

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 9 日現在

機関番号：32651

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K09740

研究課題名(和文) ミネラル代謝と糖代謝に関する検討

研究課題名(英文) The relation between mineral and glucose metabolism

研究代表者

横山 啓太郎 (Yokoyama, Keitaro)

東京慈恵会医科大学・医学部・教授

研究者番号：70211654

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：ビタミンDのミネラル代謝異常(Ca、P、副甲状腺ホルモン)に与える影響に加えて、生命予後、血管石灰化に与える影響が注目されている。ビタミンDに関連するミネラル代謝異常と糖エネルギー代謝の関連を明らかにするために、以下の4つの研究を計画した。研究1. BioRad(糖エネルギー代謝関連分子測定キット)により、ビタミンDと筋・エネルギー代謝関連との探索研究。研究2. 透析患者におけるビタミンDと握力との関連性の検討。研究3. 健診患者におけるビタミンDと生活習慣病の横断研究。研究4. 筋萎縮モデル動物の食餌にビタミンD付加し、筋代謝、糖・エネルギー代謝に与える影響を明らかにする介入研究

研究成果の学術的意義や社会的意義

ミネラル代謝異常は慢性腎臓病患者の生命予後および合併症に関連する最も強力な関連因子の一つである。我々は、腎と各種臓器関連の主要な因子としてビタミンD代謝障害に加えて、インスリン抵抗性に焦点を当てて研究を進めてきた。

基礎研究から、慢性腎臓病患者、健診患者と広く対象を広げ、本研究の結果を基に、慢性腎臓病患者のミネラル管理・糖代謝管理・運動を包括的にアプローチする臨床ガイドを作成したい。

研究成果の概要(英文)：To clarify the relationship between vitamin D-related abnormalities in mineral metabolism and glucose-energy metabolism, the following four studies were planned. Study 1: Exploratory study of the relationship between vitamin D and muscle and energy metabolism using BioRad (a kit for measuring molecules related to glucose-energy metabolism). Study 2: an exploratory study of the relationship between vitamin D and grip strength in dialysis patients. Study 3. cross-sectional study of vitamin D and lifestyle-related diseases in physical examination patients. Study 4: Intervention studies to clarify the effects of adding vitamin D to the diet of animal models of muscle atrophy on muscle metabolism, glucose and energy metabolism.

Based on the results of the above studies, we will further clarify the relationship between vitamin D-related abnormalities in mineral metabolism and glucose-energy metabolism.

研究分野：腎臓内科学

キーワード：慢性腎臓病 ミネラル代謝異常 糖・エネルギー代謝 resistin

### 1. 研究開始当初の背景

我々は、慢性腎臓病におけるミネラル代謝異常につき長年研究を行い、この領域の我が国のガイドライン作成に参画していた。

申請者はその中でビタミンD作用の多面性について興味を持っていた。従来からビタミンDが肝臓および腎臓で活性化されることから、ビタミンDに関する知見は、腎臓機能が廃絶している病態を研究している腎臓病学において蓄積していた。ビタミンDのミネラル代謝異常(Ca、P、副甲状腺ホルモン)に与える影響に加えて、生命予後、血管石灰化に与える影響が注目されていた。

申請者は、さらに踏み込んでビタミンDが糖エネルギー代謝にも影響を与える可能性がある。

ビタミンDに関連するミネラル代謝異常と糖エネルギー代謝の関連を明らかにするために、以下の4つの研究を計画した。

(1) BioRad (糖エネルギー代謝関連分子測定キット)により、ビタミンDと筋・エネルギー代謝関連との探索研究

(2) 透析患者におけるビタミンDと握力との関連性の検討。

(3) 健診患者におけるビタミンDと生活習慣病の横断研究

(4) 筋萎縮モデル動物の食餌にビタミンD付加し、筋代謝、糖・エネルギー代謝に与える影響を明らかにする介入研究

### 2. 研究の目的

(1) BioRad (糖エネルギー代謝関連分子測定キット)により、ビタミンDと筋・エネルギー代謝関連との探索研究

目的:

腎不全患者ではインスリン抵抗性が上昇していることが知られているが、その原因は明らかではない。今回、骨・ミネラル代謝がインスリン抵抗性に関与する可能性について検討した。

(2) 透析患者におけるビタミンDと握力との関連性の検討。

目的:

慢性腎臓病患者(透析患者)における横断研究において、ミネラル代謝関連分子と握力との関連を検討する。

(3) 健診患者におけるビタミンDと生活習慣病の横断研究

目的:

ビタミンDは骨代謝に関与するだけでなく、感染症、心血管疾患などへの関与も近年指摘されている。健診者を対象としてビタミンDと各種疾患の関連を調べる。

(4) 筋萎縮モデル動物の食餌にビタミンD付加し、筋代謝、糖・エネルギー代謝に与える影響を明らかにする介入研究

目的:

ビタミンD (VD) の筋肉量維持や筋萎縮抑制効果、及び糖・エネルギー代謝に及ぼす機序を動物実験で評価する。

### 3. 研究の方法

(1) BioRad (糖エネルギー代謝関連分子測定キット)により、ビタミンDと筋・エネルギー代謝関連との探索研究

保存期糖尿病腎不全患者(410名)を対象に横断研究を実施した。

(2) 透析患者におけるビタミンDと握力との関連性の検討。

100名の透析患者を対象にミネラル代謝関連分子と握力横断研究をおこなった。

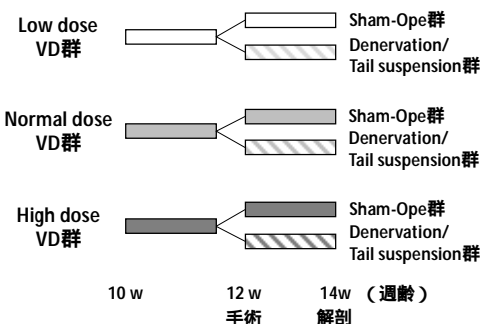
(3) 健診患者におけるビタミンDと生活習慣病の横断研究

東京慈恵会医科大学健診施設である慈恵医大晴海トリトンクリニックおよび新橋健診センターの健診者（約 6000 人）を対象に横断研究を行った。

#### (4) 筋萎縮モデル動物の食餌にビタミン D 付加し、筋代謝、糖・エネルギー代謝に与える影響を明らかにする介入研究

高 VD 群、通常 VD 群、低（無）VD 群の 3 種類の餌を用意する。予め VD 含有量の異なる餌を与えた後、筋萎縮を誘導した際の筋量・筋代謝、糖・エネルギー代謝の変化を生化学・分子生物学的に検討する（図 1）。

VD が直接、骨格筋に作用するだけでなく、神経に作用することで 2 次的に骨格筋に影響する可能性も視野に入れ、筋萎縮誘導方法として神経原性の筋萎縮を誘導する坐骨神経切除（Denervation）と神経を維持したまま、微小重力により筋萎縮がおこる tail suspension 法の 2 種類を用いる。



#### 4. 研究成果

##### (1) BioRad（糖エネルギー代謝関連分子測定キット）により、ビタミン D と筋・エネルギー代謝連関との探索研究

成果：

インスリン抵抗性の主要な因子である resistin がビタミン D の活性化を抑制する FGF23 と有意に相関することを明らかにした。また透析患者約 1300 名を対象に同様の解析を行ったところ、やはり resistin と FGF23 は有意な関係にあり、rsistin は生命予後および CVD イベントに関与する因子であった、本研究結果は論文投稿中であり、今後、骨・ミネラル代謝を介したインスリン抵抗性への治療の実現につなげていく。

##### (2) 透析患者におけるビタミン D と握力との関連性の検討。

成果：

握力には貧血、アルブミン、CRP などが関与しておりリン代謝に関与する FGF23 も有意な因子であった。また FGF23 高値かつ握力低群は有意に生命予後が不良であった。今後、骨・ミネラル代謝を介したサルコペニアへの治療を模索していく。

