

ビタミンDと健康

——カルシウム・骨の恒常性における役割——

増山 律子*

要旨

体内のカルシウム動態は食事から摂取するカルシウムの量に強く依存する。よって、適正なカルシウム摂取は、カルシウムの血中濃度を正常に保つ「カルシウム恒常性」を維持し、骨量や骨質を確保するための必要条件といえる。また、小腸でカルシウムを吸収する仕組みは、カルシウムの摂取量や、様々な生理代謝による必要量の変化に応じて複雑に調節されている。

カルシウム恒常性の最重要因子といわれるビタミンDは、小腸カルシウム吸収を増加し生体内のカルシウムバランスを正に保つ働きがある。ビタミンDの作用により小腸粘膜上皮細胞で能動的カルシウム輸送が増加する仕組みは古くから研究されているが、その一方でビタミンD依存的カルシウム輸送が低下したビタミンD受容体欠損マウスにおいて、食事成分の変化に応じたカルシウム吸収増加が報告されている。つまり、ビタミンD作用に依存しないカルシウム吸収機構も存在し、カルシウムや骨を取り巻く調節機構には未だに不明な点が数多く残されている。

我々はカルシウム代謝調節に最も重要な小腸でのカルシウム吸収機構と、カルシウム恒常性維持における生体局所でのビタミンD作用の重要性を明確化する為に、組織特異的にビタミンD作用を障害したモデル（マウス）を作出し、検討を重ねている。ビタミンDはカルシウム吸収を促進し、生体のカルシウムバランスを正に保つため、骨の発達には欠かせない因子といえる。しかしながら、カルシウムの摂取や吸収効率が生体のカルシウム要求量を満たさない時には、ビタミンDは骨組織へのカルシウム沈着を抑制し骨量を減少する。これらの作用の連携を通して、ビタミンDはカルシウム恒常性の維持に貢献している。

キーワード

カルシウム吸収, ビタミンD, 小腸, 能動輸送

はじめに

食事から摂取したカルシウムは主に小腸で吸収され、腎臓の尿管では尿中へのカルシウム排泄量と再吸収量が調節される。生体内でカルシウムの大部分は骨に貯蔵されるが、血中カルシウム濃度が低下すると、ビタミンDをはじめとした内分泌系の調節を受けて骨は破壊され

* 執筆者：増山律子

所属/職位：長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 分子硬組織生物学分野/准教授

機関住所：〒852-8588 長崎市坂本1-7-1

E-mail: ritsuko@nagasaki-u.ac.jp

てカルシウムが血中へ動員される。これらの仕組みが連携して作用することで、血中カルシウムは極めて狭い正常濃度域に維持される。

ビタミンDの作用はカルシウムの動態に密接に関係していることが古くから研究されており、今から20年余前にはビタミンD作用を失ったビタミンD受容体(VDR)欠損(KO)マウス(VDR KO)が作出され、カルシウム恒常性や骨量維持におけるビタミンD作用の重要性が明確化された^{1,2}。特に、小腸カルシウム吸収はビタミンD作用依存的に増加するため、VDR KOマウスで特徴的な骨量の減少はカルシウム吸収を改善させることで効率よく正常化することが証明された³⁻⁵。これは、活性型のビタミンD ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) が小腸上皮細胞のカルシウム輸送分子の発現量を促進する仕組みに基づいている⁶。したがって、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ の作用が低下すると、直ちにカルシウム吸収は低下する。そして、血中カルシウム濃度を正常濃度域に維持するため代償的に強力な骨破壊が進行し、骨から血中にカルシウムが動員される。

