

氏名	市田 康弘
学位の種類	博士（理学）
学位記番号	博 甲 第 10451 号
学位授与年月日	令和 4 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
審査学術院	理工情報生命学術院
学位論文題目	Elucidation of the Mechanism for Intestinal Phosphate Absorption (小腸におけるリン吸収メカニズムの解明)

主査	筑波大学教授	博士（理学）	千葉 親文
副査	筑波大学教授	博士（理学）	中野 賢太郎
副査	筑波大学准教授	博士（理学）	澤村 京一
副査	筑波大学教授	博士（理学）	稲垣 祐司

## 論 文 の 要 旨

ヒトを含む哺乳動物において、血中リン濃度の変化は生命活動に大きな影響を与える。例えば、腎機能低下に伴う高リン血症では、異所性石灰化により心血管に障害が起きる。高リン血症の治療には消化管からのリン吸収を抑制するリン吸着剤が広く用いられているが、これらの薬剤は投与量が多く、体内蓄積や消化管障害の問題から、新薬の開発が求められている。

小腸リン吸収にはこれまで、ナトリウム依存的リン酸トランスポーターtype II b (Slc34a2/NaPi-II b) が主要な働きをしていると考えられてきた。しかし近年、NaPi-II b選択的阻害剤が高リン血症に効果がないことが示された。小腸にはリン吸収に関わるトランスポーターとしてNaPi-II bの他に、type III (Slc20a1/PiT-1およびSlc20a2/PiT-2) が存在する。それらのトランスポーターはvitamin DやFGF23、PTH等の内因性因子によって複雑な調節を受ける。しかし、各種トランスポーターの小腸リン吸収に対する寄与率や病態との関連についてはほとんど明らかにされていない。また、マウスとラットではNaPi-II bの発現分布に大きな違いがあるため、小腸リン吸収には種差が存在すると考えられているが、ヒトへの外挿に適した動物種についての議論はほとんどない。ヒトの高リン血症治療薬の開発にあたっては、これらの点を明らかにすることは重要である。そこで、本論文において著者は、小腸リン吸収メカニズムの種差、および加齢や腎症に伴う各種リン酸トランスポーターの小腸リン吸収に対する寄与率の変動について調べた。

第一章で著者は、小腸リン吸収メカニズムの種差を明らかにする目的で、ラット、イヌ、サルそれぞれの消化管のリン吸収率および関与するトランスポーターの種類を調べた。各動物の小腸（十二指腸、空腸、回腸）からそれぞれ小腸刷子縁膜小胞（BBMV）を調製し、リン酸取り込みに対する速度論的解析を行うとともに、NaPi-II b、PiT-1およびPiT-2のmRNA発現量、アルカリホスファターゼ（ALP）の活性を測定した。その結果、ラットとイヌは消化管でリンを吸収するが、サルでは消化管でのリン吸収がほとんどないことを明らかにした。ラットでは小腸上部（十二指腸、空腸）で、イヌでは小腸下部（回腸）で、NaPi-II bによるリン吸収が行われていた。一方、サルでも、空腸および回腸にPiT-1あるいはPiT-2によるリン吸収能があった。しかし、サルでは、腸内のALP活性が低かった。このことから著者は、サルでは有機リンを無機リン酸に分解することができないため、結果として消化管でのリン吸収がほとんどないのではないかと考察した。

ヒトにおいては、リンは十二指腸で主に吸収されることが明らかとなっている。そこで著者はさらに、ヒトの小腸 cDNA を調べ、十二指腸でNaPi-II bの発現が高いことを明らかにした。これらの結果から著者は、哺乳動物の小腸リン吸収に明確な種差が存在することを明らかにした。また、小腸リン吸収に対する薬理効果をヒトに外挿するには、リンの吸収部位とNaPi-II bの発現様式の観点から、ラットが実験動物として適している

と結論付けた。

第二章で著者は、加齢や腎症に伴う各種リン酸トランスポーターの小腸リン吸収に対する寄与率の変動について、ラットを用いて調べた。著者はまず、週齢の異なる正常ラットを用いて、小腸の NaPi-IIb 発現およびリン吸収が、加齢に伴って減少することを明らかにした。次に、2 種類の腎症モデルラット（アデニン腎症ラット、Thy-1 腎炎ラット）を用いて、小腸の NaPi-IIb 発現および NaPi-IIb によるリン吸収が、腎症に伴って減少することを明らかにした。一方、ラット小腸において NaPi-IIb と同程度に発現している PiT-1 については、腎症誘導後もその発現やリン酸輸送能に変化がないことを明らかにした。これらの結果から著者は、腎症時には、小腸リン吸収に対する PiT-1 の寄与が相対的に高まると結論付けた。また、腎症に伴う高リン血症の治療戦略として、小腸の NaPi-IIb の阻害に加え、PiT-1/2 の阻害を併用する必要性を論じた。

## 審 査 の 要 旨

本論文により著者は、哺乳動物の小腸リン吸収メカニズムに明確な種差があることを明らかにするとともに、ラットが小腸リン吸収に対する薬理効果をヒトに外挿するのに適した実験動物であることを示した。さらにラットを用いて、小腸リン吸収に対する各種トランスポーターの寄与率が加齢や腎症により変化することを明らかにした。これにより著者は、従来の NaPi-IIb による小腸リン吸収メカニズムに加え、腎症時に顕在化する PiT-1 による新たな小腸リン吸収メカニズムの存在を明らかにすることに成功した。この成果は、生物のリン吸収メカニズムの多様性とダイナミズムの理解を深めたことで生物学の知見を広げ、さらには腎症に伴う高リン血症の治療を目的とした新たな小腸リン吸収制御技術等の生物学の応用的側面を発掘した点でも高く評価できる。

令和 4 年 1 月 24 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもとに論文の審査及び最終試験を行い、本論文について著者に説明を求め、関連事項について質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって合格と判定された。

よって、著者は博士（理学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものとして認める。