

(様式2)

公益社団法人日本栄養・食糧学会研究業績

< 奨 励 賞 >

1. 候補者

研究題目: (和)	リン・ビタミン D 代謝における分子栄養学的研究		
(英)	Molecular nutritional study of phosphate and vitamin D metabolism.		
氏 名: (和)	金子 一郎		
(英)	Ichiro Kaneko		
所属機関: (和)	徳島大学大学院医歯薬学研究部分子栄養学分野・助教		
(英)	Department of Molecular Nutrition, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences. Assistant Professor.		
学 位:	博士(栄養学) 2010(平成 22)年 12 月	最終学歴:	2010(平成 22)年 9 月徳島大学大学院栄養生命科学研究部人間栄養科学専攻博士後期課程単位取得退学
専門分野	①栄養生理学、②栄養生化学、③分子栄養学、④公衆栄養学、⑤臨床・病態栄養学、⑥食生態学、⑦調理科学、⑧食品化学・食品分析学、⑨食品機能学、⑩食品工学、⑪食品加工・流通・貯蔵学、⑫食品衛生・安全学、⑬生理学、⑭生化学、⑮分子生物学、⑯臨床医学(内科系)、⑰臨床医学(外科系)、⑱その他		
履 歴	2010 年 9 月-2014 年 3 月: Department of Basic Medical Sciences, College of Medicine-Phoenix, The University of Arizona (USA). 博士研究員 2011 年 7 月-2014 年 3 月: Division of Mathematical and Natural Sciences, Arizona State University (USA). 博士研究員 (The University of Arizona と兼任) 2014 年 4 月: 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部分子栄養学分野・助教 2015 年 4 月: 徳島大学大学院医歯薬学研究部(大学院名称変更) 分子栄養学分野・助教 現在に至る		
会員番号:		入会年度:	2004(平成 16)年度入会

2. 研究業績要旨(1,000字以内)

これまで謎のベールに包まれていたリン代謝調節系は、その詳細が解明されるにつれ、寿命や加齢に関して非常に重要な役割を演じている事が明らかにされた。特に老化抑制遺伝子 *Klotho* の研究により、「リンが老化を加速する」という概念が確立され、線維芽細胞増殖因子 23 (FGF23) /*Klotho*/ビタミン D 調節シグナルを介したリン代謝異常と各種疾患との関連が重要視されている。

申請者は、これまでリン・ビタミン D 代謝を解明する目的で、各種動物モデルの作製や表現型解析に関する基礎的な研究に従事し、以下の新しい知見を得た。1) 生体内リン代謝維持に必要なリン酸トランスポーターを同定した。2) FGF23/*Klotho* シグナルの分子標的の探索を行い、候補分子の機能を調べた。3) ビタミン D 受容体 (VDR) 欠損マウスを用いて、成長期の腎臓リン酸トランスポーターの発現や活性型ビタミン D 作用による骨石灰化への効果を明らかにした。4) VDR 欠損マウスを改変食で飼育し、その表現型解析より活性型ビタミン D 作用の必須性と非依存的分子機序を提示した。5) X 連鎖性低リン血症性くる病モデル動物を用いた実験を行い、ビタミン D 製剤による改善機序を明らかにし、未知のリン代謝調節ホルモンが存在することを示した。6) 腸管特異的 VDR 欠損マウスを用いて食餌による効果を調べ、さらにリン吸収を担う新規分子の存在を示した。7) 腸管特異的リントランスポーター欠損マウスを作製し、慢性腎臓病 (CKD) を有する病態時のリン・ビタミン D 代謝の重要性を解明した。8) 全身 VDR 欠損マウスの長期観察から、加齢と共に過食に陥っていることを見出し、活性型ビタミン D によって食欲調節を担う標的因子を発見した。

以上、申請者は、FGF23/*Klotho*/ビタミン D 調節シグナルの標的分子の探索、食餌効果を調べると共に、その成長期から加齢におけるリン・ビタミン D 代謝系の役割を明らかにした。これらの研究成果は、各種慢性疾患、特に CKD や透析患者におけるビタミン D 栄養状態の維持が老化を制御する機構を担う可能性を示唆している。さらに、現代高齢化社会で問題となる CKD 重症化予防や脳機能障害改善におけるリン・ビタミン D 代謝を介する老化抑制機構の解明は、栄養学的アプローチを可能とするために、より一層の健康長寿への応用が期待できるものと予想される。

