

レントセルチブによる生物学的年齢の若返り評価：プロテオミクス老化時計を統合した第2a相臨床試験の包括的解析

Gemini 3.8 Flash

論文の学術的背景とプロテオミクス老化時計の意義

2026年9月7日、学術誌『Nature Biotechnology』において、AI創薬企業インシリコ・メディシン（Insilico Medicine）および国際共同研究チームによる原著論文「Integration of proteomic aging clocks in a phase 2a clinical trial supports simultaneous geroprotective assessment」がオンライン公開された¹。本研究は、同社が生成AIを用いてゼロから分子設計したTRAF2およびNCK相互作用キナーゼ（TNIK）阻害剤「レントセルチブ（rentosertib、開発コード：ISM001-055 / INS018_055）」の第2a相臨床試験（NCT05938920）の被験者血清を用い、血中タンパク質プロファイルに基づく生物学的年齢（Biological age）の変化を包括的に解析したものである¹。

抗加齢科学（ジェロサイエンス）分野では、2013年以降、DNAメチル化アレイに基づく「エピジェネティック・クロック」が生体年齢の定量的指標として広く用いられてきた⁴。しかし、メチル化クロックは臨床試験における介入効果の読み出しにおいてモデル間の一致率が低く、測定値の変動に対する生物学的解釈や直接的な創薬標的経路との接続が困難であるという課題を抱えていた⁴。これに対し、生体機能の直接的実行因子である血中循環タンパク質を測定対象とする「プロテオミクス・エイジングクロック（血中タンパク質老化時計）」は、全身の生理学的動態や疾患・代謝変化を鋭敏に反映し、創薬標的やシグナル伝達経路との直接的なリンクを解析できる次世代バイオマーカーとして注目を集めている⁴。

本研究の学術的意義は、加齢性致死性疾患である特発性肺線維症（IPF）患者を対象とした無作為化比較試験において、異なる研究機関が独立して開発した6種類のプロテオミクス老化時計を同一の被験者プロテオームデータに統合適用した点にある¹。その結果、全6種類の老化時計すべてにおいて、レントセルチブ投与群がプラセボ群と比較して統計学的に有意な生物学的年齢の低下（最大で平均3～4歳、特定モデルにおいて最大6歳相当）を示した⁴。これは、AIによって新規同定された標的に対してAIが設計した新規化合物（First-in-class）が、ヒトの臨床試験において疾患病態の改善のみならず、全身性の生物学的老化マーカーを若年方向へと巻き戻した世界初の臨床的エビデンスとして位置づけられる¹。

レントセルチブの創薬基盤：AIによるデュアルパーパス標的の同定と分子設計

レントセルチブは、既存の長寿候補薬（ラパマイシンやメトホルミン等）の適応拡大ではなく、開発初期段階から「加齢生物学」と「難治性疾患病態」の交差点を標的として設計された低分子化合物である¹。

開発元であるInsilico Medicineは、独自のAI標的の同定エンジン「PandaOmics」を活用し、1,500以上の疾患および10,000の疾患サブタイプにわたるマルチオミクスデータ（トランスクリプトーム、プロテオーム、メチローム等）と4,000万件以上の学術・特許文献を統合解析した⁴。研究チームは加齢関

連疾患 (AAD) と非加齢関連疾患 (NAAD) を厳密に対比させ、細胞老化、プロテオスタシス崩壊、細胞間相互作用障害、細胞外マトリックス (ECM) 硬化といった「老化の主要徴候 (Hallmarks of Aging)」に深く関与する遺伝子群を抽出した⁴。その過程で、6つの主要な老化徴候において高スコアを獲得したセリン/スレオニンキナーゼ「TNIK」が、疾患病態と老化プロセスの双方を同時に標的化できる「デュアルパーパス標的 (Dual-purpose target)」として同定された¹。

標的選定後、同社の生成化学プラットフォーム「Chemistry42」を用いてTNIKの結合ポケットに最適化した分子構造を自動設計し、標的同定から前臨床候補物質 (PCC) の指名に至るプロセスをわず