小腸におけるカルシウム吸収調節の仕組み

1 ビタミンD依存的な能動カルシウム吸収機構に働く輸送分子

一般にビタミンD依存的カルシウム吸収機構として知られているものは、細胞内を通る経細胞的な輸送機構を指す。小腸上皮細胞において、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -VDRシグナルに応じて上皮細胞内のカルシウム輸送分子群の作用が高まることで、能動的吸収がうまれる。この仕組みは次の通りである。まず、摂取したカルシウムが生体内に取り込まれる第一関門の小腸粘膜上皮細胞膜上には陽イオンチャネルが局在し、チャネルの孔を通して管腔側細胞外液からカルシウム濃度の低い細胞内へカルシウムイオン流入が導かれる。ここで機能する陽イオンチャネルは、主にカルシウム選択性の高いパニロイド受容体型カルシウムチャネルTRPV (transient receptor potential vanilloid) 5-6である。これらの遺伝子の発現調節領域には、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -VDRが結合する。したがって、TRPV5-6遺伝子の発現はビタミンD作用依存的に増加する⁶。さらに、細胞内に流入したカルシウムイオンは直ちにcalbindin D9k等のカルシウム結合タンパクに捕えられる。そして、カルシウムイオンは小腸粘膜上皮細胞の基底膜側に局在するカルシウムポンプに受け渡され、ATPエネルギーを消費しながら細胞外液へとくみ出され、血液中に移行する。これら一連の分子群の発現を $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -VDRシグナルは強力に促進するためビタミンD作用依存的にカルシウムは効率的に吸収される⁷。

ところで、能動カルシウム吸収機構における各ステップ(カルシウムの流入、細胞内局在/輸送、基底膜側からのくみ出し)の重要度には違いがある。TRPV6欠損マウスではVDR KOマウスと同様にカルシウム吸収が著しく減少すること⁸、VDR KOマウスに対して小腸上皮のTRPV6発現量を増加させる処理を行うとカルシウム吸収が改善することからも^{9,10}、TRPV6による消化管内から上皮細胞内へのカルシウム流入は、能動カルシウム吸収の最も重要なステッ

ブといえる。一方、小腸上皮細胞内でカルシウムイオンと結合する主要なタンパク質の calbindin D9k も、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ - VDR シグナルにより発現は増加するのだが、 calbindin D9k KO マウスでは意外にもカルシウム吸収は減少しない¹¹。つまり、細胞内でのカルシウムの捕捉には代替の分子が複数存在すると考えられる。また、基底膜からの細胞外へのカルシウムくみ出しを担当する PMCA1b は、その膜局在安定化が弱まるとカルシウム吸収効率は著しく低下し骨量は減少する¹²。基底膜からのカルシウムのくみ出しも、血中へのカルシウム輸送を完成するための重要なステップである。

2 カルシウム要求量に応答するビタミンD 依存的吸収調節

カルシウムが豊富に含まれる食事を摂取すると、受動的な輸送機構により十分なカルシウム吸収が得られる。この場合、能動的カルシウム吸収機構の必要性は低い。食事からのカルシウム摂取量が少ない時やカルシウム要求が高まった時には、能動的な吸収機構が作動しカルシウム恒常性を維持する必要が生じる⁷。したがって、食事カルシウム量が減少すると、TRPV6の発現量は著しく増加し、消化管内から小腸上皮細胞へのカルシウム流入が促進され、能動的カルシウム吸収がおこる。反対に、食事カルシウム量が増加すると、TRPV6の発現量は減少する。このような変化は $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ - VDR シグナルを介して調節されるため、VDR KO マウスでは食事カルシウム量の変化に応じた TRPV6発現量の変化は認められない¹³。一方、VDR KO マウスで減少したカルシウム輸送は、食事カルシウムを増加することでも野生型マウスの75%程度まで回復する⁴。また、食事からカルシウムを十分摂取している場合でも、妊娠中や授乳期間はカルシウム要求量が高まるため、小腸上皮における TRPV6発現量は増加する。妊娠中や授乳期間の性ホルモン分泌の変化により、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ - VDR シグナルとは独立した機構で TRPV6発現量は増加し、より効率的にカルシウムは吸収される^{14,15} (図1)。

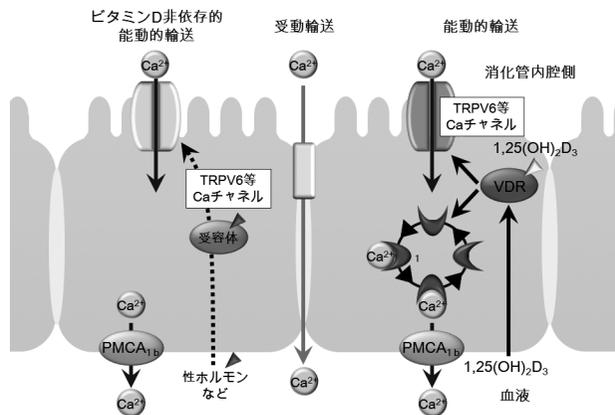


図1 小腸カルシウム吸収機構

カルシウムの摂取量が不足している時や、妊娠・授乳中の様にカルシウム要求量が高い時は、能動的輸送機構が働いてカルシウムは効率的に吸収される。(CaD_{9k}: calbindin D9k)

