



シマリス(撮影地:北海道河東郡音更町)

## CONTENTS

### 第55回健康文化研究懇談会

「老化は制御可能か」  
一血管の老化を防ぐには? ..... 2

南野 徹 ●みなみの とおる  
順天堂大学大学院医学研究科  
循環器内科 教授

振興会 In Action ..... 19

第16回日本健康医療学会学術大会のご案内 ..... 20

大会テーマ  
「健康長寿を実現する長期戦略 私はこうしている」

# 第55回健康文化研究懇談会

## 「老化は制御可能か」

—血管の老化を防ぐには?—

### 「老化は制御可能か」

—血管の老化を防ぐには?—

南野 徹 ●みなみの とおる

順天堂大学大学院医学研究科  
循環器内科 教授



### 寿命は生物の種類によって異なる

世界の多くの国で高齢化が進んでいます。日本は超高齢化先進国であり、我々研究者は、「寿命を規定しているものは何か」「老化とは何か」「老化の原因は何か」など、いろいろな研究を進めてきました。しかし、寿命を規定しているものが何なのか、まだわかっていません。

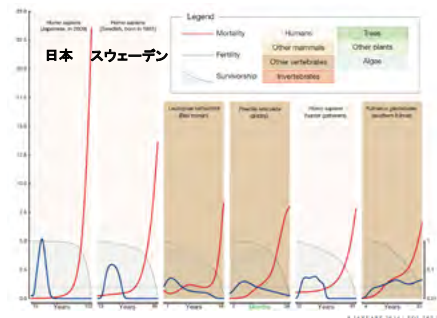
ネズミの寿命は4年です。ヒトは最長で120年くらいでしょう。クジラは200年以上生きると言われています。概して、大きな体を持っている生物ほど寿命が長いと言われています。さらに、代謝活性が高く、早く成熟して、子供の数が多いものは寿命が短い傾向にあると言われています。そして、寿命は生き物の種類によって固有のものだと言われています。

### 老化とは年当たりの死亡率の上昇

老化の定義は何でしょうか。老化とは「年当たりの死亡率の上昇」です。横軸を年齢、縦軸を死亡率にしたヒトのグラフを見ると、年を取れば取るほど死亡率が上がります。こういう現象を我々は「老化」と呼んでいます。

<資料2>

#### 老化は年当たり死亡率の上昇で表される

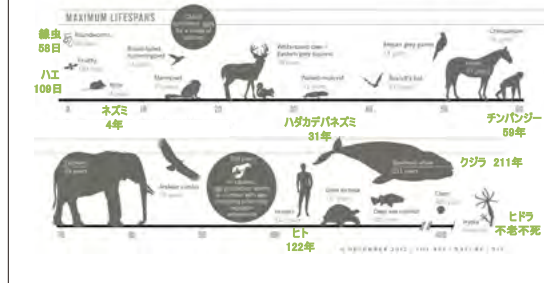


ところが、この定義だとワニやトカゲなどは、ほとんど老化しないことになります。資料3にあるように、何歳になってもあまり死亡率が上がりにくいです。アワビやカメもほとんど死亡率が変わらないと言われています。爬虫類は見た目ほとんど老化しませんし、死亡率も変化しません。

<資料1>

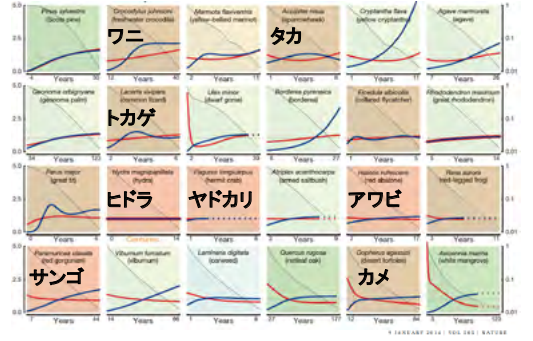
#### 寿命は生き物の種類によって大きく異なる!

- ・ 体の大きな動物ほど寿命が長い
- ・ 代謝活性が高く、早く成熟し産子数も多いものは早く死ぬ傾向がある



<資料3>

#### 老化は年当たり死亡率の上昇で表される



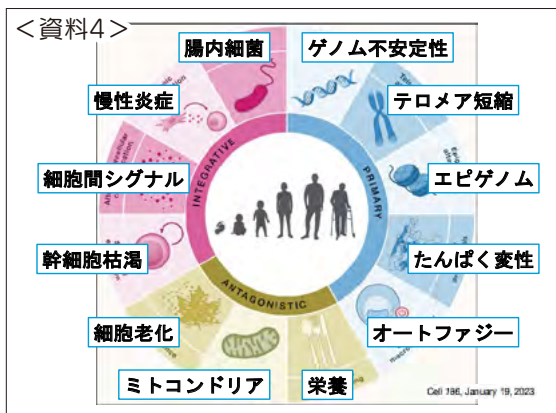


ヒトの老化についてもう少しわかりやすく言うと、病気との関連があります。がん、糖尿病、脂質代謝異常、高血圧、動脈硬化、白内障など、加齢に伴って起こる病的な症状を、一般的には「老化」と呼んでいると言っていいと思います。

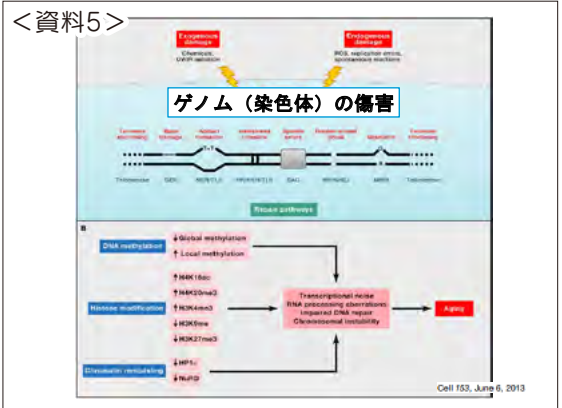
### 老化の原因は細胞老化にある？

そもそも老化の原因は何でしょうか。これにはさまざまな仮説があります。栄養が関係しているのではないかと、ミトコンドリア、炎症、テロメア短縮が関係しているのではないかと、などと言われています。我々は「細胞老化」という現象に注目して、この30年ほど研究を進めています。

細胞老化とミトコンドリアには非常に密接な関係があります。細胞老化とテロメア短縮、あるいはゲノム不安定性とも関係があります。老化の原因についての仮説は、一見別々のように見えますが、同じ原因を違う方向から見ていると考えられると思います。



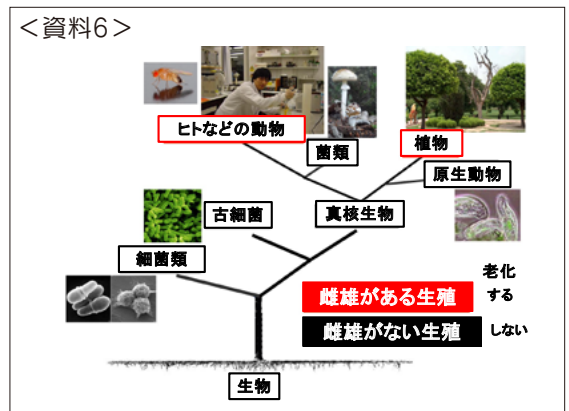
いちばん可能性の高い老化原因の仮説は、ゲノム(染色体)の傷害です。我々の細胞1個1個に入っている染色体に傷が入ることが老化の原因ではないかと考えられています。後ほどお話ししますが、この傷害が細胞1個1個を老化させてしまうことが知られています。



### 雌雄のある生殖は老化と関連

では、なぜ老いるのでしょうか。老いる必要はないと考える方もいるかもしれませんが、なぜ老いるかについても諸説あります。

地球上の生物を樹形図で表してみると、大腸菌などのばい菌がいて、そこからゾウリムシのような原生動物に進化し、次に菌類、植物、動物というように発展していきます。ここで、植物とヒトなどの動物は老化すると言われています。これは、雌雄があるかないかという違いで、生殖をする生物は老化すると言われています。



