細胞老化とセノリティクス

老化細胞を除去する栄養素の分子メカニズムと可能性

渡邉 直樹
IMN Research Center*研究員
watanabe@imn-rc.org

工藤 八
IMN Research Center*研究所長
kudo@imn-rc.org

1　はじめに（要旨）

細胞老化は、不可逆的な細胞周期の停止状態として定義され、個体の老化や加齢関連疾患の根源的な原因の一つであると考えられている [1]。老化細胞は、SASP（Senescence-Associated Secretory Phenotype）と呼ばれる多様な炎症性物質を分泌し、周囲の組織に慢性的な炎症と機能低下を引き起こすことが報告されている [2]。この老化細胞を選択的に除去する「セノリティクス」というアプローチが、新たな抗老化の一つとして注目されている [3]。本稿では、細胞老化の分子メカニズムと SASP の役割を概説し、セノリティクスとして機能する可能性が示唆されているケルセチンやフィセチンといった栄養素の作用機序と今後の展望について考察する。

2　本稿で扱う研究の段階について

本稿で紹介するセノリティクスに関する知見の多くは、培養細胞やマウスなどの動物モデルを用いた基礎研究によって得られたものである [3]。一部ではヒトへの臨床試験も開始されているが、その多くは特定の疾患を対象とした初期段階にある [4]。健常者における有効性や安全性については、まだ確立されていない。したがって、本稿で論じられる内容は、将来的な可能性を示すものであり、現時点での確定的な結論ではないことを念頭に置く必要がある。

3　背景

私たちの体は約 37 兆個の細胞から成り立っている [5]。細胞は分裂して新しい細胞に入れ替わることで、体を健康に保っている。しかし、細胞が分裂できる回数には限りがあり、一定回数分裂したり、強いストレスを受けたりすると、細胞はそれ以上分裂するのをやめてしまう [6]。この、分裂を永久に停止した状態を「細胞老化」と呼ぶ [1]。

分裂を止めた老化細胞は、通常であれば免疫系によって除去されるが、年齢とともにその除去能力が低下し、体内に蓄積していくことが示されている [7]。問題なのは、この老化細胞が SASP（Senescence-Associated Secretory Phenotype）と呼ばれる炎症を引き起こす様々な物質を周囲に放出し続けることである [2]。この SASP が、近くにある正常な細胞の働きを悪くしたり、組織に慢性的な炎症を引き起こしたりすることで、体の老化や、年齢とともに増える様々な病気の原因の一つになると考えられている [2]。

本稿で解説する「セノリティクス」とは、このように体内に蓄積して悪影響を及ぼす老化細胞を、選択的に除去する働きを持つ物質の総称である [3]。老化という現象の根本原因に直接アプローチする可能性を秘めた、新しい研究分野である。

4　細胞老化の分子生物学

4.1　細胞老化の定義と分子マーカー

細胞老化は、テロメアの短縮（分裂寿命の限界）や様々なストレスに応答して引き起こされる、安定的かつ不可逆的な細胞周期の停止状態として定義される [1]。老化細胞は、特定のバイオマーカーの発現上昇によって特徴づけられる [4]。その代表的なものに、サイクリン依存性キナーゼ阻害因子である $p16^{INK4a}$ や p21 の発現上昇、および老化関連 β-ガラクトシダーゼ（SA-β-gal）活性の亢進が挙げられる [4]。

4.2　老化細胞の蓄積とその原因

個体内における老化細胞の蓄積は、加齢とともに進行する [7]。その原因は、分裂に伴うテロメアの短縮だけでなく、DNA 損傷、酸化ストレス、特定のがん遺伝子の活性化など、多様な細胞ストレスによっても誘導されることが報告されている [1]。これ

*IMN Research Center = Integrated Molecular Nutrition Research Center

らのストレスが引き起こす DNA 損傷応答（DDR）が、p53-p21 経路などを活性化し、細胞周期を不可逆的に停止させると考えられている [1]。

5　老化細胞が分泌する SASP の功罪

5.1　有益な役割：がん抑制と創傷治癒

細胞老化は、それ自体が強力ながん抑制機構として機能する側面を持つことが報告されている [2]。DNA に修復不可能な損傷を受けた細胞が老化することで、その細胞ががん化することを未然に防いでいる [8]。また、発生過程や組織の創傷治癒の過程においては、老化細胞が一時的に出現し、SASP を分泌することで周囲の細胞の動員や組織の再構築を促すといった、有益な役割も担っている [2]。

5.2　有害な役割：慢性炎症と組織の老化

一方で、加齢に伴い体内に慢性的に蓄積した老化細胞は、有害な作用を発揮する [7]。老化細胞は、インターロイキン-6（IL-6）や IL-8 といった炎症性サイトカイン、マトリックスメタロプロテアーゼ（MMP）などのタンパク質分解酵素を含む、多様な因子を SASP として分泌し続ける [2]。この SASP が、周囲の組織に微弱な慢性炎症（inflammaging）を引き起こし [9]、正常な細胞の機能を低下させたり、幹細胞の疲弊を招いたりすることで、個体の老化や加齢関連疾患の発症を促進すると考えられている [2]。

6　セノリティクス：老化細胞を選択的に除去するアプローチ

6.1　セノリティクスの概念

老化細胞は、アポトーシス（プログラム細胞死）への抵抗性を獲得することで、体内に蓄積する [3]。この抵抗性は、Bcl-2 ファミリーに属するタンパク質など、複数の抗アポトーシス経路（Senescent Cell Anti-Apoptotic Pathways; SCAPs）の活性化によって維持されていることが報告されている [3]。セノリティクスとは、これらの SCAPs を標的としてその働きを阻害し、老化細胞に選択的にアポトーシスを誘導する物質として定義される [3]。

