

論文内容要旨

報告番号	甲栄第 267 号	氏名	多々納(福田) 詩織
題目	Regulation of α -klotho Expression by Dietary Phosphate During Growth Periods (成長期における食餌性リンによる α -klotho発現制御)		
<p>無機リン酸(以下、リン)は、特に成長期において、様々な生物学的機能を維持するために必要不可欠な栄養素である。リン欠乏症は、骨の異常な石灰化やくる病、骨軟化症などの代謝性骨障害を引き起こす。一方、近年問題視されている過剰なリン摂取は、腎障害や心血管疾患のリスクファクターになることが知られている。食事からのリン摂取量の増加は、血中リン濃度の上昇とともに、繊維芽細胞増殖因子(FGF23)や副甲状腺ホルモン(PTH)の分泌を引き起こす。FGF23は新たなリン利尿因子であり、腎臓においてα-klothoを共役受容体としてFGFRを介して作用し、腸管でのリン吸収と腎臓でのリン再吸収を抑制することで尿中リン排泄を促進する。α-klothoは老化抑制遺伝子として同定され、過剰な食餌性リン摂取は腎臓のα-klotho発現を抑制する。α-klothoの発現低下や欠損は、高リン血症を介して異所性石灰化や骨粗鬆症など早期老化様病変を誘発する。しかしながら、ライフステージの違いによって、特に成長期において、食餌性リンが腎α-klotho発現に及ぼす影響は不明である。本研究では、成長期における食餌性リン摂取が、腎α-klotho発現やリン・カルシウム・ビタミンD代謝、異所性石灰化に及ぼす影響を検討した。このことを明らかにするため、成長期における2つのライフステージのC57BL/6Jマウスを用い、短期間と長期間における2つの食餌性リン負荷試験を行った。短期試験では、離乳直後(3週齢)と青年期(7週齢)のマウスを無作為に7つのグループに分け、リン濃度0.02, 0.3, 0.6, 0.9, 1.2, 1.5, 1.8%の異なるリン含有食をそれぞれ7日間与えた。また長期試験では、離乳直後のマウスを無作為に2つのグループに分け、リン濃度0.6%または1.8%の異なるリン含有食をそれぞれ21日間与え、経時的に観察した。その結果、短期試験では、高リン食を与えられた離乳直後のマウスにおいて、血中リン濃度やFGF23濃度の上昇、腎α-klotho発現の低下が観察された。また、腎臓におけるFGF23/α-klothoシグナルの標的遺伝子であるEgr-1発現は、高リン食を与えられた離乳直後のマウスにおいて上昇しており、腎臓におけるリン再吸収を担うナトリウム依存性リン酸トランスポーター(Npt2a, Npt2c)発現は低下していた。さらに高リン食は、離乳直後のマウスにおいて、腎臓の顕著な石灰化を誘発した。しかしながら、青年期では、リン濃度1.8%の高リン食を与えられたマウスでさえ腎石灰化は観察されなかった。離乳直後のマウスにおける長期試験の結果より、長期的な高リン食摂取は、血中リン濃度やFGF23濃度の上昇、腎α-klotho発現の低下を引き起こし、FGF23/α-klothoシグナルを抑制した。本研究は、離乳直後のマウスにおける高リン食摂取が、青年期のマウスと比較して、腎臓のα-klotho発現および腎臓石灰化の発症に対して、より大きな悪影響及ぼすことを示している。これらの結果は、成長期の中でも幼若期における高リン食摂取が、青年期以降の期間よりもより有害である可能性を示唆している。さらに、高リン食の長期摂取は、腎臓のα-klotho発現抑制によるFGF23耐性状態を引き起こし得ることも示唆された。</p>			

報告番号	甲 栄 第 267 号	氏名	多々納 (福田) 詩織
審査委員	主査 宮本 賢一 副査 二川 健 副査 首藤 恵泉		
題目	Regulation of α -klotho Expression by Dietary Phosphate During Growth Periods (成長期における食餌性リンによる α -klotho発現制御)		
著者	Shiori Fukuda-Tatano, Hironori Yamamoto, Otoki Nakahashi, Ryouhei Yoshikawa, Mayu Hayashi, Maki Kishimoto, Yukiko Imi, Hisami Yamanaka-Okumura, Kohta Ohnishi, Masashi Masuda and Yutaka Taketani		
	平成 31 年 1 月 12 日 Calcified Tissue Internationalに受理済		
要旨	<p>無機リン酸 (以下、リン) は、特に成長期において、様々な生物学的機能を維持するために必要不可欠な栄養素である。食事からのリン摂取量の増加は、血中リン濃度の上昇とともに、線維芽細胞増殖因子 (FGF23) や副甲状腺ホルモン (PTH) の分泌を引き起こす。FGF23 は新たなリン利尿因子であり、腎臓において α-klotho を共役受容体として FGF 受容体を介して作用し、尿中リン排泄を促進する。過剰な食餌性リン摂取は腎臓の α-klotho 発現を抑制する。また、α-klotho の発現低下や欠損は、高リン血症を介して異所性石灰化や骨粗鬆症など早期老化様病変を誘発する。しかしながら、ライフステージの違いによる食餌性リンの腎 α-klotho 発現に及ぼす影響は不明である。本論文では、ライフステージのうち成長期における食餌性リン摂取が、腎 α-klotho 発現、リン・カルシウム・ビタミン D 代謝および異所性石灰化に及ぼす影響を検討した。</p> <p>成長期として離乳直後 (3 週齢) と青年期 (7 週齢) のマウスを用意し、それぞれを無作為に 7 つのグループに分け、リン濃度 0.02, 0.3, 0.6, 0.9, 1.2, 1.5, 1.8% の異なるリン含有食をそれぞれ 7 日間与え、解剖した。その結果、高リン食を与えられた離乳直後のマウスにおいて、血中リン濃度や FGF23 濃度の上昇、腎 α-klotho 発現の低下が観察された。さらに高リン食は、離乳直後のマウスにおいて、腎臓の顕著な石灰化を誘発した。しかしながら、青年期では、リン濃度 1.8% の高リン食を与えられたマウスでさえ腎石灰化は観察されなかった。また、離乳直後の成長期における長期的な高リン食摂取は、血中リン濃度や FGF23 濃度の上昇、腎 α-klotho 発現の低下を引き起こし、FGF23/α-klotho シグナルを抑制した。</p> <p>以上の結果、離乳直後の成長期における高リン食摂取が、血中リン濃度や FGF23 濃度の上昇、腎 α-klotho 発現の低下、腎石灰化の発症に影響することが明らかとなった。さらに、成長期における高リン食の長期摂取は、腎臓の α-klotho 発現抑制による FGF23 耐性状態を引き起こし得ることが示唆された。</p> <p>本論文は、成長期における高リン食摂取が、青年期以降の期間よりもより有害である可能性を明らかにしたものであり、ライフステージに応じた適切なリン摂取量を考慮するための重要な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>		