

# 老化細胞を除去して健康寿命を延伸する

プログラムマネージャー： 中西 真  
東京大学医科学研究所・教授

東京大学

慶應大学

九州大学

順天堂大学

京都大学

東京大学

東京大学

筑波大学

量子科学技術研究開発機構

慶応大学

中西 真

吉村 昭彦

伊藤 美菜子

南野 徹

柳田 素子

岩間 厚志

鎌谷 洋一郎

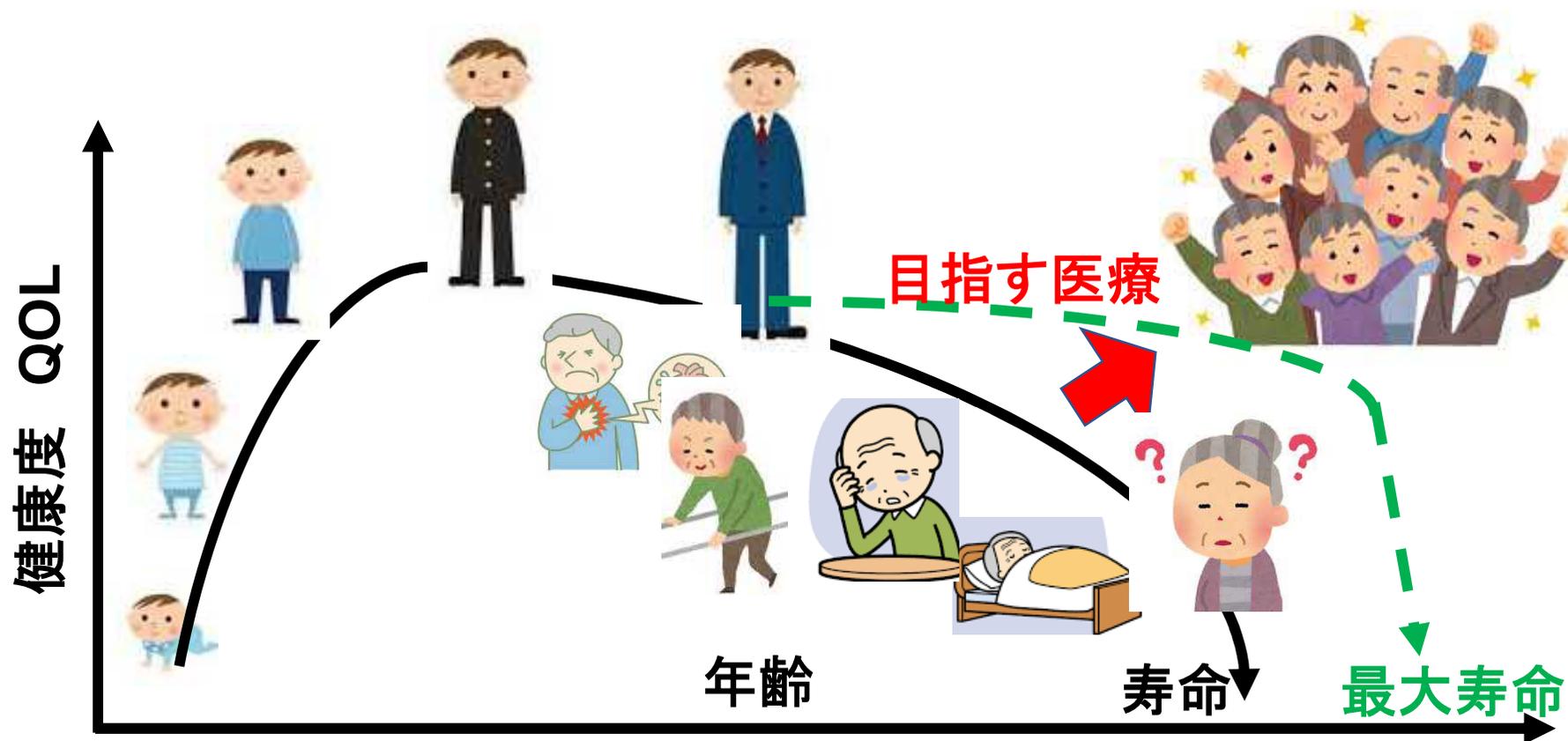
平野 有沙

張 明栄

杉浦 悠毅

# 目指す2040年の医療・介護を通して見た社会-1

最大寿命まで皆が健康・元気で生活できる社会



# 目指す2040年の医療・介護を通して見た社会-2

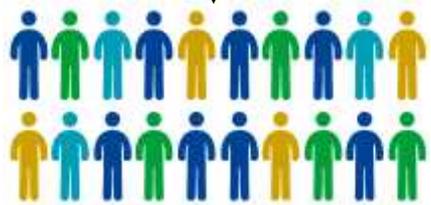
現在

標準化医療

疾患別

臓器別

治療薬A



タンパク質・遺伝子レベルで疾患を細分化

5年後

個別化医療

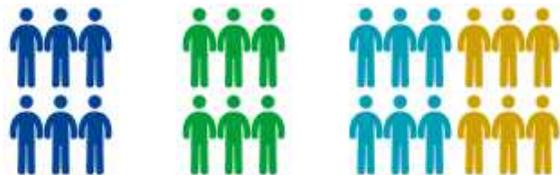
分子レベルの情報で患者を層別  
薬剤・治療の選択

治療薬B

C

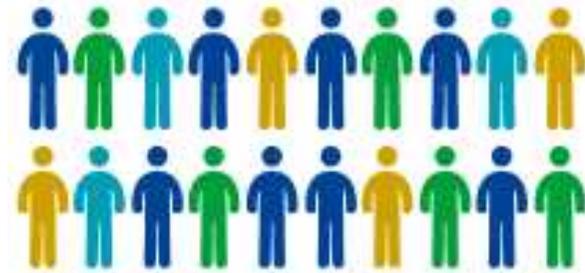
D

E

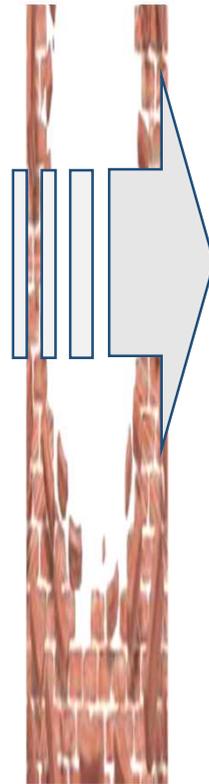
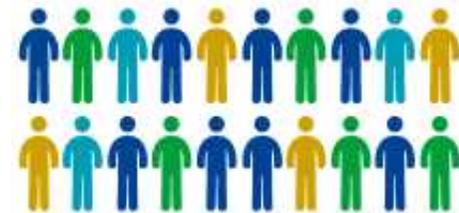
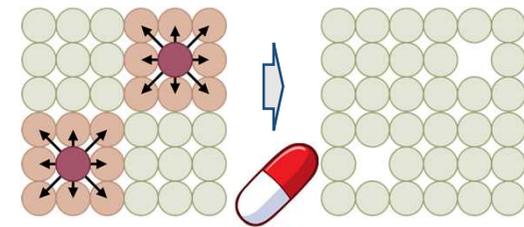


