

6NC 共通教育コンテンツ

# 細胞老化と慢性疾患

杉本 昌隆

国立長寿医療研究センター  
細胞病態研究部



# 細胞の代謝と老化

細胞（数十兆個）



老化, aging

古い細胞と新しい細胞は入れ替わり、恒常性が保たれる。



加齢とともに、組織中に**老化細胞(※)**が蓄積する。



※細胞老化を起こした細胞, senescent cell

# 本講義の内容

## 基礎研究

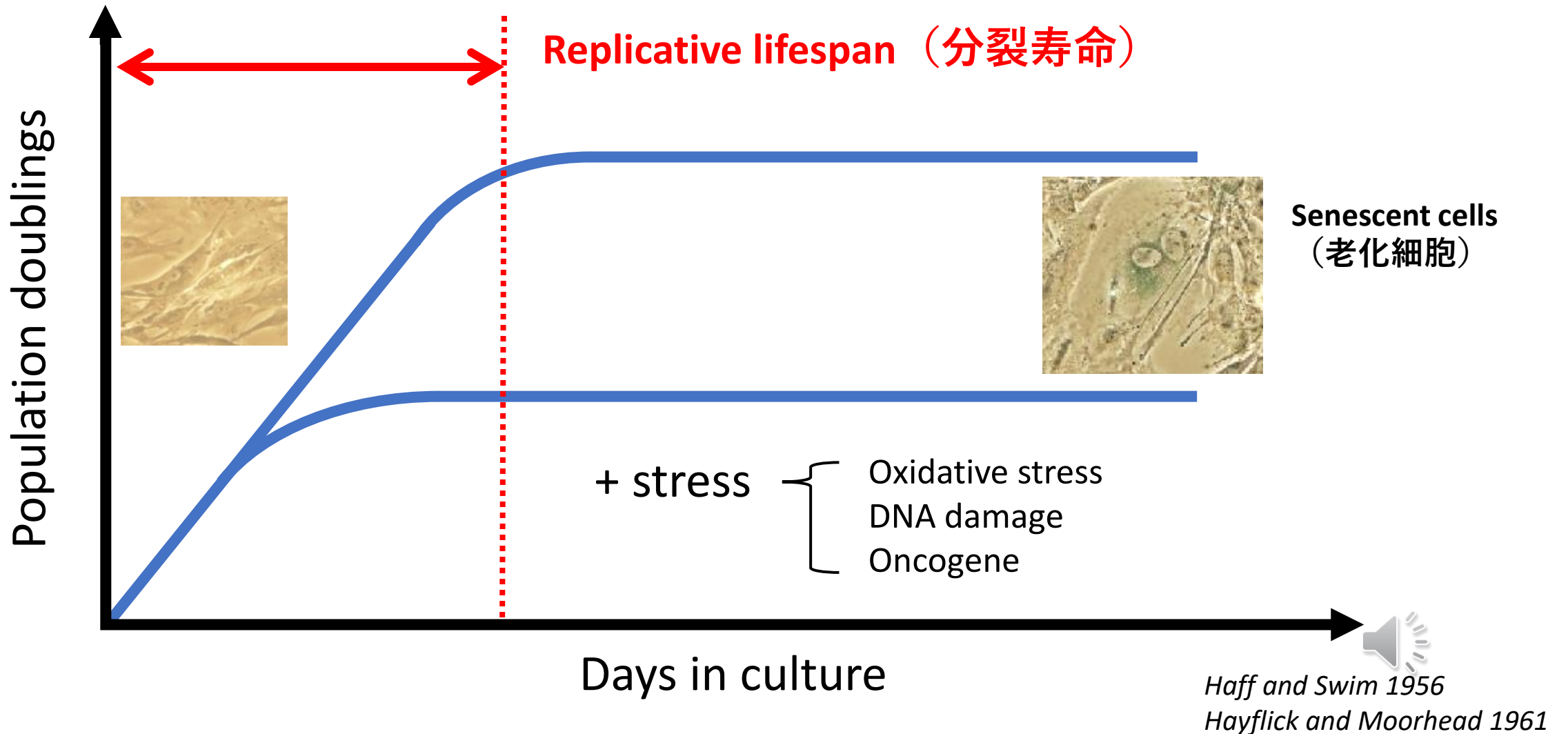
細胞老化について

老化細胞の除去（セノリシス）

細胞老化と組織の老化・疾患



# 哺乳動物細胞の分裂寿命



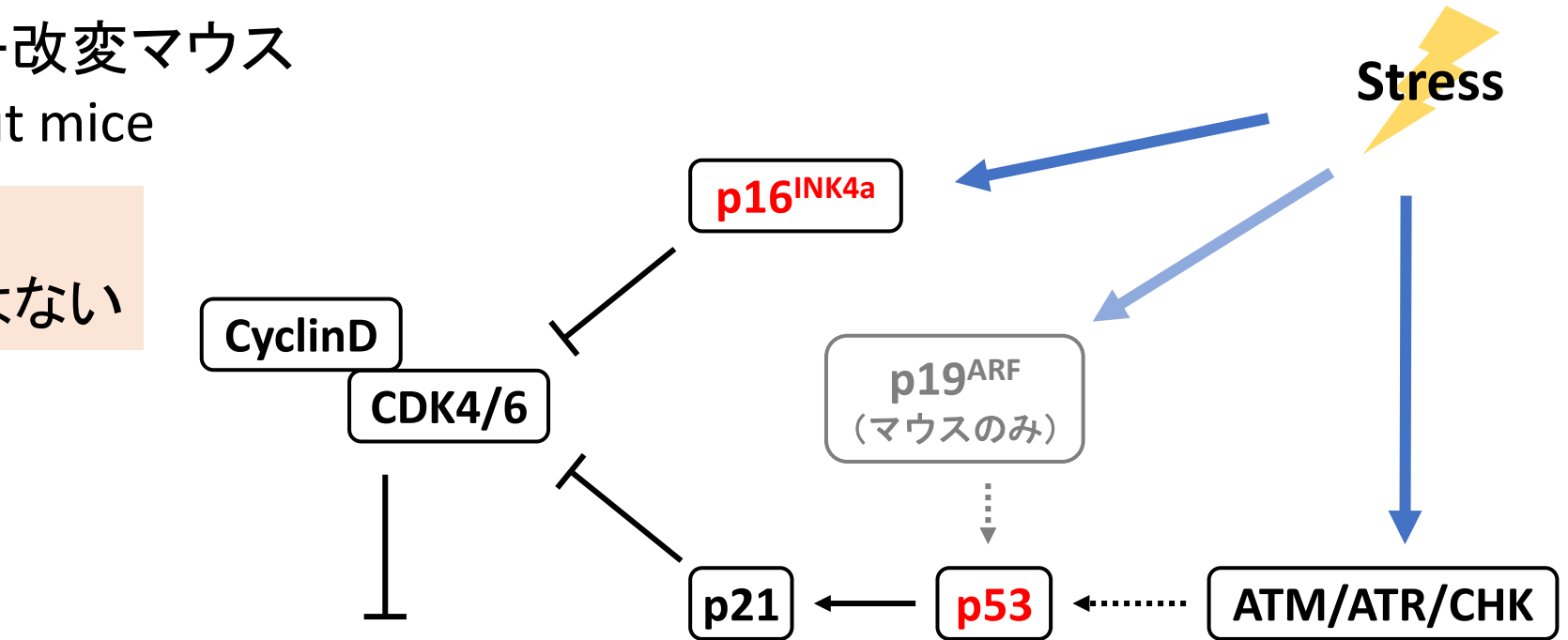
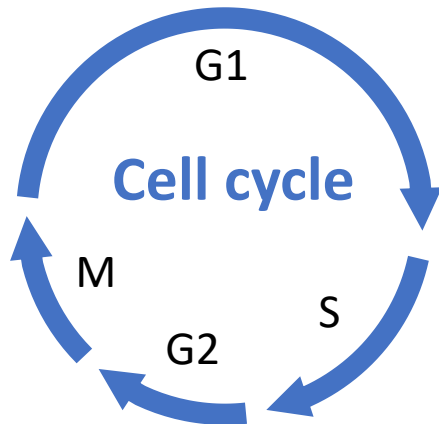
# 細胞老化の分子機構

