

レントセルチブは「人間の生物学的年齢を若返らせた」のか——Nature Biotechnology論文、臨床試験、企業発表を突き合わせた検証

要約

結論から言えば、現時点で「レントセルチブ (rentosertib) が人間の生物学的年齢を若返らせた」と断定するのは、論文が実際に示した証拠より強すぎる表現です。より正確には、特発性肺線維症 (IPF) 患者42人の血清プロテオームを12週間追跡した探索的サブ解析で、レントセルチブ投与後に、複数のプロテオミクス老化クロックが「若い方向」への変化を検出した、という研究です。親試験そのものは71人を4群に無作為化した二重盲検プラセボ対照Phase 2a試験でしたが、老化クロック解析はそのうち試験完遂者から同意を得た42人だけを対象としています。したがって、老化解析部分はITT (intention-to-treat) 解析ではありません。

1

この42人では、6種類のプロテオミクス老化クロック×3実薬群×3追跡時点、計54比較のうち**21比較がFDR補正後 $Q < 0.10$** となり、とくに4週時点では18比較中11比較が有意でした。60 mg 1日1回群では4つの暦年齢型クロックすべてが4週時に若年方向へ動き、変化量はおおよそ**-2.71~-3.46年**でした。さらに患者ラベルを10万回シャッフルした置換検定では、21件という有意結果数が偶然に生じる確率は **$P < 0.0001$** とされています。したがって、「何らかの薬剤依存的なプロテオーム変化を複数の時計が拾った」という統計的シグナルそのものは、単なる偶然だけでは説明しにくい結果です。

2

しかし、これを「**老化そのものの逆転**」と解釈するには大きな飛躍があります。四つの暦年齢型クロックは互いに強く相関し、一部のタンパク質を共有しており、六つの「独立した生物学的計測」が一致したわけではありません。さらにIPFは全身性の炎症・線維化・老化関連シグナルを血中タンパク質に強く反映する疾患であり、薬が病気を改善したために血液のタンパク質パターンが「若い健康者に近づいた」可能性と、基礎老化プロセスそのものを遅らせた可能性を、この試験は分離できません。最終論文自身もその点を明記し、「**確定には非IPF集団での検証が必要**」としています。

3

特に重要なのは、公開された査読記録です。査読者は、**小標本、疾患改善との交絡、時計間の非独立性、4週後のピーク、用量依存性の不明瞭さ、「老化逆転」という因果的表現**を問題視しました。著者側も最終的に、解析を「exploratory / hypothesis-generating」と位置づけ、老化そのものを因果的に逆転させた証拠ではないことを認め、初稿より主張を弱めています。

4

一方、Insilico Medicineの公式発表は「six clocks unanimously indicated that rentosertib reversed predicted biological age」など、論文より一段強い表現を採っています。これは「**予測された年齢が下がった**」という限定を付ければ方向としては論文と一致しますが、一般読者が「身体が実際に3~4歳若返った」「寿命が延びることが証明された」と理解するなら誤りです。企業発表にある「6つすべて」という表現も、全群・全時点で6クロックすべてが統計的有意だったという意味ではありません。

5

安全性についても、「問題なし」とまとめるには慎重が必要です。71人の親試験では総TEAE発生率はプラセボ70.6%に対し実薬72.2~83.3%と大差ありませんでしたが、**治療関連AEはプラセボ29.4%に対し実薬群を合わせ63.0%、治療関連SAEは実薬9.3%対プラセボ0%、治療中止に至ったAEは実薬18.5%対プラセボ11.8%**でした。肝障害・肝機能異常、下痢、低カリウム血症が主要な懸念です。12週間のデータから長期geroprotectorとしての安全性は判断できません。

6

本調査の総合判定は、「有望で追試価値の高い薬理学的シグナルだが、『人間の老化を逆転した』証拠としてはまだ低～中程度の確度」です。現時点で最も妥当な表現は、

「レントセルチブは、IPF患者において12週間の治療中、複数の関連した血中プロテオミクス老化クロックを若年方向へ変化させた。だが、それが疾患改善を超えた全身的・持続的な老化逆転を意味するかは未証明である」

となります。これは最終論文そのものの慎重な結論にも近い評価です。 7

研究設計と主要結果

Nature Biotechnology論文 Integration of proteomic aging clocks in a phase 2a clinical trial supports simultaneous geroprotective assessment は、レントセルチブのPhase 2a IPF試験 NCT05938920 で保存された血清を利用し、「新薬の疾患治療試験の中に、geroprotective（老化防御的）作用の評価を同時に組み込むか」を検討した研究です。親試験の本来の目的は老化ではなく、IPFにおける安全性・忍容性、薬物動態と予備的有效性でした。 8

親試験は中国の多施設で実施された無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験で、成人IPF患者を1:1:1:1に割り付け、30 mg 1日1回（QD）、30 mg 1日2回（BID）、60 mg QD、プラセボを12週間投与しました。割付にはinteractive response technologyが使用され、被験者・治験医・解析者はデータ固定まで盲検化されていました。標準治療のピルフェニドンまたはニンテダニブ等は条件を満たせば継続可能でした。 9

