

2018年7月

<海外文献紹介>

Senolytics improve physical function and increase lifespan in old age.

Xu, M., Pirtskhalava, T., Farr, J.N., *et al.*

Nature Medicine 55: 1-15, 2018.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29988130>

今回紹介させていただく論文は、今年2月に愛知県大府市で開催された 13th International Symposium on Geriatrics and Gerontology (ISGG)でも講演された、Mayo Clinic の James L. Kirkland 博士らのお仕事です。

近年、多くの研究者らによって、加齢に伴い複数の臓器で老化細胞が蓄積することが明らかにされ、そこから分泌される SASP (senescence associated secretory phenotype) が慢性炎症を引き起こすことが報告されています。また、トランスジェニックマウスを用いて、遺伝学的に老化細胞を除去することによって、組織恒常性の維持や寿命延伸が可能であることが明らかにされてきました。さらに、本論文でも述べられている様に、ヒトへの応用を見据えて、薬学的に老化細胞を除去することができる *senolytic* 薬が開発され、その効果が複数のグループから報告されています。しかしながら、老化細胞そのものによって老化様の症状を引き起こすのかという点と、*senolytic* 薬による老化細胞の除去が老化の症状を改善させるのかという点については不明でした。

まず筆者らは、6ヶ月齢の若いマウス、17ヶ月齢の比較的高齢なマウス、8ヶ月齢 + 高脂肪食負荷のマウスそれぞれに老化細胞をインジェクションし、身体機能の変化について観察しました。その結果、コントロールと比較して歩行スピードや筋力が優位に低下することがわかりました。さらに、その影響は高齢個体や高脂肪食負荷個体で、より顕著に現れることがわかりました。また、注射した老化細胞が正常細胞の細胞老化を促進させることがわかりました。このことが、一度の老化細胞の注射が長期に渡って全身性の影響を及ぼす原因だと筆者らは考察しています。次に筆者らは、*senolytic* 薬の *dasatinib* と *quercetin* (D + Q) が肥満患者由来の脂肪組織における老化細胞除去および SASP の減少に働くことを確認しています。そして、マウスへの D + Q 投与によって、前述の老化細胞インジェクションで観察された歩行スピードおよび筋力の低下を予防できることを示しました。最後に筆者らは、すでに老化したマウス (24-27ヶ月齢) に D + Q を断続的に投与することで、投与後の寿命が中間値で 36% 延伸したと

報告しています。本論文の結果だけを見ると、D+Qは夢の薬という印象を受けますが、D+Qの副作用に関する論文も報告されているため、今後のさらなる解析と現在進行中の臨床試験の結果に期待したいところです。

(文責：赤木一考)