

血液、尿、唾液中のメタボライト (代謝物) 量から老化度および 関連疾患を測定・診断する新技術

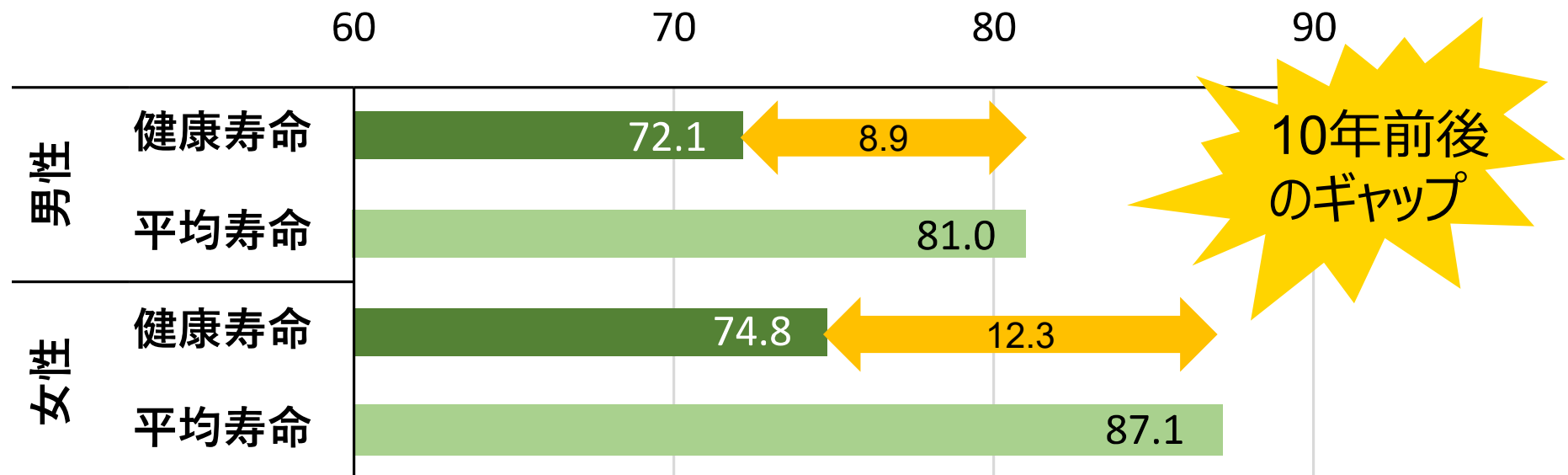
沖縄科学技術大学院大学 G0細胞ユニット
技術員 照屋貴之



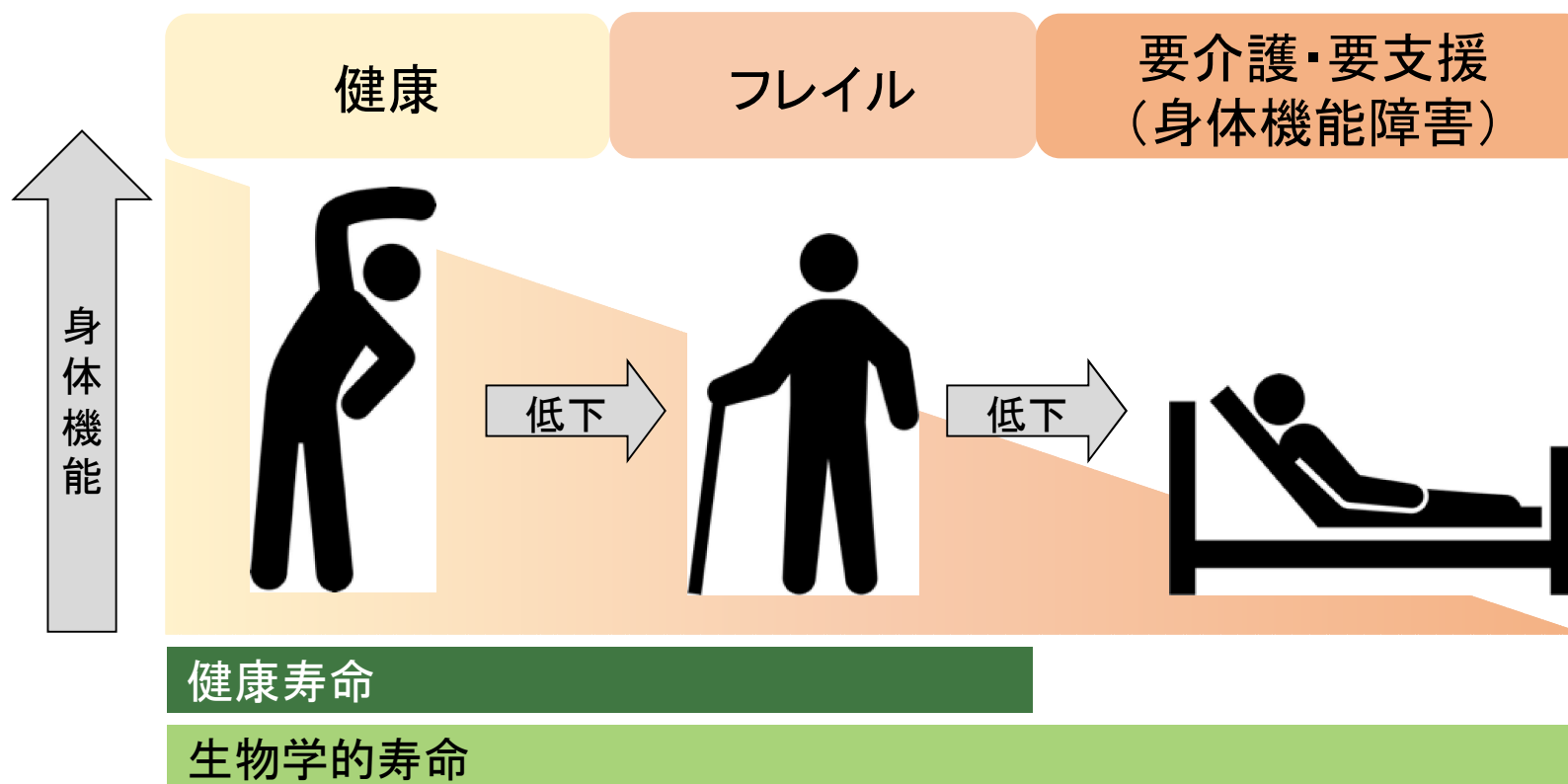
OKINAWA INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY GRADUATE UNIVERSITY
沖縄科学技術大学院大学

高齢化社会と老化の多様性

- 日本の高齢化率は27%を超え、世界一の高齢化先進国。高齢化は全世界的に進行している。
- 老化の問題は、生体機能の低下により**健康リスクが増大し**、病気にかかりやすくなること。課題は**健康寿命の延伸**。