128人がスクリーニングされ、71人が無作為化されました。30 mg QD 18人、30 mg BID 18人、60 mg QD 18人、プラセボ17人です。16人が治療期間終了前に中止し、55人が12週間を完遂しました。プロテオーム解析への同意は試験終了後、この55人全員に提示され、43人が同意、1人は12週のプロテオーム測定欠損のため除外され、最終的な老化クロック解析は42人でした。各群はプラセボ11人、30 mg QD 11人、30 mg BID 11人、60 mg QD 9人です。平均年齢は約67.1歳で、42人全員がAsianと記載されています。 10

この「71人→55完遂→43同意→42解析」という流れは、老化研究の解釈に非常に重要です。



このフローは論文MethodsとExtended Dataに基づきます。 11

親試験の主要評価項目は少なくとも1件のTEAEを経験した患者割合であり、プロテオミクス老化年齢は主要・副次臨床エンドポイントではありませんでした。FVC、DLCO、FEV1、Leicester Cough Questionnaire、6分間歩行距離、IPF急性増悪などが副次評価項目でした。血清IPFバイオマーカーとOlink血液プロテオームは探索的解析として計画されていましたが、今回の「6種類の老化クロックによるgeroprotection判定」自体が登録された確証的エンドポイントだったという証拠は確認できません。 12

重要な統計結果

指標	結果	解釈
老化クロック解析人数	42人	元のRCT 71人の59%に相当するcomplete-case型サブセット。 13

指標	結果	解釈
測定	Olink Explore 3072、QC 後2,841タンパク質	baseline、2週、4週、12週。 ¹³
クロック×治療×時 点	6×3×3 = 54比較	プラセボ対比。
FDR有意	21/54、Q<0.10	偶然だけでは説明しにくい、通常の5% FDRより 緩い。 ²
4週時点	11/18がQ<0.10	シグナルのピーク。 ¹⁴
30 mg BID	9比較がQ<0.10	もっとも一貫した時計応答。 ¹⁴
60 mg QD	7比較がQ<0.10	FVC改善が最も大きい投与法とは時計応答が一致 しない。 ¹⁴
30 mg QD	5比較がQ<0.10	時計効果は弱め。 ¹⁴
60 mg QD、4週、4 暦年齢型クロック	-2.71~-3.46年、すべて Q<0.10	「数年間若返った」の主要な根拠。ただし“年”は モデル出力の単位。 ¹⁴
artery OrganAge mortality	-6.95~-16.57 “years”	全体の実年齢が7~17歳戻った意味ではない。 mortality scoreの年換算なので別物。 ¹⁴
ラベル置換検定	100,000回、P<0.0001	21件という総有意数がランダム割付の偶然だけで 出る可能性は低い。 ¹⁵
ΔFVCによるΔBioAge 説明率	median R ² 0.06 、範囲 0.01~0.18	FVCだけでは時計変化の大部分を説明しない。た だしIPF改善全般との独立性を証明するものでは ない。 ¹⁶
年齢関連タンパク質 との重なり	1.74倍 enrichment、 P<0.001	UK Biobankの通常加齢シグナルとの関連を支持。 ¹⁶
30 mg BID vs UKB加 齢方向	Spearman r= -0.30 、 P<0.01	年齢とともに増えるタンパク質を薬が下げる等、 若年方向への逆相関。 ¹⁶
60 mg QD vs UKB加 齢方向	r=-0.097、P=0.37	同じ支持は得られていない。 ¹⁶
placebo SenMayo	NES=1.48、 Q<0.01	プラセボで老化・細胞老化関連タンパク質が上 昇。 ¹⁷
処置群SenMayo/ CellAge	多くで逆方向、Q<0.05	senomorphic仮説を支持するが、同じOlinkデー タからの二次解析。 ¹⁷

なお、論文は群間の標準化効果量として**Cohen's d**と**95% CI**を計算し図示しています。計算式は治療群とプラセボ群のベースラインからのΔBioAgeの平均差をプール標準偏差で割る通常のCohen's dで、負値が若年方向を表します。ただし、各クロック・各群のdとCIの数値一覧は本文には表形式で提示されておらず、図から読み取る形です。このため、個々の時計について精密なd値を“数値化して再掲”するより、原論文Figure 3の95% CIを確認するのが適切です。 ¹⁸

親試験の臨床アウトカムでは、12週FVC平均変化は、プラセボ-20.3 mL、30 mg QD -27.0 mL、30 mg BID +19.7 mL、60 mg QD +98.4 mLでした。60 mg QDの平均値そのものの95% CIは+10.9~+185.9 mLですが、会社の香港上場関連開示に示された調整済みプラセボとの差は**+97.4 mL、SE 69.69 mL、P=0.1622**で、通

常の5%水準では統計的有意ではありません。したがって、Phase 2aでFVCに「有望な用量反応傾向」があったことと、「IPFの臨床有効性が確立した」ことは区別すべきです。 ¹⁹

