

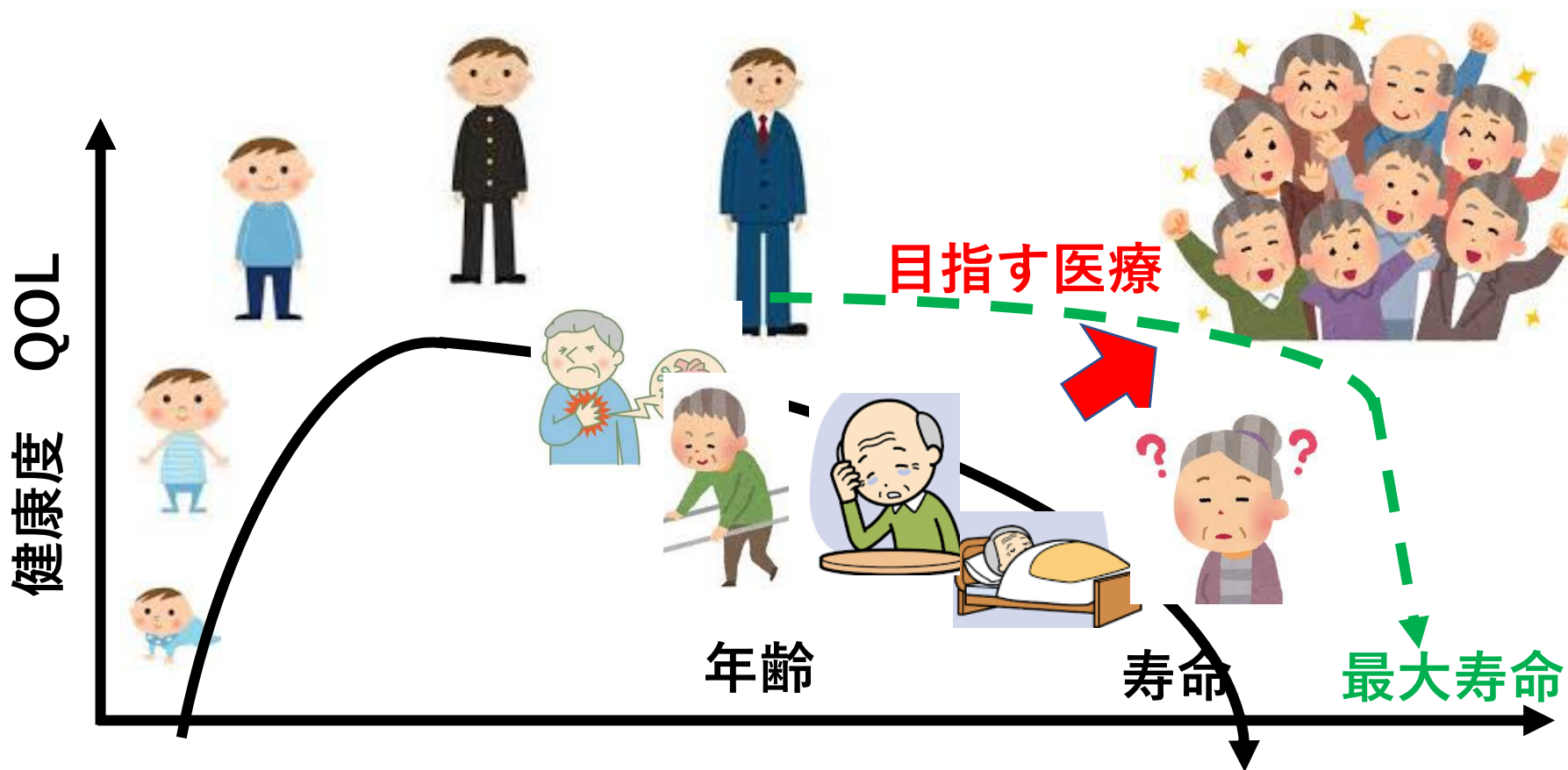
老化細胞を除去して健康寿命を延伸する

プログラムマネージャー： 中西 真
東京大学医科学研究所・教授

東京大学	中西	真
慶應大学	吉村	昭彦
九州大学	伊藤	美菜子
順天堂大学	南野	徹
京都大学	柳田	素子
東京大学	岩間	厚志
東京大学	鎌谷	洋一郎
筑波大学	平野	有沙
量子科学技術研究開発機構	張	明栄
慶応大学	杉浦	悠毅

本プログラムの目指す2040年の社会の姿

最大寿命まで皆が健康・元気で生活できる社会



現在では平均寿命と健康寿命には10年近い差がある

本プログラムの目指す2040年の社会の姿

現在

標準化医療

疾患別

臓器別

治療薬A



タンパク質・遺伝子レベルで疾患を細分化

5年後

個別化医療

分子レベルの情報で患者を層別
薬剤・治療の選択

治療薬B

C

D

E

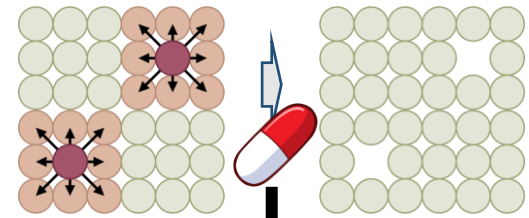


2040年

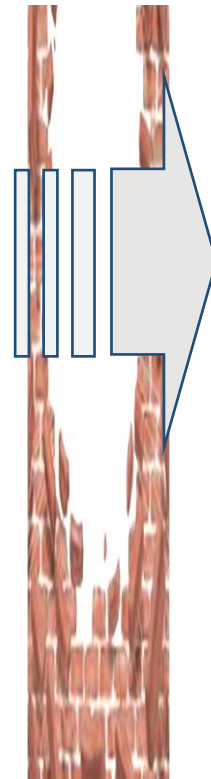
全能医療



共通した病因である炎症誘発
細胞を標的



全ての人に同じ治療で多くの
疾患を治療・予防可能となる

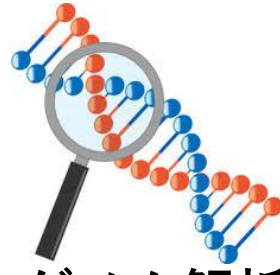


本プログラムの目指す2040年の老化診断技術

誰もが簡便に老化度や老化速度を測定し病気を予防



採血



ゲノム解析



個々人の老化度・老化速度を診断



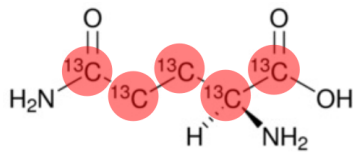
炎症検出放射性プローブ投与



PET解析



究極の予防医療



安定同位体標識グルタミン投与



呼気解析

老化を理解し、これを克服することが肝要

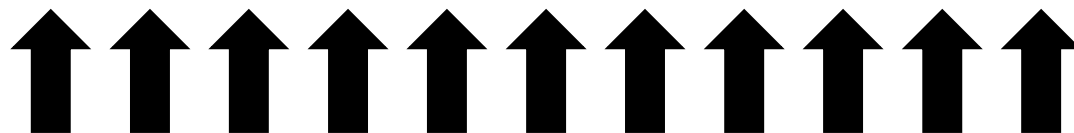
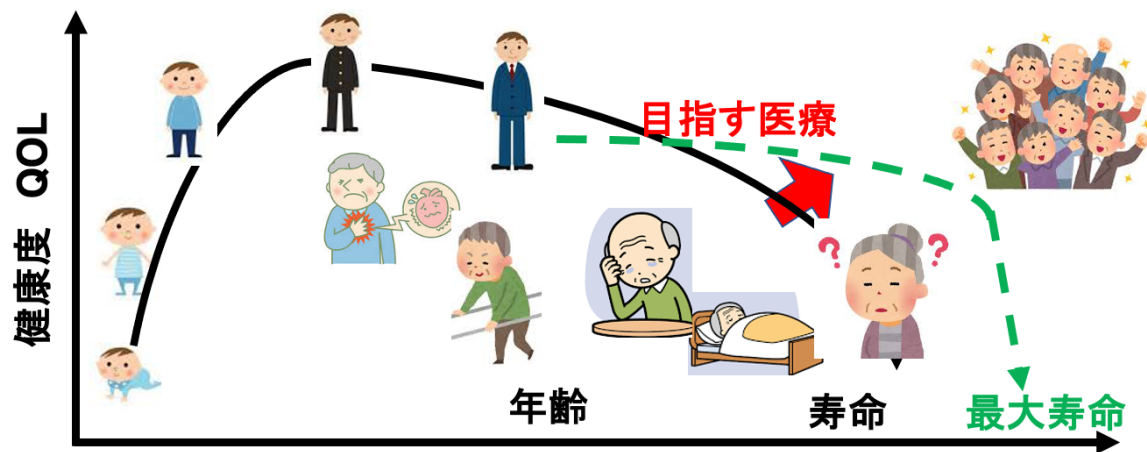
R12年度までに達成

