

2 8 抗加齢薬で免疫機能を高める

COVID-19 の治療として、高齢者に対して抗加齢薬を用いて免疫機能を高める取り組みがなされています。ここでは、Nature news feature (14 Oct, 2020)の記事¹⁾を紹介します。

高齢者にとって COVID-19 は脅威であるが、ワクチンの効果はあまり芳しくない。そこで科学者達は、免疫機構を若がえらせる薬剤に期待している。

ワインと違って、人間は年をとるにしたがって身体は良くならない。むしろ、耳は遠くなり、皮膚はたるみ、関節は動かなくなる。そして、身体の免疫機構も次第に衰える。この免疫が衰えることは、**免疫老化 (immunosenescence)** と呼ばれ、高齢者が COVID-19 にかかると重症化することと関連がある。そして、もうひとつ厄介な問題がある。それは、ワクチン、これは侵入者に対して免疫を刺激するのだが、高齢者ではあまり効果がないことが多いのだ。

高齢者では、免疫機構の高齢化により感染が起りやすくなり、ワクチン効果を弱めることがわかっている。6 月に米国食品医薬品局は、COVID-19 ワクチンにより、効果が期待できる接種者の少なくとも約半数を防御しなければならない、という通達を出した。しかし、高齢者に対してはこの目標は敷居が高い。

「若年者と同様の効果が高齢者にも期待できるワクチンは存在しない」、そう述べるのは、ワシントン大学 (シアトル) の老年医学者の **Matt Kaeberlein** である。

ヒトの免疫機構は心がおれるくらい複雑だ。加齢はすべての要素に影響を与える。いくつかの免疫担当細胞は少なくなる。例えば、新しい侵入者に対して働くナイーブ T 細胞は高齢成人で数が少なく、侵入する病原体を標的にする抗体を作り破壊する B 細胞も減少する。加えて、高齢者は慢性の低いレベルの炎症を経験する。これは、**加齢に伴う炎症 (inflammaging)** と呼ばれる。炎症反応のあるものは健康な免疫反応では重要だが、この持続的な内的活性化は外敵に対しては反応が鈍い。「この包括的な慢性炎症は、われわれが高齢者で目にする免疫機能不全である」と先の Kaeberlein は言う。最終的には感染に対しては反応が乏しく、ワクチンにも鈍い反応しか起こさない。

ヒトで試験されている 50 種類もの COVID-19 ワクチンについても、研究者はそれを高齢者にいかに用いるかについては明確ではないという。56 歳以上、

40名の被験者による phase I 研究で、モデルナ社（マサチューセッツ州ケンブリッジ）は、ワクチン候補の mRNA-1273 は、若年者と同様の抗体産生を高齢者でも惹起したとしている。 中国北京のシノバック社は、の同社のコロナワクチンが、phase I/II 臨床試験で若い人と同様に高齢者でも効果があったと発表した。しかし、phase I でファイザー社とビオンテック社(西ドイツ、マインツ)のワクチンの効果は、高齢者では若年者の半分であったと表明した。高齢者でもワクチン接種により、同年齢の COVID-19 感染者より多くの抗体を産生するのであるが、これらの抗体レベルがウイルスの防御に繋がるか不明である。多くのワクチン試験は高齢者を含んでいるが、最近の 18 種類の臨床試験を検討した結果、半数が基礎疾患などにより高齢者を除外していることがわかった。

もし、COVID-19 のワクチンが高齢者で効果を発揮できないのであれば、インフルエンザワクチンと同様、より強い反応を起こすような検討をすべきである。インフルエンザワクチンでは、免疫増強作用のある物質を含むものや、抗原量を増やしているものがある。しかし、もっと良い方法があるという科学者がいる。彼らは、ワクチン効果を増強し、ウイルスとより効率的に戦うような薬物を開発・試験している。加齢による免疫の限界に取り組むのではなく、それを若返らせるのである。

永遠に若い

多くの研究者が加齢現象に拮抗する古くからの方法を発展させている。過去 10 年間で、この問いに答えるような分子標的を見つけることに関してはかなりの進歩がみられている。

抗加齢に有望な薬剤は、細胞の成長に関与する経路を標的にする。これは、mTORとして知られる蛋白を抑制する薬剤である。研究室では、mTOR を抑制することで、ハエからマウスまでの動物で寿命が長くなった。「mTOR はおそらく、我々が歳をとり臓器が衰弱していくことに関与している多くの生物的な仕組みの一つである」と述べるのは、マサチューセッツ州ボストンにあるバイオテック企業の resTORbio 社の共同創業者である Joan Mannick である。2018 年に発表された研究で、当時ノバルティス研究所にいた Mannick らは、高齢者で mTOR 発現を減弱した結果、免疫反応や感染率がどうなるかを検討した。264 名の参加者が低用量の mTOR 阻害剤ないしは偽薬を 6 週間投与された。その結

