

臨床医学から見た抗加齢医学

久保 明¹⁾

抄 録

臨床医学としての抗加齢医学は科学としては確立過程にあり、疫学的検証はこれからの課題である。

2001年から高輪メディカルクリニックでは「健康寿命ドック」、2006年から東海大学東京病院で「抗加齢ドック」を実施し、2,500名に及ぶ日本人のエイジングに関するデータベースが蓄積されつつある。今後は横断研究のみならずMORGAM研究のようなフォローアップ研究、もしくは様々な介入研究の実践がもとめられる。

加齢の臨床医学的メカニズムはテロメアやサーチュインなどの病態研究と併行しながら解明が進み、酸化・糖化 (AGEs)、メタボリックシンドロームやホルモンの関与が明らかにされた。これらの研究を抗加齢医学として活かすには得られた知見をヒトに適応させ、疾患発症や死亡率の減少、またはQOLの改善などの結果を得なければならない。

これら抗加齢医学アプローチとしては摂取カロリー減少、身体活動、サプリメントなどがあげられる。身体活動のエイジングに及ぼす効果は幅広く研究されており、臨床現場においても姿勢と日常動作に主眼をおいた指導を行なっている。サプリメント (主としてビタミン) に関しては近年薬物と同じ手法でその効果検証が行われるようになり、個人差が軽視される傾向がある。

今後は医療施設のみならず、大学・企業などを含めた幅広い連携によって個人個人のQOLを改善する真の予防医療としての抗加齢医学・医療実現が望まれ、総合健診の果たす役割は大きい。

キーワード 健康寿命ドック/抗加齢ドック、酸化ストレス/AGEs (終末糖化産物)、ホルモン、身体活動、サプリメント

▶▶▶ はじめに

臨床医学としての抗加齢医学はまだ確立過程である。分子、細胞レベル (テロメアやサーチュイン) でのエイジングのメカニズムはかなり解明され、時計遺伝子による日内リズム形成と代謝相関や、骨代謝に関わるWnt系が動脈硬化進展に影響することなど異なる領域のクロストークからの知見が相次いでいる。そのupdateな進歩を臨床現場の診断と治療 (介入、解決) に活用することは単純でなく各施設で模索しているのが現状といえよう。さらに科学としての妥当性は疫学にもとめられる (図1)。例えば酸化ストレス度が高値であるから抗酸化物質を投与し、経過を観察して疾患発症や死亡率の軽減

まで証明されアンチエイジングとして確立されることが可能か。対照群をおき、エンドポイントまでの時間軸をふくめると課題は山積している。

エイジングのメカニズムを臨床医学としてチェックソリユーションにつなげる作業を高輪メディカルクリニックでは2001年に「健康寿命ドック」として、東海大学医学部東京病院では2006年に「抗加齢ドック」として開始し受診者は総計約2,500名におよぶ。これらのデータベースは拙著内に開示されている¹⁾。

2010年ACCF/AHA (American College of Cardiology Foundation/American Heart Association) は無症状の成人における心血管病変のリスクアセスメントに関するExecutive Summaryを公表した。家族歴のチェック、遺伝子検査、高感度CRP、LpPLA2、頸動脈内膜中膜複合体肥厚 (IMT)、ABI、ストレス負荷心臓超音波検査など21種類の検査に関するRecommendationは利点とリスクのバランスからみ

〔論文受付日：2011年1月31日〕

高輪メディカルクリニック院長

1) 東海大学抗加齢ドック教授

たクラス分けとエビデンスレベルA～Cによって分類されている²⁾。この報告はアンチエイジングや老化に関する臨床医学実践のうえで貴重な資料であり、新しい時代の総合健診を考える指針といえよう。

実際のコホート研究としては図2に掲げた30のバイオマーカーを用いて10年間経過観察したMORGAM研究があり、NT-proBNP、高感度CRP、高感度トロポニンTの3つが心血管障害の発症予測に有意であるとされた³⁾。

1. 加齢の臨床医学的メカニズム

1) 酸化・糖化

活性酸素 (O₂^{·-}スーパーオキシドラジカルなど) は体の構成成分である蛋白質や脂質の変性・DNAの切断などを介して生体の機能や構造を障害しエイジングを加速させる。しかし最近では単なる毒性因子としてのみならず細胞におけるシグナル制御 (ROSシグナル) としての役割も注目されている。この酸化ストレスを測定することは臨床医学としての抗加齢医学を確立するうえで重要である。ビタミンCやEの血中濃度などに代表される抗酸化物のレ

