

抗加齢学研究部

「アンチエイジング」という言葉を最近よく耳にします。健康食品、美肌化粧品、紫外線対策、サプリメント、ご長寿の健康法などなど、テレビや雑誌でお目にかからない日はなく、まさに百花繚乱、玉石混淆の様相を呈しています。このホームページを訪れてくれたあなたは、「アンチエイジング」にどんな期待を持っているでしょうか。私共の研究部が目指すアンチエイジングは、健康な体で天寿を全うすること、つまり「健康寿命の延長」を科学の力で実現することです。

人は加齢とともに様々な病気にかかり、死に至ります。癌、心臓病、脳卒中が日本人の3大死因です。心臓病や脳卒中の原因となる疾患は、糖尿病、高血圧、慢性腎臓病などです。「健康寿命の延長」を目指すなら、これらの疾患の発症を未然に防ぎ（予防）、もし発症しても早期に発見し（早期診断）、悪くなる前に治療を始める（先制治療）ことを目指すべきであり、私共の研究部もこの方針に沿って研究を進めています。

私共の研究部は、2013年の10月に発足した新しい研究部ですが、現在の研究部のメンバーは、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（University of Texas Southwestern Medical Center; UT Southwestern）で、私と長年一緒に仕事をしてきた仲間であり、自治医大でチームを再結成してスタートした研究部です。

研究内容

クロトー（Klotho）：老化抑制遺伝子？

私共の研究は、20年程前、ある突然変異マウスを発見したことに端を発しています。ある遺伝子が機能しないために、ヒトの老化に良く似た症状を次々と発症して早死にってしまうマウスです。私共は、この「早老症マウス」で欠損している遺伝子を同定し、ギリシャ神話の「生命の糸」を紡ぐ女神の名に因んで「クロトー（Klotho）遺伝子」と命名しました（Kuro-o M, *et al. Nature* 390:45-51, 1997 リンク）。逆に Klotho 遺伝子を過剰発現するマウスを作成したところ、老化が遅れ、普通のマウスより長生きしました（Kurosu H, *et al. Science* 309:1829-1833, 2005 リンク）。つまり Klotho 遺伝子は、欠損すると老化を加速し、過剰発現すると寿命を延ばす「老化抑制遺伝子」と考えられます。

Klotho 遺伝子の機能

Klotho 遺伝子のコードする蛋白（Klotho 蛋白）は、一回膜貫通型の膜蛋白で、FGF23 というホルモンの受容体として機能します（Kurosu H, *et al. J Biol Chem* 281:6120-6123, 2006 リンク）。FGF23 (fibroblast growth factor-23) はリンの

恒常性維持に必須のホルモンです。食事でリンを摂取すると、何らかの機構で骨（骨細胞）がそれを感知し、**FGF23**を分泌します。**FGF23**は血中を流れ、腎臓に発現している **Klotho** 蛋白と **FGF** 受容体の複合体に結合し、尿中へのリン排泄を促進します。こうしてリンの収支バランスを保ち、体にリンが不必要に蓄積するのを防いでいます。

リンって、何？

リンは、あらゆる生命体を構成する6大元素（炭素、窒素、水素、酸素、硫黄、リン）の一つです。リンは様々な生命現象に重要な役割を果たしています。リン脂質として細胞膜を構成し、アデノシンリン酸（**ATP**、**ADP**、**AMP**）としてエネルギー代謝の主役を演じ、また、細胞内ではリン酸化によるシグナル伝達を司っています。ヒトの体の中では、リン酸カルシウム結晶の形で骨に大量に存在します。

