

総説

## 抗老化・寿命延長におけるカロリー制限の役割

福島孝治, 川島大介, 竹内理香, 曾我実, 大塚健三

中部大学応用生物学部 細胞ストレス生物学教室

### 要 旨

カロリー制限は多様な生物種において、老化を遅らせ寿命を延長する唯一確立された手段である。カロリー制限のメカニズムに関しては諸説あり、過去 70 年以上にわたり研究され続けているものの現在もそのメカニズムを説明する決定的な証拠は得られていない。近年、カロリー制限のヒトへの応用も検討されており、まだ数は少ないけれども有用な情報がいくつか報告されている。このことから、カロリー制限は健康長寿・実りある長寿社会を目指す老化研究において、大変意義深い研究分野である。

#### 1. はじめに

老化現象はあらゆる生物種において見られる現象であり、そのプロセスの解明は古くから多くの研究者が取り組んできた。いまだに老化の原因ははっきりとは解明されていないが、次第に情報が整理され老化に関与する分子機構が徐々に解明されつつある。老化研究の当初の目的は主に「不老不死」であったが、時代とともにその考え方は変遷し、現在では「老化にともなう疾患の予防および治療への応用」が主な焦点であるといえる。

近年、老化研究における中心的な科学モデルとして“カロリー制限”が注目されている。カロリー制限はこれまでに 70 年以上にわたり研究されてきており、唯一確立された寿命延長手段である。現在までに酵母菌から哺乳類までのさまざまなモデル生物において、その効果が実証されてきており、ヒトへの応用が期待されている。しかしながら、ヒトにおいてもカロリー制限が他の生物同様、有益な効果があるというはっきりとした確証はまだなく、また、なぜカロリー制限に寿命延長効果・アンチエイジング作用があるのか、そのメカニズムもまだよくわかっていない。

本稿では、老化の遅延および老化メカニズムの同定において有力視される“カロリー制限”の老化・

寿命に関するこれまでの知見、およびメカニズムの解明に向けて主な指針となっている 4 つの仮説について概説する。

#### 2. カロリー制限の老年医学における意義

1935 年、MaCay らのグループにより、カロリー制限がラットの平均寿命および最大寿命を延長し、老齢に伴う症状を遅らせるということが初めて示された(MaCay et al., 1935)。それ以来、酵母菌やハエ、線虫、マウス、ラットなどの様々なモデル生物においてカロリー制限の効果が検証され、種々のパラメータを見ても抗老化作用があることが示されてきた(Masoro, 2007)。カロリー制限に関する研究報告は数百におよび、カロリー制限は唯一確立された、確実なアンチエイジング法として知られている。

サルにおいてもげっ歯類等で報告されているような同様のカロリー制限の抗老化作用が確認されており(表 1)、最近の研究では、アカゲザルにおける 20 年の長期的なカロリー制限研究の結果が報告された(Colman et al., 2009)。その報告では、通常量の餌を与えたサルが 50%生存している時点で、中等度のカロリー制限をしたサルは 80%も生存していた。さらに、カロリー制限したサルでは老齢に伴う症状の遅延も見られ、特に糖尿病やがん、循環器系疾患、脳

表1 アカゲザルにおけるカロリー制限の影響(Roth et al., 2004より改変)

Category/parameter	減少	増加	変化なし	Category/parameter	減少	増加	変化なし
<b>体組成</b>				<b>心血管系</b>			
体重				収縮期血圧			
脂肪量				心拍数			
Trunk:Leg fat ratio				血清中性脂肪			
身長				血清HDL2B			
<b>発育</b>				LDLとプロテオグリカン相互作用			
性成熟の時間				リポタンパク質(a)			
骨格成熟の時間				<b>免疫系</b>			
<b>代謝</b>				IL-6			
代謝速度(短期間)				IL-10			
代謝速度(長期間)				IFN-			
代謝速度(長期間:夜間)				<b>酸化ストレス</b>			
体温				骨格筋の酸化ダメージ			
甲状腺ホルモン(T3)				<b>細胞生物学</b>			
甲状腺ホルモン(T4)				線維芽細胞の増殖能			
甲状腺刺激ホルモン(TSH)				グリケーション産物			
レプチン				<b>機能測定</b>			
<b>内分泌</b>				行動活性			
空腹時血糖 / インスリン				聴覚反応			
インスリン感受性							
メラトニン / DHEA-S							
テストステロン / エストロゲン							

