

報告番号	甲栄 第 212 号
論 文 内 容 要 旨	
氏 名	中橋 乙起
題 目	Short-term dietary phosphate restriction up-regulates ileal fibroblast growth factor 15 gene expression in mice (マウスにおいて短期間の食餌性リン制限は回腸fibroblast growth factor 15 遺伝子発現量を増加させる)
<p>Fibroblast growth factor 19 (FGF19) サブファミリーは FGF23、FGF15/19 及び FGF21 から成り、それぞれリン・ビタミン D 代謝、胆汁酸代謝及びエネルギー代謝の調節を担う内分泌因子として作用する。リンは、骨基質として骨代謝に寄与するだけでなく、細胞膜、核酸や ATP の基質としても重要であることから、リンの生体における生理的役割は多様であると考えられる。これまでに、食餌性リンは、FGF23 発現調節因子であることが明らかにされているが、他の FGF19 サブファミリーの発現に及ぼす影響は未だ明らかではない。そこで本研究では、食餌性リンの FGF15 および FGF21 遺伝子発現に及ぼす影響を検討した。リン含有量の異なる餌をマウスに 5 日間投与した結果、血中 FGF23 濃度は食餌中リン含有量依存的に上昇した。一方、回腸 FGF15 mRNA 発現量は食餌性リン制限により増加した。また、リン制限食 (Pi:0.02%) は時間依存的に回腸 FGF15 mRNA 発現量を増加させた。さらに、western blotting 法を用いた解析により、リン制限食は、回腸 FGF15 タンパク質発現量を増加させることを明らかにした。しかしながら、肝臓 FGF21 遺伝子発現には食餌性リン依存的な影響はみられなかった。食餌性リンの制限は血中活性型ビタミン D [1, 25(OH)<sub>2</sub>D] 濃度を増加させること、およびビタミン D は胆汁酸代謝関連遺伝子を調節することが報告されている。実際、回腸 FGF15 mRNA 発現量は 1, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 投与により有意に増加し、ビタミン D 受容体 (VDR) 欠損マウスにおいては野生型に比して著しく減少した。さらに興味深いことに、リン制限食による回腸 FGF15 mRNA 発現誘導は、VDR 欠損マウスにおいて減弱することを見出した。このことから、リン制限食による FGF15 遺伝子発現調節には VDR が関与していることが示唆された。</p> <p>FGF15 は肝臓において胆汁酸合成律速酵素である Cyp7a1 遺伝子発現を負に制御することで胆汁酸および脂質代謝を調節している。しかしながら、それら代謝は、糖エネルギー代謝とも連動することや日内変動することから、FGF15 だけでなく多因子により制御されていると考えられる。そこで、食餌性リンによる FGF15 発現調節の意義を解明するため、食餌性リンの脂質代謝の日内変動に与える影響を検討した。その結果、食餌性リンは、血中コレステロール濃度は変化させないが、血中トリグリセリド (TG) 濃度の日内変動に強く影響した。さらに、回腸 FGF15 mRNA 発現量は、リン充足食摂取群 (Pi:1.2%) に比しリン制限食摂取群 (Pi:0.02%) で日内を通し増加したが、リン制限食による肝臓 Cyp7a1 mRNA 発現に与える効果は、時間帯によって異なった。このことからリン制限食は、FGF15 依存的及び非依存的な経路を介して Cyp7a1 遺伝子発現を調節する可能性が示唆された。</p> <p>以上の結果より、本研究では、マウスにおいて回腸 FGF15 遺伝子発現量はリン制限食および 1, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> により増加し、リン制限食による FGF15 遺伝子発現変動には VDR が関与していること、及び、リン制限食は血中 TG 濃度および肝臓の Cyp7a1 発現の日内変動に影響を与えることが明らかとなった。</p>	

論文審査の結果の要旨	
報告番号	甲栄第 212 号 氏名 中橋 乙起
審査委員	主査 二川 健 教授 副査 阪上 浩 准教授 副査 瀬川 博子 講師
題目	Short-term dietary phosphate restriction up-regulates ileal fibroblast growth factor 15 gene expression in mice (マウスにおいて短期間の食餌性リン制限は回腸fibroblast growth factor 15遺伝子発現量を増加させる)
著者	Otoki Nakahashi, Hironori Yamamoto, Sarasa Tanaka, Mina Kozai, Yuichiro Takei, Masashi Masuda, Ichiro Kaneko, Yutaka Taketani, Masayuki Iwano, Ken-ichi Miyamoto and Eiji Takeda
	2013年12月25日 Journal of Clinical Biochemistry and Nutritionに受理済み
要旨	<p>本論文は、マウスにおいて短期間の食餌性リン制限が回腸 fibroblast growth factor 15 遺伝子発現量および胆汁酸・脂質代謝に与える影響に関する研究である。Fibroblast growth factor 19 (FGF19) サブファミリーは FGF23、FGF15/19 及び FGF21 から成り、それぞれリン・ビタミン D 代謝、胆汁酸代謝及びエネルギー代謝の調節を担う内分泌因子として作用する。リンは、骨基質として骨代謝に寄与するだけでなく、細胞膜、核酸や ATP の基質としても重要であることから、リンの生体における生理的役割は多様であると考えられる。これまでに、食餌性リンは、FGF23 発現調節因子であることが明らかにされているが、他の FGF19 サブファミリーの発現に及ぼす影響は未だ明らかではない。これらのことより、本研究では食餌性リンの FGF15 および FGF21 遺伝子発現に及ぼす影響を検討した。リン含有量の異なる餌をマウスに 5 日間投与した結果、回腸 FGF15 遺伝子発現量は食餌性リン制限により増加した。また、リン制限食 (Pi 含有量: 0.02%) は時間依存的に回腸 FGF15 mRNA 発現量を増加させた。しかしながら、肝臓 FGF21 遺伝子発現には食餌性リン依存的な影響はみられなかった。食餌性リンの制限は血中活性型ビタミン D [1,25(OH)<sub>2</sub>D] 濃度を増加させることが報告されている。実際、回腸 FGF15 mRNA 発現量は 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 投与により増加し、ビタミン D 受容体 (VDR) 欠損マウスにおいては野生型に比して著しく減少した。さらに興味深いことに、リン制限食による回腸 FGF15 mRNA 発現誘導は、VDR 欠損マウスにおいて減弱することを見出した。</p> <p>FGF15 は肝臓において胆汁酸合成律速酵素である Cyp7a1 遺伝子発現を負に制御することで胆汁酸および脂質代謝を調節している。そこで、食餌性リンによる FGF15 発現調節の意義を解明するため、食餌性リンの脂質代謝の日内変動に与える影響を検討した。その結果、食餌性リンは、血中コレステロール濃度は変化させないが、血中トリグリセリド (TG) 濃度の日内変動に強く影響した。さらに、回腸 FGF15 遺伝子発現量は、リン充足食摂取群 (Pi 含有量: 1.2%) に比しリン制限食摂取群 (Pi 含有量: 0.02%) で日内を通し増加したが、リン制限食による肝臓 Cyp7a1 発現に与える効果は、時間帯によって異なった。</p> <p>以上、本研究では、マウスにおいて短期間の食餌性リン制限が FGF15 遺伝子発現量を増加させ、胆汁酸・脂質代謝に影響を与えることを明らかにした。本論文は、食餌性リンと胆汁酸・脂質代謝との関係を示唆したものであり、博士 (栄養学) の学位授与に値すると判定した。</p>