

## Klotho 蛋白が制御する新たな生体応答システム

鍋島陽一（京都大学医学研究科）

多彩な老化類似症状を呈する *klotho* 変異マウスを樹立し、ヒトの老化疾患解析の重要なモデルマウスであると提唱した。*klotho* 遺伝子は腎遠位尿細管、脳の脈絡膜、副甲状腺で強く発現しており、電解質を調節する新たな因子と推定された。

抗 Klotho 抗体を用いた免疫沈降により野生型マウスサンプルでは共沈するが、Klotho 変異マウスサンプルでは共沈しない蛋白を分離し、質量分析により Klotho 蛋白に結合する分子として  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase を同定した。Klotho 蛋白は細胞膜直下の輸送小胞様構造で  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase と結合していると推定され、細胞外のカルシウム濃度の低下に素早く応答して  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase の細胞表面へのリクルート、即ち、 $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase の機能を調節している。この調節を介して Klotho 蛋白は動物個体の恒常性を維持するために働いていると推定され、例えば、脈絡膜では細胞外のカルシウム濃度の低下に伴い細胞表面の  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase 量が増加し、脳脊髄液へのカルシウムの流入が制御されている。同様に腎臓におけるカルシウムの再吸収も制御される。また、血清カルシウム濃度が低下するとたちどころに副甲状腺ホルモンの分泌が誘導されるが、Klotho を欠失すると PTH 分泌応答能が顕著に低下する。なお、 $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase 阻害剤であるウワバインを投与すると PTH の分泌量は Klotho 変異マウスレベルにまで低下する。これらの結果から細胞外のカルシウム濃度の変化を認識し、 $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase の細胞表面へのリクルートを制御することによって  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase の機能を制御する新たな応答システムの存在が明らかとなった。同時にこのシステムがカルシウム濃度の低下によるカルシウムの脳脊髄液への移送、腎臓での再吸収、PTH の分泌の制御を担う機構であることも明らかになった。

一方、Klotho は血清を循環する FGF 23 のシグナルが腎尿細管で特異的に伝えられる機構に関与しており、このシグナルはビタミン D 合成の律速酵素である  $1\alpha$ -Hydroxylase の発現を負に制御している。ちなみに Klotho, FGF 23 のノックアウトマウスは極めてよく似た変異表現型を示し、この表現型は活性型ビタミン D レベルを正常化することによって改善することから、過剰なビタミン D 合成が多彩な変異表現型の重要な要因であることが示されている。

これらのことから Klotho はカルシウム恒常性を維持するための基本的な因子であることが明らかとなり、また、Klotho 変異マウスが老化様症状を呈することについての基本的な理解に到達したので、この一連の結果を報告する。