

# 組織老化を予防または治療する 組成物の開発と評価技術

産業技術総合研究所 バイオメディカル研究部門  
脳機能調節因子研究グループ  
研究グループ長 波平 昌一

2022年9月8日

# 組織老化について

- 少子高齢化が進み社会において健康寿命の延伸は喫緊の社会的課題である。
- 抗老化製品の市場は拡大しつつある。  
(アンチエイジング化粧品の市場規模：2021年：3660億円（4%増\*）)  
\* TPCマーケティングリサーチ
- **各組織の加齢に伴う機能低下（組織老化）**が、個体寿命の決定要因となっている。

組織老化\*1 → 寿命\*2

\*1: 加齢に伴う機能低下、\*2: 産まれてから死ぬまでの時間

# Sアデノシルメチオニンと老化

- 必須アミノ酸のメチオニンの代謝産物S-アデノシルメチオニン (SAM) は、タンパク質や核酸の“機能修飾（メチル化修飾）”を制御する代謝物質



- 近年、SAMの増加が個体寿命を短縮することが示唆された\*。



Obata and Miura, *Nat. Commn.*, (2015)

➡ SAMが**組織老化の調節**に関わる可能性がある。

# 老化研究における従来技術とその 問題点

- 個体の寿命のみに焦点

老化  $\neq$  寿命

- 組織老化に対する効果を科学的に検証可能な実験モデル動物が少ない
- 個体寿命の決定要因である組織の老化におけるSAMの影響は不明

# 組織老化の検証実験系の確立

筑波大学  
生存ダイナミクス研究センター  
林 良樹

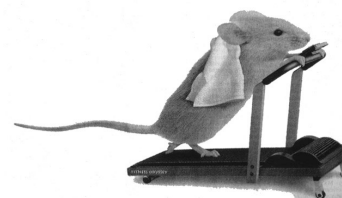
ショウジョウバエ



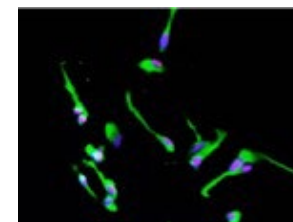
- ・ 短い寿命
- ・ 組織への影響を定量的に観察可能
- ・ 遺伝学的操作が容易
- ・ ヒトとの間での遺伝子の保存性の高さ  
(遺伝子の保存性：約7割  
代謝酵素の類似性：8割以上)
- ・ 倫理的問題へのハードルの低さ