例えば、雌雄のない大腸菌の場合、無限にコピーするように増殖していきます。そうすると、

## 第55回健康文化研究懇談会

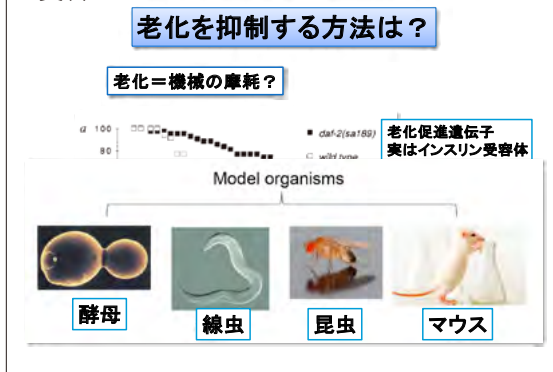
新しい大腸菌の遺伝子情報はほぼ同一になります。しかし、そうするとなかなか進化しません。雌雄があるヒトの場合は、全く違う遺伝子を持った2人から一つの個体ができるので、遺伝子が混ざります。遺伝子情報が異なる個体ができただけの場合は、進化のスピードが速くなります。しかし、同時に老化も起こるので、「進化と老化はTrade-offの関係にある」と言えます。

### 老化を抑制する方法はある

そもそも老化を抑制する方法はあるのでしょうか。答えは、イエスです。30年ほど前に発表された、たった一つの遺伝子変異で寿命が2倍になることを示した非常に有名な論文があります。

この論文では、線虫という非常に小さな寄生虫の寿命を見ています。この寄生虫の寿命は30日ぐらいですが、ある遺伝子に変異が入ったらなんと80日まで生きました。「たった一つの遺伝子をちょっといじっただけで寿命が延びる」ということが初めてわかったわけです。その後、酵母やハエ、ネズミ(マウス)等の寿命の研究が盛んに行われるようになりました。

<資料7>



### 遺伝子だけでなく環境も重要

これまで遺伝子のお話をしてきましたが、遺伝子だけでなく、「環境」も非常に重要です。環境に

よって変化するものは、遺伝とは無関係な後天的なものなので、我々は「エピゲノム」と呼んでいます。ゲノムは、我々が生まれた時からある染色体の情報です。エピゲノムは、環境によってその染色体にいろいろな修飾物が付いて、元の遺伝子やタンパク質が変化した状態です。

例えば、**資料8**の一卵性双生児2組の場合、明らかに片方が老けて見えます。これは、片方がスモーカーなのです。このように、同じゲノム染色体情報を持っていても、タバコの煙に暴露されていると、長年の間に遺伝子が変わります。それによって、早く老けてしまいます。老化を抑制するためには喫煙は絶対に駄目、ということです。

<資料8>

**遺伝子(Genome)だけではなく  
環境(Epigene)も重要**



参考出典: [https://www.tobacco-biyou.jp/beauty/smokers\\_face.html](https://www.tobacco-biyou.jp/beauty/smokers_face.html)

一卵性双生児の染色体を比較した研究があります。3歳の時には、2人の遺伝子情報には変化がなく、同じような遺伝子を持っていました。ところが50歳になると、2人の遺伝子情報で同一な部分はほとんどなくなります。例えば、片方の人はタバコを吸っていて、もう片方の人は毎週ランニングをして健康に気をつけている場合などは、老化の仕方が変わってきます。一卵性であっても、50歳になると環境の影響で遺伝子の

発現パターンが変化することが、この研究で明らかになっています。ですから、早死の家系だからといって諦めずに、後天的に健康寿命を延ばすことは可能です。

## 空腹と運動は寿命を延ばす

健康寿命を延ばす方法としていちばん有名なものが、カロリー制限です。約30%のカロリーをカットすると、線虫という非常に下等な生き物から、ハエ、さらにネズミなどの比較的高等な生物まで、寿命が延びることが知られています。さらにカロリー制限をすると、がんやアルツハイマーなど、加齢に伴って発症する疾患を減らすことができます。

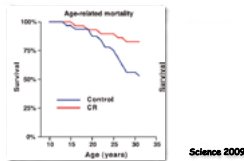
資料9のサルは同い年ですが、カロリー制限をしている右側のサルの方が、見た目が良いことがわかります。

### <資料9>

#### カロリー制限 (CR)

CRは線虫やハエ、マウスなど様々な種の寿命を延長する(ヒトも?)

CRは加齢に伴う疾患の発症を抑制する(がんや神経変性疾患、動脈硬化などの生活習慣病)



このカロリー制限のポイントは「空腹」です。人間の場合、毎日の食事でカロリーを制限すると、筋肉が落ちたり、病弱になったりします。しかし、サルのような動物は、食事を与えると1日分を1時間か2時間で食べてしまいます。残りの時間は餌がなくなっている状態なので、動いている間も寝ている間も何も食べません。つまり、空腹が寿命を延ばすということになります。

人間の場合、夕食を少なめにして、朝起きた時にお腹がすいている状況が、このカロリー制限に当たると考えてください。カロリー制限によって空腹時間を持つことは、人間の場合、がんや神経変性疾患、動脈硬化などの発症を抑制できると考えられています。

「運動」も寿命を延ばします。65万人の運動量と死亡者数の関係を見た研究では、日々運動して通常体重を維持しているヒトは、太って動かないヒトよりも7年以上長生きするという統計もあります。

### <資料10>



#### 運動と寿命 運動するヒトは長生き



○研究 65万人の観察研究 運動量と死亡者数の関係 PloS Med 2012

全く運動しないヒトに比べて

- ① 週75分 軽度の運動する人は平均して1.8年長生きした
- ② 運動の時間と強度が増えるほど長生きになった
- ③ このデータから理論的に計算すると

日々運動して通常体重のヒトは、太って動かないヒトよりも  
**7.2年** 長生きする計算になった

○このほかに日々の

- ・15分~30分の筋トレ(2011)
- ・水泳(2009)
- ・階段(2008)
- ・早歩き(2011)
- ・速い自転車(2011)

の運動により、それぞれ1~5年長生きするという観察があります

運動とカロリー制限(空腹)は似ています。さまざまな生物で寿命の延長効果が報告されていますし、どちらも代謝が改善します。さまざまな加齢関連疾患に対しても抑制効果があります。もう少しミクロな視点で見ると、組織の再生能力も上がります。もっと細かく言うと、影響される分子や細胞内のシグナルも似ています。

## 長寿に関係する酵素やホルモン

長寿に関係する遺伝子分子は幾つかあります。例えば、長寿遺伝子と言われるサーチュインがあります。NMN(ビタミンB3に含まれる成分の1つ)を摂取することでサーチュインを活性化させて加齢の速度を遅らせることで有名になっ

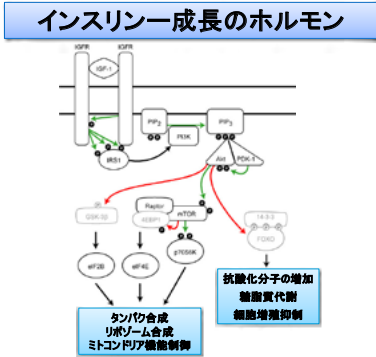
# 第55回健康文化研究懇談会

たので、名前をご存じの方も多いと思います。元々これはエピゲノムで、ゲノムを修飾する酵素です。カロリー制限や運動をすると、サーチュインの働きが強くなってゲノムを修飾し、寿命を延伸させる遺伝子を増やすと言われています。

さらに、サーチュインの働きを強化することで、「レスベラトロール」というポリフェノールも一時非常に注目を浴びました。

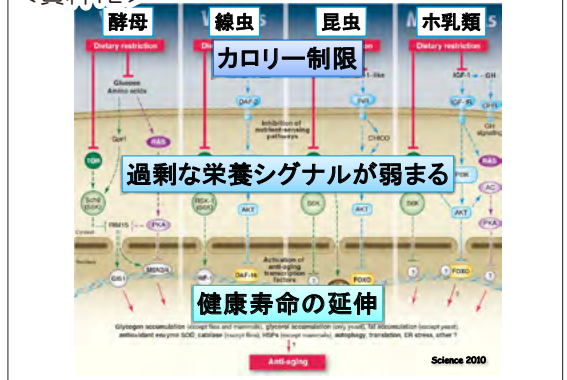
もう一つ、長寿に関するものとして注目されているのが「インスリン」というホルモンです。糖尿病患者さんの血糖値を下げるために打つ、あのインスリンです。インスリンは、生物界においては成長ホルモンなのです。ですから、インスリンやインスリン用の分子をたくさん打つと体が大きくなります。タンパク合成も進みます。

