

令和 3 年 4 月 27 日現在

機関番号：14401

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2019～2020

課題番号：19K23997

研究課題名(和文) 保存期CKD患者の冠動脈石灰化における薬剤介入効果予測バイオマーカーの検索

研究課題名(英文) Search for biomarkers predicting the effect of drug intervention on coronary artery calcification in patients with non-dialysis CKD

研究代表者

土井 洋平 (Doi, Yohei)

大阪大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：30846382

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では保存期慢性腎臓病stage 3,4の患者を対象とした、マグネシウム(Mg)及びAST120が冠動脈石灰化(CAC)進展抑制効果を有するかどうかを検証したランダム化比較試験の保存検体を用いて、baseline及び1年後のオステオプロテゲリン(OPG)、インドキシル硫酸(IS)、パラクレシル硫酸(PCS)を測定した。Mg群、AST120群とも1年後のOPG、IS、PCS濃度に有意な変化認めず、baselineのOPG、IS、PCS濃度によってMg群、AST120群の2年後のCACスコア変化が修飾されることもなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究から、保存期慢性腎臓病患者において日本で臨床的に用いられるAST120 6g/日では、尿毒症物質である血中インドキシル硫酸(IS)、パラクレシル硫酸(PCS)の濃度を低下させることができないことが示唆された。基礎研究ではISやPCSが直接的に血管石灰化を惹起すると報告されており、血中IS、PCSを低下させる方法や意義についてさらなる研究が必要である。

研究成果の概要(英文)：In this study, osteoprotegerin (OPG), indoxyl sulfate (IS), and paracresyl sulfate (PCS) concentrations were measured at baseline and after 1 year using stored specimens from a 2 by 2 factorial randomized controlled trial examining the effect of magnesium (Mg) and AST120 on the inhibition of coronary artery calcification (CAC) progression in patients with chronic kidney disease stage 3 and 4. There were no significant changes in serum OPG, IS, or PCS concentrations at 1 year between the groups with or without Mg or AST120. Baseline serum OPG, IS, or PCS concentrations did not modify the effects of Mg or AST120 on the change in CAC score at 2 years.

研究分野：CKD-MBD

キーワード：冠動脈石灰化 慢性腎臓病

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

血管石灰化は慢性腎臓病 (CKD) 患者において高頻度に認める病変であり、心血管予後にも影響する。最近我々は世界に先駆けて CKD stage 3,4 の患者を対象にマグネシウム (Mg) と AST-120 の冠動脈石灰化 (CAC) に対する影響を評価したランダム化比較試験を行い、Mg 経口投与が CAC 進展を抑制するが、AST-120 ではその効果が検出されなかったことを報告した (1)。事後解析では高度の CAC スコア (≥ 400) を有する患者で、AST-120 の CAC 進展抑制作用が示唆された。しかし Mg 投与群においても急速な CAC 進展を認める患者を認め、血清 Mg 濃度変化と CAC スコアの変化は関連せず、CAC 進展における生体内での Mg の役割や治療反応性を決定する要因は不明である。

2. 研究の目的

本研究はランダム化比較試験 (1) で採取した保存検体を用いて、介入前後の Osteoprotegerin (OPG)、尿毒症物質などを測定し、Mg や AST-120 による血管石灰化抑止機序や、治療反応性を判別する新規バイオマーカーを検討するものである。

