

令和 6 年 6 月 19 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H03375

研究課題名(和文) 抗老化因子を制御するミネラル栄養学の確立

研究課題名(英文) Establishing mineral nutrition to control anti-ageing factors.

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)・教授

研究者番号：70325257

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：慢性腎臓病における高リン血症は、リン毒性として心血管疾患や異所性石灰化、骨代謝異常をもたらすことが報告されている。高リン血症のみではなく、過剰なFibroblast growth factor (FGF)23血症が、全身性因子として悪影響に関与する可能性が示唆されている。Phosphate transporter-associated protein (P-TRAP) ノックアウト(KO)マウスはP-TRAP KOマウスは、リンおよびFGF23毒性に対し保護作用を呈することが示唆された。また、FGF23分泌制御の中心は、腎臓におけるP-TRAP-NaPi2a調節機序であることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

FGF23は、リン代謝調節機構において長い間未知であった液性因子フォスファトニンとして、同定された1999年以降、世界中で注目されている。遺伝性疾患との関わり、高リン血症を呈するCKD患者における高FGF23問題などが明らかとなったが、最も重要なFGF23誘導メカニズムの詳細は、未だブラックボックスとなっている。本研究によりそのメカニズムが明らかになることは、多くの疾患分野において重要な発見である。近年薬が開発されたが、長期使用によりどのような副作用が出るか明らかではないため常により良い治療法が求められている。本研究の成果は、遺伝性骨疾患、CKD治療にも貢献できる内容である。

研究成果の概要(英文)：Hyperphosphatemia in chronic kidney disease has been reported to result in cardiovascular disease, ectopic calcification, and abnormal bone metabolism as phosphate toxicity. In addition to hyperphosphatemia, it has been suggested that excess fibroblast growth factor (FGF)23 may be a systemic factor involved in the adverse effects. Phosphate transporter-associated protein (P-TRAP) knockout (KO) mice showed no tissue damage in hyperphosphatemia and high FGF23 conditions. These results suggested that P-TRAP KO mice are protective against phosphate and FGF23 toxicity. In addition, the analysis of the mechanism of FGF23 overproduction in P-TRAP KO mice was investigated. Excess FGF23 in P-TRAP KO mice was resolved by removing the renal phosphate transporter NaPi2a. These results suggested that the P-TRAP-NaPi2a regulatory mechanism in the kidney is central to the control of FGF23 secretion.

研究分野：分子腎臓栄養学、応用栄養学、基礎栄養学

キーワード：リン 老化 腎臓 FGF23

1. 研究開始当初の背景

「食事」や「栄養」のコントロールにより、老化・寿命を制御する考えは、古くから知られている。多くの研究から、適正な健康を保つために必要とされるカロリー制限が老化を遅延させ、反対に、過剰なカロリー摂取と体脂肪は、糖尿病や心血管疾患などの老化関連疾患を増加させ、細胞、組織や臓器の老化プロセスを促進する。近年ミネラルにおいても老化制御との関係で新しい研究が展開されている。

近年血中リン濃度とその動物の寿命も逆相関傾向を示すことが報告されている。平均寿命が約3年であるマウスやラットのような齧歯類の血中リン濃度は、平均寿命が約70年近くあるゾウやヒトの血中リン濃度と比較して高値を示す。また特に、高リン血症を呈する *Klotho* 変異マウスまたは *Klotho* ノックアウト (KO) マウスの平均寿命は5~6週間と非常に短い。我々は、高リン血症で短命であるマウスの血中リン濃度を食餌により低下させることで表現型の改善および寿命延長することを報告した。一方、慢性腎臓病 (Chronic kidney disease: CKD) における高リン血症は、異所性石灰化や二次性副甲状腺機能亢進症を招き、心血管疾患死亡の増悪因子として問題視されている。現在これらは、血中リン濃度が直接、またはリンを低下させるために増加したリン利尿因子である Fibroblast growth factor (FGF)23 や parathyroid hormone (PTH) を介して各臓器、細胞に悪影響を与えることが動物または培養細胞を用いた研究により示されている。特に近年、高濃度の FGF23 は、臓器の繊維化、血管内皮細胞に対するアテローム性動脈硬化、免疫、炎症、中枢神経系 (認知症) も FGF23 のターゲットとして考えられており、全身の様々な臓器損傷、老化進行に FGF23 の関与が報告されている。FGF23 は、腫瘍性骨軟化症から分泌される因子として、また常染色体優性遺伝性低リン血症生くる病の原因遺伝子として同定された。その後の研究からリンを含むミネラル代謝における主な役割は、リン利尿因子としての機能および活性型ビタミン D 抑制作用である。FGF23 は、骨細胞から分泌され、標的臓器の FGFR に結合し作用する。ミネラル代謝や一部の機能における作用は、FGFR1 と前述した老化関連因子である *Klotho* が FGFR のコファクターとなり、レセプターへの親和性を上昇させる役割を持つ。一方、臓器の繊維化誘因メカニズムは、*Klotho* 非依存的に FGFR4 に結合し作用をもたらすことが報告されている。以上のように、FGF23 の作用増強は、細胞、臓器を老化へと導くルートの一つであることが示唆される。リン含量の高い食事摂取、高リン血症は FGF23 の強力な誘導因子である。しかし、FGF23 の誘導メカニズムの詳細は未だ解明されておらず、未知の因子が関与するシステムの存在が示唆されている。

