OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Elevated Fibroblast Growth Factor 23 Exerts Its Effects on Placenta and Regulates Vitamin D Metabolism in Pregnancy of Hyp Mice
Author(s)	大幡, 泰久
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/50495
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。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

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	大幡　泰久
論文題名 Title	Elevated Fibroblast Growth Factor 23 Exerts Its Effects on Placenta and Regulates Vitamin D Metabolism in Pregnancy of Hyp Mice (Hypマウス妊娠において高濃度に存在する血中FGF23は胎盤に作用しビタミンD代謝を制御する)

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

近年線維芽細胞成長因子23(FGF23)がビタミンD代謝の制御に重要な役割を果たしていることが明らかとなった。このFGF23が作用を発現するためにはFGF受容体(FGFR)とαKlothoが必要であり、αKlothoの発現組織がFGF23の標的臓器であることも明らかとなっている。これまでに我々はヒトの満期胎盤でαKlothoが発現していることを見出した。そこで本研究では胎盤がFGF23の標的となり胎児のミネラル代謝制御に関わる可能性を検証した。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

ヒトとマウスの満期胎盤にFGF23シグナルを受容するために必要な分子が発現しているかRT-PCRで確認したところ、その発現パターンはヒトとマウスで類似しており、FGFR1-4、αKlothoが発現していた。ビタミンD代謝関連遺伝子では1αOHase、24OHase、ビタミンD受容体が発現していた。FGFR1とαKlothoは母体胎児界面を形成するsyncytiotrophoblastに発現し、共局在していることを免疫染色で確認した。またFGF23シグナルの下流や標的として知られるリン酸化FGFRや、Egr-1も同部位に発現していた。これらの結果は胎盤がFGF23シグナルを受容しうることを示唆するものであった。マウス胎盤におけるこれらの遺伝子の経時的な発現変化をReal-time PCRで確認したところFGFR1は妊娠経過中一定の発現であったのに対して、αKlothoは妊娠後期に発現が増加していた。次にFGF23の胎盤や胎児のミネラル代謝に及ぼす影響を検討するため、*Phex*遺伝子に異常を有しヒトのX連鎖性低リン血症性くる病のモデルマウスとして知られ、高FGF23血症であることが知られているHypマウスを実験に用いた。Hypマウスの母体と胎仔で血中Caはgenotype間に差を認めなかった。Hyp母体は低リン血症であったが、Hyp母体の胎仔はそのgenotypeによらずWT母体の胎仔と同等にリン濃度は維持されていた。Hyp母体は高FGF23血症でありHyp胎仔はさらにその20倍も高いFGF23濃度であった。Hyp胎仔の骨ではFGF23のmRNA発現が著増していたことから、胎仔の骨が高FGF23血症の起源であると考えられた。胎盤ではHyp母体の胎仔の胎盤でそのgenotypeによらず24OHaseとビタミンD受容体のmRNA発現が増加していた。胎仔腎臓ではHyp胎仔でナトリウムリン酸共輸送担体であるNaPi2a/2cの発現低下と24OHaseの発現増加がみられたが、羊水中へのリン排泄には有意な差を認めなかった。Hyp母体の胎仔の胎盤に見られた24OHaseの発現増加がFGF23によるものか確認するため、WTマウス胎盤を器官培養し、Hyp母体血漿とWT母体血漿を添加したところ、Hyp母体血漿添加で胎盤の24OHaseの発現が増加し、その効果は抗FGF23中和抗体の同時添加で消失した。この結果からHyp妊娠母体中の高濃度に存在するFGF23が胎盤に作用して、24OHaseの発現を増加させていると考えられた。さらにWT妊娠マウスを麻酔下に開腹し子宮壁の外側から直接胎盤にFGF23を注入したところ、24OHaseと標的であるEgr-1の発現が増加した。一方で胎仔にFGF23を腹腔内投与したところ、胎仔腎臓でのERK1/2のリン酸化は見られたが、胎盤における24OHaseの発現は変化しなかった。この結果から胎仔中のFGF23ではなく、母体側のFGF23が胎盤に作用していることが示唆された。最後にHypマウスの胎盤で見られた24OHaseの発現増加が、実際の胎仔のビタミンD代謝を制御しているか確認するため、ビタミンD代謝物の濃度を測定した。その結果母体では25OHDに群間の差を認めなかったのに対して、胎仔ではHyp母体の胎仔で有意に低下しており、Hyp母体の胎仔内でのgenotype間に差は認めなかった。24,25$(OH)_2$Dは母体、胎仔ともに群間で有意な差を認めなかったため、胎仔の24,25$(OH)_2$D/25OHD比はHyp母体の胎仔で増加した。以上の結果よりHypマウスにおける胎盤での24OHaseの増加が、実際の胎仔のビタミンD代謝に影響を及ぼしていることが示された。

〔総　括(Conclusion)〕

今回示された結果から、Hypマウスのように高FGF23血症を有するような病的な状態では、胎盤は母体のFGF23の標的となり、胎盤の24OHaseの発現を増加させることで、胎仔の25OHD濃度を低下させていることが示唆された。

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）
大幡　泰久

	（職）	氏　名
論文審査担当者		
主　査	大阪大学教授	木曽 恵一
副　査	大阪大学教授	吉川 秀樹
副　査	大阪大学教授	木村 正

論文審査の結果の要旨

線維芽細胞増殖因子(FGF)23はミネラル代謝に重要な役割を果たし、作用を発現するためにはαKlothoが共受容体として必要である。申請者らはこれまでにヒトの胎盤でαKlothoが発現していることを報告していることから、FGF23が胎盤に作用し、周産期のミネラル代謝制御に関わるという仮説を立てた。本論文ではヒトおよびマウスの満期胎盤の合胞体栄養膜層でαKlothoとFGF受容体1が発現していることが示された。次に高FGF23血症である*Hyp*マウスを解析したところ*Hyp*母体の胎盤では24OHaseの発現が増加していた。器官培養した胎盤に*Hyp*母体血漿添加すると24OHaseの発現が増加し、抗FGF23中和抗体の同時添加でキャンセルされた。胎盤へのリコンビナントFGF23の直接投与で24OHaseの発現は増加したが、胎仔へ投与した際はこの変化は見られなかった。*Hyp*マウス母体の胎仔の血中25OHD濃度はWT母体の胎仔に比して低値であった。これらの結果より本論文では、母体側のFGF23が高値である場合はFGF23が胎盤に作用し、胎仔のビタミンD代謝を制御していることが初めて示されたことから、学位論文に値する。