

5

リンの吸収と排泄

POINT

- 血中リン濃度は腸管からの吸収、骨形成、骨吸収、および腎からの排泄と再吸収が調節因子に応答し、そのバランスが保たれている。
- NaPi-IIa と IIc はおもに腎臓に、NaPi-Ib はおもに小腸に発現し、リン輸送を担っている。
- 活性型ビタミンD は NaPi-Ib の発現量に影響を与え、リン利尿因子であるPTH や FGF23 は NaPi-IIa および、NaPi-IIc の発現を抑制する。

はじめに

生体におけるリン酸（以下、リンと略す）の機能は多様であるため、血中リン濃度が正常値から外れることは、骨代謝、細胞のエネルギー調節、蛋白質合成や情報伝達などのさまざまな問題を引き起こす。CKD 患者や透析導入患者においては必須栄養素である以上に患者の予後を作用する危険な栄養素であるという側面も併せもつ。つまり、上記患者における高リン血症は、それに伴う症状を回避するために厳密に管理しなければならない。本稿では、リンの腸管吸収機構および、腎臓再吸収機構について概説する。

I. 血中リン濃度の調節

血中リンの成人の正常値は 2.5～4.5 mg/dL であり、小児の正常値は 4.0～7.0 mg/dL と成人の約 1.5 倍の高値を示し、発育とともに血中リン濃度は徐々に低下する。血中には有機リンと無機リンの 2 種類のリン酸が含まれている。血液のリン脂質成分、とくにリポ蛋白質には有機リンの大部分が含まれてい

る。血液中のリンは血液の pH を保つための緩衝剤および、酸-塩基平衡の調節剤である。この作用は、リンが $H_2PO_4^-$ から HPO_4^{2-} に変化し水素イオン (H^+) を取り込み、水素イオンの腎臓からの排泄を促進することにより発揮される。血中リン濃度は腸管からの吸収、骨形成、骨吸収および、腎からの排泄と再吸収が調節因子に応答し、そのバランスが保たれている（図 1-5-1）^{1)～3)}。

II. 腸管リン吸収および腎リン再吸収機構

1. 腸管リン吸収および腎リン再吸収

食事に含まれるリンは無機リンおよび、有機リンの形態で存在する。腸管では無機リンの形で吸収されると考えられている。リン吸収はナトリウム (Na^+) 依存性トランスポーターを介する経細胞輸送と細胞間隙を介する受動輸送が想定されているが、細胞間隙を介する分子機序は明らかとなっていない。腎臓におけるリン再吸収は、近位尿細管の Na^+ 依存性トランスポーターを介する経細胞輸送が中心となっている。