##### (3) 健診患者におけるビタミン D と生活習慣病の横断研究

成果：

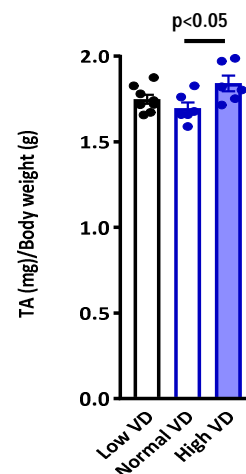
ビタミン D は生活習慣病を有している群で低値であり、血圧高値群でビタミン D は低い傾向にあった。またビタミン D が低い場合、筋肉量が少ない傾向にあった。生活習慣病の発症にビタミン D や筋肉量が関与している可能性が示唆された。

##### (4) 筋萎縮モデル動物の食餌にビタミン D 付加し、筋代謝、糖・エネルギー代謝に与える影響を明らかにする介入研究

成果：

Preliminary な結果ではあるが、筋萎縮誘導後の骨格筋重量の結果より、Denervation に対する VD の効果は全く認められないものの、tail suspension に対する VD の効果は若干認められるようである。

以上の研究成果をもとに、今後さらにビタミン D に関連するミネラル代謝異常と糖エネルギー代謝の関連を明らかにする。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Keitaro Yokoyama, Masafumi Fukagawa, Takashi Shigematsu, Takashi Akiba, Ken Yoshikawa, Akira Tsuchiya, Misato Kuwabara, Tadao Akizawa	4. 巻 25
2. 論文標題 Safety and efficacy of etelcalcetide, an intravenous calcimimetic, for up to 52 weeks in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: results of a post-marketing surveillance in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clin Exp Nephrol	6. 最初と最後の頁 66-79.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10157-020-01936-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yokoyama K, Shimazaki R, Fukagawa M, Akizawa T; Evocalcet Study Group.	4. 巻 9
2. 論文標題 Long-Term Efficacy and Safety of Evocalcet in Japanese Patients with Secondary Hyperparathyroidism Receiving Hemodialysis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 6410
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-019-42017-z.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Yokoyama K, Fukagawa M, Akiba T, Nakayama M, Ito K, Hanaki K, Wolf M, Hirakata H.	4. 巻 9
2. 論文標題 Randomised clinical trial of ferric citrate hydrate on anaemia management in haemodialysis patients with hyperphosphataemia: ASTRIO study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 8877
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-019-45335-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Nakashima A, Yokoyama K, Kawanami D, Ohkido I, Urashima M, Utsunomiya K, Yokoo T.	4. 巻 18
2. 論文標題 Association between resistin and fibroblast growth factor 23 in patients with type 2 diabetes mellitus.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 139999
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-018-32432-z.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 J-DAVID Investigators	4. 巻 320
2. 論文標題 Effect of Oral Alfacalcidol on Clinical Outcomes in Patients Without Secondary Hyperparathyroidism Receiving Maintenance Hemodialysis: The J-DAVID Randomized Clinical Trial.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 JAMA.	6. 最初と最後の頁 2325-2334
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1001/jama.2018.17749.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件(うち招待講演 0件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Yokoyama K, Fukagawa M, Nakayama M, Ito K, Hirakata H.
2. 発表標題 Ferric Citrate Hydrate on Anemia Management in Hyperphosphatemia Hemodialysis Patients with or without Diabetes: ASTRI0 Study, Supplementary Analysis
3. 学会等名 米国腎臓学会 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yokoyama K, Fukagawa M, Nakayama M, Hanaki K, Ito K, Hirakata H
2. 発表標題 Effect of Ferric Citrate Hydrate on Fibroblast Growth Factor 23 and Serum Alpha-Klotho in Hemodialysis Patients with Hyperphosphatemia, under Serum Phosphate Level was maintained: ASTRI0 Study, Supplementary Analysis
3. 学会等名 米国腎臓学会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	中島 章雄  (Nakashima Akio)  (20624688)	東京慈恵会医科大学・医学部・助教    (32651)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	浦島 充佳  (Urashima Mitsuyoshi)  (80203602)	東京慈恵会医科大学・医学部・教授     (32651)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関