

人の寿命はどこまで延ばせるか？—老化と酸化の関係—

抗酸化研究部門 犬房春彦

人類史上初めて 150 歳まで生きる人物はすでに生まれている

このキャッチフレーズは 2013 年米国プルデンシャル保険の CM で使われました。『これからどんどん長生きする人が増えるので、今から老後のための保険に入っておいてください』という宣伝ですね。



この保険会社のキャッチフレーズを見て、米国の週刊誌 Newsweek の記者が大変おもしろい対談を企画しました。ひとは老化研究の大家であるウォルター・ボーツ博士です。スタンフォード大学医学部の教授で、スポーツを推奨して健康に老いることを提唱している、いわゆる正統派です。もう一人はオーブリー・デグレイ博士です。元はコンピューター学者ですが大量の医学論文を読破して老化の原因と問題点を提示した論文や本（老化に関するミトコンドリア仮説）を書いています。極端に長生きできる説を唱えているので異端児と呼ばれています。では、Newsweek の記事「永久の命をあなたが手に入れる日」に掲載されたお二人の著明な老化研究者の意見を見てみましょう。

永久の命をあなたが手に入れる日 (Newsweekより)

正統派 ウォルター・ボーツ
医師・老化研究の大家
現:スタンフォード大 医学部
健康に老いることに関する
論文150報

異端児 オーブリー・デグレイ
元コンピューター学者
現:SENS研究財団
老化に関するミトコンドリア・
フリーラジカル仮説(本) 1999年



正統派：ボーツ博士



異端児：デグレイ博士

人間は何歳まで生きられる？

100歳まで

150歳以上

長生きするには？

運動して体を動かす

7つの技術進化が必要

150歳まで生きるための研究資金は？

そんな大金かけても無理

10年間で1000億円以上必要

理論が正しくても本当に実現できる？

変えられないものは受け入れる

到達は可能だ、諦めない

ボーツ博士の意見は医師の立場から考えると、大変まっとうで常識的な意見ですね。健康に老いるためにはスポーツなどで体を動かして健康維持をする。寿命としては100歳ぐらいまでと。しかし、日本人は米国人よりも平均寿命が長くて100歳以上の方が5万人以上おられますし、その数は毎年増えています。もしかすると保険会社のキャッチフレーズのように150歳まで生きる方が出てくるかもしれませんね？

一方、デグレー博士の150歳以上まで生きることが出来るという意見には驚かれる方が多いのではないのでしょうか。さらに最近では200歳以上まで生きることが出来るという提唱しているようです。さすが異端児と呼ばれるだけのことはありますね。デグレー博士の意見は医師の立場から考えると、無茶なことを言っているように思えます。一方、研究者の立場で考えると彼の意見は過去の老化研究や疾患の研究報告に基づいており、これから研究するに値する内容です。ただし研究の内容が多岐にわたり、かつ高度ですから必要な研究費も1,000億円と莫大です。

では、異端児デグレー博士の提唱する「**加齢を取るに足りないものにするための工学的戦略**」を見てみましょう。必要なテクノロジーとは下記の7項目の問題を解決することです。

1. **がんをもたらす核染色体の突然変異をなくす（がんの防止）**
2. **ミトコンドリアの突然変異をなくす（細胞のなかでエネルギーが作られなくなるのを防ぐ）**
3. **細胞内のゴミを少なくする（循環器系の病気を防ぐ）**
4. **細胞外のゴミを少なくする（ボケの原因になるアルツハイマー病を防ぐ）**
5. **細胞外の架橋形成を維持する（体の弾力性を維持する、シワや高血圧を防ぐ）**
6. **死ぬべきなのに死なない細胞を減らす（心不全を防ぐ）**
7. **細胞の死（アポトーシス）を防ぐ**