はカロリー制限が各パラメーターにどう影響するかを示す。

の萎縮の発生率が減少していた。このような霊長類におけるいくつかの研究から、ヒトに対してもカロリー制限は効果があるのではないかと期待されている。

このことから老年医学において、カロリー制限はこれまで神秘のベールに包まれていた老化のメカニズムを解明する有力なアプローチとして注目されており、また、カロリー制限の根底にあるメカニズム解明による“カロリー制限擬態(Caloric Restriction Mimic)”(カロリー制限と同様の効果をもたらす方法、手段、化合物など)の開発は、ヒトの QOL(Quality of Life)および ADL(Activities of Daily Living)の維持向上の点においても大変意義深い研究分野である。

### 3. ヒトに対するカロリー制限

これまでにカロリー制限は様々な生物種において、その効果が確認されてきているものの、ヒトに対しても有効であるかどうかということはまだはっきりとはわかっていない。カロリー制限がヒトに対しても同様の効果があるかどうか決定する手段は、実際にヒトに対して実験を行うほかない。しかし、そのような研究を自由生活を営む人間に対し実行すること

は非常に困難であり、そのため、ヒトへのカロリー制限の効果、特に長期にわたるカロリー制限の効果に関する有用な情報はわずかであり、ヒトでのカロリー制限研究はまだ初期の段階といえる。

ヒトにおけるカロリー制限効果に関連する報告が初めてされたのは、第二次世界大戦中の1940年代であった。当時のスカンジナビアの人々は戦時中の食料難のため、およそ20%のカロリー制限された食生活をしており、その結果、老化に伴う症状の一つである心臓病の発生率が減少したと報告されている(Everitt and Le Couteur, 2007)。さらに、ノルウェーとエストニアにおいても、1940年代にカロリー摂取量が制限された事に関連して、1980~2000年代時点での、生存者の結腸直腸がんの発生率が低下したという(Svensson et al., 2005)。また、沖縄の100歳以上の高齢者を対象にした研究では、低カロリーの食事がヒトに長寿と健康をもたらすことが示唆されている(Suzuki et al., 2001)。

1990年代以降では、成人の健康におけるカロリー制限の効果に関する2つの研究報告がある。1つは、Biosphere 2(第2の生物圏)における成人へのカロリー制限の影響に関するものである。Biosphere 2とは、

アメリカ合衆国アリゾナ州オラクルに建設された、巨大な密閉空間の中の人工生態系である。当初の建設の目的は人類が宇宙空間に移住する場合、閉鎖された狭い生態系で果たして生存することが出来るのかを検証することと、地球の環境問題について研究することであった。女性4名、男性4名の計8名がこの密閉空間で、2年間自給自足の生活を行ったが、慢性的な食糧不足により、メンバーは意図しないカロリー制限を強いられていた。実験後の報告では、各メンバーで循環器系疾患や糖尿病のリスクファクターである体重、血圧、血中コレステロール、血糖値の著しい減少が観察された(Walford et al., 2002)。もう一つは、ボランティアによるカロリー制限研究である。The Caloric Restriction Optimal Nutrition Society の会員の協力により、ヒトに対する意図的なカロリー制限研究が可能となり、6年間にわたりカロリー制限を行った18名と通常食生活を行った18名の比較実験が実施された。この研究においても、Biosphere 2の研究報告と同様、体重、血圧、血中コレステロール、血糖値の著しい減少が観察され、西洋諸国の主要な死亡原因の一つであるアテローム性動脈硬化症の発症率が減少した(Fontana et al., 2004)。

その他にも、過体重の成人に対する25%のカロリー制限は体重の減少だけでなく、長寿のバイオマーカーとされる体温および血中インスリン濃度の低下をもたらすことが確認されている(Heilbronn et al., 2006)。

上記の研究報告では、カロリー制限以外にも複数の要因が関与していると考えられるため、ヒトに対してもカロリー制限による有益な効果が得られるとは一概には言えない。しかし、多くの疫学研究においてもカロリー摂取がいくつかの慢性疾患(循環器系疾患、がん、糖尿病、神経変性疾患)の発生率に関与していると報告されており(Logroscino et al., 1996; Willet, 2000; Astrup, 2001; Kritchesky, 2001; Hursting et al., 2003)、カロリー制限研究のさらなる進展、応用が期待される。

#### 4. カロリー制限のメカニズム解明

上記のように、カロリー制限のヒトにおける効果の検証が徐々に行われてきているが、それと同時に、カロリー制限の代替となるアプローチ“カロリー制限擬態”の開発を目的とした、カロリー制限の根底に存在する生物学的メカニズムの解明についても盛んに研究されている。

