

## ラパマイシン標的タンパク質 (TOR) とアンチエイジング食品開発の可能性

石川 英司

ラパマイシンは、1970年代にイースター島の土壌から分離された *Streptomyces hygroscopicus* が産生するマクロライド系抗生物質である。本物質には、当初は予想もしなかった魅力的な効果 (延命、抗がん、免疫抑制など) が見いだされ、今日、医薬品としての開発のみならず、生命科学の進展にも大きく寄与している<sup>1)</sup>。本稿ではこれら作用に関わるラパマイシン標的タンパク質、TOR (target of rapamycin) の研究を概説すると共に、TORをターゲットとするアンチエイジング食品の開発の可能性について論じたい。

TORは、1991年に酵母のラパマイシン標的タンパク質として同定されたセリン/スレオニンキナーゼである。1994年には、TORが酵母から哺乳類まで高度に保存されていることが明らかになり、哺乳類で見出されたホモログは mammalian TOR (mTOR) と名付けられた。このように、TOR自体の発見をはじめとした多くの知見は、哺乳類に先行するかたちで酵母において明らかにされ、酵母での知見は、mTOR経路の解明に少なからず有益であった。以下、哺乳類のTORをmTOR、それ以外の生物のものはTORと区別して表記する。2002年になって、mTORにはmTORC1とmTORC2が存在し、細胞内で独立な2つの複合体を構成し、それぞれ異なる機能を担うことが明らかにされ、ラパマイシンの標的は前者であることが報告された (図1)。

(m)TORが関与する生理反応にはDNAの転写・翻訳の制御、細胞の大きさや細胞骨格の再構成の制御、自食作用 (オートファジー) の制御などがあげられる。またmTORの活性化は、さまざまな病態・疾患と関連していることが示されており、特にがん、糖尿病などの生活習慣病に関しては枚挙に暇がない<sup>2)</sup>。

昨今、マスメディアを通じて注目されている長寿遺伝子 Sirtuin は、ポリフェノールの一種、レスベラトールによって活性化することが知られており、赤ブドウ由来のレスベラトールは、寿命を延ばす健康食品・サプリメント

ントとして注目されている。一方で、mTORシグナル伝達経路も長寿と関係があり、ラパマイシンを投与してmTORを阻害するとマウスの寿命が延びることが知られている。しかも、前述の長寿遺伝子 Sirtuin と mTOR のシグナル伝達経路とはクロストークしているとの報告もある<sup>3)</sup>。一般に食事 (カロリー) 制限が寿命を延ばすことは良く知られているが、カロリー制限は長寿遺伝子 Sirtuin を活性化する一方で、細胞老化を促進するmTORを抑制し、どちらも延命の方向に働くという考え方が有力である。前述のレスベラトールは、カロリー制限しなくとも、摂取することで Sirtuin が活性化することが知られている。一方、mTORはウコンに含まれるクルクミン、お茶に含まれるエピガロカテキンガレート、カフェインなどで阻害されるという報告がある<sup>4)</sup>。動物実験やヒト試験による詳細な検証が必要な段階である。これらの物質は健康食品としてすでに知名度が高く、mTOR阻害を基調とした老化防止、長寿を訴求する食品素材として有望といえよう。

一方で、昆虫を用いた系では、TORを活性化することで成長が促進されるという報告も存在する。ミツバチにおいて、ローヤルゼリーに含まれる女王蜂誘導因子、ロイヤラクチンは上皮成長因子 (EGF) 受容体を介してTORを活性化し、体型を増大させて、女王蜂への変態を誘導している<sup>5)</sup>。また、ショウジョウバエの常在細菌、*Lactobacillus plantarum* は、タンパク質の消化を促進して遊離の分岐アミノ酸を増やし、TORを活性化することで、ショウジョウバエの成長を促進する<sup>6)</sup>。いずれの報告も、経口摂取された食餌成分や微生物がTOR活性化を介して、成長期の宿主に有益な効果をもたらす興味深い結果である。高等動物を用いた検証が待たれるところである。

ラパマイシンの予想もされなかった生理活性から、TORが発見され、現在ではmTORシグナル伝達経路をターゲットとする創薬が試みられている。しかし、老化防止や長寿を実現するためにラパマイシンのような免疫抑制剤を日常的に摂取することは非現実的であろう。Sirtuinを活性化するレスベラトールのように、mTORを特異的に阻害する食品素材が開発されれば、アンチエイジングを目的とした健康食品、サプリメントとして利用できるかもしれない。

日本は超高齢化社会を迎え、健康長寿は国民の最大の関心事である。このような要請に応えるべく、基礎研究者、医薬品研究者、食品研究者などが連携し、健康長寿に関する学際的研究を展開すべき時期に来ていると思われるが、(m)TOR研究がそのモデルケースになるのではないだろうか。

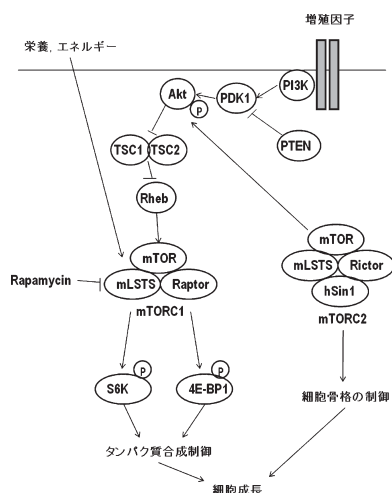


図1. mTORシグナル伝達経路の概略

- 1) 猪木健ら：実験医学, 29 (6), 羊土社 (2011).
- 2) Zoncu, R. et al.: *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **12**, 21 (2011).
- 3) Ghosh, H. S. et al.: *PLoS One*, **5**, e9199 (2010).
- 4) Zhou, H. et al.: *Anticancer Agents Med. Chem.*, **10**, 571 (2010).
- 5) Kamakura, M.: *Nature*, **473**, 478 (2011).
- 6) Storelli, G. et al.: *Cell Metab.*, **14**, 403 (2011).