

2.3.3 老化

(1) 研究開発領域の定義

生物は成熟期以降、時間の経過とともに様々な生理機能が低下し、外界への適応力も低下していく。これらの細胞、臓器、個体レベルでの機能低下、およびその過程が「老化」である。厳密には、機能低下を伴わない経時変化は「加齢現象」として区別する場合もあるが、ここでは特に断らない限り、「老化」を包括的な用語として用いる。本研究開発領域は老化・寿命の基本メカニズムおよび老化関連疾患の解明と制御を目指して、細胞レベルから個体レベルまでの研究開発を推進するものである。

(2) キーワード

老化、抗加齢医学、健康寿命、老化関連疾患、臓器連関、機能低下、細胞老化、ミトコンドリア機能障害、オートファジー、NAD (nicotinamide adenine dinucleotide)、senolytics

(3) 研究開発領域の概要

[本領域の意義]

老化は高齢者の機能障害や疾病発症の最大のリスクファクターである。過去約20年にわたる老化・寿命研究の長足の進歩により、老化・寿命の制御に関わる重要なシグナル伝達系、制御因子が明らかにされ、これらのメカニズムが生活習慣(栄養等)や環境因子とどのように相互作用しているのかが理解されるようになった。こうした理解に基づいて、老化・寿命のプロセスを制御し、老化関連疾患を予防していこうという「抗加齢医学」が世界の主流となりつつある。少子高齢化はすでに、ヨーロッパの主要各国、日本・韓国・中国・シンガポールなどのアジア圏各国において確実に進行している。また、平均寿命の延伸にともない、健康寿命との差が拡大することが大きな問題となっている。そこで、最新の老化・寿命研究に基づく厳密な科学的基盤に立脚し、国民、とりわけ高齢者が精神的にも肉体的にも健康を保持し、積極的に社会に参加し、社会と関わりを持ち続けることを可能とする「Productive Aging」を実現していくことが、21世紀における日本、また世界の喫緊の課題となってきた。

世界的には、モデル生物において老化・寿命制御に関わるシグナル伝達系、因子が次々に解明されており、抗老化方法論をヒトへ応用していく研究も精力的に進められている。まさに超高齢社会に突入している現代社会において、高齢人口の増大に伴う医療費の急増、要介護に陥る原因となる老化関連疾患の罹患率の上昇と個体の機能不全の増大は、社会に大きな経済的負担をもたらす原因となっており、老化・寿命のメカニズムの理解と制御は喫緊の課題である。

[研究開発の動向]

【老化、寿命制御の基本メカニズムの研究】

・老化制御の中核、統合的な老化を担う機構の解析

老化は個体の統合的な現象であり、その統合的制御を担う機構の解明が世界的に重要な課題となってきた。2013年にCai、Imaiのグループが、哺乳類における老化・寿命の制御中枢が、脳、さらに言うならば視床下部に存在すると報告し、老化・寿命制御研究に新たな突破口を開いた^{1), 2)}。その後、Caiのグループは、視床下部に存在する神経幹細胞がそこから分泌されるエクソソームに含まれるマイクロRNAを使い、全身の老化形態を制御すること³⁾、一方、Imaiのグループは、脂肪組織から分泌されるeNAMPT

(extracellular nicotinamide phosphoribosyltransferase) が、視床下部の NAD 合成および機能を支え、その結果、健康寿命を延伸することを報告している⁴⁾。現在もなお、各臓器・組織間のコミュニケーション、すなわち臓器連関による複雑なフィードバック制御系の解析が、老化・寿命制御の理解に欠かせないテーマとなっている。加えて、視床下部自体の老化・寿命制御における機能解析として、一細胞レベルで遺伝子発現の網羅的解析などが報告されている。一方、遺伝子レベルの解析のみではさらなる大きな発見には繋がらず、現在では、睡眠などの視床下部の生理学的機能調節に着目した新たなアプローチから、中枢性の老化・寿命制御機構が明らかにされようとしている。

- ・老化の共通素因としてのミトコンドリア機能障害および全身性の NAD の減少

様々なモデル生物での研究から、ミトコンドリアの機能障害が老化全般の共通素因として浮かび上がってきており、細胞老化、慢性炎症、幹細胞活性の低下⁵⁾ などとの関連がこれまでに報告されている。ミトコンドリアにおける酸化リン酸化に必要なタンパク質群の間で、核内 DNA とミトコンドリア DNA がコードするタンパク質の間の量的なバランスが変化すると (mitonuclear protein imbalance と呼ばれる)、mitochondrial unfolded protein response (mtUPR) と呼ばれる反応が惹起され、これが老化・寿命の制御に重要であることが、スイスの Johan Auwerx のグループから報告されている⁶⁾。一方、Imai のグループは、全身の様々な臓器・組織で NAD が減少することを見出している⁷⁾ が、近年、この NAD の減少が、慢性炎症によって生じると考えられる NAD 合成系の減退、およびゲノム障害による PARPs (poly-ADP-ribose polymerases) の活性化と CD38 の発現上昇による NAD 消費の増大の二つの要因によって起こり、老化に伴う様々な機能減退に寄与していることが明らかになってきた⁸⁻¹⁰⁾。少なくとも線虫においては、NAD を上昇させることで、mitonuclear protein imbalance が誘導され、mtUPR が活性化することにより、寿命の延伸が起こることが示されている¹¹⁾。最近、神経特異的な histone 3 lysine 9 methyltransferase を介した生物間に共通したエピジェネティックなミトコンドリア活性の制御機序も明らかになってきており¹²⁾、脳内の mitonuclear protein imbalance の制御への関与も注目される。

- ・老化関連病態における細胞老化の重要性

細胞は一定の回数細胞分裂を繰り返して増殖した後、不可逆的に増殖を停止し、非常に多彩な機能変化を示す。この現象は今日「細胞老化（cellular senescence）」と呼ばれ、1950年代から研究が続けられ、現在も最も重要な研究課題の一つである。ヒトの細胞老化の原因としては、テロメア長の短縮や、がん遺伝子の活性化、酸化ストレスなど非常に多くの生理的・病理学的要因によって誘導されることが明らかにされ、個体老化の過程で老化細胞は様々な臓器で生じ体内に蓄積することが明らかにされてきた。さらに老化細胞は、炎症性サイトカイン、ケモカイン、増殖因子などを積極的に分泌しており、この性質は Senescence-Associated Secretory Phenotype (SASP) と呼ばれている。老化の過程で様々な臓器に発生する老化細胞は、SASP 因子を介して周囲に炎症反応を惹起することで、いくつかの老化関連疾患の病理に重要な役割を果たしていることが、数々の報告によって示されている^{13), 14)}。近年、細胞老化に伴うエピゲノム変化や老化細胞で細胞質に蓄積する核外 DNA によって細胞質核酸センサー (cGAS/STING) が活性化され、SASP の増悪化が引き起こされることが報告されている^{15), 16)}。加えて、老化細胞の代謝的な特徴も明らかになってきており¹⁷⁾、老化細胞を体内から除去することで様々な老化関連疾患の病態を改善し、寿命を延伸させることができることが数々報告されている^{18), 19)}。一方で、血管内皮細胞の場合には、細胞老化の特徴を示す細胞が、老化の過程で肝臓や血管周囲組織の機能を保つ上で重要な役割を果たしていることも報告されてお