か18ヶ月で完了させた³。TNIKはプロ線維化およびプロ炎症性シグナル (特にTGF- β およびWnt経路の下流) を統括するキナーゼであり、加齢とともに不可逆的に肺機能が低下する難治性疾患である特発性肺線維症 (IPF) が初代適応症として選定された⁵。前臨床および健常者を対象とした第1相試験の結果は2024年3月に『Nature Biotechnology』に掲載され、続く第2a相臨床試験の結果は2025年6月に『Nature Medicine』に報告されている³。

第2a相臨床試験プロトコルと解析コホートの構成

本研究の基盤となった第2a相臨床試験は、中国国内21箇所の医療機関において実施された多施設共同・無作為化・二重盲検・プラセボ対照比較試験である⁴。

スクリーニングされた128名の40歳以上の確定診断IPF患者のうち、適格基準を満たした71名が登録され、30 mg 1日1回 (QD)、30 mg 1日2回 (BID)、60 mg 1日1回 (QD)、およびプラセボの4群に1:1:1:1の比率で無作為に割り付けられた⁴。12週間の投与期間中、被験者からベースライン、第2週、第4週、第12週の各時点で血清サンプルが縦断的に採取された⁴。

試験全体では71名中55名 (77%) がプロトコルを完遂し、16名 (22.5%) が有害事象等を主因として脱落した⁴。有害事象は用量依存的な傾向を示し、治療関連有害事象 (TRAE) の主因は下痢、低カリウム血症、および肝機能検査値異常 (ALT上昇) であった⁴。今回のプロテオーム解析では、12週間の全測定ポイントを完了し、かつ探索的バイオマーカー測定への追加同意が得られた42名のアジア系被験者 (平均年齢67.1歳) が最終コホートとして固定された⁴。血清中のタンパク質発現は近接伸張アッセイ (PEA) に基づく「Olink Explore 3072」プラットフォームを用いて測定され、品質管理基準を通過した2,841種類のタンパク質が縦断的バイオインフォマティクス解析に供された⁴。

投与レジメン群	登録症例数 (N)	12週完了症例数	プロテオーム解析症例数	治療下発現有害事象 (TEAE) 発現率	主な有害事象 (TEAE / TRAE)
30 mg QD	18名	16名	12名	72.2%	低カリウム血症 (16.7%)、肝機能異常 (11.1%)、下痢 (11.1%) 4

30 mg BID	18名	12名	10名	83.3%	低カリウム血症(27.8%)、肝機能異常(22.2%)、下痢(16.7%) ⁴
60 mg QD	18名	12名	10名	83.3%	ALT上昇(33.3%)、下痢(27.8%)、低カリウム血症(20.4%) ⁴
プラセボ	17名	15名	10名	70.6%	低カリウム血症(11.8%)、肝機能異常(11.8%)、ALT上昇(5.9%) ⁴

プロテオミクス・エイジングクロックの構造と測定特性

生体年齢の推定には、ハーバード大学、オックスフォード大学、北京大学、コネチカット大学、および Insilico Medicineによって独立に構築された6種類のプロテオミクス老化時計が投入された⁴。これらのモデルは、学習アルゴリズム(従来の機械学習 vs 深層ニューラルネットワーク)および最適化ターゲット(歴年齢予測 vs 死亡リスク予測)の設計思想が互いに異なっており、単一モデルのアルゴリズム的アーティファクトを排除する多重検証体制が敷かれた⁴。

老化時計モデル	開発グループ / 文献	モデル種別	教師ターゲット	ベースライン性能(実年齢相関 / 特性)
ProtAge	Galkin et al. (2025) ⁵	深層学習(DNN) ⁴	歴年齢	実年齢と強相関($r = 0.70 \sim 0.$)、RMSE < 4年 ⁴
OrganAge (Chrono)	Goeminne et al. (2025) ⁵	機械学習(ML) ⁴	歴年齢	実年齢と強相関(

