

今後のライフスタイル：サーチュイン・AMPK・オートファジーを活性化させる適度な赤ワインと運動

理学療法学専攻 後藤 隆洋

私は今年度で本学での充実した4年間の勤務を終え、空き家になっている岡山の田舎にある実家に戻り、分・秒単位の時間にとらわれない楽しいライフスタイルを続ける予定です。今は、1日、1週間、1カ月、1年がとても速く過ぎて、老化速度が亢進しているような感覚を覚えます。今後、自分の思い通りに使用できる時間が増えると、時間がゆっくり流れ、長く生きている実感が得られるのではと期待しています。

研究に関しては、今まで私は細胞膜と細胞内の構造を種々の顕微鏡で見してきました。誰も知らない細胞のきれいな構造を見つけた時は感動し、高分解能顕微鏡でやっと見えるどんなに微細な構造あるいはそれを構成する分子でさえも、手を抜かずにきちんと、その働きが可能になる美しい形をしていることに、自然の仕組みの奥深さと共に驚異を感じます。

その後、これらの細胞の知識や解析技術を活かして、神経細胞に最も多い細胞骨格の1つであるニューロフィラメントの形態学的・生化学的性質と神経変性・細胞死との関係を解析してきました。この細胞骨格を研究対象に選んだ理由は、当時最新の電顕法である凍結技法を用いて、この細胞小器官の構造と構成タンパク質が直接可視化できたからです。その細胞骨格の中でニューロフィラメントを選択した理由は、他の細胞にない神経細胞に特有の構造、1本だけの長い突起、すなわち軸索をもつことと関連しています。ニューロフィラメントは神経細胞の体積の大部分を占める軸索に最も多く、軸索の細胞質はほとんどこの細胞骨格で占められています。この線維（フィラメント）は、軸索では密集して規則的に配列していますが、細胞体や樹状突起では疎らで不規則です。このフィラメントの1つのニューロンの各部位による形態学的相違に対応して、その構成タンパク質が軸索でのみよくリン酸化されています。ニューロンが変性あるいは死にかけると、このタンパク質が細胞体や樹状突起でもリン酸化され、軸索のようにフィラメントが密集する配列になります。フィラメント同士が接近して（接着はしない）配列するためにリン酸化が必要なのか。リン酸化という生化学的変化とフィラメントが配列するという形態学的変化との間にどのような対応関係

があるかについて解析してきました。その結論はまだ出ていませんが、このニューロフィラメント研究のきっかけは、今から30年以上前に、現在本学学長で当時ニューロフィラメント生化学のスペシャリストであった武田先生との出会いでした。これは私にとってその後のフランスやアメリカとの長い共同研究のはじまりでもありました。

本学に着任した時にはすでにすべての国内外の学会を退会し、研究・教育に関するデータ・資料・書籍も廃棄していました。本学での私の担当は解剖学の教育で、シラバスと教科書を見るとほぼマクロの解剖学で、それも内臓学の領域は少く、大部分が人体の動き・動作など運動の基盤となる筋骨格系と神経系に重点を置いた教育システムでした。この分野の教育には今まで少ししか経験がなく、またその内容量の膨大さと細かさに驚き、最初の1年間は学生と一緒に学びながら解剖学を楽しみました。この運動器系に比重を置いた解剖学を理解することで、徐々にしかし確実に低下していく自分の身体活動能力を意識することになり、今後の私の人生においてこの分野の理解の重要性を再確認できました。後述するように、運動すると骨格筋だけでなく全身の臓器から生理活性分子が分泌され、有益な老化抑制効果があることがわかり、私が気にしている心血管疾患やがんさらに認知症を遠ざける手がかりを得たと思っています。本学での研究活動はほとんどできませんでしたが、他大学との認知症関連分子（シヌクレイン）の細胞レベルの共同研究と学生の飲酒と血糖値の関係についての卒業研究で、若干ですが実りある成果が得られました。これ以後、飲酒と健康について私の意見を述べてみます。

私はアルコールが好きで、コロナ前まではほぼ月に数回飲み会をしていました。どのアルコール飲料でも飲みますが、苦みの強いコクのあるビールが好きで、実験や論文作成のあとは特においしくまたリラックスできました。コロナが始まってからは、すなわち本学に着任してからは外で飲むことはなくなり、毎晩食事と一緒にビールと赤ワインを飲んでいきます。家で飲むことの利点は、経済的理由だけでなく、自分で食塩や糖質など寿命を縮めるものを極力減らし野菜の多い食事をつくれるからです。これに慣れると

外で食べると塩味が強くて食べるのが怖くなります。最近では田舎の実家に帰って草刈りなど農作業のあとの自分で作った食事とよく冷えたビールは最高です。

アルコールに関して、以前私たちは動物実験で、ラットにアルコール濃度を同じにして、赤ワイン、日本酒、エタノールを飲料水の代わりに長期間与えてみました。どのラットも赤い肝臓が黄色くなり、脂肪肝になっているのがはっきりわかりました。肝臓を脂肪染色し顕微鏡でみると、赤ワインが最も肝細胞内の脂肪が少なく、次に日本酒、エタノールが最も多いことがわかり、結果を学会で発表しました。それから私はビール以外のアルコール類では赤ワインを時々飲むようになり、他の論文で報告されている赤ワインのポリフェノールに興味が出てきて、そのポリフェノールの1つであるレスベラトロールのマウスでの実験を少しすることになりました。レスベラトロールを与えたマウスの結果は後述しますが、この結果を直接目でみてからはビールのあとは赤ワインを飲む機会が多くなり、特に最近本学紀要にレスベラトロールと赤ワインについて執筆することで、世界中での赤ワインの健康効果を再確認することができ、それからビールのあとは必ず赤ワイン、それも色が薄く酸っぱいのではなく、濃くてまろやかでコクのあるレスベラトロールなどポリフェノールの多いものを飲んでいます。値段は以前飲んでいたものより少し高くなりますが、外飲みをしなくなったのと自分の限られた人生を考えると問題ないです。同様に、ビールはすでに発泡酒からポリフェノールを含む本物のビールに変えています。

都合のよいことに、アルコールそのものも適量摂取で死亡リスクが低下することが知られていますが¹⁾、飲めば少量でもリスクが上がるという結果も出ています。調査対象の人数、環境、年齢、生活習慣など各種の条件で反対の論文も出てきます。対象がヒトでなく、遺伝子、分子、細胞の論文でも一緒に、取り扱い対象や設定条件のちがいで反対のデータが出てきます。適量飲酒（20～30gエタノール/日）でリスクの減少が最も目立つのが心筋梗塞です。適量飲酒で何故虚血性心疾患が減るかという、HDL コレステロールが上がり、中性脂肪と LDL コレステロールが下がることが原因と思われます。しかし、私は高血糖と心血管疾患の関係、すなわち糖尿病になると高血糖による血管壁の糖化・酸化で血管が障害されて硬化し、心筋梗塞や脳卒中の発症に移行するのを気にしています。これらの疾患による死亡率は世界ではトップで、国内ではがんとほぼ同じで、これらの疾患を気にする理由は、空腹時高血糖より健康診断ではわからない食後血糖値の急上昇（血糖値スパイク）がこれらの重篤な疾患リスクと死亡率を上げているからです。私は数年前、上

