

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 9 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591215

研究課題名(和文)慢性腎臓病患者における骨質構成要因の探索

研究課題名(英文)A search of factors determining bone quality in patients with chronic kidney disease

研究代表者

風間 順一郎(Kazama, Junichiro)

新潟大学・医歯学総合病院・准教授

研究者番号：10345499

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円、(間接経費) 630,000円

研究成果の概要(和文)：慢性腎臓病では骨が脆くなるという通説が正しいことを近代的臨床研究によって証明した。この骨脆弱性に全身性ミネラル代謝異常の寄与は少なく、むしろ尿毒症自体が可逆的に材質特性を劣化させて弾性骨強度が低下することの意義が大きいことが実験によって示された。

この事実から、我々はCKD-MBDとは明らかに異なる尿毒症性骨粗鬆症という新たな疾患概念を提唱した。尿毒物質による骨材質特性の直接的な修飾というコンセプトは、慢性腎臓病患者の骨診療パターン改善に寄与するだけでなく、老人性骨粗鬆症の病態生理メカニズム解明の新たな糸口となる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：We proved the common view that a bone fragility increases in patients with chronic kidney disease by a modern clinical study method. In vivo experimental studies revealed that the contribution of abnormal systemic mineral metabolism to the bone fragility was quite limited while uremic toxins directly and reversibly modified bone material properties that lead a deterioration of bone elastic mechanical properties in uremic condition.

From these findings, we proposed a new disease concept of "uremic osteoporosis", which is clearly distinct from CKD-MBD. The concept of direct modification of bone material properties by uremic toxins would not only help improving the clinical practice pattern on bone in patients with chronic kidney disease, but also provide a possible new key to elucidate the pathophysiology of senile osteoporosis.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：腎臓内科学

キーワード：尿毒物質 骨粗鬆症 慢性腎臓病 分光分析 臨床研究 弾性力学特性

1. 研究開始当初の背景

慢性腎臓病患者の骨は折れやすいのではないかという漠然とした一般通念があった。その一方で、研究開始当時には、一般の原発性骨粗鬆症患者とは異なり慢性腎臓病患者の骨折リスクは骨密度測定値では予見できないのではないかという意見が支配的だった。

以上の意見が正しいと仮定すれば、慢性腎臓病には骨量以外にこれに匹敵/凌駕する骨脆弱性促進因子が働いていると想定された。言い換えれば、すなわち慢性腎臓病患者に顕著な骨質規定因子である。

このやや前に、慢性腎臓病に伴う全身性のミネラル代謝異常とこれに基づく諸症状は一つの不可分な症候群であると見なす考えが提唱され、この病態が CKD-MBD と命名された。これに伴い、慢性腎臓病患者に見られる様々な骨代謝異常も CKD-MBD の部分症状であると見なす意見が支配的になった。

ただし、全身性ミネラル代謝異常が慢性腎臓病患者の骨脆弱性の主たる促進因子であるとする客観的な証拠はなかった。従って、慢性腎臓病患者の骨質規定因子が不明である事態に変わりはない。

2. 研究の目的

- 1) 慢性腎臓病患者の骨脆弱性が本当に増強しているかどうかを確認する
- 2) 慢性腎臓病病態におけるミネラル代謝異常/骨代謝回転と骨構造特性との関係を明らかにする
- 3) 慢性腎臓病病態におけるミネラル代謝異常/骨代謝回転と骨材質特性との関係を明らかにする
- 4) 慢性腎臓病病態において変化する具体的な骨材質特性因子を同定する
- 5) 慢性腎臓病病態における骨材質特性変化の誘発因子を解明する

3. 研究の方法

- 1) 日本透析医学会統計調査データを用いて透析患者の骨折リスクを算定し、一般人口とのリスク比率を計算する
- 2) 透析患者の腸骨生検骨サンプルを用いてその三次元的顕微構造特性と生化学データやテトラサイクリン標識に基づく形態計測値から得られた骨代謝回転を比較する
- 3) 5/6 腎結紮にて慢性腎臓機能障害状態にしたラットから骨サンプルを取り出し、ラマン分光法で判定量的に生化学分析を行うとともに DMA 法で非破壊的に弾性力学特性を定量評価し、この両者の関連を検討する

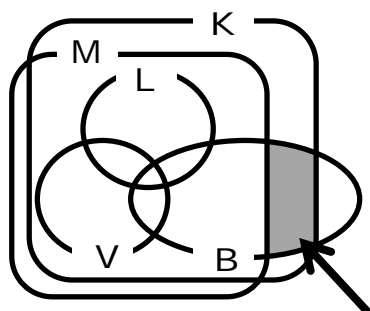
- 4) 3)の実験において副甲状腺機能亢進状態と正常副甲状腺機能状態の両モデル間を比較する
- 5) 3)の実験において経口尿毒物質着薬の薬効を検討する

