先進的な健康寿命延伸医療の実現に向けた細胞老化制御法の創出

Creation of methods to control cellular senescence for advanced healthy life extension medicine

金沢大学がん進展制御研究所 教授　城村 由和（JOHMURA Yoshikazu）

20世紀の後半より、先進国を中心に平均寿命が著しく延長している。中でも日本の寿命の延長は目覚ましく、今や世界で最長寿国となり『超高齢社会のモデルケース』として世界からその動向が注目されている．日本では、少子化の問題と相まって医療や介護費などの社会保障に関する給付と負担のバランスが崩壊しつつある。この原因の一つとして10年近い平均寿命と健康寿命との差があげられる．健康寿命を延ばし、高齢者にかかる医療費を削減することで、日本が抱える社会経済的諸問題が改善でき、持続可能な社会の実現につながると考えられる．一方、高齢者の健康を考えた場合、健康寿命を規定する様々な臓器・組織の機能不全や疾患を対象とした取り組みも必要である。がんや非アルコール性脂肪肝炎、慢性腎不全、認知症などは加齢に伴い患率が増加する典型的な加齢性疾患である。これまでに、これら疾患に対して個別な治療法が開発され、一定の効果により健康寿命が徐々に延伸しつつある。しかし、その伸び率は年平均0.2年前後であり、喫緊の課題である超高齢社会問題の解決には、画期的な健康寿命延伸法の開発といった『破壊的イノベーション』が必要となる．

近年、ヒトの加齢性変化に関わる分子基盤の解明が進み、臓器・組織の微小慢性炎症巣を起源とする過剰な炎症反応が臓器・組織の機能不全、ひいては疾患発症を誘導することが分かってきた．このことは、加齢個体において過剰炎症を制御できれば加齢性変化を予防できるのみならず、一旦不全に陥った臓器機能を改善させることも可能となる。最近のモデルマウスを用いた分子遺伝学的解析から、DNA損傷などで誘導されるストレス応答『細胞老化』によって生じる、不可逆的な細胞増殖停止・生理活性因子群『SASP』の分泌等の特徴を示す細胞、いわゆる『老化細胞』の蓄積が個体老化や加齢性疾患の発症・病態進行に重要ではないかと考えられるようになった（図1）[1-2]　また、これらの一連の研究から、老化細胞を除去するような薬剤、いわゆる『セノリシス』がこれまで治療が困難であると考えられてきた加齢関連疾患の治療法になりうるのではないかと考えられ、国際的な研究競争に発展している．

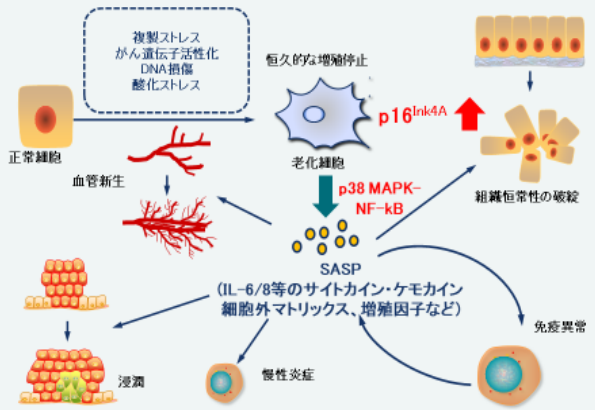

図1　老化細胞の織りなす多様な機能

我々の研究グループは、shRNAゲノムワイドスクリーニングを用いて老化細胞の生存・SASP制御に重要な因子群を単離した。

SLIDEMAGIC.COM

その中でも、トランスクリプトーム・メタボローム解析等の解析から、グルタミン代謝酵素GLS1が老化細胞の生存維持に必須であり、リソソーム膜損傷によるグルタミン代謝の亢進が老化細胞の脆弱性の分子基盤であることを明らかにした.さらにGLS1阻害剤が実際に生体内における老化細胞の除去に有効であること、その結果として様々な老化症状の改善や加齢性疾患に有効であることが示された[3].

また、老化細胞可視化マウスを用いた一細胞レベルでの老化細胞の解析により、老化細胞が免疫チェックポイントタンパク質であるPD-L1を不均一に発現していること、PD-L1陽性老化細胞は生体内で加齢とともに蓄積するとともに、過剰なタンパク質凝集体の形成や強い炎症機能を有していることを明らかにした。さらに、PD-L1陽性細胞はT細胞による免疫監視に抵抗性を示すこと、免疫チェックポイント阻害剤として臨床応用されている抗PD-1抗体を自然老化マウスや非アルコール性脂肪肝炎マウスに投与すると、活性化CD8陽性T細胞依存的に体内に蓄積した老化細胞の数が大きく減少し、老化に関連するさまざまな表現型が改善されることも分かった[4].

