

(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)	「栄養素トランスポーターの同定と発現制御に関する研究」		
(英)	Identification, functional, and expression characterization of transporters.		
氏 名: (和)	瀬川 博子		
(英)	Hiroko Segawa		
所属機関: (和)	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		
(英)	Department of Molecular Nutrition, Institution of Health Bioscience, University of Tokushima Graduate School		
学 位:	博士(栄養学)	最終学歴:	平成 12 年 3 月徳島大学大学院栄養学研究科博士後期修了
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	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部講師		
会員番号:	0092009445	入会年度:	平成 21 年

2. 研究業績要旨(1,000字以内)

細胞膜上には、栄養素を効率的に輸送するトランスポーターが局在し、多彩な生命活動維持に働いている。申請者は、1996年頃より栄養素トランスポーターの同定に着手し、アミノ酸(LAT1, LAT2, B<sup>0</sup>AT1, y<sup>+</sup>LAT1)、無機リン酸(NaPi-IIc)などを同定した。更に、栄養成分による各種トランスポーターの発現調節機構を研究し、消化管、腎および骨における栄養素輸送の臓器間制御機序について新しい知見を得た。遺伝子欠損マウスを作製し、栄養素代謝における各分子の重要性を明らかにすると共に、栄養素トランスポーター遺伝子異常に起因する各種遺伝病の病態生理について研究し、栄養代謝における新しい調節系の存在を報告した。アミノ酸トランスポーターに関する研究では、発現クローニングによりアミノ酸トランスポーター(LAT1)を同定した。LAT1は細胞膜で発現する為にI型膜貫通タンパク質4F2hcが必要である。このへ

テロ二量体を形成しトランスポーターとして機能を発揮するLAT1の同定がきっかけとなり、類似構造をとるアミノ酸トランスポーターを同定した。申請者は、がん細胞や血液脳関門に発現する中性アミノ酸トランスポーター (LAT1)、腎、消化管でアミノ酸を血液側に汲みだす 中性アミノ酸トランスポーター (LAT2, y+LAT1)、シスチン尿症の原因遺伝子 ( $B^0AT1$ )を明らかにし、機能を検討するとともに、食餌性アミノ酸による発現調節機構を明らかにした。一方、ミネラル代謝に重要な役割を演じている無機リン酸(リン)トランスポーターの研究も行った。生体のリン平衡は、腸管吸収、腎排泄及び骨からの動員により行われ、リントランスポーター (NaPi)は中心的な役割を担っている。NaPiはI型からIII型に分類されている。NaPi-II型は、生体リン代謝に重要であり、3つに( NaPi-IIa, NaPi-IIb 及び NaPi-IIc)分類される。申請者は、リン代謝におけるそれぞれの役割を解明した。特に NaPi-IIc に関する研究では、本分子を同定するとともに、成長期に必要である事や、ヒトにおいて重要な分子であることを遺伝性低リン血症性くる病患者解析を行い明らかにした。また、NaPi-IIa, IIc ノックアウト(KO)マウス及び、ダブル KO マウスを複製し、生体リン代謝にはII及びIIc 両方の存在が必要であることを明らかにした。また、腸管に発現するNaPi-IIbの研究では、本トランスポーターが慢性腎臓病(CKD)時の新規治療ターゲットとなることを、IIbKO マウス等を用い示した。