我々は、リン代謝に関与する新しい分子の探索を行い Phosphate transporter-associated protein (以下 P-TRAP) を同定した。P-TRAP は、最も腎臓に高く発現しているが、骨、肝臓、心臓、脳の他全身的に mRNA 発現が認められている。我々は、P-TRAP KO のリン代謝における予備解析から次の様な興味深い結果を得た。1) 高リン血症を呈しないにも関わらず、2) 血中 FGF23 が高値を示すが、3) 短命や臓器傷害は確認されていない。以上のことから、P-TRAP システムはリン代謝に関与し、FGF23 分泌と生体への作用において鍵となる分子である可能性が考えられた。しかしながら、FGF23 の分泌調節の本質は未だに明らかにされていない。

2. 研究の目的

本研究は、P-TRAP システムが FGF23 の分泌に関わり、さらに FGF23 の作用に対しても P-TRAP システムが全身に及ぶと考えた。そこで P-TRAP システムの生理的役割と KO マウスに見られた FGF23 による傷害作用保護メカニズム解明することを目的とした。

3. 研究の方法

動物飼育と購入

動物実験は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って行った。マウスは恒温の飼育室において明暗サイクル条件下 (8:00-20:00)、プラスチックケージ内で、実験動物用固形飼料 MF (Oriental Yeast, Tokyo, Japan) と水道水の自由摂取により飼育した。

C57BL/6J 系統の野生型 (WT) マウスは日本チャールズリバー株式会社より購入した。P-TRAP KO マウスは C57BL/6J 系統の *Tmem174* ヘテロマウスを交配し、P-TRAP KO マウスを得た。

C57BL/6J 系統の *NaPi2a*-KO マウスは、Jackson Laboratory (Bar Harbor, ME) より購入した。P-TRAP ヘテロマウスと *NaPi2a* ヘテロマウスを一次交配し、P-TRAP -*NaPi2a* ダブルヘテロマウスを作製後、これらを二次交配することにより、P-TRAP -*NaPi2a* ダブルノックアウト (P-TRAP -*NaPi2a* DKO) マウスを得た。P-TRAP conditional KO マウスは、ゲノム編集により作製した。

マウスゲノム判定

P-TRAP KO マウスゲノム判定のため、マウス耳片に 50 mM NaOH 180 μ l を加え、95°C にて 10 分間インキュベートした。1M Tris-HCl (pH 8.0) 20 μ l を加え攪拌後、15,000 rpm、室温で 10 分間遠心した。上清を回収し、ゲノム DNA サンプルとした。*Tmem174* のゲノム判定は、ゲノム DNA サンプル 0.5 μ l を KOD Fx Neo enzyme (TOYOBO, LTD, Japan) 0.5 μ l、2 \times KOD Fx Neo buffer 5.5 μ l、2.5 mM dNTP mix 1 μ l、10 pM の wild allele および mutation allele プライマー 0.5 μ l、滅菌水 2 μ l と混合し、94°C 2 分、98°C 10 秒/60°C 15 秒/68°C 30 秒を 30 サイクルの条件にて PCR 反応を行った。

NaPi2a KO マウスゲノム判定のため、マウス耳片に溶解液 (1 M Tris-HCl pH8.0, 5 mM EDTA, 400 mM NaCl, 0.3 % SDS, Proteinase K 200 mg/ml) 100 μ l を加えてボルテックス後、37°Cで 10 分インキュベートした。さらに、95°Cで 5 分加熱し、上清をゲノム DNA サンプルとした。NaPi2a のゲノム判定は、ゲノム DNA サンプル 0.5 μ l を 2×Ampdirect® Plus 5, Nova Taq™ (SHIMAZU, Kyoto, Japan) 0.05, 10 pM の wild allele および mutation allele プライマー 0.25 μ l, 滅菌水 3.7 μ l と混合し、95°C 10 分、94°C 30 秒/56°C 1 分/72°C 1 分を 35 サイクル、72°C 7 分の条件にて PCR 反応を行った。

P-TRAP KO マウスにおける無機リン食投与実験

WT および P-TRAP KO マウスは 5 週齢より 48 日間無機リン(Pi)食を自由摂取条件下にて飼育した。試験食は AIN93G 変形食 (Oriental Yeast, Tokyo, Japan) を基本とし、高リン (HP)食(1.2% Pi, 0.6% Ca) を作製した。無機リン食投与開始前日、開始後 1 日、1 週間、2 週間、3 週間、5 週間において採尿と尾静脈採血を行った。また、27 日目に血球測定、28 日目から 31 日目に代謝ケージを使用して畜尿および糞を回収した。48 日目に解剖を行い、臓器重量を測定した。

