

2025 年 10 月 7 日

報道関係者各位

国立大学法人筑波大学

老化が進行する仕組みを解明し、血液からその程度を推定する方法を開発

代謝に反応するセンサー分子 CtBP2 はの働きは肥満と関連することが知られています。本研究では、CtBP2 が活性化されると細胞外に分泌されて全身の代謝を改善（抗老化や健康増進）することを見だし、その血中濃度が老化や健康の程度を推定する指標になりうることを示しました。

老化は全身性に進行します。例えば見た目に老化している人は内臓機能も老化していることが多いのですが、このことは、皮膚の老化とその他全身の細胞の老化が足並みをそろえて進行すること、ひいては体の一部で起きた老化が全身に伝わる仕組みがあることを示しています。

本研究グループは、代謝に反応するセンサー分子 CtBP2 に注目して肥満の仕組みの解明に取り組んでおり、肥満では CtBP2 の機能が低下してメタボリックシンドロームにつながることを、これを活性化すると治療効果を示すことを報告してきました。本研究では、従来、細胞の中で働いていると思われていた CtBP2 が、活性化されると細胞外に分泌され全身の代謝を改善していること、その詳しい分子メカニズム、および、このシステムの破綻が老化や健康障害につながることを見いだしました。これは全身の老化が足並みをそろえて進行することを良く説明するものです。

CtBP2 の血中濃度の測定法を確立したところ、長寿家系者では、血中濃度が高く年齢とともに低下すること、また、糖尿病患者では、合併症が進んでいる場合に血中濃度が低いことなどが分かりました。これは血中 CtBP2 濃度が、老化や健康の程度を推定する一つの指標になりうることを示唆しています。

本研究結果は、個々人が日々の健康的な生活を送るための参考となる新しい指標の開発につながるだけでなく、抗老化や健康増進に対して、血液中に分泌される CtBP2 を増加させる新しい治療戦略につながると期待されます。

研究代表者

筑波大学医学医療系

関谷 元博 准教授

研究の背景

我々の生体は、老化に限らず全身が協調的に連動しています。皮膚は強い紫外線に暴露されると老化しますが、紫外線に直接暴露されていない体内の臓器も併せて老化します。抗老化作用で知られるタンパク質である Sirtuin 分子はそれぞれの細胞の中で働いていますが、細胞間の連動性を生み出す全身性の協調機構は十分に明らかではありません。

抗老化薬も開発されているものの、全ての人に若年時から投与するのは医療経済的にも難しく、老化の進行度などに応じて処方する必要がありますが、その判断に必要な、老化や健康を定量的に測る指標はありませんでした。また、さまざまな健康食品や運動処方も推奨されていますが、それらがどの程度健康を改善しているのかを示す指標もありませんでした。

本研究グループはこれまで、代謝と連動するセンサー分子 CtBP2 が、肥満になると不活性化してメタボリックシンドローム発症につながることで、その活性化が治療効果を示すことを複数の論文で報告してきました (*Nature Communications* 2021, *Cell Reports* 2023 他)。代謝は幅広い生命現象を調節するため、肥満を超えた働きがあると考えられます。

研究内容と成果

本研究では、CtBP2 が活性化すると、細胞内で代謝改善効果を示すだけでなく、エクソソーム^{注1)}という膜に包まれる形で細胞外に分泌されることを見いだしました。細胞の酸化還元状態を反映して分泌されるシステムがあり、還元状態になると分泌され、酸化ストレス^{注2)}があると分泌が低下します。また、CtBP2 を含有するエクソソームには、受け取る細胞の還元性のバランスをとり、AMPK^{注3)}の活性化などを介してその細胞の代謝を改善する機能があり、これが抗老化や健康寿命増進に働くことが分かりました (図1)。ポリフェノール的一种であるレスベラトロールなど、これまでに報告されているさまざまな抗老化刺激も CtBP2 の分泌を促進しました。

CtBP2 は活性化されると血液中などに分泌されるため、その血中濃度を測定するシステムを構築し、ヒトの血清検体で測定したところ、長寿家系者では血中濃度が高く、一般に加齢とともに血中濃度が減少すること (図2)、また糖尿病の患者では、糖尿病合併症が進行している場合に血中濃度が低く、さらに喫煙者も低値であることが示されました。以上のことから、血中 CtBP2 濃度は老化や健康状態の指標として今後の医療や健康増進に応用できる可能性が示されました。

今後の展開

CtBP2 の活性化は肥満やメタボリックシンドロームに治療効果を示すことがすでに知られていますが、今回、この CtBP2 を介した抗老化・健康増進作用の存在が分かり、新しい治療標的として期待されます。また血中 CtBP2 濃度は、老化や健康状態の指標として生活習慣改善の効果確認、さらには、抗老化薬処方や糖尿病患者の治療方針の判断に用いるなど、さまざまな臨床応用性があります。