老化クロックと統計の読み解き

今回使用されたのはProtAge、OrganAge_chrono、OrganAge_mortality、PAC、ipfP3GPT、PAOPACの6モデルです。大別すると、**暦年齢を予測する時計**と、**死亡リスクをより直接的に予測する時計**が混在しています。これは重要で、すべての出力を同じ「実際の生物学的年齢〇歳」として読むことはできません。 ¹³

クロック	主な学習目標	アプローチ	この研究での注意点
ProtAge	暦年齢	LightGBM、204タンパク質	UK Biobank 45,441人で開発。暦年齢との $r=0.94$ 、China Kadoorie/FinnGenでも $r\approx 0.92\sim 0.94$ と外部検証済み。 ²⁰
OrganAge_chrono	暦年齢・臓器別	古典的ML	血中タンパク質から臓器別の老化を推定。 ²¹
OrganAge_mortality	死亡リスク	古典的ML	出力を「年」に変換しているが、実年齢予測とは異なる。 ¹³
PAC	全死亡リスク	古典的ML	UKB 53,021人、平均13.3年追跡。死亡・疾患リスクを予測する時計。 ²²
ipfP3GPT	主として年齢・IPF文脈	deep learning	IPFと老化を扱うpathway-awareモデルで、疾患特異的シグナルとの重複には特に注意。 ²³
PAOPAC	暦年齢型	古典的ML	organ-proxyを用いる新しいモデル。今回の論文では他時計と統一Python実装。 ¹³

ProtAgeは比較的良好に検証されたモデルです。UK Biobankの2,897血漿タンパク質から204を選び、LightGBMで暦年齢を予測し、UKBではPearson $r=0.94$ 、中国・フィンランドの独立集団でも $0.92\sim 0.94$ でした。またProtAgeGapは多疾患、身体機能、認知、全死亡に関連しています。これは「時計が健康状態と無関係な単なる数字」ではないことを支持します。 ²⁰

一方で、「**年齢・死亡を予測できる**」ことと、「**薬でその値を下げれば寿命や健康寿命が伸びる**」ことは別の命題です。後者には、バイオマーカーの介入反応性、因果性、臨床転帰との縦断的な対応が必要です。Nature Biotechnology論文自身も、時計が有害な加齢過程だけでなく代償的・適応的プロセスを拾う可能性を認め、「時計単独では因果性を確立できない」と述べています。 ²⁴

今回、4つの暦年齢型時計のベースラインでの実年齢とのSpearman相関は概ね $0.70\sim 0.84$ 程度で、線形オフセット補正後のRMSEは4年未満でした。対して死亡型時計の実年齢との相関は $0.16\sim 0.23$ と低く、これはそもそも暦年齢予測を目的としていないためです。暦年齢型時計同士は $r\approx 0.78\sim 0.89$ とかなり強く相関し、死亡型と暦年齢型の間にも一定の相関があります。したがって、「6/6で一致」は確かにクロック固有の偶然を減らす材料ですが、**6つの完全に独立した再現実験が成功したのと同じ強さではありません**。 ²⁵

さらにLTBP2は全6時計の重要特徴に含まれていました。LTBP2を含む複数の時計構成タンパク質は、線維化、炎症、老化の複数プロセスに関係します。つまり、「時計が若くなった」理由が、加齢プロセスの抑制なのか、線維化・炎症の抑制なのかをタンパク質だけから完全に切り分けることは難しい構造になっています。 ²⁶

統計面では、評価できる点もあります。54比較にBenjamini-Hochberg補正を適用し、さらに10万回の patient-label permutationで「有意結果数21」という全体シグナルを検証したことは、単純なp-hacking批判への有効な反論です。重症AE（grade ≥3）を経験した6人を除いた感度分析でも、30 mg BID 9件、60 mg QD 7件、30 mg QD 5件という大まかなパターンが維持されました。BMIとの関連について54検定を行っても、名目P<0.05は3件のみ、BH補正後はすべてQ>0.25でした。²⁷

それでもいくつかの弱点が残ります。第一に、主な老化比較には**Q<0.10**が採用されており、通常のQ<0.05より探索的な基準です。GSEAではQ<0.25も用いられています。第二に、若年方向を仮定した**one-sided Mann-Whitney U検定**が用いられています。方向仮説が事前に妥当なら許容されますが、探索研究としては効果を検出しやすくなります。第三に、クロック間相関が強いため54検定は独立ではありません。置換検定はこの点のある程度織り込んでいますが、個別の「21件」すべてを真陽性と保証するものではありません。²⁸

回帰トゥザミーン（regression to the mean） も完全には除外できません。ΔBioAgeは1回のベースライン値との差なので、ベースライン測定誤差が極端だった患者では、次回値が自然に平均方向へ戻ります。プラセボ群を置いたランダム化比較は、この問題を単純な前後比較より大幅に軽減します。しかし、老化解析では各群9～11人しかなく、かつランダム化後に試験完遂・事後同意・完全データという選択がかかっています。群ごとの偶然のベースライン偏りや測定誤差があれば、差分の回帰トゥザミーンは残り得ます。2回以上の独立したベースライン採血を行うrun-in設計なら、この問題をより直接的に評価できます。¹¹

