

2026年1月30日

新潟大学

体に備わったアンチエイジングの守護神 DEL-1 が骨の若返りを担う －骨粗鬆症や歯周病の根本治療に光－

新潟大学大学院医歯学総合研究科高度口腔機能教育研究センター／研究統括機構の前川知樹研究教授、Meircurius D.C. Surboyo 大学院生、チュラロンコン大学 Kridtapat Sirisereephap 助教（当時、新潟大学大学院生）は、米国ペンシルベニア大学、ドイツドレスデン工科大学との国際共同研究を実施し、血管や骨髄を含め体全体に存在するタンパク質「DEL-1」が、老化細胞を特異的に死滅させ、マクロファージによる除去を促す「生体内セノリティック（老化細胞除去）タンパク質」であることを世界で初めて突き止めました。加齢に伴い体内に蓄積する老化細胞は、周囲に炎症を引き起こし、骨粗鬆症などの加齢性疾患の原因となります。本研究では、DEL-1 が骨髄の間葉系幹細胞の老化を防ぎ、加齢や化学療法に伴う骨消失を抑制するメカニズムを解明しました。さらにその鍵を握るタンパク質「DEL-1」の老化抑制効果を実証しました。本成果は、副作用の少ない新たな骨粗鬆症治療や、老化細胞除去による健康寿命の延伸に向けた治療法開発に大きく貢献することが期待されます。

本研究成果は、2026年1月20日、国際学術誌「Advanced Science」誌に掲載されました。

【本研究成果のポイント】

- 世界初：体内に備わった「天然の老化細胞除去システム」を解明
- 安全かつ精密：正常な細胞を傷つけない「ピンポイント攻撃」
- 骨の若返り：骨粗鬆症と歯周病の根本治療に新たな光
- 身近な薬でシステムを再起動：実用化への近道
- 骨以外への波及効果：全身の抗老化への可能性

I. 研究の背景

細胞はストレスや加齢により増殖を停止し「老化細胞」となります。これらは炎症物質(SASP^{注1)}を放出し、周囲の組織を傷つけます。老化細胞は骨の健康においても影響を及ぼし、骨髄にある間葉系幹細胞(BM-MSCs^{注2)}が老化すると、骨を作る力が衰え、骨粗鬆症が悪化します。また、歯周病における歯を支える骨にも老化細胞が増加することで、歯を失う原因となります。しかしながら、老化細胞がどのように増加し悪影響を与えていているのか、また、どのように除去すればいいのかは不明なままでした。さらに、世界中で老化細胞を除去する薬(セノリティック薬^{注3)}の研究が進んでいますが、主に人工的な化学物質に焦点を当ててきました。そ

のため生体内に本来備わっている老化細胞除去システムについては、これまで十分に解明されていませんでした。そこで本研究グループは体内で自然に作られ、加齢とともに発現が減少するタンパク質「DEL-1」に着目しました。

II. 研究の概要と成果

DEL-1 は骨の吸収や破壊に重要な役割を果たしています (Maekawa T, Nat Commun, 2015 および Shin J, Maekawa T, Sci Transl Med, 2015)。DEL-1 は、加齢や炎症により減少し、骨吸収（骨が減ること）が認められます。マクロライド系抗菌薬は減少した DEL-1 を再誘導し、骨吸収を制御すること (Maekawa T, JCI Insight, 2020) および DEL-1 は骨の吸収抑制だけではなく、骨の再生にも重要 (Yuh DY, Maekawa T, J Biol Chem, 2020) であること、様々な細胞に分化する幹細胞自身も DEL-1 を発現し、新しい細胞を作り出す役割を持ちます (Mitroulis I, Maekawa T, J Clin Invest, 2017, Sirisereephap K, Maekawa T, iScience, 2024)。今回、DEL-1 は、老化細胞（特に CD73 を発現する老化 BM-MSC）に直接作用し、プログラム細胞死（アポトーシス^{注4}）を誘導することを、マウスを用いた実験で確認しました。

DEL-1 は、老化した BM-MSC にのみ選択的に作用し、健康な非老化 BM-MSC には作用しないことから、正常な細胞を傷つけないピンポイントな攻撃が可能であることが示されました（図 1）。つまり DEL-1 は老いた細胞だけを、体から優しく消し去ることができます。

