

2025 年 12 月 1 日

各 位

会 社 名 株式会社レナサイエンス
代表者名 代表取締役会長兼社長 宮田 敏男
(コード：4889 東証グロース)
問合せ先 管理部
(TEL. 022-727-5070)

Nature (Digital edition) への当社に関連する記事掲載のお知らせ

当社は、がん及び抗加齢・長寿領域でプラスミノージェンアクチベーターインヒビター 1 (PAI-1) 阻害薬 RS5614 を開発しています。2025 年 11 月 28 日、国際的な総合科学雑誌 Nature (Digital edition) に、RS5614 のがん及び抗加齢・長寿領域に関連する取材記事が、「Targeting plasminogen activator inhibitor 1 for cancer and longevity」として掲載 (Biopharma Dealmakers) されましたのでお知らせいたします。

RS5614 の開発経緯、がんや抗加齢・長寿に対する薬理作用及び臨床試験の現状、さらに今後の展望などが纏めて記載されています。

URL : <https://www.nature.com/articles/d43747-025-00110-5>

以下は Nature (Digital edition) 2025 年 11 月 28 日号に掲載された取材記事を、当社の文責にて日本語訳したものです。

『PAI-1 を標的としたがんと長寿医療』

レナサイエンス社は、PAI-1 を創薬標的とすることで、医学における 2 つの大きなフロンティアである「がん」と「長寿」に取り組んでいます。科学の進歩は困難なく進むことは稀で、予期せぬ紆余曲折を経ることがよくあります。この事実こそが、約 25 年前、腎臓病の治療への取り組みから始まったレナサイエンス社の歩みの特徴づけ、今抗加齢・長寿という大きな医学課題に問いかけています。同社の主力パイプラインである RS5614 は、当初は抗線維化・抗炎症薬として開発されましたが、現在ではがんや加齢疾患に対する効果が実証され、さらに健康長寿への有望な道筋を切り開いています。

がんと抗加齢・長寿という 2 つの課題を単一の分子標的で治療できるという考えは、一見ありそうにないように思えるかもしれません。しかし、どちらの疾患にも生物学的には際立った共通点があります。つまり、様々なストレスが蓄積し、炎症や代謝の異常から発症するのです。その意味では、レナサイエンス社の研究は、腫瘍学、加齢医学、免疫学の学際的な研究分野であり、この融合的研究が寿命と健康寿命の間にある現在の 10 年の差を埋めることができる可能性を秘めています。

線維化との闘い

東北大学教授でありレナサイエンス社の会長兼 CEO である宮田敏男氏は、腎臓病患者の新たな治療法を模索していました。彼は、線溶系、線維化、炎症に重要な制御因子であるプラスミノゲン活性化因子インヒビター1 (PAI-1) に着目しました。宮田氏と彼のチームは、ヒト PAI-1 の結晶構造に基づき、PAI-1 のタンパクの創薬可能な部位を特定し、PAI-1 に結合して阻害する化合物を探索しました。「in silico アプローチを用いて、ヒット化合物を特定し、1,400 を超える誘導体の構造を最適化しました」と宮田氏は語ります。最終的に、彼らは RS5614 という、PAI-1 への親和性が当初のヒット薬の 3,000 倍も高い低分子化合物にたどり着きました。RS5614 はその後、レナサイエンス社と東北大学によって、探索・最適化から第 I 相から第 III 相までの臨床試験まで至る継続的な開発が進められてきました。

がんへの転換

RS5614 が有望な抗がん剤であるという最初のヒントは、乳がん、卵巣がん、肺がん、膵臓がんなど多くのがんにおいて、PAI-1 の発現が異常に高いことが示されたという事実から得られました。「PAI-1 の発現が高いという事実はがんの予後不良を意味しますが、当時はその理由が分かりませんでした。」と宮田氏は語ります。その後の研究で、PAI-1 が免疫チェックポイント阻害分子 PD-L1 の発現を増強することが明らかになりました¹。PD-L1 は、ニボルマブなどのブロックバスターである抗体医薬の標的分子でもあります。「PAI-1 は PD-L1 の発現を増強するため、PAI-1 を阻害すると PD-L1 の発現も抑制されます。これにより、免疫系ががんを攻撃し、体内からがんを排除します」と宮田氏は述べます。

