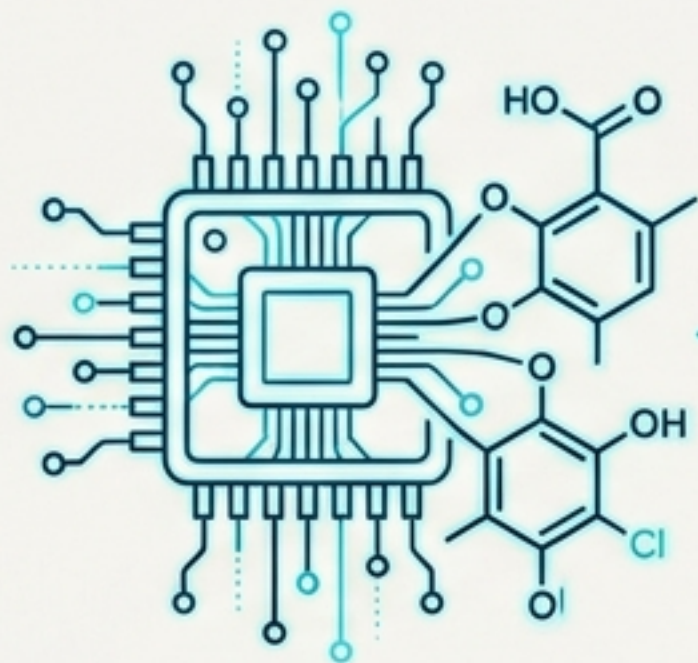


AI創薬による生体年齢の若返り評価

レントセルチブ (ISM001-055) 第2a相臨床試験における
プロテオミクス老化時計の包括的解析

Nature Biotechnology 掲載論文 (2026年9月) 完全解剖レポート / THE BIOLOGICAL BLUEPRINT



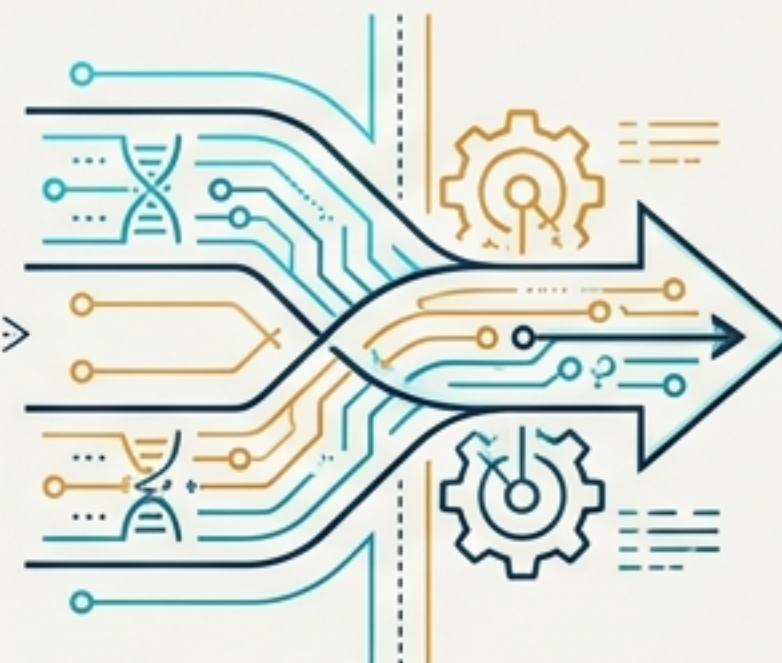
創薬 (The Design)

- AI (Insilico Medicine) が標的
同定から分子設計までを主導
- 開発期間わずか18ヶ月で完了
- 完全にゼロから設計された
First-in-class化合物「レント
セルチブ」



結果 (The Evidence)

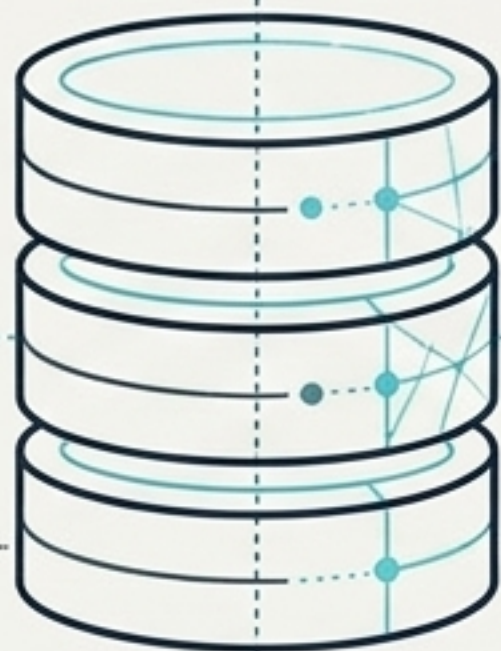
- 特発性肺線維症 (IPF) 患者対
象の第2a相試験
- 6種類の独立したプロテオミク
ス老化時計を適用
- 最大6年相当の生物学的年齢の
有意な短縮をヒトで確認



意義 (The Paradigm Shift)

- 疾患治療 (FVC改善) と全身の
老化制御を同時に追跡
- 臨床プロトコル内で立証された
「デュアルパーパス」試験の
概念実証
- ジェロサイエンス領域における
歴史的マイルストーン