腕に装着して2週間連続して血糖値が測定できる簡易な装置を教えてもらい使ってみたところ、この血糖値スパイクが発生していることがわかりました。小さいケーキを1個食べただけでも、砂糖のせい、通常の食事以上に急上昇することがわかり、当時健康診断での空腹時血糖値も上昇傾向にあったので余計に気になりはじめました。どのような時にスパイクが大きくなるか観察していると、飲酒をする夕食が最も食量が多いにもかかわらず上がり方が少ないことに気づきました。もしかしたら飲酒で食後の血糖値の上昇が抑えられているのではと思い、飲酒と血糖値の関係を注目して文献を調べると、驚いたことに当時10年ほど前に飲酒が食後血糖値の上昇を抑えることがすでにオーストラリアから報告されていました²⁾。私の夕食を、飲酒する時としない時をできるだけ条件を同じにして比較すると、飲酒時のほうが血糖値の上昇が抑えられていることがはっきりし、それ以後飲酒の血糖値上昇抑制効果に注目するようになり、夕食には必ずアルコールを飲むようになりました。注意することは、飲酒は適量であることがポイントで、それ以上の多量飲酒は効果がないどころかすべての疾患を発症・増悪し、寿命を縮めます。最近では空腹時血糖値も HbA1c も下がり安定しています。飲酒は悪いもので、糖尿病患者にも禁酒を指導しており、多くの医師（糖尿病専門医も）を含めた医療関係者もこの現象を知らないことがわかりました。

上記の論文では、ビール、白ワイン、ジンと同じエネルギー量かあるいはアルコール量に統一して若年健常者で実験を行っています。この実験でさらに興味深いことは、インスリンの追加分泌がビール以外で起こらないことです。ビールは他のアルコール類より糖質が多いのでインスリンの分泌充進は理解できますが、それでもビールと同エネルギー量のパンより有意に低いです。すなわちアルコール自体はインスリンの分泌充進なしに食後の血糖値の上昇を抑えることがわかります。インスリンの頻繁な分泌はインスリンの枯渇にもつながり、またインスリンには悪い作用、すなわち脂肪細胞でのグルコースの取り込みによる中性脂肪合成の促進（肥満ホルモン）、オートファジー抑制、がん化・細胞増殖促進作用、があるため、インスリンの追加分泌なしで血糖値を下げる飲酒の効果は魅力的です。従って、糖尿病や境界型の人には、適量飲酒により糖尿病を緩和あるいは抑制することが十分期待できます。事実、これらの人が健診前日に飲酒すると血糖値が正常値になることをよく耳にします。飲酒は適量であると、脂質と糖質代謝異常を改善し、心血管疾患の予防・抑制に効果があることがわかりました。

本学で学生を対象に飲酒が食後血糖値の上昇を抑えるか

どうか卒業研究でみると、多くの学生は上昇抑制の傾向はあるが有意な効果はなく、また一部の学生では逆に飲酒で上昇することもありました。しかし私の場合と同じように、境界型の学生の父親では有意に血糖値の上昇が抑えられました。従って、飲酒は食後の血糖値の上昇が大きい場合（血糖値スパイク）に、その上昇を抑えることがわかりました。学生の場合は、インスリンの追加分泌が正常に機能し、食後の血糖値の上昇程度がすでに低く抑えられ、飲酒による効果がみられないのかも知れません。従って、インスリンの分泌が正常な若年者では飲酒の効果が認められず、インスリン分泌が疲弊しはじめる中年以降に飲酒による手助けが必要と考えられます。しかし、上記のオーストラリアでの実験では若年健常者にもかかわらず適量飲酒で血糖値の上昇が有意に抑制されており、この実験のように食事に関してのライフスタイルを厳密に設定すると、若年者でも効果が検出されるかも知れません。本学の卒業研究の場合は学生の普段通りのライフスタイルなので飲酒で食事も変化しているのかも知れません。いずれにしても、飲酒は中年以降の食後高血糖者により効果的に作用することがわかります。

飲酒の糖尿病抑制効果についてのイギリスでの中年以降の30万人に及ぶ10年以上の追跡では、食事と一緒に適量飲酒のみが抑制効果があり、食事と無関係の飲酒は効果がないか逆に糖尿病を促進することがわかりました³⁾。アルコール飲料を、ビール、ワインあるいはスピリッツを主に飲むグループに分けてみると、食事と一緒にワインは抑制効果があり、ビールでは効果がない、スピリッツでは適量以下で効果がありましたが、食事と独立あるいは無関係の飲酒では、ワインを除いてすべて糖尿病を増加させました。すべてのアルコール飲料をあわせると、CRPは食事と一緒に減少、食事と無関係で増加、HbA1cはどちらも減少、HDLコレステロールはどちらも増加しました。従って、飲酒する場合は食事と一緒に重要で、これが糖尿病を抑制する効果があることがわかります。前述のオーストラリアの論文で、食前1時間の飲酒も食後の血糖値上昇を抑制しますが、この時はインスリンの分泌が若干（ジンでは有意に）増加するのが気になっていました。食事と無関係に飲酒すると、食後にインスリンの分泌が通常以上に亢進することで、インスリンが不足しやすくなり、糖尿病発症リスクが上昇すると思われる。

アルコールはまた血小板凝集を抑制すると同時に線溶系を亢進して、血栓抑制とできた血栓を溶解し、心血管疾患の予防に効果的です。さらにアルコールは脳内の神経細胞にあるGABA受容体に結合・作用し、GABAニューロンを活性化することで副交感神経を刺激して興奮を抑制し、血圧・血糖値を下げ、リラックス効果を発揮します。

以上より、食事と一緒に適量飲酒が糖尿病を抑制することであるいは糖尿病とは独立して、世界で最も死亡率の高い心血管障害を抑制することが期待されますが、どの種類のアルコール飲料がより効果的かは興味深い課題です。ビール、ワイン、スピリッツ（蒸留酒）のどれか。

前述のオーストラリアとイギリスでの報告では共にワインが最も効果的でした。ワインでは白ワインと赤ワインのどちらが効果的か、白ワインより赤ワインのほうがポリフェノール類が多いため、今までの多くのデータでは赤ワインでの心血管疾患や認知症抑制効果が強調されています。驚くべきことにドイツ在住75歳以上の高齢者約2,600人の10年以上の認知症抑制効果の追跡では、赤ワイン、白ワイン、コーヒー、緑茶、オリーブオイル、新鮮な魚、果物と野菜、赤身肉とソーセージの8種類の単一食品のどれを高頻度で摂取するかで比べると、赤ワインの摂取のみ、それも不思議なことに男性のみで抑制効果があると結論しています⁴⁾。白ワインはもちろん、オリーブオイルや野菜と果物のグループも効果ありませんでした。このような赤ワインの効果について、さらに興味深い報告があります。スペインのライフスタイルが管理された修道女で過去2年以上アルコール飲料を摂取していない32歳から57歳の9人を対象に、赤ワインを昼食に200mlと夕食に200mlで、計400ml/日をたった2週間摂取しただけで、抗酸化酵素関連遺伝子(mRNA)の発現が有意に増加することがわかりました⁵⁾。これらの酵素遺伝子の中には抗老化作用をもつSIRT1(silent information regulator 1)も含まれており、赤ワインそのものがヒトのSIRT1遺伝子を活性化することがわかった驚くべき結果です。ついでにショウジョウバエにも餌に赤ワインを混ぜて(餌の10%赤ワイン添加)与えると、驚くことに平均寿命が少し、しかし有意に延びました。これら適量赤ワインのヒトとハエへの長寿効果により、本当に赤ワインの素晴らしさが納得されます。赤ワインを飲みながら長生きできるとは、まさに赤ワインは夢の飲み物です。

