

平成 22 年 5 月 30 日現在

研究種目： 基盤研究 (S)
 研究期間： 2005 年度～ 2009 年度
 課題番号： 17109004
 研究課題名 (和文) Klotho・Na⁺/K⁺ATPase 複合体が制御する生体応答システムの研究
 研究課題名 (英文) Bio-response system regulated by Klotho・Na⁺/K⁺ATPase complex
 研究代表者
 鍋島 陽一 (YO-ICHI NABESHIMA)
 京都大学大学院医学研究科・教授
 研究者番号：60108024

研究成果の概要 (和文)：

α -Klothoは Na⁺,K⁺-ATPaseと結合しており、細胞外カルシウムの低下に伴い、Na⁺,K⁺-ATPaseを細胞膜にリクルートし、その活性を制御しており、その結果としてカルシウムの輸送、PTHの分泌が誘導される。また、 β -KlothoはFGF15のシグナル伝達に必須であり、コレステロールから胆汁酸を合成する律速酵素 (Cyp7A1) の発現を負に制御する。更にFGF21のシグナル伝達はKlothoに依存せず、第3の因子が必要であることを示唆した。詳細な解析を行い、 α -Klotho, FGF23, 1,25(OH)₂Dからなる電解質代謝を統合するシステム、 β -Klotho, FGF15/humanFGF19、胆汁酸からなるコレステロール/胆汁酸代謝の制御システムを明らかにした。次いで、 α -Klothoは糖鎖結合蛋白であり、 α -KlothoがFGF23のT178糖鎖配列に含まれているグルクロン酸を認識し、結合していることを明らかにした。これらを総合して α -Klothoの分子機能を提案し、併せてカルシウム恒常性制御機構の新たなコンセプトと提唱した。

研究成果の概要 (英文)：

α -Klotho binds to Na⁺,K⁺-ATPase and is rapidly translocated from endosomal organella to the plasma membrane together with Na⁺,K⁺-ATPase in response to altered extracellular calcium concentration. Increased Na⁺ gradient produced by elevated Na⁺,K⁺-ATPase activity drives PTH secretion and transepithelial transport of calcium. β -Klotho is essential for FGF15 signaling and functions as a key regulator of bile acid/cholesterol metabolism. Detailed analyses revealed a comprehensive regulatory scheme of mineral homeostasis involving the mutually regulated positive/negative feedback actions of α -Klotho, FGF23 and 1,25(OH)₂D and an analogous regulatory network composed of β -Klotho, FGF15/humanFGF19 and bile acids that regulate bile acid/cholesterol metabolism. We also suggested Klotho-independent FGF21 signaling pathway(s). α -Klotho functions as a glyco-recognition/binding protein. The demonstrated molecular functions of α -Klotho provide a new paradigm that may change current concept in mineral homeostasis.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005 年度	19,200,000	5,760,000	24,960,000
2006 年度	17,000,000	5,100,000	22,100,000
2007 年度	17,000,000	5,100,000	22,100,000
2008 年度	17,000,000	5,100,000	22,100,000
2009 年度	17,000,000	5,100,000	22,100,000
総計	87,200,000	26,160,000	113,360,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・病態医化学

キーワード：Klotho、Na⁺,K⁺-ATPase、FGF23、カルシウム、ビタミンD、恒常性、早期老化

1. 研究開始当初の背景

挿入突然変異の解析により動脈硬化、軟部組織の石灰化、骨密度の低下、肺気腫などの多彩な加齢に伴う疾患に類似の症状を呈するマウスを樹立し、その原因遺伝子 α -Klothoを同定した。 α -KlothoはI型膜蛋白をコードしており、大部分を占める細胞外ドメインはtype 1 β -glycosidaseと相同性を示す。 β -glycosidaseファミリーは保存された2つの活性中心をもっており、それぞれの活性中心には種を超えて保存されている2つのグルタミン酸残基があるが、 α -Klotho、 β -Klothoは、この4つの保存されたグルタミン酸残基のうちの2つに共通の置換があることを特徴としている。また、極めて弱い α -Klothoは β -Glucuronidase活性をもつ。 α -KlothoはPTHを分泌する上皮小体、カルシウムの再吸収制御を担う腎臓の遠位尿細管、脳脊髄液産生のある脈絡膜、すなわち、血液や脳脊髄液などのカルシウム濃度の制御を担う組織で発現しており、これらの発現細胞では α -KlothoはGolgi体、Endosomeに大量に存在している。なお、膜貫通ドメイン近傍で切断されて血清、脳脊髄液、尿中に分泌される。

