PAI－1阻害剤飲んで2～3歳若返る

東北大学大学院医学系研究科の宮田敏男教授、広島大学、東海大学、レナサイエンスなどは、国際的な長寿コンペティション「XPRIZEヘルススパン」のセミファイナル臨床試験（特定臨床研究）で、比較的健康な高齢者がＰＡＩ－１阻害薬TM5614を４カ月内服することで、生物学的年齢が平均２～３歳若返るなど、ヒトの遺伝子、遺伝子修飾（エピゲノム）、タンパク・細胞レベルで抗老化効果を確認した。老化環境を広く改善することで恒常性を取り戻すという、新たなアプローチが成功の鍵となった。研究グループは、８月のファイナリスト選定を経て、日本、米国、サウジアラビア、台湾との国際共同による大規模臨床試験（100人以上）の実施を目指す。

遺伝子・細胞レベルで抗老化効果確認
東北大、レナサイエンスなど成果

健康な高齢者が4カ月で　健康寿命延伸へ臨床データ取得

先進国では超高齢化が進み、平均寿命と健康寿命の差が約10年あることが大きな課題になっている。特に加齢と共に生じる、がん、動脈硬化、慢性閉塞性肺疾患、糖尿病、慢性腎臓病、脳血管障害、認知症、サルコペニア、骨粗鬆症などを改善すれば、健康寿命の延伸につなげることができる。

ＰＡＩ－１分子は、がん細胞に加え、老化した細胞で多量に発現し、免疫系によるがん細胞や老化細胞の除去を回避させる。がんに対するＰＡＩ－１阻害薬TM5614（宮田教授開発）の有効性については、第三相試験を含めた複数の治験（慢性骨髄性白血病、悪性黒色腫、血管肉腫、非小細胞肺がん、膵臓がん）が進行中で一定の成果が出ている。

研究チームは、XPRIZEヘルススパンで、2025年５月にセミファイナリスト（トップ40）に選定され、同年８月からセミファイナル臨床試験を実施していた。セミファイナリストは、最終的な４年間のファイナル臨床試験の実現可能性を示すための短期間（４～８週）、小規模（５～20人）の臨床試験をセミファイナル臨床試験として実施しなければならない。

研究チームでは、加齢に伴って発症する疾患（高血圧症、２型糖尿病、慢性腎臓病、高脂血症）を持ち、症状が安定している比較的健康な50歳以上75歳以下の20例を対象に、TM5614を４カ月間投与する非盲検試験をセミファイナル臨床試験として実施した。投与した前後の検査が実施できた19人の患者（平均年齢60.4±5.6歳、男性13人、女性６人）を有効性評価の、投与を受けた20人の患者を安全性評価の対象とした。

安全性では、TM5614との因果関係が否定できない有害事象は１例（軽度肝機能異常）で認められたが、その他の重篤な副作用は出血イベントを含めて確認されなかった。

有効性に関して、４カ月という比較的短い投与期間だったが、全身の抗老化を示唆する知見が確認された。

まず、ＤＮＡのメチル化修飾（エピゲノム）を解析して、生物学的年齢を推定。対象者の実年齢（平均60.4歳）に対し、生物学的年齢はそれぞれ61.7歳および58.0歳と、実年齢に近い値を示した。４カ月間の投与後の解析では、Horvath法で58.3歳（19人中15人で減少）、PC-Horvath法で56.1歳（19人中18人で減少）へと有意な若齢化が認められた。また老化関連microRNA（SA-miRNA）も有為に低下し、老化を誘導する遺伝子発現制御が軽減した。

アプタマー（核酸抗体）を用いたソマスキャンアッセイにより、7596個の血漿タンパク質を解析。有意に増加したタンパクが356（4.7%）、有意に低下したタンパクが199（2.6%）。19人中多くの被験者が同様に変化し、有意な変動が認められたタンパク質が複数見いだされた。抗加齢作用と関連する複数のタンパク質の変化が認められ、抗炎症作用やマクロファージ機能の改善、骨および筋肉組織形成の改善、認知機能および神経生理機能の改善、抗血栓作用、脂質代謝改善、小胞体（ＥＲ）ストレス改善など、老化防止に関わる可能性が示唆された。

崩れた生体全体の恒常性再構築

従来の医薬品開発は、単一疾患、単一標的、明確な評価指標を前提としている。一方、「老化」は加齢の延長であり「疾患」とは見做されておらず、さらに連続的かつ個体差が大きいため、「老化」を単独の疾患として薬を開発することは困難だ。抗老化薬の実用化には、規制、臨床試験デザイン、保険償還制度、ビジネスモデルなど、さまざまな課題がある。