がん細胞 = 分裂寿命がない

がん抑制遺伝子改変マウス

例: p53 knockout mice

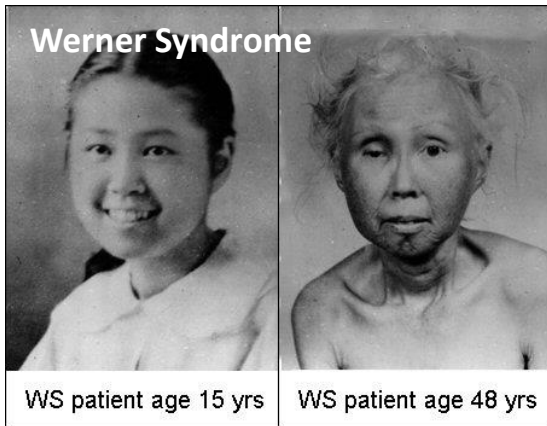
“がん”が多発、  
細胞の分裂寿命はない



細胞老化 = がん抑制機構

# 細胞の分裂寿命と個体の寿命

Progeria 患者細胞では  
分裂寿命が著しく減少

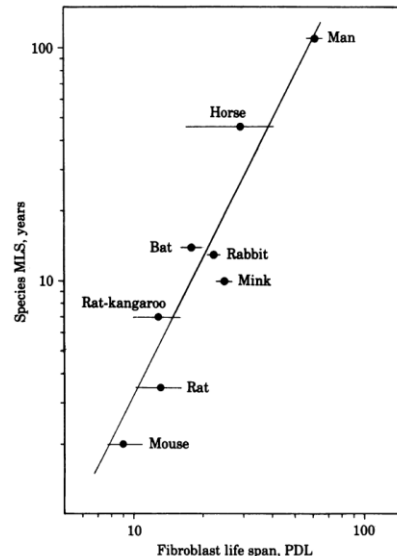


細胞にDNAダメージが蓄積

種の最大寿命と分裂寿命  
には相関がみられる

Röhme PNAS 1981

| Species      | PDL at phase III |                       | No. of cultures | Species MLS, yr | Ref. |
|--------------|------------------|-----------------------|-----------------|-----------------|------|
|              | Range            | Mean $\pm$ SEM        |                 |                 |      |
| Mouse        | 8-11             | 9.2 $\pm$ 0.5 (6.9)*  | 5               | 2               | 24   |
| Rat          | 10-16            | 12.8 $\pm$ 1.3 (9.6)* | 4               | 3.5             | 25   |
| Rat-kangaroo | 10-16            | 12.8 $\pm$ 1.3        | 4               | 7               | 2    |
| Mink         | 23-27            | 25.0 $\pm$ 2.0        | 2               | 10              | 25   |
| Rabbit       | 21-24            | 22.5 $\pm$ 1.5        | 2               | 13              | 25   |
| Bat          | 16-20            | 18.0 $\pm$ 1.2        | 3               | 13.8*           | 26   |
| Horse        | 17-41            | 28.8 $\pm$ 2.4        | 12              | 46              | 25   |
| Man          | 57-67            | 61.3 $\pm$ 2.2(46.0)* | 4               | 110             | 27   |



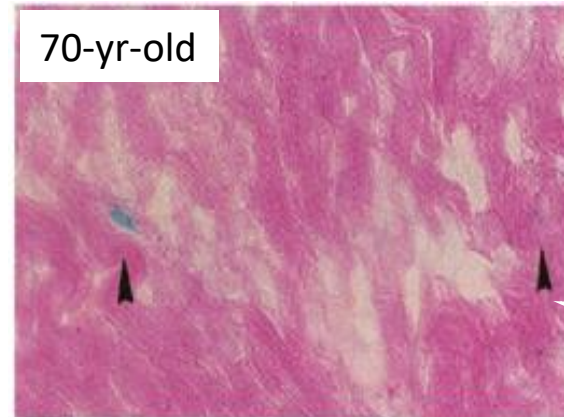
加齢とともに老化細胞は組織中に蓄積する

Dimri et al., PNAS 1995



ヒト皮膚組織  
( $\times 120$ )

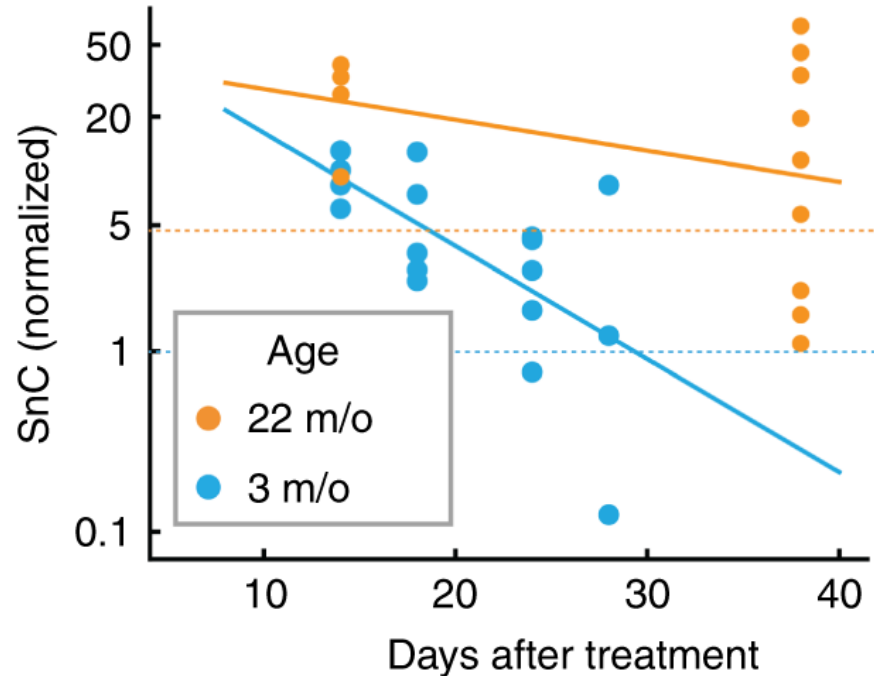
Senescence-associated  
 $\beta$ -galactosidase  
(SA- $\beta$ -Gal) 染色