産業技術総合研究所  
バイオメディカル研究部門  
波平昌一

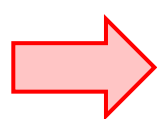
マウス



ヒト由来細胞

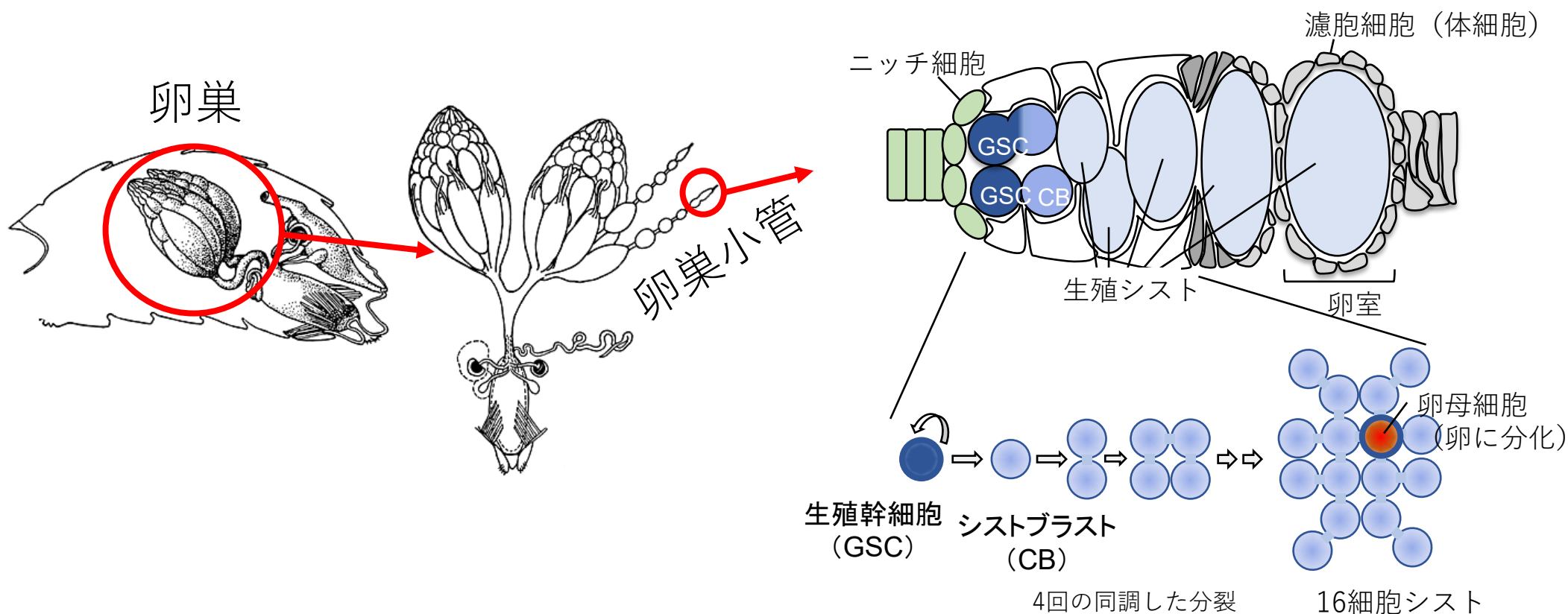


- ・ マウス組織およびヒト培養細胞を用いた検証系
- ・ 社会実装への具体的な検証



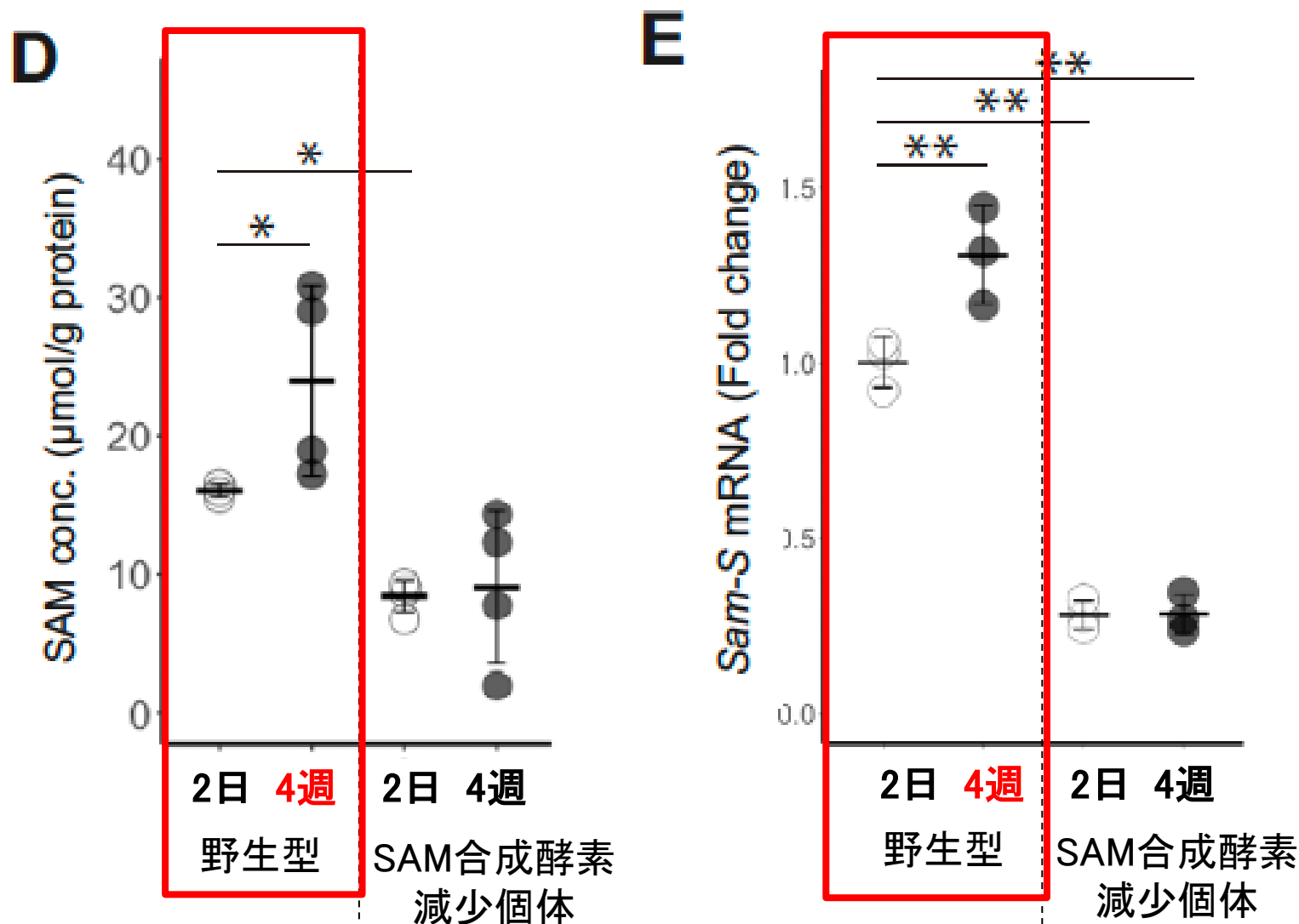
*in vitro* および *in vivo* の独自の実験系を組み合わせ、組織老化におけるSAMの役割を検証する実験系を確立

# ショウジョウバエを用いた実験系



ショウジョウバエの卵形成過程は幹細胞の維持、細胞分化等が複合的に起こるため、加齢が細胞分化プロセスに与える影響を定量的に解析可能な実験モデルである。

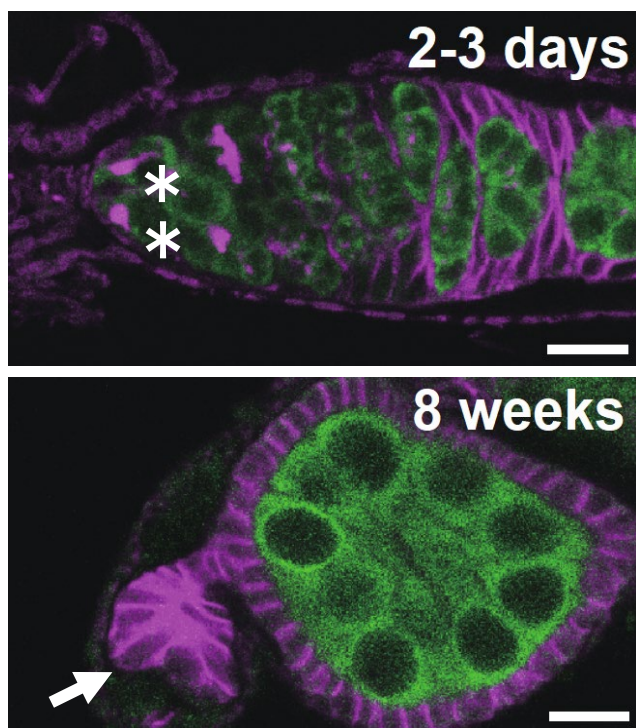
## 卵巣の加齢に伴うSAM量の変化



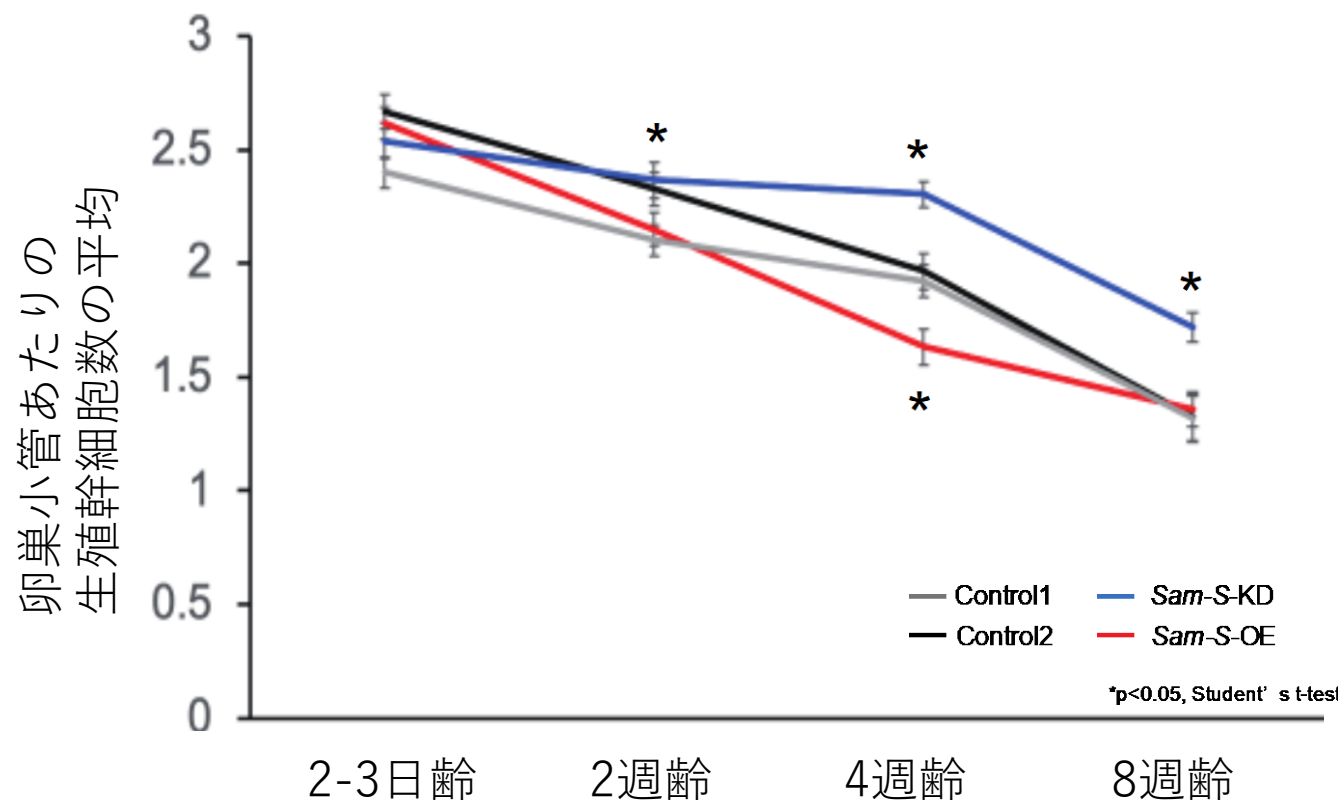
✓ 加齢に伴い卵巣のSAM量が増加

(Hayashi et al., *Scientific Reports*, 2022,  
特願：2021-112261)

