

抗炎症物質と アンチエイジング

自治医科大学附属さいたま医療センター
循環器病臨床医学研究所
准教授 早田 邦康



多くの生活習慣病や老化の進行に、慢性的な炎症が関与していることが明らかになっています。自治医科大学附属さいたま医療センターの早田邦康先生は、炎症に関わる因子の発現を抑制するポリアミンという物質に着目し、その抗炎症作用とアンチエイジングに関する研究を進めています。過剰な炎症を抑制することがアンチエイジングのカギであるという早田先生に、研究概要をお聞きしました。

老化や生活習慣病の予防には 必要のない炎症の抑制が重要

■老化や生活習慣病と炎症には、どのような関係があるのでしょうか。

老化や、加齢に伴って増加する生活習慣病には、慢性炎症が密接に関わっていることが明らかになっています。炎症 (inflammation) と老化 (aging) を合成した「インフラメイジング (inflamm-aging)」という言葉があるほどで、動脈硬化によって起きる心筋梗塞や脳梗塞、アルツハイマー病、慢性関節炎などは、いずれも慢性炎症が関与する病気です。また、炎症が繰り返し起こっている臓器や組織には、がんが発生しやすいくともわかっています。つまり、アンチエイジングを考える上で、いかに必要のない炎症を抑え込むかが重要となってくるのです。

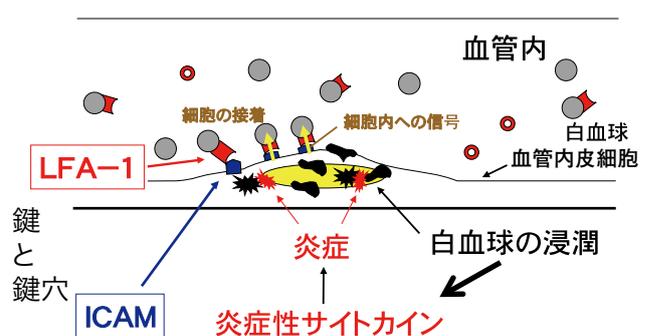
■炎症とはどのような状態なのか。

炎症は、体内に入ってきた異物に対する、免疫細胞 (白血球) による攻撃です。侵入してきた細菌などを白血球が殺したり障害を与えるときに、様々な物質が放出されて炎症が起こります。ニキビが赤く腫れ上がるのが、そのよい例です。

異物が侵入すると、白血球は異物を効率よく排除するために、より多くの白血球を呼び集めようとして様々な物質を出します。それらの物質の中

には、炎症性サイトカインなどの炎症を増強する物質も含まれます。炎症性サイトカインが血管を内張している内皮細胞を刺激すると、内皮細胞表面に ICAM という、援軍要請のための合図が出ます。血管内を巡回している白血球は、自らの表面にある LFA-1 という“手”を使って、血管内皮細胞の ICAM を認識して結合します。この結合が白血球を刺激して活性化し、他の白血球を次々と呼び寄せて炎症を増強させるのです (図 1)。動脈硬化もこのような炎症の一つで、酸化されたコレステロールが異物と認識されて慢性炎症が起こり、血管の内側にコレステロールや白血球の死骸が粥のような状態になって蓄積していきます。

図1 LFA-1と炎症の関係



白血球の LFA-1 と血管内皮細胞の ICAM が結合すると、白血球細胞内に信号が送られ、白血球が内皮細胞内に侵入し、炎症性サイトカインを放出して炎症を引き起こす。

生物の成長に不可欠なポリアミンという物質が炎症に深く関わる因子の発現を抑制

■慢性炎症を抑えることができれば、生活習慣病を防ぐ可能性が高まるのでしょうか。

LFA-1 と ICAM が結合しなければ、炎症は起きません。ところが、加齢に伴って LFA-1 が増加することがわかっています (図 2)。つまり、歳をとればとるほど、炎症が起きやすい状態になってくるのです。この LFA-1 を減らせば、動脈硬化などの生活習慣病を予防できる可能性が高まります。そこで私が着目しているのが、ポリアミンです。