デュアルパーパス標的：疾患病態と
老化プロセスの共通項を同時に叩く



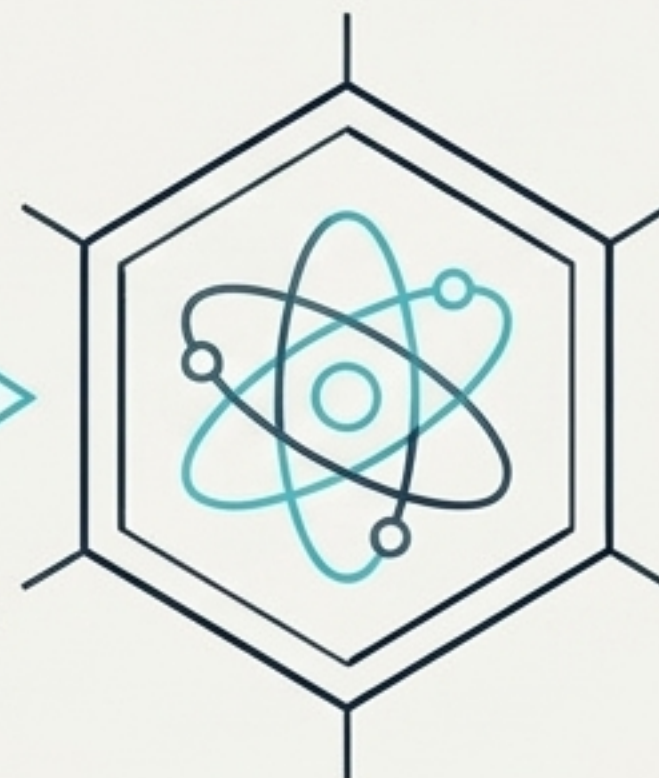
データ統合 (Data Input)

1,500以上の疾患、10,000の
サブタイプ、4,000万件の文
献をマルチオミクス解析



AI標的同定 (PandaOmics)

