

【第131回生涯教育講座】

老化細胞除去薬による加齢性疾患治療の可能性

小 谷 仁 司 原 田 守

キーワード：細胞老化，老化細胞除去薬，Senolytic drug，加齢性疾患治療

はじめに

老化とは、加齢に応じた生理機能の衰えと定義されている。1880年代に August Weismann 博士によって、細胞の損傷や消耗が個体老化の原因であるといった「消耗仮説」が提唱され¹⁾、ここでいう細胞の損傷や消耗のことが細胞老化と呼ばれるようになった。その後、Leonard Hayflick 博士が1961年に細胞分裂の回数に限界があることを証明し、「ハイフリック限界」が提唱された²⁾。また、1985年に Elizabeth Blackburn 博士らによって染色体末端のテロメア構造の DNA 配列が細胞分裂が進むにつれて短くなっていることが確認され、その後にはテロメア伸張酵素の発見がなされ、ハイフリック限界がテロメア構造の短縮によるものだと結論づけられた。古くから、実験動物を用いた個体老化の抑制や寿命の延伸などの研究が行われてきたが、それらの研究の中で再現性があり広く認知されているのがカロリー制限である。カロリー制限による寿命延伸効果のメカニズムは、様々なシグナル伝達や遺伝子発現などが関わって複雑であることから、明らかになっている

部分はまだわずかであるが、逆にカロリーの過剰摂取による細胞老化の誘導機構に関しては多くの報告がなされてきている。

細胞老化誘導機構

細胞老化の誘導に関わる因子として、活性酸素種 (ROS) による DNA 傷害が知られている。この ROS はミトコンドリアの電子伝達系を介して產生されるものであり、通常であればミトコンドリア内で ROS が产生されるとともに、ROS の消去系であるグルタチオンペルオキシダーゼやペルオキシレドキシンなどによって產生された ROS は速やかに消去されていく。しかし、この消去系が十分でない場合や、処理しきれない過剰な ROS が產生された場合などは、生体内で DNA 傷害などを及ぼし細胞老化を誘導する。近年、生活習慣病として問題となっている肥満や糖尿病で生じる高血糖に関しても、血中グルコース濃度の上昇により ROS が产生され、血管内皮細胞などに細胞老化を誘導する原因となっている³⁾。現代では食糧供給が過剰となり、カロリー摂取過剰が問題となっているが、若者の肥満や糖尿病などを原因とした細胞老化については、身体機能が低下し、見た目は若者であるが身体機能は老齢といった状態となるような大きな問題を引き起こす。

Hitoshi KOTANI et al.

島根大学医学部免疫学講座

連絡先：〒693-8501 島根県出雲市塩治町89-1

島根大学医学部免疫学講座

細胞老化の主な誘導原因

- ・加齢・テロメア短縮
- ・放射線治療・抗癌剤治療などによるDNA傷害
- ・紫外線によるDNA傷害
- ・高血糖などによるROS産生・DNA傷害

細胞老化の特徴

- ・細胞の肥大化
- ・細胞分裂の停止
- ・ヘテロクロマチン構造の形成
- ・Senescence-associated β -galactosidaseの発現
- ・SASP因子の分泌

図1. 細胞老化の誘導原因と特徴

その他にも細胞老化が誘導されるものとして、紫外線によるDNA傷害、癌治療における抗癌剤や放射線治療によるDNA傷害などがある。(図1参照)

老化細胞の表現系と老化細胞分泌因子

老化細胞は $p21^{Waf/Cip}$ サイクリン依存性キナーゼ阻害タンパク質の発現が更新しており、細胞周期が停止する。また、 $p21^{Waf/Cip}$ を介した経路以外にも $p16^{INK4a}$ というサイクリン依存性キナーゼ阻害タンパク質も同じく細胞老化とともに上昇し、細胞周期が停止する。さらに、老化細胞では、細胞の肥大化や老化細胞特異的なヘテロクロマチン構造と呼ばれる凝縮したクロマチン構造が観察され、senescence-associated β -galactosidase (SA- β -gal) と呼ばれる酸性 β -ガラクトシダーゼ活性の上昇というような、非老化細胞では見られない様々な特徴を示す。(図1参照)しかし、これらの特徴が全ての老化細胞で見られるわけではない。さらに、研究において使用する株化の癌細胞などでは、抗癌剤処置や放射線照射によるDNA傷害などにより、細胞老化が誘導され老化細胞に似た表現系などを示すが、抗癌剤を取り除いた後しば