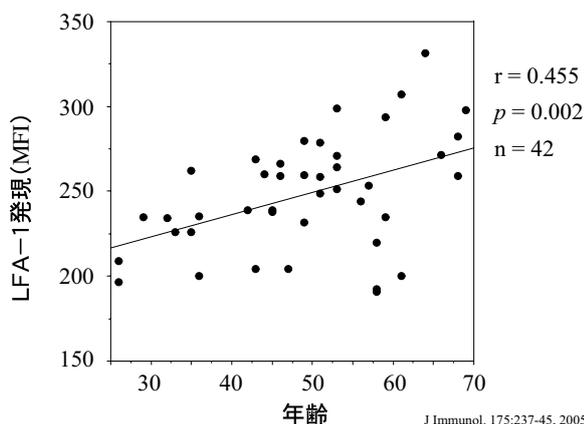
ポリアミンは、全ての生物の細胞内でアミノ酸の一種であるアルギニンから合成される物質で、スペルミンとスペルミジンの 2 種類があります。1678 年に発見され、細胞分裂や細胞分化など、細胞の増殖に深く関わっていることがわかっています。ポリアミンがないと生物は成長できず、成長期には活発に合成されます。

■ポリアミンには、炎症を抑える働きもあるのですか。

ポリアミンの重要な働きである「抗炎症作用」は、私たちが 1997 年に発見し、医学雑誌の『The Lancet』などに発表しました。さらに 2005 年、食物中に含まれるスペルミンが人体内で、リンパ球 (白血球の一種) の表面にある LFA-1 の発現を抑制することを『J. Immunol』で報告しました (図 3)。LFA-1 は加齢とともに増加しますから“老化因子”ともいえます。ポリアミンはこの老化因子の発現を抑制するのです。

しかも、ポリアミンはリンパ球の幼若化反応を亢進させる、つまりリンパ球の能力を活性化することも確認しています。また、ポリアミンは炎症

図2 年齢とLFA-1



を引き起こす実弾である炎症性サイトカインの産生も抑制します。さらに、その後の私たちの研究で、ポリアミンは、免疫力の指標である NK 活性を持続させることもわかりました。このようなことから、ポリアミンは、リンパ球などの白血球を若返らせるカギといえます (表 1)。

図3 スペルミンによる末梢血リンパ球のLFA-1発現抑制

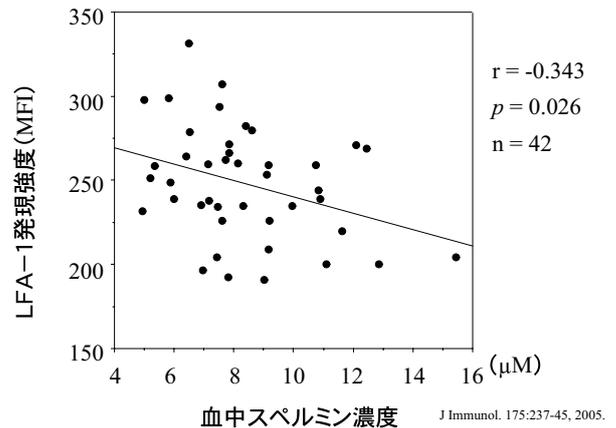


表1 ポリアミンで免疫細胞が若返る

	若い人	高齢者	ポリアミン
LFA-1	少ない	多い	減らす
炎症性サイトカイン	少ない	多い	減らす
リンパ球反応 (幼若化)	強い	弱い	強くする
NK 活性 (免疫力)	元気	弱い	元気にする (NK活性維持)

健康長寿食である日本食や地中海食はポリアミン濃度が高い

■ポリアミンは、体内でつくられるのですか。

ポリアミンは成長に関係する物質なので、成長期に盛んにつくられますが、歳をとると合成能力が低下してしまいます。また、ポリアミンは大腸の中で腸内細菌によってもつくられることがわかっています。乳酸菌がポリアミンを供給するわけではないようですが、腸内細菌のバランスが整っていると、アルギニンからポリアミンを合成する腸内細菌の活動が活発になります。その意味でも、腸の健康は大切だといえます。

■食物にもポリアミンは含まれるのでしょうか。

食物には多かれ少なかれポリアミンは含まれますが、その量は食物間で大きく異なります。興味

深いことに、従来健康に良いとされる食品には、ポリアミンも多いのです。例えば穀類では、全粒粉、胚芽、ふすまに多く含まれます。大豆をはじめとする豆類やナッツ、キノコもポリアミンが豊富です。ほ乳類や魚介類の身の部分は少ないのですが、内臓や魚卵には非常に多く含まれます。発酵食品にもポリアミンは多く、特に納豆や高度に熟成したチーズには高濃度のポリアミンが含まれます。野菜や果物のポリアミンは意外と少ないのですが、カロリーあたりでみると高くなります。

