

報告番号	甲栄 第209号
論文内容要旨	
氏名	野村 憲吾
題目	Hepatectomy-Related Hypophosphatemia : A Novel Phosphaturic Factor in the Liver-Kidney Axis (肝臓切除後低リン血症：肝臓と腎臓を結ぶ新規リン利尿因子)
<p>無機リン酸 (リン)は、多くの生理機能に関与する必須栄養素である。生体内リン恒常性は、腎臓、腸管、骨、副甲状腺などの臓器を介した多臓器間ネットワークにより維持されているが、その詳細な機構は不明である。また最近では、上記の臓器に加えて肝臓もリン代謝に関与する可能性が示唆されている。これを支持する代表的な臨床報告として、肝臓切除後の低リン血症が挙げられる。本低リン血症は、肝臓切除後速やかに尿中リン排泄が亢進することで起こる。重度の低リン血症は、術後合併症の発症頻度を増加させ、患者の予後不良につながる。このため、肝臓切除後には、低リン血症の発症を予防する必要がある。しかし、尿中リン排泄の異常亢進があるため、静脈内投与により大量のリンを補給しても、患者の血中リン濃度は回復しない。そこで本研究は、肝臓切除後に誘発される低リン血症の発症機構解明し、患者の予後改善に貢献することを目的とした。</p> <p>まず、70%肝臓切除 (Partial hepatectomy: PH)ラットを作製し、リン代謝を詳細に検討した。その結果、PH ラットは臨床報告と同様に、低リン血症と尿中リン排泄の亢進を呈した。腎臓では、リン再吸収を担う2型ナトリウム依存性リン酸トランスポーター (NaPi-IIa, IIc) の膜局在量が減少していた。さらに、尿中リン排泄の調節ホルモンや調節因子について検討したところ、尿中リン排泄を亢進させる副甲状腺ホルモン (PTH)の関与が疑われた。しかし、PTH 分泌能を持たない甲状腺副甲状腺全摘出ラットにおいても、PH 後に尿中リン排泄亢進が認められた。よって、PH 後の尿中リン排泄亢進における PTH の関与は否定された。</p> <p>次に、PH 後の腎臓リン再吸収低下の原因を探るため、DNA マイクロアレイ解析をおこない、PH による腎臓の遺伝子発現の変化を網羅的に検討した。その結果、PH ラットの腎臓では Nicotinamide phosphoribosyltransferase (Nampt) の遺伝子発現が顕著に増加していた。Nampt は、ニコチンアミド (NAM) からのニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD) 合成経路の最初の律速酵素である。実際に、PH ラットの腎近位尿細管において Nampt タンパク発現レベルが上昇し、NAD が増加していた。さらに、NAM 及び NAM の異化代謝産物が尿中で増加していることが明らかとなった。</p> <p>そこで、PH ラットで見られた異常な NAM 代謝の亢進が、腎臓リン再吸収を抑制するか否かを <i>in vivo</i>、<i>in vitro</i> で詳細に検討した。フクロネズミ腎臓近位尿細管 (OK)細胞を用いて、PH ラットの腎臓の NAM 代謝を再現した。OK 細胞に Nampt を過剰発現させ、細胞外 NAM を多量に添加すると、OK 細胞内因性 NaPi-IIa である NaPi-4 の膜局在量が著しく減少した。またこの作用は、Nampt 特異的阻害剤 FK866 の添加により完全に阻害された。次に、Nampt 阻害剤 FK866 をマウスに投与すると、尿中リン排泄が著しく低下した。さらに、PH マウスを作製し、FK866 を投与すると、PH 後の尿中リン排泄の亢進が完全に阻害された。</p> <p>以上の結果より、腎臓内 Nampt を介した NAM 代謝が、肝臓と腎臓を結ぶ新規のリン代謝制御機構として重要な意義を持つことが示された。肝臓切除後の低リン血症は、細胞外に大量の NAM が存在することによる腎近位尿細管 Nampt 活性化を介して、尿中リン排泄が亢進し、発症すると考察された。</p> <p>本研究から得られた成果は、肝臓切除に誘発される低リン血症治療の分子基盤として有用であると考えられる。</p>	