				$R^2 = 0.48 \sim 0.65$)、実年齢予測に最適化 ⁴
OrganAge (Mortality)	Goeminne et al. (2025) ⁵	機械学習 (ML) ⁴	全死因死亡リスク	実年齢と弱相関 ($r = 0.16 \sim 0.23$)、疾患負荷・生理的脆弱性を感知 ⁴
PAC	Argentieri et al. (2024) ⁵	機械学習 (ML) ⁴	全死因死亡リスク	実年齢と低決定能 ($R^2 = 0.03 \sim 0.05$)、死亡余命・生物学的消耗度を反映 ⁴
ipfP3GPT	Han et al. (2026) ⁵	深層学習 (Transformer) ⁴	歴年齢	実年齢と強相関 ($r = 0.70 \sim 0.84$)、RMSE < 4年 ⁴
PAOPAC	Kuo et al. (2024) ⁵	臓器特異的代理機械学習 ⁴	歴年齢	実年齢と強相関 ($R^2 = 0.48 \sim 0.65$)、多臓器プロキシ統合 ⁴

コホートのベースラインサンプルにおける評価では、歴年齢予測型の4モデル (ProtAge、OrganAgechrono、ipfP3GPT、PAOPAC) は実年齢と極めて高いSpearman相関 ($r = 0.70 \sim 0.84$ 、決定係数 $R^2 = 0.48 \sim 0.65$ 、二乗平均平方根誤差 RMSE < 4年) を示し、相互の一致度も高かった ($r = 0.78 \sim 0.89$)⁴。一方、死亡リスク予測型の2モデル (PAC、OrganAgemortality) は歴年齢との直接相関が低く ($r = 0.16 \sim 0.23$ 、 $R^2 = 0.03 \sim 0.05$)、IPF患者が抱える重篤な基礎病態負荷を生理学的な生物学的加齢の加速として鋭敏に捉える特性が確認された⁴。

生物学的年齢短縮の定量的解析と分子機序

老化時計の短縮エビデンスと用量反応性の乖離

縦断的解析において、適用された6種類の老化時計すべてが、レントセルチブ投与群においてプラセボ群と比較した生物学的年齢の予測値低下を報告した¹。

最も強く持続的な生物学的年齢の逆転シグナルを示したのは30 mg BID群であり、投与開始後第4週において効果がピークに達した⁴。この時点において、予測生物学的年齢はプラセボ群に対して平均約3～4歳低下し、特定の老化時計では最大6歳相当の若返りが算出された⁴。60 mg QD群においても、第4週時点で6モデル中4モデルが2.71～3.46年の生物学的年齢低下を示した⁵。全投与群・全測定時点におけるプラセボとの対比(計54比較)のうち、21の比較において偽発見率調整後の統計的有意水準(Q 値 < 0.10)が達成され、特に第4週時点では18比較中11比較が有意な年齢短縮を示した⁸。

本試験の白眉となる知見は、臨床的な呼吸機能の改善効果と、プロテオミクス老化時計が感知した若返りシグナルとの間に「用量反応性の乖離(Decoupling)」が認められた点にある¹。

評価指標・動態	30 mg BID投与群	60 mg QD投与群	プラセボ群	統計的検定・分散寄与度
努力性肺活量(FVC)変化量	中等度の改善傾向 ¹	最大改善(平均+98.4 mL) ⁴	悪化(平均-20.3 mL) ⁴	60 mg QD群の95% CI: 10.9～185.9 ⁴
老化時計スコア逆転幅	最大・一貫した短縮(第4週で3～4年短縮) ⁸	中等度の短縮(第4週で2.71～3.46年短縮) ⁵	変化なし、または経時的加齢進行 ⁴	FVC変化量の時計分散説明率: 中央値 $R^2 = 0.06$ [cite: 4, 9]
特異的変調プロテオーム数	142種類の固有タンパク質 ⁵	95種類の固有タンパク質 ⁵	2種類のみ変調 ⁴	治療群全体で326種類のタンパク質が変調 ⁴
UKバイオバンク加齢相関	有意な逆転($r = -0.30, P$) ⁴	無相関($r = -0.097, P$) ⁴	正常加齢と順方向相関(加齢加速) ⁴	共有タンパク質758種に対する濃縮比 1.74倍 ⁴