らくすると再び細胞分裂を起こし増殖することがあるなど、細胞老化の定義は曖昧な状態となっている。また、細胞老化を対象とした研究から、老化細胞の個体老化に対する影響が明らかになりつつある⁴⁾が、老化細胞から分泌される senescence-associated secretory phenotype (SASP) 因子と呼ばれる炎症性サイトカインによる慢性炎症ストレスが注目されている。分泌される SASP 因子には、インターロイキン (IL)-1 β や IL-1 α , IL-6, IL-8 などの炎症性サイトカインや CCL-3 や CCL-8 などのケモカイン、細胞外基質分解酵素の PAI-1 や増殖因子の EGF や VEGF などが含まれる。これらの SASP 因子が老化細胞から分泌されることにより、少量であれば組織発生や創傷治癒などの生体の恒常性維持において重要な役割を担うが、過剰な SASP 因子の分泌は周囲に存在する非老化細胞の機能まで低下させてしまい、慢性炎症を引き起こし、癌や動脈硬化などの加齢性疾患の発症や病態悪化に関与することが示唆されてきている。

老化細胞除去薬 (senolytic drug)

老化細胞は加齢とともに様々な組織で蓄積し、組織の老化や加齢性疾患の発症に関与することが示唆してきた⁵⁾。放射線照射などで人為的に細胞老化を誘導した細胞を移植したマウスでは、筋力の低下など身体機能の低下を示すといった報告もされている⁶⁾。細胞老化が生じると、通常は主に自然免疫系の細胞などの働きによって排除されていくが、加齢とともにこの機能も低下していくために組織内への蓄積が生じていく⁷⁾。このような蓄積とともに老化細胞は SASP 因子を分泌し、組織の機能に影響をおよぼし、これが個体老化や加齢性疾患の発症に繋がると考えられている。こ

のような観点から新たな治療戦略として近年注目されてきているのが、老化細胞除去薬 (senolytic drug) である。Senolytic drug とは、老化細胞を特異的に細胞死を誘導することができるような薬剤のことであり、老齢となった個体から老化細胞を選択的に除去することにより、生体内で產生される SASP 因子を減らすことで、生体組織の機能低下を防ぐというものである。生体内から老化細胞を選択的に除去することにより、動脈硬化疾患、発癌などの発症が低下することや、マウスの最大寿命を延長させることができるといった報告もされてきている⁸⁾。

これまでに報告されている senolytic drug に関して紹介すると (図 2 参照)，アポトーシス抑制タンパクである Bcl-2 ファミリーの阻害薬である ABT-263 (Navitoclax) が senolytic drug として知られている。さらに、抗癌剤として使用されるチロシンキナーゼ阻害剤のダサチニブとフラボノイドの 1 種であるケルセチンの併用で senolytic drug として使用できることも報告されている⁹⁾。この他にも、フラボノイドのフィセチン¹⁰⁾や強心配糖体のジゴキシン¹¹⁾なども老化細胞を選択的に細胞死誘導することができると報告されている。また、抗癌剤などに人为的に老化細胞選択性を持たせた senolytic drug のプロドラッグ化研究も進められてきている。例えば、抗癌剤であるデュオカルマイシンの細胞傷害活性に重要な部位にガラクトースを結合させることにより、そのままでは細胞傷害活性を示さないが、老化細胞に取り込まれると、老化細胞に特異的に発現上昇している SA- β -galactosidase によりガラクトースが切断されることによって細胞傷害活性を示すといったものである¹²⁾。この他にも、ABT-263 にガラクトースを結合させることでより老化

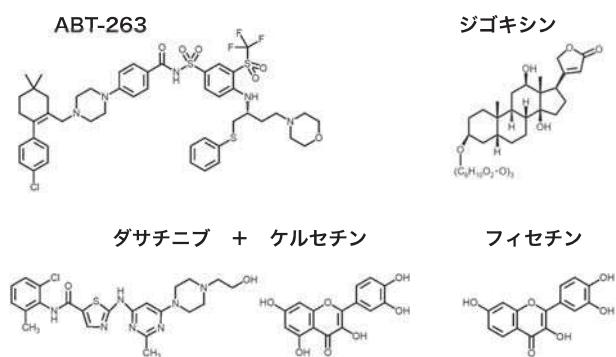


図 2. これまでに報告されている Senolytic drug の構造式

細胞選択性を強め、副作用を減らすといった研究も進められている¹³⁾。これまでに多くの senolytic drug が発見されてきているが、これらのターゲット分子は様々であり、老化細胞を特異的に細胞死誘導させるメカニズムはまだ明らかになっていないのが現状である。細胞老化の定義が曖昧であることと同じく、細胞老化の状態にもいろいろな種類が存在しており、それぞれの細胞老化の状態や細胞種の違いによって、細胞死を誘導するターゲット分子が異なっている可能性も考えられる。

