

奨励賞 受賞講演

骨ミネラル代謝異常における脂溶性ビタミンおよび生理活性脂質の病態生理学的役割の研究

増田 真志

(徳島大学 大学院医歯薬学研究部 臨床食管理学分野)



Profile

【研究領域】

慢性腎臓病に対するビタミンAやリンの研究

【学歴】

- 2006年3月 徳島大学 医学部栄養学科 卒業
2008年3月 徳島大学 大学院栄養生命科学教育部
博士前期課程 修了
2011年3月 徳島大学 大学院栄養生命科学教育部
博士後期課程 修了
博士(栄養学)

【職歴】

- 2011年4月 米国コロラド大学 医学部 博士研究員
2015年3月 徳島大学 大学院ヘルスバイオサイエンス
研究部 助教
2015年4月 徳島大学 大学院医歯薬学研究部 助教
現在に至る

【学会活動】

- 日本ビタミン学会
日本栄養・食糧学会
日本病態栄養学会

腎臓は、体内の老廃物や余分な水分などを尿として排泄することで体内環境を常に最適にする。核酸やATPなどの構成要素であるリンは生命にとって必須のミネラルであるが、腎臓は体内のリン恒常性を維持するためにも重要な臓器である。近年、慢性腎臓病(CKD)では、腎臓でのリン調節機構の破綻により高リン血症となり、この高リン血症が心血管疾患の発症リスクを高めて死亡率の上昇を招くことが問題となっている。また、CKDの進行に伴って、血中ビタミンA濃度が上昇することや脂質代謝異常が生じることが知られている。我々は、ビタミンAや脂質代謝異常によるCKD病態への影響の一部を、種々の*in vitro*実験および*in vivo*実験により示すことができた。以下、栄養学的な視点からCKDに対する効果的な治療を考える上で重要なこれらの研究について紹介する。

1. ビタミンAによるリン代謝制御および骨格筋の筋線維タイプへの影響

臨床的にCKDの早い段階から血中ビタミンA濃度が上昇することだけでなく、この上昇したビタミンAの活性本体all-trans レチノイン酸(atRA)によってCKD病態がより悪化することが示唆されている。また、CKDの進行に伴い高リン血症が起きるが、この高リン血症もCKD病態悪化の一因となっていることはよく知られている。血中リン濃度は主に腸管でのリン吸収と腎臓でのリン排泄によって維持されるが¹⁾、atRAによる生体リン代謝への影響は不明であった。そこで、ラットを用いてatRAによるリン代謝制御機構を評価した結果、atRAは核内受容体(RAR/RXR)を介した転写制御により腎臓でのリン再吸収を担うII型Na依存性リン酸輸送担体Npt2aとNpt2c発現を正に調節することで腎臓のリン排泄を抑制した²⁾。さらに、転写因子C/EBPによる腸管Npt2b遺伝子発現をatRAが抑制することで腸管でのリン吸収を低下させることも示した。以上より、atRAは腸管でのリン吸収を抑制する一

第 1 日目 (午後) 第 I 会場

方, 腎臓でのリン再吸収を促進することで血中リン濃度を維持することを見いだした³⁾.

CKD でみられる筋萎縮も CKD 患者の予後や死亡率の悪化に影響するが, atRA による筋肉の分化以外の筋肉への影響については不明な点が多かった. そこで, マウスに atRA を腹腔内投与して骨格筋への影響を検討した結果, 成長停止および DNA 損傷誘導性タンパク質 GADD34 の発現が骨格筋で増加した⁴⁾. この atRA による GADD34 の制御には, ①筋芽細胞や筋管細胞でのホメオボックスタンパク質 SIX1 と転写コリプレッサー TLE3 を介した GADD34 転写活性の低下, ②筋芽細胞での p38 MAPK 依存的な tristetraprolin (TTP) による *Gadd34* mRNA 分解 (転写後制御), が関与することを明らかにした. さらに, 筋芽細胞を用いた実験から, この増加した GADD34 は筋管の厚さや分化速度には影響を与えないが, 速筋の減少を伴う筋線維タイプ変化を誘導した⁴⁾. この速筋の減少を伴う筋線維タイプ変化は CKD 時の筋萎縮でみられる筋線維タイプ変化と類似しており, 本研究結果が CKD 時の筋萎縮発症機序の解明に繋がることが期待される.

2. 飽和脂肪酸による CKD で併発する血管石灰化への影響

CKD 患者の死亡率を上昇させる血管石灰化の発症は血管細胞へのリン酸カルシウムの受動的な沈着の結果だと捉えられてきたが, 後に骨形成に類似した能動的なプロセスによる病態として考えられるようになった. しかし, それらと CKD でみられる脂質代謝異常との関係は不明な点が多かった. Stearoyl-CoA desaturase (SCD) は, 生体中のパルミチン酸 (16:0) やステアリン酸 (18:0) などの飽和脂肪酸 (SFA) からパルミトレン酸 (16:1) やオレイン酸 (18:1) などの一価不飽和脂肪酸 (MUFA) に変換する. そこで, 血清中の不飽和化指数 (MUFA/SFA 比) を評価した結果, CKD 患者では有意に低下することを見いだした. さらに, CKD モデルマウスの大動脈において *Scd1/2* 遺伝子発現や SCD 活性が低下していた. また, 血管平滑筋特異的 (SMC-) *Scd1/2* 遺伝子ダブルノックアウト (KO) マウスの大動脈における SFA 量の増加と石灰化を検出した⁵⁾.

