

平成 26 年 6 月 17 日現在

機関番号：16101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24650424

研究課題名(和文)慢性腎臓病の新たな栄養指導法開発を目指したリン負荷指数の理論と技術基盤の確立

研究課題名(英文) Establishment of phosphatemic index to develop a novel nutrition therapy for chronic kidney disease patients

研究代表者

竹谷 豊 (TAKETANI, Yutaka)

徳島大学・ヘルスバイオサイエンス研究部・准教授

研究者番号：30263825

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円、(間接経費) 870,000円

研究成果の概要(和文)：リン過剰摂取は、慢性腎臓病における全身性の骨ミネラル代謝異常の原因となり、さらには心血管疾患の合併リスクを上昇させると考えられている。食生活における過剰なリン摂取を回避するための栄養管理法の開発が求められていることから、本研究では食品毎の生体へのリン負荷度をリン負荷指数とし、その理論構築を目指した。その結果、若年健常成人を対象に測定した血清リン濃度曲線下面積を基に食品毎にリン負荷指数を求める方法を開発した。

研究成果の概要(英文)：Excess intake of phosphorus has been considered to increase chronic kidney disease -mineral and bone disease and risk of cardiovascular complications. As it has been needed to develop a novel nutrition management to prevent such complications in chronic kidney disease patients, we attempted to establish "phosphatemic index" to evaluate how each food can affect postprandial serum phosphorus levels. In this study, we developed an "phosphatemic index" based on time-dependent curve of postprandial serum phosphorus concentration in healthy young Japanese.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学・応用健康科学

キーワード：リン 栄養管理 慢性腎臓病

## 1. 研究開始当初の背景

学術的背景：慢性腎臓病患者は、増加の一途をたどっている。血液透析導入は、QOL を著しく低下させ患者に多大な身体的、経済的な負担を強いることになるだけでなく、国民医療費の増加にも大きく影響する。慢性腎臓病患者の病態進行を抑制する重要な手法の1つに、食事療法がある。腎臓は、栄養素代謝の老廃物を排泄する臓器である。特にタンパク質の代謝物は、含窒素化合物となり主に腎臓から排泄される。このため、腎機能患者にタンパク質の過剰な摂取を行うと腎臓に負担をかけることになり腎機能の悪化を招く。このような考え方から、タンパク質摂取を可能な限り抑制する低タンパク質食療法が慢性腎臓病患者の食事療法の主流として長らく行われてきている。一方で、低タンパク質食は、筋タンパク質の崩壊を招き、タンパク質栄養不良の状態を引き起こす。この結果、患者の栄養状態は悪化し、感染症などのリスクを高め、総死亡リスクを高めることになる。十分なエネルギー摂取により筋タンパク質の崩壊を防ぐことは可能であるが、高エネルギー・低タンパク質食の施行には高度な技術を要し、患者のコンプライアンスは低い。コンプライアンスの低下は、かえって栄養不良を助長させ、病態の悪化を招く。従って、栄養不良を起こさずに腎臓病の悪化ならびに心血管疾患などの合併症を防ぐような食事療法の開発が求められている。

## 2. 研究の目的

近年、タンパク質の摂取量よりもリンの摂取量が慢性腎臓病患者の生命予後を左右する上で重要であることを示唆する研究結果が報告されている(Am J Clin Nutr 2008)。また、我々は、リン酸塩を多く含む食事を多量に摂取すると健常人であっても食後2時間で高リン血症と診断される値にまで血中リン濃度が上昇し(食後高リン血症)、それとともに血管内皮機能が低下することを見いだした(JASN 2009)。これらのことから、慢性腎臓病患者では、食事からのリン摂取量すなわちリン負荷量をできるだけ少なくし、血中リン濃度の変化を抑制することが腎不全の進行と合併症予防に有効であると考えられた。しかしながら、現時点では、食品ごとの摂取量と血中リン濃度上昇との関係は、全くわかっていない。糖尿病やメタリックシンドロームの食事療法では、糖負荷指数(Glycemic Index: GI)と呼ばれる食品ごとに食後血糖上昇の度合いを示す目安が開発され、一定の効果を上げている。そこで、本研究では、食後血中リン濃度上昇の指標としてリン負荷指数(Phosphatemic Index: PI)を開発し、リン負荷指数を用いた慢性腎臓病患者の新たな食事療法の理論と方法論の確立を行うことを目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1) リン負荷指数(Phosphatemic Index)の開発