3 ヒトとげっ歯類とのビタミン D 依存的な小腸カルシウム吸収機構の違い

ビタミン D 作用依存的なカルシウム吸収は生体カルシウム恒常性の維持に大きく貢献しているものの、その重要性は成長過程で大きく異なる。近年我が国で増加傾向にある「くる病」は、カルシウム吸収不足により骨の石灰化障害をきたす疾患である。ビタミン D 作用不全によって引き起こされ、生後数週から 1 年以内にカルシウム吸収低下に起因する低カルシウム血症を発症し、重篤な骨石灰化障害をきたす。本症の発症時期は早いことから、ヒトでのビタミン D の必要性は新生児・乳幼児期に既に高いことがわかる¹⁶。一方、実験動物モデルとして多用されるマウス等のげっ歯類動物では、ビタミン D 依存的なカルシウム吸収が必要とされる時期はヒトと異なる。マウスでは、生後～授乳期間中は腸管腔内側と腸上皮細胞内との間のカルシウム濃度差に依存した拡散的受動輸送によりカルシウムは吸収されると考えられている。実際に全身の $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3\text{-VDR}$ の機能を失った VDRKO マウスでは、離乳前までは正常なカルシウム吸収が得られる。したがって、離乳前は骨の発育に野生型マウスとの差は認められず、カルシウム恒常性は維持されている^{1,2,6}。そして、離乳時期になると VDR の発現は増加し、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3\text{-VDR}$ シグナルが機能するようになる。すると、野生型マウスではビタミン D 依存的なカルシウム吸収により、骨の成長に伴う莫大なカルシウム要求分を補充しうる高効率なカルシウム吸収機構が作動する⁷。

骨組織でのビタミン D 作用

1 小腸カルシウム吸収と骨量

カルシウムの恒常性において $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ の最も重要な生理機能は、小腸カルシウム吸収である。VDR KO マウスにカルシウム含量の高い食事を投与してカルシウム吸収を増加させると、骨量は増加し生体内のカルシウム出納が増加することや⁵、VDR KO マウスの小腸特異的に VDR 機能を回復させると骨量は正常化することからも明確化された^{10,17}。では、小腸のビタミン D 作用が欠失しカルシウム吸収が減少すると、他の組織でビタミン D が作用していても VDR KO マウスで観察されたカルシウム代謝や骨表現型が再現されるのだろうか。実験では、小腸上皮細胞特異的に発現する Villin 遺伝子の発現制御下で組織特異的 VDR KO マウス(小腸 KO マウス)を作出して検討を行った¹⁸。小腸の TRPV6、calbindin D9k 等のカルシウム輸送分子群の発現量は予想通り減少し、カルシウム吸収効率は VDRKO マウスと同程度まで低下した。しかしながら、VDR KO マウスと小腸 KO マウスは、血中カルシウム濃度と骨の形態に大きな違いが観察された。これは骨組織における $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3\text{-VDR}$ シグナルの有無によりもたらされる差異である。

ビタミン D 作用の低下により小腸カルシウム輸送が減少すると、副甲状腺ホルモン(parathyroid hormone: PTH) 分泌が高まる。PTH 作用は腎臓でビタミン D を活性化し、

1,25(OH)₂D₃の血中濃度は上昇する。PTH や1,25(OH)₂D₃はそれぞれ骨芽細胞での破骨細胞分化を誘導する receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL) 発現を直接促進し、骨を破壊する破骨細胞を増やす^{10, 19-21}。したがって、骨組織で1,25(OH)₂D₃-VDR シグナルが正常に機能する小腸 KO マウスでは、カルシウム吸収がVDR KO マウスと同程度に減少していても、活発な骨吸収による骨カルシウム動員により血中カルシウム濃度は正常範囲に維持される。

