

新規肝リン利尿因子が繋ぐ多臓器連関制御と慢性腎臓病治療

関連するSDGsの国際目標



人間文化学部 生活栄養学科 教授 辰巳 佐和子

研究分野 : 臨床栄養学、腎臓内科学、骨代謝学

https://statsumilab.weebly.com

人間文化学部

臨床栄養学は、病態栄養解明とそれを基盤とした栄養管理の理解にある。我々の研究室では栄養代謝学的に問題のある疾病の発症機序の解明研究と、その成果に基づいた栄養管理法の開発を行なっています。特に国民病のひとつである、慢性腎臓病におけるミネラル代謝異常発症機序解明と進展予防、治療につながる栄養管理法の開発を目指しています。

■多臓器にわたるリン代謝の機序解明

無機リン酸イオン（以下リン）は ATP、核酸合成、細胞膜や骨格形成に必須のイオンである。生体におけるリン代謝は、腸管、骨吸収と骨形成、腎臓などが様々な調節因子に応答し、厳密な制御が行われている。腎近位尿細管におけるリン再吸収機構は、血中リン濃度を調節する中心的な役割を有している。加齢や腎臓病などで機能低下が生じると、リン代謝異常が惹起され骨疾患、心臓病、腎不全や寿命短縮などを引き起こす為、その破綻は生体に重大な問題となる。しかしながら、リン代謝の調節系は未だ不明な点も多い。我々は既存のリン代謝調節系に加えて、最近肝臓を中心とした、新しい代謝系（Namp1/NAD経路）を見出した。この経路は慢性腎臓病進展予防、寿命制御、エネルギー代謝にも積極的に関与しているため、重要な経路であり、さらにその詳細な機序解明のため、多くの遺伝子組み換え動物を利用し解析を行なっている。

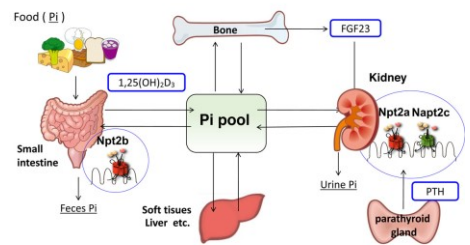
■慢性腎臓病進展予防につながる肝リン利尿因子の探索

慢性腎臓病（CKD）の予後悪化因子である高リン血症は、早期からの全身性リン代謝異常により生じるとされるが、詳細は不明である。我々の研究で得られた新規概念である『肝リン利尿因子が繋ぐ多臓器連関制御』の解明は重要であると考えられる。肝臓切除後NAD⁺合成速酵素であるNamp1が腎臓リン排泄に関与することを初めて提示した（J Am Soc Nephrol. 2014）。肝利尿因子とNamp1を介した新しいリン代謝系は、1) 各組織へのリン移行調節を担う 2) リン代謝の日内リズム形成の中心であることを証明する。本研究はCKDの早期リン代謝異常の改善による異所性石灰化予防、リン管理（食事時間、食事法）腎保護の基盤研究になり、肝利尿因子をターゲットとした先制治療法の構築に貢献することになる。

■リン代謝の日内リズムを考慮した慢性腎臓病治療法

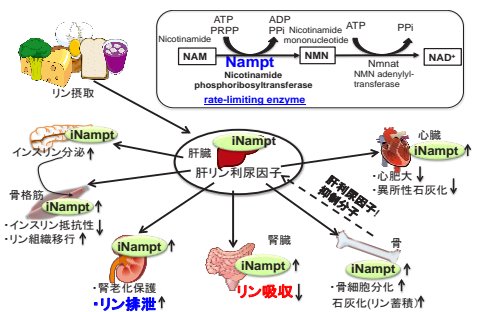
血中リン濃度には、顕著な日内リズムが存在し、高リン血症の是正には、その形成機序の理解が重要である。特に、維持透析患者の死亡リスクは、早朝空腹時のリン濃度が規定するとされている。齧歯類やヒト研究から、その日内リズムは、食事に起因した腸管吸収と腎臓排泄、骨や軟組織への移行により複雑に制御されるが、形成機序は不明である。最近我々はリン代謝の日内リズムとその形成機序に、肝リン利尿因子とNamp1/NAD経路の関与を見出した（Kidney int. 2018）。これらの成果をより、肝リン利尿因子の分泌促進を促す食品の探索と、慢性腎臓病進展予防の食管理方法を開発中である。

血中リン濃度の恒常性維持—多臓器連関制御

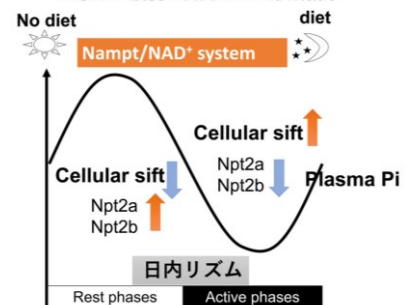


骨（骨形成、骨吸収）、腸管（吸収）、腎臓（排泄 再吸収）組織移行および分泌を介し、血中リン濃度の恒常性が維持される

想定される肝リン利尿因子の役割



血漿リン濃度の日内リズム形成機序



共同研究：これらの研究内容に関して、他大学との共同研究を実施している。