

Title	Lithocholic acid increases intestinal phosphate and calcium absorption in a vitamin D receptor dependent but transcellular pathway independent manner
Author(s)	橋本, 展洋
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	<a href="http://hdl.handle.net/11094/77532">http://hdl.handle.net/11094/77532</a>
DOI	
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

論 文 内 容 の 要 旨  
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	橋本 展洋
論文題名 Title	Lithocholic acid increases intestinal phosphate and calcium absorption in a vitamin D receptor dependent but transcellular pathway independent manner (リトコール酸は、ビタミンD受容体依存のおよび経細胞経路非依存的に、腸管リンならびにカルシウム吸収を増加させる)
論文内容の要旨	
〔目 的(Purpose)〕 高リン血症が生命予後悪化と正相関し、リン吸着薬による介入が生命予後を改善させることが知られている。しかしながら、腎不全患者のリン代謝を適切に管理するためには、アドヒアランスの低下を引き起こすほど数多くのリン吸着薬が必要であり、新たな視点に立脚したリン代謝制御法の確立が望まれている。リトコール酸 (LCA) はヒト腸内細菌により生成される二次胆汁酸であり、vitamin D receptor (VDR) のリガンドとなり得る。しかしながら、LCAのVDR結合様式は活性型vitamin Dと異なっており、LCAがリン代謝に与える影響は不明な点が多い。今回、LCAがリン代謝に与える影響を検討した。	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 野生型マウスに0.2% LCAを1日間混餌投与したところ、腸管リン吸収が亢進したが、尿中排泄が亢進することで血清リン濃度は一定に保たれた。胆汁酸吸着レジンであるコレステラミンを投与すると、LCAの影響は消失した。5/6腎摘マウスに0.2% LCAを1日間混餌投与すると、腎機能正常時とは異なり尿中リン排泄が亢進せず、血清リン濃度が上昇した。次にヒトの胆汁酸濃度をLC/ESI-MSで測定した。ヒト便中LCA濃度と、LCA産生の律速酵素の遺伝子である便中BaïB遺伝子活性は正の相関を認めた。また副甲状腺ホルモン、fibroblast growth factor 23、活性型vitamin Dは腎機能低下時には血清リン値を下げる方向に調節されているが、便中LCA濃度は腎機能が低下しても変化しなかった。LCAは高リン血症の新たな治療ターゲットになり得ることが示唆された。 LCAの腸管リン吸収増加させる機序を検討するために、Cre LoXPシステムを用い、腸管上皮細胞特異的 <i>VDR</i> knockout (iVDRKO) マウスを作成した。iVDRKOマウスでは、LCAの腸管リン吸収増加作用は完全に消失したため、LCAは腸管上皮細胞のVDRのみに作用し腸管吸収を増加させると考えられた。腸管リン吸収は、リン酸トランスポーターであるNaPi-IIb (Sodium-dependent phosphate transport protein IIb) を介するtranscellular pathwayと、細胞間を通り抜けるparacellular pathwayの2通りが存在するとされる。Western blot法ならびに免疫染色で、LCAは腸管刷子縁のNaPi-IIb発現量を変化させないことを確認した。 <sup>32</sup> Pを用いた反転腸管法では、LCAの腸管リン吸収増加はNa非依存性であり、LCAはparacellular pathwayによる腸管リン吸収を増加させると考えられた。Paracellular pathwayによる腸管リン吸収の詳細は明らかになっていないため、細胞間結合を構成しているtight junctionの評価を行った。LCAはtight junction構成蛋白であるclaudin3とoccludinの蛋白発現を低下させた。 <i>Cldn3</i> knockoutマウスの腸管で、上記と同様に反転腸管法を行ったところ、野生型マウスと比較し、腸管でのリンのtransportが増加した。	
〔総 括(Conclusion)〕 LCAは腸管上皮細胞のVDR依存的に腸管リン吸収を増加させる。LCAはparacellular pathwayによる腸管リン吸収を増加させる。LCAは高リン血症の新たな治療ターゲットになり得る。	

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 橋本 展洋			
		(職)	氏 名
論文審査担当者	主 査	大阪大学教授	猪 坂 善 隆
	副 査	大阪大学教授	奥 本 宏 美
	副 査	大阪大学教授	木 岡 東 一
論文審査の結果の要旨			
<p>高リン血症が生命予後不良と関連していることは様々な観察研究で報告されているが、既存治療では高リン血症を適切に管理できないことが多い。そのため新たな視点に立脚したリン代謝制御法の確立が必要と考えリトコール酸(LCA)に着目をした。LCAはvitamin D receptor (VDR)のリガンドとなるが、リン代謝に与える影響は不明であり検討した。野生型マウスにLCAを投与すると腸管リン吸収が増加し、胆汁酸吸着レジンであるコレステラミンを投与すると、LCAの影響は消失した。ヒト便中LCA濃度は腎機能が低下しても変化しなかった。以上のことからLCAは高リン血症の新たな治療ターゲットになり得ることが示唆された。<sup>32</sup>Pを用いた反転腸管法で、LCAの腸管リン吸収増加はNa非依存性であり、LCAはparacellular pathwayによる腸管リン吸収を増加させることが判明した。LCAはtight junction構成蛋白であるclaudin3とoccludinの蛋白発現を低下させた。Cldn3 knockoutマウスの腸管で、上記と同様に反転腸管法を行ったところ、野生型マウスと比較し、腸管でのリンのtransportが増加した。LCAはparacellular pathwayによる腸管リン吸収を増加させ、高リン血症の新たな治療ターゲットになり得ることが示され、新規性に富んでいる。以上より、学位の授与に値すると思われる。</p>			