IPFの主要評価項目である努力性肺活量(FVC)において最大の改善を示したのは60 mg QD群であり、投与12週時点でプラセボ群に対して平均+98.4 mLの回復を記録した⁴。これに対し、老化時計の逆転シグナルが最も顕著であったのは30 mg BID群であった⁴。さらに、全6種類の時計における生物学的年齢の変化量とFVCの変化量との間で回帰分析を実施したところ、呼吸機能改善が老化時

計の変動を説明できる割合は決定係数の中央値でわずか $R^2 = 0.06$ (6%)に過ぎなかった⁴。この結果は、血中プロテオームの若年化が「単に呼吸器病態が寛解したことに付随する二次的反射」ではなく、薬剤が全身の細胞生物学的プロセスへ直接的に介入した結果であることを示唆している¹。

UKバイオバンク大規模データ照合とセノモルフィック機序の解明

研究チームは、レントセルチブによるプロテオーム修飾が健常人の自然加齢動態に及ぼす影響を評価するため、UKバイオバンク(UK Biobank)に登録された55,319名の中高齢者プロテオームデータセットとの直接照合を実施した⁴。測定タンパク質のうちUKバイオバンクと共通する2,832種類中、758種類が正常な加齢に伴って直線的に増減する「加齢随伴タンパク質」であることが判明した⁴。

レントセルチブによって発現軌道が有意に変調したタンパク質群は、加齢随伴タンパク質に対して1.74倍濃縮されていた⁴。さらに、30 mg BID群で誘導されたプロテオーム発現変化ベクトルは、UKバイオバンクにおける通常の加齢進行ベクトルと有意な負の相関(Spearman

$r = -0.30, P < 0.01$)を示した⁴。対照的に、60 mg QD群では明確な負の相関が認められず($r = -0.097, P = 0.37$)、プラセボ群は正常加齢と同じ方向へと推移していた⁴。

遺伝子セット濃縮解析(GSEA)およびタンパク質相互作用解析(PPI)により、30 mg BID群と60 mg QD群の機能的相違が分子レベルで解明された⁴。両群ともに細胞外マトリックス(ECM)再構築および免疫応答を共通して抑制していたが、60 mg QD群がWntシグナル伝達や免疫関連経路(線維化局所に直結する経路)に特異的な変動を示したのに対し、30 mg BID群はペントースリン酸経路、グルタチオン代謝、コレステロール代謝、TP53転写制御経路といった全身の代謝恒常性・抗酸化シグナルを特異的に活性化させていた⁴。

また、レントセルチブは細胞老化を誘導することなく老化随伴分泌現象(SASP)を抑え込むセノモルフィック(Senomorphogenic)作用を発揮していた⁴。具体的には、細胞老化の主要ドライバーであるEREG、ESM1、IGFBP4、ITGA2、MMP10、MMP13、SPP1の発現を有意に抑制し、加齢加速に関与する受

容体型チロシンキナーゼ(RTK-PI3K)経路、RAS-ERK経路、METシグナル($Q < 0.10$ 、

$NES = -1.64 \sim -1.63$)、およびG α sシグナル伝達を広範に鎮静化させていることが確認された⁴。

批判的評価と研究の限界点

学術的評価として、2013年ノーベル化学賞受賞者であるマイケル・レビット(Michael Levitt)博士は、異なる特徴量と教師データを用いて独立開発された6つの老化時計モデルが同一被験者群において揃って生物学的年齢の若年化を判定した一貫性を高く評価している¹。また、トランスレーショナル医療のエリック・トポル(Eric Topol)博士も、AIがゼロから創出した新規薬剤が臨床試験でプロテオミクス老化時計を遅らせた初の事例として注目を寄せている¹¹。しかしながら、本成果を真の抗老化医療へと展開する上では、いくつかの重大な交絡因子と方法論的制約を精査する必要がある。

第一に、病態局所の線維化改善シグナルと全身的老化抑制シグナルの交絡である⁵。解析対象となった2,841種類のタンパク質の中で、6種類の老化時計すべてにおいて共通の特徴量として組み込

