

## 論文内容要旨

報告番号	甲栄第 306 号	氏名	奥村 陽介
題目	Elevated luminal inorganic phosphate suppresses intestinal Zn absorption in 5/6 nephrectomized rats (5/6腎臓摘出ラットにおいて増加する腸管腔内無機リン酸は亜鉛吸収を抑制する)		
<p>必須微量元素の一つである亜鉛は生体内において酵素や転写因子など様々なタンパク質の補因子として働くことで多様な生命現象に関与している。慢性腎臓病（CKD）では、患者の8割以上が亜鉛欠乏（低亜鉛血症）ないしはその予備軍である。低亜鉛血症はCKDステージの進展と関連し、さらには心血管疾患や感染症、高血圧といったCKDの主要な合併症リスクを上昇させることから、CKDの重要な治療標的である。しかしながら、CKD病態下において亜鉛レベルが低下する機序の全容は解明されていない。現状の低亜鉛血症に対するアプローチは食事や亜鉛製剤を用いた亜鉛補充療法のみであり、亜鉛の過少/過剰投与やそれに伴う副作用の懸念から、低亜鉛血症の原因を考慮した治療法の確立が求められている。本研究では、CKDに伴う低亜鉛血症の発症機序解明を目的として、偽手術（Sham群）および5/6腎摘出術（CKD群）を施したラットを用いた検討を行った。</p> <p>一般的に腸管は全身の亜鉛レベルを調節する主要臓器であり、CKD患者では糞便への亜鉛排泄が増加することが報告されている。CKDラットにおいて亜鉛の出納バランスを評価するために、亜鉛摂取量に対する糞便への亜鉛排泄量の割合として亜鉛排泄率算出した。Sham群と比べCKD群では糞便亜鉛排泄率の有意な上昇が見られ、亜鉛吸収の低下が示唆された。腸からの亜鉛吸収は小腸細胞膜の亜鉛輸送体を介した経細胞輸送経路が中心であるため、CKDではこの経路に異常が生じていると考えた。亜鉛吸収を律速する小腸の管腔側膜（BBMV）を分離し、放射性同位体<sup>65</sup>Znを用いて亜鉛輸送活性を測定したが、予想に反して、CKD群では小腸BBMVにおける亜鉛輸送活性の有意な増加が見られた。続いて腸全体としての亜鉛吸収能を評価するために、亜鉛投与後の時間・血漿亜鉛濃度曲線下面積（iAUC）を測定した。解析の結果、Sham群と比べCKD群のiAUCは有意な低値を示し、腸の総亜鉛吸収能は低下していることが分かった。フィチン酸やポリリン酸などのある種のリン酸化合物は亜鉛と共沈殿することで亜鉛吸収を抑制することが知られている。CKDでは腎臓のリン酸排泄能が低下し血中や消化管への分泌液中の無機リン酸（Pi）濃度が上昇する。本研究においてもSham群と比べCKD群の腸管腔内Pi濃度は有意に上昇していた。また正常ラットにおいて腸管腔内へのPi投与は亜鉛投与後のiAUCをPi濃度依存的に低下させた。さらにこのPiによるiAUC低下はPi吸着剤（炭酸ランタン）の同時投与により有意に改善した。これらの結果からPiは亜鉛と直接的に結合し亜鉛の可溶性を低下させることで、亜鉛吸収を抑制することが示唆された。最後に、食事性リン制限やリン吸着剤などのリン管理が血漿亜鉛濃度に及ぼす影響について検討した。血漿亜鉛濃度は対照群と比べCKD群で有意に低下し、低リン食や炭酸ランタンの経口投与により有意に上昇し、低亜鉛血症改善における適切なリン管理の有用性が示された。</p> <p>以上より、CKDに伴う低亜鉛血症の一因として、腸の亜鉛吸収能低下が関与することが示唆された。また、この亜鉛吸収低下の機序として腸管腔内Pi濃度の上昇による管腔内亜鉛の可溶性低下の関与が示唆された。食事性リン制限やリン吸着剤といった高リン血症に対する治療アプローチは、CKDにおける低亜鉛血症の予防と治療に対しても有用である可能性が示唆された。</p>			

