

[別紙 2]

## 審査の結果の要旨

氏名 三谷 治夫

本研究は抗老化遺伝子として発見された *klotho* について、ラットの種々の高血圧モデルを用い、その発現調節と生理学的影響を検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. アンジオテンシン II の持続的投与により *klotho* は mRNA レベル、タンパクレベルともに発現の低下を認めた。
2. アンジオテンシン II と同等の高血圧を呈するノルエピネフリン高血圧モデルではこのような発現の低下は認めなかった。また昇圧効果のない低容量のアンジオテンシン II 投与でもこの発現低下を認めた。このことよりこの *klotho* の発現低下が血圧非依存的であることがわかった。
3. この *klotho* の発現低下はアンジオテンシン II タイプ 1 受容体特異的拮抗薬であるロサルタンによっては打ち消されるが、非特異的血管拡張剤であるヒドララジンでは抑制されなかった。このことよりこの発現調節はアンジオテンシン II タイプ 1 受容体を介する特異的な現象であることが示された。
4. アデノウイルス(ad-*klotho*)をベクターとして使用し、これをアンジオテンシン II による高血圧モデルラットに尾静脈より全身投与すると、アンジオテンシン II による腎障害は緩和された。対照としては  $\beta$ -ガラクトシダーゼの遺伝子をもつアデノウイルス(ad-lacZ)を使用したが、この群においてはアンジオテンシン II のみ投与群と

同等の腎障害を認めた。

5. *klotho* 遺伝子導入群における Klotho タンパクの発現は、ほぼ肝臓に限られ、腎臓にはほとんどその発現を認めなかったが、この肝臓での発現は異所性にアンジオテンシン II による腎障害に対し作用した。
6. アンジオテンシン II による腎障害は組織学的には糸球体に大きな変化を及ぼさず、尿細管間質の障害となって現れるが、*klotho* の遺伝子導入はこの尿細管間質の障害を緩和し、蛋白尿とクレアチニンクリアランスを緩和した。
7. ウイルス投与は体重、血圧、心拍数等の諸数値には影響を与えなかった。

以上本論文は今まで明らかにされていなかった抗老化遺伝子 *klotho* についてその発現調節の新たなメカニズムを明らかにし、またこの遺伝子を遺伝子治療に応用するとアンジオテンシン II による障害が緩和されることを明らかにした。本研究は老化研究の新たな一面を切り開き、またそれを一部緩和する可能性を示唆しており、学位の授与に値するものと考えられる。