P-TRAP KO -NaPi2a DKO マウスにおける HP 食投与実験

WT, P-TRAP KO, NaPi2a KO および P-TRAP KO -NaPi2a DKO マウスを 8 週齢より 1 週間、HP 食を自由摂取条件下にて飼育した。3 日目から 6 日目に代謝ケージを使用して畜尿を回収した。8 日目に解剖を行い、下大静脈血より採血を行った。下大静脈血は血漿を分離した。

生化学検査

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 Kit (Wako, Osaka, Japan) を用いて測定した。無機リン濃度は 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) を用いた。部分尿中の無機カルシウムおよびリン排泄は尿中クレアチニン濃度で補正した。クレアチニンはクレアチナーゼ・HMPS 法を用いた L タイプワコー CRE・M Kit (Wako) を用いて測定した。血清 BUN 濃度はウレアーゼ-GLDH 法を用いたピュアオート SUN-L (SEKISUI MEDICAL CO., Tokyo, Japan) を用いて測定した。血漿 FGF23 濃度は FGF23-ELISA kit (KAINOS Laboratories INC., Tokyo, Japan) を用いて測定した。血漿 PTH 濃度は PTH ELISA Kit (Immunotopics Inc., San Clemente, CA) を用いて測定した。

血球測定

各マウスの尾静脈から採血を行い、EDTA-2K を加えたチューブに入れた。その後、動物用自動血球計数装置 Microsemi LC-662 (HORIBA, Kyoto, Japan) を使用して、血球測定値を得た。

灰化

代謝ケージを用いて回収した脛骨を耐熱ピーカーに入れて重量を測定後、110°Cで 48 時間乾燥させた。再び重量を測定し、電気炉にて 250°Cで 3 時間、350°Cで 3 時間、550°Cで 24 時間灰化を行った。灰化後、1N HCl を加え加熱した後、1N HCl を用いて 10 ml に fill up したものをサンプルとした。

Total RNA 抽出および cDNA 合成

麻酔下で採取した組織に、重量の約 10 倍量の ISOGEN (Wako) を加え、ポトリオンを用いてホモジナイズした。ISOGEN 1 mL に対し 0.2 mL のクロロホルムを加え、ボルテックスミキサーで白濁させ、室温で 2 分間静置した後、15,000 rpm、4°Cで 15 分間遠心した。分離した水層を回収し、当量のイソプロパノールを加え、ボルテックスミキサーでよく混和し、室温で 10 分間静置した後、15,000 rpm、4°Cで 20 分間遠心した。生じた沈殿を 80% エタノールで洗浄した後、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, USA) で処理した後、M-MLV reverse transcriptase (Invitrogen) と反応させて cDNA を合成した。

定量 PCR 法による遺伝子発現解析

合成した cDNA を、2×SYBER Premix EX Taq, ROX Preference Dye (Takara Bio inc., Shiga, Japan) を用いて、95°C 30 秒/95°C 5 秒/60°C 30 秒を 40 サイクルの条件下にて、Applied Biosystems® StepOnePlus™ Real-time PCR システム (Thermo Fisher Scientific Inc., MA, USA) により Real-time PCR を行った。内部標準として GAPDH を用いて各データを補正した。

病理組織学的標本作成

マウスから採取した腎臓を 4% パラホルムアルデヒド溶液にて一晚浸漬固定した。固定した組織を PBS で洗浄し、80% EtOH に浸漬してから 100% EtOH で完全に脱水し、レモゾール (Wako, Osaka, Japan) で透徹後にパラフィン (Wako) 浸漬および封入を行った。パラフィン切片は、マイクローム (Leica Microsystems, GmbH, Wetzlar, Germany) で 5 μ m 厚に薄切し、予めシランコートした MATSUNAMI MICRO SLIDE GLASS (MATSUNAMI, GLASS IND., Tokyo, Japan) に貼付した。Periodic Acid Schiff (PAS) 染色は、キシレンによる脱パラフィンを行った後、PAS 染色キット (武藤化学, Tokyo, Japan) を用いて染色を行い、脱水後封入し観察した。Masson Trichrome 染色および Von Kossa 染色を行い、繊維化と石灰化を観察した。画像の撮影は、正立顕微鏡 Axio Imager M2 (Carl Zeiss Co., Ltd., Tokyo, Japan) を使用した。

統計処理

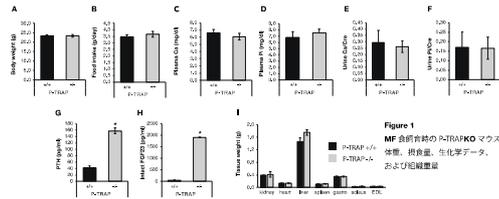
統計学的解析は Student's t test および ANOVA を用いて行い、グラフは mean±SE で表した。* $p < 0.05$ を有意差ありとした。

