

超高齢社会におけるアンチエイジング・サイエンス ～パンデミックの世を生き抜く知恵袋～

大阪歯科大学内科学講座

主任教授 志水 秀郎（大31）

<はじめに>

平成30年11月に大阪歯科大学内科学講座に赴任しました志水です。もともとは本学出身の歯科医師で、大学院の時に4年間米国に研究留学したのをきっかけに、骨代謝・全身疾患を一から学びたいと思い34歳の時に医学部の門をたたきました。そこでは違った視点でいろんな勉強をさせて頂き、その経験を基に、この度、歯科大に戻るにあたっては、医科歯科連携に寄与・貢献できる母体を作ってゆきたいと考えます。

超高齢社会のアンチエイジング・サイエンス

現在、日本人の平均寿命は男性81歳、女性87歳と世界最高水準を誇っているものの、健康上の問題で日常生活が制限されることなく生活できる期間（健康寿命）との格差は男性で9年、女性で12余年の開きがあります。疾病予防と健康増進によりこれらの格差をなくしてゆくことは、医療費や介護給付などの経済のみならず個人の人生を豊かなものにしてゆくと考えます。

現在の死因別死亡数の順位をみると、悪性新生物、心疾患に続き、肺炎、脳血管疾患、老衰がほぼ同等数を占めており、脳血管疾患の基盤に高血圧症があることを考えれば、循環器疾患の管理は健康寿命を延ばす大きな切り口と考えられます。また一方で、死因の上位にこそ入ってませんが、認知症が健康寿命を脅かしていることは明らかであり、認知症発症のリスクを考えることは個人のみならず社会全体にとっての恩恵につながると考えます。

認知症発症のリスクを考える

発症のリスクを考えるにあたりまずは病理像をみてゆきましょう。アルツハイマーの病理は、老人斑（アミロイドベータ（ $A\beta$ ）と呼ばれる40アミノ酸ペプチド）の細胞外の“シミ”の沈着と神経原線維変化（リン酸化タウ蛋白）です。これらの変化は発症の20年も前から始まっているので、早期の介入が予防につながると考えられます。

（図1）

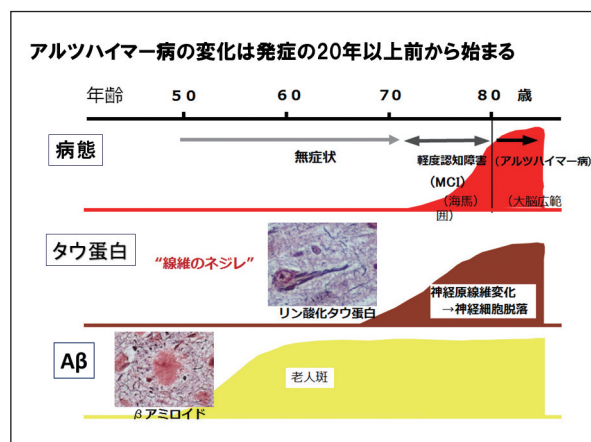


図1

この $A\beta$ は前駆体タンパク質APPの部分断片で、 β セクレターゼや γ セクレターゼといわれる酵素により切断されて産生、分泌され、細胞外で様々な経路において分解を受けます。したがってこれらセクレターゼ活性の制御や $A\beta$ 分解経路の活性化はアルツハイマー病治療戦略になると考えられます。

生活習慣病の遺伝的リスク

生活習慣病発症の機序を理解する上でメタボリックドミノという考えがあります。日本人の主

な死因である癌、心疾患、脳血管障害には、脂質異常、高血圧、糖尿病などの生活習慣病が基盤にあって、初期には食後の血糖値が少し高い、血圧やコレステロール値がやや高めといった些細な変化が自覚症状のないまま時間とともに連鎖してドミノ倒しのように進行するというものです。(図2)



図2

この図を見たことがある方も多いと思いますが、一つ注目すべきは、基盤にある遺伝・体質(図左上)といったところです。“我が家は、糖尿病の家系だから・・・、脂質異常症の体質だから・・・頑張っても無理なんだ”と半ば投げやりになられている方も多いと思いますが、本当に体質や遺伝はどれほど影響するのでしょうか。これには明快な研究が海外でなされています。

