

# リン代謝調節機構の理解

—リン代謝の基本から最近の話題まで—

瀬川 博子\*<sup>1</sup>

(2023年5月22日受付; 2023年6月8日受理)

**要旨:** リンは、人体の必須元素の一つであり、ATP合成、シグナル伝達、骨のミネラル化など、多様なプロセスに必要とされる。リンは、肉や魚など動物性タンパク質を含む食品に多く含まれる他、乳製品、種子類に含まれる。リンは多くの食品に含まれており、通常の食事では不足や欠乏しない。血中リン酸 (Pi) 濃度は、腸管からの吸収、骨形成、骨吸収および、腎からの排泄と再吸収が様々な因子に応答し、そのバランスが保たれている。腸管や腎臓の Pi 吸収、再吸収は、Pi を輸送するトランスポーターが担っており、それらをリン調節ホルモンである副甲状腺ホルモン、活性型ビタミン D や fibroblast growth factor 23 が厳密に制御している。リンバランスの破綻は、成長のみならず生命予後にまで影響する。本総説では、生体内リン恒常性調節機構について基本事項から最近我々が同定した新規リン代謝調節因子について概説する。

**キーワード:** 小腸, 腎臓, 骨, トランスポーター, FGF23

## 1. はじめに

リンの恒常性は、主に腸管、腎臓、骨が様々な因子により調節を受けバランスが保たれている。我々は、リン酸トランスポーター分子の同定という「一つの細胞」における研究から、現在の「リン代謝調節機構多臓器連関」研究に辿り着いた。本総説では、リン/リン酸の基本事項、生体内リン恒常性調節機構について基本事項から最近我々が同定した新規リン代謝調節因子について概説する。

## 2. 生体内におけるリンの役割

細胞内における役割として、リン脂質として生体膜構成成分、また inositol triphosphate (IP3) として細胞機能を調節するセカンドメッセンジャーとして働く。またリンは遺伝情報の要である DNA、RNA の構成成分である。分子の中心にあるデオキシリボースとリボースにリン酸エステル形で含まれている。さらにハイドロキシアパタイト  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  の形で骨の構成成分として働く。さらに、リンは、高エネルギーリン化合物である adenosine triphosphate (ATP) の構成成分でもある。もちろんタンパク質のリン酸化、脱リン酸化修飾は細胞内シグナル、タンパク質の機能局在に関与することから、リン酸 (Pi) が細胞内外で重要な役割を果たすことは明らかである。細胞外液での役割として血液中の

Pi イオンは、pH を一定に保つための効果的な緩衝剤として機能しており、全身の酸塩基平衡を調節している。このようにリンは、多数の生理作用に関係しており、重要なミネラルである<sup>1)2)</sup>。

## 3. 食事に含まれるリンと摂取状況

食事に含まれるリンは、肉や魚など動物性タンパク質を含む食品に多く含まれる他、乳製品、種子類に含まれる。さらに、食品添加物として、無機モノ Pi 塩や無機ポリ Pi 塩の形態で加工食品に含まれる。このように、食品由来のリンは有機リンおよび無機 Pi 塩の形で存在する。食事摂取基準 2020 では、1日のリンの目安量を成人男性で 1,000 mg、女性 800 mg としている<sup>3)</sup>。また耐容上限量が定められており、成人男女ともに 3,000 mg と設定されている。実際、国民栄養調査結果より、リンの摂取は平均約 1,000 mg/日と報告されているが、食品添加物として多くのリンが用いられていることより、国民健康・栄養調査報告に示されている値よりも多く摂取している可能性が示唆されており、カルシウムとは異なり不足や欠乏の予防よりも、過剰摂取回避が重要視されている<sup>3-5)</sup>。

## 4. 血中リン濃度調節

腎機能が正常な場合、腸管からの吸収、骨形成、骨吸

\* 連絡者・別刷請求先 (E-mail: segawa@tokushima-u.ac.jp)

<sup>1</sup> 徳島大学大学院医歯薬学部分子栄養学分野 (770-8503 徳島市蔵本町 3-18-15)