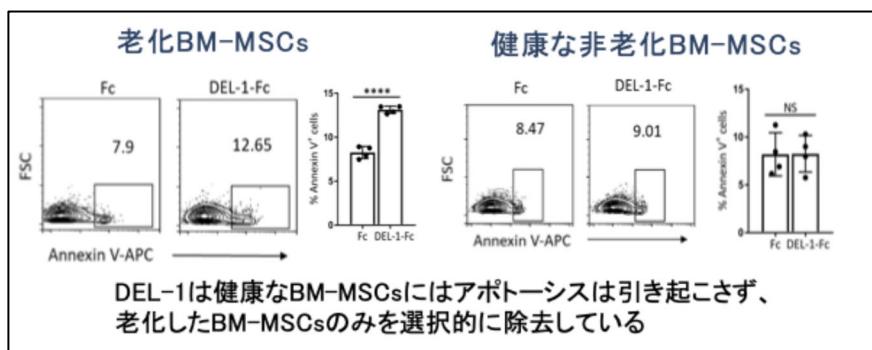


図 1

作用機序として、DEL-1 は老化細胞が過剰に持っている特定の「鍵（ β 3 インテグリン）」を認識して作用し、CD73、アデノシン、p38 MAPK、そして抗アポトーシスタンパク質である BCL-2 を抑制し、老化細胞を死滅へと導くことを明らかにしました（図 2）。

さらに DEL-1 は免疫細胞であるマクロファージに死滅した老化細胞を除去するように促します。これをエフィロサイトーシスといい、マクロファージ等の食細胞がアポトーシス（死細胞）を認識・貪食し、炎症を起こさず速やかに処理する生理的なプロセスです。この DEL-1 の機能は本研究グループにおいて明らかにされています (Kourtzelis, Nat Immunol, 2019)。DEL-1 によるエフィロサイトーシスは、細胞死による内容物放出を防ぎ、組織の恒常性維持や炎症収束（Resolution）に必須の働きをします。つまり DEL-1 は、単に老化 BM-MSC をアポトーシス誘導するだけでなく、死んだ後の老化細胞をマクロファージに食べさせる（エフェロサイトーシス）プロセスも促進します。つまり、「殺す」から「片付ける」までの一連の掃除プロ

セスをスムーズに完遂させる能力に長けています。

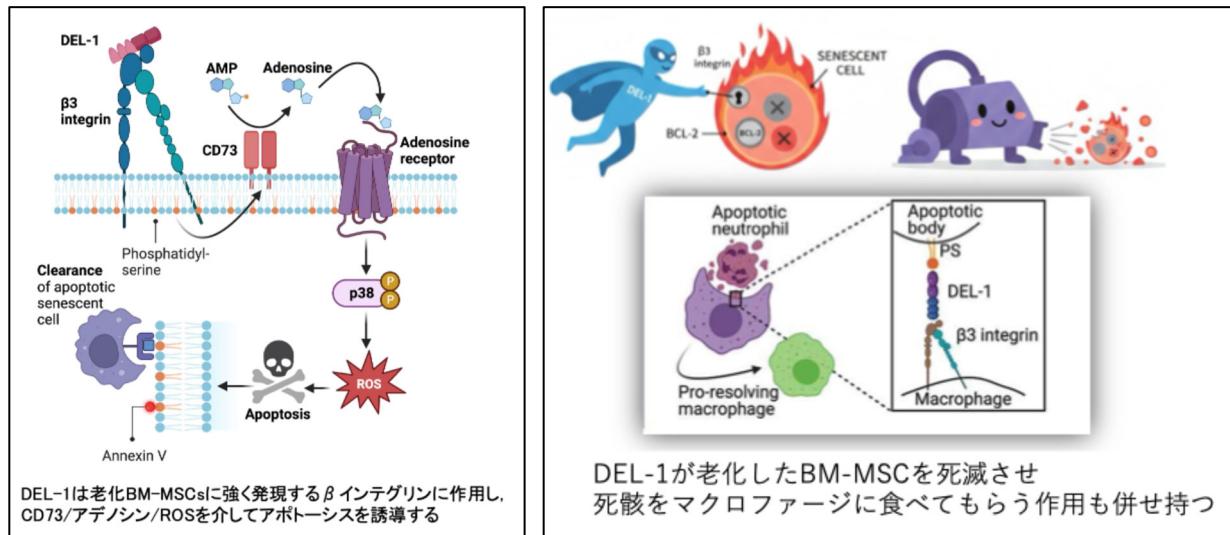


図 2

さらに本研究では、DEL-1を欠損させたマウスと、過剰に発現させたマウス(EC-Del1)を用い、加齢や抗がん剤(ドキソルビシン)による骨への影響を比較検証しました。DEL-1が欠損したマウスでは老化細胞が蓄積し、骨粗鬆症が重症化しました。一方で、DEL-1を過剰発現させたマウスでは、老化細胞が効率よく除去され、骨密度が維持されました(図3)。つまり、DEL-1が生体内で老化細胞を直接標的にして排除する「内因性の掃除屋」として機能していることを明らかにしました。これは治療への応用可能性につながり、DEL-1そのものの投与や、DEL-1の発現を高める薬剤(マクロライド系など)の投与によって、加齢に伴う骨消失や歯周病を改善できる可能性を示しました。