図1 科学としての抗加齢医学

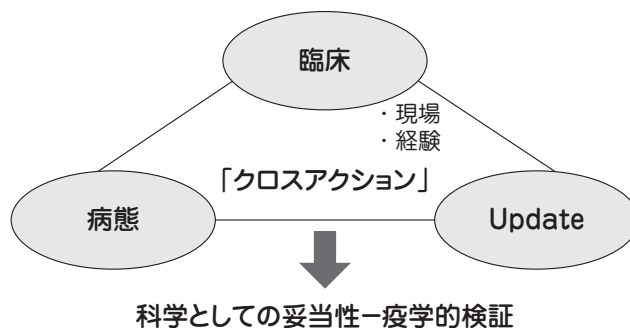
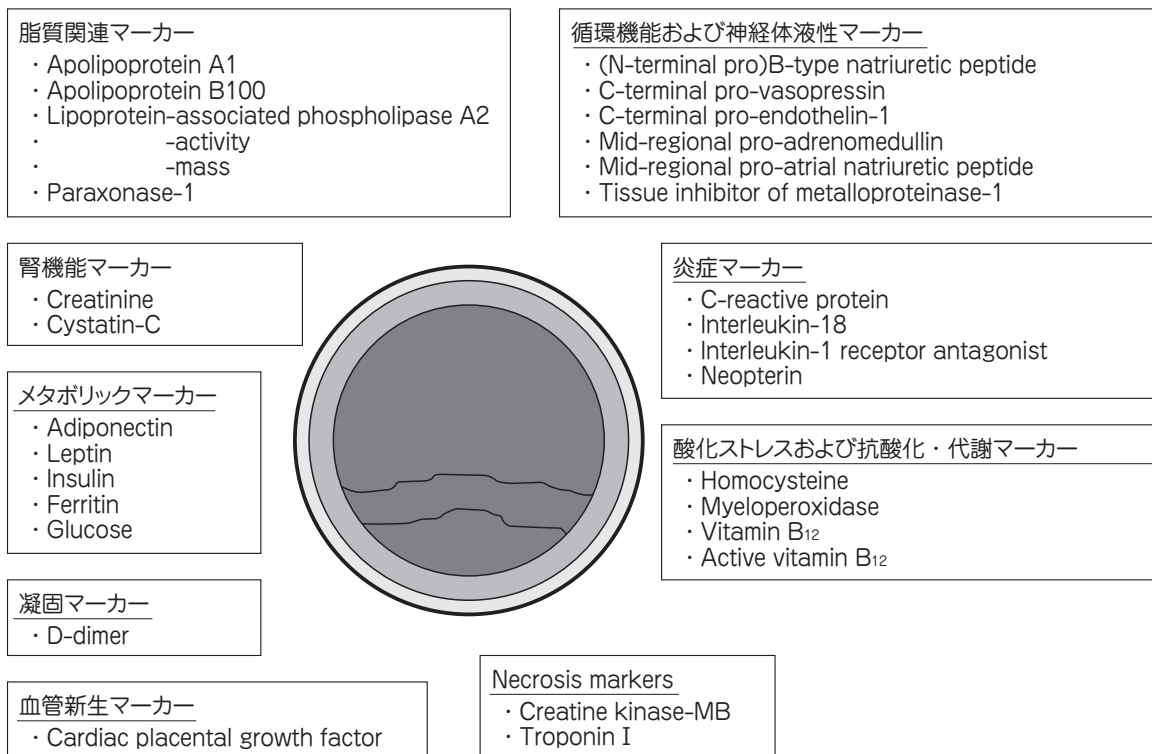


図2 MORGAMコホートにおけるバイオリスクマーカー



(Blankenberg, S., et al.; 2010より改変)

ベル、抗酸化酵素誘導に関わる MnSOD などと共に酸化 LDL、8 ヒドロキシグアノシンなどの酸化生成物を測定することで酸化ストレスを統合的に把握する工夫がなされている。

山岸らは図 3 に示すようなかたちで酸化ストレスと終末糖化産物 (AGEs: Advanced Glycation end-products) との関わりを示し、エイジングや糖尿病において増加する AGEs とその受容体 (RAGE: receptor for AGEs) が血管内皮障害を促進して動脈硬化を進展させることを明らかにした⁴⁾。さらに AGEs は動脈硬化の修復過程にはたらく血管内皮前駆細胞 (EPCs: Endothelial Progenitor Cells) の機能をも抑制すると推測されている⁵⁾。血中 AGEs を測定することはまだ一般的ではないが北陸大学薬学部竹内正義先生の協力で検討した範囲では HbA1c との相関はなく、より長期の糖代謝、エイジングの指標として今後期待される。