一方、 α -Klothoの結合分子の解析により Na^+ , K^+ -ATPaseと結合していることが明らかとなり、 α -Klotho/ Na^+ , K^+ -ATPase複合体の機能解明を中心に α -Klothoの分子機能を解析することとなった。更に、解析の過程でFGF23のシグナル伝達における α -Klothoの役割が新たな課題となり、その解析を進めた。

2. 研究の目的

α -Klothoがカルシウム代謝制御においてどのような役割をどのような仕組みで担っているかを明らかにすることを目的として以下の研究を計画した。特に(1)細胞外の変化を認識し、Klotho/ Na^+ , K^+ -ATPase複合体を細胞表面へリクルートする仕組みの解明、

(2) Na^+ , K^+ -ATPaseの機能変化を介して電解質バランスやPTHなどのホルモン分泌を制御する仕組みの解析が主な目的であったが、研究の進展により、(3) FGF23のシグナル伝達における α -Klothoの役割、(4) FGF23、 α -KlothoによるビタミンD合成の制御、(5) β -Klothoの同定とその機能解析、(6) 糖鎖認識・結合分子としてのKlothoの分子機能解析を進めた。

3. 研究の方法

(1) Klotho・ Na^+ / K^+ ATPase複合体の細胞膜への移動を解析するために、脈絡膜を用いて Na^+ / K^+ ATPaseの細胞表面量、 Na^+ / K^+ ATPase活性を測定する系を開発し、どのような細胞外の変化が活性制御に関わるかを解析した。Klothoの分泌が連動しているかを解析した。

(2) Klotho・ Na^+ / K^+ ATPase複合体の細胞内局在、その顆粒の性質を解析し、Klotho、 Na^+ / K^+ ATPaseが存在する分泌顆粒の特性を解析した。Klotho・ Na^+ / K^+ ATPase複合体の細胞表面への移動を制御できるシステムを開発して、分子機構を解析した。(3) 生体応答能の破綻がどのようにして変異表現型の発症プロセスと関わるかを解析する。同時に、この研究で明らかにされたことを手掛かりにヒト疾患の解析へと展開した。(4) FGF23、FGF15 (human FGF19)、FGF21とFGF受容体、 α -Klotho、 β -Klothoとの結合、シグナルの行き先等を解析した。(5) FGF23の糖鎖結合配列に変異を導入し、糖鎖の意義を解析した。また、 α -KlothoとhFGF、FGFR、ヘパリン、ヘパラン硫酸との結合における糖鎖認識について解析した。

4. 研究成果

(1) α -Klotho/ Na^+ , K^+ -ATPase複合体の同定
免疫沈降と質量分析により α -Klotho結合蛋白として Na^+ , K^+ -ATPaseを同定した。 α -Klotho・ Na^+ , K^+ -ATPase複合体はER、Golgi体を輸送され、Endosomeに蓄積しており、細胞外カルシウム濃度の低下に反応して素早く細胞表面へと移動し、結果として Na^+ , K^+ -ATPaseの細胞表面量の増大と機能亢進がおこる。この反応は α -Klothoに依存しており、ノックアウトマウスでは観察されない。また、 Na^+ , K^+ -ATPaseの細胞膜表面へのリクルートと α -Klothoタンパクの細胞外への分泌が同時に起こり相関している。 α -Klotho発現細胞では Na^+ , K^+ -ATPaseの細胞膜表面への移動は「Conventional recruitment」と「 α -Klotho dependent recruitment」の2つのシステムからなっており、前者は全ての細胞に存在し、 Na^+ , K^+ -ATPaseの基本的なリサイクリングを制御している。一方、後者は α -Klotho発現細胞に特異的に存在するシステムで、細胞外カルシウム濃度の変化に反応して Na^+ , K^+ -ATPaseの細胞表面へのリクルートをadditionalに制御しており、細胞外カルシウム濃度が低下すると Na^+ , K^+ -ATPaseの細胞表面量(機能)が増加

