

# 未病からの老化制御

## 生理的老化と病的老化の 狭間にみる食養と抗加齢サプリ

森 望\*



### 要 約

未病は生理的老化と病的老化の境界にある不安定な状況であり、老化制御はこの不確かな未病を防ぐことにある。食餌制限はさまざまな動物で健康長寿化へ代謝的な有利性をもたらすが、人間の老化制御へも効果が期待できる。ヨーロッパ中世には意外にもこれが宗教的背景の中で行われていた。それが庶民の健康を保つひとつの要素となった。人間の寿命の限界はほぼ120歳。それを制御する寿命遺伝子や寿命シグナルの実体が見え始めている。それを元にカロリー制限模倣薬や長寿化遺伝子の活性化薬が開発されつつある。われわれはそのような長寿化サプリを望むだろうか？薬剤に頼るよりもむしろ食養から未病を防ぎ老化を制御することこそが理想と思われる。

**Key words** : 老化, 寿命, カロリー制限, 長寿遺伝子, 生命の妙薬

### はじめに

16世紀のフランドル地方に生きた画家、ブリューゲル(Pieter Brueghel de Oude)に「謝肉祭と四旬節の葛藤(喧嘩)」と題した興味深い絵がある(図1:1559年)。画面の左側には飽食に浮かれる町民が描かれ、右側にはイースター前の40日間の断食期間につましく堪える姿がある。中でも、中央下部で右手に大きな肉片をもち揚々と大樽にまたがる肥満男とその右側に台車の椅子にかろうじて座り2匹の小魚を捧げ持つ痩せこけた男の対比(図1(下))が印象的だ。右の男の台車には食べかけのパンやブリュッセルの原型のようなものが載っている。奥は木の実なのだろう。決して大都会ではない、この絵に描かれたヨーロッパ中世の街の町民の生活は貧しくはない。いや、むしろ豊かにさえ見える。当時の日本がまだ秀吉と信長と家康が割拠する戦乱の世であったことを思えばなおさらだろう。キリスト教にせよイスラム教にせよ、欧州、中近東では、豊かな時代においても断食(完全な絶食ではなく、肉を控え粗食で過ごす)期間を大切に維持してきた。これは、今日でいうカロリー制限(calorie restriction / CR)あるいは食餌制限(dietary



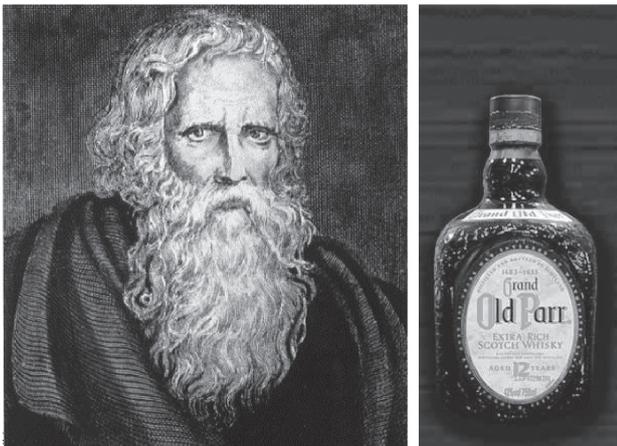
図1:「謝肉祭と四旬節の葛藤(喧嘩)」  
("Fight between Carnival and Lent") Pieter Bruegel de Oude (the Elder), 1559.:全体(上)と、カーニバルとレントの二人の人物の拡大図(下)

\*長崎大学医学部神経形態学(解剖学第一教室)教授

restriction / DR)に相当する。この左の太っ腹の大男はメタボの域を超えている。このままでは決して長生きはしなからう。四旬節のような粗食期間を強制したのは、今から思えば、健康に過ごすための自然の智慧だったのかもしれない。

