

最終講義抄録



山なみのはるかに

樋口 京一

信州大学医学部医学科・加齢生物学教室
信州大学先鋭領域融合研究群バイオメディカル研究所・
ニューロヘルスイノベーション部門

樋口京一 教授 略歴

[学歴]

昭和53年3月 京都大学農学部畜産学科 卒業
昭和55年3月 京都大学大学院農学研究科修士課程修了 農学修士
昭和59年3月 京都大学大学院医学研究科博士課程修了 医学博士

[職歴]

昭和59年4月 京都大学結核胸部疾患研究所病理学部門助手
昭和60年4月 大阪大学蛋白質研究所客員研究員 (内地留学)
昭和61年1月 米国国立衛生研究所 (NIH), 国立心, 肺, 血液研究所 (NHLBI) 分子病分野 留学 (Visiting Fellow)
昭和63年1月 京都大学胸部疾患研究所老化生物学分野助手
昭和64年1月 京都大学胸部疾患研究所老化生物学分野講師
平成10年3月 信州大学医学部附属加齢適応研究センター 脈管病態学分野教授
平成15年4月 信州大学大学院医学系研究科加齢適応医科学系専攻 加齢生物学分野教授
平成24年4月 信州大学大学院医学系研究科疾患予防医科学系専攻 加齢生物学分野教授
平成26年5月 信州大学先鋭領域融合研究群バイオメディカル研究所 神経難病学部門教授 (併任)
平成31年4月 信州大学先鋭領域融合研究群バイオメディカル研究所 ニューロ・ヘルスイノベーション部門教授 信州大学医学部医学科加齢生物学教室 教授 (併任)

[役職]

平成14年～28年 信州大学ヒト環境科学研究支援センター動物実験部門長
平成19年～ 信州大学動物実験委員会委員長
平成23年～30年 信州大学医学部執行部, 学部長補佐
平成24年～30年 信州大学大学院医学系研究科疾患予防医科学系専攻長
平成26年～ 信州大学医学部国際交流推進室長, 国際交流委員会委員長
平成28年～ 信州大学基盤研究支援センター動物実験支援部門長

[所属学会]

日本基礎老化学会 (評議員, 理事), 日本老年学会 (理事), 日本病理学会 (評議員), 日本臨床ストレス応答学会 (幹事, 副会長), 老化促進モデルマウス (SAM) 学会 (総務幹事), 日本アミロイドーシス学会 (幹事), 日本実験動物学会, International Society of Amyloidosis (Editorial Board), 熟年体育大学リサーチセンター (JTRC) (理事)

[主催学会]

1. 日本基礎老化学会第31回大会 2008.6.12-13. 松本文化会館 (松本市)
2. 老化促進モデルマウス (SAM) 研究協議会第24回研究発表会 2009.7.9-10. 浅間温泉みやま荘 (松本市) (現在は老化促進モデルマウス (SAM) 学会)
3. 第8回臨床ストレス応答学会大会 2013.11.15-16. 信州大学医学部附属病院 (松本市) (現在は日本臨床ストレス応答学会)
4. 第6回日本アミロイドーシス研究会学術集会 2018.8.24-25. 信州大学医学部附属病院 (松本市) (現在は日本アミロイドーシス学会)

山なみのはるかに

樋口 京一

信州大学医学部医学科・加齢生物学教室

信州大学先鋭領域融合研究群バイオメディカル研究所・ニューロヘルスイノベーション部門

はじめに

「山なみのはるかに」は1998年（長野冬季オリンピックの年）春、標高600m程度の山々に囲まれた、京都盆地から2000mの山々に囲まれた松本平へ赴任して、信州医誌に自己紹介記事を書かせていただいたときの表題です。Natureに掲載された教授公募記事に応募して、大雪が降った松本へ教授選考の講演にやって来た時に、案内していただいた方が凍った雪に滑って転ばれたのを見て「おお！」と感動した時から23年近くが経過しました。清涼な空気と水、美味しい果物と野菜、恵まれた住居環境の中で、大変充実した、研究者、教育者、管理者としての年月を過ごすことができました。信州大学の皆様に心より感謝して、23年間を中心に振り返ってみたいと思います。

