



1. 眼科における機能性食品の重要性

坪田 一男

慶應義塾大学医学部眼科学教室

今医学は大きな転換期を迎えている。疾病が起きてから治療する医学から、疾患が起きる前に介入する予防医学の時代にシフトしようとしているのだ。国家的な経済的な観点からも、個人の幸せの観点からも予防医学の優位性は明らかである。その予防医学の中心に位置づけられている医学が“抗加齢医学”であり、加齢に介入することによって加齢に関係する様々な疾患の発症確率を下げていく。眼科領域においても緑内障、糖尿病網膜症、網膜色素変性症、加齢黄斑変性、高度近視に伴う網脈絡膜萎縮と失明に関わるすべての疾患が加齢に関連しており重要である。現在、抗加齢医学の基本は酸化ストレス仮説とカロリー制限仮説に基づいたライフスタイルの改善であり、運動やサプリメントの使用に加えて、健康的な食生活を送ることが基本となっている。まさに医食同源の時代がやってきている。さらに様々な機能性食品の作用メカニズムが解明されつつあり、この分野はさらに大きく重要な分野になっていくものと思われる。

●キーワード

抗加齢医学、酸化ストレス仮説、カロリー制限仮説、インスリンシグナル、サーチュイン、失明原因

はじめに

2006年の失明原因のトップ5を見てみると緑内障、糖尿病網膜症、網膜色素変性症、加齢黄斑変性、高度近視に伴う網脈絡膜萎縮と、すべてが加齢とともに悪化していく

疾患群となっている（図1）。緑内障においては、40代より急激に発症率は上昇し、早期発見・早期介入が叫ばれているが、まさに眼科における加齢疾患の代表である。糖尿病網膜症は、基となる糖尿病自体が加齢と関連することに加えて、糖尿病になってからの罹病期間が長くなる、すなわち年を

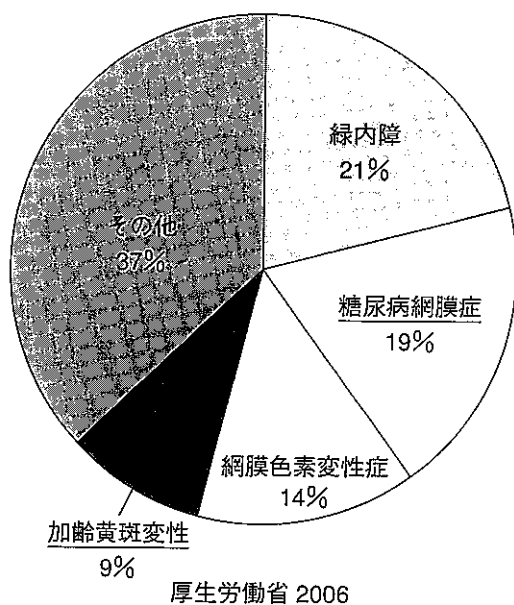


図1 日本における失明原因疾患

加齢に伴う眼疾患が多いことがわかる。従来は糖尿病網膜症が第1位を占めていたが、2006年の統計より緑内障が失明率の第1位として躍り出た。

重ねることによって発症する加齢関連疾患である。網膜色素変性症は、遺伝疾患であり、遺伝子異常が最も大きな病因ではあるが、幼少時には正常であることも多く、加齢によって悪化する。遺伝子の異常によって起こる早老症として、ウェルナー症候群や、ハッチンソンギルバード症候群などがあるが、網膜色素変性症は網膜に限局した早老症と捉えることもできるかもしれない。遺伝病として捉えている限りは遺伝子を治す以外には治療方法がないが、早老症と考えれば、加齢に介入することによって少しでも発症を遅らせたり、進行を抑制することも可能という発想が生まれる。

上記の5大疾患に加えて、白内障、網膜動・静脈閉塞症、フックス角膜内皮変性症なども加齢に関連する失明疾患である。また失明には至らないもののQOLに関連する疾患として老視、ドライアイ、翼状片、眼瞼下垂、結膜弛緩症などがあり加齢と関連する。従来は失明に至らないということか

ら重要視されていなかったが、高齢化社会におけるQOL維持のためには眼科医として真正面から取り組むべき疾患であり、ここでも加齢への介入、抗加齢医学が一つの方法として期待されている。

現在まで加齢を遅らせる薬剤は開発されておらず、ライフスタイルへの介入のみが信頼される方法であり、その基本は食生活と運動療法となっている。すなわち抗加齢医学の中心に、食生活があり、そのファクターとして機能性食品が注目されている。本特集においては眼と機能食品について最もアップデートを網羅しているが、まずは本レビューによって抗加齢医学という立場から機能性食品の重要性を考えてみたい。

