方箋

## An anti-aging pill

## Rp) Rapamycin 2T

## 2x1 M und A

## G 15 J, start taking at age of 60

口腔解剖学分野

泉 健次

Div. of Oral Anatomy

Kenji Izumi

## 【Nature と Science の論文】

2009年7月発行のNature誌にマウス、Science誌にアカゲザルの長寿に関する論文が掲載された。一見関連がなさそうな2論文だが、TOR (target of rapamycin) シグナル伝達経路が共に関係している。

Harrison ら<sup>1)</sup>によれば、ヒトの年齢に換算すると60歳に相当する生後600日(約1年8ヶ月)のマウスにrapamycin(酵素TOR kinaseを特異的に阻害する)を継続的に餌に混ぜて与えたところ、寿命(ここでいう寿命とは、10匹中9匹のマウスが死ぬまでの時間(3年)と定義されている)が雌で14%(3年5カ月に)、雄は9%(3年3カ月弱に)延びたと報告している。高齢からのrapamycin投与で、これほど大幅な延命効果があったのは予想外らしいが、研究方法自体はきわめて単純で、すでに集団の一部が死に始める生後600日からrapamycin混入食にして、その後すべてのマウスが死亡するまでの生存曲線が書かれただけの内容である。この研究では正確を期するためとして、アメリカにある3ヶ所の研究所で異なる遺伝的背景を持つマウスに対し同じ実験を繰り返して調べられており、老齢マウスがrapamycin混入食で、全体として延命効果の差が認められたと結論付けて問題ないと評価されている。ところで、この論文では老化のメカニズムや癌による死を遅らせるrapamycinの効果を示唆しながらも(rapamycinの薬学的効果の指標として、TORシグナル伝達経路の下流物質S6Kのリン酸化を阻害しているというデータは示されている)、rapamycinがマウスの寿命を延ばした原因については何も結論していない。細胞レベルでのrapamycinのターゲットがTORにあることは分かって

いても、動物一個体の寿命にどう関係しているかは今後の研究による。

次にColman ら<sup>2)</sup>は、76匹の成獣後のアカゲザルを使い20年間に渡りカロリー制限に関する研究を行った結果、栄養バランスのとれた低カロリー食(標準的カロリー量の30%カット)を摂取し続けると、加齢に関わる疾患による死亡率の低下により、延命効果が高まると報告した。おそらく、人間にも効果があると見られる。現在生き残っているアカゲザルがすべて平均寿命である27才以上になったので報告できるようになったという。低カロリー食を摂っているサルは、癌、糖尿病、心臓病、および脳萎縮の発症率が驚くほど低下した。老化抑止効果も確認され、“見た目”も低カロリー食のサルは若々しい。(低カロリーにより、TSC1/2の抑制がはずれRhebにも抑制がかかることで、TORの活性が落ちる。)

当然のことながら、低カロリー食やrapamycin摂取でヒトの寿命が延びるかどうかは多くの人の関心事であることは間違いないが、そう単純な話にはならないと考えるのも間違いではない。疫学的にはやや肥満が一番長生きであり、ヤセ型は短命である。rapamycinは発見時には抗生物質であったが、最近臓器(とくに腎)移植の際に使われる免疫抑制剤である。病院や実験室の中のような環境と異なる普通の生活環境の中での効果や、クリーンな環境では免疫力が低下していたほうが長生きをする可能性があるのかどうか、今後の研究が待たれる。

## 【In vitro における老化研究理論とモデル】

ヒトの寿命は、日頃の生活習慣によって引き起こされる(成人病を含む)環境や、外部からのストレスなどに依存しているといえる。「寿命」という無数の因子が複雑に関わっているものを、ひとつやふたつの因子を操作することで操作可能かどうか検証する生物学的意義は大きいといえるものの、現時点ではあまりにも不明な点が多すぎる。個体老化と細胞老化の直接的な関連についての議論は続くのだが、視点をin vivoから、より単純なin vitro(細胞レベル)に置き換えてうまくモデル化ができると、老化の研究の発展につながる可能性が高い。

細胞レベルの老化に関する歴史的な発見は、「ヘイフリック限界」(Hayflick limit)<sup>3)</sup>であろう。1960年代にヒトの培養細胞(in vitro)を用いて、体細胞は原則的に決まった回数だけ分裂すると寿命が尽きてしまう(増殖が停止する)ことが報告された。メカニズムは細胞分裂の際、染色体の端についている「テロメア」蛋白質が、