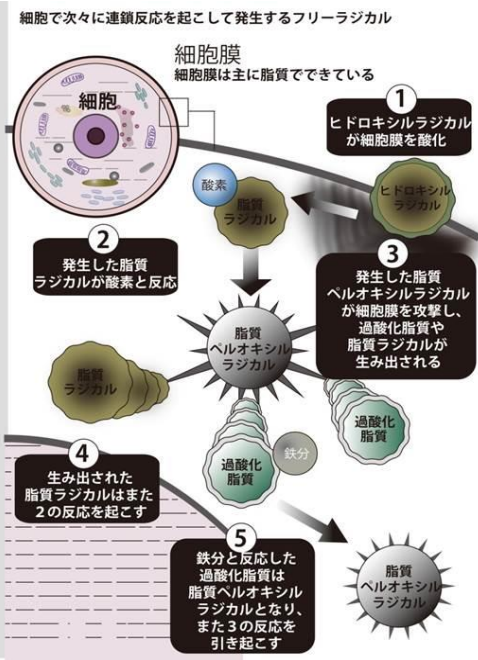
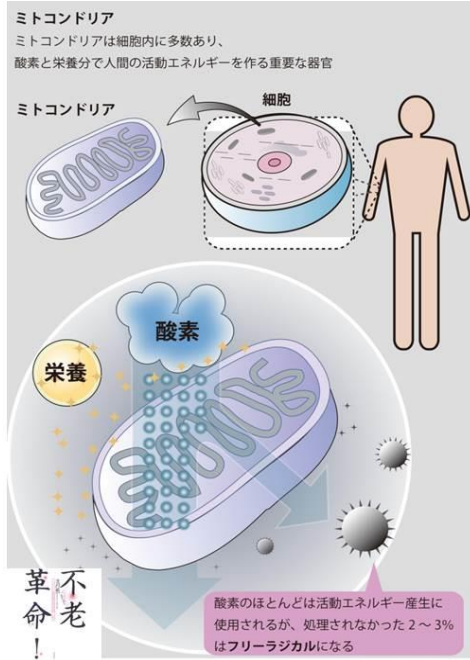
デグレー博士が提唱する7項目の問題は荒唐無稽なののでしょうか？

この発想が「**途方もない誤りで、専門的議論の対象に値しない**」と立証した分子生物学者に2万ドルの懸賞金を提示した学術雑誌の呼びかけでは「**誰もデグレー博士の主張を否定できなかった**」そうです。

さて、いわゆる体がサビること（酸化ストレス）はデグレー博士が提唱する問題点のどれに関わるのでしょうか？実は7項目すべてに関わっています。7項目のテクノロジーを開発しても、酸化ストレスが下がらないとうまく機能しません。すなわち7項目の問題は酸化ストレスが多いと出てくると考えられています。一般的には体がサビることを押さえることが出来れば、150歳とは言いませんが、多くの病気の予防につながり長生きできるようになると考えられています。

酸化ストレス＝体がサビる、とはどのようなことでしょうか？酸化ストレスとは、血液中のpH（酸性、アルカリ性）が酸性に傾くこととは異なります。ですから体がアルカリ性になると言われている食べ物を食べても、酸化ストレスは減りません。

酸化ストレス研究の日本における第一人者である京都府立医科大学学長の吉川敏一先生の著書、不老革命！老化の元凶「フリーラジカル」と戦う法の図を参考にします。さて、フリーラジカルという言葉が出てきました。このフリーラジカルこそが酸化ストレスを引き起こす原因そのものです。細胞の中にあるミトコンドリアは糖分からエネルギーを作り出し、体の中にできた毒物の分解をする大事な小器官です。

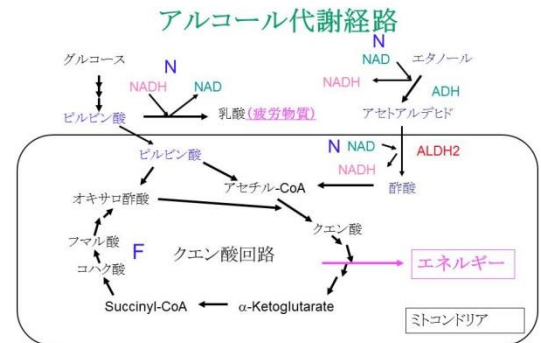


ミトコンドリアがエネルギーを作る際に酸素を使いますが、余剰の酸素はフリーラジカルとなります。そして図の右側に示されているように体の中で次々と連鎖反応が起こり、体をサビさせる脂質ペルオキシラジカルに変わっていきます。そして酸化ストレスが多くなりすぎると、重要な働

きをしているミトコンドリア自身もダメージを受けてしまい、正常な働きが出来なくなってしまいます。この本に書かれている内容は多岐にわたります。病気に関しては成人病から癌、神経変性疾患まで多種多様なものが酸化ストレスと関連していることが書かれています。挙げていくときりがありませんので、今回はミトコンドリアの重要な働きである毒物の分解と糖代謝に焦点を当てましょう。なぜなら酸化ストレスと大変関係が深く、抗酸化研究部門でも特に力を入れている分野だからです。

1. 毒物の分解(アルコール)