しかしブラジルからの報告では、ワイン同好会の50歳から75歳までの5年以上適量赤ワイン飲酒者(1日約25gアルコール)と教会に属する非飲酒者、それぞれ約100人の冠動脈プラークとカルシウムスコアを比較すると、プラークについては有意差はないが、不思議なことにカルシウムスコアは赤ワイン飲酒者のほうが有意に高いことがわかりました⁶⁾。飲酒者は非飲酒者より身体活動量は多いが、高カロリー・高脂肪食で食物繊維の摂取が少なくまた喫煙履歴者が多いので、このような食生活の違いがカルシウムスコアの増加に関係しているのかも知れません。血管内皮細胞の機能や血管壁の肥厚度は両者で差がなく、飲酒者では有意に、血糖値は低く、HDLコレステロールは多く、

糖尿病患者が少なかったです。この調査では以前の報告と異なり、赤ワイン飲酒者で、理解しにくいことですが、カルシウムスコアが増加しましたが、毎日適量の赤ワイン（約25gアルコール量/日）を平均18年間摂取しても、正常肝機能を維持できることは適量赤ワインの習慣的な飲酒の健康への安全性が強調されます。特に、赤ワイン飲酒者が動脈硬化誘因の不健康な食生活にもかかわらず、規律正しい健康的なライフスタイルと食生活を維持している非飲酒者と同程度に動脈硬化を抑制し、糖尿病罹患率が有意に低下していることは注目すべきことです。

アルコールに共通の作用、すなわち血糖値上昇抑制、HDLコレステロール増加、抗凝固効果に加えて、赤ワインには糖尿病や心血管疾患さらに認知症などの代謝性疾患をより効果的に抑制する能力があることが、前述したように、報告されています。この効果は赤ワインのみに豊富に含まれるポリフェノールに起因すると考えられます。ポリフェノール類は1ℓ当たり、赤ワインで1.5～3.2g、白ワインが0.2～0.4g、ビール0.03gで、ジンなど蒸留酒にはほとんど含まれていません。ここで注目したいポリフェノールが、赤ワインに含まれるレスベラトロールです。レスベラトロールはブドウやピーナッツの皮に多く含まれ、ブドウを丸ごと使用して作る赤ワインにも多く、白ワインは皮や種を除くのでレスベラトロールがほとんど含まれていません。

このレスベラトロールの寿命延長効果が20年ほど前から酵母と無脊椎動物で報告され始め、その後このポリフェノールは、高脂肪食を与え寿命を縮めたマウスを、正常マウスと同レベルまで寿命を延ばすことがわかりました⁷⁾。この肥満マウスではレスベラトロールは、血液バイオマーカーやインスリン抵抗性を改善し、AMPK（AMP-activated protein kinase、AMP活性化プロテインキナーゼ）をリン酸化し、かつPGC-1 α （peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator 1 α 、ミトコンドリアの生合成に関連する転写活性化補助因子）を脱アセチル化することにより両タンパク質を活性化し、ミトコンドリアを増やし、哺乳類で寿命延伸効果を明確に示しました。それではレスベラトロールは正常マウスの寿命も延ばせるか、という極めて興味ある課題が出てきます。同じ研究グループがその後正常マウスでのレスベラトロール効果を解析しましたが、残念ながら正常マウスでは平均寿命は少し延びるものの最大寿命は延びないことがわかりました⁸⁾。しかし、この場合食餌量や体重は変わらないにもかかわらず、レスベラトロールのカロリー制限様作用が注目され、レスベラトロールを投与した高齢マウスは、アルブミン尿の減少、血管内皮の炎症とアポトーシスの減少、大動脈の弾力性の増加、運動協調性の向上、白内障の減少、骨ミネラル

密度の維持など、老化兆候が著しく改善されました。最大寿命は延びませんでした。死ぬまで元気なマウスが多くなること、すなわち多くのマウスの寿命が最大寿命に近づくことは、ヒトにとってはまさに理想的な結果です。

これらの情報から、私たちは寿命が通常マウスの約半分（約13か月）の老化促進マウスを使用し、レスベラトロール（0.04%）を餌に混ぜ、生後35週（約8か月）から与え、寿命が延びるか観察しました⁹⁾。1年経過すると、レスベラトロール群とコントロール群関係なく死に始めるため、レスベラトロールはこのマウスの寿命を延ばさないと判断しました。しかし、組織や細胞の形態学的・生化学的解析もするので、この場合はマウスが死んでからでは使用できないので、死ぬまで観察できたのは一部のマウスにすぎませんでした。使用したマウスの数が限られていることや、1年以上実験に費やすため、寿命のみ観察する時間的余裕がなく寿命に差があるかは解析できませでしたが、レスベラトロールを与えたマウスは身体活動の低下が少ない状態で死ぬことが多かったのは印象に残っています。レスベラトロールで最大寿命は延びないが、健康寿命が延びていたかもしれません。またレスベラトロール群では投与開始から1か月を経過すると食餌量が増える傾向にありましたが、体重の増加はみられず、レスベラトロールが糖質・脂質の異化（消費）作用を亢進させると考えられました。レスベラトロールによるカロリー制限様の効果、たくさん食べても高血糖や脂質異常症にならない、が実感されます。

組織・細胞の解析では、このマウスが脳・神経系の老化促進マウスなので最初はレスベラトロールの脳の神経細胞への影響をみてみましたが、脳では細胞の構造や発現タンパク質の変化はほとんどありませんでした。脳内神経細胞はホメオスタシスが破綻しそうな状況でも最後まで目立つ変化がみられない印象を受けました。最も気になったのは肝臓でした。1年以上経過したこれらのマウスではコントロールでは肝臓が黄色くなり、脂肪肝になっているのがわかりましたが、レスベラトロール投与群では肝臓が赤く、そのちがいは一目瞭然でした。肝臓を顕微鏡で観察すると、コントロールでは肝細胞内に大きな脂肪滴がたくさんあるが、レスベラトロールで脂肪滴が小さくなりかつ密度が減っているのがわかり、さらにミトコンドリアが増えて脂肪滴を包囲しているのがわかりました。生化学的解析からレスベラトロールがAMPKを活性化させ、脂肪酸の合成を抑制し β 酸化を促進して脂肪をミトコンドリアが消費しATPを増やすと考えました⁹⁾。これはレスベラトロールが運動と同じ効果で脂肪肝を改善させる方法です。運動しないで運動と同じ効果を得られるとは、レスベラトロールは運動できない人の疾患予防や治療にもなるはずで