り²⁰⁾、老化細胞の除去に関しては今後のさらなる注意深い研究が必要であると考えられる。

・体循環因子と老化関連疾患の関り

若齢と高齢マウスのヘテロ接合により体循環を共有することで、高齢マウスの臓器が若齢マウスのように変化すること、また高齢マウスの血液によって老化の表現型を誘導することから、体循環システムに含まれる因子によって老化の表現型が制御されている可能性が示されている^{21), 22)}。また最近、加齢と共に体内に蓄積した老化細胞ではエクソソームなどの細胞外小胞の分泌が亢進することや²³⁾、細胞外小胞に含まれるタンパク質・脂質・核酸などが老化の表現型を制御する可能性が新たに見出され²⁴⁾、体循環因子が臓器連関に関わることが注目を集めている。

・Microbiome と老化の関係に関する新たな展開

近年、腸内細菌叢 (microbiome) が老化・寿命制御に与える重要な影響が着目されている。2017年にWangのグループは、線虫において、腸内細菌が産生する多糖類の一種である colanic acid が、ホストである線虫・ショウジョウバエの mtUPR を活性化することによって寿命を延伸することを見出した²⁵⁾。また、大谷、原のグループは、肥満が腸内細菌叢を変化させ、deoxycholic acid の産生を上昇させることにより、肝臓の stellate cells の細胞老化を誘導し、肝癌の発生を上昇させることを示した²⁶⁾。また、Valenzano のグループは、新しい老化研究モデルである African Turquoise killifish を用いて、若年個体の腸内細菌叢が、生理学的機能を保ち、寿命を保つために重要であることを示した²⁷⁾。腸内細菌叢の老化・寿命制御における重要性については、まだ不明な点も多いが、最近、早老症マウスに生じる腸内細菌叢の異常 (dysbiosis) を改善させると、寿命が有意に延伸することが報告された²⁸⁾。また、腸内細菌叢が神経変性疾患の発症・進展へも影響しうる知見も報告され^{29), 30)}、脳-腸内細菌叢連関の老化制御への関与は、今後さらに研究が行われていくものと思われる。

・オートファジー活性経路の老化制御への役割

オートファジー活性は、マウスの様々な臓器・組織において加齢に伴い低下する。Levin のグループは、Bcl2 との結合が阻害されることでオートファジーが活性化された Beclin1 変異マウス³¹⁾、吉森のグループは、Beclin1 と結合するオートファジー活性抑制因子 Rubicon 活性が抑制されたマウス³²⁾ ではオートファジーが活性化され寿命が有意に延伸することを報告した。これらの報告から、オートファジーの活性化機序を直接調節することで寿命延伸に繋がることが証明された。また、オートファジー活性化が寿命を延伸することは、線虫やショウジョウバエにおいても報告されている³²⁾。一方、オートファジー活性の作用には性差や臓器特異的な作用がある可能性があることも示唆されており、今後、臓器・組織特異的な作用検討が進むことが予想される。

【老化を遅らせ、寿命をのばす創薬研究】

・Senolytics と senostatics の開発

上述した最近の細胞老化研究の成果を受け、生体内から老化細胞を選択的に除去する薬剤 (senolytics と呼ばれる) の開発が進行している。Kirkland のグループが 2015 年に、dasatinib と quercetin に老化細胞を選択的に細胞死へと誘導して除去する作用があることを報告し、これらの薬物を senolytics と名付けた³³⁾。その後も老化細胞のアポトーシス抵抗性に着目し BCL-2 ファミリー、PI3K/AKT、p53/FOXO2、

HSP90、HIF1aなどを標的とした新たな senolytics が同定されるとともに³⁴⁾、senolytics によって老化細胞を除去することにより老化に伴う骨の喪失を防ぐことや³⁵⁾、老齢マウスの機能不全を改善し寿命を延ばすことができることが示されている³⁶⁾。また、CAR-T細胞を利用して老化細胞を除去する試みや³⁷⁾、老化細胞が加齢性疾患の発症に関与する原因の一つであるSASPを標的としたsenostaticsの開発も進められている。日本においてはオートファジーを標的とすることで老化細胞を除去する薬剤³⁸⁾ や老化細胞を除去するワクチンの開発³⁹⁾ が進められている。

・ NAD 合成中間体の研究と応用

前述したように、全身性に NAD の低下が起こってくることが、老化に伴う組織・臓器の機能低下をもたらすこと、また数多くの老化関連疾患の共通病態となっていることがコンセンサスとなり、全身性に NAD レベルをあげることによって、老化および老化関連疾患を予防・治療しようという方法論が着目されるようになった。NAD 合成を促進させる方法^{8), 9)} と、異常な NAD 消費を抑制する方法が検討されているが、NAD 合成中間体を用いて NAD 合成を促進させる方法については、少なくとも齧歯類のモデルにおいて、顕著な抗老化作用、また多くの老化関連疾患の改善・治療作用が得られることが報告され注目されている¹⁰⁾。NAD 合成で着目されている中間体は、nicotinamide mononucleotide (NMN) と nicotinamide riboside (NR) である。NR については、すでに10報近い臨床研究結果が発表されており、ヒトにおける安全性が確認されているものの、現時点までにNR単体でのヒトにおける有効性は確認されていない。NMN に関しては、慶應義塾大学において単回投与の安全性が検証され⁴⁰⁾、ワシントン大学（ミズーリ州セントルイス）で行われた臨床試験が終了した段階である。NRは米国 ChromaDex 社が生産、販売しているが、NMNの開発、製品化は我が国がリードしており、オリエンタル酵母工業、新興和製薬の2社が世界に先駆けてそれを実現した。

