

公募助成「腎不全病態研究助成」研究サマリー

研 究 名	リン負荷感知メカニズムとしての消化管ホルモンの役割を探る
所 属 機 関	大阪大学大学院医学系研究科 腎臓内科学
氏 名	松井 功
<p>Fibroblast growth factor 23 (FGF23)は主に骨細胞・骨芽細胞から分泌されるリン利尿因子であるが、リン負荷が生体に感知されるメカニズムについては不明な点が多く残されている。生理的条件下において経口摂取されたリンが最初に生体に接する部位は消化管である。W.M. Bayliss および E.H.Starling による 1902 年のセクレチン発見以降、消化管は単なる栄養素の消化・吸収臓器ではなく、さまざまなホルモンを産生し内分泌機能を営んでいる事が明らかにされてきた。Peptide YY (PYY)は食欲抑制などに関わる消化管ホルモンであるが、PYY ノックアウトマウスでは骨密度が上昇し、PYY トランスジェニックマウスでは骨密度が低下する事が知られている (PLoS One. 2012;7(7):e40038)。我々は、PYY が腎不全における骨ミネラル代謝にも密接な関係を持つのではないかとこの考えに基づき予備的検討を行い、虚血再灌流による急性腎不全モデルおよび 5/6 腎摘出による慢性腎不全モデルの両者において、マウス血漿 PYY 濃度が上昇していることを見出した。本研究ではこれらの知見を基に、消化管ホルモン PYY がリン負荷センサーとして作用する可能性を検討した。</p> <p>MC3T3E1 細胞を骨細胞様に分化誘導後、PYY にて刺激したところ、PYY が濃度依存性に FGF23 の発現を上昇させることが明らかとなった。我々は心筋細胞において calcineurin/NFAT 系の活性化が FGF23 および GALANT3 の産生を亢進させることを報告しているが、MC3T3E1 細胞において PYY は NFAT の核内移行を促進せず、ルシフェラーゼアッセイを用いた検討においても PYY は MC3T3E1 細胞の calcineurin/NFAT 系を活性化しなかった。このため、PYY による FGF23 産生上昇は calcineurin/NFAT 系以外のシグナル伝達系を介していると考えられた。次に、6週齢雄性 C57BL/6 マウスを無作為に2群に割り振り、1群には正リン餌、もう一群には高リン餌を与え、血漿 PYY 濃度を測定したところ、リン負荷マウスにおいて血漿 PYY 濃度が上昇することが明らかとなった。また正リン餌にて飼育した6週齢雄性 C57BL/6 マウスに vehicleあるいは PYY を浸透圧ポンプを用いて投与し、PYY が血漿 FGF23 濃度に与える影響を検討したところ、PYY が血漿 FGF23 濃度を上昇させることが明らかとなった。さらに、腸管内分泌細胞培養系を用いてリン濃度上昇が PYY の発現を誘導するか検討したが、培地リン濃度上昇による明確な PYY 発現誘導は確認できなかった。腸管内分泌細胞培養系においてはリン酸トランスポーターの発現が低下しており、これが腸管内分泌細胞培養系においてリン濃度上昇による PYY 誘導が確認できなかった一因である可能性が考えられた。</p>	