それは一卵性双生児(同じ遺伝子情報を持つ兄弟姉妹)と二卵性双生児(同時に生まれてきただけで遺伝情報の共有率は50%程度)の寿命を比べてみるというものです。(図3：1つの点の横軸と縦軸がそれぞれ相方の寿命を表したもので、遺伝が全てを決めていれば理論上 $y=x$ の直線に乗ることになる)。解析の結果、寿命を規定

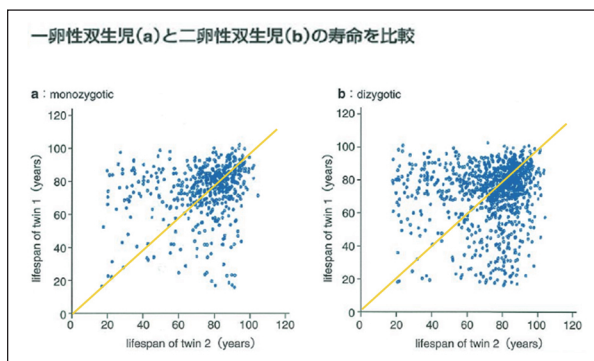


図3

している遺伝的要因は15%程度であるという推定値が得られました。これは非常に心強い情報で、確かに遺伝や体質はあるかもしれないけれど、80%程度は環境整備や個人の努力で改善できる可能性を秘めていることが科学的に立証されたわけです。その上で、認知症の危険因子について介入が可能なもの、出来ないものを解説してゆきたいと思います。

認知症の危険因子：介入可能なもの、不可能なもの

個人のライフスタイルの中で、先ず介入出来ない遺伝的素因としてApoE 遺伝子多型があります。ApoEは末梢コレステロール代謝を調節するための中性脂肪やコレステロールを含む球状粒子で、ヒトにはApoE2、ApoE3、ApoE4の3つの多型が存在し、アルツハイマー病の65～80%が一つ以上のApoE4を保有していることから危険因子とされています。

次は教育歴です。要は成長過程から思考を巡らせる習慣が培われれば脳代謝が長期にわたり温存されるという事になり、こちらは介入できる環境因子になります。認知症の予防に“脳トレ”といったソフトが流行ったのも記憶に新しいと思います。

中年に差し掛かってくると、『難聴、高血圧、肥満、糖尿』といった危険因子が絡んできます。難聴では脳への音声刺激が減弱するので先の教育歴と同様に脳代謝の低下につながると考えられます。高血圧は、日本を代表する疫学調査「久山町研究」において、中年期および老年期の高血圧が血管性認知症発症について有意な危険因子だったという研究結果が得られています。

そして人生も半ばを過ぎる頃からは、『喫煙、抑うつ、運動不足、社会的孤立』といった精神的、身体的な状況が反映されて来ます。

今回は介入可能な高血圧の健康寿命にあたえる影響について考えてゆきましょう。

血圧といえば、その背景に過剰な塩分摂取があるのは周知の事実で、また日本の高血圧症の多くがNa感受性に起因することも分かっています。実際に日本の塩分摂取量は世界水準と比べてもかない高い現状です。(図4) もともと塩は終戦後、専売公社で販売管理されるほどの貴重なも

