

臨床応用可能な老化細胞除去薬の同定に成功

～ アルツハイマー病などの加齢関連疾患への治療応用の可能性 ～

順天堂大学医学部内科学教室・循環器内科学講座の勝海 悟郎 特任助教、大学院医学研究科循環器内科学 南野 徹 教授らの研究グループは、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)の支援等により、すでに臨床応用されている薬剤から、加齢関連疾患への治療応用を可能にする老化細胞*1除去薬を同定し、その作用機序を明らかにしました。これまで加齢により組織に老化細胞が蓄積し、慢性炎症*2が誘発されることで様々な加齢関連疾患の発症や進行につながるものが少しずつ明らかになってきましたが、病的な老化細胞を除去する薬剤で、大きな副作用の懸念がなく、臨床応用可能なものではありませんでした。今回研究グループは、糖尿病の治療薬として開発されたSGLT2阻害薬*3が、加齢や肥満ストレスに伴い蓄積する老化細胞を除去することで、代謝異常や動脈硬化、加齢に伴うフレイル*4を改善するばかりでなく、早老症マウスの寿命を延長しうることを確認しました。本成果は、アルツハイマー病を含めた様々な加齢関連疾患の治療への応用の可能性を示唆するものです。

本論文は*Nature Aging*誌のオンライン版に2024年5月30日付で公開されます。

本研究成果のポイント

- 糖尿病の治療薬であるSGLT2阻害薬が、老化細胞除去薬として作用する
- SGLT2阻害薬によって、様々な加齢関連疾患における病的老化形質が改善する
- SGLT2阻害薬は、免疫チェックポイント分子を制御することで免疫系による老化細胞除去を促進している

背景

加齢や肥満などの代謝ストレスによって、生活習慣病やアルツハイマー病などの加齢関連疾患が発症・進展することが知られていますが、その仕組みはよくわかっていません。研究グループでは、これまで30年以上にわたって加齢関連疾患の発症メカニズムについて研究を進め、加齢やストレスによって組織に老化細胞が蓄積し、それによって引き起こされる慢性炎症が、加齢関連疾患の発症・進展に関わっていることを明らかにしてきました。さらに最近、蓄積した老化細胞を除去(セノリシス*5)することで、加齢関連疾患における病的な老化形質を改善しうることが示されています。しかしながら、これまで報告されている老化細胞除去薬は、抗がん剤として使用されているものが多く、副作用の懸念がありました。そこで研究グループは、より老化細胞に選択的に作用し、副作用の少ない治療法の開発を目指して研究を行いました。

内容

加齢に伴うストレスによって染色体損傷が発生すると細胞はがん化を防ぐため老化し、細胞分裂を停止します。このようにして組織に蓄積した老化細胞は、SASP因子*6という炎症分子を分泌することで免疫系を活性化し、自らを除去されるようにプログラムされています。しかし、何らかの原因でこの除去機構が働かないと、老化細胞の蓄積が長引き、組織の慢性炎症とそれに伴う加齢関連疾患の発症・進展につながります。一方以前より、カロリー制限によって寿命が延長することが知られていますが、カロリー制限によって寿命が延長した個体では、加齢に伴う老化細胞の蓄積が抑制されていることも知られていました。研究グループは、尿への糖の排出を促進することで、血糖を低下させる糖尿病治療薬（SGLT2阻害薬）の投与によって、カロリー制限を模倣した状態となり、老化細胞の蓄積が抑制され、その除去が促進されるのではないかと考えました。

そこでまず、高脂肪食によって肥満させたマウスにおいて、短期間のSGLT2阻害薬の投与を行って見たところ、内臓脂肪に蓄積した老化細胞が除去されるとともに内臓脂肪の炎症が改善し、糖代謝異常やインスリン抵抗性の改善がみられました。これとは対照的に、短期間のインスリン投与によって肥満マウスの高血糖を改善しても、内臓脂肪に蓄積した老化細胞は除去されず、内臓脂肪の炎症も改善しないことがわかりました。これらの結果により、SGLT2阻害薬による老化細胞除去効果は、血糖の改善とは関連なく、特有の効果であることがわかりました。その作用機序を明らかにするためにメタボローム解析を行って見たところ、SGLT2阻害薬の投与によって、AICARというAMPK*7を活性化する代謝産物が増加していることがわかりました。実際、様々な実験からSGLT2阻害薬の老化細胞除去効果にはAMPKの活性化が重要であることがわかりました。さらにAMPKの活性化は、特に悪性度の高い老化細胞でその発現レベルが上昇している免疫チェックポイント分子（PD-L1*8）を抑制することで、老化細胞除去機構を担う免疫系を活性化し、老化細胞除去を促進することが明らかとなりました。

同様にSGLT2阻害薬の投与は、高コレステロール血症によって形成が促進された動脈硬化巣から老化細胞を除去することで、動脈硬化プラークの縮小を促進していました。また、SGLT2阻害薬の投与によって、加齢に伴うフレイルの改善や早老症マウスの寿命の延長などを観察することができました。

