

氏名	李 川 爰
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博甲第 2858 号
学位授与の日付	平成17年3月25日
学位授与の要件	医歯学総合研究科生体制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Immunohistochemical Localization of Klotho Protein in Brain, Kidney, and Reproductive Organs of Mice (マウスの脳、腎臓及び生殖器官におけるKlothoタンパクの免疫組織化学的局在)
論文審査委員	教授 筒井公子 教授 槇野博史 助教授 小阪 淳

学位論文内容の要旨

*Klotho*変異マウス(*kl-/-*)は多彩な老化症状をもつヒト老化類似のモデルマウスである。*klotho* mRNAは脳、腎臓、生殖器官、下垂体及び副甲状腺に発現していることが報告されている。しかし、Klothoタンパクがこれらの組織で実際にタンパクレベルで発現していること及びその細胞内局在については不明である。また*klotho*遺伝子の発現を認めないいくつかの組織においても、老人性萎縮様変化が観察されている。これらの疑問を解決すべく、我々は、脳、腎臓及び生殖器官におけるKlothoタンパクの局在を明らかにするとともに、脳及び腎臓における*kl-/-*マウスの形態的变化を調べた。Klothoタンパクは脳の脈絡叢上衣細胞頂端部の細胞膜、腎の遠位尿細管、精巣の後期精子細胞、卵巣の成熟卵胞の卵母細胞に局在していた。また、*kl-/-*マウス脳の海馬においてはシナプスの減少、腎近位尿細管においてはtype IIa Na/Pi cotransporterの局在変化がみられた。これらの所見よりKlothoタンパクの作用機構を考察した。

論文審査結果の要旨

本研究は老化に関する *Klotho* 遺伝子の転写産物の細胞内局在と、*Klotho* 変異マウス (*kl-/-*)の脳および腎臓の形態的变化を調べたものである。*Klotho* タンパクは脳の脈絡叢上衣細胞頂端部の細胞膜、腎の遠位尿細管、精巣の後期精子細胞、卵巣の成熟卵胞に局在していたが、*Klotho* 変異マウスで *Klotho* タンパクの発現部位には異常が見られなかった。しかし、*Klotho* タンパクの発現していない脳の海馬においてシナプスの減少、腎の近位尿細管において type IIa/Pi cotransporter の局在変化が見られた。これらの結果により、*Klotho* タンパクの標的器官に対する作用機構として、液性因子としての直接作用とホルモン分泌調節による間接作用の二重作用の存在を示唆し、単一遺伝子 *Klotho* の変異による多彩な老化症状発症の機構について重要な知見を得たものとして価値ある業績であると認める。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。