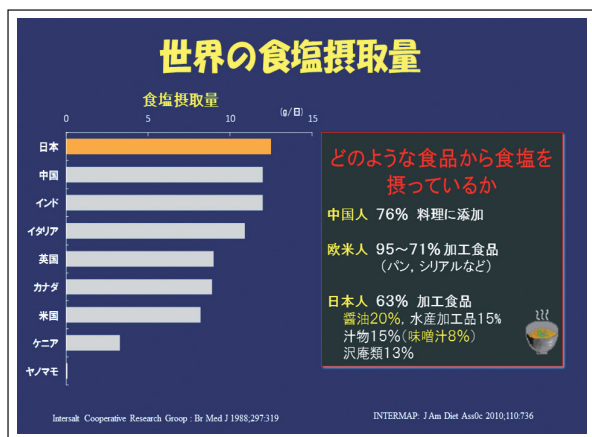


図4

ので、昔、大晦日のTV番組の定番であった時代劇“忠臣蔵”の刃傷事件の背景の一説に赤穂藩の塩田利権が絡んでいるなど塩にまつわる話は尽きません。進化の過程において人類がその発生基盤を海にしているのは間違いがなく、海水から陸上に生活に移す中で私たち“ヒト”は海には豊富にあって陸上では貴重な塩分と水分を体内に温存する“すべ”を発展させて来ました。それがレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系(RAAS)です。このシステムはかなり複雑ですので主流だけを簡単に説明しますと、前もって肝臓でアンジオテンシンの源(アンジオテンシノーゲン)が作られます。腎臓で腎血流量(血液-尿量)を見張る門番(傍系球体)が、脱水などで血流量の減少を感知すると、これ以上尿として水分を放出することは身体を危険にさらすためにレニンという酵素を産生します。アンジオテンシノーゲンはレニンによりアンジオテンシンⅠ(AngⅠ)に変換され、次に肺に多く存在するアンジオテンシン変換酵素(ACE)により、アンジオテンシンⅡ(AngⅡ)へと変換されます。AngⅡは血管平滑筋に働いて減少した血流でも血液循環を維持できるように血管を収縮させて血圧を上昇させるとともに、副腎からアルドステロンの分泌を促して尿細管からのNaの再吸収を行い、尿細管から水分の回収を行います。また脳下垂体後葉から抗利尿ホルモン(バソプレッシン)を分泌して、排尿量を抑制します。このように様々な機構が相まって、体内からの塩分、水分の損失を防ぐシステムが確立されて来ました。(図5)しかし、塩・水は当然の事ながらあらゆるものが当たり前に入手できるようになった現代においては、このシステムは

無用の長物となってしまいました。それどころか塩分を過剰摂取する現代人にとってはむしろ害のある存在として、皮肉なことにこれらの機構を止める薬が開発され降圧薬として使われるに至っています。(図5)しかし不幸中の幸いで、降圧目

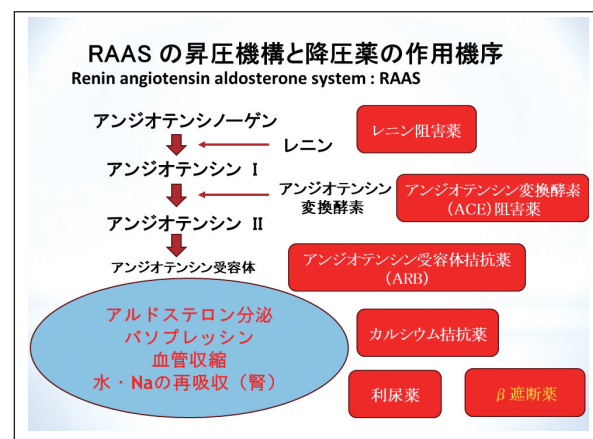


図5

的に作られたこれらの薬には副次的に腎保護、心保護などの臓器保護作用や糖尿病改善効果があることが分かってきました。もう一つが骨代謝の改善効果です。私たちは先のAngⅡが骨芽細胞に働き、破骨細胞分化因子(RANKL)を産生して骨吸収を促進する機構を解明し、これらのRAAS阻害薬が間接的に骨粗鬆症にも改善効果があることを突き止めました。(図6)その後、米国でヒ

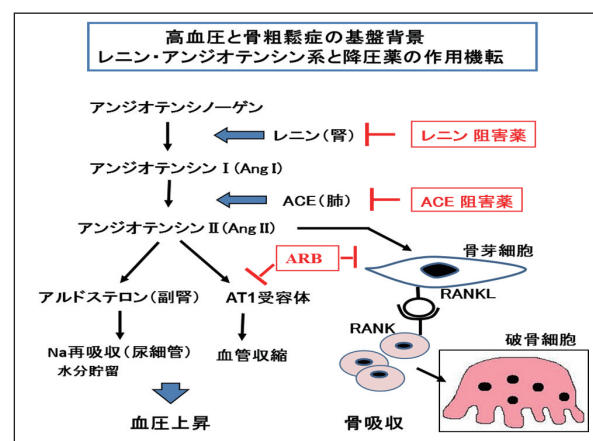


図6

トでの追跡調査がなされ、アンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)単独投与群は他の降圧薬(単独投与群)に比較して有意に骨折のリスクを軽減させることが報告されています。ただ胎児での安全性は確立されていないので妊婦さんには不向きですが、骨粗鬆症を患う高齢者の降圧薬にRAAS阻害薬を選択することは副次的恩恵が得られるこ