4. 研究成果

(1) P-TRAP 欠損による過剰 FGF23 作用に対する生体応答

① MF 食投与条件下における P-TRAP KO マウス

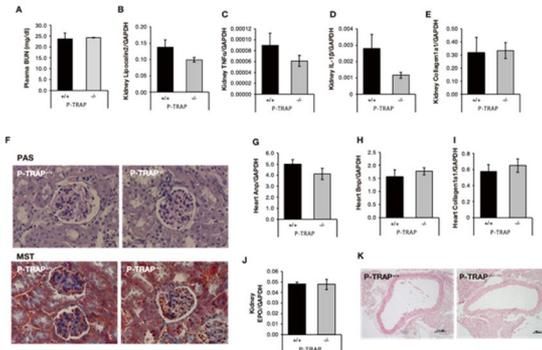
8 週齢の野生型マウスおよび P-TRAP KO マウスを通常食 (MF) 条件下で飼育した。体重、摂餌量は野生型マウスと比較して、P-TRAP KO マウスで差は認められなかった (Figure 1A, 1B)。血中カルシウム、リン濃度および尿中カルシウム、リン排泄率についても、P-TRAP KO マウスにおいて野生型マウスと比較して差は認められなかった (Figure 1C-1F)。すでに報告しているように、血中 PTH 濃度と血中 FGF23 濃度は野生型マウスと比較して、P-TRAP KO マウスにおいて著しく高値であった (Figure 1G, 1H)。また各組織重量についても、野生型マウスと比較して、P-TRAP KO マウスで有意な差は認められなかった (Figure 1I)。



高 FGF23 血症が Tmem174 KO マウスにおよぼす影響

MF 条件下における腎機能について検討した。血中 BUN 濃度は野生型マウスと比較して P-TRAP KO マウスにおいて差は認められなかった (Figure 2A)。また早期腎障害マーカー Lipocalin2、炎症マーカー tumor necrosis factor- α (TNF α) および interleukin 1 beta (IL-1 β)、繊維化マーカー Collagen1a1 の腎臓における mRNA 発現を検討した結果、野生型マウスと比較して P-TRAP KO マウスにおいて有意な変動は認められなかった (Figure 2B-E)。また、腎臓の PAS 染色、Masson Trichrome 染色を行った結果、野生型マウスと比較して、P-TRAP KO マウスで糸球体の萎縮や線維化は認められなかった (Figure 2F)。次に、心臓における、心肥大マーカーである atrial natriuretic peptides (Anp)、brain natriuretic peptide (Bnp) および線維化マーカーである Collagen1a1 の mRNA 発現を検討した。野生型マウスと比較して、P-TRAP KO マウスにおける変動は認められなかった (Figure 2G-H)。また、貧血指標として血中赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量を検討したが、野生型マウスと比較して P-TRAP KO マウスにおいて、変化は認められなかった。さらに腎臓における erythropoietin (EPO) mRNA 発現を検討した結果、野生型マウスと比較して、P-TRAP KO マウスにおいて有意な変動は認められなかった (Figure 2J)。また、血管における異所性石灰化を検討するため、Von Kossa 染色を行った。野生型マウス、P-TRAP KO マウス両群において異所性石灰化は認められなかった (Figure 2K)。

Figure 2 高 FGF23 血症が P-TRAP KO マウスにおよぼす影響



(2) P-TRAP 欠損による高リン血症および過剰 FGF23 作用に対する生体応答

① 高リン食投与条件下における P-TRAP KO マウス

野生型マウスおよび P-TRAP KO マウスに、HP 食で 48 日間飼育した。HP 食飼育群で、野生型マウスと比較して P-TRAP KO マウスで、体重の有意な減少が認められた (Figure 3A)。しかし、摂餌量は HP 食飼育群で、野生型マウスと P-TRAP KO マウスに差は認められなかった (Figure 3B)。血中カルシウム濃度は、CP 食飼育群および HP 食飼育群において、野生型マウスと比較して P-TRAP KO マウスで有意な差は認められなかった (Figure 3C)。血中リン濃度は、HP 食飼育群で、野生型マウスと比較して Tmem174 KO マウスで有意な上昇を認めた (Figure 3D)。尿中カルシウム排泄量は、HP 飼育群で、野生型マウスと比較して P-TRAP KO マウスで有意に上昇した (Figure 3E)。尿中リン排泄量は、HP 食飼育群で、野生型マウスと P-TRAP KO マウスに差は認められなかった (Figure 3F)。血中 FGF23 濃度は、HP 食飼育群において野生型マウスと比較して P-TRAP KO マウスで有意な著しい上昇を認めた (Figure 3G)。各組織重量は、HP 食飼育群では、肝臓の組織重量が野生型マウスと比較して、P-TRAP KO マウスで有意に減少したが、他の組織では変動は認められなかった (Figure 3H)。また

