

論文内容要旨

報告番号	甲 栄 第 245 号	氏名	吉川 亮平
題 目	<p>The age-related changes of dietary phosphate responsiveness in plasma 1,25-dihydroxyvitamin D levels and renal Cyp27b1 and Cyp24a1 gene expression is associated with renal α-Klotho gene expression in mice (年齢に応じた血中活性型ビタミンD濃度, 腎 Cyp27b1 および Cyp24a1 発現に対する食餌性リン反応性の変化には腎 α-Klotho 遺伝子発現が関連する)</p>		
<p>α-klotho (KL) は生後早期に老化様症状を示すトランスジェニックマウスの原因遺伝子として発見された。その後の研究により、KL は Fibroblast growth factor (FGF) 受容体と複合体を形成し、リン利尿因子である FGF23 の作用を発揮するために必須であることが示された。FGF23 は腎臓でリンの再吸収を担っている II 型ナトリウム依存性リン酸トランスポーターである Npt2a, 2c の発現を抑制、活性型ビタミン D である 1,25-dihydroxyvitamin D [1,25(OH)₂D] の合成酵素 Cyp27b1 の発現を抑制、分解酵素 Cyp24a1 の発現を促進することによってリン・ビタミン D 代謝調節に寄与する。これまでに、食餌性リン、1,25(OH)₂D、加齢、慢性腎不全などにより KL 発現が変動することが報告されている。しかしながら、加齢による KL 発現変動がビタミン D 代謝へ与える影響は未だ明らかではない。そこで本研究では、1,2,13 ヶ月齢マウスとリン濃度の異なる食餌を用いて、加齢による腎 KL 発現変動とビタミン D 代謝の関連性について解析した。</p> <p>各月齢の雄性 C57BL6/J マウスに、高リン食 (HP: Pi 1.2%) または低リン食 (LP: Pi 0.02%) を 5 日間与え、解剖した。リンの血中濃度および尿中排泄率は、各月齢の HP 群で高値を示し、カルシウムの血中濃度および尿中排泄率は、各月齢の LP 群で高値を示した。リン、カルシウムの血中濃度及び尿中排泄に対する食餌性リンの反応は 1 ヶ月齢で特に顕著であった。次に、血中 1,25(OH)₂D 濃度を測定したところ、1,2 ヶ月齢で HP 群が低値を示したが、13 ヶ月齢では有意差を認めなかった。また、血中 FGF23 および副甲状腺ホルモン (PTH) 濃度は全ての月齢で HP 群が高値を示したが、加齢に伴う顕著な変化は認めなかった。加齢による血中 1,25(OH)₂D 濃度に対する食餌性リン反応性の変化が確認されたことから、ビタミン D 代謝酵素の遺伝子発現を解析した。腎 Cyp27b1 mRNA 発現は全ての月齢で HP 群が LP 群よりも低値を示した。一方、腎 Cyp24a1 mRNA 発現はすべての月齢で HP 群が LP 群よりも有意に高値を示した。興味深いことに、HP 群内では腎 Cyp27b1 mRNA 発現は 1 ヶ月から 2 ヶ月齢にかけて減少し、2 ヶ月から 13 ヶ月齢にかけて増加していた。さらに腎 Cyp24a1 mRNA 発現は HP 群内で 1 ヶ月から 2 ヶ月齢にかけて増加し、2 ヶ月から 13 ヶ月齢にかけて減少していた。HP 群内における血中 1,25(OH)₂D 濃度とビタミン D 代謝酵素の mRNA 発現の関連性について検討したところ、腎 Cyp27b1 mRNA 発現は血中 1,25(OH)₂D 濃度と有意な正の相関を示し、腎 Cyp24a1 mRNA 発現は血中 1,25(OH)₂D 濃度と負の相関を示した。一方、LP 群では有意な相関を認めなかった。次に、腎 KL mRNA 及びタンパク質発現を解析した結果、1,2 ヶ月齢の HP 群で低い傾向を示した。興味深いことに、HP、LP 群ともに 1 ヶ月から 2 ヶ月齢にかけて KL の発現は増加し、13 ヶ月齢では減少した。しかし、FGF23 の受容体となる FGFR1 の mRNA 発現には、食餌や加齢による有意な影響は確認されなかった。また、HP 群において、KL 発現量と Cyp27b1 および Cyp24a1 の発現量、KL 発現量と血中 1,25(OH)₂D 濃度は強く相関したが、LP 群では有意な相関を認めなかった。</p> <p>以上のマウスを用いた研究成果から、加齢による KL 発現変動は食餌性リンの反応性を変化させ、ビタミン D 代謝に影響を及ぼすことが明らかとなり、ライフステージに応じたリン管理の必要性が示唆された。</p>			