加齢関連疾患と非加齢関連疾患
を厳密に対比。「細胞老化」や「
線維化」の双方を制御するデュアル
パーパス標的『TNIK』を抽出

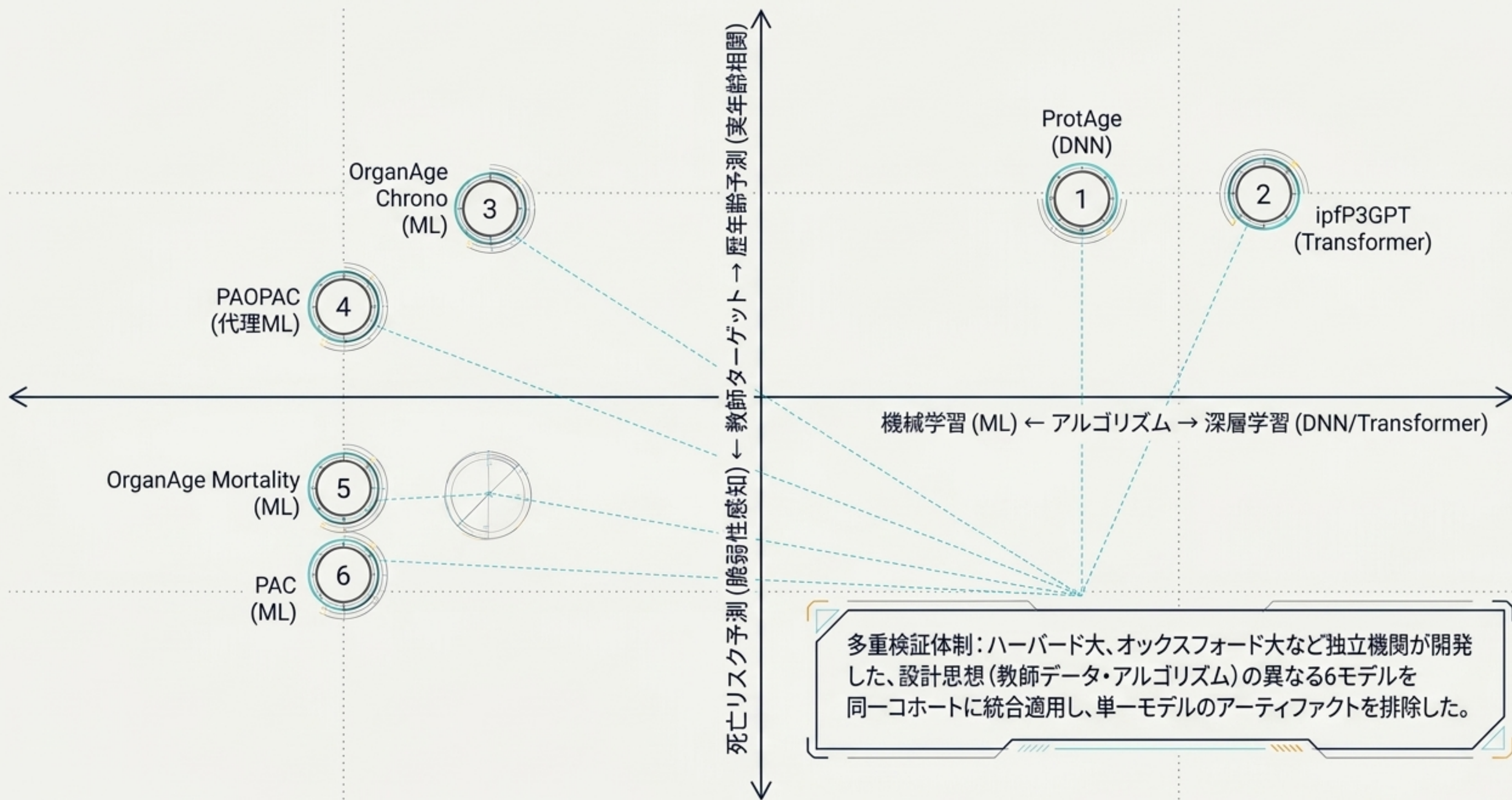