2) メタボリックシンドローム

メタボリックシンドロームが存在すると心血管障害の発症頻度が 2 倍となり、全死亡率も 50% 増加することを Mottillo S らはシステマティックレビューとメタ解析によって明らかにした⁶⁾。このことはメタボリックシンドロームがエイジングを加速することにほかならない。そのメカニズムは複雑であるが、脂肪細胞から分泌される IL-6、PAI-1、TNF- α などのアディポサイトカインが重要な役割を果たし、脂肪細胞の肥大、内臓脂肪の増大、異所性脂肪の沈着などからインスリン抵抗性が増大して動脈硬化が進行することが鍵となる。また CKD (慢性腎臓病) とのつながりも明らかにされ

つあり、メタボリックシンドロームは多面的に寿命短縮にはたらく。さらに肥満という点では胆のうがん、食道がん、膵がん、前立腺がんなどの発症リスクが増すことも寿命短縮と関連するため、メタボリックシンドローム、肥満はエイジングの機序のみならずそれらへの対処がアンチエイジングにつながる

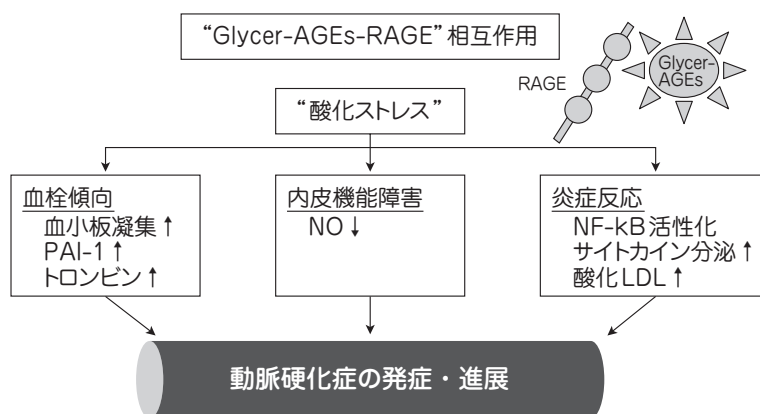
3) ホルモン

臨床医学的にエイジングのメカニズムを理解するうえでホルモンは重要である。

図 4 に「健康寿命ドック」におけるデータを示す。エイジングに深くかかわるものとしては下垂体系で IGF-1、副腎系で DHEA-s、そして男性のテストステロン、女性のエストラジオールに代表される性ホルモンがある。グラフからも明らかなようにこれらのホルモンは個人個人の加齢と共に減少するため老化度の指標として用いられる。

