

令和 2 年 7 月 8 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09728

研究課題名(和文)リン代謝神経ネットワーク調節機構の存在とその破綻

研究課題名(英文)Phosphate metabolism neural network and disruption

研究代表者

瀬川 博子(SEGAWA., Hiroko)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・講師

研究者番号：70325257

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、既存のリン代謝調節因子を介さない臓器間ネットワークを解明するために、腸管をリン感受の発信源として腸管-唾液腺および腸管-腎臓に神経ネットワークを介する相互作用があるという仮説をたて検討した。本研究の結果から、腸管を介するリン負荷には神経を介する相互作用の存在が示唆された。腸管特異的リン酸トランスポーターノックアウトマウスにおいて、リン負荷応答の破綻が生じていたことより、腸管管腔内におけるリン濃度を感受する分子の一つとして腸管リン酸トランスポーターが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生体内において、リン濃度は厳密に調節されているが、これまでリン代謝はカルシウム代謝に付随した調節系で制御されていると考えられて来た。近年新しいリン代謝調節系が明らかとなって来た。しかし、未だ不明な点が多い事、様々な分子が同定されたが、それらの調節機構を検討された臓器は限られている。本研究は、特に消化管に注目し、消化管と多臓器との新しい繋がりを導くことを目的として行なった。このメカニズムの解明は正常成長不全、CKD患者、高齢者における治療につながることを期待できる。また、唾液腺を分子標的とする新しいリン調節薬の開発が期待できる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we conducted the following studies to clarify the existing multi-organ network without regulatory factors. 1)Gastrointestinal tract -Salivary glands, 2) Gastrointestinal tract -Kidney, 3) Gastrointestinal tracts -Nerve.

The present study suggested that there is a nerve-mediated interaction in the Pi load through the intestinal tract. Intestinal-specific Pi transporter knockout mice were disrupted in the Pi-loading response, suggesting that the intestinal Pi transporter is one of the molecules that is sensitive to Pi level in the intestinal lumen.

研究分野：分子腎臓栄養学

キーワード：リン 腎臓 腸 唾液腺

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

無機リン(以下リン)は、骨の重要な構成要素であるだけでなく、高エネルギーリン酸化合物の構成成分としてエネルギー代謝の維持に、さらに細胞膜のリン脂質を構成し、細胞膜機能の維持のうえでも重要な役割を果たしている。もちろん生体内における様々な代謝経路や酸化的ストレス経路に関連する重要なタンパク質の働きなどにもリン酸化としてリンは関係する。このように多くの生理機能を担うリンの生体濃度は厳密にコントロールされており、この恒常性の破綻は骨代謝異常、成長遅延のみならず生命の危険をも招く。とりわけ腎臓でのリン排泄が不十分である慢性腎臓病(Chronic Kidney Disease:CKD)患者における高リン血症は、異所性石灰化のリスクファクターであり、患者の生命予後に関与するファクターであることが、現在では広く認識され、細胞外の高濃度のリン自体が全身の細胞・組織に対してリン毒性/リンストレスを引き起こすことが報告されており、CKDに伴う骨代謝障害-心血管障害(CKD-MBD-CVD)は重要な課題である。生体内のリンは副甲状腺ホルモン(PTH)、ビタミンD、近年明らかにされたFibroblast growth factor (FGF)23/Klothoなどの因子が関与し腸管吸収/排泄、腎臓再吸収/排泄や骨形成・骨吸収を調節し生体内での恒常性を維持している。リン利尿ホルモンであるPTHは副甲状腺から、FGF23は骨から分泌されその最終効果臓器である腎臓でその作用を発揮する。生体内リン代謝調節に大きな関わりをもつ臓器は入り口となる腸管、最終調節をする腎臓、貯蔵する骨である。またリン利尿因子PTHを分泌する副甲状腺やFGF23を分泌する骨は生体内リン濃度を感知する臓器とも考えられる。このことは既にリン代謝には血液リン-副甲状腺-骨-腎臓という多臓器が関与することが示されている。しかしながら、これらの全てのシステムティックなつながりについては未だ未解決な部分が多い。生体外から生体内へリンが最初に到達するのは、消化管(口腔-腸管)である。リン代謝多臓器ネットワークにおける消化管の役割は単なるリンの生体内への入り口と考えられるが、我々は腸管を食事性のリンを感知する臓器であると提唱する。この仮説は、国内外を問わず注目されているが、その機序、分子メカニズムの全てが明らかでないため解決に至っていない。