まれ、かつ生物学的年齢シフトに対する寄与率が3%を超えた唯一の分子が「LTBP2(Latent TGF- β

Binding Protein 2)」であった⁴。LTBP2はTGF- β の活性化と線維化形成を司る中核因子であり、IPFの主たる病態マーカーである⁴。すなわち、6つの老化時計が一致して「若返り」を算出した背景には、IPF治療薬としての薬効によるLTBP2の低下が共通して時計スコアを押し下げたという「肺病態の寛解によるアーティファクト」が強く寄与している懸念を排除しきれない⁵。

第二に、コホート規模の小ささと観察期間の限定性である⁵。プロテオーム解析が完遂された症例数は42名と小規模であり、試験期間も12週間に留まる⁵。全54比較のうち統計的に有意に達したのは21比較(約39%)であり、第12週時点では有意差を示す比較数が減少する減衰傾向も観察されている⁵。短期間の血清バイオマーカーの変化が、被験者の長期的な健康寿命の延伸や致死リスクの低下に実質的に結びつくか否かは現時点では実証されていない⁵。

第三に、安全性と試験脱落に伴う選択バイアスである⁵。元の第2a相試験では12週間のうちに被験者全体の22.5%(16名)が脱落しており、高用量投与群ではALT上昇などの肝毒性や下痢が頻発した⁴。今回のプロテオーム解析は、試験を完遂できた耐薬性の高い被験者のみを対象とした限定的コホートであるため、脱落した患者を含めた全被験者における全身的老化指標の動態が反映されていないリスクが存在する⁵。

第四に、モデル開発者と研究著者の利害関係(COI)である⁵。投入された6つの老化時計モデルのうち、ipfP3GPTはInsilico Medicine自社の開発であり、ProtAge、OrganAge、PAOPACの開発責任者らも本論文の共著者に名を連ねている⁵。外部の完全な第三者機関によって開発され、著者に利害関係者が含まれていないモデルはコネチカット大学開発のPACのみであった⁹。

ジェロサイエンスとAI創薬の将来展望

現在、規制当局(FDA等)は「老化」そのものを単一の疾患適応症として承認する枠組みを持っていない。そのため、抗加齢薬の開発においては、健常者を対象とした数十年規模の寿命延伸試験を実施することが現実的に不可能であるという構造的障壁が存在していた。

本研究が提示した最大のブレークスルーは、「加齢関連疾患(IPF)の治療薬として開発を進めつつ、その臨床プロトコル内に探索的バイオマーカーとしてプロテオミクス老化時計を組み込む」というデュアルパーパス臨床試験の概念実証を成功させた点にある¹。FDAのバイオマーカー適格性評価プログラム(BQP)およびFDA-NIH BEST枠組みに準拠し、疾患治療の標準的サロゲートエンドポイント(FVC等)と並行してプロテオミクス老化時計を追跡する本手法は、今後のジェロプロテクター探索におけるスケーラブルな開発青写真となる¹。

現在、レントセルチブはAI創出化合物として史上初となる第3相臨床試験へと進展している⁴。このピボタル試験は中国国内47施設においてIPF患者320名を対象に52週間にわたって実施され、主要評価項目として年間FVC低下率を検証する¹⁵。第3相試験の成否はIPFの治療薬認可に直結するが、同時に第2相で確立された血清プロテオーム追跡手法を52週間の長期投与コホートに適用することで、老化時計の逆転効果が年単位で維持されるか否かを検証する決定的なデータが得られる見通しである¹⁵。

真のジェロプロテクターとしての有効性を確定させるための最終的な検証は、肺線維化を持たない健常高齢者、あるいは線維化病態とは無関係な別種の代謝・免疫性加齢疾患患者を対象とした臨床試験である³。肺疾患の改善という交絡ノイズが存在しない被験者群において、同一のプロテオミクス老化時計が若返りシグナルを再現できるか否かが、レントセルチブが「線維化治療薬」の枠組みを超えて「真の全身性抗老化薬」へと昇華するための分岐点となる³。