これまでの研究(Nishida, et al. Kidney Int 70:2141-2147, 2006, Shuto, et al. J Am Soc Nephrol 20: 1504-1512, 2009)より、食後2時間で血中リン濃度はピークとなる。その後6-8時間かけて次第に低下する。このため、食後6時間までの血中リン濃度の経時変化曲線を作成し、曲線下面積(AUC)を求め、この値を基にリン負荷指数を算出することとした。リン負荷指数は、基準となる食品に対する相対的な食後血中リン濃度上昇指数である。このため、基準食品の選定が肝要である。ここでは、最もリン吸収が良いと考えられる200mgのリン酸サプリメント摂取時の食後6時間の血中リン濃度経時変化曲線のAUCを基準と考え、被験者10名を対象に基準値の算出を行う。また、リン負荷の指標としては血中PTH濃度や尿中リン排泄量も良い指標となることから、血中リン濃度に加えてならびに血中副甲状腺ホルモン(PTH)濃度および1時間ごとの尿中リン排泄量を測定し、それぞれ経時変化曲線と曲線下面積を求め、基準食の曲線下面積(AUC)に対する対象食品摂取時の割合を求めることとした。血中リン濃度変化を基に算出したリン負荷指数とPTHや尿中リン排泄量に基づくリン負荷指数について比較検討するとともに、生体へのリン負荷の度合いを評価する方法としての妥当性について検討した。

### (2) 食品ごとのリン負荷指数(Phosphatemic Index)の測定

代表的なリン供給源となる食品を選定し、これらの食品に含まれるリンの値が200mgに相当する食品を一度に摂取させ、その後経時的に採血を行い、血中リン濃度の変化ならびにPTH濃度の変化を測定する。AUCを算出し、基準となるリン酸サプリメント200mgに対する割合を算出することによりリン負荷指数を算出した。

## 4. 研究成果

本研究において、成人若年健常者10名を対象に、リン負荷指数の評価を行うための適切なリン投与量と代表的な食品のリン負荷度を評価し、リン負荷指数算出法の検討を行った。まず、リン負荷状態を適切に評価し、かつ評価可能な必要最低投与量を決定するために、同一の食品で50mg~400mgのリンを含む食品を摂取させ、食後の血清リン濃度、副甲状腺ホルモン濃度、尿中リン排泄量を評価した。その結果、200mg以上のリンを摂取させることで十分な評価が可能であることが明らかとなった。また、200mgのリンを含む、リン酸ナトリウム水溶液を基準とし、実際の

食品で食後血清リン濃度、副甲状腺ホルモン濃度、尿中リン排泄量変化を比較した。

その結果、リン酸ナトリウム水溶液と同等の血清リン濃度、副甲状腺ホルモン濃度の上昇を引き起こす群、血清リン濃度の上昇はわずかであるが、副甲状腺ホルモンの分泌が亢進する群、血清リン濃度も副甲状腺ホルモンもほとんど上昇しない群に大別できることが明らかとなった。

リン吸収率の高い食品は、基本的に食後の血清リン濃度を上昇させやすいことが明らかとなった。また、腹腔除染ホルモンの分泌量は、血清リン濃度-時間曲線に影響し、食後の副甲状腺ホルモンの分泌量が少ない食品であり、腎臓でのリン排泄が促進されず、血清リン濃度が高く保持され、結果的に血清リン濃度-時間曲線下面積がより大きくなることを見出した。

これらの結果から単純に血清リン濃度上昇やPTH上昇から導かれるリン負荷指数を算出し評価することが可能となったが、一方でこれらの指数で単純に比較しただけでは不十分であることも明らかとなった。今後、総合的に評価できる指標の開発に取り組むとともに、評価する食品数を増やして評価法の妥当性の検証を行う必要があると考えている。

今後、本研究が継続され発展すれば、慢性腎臓病患者では、食後高リン血症が腎機能の低下ならびに心血管疾患をはじめとする合併症の進行に関与しているという腎臓病栄養学における新たな概念を確立し、さらにその予防のための具体的な食事療法を提案することが可能となる。これらは、合併症に苦しむ多くの慢性腎臓病患者の栄養管理において、栄養状態を改善し、最大の死因である心血管疾患の予防、QOLの改善を達成できる画期的な手法となり得る。さらには、高騰する慢性腎臓病および透析治療に関わる医療費の削減にも貢献できる。

さらに、本法の開発により、長年不明であった血中リン濃度が高くなるのが悪いのか、食事からのリン負荷が悪いのかという論争に対しても結論を下すことができると考えている。すなわち、本法を用い、実際に慢性腎臓病患者を対象に無作為割り付け介入による臨床試験を行うことで、食事からのリン負荷が生命予後を左右するのかどうかを解明することに貢献できる。この考え方が正しいことが証明されれば、食後血中リン濃度上昇をなるべく起こさないような食事を行うことで慢性腎臓病の進行を抑制できるだけでなく、健常者にとっても生体に負荷の少ない新たな食事を提案できることになり、様々な生活習慣病予防に貢献できることが期待される。

## 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 3 件)

1. Takeda E, Yamamoto H, Yamanaka-Okumura H, Taketani Y. Increasing dietary phosphorus intake from food additives: potential for negative impact on bone health. *Adv Nutr*. 5: 92-97, 2014. doi: 10.3945/an.113.004002.

