

第 38 回日本基礎老化学会シンポジウム

テーマ「老化の多様性と加齢性疾患のメカニズム」

場 所 京大芝蘭会館本館 2 階 稲盛ホール
日 時 2017 年 10 月 14 日 土曜日 受付開始 13 時より
参加費 無料

プログラム

13 時 30 分 開会の挨拶 京大病院地域ネットワーク医療部 近藤祥司

前半 座長 石神昭人先生（東京都健康長寿医療センター研究所）
清水孝彦先生（千葉大学）

13 時 35 分 「老化と腎臓病」 京都大学医・MIC・TMKP・腎臓内科 佐藤有紀先生

14 時 05 分 「老化と骨」 京大病院糖尿病内分泌栄養内科 八十田明宏先生

14 時 35 分 「胸腺退縮と免疫老化」 京都大学医・免疫細胞生物学 濱崎洋子先生

休憩（15 時 05 分から 25 分まで）

後半 座長 下川功先生（長崎大学医学部）
丸山光生先生（国立長寿医療研究センター）

15 時 25 分 「老化とクロトー」 先端医療センター研究所 鍋島陽一先生

16 時 10 分 「老化とリンクするメタボライト」 沖縄科学技術大学院大学 柳田充弘先生

16 時 55 分 開会の挨拶 長崎大学医学部長 下川功理事長

懇親会

17 時 45 分 京大吉田生協（参加費約 4000 円予定、学生割引予定、医師は別）

懇親会参加の事前登録のお願い：懇親会参加人数把握のため、事前登録をお願い致します。9 月 30 日までに、シンポジウム事務局（jsbg_38th_sym@yahoo.co.jp）にメール連絡下さい。氏名・所属機関・メール・役職（あるいは学生）・会員非会員等、ご教示ください。

事務局：〒 606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54 京大病院 地域ネットワーク医療部 近藤祥司
☎ 075-751-3465 e-mail hkondoh@kuhp.kyoto-u.ac.jp

会場アクセス

京大芝蘭会館本館 2階 稲盛ホール

HP <http://www.shirankai.or.jp/facilities/access/index.html>



京都全体図はこちら http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/patient/access_map01.html

京阪電鉄出町柳駅か神宮丸太町駅より 徒歩 12～15分（上右）

JR 京都駅・近鉄京都駅より

- ①市バス 206 系統／東山通 北大路バスターミナル行きに乗車（京都駅から約 20～30 分）。芝蘭会館の最寄りバス停「京大正門前」下車。歩いてすぐ。
- ②あるいは地下鉄烏丸線北行き乗車（8 分ほど）。丸太町駅下車。1 番出口より地上へ。バス停 A（御所南西角）から、以下の 4 種類のバスのどれかに乗車（10 分ほど）。202 系統 熊野神社・祇園行き、204 系統 丸太町通 銀閣寺行き、93 系統 丸太町通 錦林車庫行き。「熊野神社前」下車。北へ歩いて 5～6 分。65 系統 熊野・岩倉行きの場合は、「京大正門前」下車。歩いてすぐ。

阪急四条河原町駅より

- ①出口 6（セントラルインビル）から地上へ。6 番バス停から、以下の 3 種類のバスのどれかに乗車（10 分ほど）。201 系統 祇園・百万遍行き、31 系統 東山通 高野・岩倉行き、芝蘭会館の最寄りバス停「京大正門前」下車。歩いてすぐ。203 系統 祇園・錦林車庫行きの場合は「熊野神社前」下車。北へ歩いて 5～6 分。
- ②あるいは地上に出て、徒歩にて京阪祇園四条駅へ（2 分ほど）。京阪電車で丸太町駅へ（4 分ほど）。

第38回



日本基礎老化学会シンポジウム

テーマ「老化の多様性と加齢性疾患のメカニズム」

後援：一般社団法人日本老年医学会

場所 **京大芝蘭会館本館2階 稲盛ホール**

日時 **2017年10月14日(土)** (受付開始13時より)