非臨床研究で、RS5614 が PAI-1 更には免疫抑制を抑制し、腫瘍の退縮を促進することが示され、がん治療薬としての可能性が示唆されました。世界的に効果が証明された免疫療法の多くは抗体医薬ですが、依然として高価で、静脈内投与する必要があり、多くの場合、入院が必要になります。一方、RS5614 は経口投与可能な低分子化合物であるため、はるかに入手しやすい可能性があります。他の免疫チェックポイント阻害薬と同様に、RS5614 は他の薬剤との併用、または腫瘍退縮後の維持療法として使用できる可能性があると宮田氏は示唆します。レナサイエンス社は現在、慢性骨髄性白血病と悪性黒色腫を対象とした 2 つの第 III 相試験を含む、複数のがん臨床試験を実施しています。2024 年 8 月、RS5614 は厚生労働省より悪性黒色腫の希少疾病用医薬品に指定されました。「何年後かに、日本をはじめとするいくつかの国で承認されることを期待しています。」と宮田氏は述べます。

寿命との関連性

興味深いことに、がん細胞が免疫系による排除を回避するメカニズムは、老化細胞が体内で生存し続けるメカニズムと重複しているようです。「細胞は細胞老化という現象により、無限に増殖することはできません。細胞老化は、細胞周期停止、老化関連 β -ガラクトシダーゼ、老化関連分泌表現型 (SASP) といったいくつかの加齢バイオマーカーによって特徴付けられます。」と宮田氏は説明します。しかし、がんとは異なり、老化には明確な創薬標的や臨床エンドポイントがないため、治療法の開発ははるかに複雑になっています。

とはいえ、PAI-1 阻害剤は、活性酸素種の生成を抑制し、カタラーゼなどの抗酸化物質を誘導し、ストレス誘発性老化因子である p53、p21、p16、IGFBP を抑制することで、細胞老化を防ぐことが示されました²。また、ハッチンソン・ギルフォード早老症患者の線維芽細胞における老化を改善することも報告されました³。Klotho 遺伝子を欠損したマウス（老化の加速モデル）では、通常、寿命は 100 日程度です。この動物モデルでは血中 PAI-1 濃度が高いのですが、RS5614 による治療によって老化の程度が正常化し、寿命が延び、健康な組

織機能が維持されます⁴。「PAI-1 阻害剤を投与されたマウスは、通常のマウスと同じ速度で成長し、老化が加速する症状は見られませんでした。」と、ノースウェスタン大学長寿研究所所長のダグラス・E・ヴォーン教授と共同で行った研究について、宮田氏は述べています。アーミッシュコミュニティにおける自然発生的な変異に関する研究において、同研究チームは PAI-1 遺伝子を持たない人は持つ人よりも平均 10 年長生きする一方で、テロメア長や糖尿病の有病率低下といった老化の遅延が見られることを発見しました⁵。アーミッシュのヒトと同じ PAI-1 遺伝子変異を持つマウスを作製したところ、その寿命は通常のマウスよりも約 20%長くなりました⁶。また、PAI-1 阻害剤を投与されたマウスでは、血圧の低下や心筋組織の健康状態の改善など、血管老化の改善の兆候も見られました⁶。

PAI-1 阻害

これらの発見は、PAI-1 を加齢の分子マーカーとして、さらに加齢因子として位置付ける研究に繋がっています。薬理的またはその他の方法で PAI-1 の活性を低下させることは、老化を防ぐ方法となる可能性があります。「私たちが言いたいことは、RS5614 を含む PAI-1 阻害薬を（抗加齢・長寿の向けた）解決策の一部として提案することです。」と宮田氏は述べます。動物モデルにおいて、PAI-1 阻害剤は、血管系、呼吸器系、認知機能、代謝系、骨・筋系、そして免疫系など、様々な加齢疾患の改善を示すことが示されています。