進化の過程で、リン酸カルシウム結晶から出来た骨を持つようになったのは魚類からです。さらに水中から陸に上がった両生類以降は、これまで水の浮力の助けで支えていた体を、重力に抗して骨で支えなくてはならなくなり、固いリン酸カルシウムの骨格が必要となったと考えられます。しかしそのためには、リン酸カルシウム結晶を骨でのみ析出させ、体の他の部分では析出させない仕組みが必要であり、細胞外液中のリン濃度を厳密に管理するシステムが必要です。**Klotho** 遺伝子は、リン酸カルシウムの骨を持つ生物にのみ存在します。**Klotho** は、まさにリン代謝制御のために進化してきた遺伝子と考えられます。実際、**Klotho** 遺伝子が欠損すると、余分なリンを尿中に排泄できなくなり、リンが溜まって骨以外の軟部組織（特に血管）にリン酸カルシウム結晶が析出してしまいます。

リンと老化

では、なぜ **Klotho** が欠損してリンのバランスが崩れると老化が加速するのでしょうか。これが私共の現在の研究テーマのひとつです。リンのバランスが崩れると、血中や尿中にもリン酸カルシウム結晶が出現します。しかし、血中や尿中では、結晶が大きく成長できないような防御機構が働くので、非常に小さな結晶しか出来ません。このリン酸カルシウムの微小結晶を **Calciprotein particle (CPP)** といいます。**CPP** はコロイド粒子として血中や尿中を流れます。私共は、この **CPP** が、あたかも病原体のように慢性炎症を引き起こし、血管や心臓、腎臓など様々な臓器を障害して老化を加速するのではないかと考えています。この仮説を私共は「**CPP** 病原体説」として提案してきました (**Kuro-o M. Nat Rev Nephrol, 2013.** [リンク](#))。私共の研究部は、「**CPP** 病原体説」を証明し、**CPP** を老化の診断・治療の標的分子として確立することを目指しています。

Klotho の発見から新しい内分泌系の発見へ

リン利尿ホルモン FGF23 は、FGF（線維芽細胞成長因子）の一種であるにもかかわらず、生理的濃度では FGF 受容体（FGFR）にほとんど結合しません。しかし、FGF 受容体が Klotho 蛋白と複合体を形成すると、その複合体には非常に高い親和性で結合します。FGF 受容体は様々な臓器に発現していますが、Klotho の発現は腎臓などに限られています。つまり、Klotho の発現が FGF23 の標的臓器を決定しているということです。

Klotho と相同性の高い遺伝子がデータベース上で見つかり、 β Klotho と名付けられました。 β Klotho と区別する必要がある時は、オリジナルの Klotho を α Klotho と呼ぶこともあります。つまり Klotho には、 α Klotho と β Klotho の 2 種類がある、ということです。どちらも FGFR と複合体を形成する性質があります。 α Klotho はリン利尿ホルモン FGF23 の受容体として働きますが、 β Klotho は、FGF19 と FGF21 というホルモンの受容体として働きます。

FGF19 は、摂食時に小腸から分泌され、肝臓に発現する β Klotho に作用し、食後の代謝変化を誘導する「飽食ホルモン」です。一方、FGF21 は、空腹時に肝臓から分泌され、脂肪細胞に発現する β Klotho に作用し、空腹時の代謝変化を誘導する「飢餓ホルモン」です。FGF19 と FGF21 は、丁度インスリンとグルカゴンのように、糖脂質代謝をコントロールしているホルモンであることが分かってきました。

内分泌 FGF	産生臓器	標的臓器	受容体		分泌刺激	生理作用
			Klotho	FGFR		
FGF19	小腸	肝	β	4	摂食	摂食時の代謝変化を誘導
FGF21	肝	脂肪	β	1c	空腹	空腹時の代謝変化を誘導
FGF23	骨	腎	α	1c, 3c, 4	リン摂取	尿へのリン排泄（リン利尿）を誘導

2 つの Klotho と 3 つの FGF が、様々な代謝過程を制御する複数の内分泌系を構成していることが、私共の研究部の研究から明らかとなりました。これら Klotho-FGF 内分泌系は、その機能を考えると、さまざまな生活習慣病の病態、ひいては老化にも関わるということが予想されます。私共の研究部では、Klotho-FGF 内分泌系を診断・治療の標的とした新たな医療の開発も目指しています。