2. 研究の目的

本研究では、既存のリン代謝調節因子を介さない臓器間ネットワークを解明するために、腸管をリン感受の発信源としてa, 腸管-唾液腺、b, 腸管-腎臓、c, 腸管-脳の神経ネットワークを介する相互作用があるという仮説をたて検討した。

3. 研究の方法

動物

徳島大学動物実験委員会の許可の下、徳島大学動物実験指針に従い行った。ラットおよびマウスは恒温の飼育室で明暗サイクルの条件下、プラスチックケージ内で実験動物用固形飼料(MF)と水道水の自由摂取により飼育した。

マウスゲノム判定

腸管特異的リントランスポーターノックアウトマウスゲノム判定を行うため、マウス耳片に溶解液(50 mM Tris-HCl pH8.0、20 mM EDTA、100 mM NaCl、1% SDS、Proteinase K 300 mg/ml、Proteinase 200 mg/ml) 300 μ lを加えて混和し、50 $^{\circ}$ Cで12時間インキュベートした。その後、TE飽和フェノール(pH8.0)を300 μ l添加し、1時間混和し、15000 rpmで15分間遠心し、その上清75 μ lに、3 M NH₄OAcを7.5 μ l、95% EtOHを150 μ l添加して-20 $^{\circ}$ Cで2時間静置した。その後、12000 rpmで10分間遠心し、上清を捨て80% EtOHを500 μ l添加し、12000 rpmで5分間遠心し、生じた沈殿を真空乾燥させた。この沈殿を滅菌水50 μ lに溶解したものをゲノムDNAサンプルとした。ゲノムDNAサンプル1 μ lをリントランスポーターおよびVillin Cre recombinaseプライマーを用いてPCRにて判定した。PCR反応条件は、10 x Ex Taq Buffer、dNTP Mixture for PCR、Ex Taq[®] Hot Start Version (Takara Bio Inc., Shiga, Japan)にて〔94 $^{\circ}$ C 2分、(94 $^{\circ}$ C 30秒、60 $^{\circ}$ C 30秒、72 $^{\circ}$ C 1分)30サイクル、72 $^{\circ}$ C 5分〕で行った。得られたPCR産物を2%アガロースゲルにて電気泳動後、エチジウムブロマイド染色し、得られたバンドによりゲノム判定を行った。

迷走神経切除術と確認

9週齢の雄性Wistar系ラットにソムノペンチル(麻酔)40mg/Kgを腹腔内に投与し、麻酔が効くのを待ちその後腹部の毛を剃った。胸骨剣状突起直下から臍下腹部までメスとハサミで正中切開した。鉗子で腹膜を上げ、臓器を見やすくし、肝胃間膜、肝十二指腸間膜を丁寧に切開し胃の幽門部と噴門部を見やすくした。下部食道の両側に左右迷走神経幹があることを確認した後、血管を傷つけないように切除した。幽門狭窄を抑制するため幽門括約筋を0.5 mmほど縦方向に切開し、切開方向と垂直方向に針と縫合糸で縫合を行った。ペニシリン・ストレプトゾトシン溶液を腹膜内に投与後、腹膜と筋層を縫合し、縫合部をヨードチンキで消毒した。また迷走神経を肉眼で判別するため、0.4%メチレンブルー2.5mlと7.5mlの水を混合したものに、800 mgのチオ硫酸ナトリウムを溶かし、加熱後、pHを3.5に調節した溶液で染色した。