## Thomas Parr と Jeanne Calment

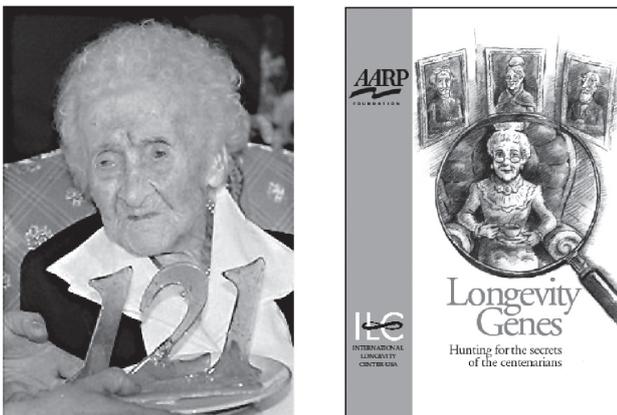
このような時代に人は何歳くらいまで生きられたのだろうか？スコッチウイスキーに「オールドパー」という名酒があるが、そのボトルの裏には男の肖像画がある。トーマス・パー (Thomas Parr) (図2)。1483年の2月、イギリスのリバプール郊外の村ウィニングトンに生まれ



Thomas Parr 1483 ~ 1635 (152 years-old)

図2：オールド・パーの肖像画

(ルーベンスによる)とスコッチウイスキー オールドパーのボトル



Jeanne Calment 1875 ~ 1997 (122 years-old)

図3：ジーン・カルマンの121歳の誕生日の写真(左)

(Wikipedia 英語版 ([http://en.wikipedia.org/wiki/Jeanne\\_Calment](http://en.wikipedia.org/wiki/Jeanne_Calment))より転載)と米国の寿命遺伝子の本(電子版：<http://www.ilcusa.org/media/pdfs/longevitygenes5.04.pdf>)の表紙に描かれた肖像イラスト(右)

1635年の春に亡くなったという。つまり152歳を全うしたとされる「伝説」の人物だ。105歳で子供をもうけたとか、122歳で再婚もしたとか、何とも羨ましい、しかし非現実的な、それでいていかにも事実めかしい話が残っているが、寿命に関してはあくまで「伝説」の話として理解されている。

今ではよく知られているように、戸籍上の確実な資料から断定できる人間の最長寿者はフランスのアルル地方に生きたジーン・カルマン (Jeanne Louise Calment) 女史(図3)である。1875年の2月21日に生まれ、1997年の8月4日に亡くなっている。彼女の肖像は寿命遺伝子を取りまとめた米国の本の表紙にもなっている(図3(右))。122歳と164日。これが、科学的に認められた人類の最長寿記録である。日本でもかつては泉重千代の118歳が最長寿とされたが、それは疑問視され、おそらくは鹿児島の本郷かまと、116歳(1887年(明治20年)9月16日~2003年(平成16年)10月31日)が長寿記録と思われる。日本ではもうすでに3万人近くの百寿者(センテナリアン, centenarian)がいるが、以上のような人間の長寿の記録から、ホモ・サピエンスという人間の最長寿命はほぼ120歳と考えられるようになった。

## 生理的老化と病的老化と未病

さて、今日の高齢化社会にあって、健康長寿への願いは大きい。日本は世界一の最長寿国だ。これは誇らしいことでもあるが、大きな問題もはらんでいる。欧米の高齢化が比較的ゆるやかに進んだのに対し、日本の高齢化は戦後急速に進展したため、その社会的対応へのひずみがあるという<sup>1)</sup>。最近の老化学(エイジングサイエンスあるいはジェロントロジー)、抗加齢学(アンチエイジングサイエンス)の発達により、老化の進行に関する代謝系やシグナル伝達系の理解が進み、また寿命制御に積極的に関わる遺伝子群が特定されてきた<sup>2,3)</sup>。これは大きな科学的収穫である。この知識をベースに、今、われわれは高齢化社会における健康長寿のあり方を理解し、その介入あるいは制御への方策を合理的に発展させることができるようになったのである。