厚生労働省 平成30年3月発表資料をもとに作図



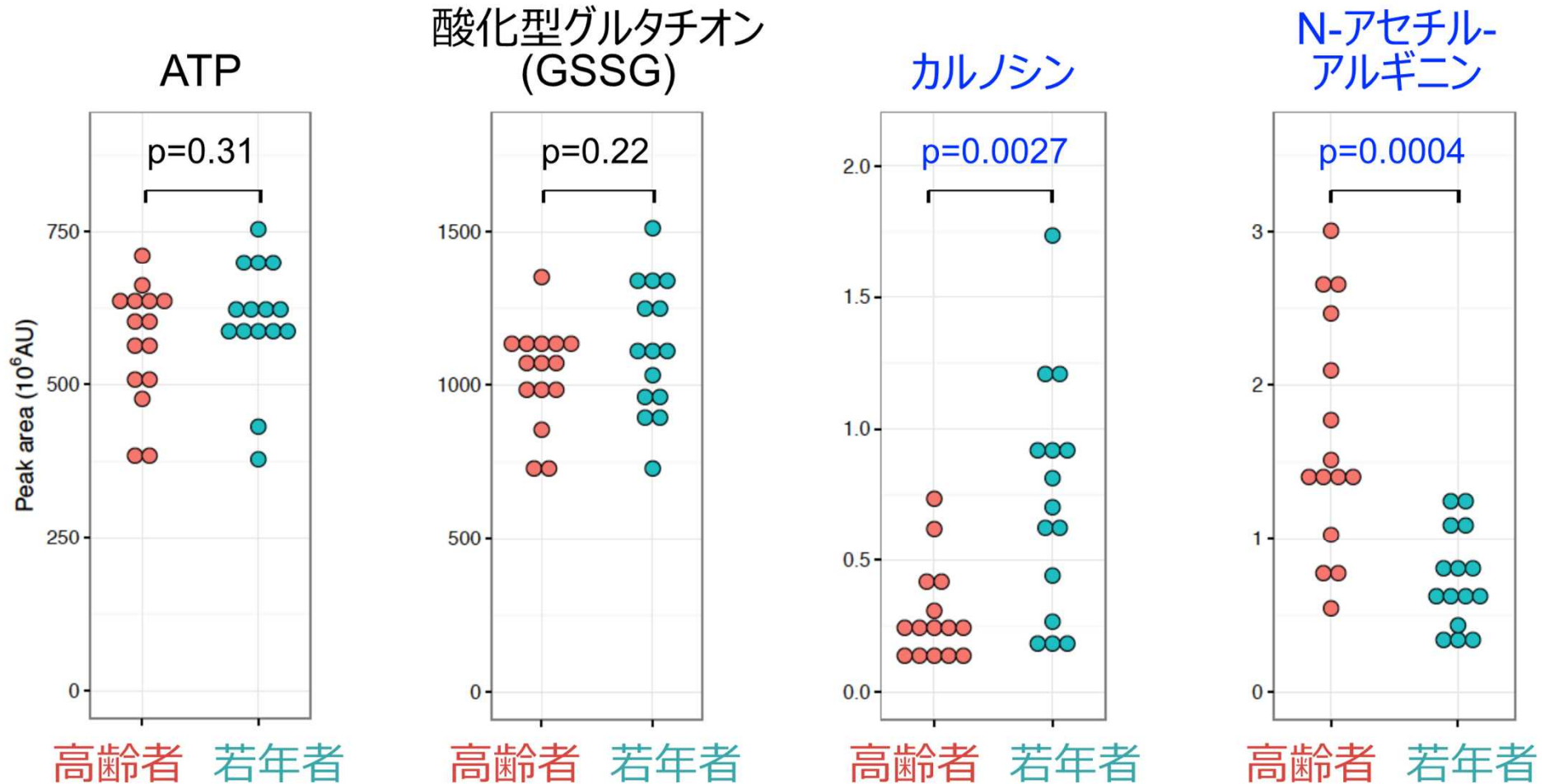
- 老化研究の観点から「**生物学的年齢（老化度）**」の重要性が認識されている。身体機能あるいは未病状態を長く維持するための分子機構を解明することは、健康寿命の延伸のために役立つ。

生物学的老化度を測定する新技術

- 食事から摂る栄養素をエネルギーや生体機能の維持に必要な物質に変換する作用を**代謝**といい、代謝の過程で作りに出される物質を**代謝物**（アミノ酸、糖、脂質、ビタミンなどの小分子）という。
- 代謝の能力は、老化や疾患などの影響を受けて低下し、それに伴って代謝物の量も増減する。
- 我々は、若年者と高齢者の**血液・尿・唾液**中の代謝物を網羅的に測定し、個々の代謝物の個人差や年齢差を調べる中で、一部の代謝物を**老化マーカー**として同定した。特に、血液老化マーカーは、広範囲の生体機能を反映していた。各種老化マーカーのデータを統合することで、個人ごとの生物学的老化判定する手法を確立した。

