The Clean Paper

WHAT THE PAPER SAYS · WHAT IT DOESN'T · WHY IT MATTERS

進行性の老化過程をほぼ全部取り除いたモデル。それでも思考実験を終わらせたのは体細胞変異だった

このモデルは、人間が *194* 歳まで生きられるとは言っていない。背景死亡率を *30* 歳時点で固定し、進行する老化機構をほぼすべて除外したうえで、*4* つのモデル組織における変異駆動性の細胞喪失がいつ機能不全を起こすかを問う。大きな年齢の数字は条件付きの出力であり、到達可能な寿命でも治療予測でもない。

Written by Laura Nesso · Cross-checked by Cinzia Vaglio · Edited by Michele Renda · Figures by Laura Nesso and Nova Vela · AI-assisted, human-reviewed

Paper: *Somatic mutations impose an entropic upper bound on human lifespan*, Evgeniy Efimov, Vlad Fedotov, Leonid Malaev, Ekaterina E. Khrameeva & Dmitrii Kriukov, npj Aging (2026), article in press · DOI: 10.1038/s41514-026-00421-6

進行性の老化過程をほぼ全部取り除いたモデル。それでも思考実験を終わらせたのは体細胞変異だった

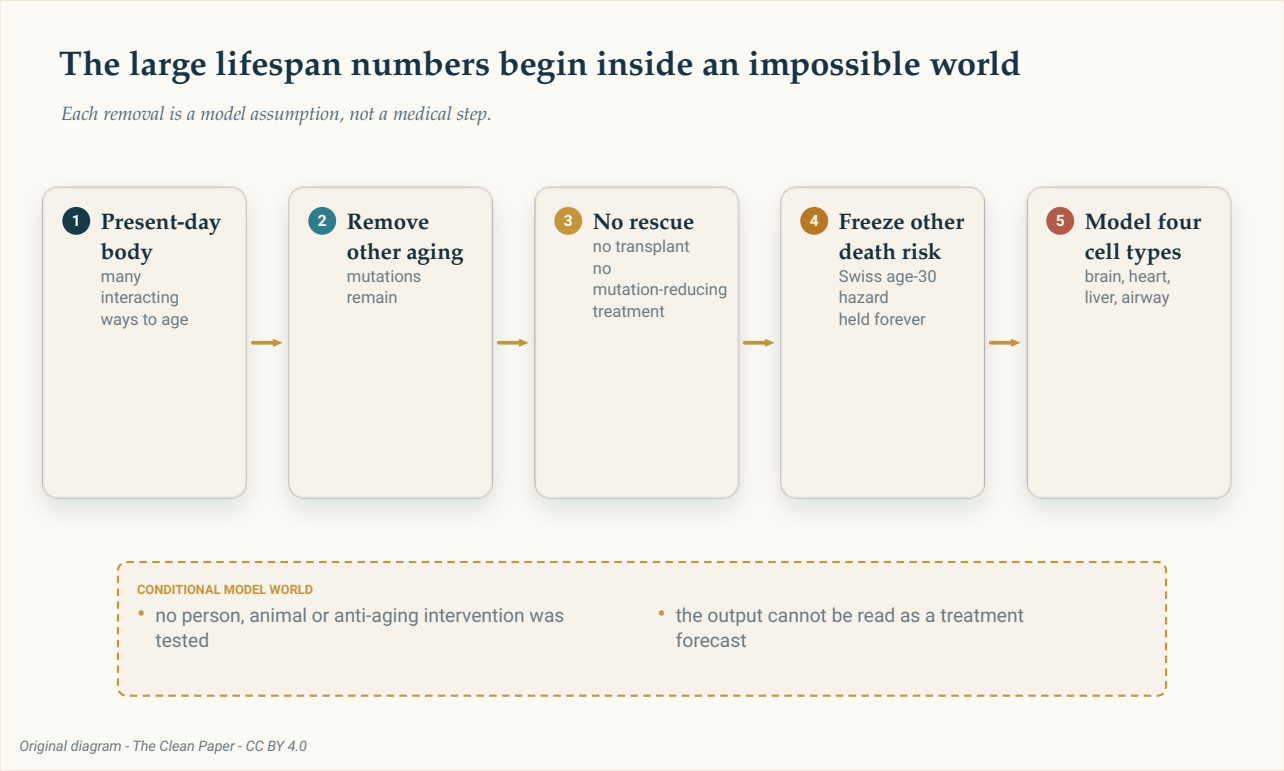
よく知られた老化過程のほとんどを止めた人間の身体を想像してみよう。血管は年齢とともに悪化しない。タンパク質の品質も徐々には低下しない。炎症、がん、そのほか年齢に伴う機能不全も増えない。臓器移植は行わず、細胞内に DNA 変化が蓄積する速度を遅らせる治療もない。

