

免疫タンパク質が アンチエイジング効果をもたらすのか

世界各国で高齢化が急速に進む中、再生ファーマの研究者は、
免疫力を高めるタンパク質を活用することで認知機能の低下を遅らせて改善できるかどうかを調べている。

腫瘍専門医として訓練を受けた乾利夫は、老化と死を常に意識している。乾は世界でも最も高齢化が進んだ国の1つである日本に住んでおり、65歳以上の高齢者が人口の約3分の1を占める日本では、年を積み重ねることで、孫の誕生という喜びや、知識の積み重ねが得られる一方で、体の虚弱、認知機能の低下、疾病リスクの増大など、数多くの問題を伴う。

科学によって加齢の自然なプロセスを遅らせる、あるいは逆転させることができないかと考えた乾は、40年以上にわたる臨床経験を持つ医師として、生物工学と栄養補助食品を扱う企業「再生ファーマ」を共同設立した。

「日本だけでなく世界各国で、高齢者の数が増加しています」と乾は述べる。現在、

日本の人口の約30%が60歳以上だ。世界保健機関 (WHO) は、2050年までに60歳以上の人が世界人口の22%を占めるようになり、そのうち3分の2は低・中所得国に居住すると推定している。このため、加齢に伴う疾患や症状によって、医療制度と社会制度への負担が増大するだろう。「しかし、健康的な加齢を実現できれば、がん、心臓病、糖尿病、神経変性疾患など、多くの疾患の発症率を減少させることができるでしょう」と乾は付け加える。

乾は、2014年に大阪で設立された研究主導型企業である再生ファーマのチームを率いている。同社では、マクロファージ活性因子 (MAF) と呼ばれる免疫力を高めるタンパク質の特性を調べている。具体的には、MAFが加齢を遅らせ、健康寿命 (良好

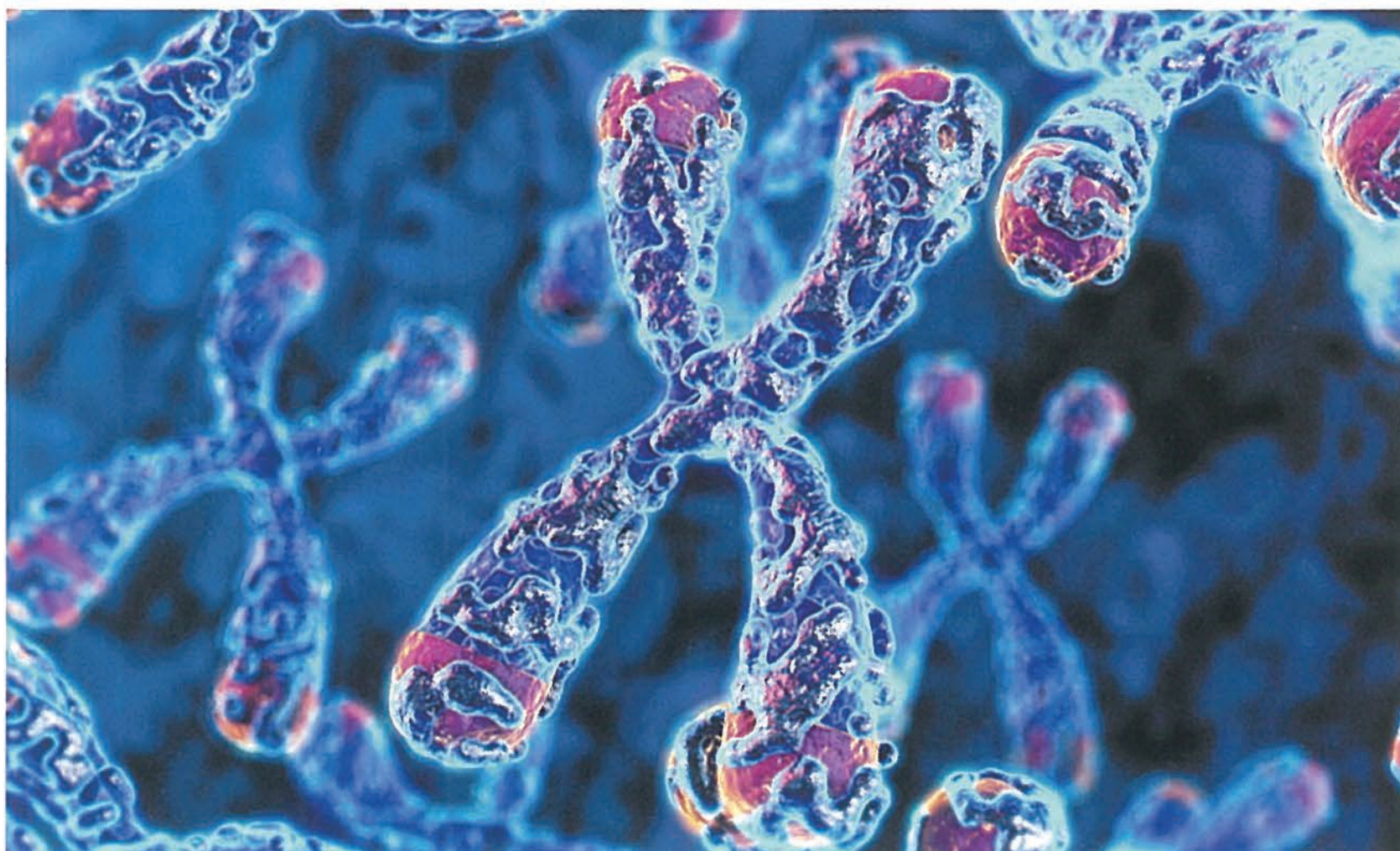
な健康状態で過ごせる年数) を延ばすのに役立つかどうか、またMAFの経口摂取によってそうした効果が得られるかどうかを調べている。