・ Rapamycin、rapalog に関する研究

マウスなどの動物実験において様々な老化抑制作用を示し、寿命を延伸させることが証明された rapamycin について、またその誘導体である rapalog について、開発・研究が促進されている。特に rapamycin については、シアトルのワシントン大学が主導する Dog Aging Project において、ペットとして飼われているイヌに rapamycin を長期投与し、老化と寿命への効果を検討するという大きなプロジェクトが進行中である。その結果の一部は既に発表されており、心機能の改善が認められている⁴¹⁾。一方、rapalog の開発に関してはノバルティス社が先行しており、2014年にはノバルティス社の Mannick のグループが mTOR 阻害剤である RAD001 が免疫系の老化を改善することを示した⁴²⁾。2018年には、BEZ235 と RAD001 の低用量の組み合わせが、選択的に mTOR complex 1 を阻害し、老齢の被験者においてウイルス感染の罹患率を低減させることを報告した⁴³⁾。2018年より、ノバルティス社の rapalog の開発は、スピントフカンパニーである resTORbio にライセンスされ、開発が続行している。

【生理学的老化のバイオマーカーおよび biometric の開発】

ヒトの健康寿命を延伸するためには、第一に、生理学的年齢を的確に把握することが重要であり、そのための指標となる biometric やバイオマーカーを確立することも老化研究分野における大きな課題の一つである。これまでに、握力、歩容、免疫能、テロメア長、終末糖化産物、細胞老化、DNA メチル化⁴⁴⁾ などがヒトの生理学的年齢の計測方法として提案されている。この中でも、DNA メチル化が最も有望な生理学的年齢のバイオマーカーとして挙げられている。しかしながら、DNA メチル化測定には血液もしくは組織検体の採取が

必須であり、加えて、費用が高く、計測時間が長いことが難点である。最近、米国のElysium社によって唾液をサンプルとしたDNAメチル化測定による老化度評価の方法が開発された。また最近では、非侵襲的な生理学的年齢の計測方法の開発研究も進んでおり、将来的な応用に期待が寄せられる。例えば、Jing-Dong Jackie Hanのグループは、ヒトの顔の3D画像を定量化し得られた顔の特徴から生理学的年齢が認証しうる可能性を報告した⁴⁵⁾。また、近年、高齢者の脆弱性あり（フレイル）の指標となるFrailty Index (FI) が、臨床において簡便で非侵襲的な生理学的年齢の計測で、且つ、死亡予測としてはDNAメチル化よりも精度が高く⁴⁶⁾、注目されている。最近、大規模な長期マウス実験でも、マウス版FIが健康寿命と個体寿命を有意に反映していることが報告されている⁴⁷⁾。

【その他の概況】

進化的に保存されている老化・寿命制御に関わる重要なシグナル伝達系、制御因子として、インスリン / インスリン様成長因子シグナル伝達系、mTORシグナル伝達系、そしてNAD依存性脱アセチル化 / アシル化酵素ファミリーであるサーチュインの重要性が確立され、現在はそれぞれのさらに詳細な研究が進んでいる。カロリー制限に関する研究は古く、現在も盛んに行われている。最近の知見では、米国NIHのde Caboのグループが、摂餌量やカロリーは制限せずに摂餌時間のみ活動期に限定する一食給餌も、健康寿命および個体寿命を有意に延伸することを報告した⁴⁸⁾。また、TCA回路の代謝産物である α ケトグルタル酸カルシウム塩を含む食餌を中年齢マウスに与えると、FIから算出される生物学的年齢が低く、SASPが抑制され、健康寿命が有意に延伸し⁴⁹⁾、ヒトにおいても、隔日絶食が安全性の高い老化への介入となりうる知見が報告され^{50), 51)}。臨床応用が大いに期待されるが、未だ根本的なメカニズム解明が課題である。我が国においては、2017年より始まったAMEDの「老化メカニズムの解明・制御プロジェクト」の意義は大きい。我が国におけるこれまでの老化研究は、老化現象、老化疾患に関する研究であり、特に酸化ストレス学説に偏る傾向にあった。しかし、この新しいAMEDのプロジェクトにより世界の潮流に伍する形で研究が開始され、今後の発展が大きく期待される。一方で、世界の抗老化医学の興隆を見ると、日本の状況はまだまだ改善の余地があると考えられ、特に厳密な科学的基盤に立脚した抗老化方法論の早期の応用と社会実装が望まれる。

(4) 注目動向

【新展開・技術トピックス】

ここ最近の動向として特筆すべきなのは、老化を創薬標的として捉え、抗老化医学の成果を創薬に結びつける動きが加速してきたことである。ほんの数年前までは、老化を創薬標的として捉えることは意味をなさないという風潮が支配的であったが、近年、老化を治療することで加齢に伴ういくつかの慢性病の大きな原因を絶つことができる可能性が注目されており⁵²⁾、風向きが急速に変わってきた。これまでのような老化“予防”ばかりでなく、老化“治療”研究が各国で推進されている点は重要である。米国では健康寿命延伸を目指した臨床研究について、専門家会議での議論が始まり、FDAでも関連予算を増加させる方向で話が進んでいる⁵³⁾。また、NIHも老化介入プログラムにおいて様々な薬剤のマウス寿命への効果を系統的に調べ始め、すでに26種類の薬剤候補を挙げている⁵⁴⁾。実際に人間での投与が進んでいる薬剤としては、免疫機能を標的とするラパマイシン⁵⁵⁾、糖代謝を標的とするアカルボース、メトフォルミン⁵⁶⁾ などがあり、今後の動向が注目される³⁶⁾。老化細胞除去を狙ったsenolytics分野では、非特異的キナーゼ阻害剤Dasanitibである程度の成果が出ており^{33), 35)}、期待されている。Senolyticsの開発・応用を目的としたバイオテックベンチャーは既に数社設立されており、UNITY Biotechnology、Oisin Biotechnologies、Antoxerene、Cleara Biotechな

どがそれにあたる。このような風潮を反映して、老化・寿命研究の国際シンポジウムなどにおいて、投資ファームの人々の参加が多数見受けられるようになった。この傾向は、特に欧米のシンポジウムで顕著である。バイオテクノロジーの領域に投資家が再び戻ってくる傾向が強まっているが、その際の重要な投資先として、老化・寿命研究の応用が見込まれている。先行的な動きとして、Google社は2013年に老化研究に特化したCalico社を設立し13億ドルもの資金を拠出している。またこうした世界的な動向とともに、個人の投資家の中にも、老化・寿命研究を支援しようという動きが散見されるようになってきており、こうした支援の元に大規模な老化・寿命研究を行おうという試みも世界各地で始まりつつある。残念ながら、我が国ではこうした動きは未だ見られないが、おそらく今後同様の潮流が日本にも興隆してくることが予想される。