以上より、申請者はトランスポーターの同定や発現制御機構を研究することで、リンやアミノ酸の栄養代謝における新たな局面を提示した。

### 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. Nagai S, Okazaki M, Segawa H, Bergwitz C, Dean T, Potts JT, Jr, Mahon MJ, Gardella TJ, and Juppner H. Acute down-regulation of sodium-dependent phosphate transporter NPT2a involves predominantly the cAMP/PKA pathway as revealed by signaling-selective parathyroid hormone analogs. *J Biol Chem* 286: 1618-1626, 2011.
2. Liu Z, Segawa H, Aydin C, Reyes M, Erben RG, Weinstein LS, Chen M, Marshansky V, Frohlich LF, and Bastepe M. Transgenic Overexpression of the Extra-Large Gs{alpha} Variant XL{alpha}s Enhances Gs{alpha}-Mediated Responses in the Mouse Renal Proximal Tubule in Vivo. *Endocrinology* 2011.
3. 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 KI, and Miyamoto KI. Inorganic phosphate homeostasis in sodium-dependent phosphate co-transporter Npt2b+/- mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011.
4. Tomoe Y, Segawa H, Shiozawa K, Kaneko I, Tominaga R, Hanabusa E, Aranami F, Furutani J, Kuwahara S, Tatsumi S, Matsumoto M, Ito M, and Miyamoto KI. Phosphaturic action of fibroblast growth factor 23 in Npt2 null mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 298: F1341-1350, 2010.
- ⑤. 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, and Miyamoto K. Type IIc sodium-dependent phosphate transporter regulates calcium metabolism. *J Am Soc Nephrol* 20: 104-113, 2009.
- ⑥. Segawa H, Onitsuka A, Furutani J, Kaneko I, Aranami F, Matsumoto N, Tomoe Y, Kuwahata M, Ito M, Matsumoto M, Li M, Amizuka N, and Miyamoto K. 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.
7. \*Kusano K, Segawa H, Ohnishi R, Fukushima N, and Miyamoto K. Role of low protein and low phosphorus diet in the progression of chronic kidney disease in uremic rats. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 54: 237-243, 2008.
8. \*Kuwahata M, Kuramoto Y, Sawai Y, Amano S, Tomoe Y, Segawa H, Tatsumi S, Ito M, Kobayashi Y, Kido Y, Oka T, and Miyamoto K. Polypyrimidine tract-binding protein is involved in regulation of albumin synthesis in response to food intake. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 54: 142-147, 2008.
9. Segawa H, Yamanaka S, Onitsuka A, Tomoe Y, Kuwahata M, Ito M, Taketani Y, and Miyamoto K. Parathyroid hormone-dependent endocytosis of renal type IIc Na-Pi cotransporter. *Am J Physiol Renal Physiol* 292: F395-403, 2007.
10. Segawa H, Yamanaka S, Ito M, Kuwahata M, Shono M, Yamamoto T, and Miyamoto K. Internalization of renal type IIc Na-Pi cotransporter in response to a high-phosphate diet. *Am J Physiol Renal Physiol* 288: F587-596, 2005.
11. Saito H, Maeda A, Ohtomo S, Hirata M, Kusano K, Kato S, Ogata E, Segawa H, Miyamoto K, and Fukushima N. Circulating FGF-23 is regulated by 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and phosphorus in vivo. *J Biol Chem* 280: 2543-2549, 2005.
12. Segawa H, Kaneko I, Yamanaka S, Ito M, Kuwahata M, Inoue Y, Kato S, and 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: F39-47, 2004.
- ⑬. Segawa H, Kaneko I, Takahashi A, Kuwahata M, Ito M, Ohkido I, Tatsumi S, and Miyamoto K. Growth-related renal type II Na/Pi cotransporter. *J Biol Chem* 277: 19665-19672, 2002.
14. Kanai Y, Fukasawa Y, Cha SH, Segawa H, Chairoungdua A, Kim DK, Matsuo H, Kim JY, Miyamoto K, Takeda E, and Endou H. Transport properties of a system y+L neutral and

basic amino acid transporter. Insights into the mechanisms of substrate recognition. *J Biol Chem* 275: 20787-20793, 2000.

- ⑮. Segawa H, Fukasawa Y, Miyamoto K, Takeda E, Endou H, and Kanai Y. Identification and functional characterization of a Na<sup>+</sup>-independent neutral amino acid transporter with broad substrate selectivity. *J Biol Chem* 274: 19745-19751, 1999.
16. Chairoungdua A, Segawa H, Kim JY, Miyamoto K, Haga H, Fukui Y, Mizoguchi K, Ito H, Takeda E, Endou H, and Kanai Y. Identification of an amino acid transporter associated with the cystinuria-related type II membrane glycoprotein. *J Biol Chem* 274: 28845-28848, 1999.
17. Tanaka H, Miyamoto KI, Morita K, Haga H, Segawa H, Shiraga T, Fujioka A, Kouda T, Taketani Y, Hisano S, Fukui Y, Kitagawa K, and Takeda E. Regulation of the PepT1 peptide transporter in the rat small intestine in response to 5-fluorouracil-induced injury. *Gastroenterology* 114: 714-723, 1998.
- ⑯. Kanai Y, Segawa H, Miyamoto K, Uchino H, Takeda E, and Endou H. Expression cloning and characterization of a transporter for large neutral amino acids activated by the heavy chain of 4F2 antigen (CD98). *J Biol Chem* 273: 23629-23632, 1998.
19. Taketani Y, Segawa H, Chikamori M, Morita K, Tanaka K, Kido S, Yamamoto H, Iemori Y, Tatsumi S, Tsugawa N, Okano T, Kobayashi T, Miyamoto K, and Takeda E. Regulation of type II renal Na<sup>+</sup>-dependent inorganic phosphate transporters by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. Identification of a vitamin D-responsive element in the human NAPI-3 gene. *J Biol Chem* 273: 14575-14581, 1998.
20. Miyamoto K, Segawa H, Tatsumi S, Katai K, Yamamoto H, Taketani Y, Haga H, Morita K, and Takeda E. Effects of truncation of the COOH-terminal region of a Na<sup>+</sup>-independent neutral and basic amino acid transporter on amino acid transport in *Xenopus* oocytes. *J Biol Chem* 271: 16758-16763, 1996.

