

老化細胞除去の新規治療法開発に成功

加齢性疾患への実用化に期待

概要

京都大学大学院医学研究科 近藤祥司准教授、三河拓己同研究員、亀田雅博特定助教らの研究グループは、新規の老化細胞除去（セノリシス）（注 1）による個体老化の症状改善を見出しました。個体老化における組織機能低下は、「レジリエンス(回復力、しなやかな弾性)」（注 2）の低下が原因と考えられます。個体老化と共に蓄積する「老化細胞」は、若い細胞より死ににくく、炎症性サイトカインを放出し、「レジリエンス」を低下させます。「レジリエンス」回復の方法として、老化細胞除去「セノリシス」が、注目されています。近藤らは、老化細胞では、解糖系酵素 PGAM とシグナル伝達キナーゼ Chk1 の異常なタンパク結合亢進により、解糖系代謝亢進し、老化細胞の生存能が高まる事を見出しました。PGAM と Chk1 の結合を阻害すると、老化細胞選択的な細胞死（アポトーシス）が誘導され、「慢性炎症」（注 3）が減少し、老化症状が改善しました。代表的な難治性加齢性疾患の一つである「肺線維症モデル」においても、PGAM と Chk1 の結合阻害によるセノリシスにより、症状が改善し、加齢性疾患の新たな治療法としての有効性が示されました。本研究成果は、2025 年 12 月 15 日に国際学術誌「*Signal Transduction and Targeted Therapy*」（Nature グループ）にオンライン掲載されました。

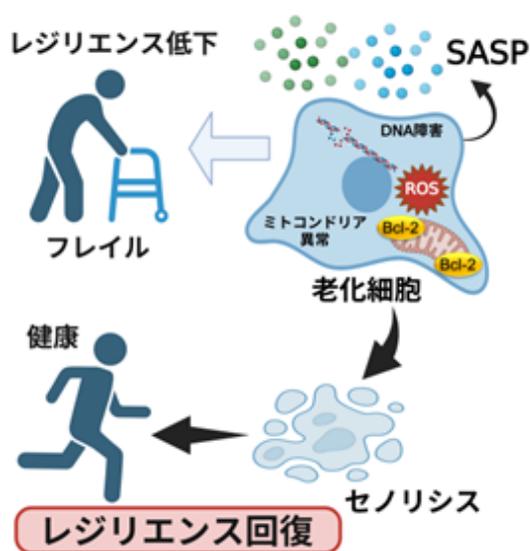


図 老化細胞由来の慢性炎症により、レジリエンス低下が引き起こされる。レジリエンスの回復には、老化細胞除去（セノリシス）が有効である。

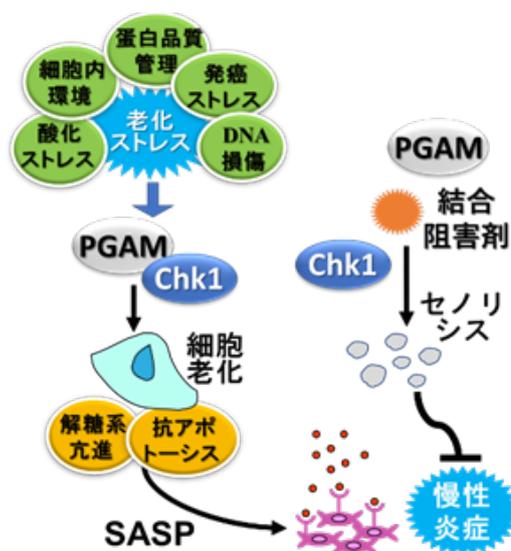


図 PGAM-Chk1 結合阻害により、老化細胞除去（セノリシス）が誘導される。

1. 背景

様々な環境変化やストレスに対応し、多くの生命個体が正常機能を維持する機構を、「レジリエンス(回復力、しなやかな弾性)」と呼びます。加齢とともに、このレジリエンスの変容や低下が観察され、個体老化につながります。例えば、ストレス脆弱性で定義される「フレイル」患者の病態は、レジリエンス低下とも換言できます。個体を構成する各細胞も、時間経過とともに「細胞老化」に至ります。近年、①老化細胞は若い細胞より死にくいという観察を端緒とし、②抗アポトーシス能獲得のため転写因子 NF- κ B を活性化し、③副次的作用として炎症性サイトカインの分泌が盛んにおこる事(SASP;細胞老化関連分泌形質と呼ぶ) (注 4)が判明しました。これら、老化細胞を起点とした「慢性炎症」が個体老化にも大きく影響していると考えられます(図 1、Alder 他 Genes Dev 2007)。