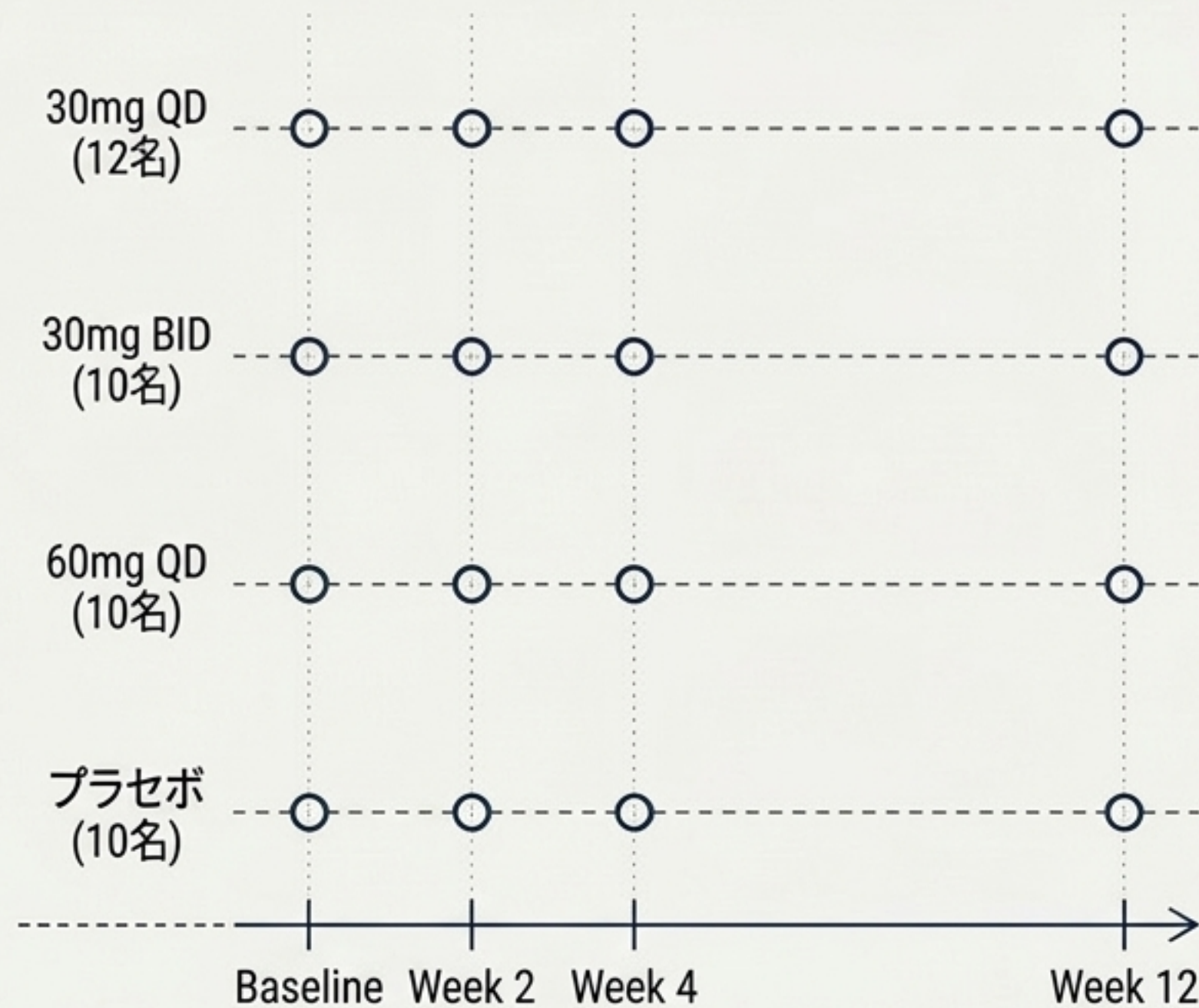
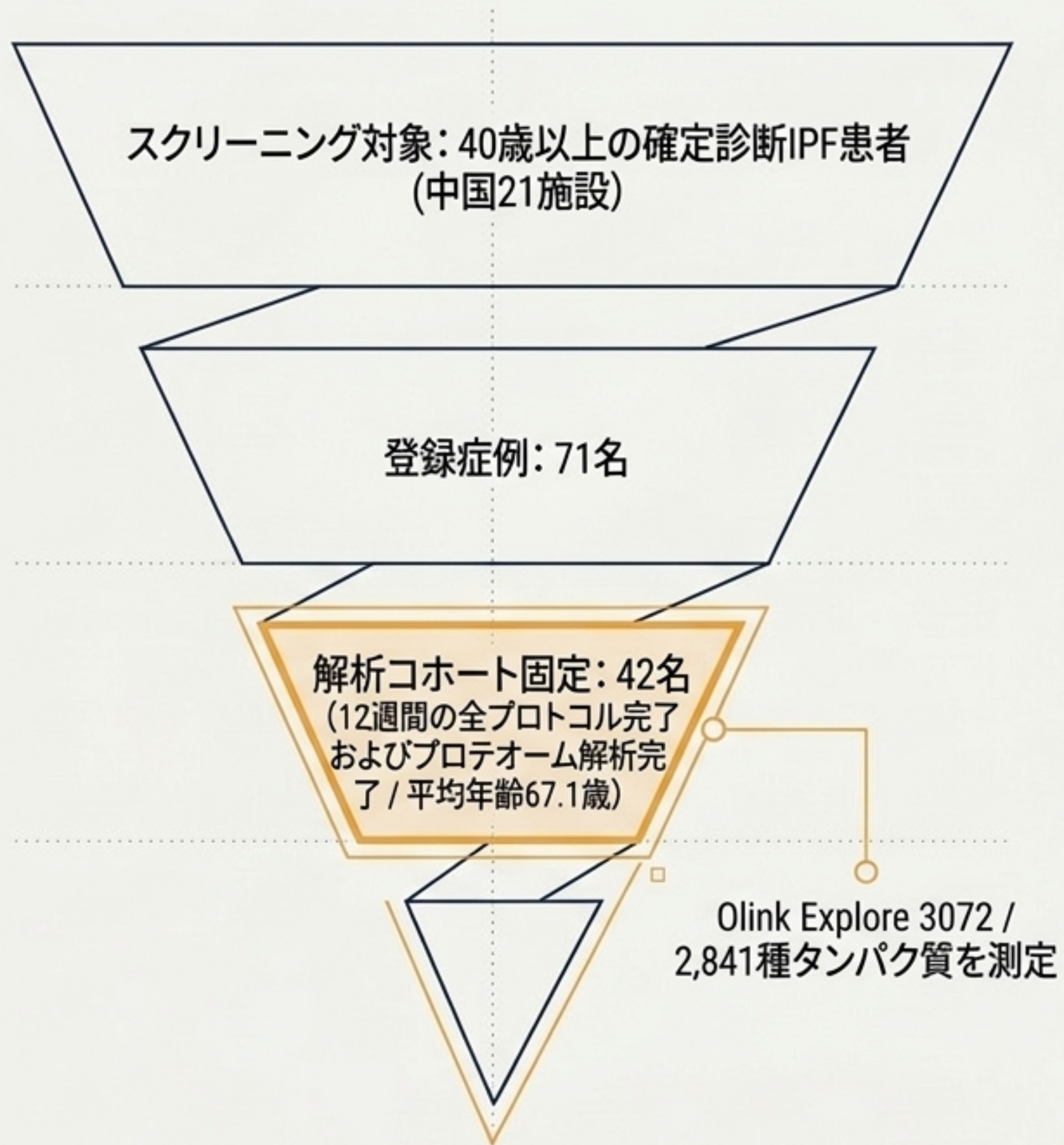
分子設計 (Chemistry42)

