

# NewsLetter

自治医科大学地域医療オープン・ラボ

Vol.84, Aug, 2014

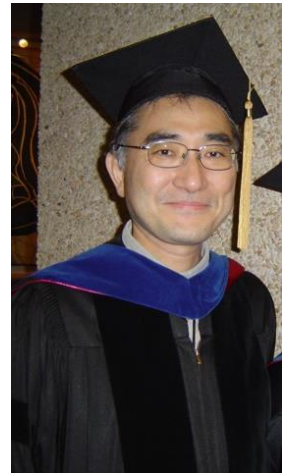


## 老化の治療を目指して～Klotho 遺伝子研究の進展～

分子病態治療研究センター 抗加齢医学研究部

黒尾 誠

昨年10月、テキサス大学から異動して参りました黒尾です。よろしくお願ひ致します。私は元々、循環器内科医になることを夢見ておりました。学位を取って間もない頃、当時流行のマウス発生病工学を応用して高血圧モデルマウスを作ろうではないか、という計画が持ち上がり、循環器領域で何かインパクトのある研究をしたいと思っていた私は、早速この計画に飛びつきました。臨床の合間に基礎の研究室に通い、トランスジェニックマウスの作り方を習っておりました。多くのマウスの遺伝子操作をしている内に偶然、「早老症」を呈する突然変異マウスが出来てしまったのが、その後の私の人生を大きく変えてしまいました。その突然変異マウスは、ヒトの老化に良く似た多彩な症状（動脈硬化、皮膚や性腺の萎縮、心肥大、血管石灰化、認知症など）を呈し、早死にしてしまいます。



もし「老化抑制遺伝子」というものが存在するのなら、それが破壊されてしまったために早く老いるのではないかと考えました。その架空の「老化抑制遺伝子」を、ギリシャ神話に出てくる生命の糸を紡ぐ女神の名に因んで「クロトー (Klotho)」と名付け、*Klotho* 遺伝子の同定を目指して、循環器内科医から基礎医学研究者に宗旨替えしました。

その後4年ほどかかりましたが、幸い *Klotho* 遺伝子を単離することに成功しました。この仕事が米国ダラスにあるテキサス大学サウスウェスタンメディカルセンター (UT Southwestern) の病理学の主任教授の目にとまり、ダラスに来てラボをもたないかとリクルートされました。UT Southwestern といえば、全米でも最多の現役ノーベル賞学者を擁する医学研究のメッカです。そこからのお誘いに有頂天になり、これまで留学さえしたことがなかったのに、後先考えず、マウスと共に38歳で初めて渡米しました。

大変な選択をしてしまったことに気づくのに時間はかかりませんでした。当然のことながら、講義、研究費の申請、研究室の運営など、全てを拙い英語でやらなければなりません。周りには私のことを良く知る先生も、気心の知れた同僚や部下もいません。さらに悪いことに、当時米国永住権を持っていなかった私が申請できる研究費は限られており（永住権の保持が申請資格である場合が多いのです）、様々なハンディを背負ったまま、私のアメリカでの研究者生活がスタートしていました。

それでも8年後には、終身在職権を与えるかどうかの厳しい審査が待っています。論文発表や研究費獲得の状況、講義に対する学生の評判、学部への貢献などを審査委員が総合的に評価し、大学に必要な人材か否かを判定するのです。極めつけは、私の専門分野（老化の基礎研究）をリードする大御所たちに、審査委員が抜き打ちで電話をかけて「Kurooの仕事をどう思うか」と評価を求めるのです。この際に一人でも「Kuroo? Who?」などと言おうものなら即、審査失格です（これを「kiss of death」と言うそうです）。幸いな事に審査を通過し、2007年に終身在職権を手にすることができました。お陰でかれこれ15年間、何とかUT Southwesternで研究を続けることが出来ました。アメリカでの15年間で、Klothoの研究は大きく進展しました。私が渡米した時点では、Klotho遺伝子が欠損すると老化が加速する、ということしか分かっていませんでしたが、その後の研究で、1) Klotho遺伝子はFGF23というホルモンの受容体をコードしていること、2) FGF23はリンを摂取すると骨から分泌され、腎臓に発現する受容体Klothoに作用し、尿中へのリン排泄を促すことで、リンの恒常性を維持していること、3) Klotho欠損マウスはリン排泄障害のためにリン恒常性が破綻していること、4) Klotho欠損マウスで加速している老化は、低リン食を与えてリンの貯留を解除することで治療できること、5) ヒトでは、慢性腎臓病においてKlotho-FGF23内分泌系の適応と破綻が普遍的に認められること、6) Klotho類似蛋白 ( $\beta$ Klotho) が他のホルモン (FGF19 と FGF21) の受容体として機能し、摂食時や空腹時の代謝変化を誘導していること、などが分かりました。

