

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 9 月 15 日現在

機関番号：32651

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24591215

研究課題名(和文) 糖尿病腎症進展におけるリン代謝の役割

研究課題名(英文) The effects of mineral metabolism on the progression of DM nephropathy

研究代表者

横山 啓太郎 (YOKOYAMA, KEITARO)

東京慈恵会医科大学・医学部・准教授

研究者番号：70211654

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：我々は糖尿病性腎症患者(408例)と透析患者(1280例)のコホートを用いて糖代謝関連因子とミネラル代謝関連因子の関係を検討した。保存期糖尿病性腎症患者における横断研究で、腎症の進展とビタミンD代謝が関連することを見出した。加えてビタミンD関連SNP(Fok VDR)、インスリン抵抗性に関連するコピー数多型(CNV; UGT2B17)が腎症の進展と関連することも明らかになった。ビタミンDの活性化を抑制するFGF23上昇とインスリン抵抗性と関連するResistinも正の相関を示すことが明らかになった。以上より、糖尿病腎症進展にミネラル代謝異常が深くかかわる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We evaluated the association between factors concerning mineral metabolism and those concerning diabetes by using cohorts of HD patients (1280 cases) and DM patients (408 cases). We found the influences of vitamin D on the progression of DM nephropathy and also found the effects of SNP (Fok VDR) and Copy Number Variation (CNV; UGT2B17) on the progression of DM nephropathy. Serum levels of FGF23, which suppress vitamin D activation showed a positive correlation with resistin concerning insulin resistance. Depending on our results, we hypothesize that mineral metabolism effects the progression of DM nephropathy.

研究分野：医歯薬学

キーワード：ビタミンD FGF23 リン 糖尿病 インスリン抵抗性

1. 研究開始当初の背景

P が腎障害進展に重要な役割を演じていることが注目されている。FGF23 は P 負荷に呼応して骨より分泌され、腎臓の P 再吸収を抑制する。血清 FGF23 濃度が腎臓病患者の生命予後や透析導入率と関連していることが注目されている(JAMA 2011. CRIC Study Group)。一方、FGF23 は 1- α 水酸化酵素活性も抑制し、ビタミン D の活性化を抑制するが、血清ビタミン D 濃度が低いと、透析移行リスクが高くなることが示されている。腎機能低下 P 蓄積 FGF23 上昇 ビタミン D 活性化低下が関連していること、血清 P 濃度はインスリン抵抗性と関連していることが想定されるようになった。

2. 研究の目的

慢性腎臓病患者において「(1)腎機能に伴い P 負荷が生じ、血清 FGF23 レベルが上昇することが、活性型ビタミン D 濃度の低下を起こす。(2)そのことが、糖尿病腎症患者のインスリン抵抗性や血管病変さらには腎機能障害を増悪させる。」という仮説を立案し証明する。

3. 研究の方法

研究1

糖尿病患者におけるビタミン D 受容体遺伝子 FokI と腎機能及び血清の 25OHD、1,25(OH)₂D との関連性を検討した。

研究2

透析患者において 25OHD は BMI の関連性を検討した。

研究3

透析患者において探索的にコピー数多型の検討を検討した。

研究4

骨・ミネラル代謝が糖尿病患者のインスリン抵抗性に関与するかを検討した。

4. 研究成果

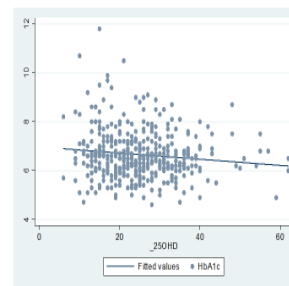
研究1

腎機能と FokI 遺伝子多型には明らかな相関性はみられなかった。eGFR と 1,25(OH)₂D 濃度、25OHD 濃度との関連性が

みられた。1,25(OH)₂D 濃度と eGFR との関連性は FokI CC+CT(r=0.75)において FokI TT(r=0.64)よりも明らかであった。今回、我々の研究においては 1,25(OH)₂D 濃度と eGFR における関係性は FokI CC+CT 群において FokI TT 群よりも強く認められた。すなわち、同程度腎機能では FokI TT 群において 1,25(OH)₂D が高値であり、VDR FokI 多型が、1,25(OH)₂D の代謝に影響を与える可能性がある。本研究の対象患者を今後、数年間観察し、心血管イベント、透析導入などのイベント及び腎機能の推移を確認中である。また、HbA1c などの糖代謝マーカーは、25OHD 濃度と関連した。