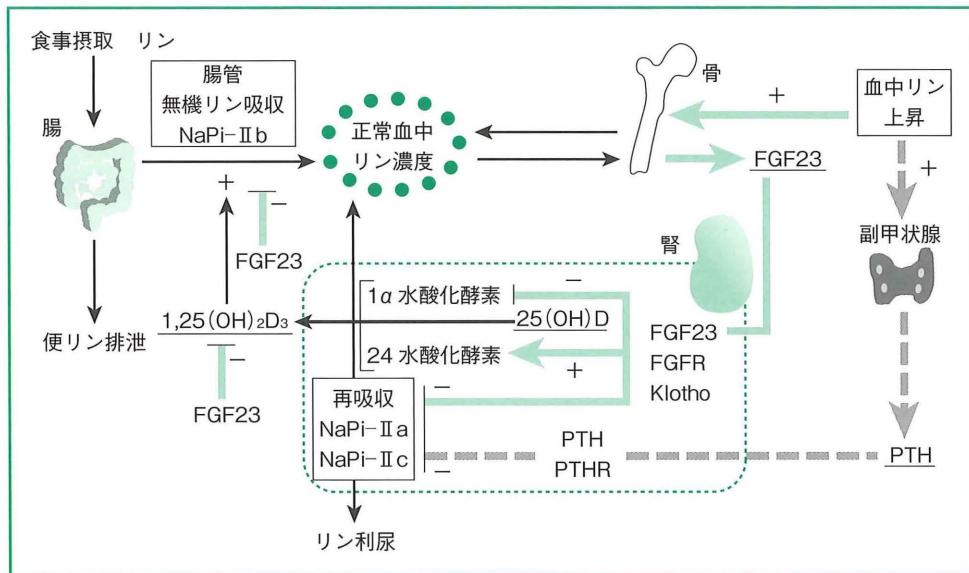


図 1-5-1 血中リン調節機構

血中リン濃度は腸管からの吸収、骨形成、骨吸収および、腎からの排泄と再吸収が調節因子に応答し、そのバランスが保たれている^{1)~3)}。食事リン含量、活性型ビタミンD、またリン利尿因子である副甲状腺ホルモン (parathyroid hormone; PTH) や fibroblast growth factor (FGF) 23 が中心的なリン吸収/再吸収調節因子である。血中リン濃度の上昇により、副甲状腺から PTH が分泌され、近位尿細管において PTH レセプターと結合し、下流シグナルが伝達される。その結果、リン再吸収が抑制され、リン利尿が促進される。また、FGF23 は骨から分泌され、腎において FGF レセプター、Klotho と結合し、下流シグナルが伝達される。その結果、リン再吸収が抑制され、リン利尿が促進されるとともに、 1α 水酸化酵素の発現を抑制、 24 水酸化酵素の発現を増加させることで活性型ビタミンDの合成を低下させ、腸管リン吸収の抑制につながる。これらの作用は、腸管リン吸収および、腎リン再吸収を担うII型 Na^+ 依存性リントランスポーター (NaPi-IIa, IIb および IIc) 発現を増減することにより調節されている。

2. リン代謝調節因子

表 1-5-1 に腸管におけるリン吸収、表 1-5-2 に腎におけるリン再吸収に関する調節因子を示す。とくに食事リン含量、活性型ビタミンD、またリン利尿因子である副甲状腺ホルモン (PTH) や fibroblast growth factor (FGF) 23 が中心的なリン吸収/再吸収調節因子である。食事リン含量が低い食事では、腸管リン吸収や腎におけるリン再吸収率は増加する。低リン血症を示すビタミンD レセプターKOマウスの腸管リン輸送は有意に低下しており、ビタミンDが腸管リン輸送に重要な因子であることがわかる¹⁾。PTH と FGF23 は非常に強力なリン利尿因子である。血中リン濃度の上昇により、副甲状腺か

表 1-5-1 腸管におけるリン吸収調節因子

促進因子	抑制因子
● 低リン食	● 高リン食
● 活性型ビタミンD	● EGF
● エストロゲン	● グルココルチコイド

EGF: epidermal growth factor

らは PTH、骨からは FGF23 が分泌され、腎臓においてレセプターと結合し、下流シグナルが伝達される。その結果リン再吸収を抑制し、リン利尿を促す。FGF23 に関しては、活性型ビタミンDの合成を低下させ、腸管リン吸収を抑制する。これらの作用は、腸管リン吸収および、腎リン再吸収を担うII型 Na^+ 依存性リントランスポーター (NaPi-IIa,

表 1-5-2 腎におけるリン再吸収調節因子

促進（リン利尿抑制）因子	抑制（リン利尿促進）因子
<ul style="list-style-type: none"> ● 低リン食 ● Insulin, Growth hormone, IGF-I, EGF ● All-trans-retinoic acid 	<ul style="list-style-type: none"> ● 絶食, 高リン食 ● 代謝性アシドーシス（慢性） ● β-estradiol, TGF-α, T_3, Calcitonin, Glucagon ● Glucocorticoids, PGE₂ ● PTH, FGF23

IGF-I : insulin-like growth factor I, EGF : epidermal growth factor, TGF- α : transforming growth factor α , T_3 : triiodothyronine, PTH : parathyroid hormone, FGF23 : fibroblast growth factor 23

PGE₂ : prostaglandin E₂

II b および II c) 発現を増減することにより調節されている（図 1-5-1）。現在 Na^+ 依存性リントランスポーターは I 型から III 型まで報告されているが、腸管リン吸収および、腎臓再吸収機構において II 型 Na^+ 依存性リントランスポーターが中心に研究が進められている。