カオリンペレットはアラビアゴムとカルミンを蒸留水80mlに十分に攪拌した。カオリンを徐々に加えていき、蒸留水も最終的に94mlまで様子を見ながら増加させ、Figure1の左の写真の状

態になるまでゴムベラで混ぜた。MF と同様の太さになるまで細く引き伸ばし、MF と同じ大きさ
にカットして 1 日紫外線照射を行い滅菌すると同時に乾燥させた。

餌

実験開始後の 6 日間は米国国立栄養研究所 (AIN) により決定された AIN93G 変型食を基本とした
低リン食 (0.02% Pi, 0.6% Ca diet) と水道水の自由摂取で飼育し、7 日目に高リン食 (1.2% Pi,
0.6% Ca diet) および高リン水 (2.5 M 100 μ l; NaH₂PO₄: Na₂HPO₄=19:81, pH 7.4)
で高リン負荷を行なった。また、低リン食応答実験は、高リン食と水道水の自由摂取で 6 日間飼
育し、7 日目に低リン食を与え、反応を検討した。慢性的な低リンおよび高リン食は、2 時間の
時間制限で餌を与えた。

血漿、尿中測定項目

各マウスより得た血漿および尿を以下の各種キットを用いて測定した。無機 Pi 濃度は p-メチ
ルアミノフェノール還元法を用いたホスファ C テスト Kit (Wako, Osaka, Japan)、カルシウム
(Ca) 濃度はメチルキシレノールブルー発色法を用いたカルシウム E テスト Kit (Wako, Osaka,
Japan)、クレアチニン濃度は酵素法を用いたクレアチニンキット L タイプ CRE M (Wako, Osaka,
Japan)。血漿 PTH 濃度は、PTH ELISA Kit (Immunotopics Inc., San Clemente, CA) を用いて
測定した。

Total RNA 抽出および PCR

エーテル麻酔下で摘出した組織に重量の約 10 倍容の ISOGEN (Wako, Osaka, Japan) を加え、
ポリトロンでホモジナイズした。ISOGEN 1 ml につき 0.2 ml のクロロホルムを加え、白濁する
までボルテックスし室温で 2 分間静置した後、15000 rpm (4) で 15 分間遠心した。次に水層
を回収し、そこへ等量の 2-プロパノールを加えてボルテックスでよく混和し、室温で 10 分間静
置した後、15000 rpm (4) で 20 分間遠心した。生じた沈殿を 80% エタノールで洗浄、真空乾
燥させた。得られた沈殿を滅菌水に溶解し、total RNA とした。total RNA を DNase (Invitrogen,
Carlsbad, CA) 処理し、M-MLV reverse transcriptase (Invitrogen, Carlsbad, CA) と反応させ
て cDNA を合成した。合成した cDNA を用いて PCR 反応を行った。得られた PCR 産物をアガロ
ースゲルにて電気泳動後、エチジウムブロマイド染色した。

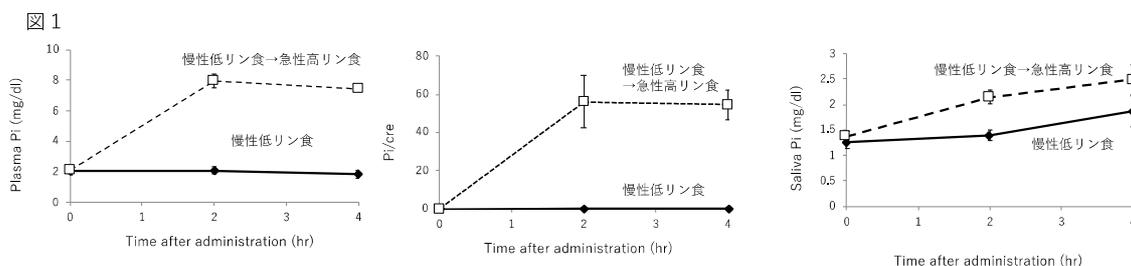
統計

統計学的解析は Student 's *t*-test、および ANOVA で行い、誤差は SEM を用いた。**p*<0.05;
***p*<0.01 を有意差ありとした。