<資料11>



インスリンは、線虫などの下等生物から哺乳類などの高等生物の体内に存在します。そして、カロリー制限や運動すると、インスリンの過剰な栄養シグナルが弱まります。たくさん食べて、過剰な栄養シグナルが入ることは成長につながりますが、長い目で見ると、実はこの過剰な栄養シグナルが良くないことがわかっています。空腹や運動はこのシグナルを抑制するため、健康寿命の延伸につながると言われています。

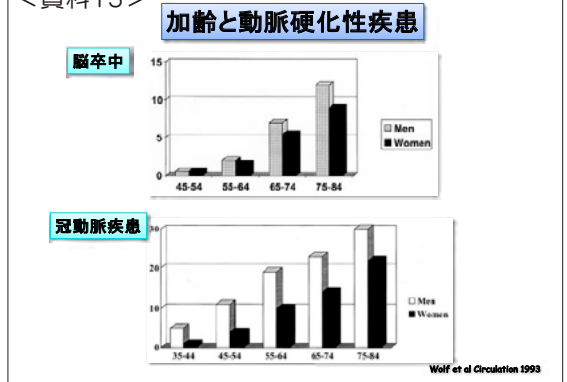
<資料12>



## 健康寿命延伸を阻む動脈硬化性疾患

高齢化に伴い、健康寿命と平均寿命の乖離が問題になっています。健康寿命が伸びていない原因の一つは、動脈硬化性疾患です。動脈硬化が脳卒中や狭心症などの冠動脈疾患の原因になっています。これらの疾患は、年を取ると急激に増えてくるのがわかっています。

<資料13>



## 加齢により血管が硬くなる

加齢によって動脈が硬くなることに関しては、定量的に見ることが出来ます。

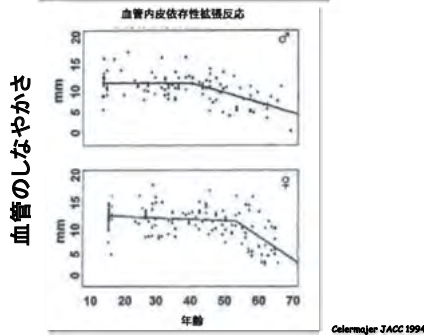
縦軸を血管のしなやかさ、横軸を年齢にして見たグラフでは、男性の場合40歳ぐらいから急激に血管が硬くなっていきます。女性の場合は、



閉経後に急激に硬くなります。

<資料14>

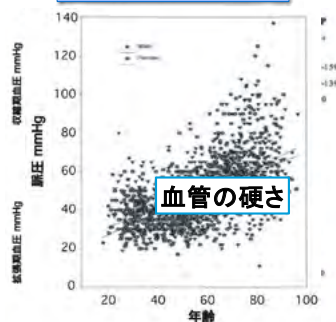
加齢に伴う血管機能障害



血圧の変化からも、血管のしなやかさを見ることが出来ます。収縮期血圧と拡張期血圧を見ると、収縮期血圧は年を取ると上がります。血管が硬くなるので、これは避けられません。ところが拡張期血圧は、ある年齢を超えるとちょっと下がる傾向にあります。収縮期血圧から拡張期血圧を引いたものを「脈圧」と言いますが、この脈圧が、血管の硬さを示していると考えられます。そこで、これを一つの指標にして、血管の健康を見ることが出来ます。

<資料15>

加齢に伴う血圧変化



見た目と血管老化には相関がある

見た目と血管の老化には相関があることがわ

かっています。これはNHKのサイトに紹介されている愛媛大学医学部附属病院の研究です。

見た目を、皮膚のたるみ、しわ、目元の角度などで解析し、100万人分の顔のデータと照らし合わせて「見た目年齢」を推定します。「血管年齢」は、首の頸動脈のプラークや内膜肥厚で見ます。検査を受けた松木菊江さんは、見た目年齢が67歳、血管年齢は71歳で、見た目と血管の年齢が相関していました。

<資料16>



私たちが取材した松木菊江さんの検査結果は、見た目年齢が67歳。実は93歳の松木さんですが、血管年齢も見た目と同じように若く、71歳でした。



ところが、松木さんの実年齢は93歳で、「とても若く見える」ということになります。

<資料17>

では、若化を防ぐためには、どのような生活をすればいいのが。見た目年齢67歳、血管年齢71歳で、驚くほどの若さを保っていた93歳の松木さんの暮らしからヒントを探りました。



分析は、アンチエイジング研究の第一人者、米井薫さんにお譲りしました。

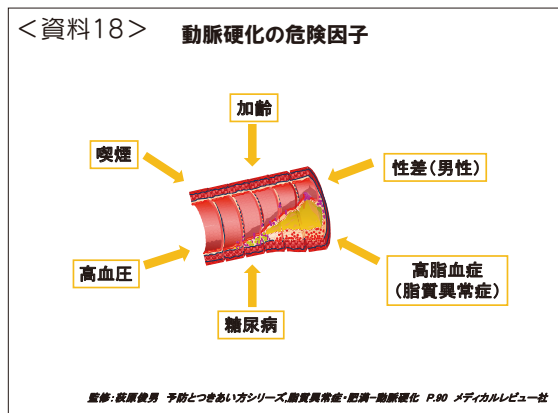
松木さんに生活習慣を聞いてみると、食事に気をつけているようで、食物繊維を豊富に摂っ

## 第55回健康文化研究懇談会

ています。運動も日課にしています。松木さんは筋トレをやり、食後には有酸素運動もやっているということで、かなり健康に気を使っています。有酸素運動がいいと考えている方は多いと思いますが、筋トレも重要です。無酸素運動、有酸素運動の順番に、無酸素運動と有酸素運動を半々ぐらいにやるのがいいと言われています。

### 動脈硬化の危険因子は脂質異常症

動脈硬化になる危険がいちばん高いのは、脂質異常症です。脂質異常症は血管内に油が溜まってくる病気で、血管の内側の膜が厚くなります。年齢、喫煙、高血圧、糖尿病なども動脈硬化の危険因子です。



具体的に、脂質がどう悪さをするかを説明します。悪玉と言われるLDLコレステロールが血管の内側に入ってくると、さらに悪い悪玉酸化LDLになります。これが血管の細胞を炎症・老化させると、細胞からトゲなどが出てきます。このトゲが白血球を呼び込み、どんどん免疫系の細胞が増えていきます。これがマクロファージと呼ばれる白血球の一種です。

マクロファージが悪性のコレステロールをどんどん取り込んで膨らみ、油の塊みたいになったものがプラークの一部になります。これがど

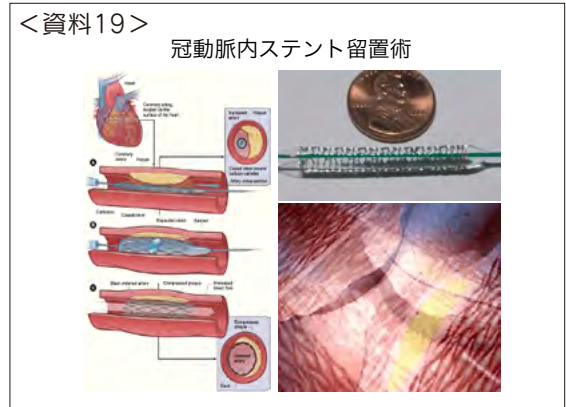
んどん溜まりながら、炎症分子を出します。この炎症分子にさらにたくさんの細胞が寄ってきて、最終的に油の塊であるプラークができます。