# 加齢およびSAMが卵形成過程に与える影響 (幹細胞維持能力への影響)



\* 生殖幹細胞

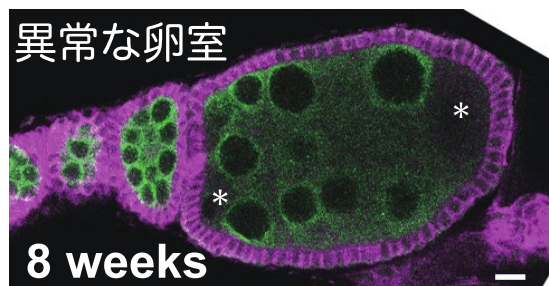
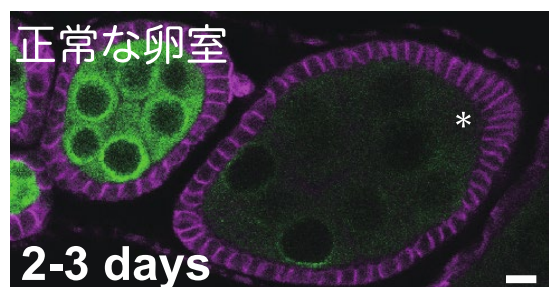


(Hayashi et al., *Scientific Reports*, 2022, 特願：2021-112261)

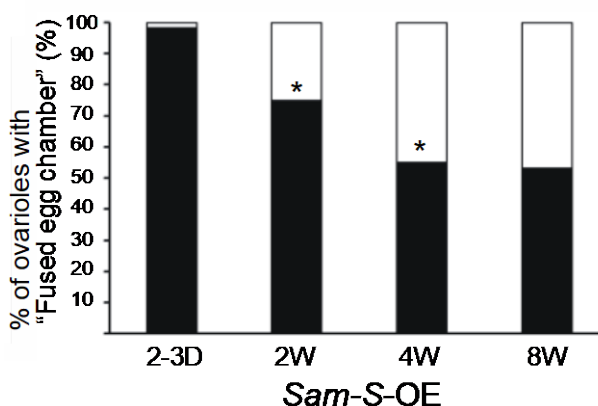
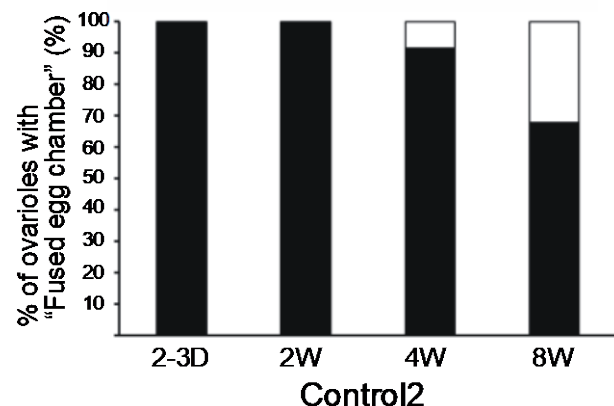
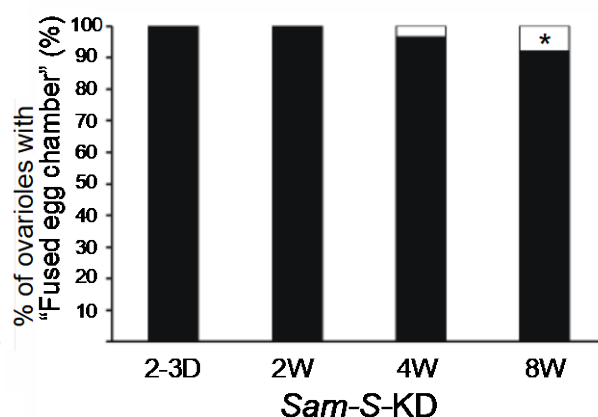
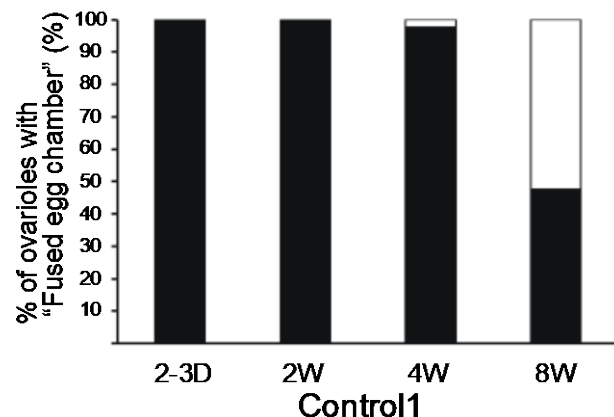
- ✓ 加齢に伴う生殖幹細胞維持能力の低下は、生殖系列におけるSAM合成酵素の遺伝学的操作による制御することができる。



# 加齢およびSAMが卵形成過程に与える影響 (正常な卵室形成能力への影響)



\* 卵母細胞



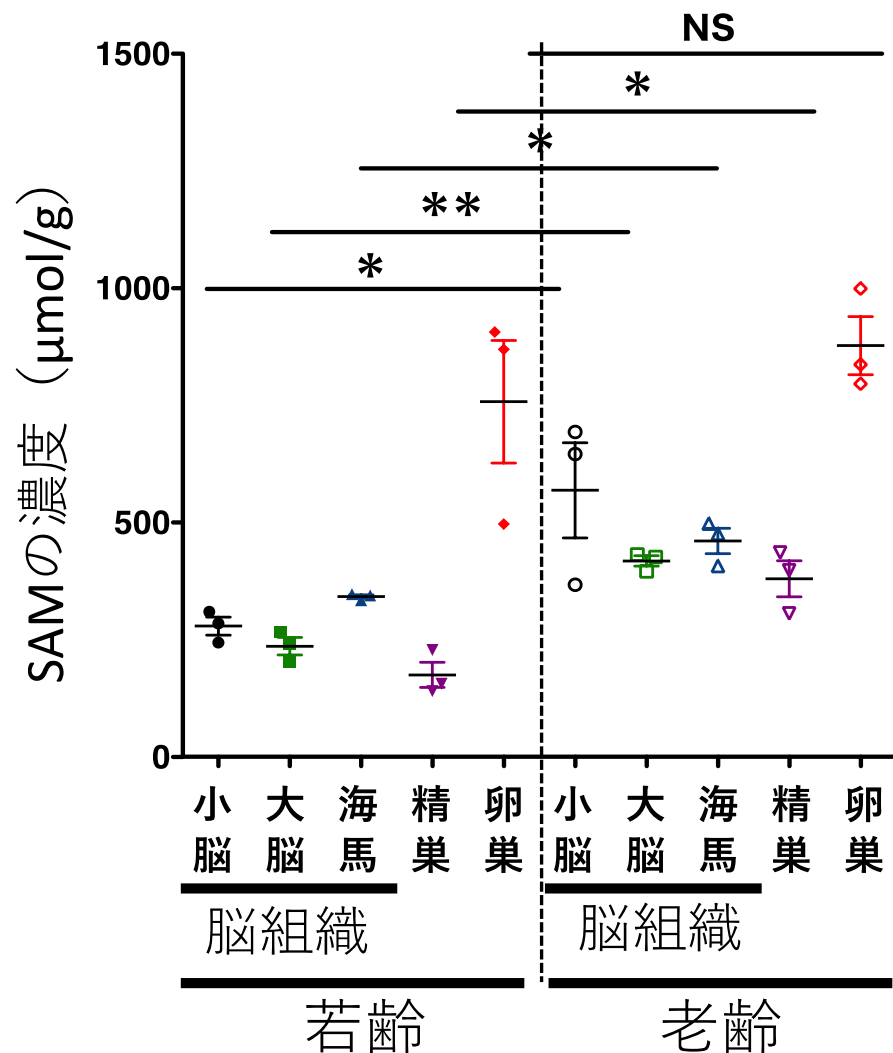
■ 正常な卵室  
(16細胞シスト)  
□ 異常な卵室  
(16細胞以上の  
シスト)