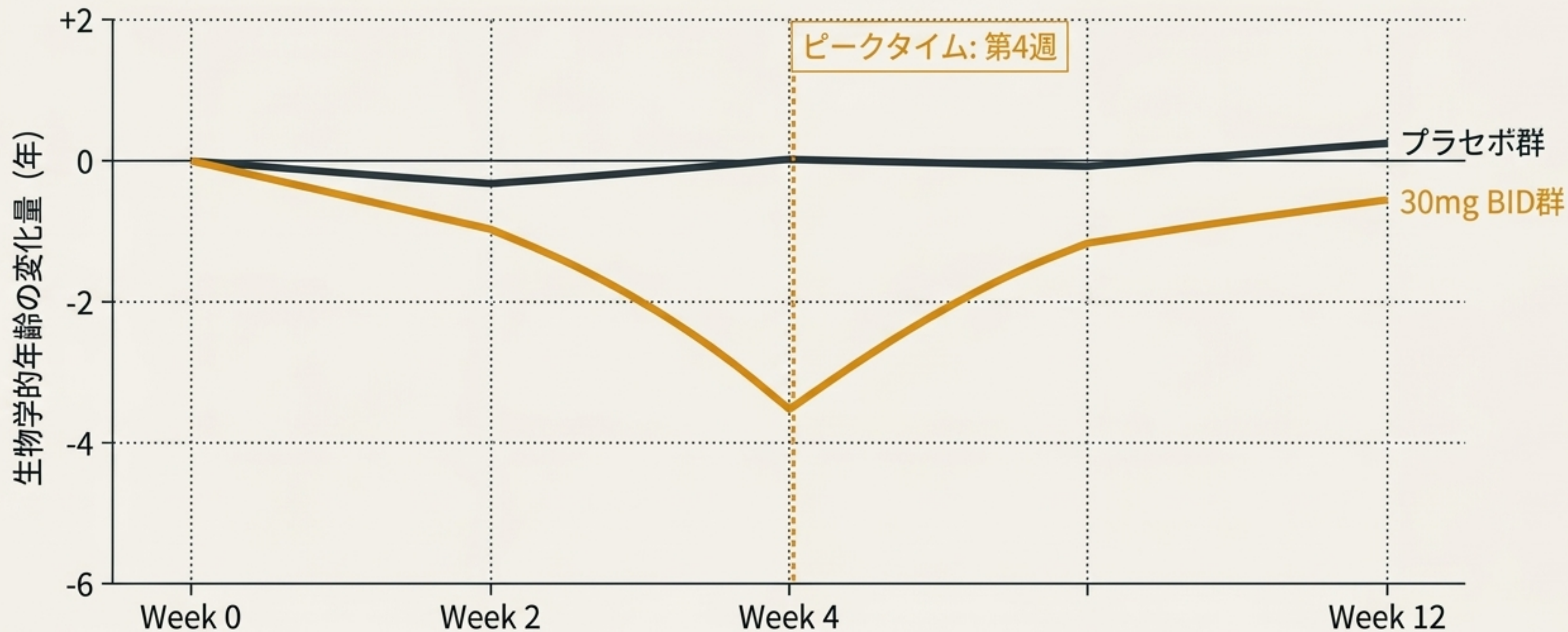
TNIKの結合ポケットに最適化
した分子構造を自動生成。標
的同定から前臨床候補物質
(PCC) 指名まで18ヶ月で到達