プラーク自体はそれほど大きくなりませんが、ちょっと盛り上がっているため破れやすいのが問題です。何かの力が加わったときに、プラークに血小板がくっついて血管を塞いでしまうと心筋梗塞が起こります。

### 心筋梗塞を迅速に治療

心筋梗塞の治療例を一つ紹介します。患者は50代の男性で、早朝にトイレに行った時に胸が苦しくなって倒れ、救急車で運び込まれてきました。この方は高血圧、脂質異常症、喫煙、肥満など、かなり多くのリスクファクターがありました。

すぐにカテーテル検査を行うと、冠動脈に血栓があることがわかりました。そこで、溜まっている血栓を吸引しました。血栓を吸引すると血液の流れが良くなりますが、そのままにしておくと再閉塞してしまいます。そこで、ここにステントと呼ばれる金具を入れ、この金具を内張りにしてギュッと広げます。そうすると、血流が再開して、心臓の筋肉の壊死が防げます。



### LDL-C低下薬が予防に効果

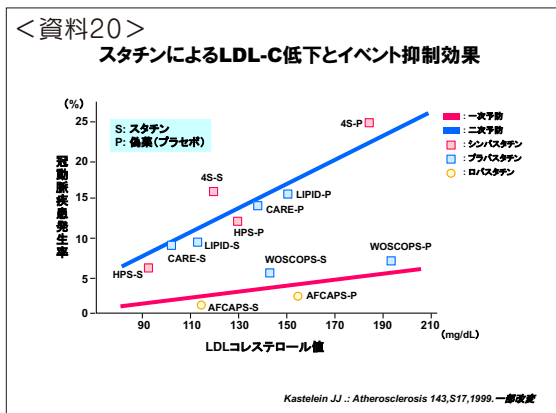
心筋梗塞を予防する薬は、現在たくさんあり



ます。大きな効果があるのは、スタチンというコレステロールを下げる薬です。週刊誌などで、多く紹介されることもあります。とても効果のある薬で、これが開発されたおかげで心筋梗塞はかなり減りました。30年前に出た薬ですが、多くの臨床研究で「スタチンの投与によって心血管イベントは抑制された」ということが証明されています。

スタチンによる悪玉コレステロール(LDL-C)の低下とイベント抑制効果の関係を見たグラフがあります。横軸に悪玉コレステロール値、縦軸に冠動脈疾患の発生率を見たグラフですが、悪玉コレステロールの値を下げれば下がるほど、イベントの発生率は下がります。The lower the betterということになります。

糖尿病がある、タバコを吸っているなど、高リスクの方は、悪玉コレステロール値120mg/dl以下を目指していただきたいと思います。心臓の病気あるいは他の血管の病気のある方は100mg/dl以下、さらに70mg/dlまで下げるという治療を行っています。



## 動脈硬化の原因は細胞老化

動脈硬化は年齢とともに増えるので、年齢はかなりのリスクファクターです。加齢とともに血管の働きは悪くなり、血管のしなやかさが低下して

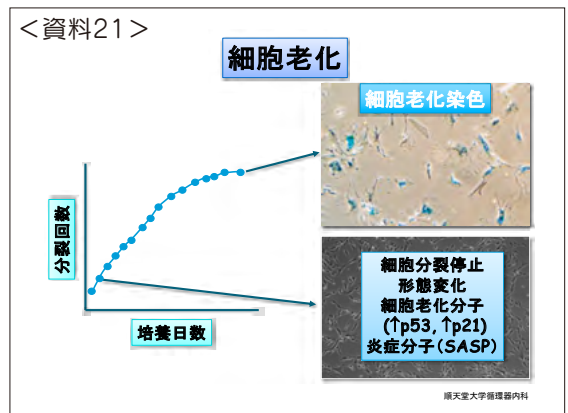
きます。あるいは、炎症が起こりやすくなります。

加齢に伴って血管が硬くなる原因は、長年わかっていませんでした。そこで私たちが注目したのが「細胞老化」です。

我々の体などを作っている細胞は、分裂することができます。しかし、50回ぐらい分裂すると、それ以上分裂できなくなります。形も、若い時は粒が細かい細胞なのですが、年を取ると平坦化、大型化して、形もいびつになってきます。こうなった細胞を、我々は「老化した細胞」と呼んでいます。

分裂が停止して形態が変わってくると、この老化した細胞に老化分子が増えてくるのがわかっています。「p53」が老化分子の代表選手ですが、これが増えると、なぜか炎症分子も増えます。我々はこの炎症分子を「SASP」と呼んでいます。

この老化した細胞を検出する方法としては、「細胞老化染色」があります。患者さんの皮膚をちょっと取ってきて染色すると、その皮膚の細胞がどれくらい老化しているかを調べることができます。



## 細胞老化を規定する因子テロメア

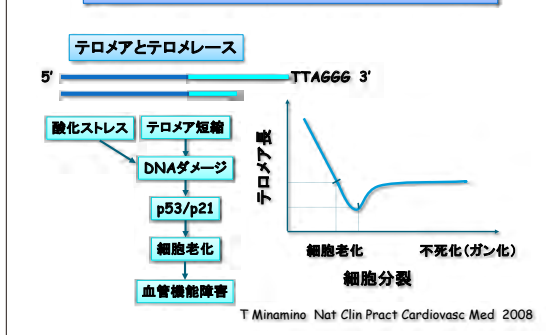
細胞老化を規定する因子としては「テロメア」がよく知られています。テロメアが短くなると、細胞が老化してきます。これが進行すると細胞

# 第55回健康文化研究懇談会

はがん化しますので、テロメアが短くなることは、がんを抑制する内在性の機序になっています。テロメアの短縮だけでなく、酸化ストレスや紫外線の影響で染色体に傷が入ると、細胞は老化すると言われています。

<資料22>

## 細胞の老化を規定する因子 テロメア



テロメアは、染色体の末端に存在するDNAの一部で、輪っかのような形状になっています。輪っか状になることで、細胞の染色体を安定化させていると言われています。

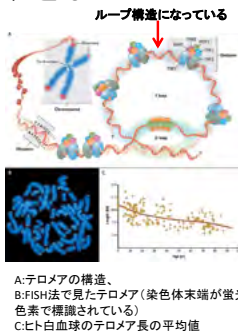
テロメアは細胞分裂ごとに短縮していきませんが、短くなるとこの輪っかができなくなり、細胞の染色体が不安定化します。このまま放っておくと細胞ががんになってしまうので、老化して、あえて分裂を止めてしまうのだと考えられます。

<資料23>

## テロメアとは

- 染色体末端に存在するDNAの一部でDNAを保護している。一部ループ構造を形成している。

→DNAの末端であるテロメアは細胞分裂ごとに短縮していく



## がんを防ぐために老化が始まる

我々が考えている細胞老化の仮説について説明します。

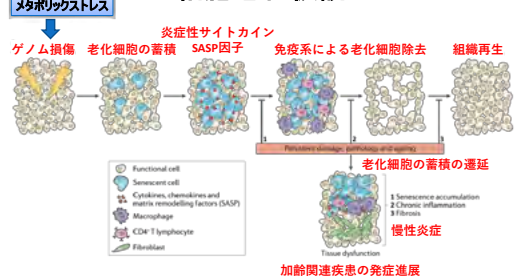
加齢、酸化ストレス、過食ストレスなどで、ゲノムに傷が入ると、細胞はゲノムの傷を修復します。しかし、修復が追いつかない場合は、細胞はあえて老化のスイッチを入れます。老化スイッチによって分裂を停止させることで、がんを防ぎます。

がんを防ぐために細胞の老化が始まり、老化した細胞は組織に蓄積されます。老化細胞は炎症性のサイトカイン分子を分泌するようにプログラムされているので、炎症性のサイトカイン分子を分泌します。そうすると、免疫系の白血球が寄ってきて、老化細胞を食べてくれます。老化細胞が除去されると、組織は再生され、きれいになります。