最近、「慢性炎症」の原因となる「老化細胞」そのものを除去するという、新規アプローチ「セノリシス;老化細胞除去」が提唱されています(Childs 他 Nat Med 2015)。セノリシス薬として、ABT263(抗アポトーシス遺伝子 Bcl-2 の阻害剤)は、マウスで加齢性疾患(動脈硬化や認知症など)改善効果が報告されました(図 1、Chang 他 Nat Med 2016、Childs 他 Science 2016、Bussian 他 Nature 2018)。しかし、ABT263 などは、副作用の観点から、ヒト臨床応用が難しい側面があります。

2. 研究手法・成果

我々は、老化の観点から解糖系酵素 PGAM に注目し長年研究してきました。最新 NanoBit 技術により、細胞内の PGAM-Chk1 キナーゼ結合を可視化することに成功しました(図 2)。この技術を用いて、老化細胞と癌細胞の代謝上の共通点として、PGAM-Chk1 キナーゼ結合亢進による解糖系代謝亢進に気づきました(図 3、図 4)。若い通常細胞では PGAM-Chk1 結合は観察されないため、PGAM-Chk1 結合阻害薬は、若い細胞には毒性を示さない一方で、老化培養細胞に選択的なアポトーシス(セノリシス)を誘導しました。その効果は先行薬の ABT263 とほぼ同等と判明しました(図 5)。PGAM-Chk1 結合阻害によるセノリシスは、高齢マウスにおける肝臓、腎臓、肺の機能回復に有効で(図 6)、加齢性疾患の一つである「肺線維症モデル」においても有効な治療効果を発揮しました(図 7)。

本研究成果は、構造生物学・代謝制御・老化研究を融合させた、非常にユニークなものです。他のセノリシス薬 (ABT263 など) と異なり、安全性が高く、将来のヒト臨床応用へ期待できます。

3. 波及効果、今後の予定

「老化」は、人類が直面する 21 世紀的生命課題の一つであり、「老化治療」は夢物語として語られてきました。一方、グローバル高齢化に伴う「多病で多様な高齢者」が増加し、医療・社会経済の変革を促しつつあります。従来の臓器別治療アプローチとは異なる新規治療法開発が期待されます。発想を転換し、「老化」そのものへのアプローチのニーズが高まっています。2021 年より、米国 (SenNet)、日本 (JST)、英国 (Life Science Vision) 等で老化研究重点化のムーブメントが始まっており、「老化治療」はその重大課題の一つです。「老化細胞除去・セノリシス」は「老化」を標的として健康回復を目指す新概念であり、独自のセノリシスである PGAM-Chk1 結合阻害の具現化は、老化先進国本邦がトップランナーとして、グローバル医療革新に貢献し、新たな社会的価値や健康概念の創出に繋がる可能性があります。

4. 研究プロジェクトについて

文部科学省科学研究費・基盤 B R5-7 年度「老化レジリエンス変容に必要な代謝特性の解明と加齢性疾患への応用」(23K27507)、学術変革領域研究 (A) R5-6 年度 「老化変容レジレンスの修復による老化新健康概念の創出」(23H03884)、文部科学省先端モデル動物支援プラットフォーム AdAMS (22H04922)、JST KSAC-GAP PMF 2025-26 年「細胞老化の病的生存能を標的とした加齢性疾患治療法の開発」、国立長寿研、埼玉県立がんセンター、東京科学大学などと共同研究。

<用語解説>

注1) **老化細胞除去(セノリシス)**；最近話題となる「老化治療」の一つ。「細胞老化/慢性炎症」を標的とした治療研究が急速に発展しつつあります。そのうち、①老化細胞そのものの除去をセノリシスと呼び、②老化細胞の一部の特徴(例えば慢性炎症)のみを除去することを、セノスタティクスと呼びます。