とが期待されます。また、最近の知見ではARBがAβのオリゴマー形成を抑制し、Aβの脳内沈着を抑える報告や、高血圧を合併した症例において認知機能障害や脳血流低下の進行を抑制することが報告されており益々魅力的な選択肢であると考えられます。

新型コロナウイルスと生活習慣病

昨今、TVや報道の中心は新型コロナウイルス（SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory syndrome Corona Virus 2)）の話題が持ちきりで、この原稿を執筆している現時点で4月に開始された緊急事態宣言がようやく全国レベルで解除され今後の経過に注目されています。このウイルス感染により重症化すると急性呼吸窮迫症候群（ARDS）や急性肺障害（ALI）などを起こし死に至る場合も少なくない現実がクローズアップされている一方で、高血圧症、糖尿病などが原因で命を落とされている多くの方が依然として存在する現状をどのように乗り切るかという方針が迫られています。そこで、これら生活習慣病と新型コロナウイルス感染症のリスクについて考えてみましょう。

さてこのウイルスは先ほどのRAASに関係する事が分かっています。

SARS-CoV-2はヒトへの感染において、SARSコロナウイルスと同じく、細胞のアンジオテンシン変換酵素Ⅱ（ACE2）受容体に結合することが分かっています。小児の重症化リスクが少ない理由の一つにACE2の発現率が10歳未満の小児で有意に少ないことが報告されており、ウイルス感染の接触点の一つである鼻粘膜のACE2発現率が年齢依存性であることが示唆されました。ACE2は先ほどのACEとは逆に、アンジオテンシンⅡを分解してRAASを阻害することで、臓器保護に重要な役割を担っています。RAAS阻害系の降圧薬はACE2の発現を上昇させるので一時はウイルス感染を助長させるのではないかと懸念されましたがその心配はなさそうです。むしろSARSコロナウイルスがマウスの実験でACE2受容体の発現を減少させてAngⅡを上昇させるという報告からも、ヒトに感染した場合、高血圧を重症化させる可能性があり、新型コロナウイルス感染症の治療にRAAS阻害薬の効果が期待され

ており、事実、総死亡率が減少したという報告も最近投稿されています。もちろんウィルスの治療薬やワクチンの開発が根本的な手段であることには変わりませんが、今、私たちがあるこの現状で出来る選択肢の一つとして経過を見守りたいと考えます。

高血圧の話（家庭血圧の重要性）

外来に来られた時に血圧を測られると思いますが、多くの方は家庭血圧より診療室の血圧が高いと思われます。来院までの運動負荷もありますが、やはり緊張してしまう“白衣高血圧”が有名なのは周知の通りです。しかし最近では仮面高血圧という分類が出来て、これは診療室血圧より家庭血圧が高いというものです。（家の方が緊張する事が何かあるのかもしれませんが。）さてこのような場合、どちらの血圧を信頼して投薬すべきでしょうか。実はこれには大迫（おおはさま）研究という前向きコホート研究があります。1986年、脳卒中多発地域であった岩手県大迫町で、住民の健康向上のために血圧を自分で測定することの有用性を推進して家庭血圧を用いた世界初の追跡研究が始まりました。そして、10年後の脳卒中発症リスクが診療室血圧よりも家庭血圧と相関するという画期的な結果が得られました。この結果から家庭血圧の世界基準を日本から世界に発信することに至りました。（図7）しかし大迫研究

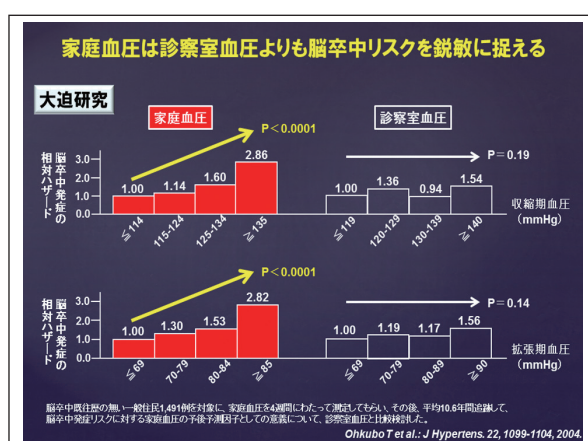


図7

の効用はそれだけではありませんでした。大迫は人口の移動が少ない町で周囲にも同様な町があったにもかかわらず、1995年から2010年までの追跡調査の結果、周囲の町での脳卒中発生率や死亡率の推移が上昇している中、大迫町だけが唯一

