

公募助成「CKD（慢性腎臓病）病態研究助成」研究サマリー

研究名	カルシウム、及び副甲状腺ホルモンによる FGF23 産生機構の解明
所属機関	東急株式会社東急病院 腎臓・透析内科 診療医長
氏名	内山 威人

[目的] 無機リン酸(Pi)は骨格形成のみならず、遺伝情報の維持と継承、細胞膜構成成分としての機能、エネルギー代謝や血管内皮細胞の機能異常などいくつもの重要な細胞プロセスに関与しており、生体内の Pi 恒常性を維持することは非常に重要である。Pi の維持は腸管からの吸収、骨吸収と骨形成、腎臓からの排泄と再吸収が様々な調節因子に応答することから成り、その調節因子は主に食事性 Pi、副甲状腺ホルモン(PTH)、ビタミン D(VD)、線維芽細胞増殖因子 23(FGF23)であるが、中でも、主に骨細胞、骨芽細胞より産生される FGF23 は血清 Pi レベルを調節する主要なホルモンであり、ミネラルバランスを調節するだけでなく、いわゆる off-target 効果を通じて直接的に様々な臓器に害を及ぼすことが報告され、さらに近年は慢性腎臓病(CKD)患者だけでなく一般集団においても、心機能、脈管構造、炎症、および免疫プロセスなどに影響を与えることが報告されている (Lancet Diabetes Endocrinol. 6 (2018) 319-331)。申請者はラットの副甲状腺を部分的に切除(pPTx)することにより、一時的に低カルシウム、高リン、低 PTH となるが、その後正常状態に回復するモデルを作成している。本研究は部分的副甲状腺切除モデルラットを用いて、術後急性期、及びその回復期を詳細に解析し、Ca、及び PTH が FGF23 産生機構にもたらす機序を明らかにすることを目的とする。

[方法] 以下の 2 つの研究を行い結果を統合、Ca 及び PTH が FGF23 産生機構に与える影響を検討する。

- ① 部分的副甲状腺切除モデルラット急性期における血中、尿中ミネラル調節因子測定：部分的副甲状腺切除モデルラットを作成、術後 3 日目、5 日目、14 日目に採血、採尿を行う。
- ② 部分的副甲状腺切除モデルラット急性期における大腿骨、脛骨の FGF23 調節因子の免疫組織化学染色：術後 3 日目、5 日目、14 日目の部分的副甲状腺切除ラットをアルデヒド固定し、大腿骨をパラフィンに包埋後免疫染色を行う。

[結果] 術後 3 日目、5 日目における血清データに有意差は認めなかった。術後 5 日目 Ca、PTH は優位に減少し、Pi は有意に上昇した。そして iFGF23 は有意に減少し、1,25(OH)₂D も有意に減少した。

今後血清学的に正常副甲状腺機能となる時期を選定し、またラット脱灰標本作成の条件検討を行い、免疫染色を行っていく予定である。