2040年

全能医療



共通した病因である炎症誘発細胞を標的

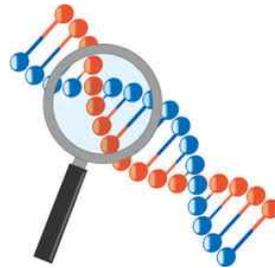


# 目指す2040年の医療・介護を通して見た社会-3

誰もが簡便に老化度や老化速度を測定し病気を予防



採血



ゲノム解析



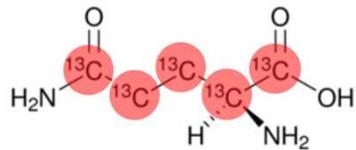
個々人の老化度・老化速度を診断



炎症検出放射性プローブ投与



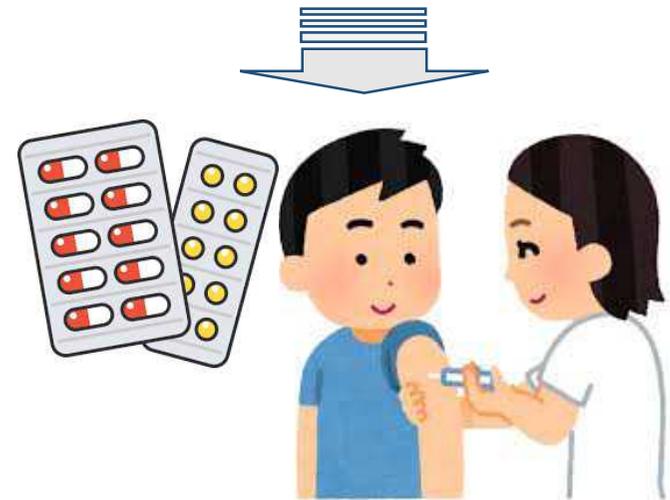
PET解析



安定同位体標識グルタミン投与

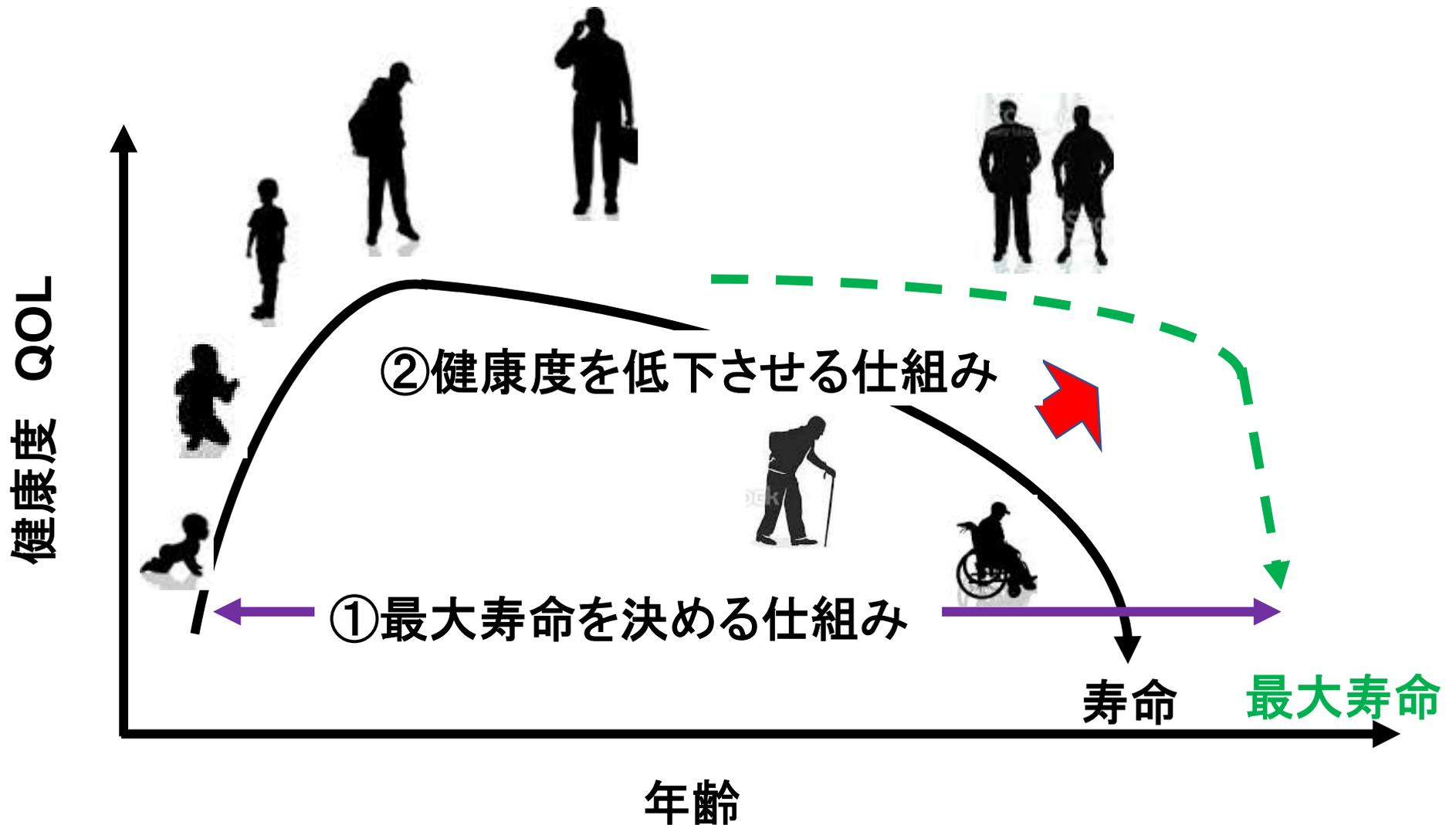


呼気解析

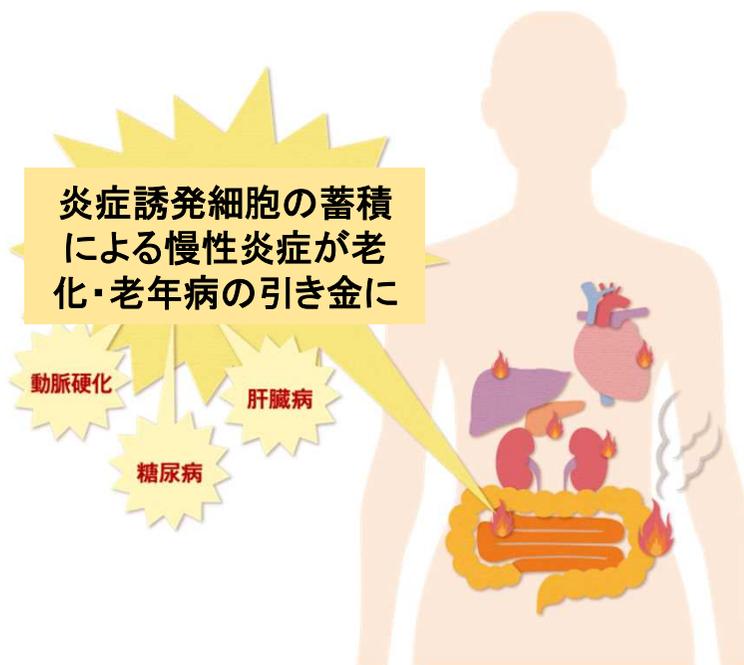


究極の予防医療

# 老化を制御する2つの仕組み



# 炎症誘発細胞の蓄積による慢性炎症が老化・老年病を引き起こす



炎症誘発細胞 **本研究の標的**

免疫系細胞

MΦ、T細胞、白血球など  
正常免疫に必要

非免疫系細胞

**老化細胞など**  
加齢に伴い増加  
個体に不要？

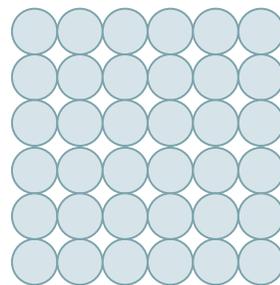
非免疫系細胞

炎症誘発細胞

リソソーム不全細胞

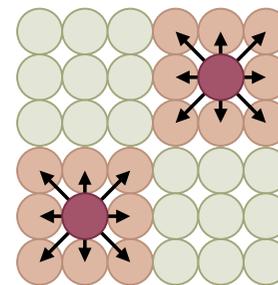
老化細胞

若い個体



加齢個体

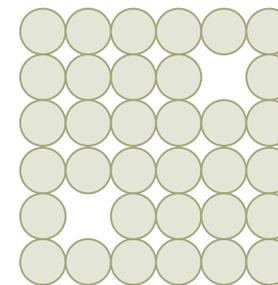
老化細胞が蓄積して  
微小慢性炎症場が  
形成される



加齢・疾患発症の促進

加齢個体

**老化細胞の除去**により  
炎症を抑制し加齢変化を  
改善させる



健康寿命の延伸効果

加齢に伴い炎症を誘発する細胞が蓄積し  
臓器機能の低下を誘導する

## 研究の背景-1

老化細胞とはどんな細胞？

# 細胞老化とその誘導機構

テロメア異常

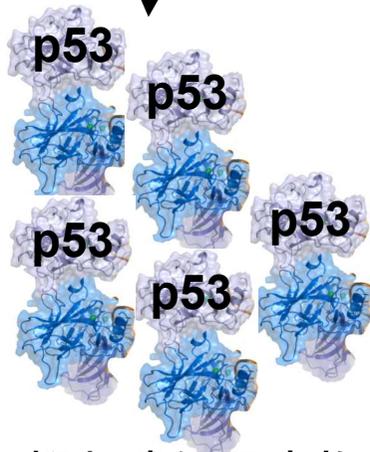
酸化ストレス

DNA損傷

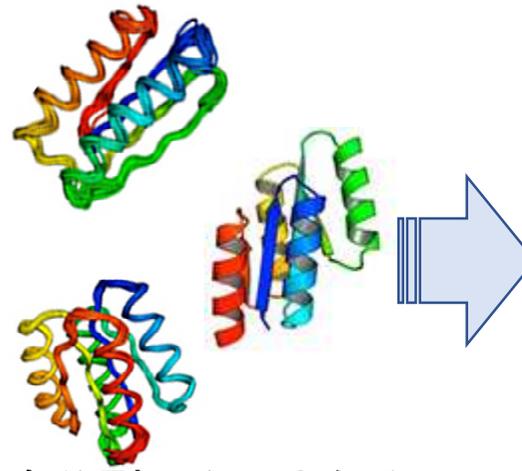
がん遺伝子  
活性化

ミトコンドリア機能異常

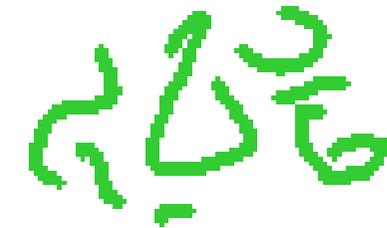
## DNA損傷応答の活性化



がん抑制遺伝子産物p53  
がG2期で活性化



細胞分裂に必要な  
タンパク質



**分解**

G2

G1

恒久的  
細胞周期停止

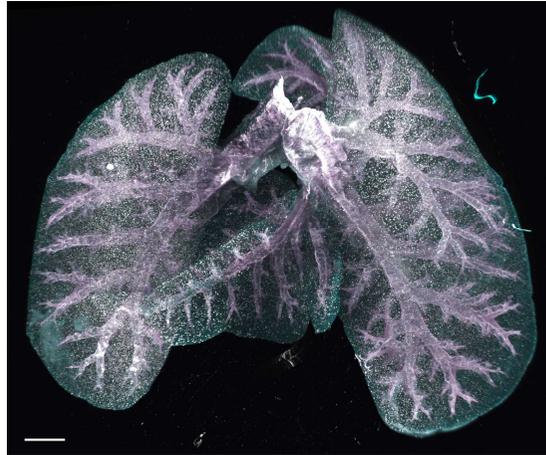
アポトーシス  
抵抗性

ミトコンドリア  
機能異常

細胞老化関連分泌因子  
SASP

# 老化細胞は加齢に伴い個体内に蓄積する

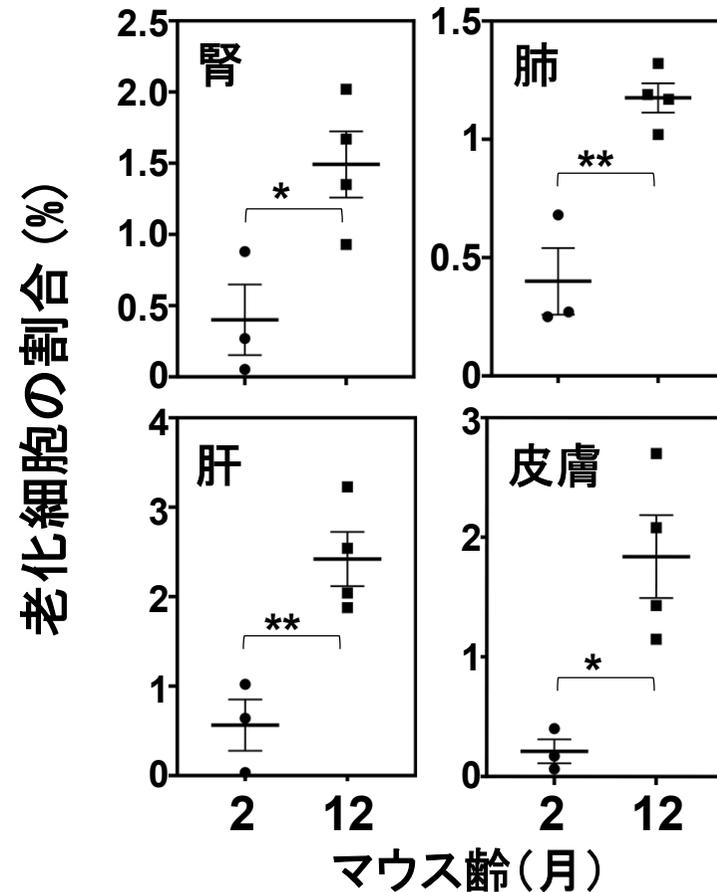
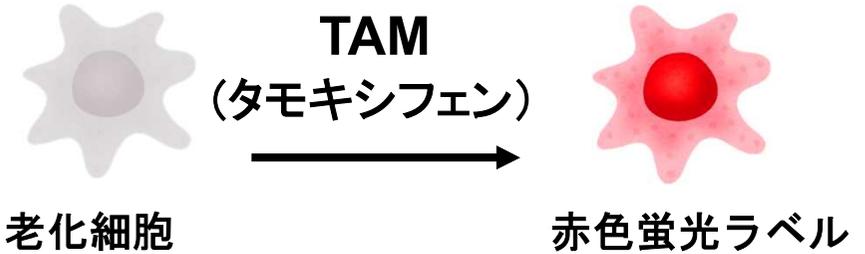
2ヶ月齢



