

令和 2 年 6 月 3 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04190

研究課題名(和文)無機リン酸(リン)応答複合体機能の解明とリン過剰克服に向けた新戦略

研究課題名(英文) New strategy for overcoming Pi toxicity by modulating the function of inorganic phosphate (Pi) network.

研究代表者

宮本 賢一 (MIYAMOTO, Kenichi)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・教授

研究者番号：70174208

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,900,000円

研究成果の概要(和文)：無機リン酸(以下リン)の恒常性は、慢性腎疾患(CKD)の進行において非常に重要な役割を演じている。リン代謝異常は早期CKDから生じており、リンバランスの維持は、特に心血管疾患の予防には必須である。近年、線維芽細胞成長因子FGF23/klothoシステムを含むPiネットワーク(Pnet)がリン毒性を制御している可能性が示唆されている。Pnetには、FGF23/klothoシステムの標的分子であるPsomeが含まれる。本研究では、Psomeの構成分子としてのTMD2の役割を調べた。その結果、TMD2KOマウスはリン代謝異常を呈し、FGF23/klothoシグナルに関与している可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

CKD(慢性腎臓病)患者数は、1300万人といわれて、また高齢者になるほどCKDが多くなる。高血圧、糖尿病、脂質代謝異常、肥満やメタボリックシンドローム、などはCKD悪化の原因となる。さらにCKDは、心筋梗塞や脳卒中といった心血管疾患の重大な危険因子になっています。リン代謝は、心血管疾患進展の重要な原因の一つに考えられており、その解明は重要である。本研究では、リン代謝の中核となるPsomeの構成因子を明らかにして、その病態への関与を検討したものである。

研究成果の概要(英文)：Inorganic phosphate (Pi) homeostasis plays a very important role in the progression of chronic kidney disease (CKD) and the prognosis of dialysis patients. Abnormal Pi metabolism arises from early CKD, and maintenance of Pi balance is essential for the prevention of cardiovascular disease. In recent years, Pi network (Pnet) including the fibroblast-like growth factor FGF23 / klotho system controls Pi transport and its toxicity. Pnet contains Psome, a complex as a target molecule of the FGF23 / klotho system. In this study, we investigated the role of TMD2 as a constituent molecule of Psome. TMD2KO mice showed abnormal Pi metabolism, suggesting that they may be involved in FGF23 / klotho signaling.

研究分野：腎臓内科学

キーワード：リン リン輸送体 FGF23 klotho ノックアウトマウス

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

慢性腎臓病(CKD)の進行や透析患者の生命予後においてリン酸(以下リン)コントロールは極めて重要と考えられている。リン代謝異常は早期CKDから生じており、リンバランスの維持は生命予後を規定する中核的な調節系である。近年、リン代謝調節系(リンシグナルネットワーク:Pnet)を支配する線維芽細胞様増殖因子23(fibroblast growth factor 23:FGF23)/klotho系など骨と腎臓を結ぶリン調節系が明らかにされ、腎臓を中心としたリンシグナルネットワーク(Pnet)調節の存在が示唆されているが、その詳細は不明である(1)。

2. 研究の目的

我々は、これまでの研究によりPnetの調節に共通に関わるリン応答複合体(Psome)の存在を報告してきた(2,3)。本研究の目的は、Psomeを構成するナトリウム依存性リン輸送体Npt2aおよびNpt2c発現と共に変動する分子の探索を行い、構成分子の役割を探ることである。共同研究者の永森らは、候補分子TMD2(TM2D)を同定した。TMD2は腎臓に発現する膜タンパク質であり、特に近位尿細管管腔側に局在していた。本研究では、リン応答複合体(Psome)におけるTMD2の役割を解明するため、TMD2ノックアウト(KO)マウスを作製し、ミネラル代謝を解析することで、その生理学的な役割を明らかにする。

3. 研究の方法

動物: 徳島大学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。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。WTマウス;C57BL/6J系統の野生型マウス(Wild Type; WT)は日本チャールズリバー株式会社より購入した。

マウスゲノム判定: TMD2KOマウスは大阪大学大学院医学研究科生体システム薬理学教室で作製後、分与された。TMD2ゲノム判定を行うため、マウス耳片に50 mM NaOH 180 μ Lを加えて95で10分間置いた後に1 M Tris-HCl (pH8.0) 20 μ Lを加えて攪拌する。その後、20,600 \times g室温で10分間遠心し、上清を回収しゲノムDNAサンプルとした。

生化学検査: マウス用代謝ケージを用いて24時間尿および糞24時間を採取した。血中および尿中リン濃度は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)、血中および尿中カルシウム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 テストワ Kit(Wako)により測定した。尿中NAG活性は、マウスより24時間尿を採取し、N-アセチル-D-グルコサミニダーゼキットNAGテストシオノギ(塩野義製薬株式会社, Osaka)を用いて測定した。血漿FGF23濃度は、FGF23 ELISA Kit(KAINOS Laboratories Inc., Tokyo, Japan)、血漿PTH濃度は、PTH ELISA Kit (Immunotopics Inc., San Clemente, CA)を用いて測定した。また、血漿活性型ビタミンD濃度は1,25(OH)₂D₃ ELISA Kit(Immunotopics Inc., San Clemente, CA)を用いて測定した。また、血漿C末FGF23濃度はMouse/RatFGF23(C-Term)ELISA(Immunotopics Inc., San Clemente, CA)を用いて測定した(4)。

糞の灰化:

24時間蓄糞により採取した糞を耐熱ピーカーに入れて重量を測定し、110で24時間乾燥後、再び重量を測定して電気炉にて250で3時間、350で3時間、550で24時間灰化を行った。灰化後の糞に1% HClを加え、加熱した後、1N HClで10 mlに溶解した。この溶液のリン及びカルシウム濃度を測定し、糞中のリン及びカルシウム含量を算出した(5)。

腎臓刷子縁膜小胞の調整:

マウスを麻酔下で開腹・採血後、腎臓を摘出した。刷子縁膜小胞(brush border membrane vesicle; BBMV)はCa²⁺沈殿法を用いて調製した。腎臓刷子縁膜小胞(BBMV)タンパク量250 μ gを4M ureaで洗浄後、バッファー(20 mM Tris-HCl pH7.5、150 mM NaCl、1x Complete、1x Phosstop.、1% TritonX-100)を加えて氷上で1時間可溶化した。その後超遠心を行い、FG-beadsにウサギ抗TmX C末抗体25 μ gを結合させたアガロースビーズを上清に加え、4で一晩反応させた。さらにビーズをウォッシュバッファー(20 mM Tris-HCl pH7.5、150 mM NaCl、10% glycerol、0.02% TritonX-100)で4回洗浄したのち、リンスバッファー(20 mM Tris-HCl pH7.5、150 mM NaCl、10% glycerol)でリンスした。各種実験に使用した(6)。

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) TMD2KO の体重変化 (図1)

各種リン濃度を变化させた食餌を使用し、8週齢の TMD2KO および TMD2WT マウスの摂食量および体重変化に関して検討を加えた。TMD2WT マウスの摂食量が、高リン食で増加するのに対し、TMD2KO マウスにおいては変化が観察されなかった。一方で、WT および KO マウスとも摂食量においては、有意な違いは観察されなかった。

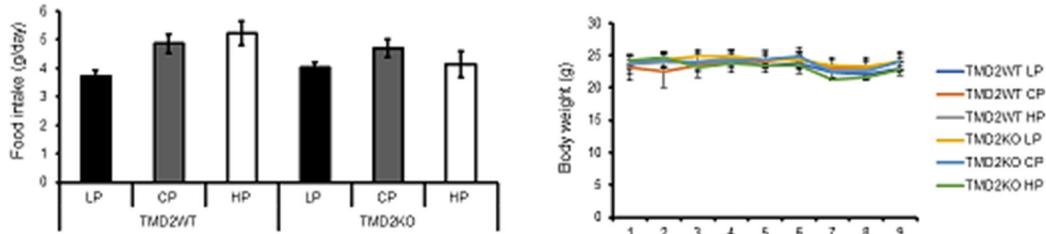


図1

(2) 正常リン食 (市販固形食) を摂取した TMD2WT および KO マウスにおける、生化学パラメータの変化 (図2)

TMD2KO マウスの表現型を解析した。KO マウスの特徴は、血中 FGF23 濃度の著しい上昇、および血中 PTH 濃度の増加、一方で、血中活性型ビタミン D 濃度には有意な変化が観察されなかった。また、血中リンやカルシウム濃度には、有意な変化が観察されなかった。

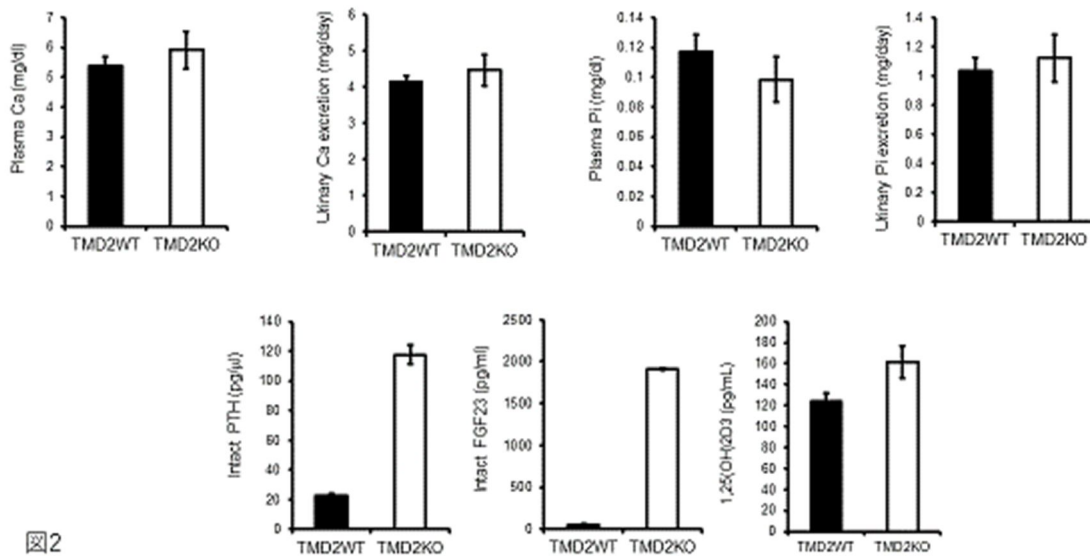


図2

(3) 各種リン食 (調整食) による生化学データ (図3)

