

【第88回生涯教育講座】

長寿とカロリー制限

つち や み か こ
土 屋 美 加 子

キーワード：肥満，カロリー制限，寿命，メトホルミン，ラパマイシン

要 旨

飽食と肥満は健康上の脅威である。哺乳類を含む多くの動物においてカロリー制限がインスリンのシグナル経路の抑制を介して寿命をのばすこと、この経路においてピグアナイド系抗糖尿病薬メトホルミンの標的 AMPK (AMP-activated kinase)、および免疫抑制剤ラパマイシン (シロリムス) の標的 mTOR (mammalian target of rapamycin) が関与し、細胞の自食作用を介して不要タンパク質の除去に働いていることが示唆された。カロリー制限において未だ明らかになっていない代謝制御メカニズムが存在している可能性がある。

1. はじめに

カロリー制限が寿命をのばすという説はマウスでも随分古くからあるが、近年では、酵母、線虫、ショウジョウバエなどでも同様の現象がみられ、これらの生物ではその分子メカニズムの詳細な検討が行われているところである。そのなかで長寿遺伝子産物 SIRT を活性化すると報告された赤ワインに含まれるポリフェノールの一種であるレスベラトロールがこの数年の衆目を集めた。昨年2009年7月の SCIENCE 誌に霊長類での長期にわたるカロリー制限の結果¹⁾が発表されてメディアを騒がせたのも記憶に新しい。この実験では、

20年間にわたってカロリー制限をおこなったアカゲザルでは寿命が延びただけでなく、メタボリックシンドローム関連疾患、特に糖尿病の罹患率が低下していることが報告されている。このように長寿に関する研究は現在のトレンドであり、次々にその標的を変えながら未だに衰える気配を見せていない。最近新たに注目されているのは、抗糖尿病薬メトホルミンの標的分子である AMPK (AMP-activated kinase) および、免疫抑制剤ラパマイシン (シロリムス) の標的 mTOR (mammalian target of rapamycin) の関与である。いずれもすでに臨床で広く使用されている薬剤であるだけに、周囲の反応は、その寿命におよぼす効果のメカニズムの解明というよりもむしろ、世界の人口の六分の一にあたる十億人もの人々の飢餓をよそに増加する「飽食と肥満」の患

Mikako TSUCHIYA

島根大学医学部生化学

連絡先：〒693-8501 出雲市塩冶町89-1

mikato@med.shimane-u.ac.jp

者から得られるかもしれない大きな経済効果と、アンチエイジングあるいは若さへの飽くなき欲望を掻き立て増幅しているようにも見える。本稿では、エネルギー代謝とカロリー過剰における脂肪蓄積機序を概観し、カロリー制限に応答して寿命を延ばす鍵となる役割をしていると考えられる分子の働きを述べ、その意義を考察する。

2. エネルギー代謝と肥満

カロリー制限といった場合のカロリーは、主に、糖質、タンパク質、脂質の三大栄養素により供給される。「タンパク質は体内ではアミノ酸に分解され、体内でのタンパク質合成に使われなかった余分は排泄されるので食べてもエネルギーにならない」、あるいは「お酒は体内で分解されて二酸化炭素となって排泄されるので飲んでもカロリーにはならない、お酒を飲んで太るとしたらおつまみの食べ過ぎである」などと、マスメディアに登場する肥満治療専門と称する医師が発言するのであるから、食品関連産業の販売促進戦略によって、誤った情報を植え付けられた善良なる人々が意のままに操られ飽食と肥満に至るのも宜なるかなである。健康のため注意しなければならないのはタバコの吸い過ぎのみではない。過剰なカロリー摂取が個人の意志の強さだけの問題でないことも明らかである。タンパク質とエタノール、どちらも立派なエネルギー源であり、また脂肪のもとである。

ヒトも含めて動物は従属栄養生物であって、植物が太陽の光エネルギーを使って水と二酸化炭素から合成したグルコースを摂取してこれを再び水と二酸化炭素に分解し、その過程で発生する化学エネルギーを使ってエントロピーの増大に抗して動的秩序を保っているのが生きているという状態