その他、近年以下のような動きがあった。

- ・2018年9月にスペインにおいて、Cell Symposia“*Aging and Metabolism*”が開催された。また10月には、米国Cold Spring Harbor Laboratoryにおいて、“*Molecular Mechanisms of Aging*”が開催された。また、2019年7月に米国において、Gordon Research Conference“*Biology of Aging*”が開催された。さらに2020年9月には、Cold Spring Harbor Laboratoryにおいて、“*Mechanisms of Aging*”が開催された。これらの国際学会で、老化そのものを創薬のターゲットとして研究開発を行っていくことの重要性が強調された。これは以前には見られなかった特徴であった。
- ・我が国においても、老化・寿命研究関係のシンポジウムが多数開催されるようになった。2018年に理化学研究所多細胞システム形成研究センター（旧称）において開催された国際シンポジウム“*Dynamic Homeostasis : from Development to Aging*”は、その一例である。また、2019年3月にAMED老化メカニズムの解明・制御プロジェクトにおいて、シンポジウム“生物は加齢とともにどのように変化するのか：最先端研究から見てきたもの”、2020年11月には、AMED老化メカニズムの解明・制御プロジェクトと一般社団法人ライフサイエンス・イノベーション・ネットワーク・ジャパン(LINK-J)共催により、“老化研究の最前線（1）：老化研究産学連携シンポジウム”が開かれた。加えて、民間においても、老化・寿命研究の最前線を紹介する講演会が開催されるなど、啓蒙活動がさかんになってきている（例：新興和製薬主催「健康を考える-老化・寿命研究の最前線からみたproductive agingの実現-」、2018年12月、ヒューマンサイエンス振興財団主催「老化のメカニズムを知り、加齢性疾患の新たな創薬の可能性を探る!」、2019年1月）。
- ・2019年3月に、老化・寿命研究の第一線の研究者が中心となり、一般社団法人「プロダクティブ・エイジング研究機構」(Institute for Research on Productive Aging : IRPA) が設立され、活動を開始した。世界最先端の老化・寿命研究を推進し、その成果を世界に先駆けて社会実装することによって、『国民、とりわけ高齢者が精神的にも肉体的にも健康を保持し、個人生活でも社会に対する貢献でも生産的に活動する』健康長寿社会の実現を目指している。2020年11月には、その設立を記念して、第1回老化研究国際シンポジウム (The Inaugural International Symposium on Aging Research : ISAR)、および市民公開講座が開催された。
- ・2015年よりNature Springerと日本抗加齢医学会の協力により、Nature Partner Journalシリーズの新しいジャーナルとして、Nature Partner Journal Aging and Mechanisms of Disease (npjAMD) が創刊され、現在、飛躍的に成長している。
- ・2021年1月にNature Publishing Groupが新たにNature Agingを創刊することを発表した。今後ますます老化研究への注目度が高まることが予測される。
- ・韓国でサムスンが大規模な老化研究所を設立。国立老化研究所の設立を予定している。

2.3

俯瞰区分と研究開発領域
基礎・盤科学技術組織
(生理・恒常性)

- ・蘇州に Cold Spring Harbor Conference Asia が設立された。基礎老化シンポジウムが隔年開催され、2019 年には、“Stem cell, Aging and Rejuvenation” が開催された。
- ・2021 年に第 6 回 International Cell Senescence Association (ICSA) Conference が大阪で開催予定である。https://www.cellsenescence.info/

[注目すべき国内外のプロジェクト]

- ・2017 年より AMED の「老化メカニズムの解明・制御プロジェクト」が開始された。
 - ・帝人株式会社を代表機関とする、AMED の CiCLE プロジェクト「フレイルの予防薬・治療薬の研究開発」の採択が決定し (2018 年 10 月)、2019 年よりプロジェクトが開始された。老化の重要な形質の一つであるフレイルを対象とした、大型の産官学共同研究プロジェクトである。
 - ・米国において、Targeting Aging with Metformin (TAME) trial と呼ばれる臨床研究の準備が進んでいる³²⁾。これは、糖尿病治療薬として 60 年以上使われてきているメトフォルミンを用いて、がん、心血管疾患、ならびにアルツハイマー病のような神経変性疾患などの老化関連疾患の発症を遅らせることができるかどうか、また、健康寿命を延伸させることができるかどうか、を調べるための研究である。この研究は、米国 FDA に「老化制御」を新薬承認の指標のひとつとして考慮することを促し、老化を標的とした創薬研究を拡大する狙いもあり、社会的に大きな期待を集めている。
 - ・日本老年医学会が学会内にワーキンググループを結成し、2018 年から「老年医学推進 5 力年計画」を開始した。
 - ①老年医学・高齢者医療の普及・啓発
 - ②フレイル予防・対策による健康長寿の達成
 - ③認知症への効果的な早期介入と社会的施策の推進
 - ④高齢者の定義に関する研究の推進と国民的議論の喚起
 - ⑤基礎老化研究の育成・支援。
- の 5 つのテーマからなる計画で、老年医学センターの設置や、学部横断的な老年学研究所の設置を目指す。また、フレイル・サルコペニアの大規模コホートとレジストリの構築を計画している。

(5) 科学技術的課題

・基礎老化研究

我が国においては、従来、酵母、線虫、ショウジョウバエなどの下等モデル生物を用いた老化研究は人間の老化を反映するものではないとして軽視されてきた。しかし、米国における老化研究の成功はこれらのモデル生物を用いた研究に端を発しており、その成果に立って、現在、マウス、サル、ヒトなどを用いた研究に重点がシフトしつつある。我が国においては、これらの研究を総合的に進め、早急に研究基盤を確立し、世界の老化・寿命研究に太刀打ちできる体制を確立すべきである。我が国が迎える超高齢化・少子化社会の問題を考えれば、老化・寿命研究を推進し、健康長寿社会を世界に先駆けて実現することは喫緊の課題であり、最先端の老化・寿命研究に立脚した抗老化方法論を開発しなければならない。また、高齢者を対象とする精神医学的・社会科学的アプローチも欠かせない。よって、特に、(a) 老化・寿命の基礎的研究の推進、(b) 加齢疾患の発症を抑え、あるいは遅延する先制医療研究、(c) 基礎研究の成果を新しい治療法開発に結び付ける橋渡し研究、併せて (d) 老化生命科学研究と連携した高齢者の行動・社会心理科学的研究の推進を重点課題として設定すべきである。