4週でシグナルが最大になり12週では有意結果が減った点も重要です。著者はこれを「rebound」ではなく plateauと解釈し、4週から12週への直接比較では各clock-arm combinationにP<0.05の有意な悪化はなかったと報告しています。しかし、小標本である以上、これは「4週に本当に3歳若返り、その後維持した」ことを証明するものでもありません。短期の炎症、薬物動態、測定変動、代償的シグナルなど複数の説明が可能です。著者自身も後期変化がcontext-specific protein dynamicsの統計的アーティファクトである可能性を認めています。²⁹

また、論文が「senomorphic effectの独立した証拠」と呼ぶSenMayo/CellAge解析も、実験的には**同じOlink 血清プロテオームを別の遺伝子セットで再解析したものです**。外部のUK Biobank比較は参照集団が独立していますが、薬剤側の係数は同じ42人のデータです。したがって、これは有用な**analytical triangulation**ではあっても、別組織・別技術・別コホートによる独立再現ではありません。³⁰

論文・公式発表・臨床登録・報道の照合

三つの情報源は、試験の骨格については概ね一致しています。しかし、「老化逆転」の表現には明確な温度差があります。

項目	Nature Biotechnology論文	Insilico公式発表	NCT05938920／ 親Phase 2a報告	評価
対象	IPF患者のプロテオームサブ解析42人	42人を強調	親RCT 71人	企業発表だけ読むと、老化解析がRCT全71人で行われたと誤認しやすい。 ³¹
試験デザイン	randomized, double-blind, placebo-controlled	同様	同様	整合。 ³²

項目	Nature Biotechnology論文	Insilico公式発表	NCT05938920／ 親Phase 2a報告	評価
投与	30 QD、30 BID、 60 QD、placebo	同様	同様	整合。
期間	12週	12週	12週	整合。
本来の primary endpoint	親試験は安全性	aging reversalを 前面に出す	≥1 TEAEを経験 した割合	老化は確証的primary endpointではない。 ¹²
老化解析	6時計。54比較中 21がQ<0.10	「6 clocks unanimously indicated reversal」	登録された臨床 主要評価項目で はない	「6つすべてが全解析で 有意」と読むのは過 大。 ³³
老化の因果 解釈	抗線維化作用との 分離不能、非IPF試 験が必要	“strong biological age reversal”等の 強い表現	aging claimなし	最も大きな表現差。 ³⁴
FVC	60 QD +98.4 mL	効果を強調	placebo -20.3、 60 QD +98.4 mL	数値は概ね一致。ただ し群間調整P=0.1622で 確証的ではない。 ¹⁹
安全性	元RCTを参照	“manageable/ well tolerated”を 強調	treatment- related AEは実 薬で増加	総TEAEだけでなく原因 関連AEを見る必要。 ³⁵
実施施設	Methodsは22 sites	一部発表は21 sites	ATS報告は22 sites	小さな記載差。募集施 設数／実施施設数など 定義差の可能性。 ³⁶
プロテオーム	採血は縦断的、最 終解析42人	prospectively collectedを強調	血液Olinkは exploratory endpoint	試料収集の予定性と、 「6時計geroprotection 解析」の事前規定性は 別問題。 ³⁷

Insilicoの発表で最も注意すべき語は“reversed predicted biological age”です。「**predicted**」まで含めれば技術的にはかなり正確です。問題は、それがニュース見出しで「人間の生物学的年齢を逆転」に短縮されると、**予測モデルのスコア低下→実体としての老化逆転**という意味のすり替えが起こることです。³⁸

また公式発表は、30 mg BID群などで「約3～4年」の逆転を強調しています。論文本文で明示される分かりやすい数値の一つは60 mg QDで4つの暦年齢型時計が4週時に-2.71～-3.46年ですが、臓器別mortality clockではさらに大きな「年」換算値も生じます。これらはすべて同じ尺度ではないため、「最大何歳若返った」というランキングにするのは不適切です。特にmortality-based modelは暦年齢との相関が0.16～0.23しかなく、出力年数を実年齢そのものとして扱うべきではありません。³⁹

査読過程は、企業広報を評価する上で非常に示唆的です。査読者は、当初の“clinical age reversal”に近いframingに対し、①IPF改善による血液正常化を除外できない、②サンプルが小さい、③時計は相関している、④4週から12週の動態が不安定、⑤30 mg BIDと60 mg QDで結果が異なる理由はpost hoc、⑥時計が因果的な老化学を測る証拠はない、といった点を指摘しました。著者は最終稿でこれらをかなり受け入れ、老化逆転の断定を後退させています。⁴⁰

これはネガティブな意味だけではありません。査読で批判点が表面化し、問題のある循環的解析が削除され、置換検定やBMI・重症AE感度分析が追加されたことは、最終論文の信頼性をむしろ上げています。ただし、それだけに、最終論文より強い「若返った」という広報表現には距離を置くべきです。 41