4. 研究成果

(1) 腸管 唾液腺連関

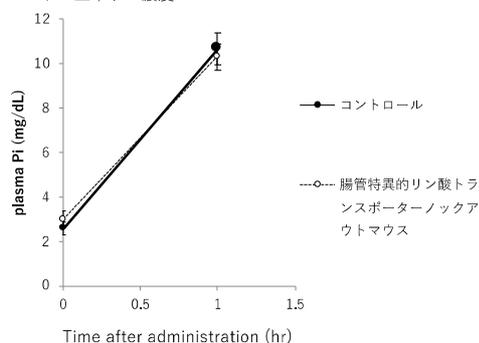
野生型、コントロールマウスおよび腸管特異的のリントランスポーターノックアウトマウスを用
いて検討した。マウスに慢性的に食餌リン含量の低い食餌 {low Pi (LP) 食} を 1 週間 (摂餌時間
は、2 時間制限) と与え 7 日目の試験日に高リン {High Pi (HP)} に切り替え、餌投与 0, 2, およ
び 4 時間後の血液、尿を採取し、生化学データを測定した。野生型マウスにおける血液、尿中生



化学データを図 1 に示した。野生型マウスにおいて、高リン水負荷後のマウスの血漿、尿および
唾液サンプルを解析した。高リン食投与後 1 時間において、血中カルシウム濃度の有意な低下および血
中リン濃度の有意な上昇がみられ (Fig. 5A)、尿中カルシウム排泄は有意に減少 (データ示さず)、尿中
リン排泄は有意に増加した (図 1 左、中)。また高リン食投与後 1 時間において、唾液カルシウム濃度は
有意に減少 (データ示さず)、唾液リン濃度は有意に上昇した (図 1 右)。

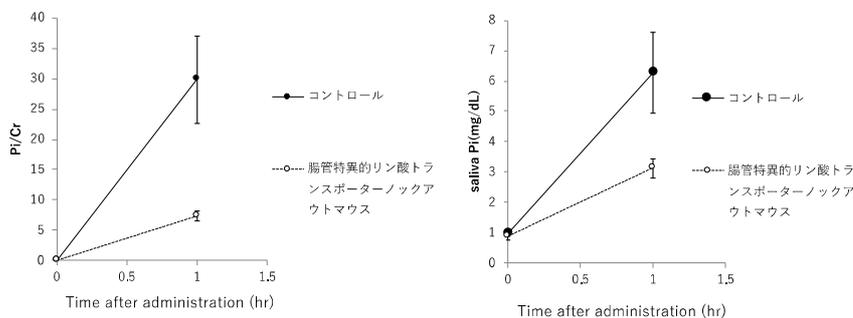
腸管特異的のリントランスポーターノックアウトマウスについて検討した (図 2)。高リン食の代わり
に高リン水をゾンデで投与して、投与 0, 1, およ
び 4 時間後の血液、尿を採取し、生化学データを測
定した。腸管特異的のリントランスポーターノックア

図 2-1 腸管特異的のリントランスポーターノックアウトマウス血中リン濃度



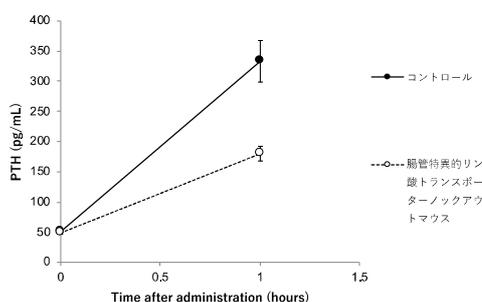
ウトマウスにおける投与後1時間の血液、尿中生化学データを図2に示した。コントロールマウスにおいて、高リン水投与後のマウスの血漿、尿および唾液サンプルを解析した。高リン水投与後1時間において、0時間と比較して血中カルシウム濃度の有意な低下データ示さず)および血

