

レビュー

長寿物質（老化を抑制する物質）

池本 一人^{1*}¹ 三菱ガス化学株式会社 新潟研究所

長寿に寄与する物質に関する研究は数多く存在するが、その知識は広く受け入れられていない。本研究では、様々な長寿物質をまとめ、寿命研究の入り口を提供することを目的とする。日本人の平均寿命が伸び続ける中、老化の抑制はますます重要になっている。老化研究は線虫を用いた研究により大きく進展した。長寿物質 PQQ は高齢者にも効果があり、脳機能改善、筋肉減少と低栄養状態の改善が報告されている。ポリフェノール、補酵素関連化合物、アミン類、脂質、糖類、ピグアニド類、マクロライド類など、様々な物質に抗老化効果があると報告されている。その多くは食品由来である。これらの物質は 500 以下の低分子であるが親水性、疎水性の分子共にあり、構造は多様である。これは老化抑制のメカニズムが多様であると推定される。老化抑制は病気のリスクを下げ、健康長寿を実現できる。

1 Introduction

人類は古来より、生老病死という宿命に抗い、永遠の命を追い求めてきた。長寿は人類の根源的な欲求であり、様々な文化において神話の題材として扱われてきた。聖書に登場するメトセラの長寿、中国の秦始皇が不老不死の薬を求めて徐福を蓬莱（日本？）に派遣した伝説などは、その代表的な例と言える。日本においても、古くから長寿は人々の願いであり、数々の伝説が生まれた。例えば、福井県小浜市には、人魚の肉を食べて永遠の若さを得た八百比丘尼（やおびくに）伝説（図 1a）があり、住んでいた洞窟も残っている。これらの伝説は、人々が長寿を切望し、それを叶えるための様々な試みを行ってきたことを物語っている。20 世紀以前、不死は伝説の象徴に過ぎなかった。

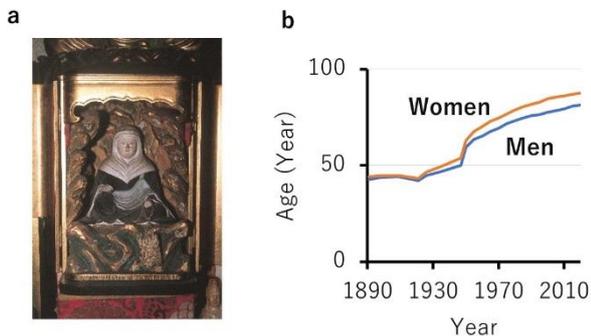


図 1 a: 八尾比丘尼像（福井県観光協会提供） b: 日本人の平均寿命（厚生労働省 2020 年完全生命表を基に作成）

歴史的に見て、人間の平均寿命は長い間 45 歳未満と短命であり、感染症や栄養不足が主な死因であった。例えば、

日本の平均寿命は 1891 年（明治 24 年）には 45 歳未満が、その後、医療の進歩や生活水準の向上に伴い劇的に伸び、2018 年（平成 30 年）には男性 81 歳、女性 87 歳に達した [2]。わずか 100 年の間に、人間の寿命は飛躍的に伸び、100 歳の人生時代を迎えている（図 1b）。この劇的な変化は、ワクチンの開発、抗生物質の普及、衛生環境の改善など、医学や公衆衛生の進歩によるところが大きい。平均寿命の長い日本は長寿研究に最適な環境である。

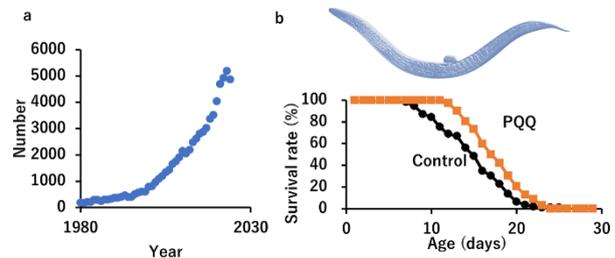


図 2 a: PubMed で検索した「longevity」に関する論文数の推移 b: 線虫（上）と寿命実験による生存曲線（PQQ を使用した例：社内データ）

21 世紀に入り、ライフサイエンス研究者はこれらの目標が達成可能であると信じ始めた。2024 年 11 月 6 日時点で、PubMed データベースで「longevity」を検索すると 66,338 件の論文がヒットし、年間約 5,000 件の論文が発表されている（図 2a）。老化研究は、寿命と観察の容易な線虫の研究により大きく進展した。線虫は寒天プレート上で培養され、生存率を監視して寿命曲線を作成される。長寿物質（PQQ）では生存率が上がり平均寿命が延びる（図 2b）。この急速な研究の増加は、長寿に対する関心の高まりを示している。しかし、一般の人々や専門外の科学者の多くは依然として懐疑的である。そこで、本研究では、長寿促進物