報告番号	甲 栄 第 306 号	氏名	奥村 陽介
審査委員	主査 阪上 浩 副査 瀬川 博子 副査 赤川 貢		
<p>題目 Elevated luminal inorganic phosphate suppresses intestinal Zn absorption in 5/6 nephrectomized rats (5/6腎臓摘出ラットにおいて増加する腸管腔内無機リン酸は亜鉛吸収を抑制する)</p> <p>著者 <u>Yosuke Okumura</u>, Kotaro Abe, Shoko Sakai, Yuki Kamei, Yuki Mori, Yuichiro Adachi, Masaki Takikawa, Ayano Kitamura, Hirokazu Ohminami, Kohta Ohnishi, Masashi Masuda, Taiho Kambe, Hironori Yamamoto, Yutaka Taketani</p> <p>令和 6 年 1 月 17 日 American Journal of Physiology-Renal Physiologyに受理済</p> <p>要旨</p> <p>本研究は、慢性腎臓病（CKD）の病態で見られる低亜鉛血症の原因として消化管管腔内の無機リン酸濃度の上昇が亜鉛吸収を抑制することを示したものである。</p> <p>CKDでは、患者の8割以上が亜鉛欠乏あるいは亜鉛不足の状態にあるとされている。低亜鉛血症は、CKDを悪化させるだけでなく、心血管疾患や感染症などのCKDの主要な合併症の発症リスクを高める。CKDにおける低亜鉛血症は、重要な治療標的であるが、その発症機序の全容は明らかになっておらず、低亜鉛血症の発症機序の解明とそれに基づく適切な亜鉛治療法の確立が求められている。体内における亜鉛恒常性の維持には、消化管からの亜鉛吸収能が重要であることから、本研究では5/6腎摘出術により作出したCKDモデルラットを用い、CKDに伴う低亜鉛血症の発症機序について消化管内の無機リン酸に着目して検討した。</p> <p>ラットに偽手術（Sham群）および5/6腎摘出術（CKD群）を行い、亜鉛の出納を評価したところ、CKD群では血清亜鉛濃度の低下と共に、糞便への亜鉛排泄率の有意な上昇を認めたことから、亜鉛吸収量の低下が示唆された。小腸の亜鉛吸収の律速段階にある小腸上皮細胞刷子縁膜の亜鉛輸送活性および主要な亜鉛トランスポーターであるZIP4の発現を検討したところ、予想に反して、いずれもSham群に比べCKD群で有意に上昇していた。亜鉛は、リン酸やリン酸化合物と結合し不溶性の塩を形成する。CKDでは、高リン血症を示すと共に、消化管管腔への無機リン酸分泌も増加する。本研究においてもSham群と比較してCKD群で消化管管腔内のリン濃度の有意な上昇を認めたことから、消化管管腔内で増加する無機リン酸が亜鉛吸収を抑制すると考えた。ラットの消化管管腔内に亜鉛とともに無機リン酸を投与し、投与後の時間-血漿亜鉛濃度曲線下面積を評価した。その結果、無機リン酸投与により有意な血漿亜鉛濃度の低下を認め、この低下はリン吸着薬である炭酸ランタンの同時投与により抑制された。さらに、低亜鉛血症を示すCKDラットに低リン食や炭酸ランタンを経口投与したところ、いずれも有意な血漿亜鉛濃度の上昇を認めたことから、消化管管腔内の無機リン酸が亜鉛吸収を低下させる一因であることが明らかとなった。</p> <p>本研究は、CKDの病態において高リン血症や過剰なリン摂取が低亜鉛血症の原因となることを明らかにしたものであり、食事性リン制限やリン吸着薬による高リン血症の適切な管理が低亜鉛血症の治療に資する知見が得られたことから、博士（栄養学）の学位授与に値すると判定した。</p>			