最大寿命まで皆が健康・元気で生活できる社会を構築する

炎症細胞除去技術

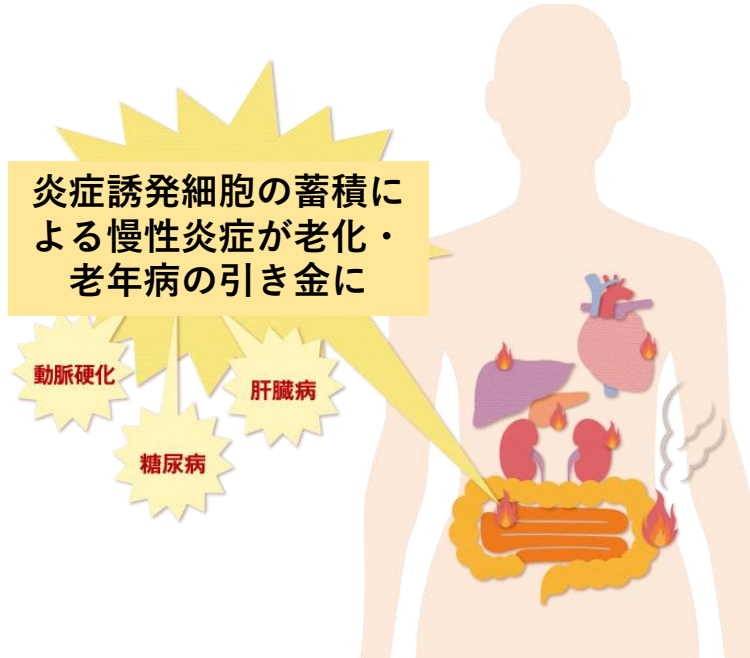
老化改善評価技術

老化度予測技術

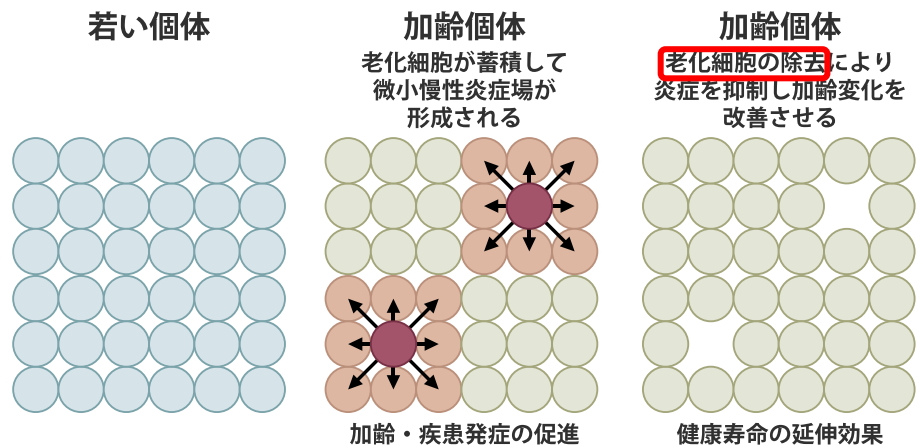
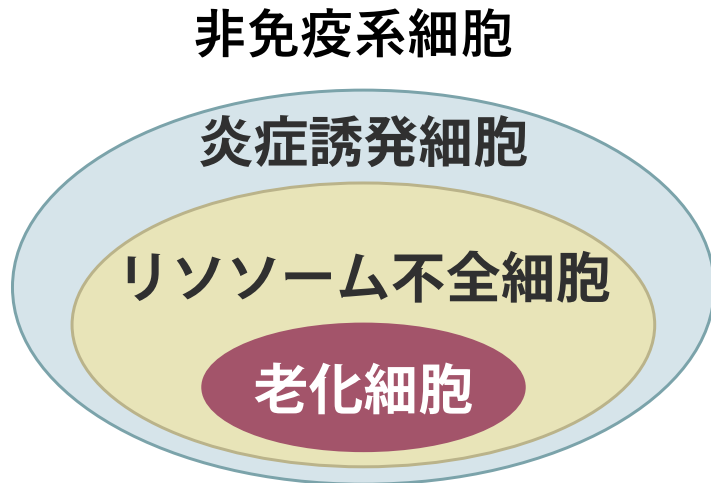
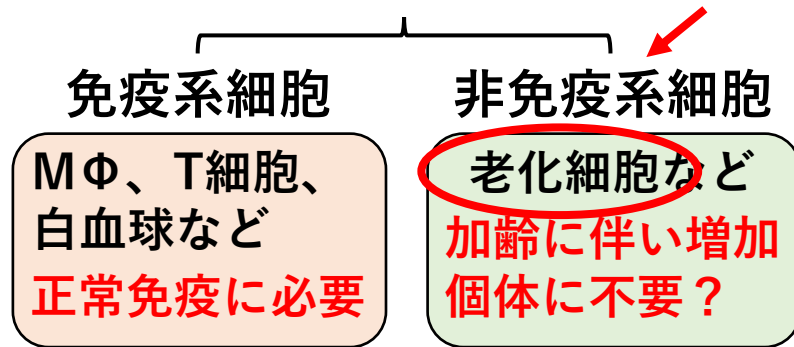