ただし、全体のうちの  
populationとして  
はそれほど多くない

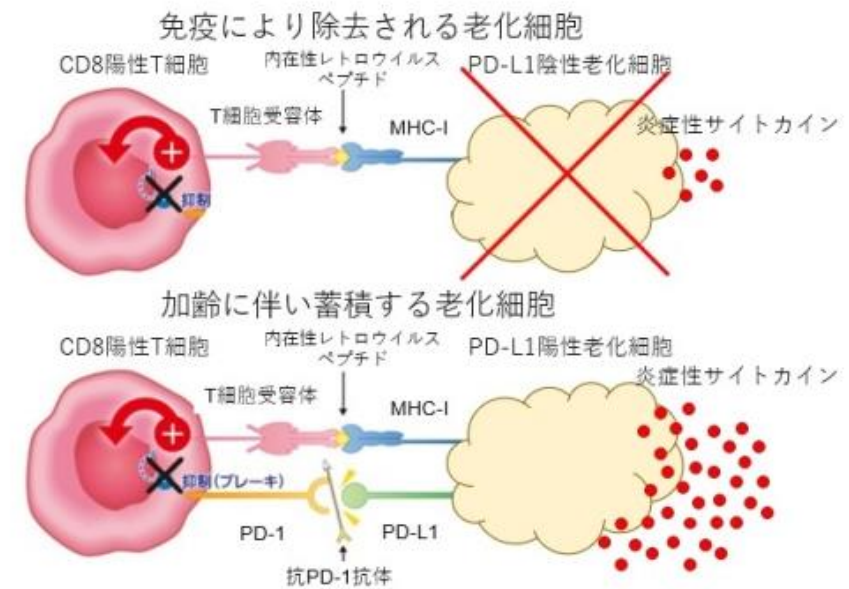
# なぜ老化細胞は蓄積するのか？

老化細胞の生体内半減期は  
老齢動物では増加する



Karin et al., Nat Commun 2019

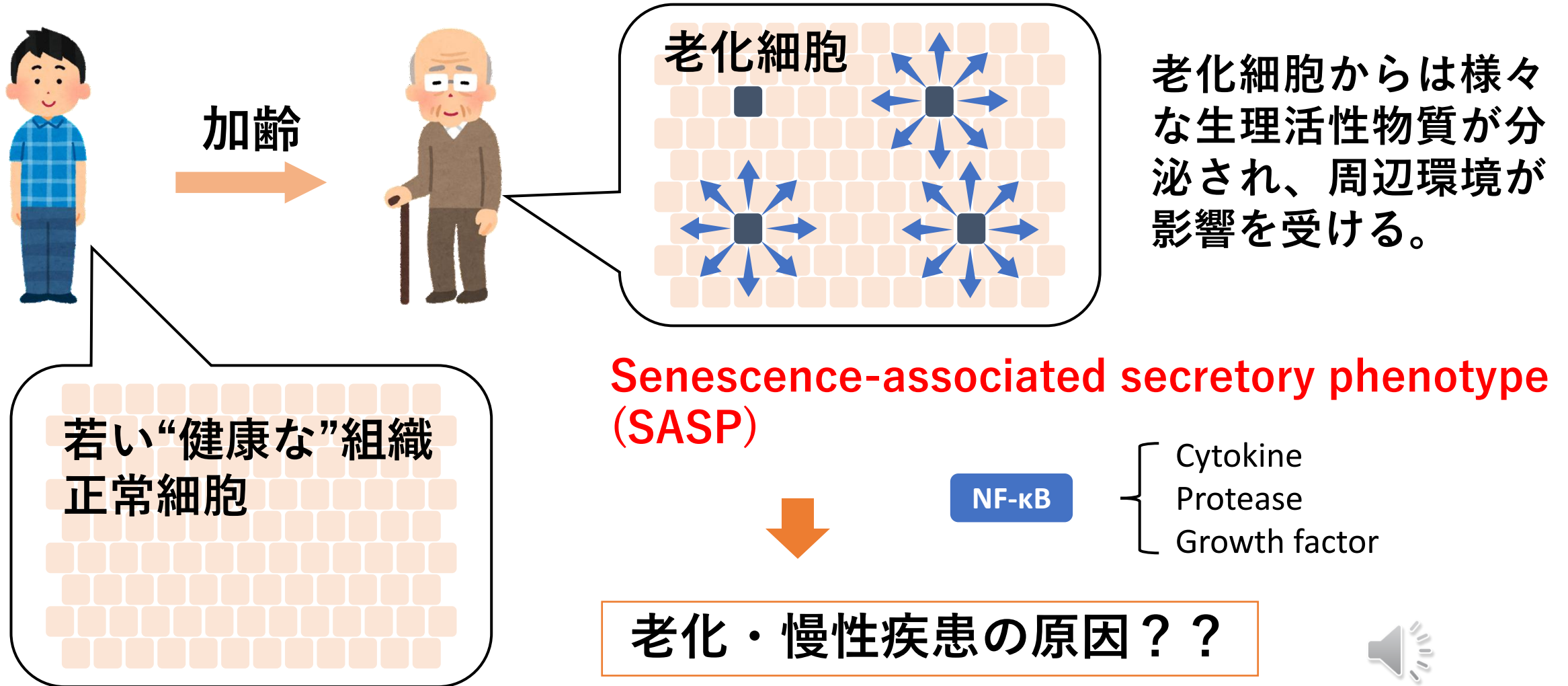
老化細胞はPD-L1を発現することにより、  
免疫システムから回避する



東京大学医科学研究所HPより転載

Wang et al., Nature 2022;  
Onorati et al., MCB 2022

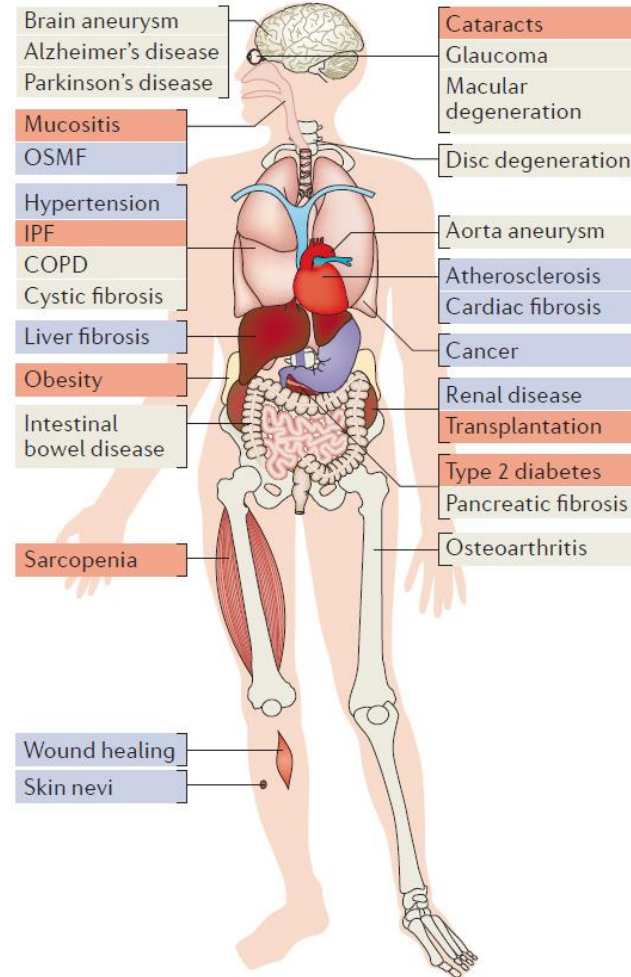
# 細胞老化が及ぼす影響



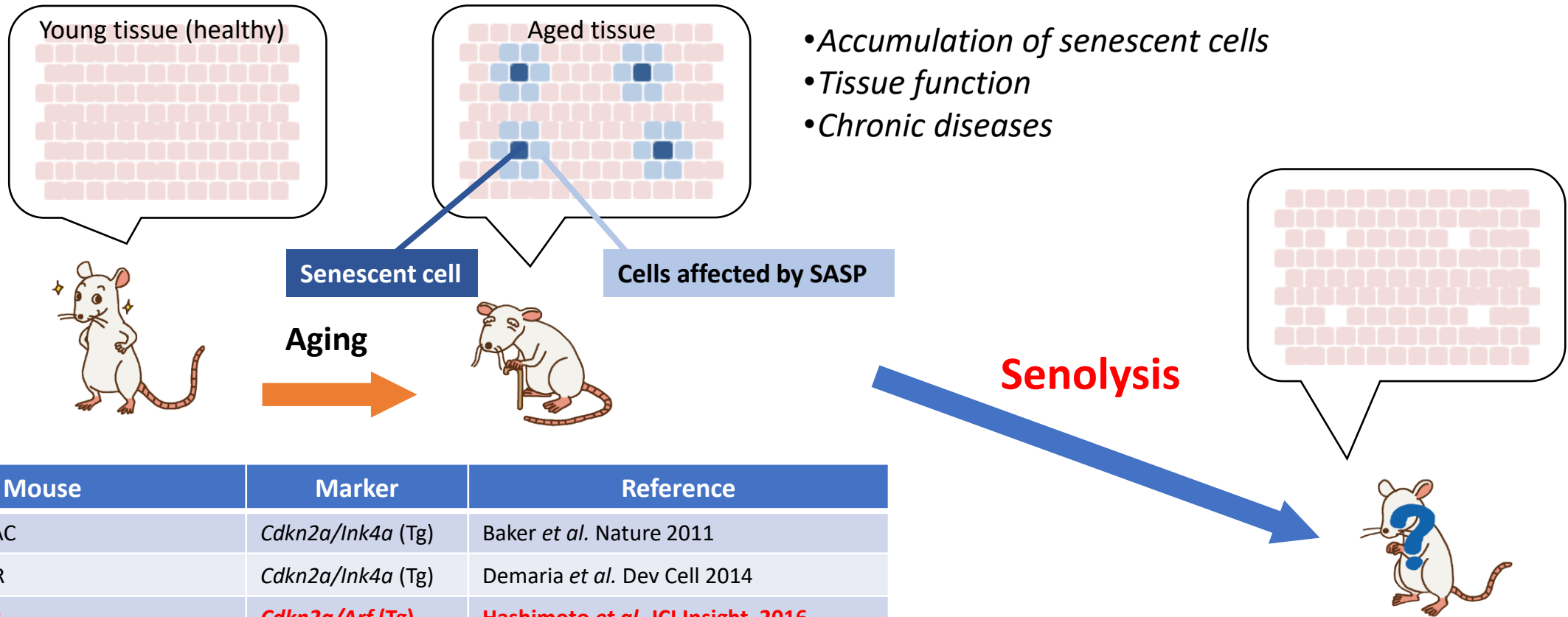
# 細胞老化が関与する疾患

| Diseases                                       | Overall effect of senescence | Disease description and therapeutic strategies                                                                                                                                                                                                                                                                   | Refs              |
|------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| <b>Cancer</b>                                  |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                   |
| Multiple pre-malignant tumour types            | Beneficial                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Senescence is associated with the pathology and restricts tumour progression</li> <li>Cyclin-dependent kinase 4 (CDK4) inhibitors are pro-senescent and can induce tumour regression</li> </ul>                                                                           | 4, 61–66, 166     |
| <b>Fibrosis</b>                                |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                   |
| Idiopathic pulmonary fibrosis                  | Detrimental                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Senescence is associated with the pathology and favours fibrosis</li> <li>NADPH oxidase 4 (NOX4) inhibitors and anti-inflammatory agents are antisenescent and revert fibrosis</li> </ul>                                                                                 | 112–120           |
| Cystic fibrosis                                | Not determined               | Senescence is associated with the pathology                                                                                                                                                                                                                                                                      | 153               |
| Liver fibrosis                                 | Beneficial                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Senescence is associated with the pathology and restricts fibrosis</li> <li>Interleukin-22 (IL-22), CCN family member 1 (CCN1) and statins are pro-senescent and revert fibrosis</li> </ul>                                                                               | 60–71, 73–75      |
| Skin wound healing and oral submucous fibrosis | Beneficial                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Senescence is associated with the pathology and restricts fibrosis</li> <li>CCN1 is pro-senescent and limits fibrosis</li> </ul>                                                                                                                                          | 76–78             |
| Renal fibrosis                                 | Beneficial                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Senescence is associated with the pathology and restricts fibrosis upon urethral obstruction</li> <li>A CDK4 inhibitor is pro-senescent and favours kidney repair upon ischaemic injury</li> </ul>                                                                        | 72, 79–87         |
| Myocardial infarction and cardiac fibrosis     | Beneficial                   | Senescence is associated with the pathology and restricts fibrosis                                                                                                                                                                                                                                               | 89                |
| Pancreatic fibrosis                            | Not determined               | Senescence is associated with the pathology                                                                                                                                                                                                                                                                      | 164               |
| <b>Vascular diseases</b>                       |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                   |
| Atherosclerosis                                | Beneficial                   | Senescence is associated with the pathology and restricts atherosclerotic plaque formation                                                                                                                                                                                                                       | 90–101, 106, 107  |
| Brain aneurysm and aortic aneurysm             | Not determined               | Senescence is associated with the pathology                                                                                                                                                                                                                                                                      | 142, 143          |
| <b>Metabolic disorders</b>                     |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                   |
| Obesity                                        | Detrimental                  | Senescence is associated with obesity and contributes to its pathological effects (systemic inflammation and insulin resistance)                                                                                                                                                                                 | 122–126           |
| Type 2 diabetes                                | Detrimental                  | Senescence is associated with the pathology and contributes to the disease                                                                                                                                                                                                                                       | 128–133           |
| <b>Neurological disorders</b>                  |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                   |
| Alzheimer's disease                            | Not determined               | Senescence is associated with the pathology                                                                                                                                                                                                                                                                      | 149               |
| Parkinson's disease                            | Not determined               | Senescence is associated with the pathology                                                                                                                                                                                                                                                                      | 150               |
| <b>Muscle disorders</b>                        |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                   |
| Sarcopenia                                     | Detrimental                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Senescence is associated with sarcopenia and aggravates the pathology</li> <li>Inhibitors of MAPK p38<math>\alpha</math> (also known as MAPK14) and MAPK p38<math>\beta</math> (also known as MAPK11) are antisenescent and restore the regenerative potential</li> </ul> | 125, 126, 137–140 |
| <b>Bone and cartilage disorders</b>            |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                   |
| Osteoarthritis                                 | Not determined               | Senescence is associated with the pathology                                                                                                                                                                                                                                                                      | 155, 156          |
| Intervertebral disc degeneration               | Not determined               | Senescence is associated with the pathology                                                                                                                                                                                                                                                                      | 157, 158          |
| <b>Ocular diseases</b>                         |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                   |
| Macular degeneration                           | Not determined               | Senescence is associated with the pathology                                                                                                                                                                                                                                                                      | 159, 160          |
| Glaucoma                                       | Not determined               | Senescence is associated with the pathology                                                                                                                                                                                                                                                                      | 146               |
| Cataracts                                      | Detrimental                  | Senescence is associated with cataracts and aggravates the pathology                                                                                                                                                                                                                                             | 125, 126          |
| <b>Other diseases</b>                          |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                   |
| Pulmonary hypertension                         | Beneficial                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Senescence is associated with hypertension and restricts the pathology</li> <li>Nutlin 3a is pro-senescent and reverts hypertension</li> </ul>                                                                                                                            | 100–110           |
| Chronic obstructive pulmonary disease          | Not determined               | Senescence is associated with the pathology                                                                                                                                                                                                                                                                      | 161–163           |
| Renal transplantation                          | Detrimental                  | Senescence is associated with mucositis and decreases transplantation success                                                                                                                                                                                                                                    | 79, 80            |
| Radiation-induced oral mucositis               | Detrimental                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Senescence aggravates the pathology</li> <li>Rapamycin is antisenescent and protects from radiation-induced mucositis</li> </ul>                                                                                                                                          | 141               |
| Intestinal bowel disease                       | Not determined               | Senescence is associated with the pathology                                                                                                                                                                                                                                                                      | 154               |