しかし、「老化」や「寿命」というものは、本来、すべての生物に生理的に備わったものであり、病状ではなく、また忌み嫌うべきものでもない。しかしながら、多くの人が何気なく感じているように、老化(aging)は年齢とともに進行し、身体はしだいに老衰(senescence)し、ついには死し、これをもって個体の寿命(lifespan)となる。寿命には社会的にみて「平均寿命」と「最長寿命」とがあるが、今、ここでは生物学的に規定された最長寿命を

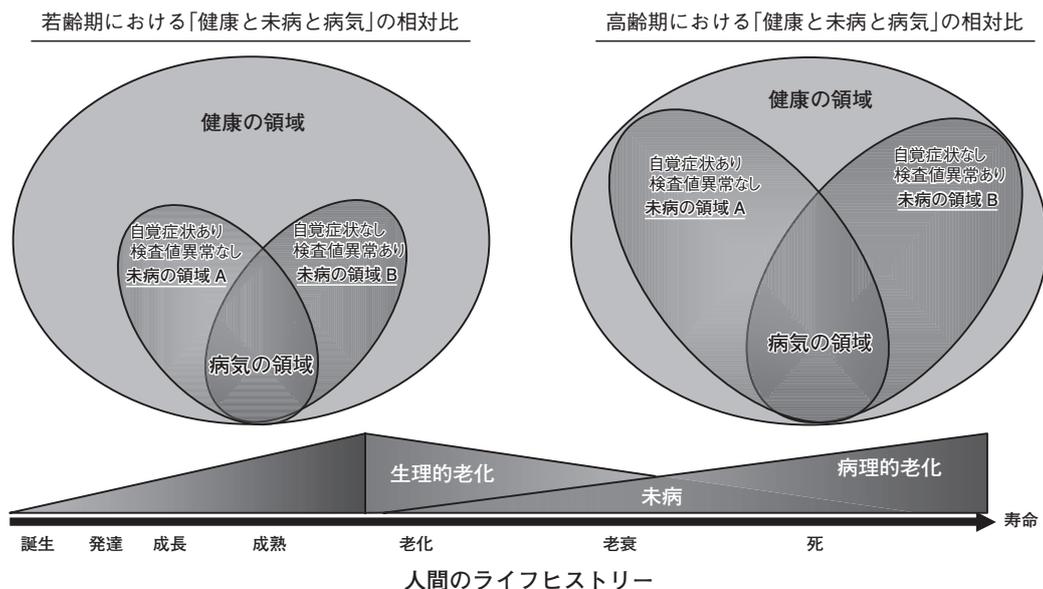


図4：人間の一生における「生理的老化」と「未病」と「病的老化」の関係（下）および若齢期と高齢期における健康、未病、病気の相対的な関係（上）。福生による未病の概念図<sup>1)</sup>を元に改変。若齢期と高齢期とで、それぞれの割合が変化することに注意。

中心に考えている。人間が「死」という生命の終焉を迎える理由は、有性生殖をする生物に根源的に備わった有限の寿命があるからなのだが、その終焉へ至る原因にはさまざまな病的なものに関わる。癌であったり、アルツハイマー病やパーキンソン病のような神経変性疾患であったり、骨粗鬆症であったり、いずれにせよ加齢依存性の老年性疾患である。これらは明確な老年病だが、老化の過程でその罹患率は高まる。このようなステージは「病的老化」（または「病的老化」）の始まりであり、それ以前の状態、つまり病的ではない成熟後の時間に依存する「生理的老化」とは区別される（図4参照）。

未病という概念は、まさにこの「生理的」と「病的」の狭間にある状態である（図4）。正しくは「自覚症状はあるが、検査で異常がない状態」（A）と「自覚症状はないが、検査で異常がある状態」（B）が「未病」である<sup>1, 4)</sup>。平たくいうならば、半健康で病気に進行しつつある状態と言ってもよい。未病はすべての病状の前段階としてとらえられるので、必ずしも老年期の問題だけではなく、発達期の小児や思春期の青年、成熟した大人でも対象となる。しかし、その想定される割合は老年期に比べると大きくはない（図4（左））。高齢期になるほど、未病の対象は大きくなる（図4（右））。同時に病気の状態（病気の領域）も老化とともに大きくなる。一方、健康でいる状態（健康の領域）は若齢期に高く、老年期には小さくなる。中年期以降問題となる、いわゆる生活習慣病の予備軍は、まさにこの未病の状態といえることができる。