臓器機能に基づいたヒト老化の基礎研究

炎症誘発細胞の蓄積による慢性炎症が老化・老年病を引き起こす



炎症誘発細胞 **本研究の標的**

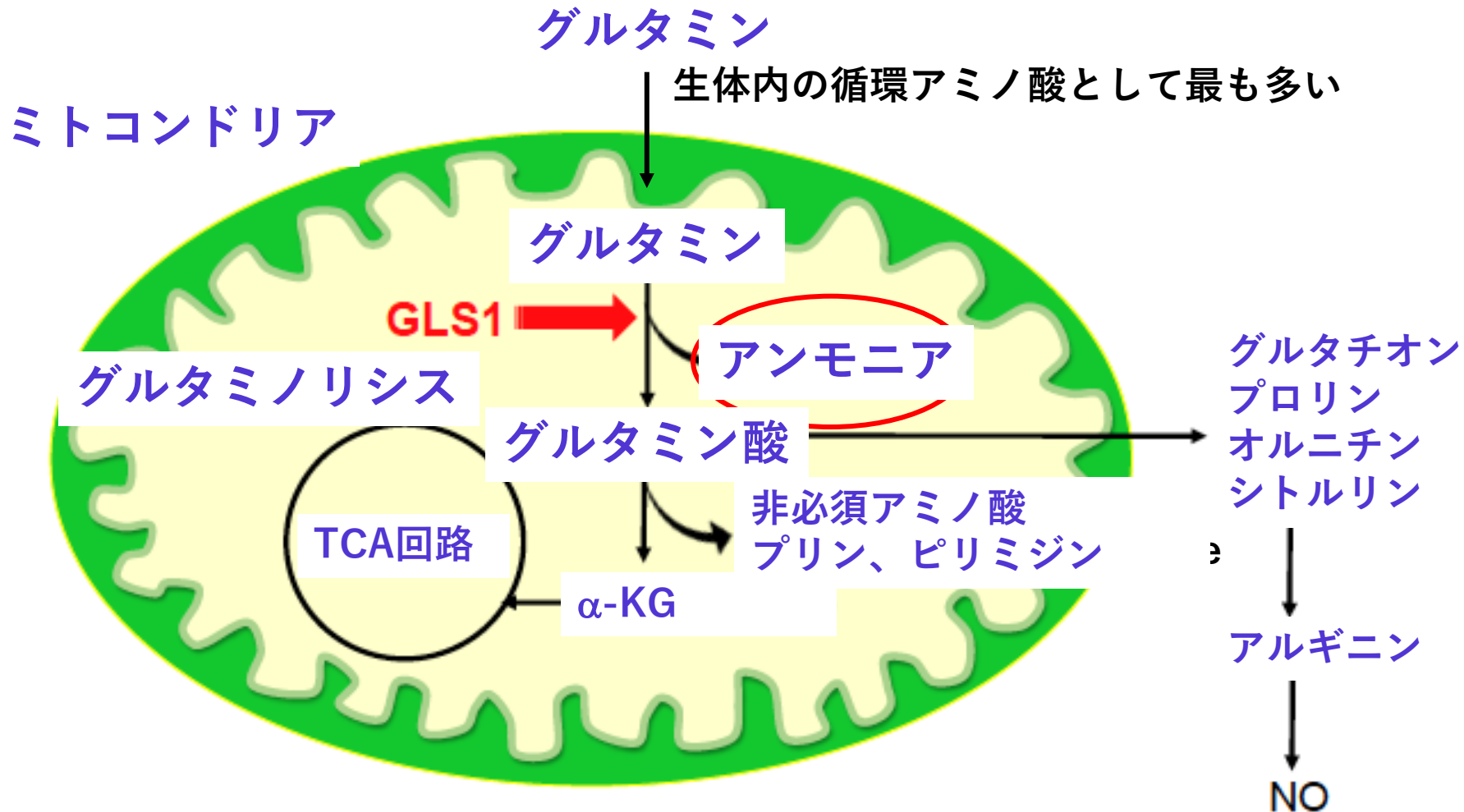


加齢に伴い炎症を誘発する細胞が蓄積し臓器機能の低下を誘導する

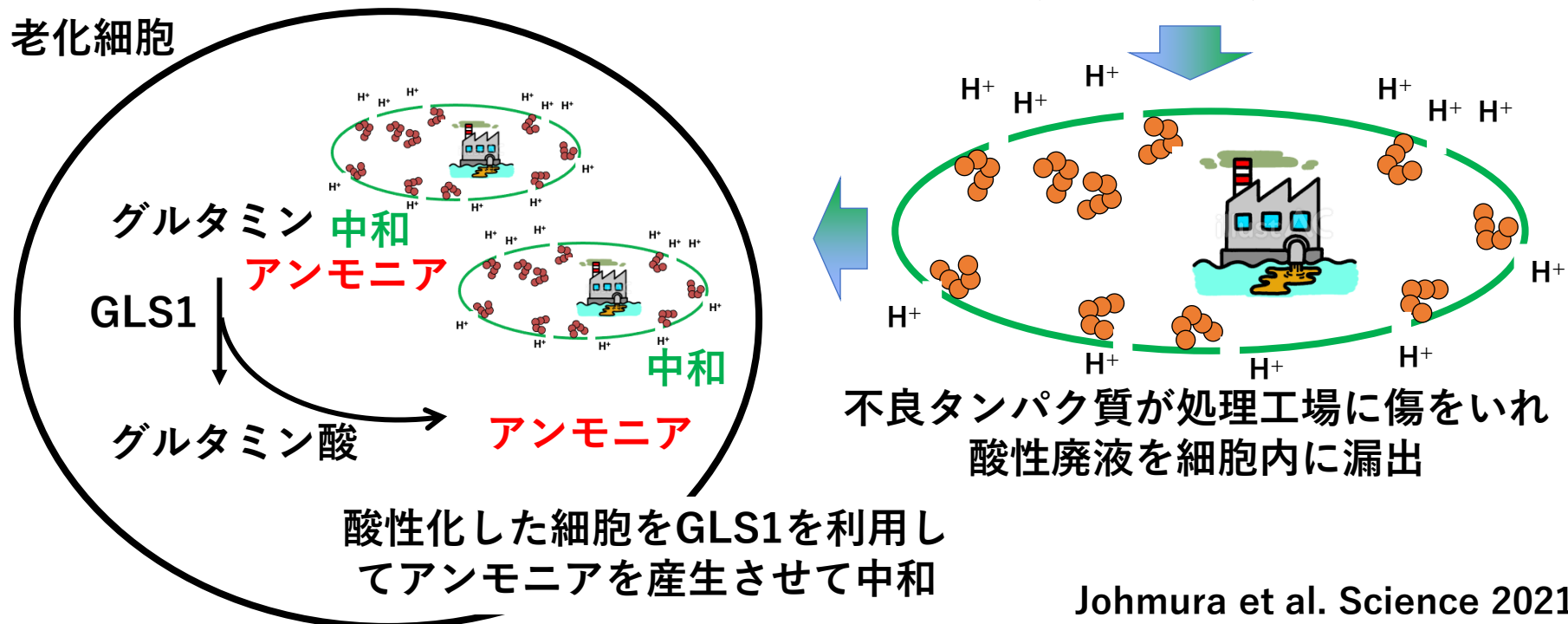
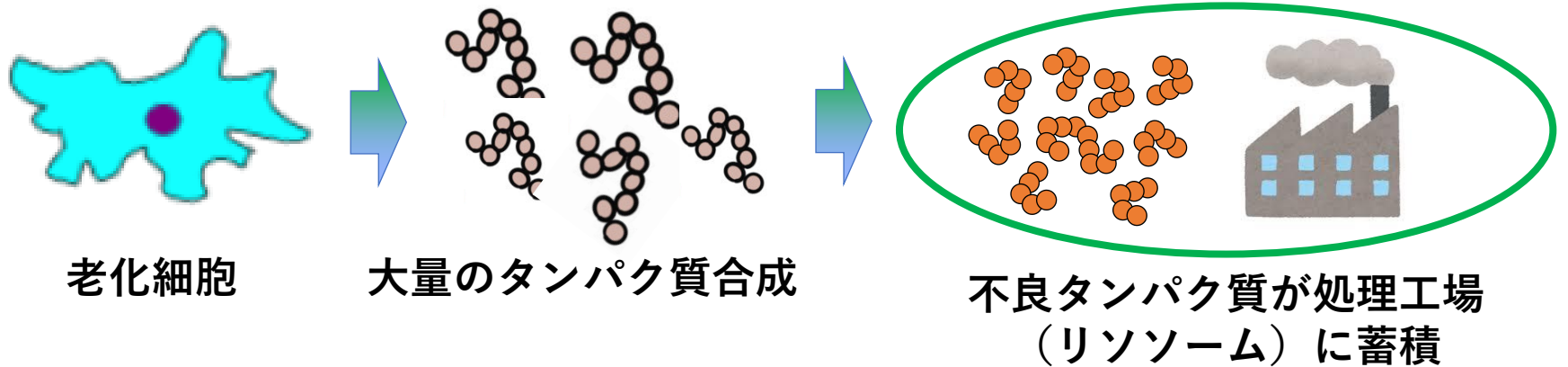
これまでの研究背景

老化細胞除去による老化の改善

老化細胞の生存にGLS1が必要である

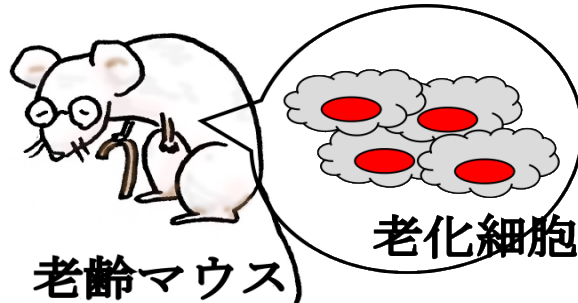


GLS1阻害剤による老化細胞除去機構



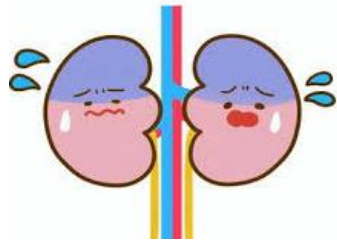
GLS1阻害剤による老化・老年病の改善

GLS1阻害剤はがん細胞を標的とした抗がん剤として開発中
顕著な副作用なし
老化細胞を標的とした場合、
投与法に工夫ができる

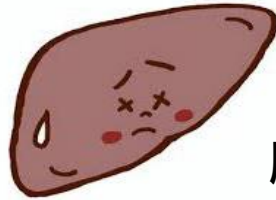


慢性腎不全、脂肪性肝炎、
フレイルなどのアンメット
メディカルニーズを対象と
した臨床試験を計画

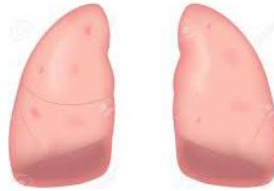
GLS1阻害による老化細胞の除去



糸球体硬化症の改善
腎機能の改善



肝炎症状の改善
肝機能の改善



肺線維症の改善



筋力低下の改善



動脈硬化の改善

Johmura et al. Science 2021

GLS1阻害剤の臨床応用への現状:

IPN60090 固形がんに対する薬物として米国で開発中 Phase I *KEAP1/NFE2L2* 変異がん細胞を標的 60%の有効性

CB-839 *PIK3CA*変異大腸がんに対する薬物として米国で開発中 Phase I 顕著な副作用なし

プロジェクトの進捗と今後のプラン

この一年のプロジェクトの進捗まとめ-1

炎症誘発細胞除去による老化・老年病改善技術の開発

2040年

炎症誘発細胞除去による発がん予防機構の解明

- ・がん間質老化細胞を標的とした革新的がん治療法の開発

炎症誘発細胞除去による臓器機能改善機構の解明

- ・免疫老化の若返り
- ・免疫チェックポイント阻害による若返り
- ・CD153シグナル阻害による慢性腎不全病態の改善
- ・GLS1阻害剤による慢性腎不全病態の改善