10ヶ月齢



Reddot2/ $\alpha$ -SMA/tdTomato

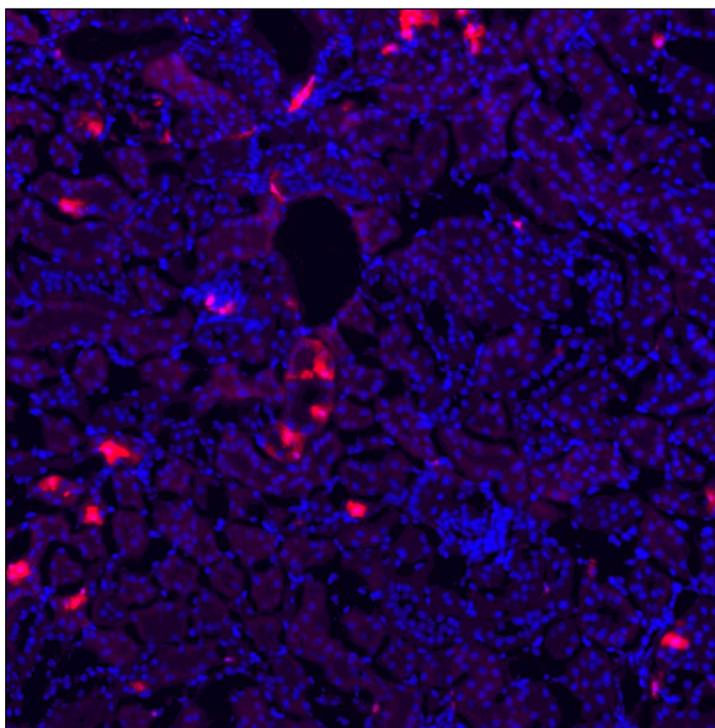


# 腎臓の老化細胞は加齢に伴う腎機能低下の原因となる

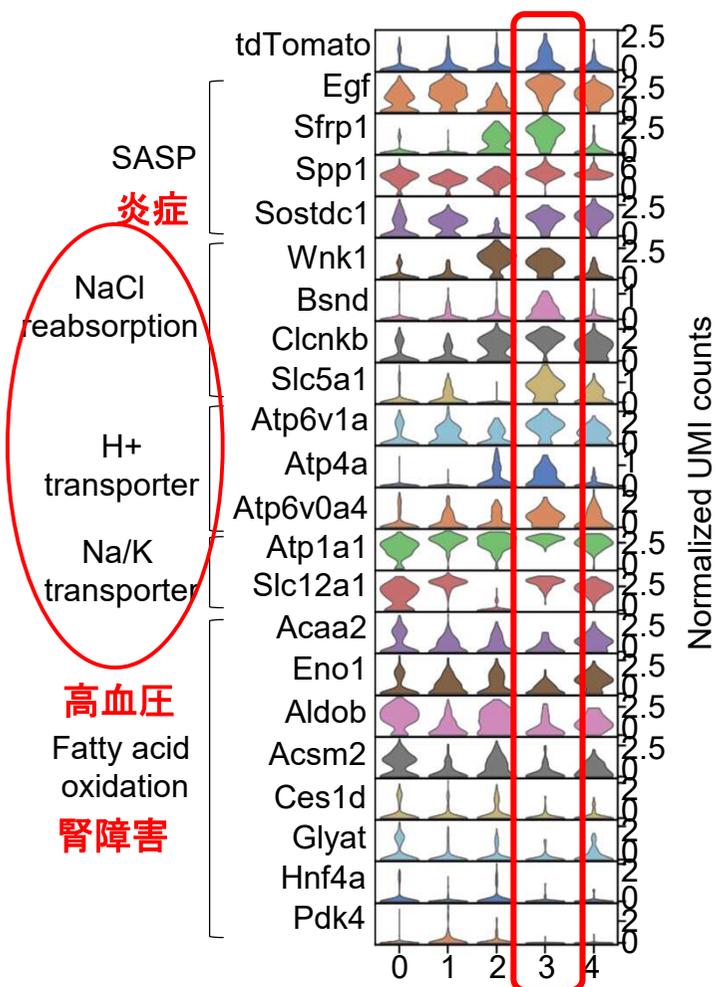
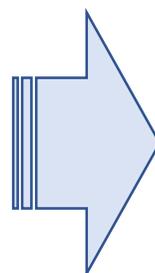
## 近位尿細管上皮細胞のp16陽性老化細胞

腎臓

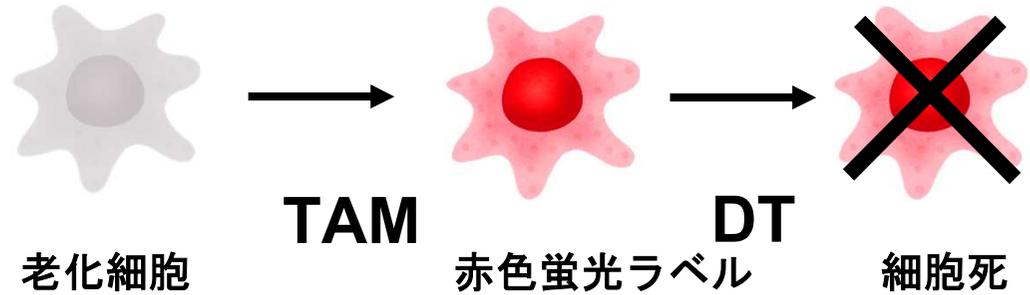
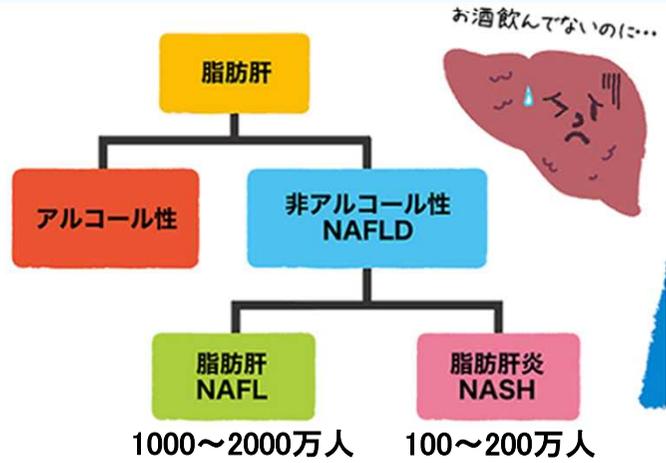
tdTomato/DAPI



一細胞解析

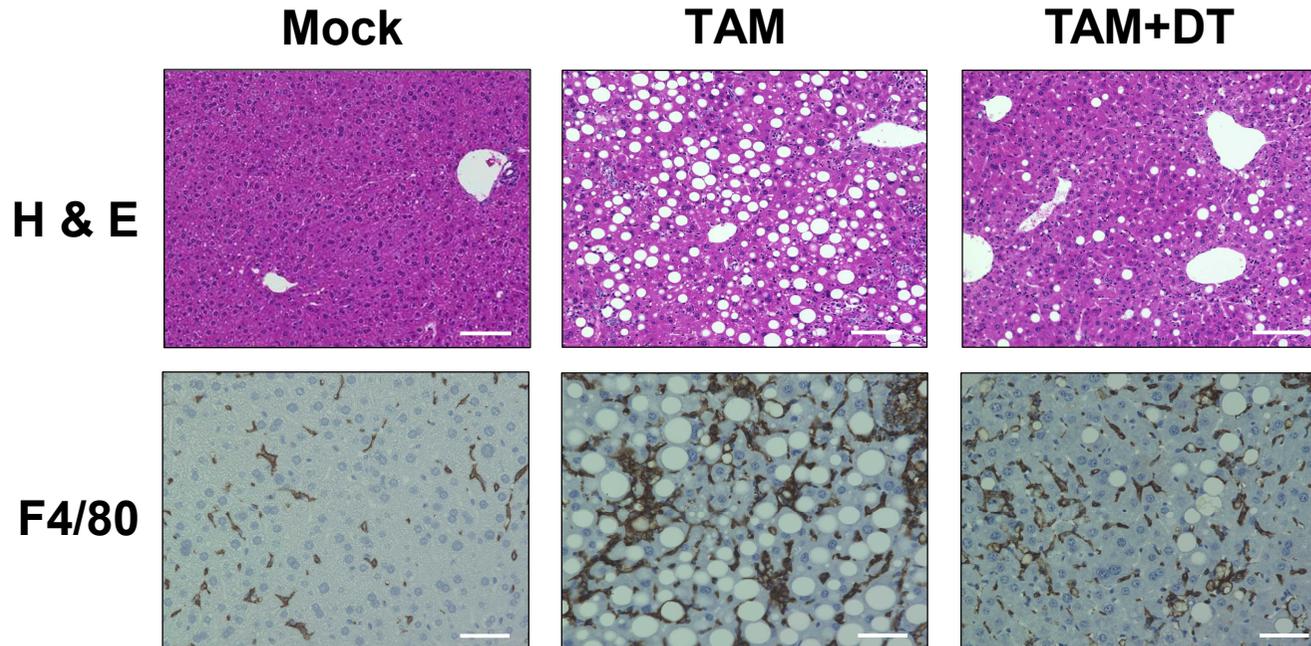


# 老化細胞除去はNASH病態を改善する



正常食

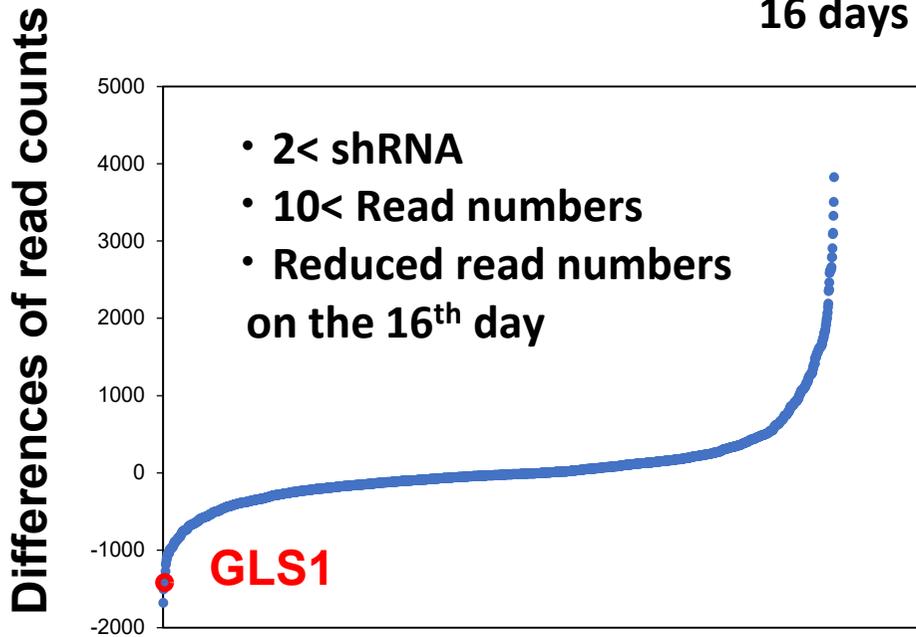
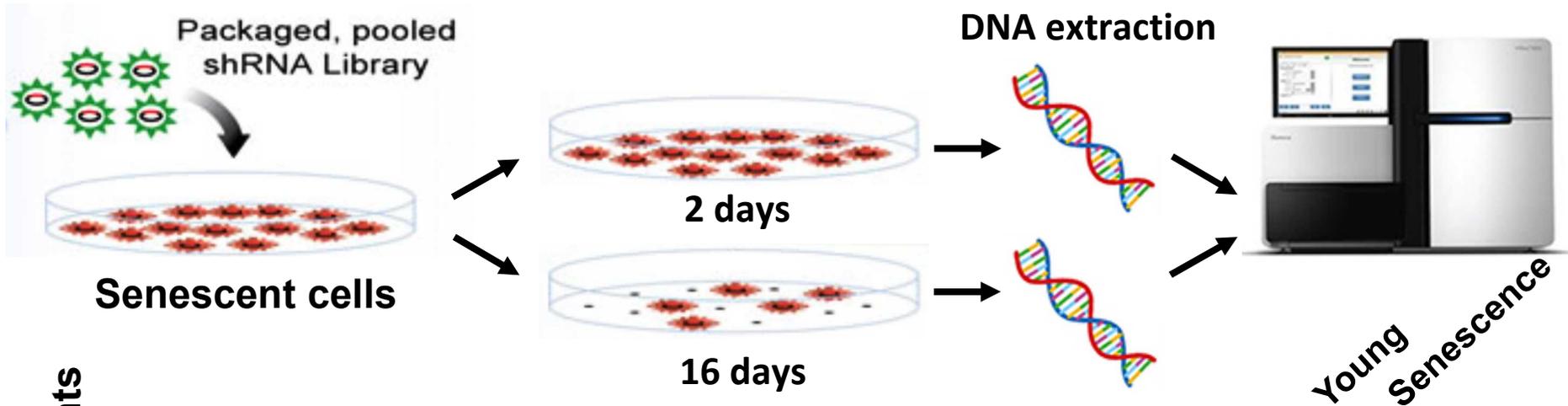
コリン欠乏高脂肪食