収および、腎からの排泄と再吸収が様々な因子に応答し、生体内リンバランスは保たれている。血中の Pi 濃度は、正常範囲が 2.5-4.5 mg/dL であり、このレベルに維持されている場合、適切な骨の石灰化が起こる。血中 Pi 濃度が 2.5 mg/dL (低リン血症) を下回るとくる病、腎結石症が、4.5 mg/dL (高リン血症) を超えると血管石灰化の危険性が上昇する<sup>2)6)7)</sup>。

血中 Pi 濃度は腸管からの吸収、骨形成、骨吸収および、腎からの排泄と再吸収が様々な因子に応答し、そのバランスが保たれている。成人では、1日に約 1,200 mg のリンを摂取し、そのうち約 800 mg が腸管より吸収される。同時に消化液として約 150 mg のリンが分泌され、差し引き約 650 mg のリンが体内に取り込まれる。一方、腎臓から約 650 mg のリンが排泄されることで、リン出納バランスが保たれる。リン出納は、リン過剰および欠乏状態に応答して各種ホルモンを変動させてリンバランスを調節している<sup>2)6)8)9)</sup>。食事リン含量、リン利尿因子である副甲状腺ホルモン (PTH) や線維芽細胞増殖因子 (FGF)23、活性型ビタミン D は、主な血中 Pi 濃度調節因子である。リン過剰状態では、副甲状腺から PTH が、また骨から FGF23 が分泌され、腎臓に到達し、腎近位尿細管の Pi 再吸収を抑制しリン利尿を促進する。さらに FGF23 は、腎臓における活性型ビタミン D 合成を抑制することにより腸管からの Pi 吸収を抑制する。リン欠乏状態では、活性型ビタミン D による腸管からの Pi

吸収亢進や PTH や FGF23 の抑制を介した腎尿細管 Pi 再吸収の促進などにより血中 Pi 濃度が維持される。この Pi の吸収/再吸収は、細胞膜に局在する Pi トランスポーター発現局在レベルを増減することにより行われている<sup>2)6)</sup>。図 1 に PTH と FGF23 が関与するリン代謝調節機構をまとめた。

各種組織においては、血中 Pi 濃度により調節を受ける細胞内 Pi 制御系が存在し、エネルギー代謝をはじめとする ATP/NAD などの因子による調節系が存在すると考えられているが全ては明らかにされていない。

## 5. 腸管と腎臓 Pi 吸収/再吸収機構と破綻

Pi 吸収については、腸管におけるトランスポーターを介する経細胞輸送と細胞間隙を介する受動輸送により無機モノ Pi として吸収されることが想定されている。トランスポーター分子としてナトリウム ( $\text{Na}^+$ ) 依存性 Pi トランスポーターが同定されているが、細胞間隙を介する輸送の分子機序は明らかとなっていない。最近、傍細胞の Pi 吸収経路は sodium-hydrogen exchanger (NHE)3 阻害剤の結果より細胞内外の  $\text{Na}^+$  と  $\text{H}^+$  のバランス変動による影響を受けることが報告されているが、具体的な分子機序は明らかとなっていない<sup>7)10)</sup>。また、経細胞輸送に関わる基底膜側 (血管側) の Pi 輸送分子も明らかにされていない。腸管 Pi 吸収を調節する因子は、食事リン含量、活性型ビタミン D、EGF、グルココ