炎症誘発細胞除去技術の開発

- ・自己免疫を利用した老化細胞除去技術
- ・老化細胞ワクチンの開発
- ・新たなGLS1阻害剤の開発

過剰炎症による臓器機能不全、 幹細胞破綻の解明

- ・老化細胞蓄積マウスによる老化促進基盤
- ・老齢骨髄の造血幹細胞のエピゲノムシグネチャーの同定

炎症誘発細胞の網羅的同定と制御機構の解明

- ・リソソーム不全細胞の炎症誘発基盤の解明
- ・個体内の老化細胞アトラスの作成

2020年

この一年のプロジェクトの進捗まとめ-2

炎症誘発細胞を利用した老化予測・老化度測定技術の開発

2040年

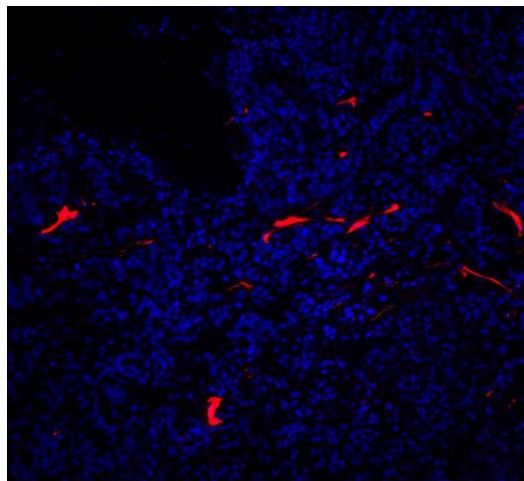
ゲノミクス、PET、リキッドバイオプシーによる老化速度予測と老化度測定

- ・寿命と関連する遺伝子の同定
- ・PETによる炎症・老化細胞定量化技術の確立とヒトへの応用
- ・呼気ガスを利用した老化細胞定量化技術の開発

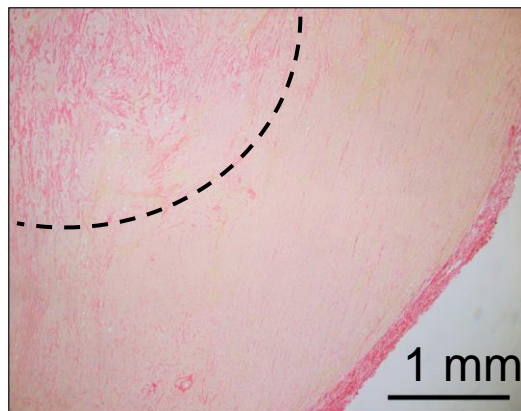
2020年

アンメットメディカルニーズとしてのがん

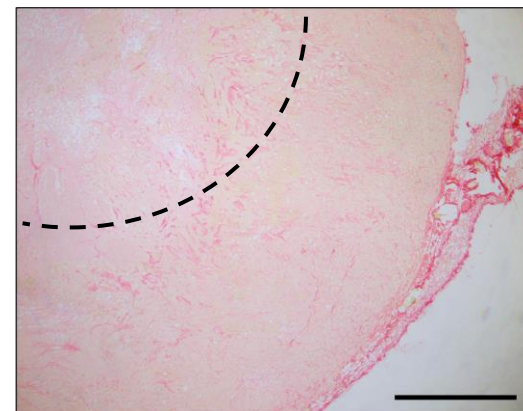
がん間質の老化細胞



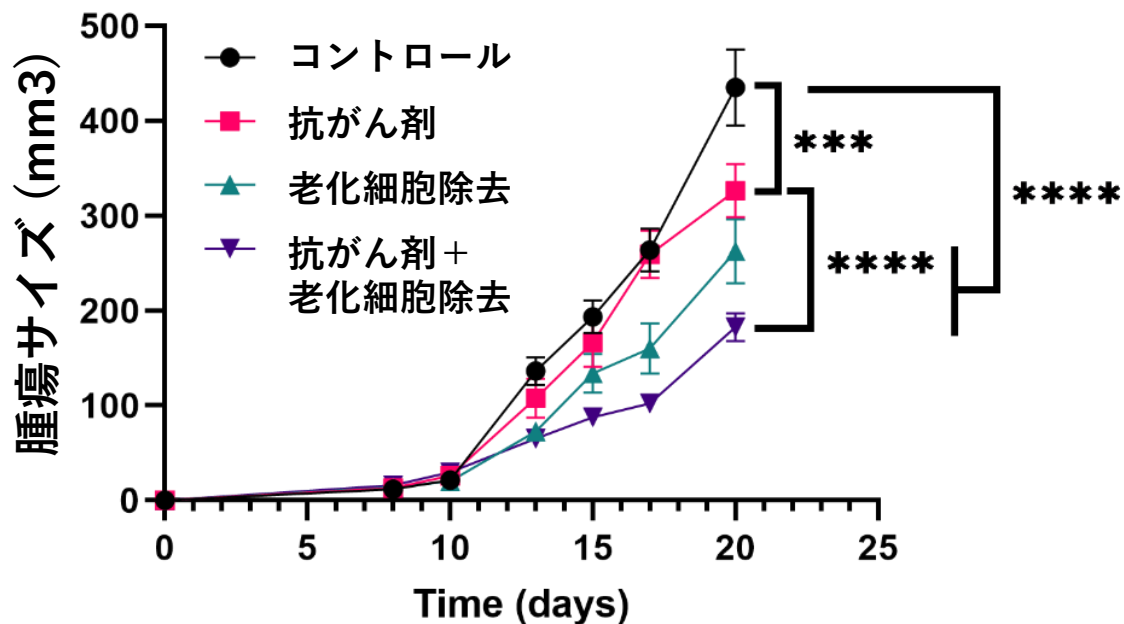
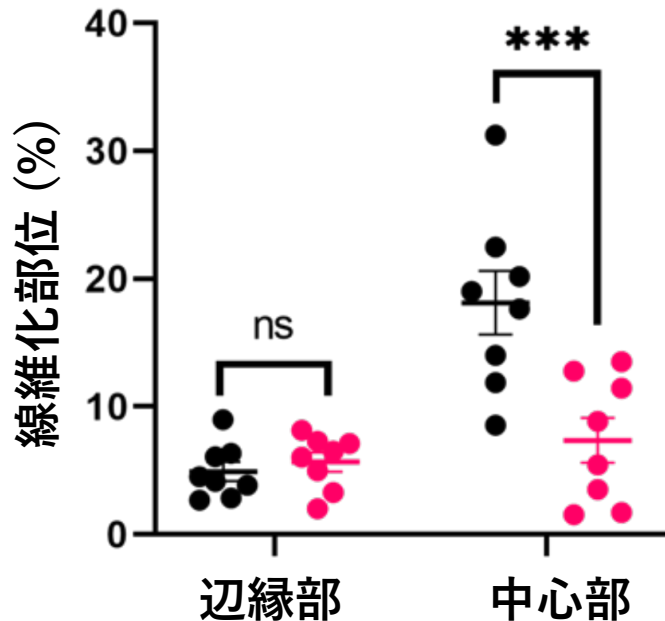
コントロール



老化細胞除去

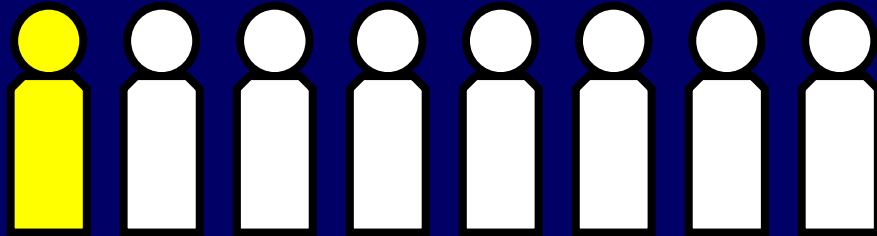


Tumor growth



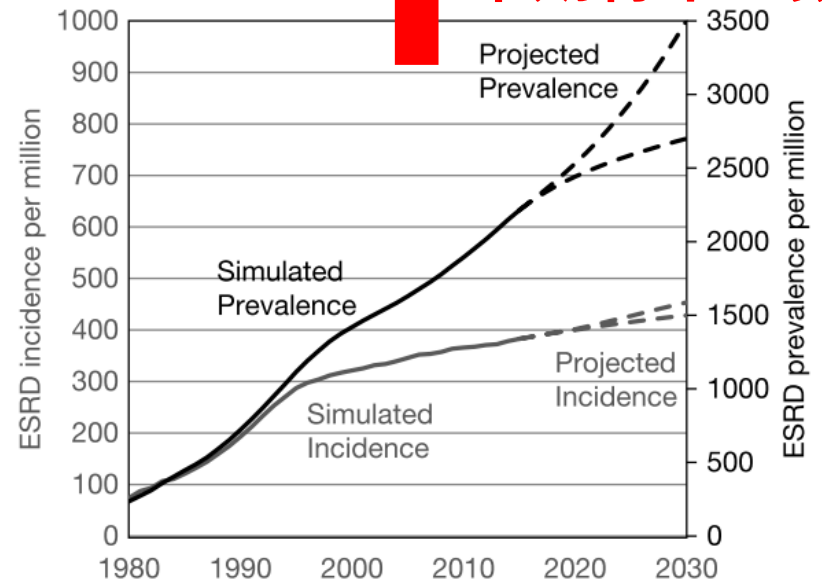
アンメットメディカルニーズとしての慢性腎臓病

- CKD定義：腎臓の構造または機能の異常が3カ月を超える状態
- 進行すると末期腎不全に至り透析療法や腎移植が必要となる。
- **eGFR < 60 ml/min/1.73m²**
- 世界：**13.4%**、日本：**約1330万人がCKD、33万人が腎代替療法**
- CKD→末期腎不全の有病率は、2015-2030年で**11-18%増加**
- 腎代替療を受ける患者は、**2030年に5.4億人** ↑ **末期腎不全数**



成人の8人に**1人**がCKD

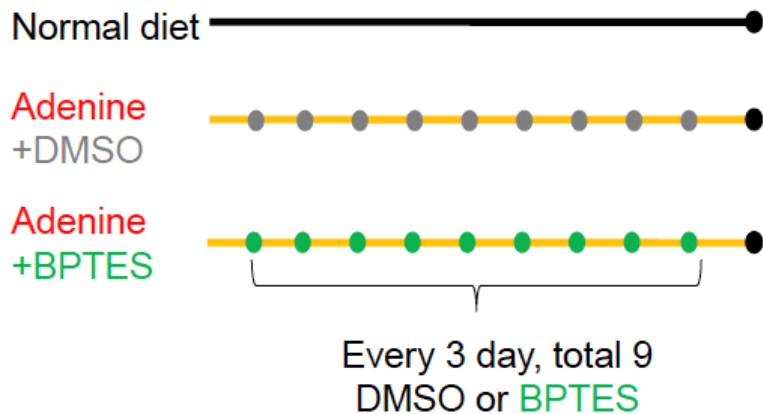
- 2012 KDIGO ガイドライン
- GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Lancet. 2020.
- Hill, N.R et al. PLoS ONE. 2016.



