

## 老化

## A midlife longevity drug?

## 中年の不老長寿薬？

Matt Kaeberlein &amp; Brian K. Kennedy

Nature Vol.460(331-332)/16 July 2009

さまざまな病気の治療薬として認められている低分子「ラパマイシン」は、マウスの寿命を大幅に延ばすことがわかった。これは、人間の不老長寿薬に向けた一歩となるのだろうか。

不老長寿薬 — 時計の針の動きを遅くして人間を本来よりもはるかに長生きさせる薬 — は、昔からSF作家の創作意欲をかきたててきた。しかしごく最近、そんな物質が実在し、しかも我々の手に届くところにある可能性が、科学的に真実味を帯びてきた。Nature 7月16日号392ページで、Harrisonら<sup>1</sup>が、哺乳類の老化プロセスに薬理学的な介入が可能であることを示しているのだ。それによれば、餌にラパマイシン(無脊椎動物の寿命との関連が知られている物質)を添加すると、マウスの寿命が大幅に延びるのだという。

米国国立加齢研究所の介入試験計画 (ITP) は、マウスの老化に作用すると思われる物質を試験する目的で立案された<sup>1</sup>。ITPの検討対象の物質は、科学界に身を置く者なら誰でも推奨することができる。検討後、選択された物質については、3か所の研究室で並行して寿命の試験が行われ、それにより自動的に3連の反復実験となって高い統計的検出力が得られる。いくつかの物質は、既に試験が行われている。その中で、3か所すべての研究室で、マウスの雄も雌も大幅に寿命を延ばすことができたのが、ラパマイシンだ。

科学の世界にはよくあることだが、この成果は偶発的な出来事から生まれた。実験を開始すると、ラパマイシンを餌に加えるだけではその濃度を高く保てないことがわかった。そこで、ラパマイシンをカプセル化して腸で溶解するようにした特別仕立ての餌が必要になった。その特別な餌の開発には1年以上を要したが、それにより、ラパマイシンを投与する最初のマウスの集団は、投与開始の時点で既に600日齢になっていた。Harrisonら<sup>1</sup>がいうとおり、これは「人間に換算すればだいたい60歳」に相当する。驚くべきことに、この中高年マウスの寿命は、中央値も最大値もラパマイシンの投与によって大幅に延びた。例えば、雌は1094日から1245日、雄は1078日から1179日に最高寿命(生存日

数の90パーセント点と定義)が延びた。これは、ラパマイシン投与開始時点のマウスの平均余命を、雌で約38%、雄で約28%、それぞれ大幅に延ばしたことになる。現在行われている研究では、270日齢からマウスにラパマイシンが与えられているが、そこでも生存日数が大幅に延びる傾向が認められている。

ラパマイシンはもともと、イースター島(モアイ像で有名; 図1)の土壌に棲む細菌 *Streptomyces hygroscopicus* が生産する天然物として同定された。この物質は、TOR (target of rapamycin = ラパマイシンの標的) キナーゼに対する阻害剤としての特性が知られていたことから、ITPの対象として取り上げられた。かつてTORシグナル伝達は無脊椎動物の老化プロセスと関連付けられていたが<sup>2-6</sup>、哺乳類の老化でもTORシグナル伝達が重要な役割を果たしているのかどうかについては、これまでのところ結論が出されていなかった。今回のHarrisonらの研究成果<sup>1</sup>により、TORは、酵母、線虫、ハエ、そしてマウスという4種類のごく一般的な老化研究用モデル生物のすべてで、寿命を調節することが明らかにされた最初のタンパク質となった<sup>7</sup>。

TOR活性はどうやって老化に作用するのだろうか。TORはさまざまな機能をもつが、その中に、リボソームによるメッセンジャーRNAからタンパク質への翻訳の促進や、リソソーム小胞で細胞の生産物を分解する(自食作用)経路の阻害がある。この役割は、どちらも無脊椎動物種の老化にかかわっている<sup>7</sup>。特に、TORによるmRNAの翻訳の調節は、酵母と線虫 *Caenorhabditis elegans* の間で高度に保存されている寿命決定経路と考えられるようになっている。酵母も線虫も、リボソームS6キナーゼ(タンパク質の翻訳に関与する酵素)やいくつかの転写開始因子、さまざまなリボソームタンパク質などのTORの標的が変異すると、寿命が長くなるのだ<sup>8</sup>。

また、TOR は、細胞の増殖、細胞周期の進行、ミトコンドリアの代謝、それにインスリンのようなシグナル伝達にも影響する。ラパマイシンによるマウスの寿命の延長に対して、こうしたプロセスのそれぞれが相対的にどれだけ寄与しているかを明らかにすることは、今後数年間、大きな関心をよぶことだろう。