果、投与群では、研究が行われた翌年の感染率が低下し、インフルエンザワクチンに対する反応も増加していた。この結果をもとに、Mannick は、resTORbio 社において、2019 年に **mTOR 阻害剤 RTB101** の phase III 臨床試験を開始し、高齢者を呼吸器感染症から守れるかを検討した。

残念ながらこの試験は、予想された結果を出すことができなかった。その原因は、試験の初期では感染の確認が検査ではなく、症状の自己申告によるものだったことが考えられる。これにより、「多くのノイズ」が生じたと、イギリスシェフィールド大学の Ilaria Bellantuono は述べている。「差を見るためには、さらに大きな集団が必要であっただろう」。

それにもかかわらず、臨床試験の結果は mTOR 阻害剤を投与された患者は、循環するコロナウイルスからの重症感染を受ける頻度が少なく、偽薬群と比較して回復も早かった。この試験は、SARS-CoV-2 出現以前のものであったが、RTB101 は感染の重症度を和らげる可能性があるという。現在 resTORbio 社は、65 歳以上の看護施設の住人 550 名を対象とした試験を実施中である。

RTB101 はすでに認可されている TOR 阻害剤と同様の薬であり、それは免疫抑制剤の **ラパマイシン** である。少なくとも 4 つのグループが、少ない数ではあるが COVID-19 の治療薬として感染者にたいしてラパマイシンを投与する試験を行っている。一つのグループは、対象が 60 歳以上の高齢者に限定しておこなっている。

2 型糖尿病の薬剤である **メトフォルミン** も同様に、間接的ではあるが、mTOR の活性を下げる。ある研究では、メトフォルミンを内服している患者は、COVID-19 に罹患しても、入院や死亡することが少ないことを示唆している。中国の少数の後ろ向き研究でも、COVID-19 での入院患者の死亡率は、メトフォルミン内服群が 2.9%であったのに対し、そうでない群は 12.3%であった。ミネソタ大学（ミネアポリス）の研究者は、COVID-19 で入院した平均年齢 75 歳で肥満ないしは糖尿病でメトフォルミンを内服していた患者のデータを解析したところ、メトフォルミンを内服していた女性での死亡率が有意に低かったが、男性ではその傾向はなかった。

ミネソタ大学の研究を指導した、肥満研究家の Carolyn Bramante は、糖尿病や肥満は、高齢者で起こるような免疫の欠損状態に繋がると考えている。彼女らは、年齢 30 歳以上の 1,500 人規模の研究で、メトフォルミンが SARS-CoV-2 感染を予防し、すでに感染している人の最悪の結果を防ぐのかどうかを研究す

る臨床試験を開始した。

一方、コネチカット大学 (ストール) で加齢の研究をしている **Jenna Bartley** は、高齢者でメトフォルミンがインフルエンザワクチンの反応を促進するかの研究をしている。このアイデアは、マウスの実験に基づいているが、メトフォルミンが T 細胞のエネルギー代謝を改善するというものであり、新しい脅威をより感知するのに役立つ。**Bartley** はデータを集め終わっているが、研究室がコロナの影響で閉鎖されているので結果を手にするにはもう数週間かかるという。

もし、メトフォルミンが COVID-19 にたいして効果があるとすれば、研究者は何故なのかを明らかにしたいであろう。**Kaeberlein** は、メトフォルミンがどうやって働くのかは、この薬には多くの標的があるのでだれもはっきりしたことはわからないという。この薬は、そもそも最初は抗インフルエンザ薬として開発された。**Bramante** は言う、「これは炎症を抑えるのを助ける薬です」。機序はわからないものの、この薬の利点は何十年も使用されて総合的に見て安全であるということである。小児も服用できるし、妊婦もしかりである。「メトフォルミンはフォローなしに予防的に 12 ヶ月処方でき、費用も月 4 ドル以下です」と **Bramante** は言う。

鎮痛香油

mTOR は古典的な抗加齢の標的であるが、唯一のものであるわけではない。「実際、多くの加齢に関する経路が互いに関連している」、と メイヨークリニック クロチェスター (ミネソタ) で細胞の加齢と疾患を研究している **James Kirkland** は言う。「もしひとつを標的とすれば、残り全部に影響が出るということだ」と彼は言う。加齢とともに起こる多くの免疫の変化はひとつの結果につながる。すなわちそれは、**炎症**である。したがって、研究者達はこの症状を和らげるような薬物を探している。

Arne Akbar はロンドン大学の免疫学者であるが、抗炎症薬の **ロスマピモッド** が、これは筋ジストロフィーの治療用に開発されたものだが、免疫を高めるのに役立つことを示した。2018 年の研究で、研究者達は高齢者成人の皮膚に水瘡ウイルスを注射した。これらの人たちは、すでに水瘡に暴露されていたのだが、彼らの免疫反応はぱっとせず、過度の炎症によって妨げられた。ところが、研究の参加者にロスマピモッドを与えたところ、炎症反応を 70%抑制し、免疫反応も改善した。