GLS1阻害剤は慢性腎臓病病態を改善する

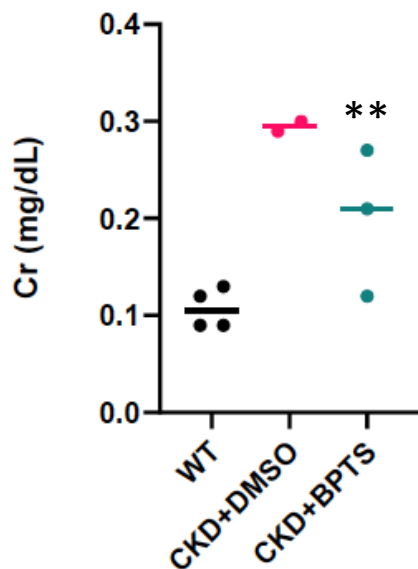
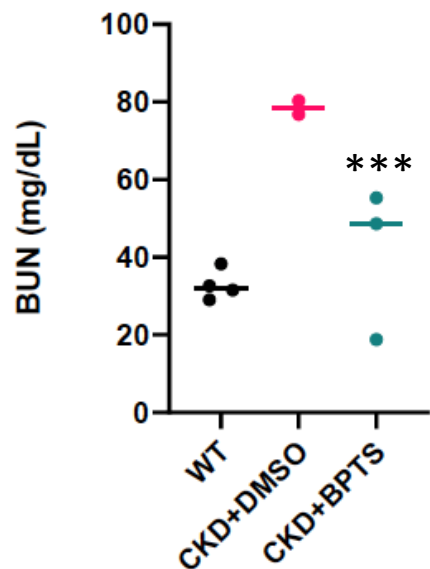
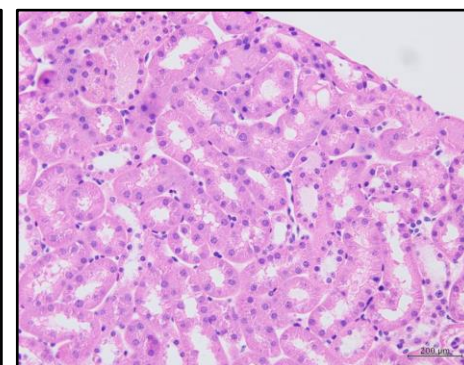
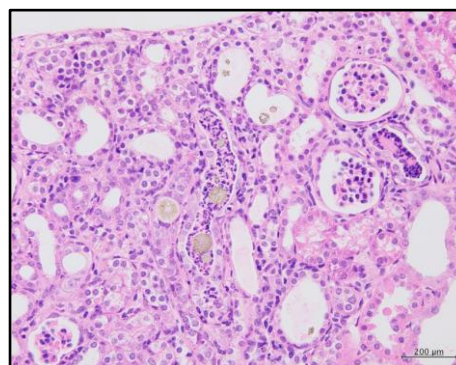
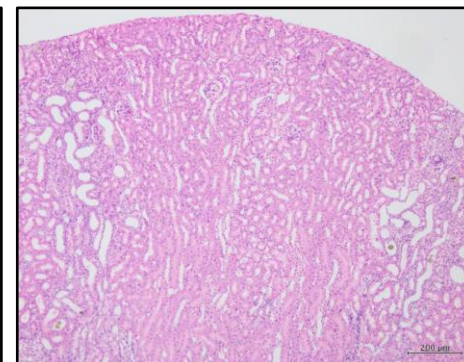
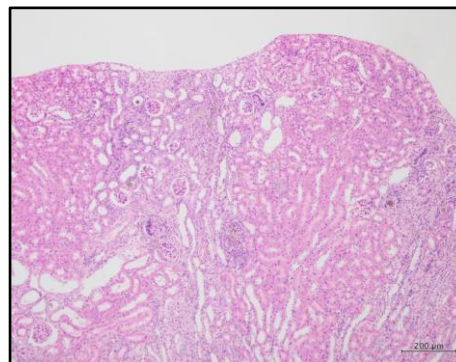
Age; 2 month

Sacrifice
30 (Day)

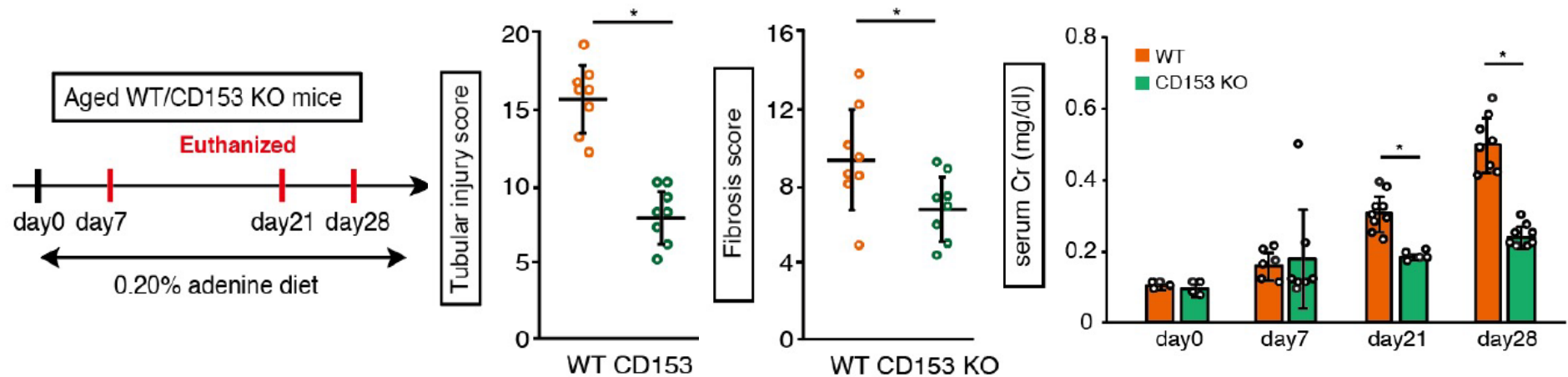
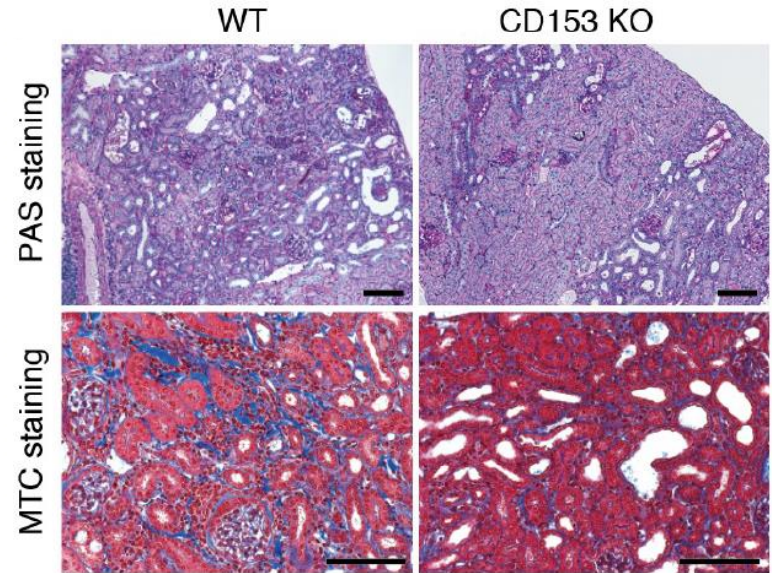
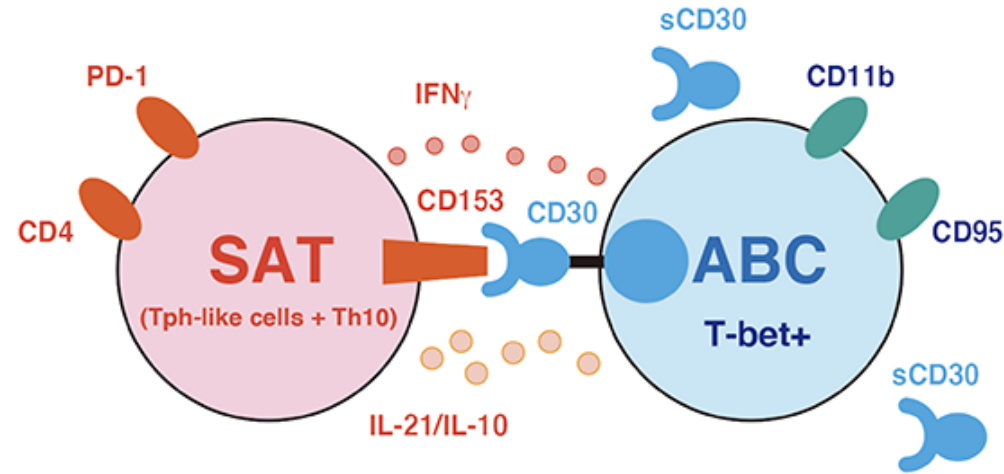