脂質代謝を担う小胞体は合成されたタンパク質のフォールディングに関わるが, 様々な刺激による異常タンパク質の蓄積は小胞体ストレスとなって細胞や組織レベルで障害をもたらす⁶⁾⁻⁸⁾. そこで, SMC-*Scd1/2*

KO マウスの大動脈における小胞体ストレスマーカー遺伝子 (*ATF4*, *CHOP* など) 発現を解析した結果, それらの遺伝子発現量の増加を確認した⁵⁾. さらに, CKD モデルマウスで検出される大動脈の石灰化は, 血管平滑筋特異的に *ATF4* 遺伝子を KO させると石灰化がみられなくなった⁹⁾. また, *ATF4* は転写因子 C/EBP β とヘテロ二量体を形成し, 血管平滑筋細胞へのリン取り込みを担う III 型 Na 依存性リン酸輸送担体 *PiTi1* 発現を正に調節すること, そして SFA 添加による血管平滑筋細胞の石灰化は *PiTi1*-shRNA を処理すると抑制されることを明らかにした⁹⁾. 以上より, CKD の血管で増加した SFA による小胞体ストレスが血管平滑筋細胞へのリン流入を促進させる結果, 石灰化を誘発することを示した.

謝 辞

本研究を進めるにあたり多大なるご指導を賜りました徳島大学 武田英二名誉教授, 仁愛大学 山本浩範教授に心より感謝申し上げます. そして, 本研究は徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床食管理学分野の竹谷豊教授をはじめとする教職員, 大学院生および学部学生の皆さん, さらに米国コロラド大学医学部の宮崎淳教授をはじめとするラボメンバーとの共同研究により行われたものです. この場をお借りして改めて感謝申し上げます.

文 献

- 1) Taketani Y, Masuda M, Yamanaka-Okumura H, Tatsumi S, Segawa H, Miyamoto K, Takeda E, Yamamoto H (2015) Niacin and Chronic Kidney Disease. *J Nutr Sci Vitaminol* **61**, S173-175
- 2) Masuda M, Yamamoto H, Kozai M, Tanaka S, Ishiguro M, Takei Y, Nakahashi O, Ikeda S, Uebanso T, Taketani Y, Segawa H, Miyamoto KI, Takeda E (2010) Regulation of renal sodium-dependent phosphate co-transporter genes (Npt2a and Npt2c) by all-trans retinoic acid and its receptors. *Biochem J* **429**, 583-592
- 3) Masuda M, Yamamoto H, Takei Y, Nakahashi O, Adachi Y, Ohnishi K, Ohminami H, Yamanaka-Okumura H, Sakaue H, Miyazaki M, Takeda E, Taketani Y (2020) All-trans retinoic acid reduces the transcriptional regulation of intestinal sodium-dependent phosphate co-transporter gene (Npt2b). *Biochem J* **477**, 817-831
- 4) Adachi Y, Masuda M, Sakakibara I, Uchida T, Niida Y, Mori Y, Kamei Y, Okumura Y, Ohminami H, Ohnishi K, Yamanaka-Okumura H, Nikawa T, Taketani Y (2022) All-trans retinoic acid changes muscle fiber type via increasing GADD34 dependent on MAPK signal. *Life Sci Alliance*. in press

第1日目(午後)第I会場

-
- 5) Masuda M, Miyazaki-Anzai S, Keenan AL, Okamura K, Kendrick J, Chonchol M, Offermanns S, Ntambi JM, Kuro-O M, Miyazaki M (2015) Saturated phosphatidic acids mediate saturated fatty acid-induced vascular calcification and lipotoxicity. *J Clin Invest* **125**, 4544-4558
- 6) Masuda M, Ting TC, Levi M, Saunders SJ, Miyazaki-Anzai S, Miyazaki M (2012) Activating transcription factor 4 regulates stearate-induced vascular calcification. *J Lipid Res* **53**, 1543-1552
- 7) Masuda M, Miyazaki-Anzai S, Levi M, Ting TC, Miyazaki M (2013) PERK-eIF2 α -ATF4-CHOP signaling contributes to TNF α -induced vascular calcification. *J Am Heart Assoc* **2**, e000238
- 8) Niida Y, Masuda M, Adachi Y, Yoshizawa A, Ohminami H, Mori Y, Ohnishi K, Yamanaka-Okumura H, Uchida T, Nikawa T, Yamamoto H, Miyazaki M, Taketani Y (2020) Reduction of stearoylCoA desaturase (SCD) contributes muscle atrophy through the excess endoplasmic reticulum stress in chronic kidney disease. *J Clin Biochem Nutr* **67**, 179-187
- 9) Masuda M, Miyazaki-Anzai S, Keenan AL, Shiozaki Y, Okamura K, Chick WS, Williams K, Zhao X, Rahman SM, Tintut Y, Adams CM, Miyazaki M (2016) Activating transcription factor-4 promotes mineralization in vascular smooth muscle cells. *JCI Insight* **1**, e88646