## Damage-induced senescence



# セノリシスモデル



| Mouse                     | Marker                        | Reference                                       |
|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------|
| INK-ATTAC                 | <i>Cdkn2a/Ink4a</i> (Tg)      | Baker <i>et al.</i> Nature 2011                 |
| p16-3MR                   | <i>Cdkn2a/Ink4a</i> (Tg)      | Demaria <i>et al.</i> Dev Cell 2014             |
| <b>ARF-DTR</b>            | <b><i>Cdkn2a/Arf</i> (Tg)</b> | <b>Hashimoto <i>et al.</i> JCI Insight 2016</b> |
| p16-Cre/ERT; Rosa-LSL-DTA | <i>Cdkn2a/Ink4a</i> (KI)      | Grosse <i>et al.</i> Cell Metabolism 2020       |
| p16-Cre/ERT; Rosa-LSL-DTR | <i>Cdkn2a/Ink4a</i> (KI)      | Johmura <i>et al.</i> Cell Metabolism 2020      |
| p21-Cre/ERT; Rosa-LSL-DTA | <i>Cdkn1a</i> (KI)            | Wang <i>et al.</i> Cell Metabolism 2022         |
| p21-ATTAC                 | <i>Cdkn1a</i> (Tg)            | Chandra <i>et al.</i> Aging Cell 2022           |

## Tissue aging and chronic diseases

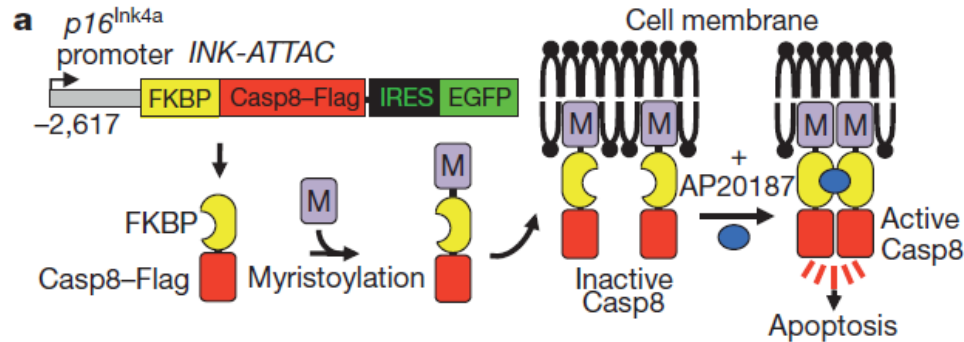
Dementia, Cataract, Cardiac hypertrophy, Kyphosis, COPD, IPF, COVID-19, Atherosclerosis, Glomerulosclerosis, Osteoarthritis, Frailty, Cancer etc...

# 老化細胞除去マウス

Baker et al., Nature 2011; Baker et al., Nature 2016

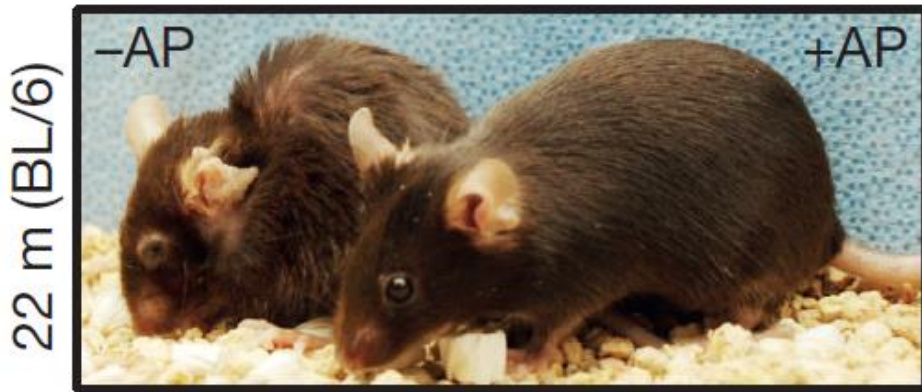


Darren J. Baker

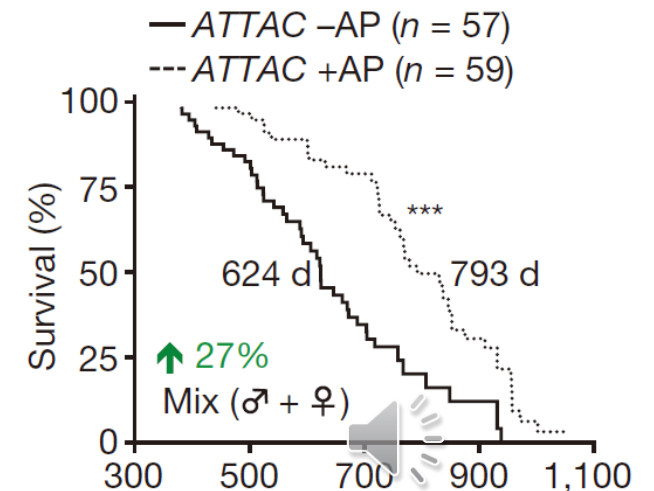


## INK-ATTACマウス

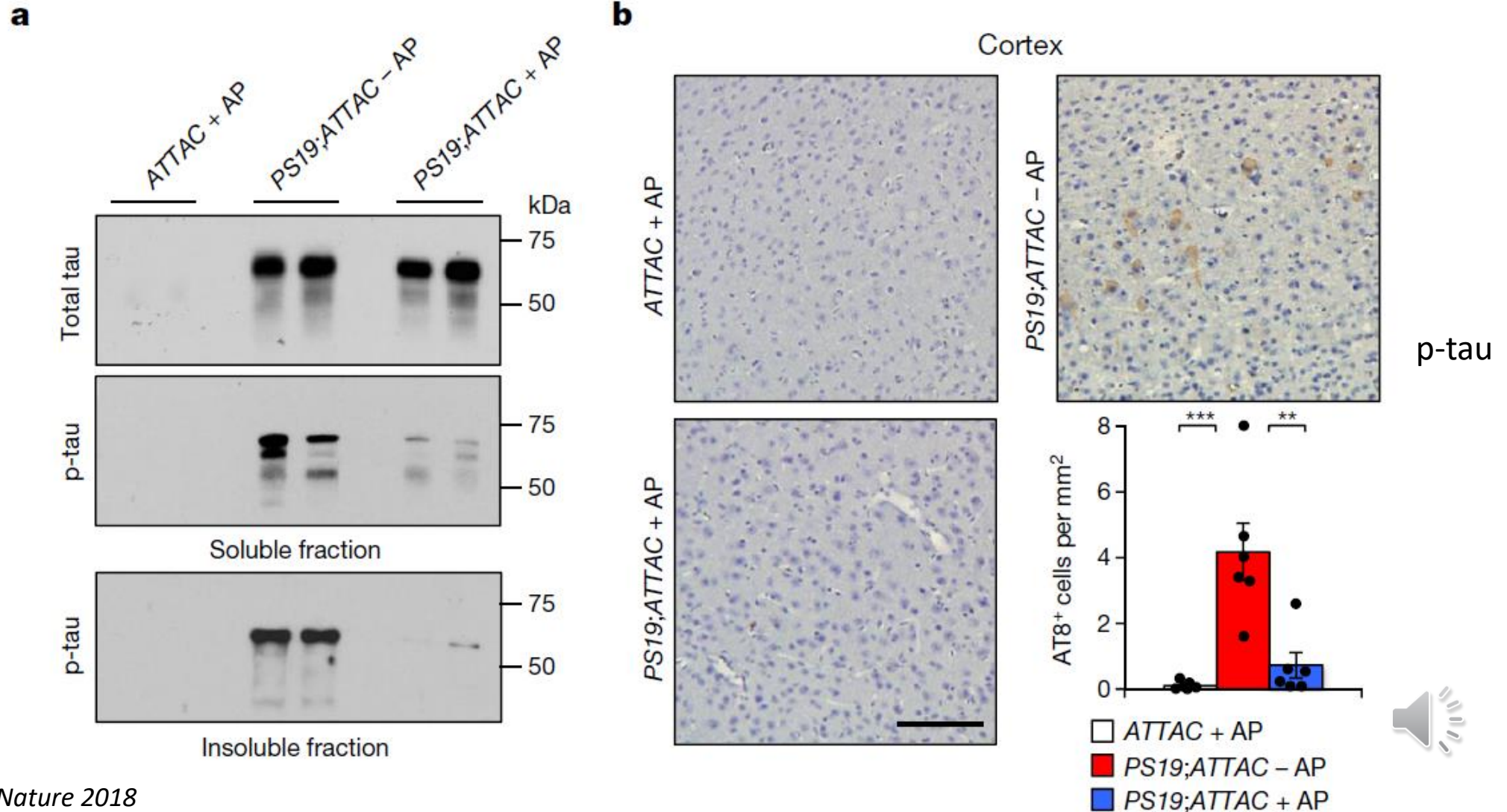
Fkbp-Caspase8 (catalytic domain) を  $p16^{Ink4a}$  プロモーターを使用して老化細胞に発現させる。FK506アナログ（AP20187）を投与すると、老化細胞に選択的にアポトーシスが誘導される。