## **研究の背景-2**

**老化細胞除去薬と老化・老年病の改善**

# 老化細胞の生存にGLS1が必要である



## Top 5 candidates

1. DGAT1

2. TNFSF14

3. CHRNA10

4. GLS1

5. CD14

GLS1

CD14

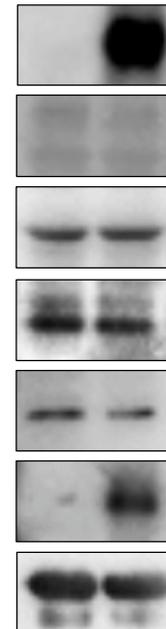
CHRNA10

DGAT1

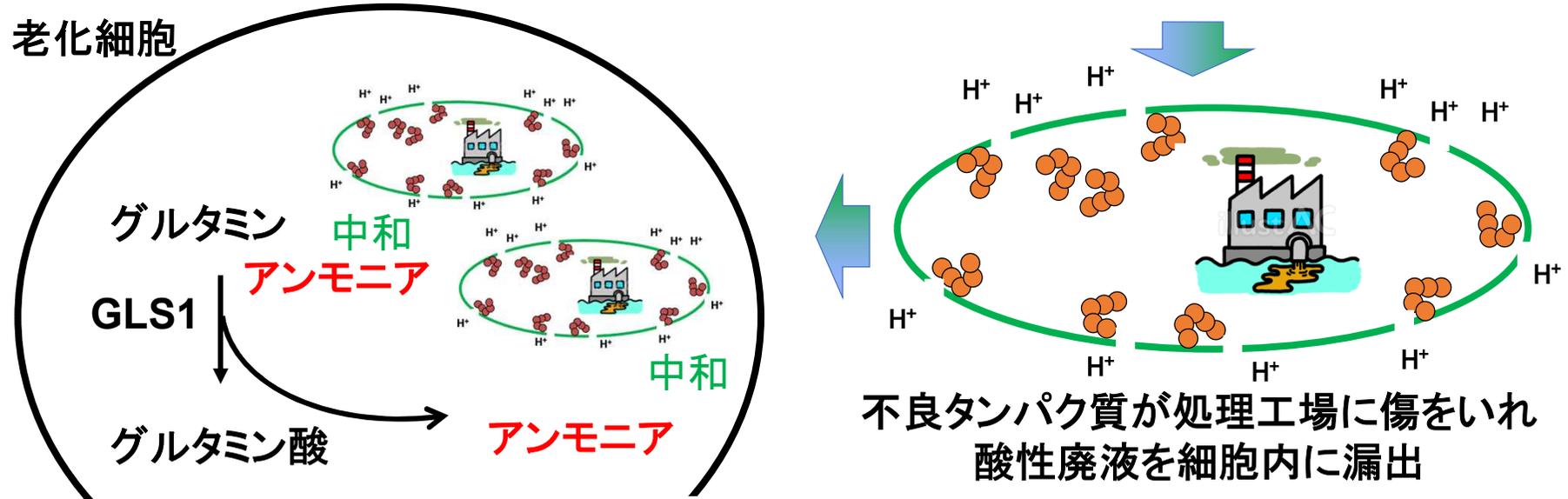
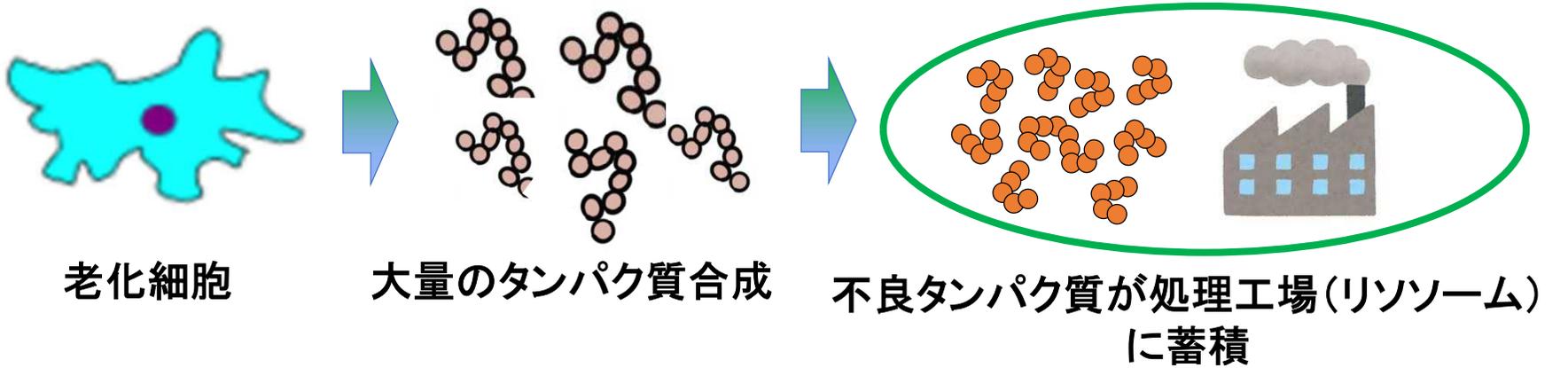
TNFSF14