図2-II 腸管特異的のリントランスポーターノックアウトマウス尿中リン排泄率および唾液リン濃度



中リン濃度の有意な上昇がみられ(図2-I)尿中カルシウム排泄は有意に減少(データ示さず)尿中リン排泄は有意に増加した(図2-II)。また高リン水投与後1時間において、唾液カルシウム濃度は有意に減少(データ示さず)唾液リン濃度は0時間と比較して有意に上昇した(図2-II)。腸管特異的のリントランスポーターノックアウトマウスにおいては、血中リン濃度は、コントロールマウスと同様に1時間での上昇が認められたが(図2-I)、尿中リン排泄は、コントロールと比較してその上昇は、わずかであった(図2-II)。しかしながら唾液リン濃度は、コントロールマウスと比較して著しい上昇が認められた(図2-II)。さらにリン利尿因子PTH分泌は、野生型およびコントロールマウスでは、高リン食または高リン水投与1時間で有意な上昇が認められたが、腸管特異的のリントランスポーターノックアウトマウスでは、その上昇はわずかであった(図3)。

図3



(2) 迷走神経を介するリン代謝調節機構

迷走神経切除術の構築

ラットを用いて迷走神経切除術を行なった。迷走神経肉眼で判別するため染色し、上記の通り迷走神経切除手術を行なった。迷走神経切除の確認するため、術後のラットに硫酸銅を投与し異食行動の有無を検討し確認した。偽手術群では、硫酸銅投与後異食行動を示したが、摘出群では、異食行動を示さなかった。異食行動の確認には、カオリンペレットの糞便中への排出により確認した。

急性リン負荷試験

ラットを6日間LP食で飼育し、迷走神経切除術を行なった。3-5日間回復期間(LP食を与える)をとり、異食行動試験で切除の確認を行い10-12日目に急性リン負荷試験(リン水)を行なった。両群とも血中カルシウム濃度は、投与後緩やかに低下し、また両群間に有意な違いは認められなかった。血中リン濃度変化は、偽手術群において経時的に血中リン濃度の上昇が認められ、投与30分で最大値を示し、その後平衡状態を保ち低下した。一方、切除群における血中リン濃度は経時的に上昇を続け、60分でも低下が認められなかった。リン負荷60後の尿中リン排泄は、偽手術群と比較して切除群において有意に抑制されていた。リン利尿因子であるPTH濃度を測定したところ、リン負荷60分後において偽手術群と比較して、切除群では低値を示していた。リン水の静脈内投与によるリン負荷に対するこれらの応答は、血中リン濃度の上昇、尿中リン排泄の上昇、PTHの上昇が両群間で違いは無かった。

(3) リン負荷による関連分子の動き

[腸管-唾液腺] 偽手術群では急性リン負荷により唾液リン排泄の増加と唾液腺に発現するリン酸トランスポーターはエンドサイトーシスを起こし発現減少を示した。迷走神経切除術群では、唾液リン排泄の増加割合は増加し、リン酸トランスポータータンパク質発現の素早い減少も同様に認められた。

[腸管-腎臓] 偽手術群では急性リン負荷により尿へのリン排泄の増加と腎近位尿細管に発現するリン酸トランスポーターはエンドサイトーシスを起こし発現減少を示した。切除術群では、尿中リン排泄の増加は減少し、リン酸トランスポータータンパク質発現の素早い減少は、時間的に遅れが認められた。腎臓リン酸トランスポーターmRNA発現に両群間に違いが認められなかった。

(4) まとめ

腸管を介するリン負荷は神経を介するシグナルが存在することが示唆された。腸管特異的のリントランスポーターノックアウトマウスにおいて、リン負荷応答の破綻が生じていたことより、腸管腔内におけるリ