質の構造に焦点を当て、長寿に関する科学的調査を促進するための包括的な概要を提供することを目指す。

2 老化研究^{1,2)}

カロリー制限 (CR) は、20 世紀初頭から寿命を延ばすことが知られている。特に、メチオニン制限は寿命を延ばすことが示されている。CR は、酵母、線虫、マウスなど様々な種で有効である。寿命を延ばす効果のある多くの物質は、カロリー制限を模倣すると考えられている。

長寿物質摂取の利点 (高齢者への効果)^{3,4)}

長寿物質を摂取する利点は、高齢者においても効果を発揮する点にある。ここでは、我々が研究している PQQ (ピロロキノリンキノン) について紹介する。臨床試験では、PQQ が中高年の脳機能を改善することが報告されている。具体的には、PQQ は記憶力、注意力、ワーキングメモリーの向上に寄与する。動物実験において深刻な老化障害の解消に対して PQQ の効果が確認されている。自然老化させたマウスに PQQ を 10 週間与えると、栄養失調の影響が緩和された。PQQ は、老齢マウスにおいて体脂肪と体液蓄積の急速な減少を防ぎ、筋肉の萎縮と衰弱を緩和し、皮膚の状態を改善した (図 3)。これにより、高齢者における筋肉や栄養状態の悪化という難題に対して、長寿物質の摂取が有効であることが示唆される。

さらに、高齢者においては加齢が多くの病気のリスク因子となるが、長寿物質の摂取はこれを抑制する効果も期待できる。このように、長寿物質は高齢者に対しても様々な健康効果をもたらす。加齢による変化や病気のリスクを抑えるために、長寿物質の摂取が重要な役割を果たすことが示されている。

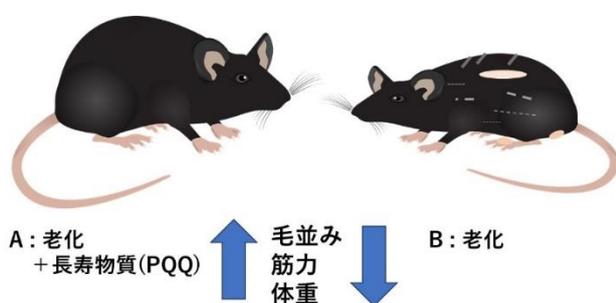


図 3 加齢後の長寿物質摂取効果

3. 長寿物質の構造

ポリフェノール^{5,6)}

ポリフェノールは健康効果で知られている。赤ワインのポリフェノールは特に、フランスのパラドックス (フランス人が高脂肪摂取にもかかわらず心臓病の発生率が低い) に貢献していると考えられている。ブドウの皮に由来するレスベラトロール (1) は、長寿促進特性とサーチュイン遺伝子の役割で注目されている。レスベラトロールは酵母細胞の分裂速度を増加させる。茶に含まれるエピガロカテキンガレート (EGCG) (2) も寿命を延ばす効果を持ち、ポリフェノール豊富な茶としてボトル入りで販売されている。

補酵素関連化合物^{7,8)}

ピロロキノリンキノン二ナトリウム (PQQ) (3) は、脱水素酵素に見られる補酵素であり、多くの食品に存在する。微生物発酵により生産された高純度の PQQ は食品として使用され、サプリメントとして入手できる。キノン構造を持ち、酸化還元反応を促進し、ミトコンドリア数を増加させ、新しいビタミンとなる可能性がある。微生物によって生成された PQQ は、欧州食品安全機関 (EFSA) と日本の厚生労働省によって食品として使用することが承認されている。ニコチンアミドモノヌクレオチド (NMN) (4) は補酵素 NAD の前駆体であり、体内で NAD に変換されると考えられている。NMN は NHK での番組を通じて長寿物質として有名になったが、米食品医薬品局 (FDA) は食品成分としての使用を禁止している。

アミン類と脂質^{9,10)}

生体ポリフェノール (プトレシン、スペルミジン、スペルミン) (5) は精液で発見され、細胞増殖を促進し得る。これらの物質は細胞の成長に不可欠であり、抽出物や酵母の形のサプリメントとして入手できる。ポリフェノールを多く産生する乳酸菌を含むヨーグルトも販売されている。ドコサヘキサエン酸 (DHA) やエイコサペンタエン酸 (EPA) (6) などの不飽和脂肪酸は、その健康効果で広く知られている。これらの脂肪酸は通常、魚油から混合物として使用され、脳健康サプリメントとして販売されている。

