

平成 29 年 6 月 12 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460751

研究課題名(和文) FGF23-Klotho系を中心とした加齢性疾患要因の前向き調査研究

研究課題名(英文) FGF23-Klotho is associated with the progression of a disease of aging matter lesions

研究代表者

尾崎 悦子(OZAKI, ETSUKO)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：00438219

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：J-MICC Study京都フィールド協力者の推算糸球体濾過量(eGFR)が60mL/min以上の女性を対象とし、尿中アルブミン/クレアチニン比(UACR)に影響を与える因子について閉経前後で検討した。閉経後女性は未閉経女性に比して血清リン、FGF23、BAP、UACRが有意に高く、eGFRが有意に低かった。UACRとの単回帰分析では未閉経女性ではeGFRが正に、たんぱく質摂取量が負に有意に相関しており、閉経後女性では年齢、肥満度(BMI)、血圧、eGFR、BAPが正に有意に相関していた。重回帰分析では未閉経女性では血清FGF-23と、閉経後女性ではBAPが有意な独立した因子であった。

研究成果の概要(英文)：We investigated whether Phosphate (P) load into circulation might cause renal damage in non-CKD women. This cross-sectional study included 1,094 non-CKD Japanese women. Fibroblast growth factors (FGF)-23 as the parameters for P load, bone alkaline phosphatase (BAP) as the bone metabolic marker, and urinary albumin-to-creatinine ratio (UACR) as an early marker for renal damage were measured. Postmenopausal women exhibited significantly higher levels of serum P, FGF-23, BAP, and UACR and significantly lower eGFR than in premenopausal women. In premenopausal women, although serum FGF-23 failed to correlate with log UACR, multiple regression analysis elucidate FGF-23 to associate significantly in a positive manner with log UACR. In postmenopausal women, multiple regression analysis confirmed the significant and independent association between serum BAP and log UACR.

研究分野：栄養疫学

キーワード：FGF23 BAP UCAR non-CKD

1. 研究開始当初の背景

日本は有数の長寿国である一方、すべての人が健康で長生きしているわけではなく、完治せずに蔓延する加齢性疾患の増加が深刻な問題となっている。骨粗鬆症や認知症は長期にわたる本人の生活のレベル低下だけでなく、家族の社会的負荷が大きく、今は若年期から健康を増進し、疾患の発症を予防する健康政策が求められている。

FGF は、繊維芽細胞を増殖させる因子として Gospodarowicz らによって同定され、この FGF の多様な機能に破綻が生じると、発生異常による先天性疾患、成長障害、血管新生をはじめとする創傷治癒過程の遅延、癌、さらには代謝疾患などが引き起こされることが明らかにされている。その一つである FGF23 は骨細胞により産生され、血液系を介して腎臓に作用する内分泌因子として考えられており、ビタミン D 代謝の恒常性維持に重要なフィードバック調整機能に深く関与している。また、Klotho は、主に腎尿細管に発現し、FGF のコファクターとして作用して、FGF23 のシグナルを細胞内に伝えることにより、1- α -水酸化ビタミン D の活性を抑制すると報告されている。

我々は、日本多施設共同コホート研究 (J-MICC Study) の実施機関として京都府内 (京都フィールド) で 2007 年から基礎情報、生活習慣情報、血液データ、食事記録、骨密度・骨質データなどの蓄積とともに、採取した血液を -80℃ 凍結で保存している。さらに、2013 年からは 5 年後の第二次調査として、ベースラインと同一人に同様のデータ、採血を実施している。加齢性疾患の発現に寄与するといわれている FGF23 や Klotho における研究は動物実験レベルでは多数報告されているが人に関する研究が少ないため、これらの資料・試料を用いて明らかにすることは意義あることである。

2. 研究の目的

J-MICC Study 京都フィールドのベースライン調査協力者から同意を得て保存している血液から、新たに繊維芽細胞増殖因子 23 (fibroblast growth factor 23: FGF23)、25-水酸化ビタミン D (25(OH)D)、 β -klotho、アディポネクチン分画、骨代謝マーカー等の測定をし、質問票から得られている情報 (生活習慣、罹患歴等)、食事記録から算出した推定栄養素や測定情報 (身体、骨密度、動脈硬化指数等)、尿検査データ、血液生化学データとの検討をし、横断的検討を行うことによりバイオマーカーと骨疾患・動脈硬化および生活習慣に関する関連性を明らかにする。