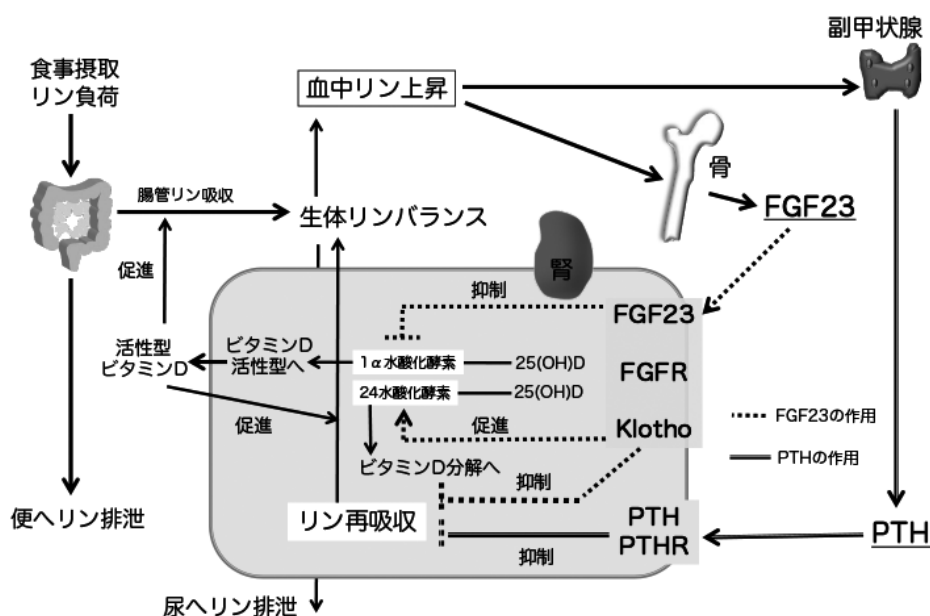


図 1 PTH と FGF23 が関与するリン代謝調節機構

食事によるリン負荷により血中リン濃度が上昇に向くと、副甲状腺から PTH が、骨から FGF23 が分泌される。PTH は、腎臓の PTH レセプターに結合し、Pi の再吸収を抑制する。また FGF23 も、腎臓の FGF レセプター/*aklotho* 複合体に結合し、Pi の再吸収を抑制する。さらに FGF23 は、ビタミン D 代謝酵素である  $1\alpha$  水酸化酵素の発現を抑制、また  $24$  水酸化酵素の発現を促進し、活性型ビタミン D の合成を低下させ、腸管 Pi 吸収を抑制する。結果的に生体のリンバランスが保たれる。Parathyroid hormone (PTH), Fibroblast growth factor23 (FGF23)。

ルチコイド、エストロゲン、代謝性アシドーシスなどがある。とくに食事リン含量および、活性型ビタミンDは中心的な因子であり、食事リン含量が低い食事では、腸管Pi吸収率は増加し、活性型ビタミンDは腸管のPi吸収を促進する。逆にリン含量の高い食事または、低ビタミンD状態ではPi吸収は低下する。上述したようにリン利尿因子であるFGF23はリン利尿を促すとともに、活性型ビタミンDの合成を低下させ、腸管Pi吸収を抑制する。これらの作用は腸管でのPi吸収を担う上皮細胞管腔側に局在するNa<sup>+</sup>依存性Piトランスポーターの機能抑制または、発現量の増減することにより調節されている。トランスポーターを介するPi吸収は、成長期やリン欠乏時など体内でのリン要求が高い状態でその役割が果たされるが、通常時のPi吸収経路は、傍細胞経路を介する受動輸送が主であると想定されている<sup>2)6)8)9)</sup>。これは、食事に含まれるリン含量が非常に多く腸管管腔内におけるPi濃度が高いことから予想されている。

リン代謝調節の最も重要な臓器は腎臓である。腎では糸球体で濾過されたPiの約80-90%が再吸収される。腎でのPi再吸収はまず近位尿細管で行われる。近位尿細管は、segment 1 (S1), S2とS3に分類されるが、まず、early segmentつまりS1とS2で再吸収される<sup>11)</sup>。近位尿細管のリン再吸収は、動物、単離尿細管、培養細胞、刷子縁膜および基底膜小胞を用いた様々な研究手法によりそのメカニズムが研究されてきた<sup>11)</sup>。これらの研究をもとに、近位尿細管において、管腔側には高親和性のナトリウム依存性Piトランスポーターの存在が示唆され、後にトランスポーター分子実体が同定され様々な疾患との関係も明らかにされてきた。