1 加齢のメカニズムが 解明されつつある

抗加齢医学の礎となっているのが加齢のサイエンスである。過去10年間の加齢のメカニズムに関する研究は大幅に進歩し、サイエンスとして確立してきた。加齢がなぜ起きるのかについては300以上の仮説があると言われている。遺伝子障害説、ホルモン低下説、蛋白重合説、テロメア短縮説、重金属蓄積説、プログラム説など様々だが、その中で現在も最も有力なのが、酸化ストレス仮説と¹⁾、カロリーリストラクション仮説（メタボエイジング仮説を反対側から見たもの）である²⁾。もちろん加齢のメカニズムは複雑に絡み合っており、一つの仮説ですべてを説明することはできない。酸化ストレスが原因になったとしてもその障害を起こす実際的な障害は蛋白の重合であり、遺伝子の障害であるかもしれない。しかしながら抗加齢医学という実践的な医学の視点から見ると、臨床の現場で応用できる仮説でなければ意味をなさない。よって、テロメア仮説は重要ではあるが、現在すぐ

に介入できないということから⁴⁾、酸化ストレス仮説とカロリーリストラクション仮説がより重要と考えられている。

2 酸化ストレス仮説

酸化ストレス仮説は、1956年にネブラスカ大学のHarmanにより提唱された仮説であり、現在最も有力と考えられている⁴⁾。放射線障害を研究していたHarmanは、ミトコンドリアから発生する活性酸素が組織障害の大きな原因であり、正常の老化もミトコンドリアおよび細胞質から発生する活性酸素によって蛋白や核酸が障害されることによって起こると考えた(図2)。詳細は別項に譲るが、その後ミトコンドリア内の過酸化水素除去酵素であるカスパーゼを過剰発現させるとマウスの寿命が延びることや、ハエの活性酸素除去酵素であるスーパーオキシドジスムターゼ(Superoxide dismutase, SOD)を過剰発現させるとハエの寿命が延長することなどから、活性酸素が固体寿命と関わりのあることは間違いないと考えられている。

ミトコンドリアからの酸化ストレスに加えて、眼の場合には皮膚と同様に光老化

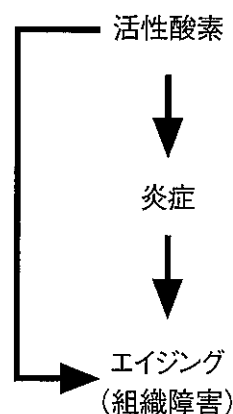


図2 加齢の酸化ストレス仮説

酸化ストレスが直接障害を起こすとともに炎症を介して組織障害を起こす。酸化ストレスと炎症は悪循環を引き起こすと考えられている。

(photo aging) と呼ばれるメカニズムが特徴的である。可視光および紫外線により老化が進行する。疾患としては加齢黄斑変性、白内障、翼状片などが代表的なものであり、動物実験においても光照射により加齢黄斑変性が進むことが報告されている。また、大気中の活性酸素や喫煙など外界からの酸化ストレスもエイジングの危険因子である。喫煙は特に動脈硬化や癌など加齢に関連する疾患と深く関わるが、眼科領域でも加齢黄斑変性との危険因子であり、最近では能動喫煙に加えて受動喫煙も、ドライアイの危険因子であることがわかってきている。このように、外界からの酸化ストレスも病態メカニズムに大きく関与する。

3 機能性食品による加齢黄斑変性への介入

現在、活性酸素仮説に従って加齢への介入が考えられている。加齢黄斑変性を例にとれば、野菜摂取、魚類摂取によって発症率が低くなることがわかっている。この観察結果をもとに米国においてはAREDSという大規模介入試験が行われ、ビタミンA、C、Eと亜鉛、銅の組み合わせによって加齢黄斑変性の進行がある程度抑制できることが証明された⁵⁾。現在サプリメントの摂取については賛否両論あり、過剰摂取では死亡率の上昇や、骨折、癌の発生率の上昇などが指摘されているが⁶⁾、少なくとも活性酸素コントロールを主体とした加齢黄斑変性への介入についてはプラスに働くものと理解されている。また現在AREDS2として上記のビタミンA、C、Eに加えて、ルテイン・ゼアキサンチンやEPA/DHAの効果について大規模臨床試験が米国で進行中である。ルテインやゼアキサンチン、EPA/DHAは緑黄色野菜や魚に含まれており、従来から一般的に“目に良い”とされてきた。そ

の分子メカニズムは不明であったが、最近になってNF- κ Bを介してIL-6やMCP-1の産生を減らし炎症を抑えたり、STAT3回路を抑制して神経保護を行ったりすることがわかってきた⁷⁻⁹⁾。古来より医食同源という概念があり、食べ物がいかに健康に重要であるかは知られていたが、抗加齢医学的アプローチによりこれらのメカニズムが解明されつつあり、将来はさらに積極的に食べ物が医療の世界に入ってくるものと思われる。