細胞分裂が繰り返され複製するごとに短縮し、50～60回分裂するとテロメアが消失、細胞に増殖能がなくなる。細胞分裂が停止したこの状態は、個体の老化にたとえられ「細胞老化」とも呼ばれる。逆に、癌化した細胞が無制限には増えてしまうのを抑制する防御反応でもある。従って、ヘイフリック限界は長寿と相反するが、お互いを結びつける重要なキーワードであるといえる。

しかし、例外も存在する。2009年のノーベル医学・生理学賞が贈られた3氏の授賞理由は「テロメアとそれを修復する酵素による染色体保護機構の発見」であったが、短縮したテロメアを修復する働きのある酵素テロメラーゼを作る遺伝子は、ヒト体細胞のDNAの中にも存在するが、通常はオフになっている。一方、ガン細胞ではテロメラーゼが機能するようになり、テロメアを補充し不死化する。また、生殖細胞や新型万能細胞を含めた幹細胞もガン細胞と同様にテロメラーゼを使ってテロメアの長さを一定に保つことができる。正常な細胞が「高齢化」すれば、テロメアが短縮する。テロメラーゼの働きを活発にさせ、テロメアを修復し短縮させないことができれば、細胞の老化を遅らせることができる。

もうひとつの例外としてテロメアの短縮によらない細胞老化も存在する（残念ながら未解明の部分が多い）。放射線や酸化ストレスによるDNA損傷、癌遺伝子の活性化、過剰な栄養などの刺激により、細胞老化が誘導されることがわかっている。つまり、外部刺激による細胞老化の誘導を阻止できれば、これまた老化を遅らせることができる。TORシグナリング伝達経路に関わる老化はこちらの類に入ると筆者は考えているのだが、Blagosklonnyによれば<sup>4)</sup>、TORの活性化によって加速している老化現象は、rapamycinで抑制されるはずであるという。

そこで筆者は、ヒト培養口腔粘膜上皮細胞に対するrapamycin (2nM, 20nM)の影響を確認するための実験を行った<sup>5)</sup>。分子レベルでmTORシグナリング経路の下流にある蛋白質(S6K)のリン酸化がrapamycinによって抑制されているのを確認した上で、rapamycinの培養細胞に対する長期生存作用を検討したところ、非投与群は約1-2か月で細胞増殖が止まったのに対し、投与群では約半年間増殖し続け、長期生存効果を確認した(図)。さらに、rapamycin添加培地で15週間培養された口腔粘膜上皮細胞の再生分化能力を3次元培養によって確認したところ、2nMのrapamycinを投与された細胞では正常な上皮が再生され、細胞の分化再生能が維持されていた。

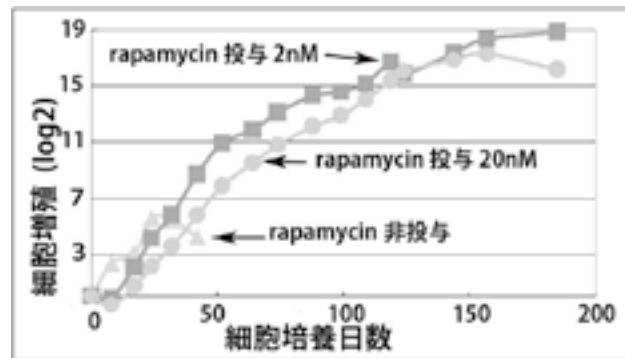


図  
培養口腔粘膜上皮細胞の長期継代による、代表的な増殖曲線。

## 【最 後 に】

現在 rapamycin は、我が国では未承認薬で普通には入手できないが、近い将来処方可能になることは間違いない。また、この薬は正常細胞と腫瘍細胞に対して働き方が異なることもわかっていて、可能性としては、抗腫瘍薬としての認可が先かもしれない。筆者は in vitro において、未分化な幹細胞群の枯渇を抑えつつ、細胞の長期培養を可能にする目的に使いたいと考えている。

## 【参考文 献】

- 1) Harrison DE et al.: Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *Nature*, 460: 392-395, 2009.
- 2) Colman RJ et al.: Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science*, 325: 201-204, 2009.
- 3) Hayflick L and Moorhead PS.: The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res*, 25: 585-621, 1961.
- 4) Blagosklonny MV: Aging, stem cells and mammalian target of rapamycin: a prospect of pharmacologic rejuvenation of aging stem cells. *Rejuvenation Res*, 11: 801-808, 2008.
- 5) Izumi K et al: Pharmacological retention of oral mucosa progenitor/stem cells. *J Dent Res*, 88: 1113-1118, 2009.