

特集：腎臓と骨代謝

腎臓とミネラル代謝ホルモン

宮本 賢一 瀬川 博子

はじめに

食物から摂取したカルシウム、マグネシウムおよびリンなどの生命に必須なミネラルは、骨に蓄積することで支持組織を形成し、陸上で生活する骨組みや運動の支点となる物理的な役割を担う器官形成に利用されている。骨機能や生体内ミネラルの恒常性を維持するためには、想像以上に活発な骨形成と溶解を繰り返す骨の再構成、すなわち骨リモデリングが行われている。このような生体のミネラル恒常性維持のためには、さまざまなミネラル調節ホルモンによる制御が腎臓、腸管、および骨などを介して行われている。特に腎臓は、生体ミネラル恒常性維持の中心的な臓器であり、尿細管のいろいろな部位で各種ミネラル輸送が巧みな調節機構を受けている。腎臓におけるミネラル(カルシウム、マグネシウム、リン)代謝や各種ホルモンによる調節については、多くの優れた総説が出版されている。本稿では、ミネラル調節ホルモンとミネラル輸送に焦点を絞り最近の知見を概説する。

ミネラル代謝

生体のカルシウム(Ca)バランスは、腸管からのCa吸収、骨Caとの動的平衡、腎からのCa排泄により制御されている。特に、腎臓と骨を結ぶ代謝系は、骨格維持や運動機能に必須であるばかりでなく、生体内Caの99%を保持する血中Caの調節系として重要である¹⁻³⁾。種々のCa・骨代謝異常では、このCa出納のアンバランスが起こることにより、血中・尿中Ca濃度の異常をきたすことが多い¹⁻³⁾。生体のCa恒常性を維持している中核のホルモンは、副甲状腺ホルモン(parathyroid hormone: PTH)と

活性型ビタミンD [$1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$] である¹⁻³⁾。

マグネシウム(Mg)は身体のなかで2番目に多く存在する陽イオンである。Mgは骨格(50~60%)と軟組織(40~50%)に一樣に分布している。骨格では、Mgの約1/3が骨表面に存在することが知られている⁴⁾。このMgプールは交換可能であるため、必要に応じ、血清または軟組織のMgレベルの維持に使われる。生体内のMgバランスは、腸管吸収および腎臓における再吸収機構によって調節される。PTHは、Mg再吸収を調節するホルモンである^{1,5)}。

無機リン酸(リン)は、生体の基本的構成成分として成人の体内に約850g存在しており、85%が骨、14%が軟組織、その他、細胞外液、細胞内構成成分および細胞膜などに1%存在する⁶⁾。リンの体内プールは、各種ホルモンの調節を受け腸管吸収と腎臓からの排泄によって維持されている^{1,6,7)}。リン代謝はPTHや1,25-デヒドロキシビタミンD($1,25(\text{OH})_2\text{D}$)により調節されている^{1,6,7)}。さらに最近、リン調節に関与する分子FGF23(fibroblast growth factor 23)などが次々に明らかにされており、副甲状腺、骨および腎を結ぶリン・ビタミンD代謝の新しい制御機構の存在が注目されている^{8,9,10)}(図1)。

ミネラル代謝ホルモン

1. 副甲状腺ホルモン(PTH)

副甲状腺には細胞外液Caイオン濃度を感知する機構(Caセンサー)が存在し、血中Ca変化に対応してPTH分泌が変化する(例えば、血中Ca上昇ではPTH分泌は抑制される^{11,12)})。PTHはペプチドホルモンであり、標的臓器(主な作用点は骨や腎など)の細胞膜上に存在する受容体に結合してその作用を発揮する。1991年にクローニングされたPTH受容体(PTH-R1)は、G蛋白共役型受容体であり、主に腎臓の尿細管細胞、骨芽細胞、軟骨細胞などに存