DMSO

BPTES



CD153シグナルの抑制は慢性腎臓病病態を改善する



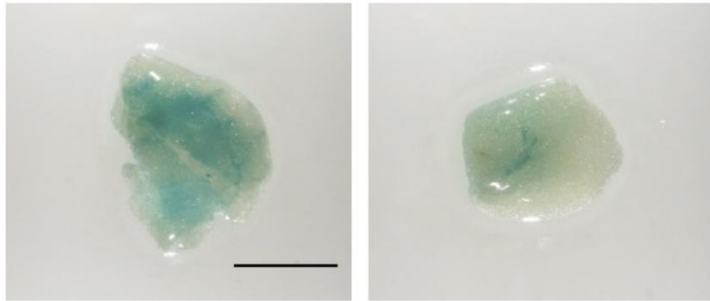
老化細胞除去ワクチンの開発

老化抗原ペプチドワクチンの肥満マウスに対する効果

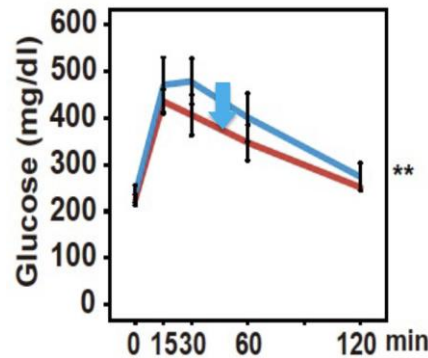
SA- β gal staining (細胞老化染色)

Cont vac

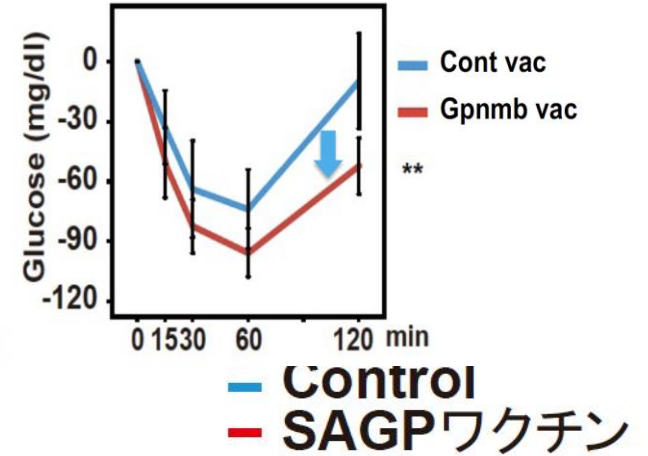
Gpmb vac



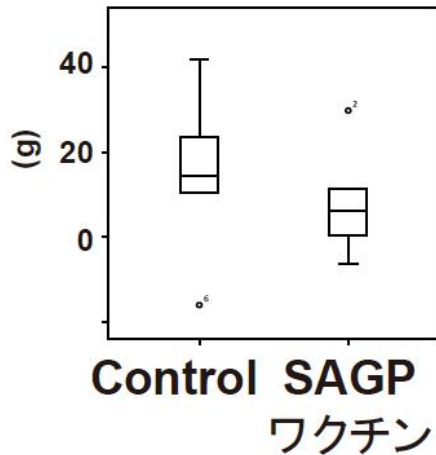
糖負荷試験



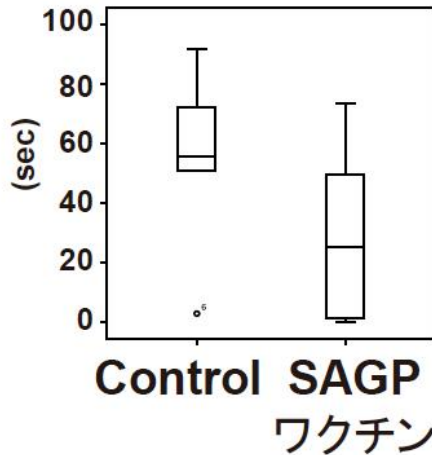
インスリン負荷試験



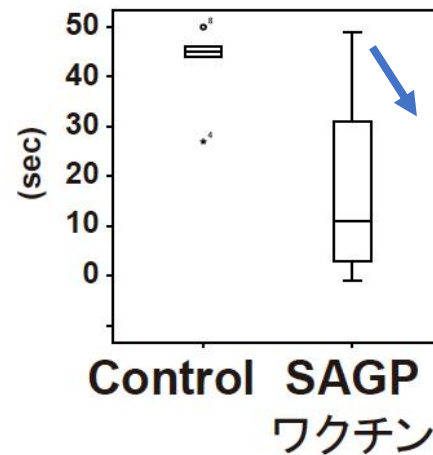
握力の低下



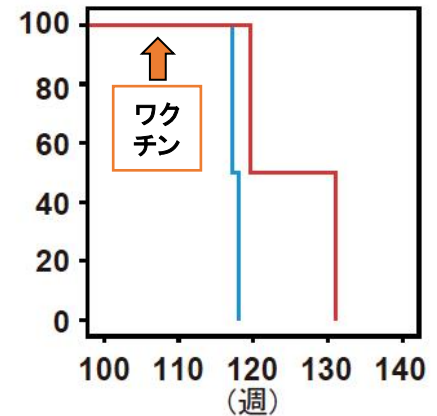
運動機能の低下



筋力の低下



生存期間



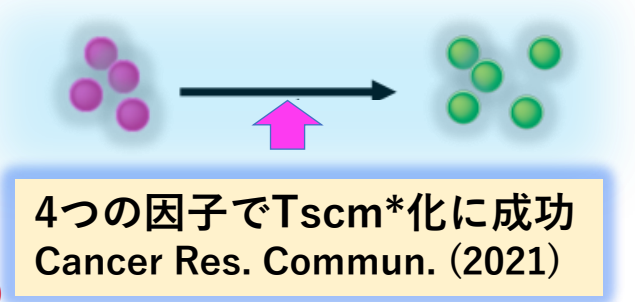
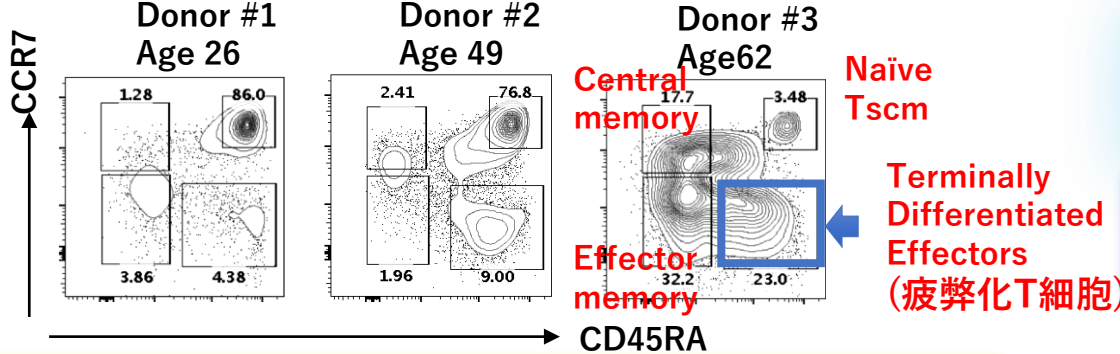
免疫細胞老化の若返り