である。水と二酸化炭素からのグルコースの産生は、酸化されている炭素を水の水素と光エネルギーで還元する反応とも考えられ、同様に、生体内でのグルコースの酸化は、グルコースのもつ還元された炭素から水素を奪うときに生じるエネルギーを取り出す反応とも考えられる。グルコースを摂取したのち細胞で解糖を行い、ピルビン酸にまで分解する。ピルビン酸はさらにアセチル CoA に変換されてミトコンドリアのクエン酸回路と電子伝達系の作用で、水と二酸化炭素にまで分解される。解糖系、クエン酸回路で酸化剤として働くのは酸素ではなく NAD あるいは FAD といういわゆる補酵素と呼ばれる分子で、これらが、グルコースの炭素から水素を受け取って NADH, FADH₂ となり、電子伝達系に水素を運ぶ。運ばれてきた水素がここではじめて酸素によって水へと酸化されるのと同時に ADP が ATP へとリン酸化される。これを酸化的リン酸化と呼ぶが、酸化的リン酸化という言葉は、水素の酸化が ATP の産生と共役していることを意味しており、換言すれば、ATP をつくらずにグルコースを二酸化炭素と水に分解することはできないということである。脱共役タンパク質、あるいはサーモゲニンと呼ばれるミトコンドリアタンパク質のみが酸化のエネルギーをすべて熱に変えることができるのである。ピルビン酸からアセチル CoA への変換とそれに続く、クエン酸サイクル、電子伝達系による完全酸化の過程はミトコンドリアで酸素の存在化におこなわれる。ミトコンドリアのない細胞、あるいはミトコンドリアが存在していても、気道閉塞、血流停止、一酸化炭素、シアン化カリウム、アジ化ナトリウムなどによって、水素の酸化をおこなうべき酸素が、電子伝達系へ供給され難くなった細胞では、ピルビン酸は NADH を還元剤

として乳酸に還元され、酸化されて生じた NAD は再び解糖系の酸化剤としてグルコースの酸化をおこなう。これがいわゆる嫌氣的解糖と呼ばれる過程で、グルコースの酸化ならびに ATP の産生の程度は、ミトコンドリアでおこなわれるそれと比較して部分的であり ATP 産生効率は悪い。また、かようにして産生された乳酸は、生体内ではピルビン酸に戻さなければ代謝されず、そのまま細胞あるいは血液中に増加すればアシドーシスを来すのはご承知の通りである。ATP は生物のエネルギー担体であるが、筋収縮、能動輸送や、核酸、タンパク質、グリコーゲンのような高分子の合成などエネルギーが必要とされる反応で ADP とリン酸に分解する。これらが再び ATP に変換されるためには、上述の解糖、クエン酸回路、電子伝達系での酸化が必要になる。

エネルギーが使われていない状態、即ち ATP が十分存在している状態では、グルコースはグリコーゲンになるし、アセチル CoA は脂肪酸になる。カロリーの過剰摂取はこのような状態である。脂肪酸はその後グリセロールと結合して中性脂肪となり、VLDL のなかに組み込まれて血中を運ばれ、心筋や骨格筋あるいは脂肪細胞のリポタンパク質リパーゼの作用で再び脂肪酸になってこれらの細胞に取り込まれる。その後脂肪細胞では再び中性脂肪となって貯蔵されるが、筋組織では、 β 酸化によってアセチル CoA になり、さらにクエン酸回路、電子伝達系で酸化されて、水と二酸化炭素になる。前述のごとくこの分解（酸化）経路が働くのは ATP が消費されているときである。

タンパク質は、遺伝子によって20種類のアミノ酸の並び順が決定されているアミノ酸の直鎖状ポリマーである。アミノ酸はその名の如く分子内にアミノ基とカルボキシル基をもつが、アミノ基は

アミノ基転移反応によってアミノ酸から除くことができる。除かれたアミノ基は最終的に尿素となって排泄されるが、アミノ基以外の炭化水素を含む骨格の部分は、上述の経路で酸化されて ATP を産生する。例えばアラニンは ALT によってアミノ基がのぞかれると残りの炭素骨格はピルビン酸である。ピルビン酸はアセチル CoA になり、そこからクエン酸回路、電子伝達系で酸化され ATP を生み出す。一方アセチル CoA はエネルギーが使われていない状態であれば脂肪酸にも変わる。またピルビン酸は糖新生でグルコースにもなる。結局のところタンパク質も余分は脂肪に変わるということである。

