

令和 5 年 6 月 14 日現在

機関番号：11401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09450

研究課題名(和文)慢性腎不全モデルラットの骨と骨格筋に対するテリパラチドとシナカルセトの効果

研究課題名(英文) Effects of etelcalcetide and teriparatide on bone in chronic kidney disease model rats

研究代表者

本郷 道生 (Hongo, Michio)

秋田大学・医学系研究科・教授

研究者番号：50375250

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：最初の研究では、StageⅣの慢性腎臓病(CKD)モデルラットにおいて骨密度、骨強度、骨微細構造および腎障害の経時的变化を検討した。ラットを用いてCKDモデルを作成し、経時的变化を様々な手法で観察した。その結果、CKD stageⅣでは、骨密度と海綿骨および皮質骨の骨強度低下が持続し、海綿骨の骨微細構造は不変だったが皮質骨面積と皮質骨幅が低下した。次の研究では、CKDモデルラットで、エテルカルセチド(EC)とテリパラチド(TPTD)との骨への併用効果を検討した。その結果、CKDモデルラットで、ECとTPTDの併用は、血清Caを低下させ、骨密度と骨強度を増加させることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、慢性腎臓病における骨代謝の詳細が明らかになり、さらに薬物治療効果について明らかにすることができた。この結果は骨粗鬆症を伴う慢性腎臓病患者の治療法の発展に寄与するものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：In the first study, we investigated how bone mineral density, bone strength, bone microstructure, and renal damage change over time in a Stage IV rat model of chronic kidney disease (CKD). We observed the changes over time using various methods. As a result, in CKD model rats with persistent renal impairment corresponding to CKD stage IV, decreased bone density and strength of cancellous and cortical bone persisted. In the next study, we examined the combined effect of etelcalcetide (EC) and teriparatide (TPTD) on bone in CKD model rats. Concomitant use of TPTD decreased serum Ca and increased bone density and strength of the femur.

研究分野：骨粗鬆症

キーワード：骨粗鬆症 慢性腎臓病 薬物治療

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

1) 慢性腎臓病(CKD)患者は骨代謝異常により骨密度や骨強度が低下することで、骨折のリスクが増加する。しかし、進行期 CKD 患者において骨強度と関連する骨密度や骨微細構造が経時的にどのように変化するかは明らかでない

2) CKD 患者では、二次性副甲状腺機能亢進症(2HPT)などによる骨ミネラル代謝異常に骨粗鬆症が合併することで骨折リスクが増加し、また筋力低下により転倒しやすくなるため骨折リスクがさらに増加する。そのため、CKD 患者では骨代謝異常の改善や骨強度低下と筋萎縮に対する治療が骨折リスク軽減のため重要だが、これまで有効な治療法はない。

2. 研究の目的

1) 最初の研究では、StageIV の慢性腎臓病(CKD)モデルラットにおいて骨密度、骨強度、骨微細構造および腎障害が経時的にどのように変化するか検討した。ラットを用いて CKD モデルを作成し、その経時的変化を様々な手法で観察した。

2) CKD モデルラットにおいて、骨粗鬆症治療薬であるテリパラチド製剤(TPTD)と 2HPT の治療薬であるカルシウム感知受容体作動薬(エテルカルセチド)の単独およびその併用療法の、骨と骨格筋に与える効果とその機序を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

実験 1. 8 週齢の Wistar 系雄ラットに 0.75%アデニン飼料を 4 週間投与し、CKD モデルラット(CKD 群)を作製した。普通飼料で飼育した Sham 群とともに 12, 16, 20 週齢で下記の項目を評価した。1) 全身骨密度:DXA 法, 2) 骨強度:大腿骨骨幹部 3 点曲げ試験と大腿骨遠位顆部圧縮試験, 3) 骨微細構造(20 週齢のみ):マイクロ CT により大腿骨顆部で解析した, 4) 血清学的評価:血清尿素窒素(BUN), クレアチニン(Cre), リン(P), カルシウム(Ca), intact-PTH, 5) 腎線維化面積率:腎組織切片をエラスチカマッソン染色し、線維化した部分の面積が全体に占める割合により計測した。