さらに、第二次調査時にベースライン調査時と同様の質問票調査、食事記録調査、機器測定等を行い、採取した血液も同様の測定を行うことにより、生活習慣病、加齢性疾患の発現に対する縦断的検討を行うことにより同様の関連性を明らかにする。

3. 研究の方法

平成 23~25 年度の J-MICC Study 京都フィールドの研究協力者を対象とする。参加当日に身体測定、骨密度測定、動脈硬化測定などの機器測定を行い、尿および血液の採取を行った。血液は血清・血漿に分注し -80℃ 保存を行った。食を含む生活習慣の自記式質問票と 3 日間の食事記録の提出を課した。平成 26 年度は保存血液から新たに FGF23、25(OH)D を測定し、骨密度・骨質やビタミン D との関連性を検討する、 β -klotho、アディポネクチン分画を測定し、骨疾患、動脈硬化との関連性を検討する、骨代謝マーカーである BAP、TRACP-5b を測定し、骨密度減少等の評価の検討を行った。食事記録からは管理栄養士による推定栄養素の算出をした。これらのデータ、機器にて測定した結果と生活習慣情報等を用いて横断的な解析をし、加齢性疾患との関連性の検討を行った。平成 27 年度以降は、パイロット研究を行った平成 22 年度の研究協力者の 5 年後第二次調査の実施を初回調査時と同様の身体測定、骨密度測定、動脈硬化測定などの機器測定、尿採取、血液の採取および追加関連項目測定を行った。初回調査と第二次調査のどちらにおいても測定できた項目について、縦断的な変動の検討を行った。

4. 研究成果

FGF23 は骨より産生されて、血中リン濃度を低下させるホルモンである。慢性腎臓病 (CKD) 患者での研究が多く報告されており、FGF23 は腎機能低下に伴い上昇し、早期 CKD の段階からそれが認められている。今回、我々は non-CKD の女性を対象として、腎機能障害を示す尿中アルブミン/クレアチニン比 (UACR) に影響を与える因子について検討した。

J-MICC Study 京都フィールドの研究協力者の 35 歳以上の女性で、推算糸球体濾過量 (eGFR) が 60 mL/min 以上で尿たんぱくが陰性の 1,094 名を対象とした。未閉経女性 390 名、閉経後女性 704 名の 2 群に分け、それぞれで UACR に関連する因子を検討した。閉経後女性は未閉経女性に比して血圧、中性脂肪、LDL コレステロール、FGF23、BAP、UACR が有意に高く、eGFR が有意に低かった ($p < 0.001$)。単相関解析では閉経後女性では eGFR と FGF23 が有意な負の相関を示し、血清リンと FGF23 が有意な正の相関を示した。

UACR との単回帰分析では未閉経女性では eGFR が正に、たんぱく質摂取量が負に有意に相関しており、閉経女性では年齢、肥満度 (BMI)、血圧、eGFR、BAP が正に有意に相関していた。

さらに、年齢、BMI、血圧、たんぱく摂取量、eGFR、血清アルブミン、血清カルシウム、血清リン、HbA1c、LDL コレステロール、中性脂肪、BAP、FGF23 で調整した重回帰分析では未閉経女性では FGF23 が UACR と有意な正の

関連 ($r = 0.102$, $p = 0.047$) を示し、閉経女性では BAP が UACR と有意な正の関連 ($r = 0.094$, $p = 0.013$) を示した。

Measures	pre		p value
	menopausal	post menopausal	
n (%)	390 (36)	704 (64)	-
Age (years)	43.2 ± 4.9	59.7 ± 7.0	< 0.001
BMI (kg/m ²)	21.7 ± 3.3	21.9 ± 3.1	0.024
SBP (mmHg)	121.6 ± 17.9	135.1 ± 21.6	< 0.001
DBP (mmHg)	74.6 ± 10.9	78.3 ± 11.6	< 0.001
Protein intake (g/day)	63.9 ± 17.7	67.7 ± 18.6	0.001
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	87.4 ± 13.4	78.5 ± 11.4	< 0.001
Ht (%)	39.3 ± 3.4	41.0 ± 2.6	< 0.001
Alb (g/dL)	4.5 ± 0.2	4.5 ± 0.2	0.117
Ca (mg/dL)	9.2 ± 0.3	9.4 ± 0.5	< 0.001
P (mg/dL)	3.7 ± 0.5	3.8 ± 0.4	< 0.001
HbA1C (%)	5.2 ± 0.3	5.5 ± 0.4	< 0.001
TC (mg/dL)	201.9 ± 31.3	227.6 ± 34.7	< 0.001
HDL-C (mg/dL)	78.3 ± 17.6	78.7 ± 19.4	0.784
LDL-C (mg/dL)	113.1 ± 28.1	131.1 ± 31.3	< 0.001
TG (mg/dL)	91.9 ± 53.1	122.2 ± 74.9	< 0.001
FGF-23 (pg/mL)	23.1 ± 6.0	25.9 ± 7.3	< 0.001
BAP (U/L)	9.2 ± 3.0	13.6 ± 4.7	< 0.001
UACR (mg/g Cr)	5.05 [3.88-7.33]	6.30 [4.50-9.48]	< 0.001