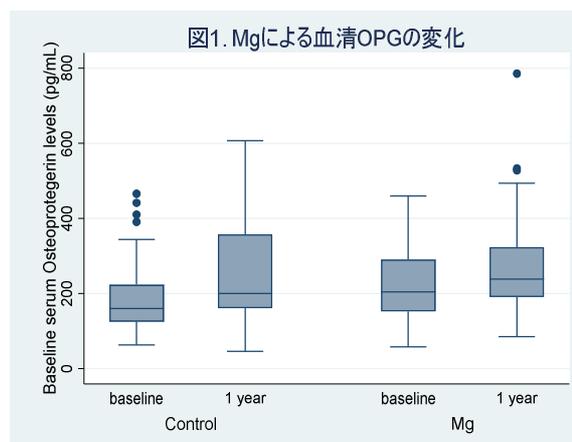
3. 研究の方法

ランダム化比較試験 (1) で採取した保存血清を使用し、baseline 及び介入一年後の OPG、尿毒症物質であるインドキシル硫酸 (IS)、パラクレシル硫酸 (PCS) を測定した。Mg 及び AST-120 治療が OPG、IS、PCS を 1 年後に変化させているかを baseline の値で補正した共分散分析で検討した。また baseline の OPG、IS、PCS 濃度により Mg 及び AST-120 の CAC 進展に対する治療効果を修飾するかどうかを、CAC スコアの変化を outcome とした共分散分析モデルに OPG、IS、PCS 濃度と治療との interaction term を投入することで検討した。

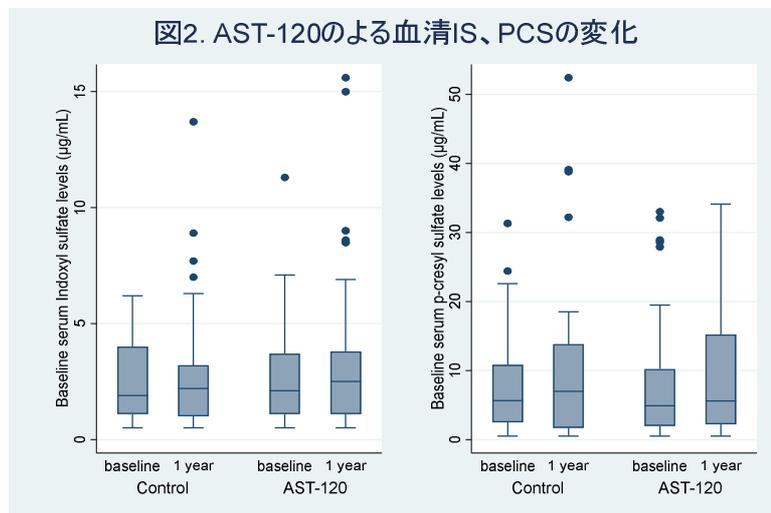
4. 研究成果

112 人が 2 年後の CAC スコアの変化が観察可能であり、baseline の保存血清で OPG は 88 人、IS、PCS は 105 人の測定が可能であった。1 年後の OPG、IS、PCS はいずれも 88 人が測定可能であった。

- (1) 血清 OPG 濃度は baseline で Mg 投与群と非 Mg 投与群で有意差を認めなかった。また Mg 投与群と非 Mg 投与群で 1 年後の OPG 濃度変化は有意差を認めなかった ($P > 0.05$ 、図 1)。Baseline の血清 OPG 濃度は Mg の CAC 進展抑制効果を修飾しなかった (P for interaction > 0.05)。



- (2) 血清 IS、PCS 濃度は baseline で AST-120 投与群と非 AST-120 投与群で有意差を認めなかった。また AST-120 投与群と非 AST-120 投与群で 1 年後の IS、PCS 濃度変化は有意差を認めなかった ($P > 0.05$ 、図 2)。Baseline の血清 OPG、IS、PCS 濃度は AST-120 の CAC 進展抑制効果を修飾しなかった (P for interaction > 0.05)。



以上の結果から OPG が Mg の CAC 進展抑制作用に関与している可能性は低いことが示唆された。また in vivo モデルで IS、PCS は血管石灰化を惹起し、ヒトを対象とした短期間の臨床試験では AST120 で血中 IS、PCS 濃度低下すると報告されているが、本研究では 1 年間の介入期間で AST120 は血清 IS、PCS 濃度を低下させず、baseline の IS、PCS 濃度で AST-120 の CAC 進展抑制効果は修飾されなかった。IS、PCS 濃度が低下しなかったことに関しては内服コンプライアンスの問題や、日本で臨床的に用いられる AST120 6g/日の用量が少なかった可能性が考えられた。今後血中 IS、PCS を低下させる方法や意義についてさらなる研究が必要である。

