

トピックス

カロリー制限はやはりアカゲザルの健康長寿に効果がある Caloric restriction is effective for healthy longevity of rhesus monkeys

カロリー制限は、多くの生物種で寿命を延ばし、加齢疾患の発症を遅らせる。しかし、サルやヒトなどの霊長類でもその効果が期待できるかは長い間、論争になっていた。1980年代後半に米国のウイスコンシン大学と米国国立老化研究所において、アカゲザルを用いた2つのカロリー制限の研究が開始された。そして、ウイスコンシン大学からは2009年と2014年に「カロリー制限には寿命の延長効果がある」との報告が米科学誌サイエンスと英科学誌ネイチャー・コミュニケーションズに発表された¹⁾²⁾。しかし、米国国立老化研究所からは2012年に「カロリー制限には有意な寿命延長効果を見いだせなかった」との報告が英科学誌ネイチャーに発表された³⁾。どうしてこのような食い違いが生じたのか、その原因を明らかにするため、ウイスコンシン大学と米国国立老化研究所はお互いのデータを持ち寄り、共同で統計チームを編成してサルの生存率、体重変化、食物摂取量、加齢性疾患の罹患率など、縦断的データの比較を試みた。その結果、カロリー制限の開始時期や食餌成分によりカロリー制限の有益な効果が異なること、そしてカロリー制限の有益性がサルでも保存されていることを確認した。そして、ウイスコンシン大学と米国国立老化研究所は共著で2017

年初頭に「カロリー制限はアカゲザルの健康長寿に効果がある」と英科学誌ネイチャー・コミュニケーションズに報告した⁴⁾。

アカゲザルのゲノムは、ヒトゲノムと93%の相同性がある。また、解剖学、生理学、神経学、内分泌学、免疫学など医科学的な見地からも、ヒトとほとんど同じである。アカゲザルの平均寿命は約27年、最長寿命は約40年と考えられており、発達、成熟、老化過程は、ヒトとよく似ている⁵⁾。さらに、アカゲザルは、ヒトと同じような食事パターンや睡眠行動を示す。そして、ヒトの長期縦断研究では不可能な生活環境や食事を厳格にコントロールすることができる。そのため、アカゲザルでのカロリー制限研究の結果は、ヒトのカロリー制限研究にそのまま対応すると考えられる。

ウイスコンシン大学と米国国立老化研究所での2つのカロリー制限研究には、健康なオスとメスを含むそれぞれ76匹と121匹、合わせて197匹のアカゲザルが採用された(表1)。これら2つのカロリー制限研究から得られた縦断的データを包括的に評価し、2つの研究間で生じた結果の矛盾やその原因となる要因について議論する。

表1 研究デザイン

研究機関	性別		コントロール (個体数)	カロリー制限 (個体数)	開始年齢	遺伝的起源
米国国立老化研究所	オス	幼年	10	10	1-2歳	インド/中国
		青年	12	10	3-5歳	インド/中国
		老年	10	10	16-23歳	インド/中国
	メス	幼年	9	9	1-3歳	インド
		大人	15	11	6-14歳	インド/中国
		老年	8	7	16-21歳	インド
ウイスコンシン大学	オス		23	23	7-14歳	インド
	メス		15	15	9-15歳	インド

1. 研究デザインの違い

①食餌量

多くの齧歯類を用いたカロリー制限研究では、コントロールとして最適な1日当たりの食餌量を定める際に健康な動物が自由に摂取する量(自由摂取量)をはじめに計測する。そして、カロリー制限を行う動物には自由摂取量よりも少ない量の餌を与える。しかし、自由摂取量が本当に最適な食餌量であるのかに関して、その是非については多くの議論がある。そのため、1987年に開始した米国国立老化研究所のアカゲザルを用いたカロリー制限研究では、コントロールとなるサルの食餌量を自由摂取量にしなかった。食餌量は、サルが過食とならないように、米国学術研究会議による報告をもとにサルの年齢や体重からおよその自由摂取量を算出した。また、十分に身長が伸びるまで、すなわち成長するまでは、成長や発達を妨げないように、食餌量を段階的に増やした。一方、カロリー制限を実施したサルは、身長、年齢、性別にマッチしたコントロールとなるサルの食餌量よりも30%少ない量の食餌を与えた。米国国立老化研究所のカロリー制限研究では、カロリー制限の開始時期をオスは幼年(1-3歳)、青年(3-5歳)、老年(16-23歳)から、そしてメスは幼年(1-3歳)、大人(6-14歳)、老年(16-21歳)から実施した(表1)。統計解析では、オスの幼年と青年を一緒にしてひとつの群とし、そしてメスは幼年と大人を一緒にしてひとつの群として比較した。