25OHDとHbA1cについて線形回帰分析

Adj R-squared = 0.0148
P-value = 0.013



研究2

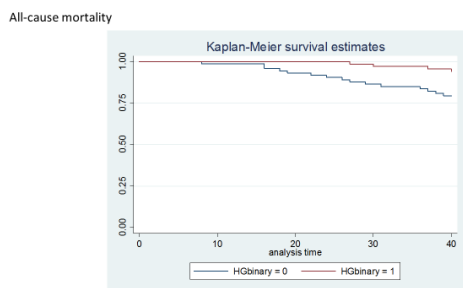
透析患者において 25OHD は握力の関連が明らかになった。



	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]
calcidiol	.2969239	.0856268	3.47	0.001	.1273696 .4664982
age	-.1624363	.0678448	-2.39	0.018	-.2967873 -.0280852
ALP	-.0088568	.0048777	-1.82	0.072	-.0185159 .0008024
HD	1.417091	.608151	2.33	0.021	.212786 2.621395
_cons	14.48309	8.457717	1.71	0.089	-2.265487 31.23168

透析患者のコホートを用い、筋肉量や糖代謝とミネラル調整因子の関連を明らかにする研究に着手した。図に示すように握力は、透析患者の予後と密接に関係していた(論文作成

中)。

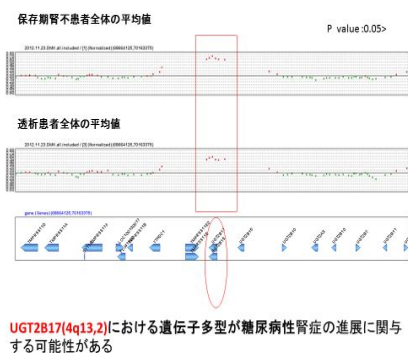


現時点では FGF23 や Klotho と筋肉量や糖代謝との関連性は見いだせなかった。

研究3

そこで透析患者において探索的にコピー数多型 (CNV) の検討を行った。保存期腎不全患者 407 名と透析患者 1280 名の末梢白血球より分離した DNA を用いて、腎不全に關与する遺伝子多型の解析も併せて行った。我々は、ADAM3A(8p11,23)、UGT2B17(4q,13,2)の2ヶ所において、糖尿病保存期患者と血液透析患者ではコピー数が異なる可能性を発見し、腎機能障害に關連する新たな遺伝子である可能性を見出した (Figure 2)。

特に UGT2B17 はステロイドホルモンの代謝に關与するとされており、テストステロンなどの男性ホルモンとの関係性が先行研究では報告されている。またビタミン D との関連性も考えられている。UGT2B17 の遺伝子多型が腎不全の進行に關与する可能性があり、今後保存期腎不全患者を対象とした前向きコホート研究を行い明らかにしていく予定である。(論文作成中)。



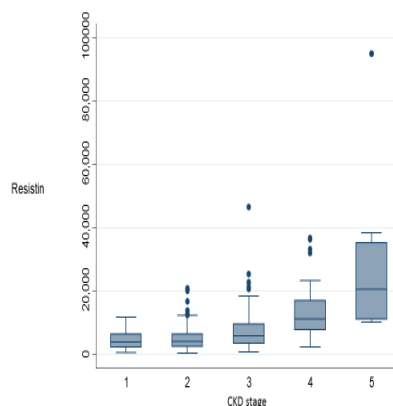
* 補足
UGT2B17

UGT2B17 は Chr 4 に位置し UDP グルクロシル転写酵素のファミリーに屬する。UGT は、ウリジンジホスホグルクロン酸由来のグルクロン酸などのさまざまな基質へ転送する触媒の酵素である。ニコチン代謝、ステロイド代謝 (テストステロンを含め) に關与している。UGT2B17 の CNV 多型と疾患との関連性 (悪性疾患) が指摘されている。また近年ではインスリン感受性の關与が明らかになり、スポーツ選手ではドーピングのスクリーニングとして注目を集めている。

研究4

骨・ミネラル代謝が糖尿病患者のインスリン抵抗性に關与するか横断的に調査を行った。

対象は慈恵医大付属病院に通院中の2型糖尿病患者 410 名とした。各々の CKD stage ごとに症例のエントリーを行い、P、Ca、25(OH)D、1,25(OH)₂D、iPTH、FGF-23 を測定した。さらに糖代謝に關与する各種サイトカインを Bio-plex を用いて測定した。解析方法は腎機能ごとに骨・ミネラル代謝との關与を明らかにし、FGF-23 をアウトカムとし、既知の FGF-23 との關与を考えられている変数を含めて多変量解析を行った。結果であるが、インスリン抵抗性に關与する Resistin は CKD stage に伴い有意な上昇が認められた (Figure 1)。さらに FGF-23 を目的変数として、骨・ミネラル代謝に關与する各種変数を含んだ多変量解析を行ったところ、Resistin は有意に FGF-23 に關与する因子であった。本研究のように糖代謝のマーカが FGF-23 との關連することを明らかにした報告は今までになされていない。



透析患者を始め糖尿病を有する患者においてはPやiPTHなどの骨・ミネラル代謝のコントロールが各種治療介入にかかわらず難しいことが報告されており、本研究ではResistinが重要な役割を担っている可能性が示唆された。今後、糖代謝をターゲットとした骨・ミネラル代謝分野への治療介入を視野に研究を継続していく予定である。

以上の研究1 - 4の結果をまとめると糖尿病腎症患者で、その進展にビタミンDが強くかわることをビタミンD関連一塩基多型(SNP)とコピー数多型(CNV)で見出した。FGF23はPのみならずビタミンD代謝を調整する因子であるが、インスリン抵抗性関連因子であるResistinと関連していた。

それを基に以下の仮説を検証していきたい。
インスリン抵抗性⇨Pの細胞内取り込み低下⇨FGF23上昇⇨ビタミンD活性化障害(遺伝子多型による素因の関与)⇨筋肉の萎縮⇨インスリン抵抗性。

5. 主な発表論文等
(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

(雑誌論文)(計12件)全て査読有

Nakashima A, Yokoyama K, Yokoo T, Urashima M.