アルコールは適度に飲むとストレスを消散させ、酸化ストレスを低下する効果があることが明らかになっています。しかし飲み過ぎるとどうなるのでしょうか。アルコールは主に肝臓の細胞で代謝され、アセトアルデヒドという毒物に変わります。日本人(アジア人)は、このアセトアルデヒドを分解する酵素であるアルデヒドデヒドロゲナーゼ2 (ALDH2) という酵素が遺伝的に作れない方が約半数おられます。いわゆる一滴も飲めない方(7%)と少しのお酒で酔ってしまう方(41%)達です。アルコールの代謝経路を見て下さい。アルコールの代謝産物であるアセトアルデヒドはミトコンドリアの中で代謝され酢酸(お酢)に解毒されています。一方、エネルギーを産生する代謝には体の中のグルコース(糖分)を必要とします。つまり、ミトコンドリアが毒物の分解にスムーズに働くには、糖とこれを分解して出来るエネルギーが重要なことが分かります。



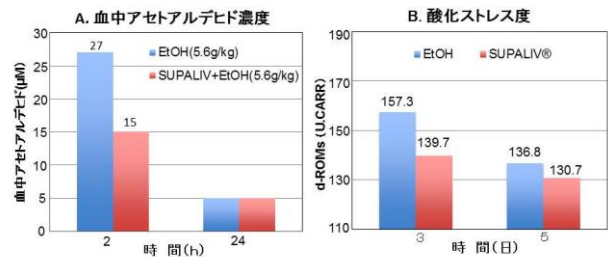
F, リボフラビン; N, ナイアシン
Anti-Oxidant Research, Gifu University

2. アセトアルデヒドと酸化ストレス

右のグラフは抗酸化研究部門のデータです。大量のアルコールをマウスに与えるとアセトアルデヒドは与えてから2時間後に血液中で高くなりますが、24時間後にはほとんど無くなります。一方、体内で生じる酸化ストレスは24時間以降に高くなり、5日経過後も通常よりも高い値です。つまりアセトアルデヒドがミトコンドリアに大きなダメージを与えるために酸化ストレスが上がりすぎ、ダメージが持続するのです。

抗酸化研究部門で研究しているアミノ酸・ビタミン類を配合したSUPALIVは血液中のアルコールとアセトアルデヒドの代謝を促進することが明らかになっています。SUPALIVを与えておくとマウスのアセトアルデヒド値と酸化ストレスが低下出来ることが示されました。

アルコール投与後の
血中アセトアルデヒド濃度と酸化ストレス度変化

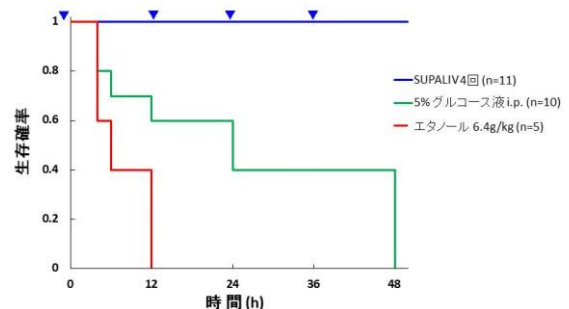


アルコール(比重計算5.6mg/kg)は蒸留水で500μlに希釈して腹腔内投与。
A. SUPALIV (60mg/kg)はアルコール投与の30分前に経口投与した。
B. SUPALIV (60mg/kg)を24時間間隔で4日間経口投与し、3回目と4回目のSUPALIV投与1時間後にEtOHを腹腔内投与した。

3. 急性アルコール中毒

今ではかなり少なくなりましたが、イッキ飲みなどで急性アルコール中毒により亡くなる方がいます。急性アルコール中毒の治療は、胃の洗浄、糖分の点滴、アセトアルデヒドを除くための血液透析ぐらいしかありませんでした。透析開始が遅れたり、出来なかつたりした場合は救命が出来ません。抗酸化研究部門で急性アルコール中毒のマウスモデルを作りました。無処置のマウスでは12時間以内にすべてのマウスが死亡します(赤線)。点滴と同じ効果のあるグルコース液を腹腔内に投与した群では生存時間が延びますが、それでも48時間以内にすべてが死亡しました(緑線)。アセトアルデヒドが血液中から消えてしまった24時間以降でも死亡するのは、アセトアルデヒドによる酸化ストレスが高いまま長時間続くので肝臓などの臓器障害が生じるからです。このモデルにSUPALIVを合計4回投与したところ、すべてのマウスが生存しました(青線)。SUPALIVはアルコールとアセトアルデヒドの代謝を促進するだけでなく、酸化ストレスを押さえることで急性アルコール中毒を予防することが出来たと考えられます。