し、カルシウム濃度が上昇すると Na^+ , K^+ -ATPaseの細胞表面量（機能）が低下する。 Na^+ , K^+ -ATPaseの細胞表面量の上昇によって作り出された Na^+ の濃度勾配、あるいは膜電位の変化によって腎遠位尿細管におけるカルシウムの再吸収、脈絡膜における脳脊髄液へのカルシウムの輸送、上皮小体からのPTHの分泌が誘導される。

(2) ビタミンDの合成制御

FGF23はビタミンD合成の律速酵素である 1α -hydroxylase遺伝子の発現を負に制御しているが、このシグナル伝達に α -Klothoが必須であり、 α -KlothoはFGF23と共に活性型ビタミンDの合成を負に制御している。よって、 α -klotho^{-/-}マウスではビタミンD合成を押さえるシステムが十分に作動せず、結果としてビタミンD活性の機能亢進が続く。ビタミンDの作用は極めて多様であり、機能亢進が続くことは大きな影響をもたらすと推定された。そこで、ビタミンD前駆体を含まない食餌により血清の活性型ビタミンD濃度を低下させたところ、殆ど全ての α -klotho^{-/-}マウスの変異表現型が改善した。また、 1α -hydroxylase遺伝子と α -klothoのダブルノックアウトマウスは野生型マウスと区別がつかないと報告され、活性型ビタミンDの持続的な過剰合成が α -klotho^{-/-}マウスにおける多彩な変異表現型の主な要因であることが明らかとなった。

更に α -klothoを高発現する患者を見つけ、一方、 α -klothoのミスセンス変異が報告され、その症状はカルシウム、リン代謝、PTHの分泌、ビタミンD合成制御の異常が主なものであった。これらの事実から α -Klothoはマウスのみならずヒトにおいても電解質代謝の制御因子であることが明らかとなった。

(3) カルシウムホメオスタシス制御における α -Klothoの位置づけ

α -Klothoの機能解明により、カルシウム制御に関する教科書の記載を書き換えることとなった。カルシウムホメオスタシスの制御は時間軸にそって大きく3つのステップに分けられる。(1) 第1は極めて速い応答であり、細胞外カルシウム濃度の低下に伴うカルシウムの再吸収、脳脊髄液への輸送、PTHの分泌がこれに相当し、いずれも α -Klotho・ Na^+ , K^+ -ATPase複合体の細胞膜表面へのリクルートの上昇によって作り出された Na^+ の濃度勾配、膜電位の変化に依存している。次いで、(2) 分泌されたPTHによる骨からカルシウムを放出させる反応、腎尿細管でのカルシウム再吸収、ビタミンD合

成を促進する反応が起こるが、これは数時間にわたる応答である。(3) 第3の反応はビタミンDによる小腸からのカルシウムの吸収や腎尿細管でのビタミンD受容体を介したカルシウムの再吸収促進応答であり、数時間から一日を超えて続く。すなわち、これらの応答は時間軸にそった多段階の反応からなっており、かつ、複雑な相互作用、フィードバック機構によって制御されており、全体として血液・体液、脳脊髄液のカルシウム濃度は極めて狭いレンジに保持される仕組みとなっている。この仕組みの中で、 α -Klothoは、一方でカルシウムの低下に反応して素早くカルシウム濃度の上昇を誘導する引き金を引いており（腎臓でのカルシウムの再吸収、脳脊髄液へのカルシウム輸送、PTHの分泌）、他方でビタミンD合成の抑制を介してカルシウム濃度の上昇を抑えるフィードバックシステムを担っている。 α -Klothoの機能は長らく不明であったが、「カルシウム恒常性を制御する全く新しい分子」であることが明らかとなった。