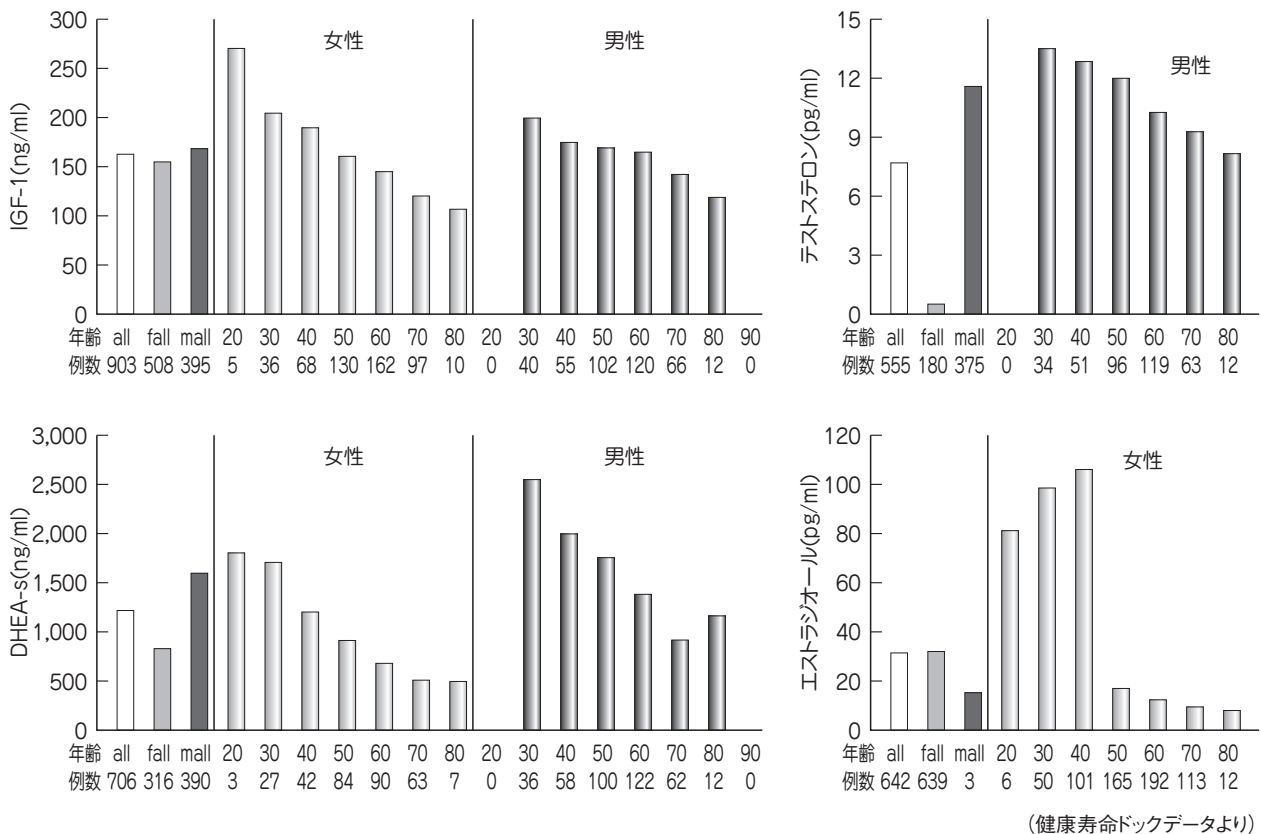
臨床医学的に抗加齢医学を確立する難しさはこの逆が成立するか否かにある。すなわち、減りつつあるホルモンを補充することが内分泌系にとどまらず、血管、代謝、免疫系などのアンチエイジングに結びつくことをエビデンスとして証明できるかという点である。女性ホルモン補充療法に関しては乳がん、卵巣がんなどの発症増加という問題もあるが、更年期障害の症状緩和という利点もある。JCEM は 2010 年に Postmenopausal Hormone Therapy という米国内分泌学会の Scientific statement を公表している⁷⁾。男性における晩発型性腺機能低下症に関しては Basaria S. らが早期勃起減少、性欲低下、勃起不全の 3 つの性的症状に加え、激しい運動が出来ないこと、抑うつ、倦怠感の症状がテストステロン値

図 3 酸化ストレスと糖化が動脈硬化を進展させるメカニズム



(山岸昌一 先生 原図)

図4 各種ホルモンの加齢に伴う変化



(健康寿命ドックデータより)

と有意に関係していることを示した⁸⁾。血中フリーテストステロン値の場合8.5pg/ml未満がLOH症候群 (Late onset hypogonadism syndrome) の1つの目安とされるが、JCEMは2010年にTestosterone Therapy in Men with Androgen Deficiency SyndromesというClinical Practice Guidelineを示した⁹⁾。

2. 臨床医学における抗加齢医学的アプローチ

1) 身体活動

身体活動の適切化はアンチエイジングの有効な実践手段であるがShiroma EJらは1週間の消費カロリーと心血管障害発症リスクをまとめ、男性では1週間の消費カロリーが1000～2999kcalにおいて、女性では600～1499kcalで発症リスクが約20%低下することを示した¹⁰⁾。より少ない消費エネルギーで効果的に心血管障害発症が抑えられることは女性長寿の1つの原因となっている。

さらに身体活動は大腸がん、前立腺がんなどのがん発症を抑制するはたらきも注目されており、心血

管障害発症抑制とあわせ、死亡率を減らすアンチエイジングとしての意義をKokkinos Pらは図5のように示した¹¹⁾。4メッツ以上で明らかに死亡率が減少すること、10メッツ以上では死亡率減少が必ずしも比例しないことが注目される。

身体活動がアンチエイジングの有効な実践手段として機能するメカニズムに関してGielen Sらは図6のように示した¹²⁾。これは心血管系に対する統合的なはたらきを理解するうえで非常に役立つ。

さらに細胞レベルで身体活動はGLUT 4を細胞膜およびT管に移行させることで糖の取り込みを促すが、IRS 1/2のチロリシンリン酸化とPI 3キナーゼの活性化を生じさせない点がインスリンの働きと異なる。この点はインスリン抵抗性を有する肥満症例においても身体活動の有効性は損なわれないことを意味する。