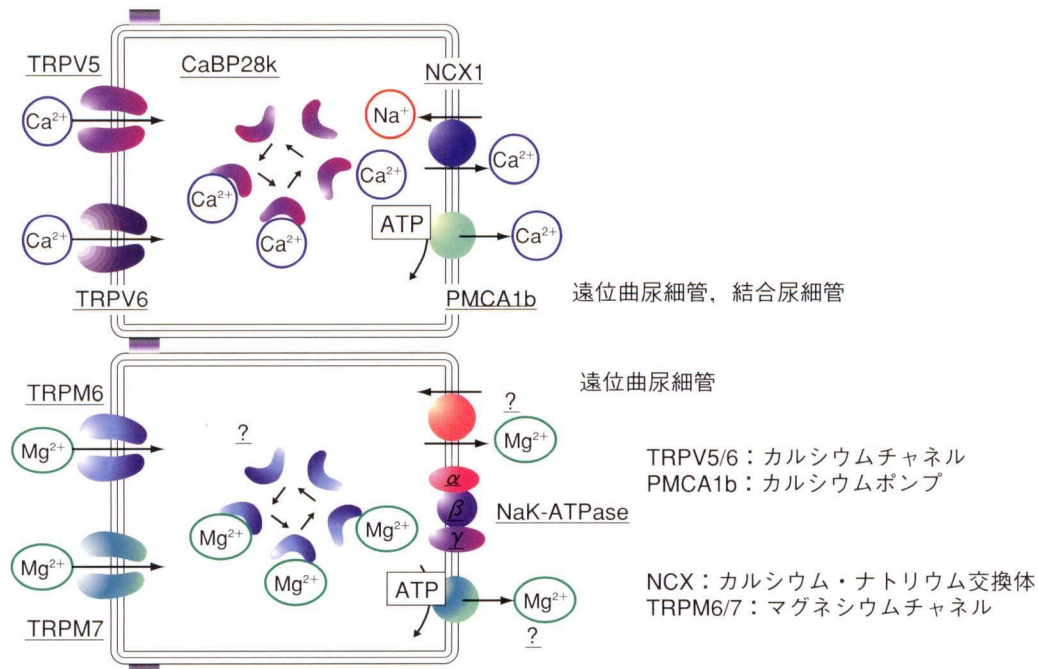


図 1 腎遠位尿細管におけるカルシウムおよびマグネシウム輸送

在する^{13,14)}。アデニル酸シクラーゼ/cAMP系を介して protein kinase A を活性化する経路(PKA/cAMP 経路)と, phospholipase C(PLC)を活性化しイノシトール三リン酸(IP3)およびジアシルグリセロールの産生亢進, ならびに, 細胞内 Ca を介し PKC を活性化する経路が存在する^{13,14)}。この受容体には, PTH ならびに副甲状腺 PTH 関連ペプチドが同等の親和性で結合する^{13,14)}。腎においては遠位尿細管に作用し Ca の再吸収を促進する。また, 近位尿細管では活性型ビタミン D の誘導やリン(P), 重炭酸イオンの排泄促進をもたらす。総和としては, PTH 過剰の状態では血中 Ca 濃度上昇, P 低下, 代謝性アシドーシスが起こる¹⁾。

2. 活性型ビタミン D

活性型ビタミン D [$1\alpha(\text{OH})_2\text{D}$] は PTH と同様, Ca・骨代謝調節に必須の役割を果たす¹⁵⁾。ビタミン D はセコステロイド骨格を有し, まず肝で 25 位が水酸化され 25(OH) $_2\text{D}$ になる¹⁶⁾。次いで, 腎で 1α 位が水酸化され, 活性型ビタミン D [$1\alpha(\text{OH})_2\text{D}$] へと代謝される。腎の 1α 水酸化酵素は基質特異性が高く, 25(OH) $_2\text{D}$ を基質として要求し, ビタミン D が $1\alpha(\text{OH})_2\text{D}$ となることはない。腎臓への 25(OH) $_2\text{D}$ の取り込みには, メガリンが重要な役割を演じている。メガリンは, LDL 受容体ファミリーに属する膜受容体で, 低分子蛋白のエンドサイトーシスに関与することが知られている¹⁷⁾。メガリンノックアウトマウ