TMD2KO および TMD2WT マウスに一週間、低 Pi 食 (LP)、コントロール Pi 食 (CP)、高 Pi 食 (HP) を与えた。食餌摂食量は、TMD2WT マウスでは HP (高 Pi 食) 群では LP (低 Pi 食) 群に比べて、有意に上昇していたが、TMD2KO マウスの各食餌群では有意差は認められなかった。また、体重変化においてもそれぞれに差は見られなかった。TMD2WT および TMD2KO マウスにおいて、血中 Ca 濃度、糞中 Ca 排泄は、各食餌群で有意な差は認められなかったが、尿中 Ca 排泄は、LP (低 Pi 食) と比べ、CP (コントロール Pi 食)、HP (高 Pi 食) 群において有意な減少が認められた。また、TMD2WT と TMD2KO マウス間における有意な差は認められなかった。血中 Pi 濃度、尿中および糞中 Pi 排泄は、TMD2WT および TMD2KO マウスにおいて、LP (低 Pi 食) に対して、CP (コントロール Pi 食)、HP (高 Pi 食) 群で、有意に上昇していた。TMD2WT マウスと TMD2KO マウスを比較したところ、血中リン濃度に関して CP (コントロール Pi 食) 群、HP (高 Pi 食) 群で有意に上昇し、LP (Pi 食) 群では、差は見られなかった。

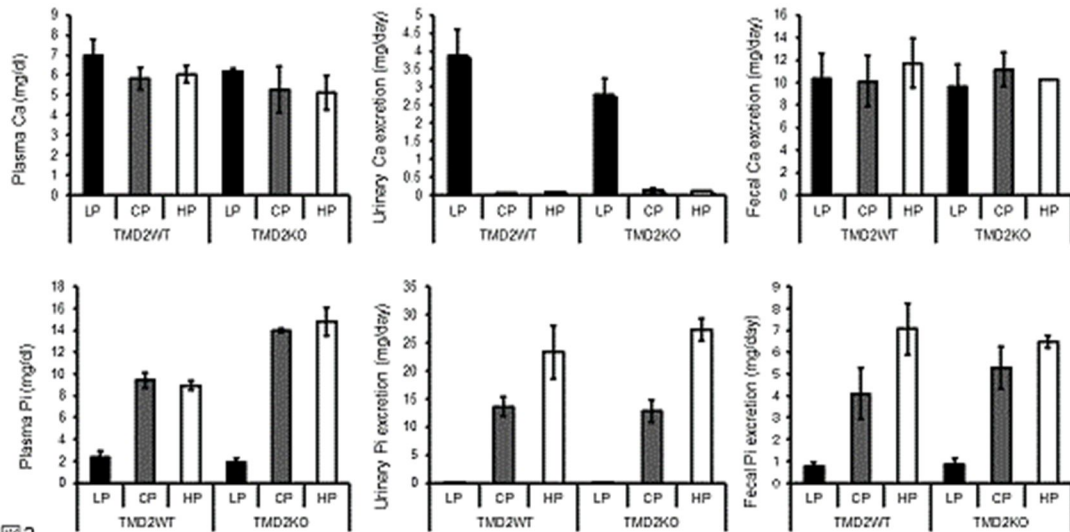


図3

(4) リン負荷試験による TMD2KO マウスの腎機能の検討 (図4)

次に、各食餌 Pi 群の TMD2KO マウスについて腎機能を検討した。TMD2WT において 24 時間尿量、糸球体障害の指標である尿中 NAG 活性、尿中 pH を検討したところ各食事群において有意な差は認められなかった。尿中 NAG 活性、尿中 pH に関しては、TMD2KO マウスでは WT マウスと比べ、各食餌群で大きな差は認められなかったが、HP(高リン食)群 TMD2KO マウスにおいて、各食餌群 WT および LP(低リン食)および CP(コントロール Pi 食)群 TMD2WT と比較して、尿中 NAG 活性は上昇傾向、尿中 pH は低下傾向が確認された。

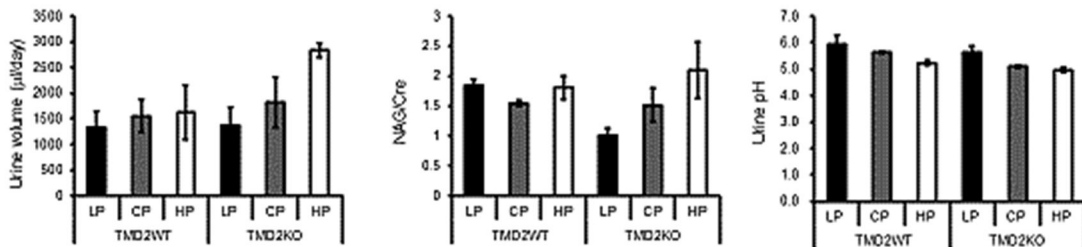


図4

(5) リン負荷試験による腎臓 Pi トランスポーターの発現 (図は省略)

これまでの我々の結果より TMD2KO マウスにおいて、腎臓におけるリン輸送体 Npt2c のタンパク質発現が低下していることが確認されている。また、Npt2a および Npt2c が TMD 2 と結合していることが、*in vitro* の実験で示唆された (図は省略)。そこで TMD2KO マウスにリンを負荷することで、Npt2a、Npt2c の発現変動について検討した。Npt2a、Npt2c の発現共に、TMD2WT マウスにおいて、CP(コントロール Pi 食)と比較し、LP(低リン食)群では、有意な上昇が見られた。また TMD2KO マウスにおいても同様の結果が得られた。また、マウス腎臓の組織を用いた免疫組織蛍光染色にて Npt2a および Npt2c の局在や分布量を確認した実験では、ウェスタンブロットティング解析と同様の結果が得られた (図は省略)。

(6) リン負荷試験による TMD2KO マウスにおける FGF23/Klotho シグナルの解析 (図5)

