

ヒト早発性老化症候群モデル

klothoマウス (klotho/Jclマウス)



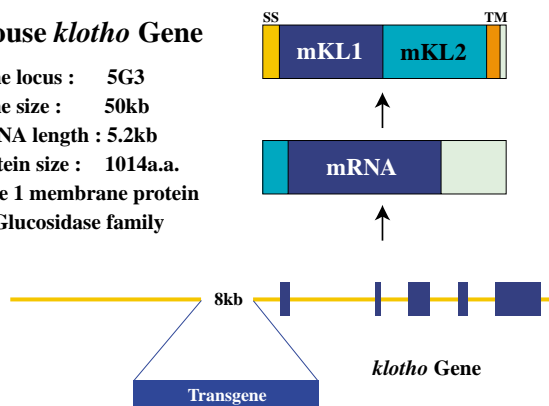
klothoマウスは、これからの老化研究に新たな展開を示します

klotho発現欠如マウス(*kl/kl*マウス)は、ヒト老化で見られる現象に類似した複数の表現型を呈する、新たな常染色体劣性ミュータントマウスです。

「klotho」と命名された新遺伝子は、老化表現型の抑制に働き、*in vivo*の老化や、老化関連疾患の罹患率を調節するsignalling経路の一部として機能します。

Mouse klotho Gene

Gene locus : 5G3
Gene size : 50kb
mRNA length : 5.2kb
Protein size : 1014a.a.
Type 1 membrane protein
β-Glucosidase family



Severe hypomorph
Null knockout lines shows same phenotypes

■ klothoマウスのヒト早発性老化症候群モデルとしての特性

*kl/kl*マウスの多発性老化表現型は常染色体劣性で、遺伝的バックグラウンドの影響を受けることなく、すべての個体で認められます。また、*kl/kl*マウスの老化表現型は極めて早期に現れます。これらの特異性によって、老化研究に無駄のない個体数で高い再現性を提供します。

■ klothoマウスの老化表現型

● 成長遅延と短寿命

*kl/kl*マウスは3~4週齢までは正常に成長し、以降、成長遅延が観察され、徐々に不活発となり衰弱し、成熟前の8~9週齢で死亡します。平均寿命は60.7日齢で、100日齢以上生存した例はありません。脊柱後湾症が見られる以外、外観は正常です。

● 運動機能減少症および歩行障害

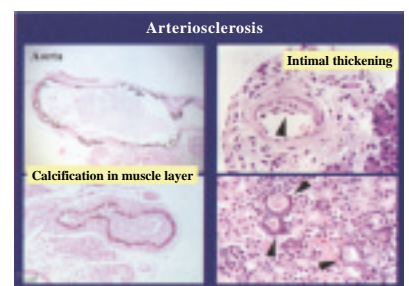
open-fieldテストでは、6週齢を超える*kl/kl*マウスの自発的行動はcontrolマウスの50%以下です。後肢の足跡分析では異常な歩行パターンを示し、ヒトのパーキンソン病患者の歩様に類似しています。中枢神経系の組織学的検査では、プルキンエ細胞数が減少し一部に変性が観察されます。

● 生殖器および胸腺の萎縮

*kl/kl*マウスの外部生殖器官は萎縮し、雌雄ともに交尾不能です。解剖時の顕微所見では、精巣、子宮、卵巣に萎縮が見られます。胸腺は6~9週齢の数個体で、かろうじて確認できる程度ですが、これは発育不良によるものではありません(発育初期には胸腺が正常サイズであったことから、むしろ正常発育後の重度の萎縮によるものです)。一般に、胸腺の萎縮は、ヒト・マウスともに老化時に広く認められる現象です。

● 動脈硬化

大動脈の広範囲に中度のカルシウム沈着が認められ、ミドルサイズの筋性動脈では、動脈内膜肥厚も認められます。また、腎臓内の小動脈も広範囲にカルシウム



沈着しています。動脈硬化は生後4週頃から現れ始め、その後週齢とともに徐々に進行します。*kl/kl*マウスで見られる血管変性は、ヒトの老化で一般的に見られるMonckeberg型と類似しています。

● 異所性カルシウム沈着

動脈壁と同様に、胃、気管支粘膜、肺胞細胞、脈絡叢、皮膚、精巢、心筋などの様々な器官で、異所性カルシウム沈着が認められます。これらも生後4週齢頃から現れ、週齢とともに進行します。全体的に見て*kl/kl*マウスの異所性カルシウム沈着の分布は、通常のヒト老化と類似しています。