業界報道でも、AI設計薬がPhase 2aまで到達してFVC改善傾向を示した点が大きく取り上げられました。一方、Drug Discovery Trendsなどは、肝毒性・下痢による中止といった安全性シグナルにも言及しています。したがって、「AI薬が初めて人を若返らせた」というストーリーより、**AI発見・設計候補が臨床PoCに達し、同時に老化バイオマーカー上の興味深い探索シグナルを示した**という位置づけの方が、報道事実にも近いです。 42

バイアス・再現性・安全性

この研究の最大の内部妥当性上の長所は、元データが**無作為化・二重盲検・プラセボ対照試験**から生じていることです。通常の一群前後比較型「anti-aging」研究と比べれば、季節変動、時間経過、プラセボ効果、一般的な疾患変動をある程度制御できるため、証拠レベルは明らかに高いです。 43

最大の弱点は、老化解析の42人が無作為化71人そのものではない点です。55人の完遂者に試験終了後同意を求めて43人が参加し、完全データ42人が解析されました。したがって、**post-randomization selection**が生じています。治療中止・試験完遂・事後同意が患者の健康状態や副作用と関連していれば、42人内で元のランダム化の均衡が保証されるとは限りません。重症AEを経験した6人を除外した感度分析が安定していたことは安心材料ですが、「そもそも解析サブセットに入らなかった患者」の選択バイアスまでは解決しません。 44

外部妥当性も限定的です。対象は平均約67歳、IPFを有するAsian集団であり、一般の健康な50代、80代、他の民族集団、女性・男性の各層、フレイル高齢者などに同じ効果が出るかは不明です。ProtAgeそのものは中国・フィンランドでも外部検証されていますが、**時計の外部妥当性と、レントセルチブ介入効果の外部妥当性は別問題**です。 45

期間も12週間に過ぎません。通常の高齢化は年単位・十年単位で進行するため、12週で血中タンパク質が若年方向に動いたことから、寿命、健康寿命、フレイル、認知機能、心血管イベント、がん、感染症リスクが改善すると推論することはできません。最終論文も「modest sample size」「relatively short duration」「computational approachesの優位」「complementary omics欠如」を制約として挙げています。 43

再現性についてはプラス材料もあります。2,841タンパク質の処理方法、LMEM、GSEA、Cohen's d、UK Biobankとの比較などがMethodsに具体的に記述され、統一クロック実装のコードも公開されています。OlinkのNPX変換、ProtAgeのUKBスケーラー、OrganAgeの標準化手順まで記載されており、計算部分は比較的再現しやすい研究です。 46

ただし、**科学的な独立再現はまだありません**。論文の責任著者はInsilico Medicine CEOで、多数の著者がInsilico社員であり、同社はrentosertibの開発主体です。複数の時計開発者が共著者として参加している点は実装の正確性には有利ですが、「別スポンサー・別研究チームが同じ結果を再現した」ことは異なります。 15

安全性をどう読むべきか

親Phase 2aの安全性データは次の通りです。

安全性指標	Placebo	Rentosertib	評価
≥1 TEAE	12/17 = 70.6%	30 QD 72.2%、30 BID 83.3%、 60 QD 83.3%	全AE率は大きく離れていない。 ⁴⁷
Treatment-related AE	5/17 = 29.4%	合計34/54 = 63.0%	実薬で明確に多い。 ⁴⁸
Grade 3 TEAE	23.5%	33.3%	小標本なので精密比較困難。 ⁴⁸
Grade 3 treatment-related AE	5.9%	16.7%	実薬側で多い。 ⁴⁸
SAE	17.6%	24.1%	数は小さい。 ⁴⁸
Treatment-related SAE	0%	9.3%	長期開発で注視すべき。 ⁴⁸
AEによる中止	11.8%	18.5%	実薬側が高い。 ⁴⁸
死亡	0	1例	30 mg BID、薬剤とは無関係と判定。 ⁴⁹

個別事象では、低カリウム血症、肝機能異常、下痢、ALT上昇が目立ち、AEによる中止12例のうち7例は肝障害・肝機能異常によるものでした。そのうち4人はニンテダニブを併用しており、薬物相互作用または重複毒性の可能性は今後検証が必要です。現データだけでrentosertib単独との因果関係を断定することはできません。⁵⁰

さらに会社の香港上場関連開示によれば、米国Phase 2a試験は2025年5月にFDAからclinical holdを受け、FDAは**安全性モニタリングと、確認された検査所見・関連安全性の記載明確化**を求めました。会社が対応を提出した後、2025年10月にholdは解除されています。hold解除は「問題なし」の証明ではなく、規制当局の要求を満たして試験再開可能になったという意味です。一方、恒久中止ではなかったことも重要です。⁵¹

したがって、現時点で言えるのは「**12週間のIPF試験で全体TEAE率はプラセボと大差なかったが、治療関連AE、とくに肝・消化器系の事象には明瞭な監視課題があり、老化予防目的で長期投与できるほど安全性が確立してはいない**」ということです。病気の重いIPF患者で許容されるリスクと、健康高齢者のgeroprotectionで許容されるリスクは全く異なります。