先の研究で、高リン負荷が FGF23 シグナルに影響することを報告している (7)。TMD2KO マウスにおいて、リン代謝調節因子である血中 FGF23 濃度の顕著な増加が見られたことから、腎臓における FGF23/Klotho シグナルの下流遺伝子の発現や Klotho 発現を検討した。TMD2WT マウスでは、食餌リン濃度に応じて低下傾向が見られ、TMD2KO マウスにおいても同様の結果が得られた。さらに、klotho タンパク発現においても TMD2WT マウス及び TMD2KO マウスともに、LP(低 Pi 食)群に対し、CP(コントロール Pi 食)及び HP(高 Pi 食)群で低下傾向が見られた。さらに、腎臓における FGF23 応答の指標となる分子 Egr1(Early growth response protein 1) は TMD2WT マウスにおいて各食餌群で有意な差は認められなかった。一方、TMD2KO マウスにおいては、LP(低 Pi 食)、HP(高 Pi 食)群では、コントロール Pi 食と比べ、増加傾向が確認された。

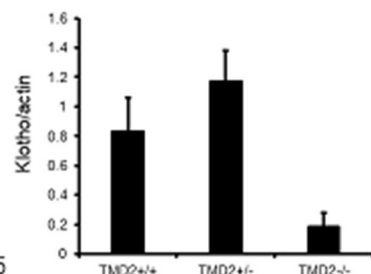
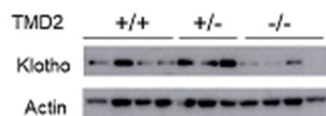


図5

(7) 表現型のまとめ (図6)

TMD2KO マウスの、ミネラル代謝を中心とした表現型解析のデータをまとめた。TMD2KO マウスは、普通食 (正常リン濃度 CP) の摂取時には、高リン、高 FGF23 濃度および高 PTH 濃度、腎臓 klotho 濃度の低下を示した。TMD2KO マウスにおける、FGF23 シグナルに関与する egr1 mRNA の上昇は観察されなかった。このように、Psome の中心である TMD2 遺伝子欠損マウスでは FGF23 シグナルの抵抗性が確認され、生体が高リン状態にあると考えられた。このように TMD2 は、リン代謝に深く関すると考えられた。

	LP	CP	HP
血中Pi濃度	→	↑	↑
血中FGF23濃度	→	↑↑	↑↑
血中PTH濃度	→	↑	↑
Npt2c	WTと同等まで回復	↓	↓
Klotho	WTと同等まで回復	↘	↘
egr1	↗	→	↗
ERKのリン酸化	リン酸化増加なし		