(4) β -Klothoの同定と機能解析

α -Klothoのホモログである β -Klothoを同定した。 β -Klothoは肝臓、膵臓、脂肪細胞で発現し、そのノックアウトマウスではコレステロールから胆汁酸を合成する律速酵素(Cyp7A1)の顕著な発現亢進、二次的なHMG CoA Reductase(コレステロール合成の律速酵素)の発現亢進、胆汁酸の糞便への排出増加が観察された。この変異表現型はFGFR4(FGF15、human FGF19がリガンド)ノックアウトマウス、FGF15ノックアウトマウスの変異表現形とそっくりであったことから、 β -Klothoノックアウトマウスにhuman FGF19を投与し、FGF19シグナルの伝達には β -Klothoが必要であることを確認した。

β -Klothoに対する免疫沈降用のモノクローナル抗体を分離し、WT、 β -Klotho KOマウスの脂肪細胞より免疫沈降、massによる全ゲル解析を行い、 β -Klotho結合タンパクの候補をリストした。一方、脂肪細胞の初代培養システムにより β -Klothoの機能を解析するシステムを立ち上げ、脂肪代謝、コレステロール代謝の恒常性維持機構を解析している。

(5) Klothoファミリーと循環するhFGFによる代謝制御システムの解析

FGFの多様性に比してFGF受容体は少なく、しかも共通の受容体が各種の細胞に発現している。このような状況下で循環しているhFGF subfamily(FGF23, FGF15(human FGF19), FGF21)が特定の細胞においてどのように受容体を認識しシグナルを伝えるかは謎であ

ったが、 α -Klotho、 β -Klotho遺伝子ノックアウトの変異表現型が、それぞれFGF23、FGF15ノックアウトマウスの変異表現型とそっくりであったことが解決の糸口となった。そこで、 α -Klotho、 β -Klotho、hFGF subfamilyによる代謝制御機構の全体像を解明する為に、*in vivo*における(i) α -Klotho、 β -KlothoとFGF15 (FGF19)、FGF21、FGF23、FGF受容体との結合、(ii)FGFシグナル伝達によるリン酸化カスケードの解析、(iii)FGF23、FGF15のターゲット遺伝子の発現解析、更に(iv)Klotho family、hFGF subfamilyのフィードバック作用の検討を行い、 α -Klotho、FGF23、1, 25(OH)₂D、PTHから成る電解質代謝の全体像、 β -Klotho、FGF15、胆汁酸からなるコレステロール/胆汁酸代謝の全体像を明らかにした。

当初、 β -KlothoがFGF21のシグナル伝達を担うと報告されたが、(i) β -klotho^{-/-}マウスにおいてもFGF21シグナルが伝達されること、(ii)FGF21^{-/-}マウスの変異表現型が β -klotho^{-/-}マウスの変異表現型とオーバーラップしないこと、(iii)FGF21、 β -Klotho、FGF受容体が複合体を形成しないこと、(iv)FGF21の投与が β -Klothoの発現に影響しないこと、 β -klotho^{-/-}マウスでFGF21の発現が増加しないことを確認し、FGF21のシグナル伝達にとって β -Klothoは必須ではなく、FGF21の組織特異的シグナル伝達を担う未知の因子の存在が推定されるとの結論に達した。

(6) 糖鎖認識・結合分子としてのKlothoの分子機能

FGF23には3箇所の糖鎖結合配列(0-linked)があり、糖鎖が結合している。178番目のスレオニンに結合する糖鎖(T178糖鎖)はFGF23の発現細胞内での分解を抑え、200番目のスレオニンに結合する糖鎖はFGF23の血液中での安定性を担っている。また、FGF23シグナルは腎臓の遠位尿細管で伝達されるが、T178糖鎖を欠失するとFGF23の腎臓への集積が低下し、一方、 α -klotho^{-/-}マウスではFGF23は殆ど腎臓に集積しない。更に、T178糖鎖を欠失するとFGF23の α -Klothoとの結合能が低下し、不安定になる。一方、 α -KlothoはFGFR1、グルクロン酸を含むヘパリン、ヘパラン硫酸とは結合するが、グルクロン酸がガラクトースに置換されているケラタン硫酸には結合しない。興味深いことに α -Klothoは極めて弱い β -glucuronidase活性を持っており、相手分子の糖鎖、中でもグルクロン酸を認識し、結合、あるいは分解する可能性が示唆された。そこで、Estrone-3 β -D-Glucuronide(特異的グルクロ

