

科学研究費助成事業（基盤研究（S））研究進捗評価

課題番号	22229003	研究期間	平成22年度～平成26年度
研究課題名	クロトーフamilリーの分子機能解明を基盤とした代謝の臓器に関する研究	研究代表者 (所属・職) (平成27年3月現在)	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)

【平成25年度 研究進捗評価結果】

評価	評価基準
A+	当初目標を超える研究の進展があり、期待以上の成果が見込まれる
A	当初目標に向けて順調に研究が進展しており、期待どおりの成果が見込まれる
○ A-	当初目標に向けて概ね順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれるが、一部に遅れ等が認められるため、今後努力が必要である
B	当初目標に対して研究が遅れており、今後一層の努力が必要である
C	当初目標より研究が遅れ、研究成果が見込まれないため、研究経費の減額又は研究の中止が適当である

(意見等)

自らが発見した分子についての独創的な研究の基盤に立ち、 α -Klotho が、グルクロン酸を認識するレクチンであること、FGF23 に O 型糖鎖を介して結合し、シグナル伝達を制御するモデルを提案し、カルパイン阻害が重要な創薬ターゲットである事など、新しい興味深い成果を上げており、概して順調に研究は進行していることがうかがえる。さらに、結合因子や、それらのシグナル伝達に与える影響などについても詳細に研究が進展している。しかしながら、FGF21 の組織特異的なシグナル伝達に機能する第3の Klotho 様因子については、明確な進展は見られず今後の努力が必要と思われる。今後の研究計画から更に成果が得られることを期待する。

【平成27年度 検証結果】

検証結果	当初目標に対し、概ね期待どおりの成果が上がったが、一部上がらなかった。
A-	具体的には、 α -Klotho がグルクロン酸、NHK-1 糖鎖を認識するレクチンであること、FGF23 に O 型糖鎖を介して結合し FGF23 シグナルを制御すること、 α -Klotho 変異マウスの老化類似現象がカルパイン 1 をはじめとしたタンパク質分解の亢進によることを明らかにし、老化防止におけるカルパイン阻害の可能性を示した。 また、 α -Klotho 複合体の結晶構造解析に大きな進展が見られることや、 α -Klotho 測定キットを開発したことは評価できる。 しかし、当初計画にある β -Klotho による脂質代謝制御機構の解明はやや不十分であり、脂肪細胞特異的な新規 Klotho 様因子や FGF21 を介したシグナル伝達については成果が上がらなかった。