3. 報文等のリスト

(1) 論文等(20編以内)

主要な 5 編に○印を付すこと。

- ① **Kaneko I**, Segawa H, Ikuta K, Hanazaki A, Fujii T, Tatsumi S, Kido S, Hasegawa T, Amizuka N, Saito H, Miyamoto KI. Eldecalcitol Causes FGF23 Resistance for Pi Reabsorption and Improves Rachitic Bone Phenotypes in the Male Hyp Mouse. *Endocrinology*. 159(7):2741-2758, 2018. (Corresponding author)
- Ikuta K, Segawa H, Sasaki S, Hanazaki A, Fujii T, Kushi A, Kawabata Y, Kirino R, Sasaki S, Noguchi M, **Kaneko I**, Tatsumi S, Ueda O, Wada NA, Tateishi H, Kakefuda M, Kawase Y, Ohtomo S, Ichida Y, Maeda A, Jishage K, Horiba N, Miyamoto KI. Effect of Npt2b deletion on intestinal and renal inorganic phosphate (Pi) handling. *Clin Exp Nephrol*. 22(3):517-528, 2018.
- Miyagawa A, Tatsumi S, Takahama W, Fujii O, Nagamoto K, Kinoshita E, Nomura K, Ikuta K, Fujii T, Hanazaki A, **Kaneko I**, Segawa H, Miyamoto KI. The sodium phosphate co-transporter family and nictinamide phosphoribosyltransferase contribute to the daily oscillation of the plasma inorganic phosphate concentration. *Kidney International*. 93(5):1073-1085, 2018.
- Fujii O, Tatsumi S, Ogata M, Arakaki T, Sakaguchi H, Nomura K, Miyagawa A, Ikuta K, Hanasaki A, **Kaneko I**, Segawa H, Miyamoto KI. Effect of osteocyte-ablation on inorganic phosphate metabolism: analysis of bone-kidney-gut axis. *frontiers in Endocrinology*. 8:359 eCollection, 2017.
- ⑤ **Kaneko I**, Tatsumi S, Segawa H, Miyamoto KI. Control of phosphate balance by the kidney and intestine. *Clin Exp Nephrol*. 21(suppl1):21-26, 2017.
- *Segawa H, Shiozaki Y, **Kaneko I**, Miyamoto K. The Role of Sodium-Dependent Phosphate Transporter in Phosphate Homeostasis. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 61(Suppl):S119-S121. 2015.

