

## 論文内容要旨

報告番号	甲栄第 298 号	氏名	谷藤 和也
題目	<b>Effects of EOS789, a novel pan-phosphate transporter inhibitor, on phosphate metabolism: Comparison with a conventional phosphate binder</b> (新規総リン酸トランスポーター阻害剤EOS789のリン代謝に対する効果：既存リン吸着剤との比較)		
<p>慢性腎臓病 (CKD) 患者では、腎機能の慢性的な低下により高リン血症を発症する。高リン血症は Parathyroid hormone (PTH) や Fibroblast growth factor (FGF) 23 上昇を引き起こし、異所性石灰化や二次性副甲状腺機能亢進症、心血管疾患に関わる危険因子であることから、CKD 患者におけるリン管理が重要な課題となる。現在の高リン血症治療では、食事からのリン摂取を制限する食事療法とリン吸着剤を用いた薬物療法が用いられている。しかしながら、栄養不良や副作用が問題であり、特に薬物療法に関してはアドヒアランスの低下により、期待する治療効果が得られない問題がある。したがって、トランスポーター阻害剤のような、新規小分子化合物による新たな治療法が求められている。</p> <p>腸管における無機リン酸 (Pi) 吸収は経細胞輸送と細胞間隙輸送が想定されている。経細胞輸送は Pi トランスポーターである NaPi-2b、Pit-1、Pit-2 が関わるということが知られている。我々はこれまでに、腸管 NaPi-2b の制御が CKD における高リン血症治療につながる可能性を提示してきた。しかしながら、臨床試験において、NaPi-2b の阻害剤では高リン血症の治療効果が得られなかったことが報告されている。これは、ヒトでは NaPi-2b よりも Pit-2 の方が腸管で多く発現しており、腸管 Pi 吸収におけるトランスポーターの寄与がマウスと異なるためではないかと考えられた。そこで、我々は NaPi-2b、Pit-1、Pit-2 を阻害する薬剤 EOS789 を開発した。EOS789 の投与により CKD モデルラットの高リン血症や血管石灰化が抑制されたことが明らかとなっており、高リン血症の新たな治療法となりうる可能性がある。しかしながら、リン代謝における EOS789 と既存リン吸着剤の違いは明らかではない。近年、腸管 Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> Exchanger (NHE) 3 の阻害により、細胞間隙からのリン酸輸送が抑制されたことが報告されている。また、NHE3 阻害剤の投与により、透析患者の高リン血症が改善したことが報告されており、リン酸細胞間隙輸送も治療ターゲットとなりうる。本研究では、生体リン代謝における EOS789 と既存リン吸着剤の効果を比較し、さらに EOS789 の Pi 細胞間隙輸送への影響も検討した。</p> <p>腸管リン酸吸収抑制作用が同程度となるように、6週齢のラットに EOS789 (0.15%) あるいは炭酸ランタン (1.74%) を3日間投与し、解析を行った。血中リン濃度はコントロール群と比較し、炭酸ランタン投与群では有意に減少していたが、EOS789 投与群では変化は見られなかった。しかしながら、尿中リン排泄はコントロール群と比較し、どちらも有意に減少していることから、薬剤投与により腸管 Pi 吸収が抑制されていることが確認された。また血中 PTH 濃度はコントロール群と比較し、EOS789 では変化が見られなかったが、炭酸ランタン投与群では有意に減少していることが明らかとなった。NaPi-2b タンパク質発現は、コントロール群と比較し EOS789 投与群では変化が見られなかったのに対し、炭酸ランタン投与群では有意に増加していた。また、EOS789 投与群ではコントロール群と比較し、Pit-1 および NHE3 タンパク質発現が有意に減少していた。さらにイオンの細胞間隙輸送に関わる小腸の Claudin mRNA 発現を検討したところ、コントロール群と比較し、EOS789 投与群では Claudin-15 の遺伝子発現が有意に減少していた。Ussing chamber を用いて腸管の <sup>32</sup>Pi flux 試験を行ったところ、EOS789 は Na 存在下での <sup>32</sup>Pi 経細胞輸送を阻害することが明らかとなった。さらに、EOS789 は Na 非存在下での <sup>32</sup>Pi 細胞間隙輸送も阻害することが示された。</p> <p>以上の結果より、炭酸ランタンと比較し、EOS789 は生体内リン代謝に対して異なる作用を発揮することが示された。これは、EOS789 が炭酸ランタンを用いた治療を代償する可能性がある。EOS789 と既存リン吸着剤との併用は、より効果的な高リン血症治療につながる可能性が考えられた。</p>			