大豆製品や発酵食品を中心とした伝統的な「日本食」や、フランスやイタリアなどの「地中海食」（野菜、果物、豆類、チーズ、オリーブオイル、赤ワインなどをよく摂取）は健康長寿食といわれますが、私たちの行った調査では、これらの健康長寿食はポリアミンを多く含むことがわかっています。

■ポリアミンが豊富な食品を食べると、やはり効果はあるのでしょうか。

健康な男性成人に納豆を食べ続けてもらった実験では、8週間ほどで血中のスペルミン濃度がほぼ全員で上昇しました（図4）。そのときの平均の納豆摂取量は1日60g（大きめ1パック）でした。また、マウスを使った実験では、高ポリアミンの餌（ポリアミン量が2～3倍）を食べさせた高齢マウスは、血中ポリアミン量が上がり、しかも、LFA-1は若年マウスのレベルまで低下していました。さらに、高ポリアミンの餌を与えたマウスは毛並みも良くなり、実際に寿命も延びていたのです（写真、図5）。

図4 納豆を食べ続けたときの血中ポリアミン濃度の変化

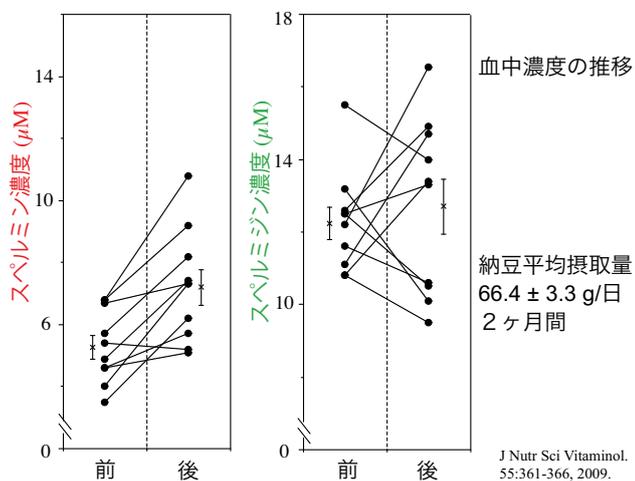


写真 高ポリアミン餌を食べたマウスと、そうでないマウス(どちらも80週齢)

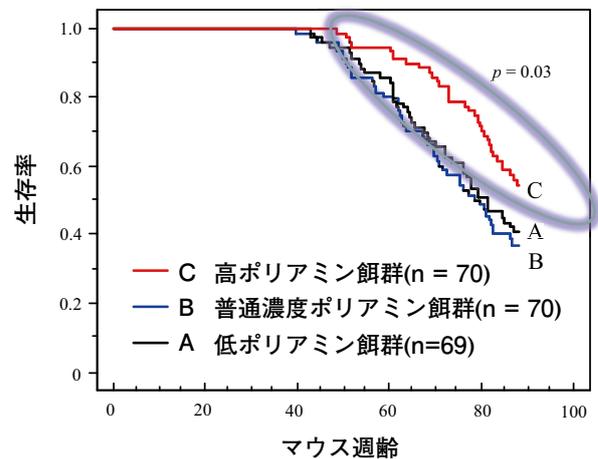


高ポリアミン餌



低ポリアミン餌

図5 高ポリアミン餌はマウスの寿命を延長する



ポリアミンは、遺伝子レベルで抗炎症作用を発揮する

■先生の最近の研究では、ポリアミンがLFA-1の発現を抑制するメカニズムがわかってきたそうですね。

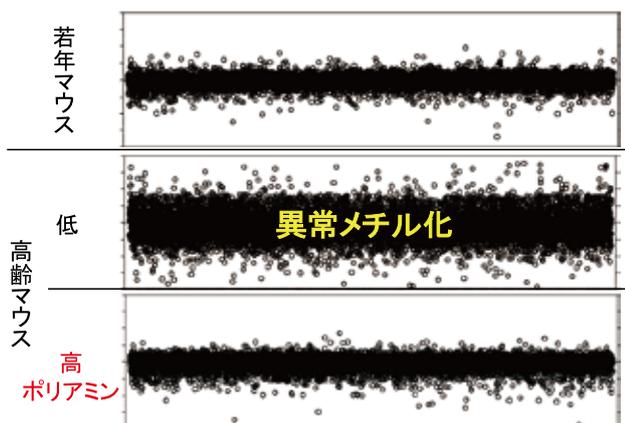
ポリアミンが遺伝子の“異常メチル化”を抑制することによってLFA-1の発現を抑え、老化を抑制することがわかってきました。