急性アルコール中毒モデルマウスの生存率



アルコール(比重計算量6.4g/kg)は蒸留水で500μlに希釈して腹腔内投与した。
5%グルコース液は500μlをアルコール投与の30分前に腹腔内投与した。
SUPALIV(60mg/kg)は蒸留水500μlに溶解してアルコール投与の30分前と投与後12,24,36時間(▼時点)後に経口投与した。
<市販のSUPALIV 1粒は約600mgの有効成分を含有>

4. アルコールと酸化ストレスの総括

慢性アルコール中毒の患者さんは年齢の割に老化が進んでいて実年齢より高齢に見えることが多いですね。これはアセトアルデヒドの酸化ストレスが老化の大きな要因です。過度の飲酒は発癌、アルツハイマー病、肝機能障害など多数の疾患を引き起こす原因です。やはりこれらの疾患には酸化ストレスが大きく関わっているのです。過度の飲酒を控えることは長生きに繋がる重要なポイントです。

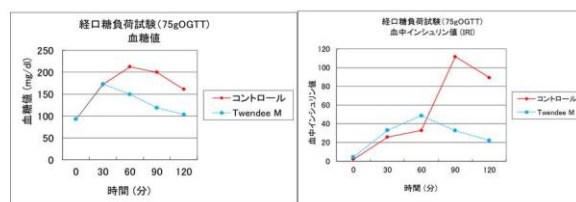
5. 糖尿病と酸化ストレス

人類は200万年前頃から今の形態になったと考えられていますが、200万年の間たらふく食べられる事は無かったのです。ずっと飢餓の状態では血糖値を下げる必要が無いので、進化の過程においてインシュリン以外の血糖値を下げる機能は発達して来ませんでした。糖尿病は酸化ストレスが引き起こす代表的な疾患です。Ⅱ型糖尿病ではインシュリンを作る膵臓のβ細胞が酸化ストレスによってダメージを受けることが発病の前段階であることが明らかになっています。そして、血糖値が上がりすぎるとミトコンドリアはすべての糖分をエネルギーに変えることが出来なくなり、フリーラジカルを大量に発生させ酸化ストレスが上昇します。そしてこの酸化ストレスが大変なことを引き起こします。動脈硬化はLDLというコレステロールが酸化して酸化LDLになり、動脈の内壁で血栓を作ることが原因と分かってきました。この酸化LDLが酸化ストレスと共に動脈硬化と高血圧はもちろん腎障害、末梢神経障害、中枢神経障害(アルツハイマー病)など糖尿病の合併症と言われる疾患すべてを引き起こすのです。血糖値が高いのが直接の問題ではなく、高い血糖値が引き起こす酸化ストレスが原因なのです。では、インシュリン以外で血糖値を下げることは可能でしょうか？

6. ミトコンドリアの糖代謝

先ほどのアルコールの代謝促進をするSUPALIVの研究中に、SUPALIVの配合比率を変えると糖代謝が促進することが明らかになりました。SUPALIVとは配合が異なるのでTwendee (Twendeはスワヒリ語で進め)と名付けました。右のグラフ、経口糖負荷試験ではTwendeeを事前に飲んでおくとコントロールと比較して血糖値が上がらず、60分後から低下してきます。通常、血糖値が下がる＝インシュリン値が上がるのですが、インシュリン値は大きく上がることはありませんでした。すなわち、Twendeeはミトコンドリアの中で8種類の有効成分が糖代謝サイクルの要所に働くことでインシュリンを使わないで糖代謝を早めることが明らかになりました。

Twendeeの経口糖負荷試験



被験者6名 (男3名、女3名)
 トレーランD(75gの糖)を飲む20分前にTwendee 3.0gを内服。
 糖代謝を促進し血糖値が下がることでインシュリンが不要となり、インシュリン値も低下する
 (統計的有意差あり、P<0.01、t-test).

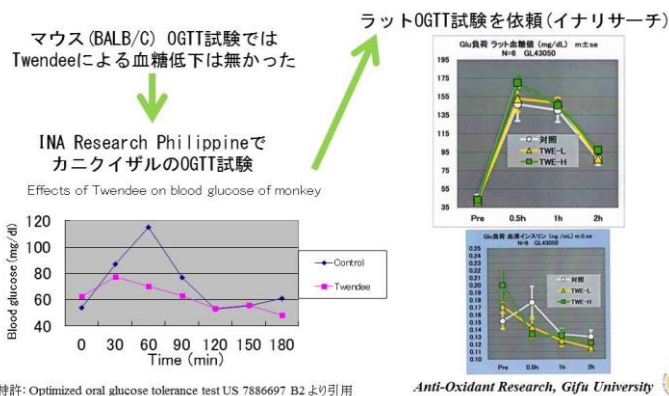
特許: Compositions and uses thereof US 8633192 B2より引用

