

公募助成「腎不全病態研究助成」研究サマリー

研 究 名	血中リン濃度の日内リズム調節因子の同定と慢性腎臓病進展予防に向けた新戦略
所 属 機 関	滋賀県立大学 人間文化学部 生活栄養学科 臨床栄養学研究室
氏 名	辰巳 佐和子
<p>生活習慣病（肥満、糖尿病や高血圧など）、高齢化社会の加速などにより慢性腎臓病（CKD）のリスクとなる患者の増加を背景として、透析導入数は増加している。そのため、新たな先制治療戦略が必要であることは周知されている。近年の報告で血中リン濃度には、顕著な日内リズムが存在し、高リン血症の是正には、その形成機序の理解が重要であると示されてきた。特に、維持透析患者の死亡リスクは、早朝空腹時のリン濃度が規定するとされているが、その機序は不明のままである。そのため、血中リン濃度の日内リズムを明確にし、その機序を明らかにすることは、早朝空腹時の血中リン濃度を低下させ、死亡リスクを下げることに繋がると考えられる。これまでに我々は、水溶性ビタミンであるニコチンアミド（NAM）の代謝酵素であるニコチンアミドホスホリボシルトランスフェラーゼ（Namp1）が血中リン濃度を制御し、その日内リズム形成を担う可能性について提示してきた。そこで本研究では、「血中リン濃度の日内リズム調節因子の同定」を目指し、慢性腎臓病進展予防に向けた基盤研究を行うことを目的とした。腸管上皮特異的 Namp1 欠損マウスの解析より、腸管上皮における Namp1/NAD システムの活性抑制により、異常なリン吸収促進が生じることが分かった。また、肝臓特異的 Namp1 欠損マウスでは、休息期（明期）から活動期までの間に著しい血中リン濃度の上昇を認めた（ヒトでは早朝空腹時に相当する時間帯）。そしてリン組織移行を検討したところ、肝臓および大腿骨のリン含量が著しく低下していることが分かった。腸管および肝臓 Namp1/NAD 活性を抑制することは FGF23 や PTH の影響を受けず、リン吸収を加速させ、組織からのリン排出を増加させる可能性が示唆された。さらに、肝臓特異的 Namp1 欠損マウス、腸管上皮特異的 Namp1 欠損マウスの肝臓、腎臓、腸管をサンプルとしてメタボローム解析を実施したところ、腎臓において、NAD 関連代謝産物の大きな変動が認められ、Namp1 活性化に関わる代謝産物の候補を見出した。また、膨大な代謝産物の変動を認めるため、引き続き解析を進め、日内リズム調節因子に関与する代謝産物の同定を目指す。また、野生型マウス、肝臓特異的 Namp1 欠損マウスを用いてアデニン誘発性腎機能低下マウスを作成して解析したところ、肝臓特異的 Namp1 欠損では、より高リン血症が重篤化することが分かった。以上より、CKD における早朝空腹時リン濃度の上昇は肝臓 Namp1/NAD システムの活性低下による可能性が示唆され、肝臓 Namp1 は血中リン濃度の日内リズム形成に必須であると考えられた。今後さらなる、肝臓および腸管 Namp1/NAD システムとリン代謝の関わりを明らかにすることで、血中リン濃度の日内リズムを考慮した高リン血症の新たな治療基盤に繋がると考える。</p>	