

氏 名	辻 川 洋
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2778 号
学位授与の日付	平 成 16 年 5 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 外 科 系 専 攻
学位論文題目	<i>Klotho</i> , a gene related to a syndrome resembling human premature aging, functions in a negative regulatory circuit of vitamin D endocrine system. (<i>klotho</i> 遺伝子は 1α -hydroxylase を負に制御することにより, ビタミン D 合成経路の feedback 機構に重要な役割を担っている。)
論文調査委員	(主 査) 教 授 成 宮 周 教 授 淀 井 淳 司 教 授 中 尾 一 和

論 文 内 容 の 要 旨

klotho 遺伝子ノックアウトマウス (*klotho* マウス) はヒト型早期老化症状を呈する。このマウスでは高カルシウム血症, 及び高リン血症, と同時に, 血清活性型ビタミン D の高値が認められる。

ビタミン D 欠乏餌による飼育によって, *klotho* マウスの血清活性型ビタミン D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) 値を正常化すると, 成長障害, 早期死亡, 骨端部の異形成, 軟部組織の石灰化などの表現型が喪失した。低カルシウム餌及び低リン餌により *klotho* マウスの血清カルシウム値, 及び血清リン値を正常化した際には, 前者では, 軟部組織の石灰化など一部の表現型しか改善されず, 後者は全く改善されなかった。さらに, 両者ともに, 血清活性型ビタミン D は高値のままであった。これより, *klotho* マウスで見られる多くの表現型が血清中の活性型ビタミン D 濃度が高いことに起因することが示唆された。*klotho* マウスの腎臓においては, 活性型ビタミン D の合成酵素である 1α -hydroxylase の遺伝子発現量が上昇していることから, これが, 高濃度血清活性型ビタミン D を導く主要因であると考えられる。そこで, *klotho* マウスにおけるビタミン D 合成経路の異常を, ビタミン D 合成に必須の酵素である 1α -hydroxylase と 24 -hydroxylase の遺伝子のカルシウム制御ホルモン (副甲状腺ホルモン, カルシトニン, 活性型ビタミン D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$)) に対する発現量の動向から考察したが, 既知のビタミン D 合成経路には異常が認められなかった。一方活性型ビタミン D 投与に反応し, *klotho* 遺伝子の発現量が上昇することも確認でき, その時間的推移は活性型ビタミン D 反応遺伝子といわれているビタミン D 受容体 (VDR) 遺伝子及び 24 -hydroxylase の遺伝子のそれと正の相関を示した。

以上のことより, *klotho* 遺伝子は 1α -hydroxylase を負に制御することにより, ビタミン D 合成経路の feedback 機構に重要な役割を担っていることが示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

klotho 遺伝子ノックアウトマウス (*kl*^{-/-} マウス) はヒト型早期老化症状を呈すると同時に, 高 Ca 血症, 及び高 P 血症, 血清活性型ビタミン D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) の高値が認められる。

本研究では, *kl*^{-/-} マウスにおけるこれらの代謝異常の機序を明らかにする目的でビタミン D 合成経路について検討した。

ビタミン D 欠乏餌による飼育によって, *kl*^{-/-} マウスの血清 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 値を正常化すると, 成長障害, 早期死亡, 骨端部の異形成, 軟部組織の石灰化などの表現型が喪失した。低 Ca 餌あるいは低 P 餌により *kl*^{-/-} マウスの血清 Ca 値, 及び血清 P 値を正常化しても, 完全には表現型は喪失しなかった。従って, *kl*^{-/-} マウスの多くの表現型は血清中の $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 濃度が高いことに起因することが示唆された。*kl*^{-/-} マウスの腎臓では, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ の合成酵素である 1α -hydroxylase の遺伝子発現量が上昇しており, 血清 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 高値を導く主要因であると考えられる。そこで, ビタミン D 合成に必須の酵素である 1α -hydroxylase と 24 -hydroxylase の遺伝子発現量に対する Ca 制御ホルモン (副甲状腺ホ

ルモン、カルシトニン、活性型ビタミン D(1,25(OH)₂D) の影響を検討したが、異常が認められなかった。一方、1,25(OH)₂D 投与に対して、*klotho* 遺伝子の発現量が上昇することが明らかとなり、その発現量は活性型ビタミン D 反応遺伝子といわれているビタミン D 受容体 (VDR) 遺伝子及び 24-hydroxylase の遺伝子のそれと正の相関を示した。

以上の結果から、KLOTHO は 1 α -hydroxylase を負に制御することにより、ビタミン D 合成経路の feedback 機構に重要な役割を担っていることが示唆された。

以上の研究は、KLOTHO の生理的役割の解明に貢献し、Ca ならびに P 代謝の解明に寄与することが多い。

従って、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。

尚、本学位授与申請者は平成16年4月28日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められた者である。