エタノールは、アセトアルデヒド、酢酸からアセチル CoA となってクエン酸回路に入り電子伝達系を経て完全酸化されて水と二酸化炭素になる過程で ATP を産生する。アセチル CoA は NADH が過剰に存在していれば脂肪酸の合成に向かう。エタノール酸化の最初の反応はアルコール脱水素酵素によって触媒されるがこの時 NADH ができるので、エタノールが酸化されて生じたアセチル CoA はさらに酸化されるよりも脂肪酸合成に使われる可能性が高い。このようにしてお酒はおつまみなしでも容易に肥満の原因になるのである。

カロリー過剰摂取、あるいはエネルギーが使われていない状態では、エネルギー源である血中グルコースの濃度は高くなる。このとき分泌されるインスリンは同化ホルモンであり、エネルギー源が体内に十分に存在している場合、これをどんどんため込むための信号として働く。膵臓の β 細胞には濃度依存性グルコース輸送体が発現しており、血中のグルコースが高くなればなるほど β 細胞内にグルコースが送り込まれる。このグルコースを

エネルギー源として β 細胞内でATPが産生される。 β 細胞内のATP濃度が上昇すると、この細胞のもつATP感受性カリウムチャンネルが閉じて、細胞は脱分極する。すると今度は電位依存性カルシウムチャンネルが開いて細胞内カルシウム濃度が上昇し、これによってインスリンを含む分泌顆粒が細胞外に放出される。インスリンは、体にエネルギー源が十分あることを知らしめ、エネルギー源を貯蔵に向かわせる。例えば肝臓ではグリコーゲン合成、脂肪酸合成、タンパク質合成、すべて促進する。また脂肪細胞においては中性脂肪の分解が抑制される。

グルコース、アミノ酸、エタノールは水溶性なので尿中に排泄されることがありうるが、脂肪酸は水に溶けないので、体外に排泄される経路はアセチルCoAとなって完全酸化されて水と二酸化炭素になるか、ケトン体として水溶性になることしかない。ご承知のように肝臓のケトン体産生が上昇する一方で肝外組織でのケトン体のアセチルCoAを経た完全酸化による消費が十分でない場合はケトアシドーシスをきたすことになる。ケトン体になるためには脂肪酸が肝ミトコンドリアで β 酸化される必要があるが、この過程はその名の如く脂肪酸の酸化つまり水素を取ることであり、この水素が酸素の存在下に電子伝達系で酸化されて酸化リン酸化に使われないことには反応は進まない。インスリン欠乏の状態では糖新生が亢進しておりこれによってATPが消費されるから、 β 酸化は進みやすい。結局グルコース、アミノ酸、エタノールいずれも一旦脂肪酸になったら、ミトコンドリアでATP産生と共役して酸化されない限り体外には出て行かないのである。

3. カロリー制限と寿命

これまでの、酵母から線虫、ショウジョウバエ、ネズミにいたるまでモデル動物を使った寿命の研究で一致しているのはインスリンのシグナル経路を抑えると寿命が延びるということである。カロリー制限をすれば当然 β 細胞からのインスリン放出は減少するであろうから、インスリンのシグナル経路はカロリー制限時に抑えられることは不思議でもなんでもない。しかしインスリン経路を抑えた方が長生きするというのは、例えば2型糖尿病におけるインスリン治療とは矛盾するように感じられるかも知れない。インスリンの血糖低下作用は、GLUT4の動員による細胞内へのグルコース取り込み促進と、糖新生およびグリコーゲン分解の抑制による肝臓から血中へのグルコース放出の減少による。しかしインスリンの作用は上述の如くためこみの信号としてグリコーゲンだけではなく、脂肪酸、タンパク質においても合成促進するので、血糖値は下がるが、肥満が促進される。アカゲザルでカロリー制限をしたほうが長生きをしたという結果と、インスリン経路を抑えた方が長生きするということは矛盾しない。ではどのような分子メカニズムが存在するのであろうか？抗糖尿病薬メトホルミン²⁾、あるいは免疫抑制剤ラパマイシン³⁾を投与したマウスでは寿命が延びたという実験によって新しい手がかりが得られた。メトホルミンの標的であるAMPKとラパマイシンの標的mTORである。

a) AMPK

ATPのエネルギーが使われるとADPになる。ADPをATPに戻すのが酸化リン酸化であり、酸素の90%以上はこれに使われている。酸化リン酸化が追いつかずADPが増えてくると2ADP