老化により自然発症する脊柱後弯症、白内障、心肥大、糖代謝異常、腎系球体硬化などがセノリシスにより改善する。動物の寿命も、セノリシスにより延伸する。

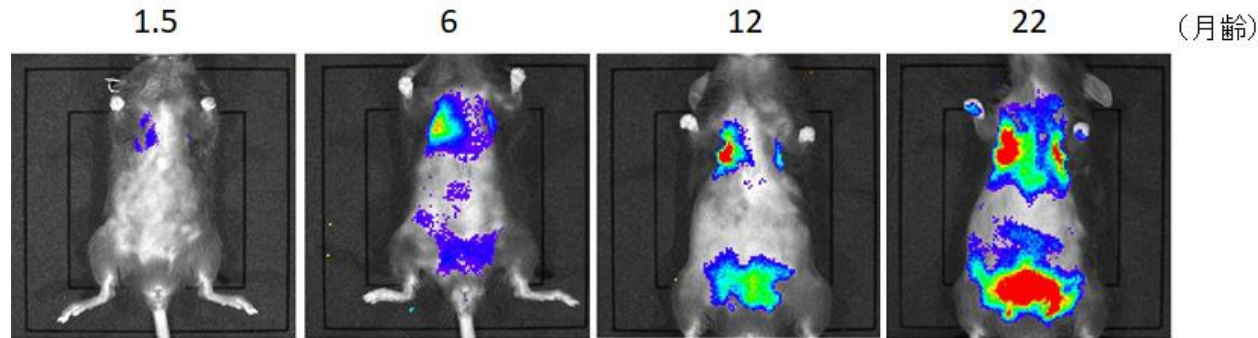
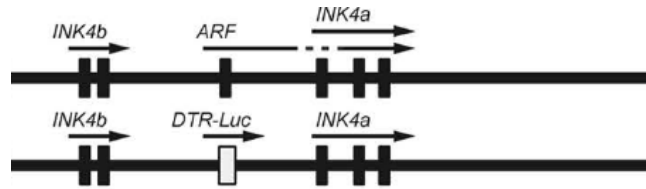


# 認知症モデルにおけるセノリシス

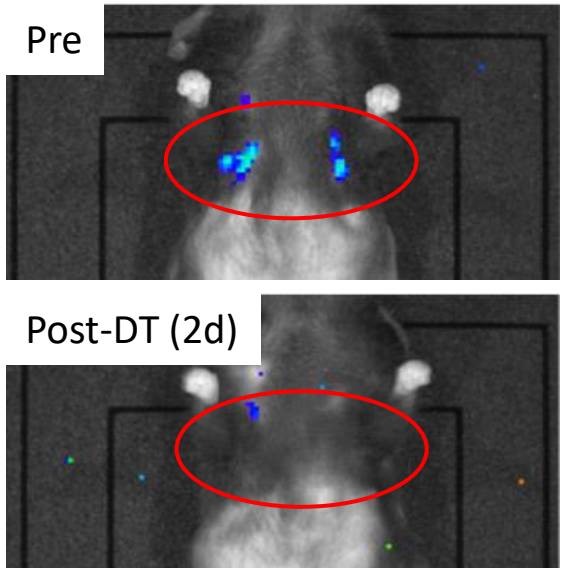


# 老化細胞除去マウス-II

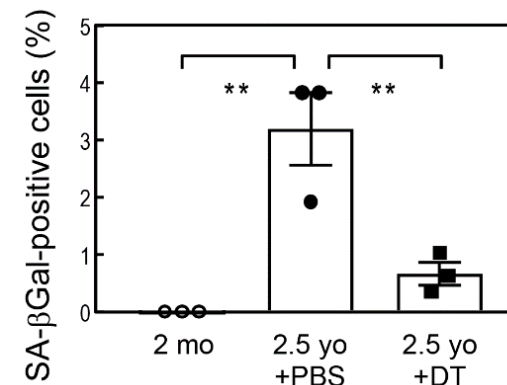
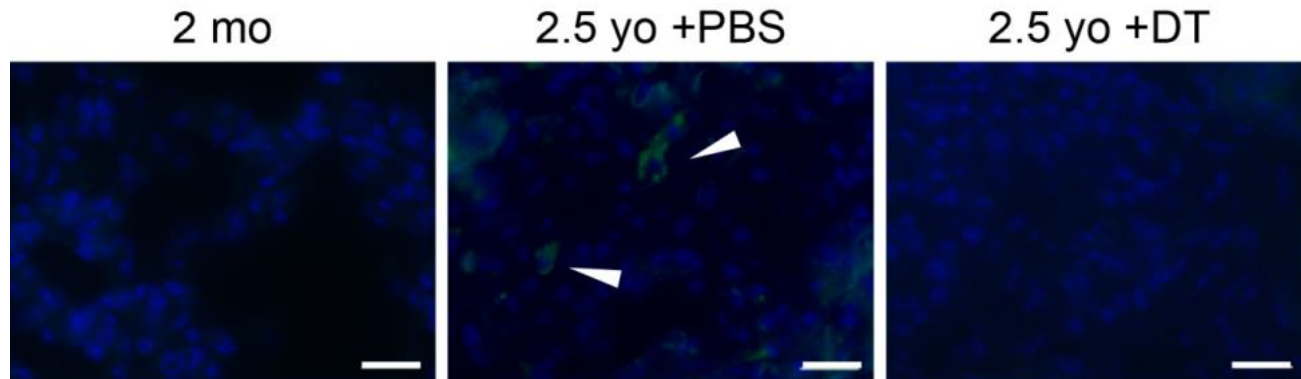
Cdkn2a/b locus



マウスにはジフテリア毒素 (DT) 受容体として機能する分子がない。老化細胞にDT受容体とルシフェラーゼが発現する遺伝子改変マウス (ARF-DTR マウス) では、DT投与により老化細胞が消失する。



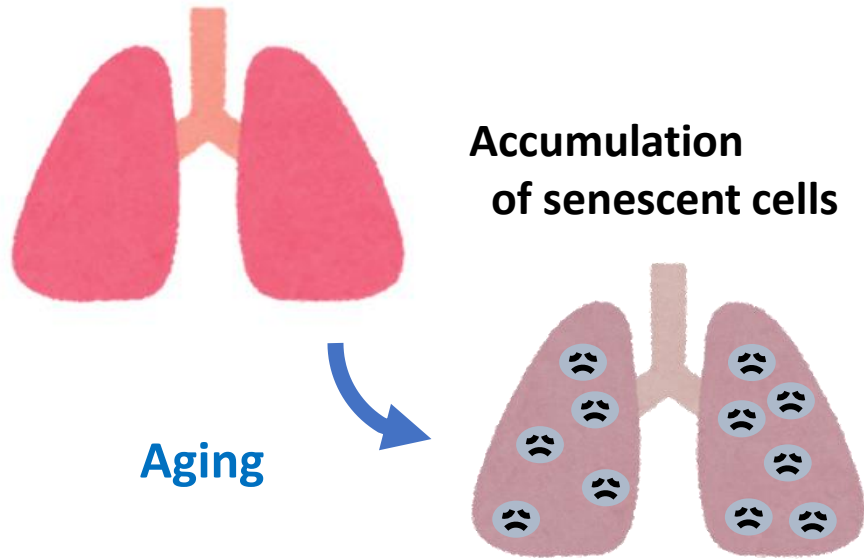
DT投与による肺組織老化細胞の消失



## ARF-DTR References

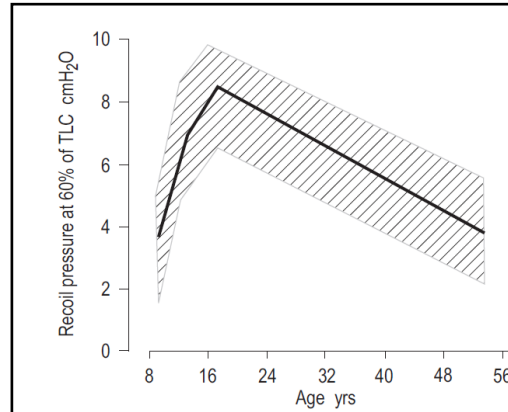
Hashimoto et al. JCI Insight 2016  
Mikawa et al. Aging Cell 2018  
Mikawa et al. Biomolecules 2020  
Kawaguchi et al. BBRC 2021  
Kawaguchi et al. iScience 2021  
Kawaguchi et al. STAR Protocols 2021  
Suda et al. Nature Aging 2021  
Katsuomi et al. Nature Aging 2024

# 肺組織の加齢性変化



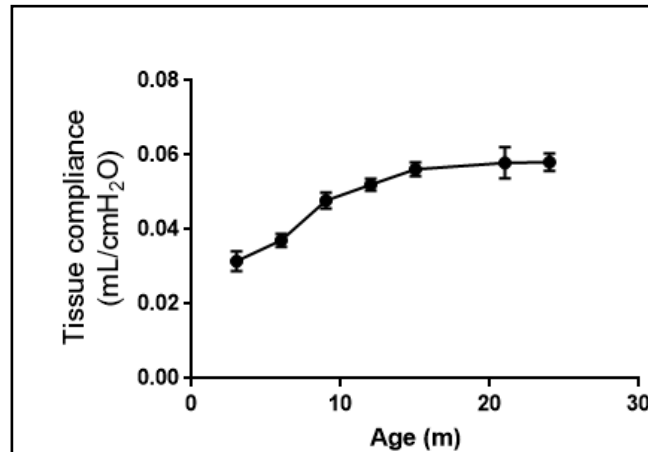
- Reduced tissue elasticity
- Increase in the alveolar space
- No detectable increase in the tissue inflammation etc...