このことから、non-CKD 患者でも、閉経後女性では eGFR 低下に伴い血清 FGF-23 は上昇し、リンの上昇が血清 FGF-23 上昇に影響することが明らかとなった。一方で、eGFR と独立して、未閉経女性では血清 FGF-23 の上昇が、閉経後女性では閉経後骨粗鬆症に伴う骨由来のリン負荷が UACR 増大に影響することが明らかとなったことから、超早期の腎障害マーカーに閉経前後で異なる因子がリスクになっていると考えられる。この成果については学会で発表し、現在論文に投稿中である。

研究分担者においては、骨代謝に及ぼす短睡眠下での交感神経制御（心拍変動）に関する検討、ヘリコバクター・ピロリ感染および栄養摂取状況が慢性萎縮性胃炎に及ぼす影響等を論文発表し、Klotho に関する論文を投稿中である。

その他、日本骨粗鬆症学会、日本公衆衛生学会等の学会に発表した。

また、まだ解析が十分に進んでおらず、引き続きを進める予定である。

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 6 件)

Kuriyama N, Inaba M, Ozaki E, Yoneda Y, Matsui D, Hashiguchi K, Koyama T, Iwai K, Watanabe I, Rika Tanaka, Omichi C, Mizuno S, Kurokawa M, Horii M, Niwa F, Iwasa K, Yamada S, Watanabe Y. Association between loss of bone mass due to short sleep and leptin-sympathetic nervous system activity. Archives of Gerontology and Geriatrics 70:201-208.2017.

Watanabe I, Kuriyama N, Miyatani F, Nomura R, Naka S, Nakano K, Ihara M, Iwai K, Matsui D, Ozaki E, Koyama T, Nishigaki M, Yamamoto T, Tamura A, Mizuno T, Akazawa K, Akihiro Takada, Kazuo Takeda, Kei Yamada, Masanori Nakagawa, Tokutaro Tanaka, Narisato Kanamura, Friedland R P, Watanabe Y. Oral Cnm-positive Streptococcus Mutans Expressing Collagen Binding Activity is a Risk Factor for Cerebral Microbleeds and Cognitive Impairment. Scientific report, 6:38561,2016.

Kuriyama N, Mizuno T, Yasuike H, Matsuno H, Kawashita E, Tamura A, Ozaki E, Matsui D, Watanabe I, Koyama T, Miyatani F, Kondo M, Tokuda T, Ohshima Y, Muranishi M, Akazawa K, Takada A, Takeda K, Matsumoto S, Mizuno S, Yamada K, Nakagawa M, Watanabe Y. CD62-mediated activation of platelets in cerebral white matter lesions in patients with cognitive decline. Arch Gerontol Geriatr. 62:118-124. 2016.

Matsui D, Yamamoto T, Nishigaki M, Miyatani F, Watanabe I, Koyama T, Ozaki E, Kuriyama N, Kanamura N, Watanabe Y. Validity of self-reported number of teeth and oral health variables. BMC Oral Health 17:17, 2016.

Kuriyama N, Ihara M, Mizuno T, Ozaki E, Matsui D, Watanabe I, Koyama T, Kondo M, Tokuda T, Tamura A, Yamada K, Akazawa K, Takeda K, Takada A, Mizuno S, Nakagawa M, Watanabe Y. Association between mid-regional proadrenomedullin levels and progression of deep white matter lesions in the brain accompanying cognitive decline. J Alzheimers Dis 2016 (in press).