以下ではカロリー制限効果のメカニズムを解明していく上で、多くの研究者の間で主な指針となっている4つの仮説に関して概説する。

##### 1)酸化損傷減弱仮説 Oxidative Damage Attenuation Hypothesis

エネルギー代謝のような内因性の生存プロセスや、喫煙などの環境要因により、生体内には活性酸素種(reactive oxygen species, ROS)の継続的産生が引き起こされる。これらの分子は細胞の膜構造やDNAなどの分子構造を酸化的に損傷する(図1)。これまでに、DNAやRNA、タンパク質、脂質に対する酸化的損傷が、老化にともなって起こることが確かめられてきており(Fraga et al., 1990; Head et al., 2002)、さらに、ROSを減少する酵素であるスーパーオキシドジ

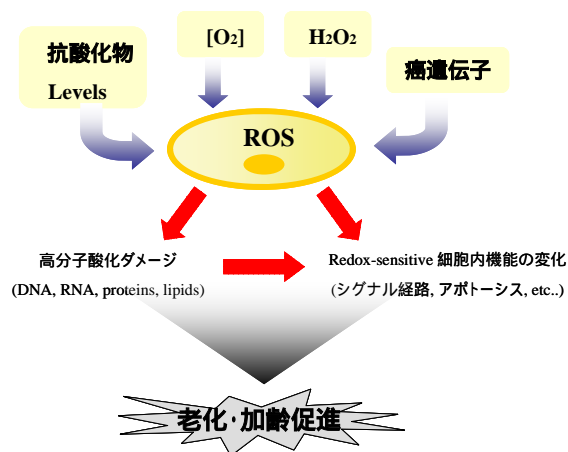


図 1. 細胞老化における ROS. 細胞内の抗酸化物のステータス変化や細胞周囲の酸素濃度の上昇、過酸化水素への細胞曝露、癌遺伝子の発現などの様々な外因性・内因性要因により、細胞内 ROS レベルの上昇が誘導される。ROS の産生による DNA やタンパク質などの高分子が損傷や生体内の酸化還元反応に伴う細胞内機能の変化により老化・加齢が促進される。(Lu and Finkel, 2008 より改変)

スムターゼの過剰発現が実際にショウジョウバエおよび定常期の酵母菌の寿命を延長したという報告がある(Parkes et al., 1998; Longo et al., 1999). このことから、カロリー制限が加齢にともなって酸化損傷を受けた分子の蓄積を減弱し、アンチエイジング作用を発揮するという仮説が提唱されている(Sohal and Weindruch, 1996; Yu, 1996).

実際に、カロリー制限は加齢にともなう酸化損傷を受けた脂肪やタンパク質、核酸の蓄積を減弱するということが広く実証されてきた(Lass et al., 1998; Sohal et al., 1994). しかしながら、通常、老化にともない増加する抗酸化酵素である catalase, glutathione peroxidase の活性が、食事制限により部分的あるいは完全に減弱されたという報告もされている(Luhtala et al., 1994). また、ラットの個体別エネルギー消費量と寿命の間には正の相関があるという報告もあり(Speakman et al., 2004), 酸素消費が多ければ活性酸素の発生も多いと仮定すると、活性酸素が寿命を延ばしているということになり、この酸化損傷減弱仮説に矛盾している。

さまざまな研究報告がある中、老化における酸化損傷の役割自体はまだはっきりと証明されていない。したがって、この仮説の妥当性を議論していく上で、老化における酸化ストレスの役割を確立することが求められる。

#### ) グルコース - インスリンシステムの変化仮説 Alteration of Glucose - Insulin System Hypothesis

カロリー制限維持されているラットでは、生涯を通し血漿グルコースの低下や血漿インスリンの減少がみられる(Masoro et al., 1992). また、長期の高血糖や高インスリン血症には損傷作用があり、それは老化に伴い生じる作用と良く似ている(Masoro, 1996). このことから、カロリー制限のアンチエイジング作用は血糖および血漿インスリンの持続的な低下によるものであるということが提唱された。

Kenyon のグループは線虫(*Caenorhabditis elegans*)において、(insulin/IGF-1-like)signaling の構成成分をコードする遺伝子の機能欠失型変異体は著しく寿命

が延長されるということを見出した(Lin et al., 1997). また、ショウジョウバエ(*Drosophila melanogaster*) (Clancy et al., 2001)と酵母(*Saccharomyces cerevisiae*) (Lin et al., 2000)においても、同様の結果が得られている。