糖類^{11,12)}

グルコースを含む糖類は多様であり、細胞栄養素として機能する。グルコサミン (7) はアミノ糖であり、関節機能改善のサプリメントとして販売されており、カニの殻のキチンから抽出される。アロース (プシコース) (8) はグルコースの異性体であり、デンプン異性化によって生成され、抗肥満効果に使用される。

ビグアノイド類とマクロライド類^{13,14)}

食品成分以外に、特定の薬物も長寿効果を示す。メトホルミン(9)はビグアノイドである。塩酸塩が経口糖尿病治療薬として広く使用されている。ラパマイシン(10)はイースター島から発見された微生物由来のマクロライドであり、免疫抑制剤として使用される。細胞性タンパク質分解過程であるオートファジーを誘導し、ライフサイエンス分野では標準的な化合物である。オートファジーを誘導する遺伝子は、ラパマイシン標的 (TOR) である。

長寿物質の共通点

長寿物質の構造は多様である。ChemDraw を使用して、疎水性パラメータ LogP を計算した(図5)。ラパマイシンを除くと分子量は 500 以下である。分子量と LogP 値をマッピングしても、明確な傾向は現れなかった。長寿物質には親水性、疎水性の分子がともに存在している。この構造の多様性は、老化に関連するメカニズムが多様であるためと考えられる。今回紹介した長寿物質は食品由来であり、ほとんどが高濃度含有物、純品として容易に入手できる。これまでは単独の物質による効果であったが、多様なメカニズムを網羅できる組み合わせが期待される。寿命効果が報告されている物質は一般に生理活性は穏やかな物質が多い。我々は高い生理活性は悪影響を及ぼす可能性があると考えている。多くの物質が長寿の可能性を秘めており、特に化学者のための新たなフロンティアとなっている。

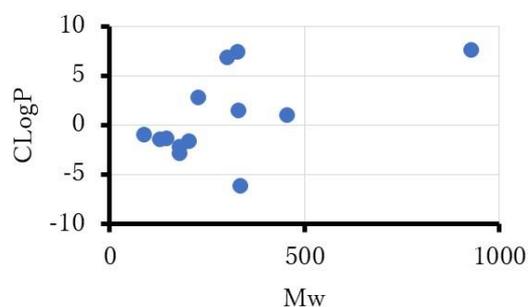


図5 長寿物質に関する分子量と CLog P

3. 結論：長寿の実現に向けて

長寿物質が効果を発揮するためには、確立された公衆衛生対策が必要である。長寿研究は食品成分を使った老化抑制からさらに発展している。その最先端として抗老化ワクチンが提案されている¹⁵⁾。このような老化抑制技術とともに長寿物質の摂取はさらなる老化抑制が期待できる。老化抑制は病気のリスクを下げることに伴って、健康長寿を実現できる。