一方、私たちが開発した老化細胞可視化マウスを用いた最新の一細胞解析から、生体内に存在する様々な細胞種が老化細胞になること、それによる機能変容は細胞種ごとによって大きく異なることが分かった[5]. つまり、老化細胞の蓄積による加齢性疾病発症・進展を制御する上で、老化細胞の織りなす多様性を分子レベルで理解することが最重要であると考えられる. さらに、加齢に伴って蓄積してくる老化細胞の中には、神経細胞や心筋細胞などの再生困難な非増殖性細胞種も多く含まれていることも分かってきた。この結果は、現在の老化細胞の除去法が必ずしも健康寿命延伸の大きな福音をもたらす完全な技術ではなく、再生が困難な非増殖性細胞種由来の老化細胞除去の長期的影響・副作用も考慮にいれる必要があることを認識し、新たな老化細胞制御法の創出が必要である[6].

私たちは、分子生物学・細胞生物学・マウス遺伝学・情報生物学といった様々なアプローチを組みわせることで、生体内の老化細胞の誘導・維持・機能変容の分子メカニズムを解明し、老化細胞の選択的な除去・エピゲノム変換による細胞若返りなどといった革新的な老化細胞制御法の開発を目指している（図2）。

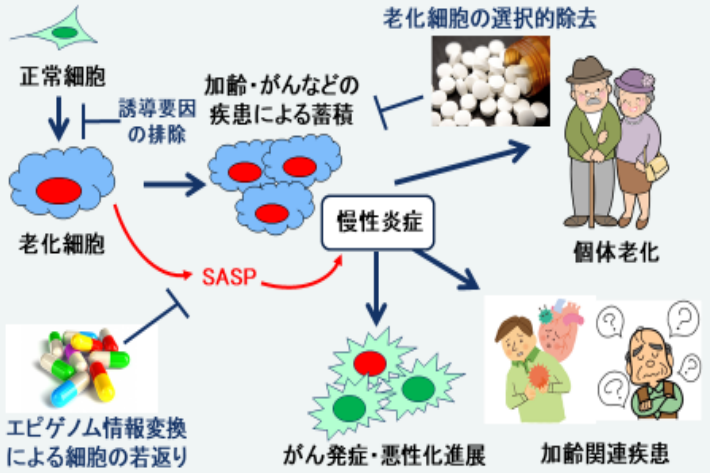

図2 老化細胞制御法に基づく革新的ながん予防・治療法の開発

参考文献

1） Baker DJ et al. Clearance of p16Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders. Nature. 2011,479(7372): 232-6.
2） Baker DJ et al. Naturally occurring p16(Ink4a)-positive cells shorten healthy lifespan. Nature. 2016, 530(7589):184-9.
3） Johmura Y et al. Senolysis by glutaminolysis inhibition ameliorates various age-associated disorders. Science. 2021, 371(6526):265-270.
4） Wang TW et al. Blocking PD-L1-PD-1 improves senescence surveillance and ageing phenotypes. Nature. 2022, 611(7935):358-364.
5） Omori S et al. Cell Metabolism. Generation of a p16 Reporter Mouse and Its Use to Characterize and Target p16high Cells In Vivo. 2020, 32(5):814-828.e6
6） Reyes NS et al. Sentinel p16INK4a+ cells in the basement membrane form a reparative niche in the lung. Science. 2022, 378(6616):192-201

Profile

2003年 名古屋市立大学薬学部製薬学科卒業
2003年 名古屋市立大学大学院薬学研究科博士前期課程入学
2005年 名古屋市立大学大学院薬学研究科博士前期課程修了
2005年 名古屋市立大学大学院薬学研究科博士後期課程入学
2008年 名古屋市立大学大学院薬学研究科
博士後期課程修了　博士（薬学）
2008年 米国国立衛生研究所 博士研究員
2011年 名古屋市立大学大学院医学研究科 助教
2016年 東京大学医科学研究所 助教
2022年 金沢大学がん進展制御研究所 教授
2023年 金沢大学新学術創成研究機構 ユニットリーダー兼任

SLIDESMAGO.COM