ところが、何か病的な状態や加齢によって、蓄積された老化細胞がうまく取り除かれなことがります。どんどん老化細胞が溜まっていくと、老化細胞は炎症を惹起するようにプログラムされているので、組織に慢性炎症が起こります。これが血管で起こると、動脈硬化などの加齢関連疾患が起こります。これが我々の仮説です。

<資料24>

## 細胞老化仮説



Nature Reviews Molecular Cell Biology volume 15, pages 482–496 (2014)

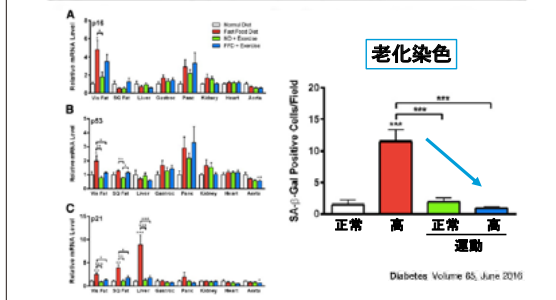
## 老化細胞蓄積が疾患を引き起こす

加齢や過食などのストレスで、組織の老化細胞の蓄積はどんどん速くなります。そうすると血管老化、動脈硬化などが起こり、老化に関連する病気が引き起こされます。

一つ実例を紹介します。ある患者の冠動脈の動脈硬化巣を細胞老化染色したところ、老化した細胞を示す青の部分がとても多くなりました。老化した細胞は炎症分子をたくさん出していますので、動脈硬化になってしまうことがわかります。けれども、カロリー制限や運動をすることによって、老化細胞の集積を抑制することができます。

<資料25>

### 運動によって加齢・疾患に伴う老化細胞の集積は抑制される



## 加齢に伴い、テロメアは短縮する

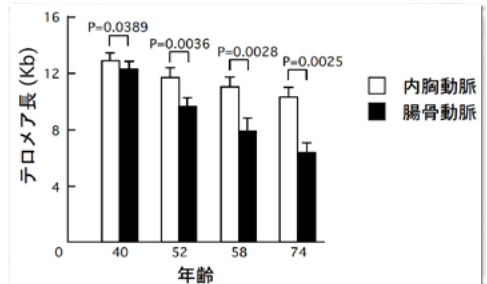
細胞の老化を規定する因子としてテロメアを紹介しましたが、テロメアを伸ばす酵素にテロメラーゼがあります。テロメラーゼは、細胞の若返りに効く夢の酵素として、エリザベス・ブラックバーン先生によって発見されました。この功績で先生は2009年にノーベル賞を受賞していますが、残念ながらヒトにはこのテロメラーゼの活性がありません。

テロメアの長さを測ってみると、加齢に伴ってどんどん短くなることがわかっています。特に動脈硬化好発部位では、テロメアの長さが年齢と

ともにどんどん短くなり、その結果、老化していくことがわかります。

<資料26>

### 動脈硬化好発部位ではテロメアの短縮が亢進する



Cheng et al PNAS 1995

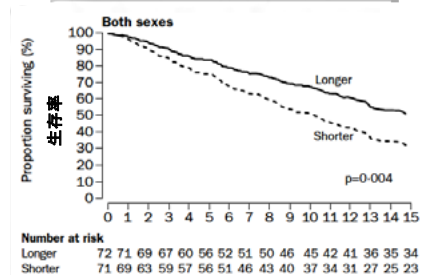
## テロメアが長いほど寿命も長い

テロメアの長い人は長生きするかどうか調べた研究もあります。テロメアが長い人と短い人を比べると、長い人のほうが生存率は高いという研究結果があります。

テロメアを短くするものの代表が「喫煙」です。喫煙はテロメラーゼ活性を低下させるので、テロメアが短くなりやすいということがわかっています。

<資料27>

### テロメアが長いほど寿命も長い



Carillon et al Lancet 2003

## 運動はテロメラーゼを活性化する

加齢とともにテロメアの量は半分近くに減つ

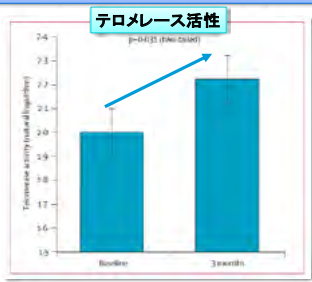


## 第55回健康文化研究懇談会

ていくものですが、運動している人はテロメアがあまり減りません。短くなりにくいこともわかっています。たった3か月でも、生活習慣を改善して運動習慣をつけるだけで、テロメアを伸ばす酵素であるテロメラーゼ活性を増加させることができます。このことを頭に入れておいてほしいと思います。

<資料28>

生活習慣の改善によってテロメラーゼ活性を増加させることができる



生活習慣の改善・食事・運動・ストレス軽減

Lancet Oncol 2008

### 加齢とともに高血圧が増える

加齢とともに血管は硬くなるので、高血圧患者も増えてきます。

高血圧の治療方針ですが、75歳未満で脳血管障害や冠動脈疾患のある人は血圧130/80mmHgを目標とします。75歳以上の高齢者を含めた一般の方の目標は血圧140/90mmHgですが、我々は130/80mmHgを目標に内服指導を行っています。

### 動脈硬化を進行させるホルモン

高血圧に関連する重要なホルモンに「レニン・アンジオテンシン系」があります。これはホルモンの一種で、塩や水分を体に保持し、血圧を維持する働きをします。ですから、原始時代など、塩や水が非常に貴重だった時代には、これによって我々の生命は維持されていました。

ところが、現代のように塩も水もいくらでも

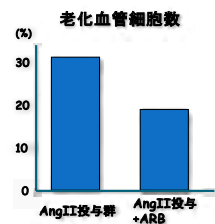
取れる時代になり、体が塩分過多になると、このレニン・アンジオテンシン系が活性化しすぎて血圧が上がり、動脈硬化を進行させると言われています。レニン・アンジオテンシン系は、加齢によって活性化してくることがわかっています。また、老化した血管にこのホルモンを投与すると、老化した細胞が3倍ぐらい増えることもわかっています。

### ブロック薬ARBが老化を抑制

逆に、このレニン・アンジオテンシン系をブロックする薬「ARB」を投与すると、老化細胞を半分ぐらいにすることができます。その結果、動脈硬化の面積も半分ぐらいにできます。この薬は高血圧の薬ですが、高血圧に伴う血管老化の抑制にも効果があると言われています。

<資料29>

ARB投与によってAngIIによる血管細胞老化が抑制される



T Minamino et al Circulation 2006

### 糖尿病は動脈硬化のリスクファクター

最後に、糖尿病と老化の関連についてお話します。

糖尿病と老化の関連は非常に深く、加齢に伴って患者が増える加齢関連疾患です。そもそも糖尿病は、動脈硬化のリスクファクターです。

糖尿病が血管の老化を促進するということは実験でもよくわかっています。糖尿病のマウスの血管を細胞老化染色すると、老化細胞がしばしば

い溜まっていることがわかります。

糖尿病は血糖値が上がる病気ですが、ただ単に血糖値を下げる治療を行っても、寿命を延ばすことにはつながらないことが知られています。

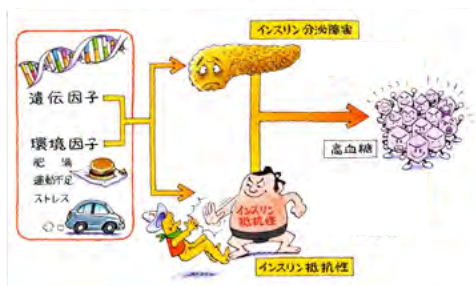
寿命を延ばすためには、血糖だけでなく、脂質、血圧などのリスクファクターに対して、同時に積極的に介入することが必要で、そうすることでようやく寿命を正常化することができます。ですから、糖尿病の人には血糖値だけでなく、生活習慣の指導が必要になるということに留意してほしいと思います。

## インスリン抵抗性が問題

糖尿病の発症機序には、遺伝と環境の両方が関わっています。発症初期には、肥満に伴うインスリン抵抗性、つまり、インスリンが効きにくくなり、それに伴って血糖値が上がっていくという病態が非常に重要になります。