実験 2. 8 週齢雄性 Wistar ラットにアデニン飼料を 4 週間与え CKD モデルを作製し、20 週齢で CKD 群(溶媒投与), TPTD 群(30 μ g/kg 皮下注, 3 回/週), EC 群(0.6mg/kg 皮下注, 連日), Comb 群(TPTD と EC 併用)の 4 群に分けた。EC は 20 週齢から 4 週間または 12 週間, TPTD は 24 週齢から 8 週間投与した。アデニン飼料を投与しない非 CKD コントロール(Con 群)を設定した(各群 n=8-11)。24 週齢と 32 週齢で腰椎と大腿骨の骨密度, 大腿骨骨強度(骨幹部 3 点曲げ試験, 顆部圧縮試験), 血清 Ca, P, BUN, Cre を評価した。

4. 研究成果

実験 1. 全身骨密度は CKD 群で 12 週齢から有意に低下した ($p < 0.05$). 大腿骨骨幹部 3 点曲げ試験では, CKD 群の破断エネルギーと最大荷重が 12 週齢から有意に低下し ($p < 0.05$), 大腿骨頸部圧縮試験では CKD 群の破断エネルギーと最大荷重が 12, 20 週齢で有意に低下した ($p < 0.05$). CKD 群で海綿骨領域の骨微細構造は有意な変化がなかったが, 皮質骨領域では皮質骨面積と皮質骨幅が有意に低下していた ($p < 0.05$). CKD 群の血清 BUN, Cre, intact-PTH は 12 週齢から有意に高値で, P は 12, 20 週齢で有意に高値であった ($p < 0.05$). 腎線維化面積率は CKD 群で経時的に有意に大きかった ($p < 0.05$). 【結論】CKD stageIV に相当する腎障害が持続した本 CKD モデルラットでは, 骨密度と海綿骨および皮質骨の骨強度低下が持続し, 海綿骨の骨微細構造は変化しなかったが皮質骨面積と皮質骨幅が低下していた.

【結論】CKD stageIV に相当する腎障害が持続した CKD モデルラットでは, 骨密度と海綿骨および皮質骨の骨強度低下が持続し, 海綿骨の骨微細構造は変化しなかったが皮質骨面積と皮質骨幅が低下していた.

実験 2. 24 週齢の腰椎と大腿骨の骨密度は Cont 群と比べ CKD 群と EC 群で有意に低値だった ($p < 0.05$). 32 週齢の大腿骨骨密度は CKD 群と比べ TPTD 群と Comb 群で有意に高値だった ($p < 0.05-0.01$). 24 週齢の 3 点曲げ試験の最大荷重, 破断エネルギー, 剛性は Cont 群と比べて CKD 群で有意に低値だった ($p < 0.05$). 32 週齢の 3 点曲げ試験の破断エネルギーは CKD 群, EC 群と比べ Comb 群で有意に高く ($p < 0.05$), 32 週齢の頸部圧縮試験の最大荷重は CKD 群, EC 群と比べ TPTD 群と Comb 群で有意に高値だった ($p < 0.05-0.01$). 24 週齢の EC 群の Ca は CKD 群と比べ有意に低値で ($p < 0.05$), 24 週齢の CKD 群の P は Cont 群と比べ有意に高値で ($p < 0.05$), CKD 群と比べ EC 群で有意に低値だった ($p < 0.01$). 32 週齢の Ca は Cont 群と比べ EC 群と Comb 群で有意に低値だった ($p < 0.05-0.01$). 24 週齢と 32 週齢の BUN と Cre は Cont 群と比べ他全群で有意に高値だった ($p < 0.05-0.01$). 【結論】CKD モデルラットにおいて, EC と TPTD の併用は血清 Ca を低下させ, 大腿骨の骨密度と骨強度を増加させた.

【結論】CKD モデルラットにおいて, EC と TPTD の併用は血清 Ca を低下させ, 大腿骨の骨密度と骨強度を増加させた.

5. 主な発表論文等

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

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Saito Hikaru, Miyakoshi Naohisa, Kasukawa Yuji, Nozaka Koji, Tsuchie Hiroyuki, Sato Chiaki, Abe Kazunobu, Shoji Ryo, Shimada Yoichi | 4. 巻 7 |
| 2. 論文標題 Analysis of bone in adenine-induced chronic kidney disease model rats | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Osteoporosis and Sarcopenia | 6. 最初と最後の頁 121 ~ 126 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.afos.2021.11.001 | 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 |

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

| |
|---|
| 1. 発表者名 齋藤 光, 宮腰 尚久, 粕川 雄司, 土江 博幸, 佐藤 千晶, 阿部 和伸, 島田 洋一 |
| 2. 発表標題 Stage IV慢性腎臓病モデルラットにおける骨の経時的変化の検討 |
| 3. 学会等名 日本整形外科学会 骨軟部腫瘍学術集会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 齋藤光, 宮腰尚久, 粕川雄司, 野坂光司, 土江博幸 佐藤千晶, 阿部和伸, 東海林諒, 島田洋一 |
| 2. 発表標題 慢性腎臓病モデルラットにおける骨と筋肉の検討 |
| 3. 学会等名 第38回日本骨代謝学会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Hikaru Saito, MD, Naohisa Miyakoshi, MD, PhD, Yuji Kasukawa, MD, PhD, Hiroyuki Tsuchie, MD, PhD, Kazunozu Abe, MD, Chiaki Sato, MD, Ryo Shoji, MD, Yoichi Shimada, MD, PhD |
| 2. 発表標題 Analysis of bone and muscle in a rat model of chronic renal failure |
| 3. 学会等名 Annal meeting of American Society for Bone and Mineral Research (国際学会) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Igarashi, S., Kasukawa, Y., Nozaka, K., Tsuchie, H., Abe, K., Saito, H., Shoji, R., Kasama, F., Harata, S., Okamoto, K., Oya, K., Miyakoshi, N. |
| 2. 発表標題 Effects of etelcalcetide and teriparatide on bone in chronic kidney disease model rats |
| 3. 学会等名 Annal meeting of American Society for Bone and Mineral Research (国際学会) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 五十嵐駿, 粕川雄司, 野坂光司, 土江博幸, 阿部和伸, 齋藤 光, 東海林諒, 笠間史仁, 原田俊太郎, 岡本憲人, 大屋敬太, 宮腰尚久 |
| 2. 発表標題 慢性腎臓病モデルラットにおけるエテルカルセチドとテリパラチドの皮質骨に対する効果 |
| 3. 学会等名 第42回日本骨形態計測学会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 五十嵐駿, 粕川雄司, 野坂光司, 土江博幸, 阿部和伸, 齋藤 光, 東海林諒, 笠間史仁, 原田俊太郎, 岡本憲人, 大屋敬太, 宮腰尚久 |
| 2. 発表標題 慢性腎臓病モデルラットにおけるエテルカルセチドとテリパラチドの骨に対する効果の検討 |
| 3. 学会等名 第37回日本整形外科学会基礎学術集会 |
| 4. 発表年 2022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 | 宮腰 尚久 (Miyakoshi Naohisa) (90302273) | 秋田大学・医学系研究科・教授 (11401) | |

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 | 柏川 雄司 (Kasukawa Yuji) (60375285) | 秋田大学・医学部附属病院・准教授 (11401) | |
| 研究分担者 | 土江 博幸 (Tsuchie Hiroyuki) (80513019) | 秋田大学・医学部附属病院・講師 (11401) | |
| 研究分担者 | 石川 慶紀 (Ishikawa Yoshinori) (00566151) | 秋田大学・医学部附属病院・助教 (11401) | |

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 |
|---------|---------|
| | |