

令和 3 年 6 月 7 日現在

機関番号：16101

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2019～2020

課題番号：19K22811

研究課題名（和文）運動による血清リン調節作用の解明とCKD-MBDの予防・治療への応用

研究課題名（英文）Elucidation of mechanism for serum phosphate homeostasis regulated by exercise and application for prevention and treatment of CKD-MBD

研究代表者

竹谷 豊（TAKETANI, Yutaka）

徳島大学・大学院医歯薬学研究部（医学域）・教授

研究者番号：30263825

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：慢性腎臓病患者でみられる高リン血症は、全身性の骨ミネラル代謝異常を引き起こし、骨折リスクや心血管疾患の発症リスク、ひいては生命予後を左右する。高リン血症に対する食事療法では、栄養不良を招くリスクがある。運動により骨格筋でのリンの取込を増やすことができれば、高リン血症の改善に役立つとともに運動による筋肉量や骨量の維持・増加も期待できる。本研究では、高リン血症を示す慢性腎臓病モデル動物を用い5週間にわたって強度の異なる運動負荷を行ったところ、腎機能を悪化させることなく、筋肉量の増加とともに血漿リン濃度の改善を認めた。慢性腎臓病の病態において運動療法は高リン血症の改善に役立つことが期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

慢性腎臓病患者において、高リン血症は慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常という病態を引き起こし、骨折や心血管疾患および死亡リスクを高めることが知られている。現在は薬物療法と食事療法による治療が行われるが、低栄養による筋肉量の減少などのリスクを伴う。古くは慢性腎臓病患者に運動は推奨されなかったが、近年はその効果が期待されている。本研究結果により、慢性腎臓病においても、運動は、腎機能の悪化を招くことなく、筋肉量が増加すると共に、高リン血症を改善させることが示された。慢性腎臓病対策はわが国の大きな課題である。運動療法が慢性腎臓病患者の病態改善に役立つことが期待される。

研究成果の概要（英文）：Hyperphosphatemia is a typical phenotype in chronic kidney disease, and causes bone and mineral disease that affects fractures, cardiovascular diseases and mortality risk. Dietary phosphate restriction may cause malnutrition. If exercises can enhance phosphate uptake in skeletal muscles, it may improve hyperphosphatemia as well as maintain or increase skeletal muscle volume and/or bone volume. In this study, we employed a model animal of chronic kidney disease. The animals were given different strength exercise during 5 weeks. After the exercise treatment, the animals demonstrated increased skeletal muscle volume and improved hyperphosphatemia without deterioration of kidney function. Therefore, exercises would be useful to improve hyperphosphatemia in chronic kidney disease.

研究分野：臨床栄養学

キーワード：高リン血症 慢性腎臓病 骨ミネラル代謝異常 運動療法

1. 研究開始当初の背景

慢性腎臓病(CKD)患者は、我が国において1,300万人とも言われ、深刻な生活習慣病の1つとされている。CKD患者の問題は、腎機能の廃絶により血液透析をはじめとする腎代替療法が不可欠になることと、患者の死因の大半を占める心血管疾患の発症である。とりわけ、心血管疾患の発症には、高リン血症により誘発されるCKDに伴う骨ミネラル代謝異常(CKD-MBD)が大きく関与する。一方で、CKD患者では、慢性炎症やアシドーシスなどの病態から筋タンパク質の異化が亢進する上に、食事療法による低タンパク質食が施行されるため、より筋タンパク質の減少が進行しやすい状況にある。近年では、このような病態をCKDに伴うタンパク質—エネルギー—栄養不良(Protein Energy Wasting: PEW)と称することが国際的に進められている。PEWの病態では、筋萎縮が進行するとともに、栄養不良による生命予後の悪化が問題とされており、その対策が急務である。現在、PEWの対策としては、栄養アセスメントによる早期発見と適切な食事管理とされている。このため、エネルギーとタンパク質の補充が必要となるが、腎機能低下が進行するにつれてタンパク質摂取量は0.6~0.8 g/kg 標準体重/日に制限することが必要となることから、タンパク質を十分に摂取することはできない。従って、タンパク質異化に関わる他の因子を改善することで筋タンパク質の保持あるいは増量を図る必要がある。

