

2.1.14 老化

(1) 研究開発領域の定義

動物は成熟期以降、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、nicotinamide adenine dinucleotide (NAD)、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・寿命研究の進展により、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」が国内外で盛り上がりを見せている。少子高齢化はすでに、欧州の主要国、日本・韓国・中国・シンガポールなどのアジア圏において確実に進行している。また、平均寿命の延伸が著しいが、一方で健康寿命との差の拡大が大きな問題となっている。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、世界中で喫緊の課題となっている。

近年、モデル動物において老化・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、抗老化が期待できる方法論をヒトで検証しようとする研究も精力的に進められている。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、要介護の原因となる老化関連疾患の罹患率の上昇は、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の解明は重要な研究開発テーマである。

[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、その統合的な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、Cai、今井のグループが、哺乳類における老化・寿命の制御中核が脳の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ら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⁾、今井らは脂肪組織から分泌される extracellular nicotinamide phosphoribosyltransferase (eNAMPT) が視床下部の NAD (ミトコンドリアにおける呼吸作用で重要な役割を持つ電子伝達体分子) 合成および機能を支え健康寿命を延伸することを報告している⁴⁾。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・寿命制御の理解における重要テーマとなっている。視床下部自体の老化・寿命制御における機能解析として、一細胞レベルでの遺伝子発現の網羅的解析などの報告もある。一方、遺伝子解析だけではさらなる大発見にはつながりにくくなっており、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 減少

様々なモデル動物での研究から、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的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 (mitonuclear protein imbalance) すると、mitochondrial unfolded protein response (mtUPR) と呼ばれるミトコンドリアにおけるタンパク質分解の活性化反応が惹起され、これが老化・寿命の制御に重要であることが、スイスの Auwerx らにより報告されている⁶⁾。一方、今井らは、全身の様々な臓器・組織で NAD の減少を見出していた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 poly-ADP-ribose polymerases (PARPs) と呼ばれる酵素の活性化と CD38 の発現上昇による NAD 消費の増大の2つの要因で起こり、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 が活性化し寿命の延伸が起こることが示されている¹¹⁾。最近、神経特異的に機能する H3K9Me3 と呼ばれるクロマチン修飾がエピジェネティックにミトコンドリアタンパク質の量を抑制することでミトコンドリアの機能を抑制し、その結果として行動変容が起こることが報告された¹²⁾。こうした知見から、エピジェネティックな制御が、脳内の mitonuclear protein imbalance を制御する可能性も注目される。

• 老化関連病態における細胞老化の重要性

細胞は一定回数の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、多彩な機能変化を示す。細胞老化 (cellular senescence) とも呼ばれるこの現象は、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1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、がん遺伝子の活性化、酸化ストレスなど多くの生理的・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する性質 (Senescence-Associated Secretory Phenotype: SASP) を示す。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、いくつも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 (DNA メチル化やクロマチンの修飾変化による遺伝子発現調節) 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、老化細胞に特徴的な代謝の解明も進み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、寿命を延伸できることが報告されている^{18, 19)}。一方で、血管内皮細胞の場合は、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と考えられる。

• エネルギー消費と老化

神経細胞は、細胞内エネルギー分子である ATP を他の細胞よりはるかに多く消費している。このエネルギーの大半は、新しい記憶の形成を可能にするシナプスで消費され、そのメカニズムと意義の解明は、神経細胞の老化や、アルツハイマー病に伴う記憶喪失を理解する上で極めて重要である。老化過程における神経細胞のエネルギー代謝の変化としては、加齢に伴いミトコンドリアの機能が低下しエネルギーの生成効率が低下し、老化したミトコンドリアは活性酸素を発生させ、神経細胞とその DNA にダメージを与える。したがって、老化したミトコンドリアは損傷した DNA を修復するために多くのエネルギーを必要とし、ストレスを受けたミトコンドリアはそのエネルギーの必要性を補えないという悪循環に陥ってしまう²¹⁾。