次に何が壊れるだろうか。

新しい計算モデリング研究は、集団生存の数学曲線と、4 つの組織で変異によって細胞が失われる過程のコンピューターシミュレーションを組み合わせた。そこから得られる条件付きの答えは一つだ。有害な**体細胞変異**の後に徐々に細胞が失われることが、最終的に、とりわけ脳と心臓でボトルネックになりうる。体細胞変異とは、生涯の途中で身体のある細胞が獲得した DNA 変化である。卵子や精子を通じて遺伝するものではなく、その大半は細胞を殺すことも病気を起こすこともない。

この研究で最も見出しにしやすい数字は、4 組織の故障が互いにどう依存するかによって **146〜194 年**となるモデル上の寿命中央値だ。しかし、これは現在の人間がどれくらい生きられるかの推定ではない。治療を行ったときの予測結果でもない。人間、動物、抗老化介入のいずれも試験していない。

この数字が成り立つのは、意図的に現実離れした仮定を置いた世界だけだ。何を仮定した世界なのかを理解して初めて、この結果の意味が見えてくる。



モデルは、変異駆動性の細胞喪失が何を起こすかを問う前に、進行性の老化過程をほぼすべて取り除く。これは条件付きのモデル世界であって、治療計画ではない。

The Clean Paper CC BY 4.0

まず、ほとんど老化しない集団をつくる

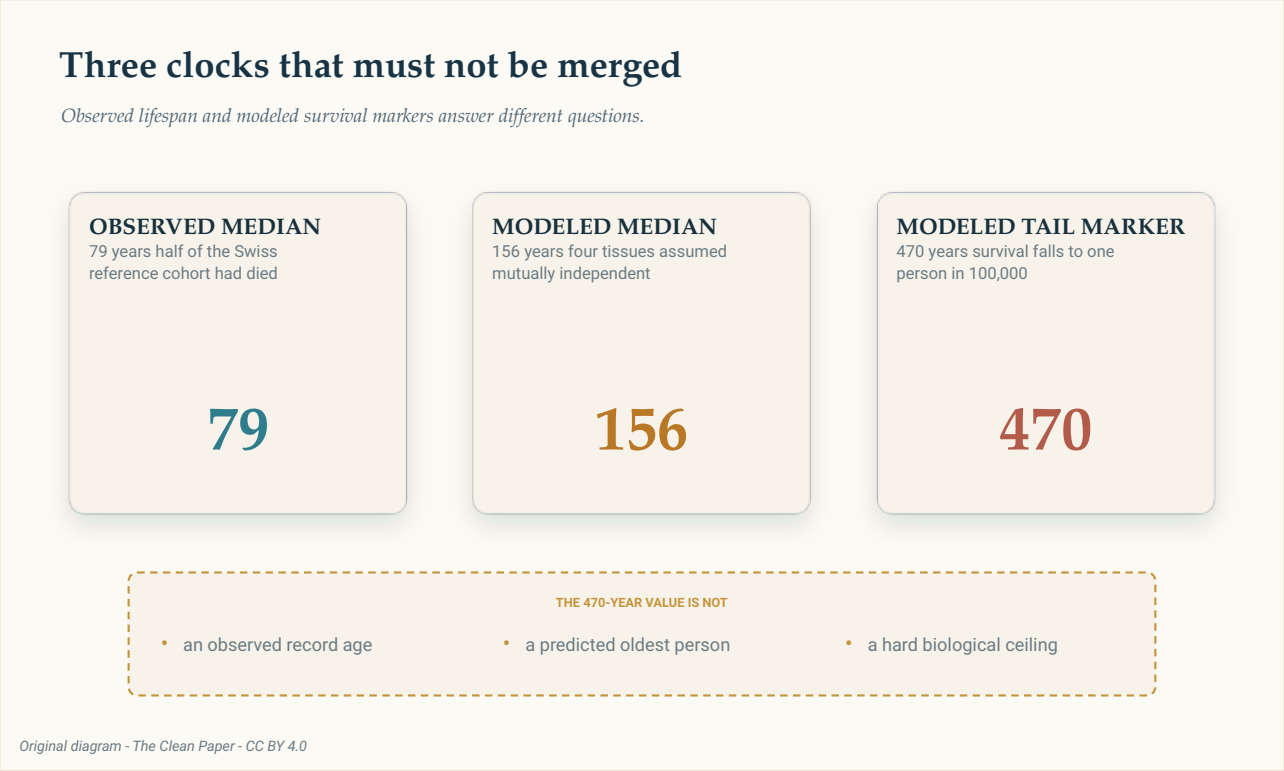
著者らはスイスの死亡データから出発した。年間死亡リスクを 30 歳前後で観測された水準に固定し、その低いリスクを永遠に一定とした。現実では死亡率は年齢とともに急上昇する。このベースラインでは上がらない。