図6

引用文献

- 1、Kaneko I, Tatsumi S, Segawa H, Miyamoto KI.: Control of phosphate balance by the kidney and intestine. **Clin Exp Nephrol**. 2017: suppl1 :21-26.
- 2、Nomura K, Tatsumi S, Miyagawa A, Shiozaki Y, Sasaki S, Kaneko I, Ito M, Kido S, Segawa H, Sano M, Fukuwatari T, Shibata K, Miyamoto KI.: Hepatectomy-Related Hypophosphatemia: A Novel Phosphaturic Factor in the Liver-Kidney Axis. **J Am Soc Nephrol**. 2014: 25;761-772.
- 3、Miyagawa A, Tatsumi S, Takahama W, Nagamoto K, Kinoshita E, Nomura K, Ikuta K, Fujii T, Hnasaki A, Kaneko I, Segawa H, Miyamoto K: Daily oscillation of the plasma inorganic phosphate concentration; roles of the SLC34 (Npt2) family and nicotinamide phosphoribosyltransferase. **Kidney Int** 2018;93 (5) 1073-1085.
- 4、Sasaki S, Segawa H, Hanazaki A, Kirino R, Fujii T, Ikuta K, Noguchi M, Sasaki S, Koike M, Tanifuji K, Shiozaki Y, Kaneko I, Tatsumi S, Shimohata T, Kawai Y, Narisawa S, Millán JL, Miyamoto K.
A role of intestinal alkaline phosphatase 3 (Akp3) in inorganic phosphate homeostasis. **Kidney Blood Press Res** 2018 : 43 (5) :1409-1424.
- 5、Ikuta K, Segawa H, Hanazaki A, Fujii T, Kaneko I, Shiozaki Y, Tatsumi S, Ishikawa Y, Miyamoto KI. Systemic network for dietary inorganic phosphate adaptation among three organs. **Pflugers Arch-Eur J Physiol** : 2019:471 (1) 123-136.
- 6、Hanazaki A, Sasaki S, Koike M, Tanifuji K, Arima Y, Kaneko I, Shiozaki Y, Tatsumi S, Hasegawa T, Amizuka N, Miyamoto KI, Segawa H, Role of sodium-dependent Pi transporter/Npt2c on Pi homeostasis in klotho knockout mice; different properties between juvenile and adult stages. **Physiol Reports** 2019 in press.
- 7、Maeda A, Fukushima N, Horiba N, Segawa H, Miyamoto KI. The Role of Extracellular Phosphate Levels on Kidney Disease Progression in Mouse Kidney Disease Model. **Nephron** 2019:142 (2) P135-146.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 18件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Kaneko I, Segawa H, Ikuta K, Hanazaki A, Fujii T, Tatsumi S, Kido S, Hasegawa T, Amizuka N, Saito H, Miyamoto KI.	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 S, Segawa H, Hanazaki A, Kirino R, Fujii T, Ikuta K, Noguchi M, Sasaki S, Koike M, Tanifuji K, Shiozaki Y, Kaneko I, Tatsumi S, Shimohata T, Kawai Y, Narisawa S, Millan JL, Miyamoto KI.	4. 巻 43
2. 論文標題 A Role of Intestinal Alkaline Phosphatase 3 (Akp3) in Inorganic Phosphate Homeostasis. Kidney Blood Press Res.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Kidney Blood Press Res.	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 オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Fujii T, Shiozaki Y, Segawa H, Nishiguchi S, Hanazaki A, Noguchi M, Kirino R, Sasaki S, Tanifuji K, Koike M, Yokoyama M, Arima Y, Kaneko I, Tatsumi S, Ito M, Miyamoto KI.	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 2019年
3. 雑誌名 Clin Exp Nephrol.	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 Tatsumi S, Katai K, Kaneko I, Segawa H, Miyamoto KI.	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 2019年
3. 雑誌名 Pflugers Arch.	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. 7.	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 K, Segawa H, Hanazaki A, Fujii T, Kaneko I, Shiozaki Y, Tatsumi S, Ishikawa Y, Miyamoto KI.	4. 巻 471
2. 論文標題 Systemic network for dietary inorganic phosphate adaptation among three organs.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pflugers Arch.	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 A, Fukushima N, Horiba N, Segawa H, Miyamoto KI.	4. 巻 7
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 Ikuta K, Segawa H, Sasaki S, Hanazaki A, Fujii T, Kushi A, Kawabata Y, Kirino R, Sasaki S, Noguchi M, Kaneko I, Tatsumi S, Ueda O, Wada NA, Tateishi H, Kakefuda M, Kawase Y, Ohtomo S, Ichida Y, Maeda A, Jishage KI, Horiba N, Miyamoto KI.	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 Clin Exp Nephrol.	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 Miyagawa A, Tatsumi S, Takahama W, Fujii O, Nagamoto K, Kinoshita E, Nomura K, Ikuta K, Fujii T, Hanazaki A, Kaneko I, Segawa H, Miyamoto KI.	4. 巻 1
2. 論文標題 The sodium phosphate cotransporter family and nicotinamide phosphoribosyltransferase contribute to the daily oscillation of the plasma inorganic phosphate concentration.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Kidney Int.	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 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 O, Tatsumi S, Ogata M, Arakaki T, Sakaguchi H, Nomura K, Miyagawa A, Ikuta K, Hanazaki A, Kaneko I, Segawa H, Miyamoto KI.	4. 巻 21
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 Front Endocrinol (Lausanne).	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 Watanabe E, Yamagata Y, Kogirima M, Miyamoto KI, Kayashita J.	4. 巻 48
2. 論文標題 Development of a simple and objective evaluation method for thickened liquids using funnels.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Texture Stud.	6. 最初と最後の頁 198-204
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jtxs.12235.	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 Watanabe E, Maeno M, Kayashita J, Miyamoto KI,	4. 巻 63
2. 論文標題 Kogirima M. Cooking methods for a soft diet using chicken based on food texture analysis.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).	6. 最初と最後の頁 256-262
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3177/jnsv.63.256.	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 Masuo Y, Nagamori S, Hasegawa A, Hayashi K, Isozumi N, Nakamichi N, Kanai Y, Kato Y.	4. 巻 34
2. 論文標題 Utilization of Liver Microsomes to Estimate Hepatic Intrinsic Clearance of Monoamine Oxidase Substrate Drugs in Humans.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Pharm Res.	6. 最初と最後の頁 1233-1243
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11095-017-2140-4.	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 Honjo H, Toh Y, Sohda M, Suzuki S, Kaira K, Kanai Y, Nagamori S, Oyama T, Yokobori T, Miyazaki T, Kuwano H.	4. 巻 37
2. 論文標題 Clinical Significance and Phenotype of MTA1 Expression in Esophageal Squamous Cell Carcinoma.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Anticancer Res.	6. 最初と最後の頁 4147-4155
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Shinozaki Y, Furuichi K, Toyama T, Kitajima S, Hara A, Iwata Y, Sakai N, Shimizu M, Kaneko S, Isozumi N, Nagamori S, Kanai Y, Sugiura T, Kato Y, Wada T.	4. 巻 92
2. 論文標題 Impairment of the carnitine/organic cation transporter 1-ergothioneine axis is mediated by intestinal transporter dysfunction in chronic kidney disease.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Kidney Int.	6. 最初と最後の頁 1356-1369
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2017.04.032.	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 Ikeda K, Kinoshita M, Kayama H, Nagamori S, Kongpracha P, Umamoto E, Okumura R, Kurakawa T, Murakami M, Mikami N, Shintani Y, Ueno S, Andou A, Ito M, Tsumura H, Yasutomu K, Ozono K, Takashima S, Sakaguchi S, Kanai Y, Takeda K.	4. 巻 21
2. 論文標題 Slc3a2 Mediates Branched-Chain Amino-Acid-Dependent Maintenance of Regulatory T Cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cell Rep.	6. 最初と最後の頁 4147-4155
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2017.10.082.	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 Ohgaki R, Teramura Y, Hayashi D, Okuda S, Nagamori S, Takai M, Kanai Y.	4. 巻 7
2. 論文標題 Ratiometric fluorescence imaging of cell surface pH by poly(ethylene glycol)-phospholipid conjugated with fluorescein isothiocyanate.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep.	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) 10.1038/s41598-017-17459-y.	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 Weng L, Han YP, Enomoto A, Kitaura Y, Nagamori S, Kanai Y, Asai M, Mii S, Msuko T, Shimomura Y, Takahashi M.	4. 巻 16
2. 論文標題 Negative regulation of amino acid signaling by MAPK-regulated 4F2hc/Girdin complex.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLoS Biol.	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) 10.1371/journal.pbio.2005090.	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 Hanazaki Ai, Ikuta Kayo, Sasaki Shohei, Sasaki Sumire, Koike Megumi, Tanifuji Kazuya, Arima Yuki, Kaneko Ichiro, Shiozaki Yuji, Tatsumi Sawako, Hasegawa Tomoka, Amizuka Norio, Miyamoto Ken ichi, Segawa Hiroko.	4. 巻 8
2. 論文標題 Role of sodium dependent Pi transporter/Npt2c on Pi homeostasis in klotho knockout mice different properties between juvenile and adult stages	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Physiological Reports	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) 10.14814/phy2.14324	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 -