・体循環因子と老化関連疾患の関わり

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若齢マウスの臓器に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^{22, 23)}。加齢ととも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²⁴⁾、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²⁵⁾、体循環因子が臓器連関に関わることから注目を集めている。

・腸内細菌叢 (Microbiome) と老化の関係に関する新たな展開

近年、腸内細菌叢が老化・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らは、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²⁶⁾。また、大谷・原らは、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、肝臓を構成する微小組織の一つ、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²⁷⁾。Valenzanoらは、脊椎動物で最も寿命が短いAfrican Turquoise killifishを新しい老化研究モデルとして用い、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²⁸⁾。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²⁹⁾。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^{30, 31)}、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考えられる。

・オートファジー活性経路の老化制御における役割

オートファジー活性 (細胞が自己成分を分解する機能) 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、*Becn1* 変異マウスではBcl2タンパク質との結合が阻害されることでオートファジーが活性化すること³²⁾、吉森らは、Beclin1タンパク質と結合するオートファジー活性抑制因子Rubiconの活性が抑制されたマウス³³⁾ 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つながる事が証明された。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³³⁾。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。

・老化のエピジェネティクスとリプログラミングによる老化形質への介入

サーチュイン遺伝子は生物種を超えて保存され、老化や寿命の制御に関与することが示されている。サーチュインはクロマチン修飾に関わるヒストン脱アセチル化酵素として機能することから、老化および寿命とエピゲノム制御との関連が注目されてきた。実際に、酵母では加齢とともにサーチュインSir2タンパクが減少し、ヒストンH4K16アセチル化が亢進するとともにサブテロメア領域のヒストン減少を伴う転写抑制の異常が観察され、反対にH4K16アセチル化の抑制により酵母の分裂寿命が延長することが示されている³⁴⁾。線虫におけるRNAiスクリーニングから、H3K4メチル化の抑制が寿命を延長することが発見され³⁵⁾、転写に関わるH3K36メチル化の減少は"cryptic"な転写を誘発し酵母の老化、寿命短縮を引き起こすことが報告されている³⁶⁾。さらには、加齢によりヒストンタンパク自体が減少する一方で、ヒストンの強制発現により酵母の分裂寿命が大きく延伸する^{37, 38)}。このように加齢とともに変化するヒストン制御が、転写制御異常を介して老化、寿命に影響を及ぼすことが明らかとなっている。

加齢に伴うエピゲノムの変化は、ヒストン制御のみならずDNAメチル化にも観察される。Horvathは8,000検体のヒトDNAメチル化アレイのデータセットを用いて加齢とともに付加されるDNAメチル化を解析した。ゲノム上の特定のCとGが集中して配列する領域 (CpG部位) のDNAメチル化レベルを評価することで生物学的年齢を予測できることを示し、エピジェネティッククロック理論を提唱した³⁹⁾。加齢に関わるDNAメチ

ル化の機能的な意義は未だ不明であるものの、DNAメチル化レベルにより生物学的年齢を正確に予測することが可能となりつつある。

エピゲノム制御の変化を背景とした転写異常が加齢に関連した細胞や臓器の機能低下の原因となっていることが示唆されている。人工多能性幹細胞 (iPS細胞) の樹立に代表されるように、リプログラミングにより細胞のエピゲノム制御状態、さらには細胞運命に介入できる点は着目に値する。興味深いことにSalk InstituteのBelmonteやHarvard大学のSinclairらは、短期間の山中因子の発現を繰り返すことで様々な老化形質の解除が可能であることを示した^{40, 41)}。リプログラミング技術により老化過程で獲得したエピゲノムの異常を解消できることが示唆された。山中因子の発現初期に遺伝子発現を増強するエンハンサー活性がゲノム全領域において抑制されることが示されており⁴²⁾、老化形質を特徴づけるエンハンサー活性の存在が示唆される。今後の研究により、老化および寿命に関するエピゲノム制御の理解を深化させることで、老化に関連した形質や寿命への介入方法の開発が加速することが予想される。実際に、リプログラミング技術を応用した老化形質への介入の試みが世界中で注目を集めている。BezosやMilnerらが出資するALTOS財団による世界規模での「若返り」を目指した大型研究開発には、山中、BelmonteやSerranoなどリプログラミングを研究する研究者たちが参加している。エピゲノム制御による老化関連形質制御に関する研究の進展が期待される。