遺伝子情報は、4つの塩基（アデニン、グアニン、チミン、シトシン）の配列の組み合わせで構成されています。この情報は、DNAからRNAへの転写によって伝達され、その情報が翻訳されてたんぱく質が合成され、形質が発現します。同じ遺伝子からは同じたんぱく質が合成されますから、同一の遺伝子情報を持つ一卵性双生児がそっくりなのは当然のことです。ところが、年齢を重ねるに従い少しずつ外見が変わってきます。これは、外的な刺激や食物などの要因によって、遺伝子情報の読み取りに差が生まれるからです。このように、生物には、周囲の環境に対応して遺伝子発現を制御する機構が備わっており、エピジェネティクス（遺伝子装飾）と呼ばれます。

この遺伝子修飾の一つに、メチル化という機構があります。メチル化とは、遺伝子の一部にメチル基がくっついてしまうことで、転写（DNAからRNAへの情報の読み込み）が抑制され、その部分のたんぱく質が合成されにくくなります。反対に脱メチル化はメチル基がとれてしまって転写が起きやすくなった状態です。メチル化や脱メチル化が過剰に起きた状態は「異常メチル化」といわれますが、加齢とともに異常メチル化は進行し、様々な生活習慣病やがん、老化の原因と考えられています。

異常メチル化のメカニズムは解明されていませんが、ポリアミンの欠乏が原因の一つのようです。私たちは、まずポリアミン合成を阻害した細胞（ポリアミン欠乏細胞）を作成し、実験を行いました。ポリアミン欠乏細胞では異常メチル化が進行しましたが、スペルミンを加えると抑制され、またLFA-1の発現も抑えられました。次に、私たちは高齢マウスを使い、ポリアミンの経口摂取による影響を調べました。低ポリアミン濃度で飼育し

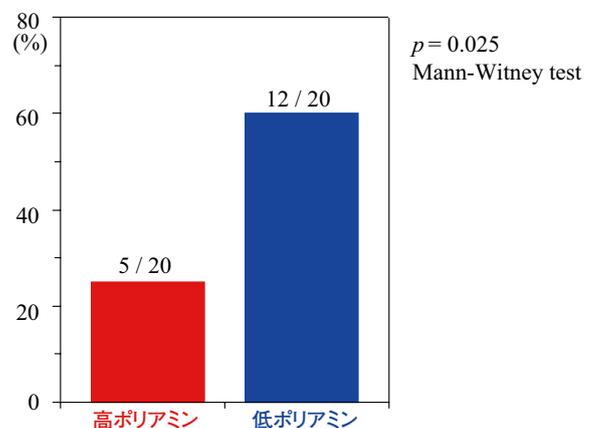
図6 マウス腎臓のメチル化アレイ



た群と、高ポリアミン濃度で飼育した群に分け、遺伝子のメチル化の状態を若年マウスと比較したところ、低ポリアミン濃度飼育群では異常メチル化が進行していましたが、高ポリアミン濃度飼育の高齢マウスのメチル化の状態は若年マウスとほとんど変わらなかったのです（図6）。

さらに、私たちはポリアミンと発がん抑制の関係も調べました。大腸がんの発がん物質をマウスに投与し、高ポリアミン濃度飼育群と低ポリアミン濃度飼育群で、腫瘍の発生頻度を比較したのです。すると、高ポリアミン群の腫瘍発生頻度は、低ポリアミン群の2分の1以下でした（図7）。つまり、ポリアミンの大腸がん抑制効果も確認できたのです。

図7 腫瘍の発生頻度



生活習慣病やがんの予防において、ポリアミンは今後注目されそうですね。

ポリアミンは加齢によって減少します。しかし、ポリアミンの多い食物を摂取すれば、遺伝子の異常メチル化が抑制されて、生活習慣病やがんの発生を予防できる可能性が大いにあります。前述の通り、伝統的な日本食や地中海食はどちらも高ポリアミン食であり、実際にこれらの地域では動脈硬化や心臓病、大腸がんや乳がんが少ないのです。また、ポリアミンは腸内細菌によってもつくられており、腸内細菌のバランスは体内のポリアミン濃度に影響を及ぼします。このように、従来健康に良いとされてきた食生活は、ポリアミンを中心に考えると、非常にうまく説明できます。

世界的にも、ポリアミンの研究はまだ緒に就いたばかりで、少しずつ他の研究者が私たちの研究成果を認めてくれるようになってきたというのが現状です。今後も研究を積み重ね、科学的根拠を蓄積していきたいと考えています。