老化細胞を除去する CAR-T 細胞免疫療法

Senolytic drug だけではなく、次世代免疫療法として近年注目されているキメラ抗原受容体 (CAR) T 細胞免疫療法においても、老化細胞を選択的に除去しようという基礎研究がおこなわれている。CAR-T 細胞免疫療法とは癌やその他の疾患の治療法として期待されており、患者から取り出した T 細胞に遺伝子工学の技術を用いて、CAR と呼ばれる特定の抗原に対する受容体を発現させ、特定の抗原を細胞表面に発現する細胞を選択的に攻撃するように設計された免疫療法である。この CAR-T 細胞免疫療法は、B 細胞系悪性腫瘍患者の治療では高い有効性を示しており、現

在も様々な遺伝子工学技術による改変をおこないながら固体癌に対する治療に対しても、臨床応用しようと研究が続けられてきている。実験動物を使った基礎研究段階であるが、老化細胞をターゲットとしてCAR-T細胞で選択的に攻撃をおこない、老化細胞除去する研究が進められている。

この研究では、老化細胞に広く誘導される細胞表面タンパク質のウロキナーゼ型プラスミノーゲンアクチベーター受容体(uPAR)を抗原として認識するCAR-T細胞を作成し、その老化細胞除去機能を報告している。論文内の実験では、このCAR-T細胞は老化を誘導する複合薬を投与された肺腺癌のマウスの生存を延長している¹⁴⁾。

抗癌剤治療による細胞老化誘導と senolytic drug の併用効果

癌治療において使用される多くの抗癌剤で癌細胞の細胞老化が誘導されることが報告されている。ドキソルビシン、オラパリブ、ペメトレキセドなど、様々な機序の抗癌剤で細胞老化が誘導されるが、抗癌剤の目的としては細胞死を誘導したいところであるが、一部の癌細胞は細胞死を逃れてDNA損傷反応の結果として細胞老化という状態で生存する。この老化した癌細胞が生体内で残存し、SASP因子を分泌することによって慢性炎症を引き起こし、癌細胞の生存に好ましい環境を構築してしまい、癌の再発に繋がると考えられる。このような観点から、我々の研究室でも抗癌剤治療とsenolytic drugの併用療法の有用性を研究している。抗癌剤の治療で多くの癌細胞を細胞死させ、残存する老化した癌細胞に関しては、senolytic drugで選択的に除去するといった方法である。また我々の研究では、抗癌剤で細胞老化を起こした癌細胞が、免疫細胞に対する感受性も

異なることを報告しており¹⁵⁾、抗癌剤治療、senolytic drugと免疫チェックポイント阻害剤の3つの併用などもより効果的であると考えている。

老化によるウイルス易感染と senolytic drug の効果

最近は新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の流行が社会問題となっているが、この新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)も若者より、老齢者の感染後の症状がより深刻であるといわれている。この老齢者の新型コロナウイルス感染および重症化の問題に関連した最近の論文¹⁶⁾を紹介する。Christin D.Camell博士らによって2021年に報告された論文である。この論文では、通常寿命が2~3年程度といわれているマウスを使用して、老齢マウス(25ヶ月齢)と若齢マウス(2~5ヶ月齢)のウイルス感染のしやすさや、感染後の抗体産生の量、senolytic drugであるフィセチンの摂取の効果などを調べている。この研究で使用されているウイルスは新型コロナウイルスと同じファミリーに属するマウスβ-コロナウイルスであり、感染すると肝炎を発症するウイルスである。まず、エンドトキシンやコロナウイルスのスパイクタンパクなどによって產生されるSASP因子の炎症性サイトカインが、若齢ではほとんど產生されないが、老齢マウスでは非常に多くのSASP因子の分泌がなされることが報告されている。さらに、このSASP因子のうちIL-1 α が内皮細胞のウイルス感染防御因子の遺伝子発現を大きく減少させることや、ウイルスの感染経路に関する遺伝子の発現を誘導することも報告されている。また、ウイルス感染後の抗ウイルス抗体の产生が若齢マウスに比べ老齢マウスでは極端に低下していることも示されており、老齢での免疫獲得