## カロリー制限と代謝変動

この論説の冒頭で欧州の宗教的な意味合いで行われてきた四旬節のような40日もの絶食期間は、今日でいうカロリー制限に相当するものと述べた。欧州の社会は図らずも健康長寿への生活スタイルを導入していたのである。現在では、先進国は飽食の時代、発展途上国は時に食料危機に喘ぐという地球規模でのアンバランスがあるが、食料危機下の少食であれば健康長寿かということ、そういうことは決してない。十分な栄養は生きるために必要であるし、過食はいけいない。要は節度の問題である。実験的には、ラットやマウスを用いた老化研究で実施されるカロリー制限（CR）あるいは食餌制限（DR）はおおよそ30%のカットだ。これが、科学的にも実証された延命効果と身体健康化をもたらす<sup>5, 6)</sup>。

最近の研究から、このようなカロリー制限の状態では、さまざまな生理学的メリットが生まれること、また細胞レベルで分子的な代謝がいい方向へ充進されることがわかっている<sup>7, 8)</sup>（図5）。長寿化へのポイントは、いわゆるインスリン様成長因子IGF-1のシグナル系を抑制し、FoxO系の転写因子を活性化し、サーチュイン（sirtuin）と呼ばれる寿命遺伝子（哺乳動物ではSIRT1など）を活性化することである。

食事制限によって人間の老化はよりよい方向へ向かう

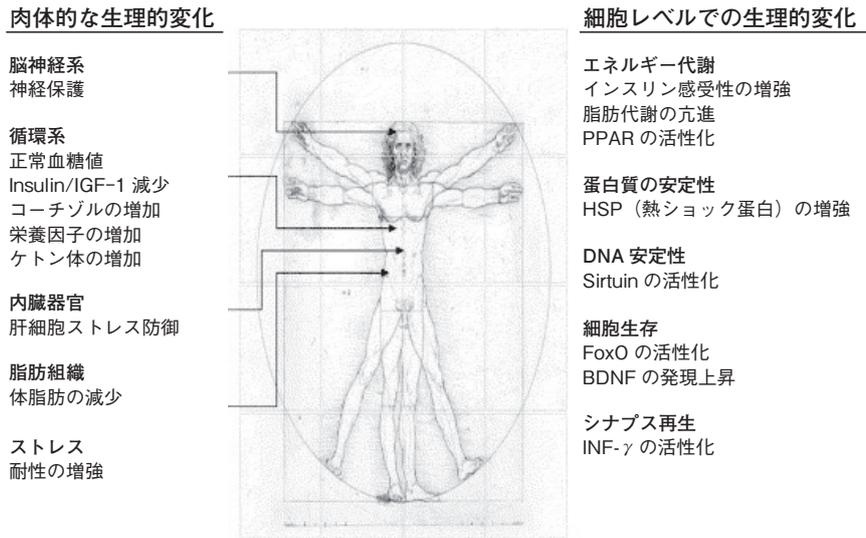


図5：カロリー制限や食餌制限による生体の生理的機能の改善（左）と分子細胞レベルでの機能的代謝改善（右）。文献8より改変。

カロリー制限模倣薬と長寿化遺伝子活性化薬

病的な老化や未病の状態を避け、健康状態を維持するためには、この長寿化方向への代謝制御を行えばよい。この考えのもとに、サーチュイン活性化分子 (sirtuin activators, サーチノール Sirtinol ともいわれる) やカロリー制限模倣薬 (CR mimetics) が開発されつつある<sup>9-11)</sup>。これらは抗加齢サプリメント (アンチエイジングサプリメント) といってもよい。前者の代表格は赤ワインに含まれるポリフェノール系のレスベラトロール (resveratrol)、後者の代表格は2-デオキシグルコース (2DG) であるが、今後ますますより効果的なものが開発されてくるにちがいない。