スでは, 近位尿細管でビタミン D 結合蛋白(DBP)が取り込まれないために, 25(OH) $_2\text{D}_3$ が DBP とともに尿中に出現する¹⁸⁾。活性型ビタミン D は他のステロイドホルモンと同様, 細胞の核内受容体に結合して作用を発揮する。活性型ビタミン D 受容体(VDR)は各種臓器に広範に存在するが, Ca・骨代謝を考えた場合, その標的臓器としては腸管, 骨, 腎, 副甲状腺が重要である^{19,20)}。腸管において, 活性型ビタミン D は Ca, P の腸管からの吸収を促進する。腎においては, PTH 受容体 mRNA を増大させることにより, PTH の Ca 再吸収を増強する。一方, 副甲状腺に対しては抑制的に作用し, PTH の遺伝子発現を抑制する(negative feedback)。総和としては, 活性型ビタミン D 過剰の状態では血中 Ca, P ともに上昇する。また, 最近同定された FGF23 はビタミン D 合成を抑制する作用を有している^{8~10)}。FGF23 は骨芽細胞や骨細胞で合成され, 血中を介して腎臓に作用し, 1α 水酸化酵素の発現抑制および 24 水酸化酵素の活性を亢進させる^{8~10)}。

3. カルシトニン(CT)

甲状腺の傍濾胞細胞(C細胞)より分泌される Ca・骨代謝調節ホルモンで, 血中 Ca 濃度の上昇により分泌が亢進する²¹⁾。血清 Ca 低下作用(薬理的投与量), 骨吸収抑制作用が証明されている。ただし, 大量のカルシトニン(CT)を産生する甲状腺髄様癌(C細胞の腫瘍化)や甲状腺摘除によっても血中 Ca の変動はなく, 生理的 Ca・骨代謝調節に

における役割は不明な点が多い。CT 受容体(CTR)は、1991年にブタ腎臓尿細管細胞から同定された。主に遠位尿細管に分布しCa、Mg代謝に重要な役割を果たしている²⁾。CTRもPTH-R1と同様に、アデニル酸シクラーゼとホスホリパーゼCも両者を活性化する能力を有している。CTは近位尿細管におけるビタミンD合成促進作用やP輸送抑制作用を有しているが、その詳細な機序については不明である。

4. スタニオカルシン(STC)

スタニオカルシン(STC)は、魚類において同定された高Ca抑制作用を有するホルモンである²¹⁾。STCは、魚類の鰓、腸管および腎臓においてCaおよびP輸送を調節する作用を有している^{21,22)}。STCはヒトにおいても同定されており、STC-1およびSTC-2の2種類存在する^{21,22)}。ほ乳動物STCの作用は、その発現が、Ca・P輸送の盛んな、小腸、回腸、腎臓および胎盤に見られることより、局所的なCa・P輸送の制御に関与するものと推察される^{21,22)}。また、STC-1を過剰発現するマウスでは、高P血症を呈することが報告されている²¹⁾。STC-1の発現は、活性型ビタミンDにより亢進することが知られている^{23,24)}。STCに対する受容体は同定されていないが、細胞内に移行したSTCはミトコンドリア機構の調節に関与していることが報告されている²⁵⁾。

5. FGF23

FGF23は常染色体優性遺伝性低P血症性くる病(autosomal dominant hypophosphatemic rickets; ADHR)の責任遺伝子として同定された²⁶⁾。また、腫瘍性骨軟化症患者の腫瘍細胞からP利尿因子としても報告された²⁷⁾。FGF23を高発現するトランスジェニックマウスでは、腎近位尿細管におけるP輸送体NaPi-IIaの発現が抑制され、低P血症を呈することが報告された^{28,29)}。さらに、FGF23ノックアウトマウスが作製され、その表現型は、高P血症、活性型ビタミンDの高値、軟部組織での異所性石灰化が観察された³⁰⁾。FGF23の発現は、骨芽細胞や骨細胞で確認され、高Pや高ビタミンD状態において骨から分泌されるP利尿および活性型ビタミンD合成抑制因子と考えられている^{31~33)}。

各種ホルモンによるミネラル輸送体調節

1. カルシウム(Ca)輸送

Caの細胞間隙を介した輸送は、濃度勾配に従って起こる再吸収の中心であり、これは近位尿細管で起こる^{1~3)}。

そして、この輸送系はヘンレ係蹄、遠位ネフロンと集合尿細管の太い上行脚でも起こる。能動輸送と受動輸送はCa負荷に依存して起こり、CaSRを介して感知され、それらはPTHと活性型ビタミンDにより促進される^{1~3)}。transient receptor potential channel 5(TRPV5)およびtransient receptor potential channel 6(TRPV6)は、ともにCa輸送体としてクローニングされた^{2,3)}(図1)。TRPV5は主に腎臓において、またTRPV6は十二指腸に高く発現している。免疫組織化学的な解析により、TRPV5/6ともに遠位尿細管管腔側に局在し、糸球体で濾過されたCaの再吸収を担っている。TRPV5ノックアウトマウスでは、遠位尿細管でのCa再吸収が低下し、高Ca尿症、酸性尿および多尿であることが報告されている²⁾。一方、TRPV6ノックアウトマウスでは、十二指腸のCa吸収、および腎臓でのCa再吸収が低下している³⁴⁾。よって、TRPV5/6は、Ca再吸収機構においてホルモン調節を受ける腎遠位尿細管での中心的な役割を担っている。

