

加齢性疾患における老化促進代謝物質の病的意義の解明

順天堂大学医学部内科学教室・循環器内科学講座

清水 逸平

<研究の目的>

老化は一定の制御機構を伴うが、同じ時相で全身の臓器が機能低下をきたす分子基盤は未だ不明である。本研究課題において、加齢性疾患に伴い血液や臓器で増加する代謝物質のうち老化形質を促進する代謝物質を「老化促進代謝物質 (Senometabolite)」と定義し、「加齢同期 (Synchronized aging)」の中心的役割を担うという仮説の検討と病的意義の解明に挑むこととした。予備的検討において加齢性疾患モデルの血液や臓器を用いてメタボローム解析を行い、バイオインフォマティクス的手法を用いて検討を重ねた結果、心不全や加齢、肥満ストレスに伴い機能不全に陥った臓器に由来する老化促進代謝物質が血液中で増加することがわかった。また、これらの代謝物質が心臓や骨格筋、血管の老化形質を促進し心不全やサルコペニア、動脈硬化性疾患の病態が増悪する可能性が強く示唆された。そこで、本研究課題において加齢性疾患における老化促進代謝物質の病的意義と制御機構を明らかにし、心不全やサルコペニアといった困難な病態に対する次世代の治療法の開発に挑むこととした。

<本研究の背景>

これまで私は加齢性疾患（心不全や肥満、糖尿病など）における細胞レベルでの老化（細胞老化）や全身の代謝不全の意義について報告してきたが（*Nat Med* 2009, *Cell Metab* 2012, 2013, 2014, *J Clin Invest* 2010, 2014, *J Mol Cell Cardiol* 2015, 2016, 2019, *Cell Rep* 2018, *Sci Rep* 2019, 2021）、老化のプロセスには未解明な謎が存在する。生体の中では、脳や心臓のように細胞増殖が乏しい臓器が存在する一方で、増殖が活発な細胞を含む臓器も存在する。様々な特性を有した臓器が、ほぼ同じ時相で加齢に伴い機能低下をきたすがその分子機序はわかっておらず、「加齢同期」メカニズムを明らかにすることで革新的な知見が得られる可能性があると考えているに至った。血管は酸素及び代謝物質を送達し、臓器の恒常性維持に不可欠な器官である。血液中に存在する分子や代謝物質が加齢同期の中心的役割を担い、老化に伴う病的側面を促進している可能性が想定される。様々な加齢性疾患の血液や臓器を用いてメタボローム解析を行い、バイオインフォマティクス的手法を用いて検討を重ねた結果、心不全や肥満、加齢に伴い機能不全に陥った臓器に由来する代謝物質が血液中で増加することがわかった。加齢や加齢性疾患に伴い血液や臓器で増加する代謝物質のうち、老化形質を促進する代謝物質が存在することも明らかとなり、これらを「セノメタボライト」と定義し「加齢同期」の中心的基盤を形成するという仮説のもと、その制御メカニズムと病的意義を本研究課題において明らかにしたいと考えた。

<結果>

加齢及び加齢性疾患モデルマウスの血液や臓器を用いてメタボローム解析を行い、バイオインフォマティクス的手法を用いて検討を重ねた結果、心不全や加齢に伴い機能不全に陥った臓器に由来する老化促進代謝物質が血液中で増加することがわかった。これらの代謝物質の中でも酸化型コリンに着目し検討した結果、酸化型コリンが心臓のミトコンドリア機能を抑制し心不全の病態を増悪することがメタボローム解析、プロテオミクス解析、各種心不全病態モデルを用いた検討の結果明らかとなった。心不全モデルマウスでは酸化型コリンが血液中で上昇すること、その機序として褐色脂肪不全が心不全時に生じることが重要であることが、褐色脂肪特異的機能不全モデルマウス、褐色脂肪移植モデルマウス、酸化型コリン投与マウス、コリン投与マウス、遺伝的及び薬理的酸化型コリン抑制マウス、交感神経徐神経モデルマウス、無菌モデルマウス等を用いた検討の結果明らかになった。また、酸化型コリンがミトコンドリア機能不全を惹起する機序としてミトコンドリア複合体IVを構成するシトクロームcオキシダーゼサブユニット1 (COX1) の発現がタンパクレベルで低下することが重要であることがわかった。質量分析の結果、Hemeのレベルが低下することがわかったが、酸化型コリンによりCOX1の吸光度変化が生じないことから、COX1のミトコンドリア複合体IVへのアッセムブリが抑制されることが重要なメカニズムであることが強く示唆された。ミトコンドリアに富む心臓以外の臓器として骨格筋に注目して解析したところ、酸化型コリン投与マウスで骨格筋におけるミトコンドリアの形態異常が生じることが電子顕微鏡を用いた検討の結果明らかとなり、トレッドミル検査で筋力低下が生じることも明らかになった。上記検討の結果、心不全時に酸化型コリンのレベルが上昇することが明らかとなったが、老化マウス及びヒトを用いた検討の結果、加齢と共に酸化型コリンのレベルが上昇することが明らかになり、骨格筋をメインとした解析に現在勢力的に取り組んでいる。加齢とともに褐色脂肪不

