

グレリンと健康長寿

Ghrelin signaling may be useful to extend health and lifespan

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科心身内科学分野教授

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科心身内科学分野

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科心身内科学分野助教

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科離島へき地医療人育成センター特任助教

乾 明夫 *Akio Inui*

鮫島奈々美 *Nanami Samejima*

森永 明倫 *Akinori Morinaga*

網谷真理恵 *Marie Amitani*

Key words : グレリン, サーチュイン, 六君子湯, 老化モデル動物, カロリー制限

▶ はじめに ◀

日本は世界に冠たる超高齢化社会となり、持続ある社会の発展のために、種々のレベルでパラダイムシフトが求められるようになった。このような状況の中、生物寿命と健康寿命の約10年の相違が、克服すべき急務の課題となっている。脳・心血管疾患や代謝疾患、悪性腫瘍などの治癒を目指し、健康寿命の延長を図るという従来の考え方から、老化(エイジング)機構そのものを研究のターゲットとするアプローチが取られるようになってきた¹⁾。

▶ アンチエイジング研究 ◀

近年、若さを保つ長寿(youthful longevity)のメカニズムが明らかにされつつある。エイジングに関しては、酸化ストレス説が提唱されてきたが、その本態はなお不明な部分が多い。成長や生殖、食欲・代謝の中核である視床下部とエイジングの関連性も報告された²⁾。加齢に伴い、炎症やストレスによってNF- κ Bが活性化し、ミクログリア

からTNF- α が産生され、視床下部からのゴナドトロピン放出因子(gonadotropin-releasing hormone ; GnRH)の分泌が低下する。GnRH分泌が低下すると、骨量低下、記憶障害、皮膚萎縮や骨格筋の萎縮(sarcopenia : サルコペニア)などの加齢性変化が促進されるという。

臨床応用の可能性を秘めた健康寿命延長手段として、カロリー制限(caloric restriction)、運動、mammalian target of rapamycin(mTOR)阻害薬(rapamycin : ラパマイシン)、メトホルミン、サーチュイン活性化(レスベラトロール)、老化細胞・血中老化因子制御、ミトコンドリア機能改善(酸化ストレス抑制・ユビキノン)などが検討されている¹⁾。また、骨髄間葉系幹細胞(mesenchymal stem cell ; MSC)をはじめ、幹細胞が様々な臓器組織の修復・再生に関与している可能性も示唆されている³⁾。とりわけ、カロリー制限の効果が注目され、線虫からハエ、ネズミ、サルを含めた多くの種において、健康寿命が延長することが確認されている。アカゲザルを用いた研究でも、カロリー制限により寿命延長したとする報告⁴⁾と延長には至らなかったという報告⁵⁾があるが、カロリー