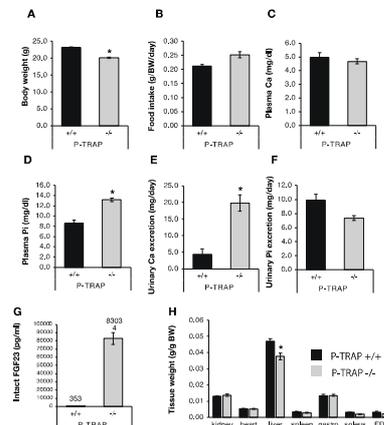


Figure 3 高リン食飼育時の P-TRAP KO マウス 体重、摂餌量、生化学データ、および組織重量

肝臓の組織重量が野生型マウスと比較して、P-TRAP KO マウスで有意に減少したが、他の組織では変動は認められなかった (Figure 3H)。また

P-TRAPKOとNEP25Tgマウスと交配し、腎臓病モデルを作製した。腎臓病を誘導したNEP25Tgでは、FGF23の上昇や尿細管の拡張等の病理学的変化が認められたが、P-TRAP KO/NEP25Tgでは、過剰なFGF23の上昇が認められるにもかかわらず、各臓器の病理学的変化は認められなかった。

高リン血症かつ高 FGF23 血症が P-TRAPKO マウスにおよぼす影響

HP 食飼育条件下の P-TRAP KO マウスにおける高リン血症かつ高 FGF23 血症の影響を検討した。まず、腎機能について検討した。血中 BUN 濃度は HP 食飼育群で、野生型マウスと比較して P-TRAP KO マウスにおいて差は認められなかった。腎臓における Lipocalin2、TNF α 、interleukin 6 (IL-6)、Collagen1 α 1 の mRNA 発現を検討した結果、HP 食飼育群において、野生型マウスと比較して P-TRAP KO マウスで、Lipocalin2、TNF α 、Collagen1 α 1 mRNA 発現の有意な上昇を認められたが、IL-6 mRNA 発現に有意な差は認められなかった。心臓における Anp mRNA 発現を検討した結果、HP 食飼育群において、野生型マウスと比較して P-TRAP KO マウスで有意な上昇または上昇傾向が認められた。さらに心臓における Bnp および Collagen1 α 1 mRNA 発現を検討した結果、HP 食飼育群で、野生型マウスと比較して P-TRAP KO マウスで差は認められなかった。次に肝臓における TNF α mRNA 発現を検討した。HP 食飼育群で野生型マウスと比較して、P-TRAP KO マウスで有意な差は認められなかった。肝臓における IL-6 mRNA 発現を検討した結果、HP 食飼育群において野生型マウスと比較して P-TRAP KO マウスで IL-6 mRNA 発現の有意な減少を認めた。また、貧血指標として血中赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量を検討したが、HP 食飼育群において、野生型マウスと比較して P-TRAP KO マウスで、有意な変化は認められなかった。さらに腎臓における EPO mRNA 発現を検討した結果、HP 食飼育群において、野生型マウスと比較して、P-TRAP KO マウスにおいて差は認められなかった。血管における異所性石灰化の進行を確認するため、血管における Osteopontin および Osteocalcin mRNA 発現を検討した。HP 食飼育群で、野生型マウスと比較して Tmem174 KO マウスで変動は認められなかった。さらに血管の Von Kossa 染色を行い異所性石灰化を確認した結果、HP 食飼育群において、野生型マウスと P-TRAP KO マウスの両群で、異所性石灰化は認められなかった。最後に骨におけるカルシウム含量およびリン含量を測定した。HP 食投与群において、野生型マウスと比較して P-TRAP KO マウスで有意な変動は認められなかった。

(3) P-TRAP 欠損による FGF23 過剰産生メカニズムの解明

NaPi2a が P-TRAP KO マウスにおける高 FGF23 血症におよぼす影響を検討するために、P-TRAP KO-NaPi2a DKO マウスを作製し、解析をおこなった。MF 飼育条件下での血中カルシウム濃度は、野生型マウスと比較して、NaPi2a KO マウスと同様 P-TRAP KO-NaPi2a DKO マウスで上昇傾向が認められた。血中リン濃度は、野生型マウスと TRAP KO マウスに有意な差は認められなかった。TRAP-NaPi2a DKO マウスの血中リン濃度は、NaPi2a KO マウスと比較して回復傾向であった。尿中カルシウム排泄およびリン排泄は野生型マウスおよび P-TRAP KO マウスと比較して NaPi2a KO マウス同様、P-TRAP-NaPi2a DKO マウスで有意な増加または増加傾向が認められた。また、P-TRAP KO マウスで著しい上昇を示した血中 FGF23 濃度は、NaPi2a を欠損することにより NaPi2a-KO マウスと同程度まで低下した。