【老化を遅らせ、寿命を延ばす創薬研究】

• Senolytics と senostatics の開発

近年の細胞老化研究の成果を踏まえ、生体内から老化細胞を選択的に除去する薬剤の開発が活発である。Kirklandらが2015年に、抗がん剤の一種で分子標的薬であるdasatinibと植物の特化代謝物である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⁴³⁾。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、HIF1などを標的とした新たなsenolyticsが同定されるとともに⁴⁴⁾、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⁴⁵⁾、老齢マウスの機能不全を改善し寿命が延伸したことが示されている⁴⁶⁾。CAR-T細胞で老化細胞を除去する試み⁴⁷⁾や、老化細胞が加齢性疾患の発症に関与する原因の1つであるSASPを標的とした老化抑制剤、senostaticsの開発も進められている。日本では、オートファジーを標的として老化細胞を除去する薬剤⁴⁸⁾や老化細胞を除去するワクチンの開発⁴⁹⁾が進められている。

• NAD合成中間体の研究と応用

数多くの老化関連疾患の共通病態として、全身性のNAD低下が老化に伴う組織・臓器の機能低下をもたらすことがコンセンサスとなっており、全身性のNADレベルを上げることで、老化および老化関連疾患を予防・治療しようとする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、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、既に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、慶應義塾大学医学部において単回投与の安全性が検証され⁵⁰⁾、ワシントン大学医学部で行われた臨床試験が終了した段階である。NRは米国のChromaDex社が生産、販売しているが、NMNの製品化はオリエンタル酵母工業社、新興和製薬社の2社が世界に先駆けて実現した。

• Rapamycin, rapalog

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、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⁵¹⁾。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⁵²⁾。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⁵³⁾。2018年より、ノバルティス社の rapalog の開発は、スピンオフカンパニーである resTORbio 社にライセンスされ、開発が続行している。mTOR 阻害剤による老化改善の効果のメカニズムは不明な点が多いが、オートファジーやプロテオソーム系を介してタンパク質分解を引き起こすことで、タンパク質クオリティのターンオーバーに寄与している可能性がある⁵⁴⁾。

【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、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 やバイオマーカーの確立が大きなテーマとなっている。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⁵⁵⁾ 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。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考えられている。しかし、DNA メチル化測定には血液や組織検体の採取が必須で、かつ費用が高く、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。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、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する可能性を報告した⁵⁶⁾。また、近年、高齢者の脆弱性 (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法で、かつ死亡予測としては DNA メチル化よりも精度が高く⁵⁷⁾、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⁵⁸⁾。

【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広く認識され、現在はそれぞれについて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、現在も盛んである。最近の知見では、米国 NIH の 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が、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⁵⁹⁾。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た⁶⁰⁾。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^{61, 62)}。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。わが国では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 (当該プロジェクトは2021年に終了し、2022年度よりAMED-CREST/PRIME、JST さきがけ事業として老化研究が推進)。わが国の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があった。しかし、2017年に開始された大型プロジェクトにより、わが国も世界の潮流に伍する形で老化研究が開始された。一方で、世界の抗老化医学の興隆を見ると、日本の状況は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】