・抗加齢医学の成果を社会実装する臨床研究の加速

我が国はイタリア・シンガポールとともに、社会の超高齢化が最も深刻な国である。また同時に少子化も進んでいることから、社会の健全な構造を保つための労働力が不足する事態に直面しつつある。老人医療費の高騰も財政を逼迫させる要因となりつつある今、抗加齢医学の成果を一刻も早く社会実装し、“productive aging”を実現していく努力が焦眉の急となってきた。しかしながら、その一方で、特定臨床研究法の施行にも現れているように、基礎研究の成果をヒトにおいて検証していく手続きは、より厳格化・煩雑化する傾向にある。抗加齢医学の成果を早急に社会実装していくための臨床研究環境の整備、法の整備が強く望まれる。

(6) その他の課題

・次世代の老化・寿命研究者、リーダーの育成

我が国においては、老化・寿命研究の最先端において世界的なリーダーシップを取れる次世代研究者の育成が、何をおいても重要であり、直ちに取らねばならない。現在の日本では、「アンチエイジング」というキャッチフレーズのもとに一般の人々を惑わす言説あるいは出版が横行している。こうした状況を改善するには、世界的なリーダーシップを発揮でき、かつ科学者としての正しい倫理観をもった老化・寿命の研究者が、緻密な科学研究に基づいた正しい情報を社会に発信していくことが重要である。

・老化研究の特徴を考慮したファンディングシステム、多施設共同研究体制の確立

世界は競って老化研究所を設立、重点化を加速している（下記、国際比較参照）。老化・寿命研究、老化疾患の研究は長期的解析、個体レベルの解析を必要とする。また、施設毎の実験環境の影響を受け易い。よって、これらを考慮した研究支援体制、すなわち、線虫、ショウジョウバエなどの短寿命モデルを用いた研究からマウス、サル、ヒトによる研究までを一貫して長期的、統合的に支援・推進する体制を確立しなければならない。その理由は次の通りである。

(i) サル、ヒトなどの老化研究には国家戦略による長期的、継続的サポートは不可欠

(ii) NIAのサル、ヒトのカロリー制限研究のように複数の機関による同時解析が必須

(iii) 抗老化創薬には、シーズ開発を推進する多様な老化研究プロジェクトが必要であり、マウスなどの個体老化/加齢関連症状の長期的解析を可能とする研究支援が不可欠

上述したその他の課題2点の目的を達成するには、内外の有為の人材を集めて一流の基礎老化・寿命研究を行うための研究拠点（研究所）を設けることが有効である。思い切った関連分野の研究者の登用と海外で活躍しているリーダー研究者の招聘によって、研究と若手研究者の育成を推進することが重要であろう。また、世界の老化・寿命研究拠点との密接な提携、人材交流を活発化し、最先端の情報を常に共有する体制を築く必要がある。さらに、設立した研究拠点を中心に国際学会などを定期的に開催し、学生、大学院生、若手研究者が、世界最先端の老化・寿命研究にふれる機会を増やすことも必要である。一方、超高齢化社会を目前にした我が国にとっては、設立した研究拠点に産官学の共同研究を推進する部門を設けて、科学的基盤に立脚した抗老化研究・開発を推進することも重要である。上記のAMEDの老化研究プロジェクトとCiCLEプロジェクトは、以上のような問題点にある程度の解決策を与えるものとして計画、実施されているが、今後そうした試みをどのようにして継続していくのか、ということが大きな課題となると考えられる。また民間の力を活用した「プロダクティブ・エイジング研究機構」のような組織が日本にも誕生したということは、産官学の多面的な協力体制を構築していく上でも、非常に重要な試みであると考えられる。わが国が、真の「長

2.3

俯瞰区分と研究開発領域
基礎基盤科学技術組織
(生理・恒常性)

「寿大国」として、世界の老化問題に解決策を提示できるモデル国家としての地位を築くことができるよう、老化・寿命研究の総合的な努力を継続していく計画を策定することが何よりも重要と考えられる。

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	○	↗	・ 老化研究を標榜する機関としては国立長寿医療研究センター、東京都健康長寿医療センター研究所、東北大学加齢医学研究所がある。疾患研究が中心であり、規模は十分でない。 ・ 老化の基礎研究において世界的成果を上げている研究者がいる一方で、次世代のリーダーとなるべき人材の育成が求められている。 ・ 2012年に東京で初めて老化・寿命研究に特化したKeystone Symposiumが開催され、2017年に2回目が横浜で開催された。 ・ 2018年に日本老年医学会が「老年医学推進5カ年計画」を発表、始動した。 ・ 2020年11月に一般社団法人プロダクティブ・エイジング研究機構（IRPA）設立記念として第1回老化研究国際シンポジウムおよび公開市民講座がWEB開催された。
	応用研究・開発	○	→	・ 認知症関連の研究開発は高い社会ニーズ、政策対応の必要性から、複数の企業が国研、大学などと連携して研究を進めているが、その研究支援の不確実性を含め、米国、欧州と比較して十分な研究体制とは言えない。 ・ 日本老年医学会は2014年に要介護となる原因の1位である虚弱状態をフレイルと表しその重要性の認知を進めているが、原因解明やその治療法開発研究は、途についたばかりで米国、欧州と比較して十分な研究体制にあるとはいえない。 ・ 「アンチエイジング」というキャッチフレーズのもとに、一個人の体験を敷衍しただけのような、科学的基盤に全く立脚していない方法論など、一般の人々を惑わす言質、出版が横行している。 ・ 抗加齢医療に対する企業の動きは欧米と比較して圧倒的に少ない。
米国	基礎研究	◎	↗	・ NIAによって研究所内プログラム、所外プログラムに分けて研究費を配分するファンディング制度が確立している。研究予算は900億円程度。人件費も含まれており、単純比較はできないが、日本や欧州各国に比較して格段に大きい。基礎研究の重視、黎明期の研究を支える体制は注目に値する。 ・ Glenn Foundation For Medical Researchは老化・寿命研究へ資金援助、代表的な大学・研究機関にPaul F. Glenn Laboratoriesを設置し集中的な支援を行っている。