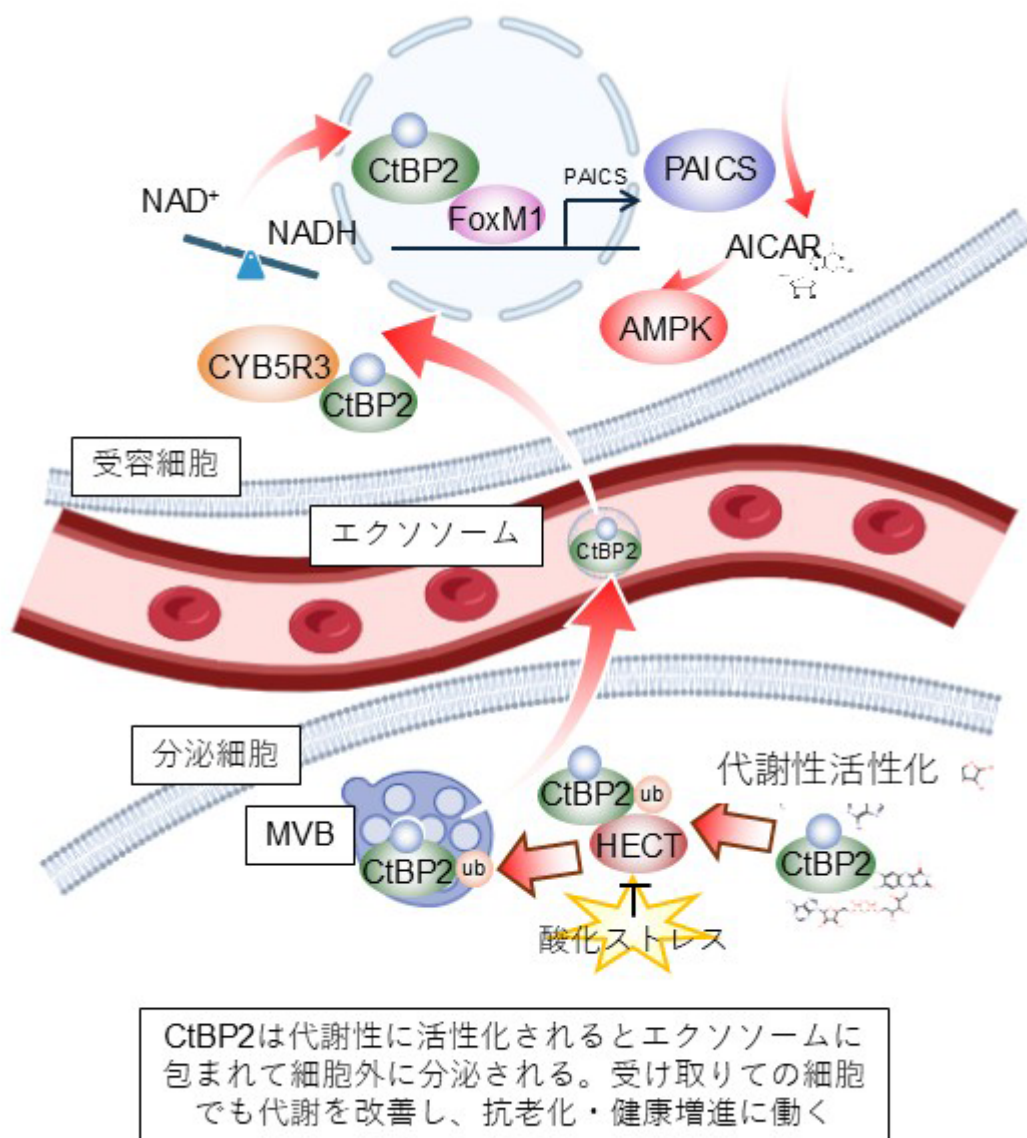


図1 CtBP2 が分泌されるメカニズム。

CtBP2 自体が活性化されると、酵素 HECT E3 リガーゼ^{注4)}と結合し、モノユビキチン化^{注5)}されることで多小胞体 MVB^{注6)}に入り、エクソソームの分泌経路にのる。HECT E3 リガーゼは酸化ストレスによって活性が低下するため、酸化ストレスがあると CtBP2 の分泌も低下する。また、CtBP2 を含有するエクソソームを受け取る細胞では、まず還元酵素である CYB5R3 と結合し、受け手の細胞を還元状態(NADH)に傾けると同時に、還元されると細胞機能を改善させる補酵素なども還元し、還元性のバランスをとる。このとき、受け手の細胞も還元状態になるため、そこでも CtBP2 が活性化して転写因子 FoxM1 と結合し、その機能を増強する。その結果、FoxM1 によって調節される遺伝子の一つである代謝酵素 PAICS が増加し、代謝産物 AICAR が増加する。AICAR は抗老化・健康増進などの作用がある酵素 AMPK を活性化する。CYB5R3、FoxM1 も活性化されると抗老化に働くことが知られており、これが抗老化や健康寿命増進をもたらす。