<資料30>

### 糖尿病の発症機序

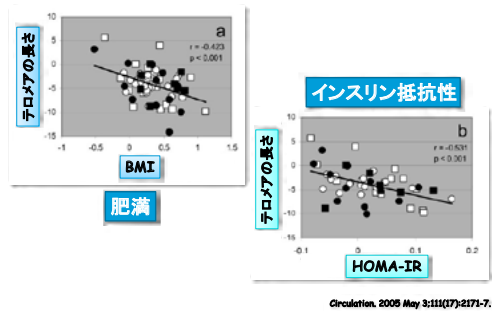


インスリンが効きにくい人は、お腹にいっぱい脂肪が溜まっています。いわゆるメタボ体型で、これが大きな問題です。

さらに、肥満やインスリン抵抗性がある人は、テロメアの長さも短くなっています。このことから、糖尿病と老化は密接に関係していることがわかります。

<資料31>

### 肥満やインスリン抵抗性があるとテロメアは短くなっている



実際に、2型糖尿病マウスの内臓脂肪組織を細胞老化染色すると、老化細胞がいっぱい溜まっていることがわかりました。この老化した細胞からいろいろな炎症分子が出ることで全身の炎症が起これ、インスリン抵抗性が出て血糖値を上げていることがわかっています。

## 脂肪の老化抑制で血糖値が改善

実験的に、お腹の脂肪を老化させにくいマウスを作ることができます。老化分子をお腹の脂肪から欠損させた遺伝子改変マウスです。このマウスと野生型マウスに高脂肪食を与えると、遺伝子改変マウスの炎症分子TNF $\alpha$ は減ります。

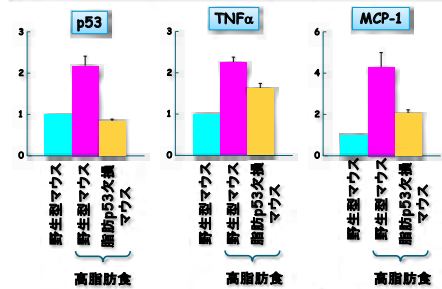
このように炎症が抑えられるとインスリン抵抗性が改善し、血糖値が下がります。その結果、糖尿病が改善します。

マウスだけではなく、ヒトにも同様のことが言えます。2型糖尿病患者の内臓脂肪にも老化細胞の蓄積を観察できますので、このお腹に溜まった老化細胞が全身に炎症をもたらし、インスリン抵抗性や糖代謝異常を引き起こしていると考えられます。ですから、脂肪の老化を抑制することが重要だと考えられます。

# 第55回健康文化研究懇談会

<資料32>

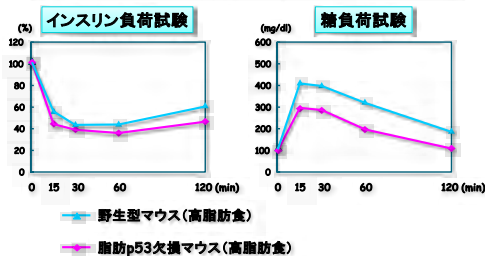
## 脂肪の老化を抑制するとアディポカインの発現異常は是正される



Minamino T. Nat Med 2009

<資料33>

## 脂肪の老化を抑制するとインスリン抵抗性が改善する



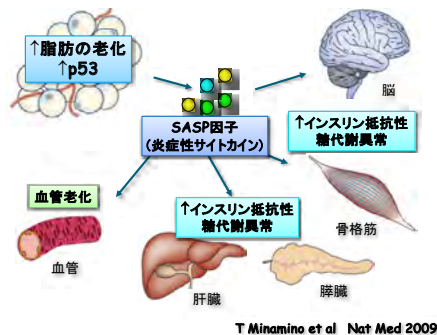
Minamino T. Nat Med 2009

## 高齢者の心不全にも老化分子が関連

高齢者は心不全を発症しやすいことが知られていますが、ここにも老化分子が関わっています。さらに、ある臓器が老化してくると他の臓器にも影響が出るという連鎖反応が起こります。例えば、心臓が悪くなると脂肪も老化して、血糖の状態も悪くなるという病態です。

この場合も、脂肪の老化をブロックすると心臓の動きが良くなることもわかっています。ですから、脂肪の老化をブロックすることは血糖値だけでなく心臓にも良い結果となります。いろいろな組織の老化細胞の蓄積を抑制できれば、さまざまな病気を治せる可能性があります。

<資料34>



T Minamino et al Nat Med 2009

## 老化細胞除去「セノリシス」に注目

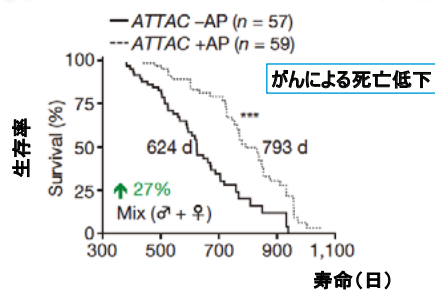
脂肪の老化と心血管老化を抑制するための基本は、食事療法によるカロリー制限と運動です。さらに、薬についても研究を進めています。

老化分子をブロックすると、細胞の老化は抑制されます。それに伴って血管の機能も良くなることはわかっています。老化分子はマウスでは実験的にブロックできますが、ヒトでブロックすると、老化細胞ががんになります。そのため、この治療法を使うのは難しいと考えます。

そこで、最近我々が注目しているのが、老化した細胞を取り除くことで若返る「セノリシス」です。老化細胞を薬で取り除くことができるように設計された遺伝子改変マウスを使った研究論文

<資料35>

## 老化した細胞を取り除くと若返る(セノリシス)



Nature 2016



によると、マウスのお腹の脂肪には、中年から高齢になるに従い、どんどん老化細胞が溜まっていきますが、中年からある薬を飲ませた高齢マウスの老化細胞は除去できることがわかりました。その上、寿命が延び、がんも増えない、さらに動脈硬化も良くなるという結果が出て、セノリシスが世界中で注目されています。

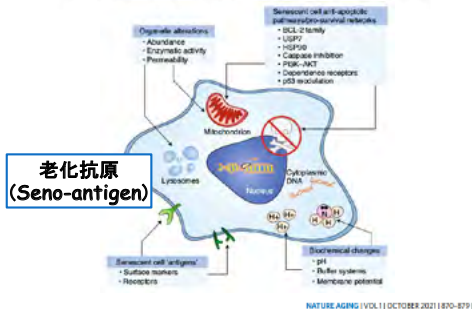
### 老化細胞の抗原マーカーを発見

現在、老化細胞除去薬は多数開発されています。ただ、一部は抗がん剤のような薬で、副作用が懸念されます。

そこで、我々は老化細胞に特異的な抗原マーカーを見つけて、それを標的に治療ができないかと考えました。

#### <資料36>

#### がん化を促進しない抗老化治療の開発

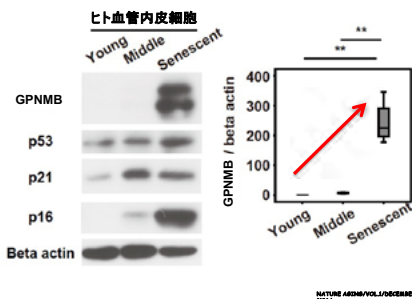


一つ見つけたのが、GPNMBです。GPと略しますが、これが老化細胞の抗原マーカーであることを見つけました。GPはヒトの血管内皮細胞に多く発現する老化抗原ですが、老化すると300倍くらいに増えてきます。