また身体活動はβ2受容体を介した交感神経の活性化を介してPGC-1α (peroxisome proliferator-activated receptor-γ coactivator-1α)を増加することでミトコンドリア生合成、脂肪酸酸化などを増大させてエネルギーを消費する。

図5 身体活動と死亡率

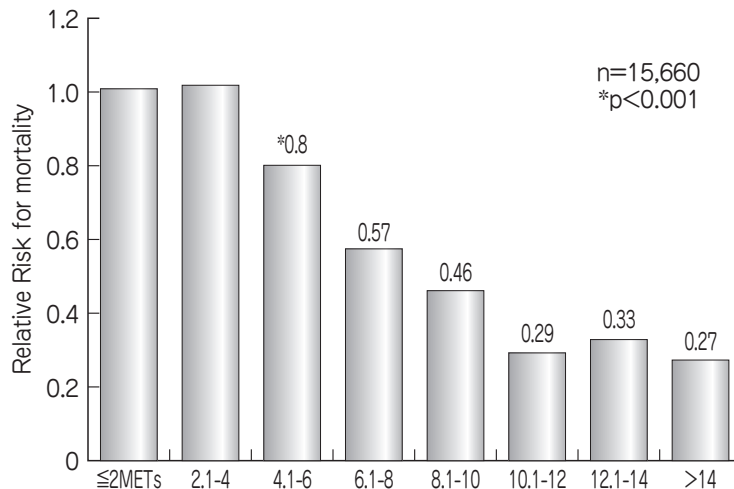
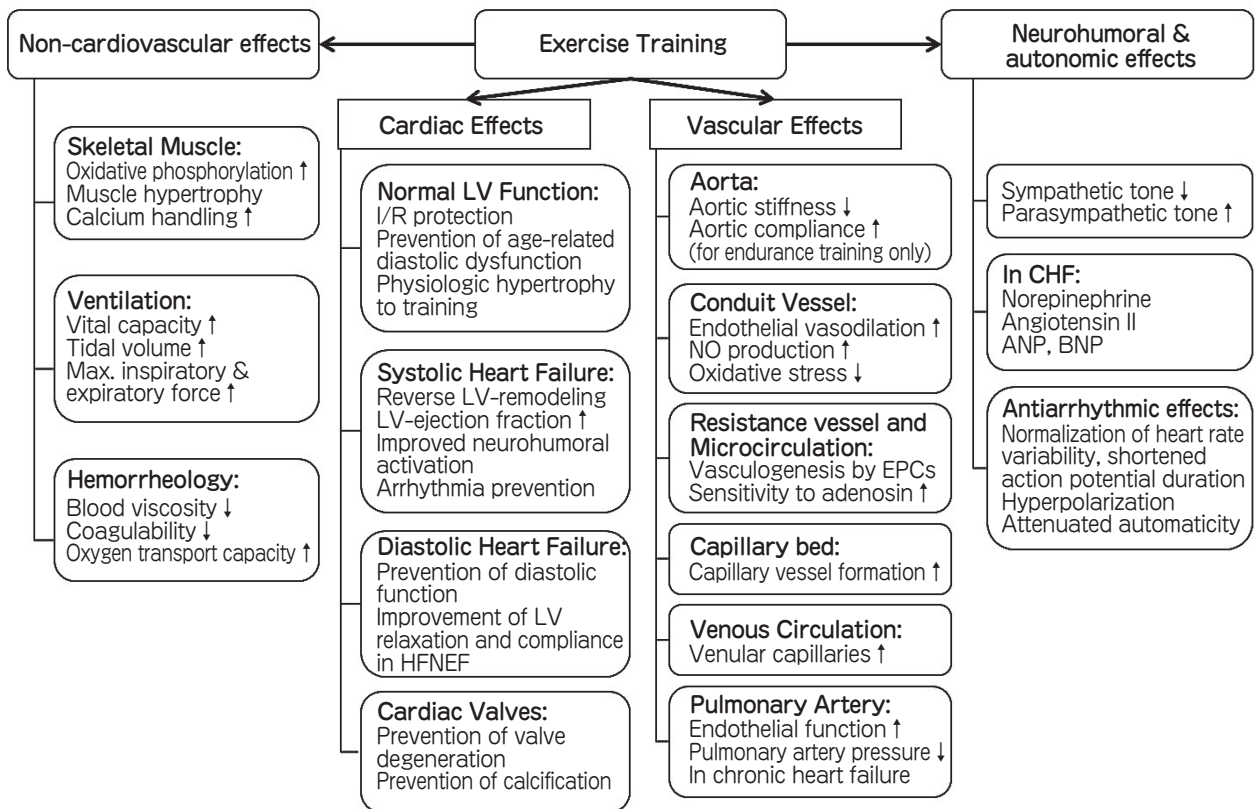


図6 身体活動の心血管作用



(Circulation September 21, 2010.)

