

乙 第 号

左官 弘和 学位請求論文

審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	乙第	号	氏名	左官 弘和
論文審査担当者	委員長		教授	藤本 清秀
	委員		教授	吉栖 正典
	委員		教授	斎藤 能彦
	(指導教員)			

主論文

Reduced renal α -Klotho expression in CKD patients and its effect on renal phosphate handling and vitamin D metabolism

慢性腎臓病症例での腎臓における α -Klotho 発現の低下とその腎臓でのリン制御とビタミンD代謝に対する影響についての検討

Hirokazu Sakan, Kimihiko Nakatani, Osamu Asai, Akihiro
Imura, Tomohiro Tanaka, Shuhei Yoshimoto, Noriyuki Iwamoto,
Norio Kurumatani, Masayuki Iwano, Yo-ichi Nabeshima,
Noboru Konishi, Yoshihiko Saito

PLOS ONE、第9巻、1号、e86301

2014年1月23日 (Epub ahead of print) 発行

論文審査の要旨

老化抑制遺伝子である Klotho 遺伝子は腎の遠位尿細管で高発現しており、慢性腎臓病 (CKD) との関連が指摘され、CKD 進行により α -Klotho(KL) 蛋白の発現は低下する。KL は fibroblast growth factor(FGF)受容体と共役受容体を形成し、骨由来の FGF23 をリガンドとして近位尿細管でのリン利尿 (排泄) を誘導する。そして CKD では一般に血清リン濃度は上昇し、カルシウム濃度が低下するため、KL を介した FGF23-KL シグナルのカルシウム・リン代謝における役割が注目されているが、FGF23-KL 系の関与の実態は不明である。本研究は、これまで提唱されてきた活性型 vitamin D3 産生低下による低カルシウム・高リン血症の発生機序とは異なる機序を解明するため、CKD 患者の腎臓における KL 発現とカルシウム・リン代謝異常について、CKD 患者 236 例の腎生検組織検体と血液・尿検体を用いて検討した。結果、早期 CKD (CKD G1-3 : $eGFR \geq 30 \text{ml/分/1.73m}^2$) では血中 FGF23 が上昇し、尿中リン排泄率(FePi)の上昇によりリン利尿を促進し、活性型 vitamin D3 合成は抑制され、血清リン値を正常に維持することを明らかにした。一方、CKD が進行 (CKD G4, 5) すると FGF23-Klotho シグナル系が破綻し、FePi の有意な上昇は認めず血清リン値は上昇し、その結果誘導された FGF23 は増加するが、リン利尿に限界が生じるため FGF23 抵抗性高リン血症になることを示した。In vitro の FGF23-KL 強制発現モデルでも、重症腎障害での発現量に一致する KL 発現が 20%以下にまで低下すると、FGF-23-KL 系のシグナル伝達が破綻し、血清リン値が上昇することを明らかにした。また、この KL 発現は血漿中の可溶性 KL と関連しており、腎生検に替わる低侵襲な方法による腎における KL 発現の評価の可能性を示した。本研究が明らかにした結果と導き出した結論は、CKD の病態解明・管理の視点から重要な知見であり、新しいカルシウム・リン代謝異常の機序を提唱する有意義な研究であると評価される。

参 考 論 文

1. Elevated levels of fractalkine expression and accumulation of CD16+ monocytes in glomeruli of active lupus nephritis.
Shuheï Yoshimoto, Kimihiko Nakatani, Masayuki Iwano, Osamu Asai, Ken-ichi Samejima, Hirokazu Sakan, Miho Terada, Koji Hrada, Yasuhiro Akai, Hideo Shiiki, Masato Nose, Yoshihiko Saito
American Journal of Kidney Diseases 50: 47-58, 2007
2. Fractalkine expression and CD16+ monocyte accumulation in glomerular lesions: association with their severity and diversity in lupus models.
Kimihiro Nakatani, Shuheï Yoshimoto, Masayuki Iwano, Osamu Asai, Ken-ichi Samejima, Hirokazu Sakan, Miho Terada, Hitoshi Hasegawa, Masato Nose, Yoshihiko Saito.
American Journal of Physiology Renal Physiology 299: F207-F216, 2010
3. Clinical significance of fibroblast-specific protein-1 expression on podocytes in patients with focal segmental glomerulosclerosis.
Ken-ichi Samejima, Kimihiko Nakatani, Daisuke Suzuki, Osamu Asai, Hirokazu Sakan, Shuheï Yoshimoto, Yukinari Yamaguchi Y, Masaru Matsui, Yasuhiro Akai, Masao Toyoda, Masayuki Iwano, Yoshihiko Saito.
Nepron Clinical Practice 120: 1-7, 2011
4. Decreased renal α -Klotho expression in early diabetic nephropathy in humans and mice and its possible role in urinary calcium excretion.
Osamu Asai, Kimihiko Nakatani, Tomohiro Tanaka, Hirokazu Sakan, Akihiro Imura, Shuheï Yoshimoto, Ken-ichi Samejima, Yukinari Yamaguchi, Masaru Matsui, Yasuhiro Akai, Noboru Konishi, Masayuki Iwano, Yo-ichi Nabeshima, Yoshihiko Saito
Kidney International 81: 539-547, 2012

5. 特発性コレステリン塞栓症に併発した紫斑病性腎炎の1例

左官弘和、中谷公彦、浅井修、松井勝、岩野正之、斎藤能彦
日本腎臓学会誌、54: 622-628, 2012

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに腎臓病の病態解明と診断・治療法の開発の進歩に寄与するところが大きいと認める。

平成 26 年 7 月 8 日

学位審査委員長

泌尿器機能制御医学

教 授 藤本 清秀

学位審査委員

情報伝達薬理学

教 授 吉栖 正典

学位審査委員（指導教員）

循環器・腎臓病態制御医学

教 授 斎藤 能彦