2 ビタミンDによるカルシウム恒常性維持

前項で述べたように、破骨細胞による骨吸収は重要なカルシウム動員機構である。一方、骨芽細胞による骨形成も血中カルシウム濃度や生体内カルシウムバランスに応答した1,25(OH)₂D₃-VDR シグナルによって調節され、カルシウム恒常性の維持に機能すると考えられている。ビタミンDはカルシウムバランスを正に調整することで骨石灰化に寄与するが、骨石灰化への直接的な作用には不明な点が多い。野生型マウス由来の骨芽細胞前駆細胞培養に1,25(OH)₂D₃を投与すると、骨芽細胞周囲の石灰化は抑制される¹⁸⁻²²。この仕組みを明らかにするために、1,25(OH)₂D₃が直接的に調節する標的遺伝子を探索したところ、ピロリン酸を輸送する progressive ankylosis (Ank) や、ATP を分解しピロリン酸へと代謝する酵素 Enpp1-3 が同定された。Ank はピロリン酸を輸送し、ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase (Enpp)は細胞膜に局在しATPを基質として分解してピロリン酸を生成する。したがって、これらの発現量が1,25(OH)₂D₃-VDR シグナルに応じて高まると、細胞周囲のピロリン酸量は増加する。

ピロリン酸は骨石灰化の本体であるヒドロキシアパタイト結晶生成の天然阻害剤として知られており、通常の骨石灰化のプロセスで出現する、細胞から放出された基室小胞へのカルシウムの取り込みや、リン酸カルシウムの(ヒドロキシアパタイト)結晶生成を抑制する^{22, 23}。Enpp や Ank は生体内の広範な組織に局在するため、1,25(OH)₂D₃-VDR シグナルが正常に機能する組織-細胞周囲にはピロリン酸が存在する。ピロリン酸はカルシウムと結合し、リン酸

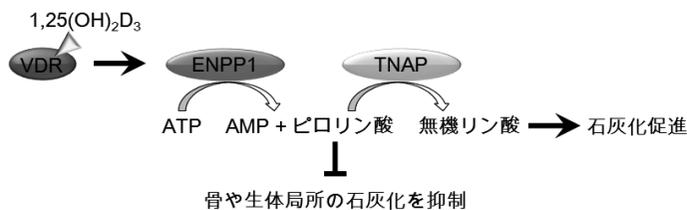


図2 ピロリン酸量の変化を介した1,25(OH)₂D₃-VDR シグナルの石灰化調節作用

1,25(OH)₂D₃-VDR シグナルは、ENPP1発現を促進して、ピロリン酸量を増やす。ピロリン酸は石灰化を抑制するが、ピロリン酸がアルカリフォスファターゼ (TNAP) により代謝されて無機リン酸になると、石灰化の材料となる。

カルシウム結晶の生成を阻害することで、非生理的な石灰化を阻害すると考えられている^{23,24}。ただし、骨芽細胞はアルカリフォスファターゼを強く発現し、**Enpp**により生成したピロリン酸を分解しモノリン酸へと代謝する。生成したモノリン酸は無機リン酸としてヒドロキシアパタイトの材料となるため、骨石灰化に利用される。しかしながら、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -VDRシグナルはマウス骨芽細胞でアルカリフォスファターゼの遺伝子発現を増加させず、**Enpp**や**Ank**の発現増加により蓄積したピロリン酸は石灰化を阻害する。このように骨芽細胞ではピロリン酸調節系のアンバランスが生まれるため、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ は骨組織でピロリン酸の増加を介して骨石灰化を抑制すると考えられる(図2)。

カルシウム吸収が減少すると、PTH分泌が高まり、その結果 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ の血中濃度は上昇する。これら両者の作用により破骨細胞の分化が促進して骨を破壊し、血中へカルシウムが動員される。カルシウム恒常性維持のための骨組織での生理的な調節は、骨吸収のみならず骨芽細胞も関与している。骨芽細胞において $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -VDRシグナルによるピロリン酸生成の増加は骨石灰化を抑制し、細胞外液のカルシウムは骨に沈着せずに血中濃度の維持に利用される(図3)。 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -VDRシグナルは生体のカルシウム必要性に応じて小腸でのカルシウム吸収効率を調節するだけでなく、骨組織におけるカルシウム動態を調節し、常に血中カルシウム濃度を増加させる作用を発揮しながら恒常性維持に働いている。