信州大学赴任まで

動物学の研究者を目指して京都大学農学部畜産学科へ入学し、研究者としての基盤となる科学的実験や研究方法の基礎的教育と訓練を受けました。修士課程在学中に、“なぜ動物は老化し、死を迎えなければならないのか”という課題に興味を持ち、当時「老化」をメインに研究している数少ない研究者であった京都大学結核胸部疾患研究所病理学の竹田俊男先生の研究グループに、博士課程学生として参加しました。研究を開始した時点ではマイナーであった「老化」研究は、超高齢化社会を迎えている我が国にとって、今や最も重要な生物学的、医学的、社会的な研究課題となっています。私達が開発した老化促進モデルマウス（SAM）は「世界初の老化研究のモデル動物」として、老化や老化関連疾患の基礎研究から、老化を遅延する化合物、薬品、食物の研究まで、世界中で使用され、「老化促進モデルマウス（SAM）学会」へと発展しています（<http://www.samrc.jp>）。SAMマウスに発症するアミロイドーシスの沈着蛋白質（ApoA-II）の発見と同定が私の最初の一連の論文です。「アミロイドーシス」も、研究を開始した時点では、マイナーな疾患でした

が、現在ではアルツハイマー病、プリオン病、家族性アミロイドーシスなど30種以上のアミロイドーシスが発見され、重要な疾患として広く認めるようになりました。京都大学在職中は、大阪大学蛋白質研究所への内地留学、京都大学理学部生物物理学教室での研究、米国国立衛生研究所（NIH）への留学と結構わがままに動き回り、1998年に信州大学医学部加齢適応研究センター教授に採用していただきました。故竹田教授には、1）モデルマウスを用いた老化研究、2）アミロイドーシス、という2つの研究課題と、3）医師ではない私への助手という職場、4）外科病理医として共に医学領域を歩むことになる妻と巡り合う機会、を与えていただいたことに大変感謝しています。

アミロイドーシスの研究

信州大学でのアミロイドーシスの主な研究は、私が発見したマウス AApoA II アミロイドーシス等のモデル動物を用いて、プリオン病と類似した『アミロイド線維の伝播』がアミロイドーシス発症の重要な原因であることを示して『伝播性アミロイドーシス：Inducible Proteopathy』という疾患概念を生み出したことです。アミロイド線維が鋳型となってアミロイド蛋白質のモノマーの構造変化を引き起こし、アミロイド線維が伸張し、雪だるま式にアミロイド線維の沈着を加速することや、個体間の伝播を引き起こす“seeding 説”をプリオン以外のアミロイドーシスで提唱しました。この seeding 説は現在、私の教室ではありませんが、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症などの中樞神経変性疾患の研究へと引き継がれ、大きく発展しています。動物園のチーターでの慢性炎症に伴う AA アミロイドーシスの糞を介した伝播の可能性を Proc Natl Acad Sci USA に発表した時にはプレスリリースと同時に外国から電話でのインタビューが何件か深夜に来て驚いたことを思い出します。最近是我的研究の原点に帰り、「老化とアミロイドーシスとの関連」をなんとか明らかにして、アミロイドーシスの予防と治療法の手がかりを得たい

と研究を進めていましたが、道途中で退職となりました。本学の第3内科（池田前教授、関島教授）やバイオメディカル研究所（矢崎教授）とも協力して、アミロイドーシスの病態、治療に関する研究も行いました。

老化の研究

私の属していた大学院加齢適応医科学系と疾患予防医科学専攻は、日本一の長寿を誇る長野県（直近の統計でも平均寿命は男2位、女1位、健康寿命は男女共1位とされている）唯一の総合大学である信州大学で、健康長寿をプロジェクト目標としていました。上述のSAMには促進老化、短寿命に加えて様々な加齢性疾患の早期発症を特徴とする5系統（SAMP1, SAMP6, SAMP8, SAMP10）が現在利用可能で、加齢に伴う酸化ストレスの亢進やミトコンドリア機能の減退などが報告されています。疾患モデル動物の原因遺伝子探究が専門の森政之准教授が私の教室へ赴任して以来、SAMPマウスの促進老化や老化疾患に関して様々な遺伝学的解析を行いました。アミロイドーシス (*Apoa2^{Lo}*)、骨粗鬆症 (*Sfrp4*) や潰瘍性大腸炎 (*Abcb1a*) の原因遺伝子は明らかにできましたが、残念ながら、促進老化を引き起こす遺伝的要因（変異）に関しては多くの遺伝子の関与があるため、十分な解明できておらず、今後の課題となってしまいました。SAMPのような疾患モデルを用いると、老化や加齢性疾患の遅延方法をより短期間で、明瞭に解析できると考えて、信州大学農学部（機能性加工米）やカネカ（還元型コエンザイム Q10: CoQ10H2）と、抗老化物質の共同研究を行いました。CoQ10H2は小胞体のカルシウムポンプの活性化から始まり、phosphodiesterase 4 (*Pde4*) の発現抑制による cAMP の上昇、AMPK, SIRT1, PGC1 α などの活性化による、ミトコンドリア機能や脂質代謝、抗酸化ストレス作用の増強が抗老化作用を示すという新たなメカニズムを明らかにしました。運動は最も確実に効果的な健康増進処方、スポーツ医科学教室（能勢博前教授や増木静江教授）と中・高齢者の健康増進に有効な運動処方であるインターバル速歩の効果に影響を与える遺伝的要因の解析やマウスを使った健康増進効果のメカニズムの解析を行いました。