近年、これまでの古典的な老化介入（食事療法、運動療法、睡眠療法、サプリメントなど）とは異なるエピジェネティック・リプログラミング（細胞若返り）やセノリティクス（老化細胞除去）など新たな機序に基づく老化介入（治療法）が提案され、一部では臨床試験も開始されつつある。ＲＳ5614は、セノリティクスを目的とする内服薬だ。

老化は、エピジェネティック情報、代謝、炎症、幹細胞機能など広範な生体の恒常性が崩れた状態であり、老化に介入する場合、「特定の病態を改善する」のではなく「老化の環境を広く改善し、生体全体のバランスを再構築する」という視点が重要になる。

老化細胞は免疫系により除去されず蓄積すると、老化関連分泌形質と呼ばれる炎症性サイトカインやケモカインを持続的に放出し、周囲の健全な細胞や組織に慢性炎症を引き起こす。ＰＡＩ－１阻害薬は、複数経路にまたがり統合的に介入し、崩れた生体全体の恒常性を再構築できる医薬品候補で、老化環境を改善し、老化細胞を除去し、生物学的年齢を若返らせ、種々の加齢疾患を予防・治療する可能性を秘めている。

末梢血中の免疫細胞を表面マーカーで分画すると、老化に伴って増加するＮＫ細胞数が減少（19人中14人で減少）し、樹状細胞数が増加（19人中12人で増加）した。老化細胞等に対する免疫監視が向上した可能性が示唆された。

末梢血中の造血幹・前駆細胞数は加齢に伴い減少するが、投与で造血幹・前駆細胞数が有意に増加し（19人中15人増加）、特に加齢によるリンパ球産生低下の一因とされる多能性前駆細胞ＭＬＰ数が増加した（19人中15人増加）。さらに、造血幹・前駆細胞における遺伝子発現を網羅的に解析すると、その分化段階を示す遺伝子群が有意に変動し、遺伝子発現が全般的に若返化していることが示唆された。

血清酸化ストレスマーカーも減少傾向（19人中14人減少）が確認された。タンパク質の糖化反応により生成され、老化の指標の１つと考えられる終末糖化産物（ＡＧＥｓ）であるＣＭＬ（カルボキシメチルリジン）も低下（19人中16人で減少）した。

今回、短期間の投与でも、免疫、代謝、骨・筋肉、認知・神経生理、抗酸化、造血幹細胞など、広く各種臓器に対して抗老化作用が確認された。これらの分子レベルでの変化が、各種臓器の抗老化作用につながり、最終的に健康寿命の延伸につながるかどうか、今後さらなる検証が必要だ。ファイナリスト（トップ10）に選ばれれば、これらの検証も可能になるだろう。

科学新聞
週刊（金曜日発行）
発行所　科学新聞社
本社（〒105-0013）
東京都港区浜松町1-2-13
電話 03-3434-3741
FAX 03-3434-3745
mail:edit@sci-news.co.jp
振替 00170-8-33592
購読料１カ月
2,420円（消費税込み）

顕微鏡学会学術講演会 54面
つくばフォーラム開催へ 6面

コロイド結晶の剪断融解過程
1ミリ秒時間分解能で連続観測
SPring－8に基盤整備

JASRI

高輝度光科学研究センター（JASRI）の赤田圭史テニュアトラック研究員、岩本裕之研究員（研究当時）、関口博史主幹研究員、高度情報科学技術研究機構（RIST）の山田達矢研究員（研究当時）、手島正吾学院生、小林幹佳准教授、藤田淳一教授、住友電気工業の大久保総一郎氏（研究当時）からなる共同研究グループは、大型放射光施設「SPring－8」のビームラインに、剪断下の微粒子構造をその場観察する放射光rheo－SAXS／USAXS測定系を開発・整備し、コロイド結晶が衝撃的な剪断を受けた直後、わずか1ミリ秒で構造変化を開始する過程を直接観測することに成功した。

不可逆に進む剪断融解を1ミリ秒時間分解で連続観測した放射光rheo－SAXSは世界に類例がなく、今回の成果は、ソフトマターの変化は緩慢だという従来のイメージを覆すものだ。さらに、衝撃剪断では粒子が流れ方向に一時的に集まるクラスタリングを伴って結晶が融解することを明らかにした。

今回SPring－8に整備した計測基盤は、非平衡ソフトマターにおける瞬間的な相転移の解明や、コロイド材料の流動設計に役立つことが期待される。Communications Chemistry に掲載された。

細胞の並びから組織のでき方逆算
iPS細胞由来の人工組織設計に貢献

臓器を構成する組織中には、血管、筋肉、神経などいろいろな種類の細胞が存在し、それらが適切に連携することで生体の機能を実現している。iPS細胞技術の発達で、組織を構成する様々な細胞を人工的に作れるようになり、それらを用いた組織（オルガノイド）の作製も盛んに試みられるようになってきた。