Anti-Oxidant Research, Gifu University

7. 霊長類と齧歯類の糖代謝の差

ヒトで糖代謝促進が見られたTwendeeはサルでも同じ効果が確認出来ました。マウスやラットでは効果がありませんでした。Twendeeの抗酸化効果はマウスでも確認され、人為的に作った糖尿病を発症マウスではTwendeeを投与することで血糖値の低下を確認しています。つまり、血糖値を直接下げなくても酸化ストレスを下げることで糖尿病の症状改善が可能なことが示唆されました。重要なことは糖尿病にならない生活改善です。

霊長類と齧歯類における糖代謝の差

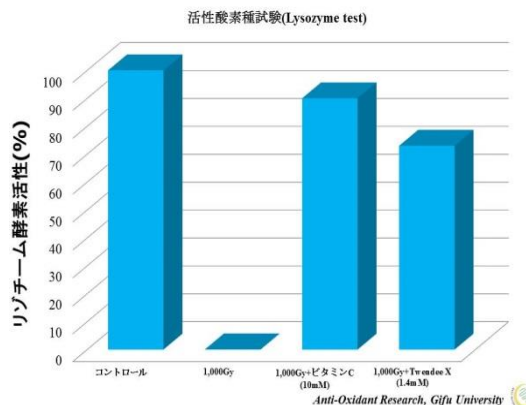


特許: Optimized oral glucose tolerance test US 7886697 B2より引用

Anti-Oxidant Research, Gifu University

8. リゾチーム酵素放射線照射試験

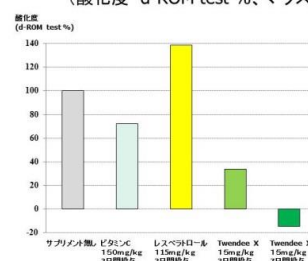
Twendee は糖尿病に有用なものとして研究されてきました。2011 年にドイツ、レーゲンスブルグ大学、放射線物理学のヘルムート・デュルシュラーグ博士が Twendee の抗酸化効果をリゾチーム酵素放射線照射の実験で証明しました。試験管の中では大量のビタミン C は効果がありますが、ヒトでは尿に排出されるので効果はありません。ヘルムート博士は Twendee が世界で最も効果の高い抗酸化物質であると断言しています。



9. 動物を用いた抗酸化研究

ヘルムート博士の報告から動物実験を開始しました。右のグラフはマウスに被検物質を 3 日間飲ませ、4 日目に 6Gy の放射線を照射し、7 日目に採血をして血液中の酸化物質を測定したものです。大量のビタミン C は酸化度を下げますが統計的に有意ではありませんでした。一方 7 日間 Twendee を与えた群ではマウスの酸化度は正常よりも低下しています。同様の実験をピクノジェノール、アスタキサンチン、プロタンディムなどで測定しましたが効果は確認出来ませんでした。唯一、水素を発生するカプセルで作った水素水のみが Twendee には及びませんが抗酸化効果が確認出来ました。

放射線照射6Gyによる血液中の酸化物質測定 (酸化度 d-ROM test %, マウス)



このように上記に示した事はほんの一部に過ぎませんが、酸化ストレスが増えることで多くの病気を引き起こすことがわかりました。そして、酸化ストレスを抑えることが多くの病気を防げることも分かりますね。

10. 酸化ストレスを押さええて老化を防ぐには具体的にどうすればいいのか？

- ・ 避けるべき物：農薬、紫外線、排気ガス、ストレス、放射線、タバコ、過度の飲酒。これらは酸化ストレスを上昇させる
- ・ 食事の改善：食べ過ぎを防ぎ、酸化ストレスを下げる野菜を多く取り、肉類を少なくする
- ・ 運動：適度な運動を行い、メタボを防ぐことで酸化ストレスを低下させる
- ・ 酸化ストレスを下げるサプリメントの摂取：体内の酸化ストレスを抑える手助けをしてくれます

11. 人の寿命はどこまで延ばせるか？

不老不死の薬を求めた秦の始皇帝は、そのために寿命を縮めたと言われています。今では科学的な研究が進んで、なぜ老化が進むのか徐々に明らかになっています。老化は何年もの時間の積み重ねで進んでいきます。酸化ストレスを下げる生活習慣や食事などを毎日継続することで 120 歳程度まで寿命を延ばすことが出来ると多くの研究者は考えています。