今後の展開

今回、研究グループは、加齢関連疾患に対する新しい治療法の確立に向けて新規老化細胞除去薬を同定し、その作用機序を明らかにしました。これまでの老化細胞除去薬は、抗がん剤として使用されているものが多く、その副作用が懸念されていましたが、SGLT2阻害薬は、老化細胞除去を担う免疫系を活性化することで老化細胞除去を促進する点において、新しいクラスの老化細胞除去薬であり、副作用の懸念も少ない治療薬となります。本研究では、糖尿病や動脈硬化、フレイルに対する改善効果や早老症に対する寿命延長効果を確認できたことで、今後はアルツハイマー病を含めた様々な加齢関連疾患での検証や、ヒトへの臨床応用が期待されます。

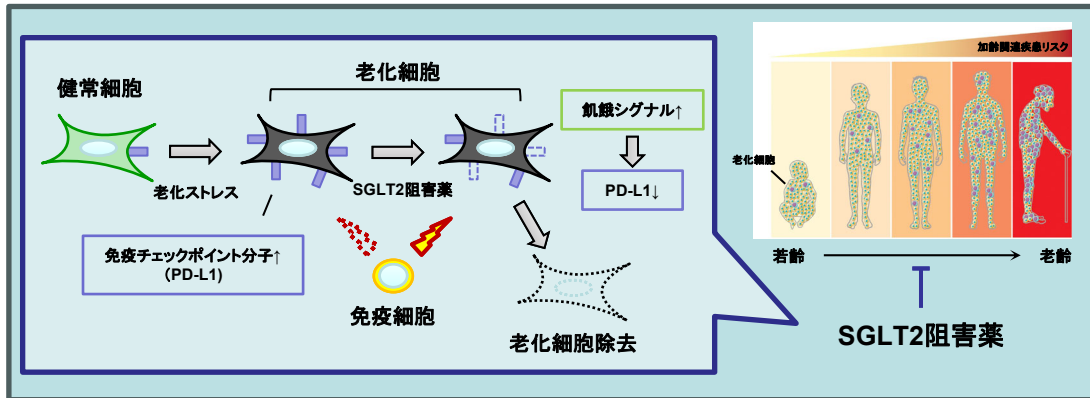
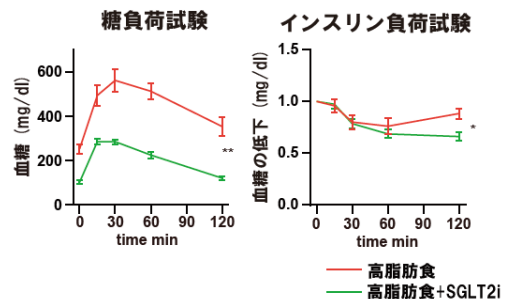
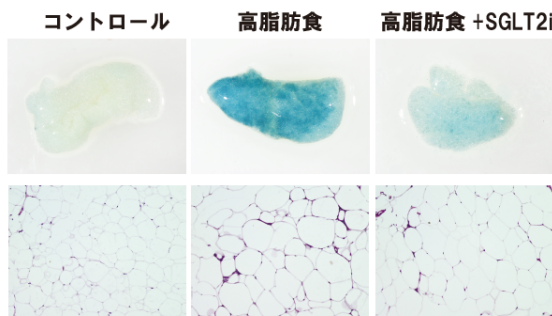


図1: SGLT2阻害薬の老化細胞除去メカニズム

SGLT2阻害薬によって、老化細胞除去機構を担う免疫系が活性化され、老化細胞が除去されることによって、慢性炎症が改善する。

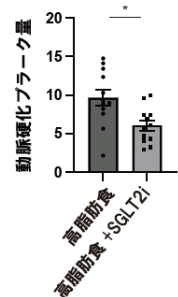
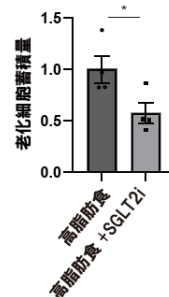
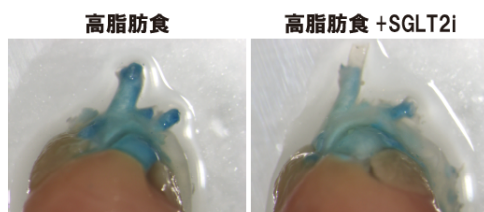
肥満マウスモデル

