

京都大学	博士（ 医 学 ）	氏 名	富 山 憲 一
論文題目	Relevant use of Klotho in FGF19 subfamily signaling system in vivo (FGF19 サブファミリーの生体内シグナリングシステムに おける Klotho の妥当な用いられ方)		
(論文内容の要旨)			
α-Klotho(α-Kl)は脳脈絡叢、腎臓の遠位尿細管、副甲状腺に発現している分子で、脈絡叢と遠位尿細管における膜通過型のカルシウム輸送や、副甲状腺における PTH の分泌は α-Kl 依存性に生じることが解明された。また体内循環型の代謝制御因子である FGF19 サブファミリーの一員である FGF23 とその受容体である FGFR1、及び α-Kl との間には、分子間相互作用が存在していることが判明した。両者の機能的連関は血清 1,25(OH)₂D レベルを制御することで、カルシウム及びリンの恒常性を維持しており、α-Kl^{-/-}マウスと野生型マウスを用いた解析の結果、α-Kl は電解質代謝における重要な制御因子として作用していることが明らかとなった。一方、α-Kl のホモログである β-Klotho(β-Kl)は、肝臓、膵臓、脂肪組織などに発現している。肝臓でコレステロールから胆汁酸を合成する際の律速酵素である Cyp7a1 および Cyp8b1 の発現は、肝細胞において核内受容体である FXR/SHP を介したネガティブフィードバック機構により制御されていることが従来より知られている。FGF19 サブファミリーの一員である FGF15(ヒトでは hFGF19)は肝臓での Cyp7a1 の発現を劇的に抑制することで胆汁酸合成を制御するという、第 2 のネガティブフィードバック機構が存在することが稲垣らの報告により最近明らかとなった。β-Kl^{-/-}マウスと野生型マウスを用いた解析の結果、FGF15(hFGF19)とその受容体である FGFR4、及び β-Kl とは、肝臓において相互に作用しあって、胆汁酸合成を制御していることが判明し、β-Kl は生体における胆汁酸・コレステロール代謝の主要な制御因子となっていることが、本論文により解明された。このように、α-Kl と FGF23/FGFR1 は電解質代謝において、一方 β-Kl と FGF15(hFGF19)/FGFR4 は胆汁酸・コレステロール代謝において、いずれも重要な制御的ネットワークを形成していることが、生体を用いた実験により今回初めて立証された。FGF19 サブファミリーの第 3 のメンバーである FGF21 が糖代謝や肥満における代謝のパラメーターを制御している可能性が提唱され、in vitro のデータに基づき、β-Kl は FGF21 を介したシグナル伝達において必須であるのでは、と報告された。しかし β-Kl^{-/-}マウスを用いた in vivo の実験系において、β-Kl と FGF21 との機能的連関は検証することはできず、β-Kl は生体の脂肪組織における FGF21 シグナリングに対して必須ではないと判断された。その根拠としては、(i)FGF21 シグナルは β-Kl が存在しなくても伝達される、(ii)FGF21 は β-Kl によって免疫沈降されない、(iii)Fgf21^{-/-}マウスにおいて本質的な表現型である白色脂肪組織における Hsl と Atgl の発現の減少は β-Kl^{-/-}マウスでは検証されなかった、といった事項があげられる。これらの知見より、未知のコファクターの関与した、Kl とは別のシグナリングパスウェイが存在していることが示唆された。α-Kl と FGF23 あるいは β-Kl と FGF15(hFGF19)、そして未知のコファクターと FGF21 といった、一対一の機能的連関が、組織特異的な FGF19 サブファミリーのシグナル伝達を可能にしているのでは、と推察された。			

（論文審査の結果の要旨）
富山らは、体内循環型代謝調節因子である FGF19 サブファミリーが FGF 受容体に結合しシグナル伝達を行なう際に、I 型膜分子である Klotho ファミリーが演ずる役割を in vivo の系を用いて、評価、解析した。まず、FGF23 が、標的臓器の腎臓でシグナル伝達を行なう際に α-Kl が必須であることを証明した。次に肝臓でコレステロールから胆汁酸を合成する際の律速酵素の Cyp7a1、Cyp8b1 を抑制する因子である FGF15/hFGF19 について、肝臓でシグナル伝達を行なう際に、α-Kl のホモログである β-Kl が必須であることを示した。FGF23/α-Kl、FGF15/β-Kl との関係性は、in vitro のデータでは提唱されていたが、生体を用いて立証できたことの意義が大きい。一方、糖・エネルギー代謝における調節因子として報告されている FGF21 は、in vitro のデータより β-Kl がそのシグナル伝達に必須であると推測されたにも拘らず、富山らは in vivo の解析で β-Kl と FGF21 との生理的な相互作用を否定した。この事実は FGF21 のシグナル伝達には未知のコファクターが必要である可能性を示唆している。 以上の研究は FGF19 サブファミリーと Klotho ファミリーとの関係の解明に貢献し代謝学に寄与するところが多い。 したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。 なお、本学位授与申請者は、平成 22 年 2 月 25 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。
要旨公開可能日： 年 月 日以降