

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名：代謝応答を統御する新たな分子機構の研究
2. 研究代表者：鍋島 陽一（京都大学大学院医学研究科 教授）
3. 研究概要

脂質、糖質、アミノ酸などの摂取、体内での代謝、代謝物質による特異的シグナル分子の制御などを統合することによって動物個体のエネルギー代謝が制御されている。研究代表者らが同定した β -Klothoはこの脂質、エネルギー代謝を制御する重要な制御因子であると推定され、本プロジェクトでは β -Klothoの機能とその作用機能の解明を基盤として脂質、エネルギー代謝の全体像の理解を目指す。同時に脂質代謝、エネルギー代謝の異常、並びに加齢に伴う脂質代謝、エネルギー代謝の変化は肥満、加齢、メタボリックシンドロームなどと深く関わっており、得られた成果を医学的応用へと発展させる。

4-1. 研究の進捗状況及び研究成果の現状

(1) 研究の進捗状況

・当初計画から見た進捗

α -Klotho、 β -Klotho、FGF19 subfamilyの機能解析を中心に、動物個体における代謝応答システム、生体恒常性維持機構の全容解明を、メタボローム解析を併用しながら研究を進めている。

α -Klotho 変異マウスの発見以来、 α -Klotho 変異と多彩な変異表現系の相関を巡って様々な解析が行われたが、 α -Klotho を Ca^{++} 代謝/ $Na^{+}K^{+}ATPase$ /FGFシグナルの制御の中心に位置付け、カルシウムホメオスタシスが時間軸に沿って応答が異なる3つのスキームに位置づけられる全体的なイメージを完成させた点は評価できる。

今後は本来の目的である β -Klothoの機能解析が進むと思われるが、 β -Klotho ノックアウトマウスでは β -Klotho、FGF19、FGFR4、コレステロール/胆汁酸合成制御の全体像が明らかになりつつあり、全容解明を期待したい。

これとは別に、FGF19の第3のサブファミリーFGFR21のノックアウトマウスの解析から α -Klotho、 β -Klothoとは異なるKlotho様蛋白質の存在も予測され、これらの結果は順調にプロジェクトが進行している事をしめしている。ただし、メタボロームの応用、活用の面では、従来の方法論で研究は進められており、メタボローム研究として技術的インパクトはない。現時点でメタボロームが本研究に必須の技術力にはなっていない。コレステロール/胆汁酸代謝、Klothoの糖鎖識別とFGFとの結合、ヒトKlotho遺伝子の解析などの研究の進捗によりメタボローム解析との接点が新しく生まれることを期待する。

・新たな発展、方針変更等

新規の展開としては、FGF21のシグナル伝達に関係する α -Klotho、 β -Klotho以外に第三のKlothoとも言うべき新たなタンパク質を発見し、その詳細を明らかにしようとしている。また、糖鎖識別タンパク質としての α -Klothoの発見は、この分子の「成り立ち」を進化的に考えると興味深く、KlothoとFGF19サブファミリーの結合に関わる糖鎖構造レベルの解析を期待したい。

・成果の科学的インパクト等

Klothoの発見者鍋島代表が独創的な研究でこの領域をリードしていることは言うまでもない。カルシウム代謝を三つの時間スケールにおける複層的な制御機構で理解する成果が得られつつあり、教科書レベルの基本的事項にも変更を迫るレベルが高い研究である。 α -KlothoとFGF23との相互作用機序を基点として α -Klothoによるカルシウム代謝の全体像の解明を進め、医学的問題にも切り込んでいる。Klothoの作用機序

を明らかにし、新たな電解質代謝の制御法等の発見が臨床応用へ発展することを期待したい。 β -Klotho についてもその結合タンパク質の候補が既に特定され、今後新機能の発見に繋がる成果を期待したい。

(2) 研究体制について

研究の推進は京都大学グループが主体であるが、北大小布施グループと研究の進捗、連携状況が明確で無い。予算的にも鍋島グループに集中し、分担者の役割が大きくないが、強いリーダーシップを発揮しているからか今後の発展次第だが、メタボローム解析、プロテオーム解析が出来る研究者との連携が必要ではないか。

(3) 研究費の執行状況

大部分の予算を鍋島グループで使用している点は問題ないが、代謝研究に関する機器整備が少ない点に気になる。北大への研究費配分の割合は少ないが、この費用は α -Klotho、 β -Klotho、FGF19 サブファミリーの結合因子の同定など、分子間相互作用の解析技術を中心とした研究に使用されている。

4-2. 今後の研究に向けて

(1) 今後の研究の進め方は適当か

代謝調節に関わる分子の機能解析に優れた研究成果が出ているが、今後はそれらの分子が制御する代謝産物のメタボローム解析と繋がりのある研究に進展することを期待する。

β -Klotho のノックアウトマウスの解析とメタボローム解析による栄養応答との関連次第では重要な展開が期待され、本プロジェクトの成否にも関わる。種々の新しい発見を基盤に代謝調節で新領域を開拓しようとしているが、多くの未知の部分が残されている。残された期間で研究を取り纏め、レベルの高い論文発表にこれまで以上に留意して欲しい。いずれにしてもインパクトの高い研究成果に繋がることを期待している。

(2) 今後見込まれる成果について

FGF のシグナル伝達を明らかにする事はそれ自体でインパクトの大きい研究であるが、なかでも、ヒト α -Klotho 遺伝子の研究、 β -Klotho が関わる代謝調節メカニズム全容解明などが進展すれば、臨床的な応用、例えば、生活習慣病の予防治療などへの展開も期待できる。戦略目標に出来るだけ近付けるよう、メタボロームの成果をどのように発展活用するか工夫をして欲しい。

Klotho 研究は鍋島代表者の独壇場であり、日本を代表する研究の一つとしてインパクトの大きな成果を期待すると共に、生理学の教科書を書き換えかねない成果の発見も含め十分な検証を続けて欲しい。

(3) その他の特記事項

重要なインパクトのある発見に繋がるだけに、更に検証を十分続けると同時に、成果の着実な論文化を心がけて欲しい。本研究チームから、2008年、2009年の original paper の発表がなく、総説発表のみである点がさびしい。

4-3. 総合的評価

基本的には独創性のあるインパクトの高い研究が概ね順調に進行していると評価できるが、戦略目標の達成に向けてさらなる研究推進が必要である。

初期の研究計画がほぼ着実に実施され、 α -Klotho、 β -Klotho と FGF19 subfamily による生体恒常性維持機構に関し広範な研究が行われ、 α -Klotho が糖鎖認識をすることや、FGF21 には、 α -Klotho、 β -Klotho とは異なる分子が関与することを示唆する新たな優れた成果を挙げている。また、生理学の教科書を

書き換えかねない可能性を含む成果を得ていることは高く評価できるが、現時点では公表した研究業績はやや物足りない。慎重に実証を重ねインパクトの大きな論文に仕上げたい。

本 CREST 研究が基本的に目指しているメタボローム解析に基づく成果はまだほとんど見当たらない。今後の課題として、コレステロールや胆汁酸の代謝に関連する代謝物を含むメタボローム解析が強く望まれるだけでなく、メタボロームの展開が臨床、医薬への応用の鍵を握るとも考えられる。