4 カロリーリストラクション仮説 (メタボエイジング仮説)

マウスをはじめとしてハエ、線虫、酵母など多くの種族においてカロリーを65～70%に制限すると寿命が延長する。これをカロリーリストラクションによる寿命の延長効果と呼ぶ(CR仮説)¹⁰⁾。詳細なメカニズムはまだ不明であるが、この観察事実は普遍的なものであり、ほぼすべての研究者がこの事実を認めている。このメカニズムの一つとしてIGF/インスリンシグナルが低下することが一因となっていると考えられている¹¹⁾。IGF/インスリンシグナルの低下により核内にある転写因子であるFOXOが活性化されて様々な長寿関連遺伝子が発現すると考えられている(図3)¹²⁾。またインスリンシグナルの中核分子であるDAF2, AGE1

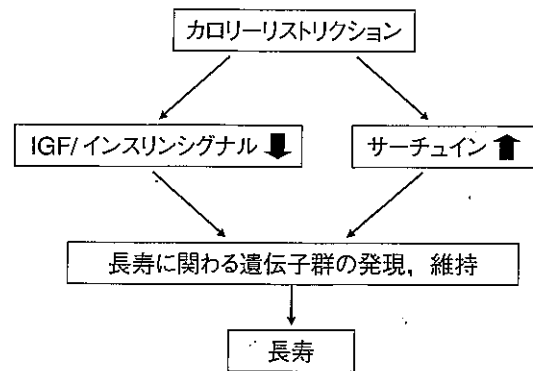


図3 カロリーリストラクションによる長寿遺伝子の発現

IGF/インスリン経路と、サーチュインを介して長寿遺伝子が発現する

などの変異は線虫において寿命を延長させることが判明し、遺伝子変異のレベルでもCR仮説を支持する結果が出ている^{13,14)}。

2000年になって、マサチューセッツ工科大学のレオナルドガランテらは、CRのメカニズムの一つとしてサーチュインと呼ばれる酵素群が活性化して様々な長寿関連遺伝子を活性化することを報告し、新しい可能性を拓いた(図3)。サーチュインはNADを必要とするヒストンのジアセチレースであり、不必要な遺伝子の沈黙化(サイレンス化)を行い、一方ミトコンドリアの機能に必要な遺伝子などは活性化して寿命延長に働く。

現在、厚生労働省がターゲットにしているメタボリックシンドロームは、抗加齢医

表1 カロリーリストラクション、メタボリックシンドローム、エイジングの関係

	CR	MS	エイジング
動脈硬化	抑制	進行	進行する
血糖	低い	高い	高くなる
インスリン	低い	高い	高くなる
癌の発生率	低い	高い	高くなる
脂肪蓄積	少ない	多い	多くなる
炎症	少ない	多い	多くなる

メタボリックシンドローム、エイジングは動脈硬化を進め、血糖値を上げ、癌の確率を上げるのに対して、カロリーリストラクションはその逆となる。

CR:カロリーリストラクション, MS:メタボリックシンドローム

学の立場からみれば、“加齢を促進している状態”と捉えることができる。加齢によって癌の発生率は上がり、動脈硬化は進み、耐糖能が悪化する。メタボリックシンドロームにおいても同じことが起きる（表1）。CRはこの逆であるので、CRを進めることはメタボリックシンドロームのコントロールと同じ方向性であり、むしろそれをさらに推し進めたレベルと考えられる。

5 機能性食品によるCRミミクリー

サーチュインが要であることが解明したおかげで、CRをやらなくてもCRと同じ効果が得られる薬剤の開発が可能となった。CRは長寿のためには良いことがわかっているが、摂取カロリーを65～70%にするとQOLが低下する。QOLを低下させることなく、CRの寿命の延長効果が得られないかという戦略である。これはCRミミクリー（似ているもの）戦略と呼ばれる。ハーバード大学のデビッドシンクレアらは、サーチュインをマーカーにして体に良いと言われていた26,000種類の食べ物をスクリーニングし、酵母、線虫、マウスにおいてレスベラトロールという赤ブドウの皮に含まれるポリフェノールを見つけた。レスベラトロールはサーチュインを活性化して、加齢やメタボリックシンドロームで悪さをする遺伝子発現を90%以上抑制することを見出している。フランス人はアメリカ人と比べて同じように高脂肪食をとっているにもかかわらず、心筋梗塞の発症が低く、フレンチパラドックスと呼ばれているが、一つの要因として赤ワインの摂取量が多く、ポリフェノールによる抗酸化機能に加えてレスベラトロールによるサーチュインの活性化が関与していると推測されている。動物実験で使われたレスベラトロール

