

α-klotho は FGF23シグナルに必須の非酵素的な分子の足場である

α-Klotho is a non-enzymatic molecular scaffold for FGF23 hormone signalling.

Chen G, Liu Y, Goetz R, et al. Nature. 2018 ; 553 : 461-6.

■ FGFR とα-klotho の構造

FGF23は、腎臓で細胞表面のNa-P共輸送体の発現を減少させたり、ビタミンD生合成に必要な1α,25(OH)₂D₃の転写を抑制させたりすることにより、リンやビタミンDの恒常性を調整する。FGF23は、共受容体であるα-klothoに依存してFGFRチロシンキナーゼに結合し、それを活性化することによりその代謝機能を働かせる。FGFRの細胞外領域は、3つの免疫グロブリン様の領域(D1, D2, D3)からなり、細胞膜に近いD2とD3はFGF結合に必要である。FGFR1-FGFR3のD3領域において組織特異的な選択的スプライシングが行われることによりbとcのアイソフォームが作られ、それぞれが特異的なリガンド結合特異性をもっている。

α-klothoは、抗加齢遺伝子として偶然にみつけれられた分子であるが、2つの並んだ領域(KL1, KL2)からなる細胞外領域をもつ一回膜貫通型蛋白である。膜型α-klotho(α-klothoTM)は、FGF23の受容体であるFGFR、すなわちFGFR1とFGFR3のcスプライスタイプ(FGFR1cとFGFR3c)とFGFR4に結合している。α-klothoTMは、腎の遠位尿細管、副甲状腺、脳脈絡叢に主に発現しており、これによりFGF23の標的臓器特異性が決定されると思われる。α-klothoTMは、腎遠位尿細管に発現するADAMプロテアーゼにより切断され、血清、尿、脳脊髄液などの体液中にα-klothoの細胞外領域(α-klotho^{ecto})として放出される。α-klothoはFGFRの共受容体活性を失っており、FGF23とは独立して抗加齢作用を有し、活性の大半にグリコシダーゼ活性が必要

であるとされてきた。

■ 分泌型α-klotho (α-klotho^{ecto}) は FGF23の共受容体として働く

まず、α-klotho^{ecto}は膜型α-klotho(α-klothoTM)と同様にFGF23の共受容体として働き、FGFRとα-klothoは二量体を形成していることを*in vitro*実験で確認した。野生型マウスにα-klotho^{ecto}を投与すると、腎からのリン排泄の増加と血清リン濃度の低下がみられることで裏づけられた。さらに、このマウスの腎では*Egr1*(FGF23-FGFRの下流で発現上昇する遺伝子)の発現が亢進していたことから、α-klotho^{ecto}は腎近位尿細管でFGF23シグナリングを補助する応需型の共受容体として働いていることが示された。これらの結果より、α-klothoの抗加齢効果などの多面的な効果は、FGF23に依存していると考えられた。

■ α-klotho^{ecto} が共受容体として働くための構造 (図1)

次に著者らは、FGF23-FGFR1c^{ecto}-α-klotho^{ecto}の3分子からなる複合体の結晶構造を解析した。この構造において、α-klotho^{ecto}は大きな足場として働いており、FGFR1cとFGF23を互いにつなぎ合わせ、FGFR1cとFGF23の結合親和性を高めていると考えられる。この構造において、標準的なFGF-FGFR複合体の形態に適合するように、FGF23がFGFR1cのD2領域とD3領域の間に結合していた。しかしながら、FGF23は他のFGFと異なり、同部位への接触は少なくかつ弱く、