Role of vitamin D in diabetes mellitus and chronic kidney disease.

World J Diabetes. 2016 Mar 10;7(5):89-100. doi: 10.4239

Yokoyama K, Kurita N, Fukuma S, Akizawa T, Fukagawa M, Onishi Y, Kurokawa K, Fukuhara S. Frequent monitoring of mineral metabolism in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: associations with achievement of treatment goals and with adjustments in therapy.

Nephrol Dial Transplant. 2016 Mar 3. pii: gfw020. [Epub ahead of print

Yokoyama K, Nakashima A, Maruyama Y, Ohkido I, Yokoo T.

Does bone structure accurately reflect serum FGF23 levels in patients with chronic kidney disease?

Kidney Int. 2015 Sep;88(3):640. doi: 10.1038/ki.2015.206.

Yokoyama K, Maruyama Y, Ohkido I, Yokoo T.

The value of ferric citrate, an iron-containing phosphate binder, might be different between Japan and the United States.

Kidney Int. 2015 May;87(5):1074-5. doi: 10.1038/ki.2015.45.

Yokoyama K, Akiba T, Fukagawa M, Nakayama M, Hirakata H.

JTT-751 for treatment of patients with hyperphosphatemia on peritoneal dialysis. Nephron Clin Pract. 2014;128(1-2):135-40. doi: 10.1159/000366482.

Akizawa T, Akiba T, Hirakata H, Kinugasa E, Tominaga Y, Fukagawa M, Yokoyama K, Zhang W, Linde PG, Suzuki M.

Comparison of paricalcitol with maxacalcitol injection in Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism.

Ther Apher Dial. 2015 Jun;19(3):225-34. doi: 10.1111/1744-9987.12242.

Yokoyama K, Taniguchi M, Fukagawa M. A Japanese approach for CKD-MBD.

Kidney Int Suppl (2011). 2013 Dec;3(5):451-456. Review

Yokoyama K, Akiba T, Fukagawa M, Nakayama M, Sawada K, Kumagai Y, Chertow GM, Hirakata H.

Long-term safety and efficacy of a novel iron-containing phosphate binder, JTT-751, in patients receiving hemodialysis.

J Ren Nutr. 2014 Jul;24(4):261-7. doi: 10.1053/j.jrn.2014.03.006.

Maruyama Y, Taniguchi M, Kazama JJ,
Yokoyama K, Hosoya T, Yokoo T, Shigematsu
T, Iseki K, Tsubakihara Y.

A higher serum alkaline phosphatase is
associated with the incidence of hip fracture
and mortality among patients receiving
hemodialysis in Japan.

Nephrol Dial Transplant. 2014
Aug;29(8):1532-8. doi: 10.1093/ndt/gfu055.

Watanabe K, Yokoyama K, Yoshida H,
Tanno Y, Ohkido I, Yokoo T.
Chest X-ray may serve as a screening
examination for coronary artery calcification in
dialysis patients.

Kidney Int. 2014 Mar;85(3):710. doi:
10.1038/ki.2013.509.

Yokoyama K, Hirakata H, Akiba T,
Fukagawa M, Nakayama M, Sawada K,
Kumagai Y, Block GA.
Ferric citrate hydrate for the treatment of
hyperphosphatemia in nondialysis-dependent
CKD.

Clin J Am Soc Nephrol. 2014 Mar;9(3):543-52.
doi: 10.2215/CJN.05170513.

Yokoyama K, Akiba T, Fukagawa M,
Nakayama M, Sawada K, Kumagai Y, Chertow
GM, Hirakata H.

A randomized trial of JTT-751 versus
sevelamer hydrochloride in patients on
hemodialysis.

Nephrol Dial Transplant. 2014
May;29(5):1053-60. doi: 10.1093/ndt/gft483.

[学会発表](計 件)

[図書](計 件)

[産業財産権]
出願状況(計 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:

番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

[その他]
ホームページ等

6. 研究組織
(1)研究代表者
横山 啓太郎 (YOKOYAMA
Keitaro)
東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科 准
教授
研究者番号:70211654

(2)研究分担者
浦島 充佳 (URASHIMA
Mituyoshi)
東京慈恵会医科大学 分子疫学研究部 教
授

研究者番号: 80203602

(3)連携研究者
()

研究者番号: