

## 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	細胞間隙輸送を介した腸管リン吸収メカニズムの解明
所属機関	大阪大学大学院医学系研究科腎臓内科学
氏名	勝間 勇介

CKD 患者では、高リン血症にもかかわらず腸管リン吸収が抑制されず、腸管リン吸収経路の制御は高リン血症治療法開発の重要なターゲットとなる。腸管リン吸収には、経細胞輸送（能動輸送）経路と上皮細胞間隙のタイトジャンクション（TJ）を介した細胞間隙輸送（受動輸送）経路の二つがあり、能動輸送経路の主体であるナトリウム依存性リン酸トランスポーター（NaPi-2b）の阻害薬開発が試みられたが、副作用のため開発が中断されている。このような状況下で近年注目を集めているのが Na<sup>+</sup>/H 交換輸送体（NHE3）阻害薬であり、詳細な機序は不明であるが腸管上皮細胞の TJ を変化させ、リン細胞間隙輸送の抑制により腸管リン吸収を減少させると報告されている。

我々の研究室では以前にリトコール酸（LCA）投与によりリン吸収を増加させたマウスの腸管において claudin 3 の発現が抑制されること、反転腸管法を用いた ex vivo 実験で claudin 3 ノックアウトマウス腸管のリン透過性が亢進すること、LCA はリンの能動輸送に影響を与えないことを報告している（Kidney Int 2020;97:1164 -1180）。以上より claudin 3 が腸管のリン細胞間隙輸送に重要な因子である可能性が示唆されたため、我々は本研究において claudin 3 が腸管のリン細胞間隙輸送に与える影響を評価することとした。

野生型マウスにリン、PTH、FGF23、活性型ビタミン D を投与あるいは野生型マウスに 5/6 腎摘術を行い、各刺激により腸管 claudin 3 の発現がどのように変化するか western blot 法で確認した。高リン食摂取マウスは正リン食摂取マウスに比べて小腸の claudin3 蛋白の発現が低下することを確認した。その他の PTH、FGF23、活性型ビタミン D を投与、5/6 腎摘術では我々の実験系においては小腸の claudin3 蛋白の発現に影響を認めなかった。高リン食は正リン食に比べて NaPi-2b flox/flox, villin Cre-マウスにおいても野生型マウスと同様に小腸の claudin3 蛋白の発現を低下させたが、NaPi-2b flox/flox, villin Cre+マウスにおいては高リン食と正リン食摂取による小腸の claudin3 蛋白の発現に変化はなかった。以上より食餌性のリンは小腸において NaPi-2b を介して claudin3 の蛋白発現を調節していることが示唆された。

また片腎摘を行った野生型および claudin 3 全身ノックアウトマウスに高リン食を摂取させ、腎石灰化について Von Kossa 染色で検討を行った。結果はノックアウトマウスでは野生型マウスと比べて腎石灰化が増悪していた。claudin3 全身ノックアウトマウスでは野生型ノックアウトマウスと比べて腸管から体内に吸収されるリンが増加している可能性が示唆されたが、腎臓における claudin 3 欠損の影響を除外できないため、腸管特異的 claudin3 ノックアウトマウスで同様の検討を行う予定である。