

様式(7)

| | |
|--|---|
| 報告番号 | 甲栄 第 216 号 |
| 論 文 内 容 要 旨 | |
| 氏 名 | 大西 律子 |
| 題 目 | Effect of dietary components on renal inorganic phosphate (Pi) excretion induced by a Pi-depleted diet (リン制限食下での腎臓のリン排泄に対する食餌組成の影響) |
| <p>慢性腎臓病 (CKD) の治療には、CKD の進行すなわち末期腎不全への進行を遅らせる事と、CKD の主要な転帰となる心血管系疾患の発症ないし進展を防ぐという 2 つの大きな目的がある。無機リン酸 (以下リン) 代謝異常は、心血管系疾患の発症と深く関係している。すなわち、CKD では腎機能低下によって腎臓からのリン排泄が不十分となり、高リン血症を是正するための臓器間ネットワークの破綻が生じ、それらが心血管系疾患の発症を惹起することが明らかにされている。そのため CKD 患者では、早期よりリン制限食や吸着剤を用いてリン制限を行なうことが望ましいと考えられている。また、健常人においても血中リン濃度の増加は心血管系疾患による死亡リスクと関係することから、食事由来のリンを制限し、リン代謝異常を是正する必要性が示唆されている。最近の研究から、腸管には食事のリン含量を認識して、リン枯渇のシグナルを腎尿細管に伝えるリン感受機構の存在が明らかにされ、新しい治療標的と考えられている。本研究では、腸管リン感受機構を明らかにする目的で、腎リン排泄能を指標として、リン制限食における食餌組成の影響について検討を行った。</p> <p>Wistar系雄ラットを6群に分け、コントロール群に標準食、他の5群はリン制限食下において、蛋白質、糖質およびカルシウムの3栄養素をそれぞれ組み合わせて除去した実験食を3日間摂取させた。その後、尿中リンおよびカルシウム排泄量および血中副甲状腺ホルモン (PTH) などの各種生化学的指標を調べた。その結果、リンのみ制限した群では、コントロール群に比べて尿中リン排泄は著しく低下し、さらに血中リン濃度および血中PTHの減少も</p> | |

観察された。リン制限食下で蛋白質を除去した群、蛋白質と糖質を除去した群でも、リンのみ制限した群と同様に、尿中リン排泄および血中リン濃度の低下が観察された。一方、リン制限食下でカルシウムを除去した次の2つの群では、蛋白質を除去した群、蛋白質と糖質を除去した群とも、尿中リン排泄の低下や血中リン濃度の減少は観察されなかった。これにより、リン制限食の感受には食餌中カルシウムの存在が必須と考えられた。次に、食餌中カルシウム含量を段階的 (0.6%, 0.3%, 0.15%, 0.02%, 0% カルシウム食) に低下させ、リン感受に必要なカルシウム濃度を調べた。その結果、リン制限食のシグナルを生体が感受するには、食餌中に0.02%以上のカルシウムの存在が必須と考えられた。腸管にはカルシウム感受受容体が存在し、このような低濃度のカルシウムを感受できる事が知られている。そこでカルシウム感受受容体のアゴニストである、マグネシウム、ランタニウムおよびストロンチウムをそれぞれカルシウムに代わって添加したリン制限食を、3日間ラットに与え、その後尿中リン排泄および血中リン濃度などの生化学的指標を測定した。それらの結果、マグネシウム、ランタニウム、ストロンチウムを、それぞれに含むリン制限食は、カルシウム含有食と類似の効果を有することが明らかとなった。

以上、リン制限食の効果を、腎尿細管リン排泄能を指標に調べた。その結果、リン制限食の効果を引き出すには、食餌中に一定濃度以上のカルシウムの存在が必要であり、蛋白質および糖質の存在の有無は、その効果に影響を与えなかった。また、リン制限食の感受には、マグネシウム、ランタニウムおよびストロンチウムでも代用できる事より、カルシウム感受受容体が関与している可能性が考えられた。よって、食餌中カルシウムの存在は、リン制限食の効果を発揮する上で重要な要因である事が示唆された。