参加費
無料

プログラム

13時30分	開会の挨拶	京大病院地域ネットワーク医療部	近藤 祥司
13時35分	「老化と腎臓病」	京都大学医・MIC・TMKP・腎臓内科	佐藤 有紀 先生
14時05分	「老化と骨」	京大病院糖尿病内分泌栄養内科	八十田 明宏 先生
14時35分	「胸腺退縮と免疫老化」	京都大学医学研究科・免疫細胞生物学	濱崎 洋子 先生
休憩 (15時05分から25分まで)			
15時25分	「老化とクロトー」	先端医療センター研究所	鍋島 陽一 先生
16時10分	「老化とリンクするメタボライト」	沖縄科学技術大学院大学	柳田 充弘 先生
16時55分	閉会の挨拶	長崎大学医学部長	下川 功 理事長

懇親会

17時45分 **京大吉田生協** (参加費約4,000円予定、学生割引予定、医師は別)

懇親会参加の
事前登録のお願い

懇親会参加人数把握のため、事前登録をお願い致します。9月30日までに、シンポジウム事務局 (jsbg_38th_sym@yahoo.co.jp) にメール連絡下さい。氏名・所属機関・メール・役職(あるいは学生)・会員非会員等、ご教示ください。

事務局

〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町54
京大病院 地域ネットワーク医療部 近藤祥司
TEL : 075-751-3465
e-mail : jsbg_38th_sym@yahoo.co.jp

会場アクセス

京阪電鉄出町柳駅か神宮丸太町駅より徒歩12~15分
詳しくはHPへ
<http://www.shirankai.or.jp/facilities/access/index.html>



高齢者腎臓病の新規病態の解明

佐藤 有紀

京都大学大学院医学研究科
メディカルイノベーションセンター TMK プロジェクト
腎臓内科学



近年先進国を中心に末期腎不全患者は増加の一途を辿っているが、その多くが高齢者である。高齢者が末期腎不全に至る主たる原因は急性腎障害（AKI：acute kidney injury）であることが疫学研究より示されている。AKIは脱水や敗血症などを原因として発症する日常的に遭遇する頻度の高い病態であるにも関わらず、その病態生理には不明な点が多い。また若年者のAKIは回復傾向を認める症例が多いのに対して、高齢者のAKIは回復傾向を認めず重度の慢性腎臓病（CKD：chronic kidney disease）や末期腎不全へと進展する症例が多いことも明らかにされつつあるが、なぜ加齢に伴いAKIからの回復が悪くなるのかについても不明であった。最近我々は複数のAKIモデルを用いた検討で、若齢個体では組織修復が起こる時期に高齢個体では三次リンパ組織が誘導され、そこでリンパ球の活性化が起こり炎症を遷延・増悪させることを見出した。さらにこの三次リンパ組織の形成・維持には多彩な性質を獲得した同一系譜の線維芽細胞がparacrine interactionなどを介し重要な役割を担うこと、三次リンパ組織を標的とした治療法が腎予後を改善する可能性を見出している。さらにこの三次リンパ組織はヒトにおいても加齢とともに腎臓に誘導され、その構成分子および細胞はマウスと同等であることも確認され、本現象は種を超えて保存された現象であると考えられた。

本シンポジウムでは腎臓における三次リンパ組織の知見を中心に最新の研究成果も含め、その存在意義につき議論したい。

老化と骨

八十田 明宏

京都大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌・栄養内科

骨組織の老化を考えると、最終的な病態は骨折であり、その予防のために想定された疾患が骨粗鬆症である。骨粗鬆症は「骨強度の低下を特徴とし、骨折の危険性が増大した骨疾患（2000年 NIH コンセンサス会議）」と定義されるが、骨強度の7割を骨量が規定し、残り3割は骨質が規定するとされる。骨量（臨床的には骨密度）を規定する細胞生物学的因子は、骨芽細胞による骨形成と破骨細胞による骨吸収であるが、これらは様々な因子による調節を受けている。そのひとつが性ホルモンであり、特にエストロゲンは、閉経時におけるその急速な減少が加齢に伴う骨量減少に大きく関与する。そして、その治療薬として、ホルモン補充療法（Hormone replacement therapy: HRT）の考えに基づいた選択的エストロゲン受容体モデュレーター（Selective estrogen receptor modulator: SERM）が開発され、閉経後骨粗鬆症の治療に使用されている。