4. 利益相反

筆者は三菱ガス化学株式会社において PQQ の研究開発に従事している。

参考文献

1. Roger B. McDonald, 『老化生物学』, 2015, メディカルサイエンスインターナショナル
2. 石井 直明, 丸山 直記【編】『老化の生物学—その分子メカニズムから寿命延長まで』, 2014, 化学同人
3. Ikemoto K, Nur Syafiqah MI, Akagawa M., "The effects of pyrroloquinoline quinone disodium salt on brain function and physiological processes," *J Med Invest.*, 2024; **71**:23-28. doi: 10.2152/jmi.71.23.
4. Nur Syafiqah MI, Kikuchi M, Ikemoto K., "Dietary pyrroloquinoline quinone hinders aging progression in male mice and D-galactose-induced cells," *Front Aging*, 2024; **5**:1351860. doi: 10.3389/fragi.2024.1351860.
5. Howitz KT, Bitterman KJ, Cohen HY, Lamming DW, Lavu S, Wood JG, Zipkin RE, Chung P, Kisielewski A, Zhang LL, Scherer B, Sinclair DA., "Small Molecule Activators of Sirtuins Extend *Saccharomyces Cerevisiae* Lifespan," *Nature*, 2003; **425**(6954):191-6. doi: 10.1038/nature01960.
6. Zhang L, Jie G, Zhang J, Zhao B., "Significant Longevity-Extending Effects of EGCG on *Caenorhabditis Elegans* Under Stress," *Free Radic Biol Med.*, 2009; **46**(3):414-21. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.10.041.
7. Sasakura H, Moribe H, Nakano M, Ikemoto K, Takeuchi K, Mori I., "Lifespan extension by peroxidase and dual oxidase-mediated ROS signaling through pyrroloquinoline quinone in *C. elegans*," *J Cell Sci.*, 2017; **130**(15):2631-2643. doi: 10.1242/jcs.202119.
8. Yoshino J, Baur JA, Imai SI., "NAD(+) Intermediates: The Biology and Therapeutic Potential of NMN and NR," *Cell Metab.*, 2018; **27**(3):513-528. doi: 10.1016/j.cmet.2017.11.002.
9. Eisenberg T, Abdellatif M, Schroeder S, et al., "Cardioprotection and Lifespan Extension by the Natural Polyamine Spermidine," *Nat Med.*, 2016; **22**(12):1428-1438. doi: 10.1038/nm.4222.
10. Ueda Y, Wang MF, Irei AV, Sarukura N, Sakai T, Hsu TF., "Effect of dietary lipids on longevity and memory in the SAMP8 mice," *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 2011; **57**(1):36-41. doi: 10.3177/jnsv.57.36.
11. Weimer S, Priebes J, Kuhlow D, et al., "D-Glucosamine Supplementation Extends Life Span of Nematodes and of Ageing Mice," *Nat Commun.*, 2014; **5**:3563. doi: 10.1038/ncomms4563.
12. Shintani T, Sakoguchi H, Yoshihara A, Izumori K, Sato M., "d-Allulose, a Stereoisomer of D-Fructose, Extends *Caenorhabditis Elegans* Lifespan Through a Dietary Restriction Mechanism: A New Candidate Dietary Restriction Mimetic," *Biochem Biophys Res Commun.*, 2017; **493**(4):1528-1533. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.09.147.

13. Harrison DE, Strong R, Sharp ZD, Nelson JF, Astle CM, Flurkey K, Nadon NL, Wilkinson JE, Frenkel K, Carter CS, Pahor M, Javors MA, Fernandez E, Miller RA., "Rapamycin Fed Late in Life Extends Lifespan in Genetically Heterogeneous Mice," *Nature*, 2009; **460**(7253):392-5. doi: 10.1038/nature08221.
14. Martin-Montalvo A, Mercken EM, Mitchell SJ, Palacios HH, Mote PL, Scheibye-Knudsen M, Gomes AP, Ward TM, Minor RK, Blouin MJ, Schwab M, Pollak M, Zhang Y, Yu Y, Becker KG, Bohr VA, Ingram DK, Sinclair DA, Wolf NS, Spindler SR, Bernier M, de Cabo R., "Metformin Improves Healthspan and Lifespan in Mice," *Nat Commun.*, 2013; **4**:2192. doi: 10.1038/ncomms3192.
15. Suda M, Shimizu I, Katsuomi G, Yoshida Y, Hayashi Y, Ikegami R, Matsumoto N, Yoshida Y, Mikawa R, Katayama A, Wada J, Seki M, Suzuki Y, Iwama A, Nakagami H, Nagasawa A, Morishita R, Sugimoto M, Okuda S, Tsuchida M, Ozaki K, Nakanishi-Matsui M, Minamino T., "Senolytic vaccination improves normal and pathological age-related phenotypes and increases lifespan in progeroid mice," *Nat Aging*, 2021; **1**:1117-1126.

Longevity Research: A Focus on Anti-Aging Compounds

Kazuto Ikemoto*¹,

* E-mail : kazuto-ikemoto@mgc.co.jp

¹ Niigata Research laboratory, Mitsubishi Gas Chemical company, 182 tayuhama, Kita-ku Niigata city,
Niigata, Japan 950-3112

Abstract

There are numerous studies on substances contributing to longevity; however, this knowledge has not been widely accepted. This study aims to summarize various longevity substances and provide an entry point into longevity research. As the average lifespan of the Japanese population continues to increase, the suppression of aging becomes increasingly important. Aging research has significantly advanced through studies using nematodes. The longevity substance PQQ has shown effectiveness in the elderly, improving brain function and mitigating muscle loss and malnutrition. Various substances, such as polyphenols, coenzyme-related compounds, amines, lipids, saccharides, biguanides, and macrolides, are reported to have anti-aging effects. Many of these substances are derived from food sources. They are low molecular weight compounds that include both hydrophilic and hydrophobic molecules, and their structures are diverse, suggesting multiple mechanisms for aging suppression. Suppressing aging can lead to a reduction in disease risk and the realization of healthy longevity.

キーワード: 長寿, 抗老化, 物質 PQQ, 食品, 構造

英文 Key word: longevity, antiaging, chemical, PQQ, Food, structure