それでも、この単純化された集団から人は**背景死亡**によって減っていく。ここでいう背景死亡とは、モデル化している変異過程以外のすべての死因だ。しかしそのリスクが増えないため、計算上の時間は極端に長く伸びる。モデル上の残余寿命中央値は **1,759 年**。開始時集団 10 万人につき生存者が 1 人になる点は **29,221 年**に来る。

どちらも生物学的な主張ではない。若い成人の低い年間リスクを無期限に外挿すると何が起こるかを示しているだけだ。

論文には、混同してはいけない複数の「時計」がある。

- 参照したスイス集団の**観察中央値**は 79 年だった。
- 論文が用いた観察上の人間の長寿記録は 122 年だった。
- **モデル中央値**とは、シミュレーション集団の半数が死亡するまでの時間である。
- 論文でいうモデル上の**最大**は、最も長生きしうる人の年齢ではない。生存率が 0.001%、つまり開始時 10 万人につき 1 人生存まで落ちる時点を指す。



観察寿命、モデル中央値、モデル上の 10 万人に 1 人生存マーカーは、それぞれ別の問いに答える。470 年というマーカーは、予測される最高寿命でも硬い生物学的上限でもない。

The Clean Paper CC BY 4.0

> **なぜ「10 万人に 1 人生存」を「最大」と呼ぶのか？**
>
> 滑らかな生存曲線を使うシミュレーションでは、生存率が厳密にゼロにならないことがある。そこで著者らは、0.001% という非常に小さな生存割合を操作上の終点として選んだ。これなら異なるモデルランを一貫して比較できる。しかし、生物学にその年齢の壁があるという意味でも、最も長生きできる個人を特定するものでもない。

簡単には補充できない細胞が早いボトルネックになる

次のモデルでは、変異による細胞喪失を加える。変異が「致死的」と数えられるのは、不可欠な遺伝情報を十分に損傷し、細胞が機能しなくなった場合だけだ。その確率は不確かで、すべての細胞について実測されているのではなくモデル化されている。

著者らはまず、通常は分裂によって補充されない成熟細胞、つまり**有糸分裂後細胞**の 2 集団を考えた。例として大脳皮質ニューロンと、心臓を収縮させる筋細胞である心筋細胞を使った。

固定した背景リスクにニューロン喪失を加えると、モデル集団の中央値は **194 年**、10 万人に 1 人マーカーは **557 年**になった。心筋細胞喪失では、それぞれ **208 年**と **868 年**だった。背景死亡を加える前の臓器単独の不全時間中央値は、およそ 198 年と 212 年だった。

これらの出力は、現実の脳や心臓の中にカウントダウン時計があることを示さない。このモデル内で、ほかの進行性問題をほぼ全部取り除いた場合、日常的な補充がほとんどない細胞集団の喪失が、一定の背景リスクだけよりはるかに早く重要になる、と言っている。

