



中西 真 教授
Makoto Nakanishi

研究分野：分子腫瘍学

研究内容：老化や老化に関連する疾患群の病態を慢性炎症の面から理解し、これらに対する革新的な予防法や治療法を開発する。とりわけ、生体内に加齢に伴い蓄積する老化細胞などの炎症誘発細胞の性質を明らかにし、これらを標的とした細胞除去、あるいは炎症抑制技術の開発を目指している。

1985年 名古屋市立大学医学部卒業
1989年 名古屋市立大学大学院医学研究科修了 医学博士
1989年 自治医科大学医学部生化学講座助手
1992年 同講師 この間 平成5年から7年アメリカ、ペイラー医科大学分子ウイルス部門 リサーチアソシエート
1997年 国立長寿医療研究センター老年病研究部室長

1998年 名古屋市立大学医学部助教授
2000年 同教授
2016年 東京大学医科学研究所 癌・細胞増殖部門 癌防シグナル分野教授
2019年 東京大学医科学研究所 副所長
2023年 東京大学医科学研究所 所長

老化を科学する

老化の症状を示さない種の存在

ヒトはなぜ、どうやって老いるのか？この誰もが経験する生理現象は、科学技術の進歩した現代においてもほとんど理解されておらず、大きな謎となっている。一方、老化現象は生物種により様々で、生命にとり必須の現象ではないことも明らかとなってきた。

例えばヒトやマウスなどは加齢に伴い死亡率が急激に上昇し、典型的な老化様症状を示す。一方、カメやワニ、ハダカデバネズミなどは加齢に伴い死亡率が変化せず、また良い環境で飼育した場合、ほとんど老化の症状を示さない。

これらのことから、ヒトにおいても老化を制御し、これを予防・改善できる可能性が示唆される。また老化は、がんを含めた殆どの疾患の大きなリスクファクターであるため、老化へ介入しこれを予防できればヒトは様々な疾患から解放されるかも知れない。いわゆる老化介入は究極の予防医学となりうる可能性がある。

最近になり、老化細胞などの炎症誘発細胞が加齢に伴い臓器・組織に蓄積し、微小環境に悪影響を及ぼすことが、臓器の機能低下や疾患の発症基盤となることが分かってきた。

老化細胞を除去すると起こること

我々のこれまでのマウスを用いた研究から、生体内の老化細胞は存在する臓器や、刺激により多彩な性質を示すが、それらの多くは周囲の正常組織に対して炎症を惹起するなどの悪い影響を与えることが明らかとなった。重要なことに、遺伝学的手法を用いて加齢個体から老化細胞を除去すると加齢に伴う臓器・組織の機能低下や、様々な老年病が改善することが示された。

これらの知見から、我々の体に蓄積した老化細胞を除去できる技術や薬物を開発できれば老化を予防し、加齢に伴う病気の発症を抑制できると予想される。この考えのもと、個体から老化細胞を除去する技術の開発を進めた結果、老化細胞の生存がグルタミン代謝酵素であるGLS1に依存していることを見出した。

老化細胞では過剰なタンパク質合成の結果、リソソーム内にタンパク質凝集体が蓄積し、その結果リソソーム膜の損傷が生じて細胞内が酸性化していることがわかった。すなわち老化細胞はGLS1によりグルタミンをグルタミン酸に代謝し、その過程で生じるアンモニアを利用して細胞内酸性化を中和していると考えられた(図1)。

また加齢に伴う老化細胞の蓄積に、免疫チェックポイントタンパク質であるPD-L1が関与していることを明らかにした(図2)。重要なことに、GLS1阻害剤や抗PD-1抗体を加齢マウスに投与すると老化細胞が選択的に除去され、様々な老化に伴う機能低下や老年病が改善した。また生活習慣病も一部改善した。最後に老化細胞に蓄積した過剰なタンパク質凝集体を選択的に分解する酵素LONRF2を同定した。老化細胞にLONRF2を強制的に発現させるとタンパク質凝集体が分解され炎症性性質が抑制された。従って、タンパク質品質管理不全—ミスフォールドタンパク質蓄積—細胞老化—炎症性性質—個体老化とつながる経路が加齢病態を改善する良い標的になりうるかも知れない。

以上のように、これまで自然の摂理で抗うことができないと考えられていた老化が、近い将来コントロールできる日も遠くないと期待できる。

図1 老化細胞におけるリソソーム膜損傷とGLS1による細胞内酸性化の中和

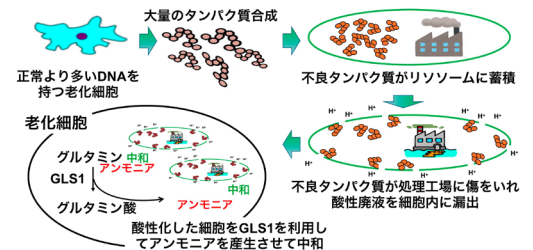


図2 PD-1-PD-L1経路による老化細胞に対する自己の免疫監視機構