“Senile lung”



ヒトにおいて肺組織のRecoil pressureは20-30歳をピークに低下する。  
≒1秒量(FEV1)の低下

*Jassens et al. Eur Respir J 1999 他*

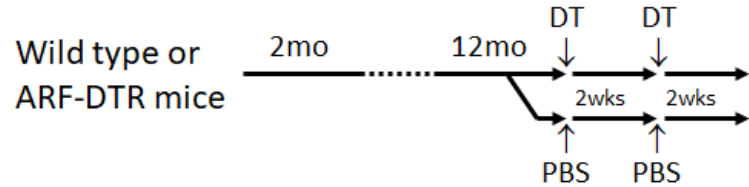


マウスにおいて組織伸展性は性成熟後12ヶ月齢までリニアに増加する。

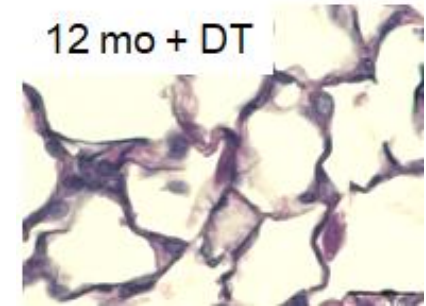
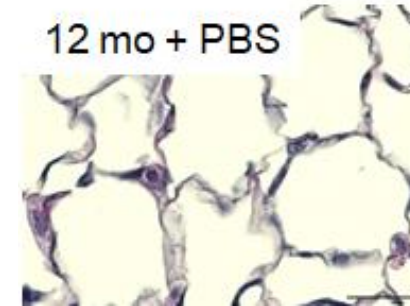
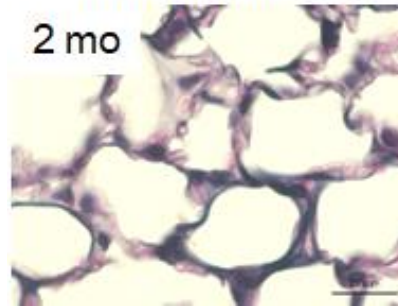
(NCGG Aging Farmマウスの解析)

*Kawaguchi et al. Exp Animals 2023*

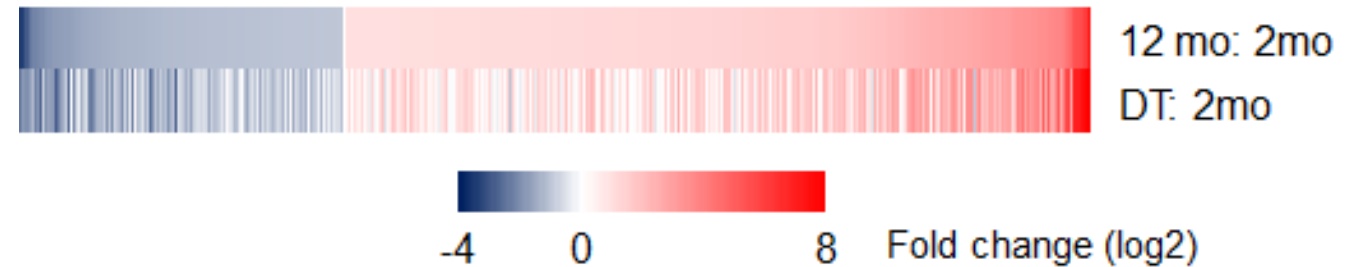
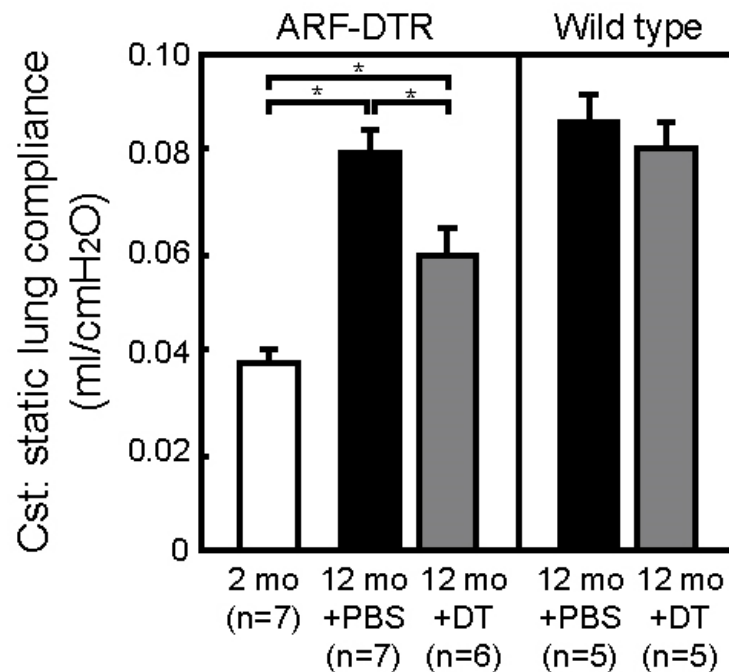
# セノリシスにより呼吸機能は回復する