宮田氏は東海大学の八幡崇教授とともに、免疫系を介してがんと老化を結びつける統一的なメカニズムを提唱しています。がん細胞と老化細胞はどちらも、通常マクロファージに細胞除去のシグナルを送る分子であるカルレティキュリンを発現しています。「しかし、PAI-1 も豊富に発現している場合、両細胞はマクロファージ上の同じ受容体、低密度リポタンパク質受容体関連タンパク質 1 (LRP1) を競合します」と宮田氏は説明します。RS5614 は PAI-1 を阻害することで、この「私を食べて」というシグナル（カルレティキュリン）を活性化させ、その結果、免疫細胞ががん細胞と老化細胞を除去する可能性があります。このメカニズムがヒトで確認されれば、免疫ががんと老化の両方をどのように排除するのかを理解するための大きな一歩となるでしょう。

臨床的課題

マウスからヒトの老化研究への飛躍は容易ではありません。がん臨床試験では腫瘍の縮小や生存率をエンドポイントとして活用できますが、老化研究では、数十年ではなくとも数年にわたる複数の器官機能の改善を実証する必要があります。これが、人々が健康に生きる寿命を延ばすことを目指す世界的なコンテスト「XPRIZE Healthspan」が提示する課題です。このコンテストでは、筋力や認知機能から免疫力に至るまで、複数の臓器機能における生物学的年齢の改善を実証することが求められています。レナサイエンス社は、準決勝進出を果たした上位 40 社の 1 社であり、準決勝研究（被験者 20 名を対象とした 4 ヶ月間の RS5614 投与）を実施しています。来年、レナサイエンス社が上位 10 社の 1 社に選出された場合、XPRIZE Healthspan の最終研究として、50 歳以上の成人約 100 名を対象としたプラセボ対照試験を実施します。この試験では、1 年間の RS5614 投与が、複数の臓器機能において 10 年分に相当する機能的若返りをもたらすかどうかを評価します。これらの機能的改善は非臨床試験で実証されていますが、短期のヒト試験で実証できるかどうかは不明です。「これは非常に難しい評価項目ですが、私たちが取り組もうとしている目標です。現在、日本、米国、サウジアラビア、台湾の協力者と協議を行い、このコンペティションに向けた国際共同研究の実施に向けて取り組んでいます。」と宮田氏は述べます。

同社は、がんおよび肺疾患における 400 人以上の患者に重篤な副作用なく薬剤を投与した既存の臨床試験データを保有しております。RS5614 の魅力の一つは、経口投与の低分子化合物であることです。高価な抗体医薬、幹細胞治療、あるいはカロリー制限のような遵守が難しい治療法と比較して、汎用性が高く、費用対効果の高い治療法となる可能性があります。

「(PAI-1 阻害薬の) 発見から最適化、そして第 I 相試験から第 III 相試験まで、25 年以上かかりました」と宮田氏は振り返ります。「しかし、この化合物を世界中にオープンリソースとして提供することで、がんや長寿といった PAI-1 阻害剤の予期せぬ効果を発見することができました。科学者として、世界中の研究者と協力し、これらの基礎科学を臨床医学に応用できることを大変嬉しく思います。」

レナサイエンス社は、XPRIZE Healthspan へのチャレンジや様々な臨床試験を通じて RS5614 の開発を進めておりますが、好奇心に駆られた科学が、忍耐と粘り強さによって臨床成果へと繋がることを示す好例となっています。

参考文献

¹Ibrahim, A. *et al. Front. Immunol.* **15**, 1365894 (2024).

²Ghosh, AK. *et al. Oncotarget* **7**: 72443 (2016).

³Catarinella, G. *et al. Cell Death and Disease* **13**: s41419-022-05168-y (2022).

⁴Eren, M *et al. Proc Natl Acad Sci USA.* **111**: 7090 (2014).

⁵Khan, SS. *et al. Science Advances* **3**: 1617 (2017).

⁶Khoddam, A et al. *J Clin Invest* 196714 (2025).