

# マクロファージの抗老化ポテンシャル

自然免疫制御技術研究組合 研究開発本部長

稲川裕之

従来、老化は避けられない生物の宿命と認識されていたが、ストレスやタバコ、過食、運動不足などが老化を促進する一方、酸化ストレスの回避や適度な食事、運動などが老化を遅らせられることから、老化は制御できる現象であるとの認識に変わってきた。さらに、現在では『生物の老化は避けて通れないものなのではなく幅広い病理学的帰結を伴う疾患のプロセスである』（デビッド・A・シンクレア「ライフスパン：老いなき世界」）とする、病気の一つとしての考え方が受け入れられつつある。この新しい老化の捉え方において注目されているのが、加齢に伴い排除されるべき分裂しなくなった細胞が生残し、しかもこの細胞から分泌される老化関連サイトカイン群が近傍の正常細胞の老化を誘導する”老化細胞（ゾンビ細胞）”の存在である。この老化細胞を除去することができれば、老化を抑制できる可能性があることから、老化治療の一つの方法になり得るとの考えが生まれている。

老化細胞を除去する方法として、老化細胞を殺傷して排除することを目的とした薬剤”セノリティクス”が近年話題を集めている。例えば、抗 PD-1 抗体（オプジーボ）やグルタミンナーゼ 1 (GLS1) 阻害剤の投与が老化細胞の除去を促進し、高齢化に伴う腎機能の低下、肺の線維化、肝臓の炎症などの諸現象を抑制することから、これらが老化予防薬としての役割を持つことが示されている。このように、老化細胞を直接・間接的に除去する治療・予防法が、今後の抗老化戦略として有効な手段となることが期待されている。

さて、健全な生体内においては老化の促進に関わるとされている変性タンパク質、酸化脂質、死細胞などの生体内に生じた異物が、自然免疫系の食細胞であるマクロファージによって日常的に認識され、排除されている。さらに、老化細胞がマクロファージによって除去されていることも報告されている。一方で、マクロファージの貪食機能は加齢やストレスで低下する。また、多くの疾患において末梢血単球の貪食機能が共通して低下していることが観察されている。これらのことから、マクロファージの貪食能の低下による生体内での老化細胞を含む異物の蓄積が老化現象の引き金になっていると捉えることができる。逆に、マクロファージの貪食能を維持できれば、老化しにくい体になる可能性がある。そこから、マクロファージの老化細胞の除去機能を維持する新しい抗老化戦略が考えられる。しかしながら、これまでの研究報告を調査しても、マクロファージの老化細胞を除去する機能を維持したり、高めたりすることを目的とした研究はほとんど報告されていない。

今回の自然免疫シンポジウムにおいて、マクロファージが老化細胞を排除していること、マクロファージの貪食能が老化に伴い低下すること、さらに安全性の高いパントエア菌由来の LPS を経口投与することによってマクロファージの貪食機能を促進できることなど、異物を識別し排除する機能を持つマクロファージの抗老化ポテンシャルについて、最近の研究を参照しながら私見を紹介する。