4. 研究成果

- 1) 透析患者の新規大腿骨近位部骨折発症リスクは一般人口に比較して男性で6.2倍、女性で4.9倍と著しく高かった。このリスクの上昇は年齢、性別、糖尿病、地域差など既知の骨粗鬆症促進因子とは独立で、慢性腎臓病にある程度特異的な骨脆弱性促進因子が存在することを示した。また、ここで得られたリスクの増大は副甲状腺機能障害や Ca/P 濃度の異常から得られうるリスクの増大を遥かに上回り、この未知の因子とミネラル代謝異常との関係が希薄であることを強く示唆した。
- 2) 透析患者において骨代謝回転は海綿骨の分岐を含む表面形状の複雑さと有意に相関していた。しかしこの表面形状の変化は連結性などトポロジー変化を来すレベルには至っておらず、従って骨質規定因子としての意義は小さいと判断された。
- 3) ラットにおいて、腎機能は大腿骨の弾性力学特性と緊密に関連した。この腎機能障害に伴う弾性力学特性の低下は骨コラーゲン配向性の乱れ、生理的架橋蛋白の成熟阻害、非生理的架橋蛋白の絶対増加、炭酸リン酸比の増加、ミネラルマトリックス比の増加などと関連していた。
- 4) 上記の骨材質特性変化のうち炭酸リン酸比の増加、ミネラルマトリックス比は骨代謝回転に主に依存し、骨コラーゲン配向性の乱れ、生理的架橋蛋白の成熟阻害、非生理的架橋蛋白の絶対増加などは依存していなかった。弾性力学強度と関連していたのは後者のグループであった。
- 5) 経口吸着薬の AST-120 は血中の尿毒物質濃度を低下させるが、腎機能やミネラル代謝障害に対しては影響を及ぼさない。この AST-120 が与えられたラットでは分光分析に寄る骨の材質特性変化が緩和されると同時に、弾性力学強度の低下がある程度レスキューされた。この結果は慢性腎臓病状態における骨脆弱性がミネラル代謝の異常ではなく尿毒物質によって直接引き起こされたもので、しかもその変化は可逆性であることを強く示唆した。

以上の経緯を踏まえ、我々は従来の CKD-MBD とは異なり「慢性腎臓病に特異的

あるがミネラル代謝異常を介さず強度を低下させる代謝性骨疾患 = 尿毒症性骨粗鬆症」という新しい疾患概念を提唱するに至った。



K: 慢性腎臓病に特異的な病態
M: 全身性ミネラル代謝異常
L: 検査値の異常
V: 血管石灰化
B: 骨代謝の異常
灰色部: 尿毒症性骨粗鬆症

尿毒症性骨粗鬆症のコンセプトは、近年になって顕著になってきた「慢性腎臓病患者にもミネラル代謝対策とは別に脆弱性骨折予防を行おう」という国際的潮流を理論的に支える学説となった。また、その根幹の病理生化学的メカニズムである「尿毒素による直接的な骨基質の修飾による骨材質特性劣化」というコンセプトは、単に慢性腎臓病患者の診療パターンの再検討に繋がるだけでなく、老人性骨粗鬆症の発症機序に迫る新たな鍵となる可能性がある。今後の研究の発展によって、より国民の健康と福祉に貢献できることを期待する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 5 件)

- 1) 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 in press* 査読有り
- 2) Wakasugi M, Kazama JJ, Wada A, Taniguchi M, Tsubakihara Y, Iseki K, Narita I. Regional variation in hip fracture incidence among Japanese hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 18:162-166, 2014 査読有り
- 3) Kazama JJ, Iwasaki Y, Fukagawa M. Uremic osteoporosis. *Kidney Int Suppl* 3, 446-450, 2013 査読有り
- 4) Iwasaki Y, Kazama JJ, Yamato H, Shimoda H, Fukagawa M. Accumulated uremic

toxins attenuate bone mechanical properties in rats with chronic kidney disease. *Bone* 57:477-483, 2013 査読有り

- 5) Wakasugi M, Kazama JJ, Taniguchi M, Wada A, Iseki K, Tsubakihara Y, Narita I. Increased risk of hip fracture among Japanese hemodialysis patients. *J Bone Miner Metab* 31:315-322, 2013 査読有り

〔学会発表〕(計 18 件)