加齢によりナイーブT細胞が少なく疲弊T細胞が増える

疲弊化CAR-T細胞

CAR-iTscm

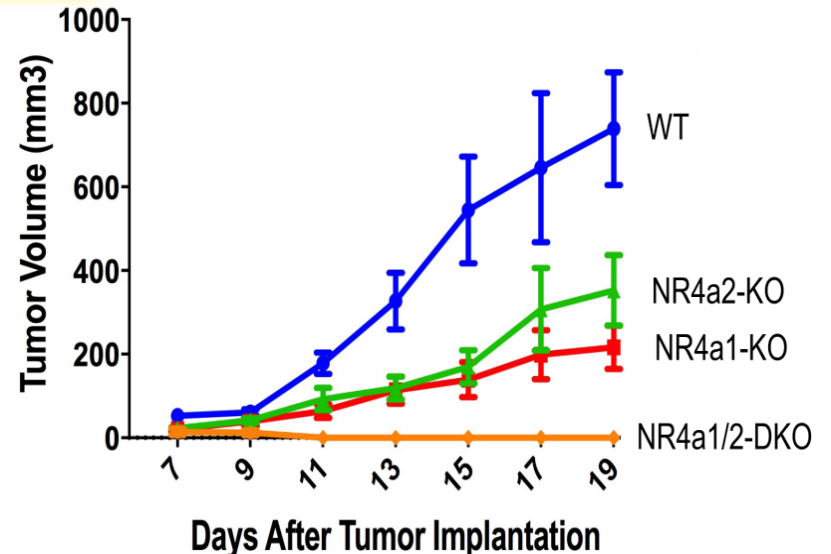
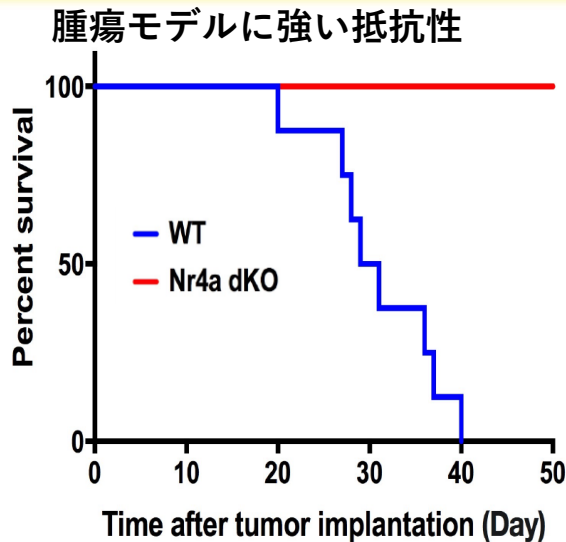
末梢血 CD8⁺ T cells



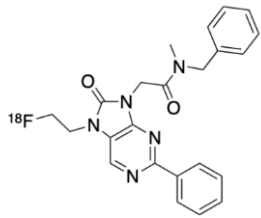
*Tscm (ステムセルメモリー) は最も若いメモリー細胞

T細胞の疲弊化、老化に重要な転写因子NR4aを発見
CD8T細胞特異的NR4a1/2欠損マウスを作成、解析中

Tumor Growth Curve (B16)



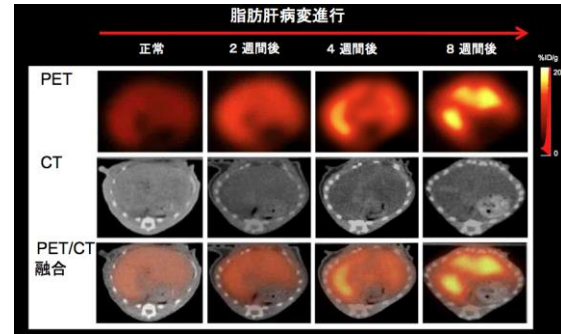
PETによる炎症誘発細胞の定量化と加齢診断法の確立



[¹⁸F]FEDAC

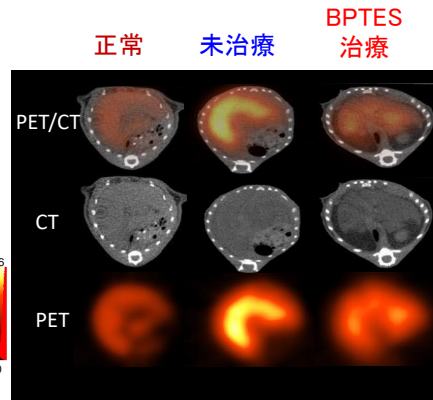
QSTで開発された

TSPO-PETプローブ

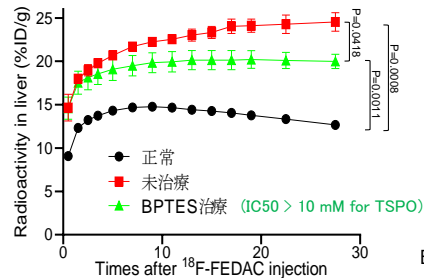


Xie et al, J Hepatol, 2012

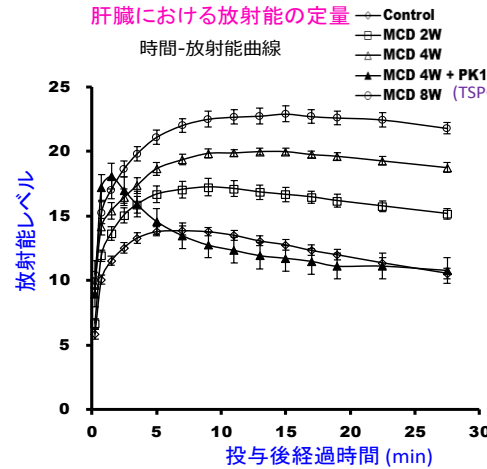
脂肪肝



肝臓における放射能の定量化



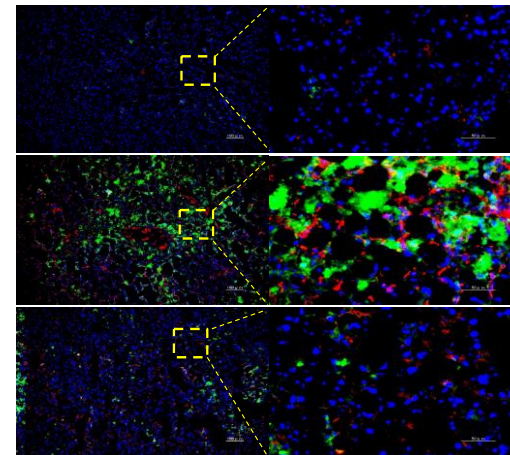
Dose-dependent effectを確認



正常

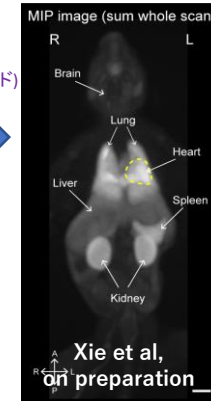
未治療 (MCD 8週)

BPTES治療 (MCD 8週)



DAPI/ TSPO/ SA-β-gal

サル PET

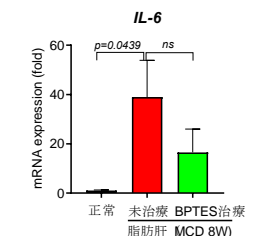
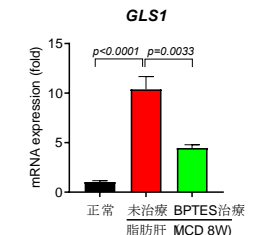
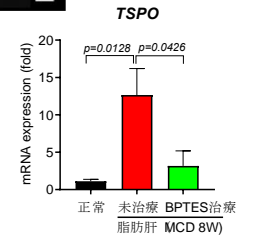


Xie et al, on preparation

First-In Human PET Study 終了

安全性確認済み

患者へ



Xie et al, on preparation

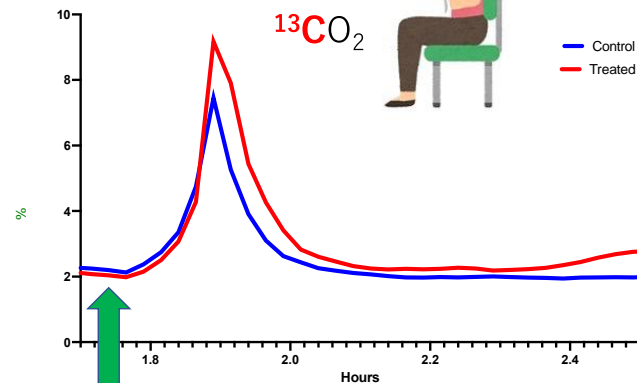
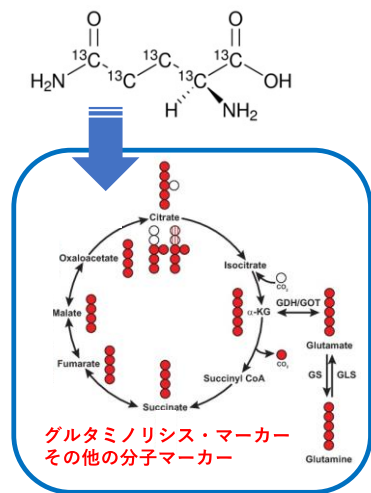
TSPO-PETが、老化細胞を画像化し、老化治療薬の効果を評価できることは示唆された。

呼気中からモニターするガス状老化関連分子マーカー

呼気バイオプシーとそのノンターゲット分析システムの導入/最適化を実施中 (国内初)

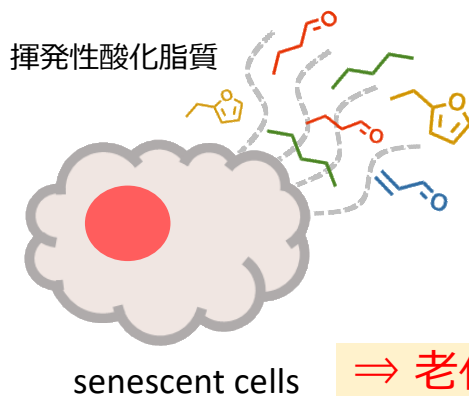


グルタミノリシスのマーカー開発



¹³C-Glutamine i.p.