6.2　医薬品としてのセノリティクス

セノリティクス研究の先駆けとなったのは、白血病治療薬であるダサチニブと、本稿で後述するポリフェノールの一種であるケルセチンの組み合わせである [10]。この組み合わせは、老化細胞が依存する異なる抗アポトーシス経路を同時に阻害することで、相乗的に老化細胞を除去する効果を示すことが報告されている [10]。

7　栄養素としてのセノリティクス候補

7.1　ケルセチン (Quercetin)

ケルセチンは、玉ねぎの皮やリンゴ、そばなどに多く含まれるフラボノイドの一種である [5]。ケルセチンは、PI3K-Akt 経路など、老化細胞の生存に関わる複数のシグナル伝達経路を阻害することが報告されている [5]。動物実験においては、ケルセチンを含むセノリティクスの投与が、加齢に伴う様々な身体機能の低下を改善し、健康寿命を延伸する可能性が示唆されている [10]。

7.2　フィセチン (Fisetin)

フィセチンは、イチゴやリンゴ、柿などに含まれるフラボノイドであり、現在知られている天然物由来のセノリティクス候補の中で、最も強力なものの一つであるとされる [6]。フィセチンは、老化細胞に対して広範な抗アポトーシス経路を阻害する作用を持つことが報告されている [6]。老化マウスにフィセチンを経口投与した研究では、複数の組織で老化細胞の数が減少し、寿命および健康寿命が延伸したことが示されている [6]。

7.3　その他のポリフェノール類

緑茶に含まれるエピガロカテキンガレート（EGCG）や、ウコンに含まれるクルクミンなど、他のポリフェノール類についても、セノリティクス様の作用を持つ可能性が基礎研究レベルで示唆されているが [11]、その効果やメカニズムについてはさらなる検証が必要である。

8　ヒトへの応用と今後の展望

8.1　ヒト臨床研究の現状と課題

セノリティクスのヒト臨床試験はまだ初期段階であり、主に特発性肺線維症や糖尿病性腎症といった、老化細胞の蓄積が病態に深く関与する特定の加齢関連疾患を対象に行われている [3]。

健常な高齢者を対象とした研究も始まっているが、その安全性と有効性の評価には時間を要する [4]。栄養素としてのセノリティクスについては、その多くが経口摂取時の吸収率や生体内利用率（バイオアベイラビリティ）が低いという課題がある [5]。そのため、有効な摂取量や適切な剤形の設計が今後の重要な研究課題である。

8.2　展望

セノリティクスは、老化というプロセスそのものに介入する画期的なアプローチであり、加齢関連疾患の予防や治療に新たな道を開く可能性がある [3]。特に、食事由来の成分であるケルセチンやフィセチンといった栄養素が、安全なセノリティクスとして応用できるかどうかの検証は、栄養学における極めて重要な研究領域である。

9　まとめ

本稿では、細胞老化の分子機構、SASP の二面性、そして老化細胞を標的とするセノリティクスの概念とその候補物質について概説した。老化細胞は本来がん抑制や組織修復において一時的に重要な役割を果たすが、加齢に伴い慢性的に蓄積すると、炎症や組織機能低下を引き起こし、様々な加齢関連疾患の要因となる。

セノリティクスは、この老化細胞を選択的に除去することを目的とした新しいアプローチであり、医薬品や天然由来の栄養素がその候補として研究されている。中でもケルセチンやフィセチンといったポリフェノール類は、安全性の観点から栄養学的応用の可能性が注目されている。

一方で、ヒトにおける臨床研究はまだ初期段階であり、有効性や安全性、適切な摂取量や投与形態については十分な検証が必要である。今後は、基礎研究と臨床研究の橋渡しを進め、老化そのものへの介入が実際の健康寿命延伸につながるかどうかを明らかにすることが重要である。

参考文献

[1] C. López-Otín, M. A. Blasco, L. Partridge, M. Serrano, and G. Kroemer. The hallmarks of aging. *Cell*, 153(6):1194–1217, 2013.

[2] J. P. Coppé, P. Y. Desprez, A. Krtolica, and J. Campisi. The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression. *Annual Review of Pathology*, 5:99–118, 2010.

[3] J. L. Kirkland and T. Tchkonia. Senolytic drugs: from discovery to translation. *Journal of Internal Medicine*, 288(5):518–536, 2020.

[4] S. He and N. E. Sharpless. Senescence in health and disease. *Cell*, 169(6):1000–1011, 2017.

[5] B. Salehi, L. Machin, L. Monzote, et al. Therapeutic potential of quercetin: New insights and perspectives for human health. *ACS Omega*, 6(19):11849–11872, 2021.

[6] M. J. Yousefzadeh, Y. Zhu, S. J. McGowan, et al. Fisetin is a senotherapeutic that extends health and lifespan. *EBioMedicine*, 36:18–28, 2018.

[7] J. M. van Deursen. The role of senescent cells in ageing. *Nature*, 509(7501):439–446, 2014.

[8] F. Rodier and J. Campisi. Four faces of cellular senescence. *The Journal of Cell Biology*, 192(4):547–556, 2011.

[9] C. Franceschi and J. Campisi. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 69(Suppl 1):S4–S9, 2014.

[10] Y. Zhu, T. Tchkonia, T. Pirtskhalava, et al. The achilles' heel of senescent cells: from transcriptome to senolytic drugs. *Aging Cell*, 14(4):644–658, 2015.

[11] G. Corbi, V. Conti, K. Komici, et al. Polyphenols in the modulation of the aging process: A review. *Molecules*, 24(22):4165, 2019.