比較項目	エピジェネティック時計 (従来型)	プロテオミクス時計 (次世代型)
測定対象	DNAメチル化 (長期的な履歴指標)	循環血中タンパク質 (全身の生理学的動態・代謝変化の鋭敏な反映)
創薬との接続	標的経路との直接的リンクが困難	シグナル伝達経路や介入効果を 直接解析可能
短期的介入への感度	臨床試験の短期間（12週間等） での読み出しに不適	短期間の介入による動的な生物 学的変化を正確に捕捉

インサイト: 12週間という短期間の臨床的介入効果を読み出し、直接的な標的経路の変調を捉えるには、次世代マーカーであるプロテオミクス老化時計が不可欠であった。

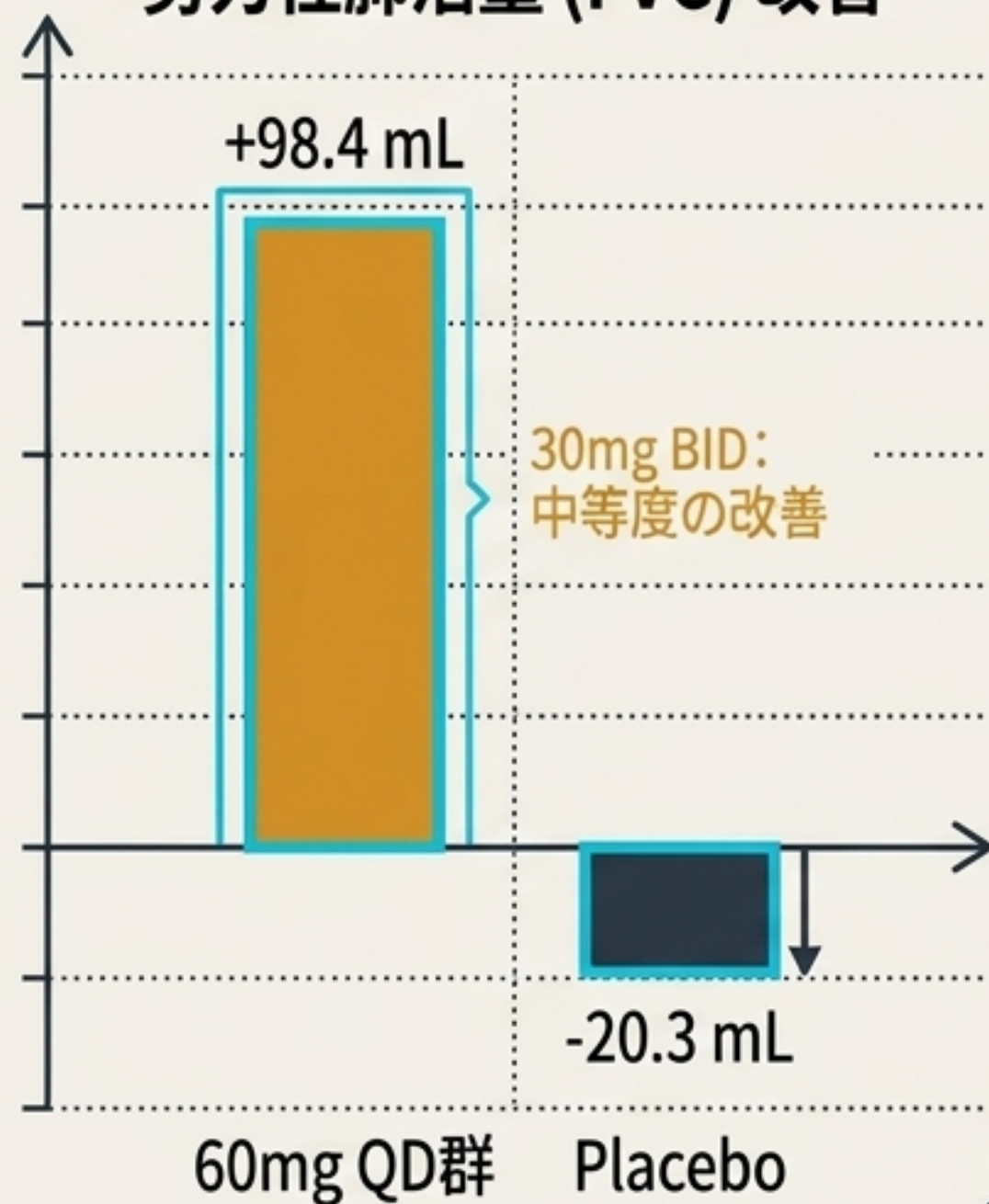




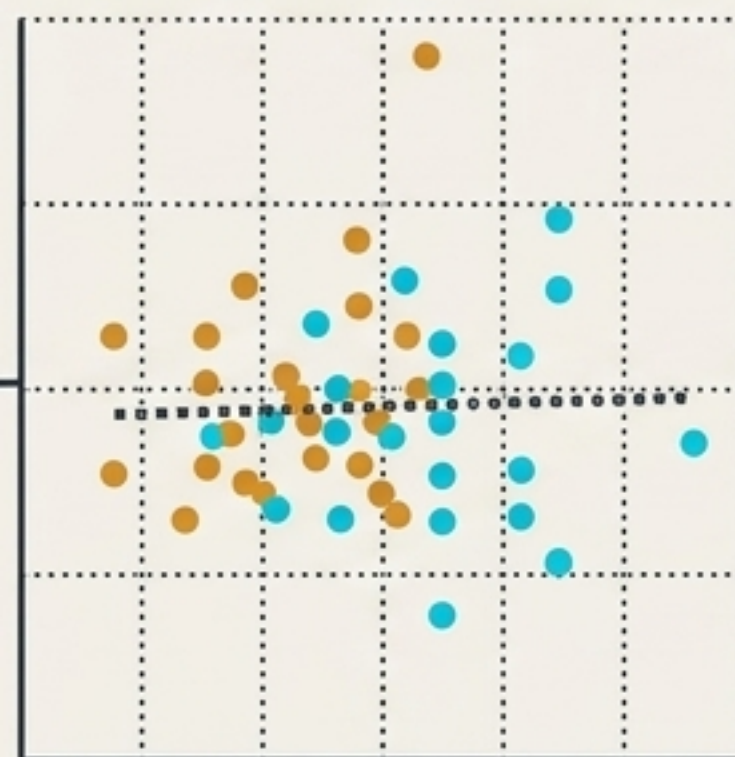


- **結果:** 投入された6種類の老化時計すべてで、プラセボ群と比較し統計学的に有意な若返りを記録
- **最大効果:** 30mg BID群で平均3~4歳の低下。特定のモデルでは最大6歳相当の年齢短縮を算出
- **統計的有意性:** 全54比較中21比較でFDR調整後の有意水準 ($p < 0.05$) を達成

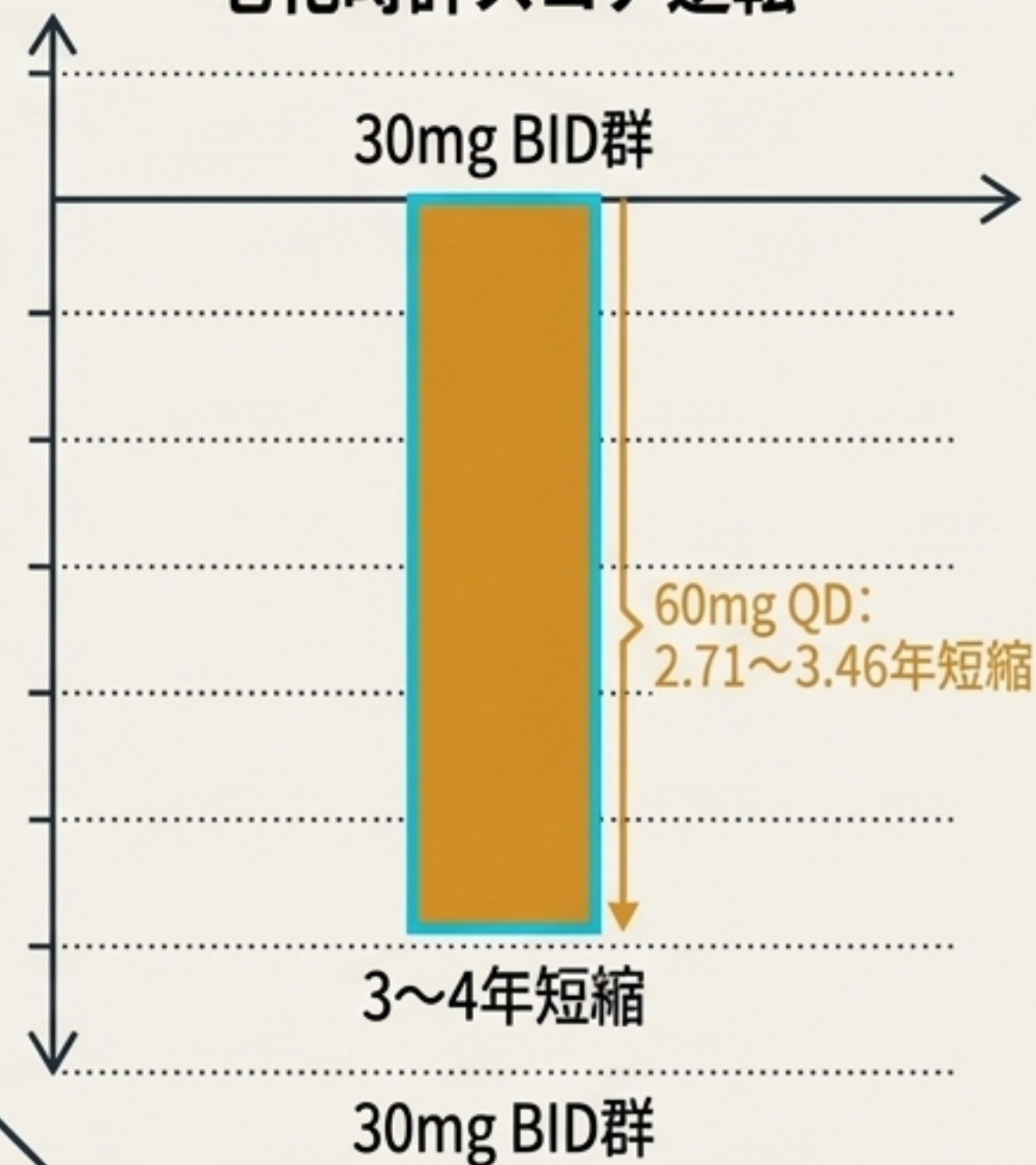
努力性肺活量 (FVC) 改善



用量反応性の乖離 (Decoupling)
 $R^2 = 0.06$ (分散説明率 6%)



老化時計スコア逆転



結論: 呼吸機能改善が老化時計の変動を説明できる割合はわずか6%。血中プロテオームの若年化は肺病態寛解に伴う二次的反射ではなく、薬剤が全身の生物学的プロセスへ直接介入した証拠である。

老化細胞
(Senescent Cell)

細胞死滅なし
(セノモルフィック作用)

老化細胞
(Senescent Cell)