様式(9)

| 論文審査の結果の要旨 | |
|--|--|
| 報告番号 | 甲栄第 216 号 氏名 大西 律子 |
| 審査委員 | 主査 酒井 徹 副査 竹谷 豊 副査 首藤 恵泉 |
| <p>題目 Effect of dietary components on renal inorganic phosphate (Pi) excretion induced by a Pi-depleted diet (リン制限食下での腎臓のリン排泄に対する食餌組成の影響)</p> <p>著者 <u>Ritsuko Ohnishi</u>, Hiroko Segawa, Tomoyo Ohmoto, Shohei Sasaki, Ai Hanazaki, Ayaka Mori, Kayo Ikuta, Junya Furutani, Eri Kawakami, Sawako Tatsumi, Yasuhiro Hamada, Ken-ichi Miyamoto</p> <p>2014年1月11日 The Journal of Medical Investigation 受理済</p> <p>要旨 慢性腎臓病 (CKD)の治療には、CKDの進行すなわち末期腎不全への進行を遅らせる事と、CKDの主要な転帰となる心血管系疾患の発症ないし進展を防ぐという2つの大きな目的がある。無機リン酸 (以下リン) 代謝異常は、主に心血管系疾患の発症と深く関係している。すなわち、CKDでは腎機能低下によって腎臓からのリン排泄が不十分となり、高リン血症を是正するための臓器間ネットワークの破綻が生じ、それらが心血管系疾患の発症を惹起することが明らかにされている。そのため CKD患者では、早期よりリン制限食や吸着剤を用いてリン制限を行なうことが望ましいと考えられている。また、健常人においても血中リン濃度の増加は心血管系疾患による死亡リスクと関係することから、食事由来のリンを制限し、リン代謝異常を是正する必要性が示唆されている。最近の研究から、腸管には食事のリン含量を認識して、リン枯渇のシグナルを腎尿細管に伝えるリン感受機構の存在が明らかにされ、新しい治療標的と考えられている。本研究では、腸管リン感受機構を明らかにする目的で、腎リン排泄能を指標として、リン制限食における食餌組成の影響について検討を行った。</p> <p>Wistar系雄ラットを6群に分け、コントロール群に標準食、他の5群はリン制限食下において、蛋白質、スクロースおよびカルシウムの3栄養成分をそれぞれ組み合わせて除去した実験食を3日間摂取させた。その後、尿中リンおよびカルシウム排泄量および血中副甲状腺ホルモン (PTH)などの各</p> | |

種生化学的指標を調べた。その結果、リンのみ制限した群では、コントロール群に比べて尿中リン排泄は著しく低下し、さらに血中リン濃度および血中PTHの減少も観察された。リン制限食下で蛋白質を除去した群、蛋白質とスクロースを除去した群でも、リンのみ制限した群と同様に、尿中リン排泄および血中リン濃度の低下が観察された。一方、リン制限食下でカルシウムを除去した群では、尿中リン排泄の低下や血中リン濃度の減少は観察されなかった。これにより、リン制限食の感受には食餌中カルシウムの存在が必須と考えられた。次に、食餌中カルシウム含量を段階的（0.6%、0.3%、0.15%、0.02%、0% カルシウム食）に低下させ、リン感受に必要なカルシウム濃度を調べた。その結果、リン制限食のシグナルを生体が感受するには、食餌中に0.02%以上のカルシウムの存在が必須と考えられた。腸管にはカルシウム感受受容体が存在し、このような低濃度のカルシウムを感受できる事が知られている。そこでカルシウム感受受容体のアゴニストである、マグネシウム、ランタンおよびストロンチウムをそれぞれカルシウムに代わって添加したリン制限食を、3日間ラットに与え、その後尿中リン排泄および血中リン濃度などの生化学的指標を測定した。それらの結果、マグネシウムおよびランタンをそれぞれに含むリン制限食は、カルシウム含有食と類似の効果を有することが明らかとなった。

以上、リン制限食の効果を、腎尿細管リン排泄能を指標に調べた。その結果、リン制限食の効果を引き出すには、食餌中に一定濃度以上のカルシウムの存在が必要であり、蛋白質およびスクロースの存在の有無は、その効果に影響を与えなかった。さらに、リン制限食の感受には、マグネシウムおよびランタンなどで代用できる事より、カルシウム感受受容体が関与している可能性が考えられた。また、食餌中カルシウムの存在は、リン制限食の効果を発揮する上で重要な要因である事が示唆された。

本研究は、CKDの治療に有用な低リン食の食餌組成について新しい知見を提示したものであり、博士（栄養学）の授与に値すると判定した。