補充できると計算は変わる

分裂する組織では、失われた細胞を補充できるため挙動が異なる。

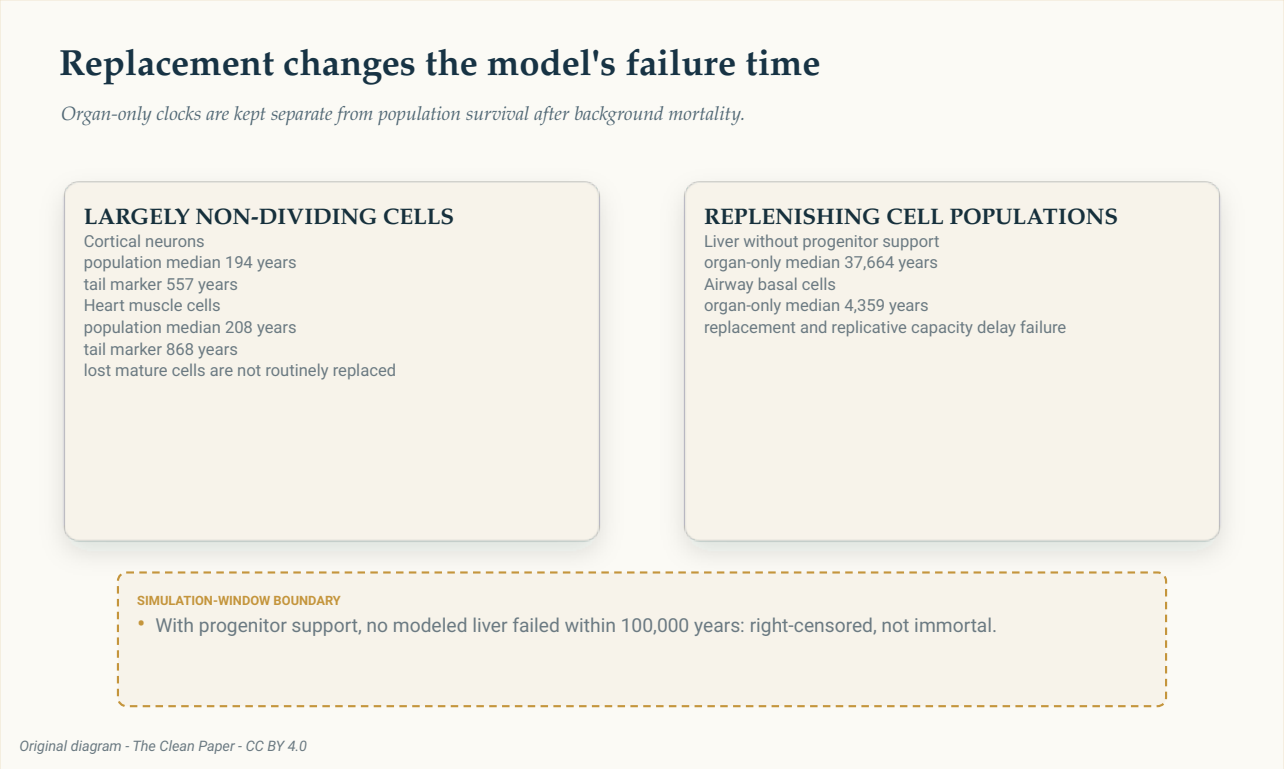
前駆細胞集団の支援がない肝細胞では、モデル上の臓器不全中央値は **37,664 年**だった。しかし固定背景リスクを加えると、集団中央値は **1,755 年**まで戻り、非老化ベースラインに近くなった。変異駆動性の肝不全があまりに遅いため、先に背景死亡が支配したのだ。

肝臓に細胞を補充できる前駆細胞集団を持たせると、**10 万年のシミュレーション期間**内に不全しきい値へ達した肝臓はなかった。これは不死の肝臓という意味ではない。右側打ち切りの結果、つまりモデル不全が起こる前に観察期間が終わったということだ。

気道上皮の補充を助ける呼吸器基底細胞では、モデル上の臓器不全中央値は **4,359 年**、臓器単独の

10 万人に 1 人マーカーは **7,617 年**だった。背景死亡を加えると中央値は約 1,755 年、尾部マーカーは **7,132 年**になった。

こうした数千年という数字は、肺や肝臓の予測ではない。現実の組織には炎症、線維化、血管障害、がん、感染、他臓器との相互作用があり、この削ぎ落としたモデルには含まれていない。