<引用文献>

Sakaguchi Y, et al. J Am Soc Nephrol. 2019 Jun;30(6):1073-1085

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Doi Yohei, Tsujita Makoto, Hamano Takayuki, Obi Yoshitsugu, Namba Hamano Tomoko, Tomosugi Toshihide, Futamura Kenta, Okada Manabu, Hiramitsu Takahisa, Goto Norihiko, Nishiyama Akira, Takeda Asami, Narumi Shunji, Watarai Yoshihiko, Isaka Yoshitaka	4. 巻 -
2. 論文標題 The effect of cholecalciferol supplementation on allograft function in incident kidney transplant recipients: A randomized controlled study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 American Journal of Transplantation	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/ajt.16530	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 Yamaguchi Satoshi, Hamano Takayuki, Oka Tatsufumi, Doi Yohei, Kajimoto Sachio, Yasuda Seiichi, Shimada Karin, Matsumoto Ayumi, Sakaguchi Yusuke, Inoue Kazunori, Matsui Isao, Suzuki Akira, Isaka Yoshitaka	4. 巻 -
2. 論文標題 Electrocardiogram findings at the initiation of hemodialysis and types of subsequent cardiovascular events	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41440-020-00592-z	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 Doi Yohei, Hamano Takayuki, Ichimaru Naotsugu, Tomida Kodo, Obi Yoshitsugu, Fujii Naohiko, Yamaguchi Satoshi, Oka Tatsufumi, Sakaguchi Yusuke, Matsui Isao, Kaimori Jun-ya, Abe Toyofumi, Imamura Ryoichi, Takahara Shiro, Tsubakihara Yoshiharu, Nonomura Norio, Isaka Yoshitaka	4. 巻 10
2. 論文標題 Serum phosphate levels modify the impact of parathyroid hormone levels on renal outcomes in kidney transplant recipients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-70709-4	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 -

1. 著者名 Yamaguchi Satoshi, Hamano Takayuki, Doi Yohei, Oka Tatsufumi, Kajimoto Sachio, Kubota Keiichi, Yasuda Seiichi, Shimada Karin, Matsumoto Ayumi, Hashimoto Nobuhiro, Sakaguchi Yusuke, Matsui Isao, Isaka Yoshitaka	4. 巻 10
2. 論文標題 Hidden Hypocalcemia as a Risk Factor for Cardiovascular Events and All-Cause Mortality among Patients Undergoing Incident Hemodialysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-61459-4	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 -

1. 著者名 Doi Yohei, Koga Kenichi, Sugioka Sayaka, Inoue Yui, Arisato Tetsuya, Nishioka Keisuke, Ishihara Takeshi, Sugawara Akira	4. 巻 -
2. 論文標題 Heparin-induced thrombocytopenia among incident hemodialysis patients anticoagulated with low molecular weight heparin: A single-center retrospective study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nephrolog?a	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nefro.2020.05.012	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 Hashimoto Nobuhiro, Matsui Isao, Ishizuka Satoshi, Inoue Kazunori, Matsumoto Ayumi, Shimada Karin, Hori Shota, Lee Dong Geun, Yasuda Seiichi, Katsuma Yusuke, Kajimoto Sachio, Doi Yohei, Yamaguchi Satoshi, Kubota Keiichi, Oka Tatsufumi, Sakaguchi Yusuke, Takabatake Yoshitsugu, Hamano Takayuki, Isaka Yoshitaka	4. 巻 97
2. 論文標題 Lithocholic acid increases intestinal phosphate and calcium absorption in a vitamin D receptor dependent but transcellular pathway independent?manner	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Kidney International	6. 最初と最後の頁 1164 ~ 1180
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2020.01.032	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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------