

## 研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名： Klotho マウスをモデルとしたゲノム機能の体系的研究

2. 研究代表者名： 鍋島 陽一

3. 研究概要：

鍋島グループは鍋島教授が発見した Klotho 遺伝子の機能解析、Klotho 遺伝子と老化病態との関連を解析し、幾つかの成果を得ている。まず、Klotho 蛋白は  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase と複合体を形成し、遠位尿細管、脈絡膜細胞におけるカルシウム輸送を制御しており、同時にビタミンD合成の新たな調節因子としてカルシウムホメオスタシスを制御していることが明らかになりつつある。また、Klotho 蛋白はステロイド-グルクロニダーゼ活性を有しており、生理活性ステロイドの活性化の制御が Klotho 蛋白の作用機構の本質であるとも推定される。Klotho 遺伝子を高発現する患者では活性型ビタミンDの合成が低下し、多面的なカルシウム異常に基づく症状が観察され、骨密度の減少に相関するヒト Klotho 遺伝子多型を見出した。他にも Klotho 遺伝子変異を修飾する遺伝子の存在が推定され、ホモログである  $\beta$ -Klotho 遺伝子はコレステロールの腸肝循環の制御因子として機能していることを示唆する結果を得ている。

4. 中間評価結果

4-1. 研究の進捗状況と今後の見込み

鍋島グループは、数年前にマウスにおいて老化に関係すると思われる Klotho 遺伝子を発見した。Klotho に変異が起きた場合、マウスは老化にみられる様々な現象とほぼ同じ現象が見られることから老化に関わる遺伝子として内外から注目を浴びてきた。鍋島グループは、その中で Klotho 遺伝子の生命維持機構、特にカルシウムホメオスタシスに関する役割、Klotho 遺伝子変異とヒトの加齢関連疾患との連鎖解析、個体レベルでの開発と疾患モデルの開発などを行ってきており、その研究は着実に進捗していると判断される。

4-2. 研究成果の現状と今後の見込み

鍋島グループの研究成果は、以下のようにまとめられよう。

まず Klotho 遺伝子の役割であるが、生体における Klotho 遺伝子の発現細胞を同定し、その解析を行った結果 Klotho 遺伝子が発現している細胞はいずれもカルシウム輸送において特殊な機能を担う細胞であることが判明した。次に、抗 Klotho 蛋白抗体を用いて Klotho 遺伝子と Klotho 蛋白とを結合する蛋白質の同定を行った結果、幾つかの蛋白質が同定された。これらの蛋白はすべてカルシウム輸送に関係しており、Klotho 蛋白と複合体を形成し、カルシウムホメオスタシスを調整している機能に関わってくることが明らかになった。さらに、Klotho 蛋白がビタミンDの合成の制御に関与しており、このことはビタミンDがカルシウム制御のみならず様々な老化症状の発現に伴う生体制御機構にも関与していることを示唆している。次に、遺伝子転座により Klotho 遺伝子の発現が顕著に増加した患者が見出されたが、この患者は様々なカルシウム異常にもとづく症状が観察された。次に、Klotho 蛋白質の酵素活性の解析を行ったところ、Klotho 蛋白は  $\beta$ -Glucuronidase 活性を示した。

さらに、Klotho 蛋白はステロイド-グルクロニドからグルクロン酸を切り取る活性も有しており、これより生理活性ステロイドの活性化の制御が Klotho 蛋白の作用機構の本質であると推定され、新たな生理活性ステロイドの探索へと有力な手掛かりを与えるものである。鍋島グループはさらに日本国内の多くの研究施設に Klotho 変異マウスを提供し、また海外の幾つかの研究グループとの共同研究も行っているが、Klotho 遺伝子のもつ様々な生理学的な役割、そしてそれがどのように老化現象に伝わるのかについて今後の研究の進歩が期待される。

#### 4-3. 今後の研究に向けて

鍋島グループの今後の研究予定、研究成果に関しては、Klotho ファミリーがカルシウムホメオスタシス、コレステロールホメオスタシスを制御する新たなタイプの制御因子であることが明らかになったことから今後はこれまでの成果を踏まえて幾つかの新たな課題に取り組む予定である。まず、Klotho 蛋白複合体の機能解析である。特に、カルシウムチャンネルの機能解析を行い、Klotho 輸送との関連を明らかにすることが重要な課題であろう。次に、Klotho 蛋白によるカルシウムホメオスタシスの維持機構の解析であるが、特にビタミン代謝における Klotho 蛋白の役割を明らかにすることが重要であろう。また、Klotho 蛋白の生体内基質として候補になっているステロイドグルクロニドであるが、そのより詳細な生体内における役割を明らかにしていく必要がある。他には  $\beta$ -Klotho 遺伝子とコレステロール代謝における関与、 $\beta$ -Klotho と結合する蛋白の解析、Klotho 遺伝子多型の解析、Klotho 遺伝子発現異常に関する解析など解明すべき多くの課題がある。

#### 4-4. 戦略目標に向けての展望

鍋島グループの Klotho 遺伝子を中心とした老化現象の関わりは、Klotho 遺伝子の持つカルシウム代謝を基本とするより広範な生体内のカルシウムホメオスタシスという生理機構の関与が明らかになってきた。現在のところ、これらの Klotho 蛋白の機能の変化がどのようにして一般の老化現象に関わってくるのかまだ推定の域を出ない。しかし、Klotho 遺伝子の生体内における役割を一つ一つ明らかにしてきた従来の研究の方向は正しいと言えるし、今後はそれらの様々な生理的 Klotho 遺伝子の役割を明らかにし、その集大成を行い、その結果それらの代謝機能の変化がどのようにして老化現象に結びついて行くかという論理的方法による老化現象の解明が十分に期待される。

#### 4-5. 総合的評価

アドバイザーによる鍋島グループの中間評価は高い。当初の研究からみた現在までの達成度、これまでの成果の科学的・技術的インパクトについては、ほとんどのアドバイザーが標準以上の高い評価点を与えている。また、今後の成果についても半分以上のアドバイザーが非常に期待できると楽観的な評価を行っている。総合的な評価としても高い評価がつけられているが、問題としては当初に比べて最近における発表論文が質量ともにやや見劣りしている状況にあることが指摘されており、今後はこの点について改善し大きな成果を挙げてほしいという希望があった。また、本中間評価までの研究が Klotho 遺伝子の機能解析に過ぎないという厳しい批評があった反面、将来の老化の要因と繋がる原因の解明

に必須であるという意見もあった。結論として、鍋島グループの中間評価における評価は極めて肯定的であり、今後に期待するところが大きいということがほぼ全員の結論であった。