報告番号	甲 栄 第 245 号	氏名	吉川 亮平
審査委員	主査 宮本 賢一 副査 酒井 徹 副査 原田 永勝		
<p>題目</p> <p>The age-related changes of dietary phosphate responsiveness in plasma 1,25-dihydroxyvitamin D levels and renal Cyp27b1 and Cyp24a1 gene expression is associated with renal α-Klotho gene expression in mice (年齢に応じた血中活性型ビタミンD濃度、腎Cyp27b1およびCyp24a1発現に対する食餌性リン反応性の変化には腎α-Klotho遺伝子発現が関連する)</p> <p>著者</p> <p>Ryouhei Yoshikawa, Hironori Yamamoto, Otoki Nakahashi, Tomohiro Kagawa, Mari Tajiri, Mari Nakao, Shiori Fukuda, Hidekazu Arai, Masashi Masuda, Masayuki Iwano, Eiji Takeda, Yutaka Taketani</p> <p>平成 29年 8月 4日 Journal of Clinical Biochemistry and Nutritionに受理済</p> <p>要旨</p> <p>本論文は、ライフステージ毎の食餌性リンに対するビタミンD代謝の反応性の違いに老化関連遺伝子であるα-klotho(KL)の遺伝子発現が関与していることを示したものである。KLはその遺伝子欠損により、早期老化様症状を示すことから老化関連遺伝子と同定された。その後の研究により、KLはFibroblast growth factor (FGF) 受容体と複合体を形成し、リン利尿ホルモンの1つであるFGF23の作用を媒介することが示された。FGF23は、腎臓でリン再吸収を担うII型ナトリウム依存性リン酸トランスポーターであるNpt2a, 2cの発現抑制とともに、活性型ビタミンD合成酵素Cyp27b1の発現抑制と分解酵素Cyp24a1の発現促進を介してリン・ビタミンD代謝を調節する。これまでに、食餌性リンや活性型ビタミンD、加齢などがKL発現の調節因子として報告されている。しかしながら、加齢によるKL発現変動がビタミンD代謝へ与える影響は未だ明らかではない。本研究では、1、2、13ヶ月齢マウスに高リン食(HP; Pi 1.2%)または低リン食(LP; Pi 0.02%)を5日間与え、加齢による腎KL発現変動とビタミンD代謝への食餌性リンに対する反応性の違いを検討した。その結果、食餌性リンに対するリン、カルシウムの血中濃度及び尿中排泄の反応は13ヶ月齢で低下し、特に、血中1,25-ジヒドロキシビタミンD [1,25(OH)₂D]濃度は、1、2ヶ月齢でHP群において低値を示したが、13ヶ月齢では有意差を認めなかった。また、KL発現は、1、2ヶ月齢に比して13ヶ月齢で減少していた。1、2ヶ月齢で認められたHP群におけるCyp27b1の発現低下とCyp24a1の発現上昇は、KL発現の低下した13ヶ月齢ではいずれも減弱していた。さらに、HP群におけるKLとCyp27b1およびCyp24a1の発現量は、強い相関を示した。以上の研究結果から、加齢によるKL発現変動は食餌性リンに対するビタミンD代謝関連遺伝子の反応性を変化させ、ビタミンD代謝に影響を及ぼす可能性が示唆された。</p> <p>本研究は、ライフステージの違いで高リン食に対するビタミンD代謝の反応性に違いが生じること、またその違いは、老化関連遺伝子であるKL遺伝子発現の変化によることを示したものであり、ライフステージ毎の適切なリンの摂取量を考察する上で重要な成果であることから、博士(栄養学)の学位授与に値すると判定した。</p>			