線虫のインスリンシグナルは詳細に解明されており、この経路はヒトにおいても比較的保存されていることがわかっている。この経路に関しては、次項の成長ホルモン-IGF-1系の変化仮説も関連してくるため、次項において概説する。

#### ) 成長ホルモン - IGF - 1 系の変化仮説 Alteration of Growth Hormone - IGF - 1 Axis Hypothesis

カロリー制限は成長ホルモン-インスリン様成長因子1(IGF-1)系に影響することで知られている。若いラットにおいて、カロリー制限は成長ホルモン分泌や血漿成長ホルモン濃度を減少させ(Sonntag et al., 1995), また、血漿IGF-1濃度も低下させる(D'Costa et al., 1993). またSonntagらは、成長ホルモンIGF-1におけるこれらの変化はラット及びマウスモデルにおけるカロリー制限の寿命延長およびアンチエイジング作用の基礎をなすかもしれないと提唱した(Sonntag et al., 1999). 成長遅延症マウス的一种である矮小型マウスと遺伝子改変マウスを用いた研究では、この仮説を裏付けるような結果が得られている。つまり成長ホルモン産生細胞を欠く脳下垂体をもつ矮小型マウスは著しい寿命延長を示す(Bartke et al., 2001). また、低血漿IGF-1濃度を示す成長ホルモンレセプターの標的破壊した遺伝子改変マウスも同様の結果であった(Coschigano et al., 2000). さらに最近の研究では、成長ホルモンの発現を中等度抑制したトランスジェニックラットは自由に摂食させても30%のカロリー制限した野生型ラットと比較して、体重や摂食量、インスリン, adiponectinなどの血中ホルモン動態が類似するという報告がある(Yamazaki et al., 2007). このことから、哺乳類では、カロリー制限の効果に成長ホルモン-IGF-1系が重要な役割を果たしていると考えられる。

1997年に、代表的な長寿命線虫として知られる

daf-2 変異体の原因遺伝子が、インスリン受容体相同遺伝子であることが判明した(Kimura et al., 1997). daf-2 遺伝子はヒトゲノム上のインスリン受容体遺伝子, IGF-1 受容体遺伝子と相同性を示し, その下流のシグナルについても比較的相同性が見られた(図2). このため, daf-2 変異体を用いての遺伝学的研究は, 「グルコース-インスリンシステムの変化仮説」および「成長ホルモン-IGF-1 系の変化仮説」をサポートする重要なデータとなりうる. しかしながら, 線虫における daf-2 のリガンドが未だに特定されていないなど不明な点もあり, これらの仮説を決定的にするにはさらなる研究が必要である.

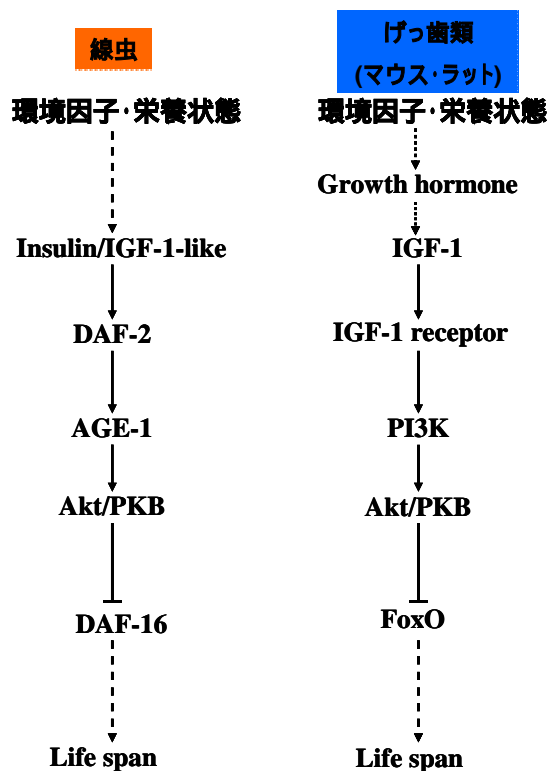


図 2. 老化・寿命におけるインスリン/IGF-1 シグナル. これまでに線虫におけるシグナル系が詳細に解明されており, 哺乳類においても比較的保存されていることがわかっている. (Longo and Finch, 2003; Narasimhan et al., 2009 を基に作成)

)ホルミシス仮説 Hormesis Hypothesis

ホルミシス効果とは, 生物に対して通常有害な作用を示すものが, 微量であれば逆に有益な作用を示

す生理的刺激作用をいう. 1998 年に, カロリー制限が生物に対して低強度のストレス要因として働き, アンチエイジング作用や寿命延長作用をもたらしているというホルミシス仮説が提唱された(Masoro, 1998). げっ歯類において, カロリー制限はコルチコステロン(ストレス強度の指標として用いられる)の増強を引き起こしたが, 急速で著しい血漿コルチコステロンの増加を引き起こす他のストレス要因と比較するとその増加割合はわずかであった(Sabatino et al., 1991). また, カロリー制限されたラットやマウスは有害なダメージ作用, 例えば外科的ストレスや熱ストレスに対する耐性が通常のものより高くなるという事実から(Masoro, 1998; Heydari et al., 1993), カロリー制限におけるホルミシス効果が指摘される.

