

令和 4 年 6 月 21 日現在

機関番号：32651

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K17259

研究課題名(和文)骨・ミネラル代謝を介した新たなインスリン抵抗性への治療戦略

研究課題名(英文) New therapeutic strategies for insulin resistance through bone and mineral metabolism

研究代表者

中島 章雄 (Nakashima, Akio)

東京慈恵会医科大学・医学部・助教

研究者番号：20624688

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：糖尿病患者は全世界で増加傾向にあり、その対策は医療者にとって急務である。インスリン抵抗性は糖尿病の発症機序の主要な因子であり近年再評価されている。しかしながらインスリン抵抗性への介入方法は少なく、その治療法は限られている。申請者らは糖尿病患者でリンやリン排泄ホルモンであるFGF23がインスリン抵抗性に関与することを明らかにしており、併せて生命予後の解析を行った。結果としてインスリン抵抗性と骨・ミネラル代謝は有意な相関が認められ、両者が予後に影響することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究課題ではリン代謝に関するFGF23とインスリン抵抗性との関係性を明らかにし、骨・ミネラル代謝とインスリン抵抗性の両者が相まって腎不全患者/血液透析患者の生命予後や心血管疾患に関与することを示した。その機序として骨・ミネラル代謝による血管石灰化の進展が考えられた。今後、骨・ミネラル代謝を通じた新たなインスリン抵抗性や糖尿病への治療に結びつく可能性を秘めており、腎不全患者に与える影響は大きいと考えられる。

研究成果の概要(英文)：The number of diabetic patients is increasing all over the world, and therapeutic strategy are urgently needed for medical staffs. Insulin resistance is a major factor in the pathogenesis of diabetes mellitus and has been reassessed in recent years. However, there are few interventions for insulin resistance, and the treatments are limited. We have clarified that phosphorus and phosphorus excretion hormone FGF23 are involved in insulin resistance in diabetic patients, and also analyzed the prognosis of life. As a result, a significant correlation was found between insulin resistance and mineral-bone metabolism, demonstrating that both affect prognosis.

研究分野：腎臓内科学

キーワード：インスリン抵抗性 骨・ミネラル代謝 血液透析

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

糖尿病患者数は 2017 年の調査によると全世界で 4 億 2 千万人に渡り、医療者にとってその対策は急務である。近年、糖尿病患者の高齢化や、腎不全の合併患者の増加が著しい。そのため高齢化、尿毒症、酸化ストレスなどによりインスリン抵抗性の亢進している患者が増加している。しかしながらインスリン抵抗性にはチアゾリジン系、ビッグアニド系の薬剤が使用されているが、いずれもインスリン抵抗性が亢進している高齢者、腎不全患者ではその使用が制限され、現行の治療の限界が指摘されている。申請者はインスリン抵抗性の主要な原因蛋白であるレジスチンが、リン排泄に関与し骨芽細胞より分泌される FGF-23 と相関することを糖尿病患者の解析により明らかにしている (Nakashima A, et al *Scientific Reports* 2019)。また先行研究では FGF-23 欠損マウスは血糖値、インスリン抵抗性が低いことが明らかになっている (*J Biol Chem.* 2012;287(34):29134-46.)。さらに申請者はインスリン抵抗性が著明に亢進している透析患者において、レジスチンが生命予後に関与することを既に見出している。そして透析患者においてレジスチンの生命予後への影響は FGF-23 が高い場合で特に認められ、FGF-23 が低い場合では認められなかった

2 . 研究の目的

本研究の目的はリン・FGF23 に代表される骨・ミネラル代謝がインスリン抵抗性の改善に関与し , さらに生命予後・心血管疾患の減少につながるかを明らかにすることにある . リン・FGF23 がインスリン抵抗性に影響を及ぼす機序として , ビタミン D を介する作用と肝臓・筋組織の脂肪細胞への作用を想定している . リン血症や FGF-23 の上昇は腎臓でのビタミン D の活性を低下させ , 各組織のビタミン D 受容体の活性を低下させる . ステロイドホルモンであるビタミン D の受容体は全身に分布しており , 膵臓 , 肝臓などではインスリン抵抗性の上昇に関与すると想定している . また肝臓・筋組織においてはリン・FGF-23 の影響により , 脂肪細胞のアディポサイトカインの分泌が変化しインスリン抵抗性を惹起させると考えられる

3 . 研究の方法

本研究では骨・ミネラル代謝とインスリン抵抗性との関係性を基礎研究と臨床研究を共に用いて明らかにする . 申請者は 2012 年より血液透析患者 1350 名および糖尿病腎不全患者 450 名を対象とした前向きコホート研究を実施している . 今回は 2 つのコホートを用いて骨・ミネラル代謝とインスリン抵抗性および予後を調査する . 上記のコホート研究では血清・尿検体を全例保存し , 長期にわたって予後

調査を実施しているため研究価値は高い。また骨・ミネラル代謝とインスリン抵抗性との関連性はビタミン D を介する影響と、肝臓および筋組織における脂肪細胞を介する影響の 2 つを想定しており、糖尿病モデル動物を用いて詳細なメカニズムの解明を実施する。研究のテーマおよび基礎研究と臨床研究を共に用いる手法においても学術的独自性と創造性を有していると考える。

4 . 研究成果

申請者らは糖尿病患者でリンやリン排泄ホルモンである FGF23 がインスリン抵抗性に関与することを明らかにしており、併せて生命予後の解析を行った。1350 名を対象とした観察研究ではインスリン抵抗性と骨・ミネラル代謝(FGF23, klotho, iPTH)は有意な相関が認められ、両者が予後に影響することを明らかにした。また骨・ミネラル代謝の悪い状態の患者群はよりレジスチンの影響が強く認められることが明らかになった。また 450 名を対象とした前向きコホート研究でレジスチン高値かつ骨・ミネラル代謝の状態が悪い群でより腎機能が経時的に低下することを明らかにした。いずれの結果も現在、論文投

稿を行っている。本研究により骨・ミネラル代謝を通じた新たなインスリン抵抗性や糖尿病への治療に結びつく可能性を秘めており、腎不全患者に与える影響は大きいと考えられる。

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 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Nakashima Akio, Ichida Kimiyoshi, Ohkido Ichiro, Yokoyama Keitaro, Matsuo Hiroataka, Ohashi Yuki, Takada Tappei, Nakayama Akiyoshi, Suzuki Hiroshi, Shinomiya Nariyoshi, Urashima Mitsuyoshi, Yokoo Takashi	4. 巻 33
2. 論文標題 Dysfunctional ABCG2 gene polymorphisms are associated with serum uric acid levels and all-cause mortality in hemodialysis patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Human Cell	6. 最初と最後の頁 559 ~ 568
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13577-020-00342-w	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3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 中島章雄 大城戸一郎 横山啓太郎 浦島充佳 横尾隆
2. 発表標題 血液透析患者におけるSoluble Klothoと心血管疾患の発症および全死亡との関連調査
3. 学会等名 内科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中島章雄 大城戸一郎 横山啓太郎 浦島充佳 横尾隆
2. 発表標題 プロトンポンプ阻害剤とCYP2C19遺伝子の血液透析患者に与える影響
3. 学会等名 日本透析医学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Akio Nakashima Ichiro Ohkido Keitaro Yokoyama Mitsuyoshi Urashima Takashi Yokoo
2. 発表標題 Serum soluble Klotho is associated with cardiovascular disease events and all-cause mortality in hemodialysis patients
3. 学会等名 Asian pacific congress of nephrology
4. 発表年 2020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
--	---------------------------	-----------------------	----

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