(4) 骨および腎臓尿細管特異的 P-TRAP conditional KO マウス作製

P-TRAP conditional KO は、ゲノム編集により作製した。骨芽細胞特異的 Cre recombinase transgenic マウスおよび腎臓尿細管特異的 Cre recombinase transgenic マウスと交配させ解析中である。生化学検査、腎臓および骨病理解析を進めている。

(5) P-TRAP-NaPi-2 ネットワーク解析

NaPi2a が内因性に発現するフクロネズミ腎臓(OK)細胞を用いるため、フクロネズミ P-TRAP をクローニング、塩基配列を決定し、ゲノム編集により P-TRAPKO 細胞を作製した。また、P-TRAP と NaPi2a の結合部位を決定した。

まとめ

慢性腎臓病における高リン血症は、リン毒性として心血管疾患や異所性石灰化、骨代謝異常をもたらすことが報告されている。また高リン血症のみではなく、過剰な FGF23 血症が、全身性因子として各組織の炎症や繊維化、腎障害、左心室肥大、貧血などの悪影響に關与する可能性が示唆されている。我々が、同定した P-TRAP KO マウスは高 FGF23 血症を呈するため、組織障害が起こっていることが予想された。しかしながら、P-TRAP KO マウスにおいて、炎症、繊維化、腎障害、左心室肥大、血管石灰化、および貧血に関する指標に大きな変動は認められなかった。さらに、高リン食を投与し高リン血症と高 FGF23 状態においても P-TRAP KO マウスに組織障害は認められなかった。このことから P-TRAP KO マウスは、リンおよび FGF23 毒性に対し保護作用を呈することが示唆された。また、FGF23 過剰産生メカニズム解析について検討を行った。P-TRAP KO マウスにおける過剰な FGF23 血症は、NaPi2a を除去することにより解消された。以上の結果より、FGF23 分泌制御の中心は、腎臓における P-TRAP-NaPi2a 調節機序であることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 7件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 瀬川博子	4. 巻 14
2. 論文標題 リン代謝調節機構 多臓器連関	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本小児体液研究会誌	6. 最初と最後の頁 3-8
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 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 -
1. 著者名 谷藤和也、小池萌、宇賀穂、塩崎雄治、瀬川博子	4. 巻 93
2. 論文標題 Ca,Pホメオスタシス	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 腎と透析	6. 最初と最後の頁 736-741
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 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 -
1. 著者名 Sasaki Sumire, Shiozaki Yuji, Hanazaki Ai, Koike Megumi, Tanifuji Kazuya, Uga Minori, Kawahara Kota, Kaneko Ichiro, Kawamoto Yasuharu, Wiriyaermkul Pattama, Hasegawa Tomoka, Amizuka Norio, Miyamoto Ken-ichi, Nagamori Shushi, Kanai Yoshikatsu, Segawa Hiroko	4. 巻 12
2. 論文標題 Tmem174, a regulator of phosphate transporter prevents hyperphosphatemia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific 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) 10.1038/s41598-022-10409-3	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 Sumire Sasaki, Megumi Koike, Kazuya Tanifuji, Minori Uga, Kota Kawahara, Aoi Komiya, Mizuki Miura, Yamato Harada, Yuki Hamaguchi, Shohei Sasaki, Yuji Shiozaki, Ichiro Kaneko, Ken-ichi Miyamoto, Hiroko Segawa	4. 巻 -
2. 論文標題 Dietary polyphosphate has a greater effect on renal damage and FGF23 secretion than dietary monophosphate	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Med Invest	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) 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 Koike Megumi, Sato Tetsuhiko, Shiozaki Yuji, Komiya Aoi, Miura Mizuki, Higashi Ayami, Ishikawa Akane, Takayanagi Kaori, Uga Minori, Miyamoto Ken-ichi, Segawa Hiroko	4. 巻 74
2. 論文標題 Involvement of -klotho in growth hormone (GH) signaling	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition	6. 最初と最後の頁 221 ~ 229
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3164/jcbrn.23-127	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 瀬川博子	4. 巻 76
2. 論文標題 リン代謝調節機構の理解 -リン代謝の基本から最近の話題まで-	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 日本栄養・食糧学会誌	6. 最初と最後の頁 217-222
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 小池萌, 塩崎雄治, 瀬川博子	4. 巻 95
2. 論文標題 CKD-MBDの新しい潮流 CKD-MBDの病態 無機リン酸の恒常性維持	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 腎と透析	6. 最初と最後の頁 267-271
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 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 -