身体活動の認知能に及ぼす影響は解析方法に差はあるものの身体活動の有効性を支持するものとなっている。このメカニズムは複雑であるが神経細胞を増やす252Jのアミノ酸からなるBDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) を増加させることが注目されている。Knaepen Kらは9つのRCT、1つのRTをもとに身体活動 (有酸素運動、筋肉運動)

がBDNFを増やすと結論づけている¹³⁾。

我々は1996年のクリニック開設以来のべ16,000名を越える受診者の身体活動指導を行い、東海大学医学部東京病院抗加齢ドックでもドック受診後の運動指導を実践している。病態と臨床疫学的知見は現場に活かさねば抗加齢医学は進展しないという考え方に基き、姿勢と日常動作のトレーニングを基本

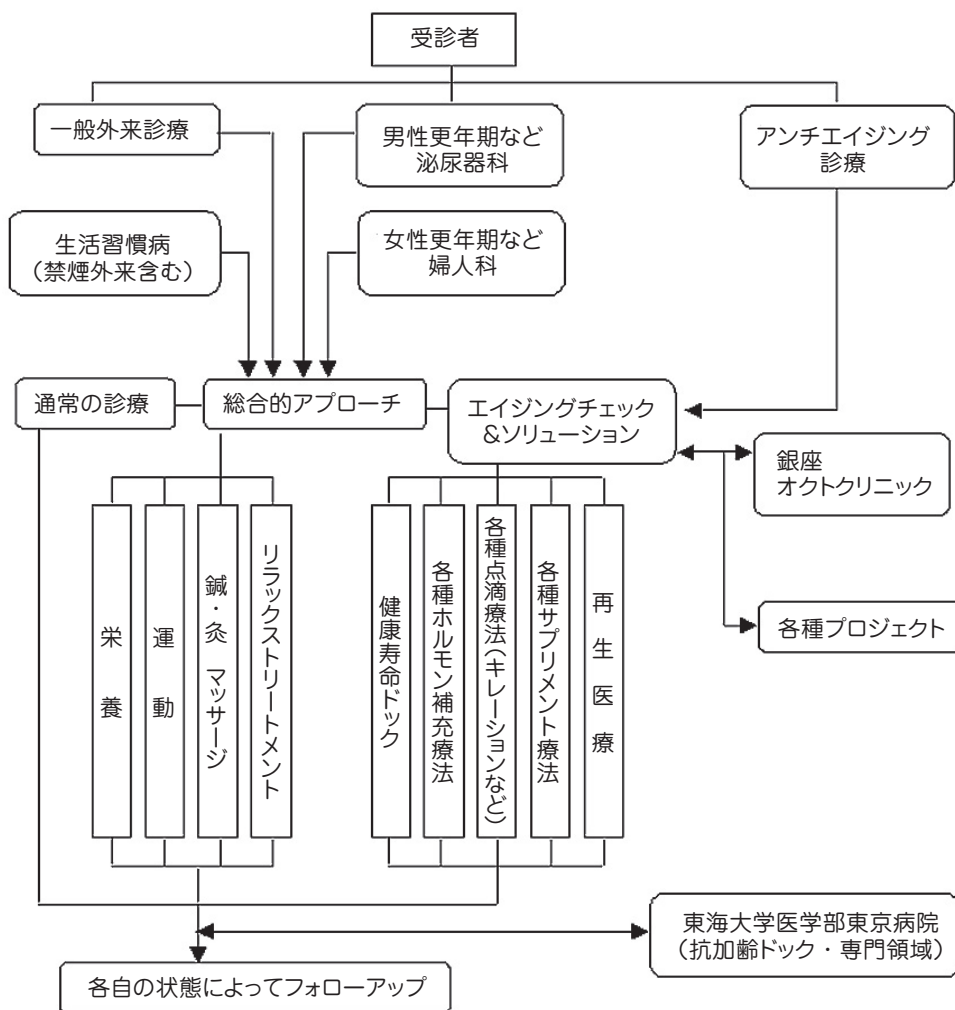
表1 サプリメントのコホート・介入試験

対象病態	研究名称	ビタミン				葉酸	ビタミン		β カロテン	ビタミンD	結果	備考
		B1	B2	B6	B12		C	E				
心血管系	PHS II JAMA 2009						500mg	400IU (隔日)			N	14,641名8年間
	WENBIT AM J Cardiol 2010			40mg	400 μ g	2.5mg					N	冠動脈造影評価
	ランダム化試験 J Intern Med 2010			40mg	400 μ g	0.8mg					N	
	ランダム化試験 BMJ 2010			3mg	20 μ g	0.56mg					N	
	メタ解析 AM Cardiol 2010						✓				N	
	コホート研究 Am J Clin Nutr. 2010										P	マルチビタミン
脳血管	ランダム化試験 Int J Cardiol 2010					5mg					P	IMTへの影響を評価
腎症	DM Nephropathy JAMA 2010			25mg	1000 μ g	5mg					N	
	ESRD Circ 2010			20mg	50 μ g	0.8mg					N	
がん	SELECT JAMA 2009							400IU			N	+Se200 μ g
	ランダム化試験 JAMA 2008			50mg	1000 μ g	2.5mg					N	
	メタ解析 Nutr Cancer 2010						✓	✓	✓		N	前立腺がん +Se
糖尿病	糖尿病 (WAFACS) Diabetes 2009			25mg	1000 μ g	2.5mg					N	
	ランダム化試験 Diabetologia 2010									10万/20万IUの単回	P	血圧、BNPへの影響を評価
認知症	WAC Circ 2009						500mg	402IU (隔日)	50mg (隔日)		N	C, β の低摂取者で一部有効
	Folic Acid メタ解析 Am J Med 2010					0.2-1.5mg					N	