## (2) 過去5年間の本学会での活動状況

### 2011年度

- 山本浩範, 増田真志, 香西美奈, 中橋乙起, 池田翔子, 竹谷豊, 瀬川博子, 宮本賢一, 武田英二 (2011) レチノイン酸受容体 RAR/RXR を介したナトリウム依存性リン酸輸送担体遺伝子の発現調節機構. 第 65 回日本栄養・食糧学会大会, 5/-13-15 (15) お茶の水女子大学, 東京.
- 辰巳佐和子, 菊井聡子, 野村憲吾, 斎藤友紀子, 塩崎雄治, 山口誠一, 木戸慎介, 瀬川博子, 宮本賢一. (2011) リン代謝におけるカルシウム受容体の役割. 第 65 回日本栄養・食糧学会大会, 5/-13-15 (15) お茶の水女子大学, 東京.
- 木戸慎介, 藤原真理奈, 中川航司, 瀬川博子, 辰巳佐和子, 宮本賢一 (2011) イタイイタイ病に見られる骨障害の発症・進展における FGF23 の関与. 第 65 回日本栄養・食糧学会大会, 5/-13-15 (15) お茶の水女子大学, 東京.
- 瀬川博子, 古谷順也, 桑原頌治, 辰巳佐和子, 木戸慎介, 宮本賢一 (2011) 慢性腎臓病における食事リンによる腸管ペプチドトランスポーター調節. 第 65 回日本栄養・食糧学会大会, 5/-13-15 (15) お茶の水女子大学, 東京.

### 2010年度

- 金子一郎, 瀬川博子, 古谷順也, 桑原頌治, 荒波史, 富永理恵子, 花房悦世, 辰巳佐和子, 木戸慎介, 加藤茂明, 宮本賢一 (2010) ビタミン D によるリン代謝調節機序の解明. 第 64 回日本栄養・食糧学会大会. 5/21-23 (22) アステイ徳島.
- 斎藤友紀子, 辰巳佐和子, 野村憲吾, 菊井聡子, 山口誠一, 塩崎雄治, 金子一郎, 瀬川博子, 木戸慎介, 宮本賢一 (2010) リン酸輸送担体遺伝子欠損マウスの病態解析. 第 64 回日本栄養・食糧学会大会. 5/21-23 (22) アステイ徳島.
- 瀬川博子, 花房悦世, 堀場直, 上田乙也, 寺社下浩一, 福島直, 宮本賢一 (2010) 高リン血症治療の標的分子探索: 腸管リントランスポーターノックアウトマウスの解析. 第 64 回日本栄養・食糧学会大会. 5/21-23 (22) アステイ徳島.

- 大井彰子, 富永理恵子, 伊藤美紀子, 西山俊, 杉野紗貴子, 木戸慎介, 辰巳佐和子, 瀬川博子, 宮本賢一(2010)副甲状腺ホルモン(PTH)によるリン代謝調節機構の解明. 第 64 回日本栄養・食糧学会大会.5/21-23(22)アスティ徳島
- 松本なつき, 逸見明博, 瀬川博子, 大西律子, 宮本賢一, 大和英之(2010)生体内凍結技法による腎尿細管リントランスポーターの免疫組織解析. 第 64 回日本栄養・食糧学会大会.5/21-23(23)アスティ徳島.