活性型ビタミンDやエストロゲンは、TRPV5/6やcalbindin 28Kなどの遺伝子発現を増大させることで、腎におけるCa再吸収を促進する(図2)。PTHは腎においてTRPV5の遺伝子発現を増大させるが、TRPV6には影響がないことが報告されている³⁵⁾。腎におけるCTの作用は、腎遠位尿細管に作用しCa再吸収を促進させることが知られている^{2,3)}。尿細管Ca²⁺輸送に関するCTの効果は、作用分節の違いはあるもののPTHの作用に類似している。両者の決定的な違いは、PTH分泌が低Ca血症によって刺激されるのに対し、CT分泌は高Ca血症によって促進されることである^{2,3)}。

2. マグネシウム(Mg)輸送

糸球体で濾過されたMgは、近位尿細管で15~20%、ヘンレの太い上行脚で65~75%、遠位曲尿細管で5~10%が再吸収され、最終的に3~5%が尿中に排泄される^{1,36,37)}。この再吸収の過程には、細胞間を通る傍細胞経路、細胞内を通る経細胞経路が関与する^{1,36,37)}。近位尿細管では傍細胞経路、近位直尿細管では経細胞経路を介してMgは再吸収されるが、これらの分子機構は解明されていない。ヘンレループは大部分のMgを再吸収する部位である。この部位でのMg再吸収は傍細胞経路を介している。Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis(FHHNC)患者において、原因遺伝子であるクローディン16(CLDN16)が同定された。CLDN16はタイトジャンクションを構成する20種類以上のメンバーから成るクローディンファミリーに属する^{38,39)}。

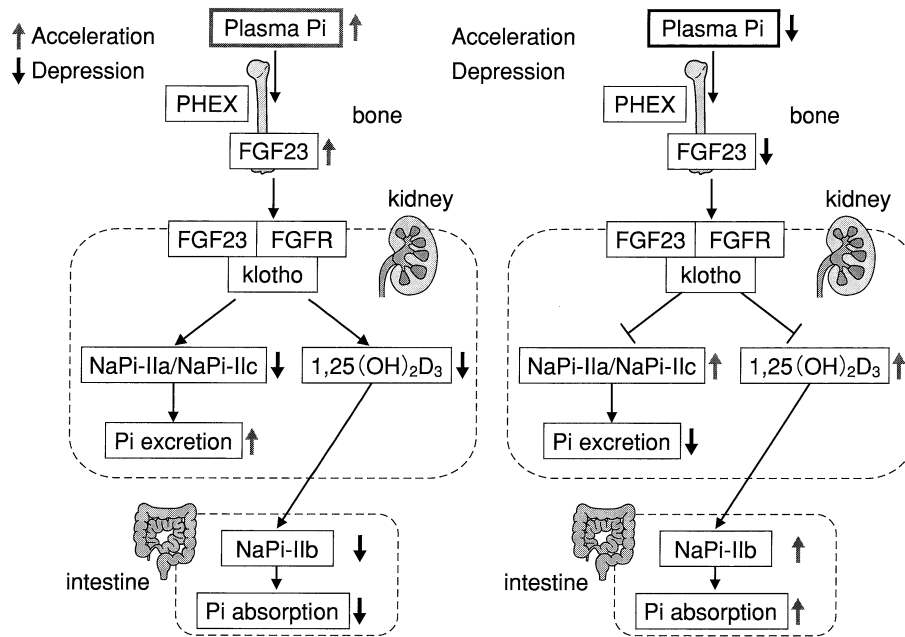


図 2 腎臓と骨を結ぶ新しいリン代謝調節機構

リン摂取過剰が長期間に及ぶと、骨から FGF 23 が分泌され、血中 FGF 23 濃度が増大する。FGF 23 は、腎遠位尿細管細胞膜に局在する klotho を介して FGFR (FGF 受容体, type c) に結合し、何らかのリン利尿因子を介して近位尿細管の NaPi- II a および NaPi- II c の発現抑制を行う。さらに、活性型ビタミン D の合成を抑制することで、NaPi- II b の発現を減少させ、過剰なリンの吸収を抑える。リン欠乏状態になると血中 FGF 23 濃度は低下し、小腸および腎臓のリン吸収は亢進する⁴⁰⁾。