しかし、われわれはこの抗加齢サプリのようなのを本当に欲するだろうか？長寿化ビタミンを欲しているのだろうか？本来、自然の生命というものは、自然の中にあるべきものであり、人為的な化合物に浴することはある意味で「不自然」である。これはもう「健康」の状態から他の何かの状況へシフトしたことになる。それが「未病」の方向でないとしたら、いったい何なのだろうか？

未病と食養、そして老化制御

未病という概念は、2千年前の中国の古い医学書「黄帝内経」に由来するという<sup>1,4)</sup>。中医、いわゆる東洋医学では、個人の体質に即した治療を施すといわれ、西洋医学で対象とする病気を治療するというよりもむしろ、身

体の内在的な回復力あるいは対応力を鼓舞する方向での治療をめざす。

韓国ではちょうど欧州にブリューゲルのいた時代 (李氏朝鮮時代) に許浚 (ホ・ジュン, 1539-1615) という名医が活躍した。王の主治医として仕え、「東医宝鑑」(朝鮮第一の医学書) などを著している。ホ・ジュンもカロリー制限を是としたかどうかはわからないが、チャングムにも通じる「医食同源」すなわち「食養」を重んじたものと思われる。

ホ・ジュンの時代より100年ほど下るが、日本では江戸時代中期に活躍し、自身も83歳という当時としてはかなりの高齢までそれこそ養生した貝原益軒がいる。その晩年の書「養生訓」にも食への注意が多く書かれているが、最終章の第八巻には「老を養う」の項がある<sup>12)</sup>。この中で、益軒は「老後の一日、千金にあたるべし」と老年期の一日一日の大切さを強調した上で、「衰病の人、多くは飲食過度によりて、くははる。殊に肉多く食するは害あり」とし、「多食するは危うし」と説いている。益軒はおそらくは中国韓国の医学書を参考にこのような結論に至り、江戸期の庶民へ健康長寿への徳を広めたのだろう。「養生訓」の末尾には「八十四翁貝原篤信書／正徳三巳癸年正月吉日」とある。実は、益軒はこの年の秋 (10月5日 (旧暦の正徳4年8月27日)) に亡くなっているのだが、このような晩年まで、明晰な執筆活動を行っており、まさに未病のままに寿命を迎えたのではなかろうか。貝原益軒83歳、ホ・ジュン76歳。この日本の本草学者と韓国の名医は、ともに、当時としてはかなりの長

寿を全うしている。

先に掲げたオールドパーのボトルのように、古くから「酒は百薬の長」といわれる。これに対し、いわゆる「生命の妙薬」(Elixir of Life)と、長年期待されてきたものがある<sup>13)</sup>。今、その実体が明確になりつつある。今日の老化や寿命の分子的理解を背景に、老化の進行や寿命の長短を制御できる小さな化学物質を見いだすことが可能になりつつあるのだ<sup>14-15)</sup>。しかし、真の健康長寿への道は、CR ミメティクスやサーチノールに頼るのではなく、ごく自然な食養にあるのではないだろうか?<sup>16)</sup> 理想的な食のバランスとある程度の量的制限から、ごく自然な未病抑制へ向かわせ、「生理的老化」を引き延ばす。これこそが理想の老化制御だろう。老化制御の核心は未病制御にある。

確かに、われわれは老化に関係する遺伝子の多様性とその普遍性を理解しつつある<sup>17, 18)</sup>。老化に深く関わる分子のシグナル系も理解した<sup>19, 20)</sup>。寿命のメカニズムも大方はわかった<sup>2, 21-23)</sup>。老化制御も脳を中心として可能のようにも思われる<sup>24, 25)</sup>。しかし、それに奢ってはならないだろう。問題は何も身体的な健康の長さだけではないのだ。いわゆる QOL, 「こころ」の問題も含めて、高齢期の未病の中にあっても不安感を取り除き幸福感を持ち続けられる質の高い生活を心がけたい。それへの処方箋は、今の老化学や抗加齢学の知識からではまだ得ることができないのだから。