報告番号	甲 栄 第 298 号	氏名	谷藤 和也
審査委員	主査 竹谷 豊 副査 酒井 徹 副査 馬渡一論		
<p>題目 Effects of EOS789, a novel pan-phosphate transporter inhibitor, on phosphate metabolism: Comparison with a conventional phosphate binder (新規総リン酸トランスポーター阻害剤 EOS789 のリン代謝に対する効果：既存リン吸着剤との比較)</p> <p>著者 Kazuya Tanifuji, Yuji Shiozaki, Megumi Koike, Minori Uga, Aoi Komiya, Mizuki Miura, Ayami Higashi, Takaaki Shimohata, Akira Takahashi, Noriko Ishizuka, Hisayoshi Hayashi, Yasuhiro Ichida, Shuichi Ohtomo, Naoshi Horiba, Ken-ichi Miyamoto, Hiroko Segawa</p> <p>令和5年2月27日 Journal of Medical Investigation に受理済</p> <p>要旨 慢性腎臓病 (CKD) に伴う高リン血症は異所性石灰化や二次性副甲状腺機能亢進症、心血管疾患に関わる危険因子であることから、CKD患者におけるリン管理が重要な課題となる。現在の高リン血症治療は、食事リン制限とリン吸着剤が用いられている。しかしながら、栄養不良や副作用が問題であり、特に薬物療法に関してはアドヒアランスの低下により、期待する治療効果が得られない問題がある。従って、トランスポーター阻害剤のような、新規小分子化合物による新たな治療法が求められている。著者らは腸管経細胞無機リン酸 (Pi) 輸送を担う NaPi-2b、Pit-1、Pit-2 に対する阻害剤 EOS789 を開発した。EOS789 は、CKD モデルラットの 高リン血症や血管石灰化を抑制することが明らかとなっており、高リン血症の新たな治療法となりうる可能性があるがリン代謝に対する EOS789 と既存リン吸着剤の違いは明らかではない。本研究は、ラットを用いて生体リン代謝に対する EOS789 と既存リン吸着剤である炭酸ランタンの効果を比較した。</p> <p>腸管 Pi 吸収抑制作用が同程度となるように、6週齢雄性 Wistar ラットに EOS789 (0.15%) また炭酸ランタン (1.74%) を3日間投与し解析を行った。血中リン濃度はコントロール群と比較し、炭酸ランタン投与群では有意に減少したが、EOS789 投与群では変化は見られなかった。しかし、尿中リン排泄はコントロール群と比較し、EOS789 投与群および炭酸ランタン投与群共に有意に減少した。また血中 PTH 濃度はコントロール群と比較し、EOS789 では変化が見られなかったが、炭酸ランタン投与群では有意に減少した。腸管 NaPi-2b タンパク質発現は、コントロール群と比較し EOS789 投与群では変化が見られなかったのに対し、炭酸ランタン投与群では有意に増加した。一方、EOS789 投与群ではコントロール群と比較し、Pit-1 および Na/H 交換輸送体 3 タンパク質発現が有意に減少した。さらにイオンの細胞間隙輸送に関わる小腸の Claudin mRNA 発現を検討したところ、コントロール群と比較し、EOS789 投与群では Claudin-15 の遺伝子発現が有意に減少した。Ussing chamber を用いて腸管 <math>^{32}\text{P}</math>i flux 試験を行ったところ、EOS789 は <math>^{32}\text{P}</math>i の経細胞輸送および細胞間隙輸送の両方を阻害した。</p> <p>以上より、炭酸ランタンと比較し、EOS789 は生体内リン代謝に対して異なる作用を発揮することが示された。本研究の成果は、新規総リン酸トランスポーター阻害剤 EOS789 が効果的な高リン血症治療に役立つ可能性を示すものであり、CKD におけるリン管理に重要な知見が得られたことから博士 (栄養学) 授与に値すると判定した。</p>			