\*  $p < 0.05$ , chi-square test

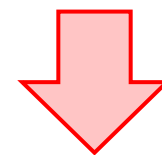
(Hayashi et al., *Scientific Reports*, 2022, 特願：2021-112261)

- ✓ 加齢に伴う生殖系列におけるSAM合成の増加は卵巣の老化の主要な要因である。

# 哺乳類組織の老化におけるSAMの変化



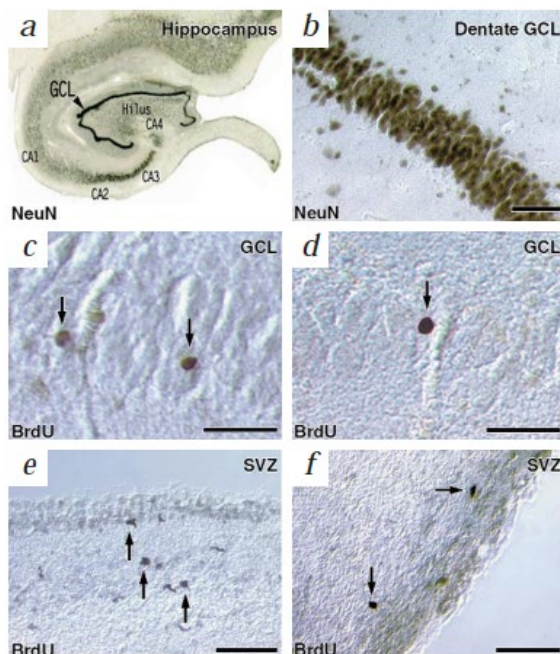
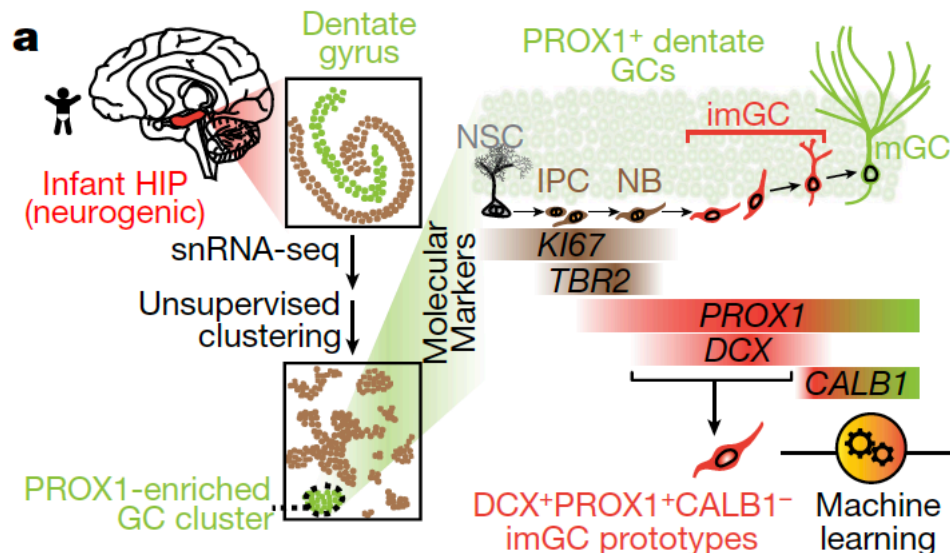
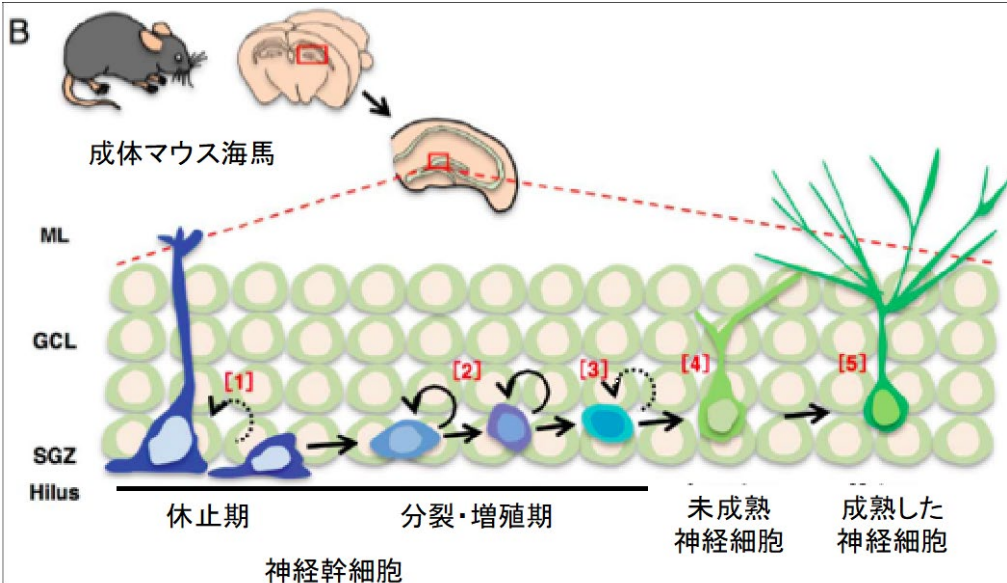
✓ マウスの脳組織・生殖組織において、加齢に伴いSAM量が増加