もし老化は, 内因性の生存プロセスや環境因子による損傷の蓄積の結果であるとするならば, カロリー制限は同様の様式でこれらの損傷に対する保護を行っていると考えるのが妥当である. では, カロリー制限の低強度ストレス要因作用はどのようにさまざまな損傷に対して保護を行っているのであろうか. グルココルチコイドが哺乳類において, 有害な環境因子に対処するために必要なことは良く知られている(Munck et al., 1984). したがって, グルココルチコイドのひとつであるコルチコステロンの増加がカロリー制限のアンチエイジング作用と寿命延長作用において, 重要な役割を担っているのかもしれない. 実際に, 副腎の摘出がげっ歯類におけるカロリー制限のがん抑制作用を無効にしたという報告もある(Masoro, 2007).

また, 最近では, カロリー制限に関連する分子として, Sir2 遺伝子が注目されている. Sir2 遺伝子は酵母菌の母細胞の寿命を制御することが知られており, 実際に Sir2 を不活性化した変異体は短命となり, Sir2 を過剰発現させた変異体は寿命が延長する(Kaeberlein et al., 1999). 線虫, ショウジョウバエでも同様に個体寿命を制御することが明らかにされている (Tissenbaum et al., 2001; Rogina and Helfand, 2004). 酵母菌, 線虫, ショウジョウバエにおいて,

Sir2 を欠損させるとカロリー制限の寿命延長効果が無効化されることも示されている(Bartke et al., 2001; Rogina et al., 2004; Wang et al., 2006). このように、NAD 依存性ヒストン脱アセチル化酵素である Sir2 タンパク質が食事制限(DR)誘導性の長寿効果に関与する制御因子として初めて報告され、Sir2 遺伝子はこの経路固有の特異的な遺伝子であると考えられている。

一方哺乳類においても、この Sir2 遺伝子と相同性を示す SIRT(サーチュイン)ファミリーと呼ばれる遺伝子ファミリーが存在する。これらの遺伝子ファミリーの中で、Sirt1 遺伝子産物はヒストン、p53, NF- $\kappa$ B, FoxO や PGC-1 などの他の重要なタンパク質を脱アセチル化することが知られている (Saunders and Verdin, 2007). Sirt1 はまた、熱ショック応答に深く関与することで知られている熱ショック転写因子(heat shock factor 1, HSF1)の活性を制御することもわかっている(Westerheide et al., 2009). このことから、Sirt1 はカロリー制限によるエネルギー状態の変化を感知して、DNA の安定性、細胞の修復・防御作用、ストレス応答を調節することで、細胞の寿命を制御している可能性が示唆されている(図 3).

マウスでも同様に、Sirt1 の欠損により、長寿に関連するカロリー制限のいくつかの有益な効果が見られなくなることが示されており(Cohen et al., 2004; Boily et al., 2008), 今後のカロリー制限と Sirt1 の関係性の追及が注目される。

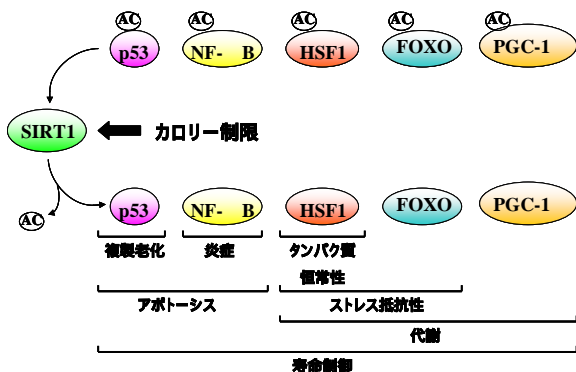


図 3. Sirt1 は脱アセチル化酵素であり、p53 や NF- $\kappa$ B, HSF1, FOXO, PGC-1 などの様々なストレス、標的転写因子の活性を制御する。(Saunders and Verdin., 2009 より改変)