信頼度スコア

以下は論文の公式評価ではなく、**今回の資料を基にした5点満点の分析者評価**です。

評価項目	スコア	理由
親Phase 2aの試験デザイン	4.0/5	無作為化・二重盲検・プラセボ対照。ただし小規模・短期。
「薬が血清プロテオームを変えた」証拠	4.0/5	多数タンパク質、プラセボ対照、LMEM、置換検定で支持。
「老化クロック値を若年方向へ変えた」証拠	3.5/5	21/54、置換P<0.0001。ただしN=42、関連した時計、Q<0.10。

評価項目	スコア	理由
解析サブセットの内部妥当性	2.5/5	71人中42人のpost-randomization complete-case解析。
疾患改善から独立したgeroprotection	1.5/5	FVC R ² は小さいが、IPF全体の生物学的正常化は除外不能。
「人間の老化を逆転した」因果主張	1.5/5	surrogate biomarkerのみ。健康寿命・死亡・機能転帰なし。
外部妥当性	1.5/5	中国のIPF患者、12週。健康者・他疾患への一般化不可。
計算再現性・透明性	4.0/5	Methods、コード、データ、公開査読が比較的充実。
短期安全性	3.0/5	全TEAEは許容範囲だが肝障害・下痢等を要監視。
長期geroprotector安全性	1.0/5	12週では判断不能。
総合：「若返り」報道の信頼度	2.0/5	興味深いバイオマーカー結果だが、文字通りの若返りを意味しない。

AI創薬の規制・倫理・知財

レントセルチブが科学史上興味深いのは、老化クロック以上に、AIが標的探索と化合物設計の双方に深く使われた候補がPhase 2aのヒト臨床データまで到達したことです。Insilicoの先行Nature Biotechnology研究では、PandaOmicsを用いてTNIKを線維症標的として選び、生成AIベースの化学設計ワークフローからINS018_055、後のrentosertibを生成し、前臨床候補選定まで約18カ月で進めたと報告しています。動物モデルでは抗線維化・抗炎症作用が確認され、78人の健康成人を含むPhase 1でも薬物動態と忍容性が評価されました。⁵²

ただし、「AI設計薬」だから承認基準が緩くなるわけではありません。FDAが2025年に公表したAI規制意思決定に関するdraft guidanceは、AIモデルによって生成された安全性・有効性・品質データを規制判断に使う際のcontext-of-useに応じたrisk-based credibility frameworkを示しています。一方で同ガイダンスは、AIを薬物“discovery”に使うこと自体は対象外と明記しています。つまりAIで分子を発見したか、従来のメディシナルケミストリーで発見したかにかかわらず、その分子には通常通り非臨床毒性、IND、Phase 1-3、製造品質、リスク・ベネフィットのエビデンスが要求されます。⁵³

FDAの2026年時点のAI drug-developmentページでも、2025年draft guidanceとGood AI Practiceの取り組みが継続して掲げられています。したがって「AIが設計した」という事実は、創薬プロセスの効率性に関する情報であって、有効性の臨床証拠そのものではありません。⁵⁴

老化クロックにはもう一つ規制上の壁があります。論文自身が指摘する通り、現行FDA枠組みでは「aging」という曖昧な適応症をそのまま承認対象にするより、認知症、線維症、心血管疾患などの認められた疾患で探索的薬力学バイオマーカーとして測るか、リスクの高い高齢者集団で試験する方が現実的です。老化クロック値を製品ラベル上の臨床効果の根拠にするには、臨床転帰との関係を確立するか、FDA Biomarker Qualificationのような枠組みで用途を明確にする必要があります。²⁴

ここには倫理的な非対称性があります。IPF患者は生命を脅かす進行性疾患を持つため、一定の肝毒性や重篤AEリスクを受け入れる合理性があります。一方、健康な70歳に「老化を3歳戻す」目的で薬を何年も投与する

場合、許容されるリスクははるかに小さくなります。したがって、今回のPhase 2aの安全域をそのまま「anti-aging薬として許容可能」と解釈することはできません。

インフォームド・コンセントの観点でも、今回の研究は興味深い例です。血清は試験中にbaseline、2、4、12週で収集されましたが、プロテオームサブ解析への同意は試験終了後に55完遂者へ提示されています。倫理審査と書面同意の下で実施されているため、それ自体が不適切という意味ではありませんが、**科学的には事後同意による選択バイアス、コミュニケーション上は「老化試験として最初から42人を無作為化した」と誤認させない透明性が重要です。** 55

知的財産については、AIが化合物を提案しても「AI自身」を発明者として記載できるわけではありません。USPTOの2025年改訂ガイダンスは、AI-assisted inventionにも従来と同じinventorship基準を適用し、**発明者として記載できるのは自然人のみ**としています。AIを利用した発明そのものは特許不適格ではなく、適切な人間の発明者が存在すれば特許保護の対象になり得ます。 56