論文審査の結果の要旨	
報告番号	甲栄第 209 号 氏名 野村 憲吾
審査委員	主査 二川 健 副査 阪上 浩 副査 近藤 茂忠
題目	Hepatectomy-Related Hypophosphatemia : A Novel Phosphaturic Factor in the Liver-Kidney Axis. (肝臓切除後低リン血症: 肝臓と腎臓を結ぶ新規リン利尿因子)
著者	Kengo Nomura , Sawako Tatsumi, Atsumi Miyagawa, Yuji Shiozaki, Shohei Sasaki, Ichiro Kaneko, Mikiko Ito, Shinsuke Kido, Hiroko Segawa, Mitsue Sano, Tsutomu Fukuwatari, Katsumi Shibata, Ken-ici Miyamoto. 2013年9月27日 Journal of the American Society of Nephrologyに受理済み
要旨	<p>無機リン酸(リン)は、多くの生理機能に関与する必須栄養素である。生体内リン恒常性は、腎臓、腸管、骨、副甲状腺などの臓器を介した多臓器間ネットワークにより維持されているが、その詳細な機構は不明である。また最近では、上記の臓器に加えて肝臓もリン代謝に関与する可能性が示唆されている。これを支持する代表的な臨床報告として、肝臓切除後の低リン血症が挙げられる。本低リン血症は、肝臓切除後速やかに尿中リン排泄が亢進することで起こる。重度の低リン血症は、術後合併症の発症頻度を増加させ、患者の予後不良につながる。このため、肝臓切除後には、低リン血症の発症を予防する必要がある。しかし、尿中リン排泄の異常亢進があるため、静脈内投与により大量のリンを補給しても、患者の血中リン濃度は回復しない。そこで本研究は、肝臓切除後に誘発される低リン血症の発症機構を解明し、患者の予後改善に貢献することを目的とした。</p> <p>まず、70%肝臓切除(Partial hepatectomy: PH)ラットを作製し、リン代謝を詳細に検討した。その結果、PHラットは臨床報告と同様に、低リン血症と尿中リン排泄の亢進を呈した。腎臓では、リン再吸収を担う2型ナトリウム依存性リン酸トランスポーター(NaPi-IIa, IIc)の膜局在量が減少していた。さらに、尿中リン排泄の調節ホルモンや調節因子について検討したところ、尿中リン排泄を亢進させる副甲状腺ホルモン(PTH)の関与が疑われた。しかし、PTH分泌能を持たない甲状腺副甲状腺全摘出ラットにおいても、PH後に尿中リン排泄亢進が認められた。よって、PH後の尿中リン排泄亢進におけるPTHの関与は否定された。</p> <p>次に、PH後の腎臓リン再吸収低下の原因を探るため、DNAマイクロアレイ解析をおこない、PHに</p>

よる腎臓の遺伝子発現の変化を網羅的に検討した。その結果、PH ラットの腎臓では Nicotinamide phosphoribosyltransferase (Nampt) の遺伝子発現が顕著に増加していた。Nampt は、ニコチンアミド (NAM) からのニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD) 合成経路の最初の律速酵素である。実際に、PH ラットの腎近位尿細管において Nampt タンパク質の発現レベルが上昇し、NAD が増加していた。さらに、NAM 及び NAM の異化代謝産物が尿中で増加していることが明らかとなった。

そこで、PH ラットで見られた異常な NAM 代謝の亢進が、腎臓リン再吸収を抑制するか否かを *in vivo*、*in vitro* で詳細に検討した。フクロネズミ腎臓近位尿細管 (OK) 細胞を用いて、PH ラットの腎臓の NAM 代謝を再現した。OK 細胞に Nampt を過剰発現させ、細胞外 NAM を多量に添加すると、OK 細胞内因性 NaPi-IIa である NaPi-4 の膜局在量が著しく減少した。またこの作用は、Nampt 特異的阻害剤 FK866 の添加により完全に阻害された。次に、Nampt 阻害剤 FK866 をマウスに投与すると、尿中リン排泄が著しく低下した。さらに、PH マウスを作製し、FK866 を投与すると、PH 後の尿中リン排泄の亢進が完全に阻害された。

以上の結果より、腎臓内 Nampt を介した NAM 代謝が、肝臓と腎臓を結ぶ新規のリン代謝制御機構として重要な意義を持つことが示された。肝臓切除後の低リン血症は、細胞外に大量の NAM が存在することによる腎近位尿細管 Nampt 活性化を介して、尿中リン排泄が亢進し、発症すると考察された。

本研究は、ニコチンアミド代謝の肝・腎連関による新たなリン代謝調節機構を明らかにしたものであるとともに、肝臓切除に誘発される低リン血症治療の分子基盤となることから、博士 (栄養学) の授与に値すると判定した。