ン濃度を感じシグナルを伝達する分子の一つとして腸管リン酸トランスポーターが候補として考えられる。マウスでは、腸管リン酸トランスポーター分子は小腸下部に、人においては上部に局在する。種により本分子の発現量および局在が異なるが、これは、それぞれの食餌(事)組成や生活環境の違いなど考える必要がある。

1. Maeda A, Fukushima N, Horiba N, Segawa H, and Miyamoto KI. The Role of Extracellular Phosphate Levels on Kidney Disease Progression in a Podocyte Injury Mouse Model. *Nephron*. 2019;1-12.
2. Ikuta K, Segawa H, Hanazaki A, Fujii T, Kaneko I, Shiozaki Y, et al. Systemic network for dietary inorganic phosphate adaptation among three organs. *Pflugers Arch*. 2019;471(1):123-136.
3. Hanazaki A, Ikuta K, Sasaki S, Sasaki S, Koike M, Tanifuji K, et al. Role of sodium-dependent Pi transporter/Npt2c on Pi homeostasis in klotho knockout mice different properties between juvenile and adult stages. *Physiological Reports*. 2019.
4. Fujii T, Shiozaki Y, Segawa H, Nishiguchi S, Hanazaki A, Noguchi M, et al. Analysis of opossum kidney NaPi-IIc sodium-dependent phosphate transporter to understand Pi handling in human kidney. *Clin Exp Nephrol*. 2019;23(3):313-324.
5. Fujii T, Segawa H, Hanazaki A, Nishiguchi S, Minoshima S, Ohi A, et al. Role of the putative PKC phosphorylation sites of the type IIc sodium-dependent phosphate transporter in parathyroid hormone regulation. *Clin Exp Nephrol*. 2019;23(7):898-907.
6. Sasaki S, Segawa H, Hanazaki A, Kirino R, Fujii T, Ikuta K, et al. A Role of Intestinal Alkaline Phosphatase 3 (Akp3) in Inorganic Phosphate Homeostasis. *Kidney Blood Press Res*. 2018;43(5):1409-1424.
7. Miyagawa A, Tatsumi S, Takahama W, Fujii O, Nagamoto K, Kinoshita E, et al. The sodium phosphate cotransporter family and nicotinamide phosphoribosyltransferase contribute to the daily oscillation of plasma inorganic phosphate concentration. *Kidney Int*. 2018;93(5):1073-1085.
8. Kaneko I, Segawa H, Ikuta K, Hanazaki A, Fujii T, Tatsumi S, et al. Eldecalcitol Causes FGF23 Resistance for Pi Reabsorption and Improves Rachitic Bone Phenotypes in the Male Hyp Mouse. *Endocrinology*. 2018;159(7):2741-2158.
9. Ikuta K, Segawa H, Sasaki S, Hanazaki A, Fujii T, Kushi A, et al. Effect of Npt2b deletion on intestinal and renal inorganic phosphate (Pi) handling. *Clin Exp Nephrol*. 2018;22(3):517-528.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Kaneko Ichiro, Segawa Hiroko, Ikuta Kayo, Hanazaki Ai, Fujii Toru, Tatsumi Sawako, Kido Shinsuke, Hasegawa Tomoka, Amizuka Norio, Saito Hitoshi, Miyamoto Ken-ichi	4. 巻 159
2. 論文標題 Eldecalcitol Causes FGF23 Resistance for Pi Reabsorption and Improves Rachitic Bone Phenotypes in the Male Hyp Mouse	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Endocrinology	6. 最初と最後の頁 2741 ~ 2758
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/en.2018-00109	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Sasaki Shohei, Segawa Hiroko, Hanazaki Ai, Kirino Ruri, Fujii Toru, Ikuta Kayo, Noguchi Miwa, Sasaki Sumire, Koike Megumi, Tanifuji Kazuya, Shiozaki Yuji, Kaneko Ichiro, Tatsumi Sawako, Shimohata Takaaki, Kawai Yoshichika, Narisawa Sonoko, Millan JoseLuis, Miyamoto Ken-ichi	4. 巻 43
2. 論文標題 A Role of Intestinal Alkaline Phosphatase 3 (Akp3) in Inorganic Phosphate Homeostasis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Kidney and Blood Pressure Research	6. 最初と最後の頁 1409 ~ 1424