血液老化マーカーの同定

高齢者15名 (81±7歳) と若年者15名 (29±4歳) の定量値を比較



合計14種を老化マーカーとして同定

Chaleckis et al, PNAS (2016)

血液老化マーカーの同定

高齢者 で低下

(筋肉・運動
機能、抗酸化
関連)

代謝物	CV	血中分布	機能・特徴
1,5-アンヒドログルシトール	0.46	血漿	グルコース誘導体、グルコース再吸収能の指標
UDP-アセチルグルゴサミン	0.64	赤血球	グルコサミン等の前駆体、結合組織の形成
ロイシン	0.31	血漿	筋肉の構成・維持
イソロイシン	0.32	血漿	筋肉の構成・維持
アセチルカルノシン	1.07	血漿	筋肉組織におけるラジカル消去物質
カルノシン	0.79	赤血球	筋肉組織におけるラジカル消去物質
オフタルミン酸	0.43	赤血球	抗酸化物質グルタチオンの副産物
NAD ⁺	0.30	赤血球	酸化還元反応における補酵素
NADP ⁺	0.36	赤血球	酸化還元反応における補酵素

高齢者 で増加

(肝・腎機能
関連)

代謝物	CV	血中分布	機能・特徴
シトルリン	0.30	血漿	尿素サイクル関連物質、透析患者で増加
N-アセチルアルギニン	0.62	血漿	尿素サイクル関連物質、透析患者で増加
ジメチルグアノシン	0.46	血漿	尿排出物、尿毒症患者で増加
N6-アセチルリジン	0.43	血漿	尿排出物、タンパク質分解物
パントテン酸	0.81	赤血球	コエンザイムAの前駆体

Chaleckis et al, PNAS (2016)

主成分分析による老化度の数値化

多数の老化マーカータータの縮約の結果、新たに算出された合成変数(主成分スコア)を総合的な老化度とした。

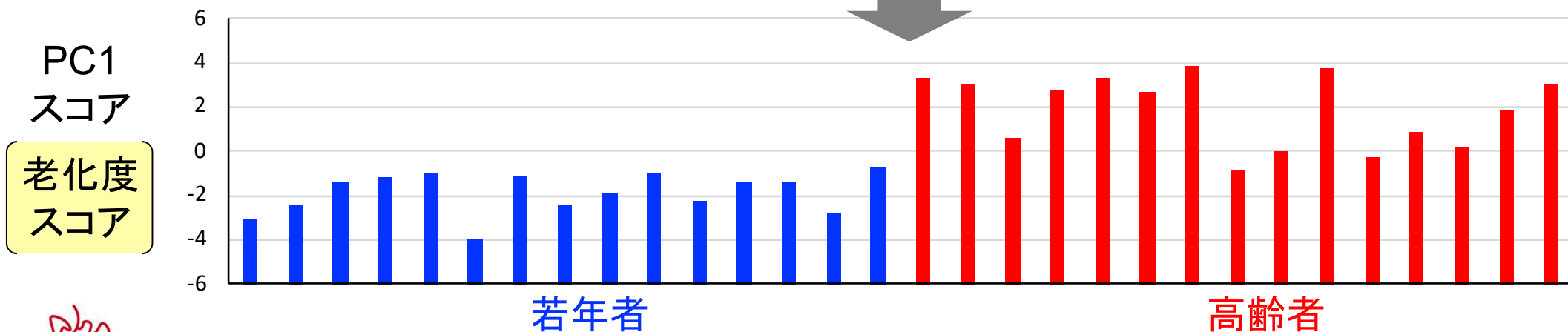
老化マーカー	23~37歳の被験者															70~95歳の被験者														
1,5-アンヒドロ グルシトール	97	191	150	92	148	126	207	139	177	201	71	75	183	135	173	84	84	129	174	26	90	36	39	67	86	94	101	116	51	57
UDP-アセチル グルコサミン	10	4	13	3	19	9	10	6	19	22	12	6	15	7	8	6	5	5	5	7	5	5	2	3	5	3	15	5	10	4
ロイシン	53	71	67	56	66	70	29	31	57	53	50	45	54	35	47	45	52	51	43	43	48	26	19	26	32	30	30	35	43	37