以前は、CKD患者に対しては運動制限が行われていた。近年、CKD患者に対する運動療法の有効性に関する研究が進んでおり、臨床研究のエビデンスも蓄積されてきつつある。実際に、日本腎臓学会のCKD診療ガイドラインにおいても中等度の運動(5.0~6.0METS)が腎機能を悪化させることはなく、むしろ腎機能を改善するという報告もあることが示されている。肥満や糖尿病の管理、心血管疾患の予防の観点からも運動療法が推奨される。一方で、慢性腎臓病に対する運動療法の有効性の分子機序については、十分に理解されていない。我々は、これまでに生体内のリン代謝調節機構について多くの研究を行ってきた。その中で、血中リン濃度の調節機構としては、消化管からの吸収、骨と体液間の移行、腎臓での再吸収が主要な要素として明らかにされているが、骨格筋や肝臓、脂肪などの軟部組織でのリンの取り込みの重要性は明らかではない(1)。これまで、軟部組織へのリンの移行の重要性はあまり考えられていなかったが、実際にインスリンとグルコースを投与すると軟部組織へのリンの取り込みが増加し、血中リン濃度が低下することが臨床では知られていることや、我々の研究からリン摂取量とインスリン感受性との関連を示す成果が得られている(2)ことから、骨格筋や肝臓、脂肪などの軟部組織が血中リン濃度のコントロールに重要であると考えた。特に、CKDでは、腎臓でのリン排泄能が低下しており、血中リン濃度が上昇しやすい状況にある。骨格筋や肝臓、脂肪などの軟部組織へのリンの移行を運動により促進することで、血中リン濃度を低下させ、その結果、異所性石灰化などのリン過剰状態によるCKD-MBDの合併症を改善できるという仮説を立て、本研究を着想するに至った。

2. 研究の目的

近年、高リン食が **Duchenne** 型筋ジストロフィーを悪化させ、一方で低リン食が筋萎縮を抑制できること (3)や高リン血症がサルコペニアの発症に関連すること(4)が報告されている。また、高リン血症や高リン食摂取で分泌が増加する **FGF23** が **Frailty** のバイオマーカーの1つとなることも示唆されている(5)。これらのことから、我々は、**CKD** 病態の進行とともに悪化する高リン血症が、筋タンパク質の異化亢進に関与するという仮説を立てた。一方で高齢者を対象にした研究によると、サルコペニアを発症した高齢者では、発症していない高齢者に比べてリン摂取量が 5%少ないことが報告されている(6)。リンは、**ATP** の合成に必要であることから、リン摂取量を制限しすぎると筋萎縮を進行させることも考えられる。我々は、運動による筋肉量を維持または増加させることは、**ATP** やクレアチンリン酸の消費と合成需要を増加させ、筋肉組織へのリン取り込みを促進することで腎不全時の高リン血症を改善するとともに、**PEW** の発症予防・病態改善となると考えた。本研究では、運動による高リン血症と筋萎縮への影響を検討することで、**CKD** における **PEW** 病態の改善効果を検討する。さらには高リン血症により誘発される **CKD-MBD** (**CKD** に伴う骨ミネラル代謝異常) の病態改善にも有効であることが期待されることから、併せて検討し、運動による **CKD** に伴う運動器疾患の予防改善効果の分子メカニズムを解明し、予防・治療への応用の学術的基盤形成を目指す。

3. 研究の方法

高リン血症を呈するアデニン誘発性 **CKD** モデルラットを作成し、コントロール群(運動無し)、低強度運動負荷群、高強度運動負荷群の3群に分け、5週間の長期的な運動負荷の効果および単回運動負荷による影響について検討した。運動負荷は、動物用トレッドミルを用い、1日30分、週3日間実施し、低強度運動負荷群では、7.5 m/分、傾斜10度、高強度運動負荷群では、7.5 m/分、傾斜20度で実施した。血清リン濃度への単回運動負荷の効果については、最後の運動負荷直前および直後に尾静脈より採血した。その後、血漿、尿、筋肉および大腿骨を採取し、血清リン濃度、尿中リン排泄、筋肉および大腿骨中のリン含量について測定を行った。