私たちのこの実験で、特に気になったのは肝臓に常在しているマクロファージ、すなわちクッパー細胞の著しい活性化です。肝臓の広い毛細血管内腔が狭くなるほどクッパー細胞が増えて、個々の細胞のサイズも大きくなり、細胞内ではリソソームやオートファジーが増加・活性化し、異物処理が亢進しているのがよくわかります。最初はレスベラトール自体が異物であり細胞にとって有害で、それに対して炎症反応が亢進していると思っていましたが、肝細胞のリソソームは逆に減少、すなわち安定しているのでクッパー細胞がこの老齢マウスの老化組織から出る老化細胞や老廃物さらに炎症性サイトカインから肝細胞を保護しているのではないかと最近は考えています。というのはレスベラトールが免疫細胞を活性化させることが報告され始めているからです。このレスベラトールの作用により、マクロファージに加えて、T細胞やNK細胞を活性化することで細菌やウイルスを貪食し、オートファジーで分解し、感染症も予防・抑制することが期待されます。免疫機能が低下する疾患にエイズ（後天性免疫不全症候群）がありますが、エイズはエイズウイルス（HIV）が白血球のヘルパーT細胞などCD4陽性細胞内に侵入してこれらの白血球を破壊します。ヘルパーT細胞が少なくなると、免疫機能が維持できなくなり感染症やがんになりますが、注意してみると抗エイズウイルス薬の効果が認められた若い人では、心血管疾患、糖尿病、骨粗鬆症など早期老化の徴候がみられます。従って、免疫機能の維持・亢進は老化抑制に重要な要因で、レスベラトールによる免疫機能の亢進は老化抑制カスケードの一端であると思われます。

私たちのレスベラトールの細胞（PC12細胞）への直接作用をみると、レスベラトールは、本来の腫瘍性の細胞は濃度依存的に殺し、NGFで分化させ神経細胞の性質を示す細胞は活性化させることがわかりました¹⁰⁾。PC12細胞はラット副腎髄質の神経性腫瘍細胞で、これが未分化（ナイーブ）細胞で、NGFで処理すると神経細胞に分化します。従って、未分化細胞は分裂増殖能が活発で元気ですが、分化した神経細胞は育てにくく死にやすいです。これらをレスベラトールで処理すると、未分化細胞は死にますが、分化細胞はもっと分化し、神経突起を伸ばしミトコンドリアも増えオートファジーも活発になり、元気な神経細胞になります。すなわち、レスベラトールが、がんなどの増殖能が活発な未分化細胞は殺し、分化した正常の細胞は生存をサポートするように作用する、細胞の分化度によって反対の作用をすることがわかりました。このレスベラトールの効果はそれらの細胞内のカスケードのちがいと思われますが、最終的にオートファジーの活性化の相違と考えています。私たちの解析ではレスベラトールは、未分化細胞ではSIRT1とSIRT3の不活性化によるあ

るいはこれらと独立してAMPKの不活性化を経てオートファジーを不活性化させ細胞死が起こり、分化細胞ではその逆にすべての経路が活性化し細胞生存が維持されると考えています。このことから、レスベラトールは未熟な成長期の子供には危険とされます。これは飲酒と同じことかもしれません。レスベラトールと飲酒の糖・脂質代謝への効果から考えると、これらは中年以降に好ましい効果が期待できるはずで

今までのレスベラトールの効果で目立つのは、肥満マウスの寿命延長や老齢マウスの脂肪肝の改善などカロリー制限や運動効果と同じメカニズムが想定されます。カロリー制限や運動は、糖・脂質代謝疾患でもあるアルツハイマー病の予防・抑制にも効果があります。しかし分子カスケードでみると、運動はATPを消費することで、カロリー制限は解糖系とTCA回路の抑制でATPができにくくなり、レスベラトールはメトホルミン同様ミトコンドリアでのATP合成を阻害しATPを作れなくするので、それぞれのメカニズムは異なるものの、ATPが減少してその分解産物のAMPが増加することは共通です。このAMP/ATPの増加はそのままAMP活性化プロテインキナーゼ=AMPKの活性化になります。AMPKの活性化の原因はATPの減少で、このことが糖や脂質を分解してATPを増やすことになるので、AMPKの活性化が糖・脂質代謝疾患やこれを基盤とした心血管疾患や糖尿病さらには認知症やがんを抑制できることは理解しやすいです。ここで重要なことは、AMPK活性化と連動するかあるいは独立しているのか意見が食い違ふことが多いですが、これらと共通のメカニズムで注目されるのがサーチュインといわれる寿命に関連するタンパク質（酵素）です。サーチュインにはSIRT1～7の7種類があり、すべて脱アセチル化酵素で、この中でSIRT1の作用が最もよくわかっています。レスベラトールあるいは類似の分子構造のポリフェノールはSIRT1を活性化すること（発現は増加しないこともある）がわかっています。レスベラトールのフェノールを2個もつ構造からSIRT1さらにサーチュインを活性化する低分子化合物を人工的に合成していると、フェノールでなくてもベンゼン環が複数つながっていればサーチュインを活性化することがわかりました。レスベラトールなど天然のものと人工合成物も含めて、これらサーチュインを活性化するものをサーチュイン活性化物質（STACs）といいます。

レスベラトールのサーチュイン活性化メカニズムは、SIRT1で解析されています（図1¹¹⁾。まずSIRT1タンパク質（脱アセチル化酵素）の中央領域にある酵素活性部位がターゲット分子（基質）のアセチル基を認識してターゲットと結合すると、SIRT1の立体構造がN末端とC末

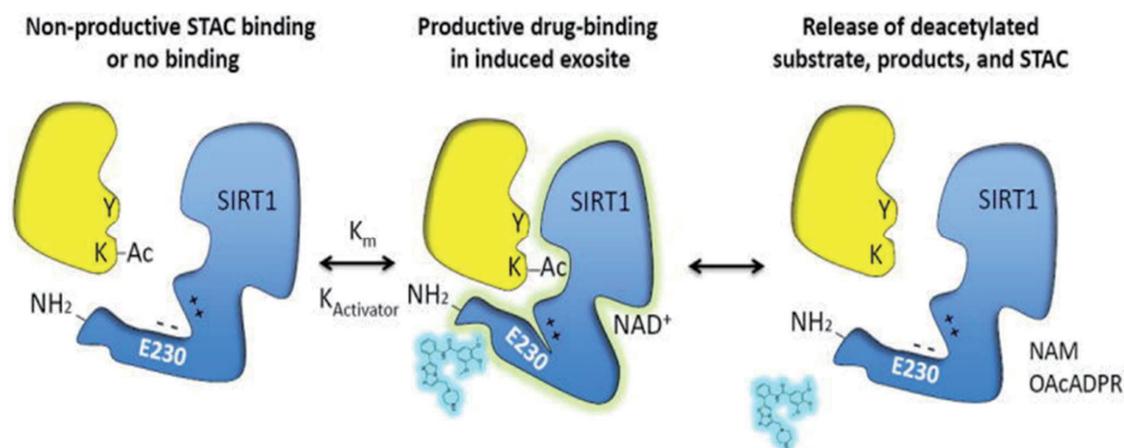


図 1

青色が SIRT1（サーチュイン）分子、黄色がターゲット分子、中央と右図の下部にある水色の分子がサーチュイン活性化物質（レスベラトロールもこれに属する）

SIRT1 の中央部左側がターゲット（基質）の Y（チロシン＝疎水性アミノ酸）を認識し結合 → SIRT1 の立体構造が変わる → レスベラトロールが SIRT1 の N 末端（下部）に結合できる → SIRT1 とターゲットの結合が安定化 → SIRT1 が Y の近くのアセチル化（Ac）された K（リジン）からアセチル基を外せる → 同時に SIRT1 のヌクレオチド結合部位で NAD を結合させ NAD を分解 → NAD の分解物の 1 つがアセチル基を受け取り OAcADPR（O アセチル ADP リボース）になる＝脱アセチル化、残りのニコチンアミド（NAM）は NAD の再合成に利用