尿にリンが排泄されない慢性腎臓病 (CKD) では、

高Pi血症へと繋がる。近年、CKDに伴う骨ミネラル代謝異常が骨病変だけではなく、血管石灰化をはじめとした異所性石灰化を介して生命予後やQOLに大きな影響を及ぼすことが明らかとなり、CKD-MBD (CKD-mineral and bone disorder) という疾患概念が提唱された。このCKD-MBDにおける骨ミネラル代謝異常のなかでも、高Pi血症は心血管イベントの発症や生命予後に強く影響を与える因子であることが報告されている。また、腎機能が正常であっても、長期のリン負荷は心血管イベントの発症との関連性が大規模観察研究において示されている。一方、低リン血症は原発性副甲状腺機能亢進症、メタボリック症候群やrefeeding症候群において認められる。またPiトランスポーターや調節因子の遺伝子変異によりリン代謝異常が引き起こされる。

## 6. トランスポーターの分類

Piトランスポーターは、ATPのエネルギーを用いずに輸送を行うSLC (Solute carrier) 20およびSLC34ファミリーの研究が進められている。さらにSLC20は、SLC20A1/PiT1 および SLC20A2/PiT2, SLC34はSLC34A1/NaPi2a, SLC34A2/NaPi2b, およびSLC34A3/NaPi2cに分類される。PiT1およびPiT2は、ウイルスレセプターとして同定されたが、ユビキタスに発現するPiトランスポーターとしての機能も有する。PiT1および、PiT2は、3個のNa<sup>+</sup>と1個のPiイオンH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup>を輸送する。特に、骨や血管(異所性)の石灰化に関与することが報告されている。NaPi2aとNaPi2bは、3個のNa<sup>+</sup>と1個のHPO<sub>4</sub><sup>2-</sup>を輸送する起電性の輸送特性を持つが、NaPi2cは2個のNa<sup>+</sup>と1個のHPO<sub>4</sub><sup>2-</sup>を輸送し、電気的に中性の特性を持つ。SLC34ファミリーは血中

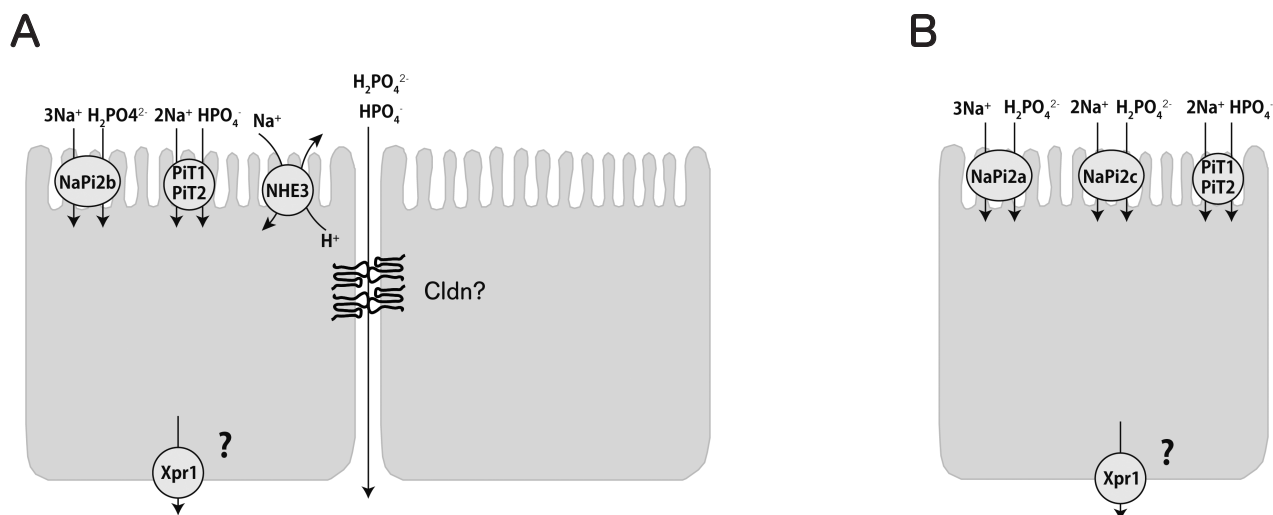


図2 Piトランスポーターの局在

SLC34はSLC34A1/NaPi2a, SLC34A2/NaPi2b, およびSLC34A3/NaPi2cに分類され、SLC20は、SLC20A1/PiT1 およびSLC20A2/PiT2に分類され、(A)小腸および(B)腎臓近位尿細管上皮細胞の管腔側に局在する。Piを細胞内から排出する機能を有するトランスポーター分子としてマウス白血病ウイルスレセプターとして既に同定されていたXenotropic and polytropic retrovirus receptor 1 (XPR1)が報告され、SLC53A1に分類された(2)。しかしながら、血管側に局在することが想定されているが、明らかにされていない。