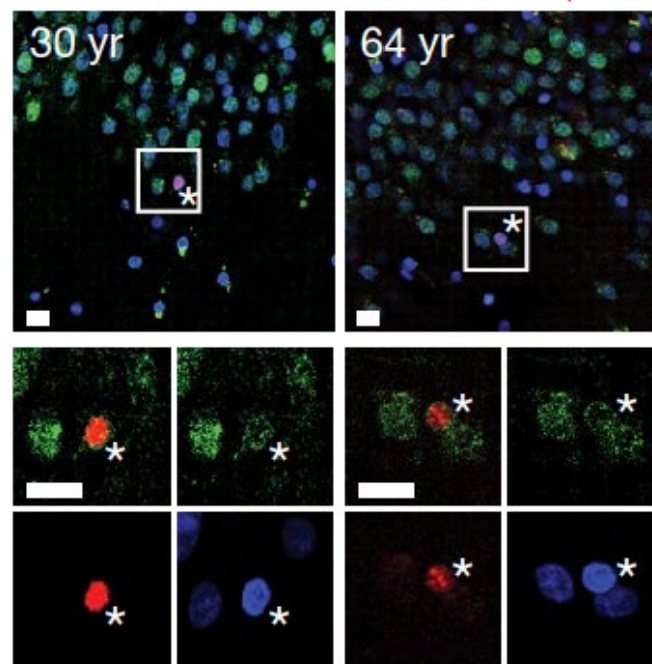
➤ SAMは動物種・組織種を超えた加齢要因である可能性がある。

# 成体神経新生

## 成体期における神経幹細胞からのニューロン新生



Nat. Med. 1998

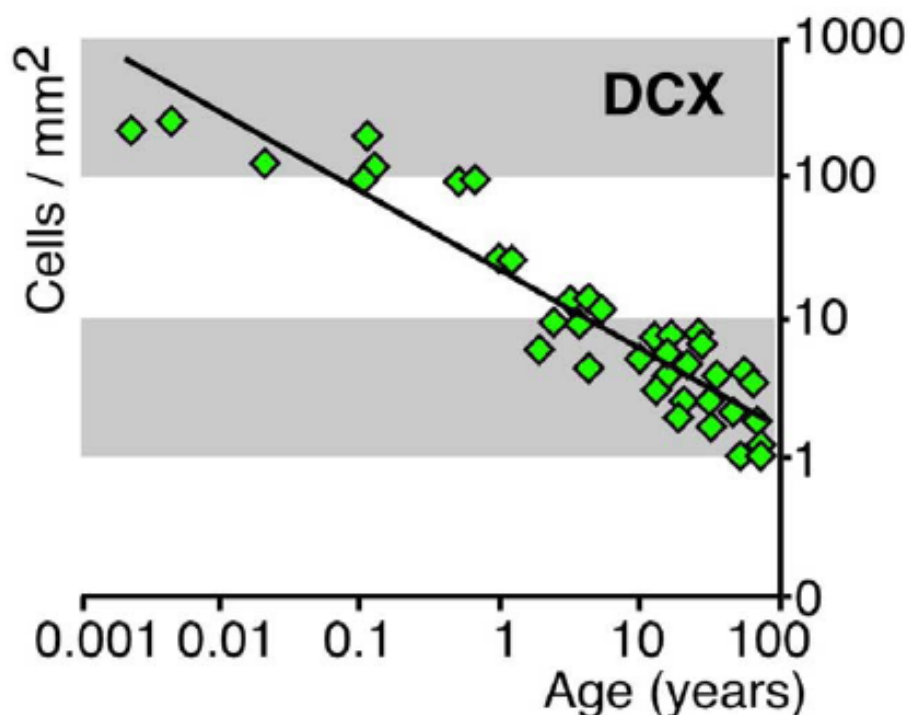


Nature. 2022

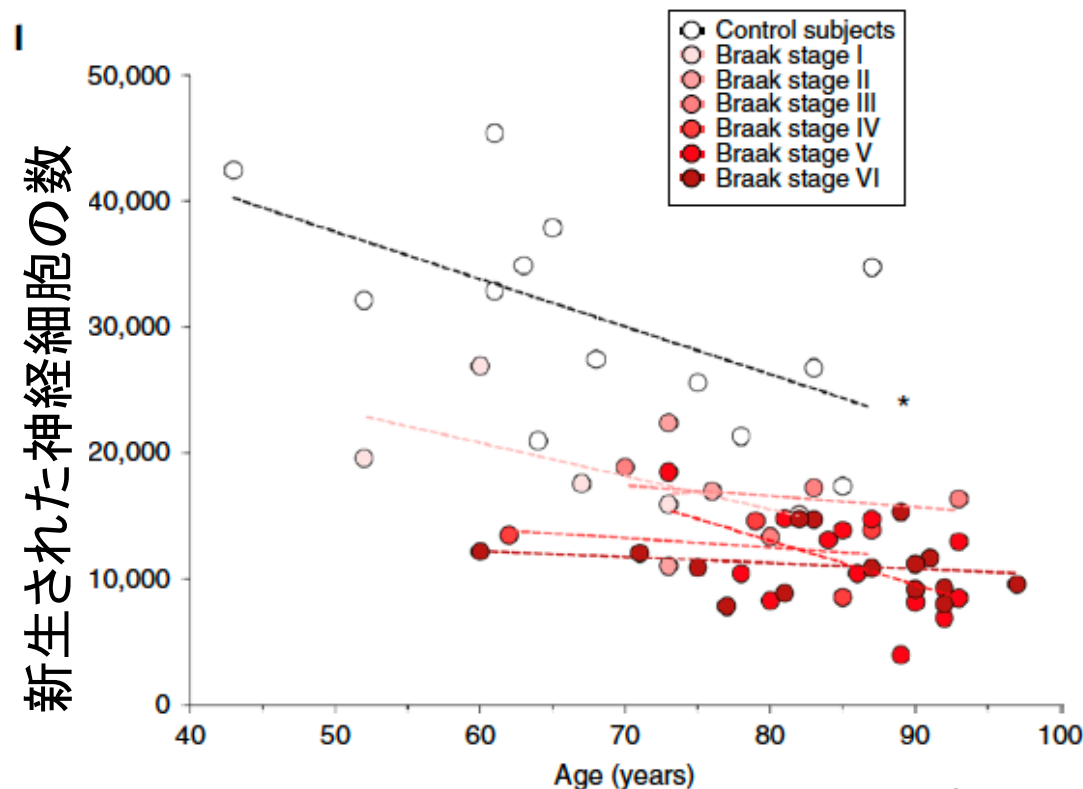
# 成体神経新生

## 成体期における神経幹細胞からのニューロン新生

- ・ 新生されたニューロンは**機能的ニューロン**として既存回路に介入する
- ・ 学習・記憶形成・情動行動に加え、うつ、てんかん、**アルツハイマー病**、統合失調症などの脳疾患との関与が指摘されている。
- ・ **加齢に従って神経幹細胞の数と新生ニューロンの数が減少する**



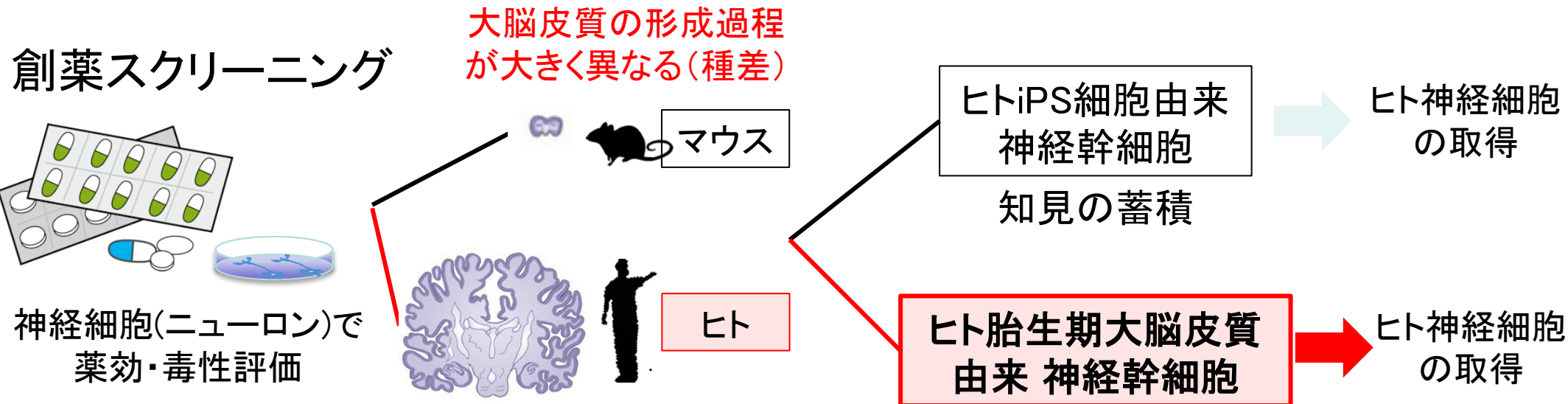
PLoS One. 2010



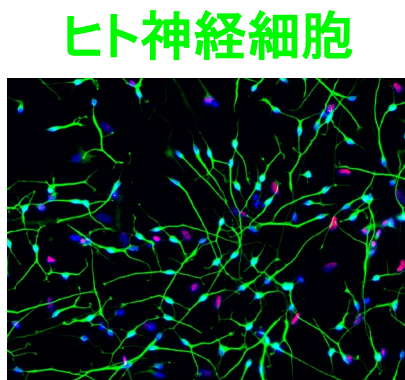
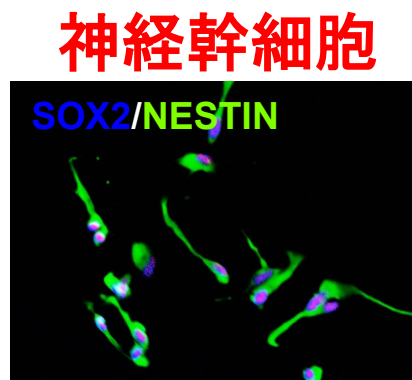
Nat Med. 2019