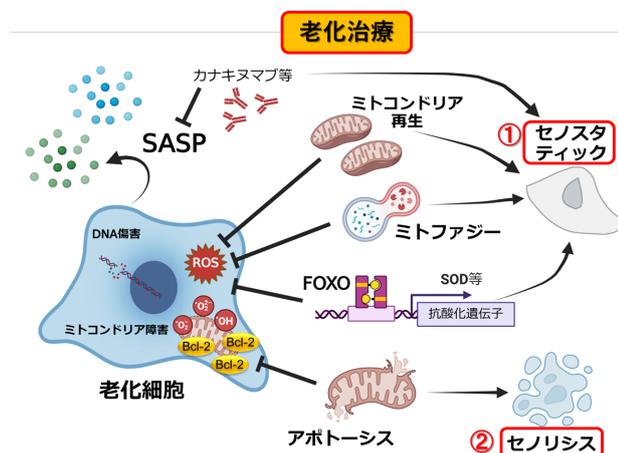
注2) **レジリエンス**；「レジリエンス」とは、ストレス後に恒常性を維持する能力を指します。「レジリエンス」の概念は、当初、精神神経学や社会科学で議論され、自然科学でも「組織レジリエンス」として提起されています。若年の臓器は十分な予備能を有するため、病気、ストレス、怪我などから速やかに回復する。しかし、高齢者では、加齢に伴い多くの組織で徐々に機能障害が進行し、ストレスに対応し回復する予備力、すなわち「組織レジリエンス」が低下しています。特に、臓器予備能の低いフレイル患者では、ストレスに弱く、転倒、骨折、緊急入院、手術成績の低下、寝たきり、死亡のリスクが高くなります。

注3) **慢性炎症**；「急性炎症」は感染や傷害に対する防御あるいは修復反応である一方、「慢性炎症」は進行が緩やかに持続する非感染性の炎症であり sterile inflammation (無菌性炎症)とも呼ばれます。慢性炎症は、多くの加齢性疾患の悪化因子である一方、細胞老化との密接な関係も明らかになりました。

注4) **SASP(細胞老化関連分泌形質)**；老化細胞では、抗アポトーシス能(細胞死耐性)の獲得に重要な転写因子 NF- κ B が活性化した結果、死なずに老化したまま生存する。NF- κ B は炎症制御の鍵因子でもあり、老化細胞で炎症が活性化する原因となる。その結果、老化細胞は炎症性サイトカイン (IL-1 や IL-6 等) を分泌しやすくなる (SASP; Senescence associated secretary phenotype、老化関連分泌因子)。老化細胞由来の SASP は、周囲の組織・細胞の老化や癌化促進に寄与し、細胞老化が「慢性炎症」を通じて個体老化を誘導する一因と考えられます。

<研究者のコメント>

25 年間、「老化と解糖系代謝研究」を続けてきて、今回ようやく社会還元できる発見に結びつきました。これまで、研究を支えてくれた全ての関係者に感謝申し上げます。私が老年内科医として接してきた全ての高齢患者も、私にとっては「教科書」であり「研究動機」でした。ありがとうございました。本成果を社会実装化し、人類の健康に貢献することが、これからの我々の目標です。(近藤祥司)



<論文タイトルと著者>

タイトル：Abrogation of aberrant glycolytic interactions eliminates senescent cells and alleviates aging-related dysfunctions（異常な解糖系相互作用の抑制は、老化細胞消滅し老化症状を改善する）

