	研究代表者	順天堂大学・医学部・教授 南野 徹 (みなみの とおる)	研究者番号:90328063
	研究課題情報	課題番号: 23H05487 キーワード: 細胞老化、動脈硬化、糖尿病、老化抗原	研究期間: 2023年度~2027年度

なぜこの研究を行おうと思ったのか (研究の背景・目的)

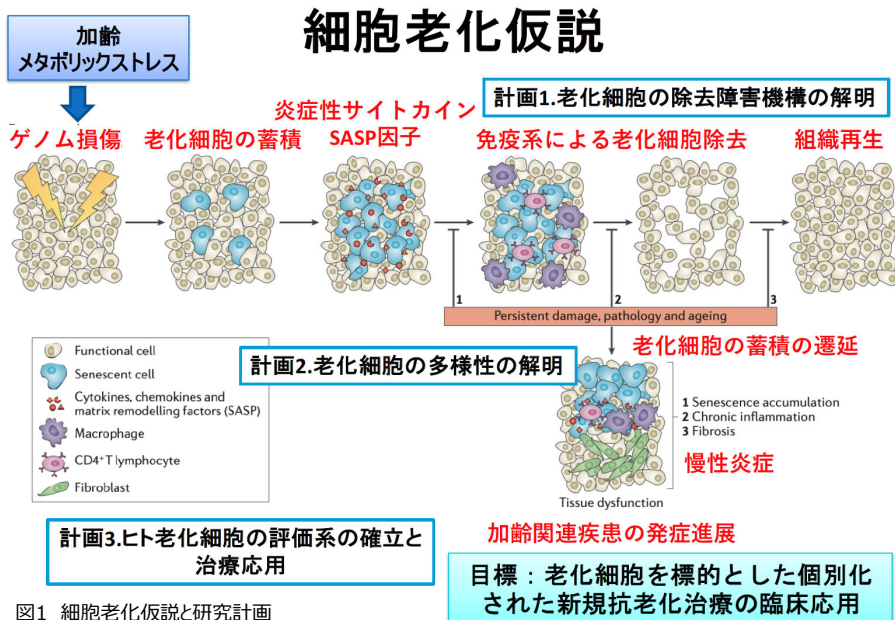
●研究の全体像

加齢に伴う糖尿病や動脈硬化、高血圧等の生活習慣病の罹患率の増加は、虚血性心疾患や脳卒中の発症をもたらすことによって、健康寿命の短縮に関与している。加齢に伴う様々な臓器機能不全 (病的臓器老化) が、これらの生活習慣病の発症・進展の原因の一つとなっていることが示唆されているが、その機序は不明である。これまで我々は、病的臓器老化を促進するメカニズムとして「細胞老化現象」に注目し、組織に蓄積する老化細胞の分子生物学的特性やそれらを標的とした治療の具現性について研究を進めてきた。

加齢やメタボリックストレスによって、ゲノムに損傷が入ると細胞はがん化を防ぐため老化する。老化細胞はSASP因子と呼ばれる炎症性サイトカインを分泌することで、免疫系を活性化し、組織から除去されると考えられている。しかし、加齢や疾患によってこの除去機構が障害されると、老化細胞の蓄積は遷延化し、SASP因子による組織の慢性炎症が惹起される。このような慢性炎症が、さまざまな加齢関連疾患の引き金になっていると考えられているが、未だ不明な点が多い。

そこで本研究では、組織に蓄積した老化細胞を標的とした個別化された新規抗老化治療を確立するため、下記の項目を達成することを目標とする。

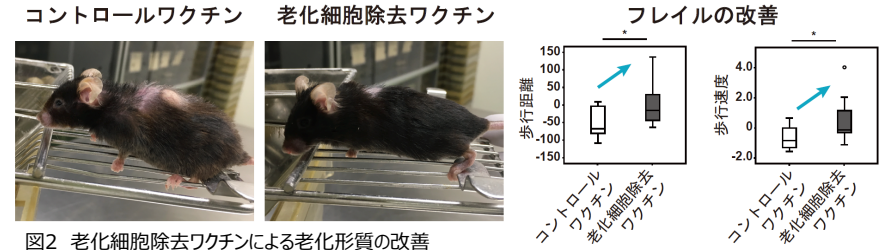
1. 加齢に伴う老化細胞の除去障害メカニズムを明らかにする
2. 老化細胞の多様性を明らかにすることで個別化された抗老化治療を開発する
3. ヒト老化細胞の評価系を確立し、ヒト老化細胞除去治療の臨床的具現性を検証する



●本研究の着想に至った経緯

私は、「細胞レベルの老化が個体老化の一部の形質、特に加齢に伴う病的老化形質を担う」という細胞老化仮説に基づいて老化研究を推進してきた。その活動の結果、ヒト動脈硬化巣や肥満患者の内臓脂肪、心臓に老化細胞の集積が認められること、蓄積した老化細胞がSASP因子と呼ばれる炎症性サイトカインを分泌することによって、それぞれ動脈硬化や糖尿病、心不全の発症・進展に関与していることを明らかにしてきた (Circulation 2001, Nat Med 2009, Nature 2007)。

さらに最近、老化細胞に特異的に発現している老化抗原を同定し、その抗原を標的とした老化細胞除去ワクチンの確立に成功した (Nat Aging 2021)。これらの研究を基盤として、より個別化された新規の抗老化治療の開発が必要であると考え、本研究提案の着想に至った。



この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

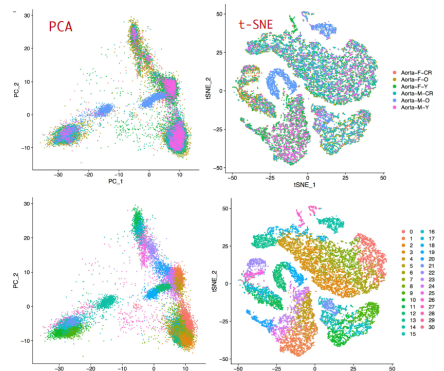
●加齢に伴う老化細胞の除去障害メカニズムを明らかにする

高齢マウスや加齢関連疾患マウスにおいては、老化細胞の除去機構が障害されていることが予想される。そこで、老化細胞移植マウスモデルや老化細胞特異的遺伝子改変マウスなどにおいて、一細胞トランスクリプトーム解析やT細胞レバトア解析を行うことによって、その障害メカニズムを明らかにしていく。

●老化細胞の多様性を明らかにする

老化細胞の多様性を解析するため、我々はまず老化細胞リポーターマウスを確立した。これらマウスから細胞・組織特異的に蓄積した老化細胞を分離し、オミックス解析や一細胞オミックス解析を行い、細胞・組織特異的な老化細胞の老化抗原を同定するとともに、その老化形質の相違を明らかにすることで、細胞・組織特異的な老化細胞除去治療開発の基盤とする。また、細胞・組織特異的な老化細胞除去マウスを確立し、それらを用いて時間的・空間的な老化細胞の病的老化形質の関与について検証も進めていく。

以上のように、蓄積した老化細胞の多様性を検証することで、副作用の少ない細胞・組織特異的な老化細胞除去治療の開発を目指す。



●ヒト老化細胞の評価系を確立し、ヒト老化細胞除去治療の臨床的具現性を明らかにする

これまでヒトに蓄積した老化細胞の評価系が存在していなかったことから、ヒトにおける老化細胞除去治療の効果を検証することは不可能であった。そこで我々がすでに同定した老化抗原を標的としたヒト老化細胞評価系を確立する。また老化抗原に対するワクチンの臨床的具現性については、ヒト末梢血単核球細胞との反応性を検証することで確認する。