# ヒト神経幹細胞の簡便かつ大量培養技術の確立

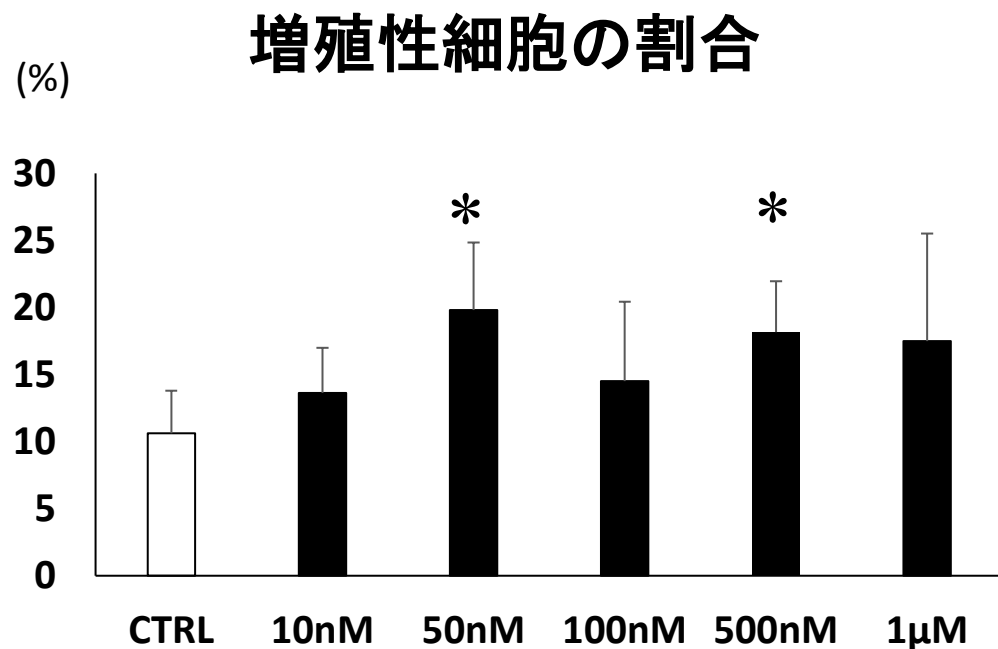
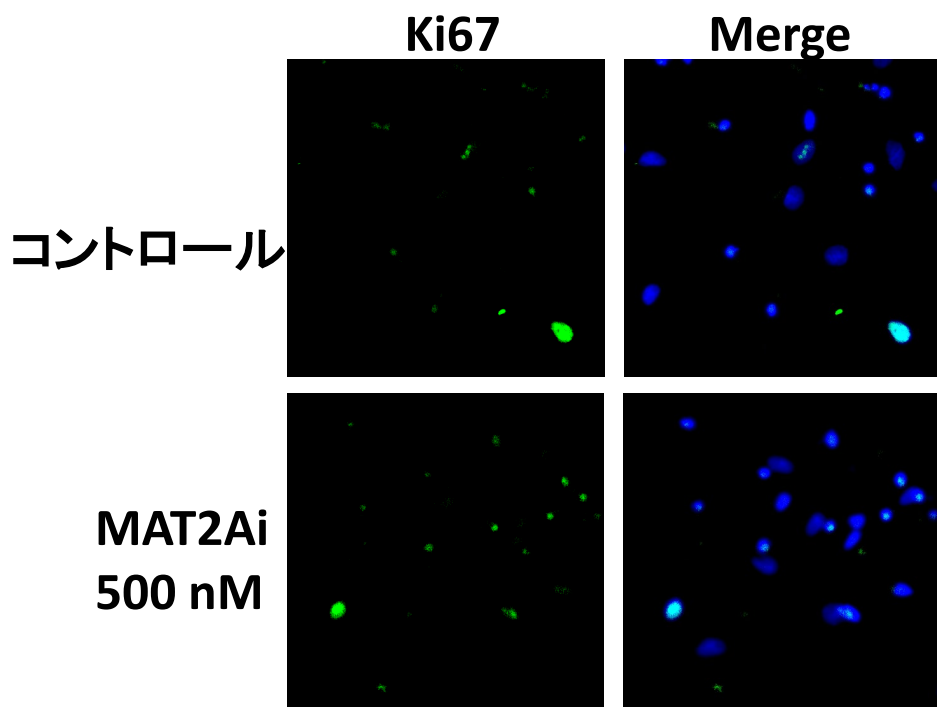
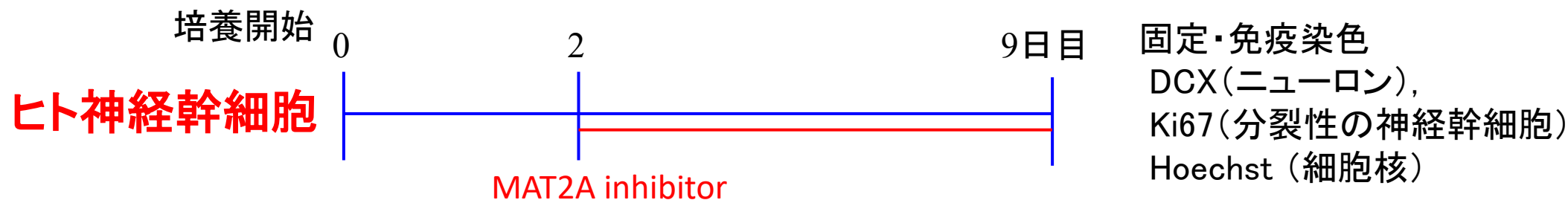