動物実験の管理

ほぼ20年近く医学部動物実験施設の施設長を務めました。最初は様子がわからないなか、1999年に外部から持ち込まれたMHV（Mouse hepatitis virus）の感

染事故でSPF地域以外の全マウスの殺処分とクリーンナップ、消毒の実施や2002年の第28回国立大学動物実験施設協議会総会のホテルブエナビスタでの開催では、専任教員の松本清司先生や大橋俊夫学部長に大変助けてもらいました。2004年には、文科省の要請に基づいて、信州大学の4つの支援施設（医学部動物実験、機器分析、RIと繊維学部遺伝子研究施設）を統合して、全学の部局として「ヒト環境科学研究支援センター」（RI施設長だった谷口俊一郎先生と信州大学の特徴はヒトへの応用と環境だろうと、この名前にしました）を設立しました。2007年には動物実験等実施規定を制定して、動物実験委員会を設置しました。2012年には信州大学の動物実験全般に対する外部検証を受け、合格の認証を得ました。2016年には動物実験の不適切な実施に関して、外部からの告発があり、その対応に大変苦慮し、何度も文科省や厚生省を訪問しましたが、松本先生はじめ、医学部、大学（濱田学長、中村理事、研究推進部）の関係者に大変助けていただきました。今年もCOVID-19による大学のロックダウンが実施され、動物施設も最悪の場合への準備をしておりましたが、大事にいたりませんでした。2016年からは基盤研究支援センター動物実験支援部門となり、山中仁木准教授、吉沢隆浩助教、嶋田新技官という体勢となり、信州大学の動物実験の支援に尽力しています。皆様には動物実験の適切な実施と発展へのご協力をお願いいたします。振り返ってみるといろいろ大変な経験ができたと思っていますが、将来は老朽化しつつある施設の改修とそれに伴う機能的発展を期待しています。

国際交流について

信州大学での最後の5年間を医学部国際交流室室長として大変刺激に満ちた日々を過ごしました。京都大学時代に米国NIHの心・肺・血液研究所（NHLBI）へ2年間留学した際に、1年間、秘書とテクニシャンからなるLabを持たせていただき、ドイツ人の医学部生、アメリカ人の医学部生や看護学生、高校生の面倒をみる機会がありました。また妻が来るまでの3か月、中国からの留学生達と家をシェアしたり、京都大学では2人の中国人留学生を指導した体験から、信州大学へ赴任後に多くの中国からの留学生を受け入れ、彼らとともに研究に取り組みました。彼らには心より感謝しています。このような経験から、牧かずみ先生のご退職を機に改組された「国際交流推進室」を、岡

江さん（病院長，学長秘書を務められました）や平澤さん（コーディネーター）と担当することになり，ドレスデン工科大学（ドイツ），トリエステ大学（イタリア），UCデービス（米国），マヒドン大学（タイ），高雄医科大学（台湾）などと協定を締結し，河北医科大学（中国）にはサテライトオフィスを設置しました。アジアに加えてヨーロッパからも多くの学生を短期（～2か月），中期（3か月～）で迎えることができましたし，医学教育研修センターの協力で学生を派遣することもできました。令和2年度は予期せぬ COVID-19 のパンデミックで学生・研究者の派遣と受け入れのほぼ全てがキャンセルとなりましたが，Zoom などを利用した国際共修の試みは刺激的で，より質の高い，濃密な学生間の国際交流と，これまで不足気味だった研究

での国際交流の発展支援への布石の年として，後任の田中直樹教授と室員が国際交流の新時代を作ってくれと信じています。

おわりに

40年に渡る私の研究生生活を振り返ると，大変な幸運に恵まれて，自分の能力以上によく頑張ったなとつくづく思います。恩師，先輩，研究仲間，卒業生，全ての関係の皆様，そして家族に心より感謝いたします。特に信州大学の皆様には，素晴らしい環境で研究，教育にうちこめたことは掛け替えのない幸運だったと思います。私の能力不足から，期待に添えない点多々あったかと思いますが，ご容赦ください。