7. **Kaneko I**, Sabir MS, Dussik CM, Whitfield GK, Karrys A, Hsieh JC, Haussler MR, Meyer MB, Pike JW, Jurutka PW. 1,25-Dihydroxyvitamin D regulates expression of the tryptophan hydroxylase 2 and leptin genes: implication for behavioral influences of vitamin D. *FASEB J*. 29(9):4023-35, 2015.
8. **Kaneko I**, Saini RK, Griffin KP, Whitfield GK, Haussler MR, Jurutka PW. FGF23 gene regulation by 1,25-dihydroxyvitamin D: opposing effects in adipocytes and osteocytes. *J Endocrinol*. 226(3):155-66, 2015.
9. Nomura K, Tatsumi S, Miyagawa A, Shiozaki Y, Sasaki S, **Kaneko I**, Ito M, Kido S, Segawa H, Sano M, Fukuwatari T, Shibata K, Miyamoto K. Hepatectomy-Related Hypophosphatemia: A Novel Phosphaturic Factor in the Liver-Kidney Axis. *J Am Soc Nephrol*. 25(4):761-772, 2014.
10. Jurutka PW, **Kaneko I [co-first author with Jurutka PW]**, Yang J, Bhogal JS, Swierski JC, Tabacaru CR, Montano LA, Huynh CC, Jama RA, Mahelona RD, Sarnowski JT, Marcus LM, Quezada A, Lemming B, Tedesco MA, Fischer AJ, Mohamed SA, Ziller JW, Ma N, Gray GM, van der Vaart A, Marshall PA, Wagner CE. Modeling, Synthesis, and Biological Evaluation of Potential Retinoid X Receptor (RXR) Selective Agonists: Novel Analogues of 4-[1-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)ethynyl]benzoic Acid (Bexarotene) and (E)-3-(3-(1,2,3,4-tetrahydro-1,1,4,4,6-pentamethylnaphthalen-7-yl)-4-hydroxyphenyl)acrylic Acid (CD3254). *J Med Chem*. 56(21):8432-8454, 2013.
11. Saini RK, **Kaneko I [co-first author with Saini RK]**, Jurutka PW, Forster R, Hsieh A, Hsieh JC, Haussler MR, Whitfield GK. 1,25-dihydroxyvitamin D(3) regulation of fibroblast growth factor-23 expression in bone cells: evidence for primary and secondary mechanisms modulated by leptin and interleukin-6. *Calcified Tissue Int*. 92(4):339-353, 2013.
12. Marshall PA, Hernandez Z, **Kaneko I**, Widener T, Tabacaru C, Aguayo I, Jurutka PW. Discovery of novel vitamin D receptor interacting proteins that modulate 1,25-dihydroxyvitamin D(3) signaling. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 132:147-159, 2012.
13. Ohi A, Hanabusa E, Ueda O, Segawa H, Horiba N, **Kaneko I**, Kuwahara S, Mukai T, Sasaki S, Tominaga R, Furutani J, Aranami F, Ohtomo S, Oikawa Y, Kawase Y, Wada NA, Tachibe T, Kakefuda M, Tateishi H, Matsumoto K, Tatsumi S, Kido S, Fukushima N, Jishage K, Miyamoto K. Inorganic phosphate homeostasis in sodium-dependent phosphate cotransporter Npt2b^{+/-} mice. *Am J Physiol Renal Physiol*. 301(5):F1105-F1113, 2011.
14. Forster RE, Jurutka PW, Hsieh JC, Haussler CA, Lowmiller CL, **Kaneko I**, Haussler MR, Kerr Whitfield G. Vitamin D receptor controls expression of the anti-aging klotho gene in mouse and human renal cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 414(3):557-562, 2011.
15. **Kaneko I**, Segawa H, Furutani J, Kuwahara S, Aranami F, Hanabusa E, Tominaga R, Giral H, Caldas Y, Levi M, Kato S, Miyamoto K. Hypophosphatemia in vitamin D receptor null mice: effect of rescue diet on the developmental changes in renal Na⁺-dependent phosphate cotransporters. *Pflugers Arch*. 461(1):77-90, 2011.
16. Tomoe Y, Segawa H, Shiozawa K, **Kaneko I**, Tominaga R, Hanabusa E, Aranami F, Furutani J, Kuwahara S, Tatsumi S, Matsumoto M, Ito M, Miyamoto K. Phosphaturic action of fibroblast growth factor 23 in Npt2 null mice. *Am J Physiol Renal Physiol*. 298(6):F1341-F1350, 2010.
17. Segawa H, Onitsuka A, Kuwahata M, Hanabusa E, Furutani J, **Kaneko I**, Tomoe Y, Aranami F, Matsumoto N, Ito M, Matsumoto M, Li M, Amizuka N, Miyamoto K. Type IIc sodium-dependent phosphate transporter regulates calcium metabolism. *J Am Soc Nephrol*. 20(1):104-113, 2009.
18. Inoue Y, Segawa H, **Kaneko I**, Yamanaka S, Kusano K, Kawakami E, Furutani J, Ito M, Kuwahata M, Saito H, Fukushima N, Kato S, Kanayama HO, Miyamoto K. Role of the vitamin D receptor in FGF23 action on phosphate metabolism. *Biochem J*. 390(Pt 1):325-331, 2005.
19. Segawa H, **Kaneko I**, Yamanaka S, Ito M, Kuwahata M, Inoue Y, Kato S, Miyamoto K. Intestinal Na-P(i) cotransporter adaptation to dietary P(i) content in vitamin D receptor null mice. *Am J Physiol Renal Physiol*. 287(1):F39-F47, 2004.
20. Segawa H, **Kaneko I**, Takahashi A, Kuwahata M, Ito M, Ohkido I, Tatsumi S, Miyamoto K. Growth-related renal type II Na/Pi cotransporter. *J Biol Chem*. 277(22):19665-19672, 2002.