4. 研究成果

(1) 長期的な運動負荷が **CKD** における高リン血症に対する影響

CKD モデルラットに対し、1日30分週3回、低強度あるいは高強度の運動を5週間行った。運動負荷による血漿クレアチニン、血中尿素窒素、血漿シスタチンC濃度および尿タンパク排泄量については、いずれも運動を行わないコントロール群と比較して変動は見られず、腎機能そのものに影響を及ぼすものではないことを確認した。一方、筋肉量については、低強度あるいは高強度の運動負荷により、腓腹筋および足底筋において運動強度に応じた筋肉量の増加を認めた。長期的な運動負荷が **CKD** における高リン血症に対する影響を評価するために、5週間の運動負荷後

の血漿リン濃度について検討を行ったところ、運動をしていない群に対して、低強度あるいは高強度の運動を負荷した群では、血漿リン濃度の低下を認めた（図1）

また、血漿リン濃度の低下に伴い、尿中リン排泄量も低下していた。一方、筋肉中のリン含量については、運動群で低下する傾向が見られ、運動によって筋肉内へのリン取込量が増加するという当初の仮説とは異なる結果となった。さらに、運動は骨形成を促進することが知られていることから、骨中のリン含量についても検討したが、今回の運動負荷試験では、大腿骨中のリン含量について有意な差を認めることはできなかったが、逆に言えば、CKDの進行に伴う骨代謝異常を悪化させることなく、骨量を維持することができたとも言える。

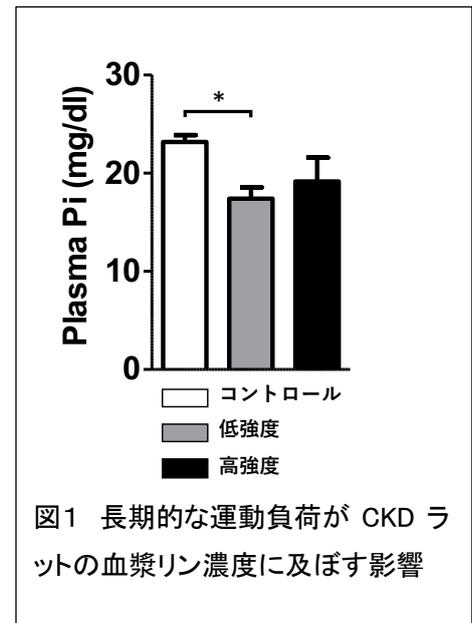


図1 長期的な運動負荷が CKD ラットの血漿リン濃度に及ぼす影響

（2）単回運動負荷が CKD における高リン血症に対する影響

CKD モデルラットに対し、1 回 30 分の単回運動負荷を行い、単回運動負荷が CKD における高リン血症に対する影響を検討した。その結果、運動直後に血清リン濃度の有意な上昇を認めた。これは、運動により筋肉から血中へのリン放出が増加することにより、運動直後に血漿リン濃度が上昇したのと考え、筋肉量と血漿リン濃度の上昇との関連性について検討を行ったが、関連性はみられなかった。従って、単純に筋肉からのリン放出が増加したことによるものではないと考えられる。

本研究において、CKD の病態で見られる高リン血症に対して、運動を行うことで筋肉量が増加すると共に高リン血症改善に有用である可能性が示唆された。しかしながら、当初予想していたように、運動が直接筋肉へのリンの取込を増加させる訳ではないようである。今後は、運動によるインスリン感受性の亢進やリン輸送体の発現などについても検討していくとともに、レジスタンス運動と有酸素運動の違いや適切な運動の強度や時間についても、より詳細に検討することで、CKD 患者への運動療法推進の科学的な根拠の蓄積に発展させる。

引用文献

- 1) Taketani Y, et al. Clin Exp Nephrol 21:S27-S36, 2017
- 2) Maerjianghan A, et al. Am J Physiol Endocrinol Metab 310:E526-E538, 2016
- 3) Wada E, et al. Am J Pathol 184:3094-3104, 2014
- 4) Sosa P, et al. Aging Dis 9:769-784, 2018
- 5) Cardoso AL, et al. Ageing Res Rev 47:214-277, 2018
- 6) Verlaan S, et al. Clin Nutr 36:267-274, 2017

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
研究協力者	丸山 里佳 (MARUYAMA Rika)		
研究協力者	奥村 陽介 (OKUMURA Yosuke)		

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