一方、1989年に開始したウィスコンシン大学のカロリー制限研究では、十分に身長が伸びた、すなわち成長した8歳以上の大人のアカゲザルのみを用いた。コントロールとなるサルの食餌量は、自由に摂取できる量(自由摂取量)とした。しかし、当然のことだが、自由摂取できるコントロール群内での各々のサルの食餌量にはばらつきが生じる。ばらつきを調整するため、自由摂取量は、各々のサルの食餌量を3~6ヵ月以上の期間、測定して、各々のサルの自由摂取量を決めた。そして、カロリー制限の食餌量は、それらデータをもとに各々のサルで食餌の量を個別に調整した。ウィスコンシン大学が実施した各々のサルに合わせたカロリー制限は、ヒトの多様性を想定し、カロリー制限の結果をヒトに外挿するための方策であった。

②サルの起源

サルの起源は、二つのカロリー制限研究で異なっていた。ウィスコンシン大学が採用したサルは、ウィスコンシン国立霊長類研究センターで生まれ、そのすべ

てがインドを起源とするサルであった。一方、米国国立老化研究所が採用したサルは、インドと中国を起源とするサルであった。一般的に、中国を起源とするオスのアカゲザルは、メスの場合とは異なり、インドを起源とするサルよりも体重が重く、体長が長い。また、中国を起源とするアカゲザルは、性的二型性を示すことが知られる。異なる起源のサルは、当然、遺伝的にも異なり、一塩基多型解析による区別が可能である。アカゲザルの異なる起源に由来する遺伝的な違いは、ヒトと同様に個々人での遺伝的多様性とよく似ている。

③食餌成分

食餌成分は、二つのカロリー制限研究で大きな違いがある。はじめに、食餌成分の源が異なる(表2)。米国国立老化研究所の施設では、植物由来の微量栄養素や微量金属を補うため、自然食をもとに食餌を調製した。対照的にウィスコンシン大学の施設では、研究期間中、栄養素の割合を一定にするため、半精製の食餌を用いた。2番目に、両施設では、ほとんど同じカロリー摂取量であったにもかかわらず、食餌に含まれる主要な栄養組成(炭水化物・タンパク質・脂質などの3大栄養素)の相対的割合が異なっていた。ウィスコンシン大学の食餌に比べて米国国立老化研究所の食餌は、脂質割合が低く、タンパク質と食物繊維の割合が高かった。3番目に、食餌に含まれる炭水化物の成分も異なっていた。ウィスコンシン大学と米国国立老化研究所の両施設では、食餌の重さ当たり約60%の炭水化物を含んでいた。ウィスコンシン大学では、全炭水化物の45%が蔗糖であった。一方、米国国立老化研究所では、蔗糖の割合が全炭水化物の7%以下であった。さらに、両施設での食餌には、食事摂取基準以上のビタミン類が含まれていた。このように食餌の組成や成分は、両施設で大きく異なっていた。

④給餌方法

給餌方法もまた両施設で異なっていた。米国国立老化研究所の施設では、毎日午前6:30と午後13:00の1日2回、食餌を与えていた。朝食後に残った餌は、3時間後に回収した。そして、カロリー制限の食餌は、与えるフルーツの量を減らすことにより調整した。また、午後の食餌は、サルが夜まで餌を摂食できるように回収しなかった。ウィスコンシン大学の施設では、午前8:00にすべてのサルに食餌を与えた。そして、残った餌は、午後16:00にすべて回収した。コントロール動物の食餌量は、いつもその日の終わりに回収した食

表2 食餌成分

食餌成分	米国国立老化研究所		ウイスコンシン大学		
	コントロール/食事制限(重量当たりの%)	栄養源	コントロール(重量当たりの%)	食事制限(重量当たりの%)	栄養源
タンパク質	17.3	ダイズ豆, 魚肉	13.13	13.13	ラクトアルブミン
炭水化物	56.9	小麦, トウモロコシ, 蔗糖(6.8%)	60.92	58.31	トウモロコシ, 蔗糖(45%), デキストリン
脂質	5.0	大豆油, トウモロコシ油, 魚油	10.6	10.6	トウモロコシ油
食物繊維	6.5-9.0	セルロース	5.0	5.0	セルロース
ビタミン	~140% RDA*		100% RDA*	~130% RDA*	
カロリー kcal/g	3.9		3.9	3.8	

* RDA (Recommended Dietary Allowances): 栄養所要量

べ残し量を計測して、次の食餌量を調節した。ウイスコンシン大学の施設では、日中のみは、餌を自由に摂取できるが、夜間は摂取できなかった。このように餌の給餌方法は、両施設でかなり異なる。しかし、サルに住居や日常の世話は、両施設でほとんど同じであった。さらに、室内環境、温度や湿度の範囲、明暗サイクル、水の利用しやすさなどは、ほとんど同じであった。

2. カロリー制限の生存延長効果

以前よりカロリー制限には多くの動物種で寿命を延ばすことがわかってきたため、ウイスコンシン大学と米国国立老化研究所の当初の研究目的は、カロリー制限によりアカゲザルの寿命が延びるのではなく、カロリー制限がアカゲザルの健康にどのような有益性をもたらすかであった。そのため、ウイスコンシン大学と米国国立老化研究所のカロリー制限研究では、寿命に対するカロリー制限の効果は、それほど重要視されていなかった。米国国立老化研究所のカロリー制限研究では、121匹のサルを採用したけれども、開始年齢が1~23歳と幅広く、統計解析を行うには、これを一つの母集団と見做すにはかなり無理があった。一方、ウイスコンシン大学のカロリー制限研究では、開始の年齢幅が7~15歳と米国国立老化研究所に比べて狭い範囲であったが、オスとメスのサルを合わせてもひとつの群で38匹、全部で76匹と匹数はそれほど多くはなかった。このように二つのカロリー制限研究では、カロリー制限の開始時期や前述のように遺伝的背景も異なることから、統計解析を用いて寿命に対するカロリー制限の効果を調べるのは難しかった。そのため、

二つのカロリー制限研究では、寿命の解析結果は示さずに、死亡率曲線のみを報告した。2015年7月までのデータをもとに、死亡率曲線をウイスコンシン大学と米国国立老化研究所のカロリー制限研究で各々作成し、3種類の統計方法を用いて解析した。その結果、ウイスコンシン大学のカロリー制限研究では、統計的に有意な生存の延長効果が認められた。一方、米国国立老化研究所のカロリー制限研究では、統計的に有意なカロリー制限による生存延長効果は認められなかった。しかし、早期(オスは幼年/青年、メスは幼年/大人、表1)開始群の残り38%のサルは未だ生存しており、死亡率曲線が不完全なため、最終結論を出すに至っていない。

3. 加齢性疾患の罹患率におけるカロリー制限の効果

日本でも健康寿命の概念がかなり浸透してきた。健康寿命とは「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」と定義される。以前は、老化が遅延した証明として、平均寿命や最大寿命の増加が用いられていた。しかし、最近では、健康の維持や向上、罹患率の低下が重要視され、最大寿命の増加はほとんど重要視されなくなってきた。アカゲザルでもヒトと同様に年齢が増すに連れて、ガンや心臓病などの疾患が多くなる。これは、ウイスコンシン大学や米国国立老化研究所のカロリー制限研究でも同様であった。両施設では、獣医が半年ごとにサルの健康状態を診察して、サルコペニア、骨粗しょう症、関節炎、憩室炎、白内障、持続性心雑音、ガン、糖尿病、心臓病などの加齢性疾患の有無を診断した。そして、加齢性疾患と

