

社団法人日本栄養・食糧学会 研究業績

< 奨 励 賞 >

研究題目：(和)	栄養状態によるアルブミン合成の調節機構に関する研究		
(英)	Regulatory mechanism of albumin synthesis by nutritional status.		
氏 名：(和)	桑波田 雅士	生年月日：昭和 46 年 2 月 12 日	
(英)	Masashi Kuwahata		
所属機関：(和)	京都府立大学大学院 生命環境科学研究科 准教授		
(英)	Associate Professor, Graduate School of Life and Environmental Sciences, Kyoto Prefectural University.		
学 位：	博士(栄養学) (徳島大学)	最終学歴：	平成 10 年 3 月、徳島大学大学院 栄養学研究科 博士後期課程修了
会員番号：	0092933689	入会年度：	平成 5 年度

研究業績要旨(1,000 字以内)

アルブミンは、体内プールが大きいことおよび半減期が約 20 日と長いことなどから、長期的な栄養状態を反映する栄養リスクマーカーとして利用されている。さらに各種疾患における死亡率と低アルブミン血症の発症に有意な相関が報告されており、臨床における予後指標としても有効なマーカーである。

タンパク質低栄養状態では、アルブミン遺伝子発現量の減少を介してアルブミン合成能が低下することは報告されていた。申請者は、本調節に転写調節因子HNF1 のDNA結合能の低下が関与していること、さらにアミノ基転移反応の補酵素として機能するビタミンB<sub>6</sub>誘導体ピリドキサール 5'-リン酸(PLP)の濃度が、タンパク質低栄養状態の肝臓では上昇しており、PLPがHNF1 のDNA結合ドメイン内に位置する 197 番目のLys残基に直接結合することでHNF1 のDNAへの結合を抑制することを見出した。

さらに肝硬変患者の病態栄養学的特徴の 1 つである低アルブミン血症に対し、その改善を目標に施行される分岐鎖アミノ酸(BCAA)補充療法の作用機構を検討したところ、アルブミン遺伝子発現量に差は認められないものの、アルブミン mRNA の翻訳効率を上昇させることを明らかにした。その分子機構として、RNA 結合タンパク PTB がアルブミン mRNA コード領域の 5' 端に結合することでその翻訳効率を低下させることを見出し、肝障害時にはアルブミン mRNA-PTB 複合体の形成が増大するが、BCAA を投与した場合には複合体形成が抑制されることを報告した。また絶食・再摂食モデルを用いた検討から、絶食時にはアルブミン mRNA-PTB 複合体形成は増大するが、再摂食により複合体形成量は減少しており、食事摂取に伴うアルブミン合成の調節に本機構が関与している可能性も見出した。

低アルブミン血症の改善は、現在も非常に困難な栄養障害の 1 つである。近年、我が国で開発された遺伝子組み換えヒトアルブミン製剤が承認に至ったが、栄養状態を管理することで内因性のアルブミンを増加させることが最大の課題である。これらアルブミン合成調節機構の解明は、低アルブミン血症の改善を目標とする栄養療法の確立に有用な情報を提供しうると考えている。

## 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. Segawa H, Onitsuka A, Furutani J, Kaneko I, Aranami F, Matsumoto N, Tomoe Y, Kuwahata M, Ito M, Matsumoto M, Li M, Amizuka N, Miyamoto KI. Npt2a and Npt2c in mice play distinct and synergistic roles in inorganic phosphate metabolism and skeletal development. *Am J Physiol Renal Physiol*. 297: F671-678, 2009.
2. 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: 104-113, 2009.
- ③ \* Kuwahata M, Kuramoto Y, Sawai Y, Amano S, Tomoe Y, Segawa H, Tatsumi S, Ito M, Kobayashi Y, Kido Y, Oka T, Miyamoto K. Polypyrimidine tract-binding protein is involved in regulation of albumin synthesis in response to food intake. *J Nutr Sci Vitaminol*. 54: 142-147, 2008.
- ④ Kuwahata M, Yoshimura T, Sawai Y, Amano S, Tomoe Y, Segawa H, Tatsumi S, Ito M, Ishizaki S, Ijichi C, Sonaka I, Oka T, Miyamoto K. Localization of polypyrimidine-tract-binding protein is involved in the regulation of albumin synthesis by branched-chain amino acids in HepG2 cells. *J Nutr Biochem*. 19: 438-447, 2008.
5. Segawa H, Yamanaka S, Onitsuka A, Tomoe Y, Kuwahata M, Ito M, Taketani Y, Miyamoto K. Parathyroid hormone-dependent endocytosis of renal type IIc Na-Pi cotransporter. *Am J Physiol Renal Physiol*. 292: F395-403, 2007.
6. Kuwahata M, Tomoe Y, Harada N, Amano S, Segawa H, Tatsumi S, Ito M, Oka T, Miyamoto K. Characterization of the molecular mechanisms involved in the increased insulin secretion in rats with acute liver failure. *Biochim Biophys Acta- Molecular basis of disease*. 1772: 60-65, 2007.
7. Segawa H, Yamanaka S, Ohno Y, Onitsuka A, Shiozawa K, Aranami F, Furutani J, Tomoe Y, Ito M, Kuwahata M, Tatsumi S, Imura A, Nabeshima Y, Miyamoto K. Correlation between hyperphosphatemia and type II Na/Pi cotransporter activity in klotho mice. *Am J Physiol Renal Physiol*. 292: F769-F779, 2007.
8. Ito M, Sakai Y, Furumoto M, Segawa H, Haito S, Yamanaka S, Nakamura R, Kuwahata M, Miyamoto K. Vitamin D and phosphate regulate fibroblast growth factor-23 in K-562 cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 288: E1101-E1109, 2005.
9. Segawa H, Kaneko I, Yamanaka S, Kusano K, Kawakami E, Furutani J, Ito M, Kuwahata M, Saito M, Fukushima N, Kato S, Kanayama H, Miyamoto K. Role of the vitamin D receptor in FGF23 action on phosphate metabolism. *Biochem. J*. 390: 325-331, 2005.
10. Segawa H, Yamanaka S, Ito M, Kuwahata M, Shono M, Yamamoto T, Miyamoto K. Internalization of renal type IIc Na-Pi cotransporter in response to a high-phosphate diet. *Am J Physiol Renal Physiol*. 288: F587-F596, 2005.
- ⑪ Kuwahata M, Kuramoto Y, Tomoe Y, Sugata E, Segawa H, Ito M, Oka T, Miyamoto K. Posttranscriptional regulation of albumin gene expression by branched-chain amino acids in rats with acute liver injury. *Biochim Biophys Acta- Molecular basis of disease*. 1739: 62-69, 2004.
12. Segawa H, Kaneko I, Yamanaka S, Ito M, Kuwahata M, Inoue Y, Kato S, Miyamoto K. Intestinal Na-Pi cotransporter adaptation to dietary Pi content in vitamin D receptor null mice. *Am J Physiol Renal Physiol*, 287: F39-F47, 2004.