しかし、iPS細胞で作った組織の機能が実際の組織の機能とは異なる場合があるという問題がある。原因の一つとして、生体と同等の組織の構造（細胞パターン）が再現できておらず、細胞同士が必ずしも適切に連携できていない点が指摘されている。

もし、目標となる細胞パターンの実現方法を特定することができれば、生体により近い機能を持つオルガノイドの作製につながり、再生医療などへの応用の道が広がると考えられる。細胞パターンは、特定の種類の細胞同士で発生する接着や反発などの相互作用で発生することが知られており、実験的にも制御が可能になりつつある。

今回の研究では、任意の細胞パターンから、それを実現する細胞間の相互作用を直接推定する「逆代理モデル」と、細胞の確率的な発生や消失などに対応した「隣接構造のマルチスケール特徴量化」を組み合わせ、相互作用を直接推定する方法を考案した。

細胞間の相互作用とは、細胞をエージェントとみなし、その相互作用から生成される細胞パターンをシミュレーションするモデルである。ここでいう代理モデルは、計算コストの高いシミュレーションの代替として、比較的低い計算コストで実行可能な機械学習モデルのことである。

NTTが開発した手法では、順モデルとは逆方向の、細胞パターンを入力とし、その原因となった細胞間の相互作用のパラメーターを出力するモデル（逆代理モデル）を用いる。

その逆代理モデルの構築では、まず「学習用データ生成」において、個々の細胞をエージェントとして表現したエージェントベーストモデル（ABM）によるシミュレーションを、相互作用のパラメーターを様々に変えながら行う。

これにより、各相互作用のパラメーターに対応する細胞パターンと特徴量の組が得られ、これが逆代理モデルを学習するためのデータセットになる

次に「機械学習」にこのデータセットを用い、人工ニューラルネットワークの一つである多層パーセプトロン（MLP）を訓練して、シミュレーションの結果から相互作用のパラメーターを推定する逆代理モデルを構成する。

このような操作により、繰り返しの探索を必要としない、相互作用の直接推論を実現した。その開発した手法を、ゼブラフィッシュの縞模様形成に適用した結果、生成される細胞パターンの視覚的な再現性は、目標として設定した細胞パターンに対し、視覚的な類似性（縞や水玉模様の大きさなど）が既存方法よりも高いことが分かった。

また、この手法による1回当たりの推定所要時間はノートパソコンで数秒程度あり、従来の方法（100回程度のシミュレーション反復をしたとして所要時間は数時間程度）よりはるかに短縮できることが確認できた。

機械学習で逆代理モデル獲得　NTTが新技術

電池材料のイオン輸送
電極界面ごとに測定
材料性能向上に指針
北陸先端大・理科大など新手法

北陸先端科学技術大学院大学物質化学フロンティア研究領域博士課程（研究当時）の阿部雄介さん、青木健太郎助教、スワンストン・アトチャヤ研究員（研究当時）、長尾祐樹教授らは、カナダ・カルガリー大学と東京理科大学創域理工学部の四反田功准教授らとの共同研究で、電池材料の電極を構成する高分子電解質薄膜におけるイオン（プロトン）輸送を、界面ごとに分離・定量する新たな計測手法を開発した。電池材料の性能向上に新たな指針を与える成果だ。ACS Applied Materials & Interfaces に掲載された。

研究グループは、電極構造（くし形のインターディジテッド電極）の形状を精密に制御するとともに、低周波まで拡張したインピーダンス測定を組み合わせることで、これまで一つに重なって観測されていたプロトン輸送の成分を分離・定量する新たな手法を開発した。これにより、電極界面ごとのプロトンの流れを個別に評価することに初めて成功した。

その結果、測定信号に含まれる複数の抵抗成分が、それぞれ異なる界面に由来することを明確にし、高周波側の抵抗成分は酸化物（SiO_2）界面のプロトン伝導、低周波側の抵抗成分は白金および炭素界面のプロトン伝導に対応することを明らかにした。酸化物と金属・炭素の界面でプロトンの進みやすさが最大で2倍程度異なることがわかった。

さらに、電極パッドの長さを変えても同じ伝導度が得られることから、これらの抵抗成分が電極構造ではなく「界面そのもの」の性質に由来することを実証した。これにより、従来は一つの値としてしか評価できなかったプロトン伝導度を、界面ごとに分けて定量できることを初めて示した。