驚くべき発見

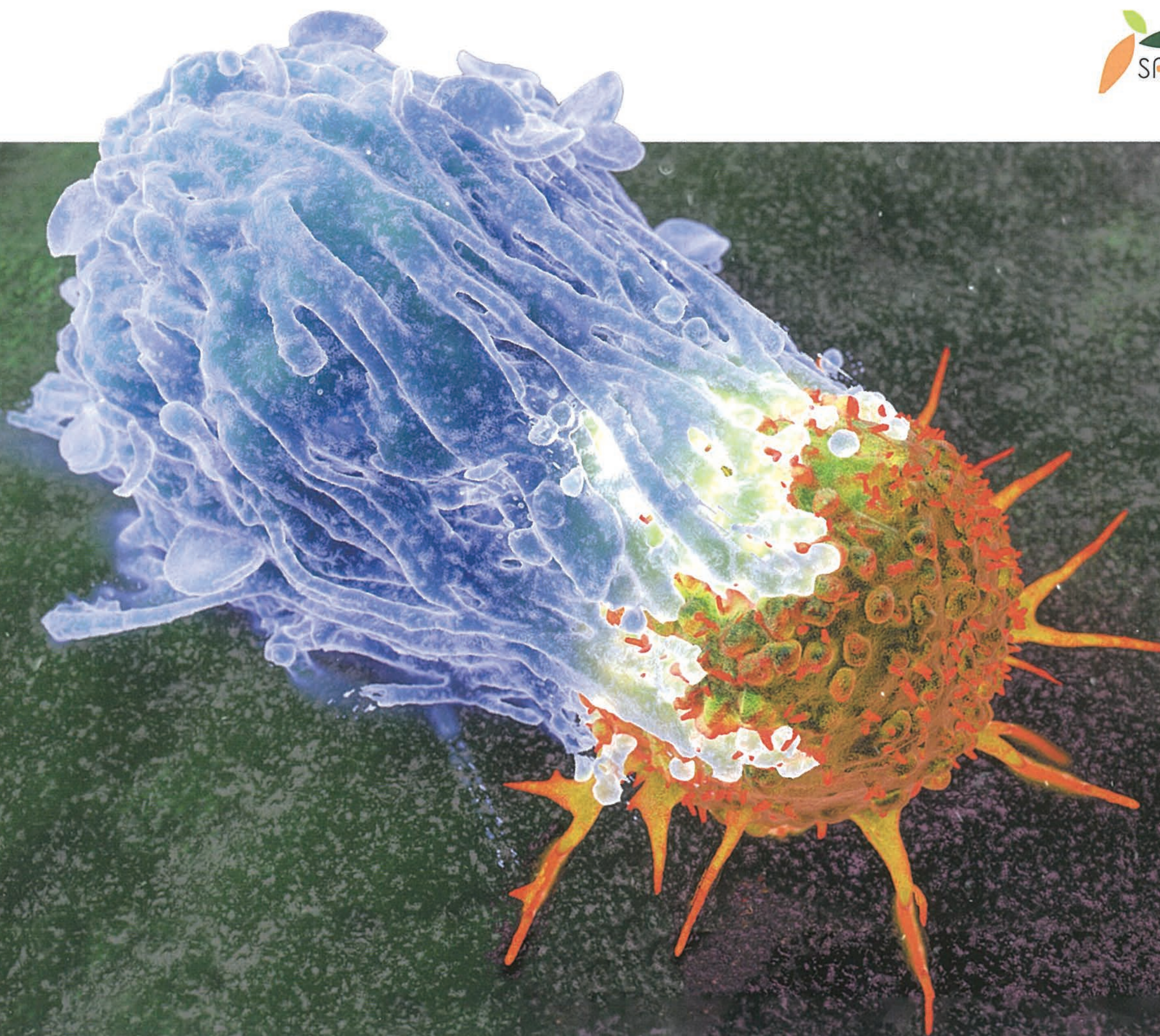
MAFは免疫系で重要な役割を果たしている。MAFは、感染症や腫瘍に対する応答として体内で生成され、その主な役割は、マクロファージ (損傷した細胞、がん細胞、ウイルスや細菌などの病原体を貪食して破壊する白血球) の防御能力を活性化して強化することである。乾らは、免疫応答の改善を通してさまざまな健康状態の治療に役立つ可能性があるかどうかを調べている。

