



Title	Hepatic phosphate uptake and subsequent nerve-mediated phosphaturia are crucial for phosphate homeostasis following portal vein passage of phosphate in rats
Author(s)	安田, 聖一
Citation	大阪大学, 2023, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/92914
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 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	安田 聖一
論文題名 Title	Hepatic phosphate uptake and subsequent nerve-mediated phosphaturia are crucial for phosphate homeostasis following portal vein passage of phosphate in rats (ラットにおける肝臓のリン捕捉および肝腎神経系を介したリン利尿亢進はリン恒常性維持に重要である)
論文内容の要旨 〔目 的(Purpose)〕 血清リン濃度高値と生命予後は密接に関連しており、生体リン恒常性維持機構の解明は新たな生命予後改善法の開発に繋がる可能性がある。食事リン摂取後においても血清リン濃度は殆ど上昇しないため、生体には腸管から吸収されたリンを速やかに感知して尿中リン排泄を促進させる“リン感知機構”が存在すると考えられているが、その詳細は不明であるため検証することとした。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 腸管における吸収後のリン動態を検証するため、放射性同位元素にてラベルしたリン (^{32}P) を含んだリン酸 2 水素ナトリウム水溶液を 6 週齢雄性 Wistar ラットの十二指腸内より投与し、門脈血と下大静脈血の ^{32}P レベルを評価した。門脈血 ^{32}P レベルは経時的に上昇したが下大静脈血の変化は軽微であった。また、各臓器の ^{32}P レベルを検討したところ肝臓に最も多くのリンが取り込まれていることが判明した。これらの結果から、腸管から吸収されたリンは肝臓に捕捉されることが示唆された。 リンの動態をより詳細な時間解像度で検討するため、門脈よりリン酸 2 水素ナトリウム水溶液 (以下“リン”と略) を投与しその後の血中リン濃度と尿中リン排泄の関係を検討した。6 週齢雄性 Wistar ラットを無作為に 3 群に分け、リンを下大静脈 (IVC 群) または門脈 (PV 群) より投与、塩化ナトリウム水溶液を門脈 (Ctrl 群) より投与した。リン投与 5 分後の IVC 群の末梢血リン濃度は他群と比べ有意に高く、PV 群と Ctrl 群の間に群間差を認めなかった。またリン投与後 5 分間の尿中リン排泄量はリン負荷 2 群ともリン投与量と比べ極少量であり、3 群間に差を認めなかった。また、両腎摘出後のラットにおいても末梢血リン濃度の推移は腎臓を有するラットと同様の結果であり、部分肝切除を行うと PV 群においてもリン投与 5 分後の末梢血リン濃度が上昇した。これらのことから、リン負荷後 5 分の時相においては、門脈を通過したリンが肝臓に捕捉され、腎リン排泄とは独立して血清リン濃度を維持することが判明した。 投与後 5 分の時相では肝臓によるリン捕捉が末梢血リン濃度維持に重要な役割を担っていたが、長期的なリン恒常性維持には腎臓によるリン排泄が必須であるため、リン投与 10 分後における動態を検討した。尿中リン排泄量はリン投与後 10 分間において、リン負荷 2 群共に Ctrl 群と比べ有意に増加した。IVC 群・PV 群共にリン投与 10 分後における腎近位尿細管腔側の NaPi2a の発現は減少していたが、血漿 intact PTH, FGF23, vitamin D 濃度は 3 群間に差を認めなかった。すなわち、既知のリン利尿因子とは独立してリン負荷 2 群においてリン利尿が促進されることが判明した。そこで、腎近位尿細管腔側の NaPi2a を制御する因子として、ドーパミン受容体 (Dopamine D1-like receptor) シグナルに着目した。D1-like receptor antagonist である SCH23390 を投与したところ、リン投与後 10 分間の尿中リン排泄量が低下し、近位尿細管における NaPi2a の発現低下が抑制された。次に腎臓へのドーパミンシグナル伝達経路として肝門部神経及び腎交感神経に着目した。両側腎除神経あるいは肝門部除神経ラットでは、リン投与 10 分間の尿中リン排泄量が有意に低下し、腎近位尿細管腔側の NaPi2a の発現低下は抑制された。これらの結果から、肝臓におけるリン捕捉後、肝門部神経及び腎交感神経を介した神経伝達により腎近位尿細管腔側の NaPi2a の発現が減少し、尿リン排泄が促進されることが判明した。 〔総 括(Conclusion)〕 消化管より吸収され門脈を通過したリンは肝臓に捕捉される。肝臓におけるリン捕捉後の肝腎神経系を介したリン利尿亢進が、食後のリン恒常性維持に重要な役割を担っていた。本研究は、あらたな“リン感知機構”として、肝腎神経系の重要性を証明した。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名)			
安田 聖一			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	清 阪 善 隆
	副 査	大阪大学教授	竹 原 敏 子
	副 査	大阪大学教授	野々村 祝夫
論文審査の結果の要旨			
生体には腸管から吸収されたリンを速やかに感知して尿中リン排泄を促進させる“リン感知機構”が存在すると考えられているが、その詳細は不明であるため本研究で検証している。6週齢雄性Wistarラットの門脈より生理食塩水（Ctrl群）もしくはリン酸溶液（Pi群）を投与し、10分後に血液、尿および腎臓を採取してリン動態を評価し、またRIを用いて肝臓へのリン取り込み、免疫組織染色を用いて近位尿細管管腔側におけるNaPi2a発現を評価した。Pi群のリンは肝臓に取り込まれた。介入前および介入10分後の両時点において、血漿i-PTH、FGF23、活性型ビタミンD濃度に群間差を認めなかったが、Pi群ではCtrl群に比し近位尿細管管腔側のNaPi2aの発現が減少し、尿リン排泄が増加した。Pi群における近位尿細管管腔側のNaPi2a発現減少およびリン利尿亢進は、ドーパミンD1-like受容体阻害薬投与、肝周囲神経、あるいは両側腎除神経により抑制されている結果であった。リンは肝臓に取り込まれ、肝臓周囲神経および腎交感神経系を介した神経伝達を引き起こし、リン負荷極早期において腎リン排泄を亢進させた。肝臓へのリン取り込みおよび肝周囲神経系活性化は新たなリン感知機構であり、学位に値するものと認める。			