2.3

俯瞰区分と研究開発領域
基礎基盤科学技術組織
（生理・恒常性）

	応用研究・開発	◎	↗	・ NIAが2004年より研究者から提案された各種薬剤、化合物のマウスの寿命の延伸効果を解析する Interventions Testing Programを主導している。 ・ サル、ヒトにおけるカロリー制限研究が長期にわたり行なわれている。 ・ 基礎研究から臨床応用研究への橋渡し研究が政策的に支援されている。関連する法律や規制の対応も、社会の理解、周知レベルの迅速化をもたらし、着実な成果を上げている。国として老化を医療の対象として捉え、そのための研究開発をFDAやNIHをはじめとする各方面から支援している。企業からの投資も増加している。 ・ 抗老化創薬を目指したベンチャー企業が相次いで設立している。中でもGoogleが設立したCalico、Craig Venterらによって設立されたHLIは注目すべきである。設立されて間がなく、研究・開発の方向性は明らかでない。しかし、Calicoは老化・寿命分野における”Bell Laboratories”を実現することを目指しているとのことであり、今後注目度の高い会社になると思われる。 ・ 2019年 Libella Gene Therapeutics社はpay-to-play方式を採用し、参加に同意した被検者がコロムビアの病院へ移ってテロメアを伸長させる遺伝子治療を受ける臨床試験を開始した。
欧州	基礎研究	◎	→	・ 英仏独には先進的な老化研究者が多い。ロンドン大学 Health Aging研究所はDavid Gemsを筆頭に極めて高水準の老化寿命研究を続けている。オランダのライデン大学の老化研究組織が高齢者の脳イメージングなど、多角的に老化脳研究を牽引。アムステルダム自由大学では1万人を超す長期縦断研究を展開。イタリアのボローニャ大学のProf. AntonelloLorenziniはサマースクール形式で欧州各国からの若手研究者への系統的な老化研究指導を始めている。 ・ 有力専門誌;Aging Cellは英国解剖学会誌。古典的、伝統的な学会が老化研究を推進している。 ・ Max Planck Institute for Biology of Ageingが2007年設立され、国際的に評価が高い3名の研究者がディレクターとして就任し、基礎研究を牽引している。 ・ 英国、ドイツ、イタリアにおけるミトコンドリア（エネルギー代謝）、認知症や免疫老化、細胞老化とがん抑制分野の研究は他の欧米諸国に比べても顕著であり、成果も高い。とりわけ基礎老化研究の根幹を支える細胞から個体レベルの研究水準が極めて高い。
	応用研究・開発	◎	→	・ 製薬企業、栄養関係の臨床応用開発は上昇傾向にある。ネスレ社、アボット社関連の開発研究は規模も研究支援も巨大である。 ・ 腸管免疫系（感染予防）、創傷治癒、サルコペニア予防などに対する栄養介入研究に特に秀でた活動があり、成果につながると期待される。 ・ 国研、大学において基礎老化研究を中心に成果をあげた研究者の企業側の受け入れ態勢が充実している。
中国	基礎研究	△	↗	・ 全体のレベルは高くないが、Zhouの早老症研究、Hanのシステムバリオロジーなどの高いレベルの研究者がいる。 ・ 蘇州に建設されたCold Spring Harbor Conference of Asiaでは、基礎研究のシンポジウム「Molecular Basis of Aging and Disease」が2013年に開催され、隔年開催の予定となっている。 ・ 国を挙げて、欧米の優れた研究者を主要大学の「教授」として招聘し、インパクトを上げる戦略を進めており、アジアにおける基礎研究のイニシアチブを得ようとする意気込みはここ数年目立つ。基礎老化研究においても日本、韓国、さらには台湾も含めたコンソーシアムの中で自国の研究水準を高めようとしている。東京都健康長寿医療センター、国立長寿医療研究センター、長崎大学を中心に積極的な交流を図っている。

2.3

 俯瞰区分と研究開発領域
 基礎基盤科学技術組織
 (生理・恒常性)

	応用研究・開発	△	↗	・成果面から判断するのは困難。しかし、大学、研究所関連での積極的な海外人材登用の積極性からも上昇傾向であると考えるべき。 ・中国企業から日本の研究者に対して、漢方薬成分の分析と臨床応用などの提案（研究費）があるが、実体が不明である。 ・産業化に向けた企業の動きは、外資系企業の積極的誘致を含めた計画が進み始めたが、まだ成果に結びついていない。 ・2020年中国企業のリージェントパシフィック社はAIを活用して長寿研究を行う「Deep Longevity」を買収し、今後深層学習を用いて老化研究を推進することを発表した。
韓国	基礎研究	△	↗	・1990年代に老化学会が組織され、酸化ストレス、細胞老化などの研究が行われてきた。研究水準は活動・成果とも顕著とは言えない。しかし、学部や大学院を米国で過ごす若手が多く、成功した研究者が帰国し、独立しており、全体の底上げ感が強い。 ・国立老化研究所を設立する計画が進んでおり、老化の基礎研究が進むと予測される。 ・老年学会では社会科学系、基礎生物学系を組織し、国家重点研究領域に設定。 ・2013年、国際老年学会が開催され4,000名の参加者があった。開会式の来賓には大統領が参列、サムスン社が大きな支援をし、国を挙げて老化研究を推進している。
	応用研究・開発	△	→	・研究開発面では美容面（皮膚、酸化ストレスなど）に偏った傾向がみられる。 ・認知症を含め神経変性疾患についての研究も国際学会などで散見されるが、臨床応用への道は現在のところ、活発な活動としては見えてこない。 ・サムスン老化研究所はIT-agingを掲げており、生物学的な老化研究に留まらず、サムスンの本業であるIT関連技術の活用を目指している。 ・老化の基礎研究をシーズとした産業が国家レベルで進んでいる印象は乏しい。
シンガポール	基礎研究	○	↗	・National University SingaporeはKey AreaとしてAgeing研究を掲げ研究所・研究センターを統合し老化研究に力を入れている。 ・国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）とシンガポール科学技術研究庁（A*STAR）は合同で、「医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業として実施する戦略的国際共同研究プログラム（SICORP）」において、“Biological and Molecular Determinants of Human Ageing”（ヒト老化の生物学的・分子決定因子）に関する研究課題の公募を実施し、シンガポール側との合同評価を行い、2017年に採択課題を3件決定した。
	応用研究・開発	○	↗	・2018年世界最長寿国となりながら出生率は世界最低レベルのシンガポールでは2050年には65歳以上の高齢者の人口に占める割合が50%以上と試算され、高齢化が深刻な社会問題となっていることから、老化研究への関心は高い。