したがってAI創薬では、分子そのもののcomposition-of-matter patent、用途特許、製法・製剤特許に加え、AIモデル、学習データ、スコアリング法を特許か営業秘密のどちらで守るか、どの研究者が「発明概念」に十分寄与したか、企業と研究者の権利帰属、といった問題が重要になります。なお、本調査ではrentosertibの全世界の個別patent familyについてclaim-by-claimのFTO監査までは行っていないため、特定特許の有効性や独占範囲については断定しません。

今後の研究課題と総合評価

この研究を本当に「geroprotectorのヒト実証」へ発展させるには、同じ解析を人数だけ増やすのでは不十分です。**疾患治療効果、短期タンパク質変動、統計的時計変化、本物の老化速度変化を分離する試験**が必要です。論文自身も、非IPF集団、multi-omic clock、直接的なsenescent-cell burden、組織解析、事前規定された薬力学指標と機能転帰を要求しています。 57

最優先は、**独立した非IPF集団でのランダム化プラセボ対照再現**です。比較的安全性が許容できる年齢関連疾患患者から始め、次いでリスクの高い高齢者へ進むのが合理的です。健康者を対象とする場合は、肝障害、下痢、電解質異常など既知のシグナルを踏まえたより厳格なrisk-benefit評価が必要になります。

第二に、老化エンドポイントを**試験開始前にClinicalTrials.gov・protocol・SAPで明確にprespecify**すべきです。「6時計のうち良かったもの」ではなく、primary aging biomarkerを1~2個に限定し、残りを階層的secondary endpointにすることで多重性を抑えられます。クロック同士が相関することを事前にモデル化し、global testまたはmultivariate endpointを用いる方が、54個の個別検定より説得力があります。

第三に、回帰トゥザミーン対策として投与前採血を2~3回行い、その平均をbaselineにするべきです。採血時刻、絶食、感染、運動、薬剤併用を標準化し、サンプルを治療群・時点に対して盲検化した形でプレートヘランダム配置する設計が望まれます。

第四に、**プロテオーム以外の独立モダリティ**が不可欠です。DNA methylation clock、pace-of-aging指標、metabolomics、免疫細胞組成、炎症マーカーに加え、握力、歩行速度、フレイル指数、心肺運動能、認知、ワクチン応答など機能指標を測るべきです。同じ血清タンパク質を別のアルゴリズムに通した結果だけで「多面的再現」とするのは不十分です。論文もmulti-omic、single-cell、spatial、histopathologyなどの必要性を認めています。 58

第五に、IPFで検証を続ける場合にはFVCだけでなく、CT線維化量、COL1A1/FN1/MMP等の線維化指標、CRP等の炎症、症状、急性増悪を同時計測し、**mediation analysis**で「rentosertib → IPF改善 → clock若年化」と「rentosertib → aging pathway → clock若年化」を可能な限り分ける必要があります。今回 ΔFVC の R^2

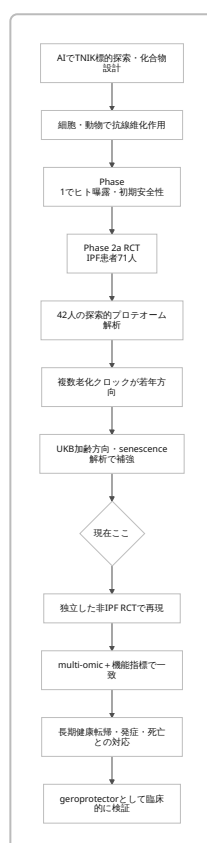
が中央値0.06だったことは出発点にはなりますが、「FVCで説明されない＝aging効果」という論理にはなりません。 16

第六に、追跡期間を少なくとも6～12カ月、geroprotectionを本格的に評価するのならさらに長期化し、投与中止後も時計変化が持続するのを見る必要があります。4週だけ急速に「3歳」若くなるのであれば、それは老化速度の変化より、急性の薬理学的state markerである可能性も考える必要があります。

第七に、安全性では肝酵素、ビリルビン、カリウム、消化器症状、併用ニンテダニブとの相互作用、長期曝露による免疫・代謝影響を重点的に監視する必要があります。30 mg BIDと60 mg QDは総日量60 mgで同じなのに老化クロック応答が異なり、60 mg QDはCmaxがより高いことから、PK-PD解析によって「平均曝露」ではなくpeak/troughがプロテオームをどう変えるかを前向きに検証する価値があります。論文中のこの投与法仮説は現時点ではpost hocであり、査読応答でも著者自身がその点を認めています。 59

一方、IPF治療薬としては開発が次段階へ進んでいます。Insilicoは2026年に中国でPhase IIIを開始したと報告しており、より大規模・長期間のFVC低下を評価する試験が、少なくともIPF治療薬としての有効性と長期安全性をより明確にするはずです。ただし、Phase IIIでFVCが改善しても、それだけではgeroprotectionは証明されません。逆に、将来保存血清を使って老化クロックを測るのであれば、今回よりはるかに強い再現試験になり得ます。 60