p16

$\beta$ -actin

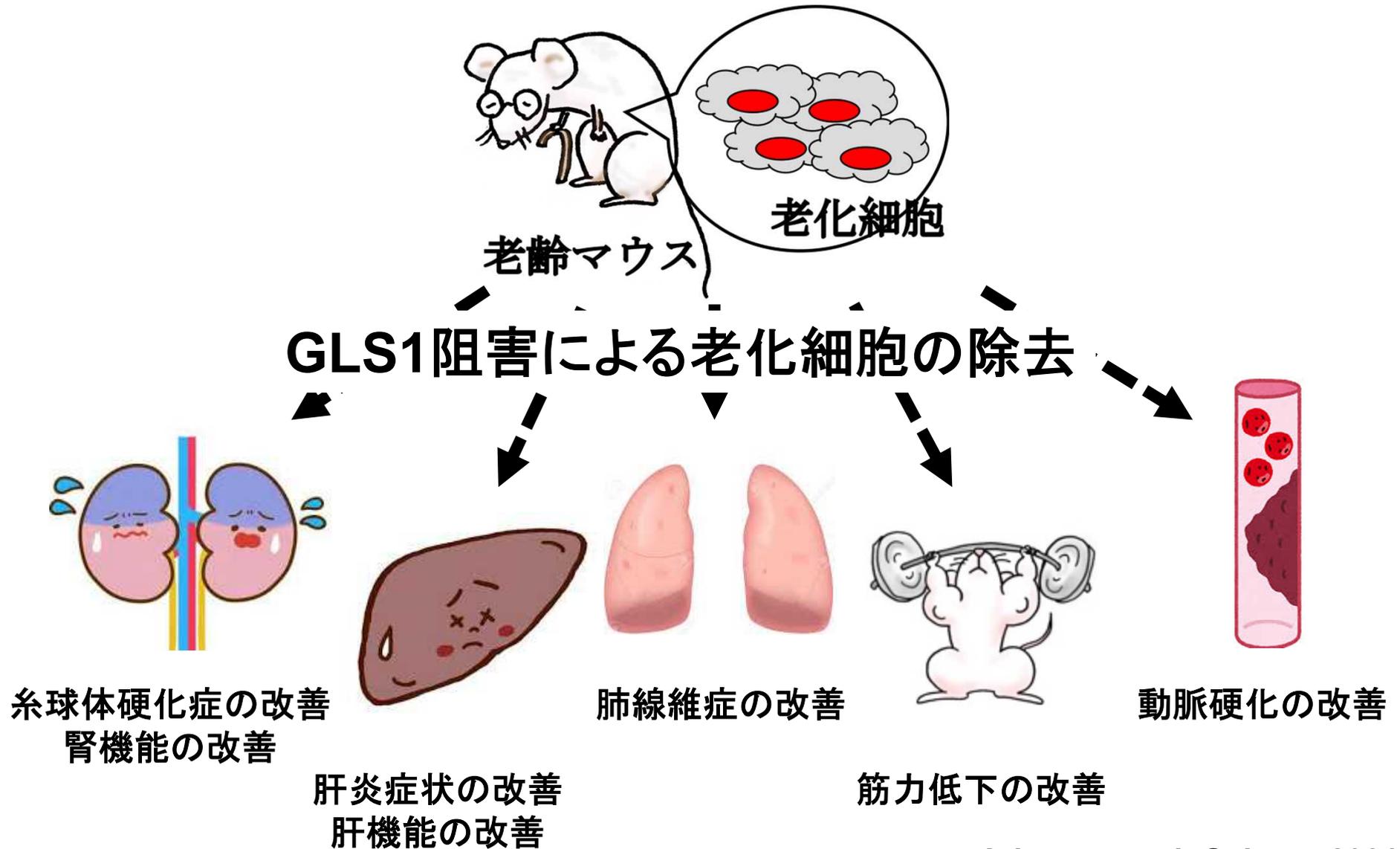


# GLS1阻害剤による老化細胞除去機構



酸性化した細胞をGLS1を利用してアンモニアを産生させて中和

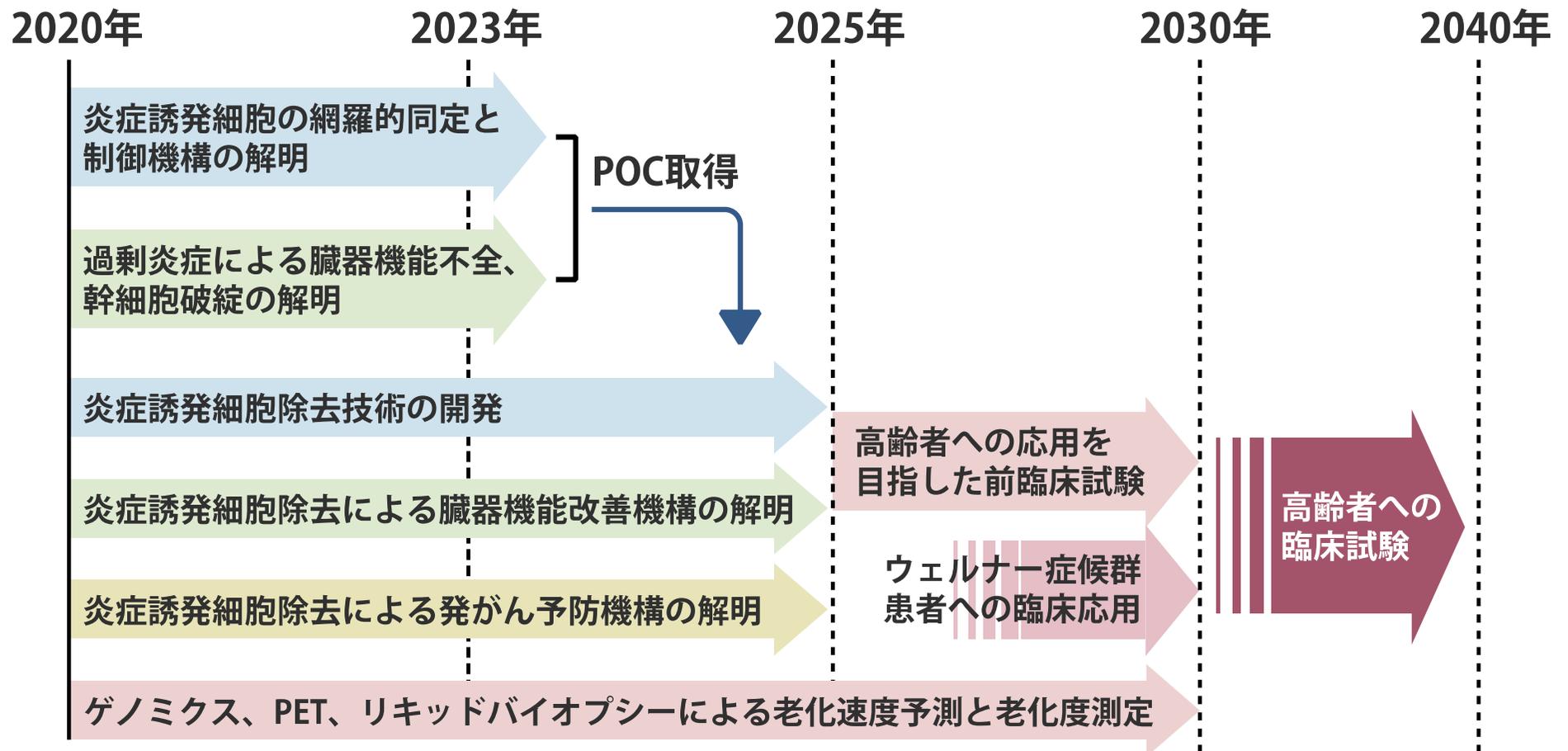
# GLS1阻害剤による老化・老年病の改善



# 本プロジェクトの研究計画とシナリオ

# 本プロジェクトの概要とシナリオ

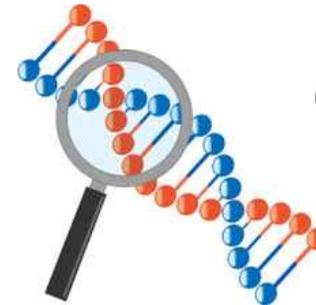
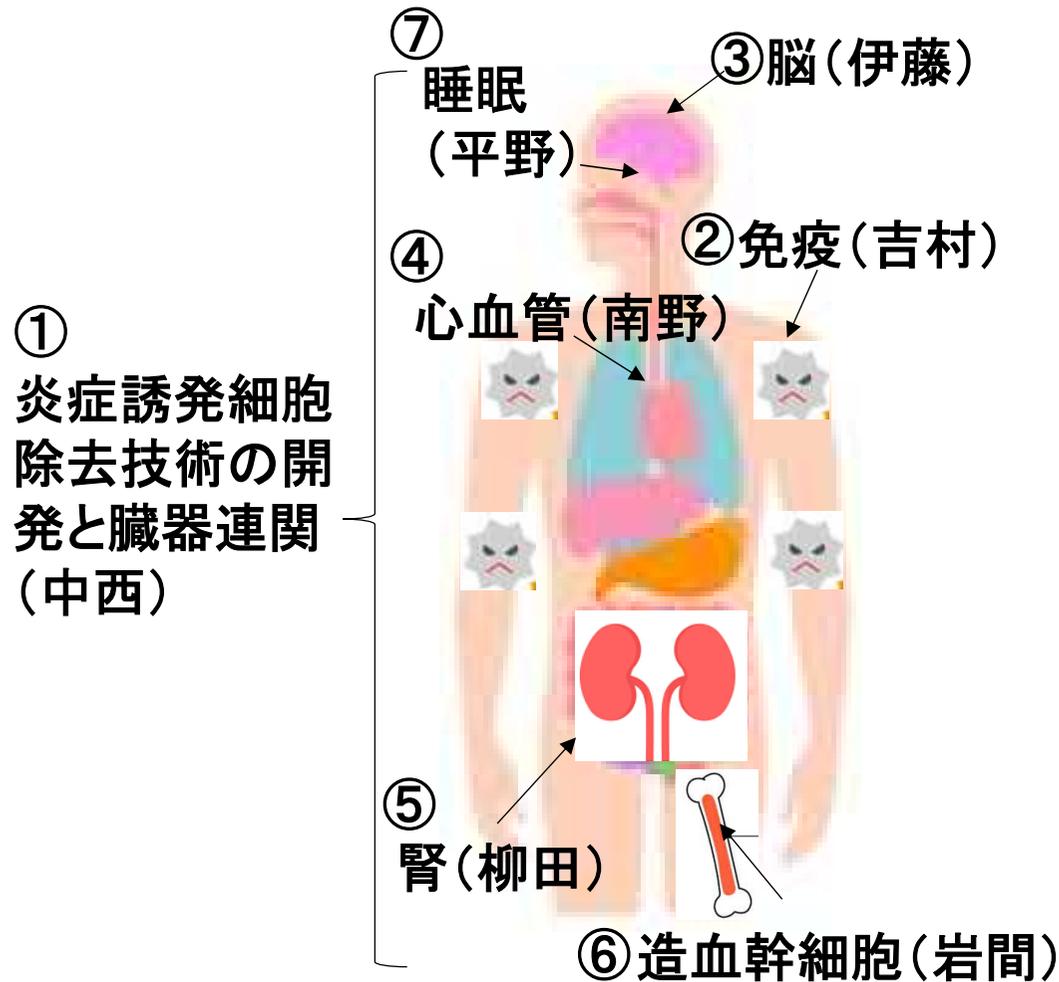
- ・炎症誘発細胞除去療法の開発と、過剰炎症による臓器機能低下の分子基盤の解明
- ・炎症誘発細胞を利用した老化度予測・測定技術の開発



# 本プロジェクトの全体計画と分担研究者

個体老化のメカニズムと炎症誘発細胞  
除去による老化・老年病の改善

老化速度・老化度測定  
技術の開発



⑧ ゲノム予測 (鎌谷)



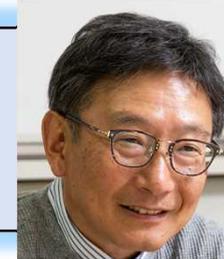
⑨ PET技術 (張)



⑩ 老化マーカー (杉浦)