尾崎悦子, 栗山長門, 松井大輔, 渡邊功, 稲葉雅章, 今西康夫, 水野成人, 宮谷史太郎, 米田勇太郎, 山本俊郎, 堀井基行, 渡邊能行. 日本人閉経女性における肥満と骨質に関する検討. Osteoporosis Jpn, 22(3), 465-468, 2014

[学会発表](計 10 件)

栗山長門, 松井大輔, 尾崎悦子, 小山晃英, 橋口加名栄, 渡邊能行. 脳内白質病変を含む動脈硬化における新規ストレスマーカー、心拍変動解析と血管機能検査指標の臨床的な関連. 第 16 回臨床血圧脈波研究会 2016 年 6 月 4 日、東京

松井大輔, 渡邊功, 山本俊郎, 栗山長門, 金村成智. 咬合力と栄養素摂取量に関する検討. 第 65 回日本口腔衛生学会・総会. 2016

年 5 月 27-29 日 ; 東京 .

尾崎悦子、栗山長門、松井大輔、小山晃英、渡邊功、水野成人、山田真介、今西康雄、稲葉雅章、渡邊能行 . 一般壮年男性の血清 25 (OH)D 濃度と食品摂取頻度の関連についての検討 . 第 18 回日本骨粗鬆症学会 2016 年 10 月 8 日、仙台

栗山長門、尾崎悦子、松井大輔、小山晃英、渡邊功、橋口加名栄、大道智恵、岩井浩明、田中里佳、渡邊能行 . 壮年者における耐糖能障害と筋量は、皮質骨の骨代謝と関連する . 第 75 回日本公衆衛生学会総会 2016 年 10 月 26-28 日、大阪

松井大輔、渡邊功、山本俊郎、小山晃英、尾崎悦子、栗山長門、岩井浩明、大道智恵、田中里佳、金村成智、渡邊能行 . 唾液ストレスマーカーと口腔内状態に関する検討 . 第 75 回日本公衆衛生学会 . 2016 年 10 月 26-28 日 ; 大阪 .

Kuriyama N, Watanabe I, Miyatani F, Nakano K, Nomura R, Matsui D, Ozaki E, Koyama T, Nishigaki M, Yamamoto T, Mizuno T, Akazawa K, Takada A, Takeda K, Yamada K, Nakagawa M, Ihara M, Kanamura N, Friedland RP, Watanabe Y. Relationship between cariogenic bacteria (Cnm-positive *Streptococcus mutans*) and cerebral microbleeds in humans. VAS-COG World 2015 Tokyo (7th World Congress of the International Society for Vascular Behavioural and Cognitive Disorders). September 17, 2015; Tokyo, Japan

栗山長門、尾崎悦子、稲葉雅章、堀井基行、水野成人、黒川正夫、岩佐弘一、松井大輔、米田勇太郎、渡邊能行 . ヒト短時間睡眠下におけるレプチン-交感神経系の検討 . 第 17 回日本骨粗鬆症学会 2015 年 9 月 17 - 19 日 広島

尾崎悦子、栗山長門、松井大輔、渡邊功、小山晃英、稲葉雅章、山田真介、今西康雄、水野成人、米田勇太郎、渡邊能行 . 橈骨皮質骨厚および海綿骨骨密度と骨代謝調整因子の検討 . 第 17 回日本骨粗鬆症学会 2015 年 9 月 17 - 19 日 広島

栗山長門、尾崎悦子、稲葉雅章、堀井基行、水野成人、黒川正夫、岩佐弘一、松井大輔、米田勇太郎、渡邊能行 . 短時間睡眠者における骨量低下リスクおよび自律神経活動に関する横断的検討 . 第 16 回日本骨粗鬆症学会 . 2014 年 10 月 23 日、東京

松井大輔、尾崎悦子、弘田真央、瀬古千佳

子、阪田亜実、加藤里佳、鍋島加名栄、宮谷史太郎、渡邊功、栗山長門、渡邊能行 . 唾液ストレスマーカーと口腔内状態との関連に関する検討 . 第 73 回日本公衆衛生学会総会 . 2014 年 11 月 5-6 日、栃木・宇都宮

[図書] (計 0 件)

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

尾崎悦子 (OZAKI, Etsuko)
京都府立医科大学・医学研究科・助教
研究者番号 : 00438219

(2) 研究分担者

渡邊能行 (WATANABE, Yoshiyuki)
京都府立医科大学・医学研究科・教授
研究者番号 : 00191809

栗山長門 (KURIYAMA, Nagato)
京都府立医科大学・医学研究科・准教授
研究者番号 : 60405264

松井大輔 (MATSUI, Daisuke)
京都府立医科大学・医学研究科・助教
研究者番号 : 20613566

渡邊功 (WATANABE, Isao)
京都府立医科大学・医学研究科・助教
研究者番号 : 10636525