ヒト胎児大脳皮質由来神経幹細胞の安定的な培養法、  
効率的な神経分化誘導法を確立



- ✓ ヒト神経系細胞に対する機能性物質の有効性評価
- ✓ 機能性物質の標的探索
- ✓ 機能性物質の効能発揮のメカニズム検証

# ヒト培養細胞における機能検証：神経幹細胞

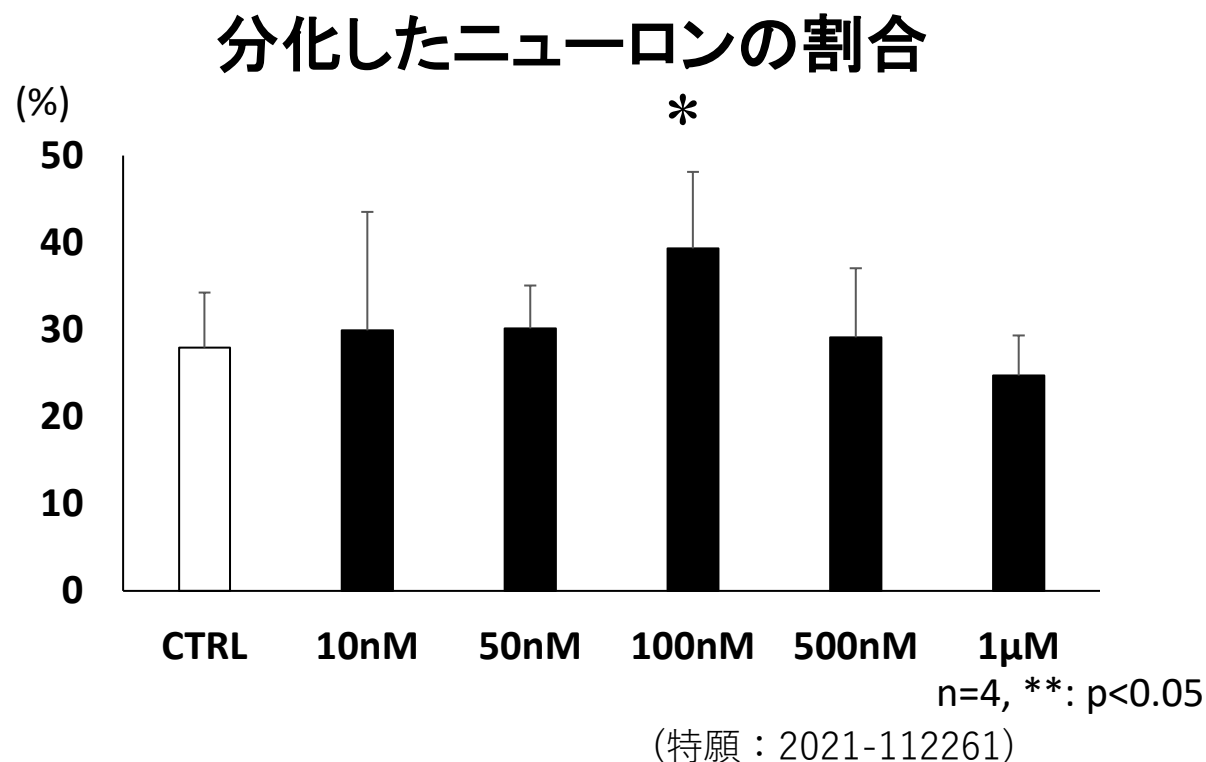
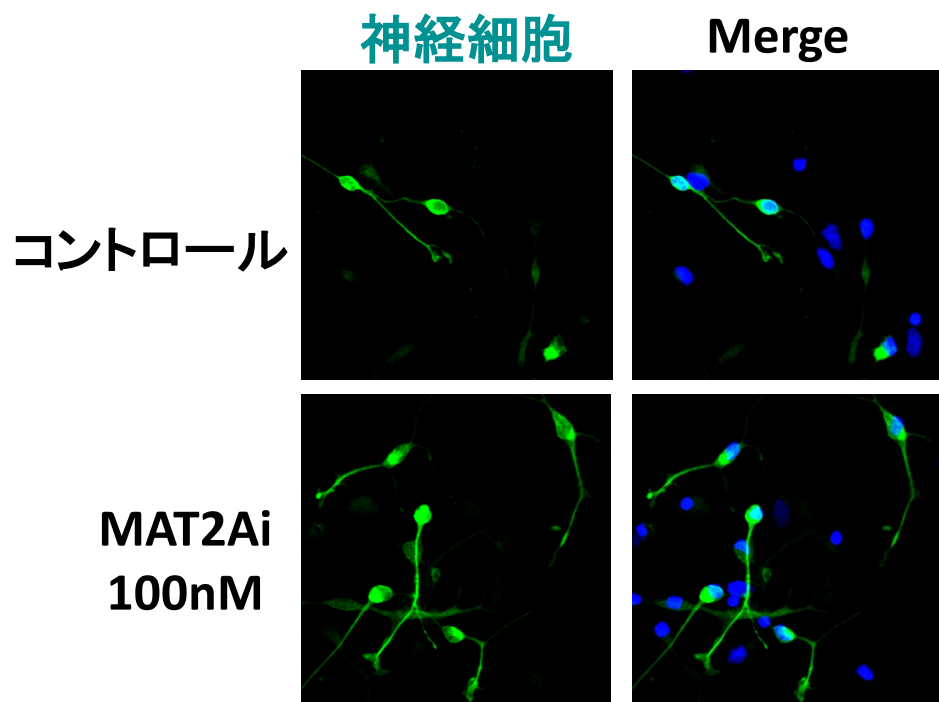
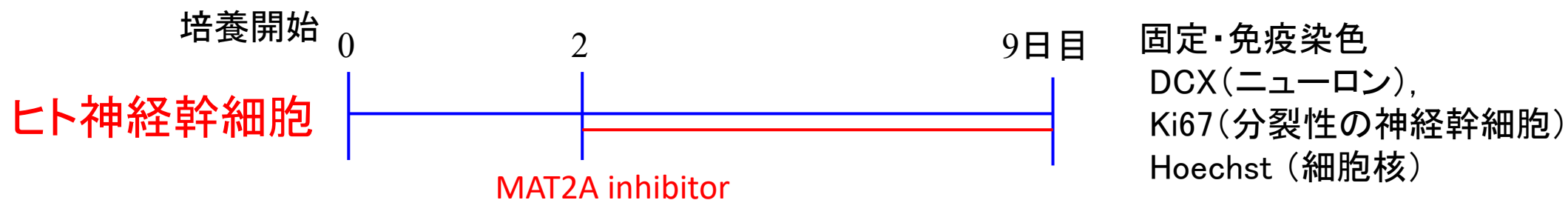


n=4, \*: p<0.05

(特願：2021-112261)

