

2026 年 5 月

<海外文献紹介 2026 年 5 月号>

Exoproteome of calorie-restricted humans identifies complement deactivation as an immunometabolic checkpoint reducing inflammaging.

Manish Mishra, et al.

***Nature Aging* (2026), online ahead of print.**

DOI: 10.1038/s43587-026-01107-0.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41974968/>

今回は、カロリー制限を実施したヒト臨床研究のデータを起点として、炎症老化を抑制する新たな介入標的を同定した論文を紹介します。

Comprehensive Assessment of Long-term Effects of Reducing Intake of Energy (CALERIE-II)は、非肥満の健常成人 218 人を対象に、2 年間のカロリー制限効果を検証したランダム比較試験です。研究チームは、この試験参加者のうち 42 人について、ベースライン時および 2 年後の血漿プロテオーム解析を実施しました。その結果、カロリー制限により、C3a を含む補体関連タンパク質が、BMI とは独立して減少することを見出しました。一方で、加齢に伴い血中 C3a レベルが増加することを、ヒトおよびマウスで確認し、その主要な供給源が内臓脂肪に存在するマクロファージであることを明らかにしました。また、ERK 経路を介した C3a のオートクライン機構が、炎症性サイトカイン産生に関与することも示されました。興味深いことに、これらのマクロファージは細胞老化の表現型を示しませんでした。さらに、C3a 阻害によって、老齢マウスにおける炎症老化が抑制されました。加えて、長寿命マウスである FGF21 トランスジェニックマウスおよび、

カロリー制限を模倣するとされる PLA2G7 ノックアウトマウスでは、加齢に伴う C3a 増加が部分的に抑制されることも示されました。

このように、本研究では、カロリー制限を模倣する新たな介入標的として、補体 C3a が見出されました。しかし、著者らも述べているように、感染防御における補体の役割を考慮すると、臨床応用に向けては慎重な検討が必要と思われます。また、細胞老化の表現型を示さない加齢関連マクロファージが関与している点も、注目すべき知見であると感じました。

(文責：藤田 泰典)