リン酸濃度調節に主要な役割を果たすと考えられており、NaPi2a と NaPi2c は、腎近位尿細管管腔側に、NaPi2b は、比較的広範囲に発現するが、小腸管腔側に局在しそれぞれ Pi 吸収/再吸収を担う (図2)。

### 7. Pi トランスポーターの調節

血中 Pi 濃度の調節には腎臓の SLC34 ファミリーが中心的なトランスポーターであると考えられている<sup>12)</sup>。小腸上皮細胞には SLC34A2/NaPi2b 管腔側に局在し細胞経路の吸収への関与が想定されている。詳細は省くが、小腸の Pi トランスポーターの発現や局在は種により異なることが報告されている。腎臓近位尿細管には SLC34A1/NaPi2a および SLC34A3/NaPi2c が、管腔側にて Pi 再吸収を担っている。NaPi2a は齧歯類において非常に発現が高く、ノックアウトマウス等の研究から Pi 再吸収に主要なトランスポーターとして、また我々が同定した NaPi2c は、成長期に発現が高いことから成長に重要な Pi トランスポーターとして考えられている<sup>13)</sup>。ヒトにおいて NaPi2a, NaPi2c の遺伝子変異は Pi の再吸収が不十分となり低 Pi 血症、高カルシウム尿症、くる病/骨軟化症へとつながることから両トランスポーター共に重要な役割を果たしていることが認識されている。マウスやラットを用いた研究からリン含量の低い食餌を与えることにより NaPi2a, および NaPi2c 発現が増加し、リン含量の高い食餌により NaPi2a, および NaPi2c 発現量は減少する<sup>2)6)</sup>。Pi 利尿因子である PTH や FGF23 は NaPi2a および、NaPi2c の発現を抑制し、リン利尿を促進することにより血中 Pi 濃度が低下する。PTH と FGF23 の血中濃度が低下すると NaPi2a と NaPi2c の発現/機能の増加により糸球体で濾過された Pi の再吸収が増加し、血中 Pi 濃度を増加させる<sup>2)6)</sup>。SLC20A1/PiT1 および SLC20A2/PiT2 は小腸および腎近位尿細管管腔側に局在

するが、その役割に関しては明らかにされていない。またリン利尿因子は、その機能発現に影響を与えない。

### 8. 血中リン濃度調節に重要な Pi トランスポーター NaPi2a の調節機構

上記のように齧歯類を用いた研究において NaPi2a は、血中リン濃度調節に重要な Pi トランスポーターであり、その調節は非常に速やかに行われている。NaPi2a は、細胞内 C 末端領域で sodium-hydrogen exchanger regulatory factor (NHERF) 1 や NHERF2, Ezrin 等様々なアンカー分子と結合し膜局在が厳密に調節されている<sup>14)15)</sup>。PTH や FGF23 の下流シグナルは、NHERF1 もしくは Ezrin をリン酸化することにより、NaPi2a との結合を破綻させ、クラスリン被覆小胞系に入り、エンドサイトーシスを引き起こすことで、素早いダイナミックな動きで NaPi2a タンパク質発現量を減少させる<sup>16)17)</sup>。一方、NaPi2c も NaPi2a と同様に図に示すようなタンパク質と結合し複合体を形成するが、NaPi2a とは異なり PTH や FGF23 によるダイナミックな動きは認められない。また NaPi2c 調節機構の詳細の全ては明らかにされていない。