(2) 過去5年間の本学会での活動状況

2018年

- **金子一郎**, 瀬川博子, 野津圭二郎, 生田かよ, 藤井公, 花崎愛, 張哲然, 加藤茂明, 宮本賢一. ビタミンDが制御する腸管リン吸収機序の解明. **第72回日本栄養・食糧学会大会**, 2018

年 5 月 11-13 日, 岡山県立大学/岡山, 講演要旨集 P266 (口頭発表 3D-07a)

- 辰巳佐和子, 篠原理沙, 金子一郎, 瀬川博子, 宮本賢一. ミネラル代謝における骨細胞減少の効果: 骨細胞-腎臓-腸管連関制御. **第72回日本栄養・食糧学会大会**, 2018年5月11-13日, 岡山県立大学/岡山, 講演要旨集 P266 (口頭発表 3D-09a)

2017年

- 金子一郎, Saini RK, Whitfield GK, 伊藤美紀子, 瀬川博子, 辰巳佐和子, 宮本賢一, Haussler MR, Jurutka PW. リン利尿因子 FGF23 の転写調節機序の解明. **第50回日本栄養・食糧学会中国・四国支部大会**, 2017年11月11-12日, 鳥取大学/鳥取, 講演要旨集 P26 (口頭発表 B-5)
- 木下瑛美, 辰巳佐和子, 藤井理, 張哲然, 金子一郎, 瀬川博子, 宮本賢一. 腸管 NAD⁺合成律速酵素 (Namt) と全身性 NAD⁺代謝. **第50回日本栄養・食糧学会中国・四国支部大会**, 2017年11月11-12日, 鳥取大学/鳥取, 講演要旨集 P26 (口頭・ポスター発表 B-4)
- 瀬川博子, 金子一郎, 辰巳佐和子, 宮本賢一. 栄養素輸送担体と健康・疾患「腸管リン吸収と慢性腎臓病」 **第71回日本栄養・食糧学会大会**, 2017年5月19-21日, 沖縄コンベンションセンター/沖縄, 講演要旨集 P143 (シンポジウム SY-021)
- 瀬川博子, 佐々木祥平, 結城志帆子, 金子一郎, 辰巳佐和子, 宮本賢一. 生体内リン恒常性における Intestinal Alkaline Phosphatase (IAP) の役割. **第71回日本栄養・食糧学会大会**, 2017年5月19-21日, 沖縄コンベンションセンター/沖縄, 講演要旨集 P324 (ポスター発表 3A-A55)
- 辰巳佐和子, 緒方雅央, 新垣友啓, 藤井理, 金子一郎, 瀬川博子, 宮本賢一. 骨-腎臓連関を介した食餌性リン感受機構. **第71回日本栄養・食糧学会大会**, 2017年5月19-21日, 沖縄コンベンションセンター/沖縄, 講演要旨集 P324 (ポスター発表 3A-A56)

2016年

- **第49回日本栄養・食糧学会中国・四国支部大会** (2016年11月12-13日, 徳島大学/徳島) 運営事務局スタッフ(ボランティア)
- 高濱和子, 辰巳佐和子, 宮川淳美, 藤井理, 新垣友啓, 緒方雅央, 木下瑛美, 金子一郎, 瀬川博子, 宮本賢一. リン代謝動態の概日リズム形成機序解明. **第49回日本栄養・食糧学会中国・四国支部大会**, 2016年11月12-13日, 徳島大学/徳島, 講演要旨集 P27 (口頭・ポスター発表 B-4)
- 川端優佳, 瀬川博子, 結城志帆子, 中山彰吾, 藤井公, 生田かよ, 花崎愛, 野津圭二郎, 西口詩織, 金子一郎, 辰巳佐和子, 宮本賢一. 形態の異なるリン化合物摂取に対する生体への影響. **第70回日本栄養・食糧学会大会**, 2016年5月13-15日, 武庫川女子大学/兵庫, 講演要旨集 P252 (口頭発表 3D-08a)