診断された年齢をもとに罹患率曲線を作成した。統計解析の結果、ウィスコンシン大学のカロリー制限研究では、カロリー制限を実施したサルに比べてコントロールのサルはおよそ 2.7 倍も加齢性疾患が多く認められた。また、米国国立老化研究所のカロリー制限研究でも、カロリー制限を実施したサルに比べてコントロールのサルではおよそ 2 倍も加齢性疾患が多く認められた。ガンの罹患率も両施設共にカロリー制限を実施したサルの方がコントロールのサルに比べて低かった。また、ウィスコンシン大学のカロリー制限研究では、心疾患の罹患率がコントロールのサルに比べてカロリー制限を実施したサルで低かった。さらに、糖尿病のような血糖調節障害の罹患率もコントロールのサルに比べてカロリー制限を実施したサルで低かった。このように、カロリー制限は、加齢性疾患の罹患率を引き下げると考えられる。

ウィスコンシン大学と米国国立老化研究所の二つのカロリー制限研究から、アカゲザルでもカロリー制限により、老化を遅らせ、健康寿命を延ばす効果があることがわかった。また、ウィスコンシン大学のカロリー制限研究では、統計的に有意な生存の延長効果が認められた。しかし、米国国立老化研究所のカロリー制限研究では、統計的に有意な生存延長効果は認められなかった。これら結果の矛盾が生じた要因として、ウィスコンシン大学のカロリー制限研究では、カロリー制限により体重の減少、肥満の減少、食餌量の減少が認められ、それが生存の延長に繋がったのではないかと考えられる。一方、米国国立老化研究所のカロリー制限研究で採用したサルの体重は、ウィスコンシン大学のカロリー制限研究に採用したサルの体重よりも元々少なく、ウィスコンシン大学のカロリー制限を実施したサルとほとんど同じであった。カロリー制限による体重減少が生存延長効果をもたらすひとつの要因であるのかも知れない。

この論文⁴⁾により、約 30 年にも及ぶアカゲザルを

用いたカロリー制限研究にひとつの終止符が打たれた。そして、カロリー制限の有益性がサルでも保存されていることが確認できた。このアカゲザルでの研究データは、人間にも置き換えることができると考えられる。
(平成 29.4.13 受付)

Key Words:aging, caloric restriction, rhesus monkey, nonhuman primate

Molecular Regulation of Aging, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

Akihito Ishigami

東京都健康長寿医療センター研究所 分子老化制御
石神 昭人

文 献

- 1) Colman RJ, Anderson RM, Johnson SC, Kastman EK, Kosmatka KJ, Beasley TM, Allison DB, Cruzen C, Simmons HA, Kemnitz JW, Weindruch R (2009) Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science* **325**, 201-204
- 2) Colman RJ, Beasley TM, Kemnitz JW, Johnson SC, Weindruch R, Anderson RM (2014) Caloric restriction reduces age-related and all-cause mortality in rhesus monkeys. *Nat Commun* **5**, 3557
- 3) Mattison JA, Roth GS, Beasley TM, Tilmont EM, Handy AM, Herbert RL, Longo DL, Allison DB, Young JE, Bryant M, Barnard D, Ward WF, Qi W, Ingram DK, de Cabo R (2012) Impact of caloric restriction on health and survival in rhesus monkeys from the NIA study. *Nature* **489**, 318-321
- 4) Mattison JA, Colman RJ, Beasley TM, Allison DB, Kemnitz JW, Roth GS, Ingram DK, Weindruch R, de Cabo R, Anderson RM (2017) Caloric restriction improves health and survival of rhesus monkeys. *Nat Commun* **8**, 14063
- 5) Roth GS, Mattison JA, Ottinger MA, Chachich ME, Lane MA, Ingram DK (2004) Aging in rhesus monkeys: relevance to human health interventions. *Science* **305**, 1423-1426