このGPは、マウスの老化した血管などで増えていますし、動脈硬化のあるマウスでも増えています。ヒトも、動脈硬化があるとGPが増えてくるということがわかりました。

#### <資料37>

#### GPNMBは老化した(Senescent)血管内皮細胞に多く発現する



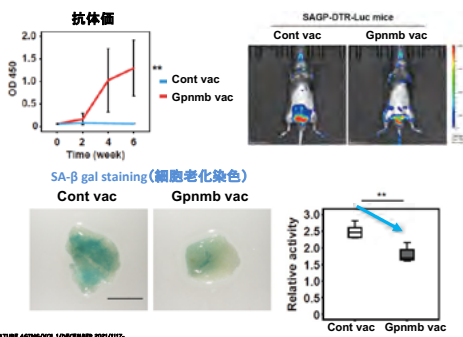
### 老化細胞除去ワクチンを開発

そこで、この抗原マーカーを臨床に応用しようと考え、GPを標的にした老化細胞除去ワクチンを開発しました。

COVID-19のワクチンのように抗体価を測ることができますので、ワクチン接種の後に抗体価がしっかりと上がっていることを確認できます。お腹に老化細胞が溜まった太ったマウスにこのワクチンを打つと、老化細胞が除去されているのがわかりました。

#### <資料38>

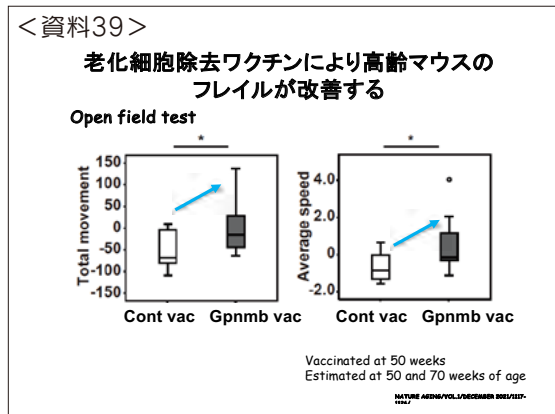
#### 老化細胞除去ワクチンにより脂肪老化は改善する



お腹から老化細胞を除去すると、糖代謝異常が改善し、糖尿病が良くなります。さらに、動脈硬化も改善します。

## ワクチンにより老化が改善

このワクチンを高齢のマウスに注射してみました。そうすると見た目も良くなり、運動機能も下がりにくくなることがわかりました。ヒトで言うと、運動機能の低下は「フレイル」です。ワクチンによってマウスの「フレイル」が改善したと言えます。




このワクチンと寿命との関連を見ました。早老症という早く年を取るマウスモデルがあります。約30週で寿命が尽きるマウスですが、このマウスに10週目くらいにワクチンを1回打ったところ、寿命が延長することがわかりました。老化抗原はGP以外にもたくさんあると思いますが、マウスでの研究結果から、GPを目印にし

<資料40>



Masayoshi Suda



Goro Katsuumi

- 老化や加齢関連疾患においてGNMBの発現が上昇した
- GNMBを老化抗原とした老化細胞除去ワクチンにより糖代謝異常や動脈硬化が改善し、健康寿命が延長した

### Summary




Nature Aging 2021

た老化細胞除去ワクチンは、糖尿病、動脈硬化をはじめとした老化関連疾患やがんの予防・改善に寄与し、健康寿命を延ばすことができるのではないかと考えています。

このワクチンの研究については、何回かプレスリリースを出し、マスコミにも取り上げてもらいました。現在、ある支援者の方からサポートしていただいているので、さらにこの研究を加速させたいと思っています。

## がん化しない抗老化治療は可能

私は、がん化を促進しない抗老化治療は実現可能だと考えています。がんと老化は、表裏一体の関係ですが、先ほどお話しした老化細胞除去、つまりセノリシスは、がん化を抑制するので、非常に有望な治療方法ではないかと考えています。

## 血液中に若返り因子が存在?


他の研究グループが行っている研究をご紹介します。

一つは若返り因子の研究です。若いマウスと高齢マウスをくっつけると、血液が移動して混ざります。そうすると、高齢マウスの組織の再生能力が高くなるという研究があります。

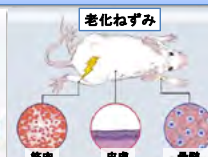
<資料41>

### 血液中に老化促進・若返り因子が存在する

若いねずみ

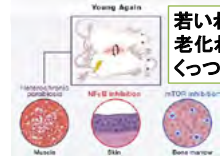


老化ねずみ



Young Aging

若返り因子



若いねずみと老化ねずみをくっつける

Nature 2005  
Science 2007  
Cell 2012

従って、血液中に若返り因子、あるいは老化促進因子があるかもしれません。我々は以前、老化促進因子として、ある遺伝子を見つけました。しかし、若返り因子はまだ見つかってないので、こちらについてはさらに研究を進めたいと思います。

## 「病は氣から」は正しい

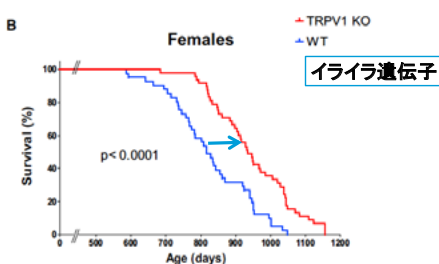
もう一つは「病は氣から」についての研究です。これには、自律神経が関わっています。自律神経が骨髄にある白血球やその他の血液成分を活性化して炎症を起こし、動脈硬化や血管老化をもたらす、ということが科学的に証明されています。

マウスにストレスを与え続けると、動脈硬化の部分が顕著に増えてきます。逆に、とても良い環境で飼育すると、血管の老化も抑制でき、がんも縮小することがわかっています。

渡辺淳一先生が書かれた『鈍感力』という本がありますが、私自身も鈍感力は重要だと感じています。このことには科学的な検証もあります。TRPV1というイライラしたり痛みを感じる遺伝子があるのですが、この遺伝子がないマウスを作ると、普通のマウスに比べて寿命が延びます。ですから、鈍感力は寿命を延ばすことがわかっています。

<資料42>

### 鈍感力は寿命を延ばす



Cell 2014

## 幸せな人ほど長生きする

「幸せを感じている人ほど長生きする」というデータはたくさんあります。ですから、ポジティブに物事を考えるように指導することは、とても重要だと感じています。

## 血管の老化を防ぐための推奨事項

最後に、血管の老化を防ぐにはどうしたらいいかについて、まとめておきます。

### ●適度なカロリー制限と運動

適度なカロリー制限、特に夜間の空腹が大事です。ですから、夜遅く帰ってお腹いっぱい食べないこと、朝・昼はしっかり食べて夜は少なめに食べることをお勧めします。

定期的な運動も重要です。約15分、週5日運動することが理想的ですが、週1回でも2回でもいいと思います。筋トレと有酸素運動の両方をやることが大事です。

### ●エビデンスのある薬剤を使用

薬を飲むのを嫌がる人が多いですが、コレステロール値も血圧も、ある程度低いほうが健康寿命は延びます。ですから、エビデンスのある薬を飲みましょう。科学的な根拠が検証されていて、血糖値を下げる効果がある薬剤をしっかり内服することが重要だと思います。

### ●メタボでは多因子介入が重要

メタボで糖尿病の場合、いろいろなリスクがあります。血圧、脂質、血糖などの状態が少しずつ悪いけれどそのまま治療せずに放置、という人が多いのですが、それぞれの状態が少しずつ悪いと、リスクも大きくなります。

そのため、複数のリスクがある人に対しては、積極的に複数因子に介入することを重要視してほしいと思います。



## 第55回健康文化研究懇談会

### ●老化細胞を除去するワクチン・薬に期待

老化細胞を除去するワクチンや薬を使った治療方法が、世界中で盛んに研究されています。

実現にはまだ時間がかかると思いますが、こうしたものが開発されれば、健康寿命を延ばす可能性は大きいと思います。

### ●若い人と交流し、ポジティブに生きる

先ほど若いマウスと高齢マウスの話をしました。高齢者は高齢者同士で集まることが多いと思いますが、なるべく若い人と交流を持つことをお勧めします。

また、物事をできるだけポジティブに捉える能力がとても重要だと思います。

私の話はこれで終わります。ありがとうございました。



(2023. 11. 27 第55回健康文化研究懇談会  
南野徹先生 講演要旨)

## Acknowledgements

### Juntendo University

Masayoshi Suda  
Goro Katsuomi  
Yohko Yoshida  
Ryo Furuuchi  
Takaaki Furihata  
Yusuke Joki  
Ruby Hsiao\*  
Liang Jiaqi  
Yurina Kayano  
Ippei Shimizu\*  
Yung-Ting Hsiao\*  
\*Alumni