2. Taketani Y, Yamanaka-Okumura H, Yamamoto H, Takeda E. Role of nutrient transporters in lifestyle-related diseases. *J Phys Fitness Sports Med*. 2: 409-416, 2013. doi: 10.7600/jpfsm.2.409

3. Takeda E, Yamamoto H, Yamanaka-Okumura H, Taketani Y. Dietary phosphorus in bone and quality of life. *Nutr Rev* 70: 311-321, 2012. doi: 10.1111/j.1753-4887.2012.00473.x.

〔学会発表〕(計 9 件)

1. 松浦明香, 他. 食品中リンの生体利用率の評価. 第 57 回日本腎臓学会学術総会. 2014 年 7 月 4 日~6 日, パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

2. 竹谷 豊, 他. 食品毎のリン生体利用率の違いを利用したリン制限食の可能性. 第 2 回日本腎不全栄養研究会学術集会・総会. 2014 年 6 月 29 日. 新大阪ブリックビル(大阪府大阪市)

3. 竹谷 豊. Emerging roles of sodium-phosphate transporters in mineral metabolism, diseases and beyond. 日本薬物動態学会第 28 回年会(招待講演). 2013 年 10 月 9 日~11 日, タワーホール船堀(東京都江戸川区)

4. 竹谷 豊, 他. CKD-MBD の管理における食事性リン. 第 58 回日本透析医学会学術集会・総会(招待講演). 2013 年 6 月 20 日~23 日. 福岡国際会議場(福岡県福岡市)

5. Taketani Y, et al. Health effect of phosphorus: cardiovascular disease and mortality. 8th Asia-Pacific Conference on Clinical Nutrition. (招待講演). 2013 年 6 月 9 日~13 日. 東京ベイ舞浜ホテルクラブリゾート(千葉県浦安市)

6. 竹谷 豊. リン代謝異常と血管機能障害. 第 27 回 ROD 研究会(招待講演). 2013 年 2 月 9 日, 名古屋キャッスルプラザホテル, 愛知県名古屋市

7. 竹谷 豊. 腎疾患におけるリン、たんぱく質. 第 16 回日本病態栄養学会年次学術集会 (招待講演). 2013 年 1 月 12 日~13 日、国立京都国際会館, 京都府京都市

8. Yamamoto H, et al. The expression profiling of intestinal nutrient transporter and channel genes in rat with renal failure. American Society of Nephrology Kidney week 2012. 2012 年 10 月 30 日~11 月 4 日、San Diego Convention Center. San Diego, CA, USA

9. Nakao M, et al. Dietary phosphate restriction prevents renal anemia in chronic kidney disease model rats. American Society of Nephrology Kidney Week 2012. 2012 年 10 月 30 日~11 月 4 日、San Diego Convention Center. San Diego, CA, USA

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕  
出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕  
ホームページ等  
なし

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

竹谷 豊 (TAKETANI, Yutaka)  
徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス  
研究部・准教授  
研究者番号: 30263825

##### (2) 研究分担者

なし

##### (3) 連携研究者

なし

##### (4) 研究協力者

大南 博和 (OHMINAMI, Hirokazu)  
徳島大学大学院・栄養生命科学教育部・大学  
院生

池田 翔子 (IKEDA, Shoko)  
徳島大学大学院・栄養生命科学教育部・大学  
院生

中橋 乙起 (NAKASHI, Otoki)  
徳島大学大学院・栄養生命科学教育部・大学  
院生

中尾 真理 (NAKAO, Mari)  
徳島大学大学院・栄養生命科学教育部・大学  
院生

アブドリ マルジャンハン (ABUDULI,  
Maerjianghan)  
徳島大学大学院・栄養生命科学教育部・大学  
院生

上田 遙香 (UEDA, Haruka)  
徳島大学大学院・栄養生命科学教育部・大学  
院生

山崎 通世 (YAMASAKI, Michiyo)  
徳島大学大学院・栄養生命科学教育部・大学  
院生

伊美 友紀子 (IMI, Yukiko)  
徳島大学大学院・栄養生命科学教育部・大学  
院生

勝本 美咲 (KATSUMOTO, Misaki)  
徳島大学大学院・栄養生命科学教育部・大学  
院生

谷口 由莉 (TANIGUCHI, Yuri)  
徳島大学大学院・栄養生命科学教育部・大学  
院生

木藤 有紀 (KITO, Yuki)  
徳島大学大学院・栄養生命科学教育部・大学  
院生