# ① 炎症誘発細胞除去技術の開発と 老化の臓器連関

東京大学  
中西

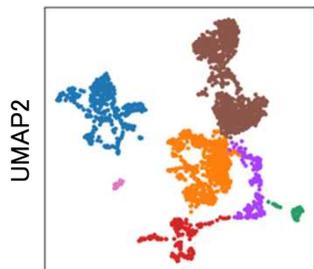


## 炎症誘発細胞の同定と解析



炎症誘発細胞  
可視化マウス

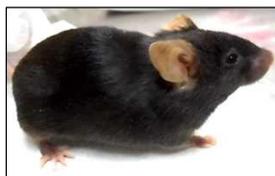
## 一細胞解析



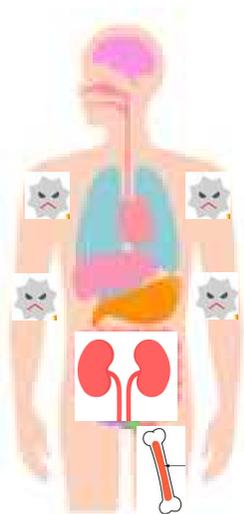
UMAP1

## 個体老化の臓器連関を解明

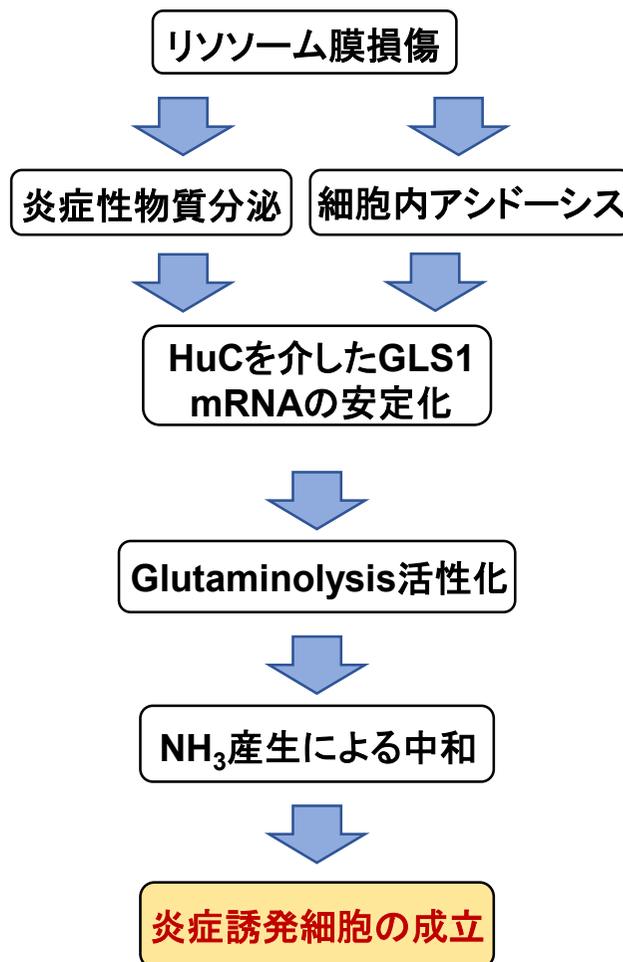
未処理



老化細胞  
蓄積処理



## 炎症誘発細胞除去技術の開発

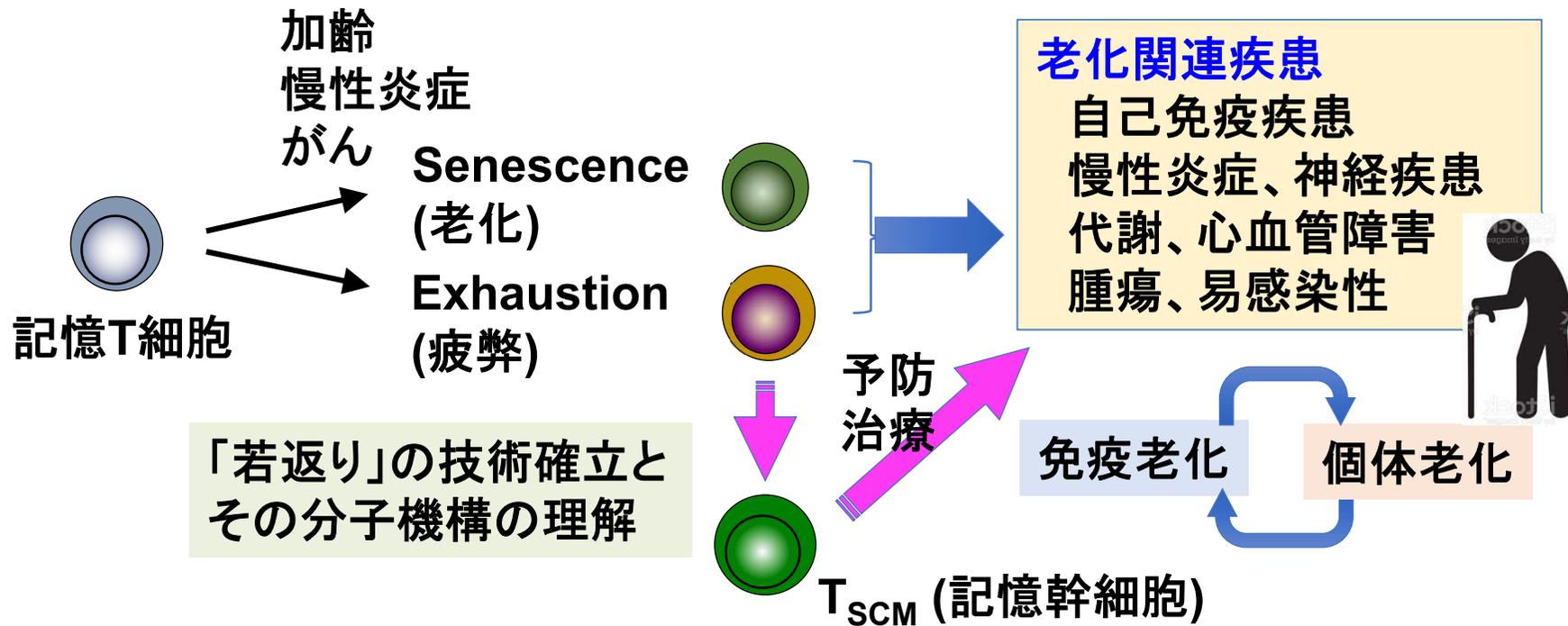


・全過程を  
治療標的と  
して研究を  
推進

・最も有効  
な標的を臨  
床応用

## ② 免疫老化とその改善

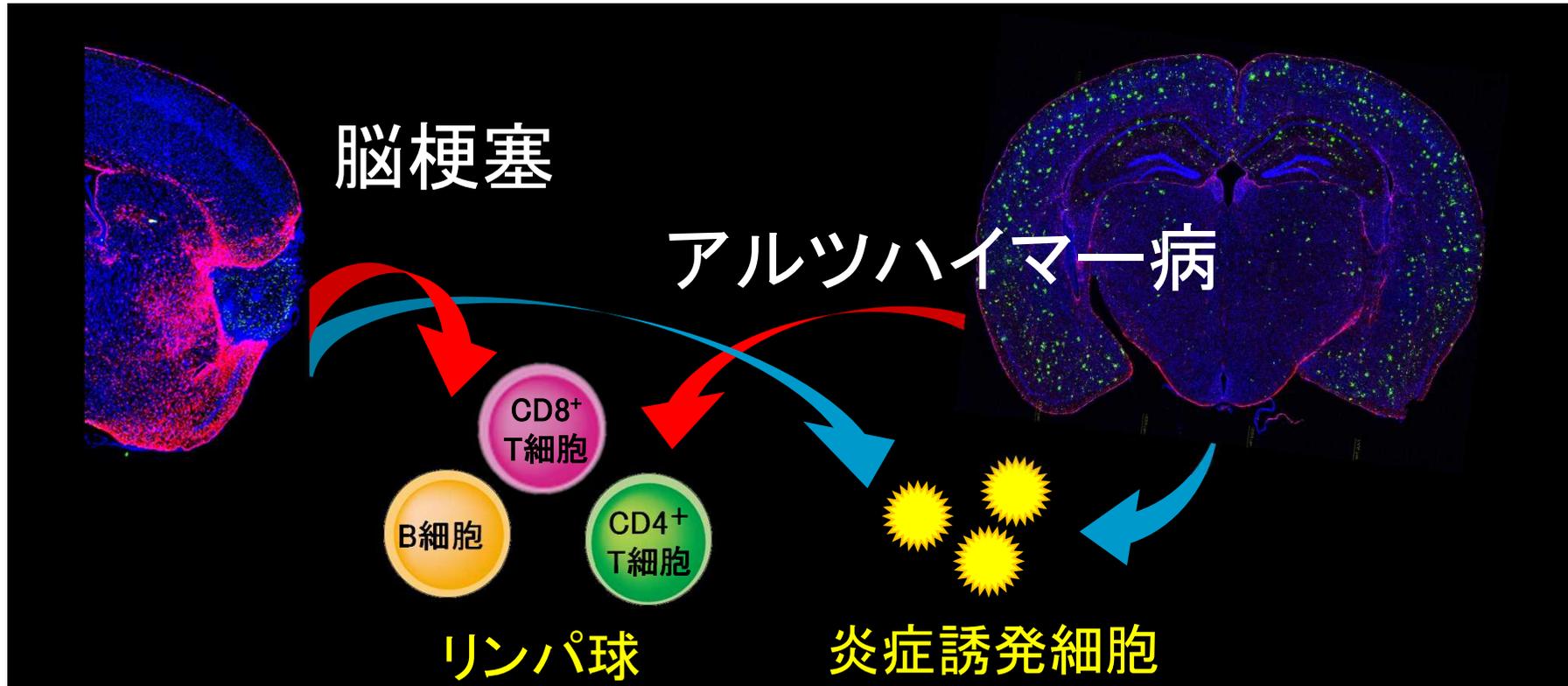
慶應大学  
吉村



- T細胞の老化疲弊メカニズムを解明し、解除し若いメモリーに転換する方法を開発する
- 老化T細胞を除去、もしくは若返らせることで個体での老化関連疾患を予防、治癒可能にする

### ③ 免疫老化による脳内炎症とその改善

九州大学  
伊藤



#### 脳内免疫系の老化

脳内リンパ球の脳機能の制御機構と免疫老化による制御不全の解明

#### 炎症誘発細胞除去

脳内炎症によって誘発される炎症誘発細胞の認識・排除機構の解明



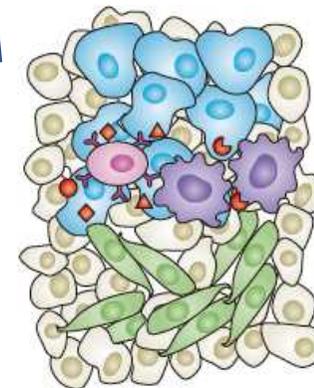
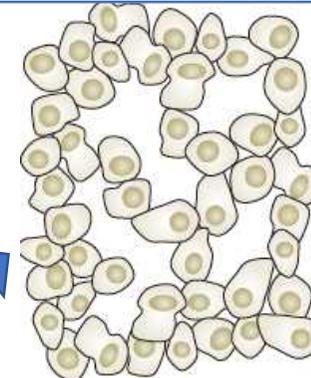
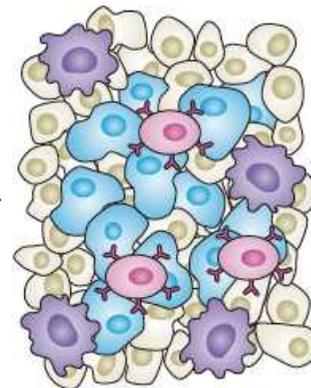
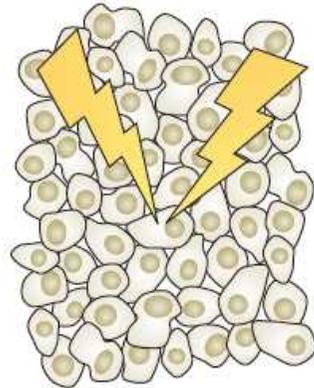
## ④ 心血管系老化とその改善

(1) 老化抗原を標的とした炎症誘発細胞除去治療の開発

炎症誘発細胞の除去

加齢やストレス

炎症誘発細胞の蓄積



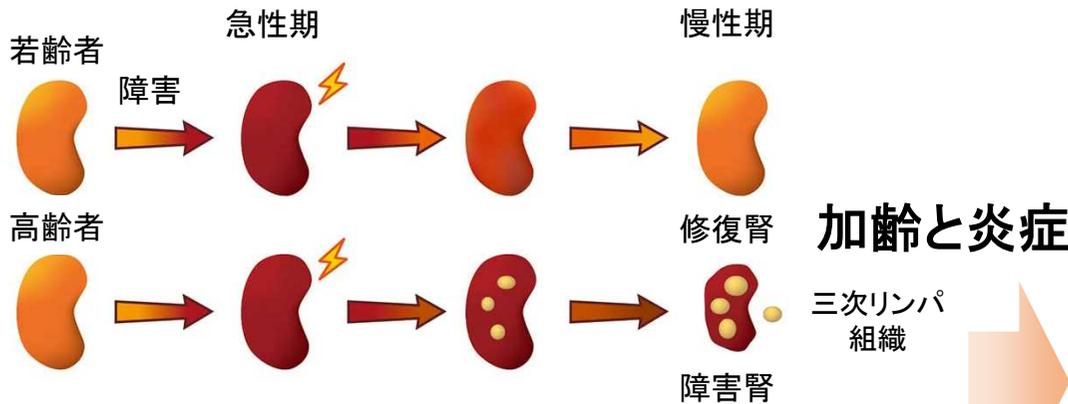
(2) 心血管系への炎症誘発細胞蓄積メカニズムの解明と炎症誘発細胞除去効果の解析

炎症誘発細胞の慢性蓄積

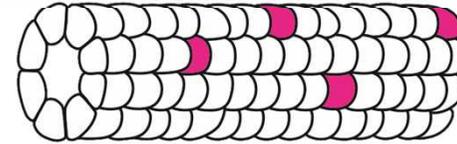
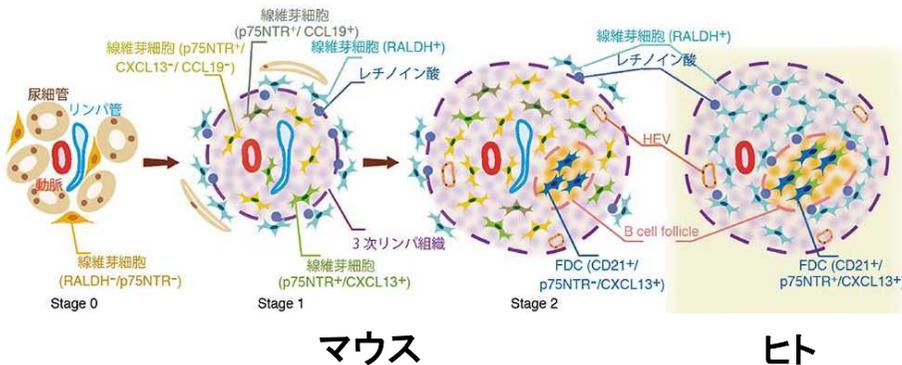


