

## 自己評価報告書

平成23年 5月 5日現在

機関番号：32651

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2008～2011

課題番号：20790601

研究課題名（和文） 破骨細胞阻害因子ノックアウトマウスのリン調節の解明

研究課題名（英文） the phosphorous regulatory mechanism of OPG knockout mouse

研究代表者

大城戸 一郎 (OHKIDO ICHIRO)

東京慈恵会医科大学・医学部・助教

研究者番号：49372966

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・腎臓内科学

キーワード：Osteoprotegerin、FGF-23

## 1. 研究計画の概要

生体内のリン代謝調節は、腎臓からの排泄・腸管からの吸収・骨との交換・細胞膜における輸送のバランスにより行われているが、血中リン濃度を規定している主たる因子は腎臓からのリン排泄で、ほとんど近位尿細管の管腔側の NaPi IIa による再吸収によって決まっている。近年 FGF-23 と破骨細胞分化阻害因子（OCIF：Osteoclast inhibitory factor / OPG：Osteoprotegerin）が慢性腎不全における二次性副甲状腺機能亢進症の病態形成に重要な役割を演じていることが想定されている。しかしながら、FGF-23 や OPG が PTH あるいは  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  調節系と如何なるネットワークを形成しているかは不明な点が多い。そこで我々は慢性腎不全モデルマウスにおける OPG、FGF-23、klotho などの分子学的役割を明らかにする。

## 2. 研究の進捗状況

平成22年度までの研究により OPG ノックアウトマウスでは、経口リン負荷に対する FGF-23 の反応性が低下しており、OPG が FGF-23 の調節になんらかの役割を果たしていることが示唆された。そこでさらに我々は慢性腎不全モデルマウスにおける OPG、FGF-23、klotho などの分子学的役割を明らかにするため、さらに以下の研究を進めた。慢性腎不全状態を尿管結紮マウスを作製することで、異常に FGF23 が高い状態を作製し、経口リン負荷に対する FGF-23 の反応性が低下している状態での、血中の FGF-23 や、Klotho, OPG の挙動を観察した。その際、calcitriol, Maxacalcitol, Paricalcitol を投与し、それらが腎機能に及ぼす影響を観察した。これにより、正常に比較して FGF23 の反応性が低下している状況下での、ビタミン D の

生理学的挙動を明らかにする。その結果、尿管結紮モデルでは、腎不全状態の病理学的検討では個体間に差が生じ均一な腎不全状態を得られることが困難であった。腎臓における type1 collagen の蛋白発現量についても、尿管結紮モデルでは有意に上昇しているもののその個体間での差は顕著であった。そのため、アデニン投与による腎不全モデルマウスを作製しさらに検討を進めた。アデニン投与マウスは、腎不全状態を比較的均一に引き起こし、また、病理学的にも個体間のばらつきは少なかった。尿管結紮モデル、及びアデニン投与モデルの腎不全モデルマウス何れにおいてもビタミン D 投与下において腎間質の線維化を抑制することが認められた。特に paricalcitol では、腎臓の線維化を抑制することが明らかとなった。現在この時の OPG、klotho、FGF23 の関連について検討を進めているところである。

## 3. 現在までの達成度

②概ね順調に進展している。

(理由)

現在までに OPG と FGF-23 との関係について少しずつ明らかとなってきている。

## 4. 今後の研究の推進方策

さらに FGF-23 の co-factor である klotho との関係、さらに腎臓と骨血管関連のメカニズムに迫る予定である。

## 5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計6件)

①Difference in coronary artery intima and

media calcification in autopsied patients with chronic kidney disease.

Yoshida H, Yokoyama K, Yaginuma T, Ohkido I, Yamamoto H, Utsunomiya Y, Kawakami M, Hosoya T. Clin Nephrol. 2011 Jan;75(1):1-7.

② L-type voltage-dependent calcium channel alpha subunit 1C is a novel candidate gene associated with secondary hyperparathyroidism: an application of haplotype-based analysis for multiple linked single nucleotide polymorphisms. Yokoyama K, Urashima M, Ohkido I, Kono T, Yoshida T, Muramatsu M, Niu T, Hosoya T. Nephron Clin Pract. 2010;115(4):c237-43.

③ The hypothesis that bone turnover influences FGF23 secretion.

④ Ohkido I, Yokoyama K, Kagami S, Hosoya T.

Kidney Int. 2010 Apr;77(8):743

Persistent alpha-Klotho (α-Kl) expression in the parathyroid glands of patients with secondary hyperparathyroidism. Ohkido I, Yokoyama K, Imura A, Utsunomiya Y, Hosoya T, Nabeshima Y. Nephrol Dial Transplant. 2010 Mar;25(3):1007-8

⑤ Dihydropyridine- and voltage-sensitive Ca<sup>2+</sup> entry in human parathyroid cells.

Yokoyama K, Matsuba D, Adachi-Akahane S, Takeyama H, Tabei I, Suzuki A, Shibasaki T, Iida R, Ohkido I, Hosoya T, Suda N. Exp Physiol. 2009 Jul;94(7):847-55.

⑥ Osteoprotegerin affects the responsiveness of fibroblast growth factor-23 to high oral phosphate intake.

Kagami S, Ohkido I, Yokoyama K, Shigematsu T, Hosoya T. Clin Nephrol. 2008 Oct;70(4):306-11.

[学会発表] (計 1 件)

① Vitamin D analogues with TGF-β signal inhibition property ameliorates renal fibrotic lesions in UUO mice. Keitaro Yokoyama, Ichiro Ohkido, Ichiaki Ito, Akiko Murayama, Jun Yanagisawa, and Tastuo Hosoya, 2009 ASN 42th Annual Renal Week Meeting San diego