〔学会発表〕 計62件 (うち招待講演 17件 / うち国際学会 8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 Regulation of intestinal nitrogen absorption by FGF23/phosphate.
3. 学会等名 第2回日本UremicToxin 研究学術集会.
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.
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 辰巳佐和子、篠原理沙、金子一郎、瀬川博子、宮本賢一.
2. 発表標題 ミネラル代謝における骨細胞減少の効果：骨細胞 - 腎臓 - 腸管連関制御.
3. 学会等名 第72回日本栄養・食糧学会大会.
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 日本ビタミン学会第70回大会.
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 張哲然、金子一郎、瀬川博子、野津圭二郎、生田かよ、藤井公、花崎愛、加藤茂明、宮本賢一.
2. 発表標題 ビタミンDによる小腸リン吸収促進機構の解明.
3. 学会等名 第5回日本栄養改善学会四国支部学術総会.
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮本賢一、木戸慎介、辰巳佐和子、金子一郎、瀬川博子.
2. 発表標題 カドミウム暴露と骨軟化症：バイオマーカーの探索.
3. 学会等名 第5回日本栄養改善学会四国支部学術総会.
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 辰巳佐和子、齋満帆、中辻翔也、河田美紀、篠原理沙、金子一郎、瀬川博子、宮本賢一.
2. 発表標題 血中リン濃度を上げない食事時間とは? : 動物モデルでの検討.
3. 学会等名 第6回日本腎栄養代謝研究会学術集会・総会.
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. (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 篠原理沙、辰巳佐和子、金子一郎、瀬川博子、宮本賢一.
2. 発表標題 骨細胞除去による無機リン代謝における影響 : 骨 - 腎臓 - 腸管連関の解析.
3. 学会等名 第57回日本栄養・食糧学会 近畿支部会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮本賢一.
2. 発表標題 リン管理と栄養 : 消化吸収からの考察.
3. 学会等名 第9回南空地・江別透析懇談会. (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮本賢一.
2. 発表標題 わかりやすいミネラルの代謝と重要性.
3. 学会等名 2018年度日本栄養改善学会第14回中国支部学術総会.(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮本賢一.
2. 発表標題 CKDにおけるミネラル管理:りん毒性の話題.
3. 学会等名 第34回京都透析症例検討会.(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮本賢一.
2. 発表標題 慢性腎臓病におけるミネラル管理.
3. 学会等名 第5回CKD-MBDエキスパートと語る会.(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮本賢一.
2. 発表標題 透析患者におけるリンの栄養管理.
3. 学会等名 第49回徳島透析療法研究会.(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 永森収志.
2. 発表標題 プロテオミクスによるアミノ酸膜輸送体集合体の同定とその下流シグナル全体像の解明.
3. 学会等名 日本応用酵素協会 第44回研究発表会.
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 永森収志.
2. 発表標題 生化学を基にしたプロテオミクス手法による膜輸送体の研究.
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮本賢一.
2. 発表標題 慢性腎臓病に伴うミネラル代謝異常：多臓器ネットワークとその破綻.
3. 学会等名 第22回日本病態栄養学会年次学術集会.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 辰巳佐和子、金子一郎、瀬川博子、宮本賢一.
2. 発表標題 骨細胞除去によるミネラル代謝への影響：骨 - 腎臓 - 腸管連関の解析.
3. 学会等名 第3回日本CKD-MBD研究会 学術集会・総会.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金子一郎、瀬川博子、張哲然、加藤茂明、宮本賢一.
2. 発表標題 ビタミン D が制御する小腸リン吸収機序の解明.
3. 学会等名 第3回日本CKD-MBD研究会 学術集会・総会.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nagamori S.
2. 発表標題 Transport system of amino acids. General Symposium "Mechanisms of systemic beauty and health."
3. 学会等名 The 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies Congress. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 永森收志.
2. 発表標題 動物細胞におけるトランスポーター.
3. 学会等名 第一回細胞形成研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 永森收志.
2. 発表標題 アミノ酸トランスポーターを標的とした創薬研究: ベンチからベッドサイドまで.
3. 学会等名 金沢大学大学院創薬科学専攻博士前期課程「プレジジョン先端セミナー」および日本薬学会北陸支部特別講演. (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 辰巳佐和子、緒方雅央、新垣友啓、藤井理、金子一郎、瀬川博子、宮本賢一.
2. 発表標題 骨-腎臓連関を介した食餌性リン感受機Sensing of dietary phosphate loading in the bone-kidney axis.
3. 学会等名 第71回日本栄養食糧学会大会.
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 瀬川博子、佐々木祥平、結城志帆子、金子一郎、辰巳佐和子、宮本賢一.
2. 発表標題 生体内リン恒常性における Intestinal Alkaline Phosphatase (IAP) の役割. The role of intestinal alkaline phosphatase on phosphate homeostasis.
3. 学会等名 第71回日本栄養食糧学会大会.
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 桐野留里、瀬川博子、金子一郎、辰巳佐和子、宮本賢一.
2. 発表標題 生体内リン恒常性におけるアルカフォスファターゼの役割.
3. 学会等名 第4回日本栄養改善学会四国支部学術総会.
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 藤井理、辰巳佐和子、金子一郎、瀬川博子、宮本賢一.
2. 発表標題 水溶性ビタミンB3と腸管上皮機能.
3. 学会等名 第64回日本栄養改善学会学術総会.
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 金子一郎、瀬川博子、辰巳佐和子、宮本賢一。
2. 発表標題 脳機能における活性型ビタミンDの役割。
3. 学会等名 第64回日本栄養改善学会学術総会。
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 桐野留里、瀬川博子、佐々木すみれ、金子一郎、辰巳佐和子、宮本賢一。
2. 発表標題 生体内リン恒常性における腸管アルカリフォスファターゼの役割。
3. 学会等名 第64回日本栄養改善学会学術総会。
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐々木すみれ、瀬川博子、桐野留里、金子一郎、辰巳佐和子、宮本賢一。
2. 発表標題 形態の異なるリン化合物接種に対する生体への影響。
3. 学会等名 第64回日本栄養改善学会学術総会。
4. 発表年 2017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 Kidney week. (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 木下瑛美、辰巳佐和子、藤井理、張哲然、金子一郎、瀬川博子、宮本賢一.
2. 発表標題 腸管NAD+合成律速酵素 (Namp1) と全身性NAD+代謝.
3. 学会等名 第50回日本栄養・食糧学会 中国・四国支部大会.
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 金子一郎、Rimpi K.Saini,G., Kerr Whitfield、伊藤美紀子、瀬川博子、辰巳佐和子、宮本賢一、Mark R.Haussler、Peter W.Jurutka.
2. 発表標題 リン利尿因子FGF23の転写調節機序の解明.
3. 学会等名 第50回日本栄養・食糧学会 中国・四国支部大会.鳥取大学
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 宮本賢一.
2. 発表標題 血中リン濃度維持機構とその破綻：多臓器連関について.
3. 学会等名 Triology Conference2. (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 宮本賢一.
2. 発表標題 リン代謝における多臓器連関：最近の知見.
3. 学会等名 第9回二次性副甲状腺機能亢進症に伴うPTx研究会学術集会. (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 宮本賢一.
2. 発表標題 低リン血症と代謝障害：最近の知見
3. 学会等名 第37回ROD-21研究会.(招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nagamori S.
2. 発表標題 Quantitative proteomics reveal overall amino acid transport systems and the related signaling.