総括

Insilico Medicineらの研究は、AIによる標的同定から分子設計、そして第2a相臨床試験におけるプロテオミクス老化時計の実装に至るまで、テクノロジー主導型創薬の完全な実証サイクルを描き出した¹。6つの独立した老化時計が一致して生物学的年齢の短縮（第4週時点で平均3～4歳、最大6歳相当）を示し、かつその動態が肺機能改善（FVC）と部分的に脱共役していたという知見は、TNIK阻害が局所の線維化抑制を超えて全身のセノモルフィックな抗加齢機序を作動させている可能性を強く示唆している¹。一方で、LTBP2による交絡、42例という限定的なサンプルサイズ、肝酵素上昇をはじめとする有害事象といった臨床的課題も残されている⁵。本研究は単なる不老不死薬の誕生を意味するものではないが、病態治療と老化制御を同一の臨床プロトコル内で同時に評価・追跡する新たな科学的枠組みを提示した点で、ジェロサイエンスとAI創薬の融合における重要なマイルストーンである¹。

引用文献

1. Insilico's AI-Driven IPF Candidate Rentosertib Shows ... - PR Newswire, <https://www.prnewswire.com/news-releases/nature-biotechnology--insilicos-ai-driven-ipf-candidate-rentosertib-shows-potential-for-biological-age-reversal-as-assessed-by-six-proteomic-aging-clocks-302871277.html>
2. Document is current - Crossmark - Crossref, <https://crossmark.crossref.org/dialog/?doi=10.1038/s41587-026-03286-y>
3. An AI lung drug made six aging clocks run younger | The Good Signal, <https://thegoodsignal.com/en/posts/insilico-rentosertib-proteomic-aging-clocks-nature-biotech-2026>
4. Nature Biotechnology | Insilico's AI-Driven IPF Candidate Rentosertib Shows Potential for Biological Age Reversal, as Assessed by Six Proteomic Aging Clocks, <https://insilico.com/news/rnt0709261-rentosertib-proteomic-aging-clocks>
5. Insilico's AI-designed drug shows an early aging signal in lung disease patients, <https://www.therundown.ai/news/insilico-rentosertib-aging-clocks-ai-drug>
6. It has been discovered that the AI-designed drug 'rentceltib' has, https://gigazine.net/gsc_news/en/20260908-ai-assisted-medicine-age-reversal/
7. Insilico's AI-Driven IPF Candidate Rentosertib Shows Potential for, <https://ai-watch.jp/english/59352/>
8. Rentosertib May Be Testing the Next Big Idea in Aging - Pharmacally, <https://pharmacally.com/insilico-rentosertib-biological-age-reversal-proteomic-clocks/>
9. Rentosertib puts aging clocks to the clinical test, <https://longevity.technology/news/rentosertib-puts-aging-clocks-to-the-clinical-test/>
10. AI helps create drug that may slow down ageing by 6 years in few weeks, <https://www.indiatoday.in/technology/news/story/ai-helps-create-drug-that-may-slow-down-ageing-by-6-years-in-few-weeks-2989482-2026-09-08>
11. Eric Topol (@erictopol) - Substack, <https://substack.com/@erictopol/note/c-331702044>
12. AI-Designed Rentosertib Raises Eyebrows as It Appears To Make,

<https://www.ibtimes.co.uk/1818580>

13. AI设计肺药Rentosertib: 六款蛋白质时钟同时测出逆龄信号 - 极道,
<https://www.jdon.com/94773-proteomic-aging-clocks-rentosertib-clinical-trial.html>
14. 《自然·生物技术》 重磅: 英矽智能AI创新药Rentosertib展现抗衰潜力, 6大衰老时钟一致证实临床生物学年龄逆转,
https://insilico.com/news_sc/rnt0809261-rentosertib-proteomic-aging-clocks
15. From Poison to Algorithm: What Insilico Has to Teach Brazil About,
<https://www.ibis.bio/en/post/from-poison-to-algorithm-what-insilico-has-to-teach-brazil-about-radical-innovation>
16. Insilico's IPF drug rentosertib shows biological age reversal in exploratory proteomic analysis,
<https://allsci.com/news/research/rentosertib-biological-age-reversal-insilicos-ipf/>
17. AI-designed IPF drug advances to Phase III - Longevity.Technology,
<https://longevity.technology/news/ai-designed-ipf-drug-advances-to-phase-iii/>