近年、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。かつては、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、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始め⁶³⁾、風向きが大きく変わってきた。老化“予防”でなく、老化“治療”研究が各国で推進されている点が重要である。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⁶⁴⁾。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、26種類の薬剤候補を挙げた⁶⁵⁾。実際にヒト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 rapamycin⁶⁶⁾、糖代謝を標的とするアカルボース、メトフォルミン⁶⁷⁾ などがあり、今後の動向が注目される⁴⁶⁾。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^{43, 45)}、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 社、Oisin Biotechnologies 社、Antoxerene 社、Cleara Biotech 社などが挙げられる。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、投資家の参加が増加しており、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。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、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。

2019年、米国で Gordon Research Conference “Biology of Aging” が開催、2020年に Cold Spring Harbor Laboratory で “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、以前では見られなかった新たな傾向である。わが国においても、老化・寿命研究に関するシンポジウムが多数開催され、また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) が設立された。2021年1月に Nature Publishing Group が新たに Nature Aging を創刊するなど、老化研究は大きな盛り上がりを見せている。

【注目すべき国内外のプロジェクト】

米国では、Targeting Aging with Metformin (TAME) trial と呼ばれる臨床試験が進行中である³³⁾。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、アルツハイマー病や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、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。TAME trial は FDA に「老化制御」を新薬承認の指標の1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。

わが国では、2022年より戦略目標/研究開発目標「老化に伴う生体ロバストネスの変容と加齢性疾患の制御に係る機序等の解明」に基づくAMED-CREST/PRIME、JST-さきがけ研究が開始された。

(5) 科学技術的課題

• 基礎老化研究

わが国では、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。わが国においては、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。わが国が迎える超高齢化・少子化社会の問題を考え

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科学的・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考えられる。

• 抗加齢医学の成果を社会実装する臨床研究の加速

わが国はイタリア・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ている。しかしながら、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や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

わが国においては、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、何においても重要であり、直ちに取りかからねばならない。現在の日本では、「アンチエイジング」という心を惹きつけるキャッチフレーズを謳った効果の検証が十分でない商品や書籍が数多く流通している。こうした状況を改善するためにも、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真に効果のある医薬品を開発し、情報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し、重点化を加速している。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、ヒトの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。サル、ヒトなどの長期的解析、個体レベルの解析を必要とする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である。また、NIH-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である。そして、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と考えられる。

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、重要な試みであると考えられる。わが国が、真の「長寿大国」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 | ○ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> ・ 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が、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。 ・ 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)が設立された。 |
| | 応用研究・開発 | ○ | → | <ul style="list-style-type: none"> ・ 認知症関連の研究開発は高い社会・政策ニーズから、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。 ・ 「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 | ◎ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> ・ NIAの研究予算は900億円程度。人件費も含まれるため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は代表的な大学・研究機関にPaul F. Glenn Laboratoriesを設置し老化・寿命研究へ集中的な資金援助を行っている。 |
| | 応用研究・開発 | ◎ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> ・ 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推進中。 ・ 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。 |
| 欧州 | 基礎研究 | ◎ | → | <ul style="list-style-type: none"> ・ 英仏独には先進的な老化研究者が多い。 ・ 有力専門誌である「Aging Cell」誌は、英国解剖学会の学会誌である。古典的、伝統的な学会が老化研究を推進している。 ・ ドイツMax Planck Institute for Biology of Ageingが基礎研究を牽引。 ・ 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、成果も出ている。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 | ◎ | → | <ul style="list-style-type: none"> ・ 製薬企業、栄養関係の臨床応用開発は上昇傾向にある。Nestle社、Abbott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。 |
| 中国 | 基礎研究 | △ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> ・ 全体のレベルは高くないが、Zhouの早老症研究、Hanのシステムバイオロジーなどの高いレベルの研究者がいる。 ・ 基礎老化研究において、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。 |
| | 応用研究・開発 | △ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> ・ 成果面から判断するのは困難だが、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思われる。 ・ 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、実体は不明。 ・ 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。 |