3. 学会等名 IUNS 21st International Congress of Nutrition 2017 Scientific Symposium “Novel Functions and Uses of Amino Acids” (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nagamori S.
2. 発表標題 Development of PET probes and anti-cancer drugs targeting a cancer-specific amino acid transporter, LAT1.
3. 学会等名 The 12th Asia Oceania Congress of Nuclear Medicine and Biology. Symposium “Molecular Imaging” (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 永森收志.
2. 発表標題 網羅的プロテオミクスによるアミノ酸輸送システムとその関連シグナルの全体像解明.
3. 学会等名 日本外科代謝栄養学会 第54回学術集会 アミノ酸学会ジョイントシンポジウム.
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 永森収志、渡部直史、金井泰和、仲 定宏、下瀬川恵久、畑澤順、金井好克.
2. 発表標題 がん細胞特異的アミノ酸トランスポーターLAT1選択的PETプローブの開発.
3. 学会等名 第13回小動物インビボイメージング研究会.
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nagamori S, Kawamoto Y, Wiriyasermkul P, Nakagomi S, Okuda S, Ohgaki R, Kanai Y.
2. 発表標題 A C-terminus mutation of SLC7A9 amino acid transporter retains substrate binding but diminishes the transport activity.
3. 学会等名 Gordon Research Conference: Mechanisms of Membrane Transport.
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 永森収志、齊藤隆太、五十棲規嘉、栗山千亜紀、塩谷正治、大垣隆一、奥田傑、 金井好克.
2. 発表標題 SGLT2阻害薬カナグリフロジンによる腎刷子縁膜タンパク質の発現変動の網羅的定量プロテオミクスを用いた解析.
3. 学会等名 第60回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2017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.
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 永森収志.
2. 発表標題 multi-omicsによる新規トランスポーターの生理機能解析.
3. 学会等名 第8回生体界面研究会.
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 永森収志.
2. 発表標題 Two cystine transporters ふたつのシスチントランスポーター.
3. 学会等名 第95回日本生理学会大会.
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 永森収志.
2. 発表標題 Visualization and inhibition of a cancer specific amino acid transporter, LAT1低分子化合物によるがん特異的アミノ酸トランスポーターLAT1の検出と輸送阻害.
3. 学会等名 第95回日本生理学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 桐野留里、瀬川博子、花崎愛、佐々木すみれ、小池萌、谷藤和也、金子一郎、宮本賢一.
2. 発表標題 Intestinal Alkaline Phosphatase (IAP) による内環境制御と腎保護作.The role of Intestinal Alkaline Phosphatase(IAP)for Intestinal environmental control and renal protection.
3. 学会等名 第3回日本Uremic Toxin研究会学術集会.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮本賢一.
2. 発表標題 管理栄養士の立場より：腎に関する管理栄養士の専門資格について.
3. 学会等名 第64回日本透析医学会学術集会・総会.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中辻翔也、桑原煩治、室岡響、田口裕子、古川菜摘、森由貴、古澤みなみ、瀬川博子、宮本賢一、辰巳佐和子.
2. 発表標題 高リン血症におけるリン管理：Namp1/NAD代謝の検討.
3. 学会等名 第7回日本腎栄養代謝研究回学術集会・総会.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金子一郎、Mark R Haussier、Peter W Jurutka、瀬川博子、宮本賢一.
2. 発表標題 ビタミンDとうつ病の関係：セロトニン代謝の解析.
3. 学会等名 第7回日本腎栄養代謝研究回学術集会・総会.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 辰巳佐和子、中辻翔也、河田美紀、桑原煩治、金子一郎、瀬川博子、宮本賢一.
2. 発表標題 腸管ニコチンアミドホスホリボシルトランスフェラーゼのリン吸収抑制効果の検討.
3. 学会等名 第66回日本栄養改善学会学術総会.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金子一郎、瀬川博子、加藤茂明、宮本賢一.
2. 発表標題 ビタミンDによる小腸リン輸送調節機序の解明.
3. 学会等名 第66回日本栄養改善学会学術総会.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 瀬川博子、有馬佑貴、小池萌、谷藤和也、佐々木すみれ、花崎愛、金子一郎、宮本賢一.
2. 発表標題 Intestinal Alkaline Phosphatase(IAP)による腸内環境制御と腎保護作用.
3. 学会等名 第66回日本栄養改善学会学術総会.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 有馬佑貴、瀬川博子、花崎愛、佐々木すみれ、小池萌、谷藤和也、野沢愛、金子一郎、宮本賢一.
2. 発表標題 Intestinal Alkaline Phosphatase(IAP)による腸管リン代謝制御と腎保護作用.
3. 学会等名 第52回日本栄養・食糧学会 中国・四国支部大会.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tetsuhiko Sato, Megumi Koike, Hiroko Segawa, Ken-ichi Miyamoto, Masafumi Fukagawa.
2. 発表標題 Possible Clinical Relevance of Growth Hormone-Stimulated -Klotho Upregulation.
3. 学会等名 American Society of Nephrology kidney week2019. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Segawa H, Sasaki S, Arima Y, Hanazaki A, Koike M, Tanifuji K, Miyamoto KI.
2. 発表標題 Intestinal Environmental Control and Renal Protection by Intestinal Alkaline Phosphatase (IAP).
3. 学会等名 American Society of Nephrology kidney week2019. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yasuhiro Ichida, Daniel Weis, Shuichi Ohtomo, Nadine Kaesler, Christoph Kuppe, Tessai Yamamoto, Naoaki Murao, Hiroko Segawa, Yoshiki Kawabe, Naoshi Horiba, Ken-ichi Miyamoto, Jurgen Floege.
2. 発表標題 PiT-2 Is the Main Transporter Responsible for Intestinal Phosphate Absorption in Human.
3. 学会等名 American Society of Nephrology kidney week2019. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮本賢一.
2. 発表標題 リン摂取と老化 最近の知見より .
3. 学会等名 第52回日本栄養・食糧学会 中国・四国支部大会.(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮本賢一.
2. 発表標題 CKD患者におけるミネラル管理：リンの話題より.
3. 学会等名 第5回大阪透析医療フォーラム.(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮本賢一.
2. 発表標題 CKD患者におけるリン管理：最新の知見.
3. 学会等名 香川県高リン血症治療研究会. (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮本賢一.
2. 発表標題 CKD-MBDと栄養：最新の知見.
3. 学会等名 第28回北海道MBD研究会. (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮本賢一.
2. 発表標題 リン研究の歩み.
3. 学会等名 第41回ROD - 21研究会. (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮本賢一.
2. 発表標題 リン酸トランスポーター研究の歩み：栄養学的な視点から.
3. 学会等名 日本薬学会北陸支部特別講演会薬物動態学セミナー. (招待講演)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計5件