### Niigata University

Shujiro Okuda  
Manabu Abe  
Yuka Hayashi  
Ryutaro Ikegami  
Yutaka Yoshida  
Ayako Nagasawa  
Masanori Tsuchida  
Kazuyuki Ozaki

### University of Tokyo

Atsushi Iwama  
Yutaka Suzuki  
Masahide Seki  
Makoto Nakanishi  
Yasuhiro Yamada

### Iwate Medical University

Naomi Matsumoto  
Mayumi Nakanishi-Matsui

### Osaka University

Ryuichi Morishita  
Hironori Nakagami

### NCGG

Masataka Sugimoto  
Ryuta Mikawa

### Okayama University

Jun Wada  
Akihiro Katayama

### Tokyo University of Science

Tsunayoshi Matsushima  
Shigeyuki Shichino  
Satoshi Ueha

### National Cancer Center

Tetsuya Nakatsura

### Keio University

Tomoyoshi Soga  
Yoshiaki Kubota

### National Institutes for QST

Ming-Rong Zhang

### National Institute of Biomedical Innovation

Takuya Yamamoto

### Trans Chromosomics

Mitsuo Oshimura  
Hiroyuki Satofuka

### Rockefeller University

Titia de Lange

### MD Anderson Cancer Center

Guillermina Lozano

### University College London

Marcus Fruttiger

### University of Virginia

Kenneth Walsh

### Houston Methodist Academic Institute

John P. Cooke

科研費  
KAKENHI

AMED-  
CREST

MOONSHOT  
RESEARCH & DEVELOPMENT PROGRAM

AMED

## 令和5年度ヘルスネットの集いを開催

2023年11月27日(月)浜離宮朝日ホール(東京都中央区築地)において、当会主催の「令和5年度ヘルスネットの集い」を開催しました。

新型コロナウイルス感染禍も収束傾向ではありましたが、会場参加者を約100名に限定して開催し、当日ご参加いただけなかった方々には後日アーカイブ配信でご視聴いただきました。

集いの前半は、当会の次年度事業についてのプレゼンテーションを行い、2024年4月から段階的に業務の稼働を予定している郡山オペレーションセンターの開設を含めて、全国健診事業・保健指導事業・メンタルヘルス事業などについてご案内いたしました。

また、後半は第55回健康文化研究懇談会として、『老化は制御可能か』をテーマに、順天堂大学院教授 南野徹先生にご講演をいただきました。終了後のアンケート調査の結果、参加者の皆さまから大変好評をいただくことができました。

開催日：2023年11月27日(月)

会場：浜離宮朝日ホール・小ホール

プログラム：

第1部 ヘルスネット事業のご案内

ご挨拶 理事長 佐藤元彦  
事業概要について 常務理事 五寶誠一  
事業説明 企画渉外部部長 金子康則

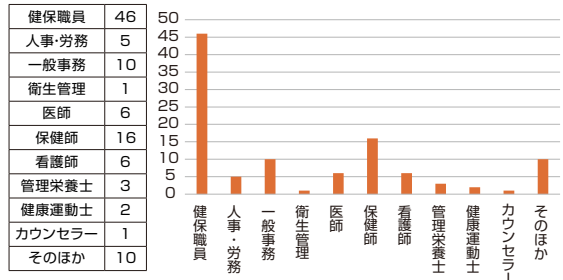
第2部 第55回健康文化研究懇談会

テーマ：『老化は制御可能か』  
一血管の老化を防ぐには？  
講師：南野 徹(みなみの とおる)  
順天堂大学大学院医学研究科 循環器内科 教授



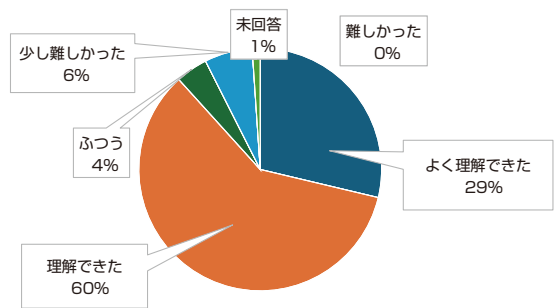
## 第55回健康文化研究懇談会 アンケート集計結果(抜粋)

### A. 職業は?(複数回答あり)



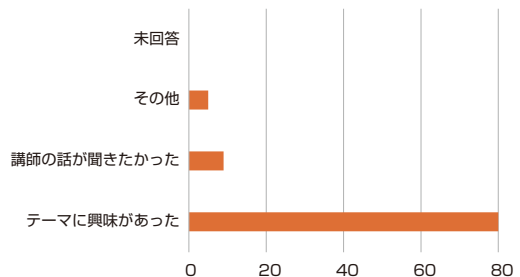
### B. 今回の講演の内容

よく理解できた	理解できた	ふつう	少し難しかった	難しかった	未回答
27	56	4	6	0	1



### C. ご参加いただいた理由

テーマに興味があった	講師の話が聞きたかった	その他	未回答
80	9	5	0



# 第16回日本健康医療学会学術大会のご案内

## 開催概要

1. 会名 第16回日本健康医療学会・学術大会
2. 会長 鶴木 隆(医療法人社団瑞鶴会 鶴木クリニック医科歯科 院長)
3. 事務局長 鶴木 三郎(医療法人社団瑞鶴会 鶴木クリニック医科歯科 理事長)
4. 大会テーマ “健康長寿を実現する長期戦略 私はこうしている”
5. 会期 2024年10月6日(日)
6. 会場 六本木ヒルズ ハリウッド大学院大学ホール
7. 参加費用

	事前参加	当日参加
会員(医師・歯科医師)	12,000円	14,000円
会員(コメディカル・コデンタル・本学会コーディネーター)	6,000円	7,000円
非会員(コメディカル・コデンタル・関連企業)	9,000円	10,000円
非会員(上記以外)	14,000円	16,000円
学生	3,000円	4,000円

## 会場案内図



8. お問い合わせ先 第16回日本健康医療学会運営事務局  
千葉県市川市八幡1-19-13 TEL.047-334-0030 FAX.03-334-0029

## 第16回学術大会プログラム 2024年10月6日(日)

8:30	受付開始	
9:00	開会の辞	鶴木 隆
9:00	理事長挨拶	佐藤元彦
9:05	特別講演	座長: 佐藤元彦 国際統合医学会 理事長 阿部博幸「老化、がん化細胞の治療」
10:10	特別講演	座長: 鶴木 隆 慶應義塾大学医学部名誉教授 脳神経外科学 河瀬 斌「私の考えと生き方」
10:45	特別講演	座長: 鶴木 隆 信州大学医学部名誉教授 形成外科 浜松市にて眼瞼下垂修正手術特化クリニック開業 松尾 清「眼瞼下垂と脳の活性化」
11:50	休憩・企業展示・ミニセミナー	
12:00	ランチョンセミナー	麻布十番にて美容鍼灸院院長 御殿場市にて乗馬倶楽部経営 岡本真理「乗馬のススメ」
12:40	合同役員会・企業展示・ミニセミナー	
13:15	基調講演(1)	座長: 鈴木敏正 東京歯科大学名誉教授 細菌学・免疫学 奥田克爾「Silent killer 口内細菌の知識とその対処法」
14:00	基調講演(2)	鶴木クリニック医科歯科 院長 鶴木 隆 「身体の内では一番壊れ易いのはどこ? その対策、抗老化の鍵を知らないヒトが多すぎる!」
14:15	講演	(1)Tokyo Medical & Surgical Clinic 院長 堀内史奈「消化器内科専門医より見た腸内細菌の扱い方」 (2)東京大学医学部講師 老人医療専門 大河内二郎「鉄人レース愛好者より見た身体の鍛え方」
14:45	一般演題	(1)、(2)
16:20	健康医療アワード表彰式	
17:00	閉会の辞	鶴木クリニック医科歯科 三田院長 鶴木三郎

日本健康文化振興会は日本健康医療学会と公益事業活動において業務提携を行っています。