

細胞老化が加齢や心血管疾患の病態へ及ぼす影響の検証と 老化細胞除去治療の開発

順天堂大学医学部・大学院医学研究科
循環器内科学講座
南野 徹 教授
勝海 悟郎 特任助教

使用機種

スペクトル型セルアナライザー ID7000
セルソーター SH800S

使用用途

老化細胞に関連するマーカーの解析



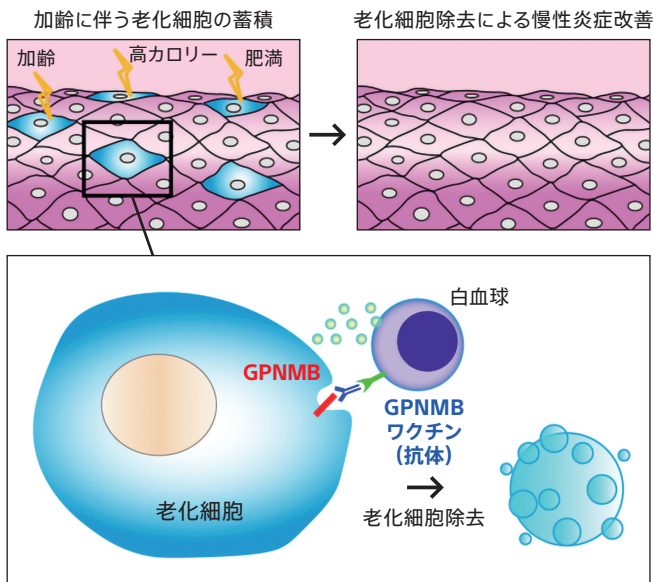
左から、南野 徹 先生 勝海 悟郎 先生

「老化」は、加齢に伴い起こる生理現象ですが、老化のスピードや身体能力の低下の状況には個人差が見られます。今回、細胞老化に関連する分子の機能解明や老化細胞の除去治療について、研究を実施されている順天堂大学大学院循環器内科学の南野徹教授のもとで研究されている勝海悟郎先生にお話を伺いました。

ー研究内容について教えてください。

私は南野教授の長年の研究テーマである「細胞老化と心血管疾患」に関する基礎研究に前所属先の新潟大学循環器内科時代より携わってきました。大学院時代には心不全モデルマウスを用いて心不全と細胞老化の関連を研究しており

ましたが、その後は「老化細胞除去」が研究テーマとなり、その治療法の開発や個体が持つ老化細胞除去機能の解明など複数の研究に取り組んでいます。2021年に現所属先の順天堂大学にラボが移転してからは、各企業や研究機関との物理的な距離も近くなったこともあり、研究スピードが



高齢マウス・早老症モデル

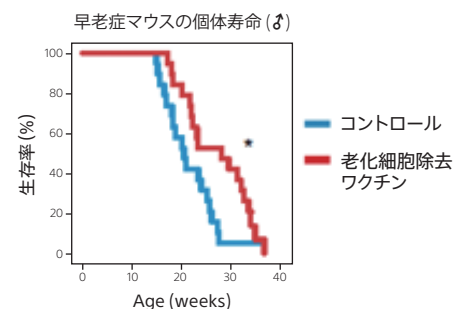


図1 老化細胞除去ワクチンの作用メカニズムと効果の一例

より加速している実感があります。

老化細胞は加齢や高カロリーなどの疾患ストレスに伴って組織中に蓄積し、慢性炎症の誘発などを通じて様々な加齢関連疾患の発症や老化形質の促進に関わる存在として知られています。近年この老化細胞を体内から除去することで寿命や老化形質、加齢関連疾患が改善することが明らかにされ、老化細胞除去が次世代の抗老化治療として注目を浴び、薬剤開発など世界中で盛んに研究が進められています。