端も含めて変わります。そうするとレスベラトロールは N 末端に結合でき、このレスベラトロールの結合が SIRT1 とターゲットの結合をより安定させ、SIRT1 の脱アセチル化作用が遂行でき、ターゲットからアセチル基を外すことができます。ここで外したアセチル基を受け取る相手がそばにないと外せません。そこでアセチル基を受け取る役目をするのが NAD（ニコチンアミドジヌクレオチド）で、NAD はヌクレオチドなので SIRT1 のヌクレオチド結合部位に結合してアセチル基を受け取ります。これほど直接目で見たように、レスベラトロール、SIRT1、NAD のそれぞれの分子の結合・反応の仕方が詳細にわかると、レスベラトロールが SIRT1 を NAD の存在下で活性化させることに疑う余地がなくなります。それではターゲットが脱アセチル化されるとどうなるか。ターゲットとして DNA が巻き付いているタンパク質のヒストンを例にとると、ヒストンのアミノ酸のリジンがアセチル化されていると、塩基性のリジンのプラス電荷が抑えられ、酸性（マイナス電荷）の DNA との巻き付きが弱くなり、DNA のヒストンに巻き付いていないほどけた領域が長くなるため転写因子が DNA に結合しやすくなり転写活性が亢進し、いろんなタンパク質を合成します。このヒストンから SIRT1 がアセチル基を外すと、リジンの塩基性が増し酸性の DNA との巻き付きが強くなり、DNA のほどけた部分の長さが短くなり、転写ができにくくなりタンパク質の合成が低下

します。ヒストンの場合は、DNA のヒストンへの巻き付きが強いほうが、すなわち合成されるタンパク質が少ないほうが、細胞内では古くなったタンパク質や小器官や老廃物を積極的に壊して、新品の分子や構造を作るリサイクルシステム、すなわちオートファジーが活性化し、細胞が若返り、老化関連疾患を抑制し、元気にすることができます。SIRT1 のターゲットとして、ヒストン以外の場合は SIRT1 あるいはサーチュインの脱アセチル化作用により、特定の寿命関連の転写因子やタンパク質の発現を促進あるいは抑制することで、最終的にはオートファジーの亢進をへて、老化を抑制して生存する方向に作用します。

以上、SIRT1 を含むサーチュインの活性化は細胞・分子レベルから安定して生命・生存を維持することにつながり、サーチュインの活性化にはレスベラトロールあるいは STACs とさらに NAD が必要であることがわかります。サーチュインの活性化物質としては最近多くの物質が見つかっており、ポリフェノール類に加えて、分子構造が全く異なる脂肪酸やステロイドホルモンであるビタミン D^[2]、さらに糖尿病薬のメトホルミンも強力な活性化剤です。これ以外にも多くの外因性の物質や内因性のホルモンやサイトカインなどが今後明らかになると考えられます。それに比べて NAD は他の代わりがなく、これが必須であることがわかります。サーチュインは NAD 依存性脱アセチル化酵素なので、この性質からして NAD がないと脱ア

セチル化作用が遂行できないことがわかります。前述の SIRT1 の活性化メカニズムから推測すると、レスベラトロールなどの活性化剤がなくても NAD が多ければ、分子間の結合の安定性に欠けるかもしれませんが、ターゲット分子からアセチル基を外すことができるはずです。事実、私たちの実験では NAD の前駆体である NMN (ニコチンアミドモノヌクレオチド) のみを投与した PC12 細胞では、NAD の増加のみにより神経突起の伸展が起こり (図 2)、SIRT1 が PGC1 α を活性化し、ミトコンドリアを増加させることにより、ミトコンドリアの活性酸素消去酵素である SOD2 とミトコンドリアのサーチュインである SIRT3 も増加させ、レスベラトロールの場合と同様、神経細胞を活

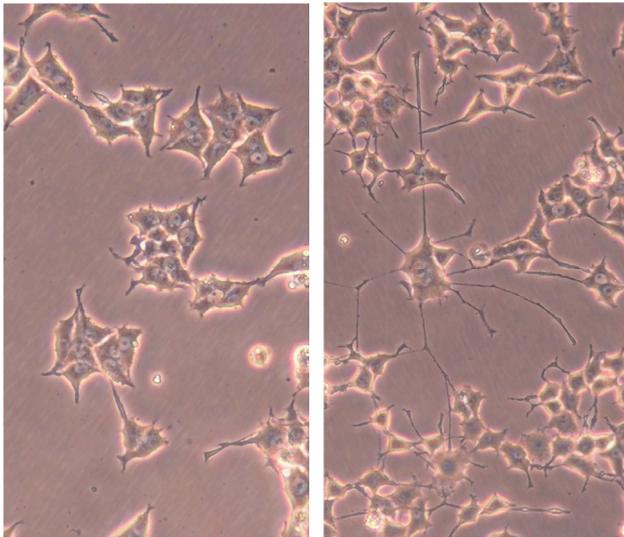


図 2 PC12 細胞
コントロール NMN (10 μ M)

性化することがわかりました¹³⁾。

NAD は生体内の ATP 産生に必須の酸化還元反応に必要な分子で、体内ではいろんな経路で再生されて利用され、体外からはアミノ酸 (トリプトファン) やナイアシン (ビタミン B3) から合成されます。若いうちは NAD はたくさんあるので、レスベラトロールなどの活性化剤があれば容易に SIRT1 あるいはサーチュインを活性化できますが、高齢になると NAD を合成する酵素が減り、さらにサーチュイン以外に NAD を消費する酵素、PARP1 (DNA 修復酵素) や CD38 (マクロファージにあり炎症で増加) が増え、これらの酵素のほうがサーチュインより NAD との親和性が高いため、サーチュインが NAD を利用することがさらに困難になります。従って NAD を増加させることもサーチュインの活性化のために必須であることがわかります。NAD の合成経路で重要なのはニコチンアミドから NMN を合成する律速酵素である NAMPT (ニコチン

アミドホスホリボシルトランスフェラーゼ) です。この NAD 合成酵素が老化に伴い減少することも NAD 増加・維持には致命的です。

NAMPT を増加させる方法に、脂肪細胞から分泌された NAMPT が細胞外小胞に含まれて、視床下部をはじめ全身の臓器に血管経由で到達し、そこで細胞内に取り込まれて、各細胞の NAD を増やすメカニズムが発見され、脂肪組織が老化抑制に重要であることがわかりました¹⁴⁾。高齢期に痩せて脂肪がなくなるのは NAD が減るのを加速させることになり危険です。脂肪がある程度多いほうが (多すぎると炎症促進サイトカインの分泌で逆効果)、長生きできるのは NAD の減少を抑制できるからです。今まで代謝性疾患や老化を促進すると考えられていた脂肪組織・細胞が老化抑制に本質的役割を果たしているとは驚くべき現象です。面白いことに、若いマウスの血液中の NAMPT を容れた細胞外小胞を高齢マウスに注射すると最大寿命が有意に延びることがわかっています¹⁵⁾。NAD を増加させることは、サーチュインを活性化し、寿命を延ばすことになります。ヒトでこのような方法は使えないですが、ヒトで NAD を増加させる方法に NAMPT により合成される NMN を直接摂取することが最近できるようになり、運動機能亢進作用やインスリン感受性の亢進が報告されており、おそらくレスベラトロールの場合と同じようにあるいはそれ以上に効果的にサーチュインを活性化させ、心血管疾患などの代謝性疾患を抑制することが期待されます。以上、運動とレスベラトロールは共に、そしておそらく NAD も、SIRT1 と AMPK を活性化させ、オートファジー担当タンパク質を、SIRT1 は脱アセチル化し、AMPK はリン酸化し、それによりオートファジーを活性化し、代謝関連疾患の抑制効果を発揮すると結論されます。