乾が初めてがんを意識したきっかけは、1980年代後半、彼の父親ががんと闘病の

nopparit/E+/Getty



▲ 再生ファーマの研究者らは、マクロファージ活性因子 (MAF) がテロメアの長さに影響を及ぼすかどうかを調べている (左)。大阪に拠点を置く再生ファーマの共同創設者である乾利夫 (右)。



▲ マクロファージ (青) ががん細胞 (オレンジ) を攻撃している様子を示している走査型電子顕微鏡画像。

THOM LEACH/Science Photo Library/Getty

末に亡くなったことだった。「手術、化学療法、放射線療法など、従来のがん治療の限界を痛感させられました」と彼は言う。

乾は、さまざまな治療法の可能性を探求すべく1987年に大阪でがん免疫療法クリニックを開設し、2009年には新たな免疫療法に照準を定めた「再生未来」を設立した。2010年には、徳島大学の研究者らと協力し、がん、感染症、老化の遅延を目的としたMAFベースの治療法の研究に着手し、これが2014年のスピンオフ企業「再生ファーマ」設立につながった。現在、再生未来グループは世界各地に複数の拠点を展開している。

テロメアとクロトー

乾らによるマウスを使った研究で、MAFには2つの作用機序があることが示唆された。

1つは、テロメアの長さを延長すること、もう1つはクロトーを過剰発現を促すことである。いずれも、「生物学的加齢を遅らせて、長寿を促進する」ことが数多くの研究で示されている¹と、乾は述べる。

1930年代に発見されたテロメアは、ギリシャ語の「テロス (端)」と「メア (部分)」を組み合わせた言葉で、染色体の末端に存在する構造である。テロメアは、靴ひもの端に付いているプラスチック製の保護キャップに例えられることもある。テロメアは、DNA複製時に染色体がほつれたり互にくっついたりするのを防ぎ、遺伝情報の喪失を防ぐ役割を果たしている。

テロメアは、細胞が分裂するたびに自然に短くなるが、ある閾値を下回ると、短くなったキャップが、ゲノムの不安定化や組織機能の低下、糖尿病、がん、変形性関節

症など、さまざまな加齢関連疾患への感受性の増大を引き起こす。

「テロメアの長さなどの老化バイオマーカーによって生物の生物学的年齢を推定し、寿命を予測することができます」と乾は説明する。

再生ファーマの研究チームは一連の実験で、マウスへのMAFの経口投与によってテロメアの長さが延長することを実証した。また、マウスにMAFを4週間経口投与したところ、末梢血でテロメラーゼ逆転写酵素 (TERT) とテロメラーゼ RNA 構成因子 (TERC) の両方の発現が増加することも明らかになった²。この発見の意義は、テロメアが長くなることで細胞老化が防がれる点にある。

