

# 個体老化の分子機構の解明—klotho遺伝子研究の新展開—

鍋島陽一

京都大学医学研究科腫瘍生物

我々の一生は発生、成熟、老化、死に至る過程の連続である。老化し、死に至る過程はどのように遺伝子に書き込まれているのだろうか、果してプログラムされているのだろうか。発生過程に比べて老化過程、特に個々の老化症状の現れ方は個体による差異が大きいように見える。また、一個人をとってみれば、ある老化症状は進んでいるのに他の老化症状はほとんど進んでいないこともままある。しかし、基本的なプロセスは決してランダムではなく、一定の期間に老化する。

老化を克服することは人類の有史以来の願望であり、多くの試みが積み重ねられてきたが、最近の遺伝子研究の進展によって個体老化を制御する遺伝子プログラムについて、一石を投じる発表が相次いでおり、その道が開かれようとしている。我々も多彩な老化症状をもつ早期老化マウスを発見し、その原因遺伝子、klothoを同定した。klotho遺伝子の発見により多彩な老化症状が一つの制御システムの破綻によって引き起こされることが示され、老化機構解明の「手掛かり」と「解析の場」である動物モデルを手にする事となった。

klothoの解析により多彩な老化症状の発症には生体の恒常性維持機構の破綻が大きく関わっていることが示唆されている。それらは電解質代謝、ビタミン及びホルモンによる生体機能の調節、血糖維持、水分量の調節などの生命維持の根幹をなす調節機構、更に生殖細胞の成熟やフェロモンの合成などの次世代の誕生に関わる機構に及んでいる。Klotho遺伝子は1型膜蛋白質をコードしており、その発現は腎臓で高く、弱い発現が中枢神経系で観察された。ヒト相同遺伝子は同様の1型膜蛋白質と分泌型蛋白質をコードしている。この結果からKlotho自身が分泌されて、ターゲット分子に結合し、機能していることが推定されるが、Klothoが $\beta$ -Glucosidaseに相同性が高いことから、酵素活性によって不活性分子の活性化に関わる可能性も残されている。他の可能性を含めて、Klothoの分子機能を検討するために、klotho蛋白の精製、酵素活性の測定システム、あるいは結合分子の分離を試みている。一方、klotho蛋白の局在、濃度測定系の開発のために、高感度抗体を分離し解析中である。

多彩な老化症状の発症には多数の因子や遺伝子背景が複雑に関与している。実際、大きな遺伝的距離を有する日本産野生マウス由来のMSM系統にklotho変異を導入した初期の戻し交配によって作製したホモ個体では、klothoマウスの変異症状が変化する。この効果はEpistatic interactionと呼ばれ、関連する遺伝子間にSynergisticな相互作用が存在することを示している。Epistatic interactionの解析は、多因子病の遺伝解析の鍵となると考えられており、klothoは多因子疾患のモデル解析系としてもユニークなものである。また、ヒトklotho遺伝子座の遺伝子多型の解析から多彩な疾患との関連が推定されており、一方、Klothoマウスの変異表現型と腎透析患者の症状が類似しており、腎不全患者の腎組織ではKlotho遺伝子の発現が顕著に低下している。これらの事実はヒト加齢関連疾患の理解においてもKlotho遺伝子産物が重要であることを示唆しており、同時に臨床応用に道を開く可能性を支持するものとして注目される。

本シンポジウムではKlotho遺伝子を中心に老化研究の進歩について概説し、21世紀の老化研究の展望について討論したい。