13. Segawa H, Kawakami E, Kaneko I, Kuwahata M, Ito M, Kusano K, Saito H, Fukushima N, Miyamoto K. Effect of hydrolysis-resistant FGF23-R179Q on dietary phosphate regulation of the renal type-II Na/Pi transporter. *Pflügers Arch-Eur J Physiol.* 446: 585-592, 2003.
14. 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, 19665-19672, 2002.
15. Sasagawa T, Oka T, Tokumura A, Nishimoto Y, Munoz S, Kuwahata M, Okita M, Tsuji H, Natori Y. Analysis of the fatty acid components in a perchloric acid-soluble protein. *Biochim Biophys Acta*, 1437: 317-324, 1999.
- ①⑥ Kuwahata M, Oka T, Asagi K, Kohri H, Kato A, Natori Y. Effect of branched-chain amino acids on albumin gene expression in the liver of galactosamine-treated rats. *J Nutr Biochem.* 9: 209-214, 1998.
17. Molina A, Oka T, Munoz SM, Chikamori-Aoyama M, Kuwahata M, Natori Y. Vitamin B<sub>6</sub> suppresses growth and expression of albumin gene in a human cell line HepG2. *Nutrition and Cancer.* 28: 206-211, 1997.
- ①⑧ Oka T, Kuwahata M, Sugitatsu H, Tsuge H, Asagi K, Kohri H, Horiuchi S, Natori Y. Modulation of albumin gene expression by amino acid supply in rat liver is mediated through intracellular concentration of pyridoxal 5'-phosphate. *J Nutr Biochem.* 8: 211-216, 1997.
19. Oka T, Komori N, Kuwahata M, Okada M, Natori Y. Vitamin B<sub>6</sub> modulates expression of albumin gene by inactivating tissue-specific DNA-binding protein in rat liver. *Biochem J.* 309: 243-248, 1995.
- 20.\* Oka T, Komori N, Kuwahata M, Hiroi Y, Shimoda T, Okada M, Natori Y. Pyridoxal 5'-phosphate modulates expression of cytosolic aspartate aminotransferase gene by inactivation of glucocorticoid receptor. *J Nutr Sci Vitaminol.* 41: 363-375, 1995.

(2) 過去5年間の本学会での活動状況

シンポジウム

- ・ 第 62 回日本栄養・食糧学会大会(平成 20 年 5 月、埼玉)にて発表。
- ・ 第 60 回日本栄養・食糧学会大会(平成 18 年 5 月、静岡)にて発表。
- ・ 第 59 回日本栄養・食糧学会大会(平成 17 年 5 月、東京)にて発表。

一般演題

- ・ 第 63 回日本栄養・食糧学会大会(平成 21 年 5 月、長崎)にて5題の発表。
- ・ 第 47 回日本栄養・食糧学会近畿支部大会(平成 20 年 10 月、奈良)にて 1 題の発表。
- ・ 第 62 回日本栄養・食糧学会大会(平成 20 年 5 月、埼玉)にて 2 題の発表。
- ・ 平成 19 年日本栄養・食糧学会中四国・近畿支部合同大会(平成 19 年 11 月、広島)にて 1 題の発表。
- ・ 第 61 回日本栄養・食糧学会大会(平成 19 年 5 月、京都)にて 3 題の発表。
- ・ 第 39 回日本栄養・食糧学会中国・四国支部大会(平成 18 年 10 月、徳島)にて 1 題の発表。
- ・ 第 60 回日本栄養・食糧学会大会(平成 18 年 5 月、静岡)にて 2 題の発表。
- ・ 第 38 回日本栄養・食糧学会中国・四国支部大会(平成 17 年 11 月、島根)にて 3 題の発表。
- ・ 第 59 回日本栄養・食糧学会大会(平成 17 年 5 月、東京)にて 2 題の発表。

座長

- ・ 第 63 回日本栄養・食糧学会大会(平成 21 年 5 月、長崎)にて担当。
- ・ 第 38 回日本栄養・食糧学会中国・四国支部大会(平成 17 年 11 月、島根)にて担当

(3) 特記事項

該当なし