また、以前から骨芽細胞の加齢にともなう細胞数の減少は、加齢に伴う骨形成の低下として骨粗鬆症の原因となることが考えられてきたが、最近では、骨芽細胞が自ら産生した基質の中に埋没して生来した骨細胞が、メカノセンシングをはじめとする調節機構の中で骨量の調節に重要な役割を演じることが明らかとなっており、骨細胞の老化も骨粗鬆症に関与することが示唆されている。骨細胞の分泌する骨形成抑制因子であるスクレロスチンの中和抗体は、有力な骨粗鬆症治療薬として開発が進められている。

一方で、骨組織を取り巻く環境として、その構成因子であるカルシウムとリンの供給が重要であることは論を俟たない。老化により腸管でのカルシウム吸収が低下することも知られており、最終的には骨の脆弱化に寄与することが考えられる。

本講演では老化に伴う骨疾患として、骨粗鬆症を中心に論じ、その病態に応じた治療法についても概説したい。

胸腺退縮と免疫老化

濱崎 洋子

京都大学大学院 iPS 細胞研究所 (CiRA)
京都大学大学院医学研究科 免疫生物学



T細胞産生を司る胸腺組織は、体内で最も早期かつ顕著に機能低下をきたす臓器である。この胸腺退縮という現象のため、加齢変化を起こす全系列の免疫担当細胞の中でも、T細胞が最も大きく加齢の影響を受けるといわれる。T細胞は、様々な免疫担当細胞の制御システムの司令塔として機能するとともに、がん細胞の殺傷やワクチン効果に関与する免疫記憶において中心的役割を担う。このことから、加齢に伴うT細胞の数的・質的変容が、個体の免疫応答様式全体を大きく変容させることが強く示唆される。したがって、T細胞の加齢変化の実態とそのメカニズムを解明することは、免疫老化の原因を理解し、関連疾患への対策を講じる上で極めて重要である。本シンポジウムでは、我々が明らかにしてきた胸腺退縮機構の一端と、胸腺退縮に伴う末梢T細胞の加齢変化について、特に老化関連T細胞 (Senescence-associated T cells: SA-T cells) を中心に紹介し、様々な加齢関連疾患における意義について議論したい。

Klotho の発見を端緒とする老化・認知症研究の進展

鍋島 陽一
公益財団法人先端医療振興財団
先端医療センター



近年、老化・寿命制御に関する研究の進展は著しい。我が国においても老化・寿命研究は大きな潮流となりつつある。この機会に当研究グループにおける Klotho・認知症研究の進展について紹介する。

α -Klotho は多彩な老化類似変異表現型を示す挿入変異体の原因遺伝子として同定された。 α -Klotho は、細胞膜上で FGF23、FGFR1 と複合体を形成し、細胞内で NaK-ATPase 複合体と結合しており、これらの分子の機能調節を介して電解質代謝の制御因子として機能している。一方、 α -Klotho 変異マウスにおける電解質代謝の変容は、血中ビタミン D、リン濃度の亢進、炎症性サイトカイン、ケモカインの亢進、カルパイン 1 の顕著な活性化等をもたらす多彩な老化類似症状を発症させると推定されている。なお、 α -Klotho 変異マウスにおいては電解質代謝の変容に加えて糖代謝、脂質代謝等の変容も観察され、その分子メカニズムの解明が課題となっている。

α -Klotho は β グリコシダーゼファミリー蛋白質であり、グルクロン酸認識構造をもつと推定された。 α -Klotho に結合する FGF23 の新規 O 型糖鎖、FGF23 以外の α -Klotho 結合タンパク質の N 型糖鎖から硫酸化グルクロン酸が共通構造として見いだされた。 α -Klotho の結晶構造解析、分子動力的シミュレーションにより α -Klotho はグルクロン酸を認識する新規レクチン様分子であるとの結論が支持された。