14種の老化マーカータータを縮約

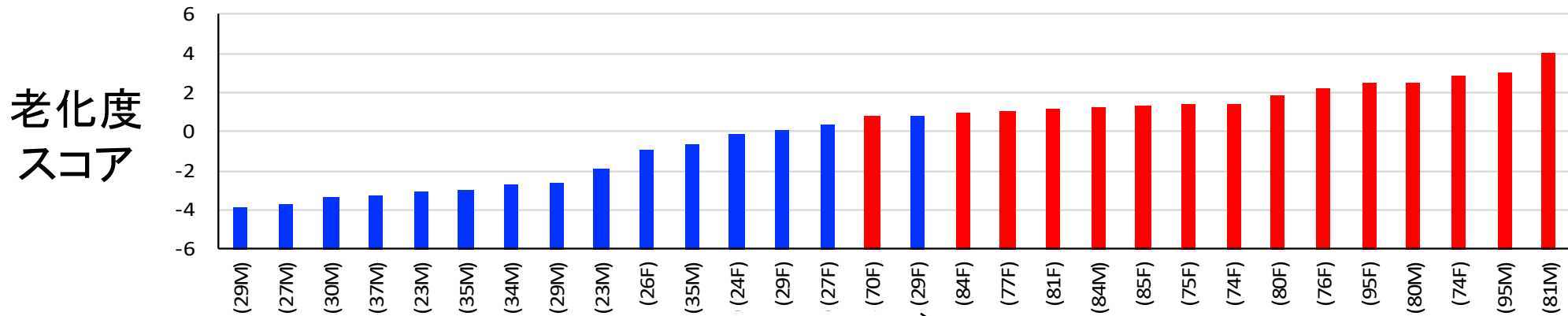


1次元化

PC1スコア	-3.0	-2.4	-1.3	-1.2	-1.0	-4.0	-1.1	-2.4	-1.9	-1.0	-2.2	-1.4	-1.4	-2.8	-0.7	3.3	3.0	0.6	2.8	3.3	2.7	3.9	-0.8	-0.1	3.7	-0.3	0.9	0.1	1.9	3.1
--------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	------	------	-----	------	-----	-----	-----	-----