(4,944 文字)

#### [文 献]

- 1) 福生吉裕: 未病ナースを目指す人へ 3. 老化と未病, 未病と抗老化 13(1), 7-9 (2004)
- 2) 森 望: 老化と寿命制御におけるシグナル伝達 実験医学 20(2) 367-375 (2002)
- 3) 森 望: 老化とシグナル伝達: 食物栄養調節の視点から 老年消化器病 16(3) 209-215 (2005)
- 4) 未病とは? 日本未病システム学会ホームページ(<http://www.mibyouta.gr.jp/mibyotowa.htm>)
- 5) Masoro EJ: Overview of caloric restriction and ageing, Mech. Ageing Dev. 126, 913-922 (2005)
- 6) Piper MD, Bartke A: Diet and aging, Cell Metab. 8(2), 99-104 (2008)
- 7) Levenson CW, Rich NJ: Ear less, live longer? New insights into the role of caloric restriction in the brain. Nutr. Rev. 65(9) 412-415 (2007)
- 8) Martin B, Mattson MP, Maudsley S: Caloric restriction and intermittent fasting: Two potential diets for successful brain aging. Ageing Res. Rev. 5, 332-353 (2006)
- 9) Chen D, Guarente L: SIR2: a potential target for calorie restriction mimetics. Trends Mol. Med. 13(2) 64-71 (2006)
- 10) Ingram DK et al.: Calorie restriction mimetics: an emerging research field. Aging Cell 5, 97-108 (2006)
- 11) Lamming DW, Wood JG, Sinclair DA: Small molecules that regulate lifespan: evidence for xenohormesis. Mol. Microbiol. 53(4), 1003-1009 (2004)
- 12) 貝原益軒: 養生訓 (デジタル版) 中村学園アーカイブ (<http://www.lib.nakamura-u.ac.jp/kaibara/yojokun/index.htm>)
- 13) Groom R, The elixir of life: fact or fiction?, J. Royal Soc. Med. 87, 540-543 (1994)
- 14) Curtis R, Gesaman BJ, DiStefano PS: Ageing and metabolism: Drug discovery opportunities, Nature Rev. Drug Discov., Published online 24 June, 1-12 (2005)
- 15) Gesaman BJ: Genetics of aging: implications for drug discovery and development. Am. J. Clin. Nutr. 83 (suppl) 466S-469S (2006)
- 16) 福生吉裕: 東洋医学的見地からみた高齢者の食養, 現代未病食養のススメ. 未病と抗老化 17(1), 11-18 (2008)
- 17) 森 望: 老化遺伝子 臨床整形外科 (医学書院) 39(2) 176-179 (2004)
- 18) Guarente L, Kenyon C: Genetic pathways that regulate ageing in model organisms. Nature 408 255-262 (2000)
- 19) 森 望: Shc シグナリングからみる寿命制御と老化脳保護 生化学 78(3) 189-200 (2006)
- 20) Katic M, Kahn CR: The role of insulin and IGF-1 signaling in longevity. Cell Mol. Life Sci. 62(3) 320-343 (2005)
- 21) 森 望: 生物の生存戦略と寿命制御の遺伝子背景 科学 (岩波書店) 74(12) 1398-1402 (2004)
- 22) 森 望: 寿命の進化史と遺伝子 エコソフィア 特集「Aging の博物自然史」19, 17-24 (2007)
- 23) Warner HR: Longevity genes: from primitive organisms to humans. Mech Ageing Dev. 126, 235-242 (2005)
- 24) 森 望: 脳の老化と寿命制御 日本老年医学会雑誌 41 (3) 266-270 (2004)
- 25) 森 望: 神経の可塑性が脳を守る: 脳の抗加齢は可能だ アンチ・エイジング医学—日本抗加齢医学会雑誌 2 (2), 194-198 (2007)