

【シンポジウム報告記】

第 39 回日本基礎老化学会シンポジウム報告記

清水 孝彦

千葉大学

大学院医学研究院・内分泌代謝・血液・老年内科学

2018年10月13日土曜日午後、千葉大学けやき会館大ホールにて、第39回日本基礎老化学会シンポジウムが開催された。今回は、初めての千葉開催でもあり、テーマ「栄養・代謝シグナルと老化制御機構の接点」のもと、千葉大学や関東在籍の先生を中心に講演をいただいた。シンポジウム参加総数は演者を含め、70名であった。

まずトップバッターは、殿城 亜矢子先生（千葉大学大学院薬学研究院・生化学）の「インスリンシグナルによる記憶システムの恒常性維持機構」の発表であった。インスリンシグナル経路が学習や記憶の形成にどのように関わっているのかを遺伝子改変ショウジョウバエを用いた研究データで紹介した。その中で、インスリンペプチドの一つである *dilp3* が加齢で特異的に発現が低下すること、またインスリン産生細胞に一過的な *dilp3* の過剰発現が、老齢個体における記憶低下を抑制することを報告した。インスリンシグナル経路は寿命制御だけでなく、学習や記憶の形成にも重要な役割を担うらしい。

次に、赤木 一考先生（国立長寿医療研究センター・組織恒常性研究PT）が、「食餌制限による腸管バリア機能の制御機構」に関して、発表された。食餌制限は、種を超えて寿命延長と疾患予防効果が知られている。そのメカニズムの一端として、加齢による腸管バリア機能破綻を抑制することをショウジョウバエモデル系で紹介された。腸管において転写因子 *dMyc* が加齢依存的に減少し、かつ食餌制限でその減少が緩和することから、*dMyc* が腸管バリア機能に重要な役割を持つことを報告した。

齧歯類を用いた研究として、高橋 伸一郎先生（東京大学大学院農学生命科学研究科・動物細胞制御学）が、「アミノ酸シグナルとインスリン様シグナルによる物質代謝の調節」に関して、発表した。まず寿命制御シグナルとして著明なインスリンと IGF-1 作用を例えると、前者が短距離選手、後者は長距離選手と紹介され、なるほど納得したのが印象的であった。また、栄養失調の一つ「クワシオルコル」は脂肪肝を呈するが、アミノ酸欠乏のシグナルが、インスリンシグナルを増強させると同時に、直接肝臓の脂肪蓄積を引き起こすことを報告した。また血中の特定のアミノ酸濃度が脂肪蓄積の部位や程度を決めることや血中のアミノ酸濃度プロファイルが肝臓中の脂肪蓄積量が推定できることも紹介された。アミノ酸シグナルとインスリン様シグナルによる物質代謝の調節が動物の健康や寿命に大きく影響することを力説された。

清水 誠先生（東京大学大学院農学生命科学研究科・食品生化学）は、「エネルギー代謝を制御する内分泌型 FGF ファミリーの解析」について、講演した。内分泌型 FGF に分類される FGF19 ファミリー (FGF19, FGF21, FGF23) はホルモン様に作用するユニークな特

徴を持っている。FGF19 は肝臓に作用し胆汁酸代謝を負に制御し、FGF21 は主に白色脂肪組織に作用し、糖代謝や脂肪酸分解を活性化する。また FGF19 と FGF21 は共に抗肥満効果を有するため、創薬の標的になっている。さらに FGF21 過剰発現マウスの寿命延伸効果も報告されている。FGF19 と FGF21 の遺伝子発現は栄養シグナルに加え、転写因子 ATF4 を介したストレスシグナルによっても制御されることを見出した。ATF4 を標的とした抗肥満性食品成分の研究も合わせて報告した。

早野 元嗣先生（慶応義塾大学医学部・眼科学）は、「DNA 損傷によるエピゲノム自己同一性の破綻と個体老化の分子機構」に関して、発表された。Harvard Medical School の Sinclair 研究室において開発された ICE (Inducible Changes in Epigenome) マウスの老化促進表現型について紹介された。ICE マウスでは *I-PpoI* と呼ばれるエンドヌクレースがマウスの若い時期に3週間だけ誘導される。その結果、DNA 変異非依存的に記憶、筋肉、視力、骨密度の低下、白髪など老化関連する組織の機能低下が引き起こされ、老化の表現系が促進された。さらに筋肉や脳において代謝や炎症に関する遺伝子変化が観察され、H3K27ac や H3K56ac などのヒストン修飾や DNA メチル化において炎症細胞様エピゲノムとなり、DNA 損傷依存型エピゲノム変化による老化モデルとして ICE マウスの有用性を力説された。

最後に、横手 幸太郎先生（千葉大学大学院医学研究院・細胞治療内科学）が、「ヒトの老化促進病態としての早老症ウエルナー症候群：研究と臨床の進歩」を発表した。ウエルナー症候群 (WS) は、RecQ 型 DNA ヘリケース WRN の変異によって生じる常染色体劣性の遺伝性疾患であり、思春期以降に、白髪や脱毛、両側性白内障、皮膚の萎縮や硬化、糖尿病、動脈硬化、悪性腫瘍など、加齢に付随する疾患を好発することが知られ、ヒトの病的老化に最も近い遺伝子早老症に位置付けられている。近年のインスリン抵抗性改善薬や脂質異常症治療薬の進歩により、患者の寿命延長が認められ、臨床の進歩が紹介された。しかし、ノックアウトマウスが早老症候を示さないなど、老化機序は未解明であり、WS 由来疾患 iPS 細胞と遺伝子修復技術の応用など、ヒト患者に立脚した研究手法を通じて早老症と老化関連疾患に挑む基礎研究の現状も紹介された。

講演毎に活発な質疑応答があり、個々の発表はもとより会場は非常に盛り上がった。シンポジウム終了後、西千葉キャンパス内の生協食堂に場所を移して懇親会を開催した。懇親会参加数は約 30 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。