3. II型 Na^+ 依存性リントランスポーター

II 型 Na^+ 依存性リントランスポーターは NaPi-IIa, NaPi-IIb, NaPi-IIc に分類される。NaPi-IIa と IIc はおもに腎臓に、NaPi-IIb はおもに小腸に発現し、リン輸送を担っている^{1), 4)}。食事リン含量は NaPi-IIa, IIb および IIc の発現を調節する。マウスやラットを用いた研究からリン含量の低い食事を与えることにより発現が増加し、リン含量の高い食事により発現量は減少する¹⁾。また、前述した活性型ビタミン D は NaPi-IIb の発現量に影響を与え、リン利尿因子である PTH や FGF23 は NaPi-IIa および、NaPi-IIc の発現を抑制する¹⁾。

NaPi-IIa は、腎近位尿細管全体の管腔側に局在している。PTH などにより、速やかに細胞内へ移行し、分解調節を受ける^{1), 4)}。近年ファンコーニ症候群の患者において NaPi-IIa の遺伝子変異が検出された⁵⁾。

NaPi-IIb は、腸管上皮細胞管腔側に局在

しているが、肺に非常に高い発現がみられる^{4), 6)}。また、睾丸、脾臓、腎臓、卵巣、精巣、胎盤、乳腺、甲状腺、唾液腺、胸腺、肝臓、子宫など発現局在が限られている NaPi-IIa や IIc と比較し、多様な組織に発現がみられる⁶⁾。NaPi-IIb ホモ KO マウスは胎生致死のため、ヘテロ KO マウスや、タモキシフエン誘導コンディショナル KO マウスの解析が行われている^{7)~9)}。これら NaPi-IIb KO マウスは、腸管リン輸送が減少し、尿中リン排泄は抑制されていた^{7), 8)}。NaPi-IIb KO マウスは、生体内のリン要求性が増加していることが示唆される。

腎近位曲尿細管での発現がもっとも高い NaPi-IIc は、IIa と同様に PTH により発現の減少がみられるが¹⁾、素早い応答を示す NaPi-IIa とは異なり時間を要する¹⁾。近年、リン再吸収の破綻が原因であると考えられていた高カルシウム尿を伴う低リン血症性くる病の原因遺伝子が NaPi-IIc であると報告された^{10)~12)}。よって、NaPi-IIc は重要なリントランスポーターであると考えられる。

4. リン輸送分子複合体（トランスポートソーム）

トランスポーター分子はさまざまな分子と細胞内で結合し膜局在の安定性などが調節されていることが示唆されている。この分子複

合体はトランスポートソームと呼ばれる¹³⁾。NaPi-IIa は C 末端細胞内領域に PDZ (Post-synaptic density 95, PSD-95; Discs large, Dlg; Zonula occludens-1, ZO-1) 結合領域を有する。この領域を介して Na^+/H^+ exchanger 3 regulatory factor (NHERF) 1 やアクチン細胞骨格系 (細胞の骨組み) と細胞膜表面の蛋白質とを連結するアダプター蛋白質であるエズリンなどと結合し複合体を形成する¹⁴⁾。PTH による NaPi-IIa の素早いエンドサイトーシス機構にはこの複合体の解離が関与する。NaPi-IIb も C 末端細胞内領域に PDZ 結合領域を有しており¹⁵⁾、この領域を介して NaPi-IIb も小腸で NHERF1 と結合する。NaPi-IIb の膜局在の安定性などに関与している可能性が示唆された。また、アクチン線維 (F-actin) の上を動く分子モーターであるミオシンVIが NaPi-IIb の細胞内移行に必要であるとの報告もある¹⁶⁾。一方、NaPi-IIc は、PDZ 結合領域をもたないことより、IIa や IIb とは異なる調節機構を有すると考えられる。

III. 高リン血症を伴う腎機能破綻モデル動物における腸管リン吸収機構

アデニン投与モデルが腎機能破綻に伴う高リン血症モデルとして用いられている^{17), 18)}。正常動物では、高リン血症や低ビタミンD 状態において腸管リン輸送活性や、腸管における NaPi-IIb の発現は抑制される^{1), 4)}。しかし、腎臓病モデル動物における腸管リン輸送と NaPi-IIb の発現は正常動物と比較して変化 (低下) しない^{17), 18)}。一方、NaPi-IIb KO マウスを用いた腎不全モデルは、腎機能低下の進行や腎性骨形成異常症の悪化がコントロールと比較して緩慢であった^{7)~9)}。以上