2.1
俯瞰区分と研究開発領域
健康・医療

| | | | | |
|--------|---------|---|---|---|
| 韓国 | 基礎研究 | △ | ↗ | ・研究水準は活動・成果とも顕著とは言えないが、米国で成功した若手研究者が帰国し独立しており、全体の底上げ感が強い。 ・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。 |
| | 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）に偏重。 ・サムスン老化研究所はIT-agingを掲げ、生物学的な老化研究に留まらず、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。 |
| | 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り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-κB 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. Tchkonja, "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) A. Federico et al. "Mitochondria, oxidative stress and neurodegeneration" *J. Neurol. Sci.* 322, 254-262, doi: 10.1016/j.jns.2012.05.030
- 22) 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
- 23) 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
- 24) A. Takahashi et al., "Exosomes maintain cellular homeostasis by excreting harmful DNA from cells", *Nat. Commun.* 8 (2017) : 15287. doi: 10.1038/ncomms15287
- 25) J. A. Fafián-Labora, J. A. Rodríguez-Navarro and A. O'Loughlin, "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
- 26) 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
- 27) 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
- 28) P. Smith et al., "Regulation of life span by the gut microbiota in the short-lived African

turquoise killifish", *eLife Sciences* 6 (2017) : e27014. doi: 10.7554/eLife.27014

- 29) 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
- 30) 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
- 31) 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
- 32) 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
- 33) 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
- 34) Dang et al., Histone H4 lysine 16 acetylation regulates cellular lifespan. *Nature*, volume 459, pages 802-807 (2009)
- 35) Greer et al., Members of the H3K4 trimethylation complex regulate lifespan in a germline-dependent manner in *C. elegans*. *Nature*, volume 466, pages 383-387 (2010)
- 36) Sen et al., H3K36 methylation promotes longevity by enhancing transcriptional fidelity. *Genes & Dev.* 29: 1362-1376 (2015)
- 37) Feser et al., Elevated Histone Expression Promotes Life Span Extension. *Molecular Cell*, Volume 39, Issue 5, 724-735 (2010)
- 38) O'Sullivan et al. Reduced histone biosynthesis and chromatin changes arising from a damage signal at telomeres. *Nature Structural & Molecular Biology* volume 17, pages 1218-1225 (2010)
- 39) Horvath, S. DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biol.* 14, R115 (2013).
- 40) Ocampo et al., In Vivo Amelioration of Age-Associated Hallmarks by Partial Reprogramming. *Cell.* 167 (7) : 1719-1733.e12. (2016)
- 41) Lu et al., Reprogramming to recover youthful epigenetic information and restore vision. *Nature* volume 588, pages 124-129 (2020)
- 42) Shibata et al., In vivo reprogramming drives Kras-induced cancer development. *Nature Commun.* 9 (1) : 2081 (2018)
- 43) 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
- 44) 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
- 45) 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
- 46) 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
- 47) 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
- 48) M. Wakita et al., "A BET family protein degrader provokes senolysis by targeting NHEJ and

2.1

俯瞰区分と研究開発領域
健康・医療

- autophagy in senescent cells", *Nat. Commun.* 11, no. 1 (2020) : 1935. doi: 10.1038/s41467-020-15719-6
- 49) 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
- 50) 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
- 51) 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
- 52) 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
- 53) 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
- 54) J. Zhao et al. "mTOR inhibition activates overall protein degradation by the ubiquitin proteasome system as well as by autophagy" *PNAS* (2015) 112, 15790-15797, doi: 10.1073/pnas.1521919112.
- 55) 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
- 56) 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
- 57) 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
- 58) 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
- 59) 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
- 60) 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/j.cmet.2020.08.004
- 61) 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
- 62) 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/NEJMra1905136
- 63) T. Tchkonja 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
- 64) S. J. Olshansky, "From Lifespan to Healthspan", *JAMA* 320, no. 13 (2018) : 1323-1324. doi :

10.1001/jama.2018.12621

65) N. Barzilai et al., "Aging as a Biological Target for Prevention and Therapy", *JAMA* 320 (2018): 1321-1322. doi: 10.1001/jama.2018.12621

66) 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

67) 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

2.1