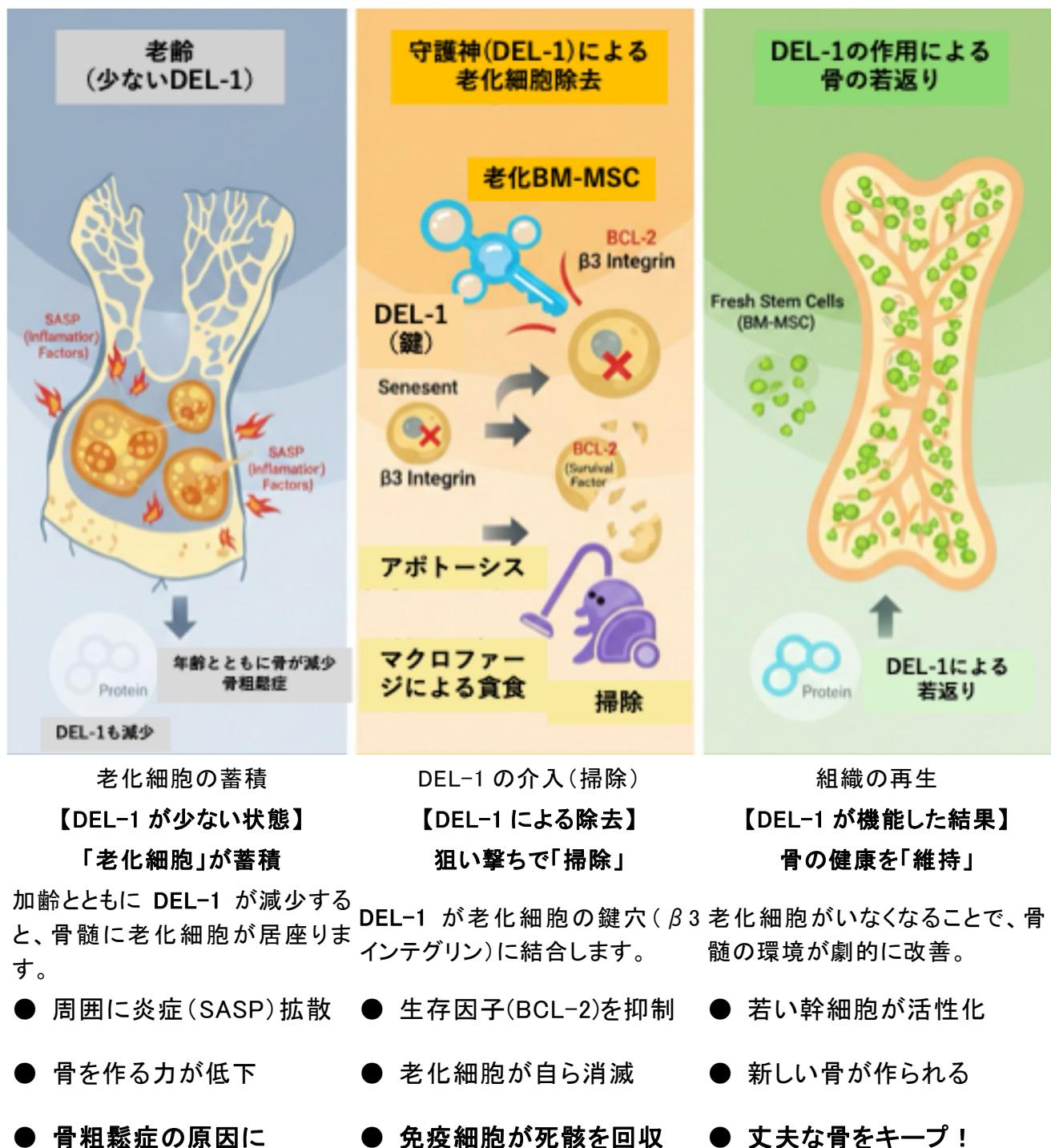
図 3

III. 今後の展開

DEL-1の機能を模倣した薬剤や、DEL-1を活性化させる手法により、骨粗鬆症や難治性の歯周病に対する新しい治療法の確立を目指します。また加齢性疾患への広範な応用として、骨だけでなく、老化細胞の蓄積が関与する他の臓器(血管、肺、腎臓など)の疾患に対しても、DEL-1が有効であるか調査を進めます。また副作用の低減として、生体内に元々存在するタンパク質を利用するため、既存の化学合成セノリティック薬に比べて副作用の少ない、安全性の高い抗老化治療^{注5}としての実用化が期待されます。DEL-1を誘導するとされるマクロライド系抗菌薬のエリスロマイシンは、株式会社 SENTAN Pharma(所在地:福岡県福岡市)との共同研究においてマイクロ粒子化することで、安全性を高め、歯周病による骨欠損に対する治療展開を目指しています。また、北里大学および大阪大学との共同研究によって、DEL-1を安全にかつ強力に誘導可能な薬剤の開発が進んでいます。

本研究に関連する成果は、発明名称:骨組織及び肺組織の再生剤、並びに、骨組織及び肺組

織の再生用医薬組成物、特許出願（特願 2023-549692）を行い、その後、国際出願（PCT/JP2022/034943、米国出願：18/694,631 欧州出願：22871115.6）を行っています。エリスロマインシン製剤は製剤及びキット製剤として国内出願：特願 2024-089728 および国際出願：PCT/JP2025/019433を行っています。



IV. 研究成果の公表

本研究成果は、2026年1月20日、国際学術誌「Advanced Science」誌に掲載されました。

【論文タイトル】 DEL-1 is an Endogenous Senolytic Protein that Inhibits Senescence-Associated Bone Loss

【著者】 Lim JH, Sirisereephap K, Wang H, Trimaglio G, Chung KJ, Korostoff J, Kajikawa T, Li X, Surboyo MDC, Maekawa T, Chavakis T, Hajishengallis G.

【doi】 10.1002/advs.202509263.

V. 謝辞

本研究は、文部科学省科学研究費助成事業（基盤B・23K24525、国際共同研究加速基金（海外連携研究））、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）（橋渡し研究プログラム北海道大学拠点:JP23ym0126801j、JP24ym0126801：前川知樹）、持田記念医学薬学振興財団の支援を受けて行われました。

