

報告番号	甲 栄 第 260 号	氏名	佐々木 祥平
題 目	A Role of Intestinal Alkaline Phosphatase 3 (Akp3) in Inorganic Phosphate Homeostasis (小腸のリン恒常性における小腸型アルカリホスファターゼ 3 (Akp3)の役割について)		
<p>慢性腎臓病 (Chronic kidney disease; CKD) 患者において、高リン血症は、二次性副甲状腺機能亢進症や異所性石灰化のリスクファクターであり、死亡率に大きく関係することから、リン管理は重要な治療であると考えられている。生体内リン出納は、腸管吸収、糞便排泄、腎臓からの再吸収、尿中排泄、骨吸収、骨形成等により恒常性が維持されており、特に CKD 患者においては、小腸のリン吸収が大きな役割を担っている。我々は、リン酸エステルを加水分解する酵素である腸型アルカリホスファターゼ (intestinal alkaline phosphatase ; IAP) が腸管のリン代謝に関与すると仮定し、CKD における高リン血症の治療の標的となりうるか検討を行った。</p> <p>本研究では、その役割を解明するために腸 IAP ノックアウト (Akp3^{-/-}) マウスを解析し、Akp3^{-/-} マウスのリン代謝変動およびアデニン投与による腎不全モデルの作成により、腎不全の進行に変化があるか検討を行った。</p> <p>はじめに、Akp3^{-/-} マウスの基本的な表現型として、Akp3^{-/-} マウスの腸管における ALP 活性及び Akp3 の発現を検討したところ、Akp3^{-/-} マウスで小腸上部における ALP 活性の低下、Akp3 発現の減少が確認された。また、血中リン濃度や尿中リン排泄、糞中リン排泄に変化は見られず、リン利尿因子である parathyroid hormone の濃度や fibroblast growth factor 23 の濃度にも変化は見られなかった。一方で、小腸におけるリン輸送の増加に寄与する血中の活性型ビタミン D の増加及び腎臓 24 水酸化酵素の発現の減少に伴い、小腸に発現するナトリウム依存性リン酸トランスポーター (Npt2b) の発現低下および小腸下部におけるリン輸送活性の低下することが明らかとなり、Akp3^{-/-} マウスはリン代謝に影響を与える可能性が示唆された。</p> <p>続いて、Akp3^{-/-} マウスにおける小腸での Npt2b 発現減少に伴うリンの取り込み低下が、アデニン誘発性の CKD モデルで発生する血中リン濃度上昇を抑制しうるか検討したところ、Akp3^{-/-} マウスでは通常のマウスと比較して、CKD モデルの際に血中のリン濃度が有意に低下することが明らかとなった。これらの結果により、Akp3^{-/-} マウスでは、CKD を発症した際に、腎障害の進行が遅くなる可能性があることが示唆された。</p> <p>本研究において、Akp3^{-/-} マウスでは腸管でのリン吸収の減少及び腎臓病誘発時における腎障害の進行抑制が明らかになったことから、Akp3 が CKD における高リン血症を是正するためのターゲット分子になる可能性が示唆された。今後、その抑制機序について、詳細な検討を行うことが求められる。</p>			

報告番号	甲 栄 第 260 号	氏名	佐々木 祥平
審査委員	主査 二川 健 副査 高橋 章 副査 竹谷 豊		
題目	A Role of Intestinal Alkaline Phosphatase 3 (Akp3) in Inorganic Phosphate Homeostasis (小腸のリン恒常性における小腸型アルカリホスファターゼ(Akp3)の役割について)		
著者	Shohei Sasaki, Hiroko Segawa, Ai Hanazaki, Ruri Kirino, Toru Fujii, Kayo Ikuta, Miwa Noguchi, Sumire Sasaki, Megumi Koike, Kazuya Tanifuji, Yuji Shiozaki, Ichiro Kaneko, Sawako Tatsumi, Takaaki Shimohata, Yoshichika Kawai, Sonoko Narisawa, José Luis Millán, Ken-ichi Miyamoto		
	平成30年6月28日 Kidney and Blood Pressure Researchに受理済		
要旨	<p>慢性腎臓病 (Chronic kidney disease; CKD) 患者において、高リン血症は、二次性副甲状腺機能亢進症や異所性石灰化のリスクファクターであり、患者の死亡率に大きく影響する要因の一つである。よって、血中リン濃度を正常範囲に維持することはCKDの重要な治療目標と考えられている。生体内リン出納は、腸管吸収、尿中排泄、骨吸収・形成等により、その恒常性が維持されている。CKD患者においては、腎ネフロン数の減少により尿中リン排泄が制限されるために、腸管リン吸収が、血中リン濃度維持に大きな役割を担っている。腸管リン吸収機構は、不明な点が多く、特に、食事に多く含まれるリン酸化合物の分解機構や吸収に関しては、明らかにされていない。本研究は、リン酸エステルを加水分解する酵素である腸型アルカリホスファターゼ (intestinal alkaline phosphatase; IAP) が生体内リン代謝に関与すると仮定し、CKDにおける高リン血症の治療の標的分子としての可能性を検討したものである。</p> <p>まず、腸 IAP ノックアウト (Akp3^{-/-}) マウスを解析し、リン代謝に及ぼす影響を調べた。さらにアデニン投与によるCKDモデルの作成により、CKDの進行に変化があるか検討を行った。</p> <p>Akp3^{-/-}マウス小腸上部におけるアルカリホスファターゼ活性の低下、Akp3発現の消失を確認した。また、血中活性型ビタミンD濃度の増加及び腎臓24水酸化酵素の発現の減少が観察された。さらに、小腸ナトリウム依存性リン酸トランスポーター (Npt2b) の発現低下および小腸下部におけるリン輸送活性の抑制が見られた。一方、血中リン濃度や尿中リン排泄、糞中リン排泄に変化は見られず、リン利尿因子である副甲状腺ホルモン濃度や線維芽細胞増殖因子23の濃度にも変化は見られなかった。続いて、Akp3^{-/-}マウスにおけるリン代謝変化が、アデニン誘発性のCKDモデルで観察される血中リン濃度上昇を抑制しうるか否かを検討した。その結果、Akp3^{-/-}マウスではAkp3^{+/+}マウスと比較して、血中リン濃度の有意な上昇が認められず、CKD進行が緩やかであることが示唆された。よって、Akp3がCKDにおける高リン血症を是正するための標的分子になる可能性が示唆された。</p> <p>以上、本研究は、腸管Akp3の高リン血症治療に対する重要性を明らかにしたものであり、CKDにおけるリン管理の理解に寄与すると考えられるため、博士(栄養学)の学位授与に値すると判断した。</p>		