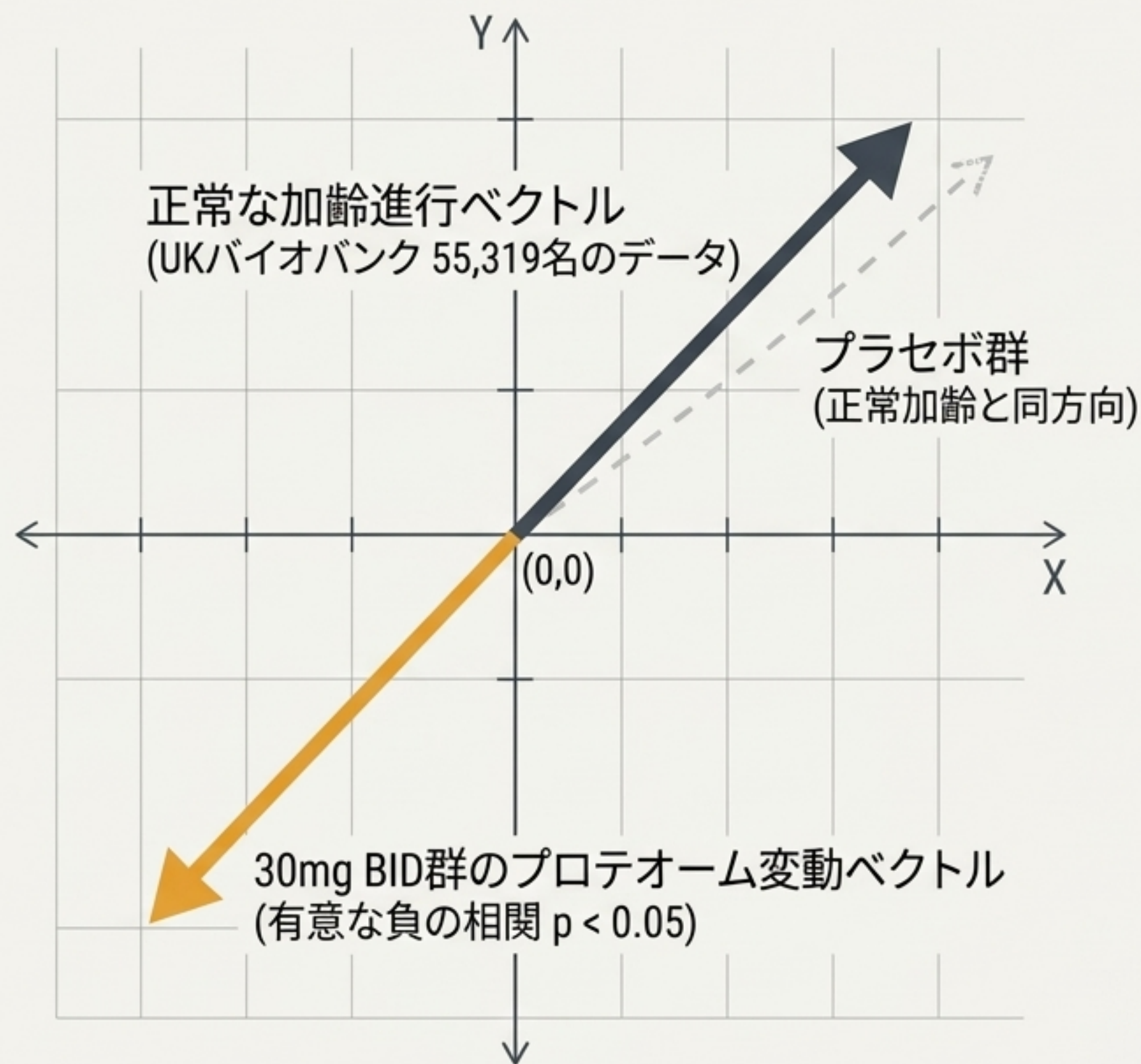
レントセルチブ
による鎮静化

60mg QD の特異的経路

- 線維化局所に直結するWnt/免疫経路を強力に抑制
- 結果: FVC (肺機能) 改善の最大化

30mg BID の特異的経路

- ペントースリン酸経路、グルタチオン代謝の広範な活性化
- 全身の代謝恒常性・抗酸化シグナルの改善
- 結果: 老化時計 (若返り指標) 逆転の最大化



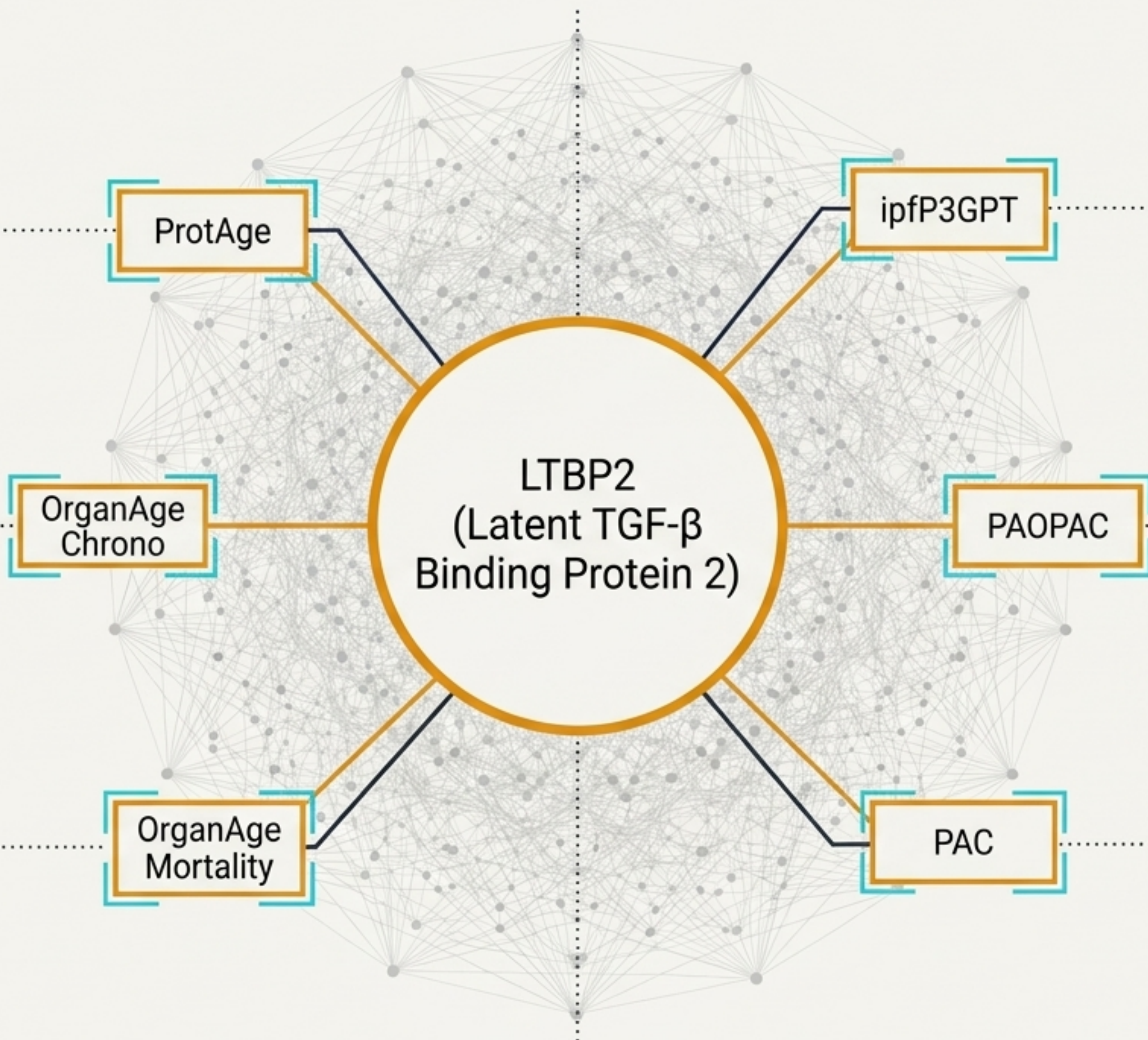
大規模データ照合による加齢逆行の証明

- UKバイオバンクの巨大データセットと直接比較
- 薬剤により変調したタンパク質群は、正常な加齢随伴タンパク質に対して1.74倍濃縮
- 結論: 臨床試験の小規模データを補完し、マクロな視点から生体年齢のベクトル逆転を立証

臨床的安全性と有害事象プロファイル (TEAE/TRAE)

	プラセボ	30mg QD	30mg BID	60mg QD
低カリウム血症	11.8%	16.7%	27.8%	20.4%
肝機能異常 / ALT上昇	11.8%	11.1%	22.2%	33.3%
下痢	-	11.1%	16.7%	27.8%

- 全体傾向：用量依存的な有害事象が発現。コホート全体の脱落率は22.5% (16/71名)
- 課題：肝酵素上昇や消化器症状のマネジメントが、真のアンチエイジング薬として長期投与する際のハードルとなる



批判的吟味(1) - LTBP2による交絡アーティファクト

- **特異な影響力:** 全6時計の共通特徴量であり、年齢シフトへの寄与率が3%を超えた唯一の分子が「LTBP2」。
- **交絡の懸念:** LTBP2はIPFの主たる病態マーカー（TGF- β 関連）。
- **限界の提示:** 6つの時計が一致して若返りを算出した背景には、単に「肺病態の改善によるLTBP2低下」が強く寄与したアーティファクトの可能性を排除しきれない。

