

論文内容要旨

報告番号	甲栄第 292 号	氏名	佐々木 すみれ
題 目	<p>Dietary polyphosphate has a greater effect on renal damage and FGF23 secretion than dietary monophosphate (食餌性ポリリン酸は、モノリン酸よりも腎障害およびFGF23分泌に大きな影響を与える)</p>		
<p>生体内におけるリン恒常性は、腸管における吸収、骨吸収や骨形成、腎臓における再吸収により維持される。腎臓において、リン酸は糸球体より濾過され、近位尿細管に発現するナトリウム依存性リン酸トランスポーター (Npt2a およびNpt2c) により細胞内へ再吸収される。食事性リン、活性型ビタミンD、Parathyroid hormone(PTH)やFibroblast growth factor 23 (FGF23)は、腸管および腎臓におけるリン酸(再)吸収を制御する調節因子である。低リン食は活性型ビタミンD産生を増加させ、腸管からのリン酸吸収や腎臓におけるリン酸再吸収を増加させる。一方、高リン食はPTHやFGF23分泌を促進させ、腎臓におけるNpt2aおよびNpt2c発現を抑制する。この結果、腎臓におけるリン酸再吸収は抑制され、リン利尿を促進させる。また、FGF23は活性型ビタミンD産生を抑制することで、腸管からのリン酸吸収を抑制する。このように、小腸-腎臓-骨-副甲状腺における多臓器連関が血中リン濃度を制御している。慢性腎臓病 (chronic kidney disease; CKD) 患者は、腎機能低下によりリン排泄量が減少する。この結果、高リン血症を呈し、PTHやFGF23が上昇する。高リン血症は異所性石灰化、二次性副甲状腺機能亢進症や心血管疾患に対する危険因子である。一方、健常者におけるリン摂取量は増加しており、正常な腎機能を有する健常者においてもリン摂取量は骨粗鬆症や左心室肥大、死亡率に関連することが報告されている。よって、リン管理はCKD患者だけではなく健常者においても重要である。</p> <p>食事に含まれるリンは有機リンと無機リンに大別される。有機リンは肉や魚などの動物性食品や大豆などの植物性食品に含まれている。無機リンは食品添加物として一般的に使用されており、モノリン酸塩やモノリン酸が脱水縮合したポリリン酸塩の形で添加されている。これまでモノリン酸塩と比較しポリリン酸塩が、腎機能や骨構造に悪影響をもたらすことが報告されている。しかしながら、その詳細な違いや要因は明らかではない。本研究では、モノリン酸とポリリン酸に対する生体内応答においてPTHやFGF23濃度、腎臓および小腸におけるリン輸送関連分子の発現に注目し検討を行った。</p> <p>低リン食、モノリン酸、あるいはポリリン酸をリン源としたコントロールリン食(0.6%)および高リン食(1.2%および1.8%)を作成し、野生型マウスに5週齢より5週間のリン負荷を行った。モノリン酸群とポリリン酸群における血中リン濃度、尿および糞中リン排泄量に大きな違いはなかった。しかし、モノリン酸群と比較しポリリン酸群では、尿細管の拡張、間質の繊維化や石灰化がより増悪していた。さらに、血中FGF23濃度はモノリン酸群と比較しポリリン酸群において有意に上昇していた。FGF23により発現が抑制される腎臓リン酸トランスポーターNpt2aおよびNpt2cタンパク質発現は、モノリン酸と比較しポリリン酸群において有意に抑制されていた。また腸管アルカリフォスファターゼタンパク質発現および活性は、モノリン酸群でのみ有意に抑制されていた。</p> <p>以上の結果より、ポリリン酸はモノリン酸と比較しより重度の腎障害をもたらし、さらなるFGF23分泌を誘導することが明らかになった。過剰なFGF23分泌は、腎臓におけるさらなる炎症や繊維化、石灰化に関与する可能性が考えられた。</p>			

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 栄 第 292 号	氏名	佐々木 すみれ
審査委員	主査 竹谷 豊 副査 二川 健 副査 馬渡一論		
題目	Dietary polyphosphate has a greater effect on renal damage and FGF23 secretion than dietary monophosphate (食餌性ポリリン酸は、モノリン酸よりも腎障害およびFGF23分泌に大きな影響を与える)		
著者	Sumire Sasaki, Megumi Koike, Kazuya Tanifuji, Minoru Uga, Kota Kawahara, Aoi Komiya, Mizuki Miura, Yamato Harada, Yuki Hamaguchi, Shohei Sasaki, Yuji Shiozaki, Ichiro Kaneko, Ken-ichi Miyamoto, Hiroko Segawa		
	令和4年3月16日 Journal of Medical Investigationに受理済		
要旨	<p>慢性腎臓病患者は、腎機能低下によりリン排泄が不十分であるため、高リン血症、parathyroid hormone (PTH)やFibroblast growth factor (FGF)23が上昇する。高リン血症は異所性石灰化、二次性副甲状腺機能亢進症や心血管疾患に対する危険因子である。近年、リン摂取量は増加しており、正常な腎機能を有する健康者においてもリン摂取量の増加は骨粗鬆症や左心室肥大、死亡率に関連することが報告されている。食事に含まれるリンは有機リンと無機リンに大別される。無機リンは食品添加物として一般的に使用されており、モノリン酸塩やモノリン酸が脱水縮合したポリリン酸塩の形で添加されている。これまでモノリン酸塩と比較し、ポリリン酸塩が腎機能や骨構造に悪影響をもたらすことが報告されているが、その詳細な機序は明らかではない。本研究は、モノリン酸とポリリン酸に対する生体内応答においてリン利尿因子と腎および小腸におけるリン酸輸送関連分子の発現に注目し検討を行った。</p> <p>0.6, 1.2および1.8%のモノリン酸、あるいはポリリン酸をリン源とした試験食を作製し、5週齢の野生型マウスに5週間投与した。モノリン酸群とポリリン酸群における血中リン濃度、尿および糞中リン排泄量に大きな違いはなかった。しかし、モノリン酸群と比較しポリリン酸群では、尿細管の拡張、間質の線維化や石灰化がより増悪していた。さらに、血中FGF23濃度はモノリン酸群と比較しポリリン酸群において有意に上昇していた。FGF23により発現が抑制される腎臓のリン酸トランスポーターNpt2aおよびNpt2cタンパク質発現は、モノリン酸と比較しポリリン酸群において有意に抑制されていた。また、腸管アルカリフォスファターゼタンパク質発現および活性は、モノリン酸群でのみ有意に抑制されていた。</p> <p>以上の結果より、モノリン酸と比較しポリリン酸は、過剰なFGF23分泌誘導を介して腎障害をもたらすことが明らかとなった。この過剰なFGF23分泌は、腎臓におけるさらなる炎症や線維化、石灰化に関与する可能性が考えられた。本研究は、近年問題となっているリンの過剰摂取の影響や高リン血症患者の栄養管理を考える上で貴重な研究成果となることから、博士(栄養学)の授与に値すると判定した。</p>		