遠位曲尿細管では、経細胞経路を介して Mg が再吸収される。経細胞経路では、管腔側から細胞内へ取り込む機構と、細胞から血管側へ排泄する機構が必要である^{38,39)}。最近、Mg チャネルとして transient receptor potential (TRP) channel ファミリーである TRPM6 と TRPM7 が同定された (図 1, 2)。TRPM7 はさまざまな臓器に発現している。一方、TRPM6 は主に小腸と腎臓に発現し、Mg の吸収と再吸収を担うと考えられている。一部の hypomagnesemia with secondary hypocalcemia (HSH) 患者では、TRPM6 遺伝子に変異があり、尿中 Mg 排泄が増加する。CT は腎臓における Mg²⁺再吸収を促進させる。これらの作用は cAMP の上昇を伴うことが知られている。TRPM6/7 に関する PTH や CT による調節機構については明らかにされていない。

3. リン(P)輸送

腎近位尿細管における P 再吸収機構は、血中 P 濃度維持において最も重要である。近位尿細管上皮細胞刷子縁膜には、ナトリウム依存性 P 輸送担体 NaPi- II a および NaPi- II c が局在している^{40,41)}。特に、NaPi- II a は P 再吸収の中心分子であり、PTH、活性型ビタミン D、CT およ

び FGF23 などの調節を受ける^{40,41)}。NaPi- II a ノックアウトマウスは低 P 血症を呈し、腎尿細管刷子縁膜を用いたナトリウム依存性 P 輸送能は約 70 % 程度にまで低下することが知られている^{40,41)}。一方、NaPi- II c は生後の血中 P 濃度維持に重要な役割を演じており、NaPi- II a と同様に多彩な調節を受けている⁴²⁾。CT による P 再吸収調節には不明な点が多い。尿細管における能動的 P 再吸収は主に PCT において行われている。PTH による P 吸収抑制機構は詳細に研究されている。NaPi- II a は刷子縁膜と側低膜に局在する PTH-R1 を介して PTH シグナルを受け取り、エンドサイトーシスを介して細胞内で分解される⁴³⁾。FGF23 による P 利尿作用に関しては、最近の総説を参考にしていただきたい⁸⁻¹⁰⁾ (図 2)。

おわりに

腎におけるミネラル調節ホルモンの作用とミネラル恒常性について記述した。誌面の都合上、各種ホルモン作用の詳細な分子機構については割愛した。前述したように、近年、ミネラル輸送に関与するさまざまな分子が同定され

た。これらの輸送体はミネラル調節ホルモンにより巧妙な制御を受けると考えられるが、その詳細については今後の課題である。ミネラル恒常性維持機構において、FGF23などの骨組織から分泌され腎臓に作用する因子が同定されたことより、骨も積極的に生体のミネラル保持に参画していると予想される。ミネラル代謝における臓器間相互作用の解明は、腎不全や透析患者にみられるミネラル代謝異常の理解に役立つものと予想される。

