

## 平成 26 年度 研究経過報告書

### 研究者名

木戸 慎介

### 研究課題名

慢性腎臓病 (CKD)の発症および進展における Fibroblast growth factor 23 (FGF23)の果たす役割の解明とその進展予防に有効な食品機能成分の探索

### 研究目的・内容

本邦では慢性腎臓病(CKD)が増加傾向にあり、医療費高騰の主要な原因でもあることからその対策は喫緊の課題である。CKD の発症およびその進展には、新規リン利尿因子 FGF23 が深く関与することが知られているが、その詳細な分子機序は不明である。申請者はこれら分子病態の解明が CKD 患者の治療並びに患者の QOL 改善に繋がるものと考え、CKD 患者における FGF23 の誘導機序並びにその惹起因子の同定、およびその進展予防に有効な食品機能成分の探索を試みた。

### 研究の経過

申請者は FGF23 の惹起因子として、CKD 患者体内で蓄積が認められる尿毒症物質 indoxyl sulfate (IS)をその候補と考えた。そこで本研究計画では (1) IS による FGF23 の産生誘導機序の分子機序解析、(2) IS が CKD の発症・進展に及ぼす分子病態の解析、ならびに (3) FGF23 を標的とした CKD 及びその合併症の発症・進展予防に有効な食品機能成分の探索、の 3 段階に分けて検討を試みた。

#### (1) IS による FGF23 産生誘導機序の分子機序解析

本研究計画は CKD 患者体内で蓄積するとされる IS が FGF23 の惹起因子と仮定するものである。そこでまずこの仮説を検証すべく、CKD モデル動物 (Adenine 投与マウス) を用いた検討を試みた。その結果、当該動物では血中 FGF23 値の高値を認めたが、これは経口尿毒素吸着活性炭薬 (クレメジン®) の併用により低下した。なお IS の単独大量投与でも血中 FGF23 値の上昇を認めた。またその機序として、IS は FGF23 遺伝子の転写には影響を与えないものの、FGF23 の翻訳後修飾に関わる GalNAc-T3 遺伝子の転写を芳香族炭化水素受容体 (AhR)依存的に誘導するという新たな転写誘導機序の存在を見いだした。

#### (2) IS が CKD の発症・進展に及ぼす分子病態の解析

FGF23 は産生細胞である骨細胞に対して autocrine/paracrine に作用し、その機能・分化を抑制する可能性が示唆されているが、その機序並びに CKD 病態との関連は不明である。申請者は前述の CKD モデルマウスを用いた解析から、FGF23 は骨・骨芽細胞分化・機能制御に必須の鍵分子である Canonical Wnt 経路の活性低下を介して骨・骨芽細胞の分化・機能を抑制することを見いだした。また IS による当該経路の抑制は、選択的 FGF23 受容体 (FGFR1)阻害剤並びに FGF23 中和抗体の同時添加により減弱したことから、IS による Wnt 経路の活性抑制は FGF23 依存的であることを、培養骨芽細胞を用いた系により明らかにした。

### (3) FGF23 を標的とした CKD 及びその合併症の発症・進展予防に有効な食品機能成分の探索

申請者は骨での IS による GalNAc-T3 遺伝子の誘導は AhR 依存的であることを見いだしている。近年、植物由来のポリフェノールあるいはインドール系化合物の中に、AhR の ligand (antagonist) として作用する化合物の存在が多数報告されている。実際にいくつかのポリフェノール類並びにインドール系化合物については IS による GalNAc-T3 の誘導並びにそれに引き続く FGF23 産生を用量依存的に抑制することを確認済みである。そこで現在、これらの結果をより詳細に検討すべく、GalNAc-T3 遺伝子プロモータを含む Luciferase reporter vector を恒常的に発現した培養骨芽細胞株を用いたスクリーニング系を立ち上げ、AhR 阻害活性を有する候補物質の探索を行うとともに、得られた候補物質を CKD モデル動物に投与し、その有効性についての検討を継続中である。

#### 本研究と関連した今後の研究計画

CKD とその合併症に関する研究は、(1) 患者が非常に多く今後も増加が見込まれること、(2) 本症の治療に要する医療費は非常に高額であり、社会医療費圧迫の大きな要因になりつつあること、(3) CKD の様な不可逆的慢性疾患は患者の QOL および生命予後を大きく左右することなどから、当該研究計画で得られた基礎的成果の臨床応用は極めて意義深いものと期待される。ただし、その為には得られた基礎的成果を臨床研究という形でさらにその意義並びにヒトへの効果を厳しく検討する必要がある。申請者は農学部食品栄養学科（臨床栄養学研究室、給食経営管理学研究室）・農業生産科学科（植物・人間関係学研究室）と医学部奈良病院（血液腎臓内科）を核とした、「医食農連携を基盤とした CKD 患者の QOL 向上に向けた新たな食事・栄養療法の開発」という異分野融合プロジェクトを立ち上げた。当該プロジェクトは既存の単なる CKD 患者の治療とは異なり、CKD 患者の病態に最適な食材（機能性穀類・野菜）の開発からその調理、そしてその臨床現場での活用（食事療法の実践）までをもトータルにマネジメントするものである。本研究計画で得られた基礎的知見をこの異分野融合プロジェクトに応用することで、当該研究計画で得た成果の科学的根拠としての信頼性の総合評価を行うとともに、その発展は近畿大学発のメディカルアグリカルチャーの実現に大きく貢献できるものと期待される。

（平成 27 年 3 月 31 日現在）