

特集

アンチエイジング

—運動・栄養・環境・精神の観点から—

企画編集 **山田秀和**

近畿大学 客員教授、大阪公立大学 客員教授、大阪大学大学院 医学研究科 招聘教授

4 特集にあたって／山田秀和

I. 老化とは

- 6 1. アンチエイジング医学とは—老化計測と epigenetic clock—／山田秀和
- 14 2. 内的老化／米井嘉一
- 21 3. 外的老化／森田明理

II. それぞれの観点から：運動

- 26 1. 運動実施に伴うアンチエイジング効果／藤田 聡

III. それぞれの観点から：栄養

- 31 1. 食事／日比野佐和子
- 38 2. 腸内細菌とその代謝物／内藤裕二
- 44 3. 見た目のアンチエイジングに役立つ栄養学／田中 孝，田村忠司
- 53 4. サプリメント／山岸昌一

IV. それぞれの観点から：環境

- 59 1. 住宅の健康性／岩前 篤

V. それぞれの観点から：精神

- 65 1. 化粧療法の認知症患者への好影響
／阿部康二，田所 功，山下 徹，佐藤順子，谷 都美子
- 71 2. 睡眠／小野太輔，大黒正志，西野精治

VI. 対処法

- 77 1. アンチエイジング—シミ，シワへの対応—／船坂陽子
- 84 2. 容顔／大慈弥裕之
- 90 3. 体型／根本美穂，山田秀和

96 次号予告

I-1

特集 アンチエイジング—運動・栄養・環境・精神の観点から—

老化とは アンチエイジング医学とは —老化計測と epigenetic clock—

山田秀和

近畿大学 客員教授, 大阪公立大学 客員教授, 大阪大学大学院 医学研究科 招聘教授

近年、老化が疾患と考えられるようになった。次の国際疾病分類ICD-12で老化を主コードに入れるためには、老化の計測方法の確立と、そのステイジングが重要となる。そのために老化時計という概念で、老化のステイジングをする必要があらう。現時点では、DNAのメチル化を用いた時計(epigenetic clockの1つ)が有用だ。現実には、がんのTNM分類のような、治療法の評価に使えるものが必要で、機能も評価項目に必要とならう。

はじめに

近年、老化が疾患として説明できるのではないかと考えが急速に進んでいる。アンチエイジング医学では、老化関連疾患に対応するためには、老化をコントロールするほうが効率がよいのではないかと考えが基本にある。

ICD-11国際疾病分類では、主なコードに老化が入らなかった。高齢になって起こってくる疾患(がん、心血管疾患、認知症など)では老化がその根本にあり、老化関連疾患(ICD-11ではXT9Tというサブコードが使える)の立場で説明することが有用という状況となっている。しかし老化は、WHOの疾患の定義を満たしており¹⁾、共通のメカニズムへの介入を介して治療が行われる時代となりつつあり、アンチエイジング医学が進もうとしている。

アンチエイジング医学

長寿科学の一分野であり、老化制御を目指している医学である。老化を疾患と考え対応している。日本では日本抗加齢医学会が中心となって、設立当時(20年前)からこの考えで抗老化にどう対応するかという立場で運動を進めている。予防医学を中心に、診療科横断的(学際的)・実践的に行われてきた。アンチエイジングという単語が、初期には美容領域に頻用されたため、一般的にやや誤解を生んで、医療広告規制において混乱を生じた。このため、国の規制改革会議でも医療広告規制の問題を取り上げてもらい、科学的根拠をもとに“アンチエイジング”を使うことは元から問題ないことが再確認されている。サプリメントは食品であることから、医療機関での販売の規制はない。この領域(老年学)では、ゼロサイエンスという立場で考える

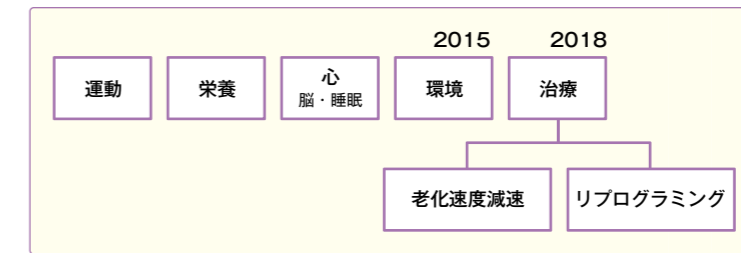


図1 抗加齢医学での実践

長寿科学に基づいた予防医学の実践。運動・栄養・心(脳・睡眠)・環境に対応することで、健康寿命を延伸させる。さらに、老化制御のための治療法の開発が進んでいる。2014年ごろまでは、運動・食事・精神などへの対応が主体であった。2015年には、環境からの老化への影響が明らかとなった。エクソゾームと呼ばれる、生涯を通じた外部環境の蓄積が、環境曝露という点で重要。実際の老化の治療が進められるようになったのは2018年ごろである²⁾。

