

## 【シンポジウム報告記】

### 「老化研究」を秋の京都で議論しました。

近藤 祥司

京大病院地域ネットワーク医療部

2017年10月14日土曜日午後、京大芝蘭会館本館にて、第38回日本基礎老化学会シンポジウムが開催された。今回は、久々の京都開催ということもあり、テーマ「老化の多様性と加齢性疾患のメカニズム」のもとで、京都大学にゆかりのある先生を中心に講演をいただいた。

シンポ参加総数は演者を含め、45名であった。

シンポジウムは、2部構成とし、前半は若手の先生3名の演者、休憩をはさんで、後半は特別講演の演者2名の発表を拝聴した。

まず、前半のトップバッターは、八十田明宏先生（京大病院糖尿病内分泌栄養内科）の「老化と骨」の発表であった。臨床における骨粗鬆症の定義「骨強度の低下を特徴とし、骨折の危険性が增大した骨疾患（2000年NIHコンセンサス会議）」を紹介し、その規定因子と加齢の関係、カルシウムとリンの供給の機構、さらには治療における最新の抗スクレロステチン抗体などが紹介された。次に、佐藤有紀先生（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）が、「高齢者腎臓病の新規病態の解明」に関して、発表された。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）であり、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が説明された。さらに、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・増悪させることを報告した。前半の最後の演者として、濱崎洋子先生（京都大学大学院iPS細胞研究所CiRA）が、「胸腺退縮と免疫老化」に関して、発表した。T細胞産生を司る胸腺組織は、体内で最も早く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。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ており、胸腺退縮機構の一端として、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発表した。

後半の部では、鍋島陽一先生（公益財団法人先端医療振興財団、先端医療センター）が、「Klothoの発見を端緒とする老化・認知症研究の進展」について、講演した。*a*-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。*a*-Klothoは、細胞膜上でFGF23、FGFR1と複合体を形成し、細胞内

でNaK-ATPase複合体と結合する一方、*a*-Klothoは $\beta$ 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。*a*-Klothoの結晶構造解析、分子動力的シミュレーションにより*a*-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。さらに、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 $\beta$ 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  $\alpha$ 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ことを発表した。最後に、柳田充弘先生（沖繩科学技術大学院大学G0細胞ユニット）が、「老化とリンクするメタボライト」を発表した。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、老化度の分子的な「ものさし」が存在しないのはなぜか？この課題に、メタボライトは老化の分子物差しにならないか、と発想した。血液は全体重の7%程度も占め、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、と考えた。約130の血液メタボライトの大半は分裂酵母にも存在し、代謝突然変異体を利用してメタボライト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」を保ち、再現性のきわめて高い結果を得た。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た。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體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5種の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。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。

以上の講演の間にも、闊達な質疑応答により、会場は非常に盛り上がった。

その後、場所を移して、京大キャンパス内の吉田生協にて、懇親会を開催した。懇親会参加数は17名であった。演者の先生を中心に、和気あいあいとした雰囲気の中で、懇親会は進み、和やかに閉会した。

以上

平成29年11月21日