→ ATP + AMP という反応で無理矢理 ATP をつくる。この反応はエネルギーの残りをかき集めているようなものでこれによって AMP が増えてくる。AMP によって活性化されるのが AMPK で、エネルギーが乏しくなったことを知らせるスイッチの働きをしていると考えられる。このスイッチが入るとエネルギーを節約するような色々な変化がおこる。例えば肝臓では糖新生を抑制するし、骨格筋では GLUT4 が増加する。これらはメトホルミンの抗血糖降下薬としての作用機序の一部と考えられる。さらにミトコンドリアの数を増加させるが、これによってクエン酸回路や電子伝達による ATP の産生を増加させていると考えられる。そのみならず mRNA の翻訳即ちタンパク質合成も抑制する。インスリンはタンパク質合成を促進するから、AMPK とインスリンでは、血糖値を下げるという点では同じでも、タンパク質代謝への作用は逆向きである。またインスリンは様々な機序で脂肪の蓄積を促進するが、AMPK は脂肪酸合成酵素ならびに HMG-CoA 還元酵素を抑制することによりこの作用にも拮抗する。さらにミトコンドリア数が増加するので脂肪酸酸化が促進される可能性はある。結局のところ、インスリンは血糖値を下げる一方肥満を促進するが、AMPK は血糖値を下げる作用だけがインスリンと同じでタンパク質や脂肪は貯めないというメタボにとっては誠にありがたい作用をもつことになる。

b) mTOR-S6K

ラパマイシンは免疫抑制剤として臓器移植における拒絶反応の抑制に用いられているが、mTOR と呼ばれるキナーゼタンパク質を阻害して、細胞におけるタンパク質合成全般を抑制する。これによってT細胞はG0期に入り分裂を止める。

mTOR はインスリンのシグナル経路の下流にあって、さらにその下流の S6K というキナーゼを活性化し、タンパク質合成を促進する。つまりこれらは、インスリンのタンパク質同化作用を仲介している分子なのである。最近 mTOR の阻害剤であるラパマイシンがマウスの寿命を延ばすことが報告されるとともに、S6K のノックアウトマウスも寿命が延びることがわかった⁴⁾。さらにこの経路の抑制が AMPK を活性化している可能性も示された。AMPK は mTOR の上流にあってこれを抑制するという報告もあって、その上下関係はあきらかではないが、いずれにせよインスリンの多様な細胞内シグナル経路のうち mTOR-S6K の経路が寿命の長さに関係している可能性は高い。

4. 窒素のリサイクル

AMPK の活性化によって、糖新生、脂肪酸、コレステロールの産生は抑制されるから、血中のグルコース、中性脂肪、コレステロールが低下すればそれだけで心血管疾患のリスクが低下することが予想される。では mTOR-S6K の抑制はどのような機序で寿命をのばすのだろうか？実は AMPK によって活性化され、mTOR-S6K によって抑制される細胞内の現象で、絶食でさかんになるものがある。自食作用 (autophagy) と呼ばれる現象で、細胞内のタンパク質を分解する機構であって、栄養状態が悪いときに不要なタンパク質を分解して必要なタンパクの合成をおこなうためのリサイクルの経路と考えられているが、この経路が AMPK の活性化、mTOR の抑制、あるいは絶食によって活性化されるのである。従って、自食作用が活発になることによって、細胞内のゴミ (うまく作られなかったり、古くなったりして使われていないタンパク質) がかたづけられるこ

とによって、ゴミの蓄積による障害（例えば、アルツハイマー病等にみられるような）にさらされることが減少して細胞の寿命が延びるのが、長寿のメカニズムかも知れない⁵⁾。逆に言えばグルコース濃度の上昇、脂質の蓄積に加え、タンパク質の蓄積も寿命を縮めるということになる。

