



Title	低リンマウスにおける十二指腸粘膜細胞の1,25 Dihydroxyvitamin D3の核内とりこみに対するリン投与の影響
Author(s)	山本, 威久
Citation	大阪大学, 1988, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36717
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名・(本籍)	山	本	威	久
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	8389	号	
学位授与の日付	昭和	63	年	12月1日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当			
学位論文題目	低リンマウスにおける十二指腸粘膜細胞の $1,25$ Dihydroxyvitamin D ₃ の核内とりこみに対するリン投与の影響			
論文審査委員	(主査) 教 授 蔡内 百治			
	(副査) 教 授 園田 孝夫 教 授 垂井清一郎			

論文内容の要旨

〔目的〕

低リン血症性ビタミンD抵抗性クル病（VDRR）は、過リン酸尿、低リン血症、低身長及びクル病を特徴とする疾患である。本症の血清 $1,25$ (OH)₂D濃度は正常あるいは正常下限であるにもかかわらず、クル病病変を改善するために大量の活性型ビタミンD₃の投与を必要とすること、更に、大量の活性型ビタミンD₃によりクル病の治療を行う際に、高カルシウム血症をきたしにくいことから、本症はビタミンDに抵抗性をしめす疾患と考えられている。著者らは、本症のビタミンD抵抗性の本態を解明する目的で、動物モデルである低リンマウス（Hypマウス）を用いて十二指腸粘膜における $1,25$ (OH)₂D₃レセプターの異常の有無を検討してきた。その結果、 $1,25$ (OH)₂D₃レセプター総量に関しては、正常群との間に差を認めなかったが、 $1,25$ (OH)₂D₃の核内とりこみ（Nuclear Uptake）は、Hypマウスにおいて有意に低下していた。そこで、本研究では、食餌中のリン含量を増加させることにより、Nuclear Uptakeの低下が回復するかどうかを検討した。

〔方法〕

4～6匹のHypマウス及び正常マウスを普通食（カルシウム（Ca）1.1%，リン（P）0.83%）又は、高リン食（Ca1.1%，P2.0%）で2週間飼育した後、十二指腸粘膜細胞におけるNuclear Uptake、 $1,25$ (OH)₂D₃レセプター総量、血清Ca、P、 $1,25$ (OH)₂D値及び尿中Cyclic AMP/Creatinine (cAMP/Cr)値を測定した。Nuclear Uptakeは、EilとMarxの方法を用いて測定した。 $1,25$ (OH)₂D₃レセプター総量は、Seinoらの方法に依った。血清 $1,25$ (OH)₂D値はSeinoらのCompetitive Protein Assayに依った。尿中のcAMP値はRIA法に依った。

〔成 績〕

Hypマウスの血清P値は、高P食により、正常マウスの血清レベルまで有意に回復した ($P < 0.01$)。他方、正常マウスの血清P値は、有意な変化を示さなかった。十二指腸粘膜細胞における最大 Nuclear Uptake量は、Hypマウスを高リン食で2週間飼育した後、 $5.01 \pm 0.49 \times 10^3$ Sites/cell から $8.23 \pm 1.10 \times 10^3$ Sites/cell へ有意に回復した ($P < 0.05$)。一方、最大 Nuclear Uptake量は、正常マウスを高P食で飼育した場合に有意な変化を示さなかった。Hypマウスの血中Ca値、尿中cAMP/Cr値、及び $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ リセプター総量は、高P食飼育により有意な変化を示さなかった。更に、Hypマウスの血清 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 値は、高P食により有意に増加した ($P < 0.01$)。

〔総 括〕

VDRRにおける低P血症は、腎の近位尿細管におけるリン転送異常であることが知られている。一方、ビタミンD抵抗性の原因としては、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ の産生調節異常、あるいは代謝亢進が原因であるといわれてきた。しかし、本症における $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ リセプターに関する詳細な検討を行った報告はない。今回の成績から、HypマウスにおけるビタミンD抵抗性の一因に、低リン血症に由来するNuclear Uptakeの低下が関与する可能性が示唆された。この結果は、以下の諸家の報告により支持される。即ち、Chickの十二指腸器官培養系において、ビタミンDのCa吸収に対する効果が、細胞外液P濃度の低下により減弱するというBirgeらの報告、リン欠乏Chickの十二指腸において、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ とクロマチン内リセプターとの結合が低下するというBarらの報告、更に、若齢(4週齢)のHypマウスの十二指腸粘膜におけるビタミンD依存性カルシウム結合蛋白量が低下するというBrunsらの報告などである。我々の成績によれば、P投与により、低リンマウスの十二指腸粘膜細胞の $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ Nuclear Uptakeが回復した。この事実は、HypマウスをP単独で治療した場合、クル病がかなり改善するというMarieらの報告、又、同様の効果が臨床例のVDRRにおいても見出されるというGlorieuxらの報告、更に、VDRRにおいて血中Ca値の上昇が、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 単独投与に比較して、Pと $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ を併用投与した場合、有意に増加するというAlonらの報告により裏付けられる。

論文の審査結果の要旨

本研究は、低リン血症性ビタミンD抵抗性クル病におけるビタミンD抵抗性の原因と低リン血症との関係を、動物モデルである低リンマウスの十二指腸粘膜細胞を用いて検討したもので、低リン血症に由来する $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ の核内とりこみの低下が、本症におけるビタミンD抵抗性に関与する可能性があることを明らかにした。この結果は、本症の治療及び病態を考えるうえで重要な知見であり、学位に値すると思われる。