当研究グループの最近の成果として、老化細胞に特異的に高発現する GPNMB (glycoprotein nonmetastatic melanoma protein B) という蛋白を網羅的解析を通じて同定し、この蛋白を標的とした老化細胞除去ワクチンの開発に成功しました。このワクチンは GPNMB を高発現する老化細胞の除去を通じて組織の慢性炎症を抑制し、糖代謝異常や動脈硬化、加齢による身体機能低下の改善などの抗老化作用や早老症の寿命延長効果を示しました。また、老化細胞除去ワクチンは既存の老化細胞除去薬に見られる重大な副作用を示さず、より安全に老化細胞を除去できることも確認しました。この研究は現在米国留学中の須田将吉が主に進め、2021年の Nature Aging 誌に報告したのですが、私も FACS 解析や遺伝子情報の網羅的解析などに携わり、関連研究を引き継いでおります。直近では老化細胞ワクチンのヒトへの応用や他の加齢関連疾患における効果の検証を進めています。

—老化細胞は常に除去した方がよいものなのですか？

基本的には老化細胞は除去して良いものと考えておりますが、いくつかの条件下においてはそうとはいえないケースもあります。たとえば、傷を負った際の修復過程においてその部位で老化細胞が一時的に増え、過剰な治癒反応を

抑制するブレーキ役を担っていることが知られています。また、個体の正常な発生(受精してから個体が生まれてくるまでの過程)においても老化細胞が関与していることが知られており、この過程で老化細胞を除去してしまうと奇形につながり得ることが動物実験で示されています。

—どのようなことを明らかにするために、フローサイトメーターを用いていますか？

当研究室には、セルソーター SH800S とスペクトル型セルアナライザー ID7000 を所有しています。セルソーターは免疫細胞などを濃縮するのに利用していますが、最近はより多色解析に特化した ID7000 を用いて、どのような機構で老化した細胞を除去しているのかなど、様々な免疫細胞プロファイリングを解明することに利用しています。そのほか血管内皮細胞や線維芽細胞などの細胞内外の蛋白定量や蛍光色素の検出など様々な用途に利用しています。

図2は脂肪組織より取得した間質血管細胞群の解析データの例になります。老化細胞除去ワクチンの標的分子として同定した Gpnmb が陽性の細胞群において高い割合で

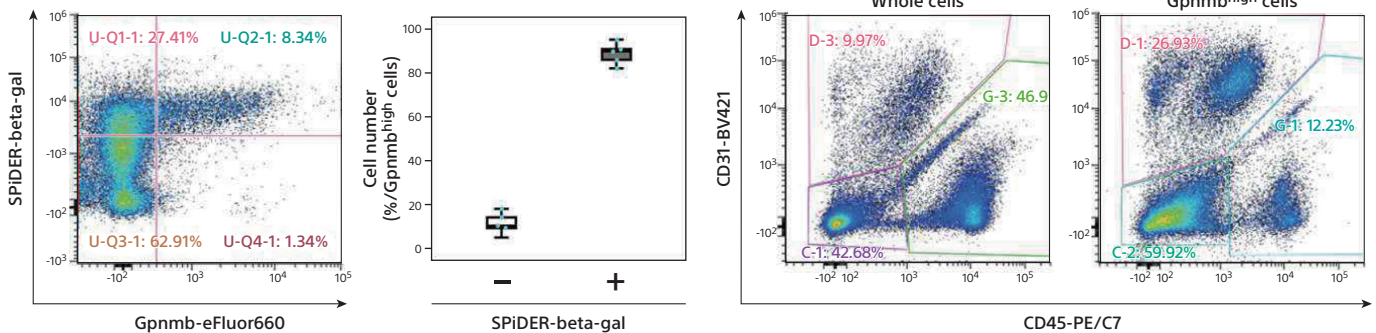
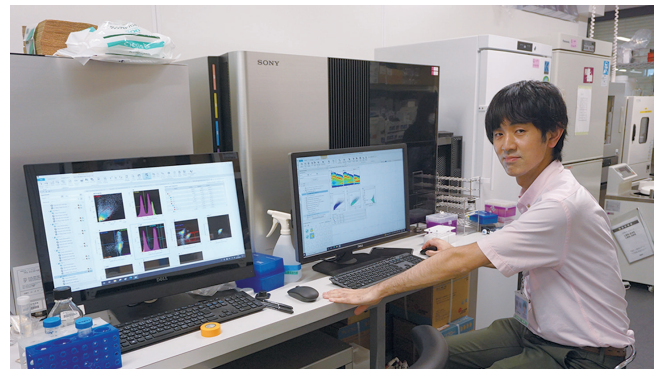