## 5. おわりに

近年、カロリー制限によるアンチエイジング作用のメカニズムの分子レベルでの解析が急速に進展している。上記で概説したように、分子生物学的アプローチにより、カロリー制限のアンチエイジング作用に関与すると思われるさまざまな分子機構・シグナル系が発見されてきている。さらに、遺伝子検索により、それらの経路が各生物種においてある程度保存されていることがわかり、このことから、進化的観点からのメカニズム解明・考察もされつつある。

また、カロリー制限と長寿遺伝子操作の併用も行われており、最近では、主にミトコンドリアの機能を調整する RAS2 と SCH9 の 2 つの遺伝子を欠損させた酵母菌にカロリー制限を施したところ、寿命を 10 倍に増加させることに成功したという驚くべき報告もされている(Wei et al., 2008).

このように近年の分子生物学的技術の発展により、以前に比べ、より詳細な研究が可能になった。徐々にではあるが、カロリー制限のヒトへの応用も検討されつつあり、今後の研究・開発に非常に期待がもたれる。

## 引用文献

- Astrup A. (2001) Healthy lifestyles in Europe: prevention of obesity and type II diabetes by diet and physical activity. *Public Health Nutr.* **4**: 499–515.
- Bartke A., Brown-Borg H., Mattison J., Kinney B., Hauck S. and Wright C. (2001) Prolonged longevity of hypopituitary dwarf mice. *Exp. Gerontol.* **36**: 21–28.
- Boily G., Seifert E.L., Bevilacqua L., He X.H., Sabourin G., Estey C., Moffat C., Crawford S., Saliba S., Jardine K., Xuan J., Evans M., Harper M.E. and McBurney M.W. (2008) SirT1 regulates energy metabolism and response to caloric restriction in mice. *PLoS ONE* **3**: e1759.
- Clancy D.J., Gems D., Harshman L.G., Oldham S.,



- Stocker H., Hafen E., Leever S.J. and Partridge L. (2001) Extension of life-span by loss of CHICO, a *Drosophila* insulin receptor substrate protein. *Science* **292**: 104–106.
- Cohen H. Y., Miller C., Bitterman K.J., Wall N.R., Hekking B., Kessler B., Howitz K.T., Gorospe M., de Cabo R. and Sinclair D.A. (2004) Calorie restriction promotes mammalian cell survival by inducing the SIRT1 deacetylase. *Science* **305**: 390–392.
- Colman R.J., Anderson R.M., Johnson S.C., Kastman E.K., Kosmatka K.J., Beasley T.M., Allison D.B., Cruzen C., Simmons H.A., Kemnitz J.W. and Weindruch R. (2009) Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science* **325**: 201–204.
- Coschigano K.T., Clemmons D., Bellush L.L. and Kopchick J.J. (2000) Assessment of growth parameters and life span of GHR/BP gene-disrupted mice. *Endocrinol.* **141**: 2608–2613.
- D'Costa A.P., Lenham J.E., Ingram R.L. and Sonntag W.E. (1993) Moderate caloric restriction increases type 1 IGF receptors and protein synthesis in aging rats. *Mech. Ageing Dev.* **71**: 59–71.
- Everitt A.V. and Le Couteur D.G. (2007) Life extension by calorie restriction in humans. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **1114**: 428–433.
- Fontana L., Meyer T.E., Klein S. and Holloszy J.O. (2004) Long-term calorie restriction is highly effective in reducing the risk for atherosclerosis in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **101**: 6659–6663.
- Fraga C.G., Shigenaga M.K., Park J.W., Degan P. and Ames B.N. (1990) Oxidative damage to DNA during aging: 8-Hydroxy- 2'-deoxyguanosine in rat organ DNA and urine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **87**: 4533–4537.
- Head E., Liu J., Hagen T.M., Muggenburg B.A., Milgram, N.W., Ames B.N. and Cotman C.W. (2002) Oxidative damage increases with age in a canine model of human brain aging. *J. Neurochem.* **82**: 375–381.
- Heilbronn L.K., de Jonge L., Frisard M.I., DeLany J.P., Larson-Meyer D.E., Rood J., Nguyen T., Martin C.K., Volaufova J., Most M.M., Greenway F.L., Smith S.R., Williamson D.A., Deutsch W.A. and Ravussin E., Pennington CALERIE team. (2006) Effect of 6-mo. calorie restriction on biomarkers of longevity, metabolic adaptation and oxidative stress in overweight subjects. *JAMA* **295**: 1539–1548.
- Heydari A.R., Wu B., Takahashi R., Strong R. and Richardson A. (1993) Expression of heat shock protein 70 is altered by age and diet at the level of transcription. *Mol. Cell Biol.* **13**: 2909–2918.
- Hursting S.D., Lavigne J.A., Berrigan D., Perkins S.N. and Barrett J.C. (2003) Calorie restriction, aging, and cancer prevention: mechanisms of action and applicability to humans. *Annu. Rev. Med.* **54**: 131–152.
- Kaeberlein M., McVey M. and Guarente L. (1999) The *SIR2/3/4* complex and *SIR2* alone promote longevity in *Saccharomyces cerevisiae* by two different mechanisms. *Genes & Dev.* **13**: 2570–2580.
- Kimura K.D., Tissenbaum H.A., Liu Y. and Ruvkun G. (1997) *daf-2*, an insulin receptor-like gene that regulates longevity and diapause in *Caenorhabditis elegans*. *Science* **277**: 942–946.
- Kritchevsky D. (2001) Caloric restriction and cancer. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* **47**: 13–19.
- Lass A., Sohal B.H., Weindruch R., Forster M.J. and Sohal R.S. (1998) Caloric restriction prevents age-associated accrual of oxidative damage to mouse skeletal muscle mitochondria. *Free Radic. Biol. Med.* **25**: 1089–1097.
- Lin K., Dorman J.B., Rodan A. and Kenyon C. (1997) *daf-16*, An HNF-3/forkhead family member that can function to double the life-span of *Caenorhabditis*