血液老化マーカーのデータに基づいた老化度評価



29歳男性

29歳女性

81歳男性

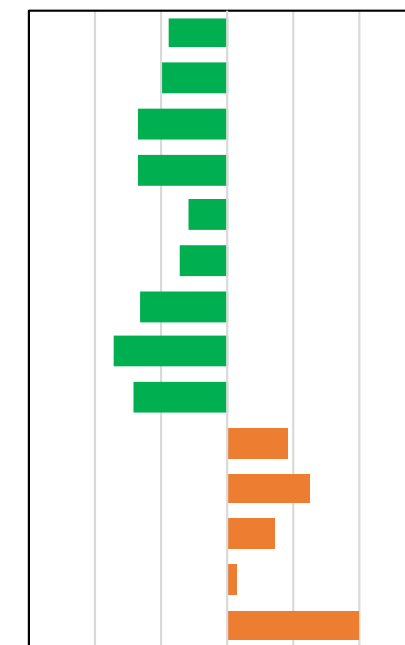
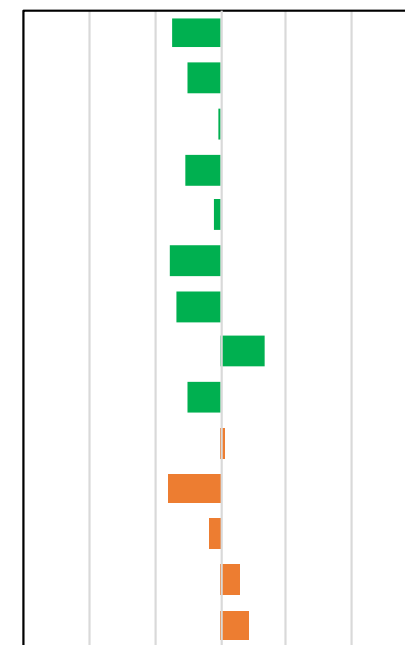
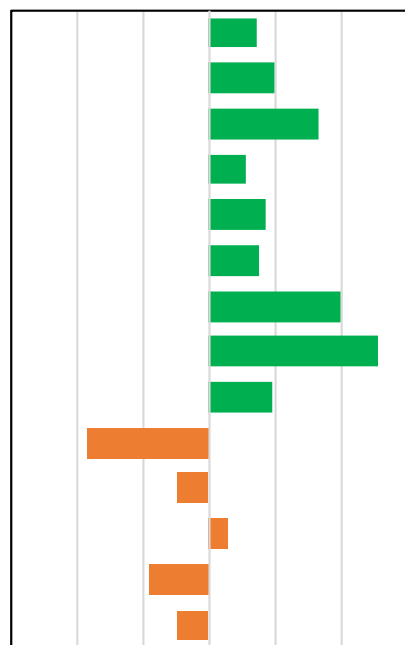
高齢者で低下

(筋肉・運動機能、
抗酸化関連)

高齢者で増加

(肝・腎機能関連)

- 1,5-アンヒドログルシトール
- UDP-アセチルグルコサミン
- ロイシン
- イソロイシン
- アセチルカルノシン
- カルノシン
- オフタルミン酸
- NAD⁺
- NADP⁺
- シトルリン
- N-アセチルアルギニン
- ジメチルグアノシン
- N6-アセチルリジン
- パントテン酸