の量をヒトに換算すると、1日にワイン100杯程度飲む必要性があり、現実から遠かったが、最近レスベラトロールの1,000倍もの活性のある物質が見つかり、糖尿病モデルマウスへの効果も確認されて話題を呼んでいる。さらに、2008年4月に米国FDAはレスベラトロールをミトコンドリア脳症に対するオーファンドラッグとして認可した。これによって食べ物の中に含まれるフードファクターも薬剤として開発できる道が大きく開けたことになる。

眼科領域においても、レスベラトロールが炎症を抑制し、網膜血流量の増大をもたらすことや、核内のNF- κ Bの抑制を介して、白血球接着を抑制することなどが報告され、CRミミクリーの眼科における開発も将来活発になると期待されている。

まとめ

眼における機能性食品の重要性を抗加齢医学という枠組みの中から解説を行った。あくまで機能性食品は全身にまず影響を与え、そして眼の健康に寄与する。機能性食品の作用機序には様々なものがあるが、一つの考え方として“活性酸素仮説”と“カロリーリストリクション仮説”という2大エイジング仮説から見ることを提唱した。今回の特集においても、スルフォラファン、ルテイン、アスタキサンチン、アントシアニン、AREDS研究、クルクミンなどは酸化ストレスのコントロールがその働きの根底にある。一方、 ω 3は炎症をとるとともに、耐糖能を改善、レスベラトロールはCRミミクリーとして働くなどカロリーリストリクション仮説にも寄与している。双方ともオーバーラップする作用領域があり厳格に分けることはできないが、これからの仮説のもとに機能性食品を考えると理解しや

すい。8つの特集項目のうち6つが酸化ストレス関連であり、眼という臓器は活性酸素を介した光老化の影響を大きく受けているのかもしれない。従来の臓器をターゲットにした治療戦略に加えて、加齢に介入して病気の治療を行う全身的アプローチにおいて、これから機能性食品はさらに重要になっていくものと思われる。

● 筆者プロフィール

坪田 一男 (つばた かずお)

慶應義塾大学医学部教授。南青山アイクリニック手術顧問。1980年慶應義塾大学医学部卒業後、日米の医師免許取得。85年米ハーバード大学に留学、87年にフェローシップ修了。専門は眼科。中でも角膜移植、ドライアイ、屈折矯正手術における日本の第一人者。1999年に世界初となった体細胞ステムセル移植の治療「角膜上皮のステムセル移植術」をNew England Journal of Medicineに発表し注目を集めた。いちばやく抗加齢医学に着目し、研究に取り組む。日本抗加齢医学会副理事長、アンチエイジング医学雑誌編集委員長。日本再生医療学会理事、同雑誌編集委員などの要職を務める。<http://www.tsubota.ne.jp/>

文 献

- 1) Balaban RS et al: Mitochondria, oxidants, and aging. *Cell* 120(4): 483-495, 2005
- 2) Guarente L, Picard F: Calorie restriction—the SIR2 connection. *Cell* 120(4): 473-482, 2005
- 3) Flores I et al: Effects of telomerase and telomere length on epidermal stem cell behavior. *Science* 309(5738): 1253-1256, 2005
- 4) Harman D: Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol* 11(3): 298-300, 1956
- 5) Age-Related Eye Disease Study Research Group: A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol* 119(10): 1417-1436, 2001
- 6) Bjelakovic G et al: Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 297(8): 842-857, 2007
- 7) Izumi-Nagai K et al: Macular pigment lutein is antiinflammatory in preventing choroidal neovascularization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27(12): 2555-2562, 2007
- 8) Izumi-Nagai K et al: Interleukin-6 receptor-mediated activation of signal transducer and activator of transcription-3 (STAT3) promotes choroidal neovascularization. *Am J Pathol* 170(6): 2149-2158, 2007
- 9) Koto T et al: Eicosapentaenoic acid is anti-inflammatory in preventing choroidal neovascularization in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48(9): 4328-4334, 2007
- 10) Fontana L, Klein S: Aging, adiposity, and calorie restriction. *JAMA* 297(9): 986-994, 2007
- 11) Kenyon C: The plasticity of aging: insights from long-lived mutants. *Cell* 120(4): 449-460, 2005
- 12) Hwangbo DS et al: Drosophila dFOXO controls lifespan and regulates insulin signalling in brain and fat body. *Nature* 429(6991): 562-566, 2004
- 13) Friedman DB, Johnson TE: Three mutants that extend both mean and maximum life span of the nematode, *Caenorhabditis elegans*, define the age-1 gene. *J Gerontol* 43(4): B102-109, 1988
- 14) Kenyon C et al: A *C. elegans* mutant that lives twice as long as wild type. *Nature* 366(6454): 461-464, 1993