

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：25201

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K19714

研究課題名(和文) 成長期における高リン食摂取時のカルシウム摂取量の違いが慢性腎臓病発症に及ぼす影響

研究課題名(英文) Effects of different calcium contents in high phosphate diet during growth periods on development of chronic kidney disease

研究代表者

多々納 詩織(福田フクダ)(Fukuda-Tatano, Shiori)

島根県立大学・看護栄養学部・助教

研究者番号：50825198

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：近年、リンの過剰摂取が問題視されている。本研究では、成長期におけるリンの過剰摂取と、リンと密接に関わるカルシウムの摂取バランスが、慢性腎臓病発症に及ぼす影響を明らかにすることを目的として、動物モデルを用いた検討を行った。その結果、成長期における過剰な食餌性リン摂取時のカルシウム摂取量の増加は、過剰なリン負荷による悪影響を増強させることが示唆され、成長期における適切なリン・カルシウム摂取管理の重要性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

適切なリン摂取は慢性腎臓病の進展予防や治療に重要であるが、リンの過剰摂取が危惧されている。成長期に必要な栄養素であるカルシウムは、リンと密接に関係しており、カルシウム摂取量の増加は血中リン濃度を低下させることが報告される一方、過剰なリン摂取時のカルシウム摂取量の増加は血中リン濃度を増加させることが示唆されており、成長期におけるリン・カルシウム摂取バランスが将来の慢性腎臓病の発症や進展に寄与している可能性がある。本研究で示唆された結果をもとに、成長期における適切なリン・カルシウム摂取管理を進めることで、成長期から将来の慢性腎臓病発症予防をする新しい栄養管理法の確立が期待される。

研究成果の概要(英文)：In recent years, excess intake of dietary phosphate has been a concern. The purpose of this study was to investigate the effects of high phosphate diet and calcium intake balance, which is closely related to phosphate during growth periods on development of chronic kidney disease, using an animal model. This study indicates that high calcium content in high phosphate diet during growth periods exacerbates the adverse effects of excessive phosphate intake, and appropriate phosphate and calcium intake management during growth period is important.

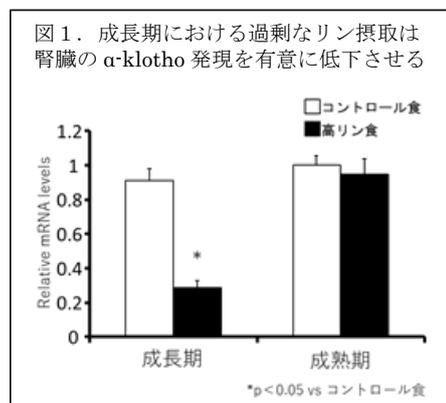
研究分野：応用栄養学

キーワード：FGF23 klotho 成長期 リン カルシウム

1. 研究開始当初の背景

(1) わが国の透析予備軍である慢性腎臓病患者は年々増加傾向にあり、推定で1,300万人を超える非常に深刻な問題となっている。さらに慢性腎臓病患者におけるリン代謝異常による血管石灰化は、心血管疾患の重要な死因であることが明らかにされており、適切なリン摂取は慢性腎臓病の進展予防や治療に重要である。リンは骨形成やエネルギー代謝など生体機能維持に必須の栄養素であるが、近年の加工食品の普及による食品添加物からのリン摂取量の増加が危惧されている。

(2) ライフステージ毎のリン摂取管理の重要性に着目し、これまでに、離乳直後の成長期マウスにおける過剰なリン摂取が腎臓の α -klotho発現を有意に低下させ、異所性石灰化などの早期老化様病変を誘発することを明らかにしており（Fukuda-Tatano et al. *Calcified Tissue International*, 2019）、リン摂取のライフステージ毎の管理の重要性が示されている。



(3) リン摂取量の増加はカルシウムの吸収率を低下させることが知られており、リンとカルシウムは密接に関係している。カルシウム摂取量の増加は血中リン濃度を低下させることが報告（Clark I et al. *Am J Physiol*, 1969）される一方、過剰なリン摂取時のカルシウム摂取量の増加は血中リン濃度を増加させることも報告されている（Morrissey RL et al. *Am J Physiol*, 1971）。さらに、カルシウム摂取量の増加は血中 FGF23 濃度を上昇させることが報告されている（Shimada T et al. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2005）が、近年、血中 FGF23 濃度高値は左心室肥大を引き起こし、心血管疾患の死亡率に寄与することも報告されており（Faul C et al. *J Clin Invest*, 2011）、過剰なリン摂取時のカルシウムの摂取量については、FGF23/ α -klotho シグナルへの影響を含めたより詳細な検討が必要である。