ニダーゼ阻害剤)、或いはグルクロン酸を反応系に添加したところ、 α -KlothoとFGF23との結合、 α -KlothoとFGFR1、ヘパリンとの結合が阻害され、FGF23のシグナル伝達が阻害された。これらの結果は血液を循環するFGF23が腎臓において膜結合型、あるいは細胞外マトリックスに結合している分泌型 α -Klothoにトラップされ(腎臓への集積)、FGF23/ α -Klotho複合体が形成され、次いでFGF23/ α -Klotho/FGFR1複合体が形成され、FGF23シグナルが伝達されることを示唆している。なお、FGF23と α -Klothoの結合は極めて安定であるが、 α -KlothoはFGFR1から速やかに解離することから、FGF23/ α -Klotho/FGFR1複合体が形成されると直ちにFGFR1のリン酸化がおこり、FGF23/ α -Klotho複合体がFGFR1から離れると推定される(Hit and Run away mechanismをサポートする)。また、 α -Klothoは糖鎖認識タンパクとして機能すること、 α -Klothoの酵素活性中心がFGF23の糖鎖認識に関わること、又、 α -Klothoは電解質代謝システムの進化(PTH、ビタミンDの出現、腎臓機能の飛躍的な進歩)と平行してグリコシダーゼファミリーから分子進化し、その構造が保存されてきたことを示唆する。ちなみに、T178糖鎖配列にグルクロン酸が含まれていることが示唆されており、構造解析を進めている(投稿準備中)。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] 11件

1. Tomiyama K., Maeda R., Urakawa I., Yamazaki Y., Tanaka T., Ito S., Nabeshima Y., Tomita T., Odori S., Hosoda K., Nakao K., Imura A., Nabeshima Y. Relevant use of Klotho in FGF19 subfamily signaling system *in vivo*. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 査読有 107; 1666-1671 (2010)
2. Okuyama H, Yoshida T, Son A, Oka S, Wang D, Nakayama R, Masutani H, Nakamura H, Nabeshima Y. Yodoi J. Thioredoxin binding protein 2 modulates natural killer T cell-dependent innate immunity in the liver: possible link to lipid metabolism. **Antioxid Redox Signal.** 査読有 11:2585-2593 (2009)
3. Nabeshima Y. Discovery of α -Klotho unveiled new insights into calcium and phosphate homeostasis. **Proc. Jpn. Acad.** 査読有 85, 125-141 (2009)
4. Brownstein CA, Adler F, Nelson-Williams C, Iijima J, Li P,