- elegans*. *Science* **278**: 1319–1322.
- Lin S.J., Defossez P.A. and Guarente L. (2000) Requirement of NAD and *SIR2* for life-span extension by calorie restriction in *Saccharomyces cerevisiae*. *Science* **289**: 2126–2128.
- Logroscino G., Marder K., Cote L., Tang M.X., Shea S. and Mayeux R. (1996) Dietary lipids and antioxidants in Parkinson's disease: a population based, case-control study. *Ann. Neurol.* **39**: 89–94.
- Longo V.D., Liou L.L., Valentine J.S. and Gralla E.B. (1999) Mitochondrial superoxide decreases yeast survival in stationary phase. *Arch. Biochem. Biophys.* **365**: 131–142.
- Longo V.D. and Finch C.E. (2003) Evolutionary medicine: from dwarf model systems to healthy centenarians? *Science* **299**: 1342–1346.
- Lu T. and Finkel T. (2008) Free radicals and senescence. *Exp. Cell Res.* **314**: 1918–1922.
- Luhtala T.A., Roecker E.B., Pugh T., Feuers R.J. and Weindruch R. (1994) Dietary restriction attenuates age-related increases in rat skeletal muscle antioxidant enzyme activities. *J. Gerontol.* **49**: B231–B238.
- Masoro E.J., McCarter R.J., Katz M.S. and McMahan C.A. (1992) Dietary restriction alters the characteristics of glucose fuel use. *J. Gerontol.* **47**: B202–B208.
- Masoro E.J. (1996) Possible mechanisms underlying the antiaging actions of caloric restriction. *Toxicol. Pathol.* **24**: 738–741.
- Masoro E.J. (1998) Hormesis and the antiaging action of dietary restriction. *Exp. Gerontol.* **33**: 61–66.
- Masoro E.J. (2007) Role of hormesis in life extension by caloric restriction. *Dose-Response* **5**: 163–173.
- McCay C.M., Crowell M.F. and Maynard L.A. (1935) The effect of retarded growth upon the length of life span and upon the ultimate body size. *J. Nutr.* **10**: 63–79.
- Munck A., Guyre P.M. and Holbrook N.J. (1984) Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocr. Rev.* **5**: 25–44.
- Narasimhan S.D., Yen K. and Tissenbaum H.A. (2009) Converging pathways in lifespan regulation. *Current Biol.* **19**: R657–R666.
- Parkes T.L., Elia A.J., Dickinson D., Hilliker A.J., Phillips J.P. and Boulianne G.L. (1998) Extension of *Drosophila* lifespan by overexpression of human *SOD1* in motorneurons. *Nat. Genet.* **19**: 171–174.
- Rogina B. and Helfand S.L. (2004) Sir2 mediates longevity in the fly through a pathway related to calorie restriction. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **101**: 15998–16003.
- Roth G.S., Mattison J.A., Ottinger M.A., Chachich M.E., Lane M.A. and Ingram D.K. (2004) Aging in rhesus monkeys: relevance to human health interventions. *Science* **305**: 1423–1426.
- Sabatino F., Masoro E.J., McMahan C.A. and Kuhn R.W. (1991) Assessment of the role of the glucocorticoid system in aging processes and in the action of food restriction. *J. Gerontol.* **46**: B171–B179.
- Saunders L.R. and Verdin E. (2007) Sirtuins: critical regulators at the crossroads between cancer and aging. *Oncogene* **26**: 5489–5504.
- Saunders L.R. and Verdin E. (2009) Stress response and aging. *Science* **323**: 1021–1022.
- Sohal R.S., Ku H.H., Agarwal S., Forster M.J. and Lal H. (1994) Oxidative damage, mitochondrial oxidant generation and antioxidant defenses during aging and in response to food restriction in the mouse. *Mech. Ageing Dev.* **74**: 121–133.
- Sohal R.S. and Weindruch R. (1996) Oxidative stress, caloric restriction, and aging. *Science* **273**: 59–63.
- Sonntag W.E., Xu X., Ingram R.L. and D'Costa A. (1995) Moderate caloric restriction alters the subcellular distribution of somatostatin mRNA and increases growth hormone pulse amplitude in aged animals. *Neuroendocrinol.* **61**: 601–608.



