

【基盤研究(S)】

生物系 (医歯薬学 I)



研究課題名 クロトーフファミリーの分子機能解明を基盤とした代謝の臓器相関に関する研究

(財) 先端医療振興財団・先端医療センター・センター長 なべしま よういち
鍋島 陽一

研究分野: 医歯薬学

キーワード: 生体分子医学、加齢医学、分子病態学、クロトーフ、FGF19 subfamily

【研究の背景・目的】

α -Klotho、 β -Klotho、FGF19 subfamilyの発見は代謝制御を統合的に担う新たなシステムを浮き彫りにした。この新規システムは電解質代謝、脂質代謝、糖代謝、エネルギー代謝の制御に及んでおり、まさに動物個体の生存と機能維持を統合的に担うものである。

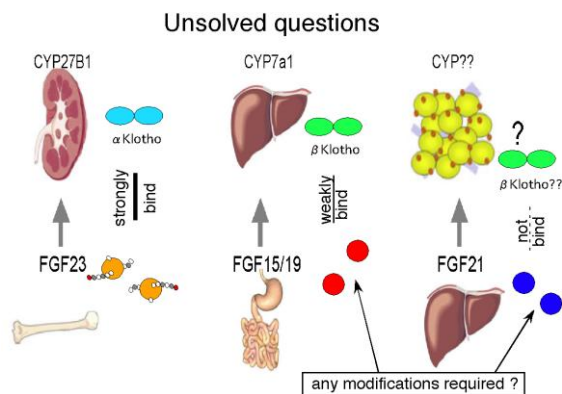
本研究課題では α -Klotho、 β -Klotho、FGF19 subfamily等、関連分子間の特異的認識機構を解明し、これらの分子の分子機能、生理機能解明の分子基盤とする。本目的達成のため、以下の4課題を推進する。

課題1: α -Klotho、 β -KlothoがFGF23、FGF19を特異的に認識し、組織特異的にシグナルを伝達する機構の解明。

課題2: FGF21の組織特異的シグナル伝達に機能する第3の因子の同定、複合体形成の分子機構、代謝制御に於ける役割の解析。

課題3: α -Klotho・Na⁺、K⁺ATPase複合体形成の分子機構の解明。

課題4: β -Klothoの脂質代謝、コレステロール代謝制御における機能の解明



【研究の方法】

課題1: FGF23、FGF19

どの糖鎖が α -Klotho、 β -Klothoとの複合体形成に寄与するかを決定し、該当する糖鎖構造を決定する。 α -Klotho、 β -Klothoの酵素活性中心周辺の立体構造を決定し、どのように FGF23、FGF19の糖鎖配列を分別して認識し、結合するかを解析する。

課題2: 血清、肝細胞より真の活性型 FGF21を同定する。活性型 FGF21/FGFR/新規因子からなる複合体を精製し、新規因子を同定する。FGF21の翻訳後修飾を解析し、新規因子との結合、複合体形成における役割を解析する。FGF21のシグナ

ル伝達機構、代謝制御における役割を解析する。

課題3: Na⁺、K⁺ATPaseの細胞膜へのリクルートは α -Klothoに依存している。 α -KlothoとNa⁺、K⁺ATPaseが特異的に複合体を形成する構造上の特徴を解析する。

課題4: β -Klotho結合因子を同定する。ついで、アミノ酸、インスリン、脂肪酸、胆汁酸などの投与、高脂肪餌摂取、絶食などがこれらの複合体の機能に与える影響を調べる。また、同定された結合因子のノックアウトマウス、高発現マウスなどの解析を進め、脂質代謝、コレステロール代謝における β -Klotho複合体の役割を解明する。

【期待される成果と意義】

動物個体が生体内外の変化に応答してその恒常性を保つシステム、加齢に伴う生体応答能の低下と加齢疾患の発症や病態との関連については膨大な研究が積み重ねられてきたが、 α -Klotho、 β -Klotho、FGF19 subfamilyの発見とその後の進展により代謝制御を統合的に担う新たなシステムの存在を浮き彫りにした。この新規システムは電解質代謝、脂質代謝、糖代謝、エネルギー代謝の制御に及んでおり、まさに動物個体の生存と機能維持を統合的に担うものであり、同時に骨粗鬆症、動脈硬化、糖尿病などの加齢疾患の発症、並びに老化機構に深く関わっている。よって、本課題は生命現象の根幹に関わる研究であると同時に迫り来る高齢化社会の要請に応える学際的研究領域を切り開くものであり、その重要性は極めて高い。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

1. Tomiyama K. Maeda R. Imura A. Nabeshima Y. et al. Relevant use of Klotho in FGF19 subfamily signaling system *in vivo*. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 107; 1666-1671 (2010)
2. Imura A. Tsuji J. Murata M. Nabeshima Y. et al. α -Klotho as a regulator of Calcium homeostasis. **Science** 316, 1615-1618 (2007)
3. Ito S. Fujimori T. Nabeshima Y. et al. Impaired negative feedback suppression of bile acid synthesis in mice lacking β -Klotho. **J. Clin. Invest.** 115, 2202-2208 (2005)
4. Kuro-o M. Mutation of the mouse *Klotho* gene leads to a syndrome resembling ageing. **Nature** 390, 45-51 (1997)

【研究期間と研究経費】

平成22年度－26年度
167,300千円

【ホームページ等】

<http://www.ibri-kobe.org>