

Title	低リンマウスにおける十二指腸粘膜細胞の1,25-Dihydroxyvitamin D <sub>3</sub> 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	<a href="https://hdl.handle.net/11094/36717">https://hdl.handle.net/11094/36717</a>
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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏名・(本籍)	やま 山	もと 本	たけ 威	ひさ 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 <sub>3</sub> 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	戴内	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)<sub>2</sub>D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D<sub>3</sub>の投与を必要とすること、更に、大量の活性型ビタミンD<sub>3</sub>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)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>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)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>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)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>の核内にとりこみ (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)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>レセプター総量, 血清Ca, P, 1,25 (OH)<sub>2</sub>D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)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>レセプター総量は、Seinoらの方法に依った。血清1,25 (OH)<sub>2</sub>D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  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  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  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  レセプターに関しての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。