

論文内容要旨

報告番号	甲 栄 第 247 号	氏名	宮川 淳美
題 目	<p>The sodium phosphate cotransporter family and nicotinamide phosphoribosyltransferase contribute to the daily oscillation of the plasma inorganic phosphate concentration (ナトリウム依存性リン酸トランスポーターとニコチンアミドホスホリボシルトランスフェラーゼは血漿無機リン酸濃度の日内変動に関与する)</p>		
<p>血中無機リン酸 (Pi) 濃度の日内変動は食事摂取に基づいて形成される。高Pi血症の是正にはその形成機序の理解が重要である。特に維持透析患者の死亡リスクは、早朝空腹時のPi濃度と相関があることが分かっている。ヒトやげっ歯類において、食事摂取に応答した血中Pi濃度の日内変動は腸管からのPi吸収、腎臓からのPi排泄、細胞内Pi移行、細胞外Pi濃度を制御することで調節される。しかしながら、結果として生じる血中Pi濃度の日内変動を調節する機序については未だ不明である。そこで我々は、血漿Pi濃度の日内変動における、ナトリウム依存性リン共輸送 Solute carrier 34 (Npt2) ファミリーおよびニコチンアミドホスホリボシルトランスフェラーゼ (Nampt) の役割を調べた。</p> <p>まず、野生型マウスを用いて、血漿Pi濃度は休息期 (昼間) に上昇し、活動期 (夜間) に低下するといった顕著な日内変動を示すこと、尿中Pi排泄の変動と血漿Pi濃度の変動が関連することを明らかにした。しかしながら、既知のPi調節因子である副甲状腺ホルモン、fibroblast growth hormone 23、活性型ビタミンD濃度の日内変動とは連関せず、これらの因子は血漿Pi濃度の日内変動形成を説明できないことが分かった。また、絶食にすると血漿Pi濃度の日内変動が大きく乱れることから、食事摂取の影響が強いことを明らかとした。続いて、腎臓Npt2a、Npt2cと腸管Npt2bタンパク質はダイナミックな日内変動を示すことを見出した。また、Npt2a、Npt2bおよびNpt2c欠損マウスの解析により、血漿Pi濃度の日内変動における腎臓Pi再吸収と細胞内Pi移行の重要性を明らかにした。</p> <p>これまでに我々は肝臓切除により誘発される低Pi血症モデルを解析することで、Nampt/NAD⁺経路を介したNpt2発現調節の存在を明らかにした。そこで次に、Npt2発現変化を伴った日内変動形成機序へのNamptの関わりについて、野生型マウスの活動期、休息期にニコチンアミドおよびNampt特異的阻害剤であるFK866を投与することで検討した。その結果、腎臓Pi排泄の日内変動にはNampt/NAD⁺経路を介したNpt2発現制御が深く関与することを明らかとした。加えて細胞内Pi移行の機序を解析するため、肝臓特異的Nampt欠損マウスを作製して、血漿Pi濃度の日内変動を調べた結果、休息期の血漿Pi濃度の変動が消失した。さらに、全身性Namptヘテロ欠損マウスにおいて、NADレベルは肝臓、腎臓および腸で有意に減少し、血漿Pi濃度の日内変動は著しく減弱した。</p> <p>以上の成果より、血漿Pi濃度の日内変動形成において、Nampt/NAD⁺経路を介した、Npt2発現調節やPiの肝臓への細胞移行が重要な役割を担うことを明らかにした。透析患者の早朝空腹時のPi濃度は、本システムを介した細胞内Pi移行が規定する可能性があり、治療法確立にも貢献できると考えられた。</p>			

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 栄 第 247 号	氏名	宮川 淳美
審査委員	主査 阪上 浩 副査 二川 健 副査 中尾 玲子		
<p> 題目 The sodium phosphate cotransporter family and nicotinamide phosphoribosyltransferase contribute to the daily oscillation of the plasma inorganic phosphate concentration (ナトリウム依存性リン酸トランスポーターとニコチンアミドホスホリボシルトランスフェラーゼは血漿無機リン酸濃度の日内変動に関与する) </p> <p> 著者 <u>Atsumi Miyagawa</u>, Sawako Tatsumi, Wako Takahama, Osamu Fujii, Kenta Nagamoto, Emi Kinoshita, Kengo Nomura, Kayo Ikuta, Toru Fujii, Ai Hanazaki, Ichiro Kaneko, Hiroko Segawa, Ken-ichi Miyamoto </p> <p> 平成29年11月16日 Kidney Internationalに受理済 </p> <p> 要旨 </p> <p> 慢性腎臓病 (CKD) や維持透析患者の死亡リスクは、早朝空腹時の血漿無機リン酸 (Pi) 濃度と相関することが知られている。血漿 Pi濃度は日内変動を示し、その機序は早朝空腹時のPi濃度を規定する重要な要因と考えられている。一方、血漿Pi濃度の日内変動は食事摂取に基づいて形成されるが、Pi摂取量や従来からのPi調節因子は、これらの変動を説明することはできない。そこで、本研究では、血漿Pi濃度の日内変動における、ナトリウム依存性Pi共輸送 Sodium phosphate cotransporter (Npt2) ファミリーおよびニコチンアミドホスホリボシルトランスフェラーゼ (Nampt) の役割に注目して、その関連性を調べた。 </p> <p> まず、野生型マウスを用いて、血漿リン濃度の日内変動を調べた。それらの結果、血漿Pi濃度は休息期(昼間)に上昇し、活動期(夜間)に低下する顕著な日内変動を示すこと、さらに尿中Pi排泄の変化と血漿Pi濃度の変動が連関することを見出した。一方、これらの日内変動は、既知のPi調節因子の日内変動とは相関しなかった。続いて、腎臓Npt2a、Npt2cと腸管Npt2bタンパク質はダイナミックな日内変動を示すことを明らかにした。また、Npt2a、Npt2bおよびNpt2c欠損マウスの解析により、血漿Pi濃度の日内変動における腎臓Pi再吸収と細胞内Pi移行の重要性を明らかにした。次にNpt2発現変化を伴った日内変動形成機序へのNamptの関わりについて、野生型マウスの活動期及び休息期にニコチンアミドおよび Nampt特異的阻害剤であるFK866投与を用いて検討した。その結果、腎臓Pi排泄の日内変動にはNampt/NAD⁺経路を介したNpt2発現制御が深く関与することが明らかとなった。さらに細胞内Pi移行の機序を解析するため、肝臓特異的 Nampt欠損マウスを作製し、血漿Pi濃度の日内変動を調べた結果、休息期の血漿Pi濃度の変動が消失していた。また、全身性Namptヘテロ欠損マウスにおいて、NADレベルは肝臓、腎臓および腸管で有意に減少し、血漿Pi濃度の日内変動は消失した。これらの成果より、血漿Pi濃度の日内変動形成において、Nampt/NAD⁺経路を介した、Npt2発現調節及び肝臓などへの細胞内移行が重要な役割を担うことが明らかになった。 </p> <p> 以上、本研究は、血中リン濃度の日内変動形成における Npt2及び Namptの役割を明らかにしたものであり、CKDや維持透析患者のリン管理に重要な知見を与えることになり、博士(栄養学)の授与に値すると判定した。 </p>			