# ⑤ 腎臓老化とその改善

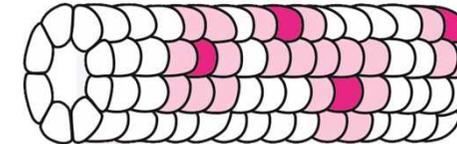
## 高齢者の腎臓が修復しにくい原因は未解明



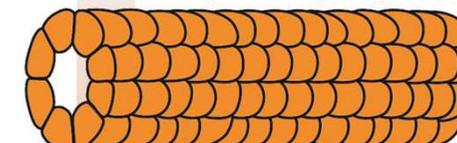
## 種を超えた加齢に伴う三次リンパ組織形成



炎症誘発細胞の網羅的同定と  
制御機構の解析

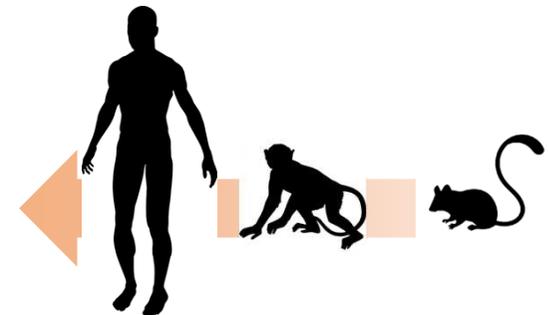


炎症誘発細胞の蓄積が腎臓  
に与える影響の解明



炎症誘発細胞蓄積と個体老化  
の比較

炎症誘発細胞を  
標的とした治療

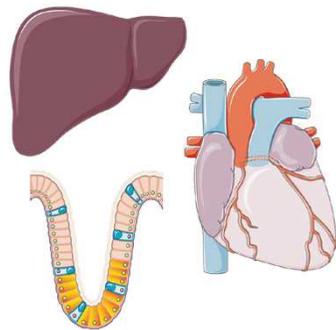


# ⑥ 幹細胞老化とその改善

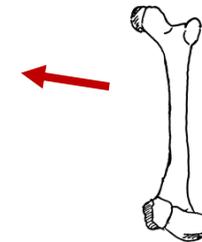
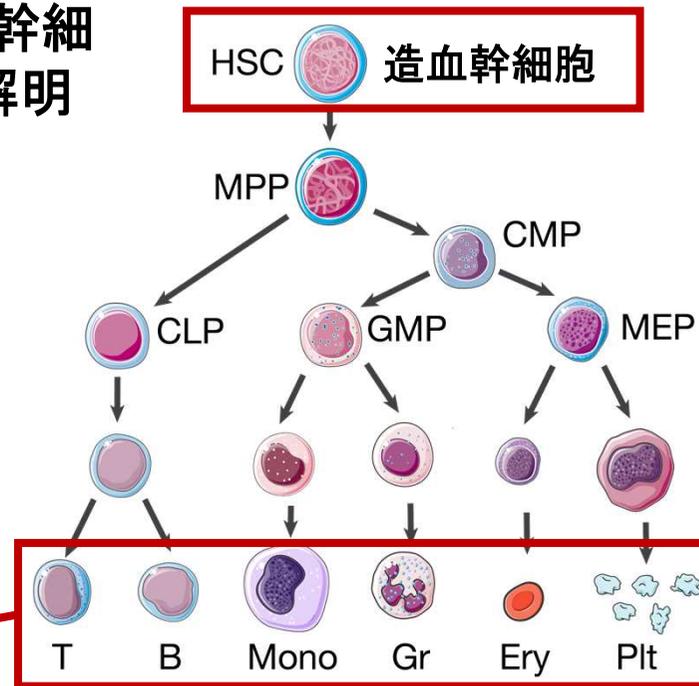
東京大学  
岩間



① 造血システムにおける炎症誘発細胞蓄積と幹細胞性の破綻の実態解明

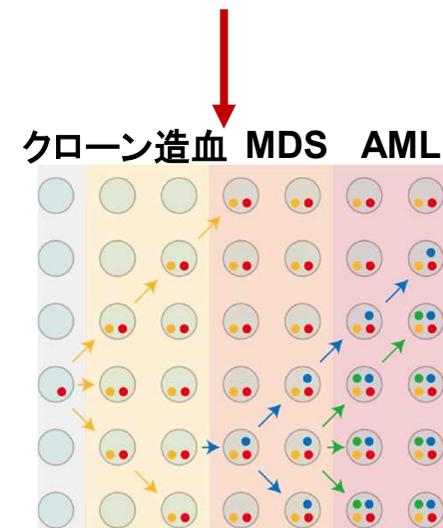


③ 造血システム老化による他臓器老化促進作用の分子基盤の解明



④ 炎症誘発細胞除去による幹細胞性の改善

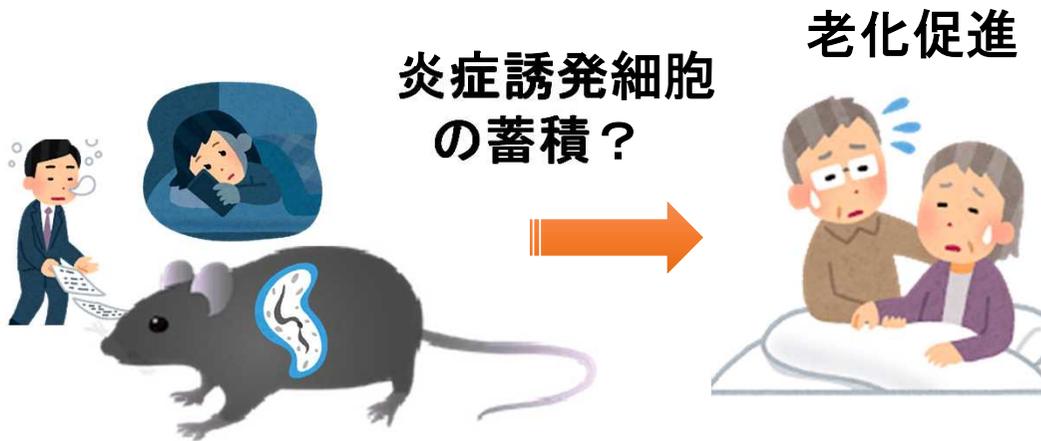
炎症誘発細胞蓄積  
(血液・ニッチ細胞)



