

大阪大学微生物病研究所
研究業績報告会、学術講演会、同窓会総会・忘年会

日 程： 平成29年12月15日（金）
会 場： 融合型生命科学総合研究棟（1階）谷口記念講堂
主 催： 評価検討委員会
感染症学免疫学融合プログラム推進室
微生物病研究所同窓会

1. 研究業績報告会	司会：評価検討委員 伊川 正人 教授
13：00～13：10	開会挨拶 松浦 善治 微生物病研究所長
13：10～13：55	分子ウイルス分野 松浦 善治 教授 「ウイルスの複製と病原性に関与する宿主因子」
13：55～14：40	免疫化学分野 荒瀬 尚 教授 「ペア型レセプターと MHC による感染・免疫制御機構」
14：40～15：25	細菌感染分野 飯田 哲也 教授 「食中毒原因細菌の病原性発現機構：ゲノムからのアプローチ」
15：25～15：50	休憩
2. 学術講演会	司会：評価検討委員 伊川 正人 教授
15：50～16：00	所長挨拶
16：00～17：00	公益財団法人先端医療振興財団先端医療センター センター長 鍋島 陽一 「Klotho によって紡がれた生命の糸を解きほぐす」 “ α -Klotho in health and diseases”
3. 同窓会総会	司会：所長
17：00～17：10	
4. 同窓会忘年会	（最先端感染症研究棟1階 Kitchen B I S Y O K Uにて）
17：30～	

Klotho によって紡がれた生命の糸を解きほぐす

鍋島陽一

公益財団法人先端医療振興財団・先端医療センター・センター長

要旨

α -klotho は多彩な老化疾患類似症状を示す突然変異マウスの原因遺伝子として同定され、その後の解析により電解質代謝の制御因子であることが明らかとなった。即ち、 α -Kl は細胞膜上で FGF23、FGFR1 と複合体を形成し、腎臓におけるビタミン D 合成、リンの再吸収を抑える。また、細胞内 α -Kl は NaK-ATPase と結合し、細胞外カルシウム濃度の低下に応答して細胞表面へと移動し、結果として起こる細胞膜における Na^+ の濃度勾配、膜電位の変化が脈絡叢における脳脊髄液へのカルシウムの移送、腎尿細管におけるカルシウムの再吸収、副甲状腺における PTH の分泌を誘導する。

α -Kl は β グリコシダーゼホモログであり、極弱いグルクロニダーゼ活性が認められたことからグルクロン酸認識構造をもつと推定された。そこで、 α -Kl 結合蛋白質の糖鎖を解析したところ、FGF23 に結合する新規 O 型糖鎖、FGF23 以外の α -Kl 結合タンパク質 (FGFR1、NaK-ATPase β -subunit など) の N 型糖鎖の末端から共通構造 (硫酸化グルクロン酸) が見いだされた。次いで α -Kl の結晶構造解析とその分子動力的シミュレーションにより蛋白間相互作用、蛋白・糖鎖間相互作用における α -Kl の分子動態を解析し、 α -Kl はグルクロン酸を認識する新規レクチン様分子であると結論した。

α -kl 変異マウスで観察される組織学的異常 (動脈硬化、異所性石灰化、肺気腫、皮膚の老人性萎縮等) を誘導する機構の解析を行い、ビタミン D 機能の亢進、血中リン濃度の顕著な亢進、カルパイン1の顕著な活性化、炎症性サイトカイン (IL6, IL1- β など)、ケモカインの亢進、更に細胞破壊、損傷細胞を除去する仕組みの亢進などから成る悪循環回路を見いだした。次いで、これらの回路を構成する因子に作用して加齢疾患類似症状を抑える分子の解析を進め、ビタミン D 活性、血清リン濃度の正常化、Calpain1 阻害剤の投与、抗酸化、抗炎症作用を示す化合物の投与により老化関連症状が改善することを確認した。これらの事実は老化関連症状の改善には幾つかのターゲットがあることを示唆しており、老化症状の克服、健康長寿の実現を展望させるものである。