批判的吟味(2) - 構造的な研究限界とバイアス



コホート規模と 期間

- n=42の小規模解析
- 12週間という短期間
- 第12週時点で有意差の減衰傾向あり。健康寿命延伸への直結は未実証。



選択バイアス (脱落者)

- 解析は耐薬性があり試験を完遂できた被験者のみ
- 副作用で脱落した22.5%のデータが含まれず、結果が過大評価されているリスク。



利益相反 (COI)

- 著者に利害関係者が含まれていない完全な第三者機関のモデルはPACのみ
- 他5モデルはInsilico社や論文共著者が開発に強く関与。

FDAの規制障壁
（「老化」は疾患として認められない）

STOP

従来の寿命延伸試験
（数十年の期間・健常者対象）

疾患治療エンドポイント
（IPFのFVC改善）

並行追跡:
探索的バイオマーカー
（老化時計）

ジェロサイエンス開発 の新たな青写真

- ブレークスルー: 加齢関連疾患の標準的エンドポイントを追いながら、同時に「老化時計」を組み込むハック（FDAのBQP/BEST枠組み準拠）。
- 意義: 健常者対象の非現実的な試験を回避し、抗老化薬（ジェロプロテクター）の臨床開発におけるスケラブルな道筋を提示した。

The Final Frontier (真の全身性抗老化薬への条件)

線維化病態を持たない健常高齢者、
あるいは別の代謝疾患患者において、
肺改善の交絡ノイズ（LTBP2等）なし
に「同一の若返りシグナル」を再現
できるか。

Next Step (進行中)

第3相臨床試験：中国47施設、320名、
52週間。
長期投与で老化時計の逆転が年単位で
維持されるかを検証。

結語：本研究は不老不死薬の完成ではない。
しかし、テクノロジーが「生物学的な時間の
逆行」をヒトの臨床試験で定量・追跡可能に
した最初の確固たる証拠である。