1. 著者名 Koike Megumi, Uga Minori, Shiozaki Yuji, Miyamoto Ken-ichi, Segawa Hiroko	4. 巻 4
2. 論文標題 Regulation of Phosphate Transporters and Novel Regulator of Phosphate Metabolism	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Endocrines	6. 最初と最後の頁 607 ~ 615
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/endocrines4030043	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 Ichida Yasuhiro, Ohtomo Shuichi, Yamamoto Tessai, Murao Naoaki, Tsuboi Yoshinori, Kawabe Yoshiki, Segawa Hiroko, Horiba Naoshi, Miyamoto Ken-ichi, Floege Jurgen	4. 巻 36
2. 論文標題 Evidence of an intestinal phosphate transporter alternative to type IIb sodium-dependent phosphate transporter? in rats with chronic kidney disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nephrology Dialysis Transplantation	6. 最初と最後の頁 68 ~ 75
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ndt/gfaa156	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 Tanifuji Kazuya, Shiozaki Yuji, Koike Megumi, Uga Minori, Komiya Aoi, Miura Mizuki, Higashi Ayami, Shimohata Takaaki, Takahashi Akira, Ishizuka Noriko, Hayashi Hisayoshi, Ichida Yasuhiro, Ohtomo Shuichi, Horiba Naoshi, Miyamoto Ken-ichi, Segawa Hiroko	4. 巻 70
2. 論文標題 Effects of EOS789, a novel pan-phosphate transporter inhibitor, on phosphate metabolism : Comparison with a conventional phosphate binder	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Medical Investigation	6. 最初と最後の頁 260 ~ 270
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2152/jmi.70.260	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 小池萌、東彩生、小宮蒼、塩崎雄治、瀬川博子	4. 巻 96
2. 論文標題 リン管理 CKD-MBDと栄養	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 腎と透析	6. 最初と最後の頁 112-116
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 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24件（うち招待講演 10件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 瀬川博子
2. 発表標題 腎栄養のための腎臓の構造・機能とリン代謝調節機構研究
3. 学会等名 第7回腎栄養オンライン情報交換会 日本腎栄養代謝研究会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 瀬川博子、塩崎雄治、金子一郎、宮本賢一
2. 発表標題 リンが関する生体機能 - 成長、疾患、寿命 -
3. 学会等名 第76回日本栄養・食糧学会大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 瀬川博子
2. 発表標題 リン酸バランスの生理学
3. 学会等名 第65回日本腎臓学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 塩崎雄治、瀬川博子
2. 発表標題 腎リン酸トランスポーターの機能制御と疾患
3. 学会等名 第16回トランスポーター研究会年会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三浦美月、佐々木すみれ、小池萌、谷藤和也、宇賀穂、小宮蒼、濱口ゆき、原田和、塩崎雄治、宮本賢一、瀬川博子
2. 発表標題 ポリリン酸は、モノリン酸よりも腎障害およびFGF23分泌に大きな影響を与える
3. 学会等名 第69回日本栄養改善学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐々木すみれ、塩崎雄治、小池萌、谷藤和也、宇賀穂、Wiriyasermkul Pattama、長谷川 智香、網塚憲生、宮本賢一、永森収志、金井好克、瀬川博子
2. 発表標題 Tmem174はリン酸トランスポーターを調節し高リン血症を予防する
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Minori Uga, Ichiro Kaneko, Sumire Sasaki, Megumi Koike, Kazuya Tanifuji, Kota Kawahara, Yuji Shiozaki, Peter W. Jurutka, Hiroko Segawa
2. 発表標題 The role of intestinal Cytochrome P450 in vitamin D metabolism
3. 学会等名 22nd International Congress of Nutrition in Tokyo, Japan (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hiroko Segawa
2. 発表標題 Renal Phosphate Handling
3. 学会等名 Physiology, Biology and Pathology of Phosphate Gordon Research Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yuji Shiozaki, Minori Uga, Mizuki Miura, Aoi Komiya, Kazuya Tanifuji, Megumi Koike, Ken-ichi Miyamoto, Hiroko Segawa
2. 発表標題 Analysis of regulation of Tmem174 expression by Pi concentration and PTH signaling in opossum kidney cells
3. 学会等名 Physiology, Biology and Pathology of Phosphate Gordon Research Conference (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 三浦美月、佐々木すみれ、塩崎雄治、谷藤和也、小池萌、宇賀穂、宮本賢一、瀬川博子
2. 発表標題 Tmem174 はリン酸トランスポーターを調節し高リン血症を予防する
3. 学会等名 第7回日本CKD-MBD学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hiroko Segawa
2. 発表標題 Renal Phosphate Handling Tmem174, a regulator of phosphate transporter prevents hyperphosphatemia-
3. 学会等名 CKD-MBD Special Seminar (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 川原滉太、小池萌、佐々木すみれ、谷藤和也、塩崎雄治、金子一郎、瀬川博子
2. 発表標題 ライフステージに着目した生体内リン代謝の性差検討
3. 学会等名 第75回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 瀬川博子
2. 発表標題 リン制御機構
3. 学会等名 第5回日本CKD-MBD研究会 学術集会・総会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川原滉太、小池萌、佐々木すみれ、谷藤和也、塩崎雄治、金子一郎、瀬川博子
2. 発表標題 ライフステージに着目した生体内リン代謝の性差検討
3. 学会等名 第68回日本栄養改善学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 塩崎雄治、佐々木すみれ、小池萌、谷藤和也、川原滉太、浜口ゆき、金子一郎、宮本賢一、瀬川博子
2. 発表標題 近位尿細管細胞分化におけるリン酸トランスポーター-NaPi-11cの役割
3. 学会等名 第1回トランスポーター研究会関西西部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 瀬川博子
2. 発表標題 健康と疾患におけるリン酸トランスポーターの調節
3. 学会等名 第99回日本生理学会大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 瀬川博子
2. 発表標題 基礎科学としての栄養学
3. 学会等名 腎臓病と栄養・代謝・食事フォーラム（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 瀬川博子
2. 発表標題 生体内リン恒常性と疾患におけるリン酸トランスポーターの役割
3. 学会等名 第31回日本医学会総会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 宇賀穂、塩崎雄治、三浦美月、小宮蒼、原田和、小池萌、谷藤和也、金子一郎、宮本賢一、瀬川博子
2. 発表標題 新規高リン血症抑制因子Tmem174 の発現調節機構の解明
3. 学会等名 第77回 日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 塩崎雄治、瀧口ゆき、村本愛奈、谷藤和也、宇賀穂、三浦美月、小宮蒼、小池萌、宮本賢一、瀬川博子
2. 発表標題 高リン負荷誘導性老化に対抗するXPR1 依存的細胞内リン酸排出機構の解明
3. 学会等名 第77回 日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 池戸葵，山下 美智子 ，星野 麻衣子，宇賀穂 ，瀬川博子，福本誠二 ，今井祐記
2. 発表標題 脂肪組織中の Aromatase による雄性骨量制御機構の解明
3. 学会等名 第41回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 三浦美月, 佐々木 すみれ, 塩崎雄治, 小池萌, 宇賀穂, 東彩生, 長谷川 智香, 網塚;憲生, 宮本賢一, 瀬川博子
2. 発表標題 Tmem174はリン酸トランスポーターを調節し高リン血症を予防する新規リン代謝調節分子である
3. 学会等名 第41回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小宮蒼, 三浦美月, 小池萌, 宇賀穂, 瀧口ゆき, 原田和, 東彩生, 石川茜, 塩崎雄治, 宮本賢一, 瀬川博子
2. 発表標題 リン感受センサーの探索
3. 学会等名 第70回日本栄養改善学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 瀬川博子
2. 発表標題 腸管リン酸吸収機構UpToDate
3. 学会等名 第8回CKD-MBD学会 学術集会・総会（招待講演）
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計5件