ほとんど分裂しない細胞と補充される組織では、モデル化した細胞喪失への応答が異なる。臓器単独の不全時間と、背景死亡を加えた後の集団生存は分けて示されている。

The Clean Paper CC BY 4.0

4 組織を合わせて 156 年になるのは「独立」を仮定したときだけ

次に著者らは、ニューロン、心筋細胞、肝細胞、呼吸器基底細胞を組み合わせた。身体を、必要な構成要素のどれか一つでも故障すれば全体が機能しなくなる**直列型の信頼性システム**として表した。30 歳時点で固定した背景リスクはそのまま残した。

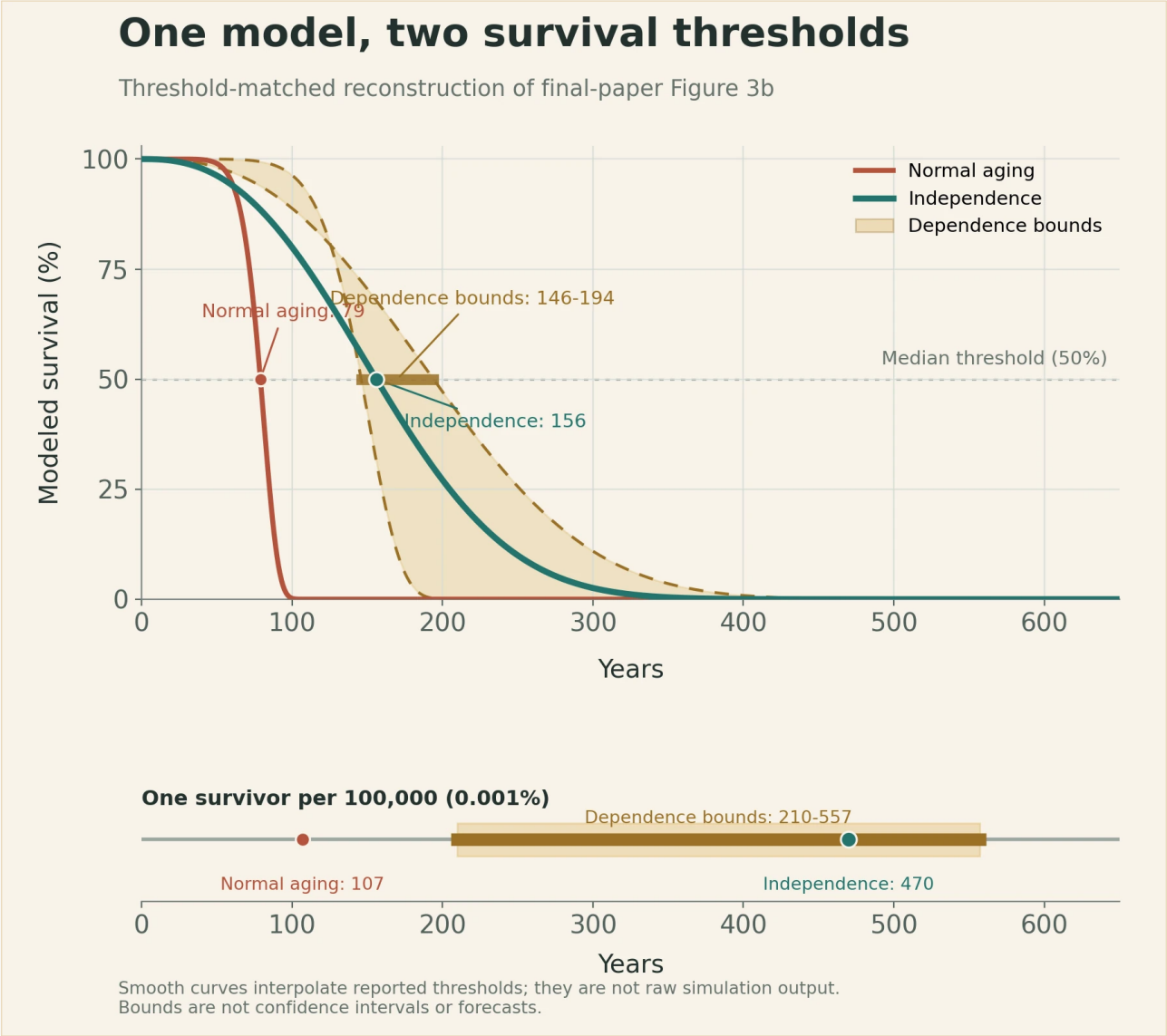
4 つの組織モデルを組み合わせるため、著者らは身体を直列システムとして扱った。必要な組織成分がすべて機能している間だけ、モデル個体は生存する。**相互独立**なら、一つの組織がいつ故障したかを知っても別の組織の故障確率は変わらないため、4 つの生存確率を掛け合わせられる。この仮定では、モデル上の寿命中央値は **156 年**、10 万人に 1 人マーカーは **470 年**だった。