運動で NAD が増加する理由は、運動で NAMPT が増え NAD の合成が促進するからです。ヒトの実験で、運動していない中年の男女が強いレジスタンス運動を週 2 日 10 週間行くと、筋組織の NAMPT が増加し、NAD とサーチュイン (SIRT1 と SIRT3)、さらにミトコンドリアも増加することが報告されています¹⁶⁾。運動が NAMPT をどのように増加あるいは活性化させるか、そのメカニズムはわかりませんが、運動で筋細胞や筋以外の細胞から何らかの生理活性物質が生成されるか分泌されて、それが NAMPT を増加させるのではと思っています。運動すると、筋細胞の NAMPT の増加以外に、注目すべきことに筋細胞からイリシンという運動誘発性ホルモンが分泌され、このホルモンが全身の組織の細胞に作用して、それらの細胞の SIRT1 と AKPK さらに、オートファジーとテロメラゼも活性化すると考えられています (図 3)¹⁷⁾。血中イリシン濃度が高いとテロメアが長いことがわかって

おり、イリシンがテロメラーゼも活性化することが示唆されています。運動が老化を抑制できる分子メカニズムの一端がわかってきたと思われます。運動が血糖値を、飲酒と同じようにインスリンに依存せず、減らすメカニズムはよく知られています。すなわち、運動はATPを消費することでAMPKを活性化し、AMPKの活性化がGLUT4(グルコース輸送体)を活性化(細胞膜に移動)させ、グルコースを筋細胞と脂肪細胞に取り込むからです。しかし、イリシンもAMPKとGLUT4の活性化に関与しているかもしれ

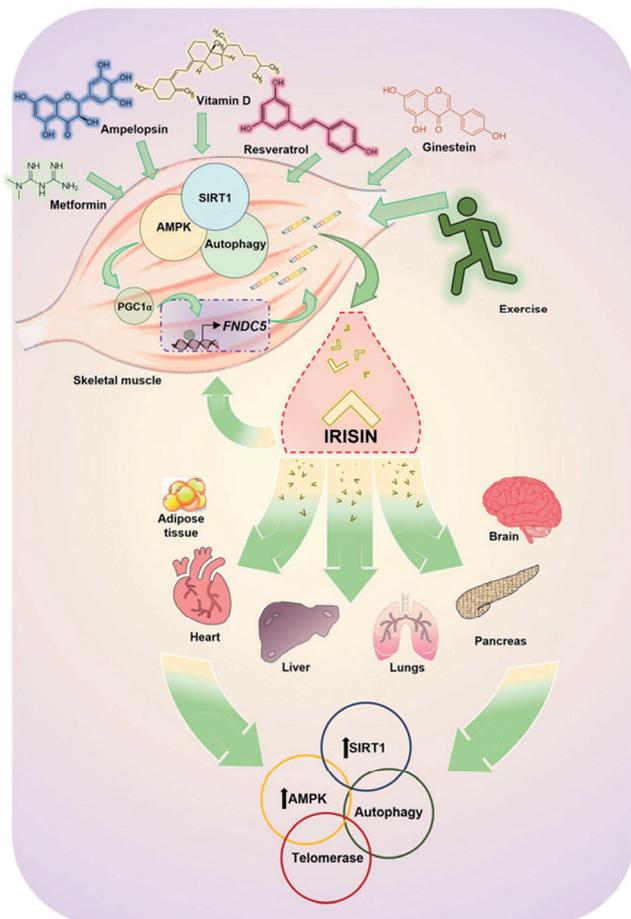


図3 長寿分子経路におけるイリシンの効果
運動・レスベラトロール → 筋のイリシン増加・分泌 → 筋自身と脂肪組織・心臓・肝臓・膵臓・肺・脳に作用 → AMPK・SIRT1・オートファジー・テロメラーゼの活性化

れません。

筋細胞から分泌されるイリシンはFNDC5という膜タンパク質の一部が切断されて形成されますが、この切断を刺激するのがPGC1αで、これによりFNDC5がまだわかっていない分解酵素で切断され、イリシンが細胞外に分泌されます。分泌されたイリシンは全身の細胞に作用すると同時にイリシンを分泌した筋細胞にも作用し、これによって筋細胞のNAMPTが増加あるいは活性化するかもしれ

ません。またイリシンは筋細胞以外の組織や細胞からも分泌されることがわかっており、運動により全身のいろんな細胞からイリシンが分泌され、さらにイリシンによりそれぞれの細胞が相互作用することにより、全身の細胞の寿命関連遺伝子・タンパク質を活性化すると思われます。この運動誘発性ホルモンが認知症を抑制するメカニズムの1つに、イリシンがアストロサイトからアミロイドβ分解酵素であるネプリライシンを細胞外に分泌させることがわかっています¹⁸⁾。予想していたように、レスベラトロールもPGC1αを介してPND5の発現を増加させイリシンを分泌させることがわかりました¹⁹⁾。すなわち、レスベラトロールと運動は、イリシンによる認知症抑制にも貢献し、最終的にはオートファジーの亢進となり、同じ効果を発揮することがわかります。

イリシン以外の老化抑制効果のある運動応答性生理活性物質がたくさん報告され、例えば骨格筋からはマイオカイン、脂肪組織からアディポカイン、肝臓はヘパトカインと呼ばれ、まとめてexercise(運動)に関連して分泌され体内で作用する物質(kine)として、エクサカイン(ホルモン・代謝物・タンパク質・核酸などからなり細胞外小胞を介して機能する細胞間交流物質)と呼ばれ²⁰⁾、今まで数100種類が同定されています。従って、運動が全身の器官を刺激して各器官が多種類のエクサカインを分泌しあい、相互に作用することで、サーチュインやAMPKを経由してオートファジーを活性化することになるはずですが、運動が、血糖値の低下、NADの増加、サーチュインやAMPKの活性化を引き起こすことは理解していましたが、筋組織に加えて多くの器官からエクサカインを分泌し、それがサーチュインやAMPKを活性化させ最終的に全身性にオートファジーを亢進することは、運動により強力に代謝性疾患やがんを抑制し、長生きできることになり、運動の素晴らしい実感がされます。

運動が、赤ワインやレスベラトロールさらにNMNの摂取と同じ分子メカニズムで寿命関連カスケードを活性化するとすると、成長期の運動より高齢になってからの運動がより効果的と考えられます。しかし、赤ワインやレスベラトロールと異なり、適度な運動は若い時期でも有害作用はなく、筋骨格系の発達には不可欠で、骨格筋の1個の筋細胞も大きくなり、骨密度も増加し、心血管系や代謝系など多くの臓器の活動を活性化し運動器と連動した脳神経の発達にも好ましい効果があるはずですが、中年以降になると若年期と同レベルに筋骨格系や心血管・代謝系を維持するためには、機能低下あるいは発現量が減少するサーチュイン関連カスケードを活性化させる運動が要です。従って、運動は心血管疾患、糖尿病、認知症、さらに免疫力低下によるがんと感染症など老化関連疾患の抑制が期待で