(註1) フェーズ

基礎研究：大学・国研などでの基礎研究の範囲

応用研究・開発：技術開発（プロトタイプの開発含む）の範囲

(註2) 現状 ※日本の現状を基準にした評価ではなく、CRDSの調査・見解による評価

◎：特に顕著な活動・成果が見えている

○：顕著な活動・成果が見えている

△：顕著な活動・成果が見えていない

×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3) トレンド ※ここ1～2年の研究開発水準の変化

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

参考・引用文献

- 1) G. Zhang et al., “Hypothalamic programming of systemic ageing involving IKK- β , NF- κ B and GnRH”, *Nature* 497, no. 7448 (2013) : 211-216. doi : 10.1038/nature12143
- 2) A. Satoh et al., “Sirt1 extends life span and delays aging in mice through the regulation of Nk2 homeobox 1 in the DMH and LH”, *Cell Metab.* 18, no. 3 (2013) : 416-430. doi : 10.1016/j.cmet.2013.07.013
- 3) Y. Zhang et al., “Hypothalamic stem cells control ageing speed partly through exosomal miRNAs”, *Nature* 548, no. 7665 (2017) : 52-57. doi : 10.1038/nature23282
- 4) M. Yoshida et al., “Extracellular Vesicle-Contained eNAMPT Delays Aging and Extends Lifespan in Mice”, *Cell Metab.* 30, no. 2 (2019) : 329-342. doi : 10.1016/j.cmet.2019.05.015
- 5) P. Katajisto et al., “Asymmetric apportioning of aged mitochondria between daughter cells is required for stemness”, *Science* 348, no. 6232 (2015) : 340-343. doi : 10.1126/science.1260384
- 6) R. H. Houtkooper et al., “Mitonuclear protein imbalance as a conserved longevity mechanism”, *Nature* 497, no. 7450 (2013) : 451-457. doi : 10.1038/nature12188
- 7) J. Yoshino et al., “Nicotinamide mononucleotide, a key NAD (+) intermediate, treats the pathophysiology of diet- and age-induced diabetes in mice”, *Cell Metab.* 14, no. 4 (2011) : 528-536. doi : 10.1016/j.cmet.2011.08.014
- 8) E. Verdin, “NAD⁺ in aging, metabolism, and neurodegeneration”, *Science* 350, no. 6265 (2015) : 1208-1213. doi : 10.1126/science.aac4854
- 9) L. Rajman, K. Chwalek and D. A. Sinclair, “Therapeutic Potential of NAD-Boosting Molecules : The In Vivo Evidence”, *Cell Metab.* 27, no. 3 (2018) : 529-547. doi : 10.1016/j.cmet.2018.02.011
- 10) J. Yoshino et al., “NAD⁺ Intermediates : The Biology and Therapeutic Potential of NMN and NR”, *Cell Metab.* 27, no. 3 (2018) : 513-528. doi : 10.1016/j.cmet.2017.11.002
- 11) L. Mouchiroud et al., “The NAD⁺/Sirtuin Pathway Modulates Longevity through Activation of Mitochondrial UPR and FOXO Signaling”, *Cell* 154, no. 2 (2013) : 430-441. doi : 10.1016/j.cell.2013.06.016
- 12) J. Yuan et al., “Two conserved epigenetic regulators prevent healthy ageing”, *Nature* 579, no. 7797 (2020) : 118-122 . doi : 10.1038/s41586-020-2037
- 13) S. He and N. E. Sharpless, “Senescence in Health and Disease”, *Cell* 169, no. 6 (2017) : 1000-1011. doi : 10.1016/j.cell.2017.05.015
- 14) V. Gorgoulis et al., “Cellular Senescence : Defining a Path Forward”, *Cell* 179, no. 4 (2019) : 813-827. doi : 10.1016/j.cell.2019.10.005
- 15) Z. Dou et al., “Cytoplasmic chromatin triggers inflammation in senescence and cancer”, *Nature* 550, no. 7676 (2017) : 402-406. doi : 10.1038/nature24050
- 16) M. De Cecco et al., “L1 drives IFN in senescent cells and promotes age-associated inflammation”, *Nature* 566, no. 7742 (2019) : 73-78. doi : 10.1038/s41586-018-0784-9
- 17) C. D. Wiley and J. Campisi, “From Ancient Pathways to Aging Cells-Connecting Metabolism

- and Cellular Senescence”, *Cell Metab.* 23, no. 6 (2016) : 1013-1021. doi : 10.1016/j.cmet.2016.05.010
- 18) B. G. Childs et al., “Cellular senescence in aging and age-related disease : from mechanisms to therapy”, *Nat. Med.* 21, no. 12 (2015) : 1424-1435. doi : 10.1038/nm.4000
- 19) J. L. Kirkland and T. Tchkonian, “Cellular Senescence : A Translational Perspective”, *EBioMedicine* 21 (2017) : 21-28. doi : 10.1016/j.ebiom.2017.04.013
- 20) L. Grosse et al., “Defined p16^{High} Senescent Cell Types Are Indispensable for Mouse Healthspan”, *Cell Metab.* 32, no. 1 (2020) : 87-99. doi : 10.1016/j.cmet.2020.05.002
- 21) J. M. Castellano et al., “Human umbilical cord plasma proteins revitalize hippocampal function in aged mice”, *Nature* 544 (2017) : 488-492. doi : 10.1038/nature22067
- 22) H. Yousef et al., “Aged blood impairs hippocampal neural precursor activity and activates microglia via brain endothelial cell VCAM1”, *Nat. Med.* 25, no. 1 (2019) : 988-1000. doi : 10.1038/s41591-019-0440-4
- 23) A. Takahashi et al., “Exosomes maintain cellular homeostasis by excreting harmful DNA from cells”, *Nat. Commun.* 8 (2017) : 15287. doi : 10.1038/ncomms15287
- 24) J. A. Fafián-Labora, J. A. Rodríguez-Navarro and A. O’Loghlen, “Small Extracellular Vesicles Have GST Activity and Ameliorate Senescence-Related Tissue Damage”, *Cell Metab.* 32, no. 1 (2020) : 71-86. doi : 10.1016/j.cmet.2020.06.004
- 25) B. Han et al., “Microbial Genetic Composition Tunes Host Longevity”, *Cell* 169, no. 7 (2017) : 1249-1262. doi : 10.1016/j.cell.2017.05.036
- 26) S. Yoshimoto et al., “Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome”, *Nature* 499, no. 7456 (2013) : 97-101. doi : 10.1038/nature12347
- 27) P. Smith et al., “Regulation of life span by the gut microbiota in the short-lived African turquoise killifish”, *eLife* 6 (2017) : e27014. doi : 10.7554/eLife.27014
- 28) C. Bárcena et al., “Healthspan and lifespan extension by fecal microbiota transplantation into progeroid mice”, *Nat. Med.* 25, no. 8 (2019) : 1234-1242. doi : 10.1038/s41591-019-0504-5
- 29) E. Blacher et al., “Potential roles of gut microbiome and metabolites in modulating ALS in mice”, *Nature* 572, no. 7770 (2019) : 474-480. doi : 10.1038/s41586-019-1443-5
- 30) A. Burberry et al., “C9orf72 suppresses systemic and neural inflammation induced by gut bacteria”, *Nature* 582, no. 7810 (2020) : 89-94. doi : 10.1038/s41586-020-2288-7
- 31) A. F. Fernández et al., “Disruption of the beclin 1-BCL2 autophagy regulatory complex promotes longevity in mice”, *Nature* 558, no. 7708 (2018) : 136-140. doi : 10.1038/s41586-018-0162-7
- 32) S. Nakamura et al., “Suppression of autophagic activity by Rubicon is a signature of aging”, *Nat. Commun.* 10, no. 1 (2019) : 847. doi : 10.1038/s41467-019-08729-6
- 33) Y. Zhu et al., “The Achilles’ heel of senescent cells : from transcriptome to senolytic drugs” *Aging Cell* 14, no. 4 (2015) : 644-658. doi : 10.1111/accel.12344