- Imura A, Nabeshima Y, Reyes-Mugica M, Carpenter TO, Lifton RP. A translocation causing increased alpha-klotho level results in hypophosphatemic rickets and hyperparathyroidism. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 査読有 105(9); 3455-3460 (2008)
5. Nabeshima Y. The discovery of alpha-Klotho and FGF23 unveiled new insight into calcium and phosphate homeostasis. **Cell Mol Life Sci (Review)**. 査読有 65 (20): 3218-3230, (2008)
 6. Imura A., Tsuji Y., Murata M., Maeda R. Kubota K., Iwano A., Obuse C., Togashi K., Tominaga M., Kita N., Tomiyama K., Iijima J., Nabeshima Y., Fujioka M., Asato R., Tanaka S., Kojima K. Ito J., Nozaki K., Hashimoto N., Ito T., Nishio T., Uchiyama T., Fujimori T., Nabeshima Y. α -Klotho as a regulator of Calcium homeostasis. **Science** 査読有 316, 1615-1618 (2007)
 7. Sato A., Hirai T., Imura A., Kita A., Iwano A., Muro S., Nabeshima Y, Suki B., Mishima M. Morphological mechanism of the development of pulmonary emphysema in klotho mice. **Proc Natl Acad Sci USA** 査読有 104(7), 2331-2336 (2007)
 8. Nabeshima Y, Imura H. α -Klotho: a regulator that integrate calcium homeostasis. **Am. J. Nephrology (Review)** 査読有 28(3) 455-464 (2007)
 9. Toyama R., Nabeshima Y., Tsuji Y., Fujimori T., Nabeshima Y. Impaired regulation of gonadotropin-releasing hormone leads to the atrophy of the female reproductive system in klotho-deficient mice. **Endocrinology** 査読有 147(1), 120-129 (2006)
 10. Segawa H, Yamanaka S, Ohno Y, Onitsuka A, Shiozawa K, Aranami F, Furutani J, Tomoe Y, Ito M, Kuwahata M, Tatsumi S, Imura A, Nabeshima Y, Miyamoto KI. Correlation between hyperphosphatemia and type II Na/Pi cotransporter activity in klotho mice. **Am J Physiol Renal Physiol**. 査読有 292(2), F769-779 (2006)
 11. Nabeshima Y. Toward a better understanding of Klotho. **Sci.Aging Knowledge Evolution**. 査読有 pe11 PMID: 16672727 (2006)
[学会発表] (28件)
 1. Nabeshima Y. α -Klotho and FGF23: Newly discovered mineral regulator. The satellite symposium on bone of the 14th international congress of endocrinology March 31, 2010 Osaka
 2. Nabeshima Y. Klothos and FGF19 subfamily: Newly discovered metabolic regulators Invited Lecture at Washington University Faculty of Medicine March 22, 2010 St. Luis
 3. Nabeshima Y. Klothos and FGF19 subfamily: Newly discovered metabolic regulators Gordon Research Conference [Fibroblast Growth Factors in Development & Disease] March 14-19, 2010 Ventura, CA, USA
 4. 鍋島陽一 動物個体の生存戦略とKlotho family 日本生化学会シンポジウム 2009年 10月24日 神戸
 5. 鍋島陽一 動物個体の生存戦略とKlotho family 高血圧関連疾患モデル学会 2009年 9月4日 東京
 6. 鍋島陽一 Klotho familyの機能と動物個体の生存戦略 実験動物学会シンポジウム 「モデルマウスを用いた老化への分子遺伝学的アプローチ」 5月16日 2009 大宮
 7. 鍋島陽一 Klotho familyの機能と動物個体の生存戦略 日本分子生物学会 春のシンポジウム 5月11日 2009 宮崎
 8. 鍋島陽一 動物個体の生存戦略とKlotho family 日本病理学会 特別講演 2009年5月1-3日 京都
 9. 鍋島陽一 Klotho familyの発見が切り開いた新たな生体応答システム 分子生物学会シンポジウム 生命維持に必要な代謝調節機構 12月9-12日 2008 神戸
 10. 鍋島陽一 Klotho familyの発見が切り開いた新たな生体応答システム 日本免疫学会関連分野セミナー 12月3日 2008 京都
 11. Nabeshima Y. Discovery of α -Klotho unveiled new insights into calcium homeostasis 13th International Congress of Endocrinology Nov.10, 2008 Rio de Janeiro
 12. 鍋島陽一 Klotho family の発見が切り開いた新たな生体応答システム 埼玉医大ゲノム医学センター国際シンポジウム 10月25日 2008 埼玉
 13. Nabeshima Y. The discovery of α -Klotho and FGF23 unveiled new insight into calcium and phosphate homeostasis. Kyoto University Symposium at Shang-hai Oct. 10, 2008 Fudan university Shang-hai
 14. 鍋島陽一 健康な体を維持する仕組み 日本分子生物学会 春期シンポジウム 5月25日 2008 札幌