2. 研究の目的

本研究は、成長期の過剰なリン摂取時のカルシウム摂取量の違いが FGF23/ α -klotho シグナルに及ぼす影響を明らかにし、成長期から将来の慢性腎臓病発症を予防する新しい栄養管理法の確立を目指すものである。本研究の具体的な目的は以下の通りである。

- (1) 離乳直の成長期マウスに、カルシウム濃度の異なる高リン食を摂取させることにより、過剰なリン摂取時のカルシウム摂取量の違いが、発育やリン・カルシウム代謝、腎機能、異所性石灰化に及ぼす影響を明らかにする。
- (2) 成長期における、過剰なリン摂取時のカルシウム摂取量の違いによって生じた代謝変化やエピゲノム変化が、将来の慢性腎臓病発症リスクに及ぼす影響を明らかにする。

3. 研究の方法

- (1) 成長期の過剰なリン摂取時のカルシウム摂取量の違いが、発育やリン・カルシウム代謝、異所性石灰化に及ぼす影響の検討

離乳直後の成長期マウスに、カルシウム濃度の異なる高リン食を投与し、発育に及ぼす影響を検証する。リン・カルシウム代謝については、血中リン・カルシウム濃度や FGF23 濃度などの生化学解析を行い、さらに「腎臓」と「骨」を中心に、FGF23/ α -klotho シグナル関連遺伝子や骨代謝関連遺伝子を mRNA レベルで解析した。また、異所性石灰化に及ぼす影響については、腎臓切片を Von Kossa 染色することにより組織学的評価を行った。

- (2) 成長期の過剰なリン摂取時のカルシウム摂取量の違いが将来の慢性腎臓病発症リスクに及ぼす影響の検討

成長期に受けた、過剰なリン摂取時のカルシウム摂取量の違いによって引き起こされたエピゲノム変化が、将来の慢性腎臓病発症リスクに及ぼす影響を検証した。リン・カルシウム代謝異常が生じた成長期以降に通常食を投与し、生化学解析や遺伝子発現解析により、経時的にリン・カルシウム代謝を検証する。成長期のリン・カルシウム代謝異常が、老化による腎機能低下に影響を及ぼすと仮定し、成長期の過剰なリン摂取時のカルシウム摂取量の違いが、将来の腎機能低下や寿命に及ぼす影響を検証した。

モデル動物試験については島根県立大学動物実験委員会の承認を得るとともに、動物実験の実施に関する基本的指針に準拠して研究を推進した。

4. 研究成果

- (1) 成長期における過剰なリン摂取時のカルシウム摂取量の違いが、発育やリン・カルシウム代謝、異所性石灰化に及ぼす影響を明らかにすることを試みた。その結果、離乳直後の 3 週齢 C57BL/6J マウスを用いた検討において、高リン食中のカルシウム濃度が上昇するにつれて、血中リン濃度や FGF23 濃度が上昇する傾向が確認された。腎臓における α -klotho 遺伝子発現は高リン食中のカルシウム濃度が高い群で有意な低下が確認され、FGF23/ α -klotho シグナルの活性化指標は有意な上昇が確認された。また、腎臓においてリン再吸収を担うリン酸トランスポーター Npt2a 遺伝子発現は高リン食中のカルシウム濃度が高い群で有意な低下が確認された。さらに、腎臓石灰化に及ぼす影響を検討したところ、高リン食中のカルシウム濃度が上昇するにつれて、腎臓石灰化の悪化が観察された。

- (2) 具体的なメカニズムを明らかにするために、腎臓や骨におけるエピゲノム変化を検討しているが、現時点ではターゲットの特定はできていないため、引き続き検討を行っている。また、成長期の過剰なリン摂取時のカルシウム摂取量の違いが将来の慢性腎臓病発症リスクや寿命に及ぼす影響を明らかにするために、高齢期マウスを用いた検討を引き続き行っている。

以上より、成長期における過剰な食餌性リン摂取時のカルシウム摂取量の増加は、過剰なリン負荷による悪影響を増強させることが示唆され、成長期における適切なリン・カルシウム摂取管理の重要性が示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 小松原彩乃, 岸本麻希, 多々納(福田)詩織, 林真由, 江原みゆ, 大南博和, 大西康太, 増田真志, 奥村仙示, 竹谷豊
2. 発表標題 妊娠前的高リン食摂取は、仔マウスの食後血中リン濃度上昇を亢進させる
3. 学会等名 第74回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 福田詩織, 山本浩範, 中橋乙起, 増田真志, 竹谷豊
2. 発表標題 成長期における過剰な食餌性リン摂取時のカルシウム摂取量の違いが -klotho発現に及ぼす影響
3. 学会等名 第67回日本栄養改善学会学術総会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------