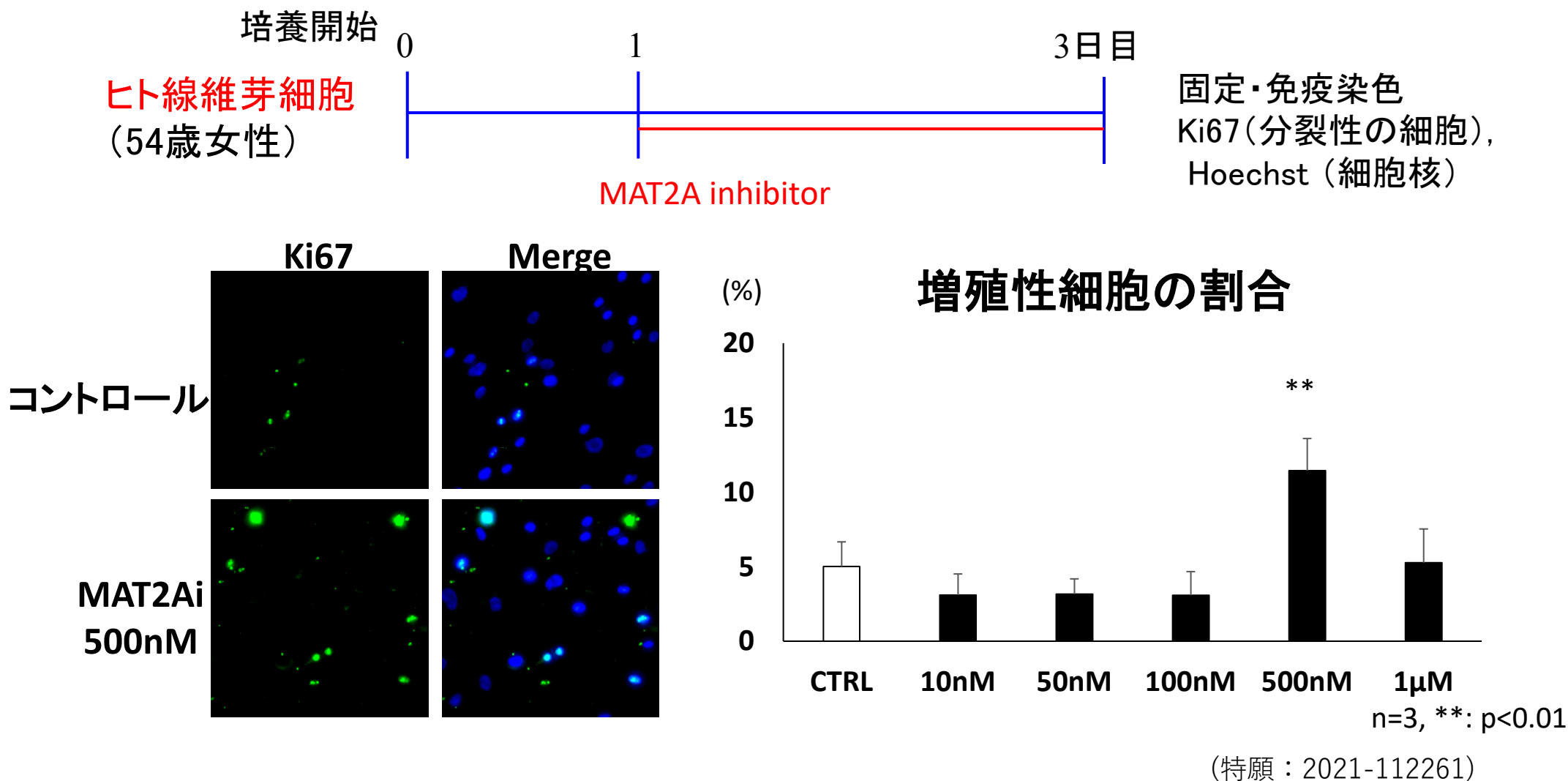
✓ SAM合成酵素の機能阻害は老化指標（増殖能の低下）を低下させた。

# ヒト培養細胞における機能検証：神経幹細胞



✓ 神経新生能は維持されていた。

# ヒト培養細胞における機能検証：線維芽細胞



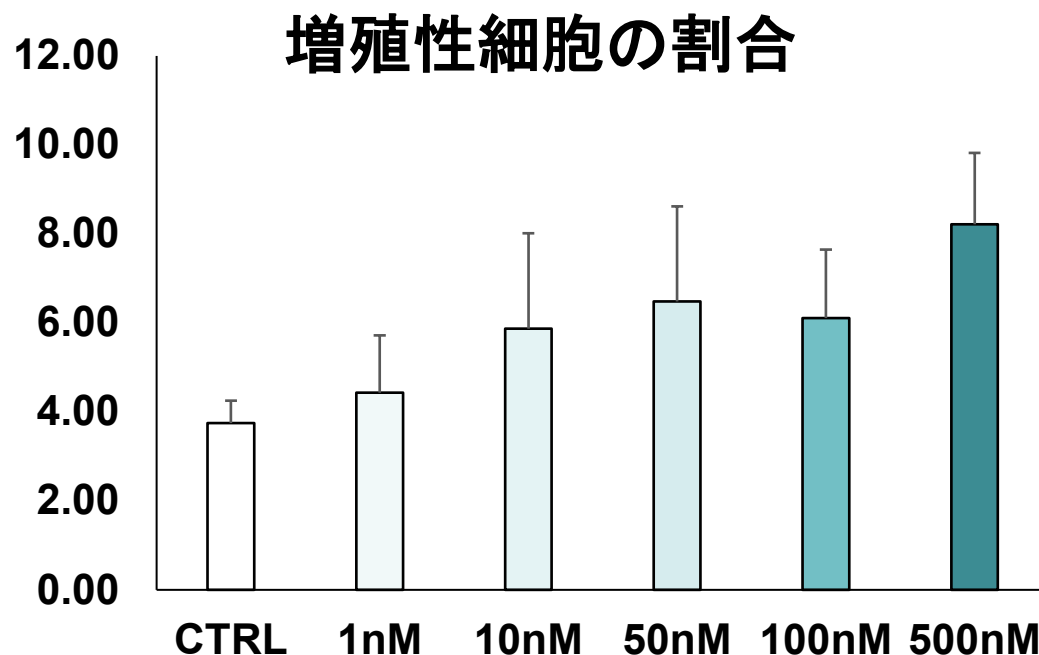
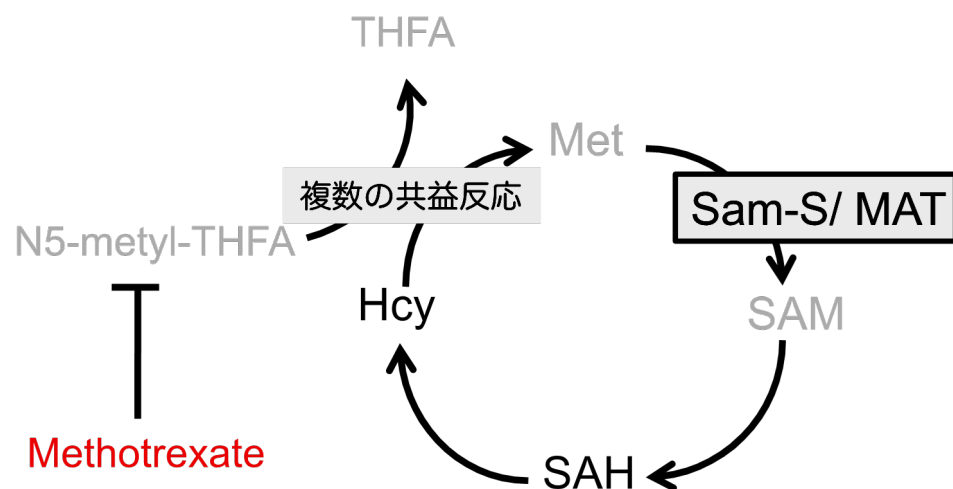
- ✓ 皮膚細胞においてもSAM合成酵素の機能阻害は老化指標（分裂性の低下）を低下させた。



# ヒト培養細胞における機能検証：線維芽細胞

Methotrexate:

ジヒドロ葉酸からテトラヒドロ葉酸への変換を阻害することで、細胞内の5メチルテトラヒドロ葉酸(N5-metyl-THFA)の濃度を下げる。抗がん剤等で使用される。



(PCT出願：PCT/JP2022/025977)

- ✓ 承認薬剤によるMetの供給阻害も老化指標（分裂性の低下）を低下させた。

## 技術に関するまとめ

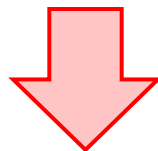
- ✓ 組織の加齢に伴うSAM合成の増加は、ヒトまで含めた動物種における組織老化の主要要因である可能性がある。
- ✓ SAM合成酵素の機能制御により、皮膚をはじめとするヒト組織のアンチエイジングの達成が期待できる。
- ✓ ショウジョウバエのin vivoモデルと、ヒト培養細胞モデルの組み合わせは老化制御研究において理想的な実験モデルを提供する。

## 実用化に向けた課題

- 老齢マウスを用いてin vivo試験を実施し、SAM合成酵素の機能制御によるアンチエイジングの効果を詳細に検証する。
- ヒト細胞を用いたSAMの標的となるタンパク質群の探索・同定。

# 企業への期待

- ✓ 本技術はアンチエイジング効果を有する機能性物質の探索と評価に有用



- アンチエイジング効果を有するサプリメント・化粧品等の開発に関する共同研究
- アンチエイジング効果を有する新規候補物質の評価系の提供を通じた共同研究

## 本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 組織の老化を予防または治療するための組成物
- 出願番号 : 特願2021-112261
- 出願人 : 産業技術総合研究所  
筑波大学
- 発明者 : 波平昌一、林良樹

# 産学連携の経歴

製薬企業、食品メーカー、バイオテクノロジー  
関連メーカーと連携経験あり。



# お問い合わせ先

**国立研究開発法人 産業技術総合研究所  
スタートアップ推進・技術移転部  
技術移転室**

**T E L : 029-862-6158  
e-mail : aist-tlo-ml@aist.go.jp**