

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	唾液腺—骨連関モデルを用いた、腎疾患におけるリン代謝および血管石灰化の解明
所属機関	奈良県立医科大学 腎臓内科学
氏名	江里口 雅裕
<p>共同研究者である佐藤匠徳らは高リン負荷—腎疾患モデルマウスの全臓器の網羅的解析（bulk RNAseq）により唾液中に“特異的”に分泌される Proline-rich proteins（PRPs）および破骨細胞に発現する Osteoclast-associated immunoglobulin-like receptor（OSCAR）を新たにリン代謝に関与する因子として見出した。</p> <p>当研究は基礎研究（OSCAR KO マウスを使った慢性腎臓病（CKD）における OSCAR と PRPs によるリン代謝および血管石灰化への関わりを解明）、臨床研究（腎予後や血管石灰化進行に対する唾液中の PRPs の予測能を検討）の2つの柱による双方向的なトランスレーショナルリサーチである。我々は以下の4項目を研究目標として行ってきた。現時点での成果に関しては以下に記載する。</p> <p>①片腎摘-対側腎虚血再灌流マウスモデルに低リンあるいは高リン食摂取時の、臓器連関に注目した各臓器（唾液、腸管、骨、腎臓、副甲状腺）でのリン代謝の検討 腎障害で唾液中 Pi は上昇していた。WT と OSCAR KO で唾液中 Pi に変化はなかったが、OSCAR KO で血中 Pi が上昇する傾向にあった。また、腎障害では、唾液中 Pi と血中 Pi は正に相関しており、OSCAR KO で尿中 Pi 排泄が減少していた。NaPi2b の mRNA 発現は腎障害で低下しており、唾液中 Pi 上昇と矛盾しない結果であった。また、OSCAR KO で NaPi2b の mRNA 発現は低下していた。しかし、骨での FGF23 の mRNA は群間差はなかった。</p> <p>OSCAR KO で尿中 Pi 排泄が低下し、血中 Pi が上昇する傾向にあったことから、OSCAR KO で FGF23 が低下していることが示唆される。骨での FGF23 の mRNA 発現に差はなかったが、転写後修飾を受けている可能性があるため ELISA での iFGF23 測定を予定している。腎障害時において唾液中 Pi、血中 Pi が相関していること、OSCAR KO で NaPi2b の発現に変化がみられたことから、唾液腺での Pi 排泄にも FGF23 が関与している可能性がある。</p> <p>②マウスのアデニン腎症による石灰化モデルの改良 正リン食での 0.2%アデニン食と比較して 1.6%および 2.4%の高リン食での 0.2%アデニン食ではアデニン腎症による腎臓への 2,8-DHA 結晶面積および腎間質の線維化面積が有意に低下していた。そのため、3週間の正リン食での 0.2%アデニン食のちに 1.6%の高リン食での 0.2%アデニン食で 5週間投与することで腎障害およびマウスの生存率を維持した状況で動脈の石灰化を十分に認めるモデルの確立に成功した。</p> <p>③アデニン腎症による血管石灰化モデルにおける OSCAR の関わりを検討 最近ようやくマウスにおける石灰化モデルを確立させたところであり、今後 WT および OSCAR KO マウスにおける石灰化モデルでの検討を行っていく予定である。</p> <p>④臨床研究による「唾液中プロリンリッチ蛋白質（PRPs）が心疾患や腎疾患、および血管石灰化病変に及ぼす影響に関する前向き観察研究」（UMIN：000041335） 2022年7月までに 1037 例の症例を登録し、現在唾液中の PRP も測定されている。本研究においては 2024年3月末を目処に論文化を目指している。</p>	