

Productive Aging を目指して：哺乳類の老化・寿命制御における 臓器間コミュニケーションの重要性と抗老化方法論

今井 眞一郎

ワシントン大学医学部発生生物学部・医学部（兼任）

近年、脳内の視床下部が高次の老化・寿命の「コントロール・センター」として機能しており、視床下部と末梢臓器の間に形成されている多重のフィードバックループが、老化のプロセスを制御し、哺乳類の寿命を決定する基本的なメカニズムを形作っていることが明らかになりつつある。そして、全身の臓器・組織におけるニコチンアミド・アデニン・ジヌクレオチド（NAD⁺）の減少が、サーチュインなどのエフェクター分子の機能低下を通して、老化を引き起こす重要な引き金の一つとなっていることがコンセンサスとなってきた。我々の研究室では、哺乳類における老化・寿命の全身性制御ネットワークを解明し、有効な抗老化方法論を樹立することを目指して研究を進めている。

最近我々は、視床下部の背内側核に存在する特定の神経細胞群が、視床下部と白色脂肪組織間のフィードバック制御系を通して、老化に拮抗し、寿命を促進する重要な役割を担っていることを明らかにした。視床下部から白色脂肪組織へは交感神経系によって刺激が伝達され、それに応答して白色脂肪組織から、NAD⁺合成の律速酵素である eNAMPT (extracellular NAMPT) が細胞外小胞 (extracellular vesicles; EVs) に内包される形で分泌される。eNAMPT-EVs は視床下部の NAD⁺、特に背内側核の NAD⁺を増加させることが明らかとなっている。視床下部と白色脂肪組織の間に形成されているフィードバックループを強めることで、老化が遅延し寿命が延長されることが明らかとなった。さらに NAMPT の反応産物であり、NAD⁺合成の重要な中間体であるニコチンアミド・モノヌクレオチド (NMN) が顕著な抗老化作用を持つことが明らかにされ、ヒトにおける臨床治験においても臨床的に有意な効果が報告されつつある。本講演では、これら最近の研究成果を踏まえて、老化・寿命の制御ネットワークについて、またその理解に基づく抗老化方法論の社会実装について、“Productive Aging”を目指した展望について議論を深めていきたい。

略歴

ワシントン大学（米国ミズーリ州セントルイス）医学部発生生物学部門・医学部門教授。一般社団法人プロダクティブ・エイジング研究機構（IRPA）代表理事。医学博士。1964年東京生まれ。89年慶應義塾大学医学部卒業。95年医学博士号取得。87年慶應義塾大学医学部在籍中より細胞老化・不死化に関する研究を開始、その後一貫して老化・寿命の分子メカニズム解明を目指した研究を継続、98年老化・寿命のメカニズムに関する「ヘテロクロマチン・アイランド仮説」を発表する。その後、97年にこの仮

説の証明をめざして渡米、マサチューセッツ工科大学のレニー・グアランテ教授の研究室で、老化・寿命のメカニズムの研究を続ける。2000年に酵母・哺乳類のサーチュインがNAD⁺依存性蛋白脱アセチル化酵素であり、その活性が老化と寿命の制御に重要であることを発見、現在のサーチュインを中心とする老化・寿命研究の端緒を開く。01年米国ミズーリ州セントルイスのワシントン大学医学部に助教授として赴任。08年准教授（テニュア）、13年教授に就任。哺乳類の老化・寿命制御における視床下部の重要性、またNAD⁺合成中間体NMNの重要性を証明、代謝・老化・寿命の全身性統括的制御系としての「NADワールド」の探究、さらに Productive Aging を目ざした抗老化方法論の確立をテーマとし、世界の老化・寿命研究の最先端を牽引している。