	ランダム化試験 JAMA 2008			25mg	1000 μ g	5mg					N	
	ランダム化試験 Hum Psychopharmacol 2010	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	P	17種のマルチビタミン・ミネラルサプリメントとして
	ランダム化試験 Neurology 2010			25mg	400 μ g	2mg						N
total	心血管、脳血管、がん メタ解析 Archives 2010					✓					N	
	心血管、脳血管、がん、 総死亡率 SU,VI,MAX Am J Clin Med 2009 Int J Cancer 2010						120mg	30mg	6mg		P (一部)	+Se(100 μ g)Zn(20mg) 試験後5年の追跡で late effectなし
	総死亡率 コホート研究 Am J Clin Nutr 2010										P	グルコサミン、コンドロイチン
他	DIPART(ビタミンDと転倒) JAMA 2010										N	High dose 50万単位/年
	呼吸器 N Eng J Med 2010							400IU			P	+ビタミンA (数種のビタミン投与)
	脂肪肝 N Eng JM 2010							400IU			P	グリタゾン対照

表2 何故ビタミン研究は結果が出ないのか？

- 〔1〕 投与される側の要因
 - 1) 各自のライフスタイル
 - 2) 各自の血中ビタミンレベル
 - 3) 各自の血中→細胞ビタミンレベル
- 〔2〕 投与ビタミンの要因
 - 1) 投与ビタミンの種類
 - 2) 投与ビタミンの量・投与方法
 - 3) 投与ビタミンの変化
- 〔3〕 検証に関わる要因
 - 1) 細胞レベルと“ヒト”レベル
 - 2) 病態発症の時間軸
 - 3) 効果検証の指標に何を用いるか？
(血中濃度・血管の硬さ・疾病発症率など)
 - 4) 評価の方法論
(エビデンスにおける優劣・薬と同様の評価)

図7 臨床医学的立場に基づく抗加齢医学



として、有酸素運動、筋肉トレーニング、ストレッチング、さらには太極拳やヨガなどを含めた多面的アプローチを日々実践している。

2) サプリメント

サプリメントは臨床医学的にアンチエイジングを実践するうえできわめて重要である。表1に最近明らかにされたサプリメント（主としてビタミン）を用いた臨床研究をまとめた。サプリメントはエビデンスがないという議論は根拠に乏しいものであることが理解できる。サプリメントは薬剤と同等な形での検証が行われつつあるためpositiveな結果が出にくいのが現状であり、表2にサプリメントでpositiveな結果が出にくい原因をあげた。遺伝子多型、体内動態などもふまえてサプリメントの機能評価を行なうことが今後重要となろう。高濃度で点滴に用いられるビタミンCの製造・販売がFDAによって2010年末に突如禁止になったが、日本では基礎研究に基いた高濃度ビタミンC点滴の臨床データ収集が開始されておりその結果が注目される。