著者：Takumi Mikawa, Masahiro Kameda, Hiroshi Kondoh 他

掲載誌：Signal Transduction and Targeted Therapy DOI：10.1038/s41392-025-02502-6

<参考図表>

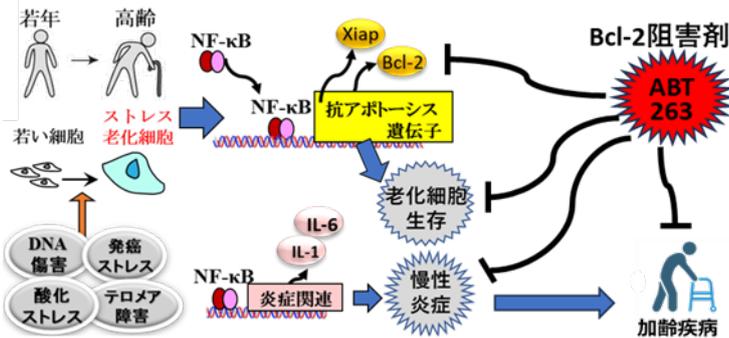


図1 老化細胞で、転写因子 NF-κB 活性化し、生存能力の獲得と同時に、炎症性サイトカイン放出による慢性炎症を引き起こす。慢性炎症は加齢性疾患の悪化の原因となる。セノリシス薬である ABT263 は、慢性炎症を除去し老化症状を改善する。

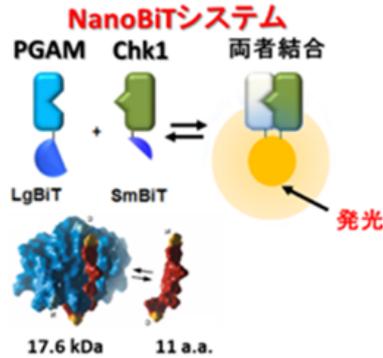


図2 NanoBiTシステムを利用した PGAM-Chk1 結合可視化

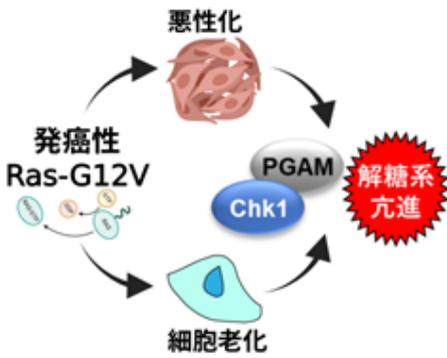


図3 老化細胞で PGAM-Chk1 結合亢進

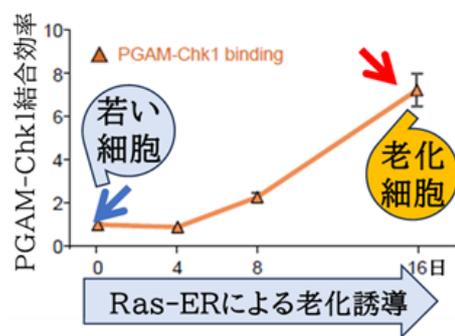


図4 同左

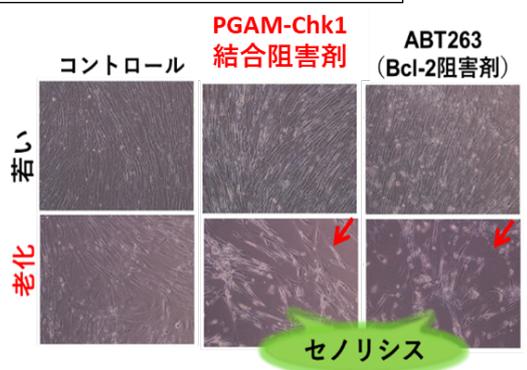


図5 PGAM-Chk1 結合阻害によるセノリシス

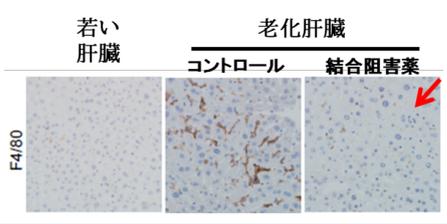


図5 セノリシスによる老化肝臓改善

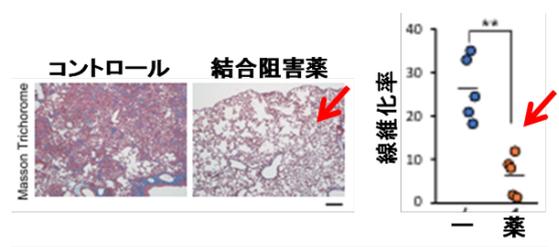


図6 セノリシスによる肺線維症改善