1. 著者名 瀬川博子, 小池萌, 塩崎雄治, 宮本賢一	4. 発行年 2022年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 236
3. 書名 栄養・代謝物シグナルと食品機能 亀井康富 / 編	

1. 著者名 瀬川 博子、日本栄養改善学会(監修)、南 久則(編集)、下田 誠也(編集)、叶内 宏明(編集)	4. 発行年 2022年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 384
3. 書名 管理栄養士養成のための栄養学教育モデル・コア・カリキュラム準拠 第2巻 栄養学の基本 人体の理解と栄養学の基礎	

1. 著者名 槻木恵一、小池萌、佐々木すみれ、瀬川博子	4. 発行年 2021年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 202
3. 書名 唾液による健康効果の最前線	

1. 著者名 亀井康富、瀬川博子、小池萌、塩崎雄治、宮本賢一	4. 発行年 2022年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 236
3. 書名 栄養・代謝物シグナルと食品機能、抗老化因子を制御するミネラル栄養学 - リン代謝恒常制御の重要性	

1. 著者名 谷藤和也、塩崎雄治、瀬川博子	4. 発行年 2021年
2. 出版社 杏林書院	5. 総ページ数 70
3. 書名 体育の科学、骨を維持する栄養素	

〔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	塩崎 雄治 (SHIOZAKI Yuji) (70908748)	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	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)	

	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
研究協力者	佐々木 すみれ (SASAKI Sumire)		徳島大学医科栄養学研究科大学院生
研究協力者	小池 萌 (KOIKE Megumi)		徳島大学医科栄養学研究科大学院生
研究協力者	小宮 蒼 (KOMIYA Aoi)		徳島大学医科栄養学研究科大学院生
研究協力者	三浦 美月 (MIURA Mizuki)		徳島大学医科栄養学研究科大学院生
研究協力者	宇賀 穂 (UGA Minori)		徳島大学医科栄養学研究科大学院生

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	谷藤 和也 (TANIFUJI Kazuya)		徳島大学医科栄養学研究科大学院生
研究協力者	東 彩生 (HIGASHI Ayami)		徳島大学医科栄養学研究科大学院生
研究協力者	原田 和 (HARADA Yamato)		徳島大学医科栄養学研究科大学院生
研究協力者	野沢 愛 (NOZAWA Manami)		徳島大学医科栄養学研究科大学院生

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			
米国	NIH			