減少しているという結果を生み出しました。そしてこれこそが家庭血圧を測るという意識変容、行動変容の結果であった訳です。“医者任せにしない”、“自らの健康は自ら守る”といった健康意識の賜物です。

高血圧（お国事情）

塩分摂取の話ですが、国家が介入して減塩に成功して脳卒中や心筋梗塞の死亡を大幅に減少させた事例があります。英国が2006年に始めた Consensus Action Salt & Health (CASH: 塩と健康の国民運動) と呼ばれる国家プロジェクトです。英国が食品メーカー（加工食品：パン・シリアル）の塩分を（急に減らすとまずくなるので気付かれないよう徐々に）減らすように法律を制定して、10年間で15%の減塩を図りました。その結果、最高血圧/最低血圧で平均3 mmHg/1.4mmHg の低下をみました。おそらく皆さんは“なんだ大したことないじゃないか”と思われるかもしれませんが、結果として実に脳卒中、虚血性心疾患による死亡をそれぞれ40%減少させることに成功しています。もちろん日本の厚労省もこの結果を重要視して試算した結果、最高血圧（収縮期血圧）を“たった”2 mmHg 減らすだけで、脳卒中死亡者数、循環器疾患死亡者数をそれぞれ年間1万人、2万人減少出来ると算定しています。しかし、日本では英国を模倣出来ない事情がありました。それは日本独自の食文化にあります。先の国別食塩摂取図（図4）に記載してありましたが、英国では塩分摂取の9割近くがパンやシリアルであったので加工食品への介入が容易であったのに対して、日本では塩分摂取の源が加工食品以外の醤油、汁物など多岐に渡っており、英国のように簡単にはゆかない事情があったわけで、国家介入よりは個人の健康意識に依存せざるを得なかったと伺えます。

今日から出来ること

健康長寿をうたったサプリや健康補助食品は限りなくありますが、科学的に証明されているものは概ね1. カロリー制限と2. 酸化ストレスの軽減です。1999年マサチューセッツ工科大学で発見された長寿遺伝子とその活性化蛋白サーチュインはヒストン脱アセチル化酵素で、ヒストンと

DNAの結合に遺伝的な調節を行うことで寿命を延ばすと考えられています。

では、どうすれば長寿遺伝子を活性化させることが出来るのでしょうか。2009年、ウィスコンシン大学の研究グループは、アカゲザルの研究においてカロリー制限（自由摂取群の30%減、ビタミン、ミネラルは30%補強）は加齢関連疾患（がん、心血管疾患、糖代謝異常）において寿命延長効果があると米科学誌サイエンスに発表しました。また27歳というサル平均寿命時においても、加齢関連疾患を発症した個体の割合は、自由摂取群が約80%対してカロリー制限群が約30%とカロリー制限群の割合が非常に低くなっていました。一方で2012年、英科学誌ネイチャーに発表された国立老化研究所の研究グループのアカゲザルの実験結果ではこのような効果は認められませんでした。両者に給餌内容やサルの種の違いがあることから、カロリー制限が少なくとも健康状態を増進作用があることには間違いがなさそうです。前者の研究にある健康長寿基盤にはインスリン分泌が低いほど健康であるという事が報告されています。外因的には赤ワインに含まれるポリフェノールにもサーチュイン活性がありフランス人が野菜の低摂取量の割には長寿である（フレンチパラドックス）という根拠にもなっていますが、赤ワインでレスベラトロールを補うには毎日100本近いワインを飲む必要があり現実的ではありませんし、生活の中で例えばワインと発泡酒の効果の違いがお酒そのものだけではなく一緒に摂取する食材（あて）の違いをも生むことから、長生きだけの目的でワインに頼るのは早計かもしれません。

<終わりに>

先の減塩の話（RAASを抑える）や前述のカロリー制限（低インスリン）の話に共通するのは、“足るを知るといふ昔の生活の知恵”ではないでしょうか。“必要な時に必要なものを必要な量だけ取る”といった、ごく自然の賄いが、何でも手に入る現在ではむしろ至難の業になってしまったのは皮肉なことです。もう一度、“健康は身近なところから始められる”ことを再認識して頂くことで、皆さんの健康長寿達成の支えになることを祈念申し上げます。