### 9. リン代謝調節機構の新しい展開

ここ数年でリン代謝調節機構において新しい報告がなされている<sup>18)</sup>。その一つ、我々のデータを紹介する<sup>19)</sup>。我々は、細胞膜貫通型タンパク質 Transmembrane protein (Tmem) の一つである Tmem174 が NaPi2a の分解に関与する新しい調節因子であることを明らかにした<sup>19)</sup>。Tmem174 は、腎臓近位尿細管に高発現する膜タンパク質として同定されていたが、その機能・役割について明らかではなかった。我々は、*in silico* 解析から NaPi2a/NaPi2c と発現に関連する分子として Tmem174

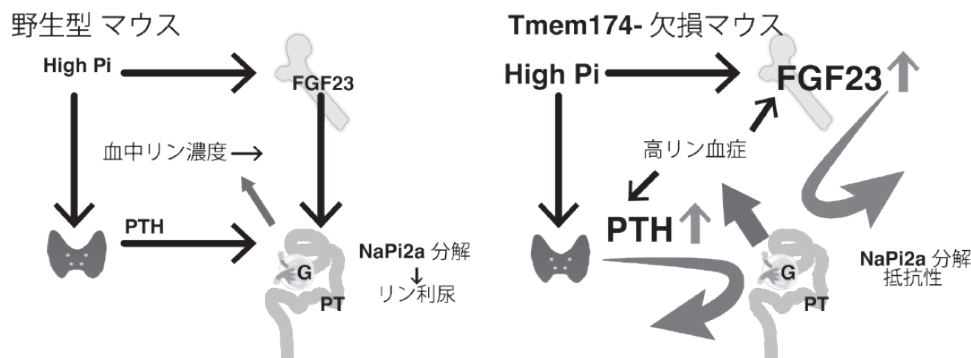


図3 Tmem174 欠損によるリン代謝調節機構の破綻

野生型マウス：高 Pi 負荷は副甲状腺から PTH が、骨から FGF23 が合成・分泌の促進が起こり、腎近位尿細管管腔側に局在するナトリウム依存性 Pi トランスポーター NaPi2a の分解を促進し、リン利尿が促進される。Tmem174 欠損マウス：高 Pi 負荷により PTH や FGF23 が合成・分泌が促進され、腎臓に作用するにもかかわらず、NaPi2a 分解系の破綻が生じている。そのため、血中 Pi 濃度がさらに上昇し、PTH と FGF23 の更なる合成、分泌が生じる。Transmembrane protein (Tmem), Parathyroid hormone (PTH), Fibroblast growth factor23 (FGF23)。

を同定した。Tmem174 ノックアウトマウスを解析したところ、通常食の飼育では血中 Pi 濃度は正常であるにもかかわらず PTH と FGF23 の過剰分泌が認められた。また野生型マウスと比較して NaPi2c の発現は著しく減少していたが、NaPi2a 発現抑制は認められなかった。また Tmem174 ノックアウトマウスは、高リン食を与えることにより、野生型マウスと比較して著しい血中 Pi 濃度の上昇とともに、PTH と FGF23 の更なる上昇が認められた。Tmem174 は、NaPi2a と結合するが、Tmem174 がどのように PTH や FGF23 による調節に関与するかまだ明らかではない。しかしながら Tmem174 欠損により腎臓の NaPi2a における PTH/FGF23 抵抗性が生じている可能性が示唆された (図 3)<sup>19</sup>。このように腎臓における Tmem174 は、血中 Pi 濃度調節に重要な NaPi2a タンパク質発現と PTH および FGF23 分泌調節に必要な役割を果たす新規リン代謝調節因子であることが明らかとなった。現在腎、骨および副甲状腺をつなぐこの新しいネットワークの詳細な解析を進めている。

## 10. おわりに

近年、老化制御に関わる糖質・脂質・蛋白・エネルギー代謝に加え、ミネラルにおいても、老化制御との関係で新しい研究が展開されている。またリンは単独で体内における恒常性を維持しているわけではなく、カルシウムやマグネシウムをはじめとする他のミネラルとのバランスを取る必要がある。事実、主要なリン代謝調節因子である活性型ビタミン D、PTH や FGF23 は、他のミネラルの調節因子でもある。また、血中 Pi 濃度を調節する主要な臓器は腎臓であるが、小腸、骨や副甲状腺など様々な臓器が関与する。よって、ヒトの疾患を理解する上で、生体内ミネラルバランスとは、さまざまな因子を介したマルチミネラルネットワークと多臓器連関を考えて研究し理解する必要がある。これらの研究の進歩が健康寿命の延伸に貢献できることが期待される。