研究者もいる。重要ではあるが、実臨床では、フレイルなどの戻ることのできる現象への対応法の検討がさらに重要と思われる。ただ近年、基礎論文で老化制御が受精の瞬間からの問題であることや、リプログラミングの手法での若返りが可能となったことが報告され、進化や誕生から寿命の全プロセスを考慮した議論が必要となっている。

このため、ますますアンチエイジング医学の重要性が高まってきた。実践的には、運動・栄養・心(脳/睡眠)・環境に対応していこうとしている。2018年からは、既存薬への転用で、抗老化作用がありそうな薬剤の開発が進められている(図1)。

老化と寿命³⁾

老化とは、寿命に伴う機能低下のことであり、損傷修復能力の低下による分子損傷の蓄積によって特徴付けられる。一次老化と二次老化に分けて考えるのがわかりやすい。

一次老化は、時系列的にすべての組織の構造と機能を損なう変化である。回復力(レジリエンス)の低下に関しては、最終的な一次老化を意味している。脊椎動物ではその種の固有の寿命により関連付けられると思われる。二次老化は環境的な障害や疾患によって悪化する有害な変化とされており、心理的な影響も含まれている。

この理解は老化理論に基づくが、大きく2つの考えがあ

る。①老化は厳密に制御され、プログラムされたプロセスであり、その病理学的結果は、成長や発達などの通常の生物学的プロセスの延長という立場と、②老化は、蓄積された生涯にわたる損傷と確率的エラーの結果であり、最終的には組織維持能力を損なうという考えである。

寿命は、基本的にはその動物固有の暦年齢での死を迎えることとされている(以下、脊椎動物での議論)。ヒトはどの程度生きるかという議論では、120～150歳程度とされており、クジラ、ネズミ、カメ、ハダカデバネズミなど、それぞれ死を迎える年齢がおおよそ推定されている。ヒトにおいては、平均寿命での立場として、遺伝的因子が25%程度、環境因子が75%程度関与すると説明されている。

注意として、“加齢”は日本語の場合、老化と同じ意味で使われる場合もある。同じ60歳でも、見た目では55歳ぐらいに見える方や65歳ぐらいに見える方がいる。この理由がわかりはじめたため、暦年齢と生物学的年齢に分けて考える時期にきた(じつは筆者は、2025年の大阪・関西万博の大阪パビリオンでは“リボン”をテーマとして、暦年齢から生物学的年齢への考えの転換を訴えている)。

老化の機序

2013年にオペンロティンらが、老化の特徴を9つにまとめて⁴⁾以来、これをもとに議論されることが多かったが、

III-2

特集 アンチエイジング—運動・栄養・環境・精神の観点から—

それぞれの観点から：栄養
腸内細菌とその代謝物

内藤裕二

京都府立医科大学大学院 生体免疫栄養学 教授

腸と皮膚との関連も明らかになりつつあり、腸皮膚相関といった概念も生まれつつある。また、腸内細菌叢に関するオミックス解析も急速に進歩し、美容皮膚科のメディカルスタッフのなかにも腸内細菌叢に興味を持つ方が増えてきている。腸内細菌・腸内環境の変容→慢性炎症→エピジェネティクス→老化といったセントラルドグマが存在する可能性が示唆されている。皮膚疾患においても腸内細菌代謝物トリメチルアミン酸化体が炎症、線維化の病態に関与し、ポリアミンはその抑制システムと考えられる。食あるいはプロバイオティクスによるポリアミンがアンチエイジング候補である。

はじめに

脳と腸との相互作用を理解する脳腸相関という概念がある。脳腸相関には腸内細菌叢とその代謝物が重要なメデイエーターとなっていることが明らかとなり、脳腸微生物相関とも呼ばれるようになった。腸と皮膚との関連も次第に明らかになりつつあり、腸皮膚相関といった概念も生まれつつある。また、腸内細菌叢に関するオミックス解析も急速に進歩し、美容皮膚科のメディカルスタッフのなかにも腸内細菌叢に興味を持つ方が増えてきている。アンチエイジング医療においても暦年齢ではなく、生物学的な年齢を測定しようとする解析技術も進歩し、「生物学的年齢」と呼ばれている¹⁾。2022年に開催された国際老化会議でもこ

れまでの老化の9つの特徴に加えて、腸内細菌叢の乱れや慢性炎症が新たな特徴として位置づけられている²⁾。皮膚のアンチエイジングを考えた場合に「腸内細菌叢」「慢性炎症」が新たなキーワードとなりつつある。本稿では、日本人の腸内細菌叢解析の新たな展開、西欧食による腸内細菌代謝物トリメチルアミンと皮膚、ポリアミンと血管内皮機能などについて最近の話題を提供した。