きる老齢期に最適の寿命延長法です。以上、これらの説得性のある根拠に基づいて、私の今後の田舎生活では、昼は田畑を耕し身体活動を高めることに専念し、好きな車を可能な限り使用せず、夜は毎日食事と一緒のビールと赤ワインの適量飲酒で老化疾患を抑え長く生きたいと思います。さらに運動・飲酒に加えて、私の能力の限界を超える宇宙・生命・人間・社会について思索することで、高次脳機能を維持し、ホメオスタシスのコントロールセンターである視床下部のニューロンを活性化させ、交感神経を介して脂肪組織からのNAMPTをはじめ²¹⁾、各器官からのエクサカインの放出により、全身のサーチュイン経路を活性化することも老化抑制と共に身体的・精神的・社会的に健全なライフスタイルに必須です。

最後に、私の現在のライフスタイルの大部分を決めている犬について、昨年14歳（ヒトに換算すると70歳代前半で私と同じ）になりましたが、元気に生活しています（図4）。若い頃から病弱だったので、10歳以上は生きられないと思っていましたが、最近2年ほどは体調安定で安心しています。ペットショップで生後5か月ぐらいの売れ残りのペキニーズで安く購入しました。ペキニーズなので呼び名は「ペキ」にしました。飼い始めた頃は仕事が忙しく、また今まで飼ってきた犬同様に気にしていなかったのですが、あまり面倒をみていなかったのですが、若い頃から椎間板ヘルニアを頻繁に発症し、声を出してすごく痛がるので、階段を歩かせないことや立ち上がらせないように注意して観察していました。しかし、その後子宮内膜症、赤血球が破壊される溶血性貧血に続き血小板減少症になり、舌や歯茎が白くなり、血尿や血便で困りました。もう長くは生きられないと思っていました。特に、3年ほど前に再発した時は血小板が0になり、10歳を超えていたのと免疫抑制剤が効かないのとでもう回復しないと思っていました。ところが、獣医も驚くことに、抑制剤を変えてステロイドを併用すると血小板が増え症状が寛解し、その後今まで血液検査結果も安定しているので安心してしています。今も尿と便については、尿の場合は色、便の場合は色と硬さと量に注

意して観察しています。

病院に診察で行くと私にくっついてきます。病院以外では絶対しない行動です。病院に車に乗せて連れて行く時、外の景色から病院に向かっているのがわかると、小さい声を出して嫌がっているのがわかり、感情や心があることがはっきりわかります。診察を嫌がりますが、それ以上に入院をすごく嫌がります。入院するとドッグフードを食べないので家で作った食べ物を持っていきますが、それもあまり食べず、寝ず、看護担当者を攻撃し噛みつくこともあります。迎えに行くときすごく喜んでるのが、眼球が大きくなるのと尻尾の動きでわかります。家に戻るとすぐ自分の部屋か庭で落ち着いて、よく食べ、よく寝ます。二度と入院させたくないと思います。このようなストレスを避けるため、病院にはできるだけ行かず、必要な場合は病院での滞在時間を短くするために必ず予約します。何回も入院を繰り返しても元気に生活しているのは本当に驚くと同時にうれしく思います。犬の生きるという強い意志を感じます。ペキが亡くなると田舎で暮らす計画ですが、現在まだ元気に動き回り、驚くほど自分で自身の身の回りの世話をきちんとしている状況から判断すると、今後しばらくは一緒に暮らせることができると期待しています。本当は田舎でペキと暮らしたいのですが、環境を変えるとストレスの増加は明白で、生存期間が短くなるのは、この犬の性格と生活・行動パターンから容易に理解されます。今までラットやマウスを実験で殺すのは何の抵抗もなく1日に何匹でも殺していましたが、この犬を飼いはじめてしばらくして動物を殺すのに抵抗を感じるようになったことをよく覚えています。

私は今までも何度か犬を飼いましたが、ペキは今までの犬と違い個性が強く周囲に同調せず、自分からは人に近づかず、抱くのはもちろんさわられるのも嫌がります。家では自分の部屋で自分より少し大きい球形の大きな目玉のぬいぐるみに、かみついたり、転がしたりあるいはぬいぐるみの上に仰向けに乗って活発に身体を動かすか、寝ているかで、いるかいないかわからないぐらい物音がしません。このように部屋でリラックス時に私が入ると嫌がり吠える直前の口になります。庭に出たい時、散歩に行きたい時、食べたい時には私のそばにきますが、吠えないし、静かな歩行で足音がないので気づかないことも多いです。テレビをよくみますが、動物や電車や走っている人の画面になると吠えることがよくあります。また訪問者が来ると攻撃的に吠えてかみつくこともあります。庭に出て外の景色を眺めるのが好きでリラックスしていますが、犬を連れて散歩者や宅配便など配達の人には吠えます。病気や体調不良の時には吠えなくなるので、近所には迷惑になっていますが、吠え声を聞くとうれしくなります。家の中でも吠え



図 4

声が聞こえると安心できます。私が数日間留守にして帰宅すると、ほとんど振らない尻尾を少しだけ振りながら近づいてきますが、ほんの数秒ですぐに元いた場所にもどります。この性質は外出の多い私にとってうれしいことです。

ペキは散歩が好きで毎日行きます。私が運動の老化抑制メカニズムを知った後ではペキの散歩は必須項目になり、夜でも雨でも、1日1回以上は行きます。散歩をしないと食事が減るのか食べません。以前は1回につき1時間以上、最近では30分程度ですができるだけ長くなるようにしています。確実に運動量と反応性・俊敏さが低下してきているのがわかりますが、歩く時は早足で一生懸命歩きます。以前に比べて少なくなりましたが、散歩中、走行しているバスやトラックなどの大型車には吠えて向かっています。電車には一段と吠え方が強くなり、回りながら吠えます。散歩する時はペキがどの方向に行くか決めて歩きます。今は4経路がありますが、続けて同じ経路は歩きません。必ず前回と異なる経路を使用します。私がルートを変えようとしても抵抗し、自分で予定しているルートを維持します。どこに何があるか、私より知っており、どの家のどの犬がいつ頃、朝か夕方か、庭に出ているのか、留まる場所、すぐに通過する場所など場所により費やす時間がいつも決まっています。大きな犬に会うと吠えて追いかけることもありますが、自分と同じサイズの小さい犬には相手が吠えてこない限り吠えません。大きな犬を追いかける時は、身体活動性を上げるためできるだけ走らせるようにしています。どの家にどの犬がいるかよく知っています。庭先でリラックスしている時、よその犬が散歩しながら吠えて近づいてくると、それらの犬をよく覚えており、その犬の家の場所がわかると、その家の前で激しく吠えます。人間と同じです。

食事は最初からドッグフードはほとんど食べなかったため、鶏肉とキャベツを刻んで煮るとよく食べることがわかり、それからは鶏肉とキャベツに加えて他の野菜を増やし、さらにジャガイモも少し加え粘性を上げたものを与えていました。ペットショップではドッグフードだったのでどうしていたのかと思います。貧血の時には肝臓も加えていました。最近では約1週間分を鶏肉とキャベツ・白菜・小松菜を中心に10種類以上の野菜の他、イモ類、キノコ、バナナ、リンゴ、無塩煮干し、豆腐、玉子など加えて粥状に煮込んだものを製氷皿に入れて冷凍し、レンジで解凍して与えています。鶏肉と野菜などの比率は3:7ぐらいで野菜を多くしています。レスベラトロールを含むブドウがサーチュインを活性化するので加えようと思ったのですが、犬にとってブドウは急性腎不全を引き起こす毒物であるため使用できませんでした。その代わりに、貝（イガイ）の脂肪酸のサプリメントを与えています。脂肪酸による