文 献

1. Yu ASL. Renal transport of calcium, magnesium, and phosphate. In: Brenner BM, Rector FC Jr. (eds) *The Kidney*, 7th ed Vol. I., Philadelphia: Saunders, 2004: 535-571.
2. Hoenderop JG, Nilius B, Bindels RJ. Calcium absorption across epithelia. *Physiol Rev* 2005; 85: 373-422.
3. Hoenderop JG, Nilius B, Bindels RJ. Molecular mechanism of active Ca^{2+} reabsorption in the distal nephron. *Ann Rev Physiol* 2002; 64: 529-549.
4. Wolf FI, Cittadini A. Chemistry and biochemistry of magnesium. *Mol Aspects Med* 2003; 24: 3-9.
5. Dai LJ, Ritchie G, Kerstan D, Kang HS, Cole DE, Quamme GA. Magnesium transport in the renal distal convoluted tubule. *Physiol Rev* 2001; 81: 51-84.
6. Murer H, Hernando N, Forster I, Biber J. Regulation of Na/Pi transporter in the proximal tubule. *Ann Rev Physiol* 2003; 65: 531-542.
7. Murer H, Hernando N, Forster I, Biber J. Proximal tubular phosphate reabsorption: molecular mechanisms. *Physiol Rev* 2000; 80: 1373-1409.
8. Torres PU, Prie D, Molina-Blety V, Beck L, Silve C, Friedlander G. Klotho: An antiaging protein involved in mineral and vitamin D metabolism. *Kidney Int* 2007; 71: 730-737.
9. Kuro-o M. Klotho as a regulator of fibroblast growth factor signaling and phosphate/calcium metabolism. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15: 437-441.
10. Fukumoto S, Yamashita T. FGF23 is a hormone-regulating phosphate metabolism—Unique biological characteristics of FGF23. *Bone* 2007; 40: 1190-1195.
11. Chattopadhyay N, Brown EM. Role of calcium-sensing receptor in mineral ion metabolism and inherited disorders of calcium-sensing. *Mol Genet Metab* 2006; 9: 189-202. Epub 2006.
12. Chen RA, Goodman WG. Role of the calcium-sensing receptor in parathyroid gland physiology. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 286: F1005-1011.
13. Gensure RC, Gardella TJ, Juppner H. Parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide, and their receptors. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 328: 666-678.
14. Muff R, Fischer JA, Biber J, Murer H. Parathyroid hormone receptors in control of proximal tubule function. *Ann Rev Physiol* 1992; 54: 67-79.
15. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 4-8. Epub 2006 Feb.
16. Okamura WH, Midland MM, Hammond MW, Abd Rahman N, Dormanen MC, Nemere I, Norman AW. Chemistry and conformation of vitamin D molecules. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995; 53: 603-613.
17. May P, Bock HH, Herz J. Integration of endocytosis and signal transduction by lipoprotein receptors. *Sci STKE* 2003; 176: PE12.
18. Nykjaer A, Dragun D, Walther D, Vorum H, Jacobsen C, Herz J, Melsen F, Christensen EI, Willnow TE. An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-(OH) vitamin D3. *Cell* 1999; 96: 507-515.
19. Norman AW. Minireview: vitamin D receptor: new assignments for an already busy receptor. *Endocrinology* 2006; 147(12): 5542-5548.
20. Demay MB. Mechanism of vitamin D receptor action. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1068: 204-213.
21. Yoshiko Y, Aubin JE. Stanniocalcin 1 as a pleiotropic factor in mammals. *Peptides* 2004; 25: 1663-1669.
22. Ishibashi K, Imai M. Prospect of a stanniocalcin endocrine/paracrine system in mammals. *Am J Physiol Renal* 2002; 282: F367-375.
23. Honda S, Kashiwagi M, Ookata K, Tojo A, Hirose S. Regulation by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D(3) of expression of stanniocalcin messages in the rat kidney and ovary. *FEBS Lett* 1999; 459: 119-122.
24. Ookata K, Tojo A, Onozato ML, Kashiwagi M, Honda S, Hirose S. Distribution of stanniocalcin 1 in rat kidney and its regulation by vitamin D3. *Exp Nephrol* 2001; 9: 428-435.
25. Ellard JP, McCudden CR, Tanega C, James KA, Ratkovic S, Staples JF, Wagner GF. The respiratory effects of stanniocalcin-1(STC-1) on intact mitochondria and cells: STC-1 uncouples oxidative phosphorylation and its actions are modulated by nucleotide triphosphates. *Mol Cell Endocrinol* 2007; 264: 90-101.
26. ADHR Consortium. Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nat Genet* 2000; 26: 345-348.
27. Shimada T, Mizutani S, Muto T, Yoneya T, Hino R, Takeda S, Takeuchi Y, Fujita T, Fukumoto S, Yamashita T. Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 6500-6505.
28. Shimada T, Urakawa I, Yamazaki Y, Hasegawa H, Hino R, Yoneya T, Takeuchi Y, Fujita T, Fukumoto S, Yamashita T. FGF-23 transgenic mice demonstrate hypophosphatemic rickets with reduced expression of sodium phosphate cotran-