略歴

1972年3月 新潟大学医学部卒業、1976年3月 新潟大学大学院医学研究科博士課程修了 医博
1976年4月 新潟大学医学部助手 (生化学)、1978年7月 同講師
1984年9月 癌研究会癌研究所研究員、1987年6月 同主任研究員
1987年11月 国立・精神神経センター 神経研究所 遺伝子工学研究部長
1998年4月 大阪大学細胞生体工学センター 教授
1998年11月 京都大学大学院医学研究科 教授
2005年10月 日本学術会議第20、21期期会員
2010年3月 京都大学医学研究科 定年退職
2010年4月 京都大学名誉教授 財団法人先端医療振興財団 先端医療センター長

受賞歴

持田記念学術賞 (2015)、日本学士院賞 (2013)、日本内分泌学会マイスター賞 (2013)、紫綬褒章 (2010)、岡本国際賞 (2009)、文部科学大臣表彰科学技術賞「研究部門」 (2009)、武田医学賞 (2007)、上原賞 (2005)、ベルツ賞 (共同受賞) (1998)、朝日学術奨励金 (1987)

Abstract for the Biken Academic Seminar

α -Klotho in health and diseases

Yo-ichi Nabeshima

Foundation for biomedical research and innovation

α -klotho (*α -kl*) was first identified as an aging gene and later shown to be a regulator of calcium and phosphate homeostasis. α -Kl has several functions that depend on its intracellular, membrane, and extracellular secreted forms. The intra-cellular form α -Kl activates Ca^{2+} transport in the choroid plexus and kidney and regulates PTH secretion in parathyroid glands by controlling the trafficking of the Na^{+} - K^{+} -ATPase to plasma membrane. On the membrane, α -Kl forms a ternary complex with FGF23 and FGFR1 and negatively regulates $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ synthesis and phosphate re-absorption in the kidney. The extracellular domain of α -Kl contains two internal repeats that are homologous to family 1 β -glycosidase. However, critical amino acid residues essential for enzyme action are replaced. Nonetheless, α -Kl was found to exhibit a subtle but specific β -glucuronidase activity. This finding suggests that the function of α -Kl may be twofold; it may act as an enzyme or as a glycoside-binding protein. The analyses of the sugar chains of α -Kl binding proteins and crystal structure study of α -Kl revealed that α -Kl functions as a novel glycoside-binding protein.

α -kl deficient mouse is a short-lived model mouse that displays multiple phenotypes resembling human aging-related syndromes. Such aging phenotypes are associated with activation of several extracellular signals and followed activation of calpain-1 and intra-cellular cell-death signaling cascade. In fact, tissue damage phenotypes such as ectopic calcifications, bone mineral density reduction, pulmonary emphysema and senile atrophy of skin were strikingly ameliorated by inhibiting above-mentioned extra-cellular and intra-cellular cell-death signaling cascade. These findings allow us to propose that *α -kl* deficient mouse is a good model to study the tissue damage, tissue recycling system, and aging mechanisms. Also we propose that the modulation / normalization of extra-cellular and intra-cellular tissue-damage signaling cascade **is** a potential therapeutic option for delaying age-associated organ pathology.

Carrier History

1966-1972 School of Medicine Niigata University

1972-1976 Doctor Course School of Medicine Niigata University

1976-1984 Assistant professor, Department of Biochemistry School of Medicine Niigata University

1984-1987 Researcher, Department of Biochemistry Japanese Foundation for Cancer Research

1988-1999 Head, Department of Molecular Genetics National Institute of Neuroscience, NCNP

1998-2010 Professor, Department of Pathology and Tumor Biology School of Medicine Kyoto University

2010- Professor Emeritus Kyoto University, Director Institute of Biomedical Research and Innovation

Academy Awards

Mochida Memorial Science Award (2015), Japan academy prize (2013), Japan Endocrine Society Meister Award (2013), Medals of Honor, Medal with Purple Ribbon (2010), Commendation for Medical Research, The Ministry of Education, Science and Culture (2009), Okamoto International Medical Research Award (2009), Takeda Medical Research Award (2007), Uehara Life Science Research Award (2005)

Baelz Prize (1998), Asahi Young Investigator Award (1987)