窒素平衡の状態にある成人であっても、一定量のタンパク質を摂取しなければならないことになっているが、上述の如くアミノ酸の再利用の程度が変わりうるのであれば、案外細胞の状態によってはタンパク質摂取の必要量は随分少なくとも済むのではなかろうか？つまり、タンパク質合成を抑制する一方、不要なタンパク質はアミノ酸に分解する。さらに AMPK が活性化している場合には、糖新生も抑制されるので、アミノ酸の消費は抑えられ、アミノ酸プールは大きくなる、あるいは体外から摂取すべきアミノ酸の量は減少するのではないだろうか？絶食ではタンパク質分解が促進され、さらに糖新生が亢進するからタンパク質異化が促進されて窒素出納が負になるが、タンパク質分解促進、合成抑制がおこっているとき糖新生が抑制されたら、血中尿素窒素、窒素出納はどのように変化するのか興味のあるところである。メトホルミンは腎不全の患者では禁忌であるそうだが、AMPK を活性化して糖新生をおさえてタンパク質のリサイクルを促進し尿素の産生を抑制できれば尿毒症を改善することができるのではないだろうか？

5. 終わりに

2006年10月六甲山で遭難した男性が24日目に仮死状態で発見されその後集中治療によって回復に至った。というニュースを覚えておられるだろうか？ご本人によれば意識を失い20日以上飲まず喰

わずの状態であつたらしい。発見時には多臓器不全の状態での回復には2か月を要したそうであるが、「彼がそんなに長く生き延びた理由は、私たちにもわかりません。しかし、彼の体は1ヶ月近くにわたって氷漬けになっていました。そして、今は普通の生活に戻っています。この仕組みが理解できたなら、将来、多くの人命を救うことができるようになります」と主治医は述べている。低体温の状態に保たれていたことが蘇生を可能にしたことは間違いないだろうが、カロリー制限の極端な状態として AMPK の活性化や mTOR-S6K の経路の抑制が起こってエネルギー産生の効率化やアミノ酸の節約をおこなっていたかも知れない。カロリー制限のかわりに薬剤によって寿命を延ばすという戦略については、エネルギー保存の法則と質量保存の法則、さらに酸化的リン酸化による酸化とエネルギー産生の強固な共役が存在する限り、一旦体内に貯められた脂肪はエネルギーの消費なしである日突然煙の如くに消えてなくなることはあり得ないことから、メトホルミンやラパマイシンは代謝の流れを変えて多少なりとも体内に蓄積する脂肪やタンパク質の有害な影響を抑えるかも知れないが、蓄積したものを消し去ることができるわけではないので、好きなだけ食べて若返るなどという虫のいい話で人々の健康を損なうことがあってはならない。カロリー制限と寿命の研究は、過剰なカロリー摂取がいかに関寿命を損なうかのメカニズムの解明として、あるいはカロリー制限に適応して起こる人体の代謝機能の未知の可能性の示唆として考える時、より大きな恩恵をもたらすのではなかろうか。

引用文献

- 1) Colman RJ, Anderson RM, Johnson SC, Kastman EK, Kosmatka KJ, Beasley TM, Allison DB, Cruzen C, Simmons HA, Kemnitz JW, Weindruch R, Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys.: *Science*, 325: 201, 2009
- 2) Anisimov VN, Berstein LM, Egormin PA, Piskunova TS, Popovich IG, Zabezhinski MA, Tyndyk ML, Yurova MV, Kovalenko IG, Poroshina TE, Semenchenko AV. Metformin slows down aging and extends life span of female SHR mice.: *Cell Cycle*, 7: 2769, 2008
- 3) Harrison DE, Strong R, Sharp ZD, Nelson JF, Astle CM, Flurkey K, Nadon NL, Wilkinson JE, Frenkel K, Carter CS, Pahor M, Javors MA, Fernandez E, Miller RA, Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice.: *Nature*, 460: 392, 2009
- 4) Selman C, Tullet JM, Wieser D, Irvine E, Lingard SJ, Choudhury AI, Claret M, Al-Qassab H, Carmignac D, Ramadani F, Woods A, Robinson IC, Schuster E, Batterham RL, Kozma SC, Thomas G, Carling D, Okkenhaug K, Thornton JM, Partridge L, Gems D, Withers DJ, Ribosomal protein S6 kinase 1 signaling regulates mammalian life span.: *Science*, 326: 140, 2009
- 5) Cohen E, Paulsson JF, Blinder P, Burstyn-Cohen T, Du D, Estepa G, Adame A, Pham HM, Holzenberger M, Kelly JW, Masliah E, Dillin A., Reduced IGF-1 signaling delays age-associated proteotoxicity in mice.: *Cell*, 139: 1157, 2009