- 34) J. N. Farr et al., “Targeting cellular senescence prevents age-related bone loss in mice”, *Nat. Med.* 23, no. 9 (2017) : 1072-1079. doi : 10.1038/nm.4385
- 35) M. Borghesan et al., “A senescence-centric view of aging : implications for longevity and disease”, *Trends Cell Biol.* 30, no. 10 (2020) : 777-791. doi : 10.1016/j.tcb.2020.07.002
- 36) M. Xu et al., “Senolytics improve physical function and increase lifespan in old age”, *Nat. Med.* 24, no. 8 (2018) : 1246-1256. doi : 10.1038/s41591-018-0092-9
- 37) C. Amor et al., “Senolytic CAR T cells reverse senescence-associated pathologies”, *Nature* 583, no. 7814 (2020) : 127-132. doi : 10.1038/s41586-020-2403-9
- 38) M. Wakita et al., “A BET family protein degrader provokes senolysis by targeting NHEJ and autophagy in senescent cells”, *Nat. Commun.* 11, no. 1 (2020) : 1935. doi : 10.1038/s41467-020-15719-6
- 39) J. Irie et al., “Effect of oral administration of nicotinamide mononucleotide on clinical parameters and nicotinamide metabolite levels in healthy Japanese men”, *Endocr J.* 67, no. 2 (2020) : 153-160. doi : 10.1507/endocrj.EJ19-0313
- 40) S. Yoshida et al., “The CD153 vaccine is a senotherapeutic option for preventing the accumulation of senescent T cells in mice”, *Nat. Commun.* 11, no. 1 (2020) : 2482. doi : 10.1038/s41467-020-16347-w
- 41) S. R. Urfer et al., “A randomized controlled trial to establish effects of short-term rapamycin treatment in 24 middle-aged companion dogs”, *GeroScience* 39, no. 2 (2017) : 117-127. doi : 10.1007/s11357-017-9972-z
- 42) J. B. Mannick et al., “mTOR inhibition improves immune function in the elderly”, *Sci. Transl. Med.* 6, no. 268 (2014) : 268ra179. doi : 10.1126/scitranslmed.3009892
- 43) J. B. Mannick et al., “TORC1 inhibition enhances immune function and reduces infections in the elderly”, *Sci. Transl. Med.* 10, no. 449 (2018) : eaaq1564. doi : 10.1126/scitranslmed.aaq1564
- 44) S. Horvath and K. Raj, “DNA methylation-based biomarkers and the epigenetic clock theory of ageing”, *Nat. Rev. Genet.* 19, no. 6 (2018) : 371-384. doi : 10.1038/s41576-018-0004-3
- 45) W. Chen et al., “Three-dimensional human facial morphologies as robust aging markers”, *Cell Res.* 25 (2015) : 574-587. doi : 10.1038/cr.2015.36
- 46) S. Kim et al., “The frailty index outperforms DNA methylation age and its derivatives as an indicator of biological age”, *GeroScience* 39, no. 1 (2017) : 83-92. doi : 10.1007/s11357-017-9960-3
- 47) M. Scjultz et al., “Age and life expectancy clocks based on machine learning analysis of mouse frailty”, *Nat. Commun.* 11, no. 1 (2020) : 4618. doi : 10.1038/s41467-020-18446-0
- 48) S. J. Mitchell et al., “Daily Fasting Improves Health and Survival in Male Mice Independent of Diet Composition and Calories”, *Cell Metab.* 29, no. 1 (2019) : 221-228. doi : 10.1016/j.cmet.2018.08.011
- 49) S. A. Asadi et al., “Alpha-Ketoglutarate, an Endogenous Metabolite, Extends Lifespan and Compresses Morbidity in Aging Mice”, *Cell Metab.* 32, no. 3 (2020) : 447-456. doi : 10.1016/

2.3

俯瞰区分と研究開発領域
(生理・恒常性)
基礎・盤科学技術組織

j.cmet.2020.08.004

- 50) S. Stekovic et al., “Alternate Day Fasting Improves Physiological and Molecular Markers of Aging in Healthy, Non-obese Humans”, *Cell Metab.* 30, no. 3 (2019) : 462-476. doi : 10.1016/j.cmet.2019.07.016
- 51) R. de Cabo and M. P. Mattson, “Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease”, *N. Engl. J. Med.* 381 (2019) : 2541-2551. doi : 10.1056/NEJMr1905136
- 52) T. Tchkonina and J. L. Kirkland, “Aging, Cell Senescence, and Chronic Disease : Emerging Therapeutic Strategies”, *JAMA* 320, no. 13 (2018) : 1319-1320. doi : 10.1001/jama.2018.12440
- 53) S. J. Olshansky, “From Lifespan to Healthspan”, *JAMA* 320, no. 13 (2018) : 1323-1324. doi : 10.1001/jama.2018.12621
- 54) N. Barzilai et al., “Aging as a Biological Target for Prevention and Therapy”, *JAMA* 320 (2018) : 1321-1322. doi : 10.1001/jama.2018.12621
- 55) D. W. Lamming et al., “Rapalogs and mTOR inhibitors as anti-aging therapeutics”, *J. Clin. Invest.* 123, no. 3 (2013) : 980-989. doi : 10.1172/jci64099
- 56) N. Barzilai et al., “Metformin as a Tool to Target Aging”, *Cell Metab.* 23, no. 6 (2016) : 1060-1065. doi : 10.1016/j.cmet.2016.05.011

2.3

俯瞰区分と研究開発領域
(基礎・応用・臨床)
(生理・恒常性)
基礎・応用・臨床
科学技術振興機構
研究開発戦略センター