2015年

- 花崎愛, 瀬川博子, 福尾真理, 金子一郎, 辰巳佐和子, 宮本賢一. Klotho and NaPi-2c, double deletion から導く NaPi-2c の重要性. **第48回日本栄養・食糧学会中国・四国支部大会**, 2015年10月31日-11月1日, 広島女学院大学/広島, 講演要旨集 P16 (口頭発表 B-1)
- Segawa H, Kaneko I, Shiozaki Y, Tatsumi S, Miyamoto KI. The role of Na⁺-dependent Phosphate transporters in the body. **Asian Congress of Nutrition 2015-第69回日本栄養・食糧学会大会合同大会**, 2015年5月14-18日, パシフィコ横浜/神奈川, ACN2015 Abstract Book P31 (シンポジウム SY04-03)
- Kaneko I, Hsieh JC, Whitfield GK, Segawa H, Miyamoto KI, Haussler MR, Jurutka PW. 1,25-Dihydroxyvitamin D enhances human tryptophan hydroxylase gene expression through vitamin D responsive elements in human brain cells. **Asian Congress of Nutrition 2015-第69回日本栄養・食糧学会大会合同大会**, 2015年5月14-18日, パシフィコ横浜/神奈川, ACN2015 Abstract Book P142 (口頭発表 OS13-5)
- Sakaguchi H, Tatsumi S, Ogata M, Fujii O, Arakaki T, Miyagawa A, Nagamoto K, Takahama W, Hirobata Y, Yasui A, Kaneko I, Segawa H, Miyamoto KI. Bone-kidney axis regulating phosphate homeostasis: Study of osteocyte-ablated mice. **Asian Congress of Nutrition 2015-第69回日本栄養・食糧学会大会合同大会**, 2015年5月14-18日, パシフィコ横浜/神奈川, ACN2015 Abstract Book P386 (ポスター発表 PS-02-p-009)

- Yuki S, Segawa H, Sasaki S, Ikuta K, **Kaneko I**, Fujii T, Hanazaki A, Nishiguchi S, Notsu K, Aki E, Shiozaki Y, Tatsumi S, Miyamoto KI. Disruption of intestinal alkaline phosphatase (Akp3) affects the phosphate homeostasis. *Asian Congress of Nutrition 2015—第69回日本栄養・食糧学会大会合同大会—*, 2015年5月14-18日, パシフィコ横浜/神奈川, ACN2015 Abstract Book P395 (ポスター発表 PS-02-p-047)

2014年

- 緒方雅央, 辰巳佐和子, 藤井理, 阪口晴菜, 新垣友啓, 宮川淳美, 永元健太, 高濱和子, 廣島佑希子, **金子一郎**, 瀬川博子, 宮本賢一. 骨細胞除去マウスのカルシウム/リン代謝異常解析について. *第47回日本栄養・食糧学会 中国・四国支部大会*, 2014年11月15-16日, 四国大学交流プラザ/徳島, 講演要旨集 P11 (口頭・ポスター発表 B-1)

(3) 特記事項

- 優秀ポスター賞受賞:**金子一郎**, 瀬川博子, 長谷川智香, 網塚憲生, 斎藤一史, 宮本賢一. リンバランス異常に対するエルデカルシトール作用: Hyp マウスにおける FGF23 抵抗性と骨形態の解析. *第4回 Neo Vitamin D Workshop 学術集会* (2018年8月24-25日, 都市センターホテル/東京)
- ベストポスター賞受賞:**金子一郎**, 瀬川博子, 鬼塚朱美, 桑原頌治, 伊藤美紀子, 桑波田雅士, 宮本賢一. FGF23 によるナトリウム依存性リン酸トランスポーター (SLC34A) 発現調節機構の解明. *第2回トランスポーター研究会* (2007年6月9-10日, 昭和大学/東京)