

【目的】脊椎動物を基本とする生体はリン酸カルシウムを貯蔵させる骨形成により強固な骨格を形成し多彩な運動や防御を可能にする一方、他の組織では石灰化が生じないような制御が働いている。しかし、老化や動脈硬化、高血圧、糖尿病、慢性腎不全、透析などに伴い病的な血管石灰化が認められるようになり、血管の梗塞により重篤な合併症に関連する。カルシウム・リンの血中濃度は骨—腎臓—腸管というネットワークにより恒常性が保たれており、各臓器の間をホルモンが調節している。骨では骨吸収により、腎臓では再吸収と排泄により、腸管では吸収によりカルシウム・リン濃度を調節している。近年の研究より **Fibroblast growth factor 23 (FGF23)** -**Klotho** はリン利尿ホルモンとその受容体として同定され、生体内におけるリンの恒常性維持に必須であることが報告された。そして **Klotho** 欠損マウスはリンの排泄障害を生じ、高リン血症由来の早老症や血管の石灰化という病態を呈するが、その詳細な分子機序は解明されていない。**Indian hedgehog (Ihh)** は生理的な骨軟骨形成において必須的役割を果たしている一方で、血管の形成や石灰化などの病態への関与や機能的役割は未だ解明されていない。そこで本研究では、まず **Ihh** を血管局所因子として仮説を立て血管平滑筋細胞特異的に遺伝子発現を欠損させたマウスを作製し表現型を検索することで、**Ihh** シグナルの血管形成や血管構造の維持への役割の有無を検討することを目的とした。さらに高リン血症に伴う血管石灰化については局所的因子の関与や相互作用については不明であったため、**Klotho** 欠損マウスの解析を進めることでこの病態における **Ihh** シグナルの関与や影響を検討することを目的とした。

【方法】過剰麻酔にて α -**Klotho** マウスを **Sacrifice** し、採血を行い、大動脈、心臓、両側の腎臓および肺組織を摘出し、各々を用途に応じて凍結保存もしくは70%エタノールで固定した。大動脈は腎動脈分岐部より同定し、中枢側に剥離をすすめ大動脈弓基部で切離し、摘出した。

【結果】個体の尾の一部を採取し cDNA を精製し **Genotyping PCR** を実施した結果、**WT** および **KO** のバンドが検出されこれにより遺伝子型の解析方法の確立を行った。8週齢における各個体の全長および体重の測定を行い、 α -**Klotho** homo 変異体は発育障害を生じていることが見出された。臓器の評価として、大動脈と心臓を含む心血管系と腎臓に着目して **microCT** による評価を行った。その結果、 α -**Klotho** homo 変異体において大動脈（弓部）および腎臓にて著明な石灰化の蓄積が観察された。交配における **fertility** が低かったため当初からの研究実施進捗は遅れているが、今後も継続して高リン血症に由来する血管石灰化における **Ihh** シグナルの関与および役割について研究することを考えている。