② 炎症誘発細胞蓄積によるクローン造血の拡大と形質転換促進作用の解明

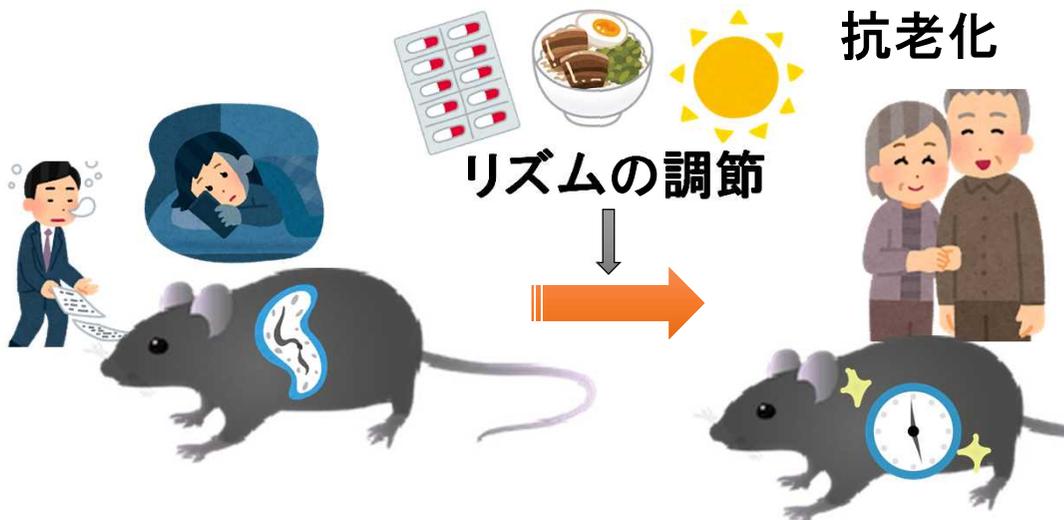
# ⑦ 睡眠障害による老化促進と抗老化

筑波大学  
平野



概日リズム障害・  
睡眠障害による老化  
促進メカニズムの解明

リズム・睡眠障害モデルマウス 炎症誘発細胞蓄積予防



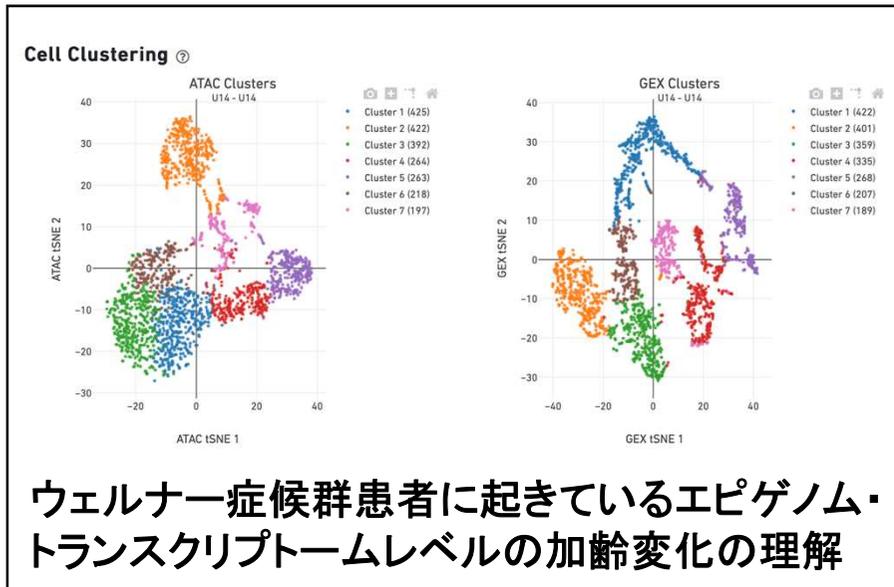
概日リズムの調節による  
抗老化の試み

# ⑧ ゲノミクスによるヒトの老化速度診断 技術の開発

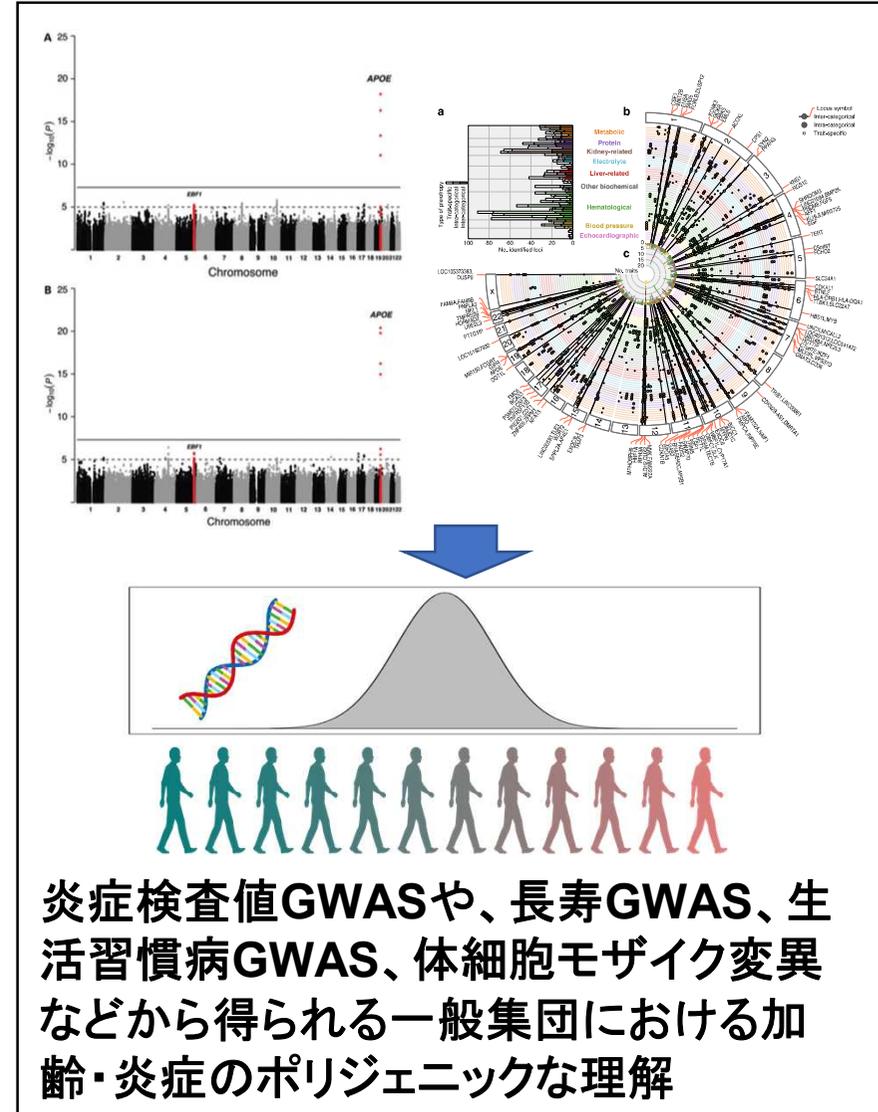
東京大学  
鎌谷



## ウェルナー症候群のゲノム・オミックス解析



ゲノム・オミックス計測データから、ヒトで実際に起きている加齢現象の遺伝学・生物学的解析を行い、バイオマーカーを探索する



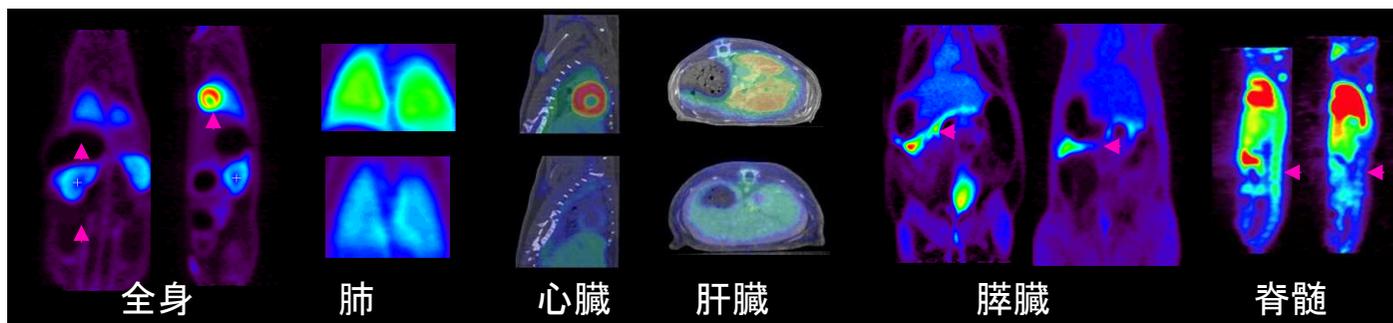
# ⑨ PETによる炎症誘発細胞の定量化と加齢診断法の確立

QST  
張

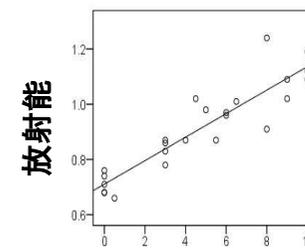
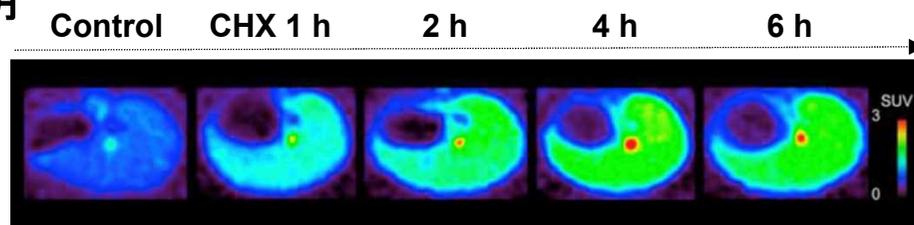
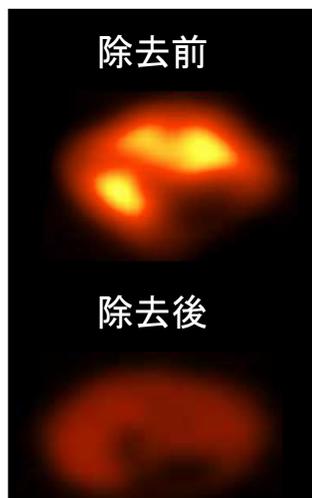


新規PETプローブの開発による、炎症誘発細胞の定量法と加齢診断法を確立

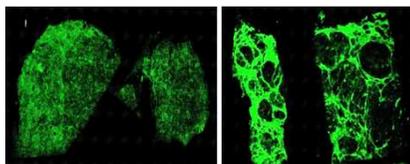
(1) 正常や老化動物モデルを使用し、各種PETプローブの有用性を検証



(2) 炎症誘発細胞に対する除去効果を証明 (3) 炎症誘発細胞の定量化と加齢診断法を確立



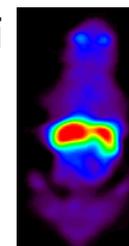
ヒト組織による検証



臨床応用へ  
GMP製造



安全性、  
被曝線量評価



ヒトへ



# ⑩ 新規老化マーカーの同定と加齢診断法の確立

慶應大学  
杉浦



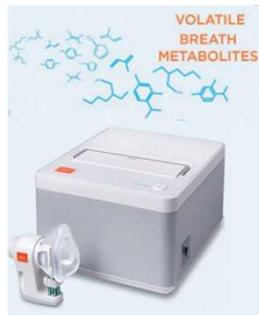
## これまでの知見

炎症誘発細胞はグルタミノリシス経路が亢進している

実施中の研究開発

さらなる研究開発

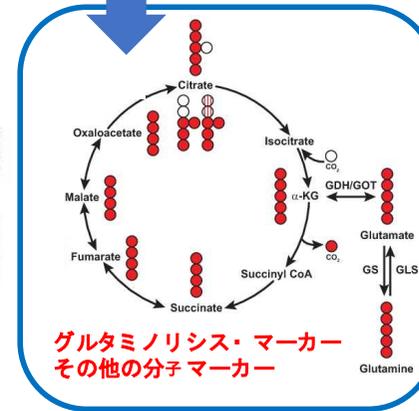
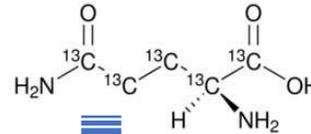
(1) 呼気バイオプシー法の確立



呼気ガス分析



安定同位体 (非放射性) 標識グルタミン投与



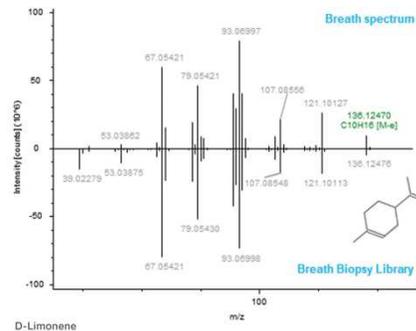
血清/尿分析



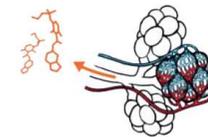
$^{13}\text{C}$ 有機酸  
 $^{15}\text{N}$ アミノ酸

質量分析による、低侵襲な炎症惹起細胞の分子マーカーの日常的なモニター

(2) 新たな呼気バイオマーカーの探索



(3) 老化指標マーカー (炎症誘発細胞蓄積マーカー)の実証



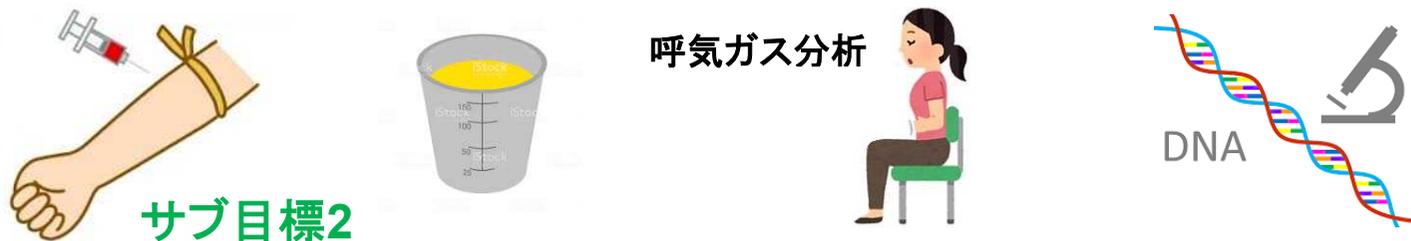
炎症誘発細胞を非侵襲的に  
日常モニターできる方法の確立へ

# 本プロジェクトの10年後の達成目標

## 炎症誘発細胞除去医療の社会実装開始



## 炎症誘発細胞を利用した老化予測・老化度測定技術の開発

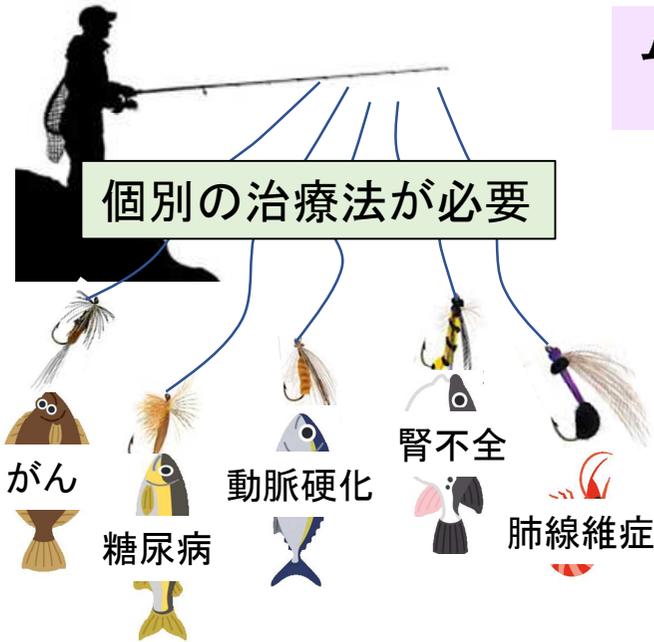


日常的な低侵襲検査で誰もが、世界のどこにいても  
自己の老化予測・老化度測定ができる

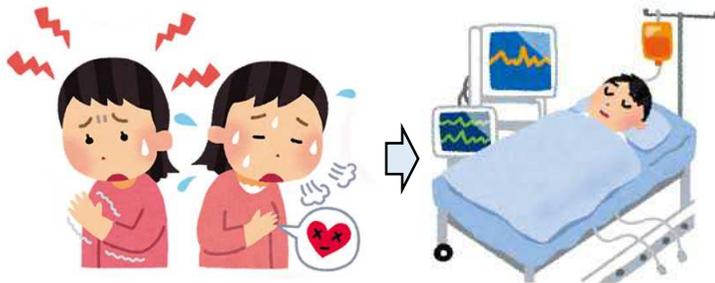
# 本プロジェクトがムーンショットたる所以

## 現状

個々の加齢性疾患に対する個別の治療法を確立する必要がある



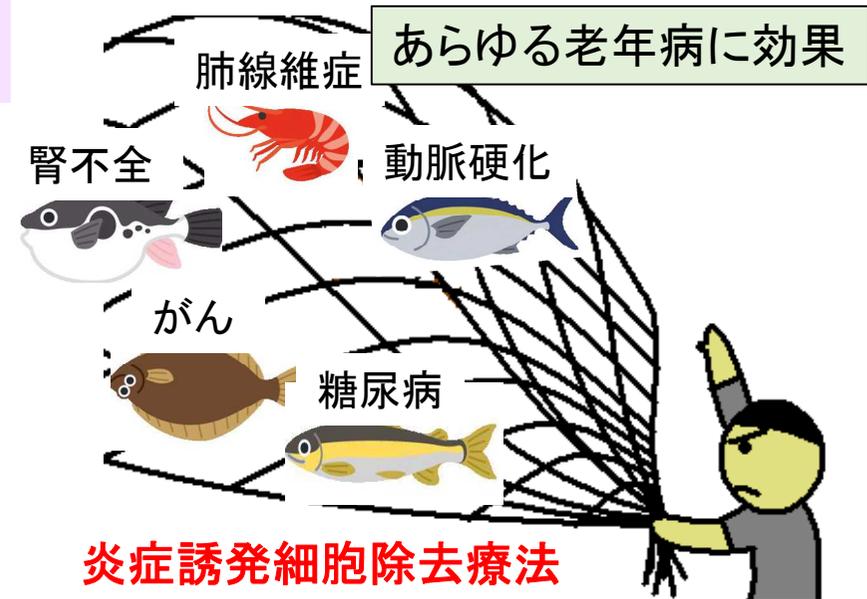
症状が出てから診断・治療



ムーンショット研究

## 2040年

あらゆる老年病を一網打尽にできる医療の確立



症状が出る前に予防



老化度や老化速度を測定する技術を確立