研究者らは現在、40歳以上の参加者を対象に、MAFの経口投与の効果を検証して

いる。日本では、161人の参加者を対象とした臨床試験で、テロメアの長さでクロトー遺伝子の測定が行われた。また、インドネシアでは、60人の参加者を対象に、テロメアの長さ、テロメラゼ、クロトーを評価する試験が行われており、2025年に完了する見込みだ。

再生ファーマの研究者らは、MAFがクロトーの過剰発現を促すという仮説を検証するため、クロトー遺伝子の測定を進めている。ギリシャ神話に登場する「生命の糸を紡ぐ女神」にちなんで名付けられたクロトーは、加齢に関連するさまざまな生理学的過程を調節する上で重要な役割を果たすホルモンをコードする遺伝子である。

クロトーの発現量は加齢とともに低下し、その発現レベルの低さは、心血管疾患、サルコペニア、認知機能低下、その他の加齢関連疾患と関連している。

他の研究グループによる以前の研究では、クロトー遺伝子に変異や欠損のあるマウスは、筋萎縮、皮膚の薄化、生殖能力の低下など、加齢が加速している兆候を示し、寿命が最大で80%短くなることが実証されている。一方、クロトー遺伝子が過剰発現しているマウスは、正常なマウスと比べて寿命が20～30%延びる傾向があることが報告されている¹。

乾のチームは、動物においてMAFを経

口投与することで、クロトーの発現にどのような影響があるかを調べている。現在、再生ファーマは日本で、MAFがヒトにおいても同様の効果をもたらすかどうかを検証するための臨床試験を実施している。

マウスを用いた研究では、MAFがテロメアの長さを延ばし、クロトー遺伝子の発現を増加させることが示されている。「これは、アンチエイジング研究における大きな進展です」と乾は説明する。

認知機能

さらに最近、乾のチームはリアルワールドでのMAFの影響を調べるため、岡山市のデイケアリハビリテーション施設で認知症の高齢者43人を対象とした研究を実施した³。あるグループには食事指導とともにMAFを投与し、別のグループには食事指導のみを行い、対照群にはプラセボを投与した。

免疫力を高める

2020年に新型コロナウイルス感染症(COVID-19)のパンデミックが起こった際、再生ファーマの研究者らは、ウイルスに対する高齢患者の免疫応答にMAFが効果を及ぼすかどうかを調べることにした。パンデミックが進行する中、COVID-19の症状が一部の人々で急速に

進行する理由として、マクロファージや単球などの免疫細胞が体内の免疫応答を適切に調節できなくなっている可能性が指摘され始めていた。

この点を検証するために、再生ファーマの研究者らはイタリアで1件⁴、ウクライナで1件⁵の臨床試験を実施した。これらの試験は、重症ではないCOVID-19で入院した300人以上の成人を対象に、MAFが患者に恩恵をもたらす、治療レジメンの助けになるかどうかを調べることを目的としていた。この試験では、血中酸素濃度、白血球数、集中治療の必要性、および全死亡率が評価された。

この研究は、マウスで実施された先行実験に基づいている。この実験では、MAFの経口投与は、グラム陰性細菌に対する炎症反応を抑制し⁶、過剰な免疫応答による組織損傷を予防する上で役立つことが示された。

再生ファーマの研究者ら、in vitroにおいて、MAFからガラクトース糖鎖を除去すると活性型に変換されて、腫瘍壊死因子 α (TNF- α) やインターロイキン 1β (IL- 1β) などの炎症促進性サイトカインのレベルを低下させることを見いだしており⁷、この作用は、炎症による損傷の軽減につながる。

再生ファーマは今後、MAFがデング熱などの他の疾患や症状の治療にも応用でき、創傷治癒を促進するかどうかを調べるための臨床試験を実施する計画である。■

参考文献

1. Kurosu, H. et al., *Science* **309**, 1829 (2005).
2. Inui, T., et al., *Sci. Rep.* **14**, 30859 (2024).
3. Uchiyama-Tanaka, Y. et al., *Nutrients* **16**, 2078 (2024).
4. Spadera, L., et al., *Biomed. Pharmacother.* **169**, 115894 (2023).
5. Inui, T. et al., *BMC Infect. Dis.* **24**, 519 (2024).
6. Inui, T. et al., *Front. Nutr.* **9**, 852355 (2022).
7. Uto, T., et al., *Anticancer Research* **35**, 4487-4492 (2015).



saisei-mirai.or.jp



▲ 再生ファーマの研究所（大阪府）で試料を調べる研究者。