1. リンバランスの調節機構

—第 49 回日本透析医学会シンポジウムより—

瀬川 博子 伊藤 美紀子 桑波田 雅士 宮本 賢一

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部生体システム栄養科学部門

栄養医科学講座分子栄養学分野

I. 生体内におけるリンの意義

リンは骨の重要な構成要素であるだけでなく、細胞のエネルギー代謝、蛋白のリン酸化、核酸代謝、リン脂質代謝などにおいても重要な役割を占めている。成人体内では体重の約 1% 存在し、そのうち約 85% はカルシウムとともにハイドロキシアパタイトとして骨のコラーゲン繊維に取り込まれるように存在し、骨の力学的強さのもとになっている。

食品中のリンは無機リンの形より脂質二重膜、核酸など有機リン酸として多く存在しているが、消化の過程で無機リン酸となって吸収される。日本人は欧米人に比しリンが比較的多く含まれている乳製品の摂取量が少ないが、食品添加物などとしてもさまざまな食品に含まれているため、通常ではリン欠乏状態になることはない。

II. リンのバランス

血中リン濃度調節において最も重要な因子は腎近位尿細管におけるリン再吸収閾値である。また小腸におけるリン吸収は、通常生体がリンを体内に摂取する唯一の通路であり、生体内におけるリンの恒常性の維持に必須である。成人では一日約 1,000 mg のリンを食事により摂取する。腸管からは約 800 mg/日のリン吸収があるが、消化液としての分泌、糞便中への排泄を差し引き約 650 mg が吸収され、正常な状態では腸管より吸収された量と同量のリンが尿中へと排泄される。これらのバランスは、食事に含まれるカルシウムやリン、ビタミン D や PTH などさまざまな調節因子により腸管吸収、腎における再吸収、骨形成、および骨吸収機構を厳密に調節し保たれている。

III. リン吸収再吸収を担うトランスポーター

リンの吸収再吸収は主にナトリウム依存性リン酸トランスポーター (Na/Pi) により行われている。Type I から type III に分類されているが、小腸、腎においては type II Na/Pi が存在している。小腸においては type IIb Na/Pi、腎においては type IIa および type IIc Na/Pi が管腔側に局在し、吸収、再吸収を担っている^{1~3)}。

IV. 小腸におけるリン吸収機構

腸管におけるリン吸収は小腸上部である十二指腸や空腸で最も効率よく行われる。その吸収機構は、1) 細胞間隙を濃度勾配に従い移動する受動輸送、および 2) トランスポーター (type IIb Na/Pi) を介する能動輸送の 2 つの機構により行われていると考えられている (図 1)。特に 2) を介する輸送はリン欠乏やビタミン D などの因子により調節を受け生体内リン恒常性を維持する点で重要であると考えられている³⁾。

V. 腎におけるリン再吸収機構

血液中のリンは糸球体で濾過され、その約 80% が近位尿細管で再吸収される。腎近位尿細管刷子縁膜に存在する type IIa Na/Pi, type IIc Na/Pi がその中心的機能を担っている。リン酸トランスポーターの発現はさまざまな因子によりダイナミックに調節されている (図 2)。例えば、動物実験において低リン食摂取により Na/Pi は増加するが、高リン食摂取により減少する (リンの再吸収を防ぎ、不要なリンを尿中に排泄する)。また PTH は非常に強いリン利尿因子であり PTH の投

瀬川 博子 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部生体システム栄養科学部門

栄養医科学講座分子栄養学分野 〒770-8503 徳島市蔵本町 3 丁目 18-15

Hiroko Segawa Tel : 088-633-7082 Fax : 088-633-7082 E-mail : segawa@nutr.med.tokushima-u.ac.jp

図 1 小腸におけるリン酸吸収機構

食事に含まれる有機リンは無機リンとなり吸収される。吸収機構は 1) 細胞間隙を濃度勾配に従い移動する受動輸送と 2) トランスポーターを介する能動輸送機構からなる。

図 2 腎におけるリン酸再吸収機構

(a) 再吸収, 排泄調節因子. (b) ラット腎刷子縁膜小胞を用いた type IIa Na/Pi 蛋白発現の食事による影響.

HPD; 高リン食, NPD; 通常リン食, LPD; 低リン食

与後わずかな時間で Na/Pi の発現を抑制する¹⁾。

VI. FGF23 による調節

FGF23 は常染色体優性遺伝性低リン血症性クル病/骨軟化症の責任遺伝子として、また腫瘍性骨軟化症に高発現する遺伝子として同定されたリン代謝調節因子である。さまざまな動物実験により FGF23 は腎の Na/Pi の発現を非常に強力抑制させる²⁾。また、ビタミン D 代謝と深く関わっており、リンバランス調節因子に留まらず、ミネラル代謝恒常性維持においても重要な役割を担う。現在詳細なメカニズムの解析が検討されている段階である。さらに、腎機能低下時において血中 FGF23 は高値を示すが³⁾、この上昇メカニズムの詳細は明らかではない。

VII. 腎不全時における調節変化

厳密に管理されているリンバランスの調節機構は、腎機能が破綻した場合はどうなるのか、われわれは、腎不全高リン血症モデルラットを作製し、腸管のリン輸送および type IIb の発現を検討した。著しい高リン血症、活性型ビタミン D の低下にもかかわらず、コントロール群と比較してリン輸送および type IIb の発現に有意な差はみられなかった。これらのことより腎機能低下時はリン代謝調節メカニズムに異常をきたしている可能性が示唆された。

ま と め

リンバランスの調節機構は、未だ解明されていない点が多々ある。リンバランス調節機構において重要と考えられる臓器は腸管、腎以外に多々存在する。最近脳室におけるリン感受機構が腎のリン排泄を調節するという報告もあり、カルシウムにみられるようなリン濃度を感受する機構（リンセンサー）の存在が示唆される⁴⁾。高リン血症の効果的な治療方法を確立するためには、このリンバランスの調節機構をまず解明することが大切であると考えられる。

文献

- 1) Miyamoto K, Segawa H, Ito M, Kuwahata M : Physiological regulation of renal sodium-dependent phosphate cotransporters. *Jpn J Physiol* 54 : 93-102, 2004
- 2) Segawa H, Kaneko I, Takahashi A, et al. : Growth-related renal type II Na/Pi cotransporter. *J Biol Chem* 277 : 19665-72, 2002
- 3) Segawa H, Kaneko I, Yamanaka S, et al. : Intestinal Na-P(i) cotransporter adaptation to dietary P(i) content in vitamin D receptor null mice. *Am J Physiol* 287 : F39-F47, 2004
- 4) Shigematsu T, Kazama JJ, Yamashita T, et al. : Possible involvement of circulating fibroblast growth factor 23 in the development of secondary hyperparathyroidism associated with renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 44 : 250-256, 2004
- 5) Mulrone SE, Woda CB, Halaihel N, et al. : Central control of renal sodium-phosphate (NaPi-2) transporters. *Am J Physiol* 286 : F647-F652, 2004