SIRT6の活性化も報告されており²²⁾、上記の野菜や果物の多種類のポリフェノール類や豆腐のイソフラボンに加えて魚・キノコに多いビタミンDもサーチュイン活性化剤なので^{12,17)}、老化抑制効果を期待しています。夕食は朝食より多く食べますが、食事は一定で、食べ終わるとすぐ自分の部屋にもどり、必ず数分間、上述のぬいぐるみで体を動かします。この若いときからの固定した行動には本当に驚きます。こんな犬どこにもいないと思います。食べ方はおとなしく、食事を出しても匂うだけですぐに食べないこともあり心配しますが、食べ始めると最後まで食べるので安心します。だから最初から積極的に食べるときはとてもうれしいです。病気になると、食べない、動かない、吠えないので、よく食べることは安心できます。

いつ頃からは覚えていませんが、夏など暑い時はアイスクリームを欲しがり、私が風呂から出て与えると、それからはアイスクリームが欲しい時は、浴室の前で私が出るのを待っています。アイスクリームは血糖値スパイクのため、できるだけ与えたくないのですが、どうしても欲しい時は私にずっと付いてきます。面白いことに、風呂と関係ない時は私が食べていても欲しがらず与えても食べない（食事と同じで食事時間以外に与えても食べない）、また1種類のアイスクリームしか食べません。だからそのアイスクリームはなくならないようにしています。夜なので少量だけ食べるとすぐに部屋に戻って寝ます。夕方帰宅すると、ペキと私の食事を作って一緒に食べます。これが最大の楽しみで、元気な犬の姿を見ながら、ビールと赤ワインを飲むととてもリラックスできて、この時だけは真に充実した時間を過ごすことができます。独り暮らしの場合、ペットを飼っている人がそうでない人より長生きするといわれていますが、オキシトシンやセロトニンの分泌でサーチュイン経路の活性化が基盤にあるかもしれないと思っています。ペキに食事を与える場合は、血糖値スパイクが起きないように、少しずつ分けて与えるようにしています。それでも10分程度で食べ終わり、終わるとすぐにいなくなります。

以上、犬の規則的なライフスタイル・行動パターン、病気で痛くなくてもしんどくても生きようとする、自分でできることは自分でする自立心、家ではほとんど人に近づかないし邪魔しない、散歩や食事の時間と量を自分で決める、一人である時間を保ち干渉されると怒る、家の中でも散歩でも移動経路が決まっている、家では静かで外では活発になるなど、今後の一人暮らしのライフスタイルで多くの見習うことがあり、生きるとはどういうことか、何故生き物は老いるのかを考えさせられます。老化は病気の1種であるという意見もあります。心血管疾患が糖尿病や高血糖を基盤として発症するように、老化はすべての疾患の根

底にある共通の疾患とも考えられ、現在この病気を抑える対策を自分で楽しくできる方法で講じています。

文 献

- 1) Saito E et al. : Impact of alcohol intake and drinking patterns on mortality from all causes and major causes of death in a Japanese population. *Journal of Epidemiology*, 28 (3): 140-148, 2018.
- 2) Brand-Miller JC et al. : Effect of alcoholic beverages on postprandial glycemia and insulinemia in lean, young, healthy adults. *American Journal of Clinical Nutrition*, 85 (6): 1545-1551, 2007.
- 3) Ma H et al. : Moderate alcohol drinking with meals is related to lower incidence of type 2 diabetes. *American Journal of Clinical Nutrition*, 116 (6): 1507-1514, 2022.
- 4) Fischer K et al. : Prospective associations between single foods, Alzheimer's dementia and memory decline in the elderly. *Nutrients*, 10 (7): 852, 2018.
- 5) Juan Gambini et al. : Moderate red wine consumption increases the expression of longevity-associated genes in controlled human populations and extends lifespan in *Drosophila melanogaster*. *Antioxidants (Basel)*, 10 (2): 301, 2021.
- 6) Da Luz PL et al. : Coronary artery plaque burden and calcium scores in healthy men adhering to long-term wine drinking or alcohol abstinence. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 47 (8): 697-705, 2014.
- 7) Baur JA et al. : Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature*, 444 (7117): 337-342, 2006.
- 8) Pearson KJ, Baur JA, Lewis KN, et al. : Resveratrol delays age-related deterioration and mimics transcriptional aspects of dietary restriction without extending life span. *Cell Metabolism*, 8 (2): 157-168, 2008.
- 9) Shiozaki M et al. : Closer association of mitochondria with lipid droplets in hepatocytes and activation of Kupffer cells in resveratrol-treated senescence-accelerated mice. *Histochemistry and Cell Biology*, 136 (4): 475-489, 2011.
- 10) Hayakawa N et al. : Resveratrol affects undifferentiated and differentiated PC12 cells differently, particularly with respect to possible differences in mitochondrial and autophagic functions. *European Journal of Cell Biology*, 92 (1): 30-43, 2013.
- 11) Hubbard BP, Sinclair DA : Small molecule SIRT1 activators for the treatment of aging and age-related diseases. *Trends in Pharmacological Sciences*, 35 (3): 146-154, 2014.
- 12) Lorenzo Sanesi et al. : Vitamin D increases irisin serum levels and the expression of its precursor in skeletal muscle. *International Journal of Molecular Sciences*, 24 (4): 4129, 2023.
- 13) Ito S et al. : Protective effects of nicotinamide mononucleotide against oxidative stress-induced PC12 cell death via mitochondrial enhancement. *PharmaNutrition*, 11:100175, 2020.
- 14) Yoon MJ : SIRT1-mediated eNAMPT secretion from adipose tissue regulates hypothalamic NAD⁺ and function in mice. *Cell Metabolism*, 21 (5): 706-717, 2015.
- 15) Yoshida M et al. : Extracellular vesicle-contained eNAMPT delays aging and extends lifespan in mice. *Cell Metabolism*, 30 (2): 329-342, 2019.
- 16) Lamb DA et al. : Resistance training increases muscle NAD⁺ and NADH concentrations as well as NAMPT protein levels and global sirtuin activity in middle-aged, overweight, untrained individuals. *Aging (Albany NY)*, 12 (10): 9447-9460, 2020.
- 17) Sánchez B et al. : Irisin enhances longevity by boosting SIRT1, AMPK, autophagy and telomerase. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, 25:e4, 2023.
- 18) Kim E et al. : Irisin reduces amyloid- β by inducing the release of neprilysin from astrocytes following downregulation of ERK-STAT3 signaling. *Neuron*, 111 (22): 3619-3633, 2023.
- 19) Hou YC et al. : Indoxyl sulfate induced frailty in patients with end-stage renal disease by disrupting the PGC-1 α -FNDC5 axis. *Aging (Albany NY)*, 15 (20): 11532-11545, 2023.
- 20) Chow LS et al. : Exerkines in health, resilience and disease. *Nature Reviews Endocrinology*, 18:273-289, 2022.
- 21) Tokizane K : DMHPpp1r17 neurons regulate aging and lifespan in mice through hypothalamic-adipose inter-tissue communication. *Cell Metabolism*, 36 (2): 377-392, 2024.
- 22) Rahnasto-Rilla M et al. : N-Acylethanolamines bind to SIRT6. *Chembiochem*, 17 (1): 77-81, 2016.