15. 鍋島陽一 α -Klothoの分子機能とカルシウム代謝制御機構 第41回 日本痛風・核酸代謝学会総会 特別講演 2月14日 2008 福井
16. Nabeshima Y. alpha-Klotho: a regulator that integrates calcium homeostasis 学術振興会先端研究拠点事業「骨・軟骨疾患の先端的疾患分子医科学」国際シンポジウム・ワークショップ 10月28日2007 東京
17. Nabeshima Y. α -Klotho that integrates calcium homeostasis International Endocrinology Conference June 4 2007 Toronto
18. 鍋島陽一 Klothoが制御する新たな生体応答システム 日本医学界総会シンポジウム老化のメカニズム 4月6日2007 大阪
19. 鍋島陽一 Klothoが制御する新たな生体応答システム 日本分子生物学会シンポジウム 12月6日 名古屋 2006
20. 鍋島陽一 Klothoが制御する新たな生体応答システム 日本人類遺伝学会代51回大会 特別講演 10月19日2006 米子
21. Nabeshima Y. α -Klotho: A fundamental regulator of calcium homeostasis. 日本心不全学会学術集会パネルディスカッション心不全と老化 10月14日2006 東京
22. Nabeshima Y. α -Klotho; a fundamental regulator of calcium homeostasis Cold Spring Harbor Symposium on Molecular Mechanism of Aging. Oct 3-7 2006 New York
23. 鍋島陽一 Klotho familyによる生体恒常性維持機構 第30回阿蘇シンポジウム 7月28日、2006 熊本
24. Nabeshima Y. Klotho: a fundamental regulator of calcium homeostasis. Symposium: Aging and Diseases, 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress June 20th 2006 Kyoto
25. Nabeshima Y. α -Klotho; a fundamental regulator of calcium homeostasis IUBMB conference June 18-23, 2006 Kyoto
26. 鍋島陽一 Klotho蛋白が制御する新たな生体応答システム 第79回日本内分泌学会学術総会 特別講演 4月19日2006 神戸
27. Nabeshima Y. α -Klotho; a fundamental regulator of calcium homeostasis. Anti-aging International Meeting April 2006 Tokyo
28. Nabeshima Y. Klotho and Na,K-ATPase regulate the trafficking process of PTH secretory granules. The Endocrine Society's 87th Annual

Meeting. San Diego, June6, 2005

〔図書〕(計15件)

1. 鍋島陽一 α -Klotho変異マウスのCa²⁺代謝異常、動脈の石灰化 血管医学 11, 11-123 (2010)
2. 鍋島陽一 α -Klothoとカルシウム代謝腎と骨代謝 22, 105-112 (2009)
3. 鍋島陽一 α -Klothoの分子機能と老化についての一考察 医学の歩み 227 (8), 574-579 (2008)
4. 鍋島陽一 老化の分子生物学 図説分子病態学 55-66 一瀬白帝, 鈴木宏治 編 (2008)
5. 鍋島陽一 α -Klothoの機能と早期老化症状老年医学の基礎と臨床I 42-48 大内尉義ワールドプランニング社(2008)
6. 鍋島陽一 α -Klotho、FGF23の発見がもたらしたカルシウム・リン制御の新たなコンセプト Clinical Calcium: 18, 923-934 (2008)
7. 鍋島陽一 分子生物学の曙、発展、展開 総合臨床: 57, 24-32 (2008)
8. 鍋島陽一 α -Klothoはカルシウムホメオスタシスを統御する 血管医学: 9, 37-44 (2008)
9. 鍋島陽一、今井真一郎 新たなパラダイムによる老化とメタボリズムの理解 実験医学: 25, 1766-1770 (2007)
10. 鍋島陽一 カルシウムホメオスタシスの中心的な制御因子 α -Klotho 実験医学 25, 1793-1800 (2007)
11. 鍋島陽一 カルシウム恒常性制御における α -Klothoの機能 医学の歩み: 222, 225-231 (2007)
12. 鍋島陽一 カルシウム恒常性制御における α -Klothoの機能 腎と骨代謝: 20, 13-22 (2007)
13. 鍋島陽一 α -Klothoの分子機能 内分泌・糖尿病科: 23, 401-408 (2006)
14. 鍋島陽一 カルシウム/リン代謝における α -Klothoの機能 THE BONE ビタミンD-基礎と臨床-V: 20, 829-835 (2006)
15. 鍋島陽一 Klothoの分子機能解析から老化を考える アンチエイジング医学: 1, 59-63 (2005)

〔その他〕

ホームページ等

<http://mls.med.kyoto-u.ac.jp>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鍋島 陽一 (NABESHIMA YO-ICHI)

京都大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号: 60108024