## 利益相反

本発表内容に関して申告すべき COI 状態はない。

## 文献

- 1) Anderson JJB, Klemmer PJ, Watts MLS, Garner SC, Calvo MS. 2020. In: Present Knowledge in Nutrition, 11th ed (Bowman BA, Russell RM eds), Vol 1: Basic Nutrition and Metabolism, p 335-348. Wiley-Blackwell, NJ.
- 2) Hernando N, Gagnon K, Lederer E (2021) Phosphate transport in epithelial and nonepithelial tissue. *Physiol Rev* **101**: 1-35.
- 3) 「日本人の食事摂取基準」策定検討会 (2019) 日本人の食事摂取基準 (2020 年版).
- 4) Sakuma M, Morimoto Y, Suzuki Y, Suzuki A, Noda S, Nishino K, Ando S, Ishikawa M, Arai H (2017) Availability of 24-h urine collection method on dietary phosphorus intake estimation. *J Clin Biochem Nutr* **60**: 125-9.
- 5) Shinozaki N, Murakami K, Asakura K, Uechi K, Kobayashi S, Masayasu S, Sasaki S (2018) Dietary phosphorus intake estimated by 4-day dietary records and two 24-hour urine collections and their associated factors in Japanese adults. *Eur J Clin Nutr* **72**: 517-25.
- 6) Kaneko I, Tatsumi S, Segawa H, Miyamoto KI (2017) Control of phosphate balance by the kidney and intestine. *Clin Exp Nephrol* **21**: 21-6.
- 7) Hernando N, Pastor-Arroyo EM, Marks J, Schnitzbauer U, Knöpfel T, Bürki M, Bettoni C, Wagner CA (2021) 1,25(OH)(2) vitamin D(3) stimulates active phosphate transport but not paracellular phosphate absorption in mouse intestine. *J Physiol* **599**: 1131-50.
- 8) Chande S, Bergwitz C (2018) Role of phosphate sensing in bone and mineral metabolism. *Nat Rev Endocrinol* **14**: 637-55.
- 9) Beck L, Beck-Cormier S (2020) Extracellular phosphate sensing in mammals: what do we know? *J Mol Endocrinol* **65**: R53-63.
- 10) King AJ, Siegel M, He Y, Nie B, Wang J, Koo-McCoy S, Minassian NA, Jafri Q, Pan D, Kohler J, Kumaraswamy P, Kozuka K, Lewis JG, Dragoli D, Rosenbaum DP, O'Neill D, Plain A, Greasley PJ, Jonsson-Rylander AC, Karlsson D, Behrendt M, Stromstedt M, Ryden-Bergsten T, Knöpfel T, Pastor Arroyo EM, Hernando N, Marks J, Donowitz M, Wagner CA, Alexander RT, Caldwell JS (2018) Inhibition of sodium/hydrogen exchanger 3 in the gastrointestinal tract by tenapanor reduces paracellular phosphate permeability. *Sci Transl Med* **10**: eaam6474.
- 11) Murer H, Hernando N, Forster I, Biber J (2000) Proximal tubular phosphate reabsorption: molecular mechanisms. *Physiol Rev* **80**: 1373-409.
- 12) Forster IC, Hernando N, Biber J, Murer H (2013) Phosphate transporters of the SLC20 and SLC34 families. *Mol Aspects Med* **34**: 386-95.
- 13) Segawa H, Kaneko I, Takahashi A, Kuwahata M, Ito M, Ohkido I, Tatsumi S, Miyamoto K (2002) Growth-related renal type II Na/Pi cotransporter. *J Biol Chem* **277**: 19665-72.
- 14) Miyamoto K, Haito-Sugino S, Kuwahara S, Ohi A, Nomura K, Ito M, Kuwahata M, Kido S, Tatsumi S, Kaneko I, Segawa H (2011) Sodium-dependent phosphate cotransporters: lessons from gene knockout and mutation studies. *J Pharm Sci* **100**: 3719-30.
- 15) Biber J, Hernando N, Forster I (2013) Phosphate transporters and their function. *Annu Rev Physiol* **75**: 535-50.
- 16) Wang B, Means CK, Yang Y, Mamonova T, Bisello A, Altschuler DL, Scott JD, Friedman PA (2012) Ezrin-anchored protein kinase A coordinates phosphorylation-dependent disassembly of a NHERF1 ternary complex to regulate hormone-sensitive phosphate transport. *J Biol Chem* **287**: 24148-63.
- 17) Weinman EJ, Biswas RS, Peng G, Shen L, Turner CL,