細胞老化染色（上段）と HE 染色（下段）



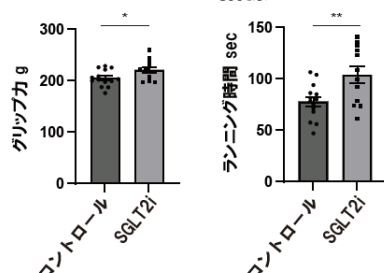
動脈硬化マウスモデル

細胞老化染色



高齢マウス

フレイル指標



早老症マウスモデル

生存率

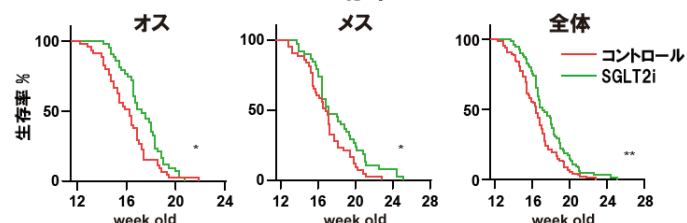


図2: 老化細胞除去薬の効果

SGLT2阻害薬によって老化細胞が除去され、肥満に伴う糖尿病や動脈硬化、加齢に伴うフレイルの改善、早老症マウスの寿命の延長が認められた。

＜研究内容に関するお問合せ先＞順天堂大学大学院医学研究科循環器内科学 教授 南野 徹〔TEL:03-5802-1054〕

＜取材に関するお問合せ先＞順天堂大学 総務部文書・広報課 担当: 濱田 〔TEL:03-5802-1006〕

用語解説

- *1 **老化細胞**: 様々なストレスによって染色体に傷が入ることで不可逆的に細胞分裂を停止した状態になった細胞。細胞老化は、がん発症抑制機構の一つ。
- *2 **慢性炎症**: 老化細胞によって分泌される炎症性サイトカインによって引き起こされる非感染性炎症。
- *3 **SGLT2阻害薬**: SGLT2は腎臓の近位尿細管に局在するナトリウムグルコース共輸送体。その阻害によって糖質を尿へ排出するため、糖尿病の治療薬として使用されている。
- *4 **フレイル**: 加齢などに伴って身体機能が低下している状態。
- *5 **セノリシス**: 老化細胞を選択的に除去すること。
- *6 **SASP因子**: 細胞老化関連分泌形質因子。多くは炎症性サイトカイン。
- *7 **AMPK**: 細胞内のエネルギーが不足すると活性化するリン酸化酵素。AMPやその類似代謝産物であるAICARによって活性化される。
- *8 **PD-L1**: 細胞の表面に発現しているタンパク質で、免疫細胞であるT細胞の表面にあるPD-1と呼ばれるタンパク質に結合し、免疫細胞の働きを抑制して「攻撃をしないように」と免疫の働きにブレーキをかける役割をしている。

原著論文

本研究は*Nature Aging*誌のオンライン版で(2024年5月30日付)公開されます。

タイトル: SGLT2 inhibition eliminates senescent cells and alleviates pathological aging

タイトル(日本語訳): SGLT2阻害は老化細胞を除去し、病的老化を改善する

著者: Goro Katsuomi(1, Ippei Shimizu(2, Masayoshi Suda(1, Yohko Yoshida (1, Takaaki Furihata (1, Yusuke Joki(1, Chieh-Lun Hsiao(1, Liang Jiaqi(1, Shinya Fujiki(3, Manabu Abe(4, Masataka Sugimoto(5, Tomoyoshi Soga(6, and Tohru Minamino(1

著者(日本語表記): 勝海悟郎1)、清水逸平2)、須田将吉1)、吉田陽子1)、降旗高明1)、上木裕介1)、Chieh-Lun Hsiao1)、Liang Jiaqi1)、藤木伸也3)、阿部 学4)、杉本昌隆5)、曾我朋義6)、南野 徹1)

著者所属: 1)順天堂大学大学院医学研究科循環器内科学講座、2)国立循環器病研究センター心血管老化制御部、3)新潟大学大学院医歯学総合研究科循環器内科学講座、4)新潟大学脳研究所、5)東京都健康長寿医療センター研究所、6)慶應義塾大学先端生命科学研究所

DOI: 10.1038/s43587-024-00642-y

本研究は、AMEDムーンショット型研究開発事業(21zf0127003)「炎症誘発細胞除去による100歳を目指した健康寿命延伸医療の実現」、AMED-CREST(24gm1110012)「全ライフコースを対象とした個体の機能低下機構の解明」研究開発領域、JSPS科研費基盤(S)(JP 23H05487)、文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成事業、学術研究振興資金、および、車両競技公益資金記念財団の支援を受け、多施設との共同研究の基に実施されました。なお、本研究にご協力いただいた皆様には深謝いたします。

AMEDでは、ムーンショット型研究開発事業の目標7「2040年までに、主要な疾患を予防・克服し100歳まで健康不安なく人生を楽しむためのサステナブルな医療・介護システムの実現」の達成にむけて研究開発を推進しています。

<研究内容に関するお問い合わせ先>

順天堂大学大学院医学研究科
循環器内科学
教授 南野 徹 (みなみの とおる)
TEL : 03-5802-1054
FAX : 03-5689-0627
E-mail: t.minamino@juntendo.ac.jp
<https://juntendo-cvbm.com/>

< AMED事業に関する お問い合わせ先>

日本医療研究開発機構
(AMED)
研究開発統括推進室
基金事業課
TEL: 03-6865-5495
FAX: 03-6870-2241
E-mail :
moonshot@amed.go.jp

<取材に関するお問い合わせ先>

順天堂大学 総務局 総務部 文書・広報課
担当: 濱田
TEL : 03-5802-1006
FAX : 03-3814-9100
E-mail: pr@juntendo.ac.jp
<https://www.juntendo.ac.jp>



順天堂大学は、SDGsに取り組んでいます。