Resorcin-fuchsin staining

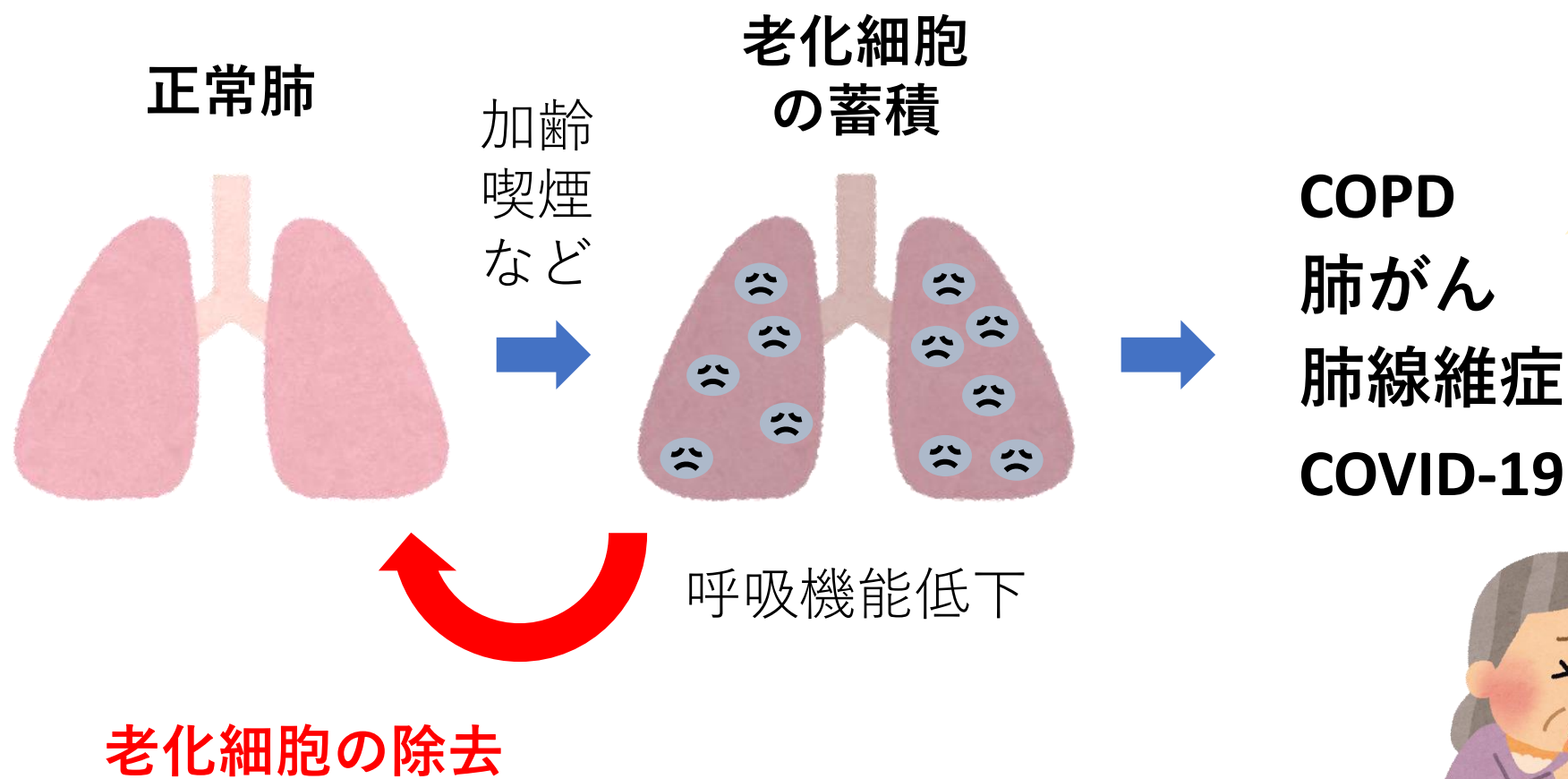


肺組織伸展性（コンプライアンス）



肺組織で加齢性変化を示した遺伝子の半数以上が老化細胞依存的な発現変動であった。

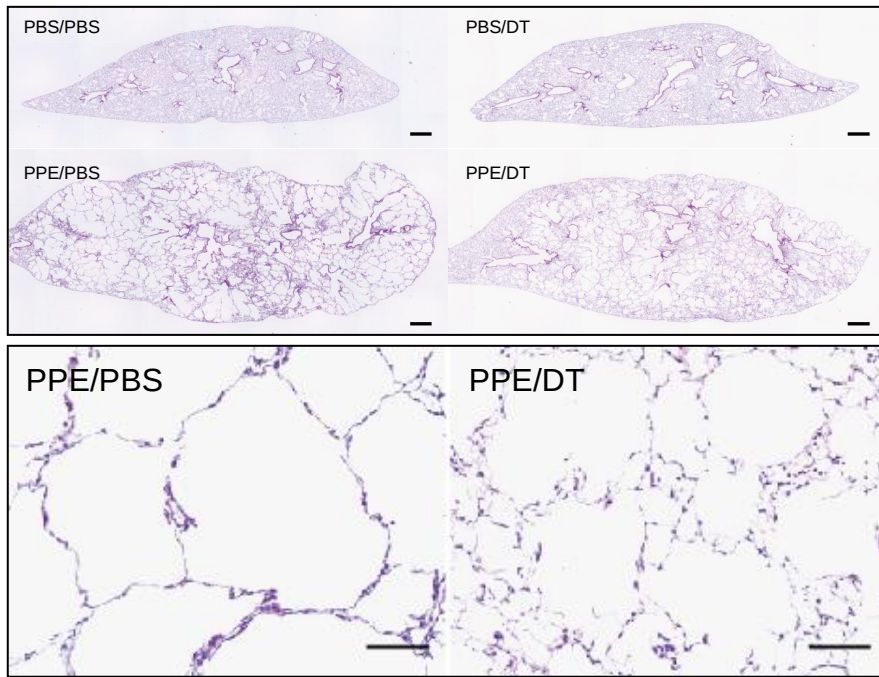
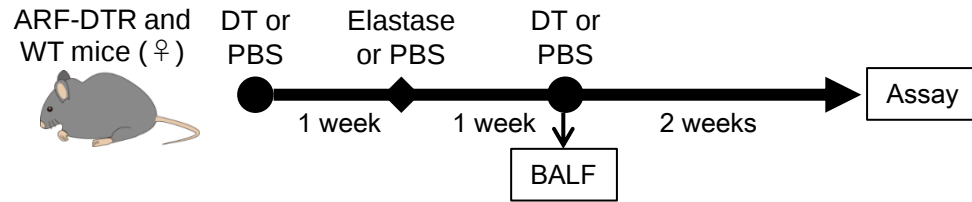
# 肺の老化と呼吸器疾患



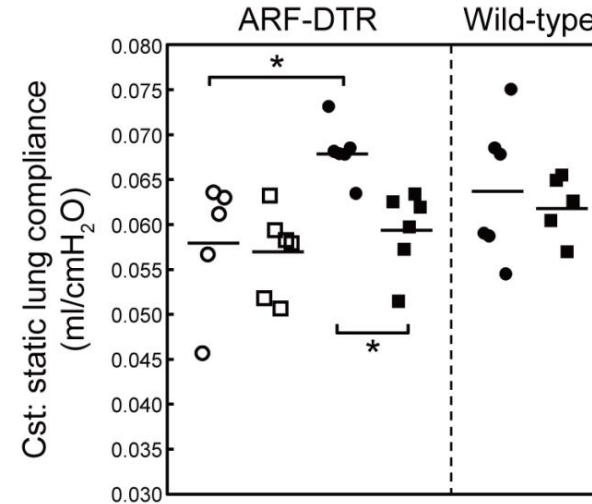
これらの呼吸器疾患については、セノリシスにより病態を緩和することが可能



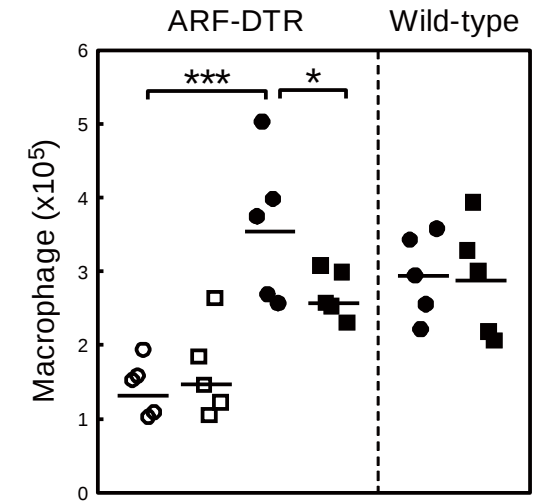
# 肺気腫モデル



PPE: porcine pancreatic elastase



※気腫肺ではコンプライアンス値が上昇する

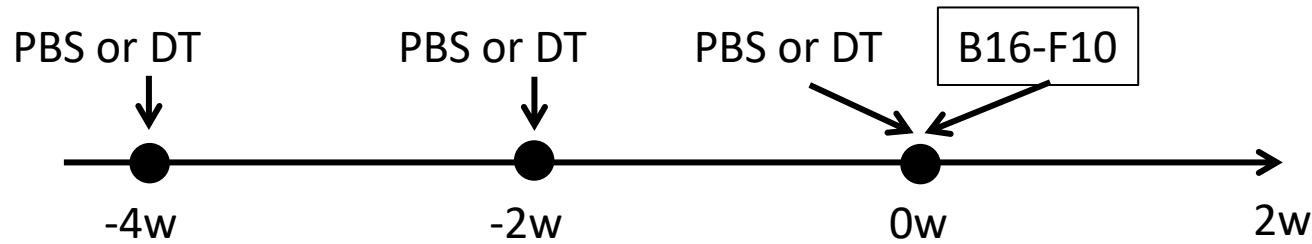


○ PBS / PBS  
□ PBS / DT  
● PPE / PBS  
■ PPE / DT

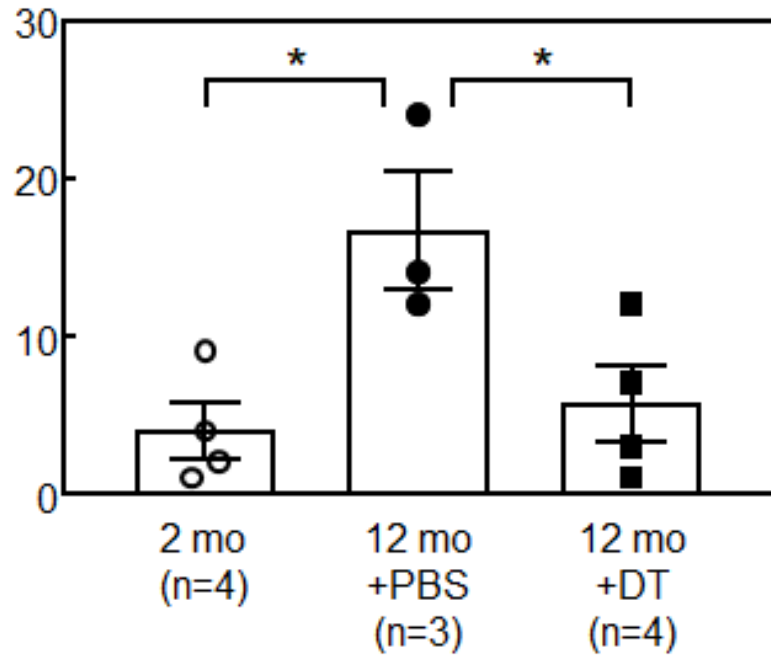
老化細胞の除去により、炎症が抑制され、肺気腫病態が緩和される。



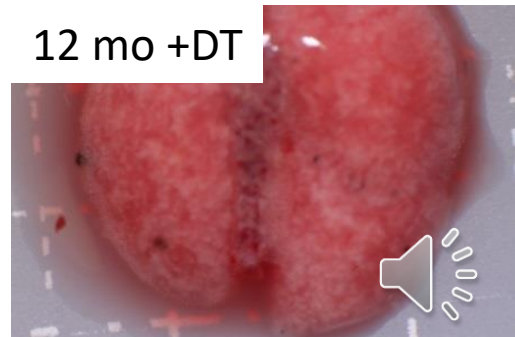
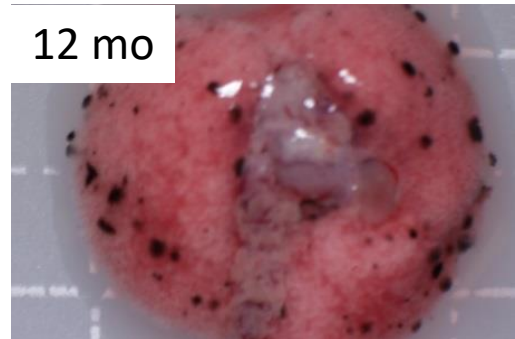
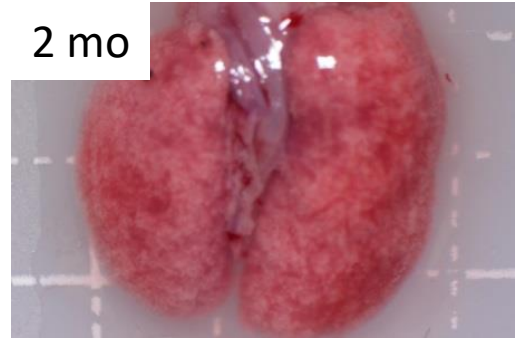
# 転移性肺がんモデル



# Metastatic nodules  
(left lung lobe)



細胞老化は細胞自律的ながん抑制機構として機能するが、非細胞自律的な作用によりがんを促進する。



# セノリティック薬とセノモルフィック薬

## ヒトにおける老化細胞への介入

### Senolytics

老化細胞に細胞死を誘導する  
活性を持つ

### Senomorphics

老化細胞の特定の形質に作用  
する（SASP抑制など）

| 薬剤        | ターゲット          | 開発・試験状況      |
|-----------|----------------|--------------|
| ABT-263   | BCL-2, BCL-XL  | 臨床試験         |
| UBX1325   | BCL-2, BCL-XL  | 臨床試験         |
| ダサチニブ     | チロシンキナーゼ       | 臨床試験         |
| ケルセチン     | PI3キナーゼなど      | 臨床試験         |
| FOXO4-DRI | FOXO4-p53相互作用  | 臨床試験         |
| UBX010    | MDM2-p53相互作用   | 臨床試験         |
| EF24      | BCL-2          | 基礎研究         |
| ピペルロングミン  | OXR1           | 基礎研究         |
| フィセチン     | PI3K/AKT/mTOR  | 臨床試験         |
| メトホルミン    | NF- $\kappa$ B | 認可（糖尿病治療薬）   |
| ルキシソリチニブ  | JAK1/2         | 認可（骨髄線維症治療薬） |
| JQ1       | BET            | 非臨床試験        |
| ラパマイシン    | mTOR           | 認可（免疫抑制剤）    |

