

研究助成 2019 – 生活習慣病領域 –
研究成果報告書（最終） <概要>

所 属	新潟大学医歯学総合病院 循環器内科
氏 名	須田将吉
研究テーマ	老化細胞を標的とした生活習慣病治療の開発

- 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- 概要の構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。
（図表、写真などの貼付を含む）

老化は様々な疾患のリスクである。近年、マウスモデルにおいて老化細胞を除去すると、循環器疾患の発症が抑制され寿命が延びるという結果が報告された。予備実験の結果から、申請者が老化抗原 (seno-antigen) として同定した GPNMB は老化や生活習慣病で発現が上昇することがわかった。そこで本研究では、GPNMB を標的とした抗老化治療、特に老化細胞除去治療を開発し、生活習慣病の改善効果ならびに健康寿命の延伸効果の検証を行うことを目的とした。

はじめに Gpnmb のプロモーター領域にルシフェラーゼとヒトジフテリア毒素受容体を発現させた Gpnmb 陽性老化細胞除去マウス (Gpnmb -DTR-Luc マウス) を作製し、Gpnmb 陽性細胞が加齢関連疾患において蓄積すること、そしてジフテリア毒素により Gpnmb 陽性細胞を除去すると加齢関連疾患の病態が改善することを調べた。病態モデルとして高脂肪食負荷による肥満・糖尿病モデルと動脈硬化モデルを用いた。両モデルにおいて、病態の進行に伴い、Gpnmb 陽性細胞の蓄積を認め、ジフテリア毒素投与により老化細胞の減少が確認された。それに伴い、耐糖能異常や動脈硬化巣の軽減が認められたことから、Gpnmb を標的とした老化細胞除去治療が加齢関連疾患の治療として有用である可能性が示唆された。

次に Gpnmb を標的としたワクチン治療の開発を行なった。Gpnmb を抗原として細胞傷害性の抗体を誘導するワクチンをマウスに投与すると ADCC 活性を有する抗体が産生されることがわかり、このワクチンの効果は Gpnmb 陽性細胞の除去によるものであることが示唆された。そしてこのワクチンは Gpnmb-DTR-Luc マウス同様、耐糖能異常や動脈硬化を改善させるという結果が得られた。さらに老齢マウスの運動機能や早老症マウスの寿命も延長したことから、加齢関連疾患ならびに個体老化の治療にも有用である可能性が示唆された。以上の結果より、Gpnmb を標的とした老化細胞除去ワクチンの確立に成功し、このワクチンは糖尿病、動脈硬化ならびに加齢に伴う運動機能の低下 (フレイル) の改善や個体老化の改善の効果を有することが示された。

Gpnmb ワクチン治療もヒトに応用するにあたり、これらの課題に対する評価が必要のため、我々はヒトに対するワクチン開発にも着手した。共同研究により、免疫系をヒト化したマウスにワクチンを接種しヒト Gpnmb 抗体を産生した。ワクチンでは、ヒト抗ヒト Gpnmb 抗体の効果の検証が必要であり、免疫細胞ヒト化マウスは非常に有用な方法である。本研究でもこのマウスを用いてヒト抗ヒト Gpnmb 抗体の精製に成功した。しかし ADCC 活性を有する抗体を得ることができず、ヒトに使用する抗老化ワクチンの確立はできなかった。現在 mRNA ワクチンなど別の方法を用いたワクチンの作製ならびに得られたヒト抗ヒト Gpnmb 抗体に薬剤を結合させる事で Gpnmb 陽性細胞除去を可能にする抗体製剤の開発などについて検討を行なっている。

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ● 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ● 国内外を問わない。 ● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1		
2		
3		
4		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		