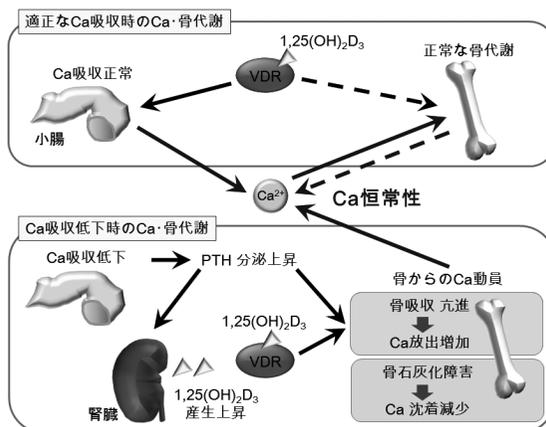


図3 カルシウム恒常性とカルシウム・骨代謝

適正なカルシウム吸収は、カルシウムや骨の恒常性を維持する重要な因子である。カルシウム吸収が減少すると、PTHと $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -VDRシグナルの作用により、骨吸収の促進と、骨石灰化の抑制が同時に進行して血中カルシウム濃度が維持されるとともに、骨量は減少する。

おわりに

我が国は、殆どの栄養素が食事摂取基準を満たすようになったにもかかわらず、カルシウム摂取量は未だに目標量を満たしていない。さらに、最近ではビタミンD欠乏の乳幼児の増加

の問題が深刻化しつつある。超高齢化社会が進行する中で、生涯を通じて運動器機能を適正に保つためには、幼小児期から成長期に十分な骨量を確保することが肝要である。小腸カルシウム吸収機構では、ビタミンD依存的な能動輸送系が最も高効率であり、従来ビタミンD作用非依存的なカルシウム吸収機構の大部分は受動輸送だと解釈されてきた。しかしながら、生体のカルシウム要求に応じた能動カルシウム吸収には、ビタミンD作用とは独立した機構が存在することも明らかにされつつある。その中には性ホルモンによる調節や、食事成分に変化によって導かれる経細胞カルシウム輸送機構も含まれている。それらの生理的な意義やカルシウム恒常性における役割を明確化し、より効率的なカルシウム吸収機構の解明が求められる。

引用文献

- 1 Yoshizawa T, Handa Y, Uematsu Y, *et al.* Mice lacking the vitamin D receptor exhibit impaired bone formation, uterine hypoplasia and growth retardation after weaning. *Nat Genet* 16:391–6. 1997
- 2 Li YC, Pirro AE, Amling M, *et al.* Targeted ablation of the vitamin D receptor: an animal model of vitamin D-dependent rickets type II with alopecia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94:9831–5. 1997
- 3 Van Cromphaut SJ, Dewerchin M, Hoenderop JG, *et al.* Duodenal calcium absorption in vitamin D receptor-knockout mice: functional and molecular aspects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:13324–9. 2001
- 4 Li YC, Amling M, Pirro AE, *et al.* Normalization of mineral ion homeostasis by dietary means prevents hyperparathyroidism, rickets, and osteomalacia, but not alopecia in vitamin D receptor-ablated mice. *Endocrinology* 139:4391–6. 1998
- 5 Masuyama R, Nakaya Y, Tanaka S, *et al.* Dietary phosphorus restriction reverses the impaired bone mineralization in vitamin D receptor knockout mice. *Endocrinology* 142:494–7. 2001
- 6 Meyer MB, Watanuki M, Kim S, *et al.* The human transient receptor potential vanilloid type 6 distal promoter contains multiple vitamin D receptor binding sites that mediate activation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in intestinal cells. *Mol Endocrinol* 20:1447–61. 2006
- 7 Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, *et al.* Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 29:726–76. 2008
- 8 Bianco SD, Peng JB, Takanaga H, *et al.* Marked disturbance of calcium homeostasis in mice with targeted disruption of the Trpv6 calcium channel gene. *J Bone Miner Res* 22:274–85. 2007
- 9 Cui M, Li Q, Johnson R, *et al.* Villin promoter-mediated transgenic expression of transient