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000493379	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Tatsumi Sawako, Katai Kanako, Kaneko Ichiro, Segawa Hiroko, Miyamoto Ken-ichi	4. 巻 471
2. 論文標題 NAD metabolism and the SLC34 family: evidence for a liver-kidney axis regulating inorganic phosphate	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pflugers Archiv - European Journal of Physiology	6. 最初と最後の頁 109 ~ 122
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00424-018-2204-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Fujii Toru, Shiozaki Yuji, Segawa Hiroko, Nishiguchi Shiori, Hanazaki Ai, Noguchi Miwa, Kirino Ruri, Sasaki Sumire, Tanifuji Kazuya, Koike Megumi, Yokoyama Mizuki, Arima Yuki, Kaneko Ichiro, Tatsumi Sawako, Ito Mikiko, Miyamoto Ken-ichi	4. 巻 23
2. 論文標題 Analysis of opossum kidney NaPi-IIc sodium-dependent phosphate transporter to understand Pi handling in human kidney	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology	6. 最初と最後の頁 313 ~ 324
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-018-1653-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ikuta Kayo, Segawa Hiroko, Hanazaki Ai, Fujii Toru, Kaneko Ichiro, Shiozaki Yuji, Tatsumi Sawako, Ishikawa Yasuko, Miyamoto Ken-ichi	4. 巻 471
2. 論文標題 Systemic network for dietary inorganic phosphate adaptation among three organs	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pflugers Archiv - European Journal of Physiology	6. 最初と最後の頁 123 ~ 136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00424-018-2242-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Maeda Akira, Fukushima Naoshi, Horiba Naoshi, Segawa Hiroko, Miyamoto Ken-ichi	4. 巻 1
2. 論文標題 The Role of Extracellular Phosphate Levels on Kidney Disease Progression in a Podocyte Injury Mouse Model	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nephron	6. 最初と最後の頁 1 ~ 12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000497118	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujii Osamu, Tatsumi Sawako, Ogata Mao, Arakaki Tomohiro, Sakaguchi Haruna, Nomura Kengo, Miyagawa Atsumi, Ikuta Kayo, Hanazaki Ai, Kaneko Ichiro, Segawa Hiroko, Miyamoto Ken-ichi	4. 巻 8
2. 論文標題 Effect of Osteocyte-Ablation on Inorganic Phosphate Metabolism: Analysis of Bone?Kidney?Gut Axis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Frontiers in Endocrinology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fendo.2017.00359	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ikea Kayo, Segawa Hiroko, Sasaki Shohei, Hanazaki Ai, Fujii Toru, Kushi Aoi, Kawabata Yuka, Kirino Ruri, Sasaki Sumire, Noguchi Miwa, Kaneko Ichiro, Tatsumi Sawako, Ueda Otoya, Ichida Yasuhiro, Maeda Akira, Jishage Ken-ichi, Horiba Naoshi, Miyamoto Ken-ichi	4. 巻 11
2. 論文標題 Effect of Npt2b deletion on intestinal and renal inorganic phosphate (Pi) handling	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology	6. 最初と最後の頁 1497 ~ 1503
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-017-1497-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kaneko Ichiro, Tatsumi Sawako, Segawa Hiroko, Miyamoto Ken-ichi	4. 巻 21
