

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	リン酸トランスポーター新規調節因子 Tmem174 のリン代謝における役割
所 属 機 関	徳島大学 大学院・医歯薬学研究部・応用栄養学分野
氏 名	瀬川博子
<p>Chronic Kidney Disease—. Mineral and Bone Disorder (CKD- MBD) の進行や透析患者の生命予後においてリン酸（以下リン）コントロールは極めて重要と考えられている。リン代謝の異常は早期 CKD から生じており、リンバランスの維持は生命予後を規定する中核的な調節系である。特にリン代謝調節系（リンシグナルネットワーク:P net）を支配する線維芽細胞様増殖因子 23 (fibroblast growth factor 23:FGF23) / a-klotho 系は骨と腎臓を結ぶ、多臓器連関調節系が重要視されている。FGF23 と a-klotho の発見から多くの基礎および臨床研究がなされている。しかし腎機能低下により FGF23 が骨から分泌するが1) 腎臓でのきっかけは？や2) どのように腎臓でのきっかけを骨につなげるのか？という基本的な機序が明らかではない。我々は、その制御機構に、未知の因子が関与している可能性があるとして仮説を立て <i>in silico</i> 解析を行い、新規リン代謝調節分子 Transmembrane (Tmem)174 を同定し報告した (Sasaki S. et al. Sci Rep 2022)。</p> <p>Tmem174 は、腎近位尿細管りんさんトランスポーターNaPi2a の素早い分解調節に関与する分子であり、高リン血症予防に重要な分子である。本研究は、1) リン利尿因子による NaPi2a 内在化機序における Tmem174 の機能解明、2) 腎臓病進展における Tmem174 の役割に焦点を当て解析を進めた。リン利尿因子による NaPi2a 内在化機序における Tmem174 の機能解明する目的で CRISPR/Cas9 システムを使用して Tmem174 ノックアウトオポッサム腎臓由来細胞 (OK) 細胞を作製した。Tmem174KO 細胞では、PTH を添加しても NaPi2a のエンドサイトーシスに続く分解は認められず刷子縁での局在が保たれたままであった。このことは TMEM174 KO マウスで認められた現象と同じであり、Tmem174 存在は、NaPi2a のエンドサイトーシスに重要であることが確認された。本細胞を使用し、詳細に解析する予定である。腎臓病進展における Tmem174 の役割を解明する目的で、急性および慢性腎臓病モデルを作製解析した。葉酸投与急性モデルからは、Tmem174 欠損マウスでは NaPi2a 発現が抑制されず、NaPi2a 内在化障害による高 FGF23 血症・高リン血症を呈し、生存率は野生型葉酸投与急性腎臓病モデルマウスと比較し低下した。Tmem174 は、NaPi2a を制御し血中リン濃度を制御することで腎臓病の進展に関わることが示唆された。慢性モデルは、尿たんぱくの検出が過度に認められたが、腎臓病進展における Tmem174 の役割については、現在解析中である。</p>	