津島ら、日本サルコペニア・フレイル学会誌 2022

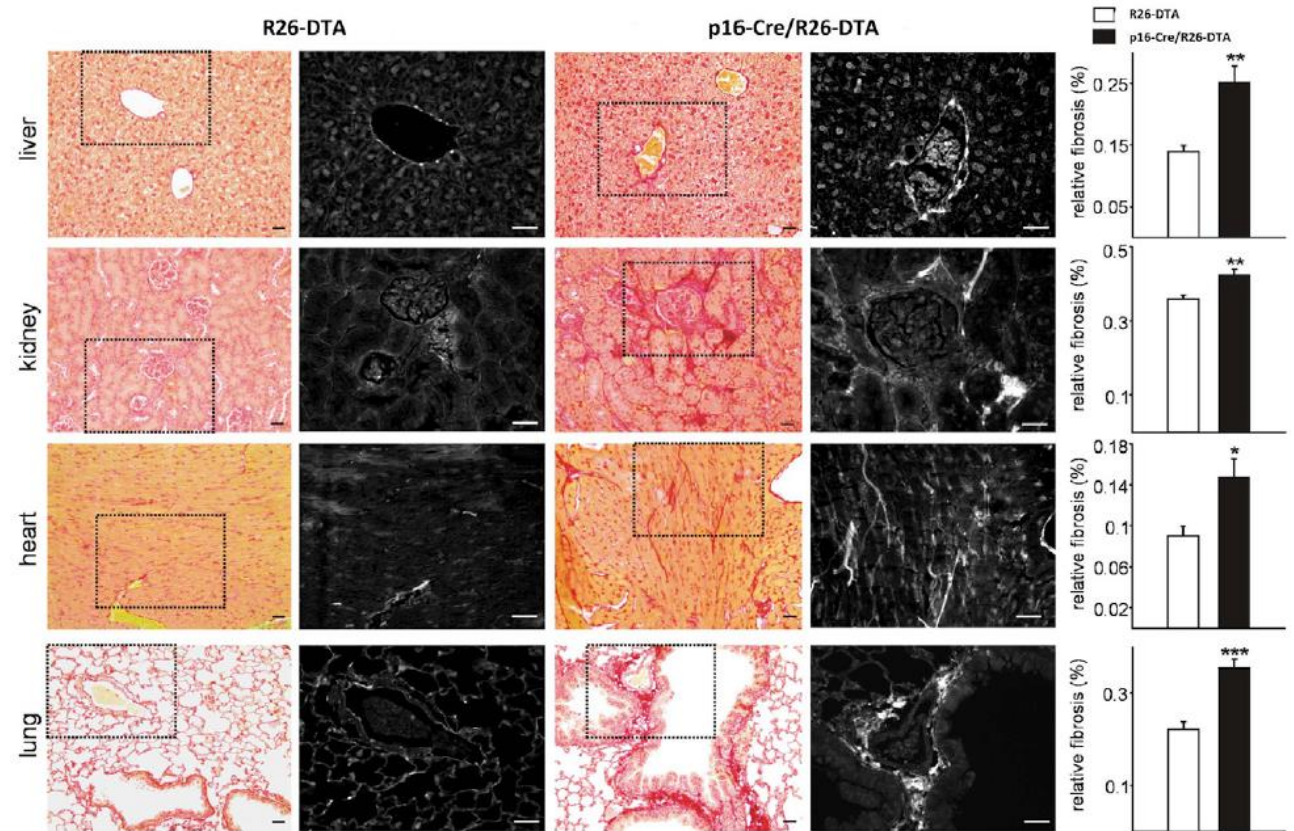
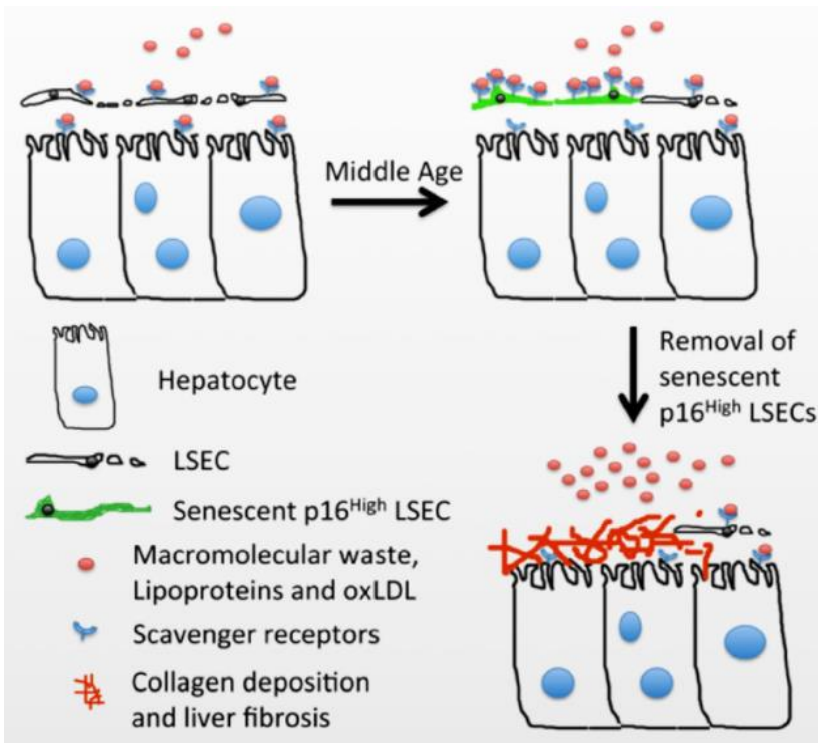
最新の情報については、<https://clinicaltrials.gov/> 等で確認

# 老化細胞除去には注意が必要？

## Cell Metabolism

Defined  $p16^{\text{High}}$  Senescent Cell Types Are Indispensable for Mouse Healthspan

Grosse et al. 2020



長期間セノリシスを行うと、血管の透過性が上昇し、 肝臓、腎臓、心臓、肺で線維化が亢進する。

# 運動は安全な老化細胞への介入？

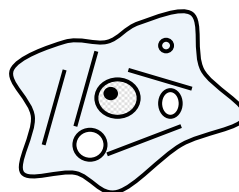
運動



運動療法

慢性疾患

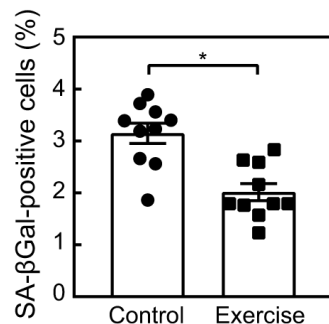
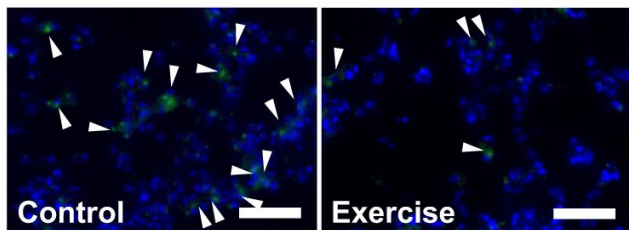
Diabetes  
CVD  
COPD  
Dementia  
*etc...*



Senescence

総説 : Chen et al. Aging Cell 2020

マウス自発的運動モデルにおける  
肺組織の老化細胞

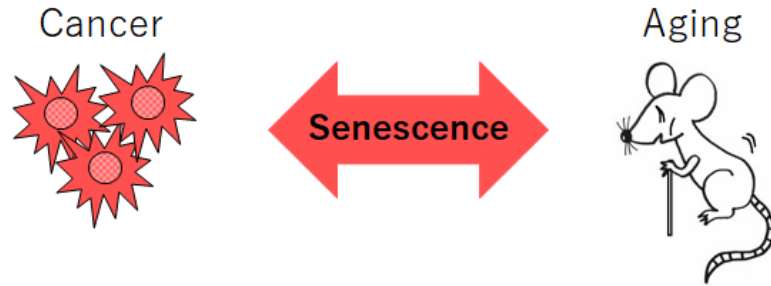


Tsushima et al. Aging 2024

ヒトやマウスにおいて、**適度な**習慣的運動は末梢組織の老化細胞の蓄積を減少させる効果がある。



# 細胞老化の観点から、生体にとって理想的な状態とは？



細胞老化はがんに対する防御機構として必要



老化細胞は組織の老化を引き起こす



老化細胞を生体から速やかに排除



ハダカデバネズミ (naked mole rat)

30年以上？生きる。  
(一般的なマウス・ラットの寿命は約3年)

**老化の兆候は見られない** (ケガで死ぬ)。



細胞老化のプログラムがONになると、  
細胞はアポトーシスにより細胞自律  
的に生体から排除される。

(Kawamura et al., EMBO J 2023)



# Take Home Message

- 老化細胞は、組織の老化や慢性疾患を促進する。

**SASP**

- 老化細胞の除去（**セノリシス**）は、組織の加齢性変化や慢性疾患病態を改善する。
- 様々な疾患に対して、老化細胞を標的とする**セノリティック薬**・**セノモルフィック薬**に対する臨床試験が行われている。
- セノリシスは、必ずしも有益な作用ばかりではない。