20 30 40 50 60 70 80
偏差値

20 30 40 50 60 70 80
偏差値

20 30 40 50 60 70 80
偏差値

幅広い老化関連疾患の診断に役立つ可能性

- 生活習慣病

動脈硬化、高血圧、2型糖尿病、更年期障害、骨粗鬆症、悪性腫瘍

- 神経疾患

脳梗塞、アルツハイマー型認知症、認知症、パーキンソン症候群

- 眼疾患

白内障、緑内障、加齢性黄斑変性症、老眼、ドライアイ

- 耳鼻咽喉疾患

聴力障害、慢性甲状腺炎、口腔乾燥症

- 血液疾患

悪性リンパ腫、白血病、貧血

- 心疾患

虚血性心疾患、心筋梗塞、心不全、狭心症、急性冠症候群

- 呼吸器疾患

慢性閉塞性肺疾患、肺繊維症

- 消化器疾患

萎縮性胃炎、肝硬変、脂肪肝、肝障害

- 腎臓・泌尿器疾患

尿失禁、LOH症候群、慢性腎不全、前立腺肥大

- 運動器疾患

関節炎、ロコモティブ症候群、サルコペニア、腰痛、関節痛、フレイル

- その他

低栄養、早老症、ウェルナー症候群

共同研究：

京都大学病院

琉球大学病院

国立琉球病院

生物学的老化度を測定する新技術

生体試料



老化マーカーを測定



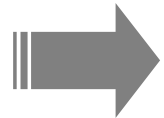
老化度判定

血液
尿
唾液

0.2 mL

LC-MSによる一斉分析

- 抗酸化活性
- 筋力維持
- 運動機能
- 肝・腎機能
- タンパク質、糖、脂質代謝



多数の検体を迅速に測定するために、呈色反応や酵素免疫反応などで簡便に測れる装置、キットの導入が今後の課題



主成分分析による
総合的な老化度を判定

新技術の特徴

- 身体の個々の組織・機能の老化度および関連疾患リスクを生体機能別に判定可能。
- LC-MSを用いれば、少量サンプル（1 mL未満）で多種類の老化マーカーを測定可能。
- サンプルとして尿／唾液を使うことで非侵襲的な評価が可能。
（ただし、尿と唾液については生理機能との関連が、まだ十分にわかっていない）

既存技術との比較

- 既存の技術

骨年齢、肌年齢、血管年齢など、特定部位の機能を測定。
遺伝子（多型）検査は疾患リスクの予測に用いられている。

- 本技術

生活習慣や健康状態の影響を受けて変動する代謝物を測定することで、現在（測定時）の老化の特徴や健康・疾病リスクを提示する技術。

想定される用途

- 老化・疾患による身体諸機能の状態を個々に判定。疾患の予測・予防を目的とした診断。
- 老化関連疾患（例、アルツハイマー病）などの診断。
- 生活習慣の改善のための情報提供・提案（老化ケア・疾患予防を目的としたオーダーメイドのサプリメント・医薬の開発）。

健康診断への応用等の実用化に向けた課題

- 個々の代謝物と老化・老化関連疾患との関連性を明らかにし、疾患リスクを予測・診断する技術を開発する。
- 特定の代謝物を簡便・安価に測定できる手法（酵素法・免疫法など）の導入が望まれる。
- 測定例数を増やし、疾患との関連性/特異性が強いマーカー・早期マーカーを同定する。

企業への期待

- 特定のメタボライトを簡便に測定できる装置・キットの開発を得意とする企業との共同研究を希望しています。
- アンチエイジング分野（フィットネス産業やサプリメント業界など）における老化対策の客観的指標として、本技術が販促に活用できるかもしれません。ビジネスモデルのご提案を期待しています。

特許

- 発明の名称： (1) 老化度を決定するための方法、装置、システム及びキット
- (2) 老化により増加する血中の新規トリメチルアミノ酢酸代謝物、年齢に関する血中メタボライトのPCA測定による老化の量的かつ総合的評価、老化バイオマーカーのための唾液、尿の使用
 原題「NOVEL TRIMETHYL-AMINO BUTYRATE METABOLITES IN HUMAN BLOOD CELLS THAT INCREASE BY AGING. QUANTITATIVE, SYNTHETIC EVALUATION OF HUMAN AGING BY PCA - PRINCIPAL COMPONENT ANALYSIS - OF AGE-RELATED BLOOD METABOLITES. THE USE OF SALIVA AND URINE METABOLITES FOR HUMAN-AGING BIOMARKERS.」
- (3) 血中代謝物を指標とした2型糖尿病のリスク評価
 原題「RISK EVALUATION FOR TYPE 2 DIABETES USING BLOOD METABOLITES AS AN INDEX」
- 出願番号： (1) 日本 特願2018-548014、及び米、欧、中へ出願済み
 (2) PCT出願 PCT/JP2019/017250
 (3) 日本 仮出願 2018-217013
- 出願人： 沖縄科学技術大学院大学（単独）
- 発明者： 柳田 充弘（教授）(1)~(3)
 照屋 貴之（技術員）(1)~(3)
 近藤 祥司（京都大学 医学部付属病院 准教授）(1)

お問い合わせ先

沖縄科学技術大学院大学 (OIST)
技術移転セクション

TEL : 098-966-8937
FAX : 098-982-3424
E-mail : tls@oist.jp



OIST

OKINAWA INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY GRADUATE UNIVERSITY
沖縄科学技術大学院大学