2. 論文標題 Control of phosphate balance by the kidney and intestine	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology	6. 最初と最後の頁 21 ~ 26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-016-1359-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyagawa Atsumi, Tatsumi Sawako, Takahama Wako, Fujii Osamu, Nagamoto Kenta, Kinoshita Emi, Nomura Kengo, Ikuta Kayo, Fujii Toru, Hanazaki Ai, Kaneko Ichiro, Segawa Hiroko, Miyamoto Ken-ichi	4. 巻 93
2. 論文標題 The sodium phosphate cotransporter family and nicotinamide phosphoribosyltransferase contribute to the daily oscillation of plasma inorganic phosphate concentration	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Kidney International	6. 最初と最後の頁 1073 ~ 1085
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2017.11.022	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 瀬川博子、古谷順也、金子一郎、宮本賢一
2. 発表標題 FGF23-リンによる腸管窒素吸収調節
3. 学会等名 第2回日本UremicToxin 研究学術集会・東京国際フォーラム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroko Segawa
2. 発表標題 Dietary Phosphate intake Patterns in HD Patients
3. 学会等名 KDIGO CKD-MBD Implementation Summit, 京王プラザホテル (東京) 4/27-29(28). (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 金子一郎、瀬川博子、野津圭二郎、生田かよ、藤井公、花崎愛、張哲然、加藤茂明、宮本賢一
2. 発表標題 ビタミンDが制御する腸管リン吸収機序の解明
3. 学会等名 第72回日本栄養・食糧学会大会. 岡山コンベンションセンター/岡山県立大学(岡山市) 2018/5/11-13(13)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 瀬川博子
2. 発表標題 分子腎臓栄養学 - 基礎研究の理解 -
3. 学会等名 第6回日本腎臓代謝研究会学術集会・総会. 千里ライフサイエンスセンター(豊中市) 2018/7/14-15. (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 瀬川博子
2. 発表標題 リン代謝 - 多臓器連関制御 -
3. 学会等名 第36回日本骨代謝学会学術集会. 長崎ブリックホール(長崎市). 2018/7/26-28(27) (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sawako Tatsumi, Ichiro Kaneko, Hiroko Segawa, Ken-ichi Miyamoto
2. 発表標題 Daily oscillation of the plasma inorganic phosphate concentration; Impact of Namp1 deficient mice
3. 学会等名 ASN (American Society of Nephrology), Kidney Week 2018. San Diego, CA. October 25, 2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 谷藤和也、瀬川博子、生田かよ、花崎愛、佐々木すみれ、小池萌、金子一郎、石川康子、宮本賢一
2. 発表標題 食物無機リン酸適応唾液 - 腸管 - 腎臓ネットワーク
3. 学会等名 第51回日本栄養・食糧学会中国・四国支部大会広島大学（東広島キャンパス）生物生産学部（東広島市）2018/11/17-18（18）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Fujii T, Kawabata Y, Segawa H, Hanazaki A, Ikuta K, Kushi A, Kaneko I, Tatsumi S, Miyamoto K.
2. 発表標題 In Vivo Responses of Phosphorus-Based Food Additives with Different Forms.
3. 学会等名 American Society of Nephrology（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 瀬川博子、金子一郎、辰巳佐和子、宮本賢一
2. 発表標題 栄養素輸送担体と健康・疾患「腸管リン吸収と慢性腎臓病」
3. 学会等名 第71回日本栄養食糧学会大会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hiroko Segawa
2. 発表標題 Gastrointestinal phosphate handling
3. 学会等名 ISN FRONTIERS MEETINGS（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 瀬川博子、金子一郎、宮本賢一
2. 発表標題 腎臓と他の臓器相関による生体内リン代謝調節機構
3. 学会等名 第95回日本生理学会大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 瀬川博子	4. 発行年 2018年
2. 出版社 建帛社	5. 総ページ数 259
3. 書名 消化管からみた健康・栄養. 第3章 タンパク質・アミノ酸、糖、リンの吸収	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------	---------------------------	-----------------------	----