● 骨粗鬆症

*kl/kl*マウスの骨格レントゲン写真では、性差のない全身的な骨放射性密度の減少が見られます。骨ミネラル密度の減少は長骨の中間部位で特に目立ち、



controlと比べて*kl/kl*マウスでは約20%密度が低く(頸骨:14.38±2.52mgcm² vs 19.19±0.74mgcm²、大腿骨:21.40±1.79mgcm² vs 24.6±2.06mgcm²; mean±s.d., n=5)、高い有意差が見られます (p<0.01)。また、骨芽細胞や破骨細胞数は減少しており、骨形成・吸収に関わる転換率が低いことを示しています。これらの所見は、すべてヒトの老人性骨粗鬆症に類似しています。

● 皮膚萎縮

*kl/kl*マウスの被毛はcontrolと比べ疎らです。皮膚の組織学的検査では、一般的に見られるもう一つの老化の特徴である毛嚢数の減少が見られ、さらに真皮厚と表皮厚の減少も認められます。皮下脂肪はわずかに見られる程度で、皮膚全体が萎縮しています。これらの所見は、ヒトの老人性皮膚萎縮症によく類似しています。

● 生殖細胞の成熟阻害

*kl/kl*マウスは雌雄ともに生殖細胞の成熟阻害を呈しています。雄*kl/kl*マウスでは細精管が広範囲に萎縮しています。精母細胞はパキテ期以降への分化が停滞しており、そのため精子が成熟しません。卵巣では未成熟卵胞のみが認められ、成熟二次卵胞やグラーフ卵胞、黄体は見られず、雌雄ともに生殖母細胞が最初の減数分裂を行えないことを示しています。



● 肺気腫

*kl/kl*マウスの肺組織像は、終末細気管支梢への気腔末端部の拡張を特徴とし、正常な肺胞構造の破壊的な変化を伴います。これらの変化はヒトの肺気腫で見られるものと同じで、年齢とともに発症率が増加します。

● 下垂体異常

*kl/kl*マウス下垂体の免疫組織学的検査で、成長(GH)ホルモン産生細胞がcontrolマウスより小さいことが確認されました。また、黄体形成ホルモンや卵胞刺激ホルモン産生細胞もやや萎縮し、GH産生細胞の分泌顆粒が有意に減少しています。これらの所見は、下垂体ホルモンの適切な産生に対するsignalling経路の欠如を強く示唆しています。GHの不足は老化プロセスに関係して成長遅延や骨量の減少、胸腺重量の減少、皮膚厚の減少などを招くことが知られており、*kl/kl*マウスでもこれらの症状がすべて見られます。

● 血清・血液データ

カルシウム (9.47±0.30mgdL⁻²(++) vs 10.64±1.07mgdL⁻²(*kl/kl*), n=12) およびリン濃度 (8.54±1.34mgdL⁻² vs 15.09±1.34mgdL⁻²) の若干の増加が認められ、異所性カルシウム沈着に関与することが示唆されます。クレアチニンレベルは正常なため、腎機能は影響を受けていないように思われます。*kl/kl*マウスは、原因不明ながら膵臓のインスリン減少とともに低血糖症 (231.5±22.6mgdL⁻³ vs 115.8±13.8mgdL⁻³) を呈しています。末梢血の分析ではリンパ球:白血球の比が減少しており (61.3±14.1% vs 34.5±7.6%)、胸腺の萎縮とも一致しています。総蛋白質、アルブミン、コレステロール、トリグリセライドレベルなどのデータは正常でした。これらの結果は、*kl/kl*マウスの老化表現型が栄養不良や異常な脂質代謝、慢性腎障害などに起因するものではないことを示しています。

開発者からのコメント

幸運の女神の微笑みによりヒトの多彩な老化症状を示すマウスを発見し、原因遺伝子 *klotho* を同定した。*klotho* 蛋白はカルシウムホメオスタシスの制御とその恒常性の変化の影響から細胞や組織を護るシステムに関わっており、その破綻が加齢疾患の発症、個体の死に深く関わることとなった。有史以来、健康に老いることは人類の夢であり、*klotho* 研究により少しでもこの目標に近づきたい。

〈鍋島 陽一〉

klotho とは

ヒトの運命を司る3人のギリシャ神話の女神のひとりで、生命の誕生に立会い、生命の糸を紡ぐ女神の名前です。*klotho* 遺伝子が生殖細胞の成熟の制御を介して次世代の誕生に関わり、同時に個体が成熟し、正常な機能をもって健康に生きていくことに寄与していることを表しています。

