

公募助成「CKD（慢性腎臓病）病態研究助成」研究サマリー

研 究 名	肝臓 Nampt/NAD 系を介したリン組織分配機構の解明と腎保護効果の検討
所 属 機 関	滋賀県立大学大学院
氏 名	辰巳 佐和子
腎機能が正常であれば、腸管で吸収されたリンは様々な組織に過不足なく分配されて利用されるが、その機序は未だほとんど解明されていない。一方で、CKD 患者では非常に早期より多臓器でリン代謝異常は生じており、各組織へのリン分配の異常により CKD が進展し、高リン血症が生じ異所性石灰化、心血管疾患により死亡するリスクが高まると想定される。これまでに我々は、ニコチンアミド（NAM: nicotinamide）の NAD 合成律速酵素である、ニコチンアミドホスホリボシルトランスフェラーゼ（Nampt）が血中リン濃度を制御すること、肝臓がリン代謝の司令塔の役割を果たし、肝臓 Nampt/NAD 系を介してリン組織分配を制御する可能性について示してきた。本研究では遺伝子組み換え動物モデルを用いて検討することで肝臓 Nampt/NAD 系を介したリン組織分配機構の解明ならびに腎保護作用について明らかにすることを目的とした。1) 肝臓 Nampt 特異欠損特異的マウス（LNKO）を作成しリン代謝を解析したところ、血中リン濃度は野生型と比較し著しく高値を示した。また、腎臓中リン含量が野生型に比較し有意に高く、筋肉中リン含量は有意に低いことが明らかとなった。よって LNKO において、リン組織分配異常が生じることから、血中リン濃度が増加することが示唆された。2) 次に時計遺伝子変異マウス（Clock mutant mouse: $\Delta 19/\Delta 19$）において、血中リン濃度の日内リズムは消失し、24 時間を通じて野生型と比較し高値を示した。さらに $\Delta 19/\Delta 19$ では肝臓 Nampt/NAD 系の活性低下を示し、そのためリン組織分配の異常により、高リン血症状態となると示唆された。3) CKD における肝臓 Nampt/NAD 系の重要性を明らかにするため、LNKO と WT を用いてアデニン（Adenine 0.2%）を混餌投与し、アデニン誘発性腎不全モデルマウス（WT-CKD, LNKO-CKD）を作成し検討を行った。LNKO-CKD は WT-CKD と比較し、有意に血中リン濃度が高く、腎臓の異所性石灰化の領域が増加していた。BUN 値においても LNKO-CKD では有意に高値を示した。LNKO-CKD および WT-CKD に Nampt により代謝される代謝産物であるニコチンアミドモノヌクレオチド（NMN）を投与したマウス（WT-CKD+NMN, LNKO-CKD+NMN）を作成した。WT-CKD+NMN では WT-CKD と比較し著しく血中リン濃度が改善し正常マウス（アデニン非投与）と同レベルまで低下した。一方で、LNKO-CKD+NMN においては LNKO-CKD と比較し血中リン濃度の改善が全く認められなかった。また腎臓の異所性石灰化は WT-CKD+NMN では WT-CKD+ と比較して著しく減少したが、LNKO-CKD+NMN では全く改善しなかった。以上の研究成果より、肝臓 Nampt の欠損は異常なリン組織分配を生じさせ、血中リン濃度を上昇させ腎機能低下を誘発し、さらには CKD の病態が重症化させることが明らかとなった。現在これらの成果をまとめて論文投稿準備中である。	