

## 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	リンシグナルネットワーク (P net) から解き明かす、新規 FGF23 制御機構
所 属 機 関	徳島大学 医歯薬学研究部 応用栄養学分野
氏 名	瀬川 博子
<p>リン代謝調節（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) /klotho をはじめ多臓器連関調節系が明らかにされているが、その詳細は不明である。我々は、その制御機構に関しては、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 in silico 解析を行った結果、リントランスポーターである NaPi2a や NaPi2c など腎臓に存在する Pnet に関わる分子の発現と共に変動する新規分子 Transport-associated protein (TRAP;仮)を同定した。TRAP は、腎臓に最も発現が高い膜タンパク質である。その機能、役割を解明する目的で表現型解析を行ったところ、TRAP KO マウスは、Pi の恒常性は維持されているにもかかわらず、血中 FGF23 濃度や血中 parathyroid hormone(PTH)濃度が野生型マウスと比較して著しい上昇が認められた。FGF23 レベルは血清リンやそのほかの危険因子とは独立して、死亡率と強く関係することが報告されているが、TRAP KO マウスは、現在のところ成長、寿命、炎症、繊維化、貧血、左室肥大などこれまで高 FGF23 による悪い症状は認められず、FGF23 耐性状態を示した。TRAP は、腎臓に発現する Pnet に含まれる新規分子であり、FGF23 制御メカニズムに関与する因子であることが予想されることから TRAP の詳細な解明は、CKD-MBD のみならず FGF23 が関与する疾患の治療標的になる可能性が考えられる。本研究は、新規 Pnet 関連分子 TRAP の FGF23 制御メカニズムを解明することを目的とし検討を行なった。</p> <p>TRAP KO マウスの高 FGF23 血症の原因が NaPi2a 分解機序の破綻によることが関与することを明らかにするため内因性 PTH および FGF23 を低下させ PTH および FGF23 を投与し NaPi2a 発現変動を検討した。TRAP KO マウスでは、リン利尿因子による NaPi2a の速やかな分解が破綻していることが確認された。このことは、血中リン濃度の調節に大きく関わる。TRAP は、NaPi2a 発現に関与しリン代謝に関与する新規調節因子であり、その機構の破綻が FGF23 および PTH 分泌に関与することが示唆された。また、TRAP は、腎近位尿細管に局在するアミノ酸、尿酸やグルコースを輸送するトランスポーターと結合することも観察され、リン代謝のみならず、近位尿細管の栄養素再吸収調節に関わる分子であることも示唆された。</p>	