- 1) Iwasaki Y, Kazama JJ, Yamato H, Fukagawa M. Altered material properties are responsible for bone fragility in rats with chronic kidney disease The 46th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Nov.8 2013, Atlanta, GA, USA.
- 2) 岩崎 香子、桑原恵美子、菅野三喜男、風間順一郎: 腎機能低下における骨弾性率と骨密度との関係 第 58 回日本透析医学会総会 2013 年 6 月 22 日 福岡
- 3) 丸山 之雄、横山啓太郎、重松 隆、谷口 正智、風間順一郎、細谷 龍男: 慢性血液透析患者における血中 ALP 値と生命予後の検討 第 58 回日本透析医学会総会 2013 年 6 月 22 日 福岡
- 4) 風間順一郎: 尿毒症性骨粗鬆症 第 58 回日本透析医学会総会 2013 年 6 月 21 日 福岡
- 5) Kazama JJ, Matsuo K, Yamamoto S, Kawamura K, Wakasugi M, Narita I. Three-dimensional Morphological Analyses Revealed that Bone Volume Indicates Trabecular Length and Branching in CKD-MBD The 2nd Joint Meeting of International Bone and Mineral Society and the Japanese Society of Bone and Mineral Research June.1 2013, Kobe, Japan.
- 6) Iwasaki Y, Kazama JJ, Matsuzaki A, Nakano T, Yamato H, Fukagawa M. Accumulated Uremic Toxin Deteriorates Bone Material Properties in Rats with Chronic Kidney Disease The 2nd Joint Meeting of International Bone and Mineral Society and the Japanese Society of Bone and Mineral Research June.1 2013, Kobe, Japan.
- 7) Iwasaki Y, Kazama JJ, Yamato H, Fukagawa M. Accumulated Uremic toxins including Indoxyl Sulfate Disturbs Bone Elastic Properties in Rats with Chronic Kidney Injury The 45th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Nov.10 2012, San Diego, CA, USA.
- 8) Maruyama Y, Yokoyama K, Shigematsu T, Taniguchi M, Kazama JJ, Hosoya T A

Higher Serum Alkaline Phosphatase Is Associated with Increased Mortality among Patients Receiving Hemodialysis in Japan The 45th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Nov.9 2012, San Diego, CA, USA.

- 9) Iwasaki Y, Kazama JJ, Yamato H, Fukagawa M. Kidney Dysfunction Exacerbate Bone Strength through Changing Bone Material Composition ISN Nexus Symposium 2012 Bone and Kidney, Sep.22 2012, Copenhagen, Denmark
- 10) Kazama JJ, Wakasugi M, Narita I. Uremia is a potential risk for hip fracture independently from mineral metabolic condition The 1st Global Congress of Fragility Fracture Network Sep.8 2012, Berlin, Germany.
- 11) 風間順一郎：慢性腎臓病と骨折 第 14 回日本骨粗鬆症学会総会 2012 年 9 月 30 日 新潟
- 12) 岩崎 香子、松垣あいら、中野 貴由、風間順一郎、深川 雅史、大和 英之：慢性腎臓病における易骨折性には骨質因子の変化が関与する 第 14 回日本骨粗鬆症学会総会 2012 年 9 月 29 日 新潟
- 13) 若杉三奈子、風間順一郎、谷口 正智、和田 篤志、井関 邦敏、椿原 美治、成田 一衛：一般住民の大腿骨頸部骨折発症率で認められる地域差は血液透析患者でも認められる 第 14 回日本骨粗鬆症学会総会 2012 年 9 月 29 日 新潟
- 14) 岩崎 香子、風間順一郎、大和 英之、深川 雅史：第 55 回日本腎臓学会総会 2012 年 6 月 3 日 横浜
- 15) Iwasaki Y, Kazama JJ, Yamato H, Fukagawa M. Uremic toxins exacerbate bone mechanical property in chronic kidney disease The 44th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Nov.11 2011, Philadelphia, PA, USA.
- 16) Wakasugi M, Kazama JJ, Taniguchi M, Wada A, Iseki K, Tsubakihara Y, Narita I. Increased risk of hip fracture among hemodialysis patients masks the influence of ethnic difference The 44th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Nov.11 2011, Philadelphia, PA, USA.
- 17) 風間順一郎：CKD 患者の骨病変－形態学的アプローチ 第 29 回日本骨代謝学会総会 2011 年 7 月 30 日 大阪
- 18) 若杉三奈子、風間順一郎、成田 一衛：わが国の透析患者の大腿骨頸部骨折発症率は米国白人患者より低い可能性がある 第 56 回日本透析医学会総会 2011 年 6 月 19 日 横浜

〔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 特になし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

風間 順一郎 (KAZAMA Junichiro)

新潟大学医歯学総合病院・准教授

研究者番号：10345499