図2 高脂肪食マウスにおける老化細胞プロファイル解析例

高脂肪食マウスにおける間質血管細胞群において老化マーカーである SPIDER-beta-gal 陽性細胞が Gpnmb 陽性細胞で濃縮されていることが示された。また、Gbnmb 陽性細胞群では血管内皮マーカーである CD31 を発現する細胞が濃縮されていることが分かった。

SA- β -gal 活性(老化マーカーの1つ)を持つ細胞が存在したことが示され、さらに Gbnmb 強陽性の細胞群では血管内皮細胞および血液細胞がどの程度含まれているかが明らかになりました。

ID7000 では老化細胞マーカーや蛍光色素蛋白と各種免疫細胞のリネージマーカーなど10種類以上の蛍光色素を同時に解析でき、非常に意義の深い解析ができています。今年南野教授のご厚意もありレーザー数も導入当時の3色から5色に拡張され、さらに深い解析が可能となりました。

また、我々が研究で扱う老化細胞は自家蛍光が強く、一般的なフローサイトメーターでは解析が難しくなることがありましたが、ID7000は自家蛍光補正機能もあるので、安心してマルチカラー解析を進めることができます。

—先生のご研究の将来的な展望などお聞かせください。

現在はヒトに投与可能な老化細胞除去ワクチン開発を企業ともコラボレーションしながら進めているところです。ワクチンの作製は1年以内、臨床への実用化は5年以内を目標としています。

50歳が20歳に急激に若返るということはさすがにありませんが、加齢によって生じる様々な身体機能の低下を少しでも遅らせることを目指して日々研究しています。たとえば50歳でも様々なストレスなどの影響で60、70歳に見えてしまう方も見受けられますが、そうした影響を緩やかに軽減

できることは期待しています。老化細胞除去ワクチンを高齢マウスに投与することによって、毛の生え方や背骨の曲がり具合など実際に若く見えるようにもなりますし、先ほど挙げた肥満・糖代謝異常や動脈硬化以外の加齢関連疾患モデルにおいても老化細胞除去ワクチンが良い効果を示すことも分かってきており、幅広い抗加齢効果が期待されます。

—将来的に健康な方が老化予防を目的にワクチン接種をすることもあり得るのでしょうか。

もちろん健康な方を対象としたワクチン接種も可能と考えていますし、そうすることでより多くの方の健康寿命を延ばすことに貢献できると期待しています。しかし、どの程度の効果が期待できるのか、またどのような副作用が起きるかリスク/ベネフィットは十分な検証はなされるべきでしょう。このバランスを考慮すると、すぐに臨床に実装しやすいのは心血管疾患などの加齢関連疾患を患っている方に対する接種になります。その中で十分な知見が得られれば、より軽症な方へそして健康な方へと接種対象を広げていけると考えています。

また、ワクチン以外にも老化細胞除去効果のある化合物もわかってきているので、飲み薬や食品などで誰でも気軽に試せるようなものも並行して開発を進めています。

—有難うございました。

参考文献

- Suda, M., Shimizu, I., Katsuomi, G. et al. Senolytic vaccination improves normal and pathological age-related phenotypes and increases lifespan in progeroid mice. *Nat Aging* **1**, 1117-1126 (2021).
- 学校法人順天堂 2021年12月10日 プレスリリース「老化細胞除去ワクチンの開発に成功」
<https://www.juntendo.ac.jp/news/20211210-01.html>

スペクトル型セルアナライザー ID7000

多数のサンプルを高速・簡便に解析できる全自動
スペクトル型セルアナライザー

- ・ 先進のスペクトル光学技術による高精度かつ安定した解析
- ・ 機器管理から解析までの快適なワークフローを実現
- ・ 日々の実験をより効率的にする384対応3Dオートローダーとシンプルで直感的な操作/設定



セルソーター SH800S

簡単セットアップ・小型化を実現した“日本発”
セルソーター

- ・ 96/384シングルセルソート(SPモデル/384はオプション)
- ・ 目的に応じてオリフィスサイズを選択できるディスプレイ
ソートングチップ
- ・ 直感に訴えるユーザーフレンドリーなソフトウェア



発行元

ソニー株式会社

メディカルビジネスグループ ライフサイエンス事業部 〒220-8750 神奈川県横浜市西区みなとみらい5-1-1 TEL: 0120-667-010

<http://www.sony.co.jp/LS>