このように、Klotho遺伝子の発見は、さまざまな代謝過程を制御する複数の新しい内分泌系の発見へと大きく発展しました。これらKlotho-FGF内分泌系は、老化と共に増加する生活習慣病、例えば慢性腎臓病、糖尿病、肥満、動脈硬化などの新しい治療標的となることが期待されます。

昨年15年ぶりに日本に戻って仕事をする機会に恵まれましたが、自治医大の研究環境は総合的に決して米国に劣らないことを実感しました。それどころか、自治医大の方が優れている点が多々あります。例えば、自分やスタッフの給料を大学が全て負担してくれること、講座費という形で大学から研究費の援助があること、研究機器が豊富にあること、公的私的の研究助成の種類が多彩なこと、などです。一方で、米国に見習うべき点も多少はあると思います。例えば、自治医大に来てまず気づいたのは、似たような高額機器が学内に何台もあったり、あまり使われていなかったりしていることで、これは非常にもったいないことです。Core Facility (共用機器室) のシステムは自治医大にも勿論ありますが、さらにそのシステムを強化することができれば、さらなる研究環境の向上につながると思います。



老化が加速している Klotho 欠損マウス

自治医大の研究環境の最大の問題点を指摘させていただきます。動物実験施設の老朽化です。特に空調の劣化はマウスの通常の飼育・繁殖に支障を来すレベルで、非常に深刻な問題です。実験医学センターの方々のご苦勞が忍ばれます。自治医大ほどの施設で、まさかこのような基本的なインフラに大問題が生じているとは、正直夢にも思いませんでした。マウスやラットを多数使う実験をしている講座では、自衛策として止むを得ず自前の動物飼育室を各講座内に設置していますが、それに各講座が何千万円も設備投資をしており、本来研究に使えるはずの研究費や研究スペースが、本来大学が整備すべきインフラの欠陥を補うために浪費されている現状は一刻も早く解決すべきです。新しい動物施設の建設計画があると聞きましたが、現時点では具体化しておらず、完成が何時になるかも分からない状態です。

私の自己紹介と、自治医大に赴任して思ったことを、思いつくまま書かせていただきました。自治医大の発展に少しでも貢献できるようにがんばりたいと思いますので、どうかよろしくお願ひ致します。



テキサス大学での大学院卒業式。右は私の研究室で学位を取った Addie

## 平成27年度 第2回大学院医学研究科入学者選抜試験のお知らせ

《募集人員》第1回、第2回試験合計

■修士課程 「定員10名」 一般選抜、学生納付金免除者特別選抜

■博士課程 「定員25名」 一般選抜、社会人（学外勤務者）特別選抜、社会人（学内勤務者）特別選抜、学生納付金免除者特別選抜

※修士課程、博士課程学生納付金免除者選抜及び、博士課程学内勤務者特別選抜は第1回選抜試験の募集となりますが、定員を満たさなかった場合は追加募集を行います。

《出願期間》平成27年1月19日（月）～平成27年1月30日（金）【必着】

《入学試験》平成27年2月23日（月）

《合格発表》平成27年3月13日（金）午後4時頃予定

入学試験に関するお問い合わせ
学事課大学院係（内線3123）
E-mail graduate@jichi.ac.jp

### !! 地域医療オープン・ラボNews Letter原稿募集!!

地域医療オープン・ラボでは、自治医大の教員や卒業生の研究活動を学内外へ発信するために、「自治医科大学地域医療オープン・ラボNews Letter」を定期的に発行しています。

<http://www.jichi.ac.jp/openlab/newsletter/newsletter.html>

☆ 自治医大の教員や卒業生の研究活動をご紹介ください

☆ 自薦・他薦を問いません

☆ 連絡先：地域医療オープン・ラボ [openlabo@jichi.ac.jp](mailto:openlabo@jichi.ac.jp)