



α -Klotho の分子機能解析

—蛋白質間相互作用における糖鎖の新たな機能—

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

α -klotho はヒトの老化疾患に類似の変異表現型を示す突然変異マウスの原因遺伝子として同定されたが、その後の機能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 -Klotho 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 の合成、リンの再吸収を抑えるシグナルを制御する。また、細胞内タイプの α -Klotho はゴルジ装置で NaK-ATPase 複合体と結合し、Endosome に集積しているが、細胞外カルシウムの低下に瞬時に応答して細胞表面へと移動する。その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 の分泌を制御する。

α -Klotho は多様な蛋白質と結合する。知られている α -Klotho 結合蛋白質には構造上の共通性が見いだされないが特異的、選択的に α -Klotho と結合する。一方、 α -Klotho は β グリコシダーゼのホモログであり、糖鎖修飾酵素として機能する可能性と糖鎖結合タンパクとして機能する可能性が示唆されていたが、極弱いグルクロニダーゼ活性が認められ、グルクロン酸認識ドメインをもつことが明らかとなった。そこで α -Klotho 結合蛋白質の糖鎖を解析したところ、FGF23 には新規 O 型糖鎖が、FGFR1、NaK-ATPase β -サブユニット、その他の FGF23 以外の α -Klotho 結合タンパク質の N 型糖鎖には共通の糖鎖がついていた。興味深いことに上記の新規 O 型糖鎖、N 型糖鎖の末端には共通構造（リン酸化グルクロン酸）が見いだされた。次いで α -Klotho の結晶構造解析とその分子動力学的解析、ドッキングシミュレーションにより、蛋白質間相互作用における α -Klotho の分子動態と結合相手の糖鎖の機能を解析し、 α -Klotho はグルクロン酸を認識する新規レクチン様分子であることを見いだした。

本講演では α -Klotho の結晶構造解析によって明らかとなった蛋白質間相互作用、シグナル伝達における糖鎖の新たな機能を中心に議論したい。