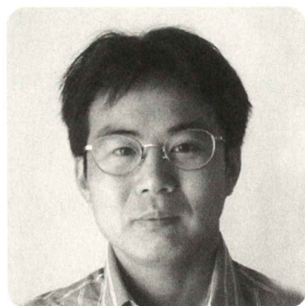


3. 腹七分目の健康科学

九州大学病院小児歯科
講師

山座 治義 (やまざ はるよし)

1997年 九州大学歯学部卒業
 2001年 九州大学大学院歯学研究科修了 博士(歯学)取得
 2001年 長崎大学医学部助手
 2002年 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科助手
 2004年 National Institute on Aging訪問研究員
 2007年 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科助教
 2009年 九州大学病院小児歯科助教
 2010年 九州大学病院小児歯科講師

実験動物の摂取量を適度に制限するカロリー制限 (caloric restriction; CR) は、自由に摂食させた場合 (ad libitum feeding: AL) に比べ、様々な老化現象が遅延し、病態の進行が抑制され、平均および最大寿命を延長させる実験的介入法である。例えば、自由に摂食させたラットよりも、摂食量を30%減らしたラットの寿命が有意に延長する。このようなCRの寿命延長効果は、酵母や線虫、ショウジョウバエのような下等生物から大型哺乳類 (ウシやイヌ) までの様々な生物種で実証され、CRに反応する進化生物学的に保存された老化や寿命を制御するメカニズムが存在すること、ヒトにも応用可能であることを示唆している。1935年にMcCayによりCRの寿命延長効果が初めて報告されて以来、多くの研究グループがその効果を実証してきたが、その詳細な分子機構は未だ解明されていない。本演では、これまでのCRに関する研究内容を紹介する。

CRの寿命延長機構の解明の一環として、CRラットで耐糖能試験を行った結果、血中インスリン濃度の上昇を伴わない正常な耐糖能を示した。このCRでの新規の特徴は、老化・寿命の制御のみならず生体のグルコース恒常性にインスリン非依存性の機構が存在することを示唆している。我々が近年、新たな長寿モデル動物として報告した成長ホルモン (growth hormone; GH) 抑制によるGH-インスリン様成長因子 (insulin-like growth factor-1; IGF-1) 系の抑制トランスジェニックラット (tgラット) では、寿命曲線や体重、摂食量、血中のインスリンやグルコース、IGF-1濃度の低下がCRラットと類似していた。このtgラットは、CRラットと同様、インスリン非依存性のグルコース恒常性機構が存在すること、ヒトIGF-1の持続投与でCRおよびtgラットでは、脂肪細胞から分泌されインスリン感受性に関連するアディポネクチンの血中濃度の上昇が、対照群である自由摂食群のレベルまで低下することなどの共通の表現型を有していた。このことから、tgラットはCRのモデル動物として有用であり、2種類の長寿モデル動物を比較検討することはその寿命延長機構や特異的な表現型

の解明への強力な手段である。他の研究グループでは、アディポネクチン強発現マウスの寿命が延長したことを報告しており、CRによる寿命延長機構にアディポネクチンが重要であることの裏付けとなった。

線虫ではインスリン/IGF-1受容体に相当するdaf-2変異体で寿命が延長するが、その寿命延長にはインスリン/IGF-1シグナル伝達系の下流に位置する転写因子daf-16が必要である。また、daf-16やショウジョウバエでの相同遺伝子dFOXOの強発現により寿命が延長し、哺乳類ではインスリン受容体を脂肪組織特異的に欠損させたマウスの寿命が延長する。これらの長寿動物の報告から、寿命制御にインスリン/IGF-1シグナル伝達系が大きな役割を演じていることが理解できる。daf-16やdFOXOの哺乳類での相同遺伝子であるFoxOファミリーが、寿命制御に関与していることが推察されるが、その解析は十分ではない。よって、FoxO1ノックアウトマウスを導入して、CRのストレス応答、抗腫瘍効果、寿命延長効果へのFoxO1の役割について検索を行った。野生型およびノックアウトマウスでのCRによる寿命延長効果に差は認められなかったが、野生型CRマウスにおける酸化ストレスへの応答による細胞周期やDNA修復に関連する遺伝子の発現上昇が、ノックアウトCRマウスでは抑制されていた。さらに、CRによる腫瘍発生頻度の減少効果がノックアウトCRマウスでは認められなかった。以上のことから、FoxO1がCRによる酸化ストレスへの応答増強に重要な役割をしていることを示唆するとともに、CRの抗腫瘍効果に関与することを初めて明らかにした。