- porter type IIa. *Biochem Biophys Res Commun* 2004 ; 314 : 409-414.
29. Larsson T, Marsell R, Schipani E, Ohlsson C, Ljunggren O, Tenenhouse HS, Juppner H, Jonsson KB. Transgenic mice expressing fibroblast growth factor 23 under the control of the $\alpha 1(I)$ collagen promoter exhibit growth retardation, osteomalacia, and disturbed phosphate homeostasis. *Endocrinology* 2004 ; 145 : 3087-3094.
 30. Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y, Hasegawa H, Takeuchi Y, Fujita T, Fukumoto S, Tomizuka K, Yamashita T. Targeted ablation of Fgf 23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. *J Clin Invest* 2004 ; 113 : 561-568.
 31. Yoshiko Y, Wang H, Minamizaki T, Ijuin C, Yamamoto R, Suemune S, Kozai K, Tanne K, Aubin JE, Maeda N. Mineralized tissue cells are a principal source of FGF23. *Bone* 2007 : in press.
 32. Shimada T, Yamazaki Y, Takahashi M, Hasegawa H, Urakawa I, Oshima T, Ono K, Kakitani M, Tomizuka K, Fujita T, Fukumoto S, Yamashita T. Vitamin D receptor-independent FGF23 actions in regulating phosphate and vitamin D metabolism. *Am J Physiol* 2005 ; 289 : F1088-F1095.
 33. Kolek OI, Hines ER, Jones MD, LeSueur LK, Lipko MA, Kiela PR, Collins JF, Haussler MR, Ghishan FK. $1\alpha, 25$ -dihydroxyvitamin D3 upregulates FGF23 gene expression in bone : the final link in a renal-gastrointestinal-skeletal axis that controls phosphate transport. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005 ; 289 : G1036-G1042.
 34. Bianco SD, Peng JB, Takanaga H, Suzuki Y, Crescenzi A, Kos CH, Zhuang L, Freeman MR, Gouveia CH, Wu J, Luo H, Mauro T, Brown EM, Hediger MA. Marked disturbance of calcium homeostasis in mice with targeted disruption of the *Trpv6* calcium channel gene. *J Bone Miner Res* 2007 ; 22 : 274-285.
 35. van Abel M, Hoenderop JG, van der Kemp AW, Friedlaender MM, van Leeuwen JP, Bindels RJ. Coordinated control of renal $\text{Ca}(2+)$ transport proteins by parathyroid hormone. *Kidney Int* 2005 ; 68 : 1708-1721.
 36. Chubanov V, Gudermann T, Schlingmann KP. Essential role for TRPM6 in epithelial magnesium transport and body magnesium homeostasis. *Pflügers Arch* 2005 ; 451 : 228-234.
 37. Hoenderop JG, Bindels RJ. Epithelial Ca^{2+} and Mg^{2+} channels in health and disease. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 15-26.
 38. Konrad M, Schlingmann KP, Gudermann T. Insights into the molecular nature of magnesium homeostasis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004 ; 286 : F599-605.
 39. Thebault S, Hoenderop JG, Bindels RJ. Epithelial Ca^{2+} and Mg^{2+} channels in kidney disease. *Adv Chronic Kidney* 2006 ; 13 : 110-117.
 40. Tenenhouse HS. Phosphate transport : Molecular basis, regulation and pathophysiology. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2006 ; 103 : 572-577.
 41. Tenenhouse HS. Regulation of phosphorus homeostasis by the type ii a Na/phosphate cotransporter. *Ann Rev Nutr* 2005 ; 25 : 197-214.
 42. 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* 2002 ; 277 : 19665-19672.
 43. Forster IC, Hernando N, Biber J, Murer H. Proximal tubular handling of phosphate : A molecular perspective. *Kidney Int* 2005 ; 70 : 1548-1559.
 44. Segawa H, Yamanaka S, Ohno Y, Onitsuka A, Shiozawa K, Aranami F, Furutani J, Tomoe Y, Ito M, Kuwahata M, Imura A, Nabeshima Y, Miyamoto K. Correlation between hyperphosphatemia and type II Na-Pi cotransporter activity in *klotho* mice. *Am J Physiol* 2007 ; 292 : F769-779.