- EX, Steplock D, Shenolikar S, Cunningham R (2007) Parathyroid hormone inhibits renal phosphate transport by phosphorylation of serine 77 of sodium-hydrogen exchanger regulatory factor-1. *J Clin Invest* **117**: 3412-20.
- 18) Lederer E (2023) Understanding renal phosphate handling: unfinished business. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 10.1097/MNH.0000000000000889. (Online ahead of print).
- 19) Sasaki S, Shiozaki Y, Hanazaki A, Koike M, Tanifuji K, Uga M, Kawahara K, Kaneko I, Kawamoto Y, Wiryasermkul P, Hasegawa T, Amizuka N, Miyamoto KI, Nagamori S, Kanai Y, Segawa H (2022) Tmem174, a regulator of phosphate transporter prevents hyperphosphatemia. *Sci Rep* **12**: 6353.

*J Jpn Soc Nutr Food Sci* **76**: 217-222 (2023)

## Review

# Understanding the Regulatory Mechanisms of Phosphorus Metabolism

—From the Basics to Recent Topics—

Hiroko Segawa<sup>\*,1</sup>

(Received May 22, 2023; Accepted June 8, 2023)

**Summary:** Phosphorus is one of the essential elements of the human body and is required for a variety of processes, including ATP synthesis, signal transduction, and bone mineralization. Phosphorus is found in various foods, such as those with animal protein sources like meat and fish, as well as in dairy products and seeds, and therefore is not deficient or absent in a normal diet. Blood phosphate (Pi) concentrations are controlled by intestinal absorption, bone formation, bone resorption, and renal excretion and reabsorption, which maintain a balance in response to various factors. Intestinal and renal Pi (re)absorption are mediated by Pi transporters, which are strictly mediated by the phosphorus-regulating hormones parathyroid hormone, active vitamin D, and fibroblast growth factor 23. We review the basic mechanisms responsible for regulation of phosphorus homeostasis, as well as novel regulators of phosphorus metabolism that we have recently identified.

**Key words:** intestine, kidney, bone, transporter, FGF23

\* Corresponding author (E-mail: segawa@tokushima-u.ac.jp)

<sup>1</sup> Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, 3-18-15 Kuramoto-cho, Tokushima 770-8503, Japan

## 著者紹介

瀬川 博子 (せがわ ひろこ) / 博士 (栄養学)



徳島大学大学院医歯薬学研究部教授  
 ●専門分野：分子腎臓栄養学、栄養生化学、基礎栄養学、栄養生理学、応用栄養学  
 ●略歴：2000年3月徳島大学大学院栄養学研究科博士後期過程修了、2000年徳島大学医学部助手、2004年徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部助手、2007年徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部助教、2008～2010年米国マサチューセッツ総合病院、ハーバード大学医学部 Endocrine unit 客員研究員、2010年徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス

研究部講師、2015年徳島大学大学院医歯薬学研究部講師、2020年徳島大学大学院医歯薬学研究部教授  
 ●研究テーマと抱負：これまで栄養素トランスポーターの同定、機能解析、生理学的役割および病態との関係を明らかにし、主に栄養学的側面から疾患治療に貢献するための研究を行ってきた。現在は、腎臓領域や骨代謝領域における基礎研究の成果を基盤にして、高齢者の低栄養問題といったライフステージの基盤となる研究や特殊環境(宇宙環境)における栄養学研究の発展を目指している。