TOR シグナル伝達は、食餌制限のメディエーターという役割をもつ可能性があることでも注目を集めている。食餌制限は、栄養失調を伴わない栄養量の削減として定義され、酵母からげっ歯類までさまざまな種の寿命を延ばすことが以前から知られている<sup>7</sup>。TOR 活性は食餌制限によって低下し、無脊椎動物モデルを使った遺伝学的研究では、TOR の阻害が食餌制限による寿命の延長と関連付けられている<sup>7</sup>。例えば、酵母を使った最近の研究では、TOR の阻害により栄養に反応する転写活性化因子 Gcn4 の量が増加することが明らかにされ、Gcn4 レベルの上昇が食餌制限による十分な寿命の延長に必要であることが示されている<sup>9</sup>。同じように、線虫では、食餌制限による寿命の延長に自食作用の誘導が必要とされている<sup>10</sup>。

こうした研究に基づけば、ラパマイシンは食餌制限を模倣する薬 — 食餌の量を減らすことなく食餌制限の効果が得られる低分子 — として作用しているのではないかと考えられる。無脊椎動物やげっ歯類などのモデル動物を用いた実験からは、食餌制限と同様に、TOR の阻害により、寿命を延ばすばかりでなく、心血管機能障害や食餌が誘導する肥満、それにがんなど、老化に関連する疾病が予防されることがわかっている<sup>7</sup>。特に、げっ歯類の食餌制限の特徴としてがんの阻害が注目されており、ラパマイシンに似た物質がある種のがんの治療で既に利用されている。

こうした関連はあるものの、Harrison ら<sup>1</sup>は、ラパマイシンがマウスで食餌制限と似た作用を示しているという考え方を全面的に支持してはいない。というのも、彼らのデータでは、ラパマイシンは体重を減少させずに寿命を延ばしており、また投与が開始されたのが中年期であるからだ。過去の研究では、食餌制限の開始が遅いと寿命に対する影響がばらつくことがわかっている。しかし、もし真の食餌制限模倣薬が、食餌の消費量を変えずに食餌制限に関係するシグナル伝達経路の進行とその下流の反応を模倣するのだとすれば、体重を減少させない可能性があることは、注目に値する。また、遺伝的背景が多様な Harrison らのマウスで食餌制限が深く研究されているわけではなく、このマウスの食餌制限がラパマイシンと似た作用を示すかどうかは予測が難しい。そのため、ラパマイシンがマウスで食餌制限模倣薬として機能していると断言するのは時期尚早である。



図1 ラパヌイとラパマイシン。マウスの寿命を延ばすことが示されたラパマイシンは、モアイ像で有名なポリネシアのイースター島で採取された土壌サンプルから発見された。ラパマイシン類は、臓器移植時の免疫抑制剤、進行した腎臓がんの治療薬、それに血管形成術後の冠状動脈の狭窄を予防する薬として、臨床で使用されている。ラパマイシンという名前は、イースター島の現地語名「ラパヌイ」に由来する。

しかしながら、既に明らかになっている TOR の栄養反応での役割、それに無脊椎動物にみられる TOR シグナル伝達と食餌制限との遺伝子的な関係から、それは十分ありうることだと思われる。

今回の成果は、人間の不老長寿薬に向けた第一歩なのだろうか。確かに、健康な人はラパマイシンを飲んで老化を遅らせようなどと考えるべきではない。この物質の免疫抑制作用だけでも、十分警戒しなければならないものなのだから。しかし、動物モデルに基づいて、ラパマイシン、あるいは TOR シグナル伝達を阻害するより優れた方法は、老化に関係する病気の治療に役立つのではないかと考えるのはおもしろい。また、関連する下流の TOR 標的はもっと研究が進んでおり、有害な副作用がなく健康と長寿に効果をもたらす薬理学的戦略を編み出すことも可能かもしれない。現時点では、錠剤で人間の寿命を延ばすことはまだ SF の領域を出ないが、Harrison らの研究成果<sup>1</sup>は、「中年でも自分の歩く道りを変える時間が残されている」という楽観的な考え方に現実味を与えている。(小林盛方 訳)

Matt Kaeberlein および Brian K. Kennedy、ワシントン大学 (米)。

1. Harrison, D. E. *et al. Nature* **460**, 392–395 (2009).
2. Jia, K., Chen, D. & Riddle, D. L. *Development* **131**, 3897–3906 (2004).
3. Kaeberlein, M. *et al. Science* **310**, 1193–1196 (2005).
4. Kapahi, P. *et al. Curr. Biol.* **14**, 885–890 (2004).
5. Powers, R. W. 3rd, Kaeberlein, M., Caldwell, S. D., Kennedy, B. K. & Fields, S. *Genes Dev.* **20**, 174–184 (2006).
6. Vellai, T. *et al. Nature* **426**, 620 (2003).
7. Stanfel, M. N., Shamieh, L. S., Kaeberlein, M. & Kennedy, B. K. *Biochim. Biophys. Acta* advance online publication doi:10.1016/j.bbagen.2009.06.007 (2009).
8. Smith, E. D. *et al. Genome Res.* **18**, 564–570 (2008).
9. Steffen, K. K. *et al. Cell* **133**, 292–302 (2008).
10. Hansen, M. *et al. PLoS Genet.* **4**, e24 (2008).

M Kaeberlein と B K. Kennedy は、酵母でのハイスループット寿命測定法の特許を申請中。