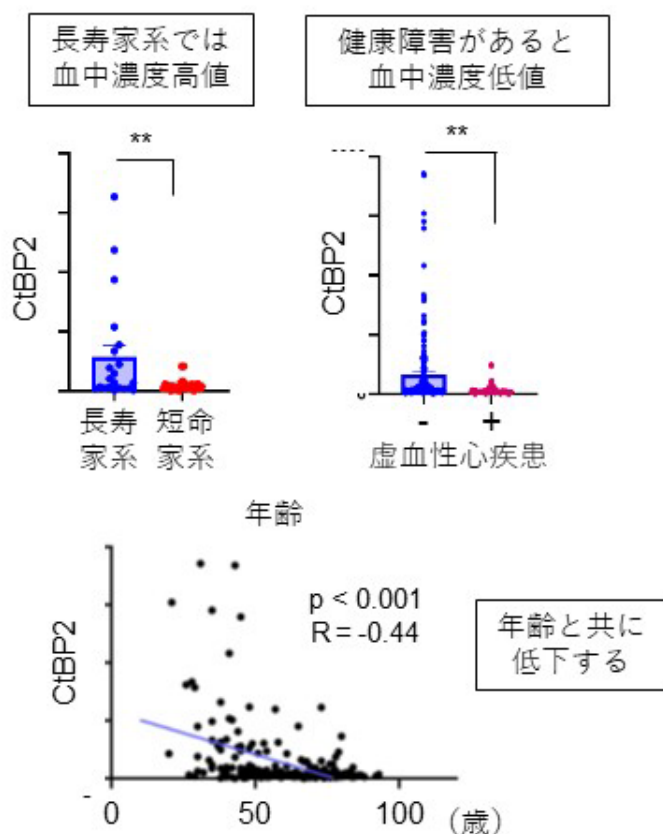


図2 (上) 代表的なヒトでの血中 CtBP2 濃度の分布。長寿家系者では血中 CtBP2 濃度が高く、糖尿病合併症（ここでは虚血性心疾患）の進行例では血中濃度が低い。（下）一般に加齢とともに血中 CtBP2 濃度は低下し、これを防ぐような医学的介入は抗老化・健康増進に働くと思われる。

用語解説

注1) エクソソーム

サイズが 100 nm 前後の小さい小胞で、タンパク以外にも RNA や代謝産物などさまざまな生体物質を包んで他の細胞へ運び、情報伝達を行う。特定の受容細胞があり、そこでその内容物を放出する等の形で一定の機能を発揮する。

注2) 酸化ストレス

紫外線や大気汚染、喫煙、薬剤、ストレスなどにより、電子を余剰に有するなどの形で反応性の高まった酸素（活性酸素）が過剰になり、生体のバランスが崩れた状態。

注3) AMPK (AMP-activated protein kinase)

細胞内エネルギーの低下で活性化される酵素で、抗老化を含めさまざまな健康増進効果が指摘されている。

注4) HECT E3 リガーゼ

タンパク質はアセチル化、ユビキチン化などさまざまな化学修飾を受け、その機能や性質を変化させるが、このうち、ユビキチンをタンパク質に結合させる一群の酵素（E3 リガーゼ）の一つ。

注5) モノユビキチン化

タンパク質に 1 分子のユビキチンが付加される修飾。

注6) MVB (Multivesicular body: 多小胞体)

細胞内でエクソソームのもととなる小胞を産生している部位。多数の小胞を抱えている構造からなる。

研究資金

本研究は、AMED 革新的先端研究資源事業（JP25gm6710004、JP18gm5910007）、AMED 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業（JP22ek0210175）、科研費（20K08855、23K18270）の支援の他、武田科学振興財団、小野医学研究財団、鈴木万平糖尿病財団、日本糖尿病財団の研究助成の一環として実施されました。

掲載論文

【題 名】 The secreted metabolite sensor CtBP2 links metabolism to healthy lifespan.

（分泌される代謝産物センサーCtBP2 は代謝を健康寿命につなげる）

【著者名】 Motohiro Sekiya^{1, #}, Kenta Kainoh¹, Wanpei Chen¹, Daichi Yamazaki¹, Tomomi Tsuyuzaki¹, Yuto Kobari¹, Ayumi Nakata¹, Kenji Saito¹, Nao Aono-Soma¹, Ali Majid¹, Hiroshi Ohno¹, Takafumi Miyamoto¹, Takashi Matsuzaka^{1, 2}, Rikako Nakajima¹, Takaaki Matsuda¹, Yuki Murayama¹, Yoko Sugano¹, Yoshinori Osaki¹, Hitoshi Iwasaki¹, Hitoshi Shimano¹

1. 筑波大学 医学医療系 内分泌代謝・糖尿病内科

2. 同 トランスポーター医学研究センター

【掲載誌】 *Nature Aging*

【掲載日】 2025 年 10 月 8 日

【DOI】 10.1038/s43587-025-00973-4

問い合わせ先

【研究に関すること】

関谷 元博（せきや もとひろ）

筑波大学 医学医療 准教授

URL: <https://www.u-tsukuba-endocrinology.jp/>

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報局

TEL: 029-853-2040

E-mail: kohositu@un.tsukuba.ac.jp