1. 著者名 南久則、宮本賢一、山田耕路.	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.	

1. 著者名 花崎愛、佐々木すみれ、宮本賢一.	4. 発行年 2018年
2. 出版社 東京医学社.	5. 総ページ数 112
3. 書名 成人病と生活習慣病48巻6号.特集 臨床医として知っておきたいミネラルの知識.	

1. 著者名 辰巳佐和子、金子一郎、瀬川博子、宮本賢一.	4. 発行年 2018年
2. 出版社 南山堂.	5. 総ページ数 24
3. 書名 生体におけるリン代謝調節：多臓器連関について.	

1. 著者名 辰巳佐和子、藤井理、宮本賢一.	4. 発行年 2017年
2. 出版社 東京医学社.	5. 総ページ数 140
3. 書名 腎と透析82巻6号（6月号）	

1. 著者名 宮本賢一、井上裕康、桑波田雅士、金子一郎.	4. 発行年 2018年
2. 出版社 講談社	5. 総ページ数 235
3. 書名 栄養科学シリーズNEXT分子栄養学	

〔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
研究分担者	金子 一郎 (KANEKO Ichiro) (40389515)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・助教 (16101)	
研究分担者	永森 收志 (NAGAMORI Shushi) (90467572)	奈良県立医科大学・医学部・教授 (24601)	
研究分担者	辰巳 佐和子 (TATSUMI Sawako) (80420545)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学系)・助教 (16101)	削除：平成29年11月8日