3) デトックス

デトックスは砒素、鉛、水銀などの有害ミネラルを体外に排出することによって体内環境を整え、アンチエイジングを実現しようとする方法である。キレート剤を以下に示す。

● EDTA（エチレンジアミン四酢酸）

Na₂-EDTA、Mg₂-EDTA、CaNa₂-EDTA
水銀、カドミウム、鉛、アルミニウムなどを排出する

● DMPS（2, 3ジメルカプト・1プロパンスルフォナート）

水銀、砒素、銅を排出する

動脈硬化進行におよぼすキレーションの効果は治療をうける個人の病態、リスクに依存する部分が大きく、統計的に有意な結果が出にくいのが現状である。

▶▶▶ まとめ

図7に現時点で我々が実践している臨床医学的

立場に基く抗加齢医学を示す。スローガン（抗加齢医学・アンチエイジング医学）は唱えなければ広まらないが、それだけでは現場は続かない。今後は大学・企業などを含めた連携によって臨床現場で十分に活用しうる真の予防医療としての抗加齢医学・医療がつけられることを心から願ってやまない。

▶▶▶ 参考文献

- 1) 久保明：アンチエイジング・未病医学検査テキスト。南江堂，2008。
- 2) Greenland P, et al: 2010 ACCF/AHA Guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: executive summary. *Circulation*, 122: 2748-2764, 2010.
- 3) Blankenberg S, et al: Contribution of 30 biomarkers to 10-year cardiovascular risk estimation in 2 population cohorts: the MONICA, risk, genetics, archiving, and monograph (MORGAM) biomarker project. *Circulation*, 121 (22): 2388-2397, 2010.
- 4) 山岸昌一（編）：RAGE：心血管代謝病の新しい診断・治療標的。血管医学。メデイカルビュー社。2010。
- 5) Yagna PR, et al: The promise of cell-based therapies for diabetic complications. *Circulation Res*, 106:854-869, 2010.
- 6) Mottillo S, et al: The metabolic syndrome and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*, 56:1113-1132, 2010.
- 7) Santen RJ, et al: Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *JCEM*, 95: 1-66, 2010.
- 8) Basaria S, et al: Adverse events associated with testosterone administration. *N Eng J Med*, 363:109-122, 2010.
- 9) Bhasin S, et al: Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *JCEM*, 95: 2536-2559, 2010.
- 10) Shiroma EJ, et al: Physical activity and cardiovascular health. *Circulation*, 122: 743-752, 2010.
- 11) Kokkinos P, et al: Exercise and physical activity. *Circulation*, 122: 1637-1648, 2010.
- 12) Gielen S, et al: Cardiovascular effects of exercise training. *Circulation*, 122: 1221-1238, 2010.
- 13) Knaepen K, et al: Neuroplasticity - exercise - induced response of peripheral brain - derived neurotrophic factor. *Sports Med*, 40: 765-801, 2010.

Anti-aging medicine from clinician's point of view

Akira Kubo

The field of anti-aging as a part of clinical medicine is becoming well-established as a science, yet the epidemiologic validation is the next challenge.

We have been conducting “Kenko-jumyo(healthy life expectancy) dock” since 2001 at Takanawa Medical Clinic and the “Ko-karei(anti-aging) dock” since 2006 at Tokai University Tokyo Hospital. Data on 2,500 Japanese individuals has already been accumulated. While this data is invaluable, we need to go beyond cross-sectional studies and perform follow-up studies like the MORGAM cohort and various intervention studies.

The mechanism of aging has been better explained along with the advances in the studies of telomeres and sirtuins; now we know the influences of oxidation/glycation(AGEs), metabolic syndrome, hormones. In order to take this into practice, we need to implement the knowledge and investigate if we can lower disease incidences or mortality and improve QOL among human subjects.

Some of the approaches for anti-aging include lowering total caloric intake, increasing physical activities, and taking supplements. Effects of exercises on aging have been extensively studied. At our clinic, we provide exercise sessions focusing on postures and daily activities. In terms of supplements (mainly vitamins), recent studies are based on the same methodology and criteria as pharmaceuticals, which may underestimate their effects and interindividual differences.

In order to further develop the field of anti-aging medicine—both in terms of academics and practice—, total medical checkup(sogo-kenshin) plays a crucial role, and also collaboration with various fields is essential. The direction for future anti-aging medicine is an extensive network, including medical institutions, universities, and business corporations, that allows comprehensive approach to improve each person's QOL.

KEY WORDS

Kenko-jumyo(healthy life expectancy) dock/ Ko-karei(anti-aging) dock
Oxidative stress/AGEs(Advanced Glycation end-products)
Hormones
Physical exercises/ Physical activities
Supplements