#### 2009 年度

- 大井彰子, 伊藤美紀子, 西山俊, 坂田雅映, 蒲原彰宏, 寒川奈津美, 杉野紗貴子, 辰巳佐和子, 瀬川博子, 宮本賢一(2009)無機リン酸代謝異常症の解明;糖鎖による Npt2c cotransporter の機能調節, 第 63 回日本栄養・食糧学会大会., 5/20-22(22)長崎.
- 伊藤美紀子, 蒲原彰宏, 大井彰子, 西山俊, 杉野紗貴子, 坂田雅映, 辰巳佐和子, 木戸慎介, 瀬川博子, 宮本賢一(2009)2 つのリン酸輸送体分子による生体内リン代謝調節機構の解明, 第 63 回日本栄養・食糧学会大会, 5/20-22(22)長崎.
- 西山俊, 伊藤美紀子, 大井彰子, 杉野紗貴子, 坂田雅映, 蒲原彰宏, 木戸慎介, 辰巳佐和子, 瀬川博子, 宮本賢一(2009)老化関連因子 klotho によるリン代謝調節機構の解明, 第 63 回日本栄養・食糧学会大会, 5/20-22(22)長崎.

#### 2008 年度

- 田中更沙, 山本浩範, 瀬川博子, 竹谷豊, 宮本賢一, 武田英二(2008)コレステロール・胆汁酸代謝に及ぼす食餌性リンの影響. 第 62 回日本栄養・食糧学会, 5 月 3 日, 東京.
- 桑波田雅士, 天野佐紀, 伊藤俊輔, 小林ゆき子, 木戸康博, 宮本賢一(2008)タンパク質低栄養状態で誘発される脂肪肝への HNF-4 $\alpha$  の関与. 第 62 回日本栄養・食糧学会, 5 月 3 日, 東京.
- 寒川奈津美, 伊藤美紀子, 櫻井文, 大井彰子, 林敬治, 杉野紗貴子, 西山俊, 辰巳佐和子, 瀬川博子, 宮本賢一(2008)遺伝性低リン血症性くる病原因遺伝子ヒト NaPi IIc 変異体の解析. 第 62 回日本栄養・食糧学会, 5 月 3 日, 東京.
- 大井彰子, 伊藤美紀子, 櫻井文, 林敬治, 西山俊, 寒川奈津美, 杉野紗貴子, 上畑陽子, 辰巳佐和子, 瀬川博子, 宮本賢一(2008)無機リン酸代謝異常症の解明;リン酸トランスポートソームの構成タンパク質の膜移行シグナル. 第 62 回日本栄養・食糧学会, 5 月 3 日, 東京.
- 福島有佳子, 辰巳佐和子, 島村仁子, 山本浩範, 伊藤美紀子, 瀬川博子, 宮本賢一(2008)腎臓と骨を結ぶリン代謝系の探索:NaPi-IIc の遺伝子制御機構の解明. 第 62 回日本栄養・食糧学会, 5 月 4 日, 東京.

#### 2007 年度

- 桑波田雅士, 吉村共代, 澤居由紀子, 天野佐紀, 巴由佳, 瀬川博子, 辰巳佐和子, 伊藤美紀子, 宮本賢一(2007)ヒト肝癌細胞における mTOR 依存症アルブミン合成調節機構, 第 61 回日本栄養・食糧学会, 5 月 17-20 日, 京都.
- 櫻井文, 伊藤美紀子, 林敬治, 大井彰子, 寒川奈津美, 杉野紗貴子, 上畑陽子, 瀬川博子, 辰巳佐和子, 桑波田雅士, 宮本賢一(2007)無機リン酸代謝異常症の解析;リントランスポートソームの構成蛋白の膜移行シグナル, 第 61 回日本栄養・食糧学会, 5 月 17-20 日, 京都.
- 本田尚子, 鬼塚朱美, 瀬川博子, 荒波史, 伊藤美紀子, 桑波田雅士, 宮本賢一(2007)遺伝性低リン血症性くる病に關与するリントランスポーターNpt2c スプライシングバリエントの同定と機能解析, 第 61 回日本栄養・食糧学会, 5 月 17-20 日, 京都.

1999年に入会、2008年の10月に退会 2009年度再入会

#### (3) 特記事項

第18回井上研究奨励賞(財団法人井上科学振興財団)(2001)

分子腎臓研究会 最優秀演題賞 第7回 2001年、第12回(2006年)

アメリカ骨代謝学会 ASBMR John Haddad Young Investigator Awards (2009)

2008年-2010年 米国マサチューセッツ総合病院内分泌学分野 客員研究員、ハーバード大学医学部内分泌学分野客員助手