慢性炎症と老化

ヒトの老化は必ずしも個々が同じスピードで起こるものではなく、老化の進行の程度を判定するには暦年齢とは

別の老化指標が必要とされ、加齢に伴う種々の臓器の機能の低下過程を反映し、身体機能低下から推定される生物学的年齢が提案されている。そのなかでも Horvath らが提案したDNAメチル化をベースにしたエピジェネティクス年齢指標 (DNAmAge) が注目され³⁾、すでにライフスタイル介入によりDNAmAgeが減少する若返り研究も報告されている⁴⁾。さらに生物学的年齢の指標として、プロテオームや血中サイトカインに着目した指標も提案され、エピジェネティクス年齢の中心的病態として慢性炎症の存在が明らかにされ⁵⁾、サイトカインのなかでもCXCL9を中心とした炎症性老化時計も提案された⁶⁾。慢性炎症状態の持続が、生物学的年齢の促進因子となっていることを示していると考えられる。

加えて、腸内細菌叢をメタゲノム解析する手法が確立され、腸管の老化を制御することが生活習慣病の予防、健康長寿の延伸につながる可能性を示す重要な成果が報告されてきている。腸内細菌の amplicon sequence variant (ASV) レベルでのβ多様性の新たな指標 Bray-Curtis uniquenessによる独自性指標やバクテロイデス属の占有率が4年後の生存率に影響すること⁷⁾、7211人の集団コホートを15年間追跡の結果、主成分分析の第3成分(PC3)が死亡率と正に相関し、PC3に腸内細菌科 (*Enterobacteriaceae* family) が影響することが明らかにされた⁸⁾。腸内細菌科細菌は、プロテオバクテリア門の優勢菌で、通性嫌気性で、ブドウ糖を発酵し、さらには硝酸還元作用を有する菌が多く、*Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*などが含まれる。さらに、腸内細菌科の占有率が高い群は、がん、とくに消化管がんによる死亡率が高い (HR 1.80, 95% CI 1.35-2.41) ことも示された。

以上の結果は、腸内細菌・腸内環境の変容→慢性炎症→エピジェネティクス→生活習慣病・老化といったセントラルドグマ (図1) が存在する可能性を示唆しており、とくに

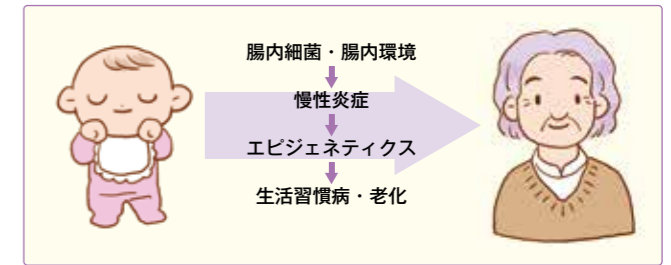


図1 慢性炎症と健康長寿に関するセントラルドグマ

腸内細菌から慢性炎症に至る科学的エビデンスを集積し、そのバイオマーカーとしての生物学的年齢を計測する技術を開発することが重要な健康長寿戦略ではないかと考える。

日本人のエンテロタイプ5分類

最近、筆者らは日本人の腸内細菌叢を特徴づけるエンテロタイプの解析に着手し、健康人と種々の疾病有病者合計1803名の糞便検体を用いて腸内細菌叢解析 (16S rRNA V3-V4 アンプリコンシーケンス解析) を実施し、そのプロファイル解析を実施した⁹⁾。人工知能を利用した解析の結果、日本人では5つのエンテロタイプに分類されること、とくに、ビフィズス菌が優勢なエンテロタイプが日本人に特徴的であること、さらには、それぞれのエンテロタイプが疾患の有病率に関連していることを報告した (図2)⁹⁾。健康人は主にB型、E型に含まれることが多く、A型、D型ではさまざまな疾患のリスクが高い結果となった。最も健康な人の割合が高かったE型と比較すると、老化によって増える加齢性疾患の1つである心血管疾患になるリスクは、A型では14倍、D型は9倍も高かった。糖尿病のリスクはE型と比べ、A型で12.5倍、D型で12.7倍であった。B型には、脂肪の吸収を抑える“ヤセ菌”として注目されているバクテロイデス属の腸内細菌が多く、E型は、食物繊維の摂取量が多い人によくみられる善玉菌のプレボテラ属の細菌が多いのが特徴である。D型はビフィズス菌が多いのが特徴的であるが、炎症性腸疾患、機能性胃腸症、糖尿病