【用語解説】

(注 1) SASP

Senescence-Associated Secretory Phenotype の略称で、日本語では「細胞老化関連分泌表現型」と呼ばれる。寿命が来て分裂を止めた細胞（老化細胞）が、周囲にさまざまな物質を撒き散らす現象のこと。SASPは、老いた細胞が周囲に送る SOS 信号のようなもので、それが長引くと慢性的な火種となって体に害を及ぼす。アンチエイジングや再生医療の分野では、この SASP をいかにコントロールするかが大きなテーマとなっている。

(注 2) BM-MSC

私たちの骨の中にある骨髄という組織に存在する間葉系幹細胞のこと。幹細胞とは、自分と同じ細胞を増やす能力（自己複製能）と、別の種類の細胞に変化する能力（分化能）を併せ持った特別な細胞を指す。骨、軟骨、脂肪細胞だけでなく、筋肉や神経の細胞など、様々な組織の細胞に分化する能力を持っている。

(注 3) セノリティック薬（セノリティクス）

体内に蓄積した老化細胞を「選択的に」死滅（除去）させる薬のこと。英語の「Senescence（細胞老化）」と「Lytic（分解・溶解）」を組み合わせた造語で、日本語では「老化細胞除去薬」とも呼ばれる。

(注 4) アポトーシス

BM-MSC、SASP、セノリティクスを理解する上で、最後のパズルの一片がアポトーシス（Apoptosis）である。アポトーシスとは、個体をより良い状態に保つために、細胞にあらかじめ組み込まれたプログラムされた細胞死のこと。

(注 5) 抗老化治療

本来、異常になった細胞はアポトーシスで静かに消えるはず。しかし、一部の細胞は死のプログラム（アポトーシス）から逃れ、居座り続ける。その居座った老化細胞が有害な物質

(SASP) を撒き散らし、慢性炎症を起こす。そこでセノリティック薬または DEL-1 を投与することで逃げ回る老化細胞に、強制的にアポトーシスを再開させる。すると老化細胞が掃除されてきれいになった場所に、BM-BMS からの新しい細胞が組織を修理する。つまり、「セノリティクスで悪い細胞をアポトーシスさせ、MSC で新しい細胞を補給する」というのが、最強の若返り、または抗老化治療のシナリオの一つとされている。

本件に関するお問い合わせ先

新潟大学大学院医歯学総合研究科高度口腔機

能教育研究センター／研究統括機構

研究教授 前川 知樹（まえかわ ともき）

E-mail : maekawa-t@dent.niigata-u.ac.jp