製薬会社、それは **Fulcrum Therapeutics** というケンブリッジ（マサチューセッツ州）の会社であるが、現在ロスマピモッドを開発中であり、6月に400人規模の **phase III** 臨床試験を開始した。それは、**COVID-19** で入院した高齢者の死亡や、呼吸不全になるのを防ぐことができるか、という試験である。

他の薬剤、**セノリティクス（老化細胞除去薬）** は、分裂をやめてしまったが死ぬことはない体細胞を賦活化する。これら老化の細胞は、典型的には免疫細胞によって除去されるが、加齢によって蓄積し炎症を強める。8月に、**Kirkland** やメイヨークリニックのチームは、70人の試験で、セノリティクスのうち**フィセチン**（イチゴの成分として発見され、サプリメントとしても使用されている）が60歳以上の高齢者の **COVID-19** の進行を抑えるかどうかの臨床試験を開始した。彼らはまた、フィセチンが看護施設にいる高齢者の **COVID-19** 感染を防ぐかどうかの試験も計画している。

「老化とは事実、加齢の鍵となる因子である」というのは、**ノバト**（カリフォルニア州）にあるバック加齢研究所の所長兼最高経営責任者である **Eric Verdin** である。セノリティクスは現在のところ、臨床での治療使用が許可されていないが、「これは、あまり研究されてこなかった領域である」と彼は言う。

Kaeberlein は、多くの製薬会社は抗加齢薬を予防薬として使用する前に、治療薬として追い求めるであろう、と述べている。「実際病気にかかっている人にとっては、治療を許可してもらう方が簡単なのだ」と彼は言う。彼は、**mTOR** 阻害剤は最も希望があるという。「もし私が、**COVID-19** のパンデミックの最初にもどってひとつのことを試みるとしたら、私は **mTOR** 阻害剤、とくにラパマイシンを選択する」、と彼は言う。彼の大まかな計算によれば、ラパマイシンがマウスと同様に人にも効くとすれば、**COVID-19** の死亡率は **90%** 低下するという。

Kirkland は、ワクチンの前にこれら抗加齢薬を、最初に投与することを想像している。「人々にワクチンを投与するまさにその時に、われわれは根本的な加齢メカニズムを標的にする方法を考えなくてはならない」と彼は言う。「しかし、これをするのに安全で効果的な方法を見つけなければならない」。

追加の材料

もし、免疫機構を微調整するのがあまりに挑戦的であるならば、ワクチンそのものの動力を上げる方法があるかもしれない。インフルエンザに対しては、**65**

歳以上の高齢者用の特別な 2 つのワクチンがあり、これは免疫機構を反応できるところまで到達するのを助ける。そのひとつは、**Fluzone High-Dose** であり、ウイルス抗原を通常の 4 倍含む。もうひとつは、**Fluad** であり、これは免疫を高める物質、アジュバントを含んでいる。

ワクチン研究家で、マサチューセッツ州ボストン小児病院でとくに高齢者の COVID-19 ワクチンに取り組んでいる **Ofer Levy** に率いられたチームは、最良のアジュバントを見つけるのに *in-vivo* screening system を用いている。彼は、「ワクチンは、ひとつですべてにあてはまる、というものが開発される」と言う。しかし、多くの要因、年齢、性別、そして季節ですらワクチンの反応に影響する、と Levy は語る。アジュバントとワクチンの最良の組み合わせは、マウスで試されヒトに応用される。

しかし、一般的に、免疫の働きを改善する薬剤を開発することは、ワクチンを作ることより、とくに高齢者にとっては賢明な方法だ、というのはオハイオ州シンシナティ小児病院医療センターの免疫学者である **Claire Chougnet** である。彼女は、老齢マウスにおける炎症について研究している。ワクチン開発は経費や時間がかかる。「突然出現するウイルスに対しては、もし迅速な対応を 2 つの型のワクチンに対してするのであれば、事情はさらに複雑になる」、と彼女は語る。加えて、個々のワクチンは特異的な病原体を標的にするが、免疫を高める薬剤はどのワクチンとも併用できる。「それは、インフルエンザにも効果があり、COVID-19 にも、さらには COVID-25 にも有効でしょう」、と彼女は言う。この方法は、「かなり用途が広い」のである。

Verdin (バック加齢研究所) は、高齢者の免疫機構を支持することが最優先であるということに賛同している。「これらすべての結果として、高齢者の免疫反応の欠陥を理解する上での新しい関心がうまれるだろう」。これの意味するところは、コロナウイルスにとどまらず、ほかの疾患、たとえばウイルス感染やガンまでにおよぶのである。「COVID-19 は多くの人々が無視していたことを前面に押し出してきたのである」。

文献

- 1) Willyard C. How anti-aging drugs could boost COVID vaccines in older people. Nature 586, 352-354 (2020) doi:10.1038/d41586-020-02856-7

COVID-19NR28 2020/10/20 川崎高津診療所