- receptor potential cation channel, subfamily V, member 6 (TRPV6) increases intestinal calcium absorption in wild-type and vitamin D receptor knockout mice. *J Bone Miner Res* 27:2097–107. 2012
- 10 Lieben L, Verlinden L, Masuyama R, *et al.* Extra-intestinal calcium handling contributes to normal serum calcium levels when intestinal calcium absorption is suboptimal. *Bone* 81:502–12. 2015
 - 11 Benn BS, Ajibade D, Porta A, *et al.* Active intestinal calcium transport in the absence of transient receptor potential vanilloid type 6 and calbindin-D9k. *Endocrinology* 149:3196–205. 2008
 - 12 Liu C, Weng H, Chen L, *et al.* Impaired intestinal calcium absorption in protein 4. 1R-deficient mice due to altered expression of plasma membrane calcium ATPase 1b (PMCA1b). *J Biol Chem* 288:11407–15. 2013
 - 13 Van Cromphaut SJ, Rummens K, Stockmans I, *et al.* Intestinal calcium transporter genes are upregulated by estrogens and the reproductive cycle through vitamin D receptor-independent mechanisms. *J Bone Miner Res* 18:1725–36. 2003
 - 14 Fudge NJ, Kovacs CS. Pregnancy up-regulates intestinal calcium absorption and skeletal mineralization independently of the vitamin D receptor. *Endocrinology* 151:886–95. 2010
 - 15 Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ, *et al.* Evidence for a role of prolactin in calcium homeostasis: regulation of intestinal transient receptor potential vanilloid type 6, intestinal calcium absorption, and the 25-hydroxyvitamin D(3) 1 α hydroxylase gene by prolactin. *Endocrinology* 151:2974–84. 2010
 - 16 Misra M, Pacaud D, Petryk A, *et al.* : Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 122(2):398–417. 2008
 - 17 Xue Y, Fleet JC. Intestinal vitamin D receptor is required for normal calcium and bone metabolism in mice. *Gastroenterology* 136:1317–27. 2009
 - 18 Lieben L, Masuyama R, Torrekens S, *et al.* Normocalcemia is maintained in mice under conditions of calcium malabsorption by vitamin D-induced inhibition of bone mineralization. *J Clin Invest* 122:1803–15. 2012
 - 19 Kim S, Yamazaki M, Zella LA, *et al.* Activation of receptor activator of NF- κ B ligand gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D3 is mediated through multiple long-range enhancers. *Mol Cell Biol* 26:6469–86. 2006
 - 20 Fu Q, Manolagas SC, O'Brien CA. Parathyroid Hormone Controls Receptor Activator of NF- κ B Ligand Gene Expression via a Distant Transcriptional Enhancer. *Mol Cell Biol* 26:6453–68. 2006

- 21 O'Brien CA. Control of RANKL gene expression. *Bone* 46:911–9. 2010
- 22 Yamaguchi M, Weitzmann MN. High dose 1,25(OH)₂D₃ inhibits osteoblast mineralization in vitro. *Int J Mol Med* 29:934–8. 2012
- 23 Harmey D, Hesse L, Narisawa S, *et al.* Concerted regulation of inorganic pyrophosphate and osteopontin by *akp2*, *enpp1*, and *ank*: an integrated model of the pathogenesis of mineralization disorders. *Am J Pathol* 164:1199–209. 2004
- 24 Rutsch F, Nitschke Y, Terkeltaub R. Genetics in arterial calcification: pieces of a puzzle and cogs in a wheel. *Circ Res* 109:578–92. 2011

Health Benefits of vitamin D: the essential roles for calcium and bone homeostasis.

MASUYAMA Ritsuko*

Abstract

Adequate dietary intake of calcium and phosphate providing sufficient intestinal absorption is critical because these ions regulate numerous biological processes in the body, and also a predominant source to maintain blood homeostasis. Needless to say, they are essential for bone health which is an important factor to determine the QOL without distinction of race, age or gender. When intestinal absorption of calcium becomes insufficient, calcium and phosphate homeostasis are further controlled by releasing those minerals from bone.

Vitamin D endocrine system is required for normal calcium and bone homeostasis. Trans-epithelial calcium absorption is initiated with calcium entry into intestinal epithelial cells from luminal fluid through calcium permeable channels, and those expressions are strongly supported by vitamin D action. On the other hands, dietary treatment such as mineral supplementation or restriction successfully improves intestinal calcium absorption in global vitamin D receptor knock-out (VDR KO) mice, though vitamin D dependent active transport pathway is lacking. Dietary rescue of intestinal calcium absorption provided a positive calcium balance in this mouse model, and suggested that the major role of vitamin D function on calcium homeostasis was considered to be intestinal active absorption. To elucidate the entire process of intestinal calcium absorption, vitamin D dependent and independent calcium transport system should be characterized into either trans-cellular or para-cellular process.

Keywords

vitamin D, calcium, intestine, active absorption

* Correspondence to: MASUYAMA Ritsuko
Associate Professor, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences
1-7-1, Sakamoto, Nagasaki City, Nagasaki 852-8588 Japan
E-mail : ritsuko@nagasaki-u.ac.jp