独立性は数学的には便利だが、臓器は独立した機械ではない。血流、炎症、ホルモン、神経、全身

ストレスを共有している。一つの臓器の故障が別の臓器の条件を変えることもある。

未知の依存関係が結果をどれほど動かしうるか示すため、著者らは**Fréchet 境界**を計算した。各構成要素の生存曲線は分かっているが、互いの依存関係が分からないとき、組み合わせた生存曲線が取りうる数学的な外側限界である。その結果、中央値の範囲は **146〜194 年**、10 万人に 1 人の範囲は **210〜557 年**になった。

これらは予測の周囲に付けた信頼区間ではない。上側の値は故障時刻が完全にそろう場合に対応する。構成要素が 2 つを超えると、下側 Fréchet 境界は実現可能な結合パターンに対応しない場合さえある。この境界が示すのは、モデルが各部品については知っていても、それらの故障がどう連動するかを知らないと、答えがどれほど動きうるかだ。



青緑の曲線は 4 組織を独立とした結果。琥珀色の包絡は数学的依存境界を、報告されたしきい値に合わせて再構成して結んだもの。赤茶色の曲線は論文の通常老化参照である。最終的な元曲線データは公開されていないため、滑らかな線は報告された 50% と 0.001% の交点を補間したもので、シミュレーションの再実行ではない。境界は数学的限界であり、信頼区間や予測ではない。

Original chart - The Clean Paper; thresholds from Efimov et al., npj Aging (2026), Figure 3b CC BY 4.0

独立仮定の結果は一つの基準ケースにすぎない。依存境界は数学的な外側限界で、300 個のパラメータセットは、変異 1 個が細胞を殺す頻度に関する追加の不確実性を示す。

The Clean Paper CC BY 4.0

> **依存境界とは？**
>
> 4 つの構成要素がある時点でまだ機能している確率はそれぞれ分かっているが、それらが一緒に故障しやすいかどうかは分からない、とする。Fréchet 境界は、特定の依存パターンを選ばずに、組み合わせた結果が数学的に取りうる最も広い範囲を与える。これは、依存関係が分からないときに結果が取りうる範囲を示す数学的な境界であり、人間を繰り返し観察して得た誤差範囲ではない。

致死変異確率は大きな不確実性

モデル入力の中でも特に難しいものが一つある。新しい変異が細胞にとって致死的になる確率だ。

補足資料では **300 個のパラメータセット**で解析をやり直した。1 塩基変異と短い挿入・欠失の両方について、1 つの変異が細胞を殺す確率の共通下限を **1.94 × 10^-7** とした。細胞種別の上限は、ニューロン **2.25 × 10^-4**、心筋細胞 **1.08 × 10^-4**、肝細胞 **1.02 × 10^-4**、肝前駆細胞 **1.60 × 10^-4**、気道基底細胞 **1.77 × 10^-4** だった。値は対数スケールで独立にサンプリングしたため、小さな割合ではなく桁単位で変化しうる。

こうした不確かな入力を変えると、一部組織の不全年齢はおよそ 10〜100 倍の範囲で動いた。それでも、試したすべてのパラメータセットで大まかな順序は変わらなかった。分裂しない組織は、補

充される組織より早く変異制限に達した。この安定した順序は組織タイプ同士の比較を支持するが、どの寿命推定値が正しいかを教えるものではない。

感度解析が答えるのは「不確かな入力を動かしても結論は残るか？」であって、「どの入力値が真か？」ではない。

モデルは、普通なら先に現れる生物学を取り除いている

このシナリオに含まれるのは 4 つの細胞集団だけだ。致死変異を互いに独立した細胞レベルの事象として扱い、選んだ細胞集団しきい値で臓器不全を表す。細胞が生き残っていても働きが悪くなる亜致死的機能障害は省略している。損傷したクローンが増えて健常細胞を押しのける現象も省く。臓器間相互作用も単純化している。