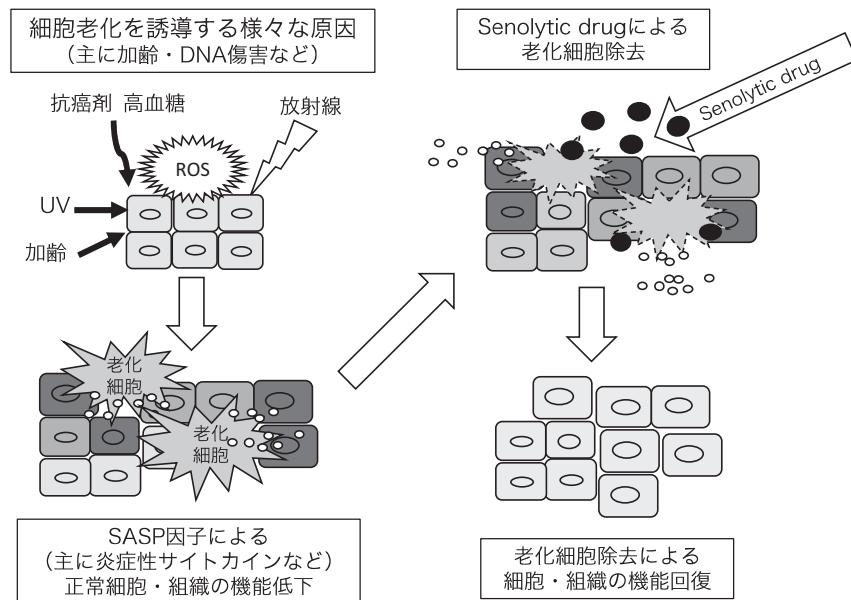


図3. 老化細胞除去による予防的治療戦略

が低下していることが示唆される。そしてこの論文では、senolytic drug の中でも野菜や果物に多く含まれているフラボノイドであるフィセチンを経口摂取させることで、老化細胞が除去され SASP 因子の分泌も減少し、ウイルス感染も低下するとともに抗ウイルス抗体の産生量も若齢マウスと同程度まで回復するという結果を報告している。ウイルス感染時に老化細胞が分泌する SASP 因子の IL-1 α が、ウイルス感染およびその後の症状の悪化を増強することの原因であるといったメカニズムを示しているが、senolytic drug として食品などに含まれるフィセチンを経口摂取することで老化細胞が大きく減少し、感染にも強い身体に体質改善されることがとても興味深い報告である。フィセチンは食品の中でもイチゴに多く含有されるフラボノイドであり、これまでにもマウスの実験において記憶向上作用などが報告されており¹⁷⁾これらの作用に関しても老化細胞除去による効果である可能性も考えられる。

おわりに

Senolytic drug の研究はまだ始まったばかりであり、まだまだ明らかになっていないことが多く存在する。しかし、これまでの研究により老化細胞が増えすることで多くの生体機能が低下し、筋力の低下や動脈硬化症や癌などヒトの健康寿命に影響をおよぼすことは確かである。医療技術の向上により、ヒトの寿命が延伸してきたが、介護が必要な状態で寿命を延ばすのではなく、健康的に活動ができる状態で長寿を目指すことが今後必要になってくる。高齢化社会が進む日本の中でも、特に島根県のように既に高齢社会となっている地域では、加齢性疾患発病後の治療だけではなく、予防的に老化細胞を除去するような対策を推奨することも重要となっていくのではないかと考える(図3 参照)。今後、細胞老化の分子メカニズムや生理機能がより詳細に解明され、老化細胞の除去により多くの加齢性疾患の発症が減少し、健康的な老齢生活を営むことができる社会となることを

期待したい。

参考文献

- 1) Warner H. R. *et al.*, Modern Biological Theories of Aging. *Raven Press, New York* (1987).
- 2) Hayflick L. Moorhead P. S., *Exp. Cell Res.*, 25, 585-621 (1961).
- 3) Hayashi T., Kotani H., *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 111, 1168-1173 (2014).
- 4) Childs B. G. *et al.*, *Nat. Rev. Drug Discov.*, 16, 718-735 (2017).
- 5) Munoz-Espin D., Serrano M., *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 15, 482-496 (2014).
- 6) Xu M. *et al.*, *Nat. Med.*, 24, 1246-1256 (2018).
- 7) Karin O. *et al.*, *Nat. Commun.*, 10, 5495 (2019).
- 8) Baker D. J. *et al.*, *Nature*, 530, 184-189 (2016).
- 9) Caizhen Li, *et al.*, *FASEB J.*, 35, e 21229 (2021).
- 10) Zhu Y., *et al.*, *Aging*, 9, 955-963 (2017).
- 11) Triana-Martinez F., *et al.*, *Nat. Commun.*, 10, 4731 (2019).
- 12) Ana G., *et al.*, *Aging Cell*, 19, e 13133 (2020).
- 13) Estela G. G., *et al.*, *Aging Cell*, 20, e 13296 (2021).
- 14) Corina A., *et al.*, *Nature*, 583, 127-132 (2020).
- 15) Okimoto T., *et al.*, *Cancer Sci.*, 111, 1910-1920 (2020).
- 16) Camell CD., *et al.*, *Science*, eabe 4832 (2021).
- 17) Maher P., *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 103, 16568-16573 (2006).