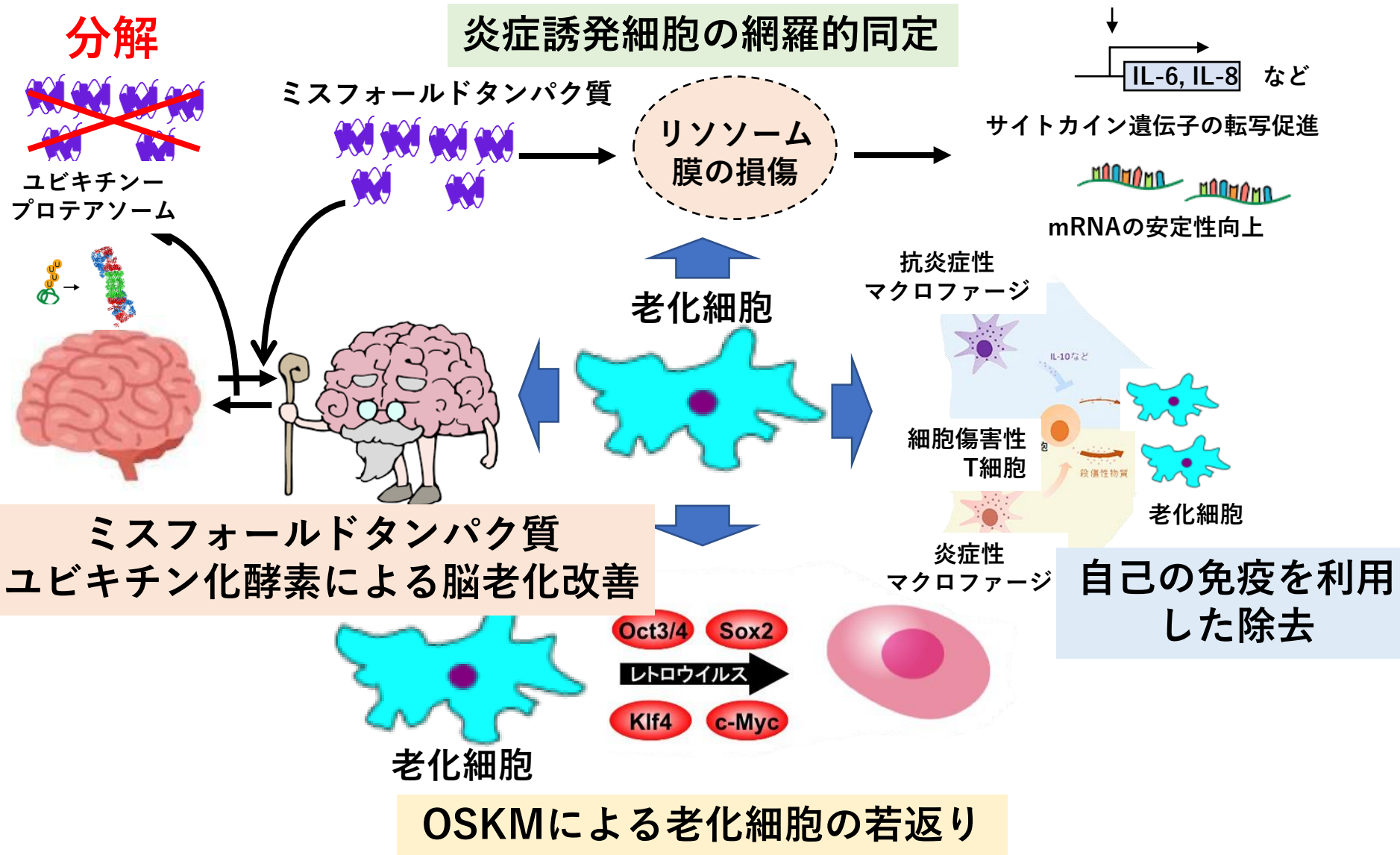
炎症惹起細胞が放出する揮発性酸化脂質の解析



培養細胞のヘッドスペースガスを分析

⇒ 老化に伴って増える揮発性酸化脂質の解析

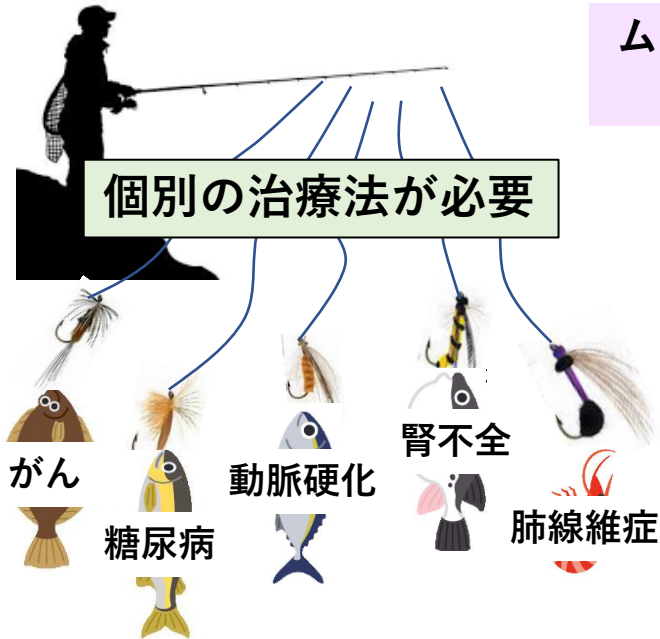
現在進行中のプロジェクト



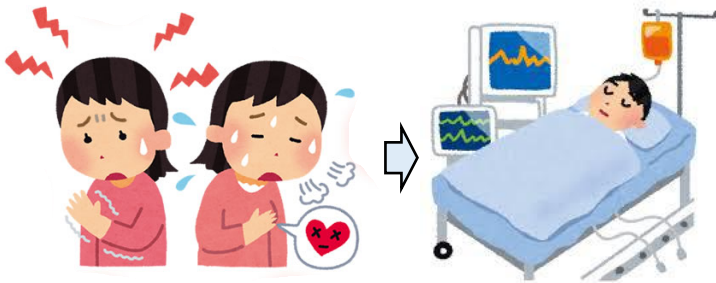
本プロジェクトの社会実装と得られる成果

現状

個々の加齢性疾患に対する個別の治療法を確立する必要がある



症状が出てから診断・治療

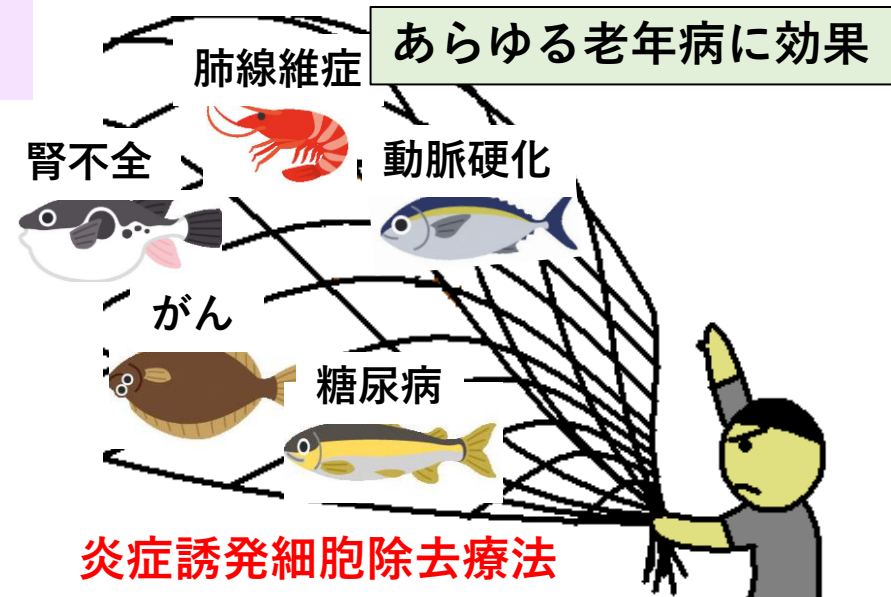


ムーンショット研究

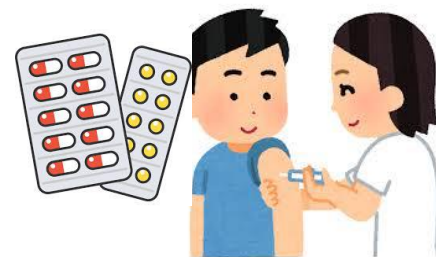


2040年

あらゆる老年病を一網打尽にできる医療の確立



症状が出る前に予防



老化度や老化速度を測定する技術を確認