

Klotho / Na⁺/K⁺ATPase 複合体が 制御する生体応答システムの研究

鍋島 陽一 (京都大学 医学研究科 教授)

【概要】

多彩なヒトの老化症状に類似の症状をもつ Klotho 変異マウスを樹立し、原因遺伝子 Klotho を同定した。Klotho 遺伝子は腎臓の尿細管、上皮小体、脳の脈絡膜で主に発現しており、生体において電解質、カルシウムの恒常性を保持するために働いていることが示唆されている。Klotho 蛋白の分子機能を解析する目的で Klotho 蛋白に結合する分子を解析したところ Na⁺/K⁺ATPase が同定された。本計画は Klotho / Na⁺/K⁺ATPase 複合体が生体の恒常性維持機構においてどのような役割をどのような仕組みで担っているかを明らかにすることを目的としている。そのために、(1) Klotho / Na⁺/K⁺ATPase 複合体が関わる生命現象の全体像の解明、(2) 細胞外の変化を認識する分子の同定、(3) 細胞外の変化を Klotho / Na⁺/K⁺ATPase 複合体に伝えるシグナル伝達機構、(4) シグナルを受け取った後に Klotho / Na⁺/K⁺ATPase 複合体を細胞表面へリクルートする仕組みの解明、(5) Na⁺/K⁺ATPase の機能変化を介して恒常性を制御する仕組み、について解析する。

【期待される成果】

Klotho / Na⁺/K⁺ATPase 複合体が制御する新たな生体応答システムの分子機構が解明され、動物個体が変化を認識する新たな仕組み、変化を認識して恒常性を保つ重要な仕組みが明らかになることが期待される。また、生体応答システムの破綻がどのようにして Klotho 変異マウスで観察される多彩な老化関連症状につながるかについての理解がえられると期待される。

【関連の深い論文・著書】

- 1) Kuro-o M., Matsumura Y., Aizawa H., Kawaguchi H., Suga T. Utsugi T., Ohyama Y., Kaname T., Kume E., Iwasaki H., Iida A., Shiraki-Iida T., Nishikawa S., Ryoze N. and Nabeshima Y. Mutation of the mouse Klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. Nature 390, 45-51 (1997)
- 2) Ito S. Fujimori T., Satoh J., Nabeshima Y., Nabeshima Y. Impaired negative feedback suppression of bile acid synthesis in mice lacking beta-Klotho. J. Clin. Invest. in press

【研究期間】 平成 17 ~ 21 年度

【研究経費】 87,200,000 円

【ホームページ】 <http://www.lmls.med.kyoto-u.ac.jp>