最終的な証拠の階層を整理すると、現在到達しているのは中央付近です。



前臨床からPhase 2aへの経路は一次研究で裏付けられていますが、老化に関してはFVC以降がまだ探索的段階です。 61

総合評価として、レントセルチブ研究を「anti-agingのデマ」と切り捨てるのも、「人類初の若返り薬」と呼ぶのも、どちらもデータに忠実ではありません。親試験がランダム化プラセボ対照であり、複数クロッ

ク、10万回置換検定、UK Biobank比較、senescence pathway解析が同じ方向を指した点は、従来の小規模な“若返りバイオマーカー”研究よりかなり興味深いものです。 62

しかし、それを上回る制約があります。老化解析は42人の事後選択サブセット、12週間、IPF患者のみであり、時計は互いに相関し、同じ血清プロテオームを共有しています。病気が改善して血液が「健康な若い人に似た」だけという説明を排除できず、健康寿命・死亡・身体機能に何が起きるかは未測定です。そして公開査読で著者自身が最終的に、この研究からrentosertibの「human geroprotector status」を決定的に主張できないことを認めています。 63

したがって、2026年9月時点のエビデンスに最も忠実な判定は次の通りです。

「レントセルチブが人間の生物学的年齢を若返らせた」：未証明。

「レントセルチブがIPF患者の血中プロテオームを、複数の老化予測モデル上で若年方向へ変化させた」：かなり支持される。

「その変化が単なるIPF・炎症・線維化改善を超えたgeroprotective作用である」：示唆はあるが、証拠は弱～中程度。

「健康な人でも老化速度を遅らせ、健康寿命や寿命を延ばす」：現時点では証拠なし。

この区別こそが、Nature Biotechnology論文そのものと、「AIが設計した薬が人間を若返らせた」というセンセーショナルな二次的解釈との間にある、最も重要な境界線です。

1 2 3 7 8 9 10 11 13 14 15 16 17 18 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 36 37 39 43
44 45 46 55 57 58 59 62 Integration of proteomic aging clocks in a phase 2a clinical trial supports simultaneous geroprotective assessment | Nature Biotechnology
<https://www.nature.com/articles/s41587-026-03286-y...>

4 40 41 63 media.springernature.com
https://media.springernature.com/original/springer-static/esm/art%3A10.1038%2Fs41587-026-03286-y/MediaObjects/41587_2026_3286_MOESM2_ESM.pdf

5 38 Insilico's AI-Driven IPF Candidate Rentosertib Shows ...
https://insilico.com/news/rnt0709261-rentosertib-proteomic-aging-clocks?utm_source=chatgpt.com

6 49 50 (PDF) A generative AI-discovered TNIK inhibitor for ...
https://www.researchgate.net/publication/392366960_A_generative_AI-discovered_TNIK_inhibitor_for_idiopathic_pulmonary_fibrosis_a_randomized_phase_2a_trial?utm_source=chatgpt.com

12 19 47 A generative AI-discovered TNIK inhibitor for idiopathic ...
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40461817/?utm_source=chatgpt.com

20 Proteomic aging clock predicts mortality and risk of ...
https://www.nature.com/articles/s41591-024-03164-7?utm_source=chatgpt.com

21 Plasma protein-based organ-specific aging and mortality ...
https://www.cell.com/cell-metabolism/fulltext/S1550-4131%2824%2900401-7?utm_source=chatgpt.com

22 Proteomic aging clock (PAC) predicts age - related ...
https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/accel.14195?utm_source=chatgpt.com

- 23 AI-driven toolset for IPF and aging research associates ...
https://www.aging-us.com/article/206295/text?utm_source=chatgpt.com
- 35 Insilico Announces Nature Medicine Publication of Phase ...
https://insilico.com/news/tnrecuxsc1-insilico-announces-nature-medicine-publi?utm_source=chatgpt.com
- 42 Insilico's rentosertib clears a phase 2a hurdle
https://www.drugdiscoverytrends.com/insilicos-ai-designed-rentosertib-shows-promise-in-first-phase-2a-trial-results/?utm_source=chatgpt.com
- 48 51 www1.hkexnews.hk
<https://www1.hkexnews.hk/listedco/listconews/sehk/2025/1230/11969923/sehk25121400243.pdf>
- 52 61 A small-molecule TNIK inhibitor targets fibrosis in ...
https://www.nature.com/articles/s41587-024-02143-0?utm_source=chatgpt.com
- 53 Considerations for the Use of Artificial Intelligence
https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/considerations-use-artificial-intelligence-support-regulatory-decision-making-drug-and-biological?utm_source=chatgpt.com
- 54 Artificial Intelligence for Drug Development
https://www.fda.gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research-cder/artificial-intelligence-drug-development?utm_source=chatgpt.com
- 56 Revised inventorship guidance for AI-assisted inventions
https://www.uspto.gov/subscription-center/2025/revised-inventorship-guidance-ai-assisted-inventions?utm_source=chatgpt.com
- 60 Insilico Initiates Phase III Clinical Trial for Rentosertib, Its AI ...
https://insilico.com/news/xmjnsn4l091-insilico-initiates-phase-iii-clinical-tr?utm_source=chatgpt.com