全が生じることも明らかとなり、加齢に伴い酸化型コリンが上昇する主要な機序として検討を行なっている。東北メディカル・メガバンク機構が保有する2000名以上の血液サンプルにおいても、加齢とともに酸化型コリンのレベルが上昇することが強く示唆されており、倫理審査の後に共同研究ベースでスーパーコンピューターを用いた統計解析を行う予定である。他にも加齢とともに血液中で上昇する代謝物質が存在することが東北メディカル・メガバンク機構のバイオバンクデータから示唆されており、酸化型コリン以外にも病的意義をもつ老化促進代謝物質があるか検討を行う予定である。

<今後の方針>

本研究課題を更に発展させることで、加齢性疾患における老化促進代謝物質の病的意義と制御機構が明らかとなり、「加齢同期」をキーワードとして研究を展開することで心不全やサルコペニアといった困難な病態に対する次世代の治療法の開発につながると確信する。セノメタボライトの中でも酸化型コリンの心不全における病的意義の検討が先行している。酸化型コリンはアルツハイマー病 (AD)、パーキンソン病 (PD) 患者の血液及び脊髄液で上昇することが報告されている。心不全患者では認知機能が低下しADの発症リスクが上昇すること、PD患者では心不全発症リスクが1.5-2.5倍上昇することが報告されている。全く異なる疾患と考えられているこれらの疾患は、セノメタボライトにより病態が増悪するセノメタボライト関連疾患 (Senometabolite Related Disease (SRD)) と包括的に定義できる可能性がある。本仮説を遂行するために、国内の研究機関と連携しセノメタボライトリサーチコンソシアムを設立した (研究代表; 清水)。メンバーの支援下にセノメタボライトによる加齢同期メカニズムの解明及び加齢性疾患に対する次世代の治療法開発を目指したい (以下図)。

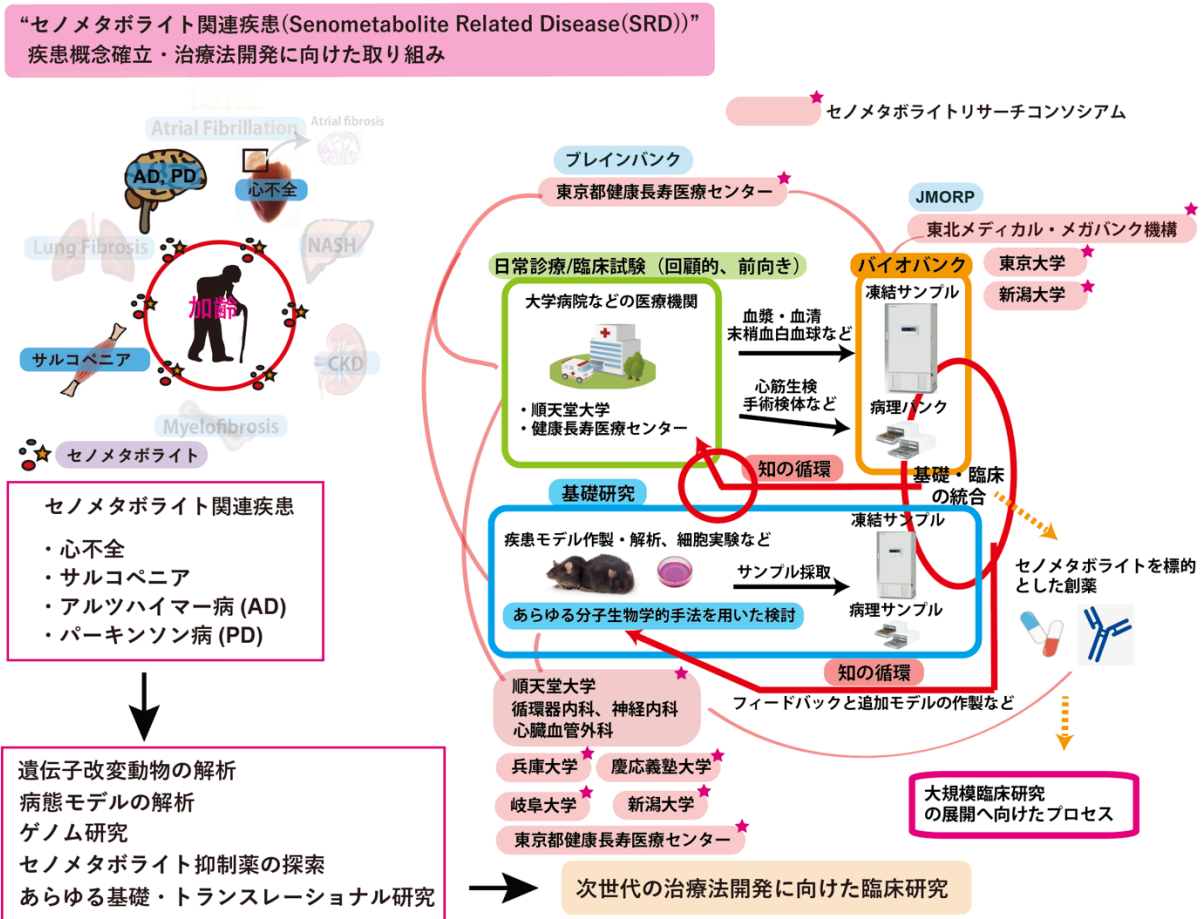


図 1; “セノメタボライト関連疾患 (SRD)” 疾患概念確立・治療法開発に向けた取り組み
セノメタボライトリサーチコンソシアムの設立及びメンバーとの共同研究は既に開始されている