がんも除外される。悪性転換は免疫監視によって排除されると仮定するため、がんは年齢とともに増えない。進行性の炎症、内分泌、血管、神経系フィードバックもない。

さらに深い反事実上の問題もある。変異率は、現実に老化している身体の実組織から推定された。ところがモデルはその率を、酸化ストレスやその他の進行性老化過程を除いた身体に入れる。この組み合わせた前提を直接検証できる人間集団は存在しない。

省略した故障経路を追加すれば、提案される上限はより早く来る方向にしか動かない。報告された年齢へ到達しやすくなることはない。

大きな数字は本当は何のためにあるのか

順方向に読むと、この論文は 1,759 年から 156 年へ下がっていくように見える。逆向きに読むと、目的がより分かりやすい。

1,759 年というベースラインは意図的に荒唐無稽だ。年齢がほとんどのリスクを高めなくなった世界をまず置く。その世界にモデル化した脳と心臓での変異駆動性細胞喪失を加えると、観察された人間の生存期間をなお超えてはいるが、人工的なベースラインよりはるかに短い範囲へ引き戻される。

この差が支持するのは狭い考えだ。多くのほかの進行性老化過程が消えたとしても、体細胞変異の蓄積は意味のある制約として残りうる。変異が老化の唯一の原因だと確立したわけではない。変異をなくせば報告された年齢まで生きられるとも言っていない。この研究は介入も、変異率を変えることの害やトレードオフもモデル化していない。

この演習の価値は、極端な長寿の約束ではない。明らかな故障原因を取り除いたあとに、どの故障が残るかを問う方法である。

要点

この研究は人口統計モデルと組織信頼性モデルを使い、ほかの進行性老化過程をほぼすべて消した反事実世界で、変異駆動性の細胞喪失が寿命をどう制限しうるかを問うた。背景死亡率は現代スイスの 30 歳水準で永久に固定した。組み合わせたモデル細胞集団は 4 つだけで、移植も変異低減介入も認めていない。独立性を仮定すると、モデルは寿命中央値 156 年、10 万人に 1 人生存マーカー 470 年を出した。組織故障の関係を数学的に可能な範囲すべてに広げると、外側限界はそれぞれ 146〜194 年、210〜557 年に広がった。ニューロンと心筋細胞は、モデル化した肝臓・気道細胞集団より早いボトルネックになった。これらは条件付きシミュレーション出力であり、観察された人間の上限でも、治療予測でも、人がその年齢まで生きられる証拠でもない。

冷静に見ると

論文が示していること：意図的に削ぎ落としたモデルでは、ほとんど分裂しない細胞の変異駆動性喪失が、低く固定した背景死亡リスクよりかなり早く重要なボトルネックになる。正確な出力は臓器モデル、依存仮定、致死変異パラメータに左右される。

有用だが条件付きのこと：相互独立なら統合中央値は 156 年。同じ構成要素曲線で依存関係が未知なら、数学的外側境界は 146〜194 年。10 万人に 1 人マーカーは独立で 470 年、境界全体では 210〜557 年。

示していないこと：人が 194 歳や 557 歳まで生きられること。それらが硬い生物学的上限であること。体細胞変異が老化の唯一の原因であること。ほかの老化過程を除去できる治療が存在すること。変異を減らせばモデル結果が実現すること。

主な限界：全身を 4 つの細胞集団で代表していること。背景死亡率を 30 歳で永久に固定していること。がんやその他の進行性老化機構を仮定で除いていること。臓器間相互作用を単純化していること。変異率が現実の老化組織から得られていること。いくつかの不全しきい値・致死確率がモデル選択であること。中心的な反事実を同等の人間集団で検証できないこと。

一般の読者はどの程度信頼すべきか？記載されたモデルとパラメータ選択から報告数字が出ることには高い信頼を置いてよい。その仮定内で、分裂しない組織と補充される組織の質的な差には中程度の信頼がある。見出しに出る年齢が到達可能な人間寿命を予測するという考えには、ほとんど信頼を置けない。

出典

Efimov et al., Somatic mutations impose an entropic upper bound on human lifespan, npj Aging (2026), article in press
https://doi.org/10.1038/s41514-026-00421-6

Computational Aging Lab, model and analysis code

https://github.com/ComputationalAgingLab/somatic-mutations-simulation