より、高リン血症治療に対するターゲット分子としての NaPi-IIb の重要性が示唆された。

おわりに

リン吸収、再吸収機構について基礎研究データを中心に概説した。PTH, FGF23、活性型ビタミンDなどがリン吸収、および再吸収の調節因子であることは当然の知識となっている。しかしながら、その調節機構の詳細はいまだすべて明らかとなっていない。今後これらの解明は科学的根拠のある、より効果的な治療法につながると考えられる。

文献

- 1) Miyamoto K, Haito-Sugino S, Kuwahara S, et al : Sodium-dependent phosphate cotransporters : lessons from gene knockout and mutation studies. *J Pharm Sci* 2011 ; 100 : 3719–3730
- 2) Murer H, Hernando N, Forster I, et al : Proximal tubular phosphate reabsorption : molecular mechanisms. *Physiol Rev* 2000 ; 80 : 1373–1409
- 3) Tenenhouse HS : Phosphate transport : molecular basis, regulation and pathophysiology. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007 ; 103 : 572–577
- 4) Murer H, Forster I, Biber J : The sodium phosphate cotransporter family SLC34. *Pflugers Arch* 2004 ; 447 : 763–767
- 5) Magen D, Berger L, Coady MJ, et al : A loss-of-function mutation in NaPi-IIa and renal Fanconi's syndrome. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 1102–1109
- 6) Xu H, Bai L, Collins JF, et al : Molecular cloning, functional characterization, tissue distribution, and chromosomal localization of a human, small intestinal sodium-phosphate (Na^+/Pi) transporter (SLC34A2). *Genomics* 1999 ; 62 : 281–284
- 7) Ohi A, Hanabusa E, Ueda O, et al : Inorganic phosphate homeostasis in sodium-dependent phosphate cotransporter Npt2b/ mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011 ; 301 : F1105–1113
- 8) Sabbagh Y, O'Brien SP, Song W, et al :

- Intestinal npt2b plays a major role in phosphate absorption and homeostasis. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 2348–2358
- 9) Schiavi SC, Tang W, Bracken C, et al : Npt2b Deletion Attenuates Hyperphosphatemia Associated with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012 ; 23 : 1691–1700
 - 10) Bergwitz C, Roslin NM, Tieder M, et al : SLC34A3 mutations in patients with hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria predict a key role for the sodium–phosphate cotransporter NaPi-IIc in maintaining phosphate homeostasis. *Am J Hum Genet* 2006 ; 78 : 179–192
 - 11) Lorenz-Depiereux B, Benet-Pages A, Eckstein G, et al : Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria is caused by mutations in the sodium–phosphate cotransporter gene SLC34A3. *Am J Hum Genet* 2006 ; 78 : 193–201
 - 12) Yamamoto T, Michigami T, Aranami F, et al : Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria : a study for the phosphate transporter gene type IIc and osteoblastic function. *J Bone Miner Metab* 2007 ; 25 : 407–413
 - 13) Anzai, N : Overview : transportsome as a fundamental unit for the onset of diseases. *Nihon Yakurigaku Zasshi* 2012 ; 139 : 52–55
 - 14) Biber J, Hernando N, Forster I, et al : Regulation of phosphate transport in proximal tubules. *Pflugers Arch* 2009 ; 458 : 39–52
 - 15) Giral H, Cranston D, Lanzano L, et al : NHE3 regulatory factor 1 (NHERF1) modulates intestinal sodium–dependent phosphate transporter (NaPi-2b) expression in apical microvilli. *J Biol Chem* 2012 ; 287 : 35047–35056
 - 16) Hegan PS, Giral H, Levi M, et al : Myosin VI is required for maintenance of brush border structure, composition, and membrane trafficking functions in the intestinal epithelial cell. *Cytoskeleton (Hoboken)* 2012 ; 69 : 235–251
 - 17) Eto N, Miyata Y, Ohno H, et al : Nicotinamide prevents the development of hyperphosphataemia by suppressing intestinal sodium–dependent phosphate transporter in rats with adenine–induced renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2005 ; 20 : 1378–1384
 - 18) Marks J, Churchill LJ, Srai SK, et al : Intestinal phosphate absorption in a model of chronic renal failure. *Kidney Int* 2007 ; 72 : 166–173

(瀬川博子, 宮本賢一)