これにより、どの界面がイオン輸送のボトルネックとなっているのかを明確に特定できるようになり、電極材料の選択や界面構造の最適化を、従来よりも科学的根拠に基づいて設計することが可能になる。特に、燃料電池や水電解装置の開発では、エネルギー変換効率の向上やコスト低減が重要な課題であり、この手法はその設計指針を与える基盤技術として、材料開発やデバイス設計に直接的に貢献することが期待される。また、燃料電池に限らず、水電解、二次電池、センサーなど、電極界面でのイオン輸送が重要となるさまざまな電気化学デバイスに適用可能であり、それらの性能向上に貢献すると考えられる。

素領域

5月5日の「こどもの日」にちなみ、総務省統計局から「我が国のこどもの数」という統計トピックスが公表された。それによると、令和2年国勢調査人口を基準として推計した今年4月1日現在の人口（概算値）で、15歳未満の子供の数は1329万人（対前年35万人減）である▼総人口1億2286万人に占める割合は10・8%（同0・3㌽減）だ。数としては1982年から45年連続の減少で、過去最少となった。割合だと52年連続の低下である。一方、65歳以上の高齢者は3619万人で、割合は29・5%であり、いずれも過去最高である▼少子高齢化が大きな社会問題になっているが、これらの数値を見て、子供の激減ぶり、高齢者の多さに、改めて驚かされる思いだ。国は少子化対策として、児童手当など家庭・個人への直接給付や、妊娠・出産支援など多くの子育て支援を行っている。しかし、少子化が止まっていないことは今回の数値からも明白だ▼人は豊かさや安定を求め、富のある場所に集まる。戦後の日本では、そうした様々な富が集中する大都市に地方から人が集まり、今日の一極集中社会が構築されてきた。しかし、大都市部では一部の人や企業に富が偏り、多くの人は豊かで安定した生活を送れないでいる。少子化の原因はそうしたところにあるように思う▼これは一朝一夕に解決できるような問題ではなく、副都心構想などでも解決できる話でもない。一向に改善への兆しが見られない首都への一極集中と地方衰退に真正面から取り組み、大都市へ集中する様々な富を分散して地方へ移譲していく▼そうした、富の再配分を伴う、もう一度国を建て直す、「国づくり100年計画」のような大構想が求められているように思う。

最新の科学技術・学術研究情報や研究公募情報がまるわかり
「科学新聞デジタル版」
「Science News Weekly (SNW)」
セット購読がお得です

「科学新聞デジタル版」
●毎週金曜日に最新号がアップされ、新聞をPDFで読むことができるサービスです。
●過去1年分の新聞を無料で読める!

「Science News Weekly (SNW)」
科学技術分野の情報提供を目的とした会員制情報配信サービスです。科学新聞社に集まる科学情報（国内の大学や研究機関・行政機関・企業・団体の最新ニュースや・研究公募情報など）を週1回・月曜、年48回配信します。

「科学新聞デジタル版」と「Science News Weekly (SNW)」の両方をお申し込みいただく場合、それぞれ単体でお申し込みいただくより、お得な料金プランをご用意しております。

▶購読の詳細・サンプル・申し込みはこちら
https://sci-news.co.jp/subscribe/

デジタル版・SNWセット　デジタル版　SNW

科学新聞 The Science News
お申し込み／お問い合わせ
株式会社 科学新聞社 営業部　〒105-0013 東京都港区浜松町 1-2-13 江口ビル別館
TEL . 03-3434-3741　E-mail : eigyo@sci-news.co.jp

分散型エネルギーリソースビジネス大全
野村総合研究所
定価2640円（税込み）
再生可能エネルギー、蓄電池、電気自動車、デマンド・リスポンス――多様なエネルギーマネジメントに対応する方策とは。

資源循環論から考えるSDGs
所千晴
定価1760円（税込み）
限りある鉱物資源をいかに有効活用するか。「資源循環」という独自の視点で「SDGs」を論じる

ローカルグリーントランスフォーメーション
KPMGコンサルティング 巽直樹
定価2200円（税込み）
地域におけるソーシャルイノベーション――グローカルな視点に立った未来志向の社会課題解決とは。

カーボンニュートラル・プラットフォーマー
瀧口信一郎
定価1980円（税込み）
インフラの共存が脱炭素戦略の切り札！キーワードは「デマンド・ドリブン」。縦割り打破による新たな産業プロセスの構築

ショートショート実験室
田丸雅智
定価1980円（税込み）
東大理系出身、現代ショートショートの旗手が贈る、「エネルギー・環境」をテーマにした5分で読めるちょっと不思議な30作品

株式会社エネルギーフォーラム　〒104-0061 東京都中央区銀座 5-13-3　tel 03-5565-3500　fax 03-3545-5715　https://www.energy-forum.co.jp/