星らによるアルツハイマー病患者脳解析により強い神経細胞死活性を示す A β 重合体 (ASPD) を同定した。ASPD は成熟神経細胞に特異的に発現する NaK-ATPase α 3 サブユニットに結合し、その機能阻害によりカルシウムの流入、ミトコンドリアのカルシウム恒常性の破綻、タウのリン酸化等を引き起こし、成熟した神経細胞の細胞死を導く。驚いたことにパーキンソン病、ALS など観察される凝集体も NaK-ATPase α 3 サブユニットに結合すると報告され、神経変性疾患における神経細胞死の共通メカニズムの解明が課題として浮かび上がってきた。

老化とリンクするメタボライト

柳田 充弘

沖縄科学技術大学院大学 G0 細胞ユニット



高齢化社会を迎えた我が国がいかに高齢者に向き合うか、医療および社会において大きな課題となりつつある。健康長寿の重要性はますます認識され、高齢者自身の生活の質の向上のためのみならず、社会負担の軽減のためにも健康長寿は最も重要と認識されている。生命科学に長年携わった学徒の一人として、老化研究に貢献したいと強く願っている。われわれの沖縄科学技術大学院大学（OIST）でのG0細胞ユニットと共同研究をする京大医学部での研究は一つの素朴な疑問から出発した。すなわち、人の老化度は容姿や身体能力測定からでも容易に推測しうるのに、現今の生命の分子の科学はかくも進んだのに、老化度の分子的な‘ものさし’が存在しないのはなぜか？ この一般の人々からみれば予想外の困難な課題に、われわれは広範に実行されているゲノム研究ではなく、血液メタボライトに着眼して研究をおこなってきた。人の老化は極めて多彩ではあるものの、遺伝子数よる遙かに少ない体内メタボライトの変化で老化を究明できるのなら大変ありがたい。つまりメタボライトは老化の分子物差しにならないか、という発想である。血液は全体重の7%程度も占めており、血液中に存在するメタボライト存在状態は身体状況を‘分子的に’反映しているのではないか。われわれは全血液、血漿と赤血球の網羅的な定量メタボローム解析法の確立に努めた。約130の血液メタボライトの大半は分裂酵母にも存在したので、代謝の突然変異体を利用してメタボライト量を人為的に変動させて定量法の改善に努めた。さらに迅速低温処理により網羅的解析のための試料の‘新鮮さ’を保つことに主眼をおき再現性のきわめて高い結果が得られるようになった。また、血液ドナーを、20代の若者と80代の高齢者の2グループに限定することにより高齢者の特徴を明確に把握しようとした。われわれは、14種の年齢に關与するメタボライトを同定し昨年論文発表した。うち6種は赤血球に富む。健康な高齢者で顕著に低下する9種のメタボライトは抗酸化、酸化還元能、筋肉量、運動能力、細胞増殖活性など肉体活性維持に関わるものであった。反対に、高齢者で顕著に増加するメタボライトは腎臓、肝臓機能による体外排出機能の低下を示唆するものであった。統計的な解析からは、これらのメタボライトは相互に強く相関する機能的ないくつかのサブグループに分類された。新規の老化の物差しとなるメタボライトが見いだされ50種類ちかくなった。これまでの結果をまとめると、老化原因は若さ維持に必要なコンパウンド活性が減退すること、若いときには蓄積しないメタボライトが老化進行により溜まることに二大別された。老化メタボライト量を老化度として診断化可能な定量値とするべく努力している。また様々な身体機能（脳機能など）の老化、また老化関連疾病（例、アルツハイマー）進行度を測るための新たな診断マーカーの発見や老化の前駆現象を把握して予防医学の発展にも努めたい。さらにこれら老化とリンクするコンパウンドを健康科学や医療に利用するための技術開発に努めたい。