- Sonntag W.E., Lynch C.D., Cefalu W.T., Ingram R.L., Bennett S.A., Thornton P.L. and Khan A.S. (1999) Pleiotropic effects of growth hormone and insulin-like growth factor (IGF)-1 on biological aging: inferences from moderate caloric-restricted animals. *J. Gerontol. Biol. Sci.* **54**: B521–B538.
- Speakman J.R., Talbot D.A., Selman C., Snart S., McLaren J.S., Redman P., Krol E., Jackson D.M., Johnson M.S. and Brand M.D. (2004) Uncoupled and surviving: individual mice with high metabolism have greater mitochondrial uncoupling and live longer. *Aging Cell* **3**: 87–95.
- Suzuki M., Wilcox B.J. and Wilcox C.D. (2001) Implications from and for food cultures for cardiovascular disease: longevity. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* **10**: 165–171.
- Svensson E., Møller B., Tretli S., Barlow L., Engholm G., Pukkala E., Rahu M., Tryggvadóttir L., Langmark F. and Grotmol T. (2005) Early life events and later risk of colorectal cancer: age-period-cohort modelling in the Nordic countries and Estonia. *Cancer Causes Control* **16**: 215–223.
- Tissenbaum H.A. and Guarente L. (2001) Increased dosage of a *sir-2* gene extends lifespan in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* **410**: 227–230.
- Walford R.L., Mock D., Verdery R. and MacCallum T. (2002) Caloric restriction in Biosphere 2: Alterations in physiologic, hematologic, and biochemical parameters in humans restricted for a 2-year period. *J. Gerontol.* **57A**: B211–B224.
- Wang Y. and Tissenbaum H.A. (2006) Overlapping and distinct functions for a *Caenorhabditis elegans* SIR2 and DAF-16/FOXO. *Mech. Ageing Dev.* **127**: 48–56.
- Wei M., Fabrizio P., Hu J., Ge H., Cheng C., Li L. and Longo V.D. (2008) Life span extension by calorie restriction depends on Rim15 and transcription factors downstream of Ras/PKA, Tor, and Sch9. *PLoS Genet.* **4**: e13.
- Westerheide S.D., Anckar J., Stevens S.M. Jr., Sistonen L. and Morimoto R.I. (2009) Stress-inducible regulation of heat shock factor 1 by the deacetylase SIRT1. *Science* **323**: 1063–1066.
- Willet W.C. (2000) Nutritional epidemiology issues in chronic disease at the turn of the century. *Epidemiol. Rev.* **22**: 82–86.
- Yamaza H., Komatsu T., To K., Toyama H., Chiba T., Higami Y. and Shimokawa I. (2007) Involvement of insulin-like growth factor-1 in the effect of caloric restriction: regulation of plasma adiponectin and leptin. *J. Gerontol. Biol. Sci.* **62A**: 27–33.
- Yu B.P. (1996) Aging and oxidative stress: Modulation by dietary restriction. *Free Radic. Biol. Med.* **21**: 651–668.

**Title** : Role of caloric restriction in anti-aging and life span extension.

**Author(s)** : Koji Fukushima, Daisuke Kawashima, Rika Takeuchi, Minoru Soga, Kenzo Ohtsuka

**Address(es)** : Laboratory of Cell & Stress Biology, College of Bioscience and Biotechnology, Chubu University.

**Keywords** : caloric restriction, anti-aging, life span, oxidative stress, hormesis, Sirt1, HSF1