



新潟大学医学部総合病院 血液浄化療法部 准教授
風間 順一郎

はじめに

古生代オルドビス紀、勇気ある原初魚類の一群が海水環境から汽水・淡水環境へと進出した。いや、これは「進出」ではなく「生き残りを賭けた逃亡」であったのだろう。無脊椎動物たちが支配者として君臨する古生代の海に、弱者である原初魚類が繁栄する道は残されていなかった。結果的に、彼らはこの危険な賭けに勝利する。その末裔たちは、やがて棲息環境を陸、空、そして再び海へと拡張し、この地表を制覇するに至った。私たち人類もまた、その栄えある一族に属している。

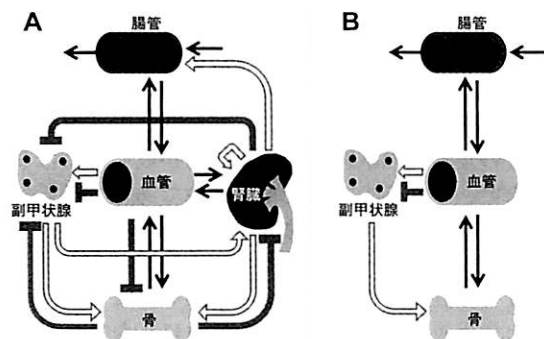


図1 ミネラル代謝ネットワーク

- A 生理状態でのミネラル代謝ネットワーク
B 腎臓が機能を喪失した個体におけるミネラル代謝ネットワーク

このネットワークの構成員はほとんどが「海を守る臓器群」に属している。腎臓はこの緊密なネットワークの主要な交差点に位置しているため、その機能が失われるとネットワークは根底から崩壊する。興味深いことに、腎臓が失われると腎臓以外のネットワーク構成員間の情報伝達の一部も機能停止状態に陥ることがわかってきた。そのメカニズムは必ずしも詳細に解明されていない。

脊椎動物がこの壮大なミッションをやり遂げた秘訣は体内に「海」を抱え込むことに成功したことにある。生体成分の組成が海水の組成に似ていることは良く知られた事実であり、これは細胞や生物が海水中で進化してきたことの証拠であるとする意見もある。海水中に棲息していれば生体成分を海に近づけることはさほど難しくない。しかし、魚類が汽水・淡水に進出するためには「外部に頼らず自律的に体液成分を調整する」という大きな壁を乗り越える必要があった。更に陸上に進出するにあたっては、乾燥に耐える、酸素を空气中から取り込む、重力に耐える、などの新たな課題が持ち上がった。脊椎動物はこれらを全てクリアすることによって、ついに完全に陸上生活に適応した種へと進化するのである。原初魚類が海を後にしてからわずか1億年。この生物進化としては比較的短い期間内に棲息環境の変化に対応して進化してきた諸臓器は腎臓、肺、骨、皮膚、副甲状腺、副腎などであり、これらは時に単独に、しかし多くの場合は協調しながら、脊椎動物の体内にある「海」を守っている。神経・循環・消化吸収など、もっと原初的な生物にもみられる機能を司る臓器群とは一線を画す「海を守る臓器群」として、脊椎動物の体内で一つのグループを形成している。

ミネラル代謝もこのようなスキームの枠内で理解される。脊椎動物のミネラル代謝を司る臓器群とその相互関係を図1Aに示した。この緊密なネットワークは、ほとんどが「海を守る臓器群」によって構成されている。このメンバーの誰か一人でも欠ければミネラル代謝は立ち行かなくなり、「海」を失った生体は死に至る。それが古生代後期以降4億年に及ぶ陸棲脊椎動物の定めで

あった。

20世紀後半、人類は血液透析を実現化し、この結果、ヒトは腎臓の機能を喪失してもただちに生命を奪われることはなくなった。しかし、血液透析は失われた腎臓の全ての機能を代行するものではなかった。ミネラル代謝に関して言えば、血液透析は血中のミネラル濃度を間欠的に調整するが、内分泌機能は受け手としても送り手としても代行しない。ミネラル代謝のネットワークは図1Bのように簡略化され、腎臓からの直接的／間接的制御を失った副甲状腺や骨は暴走を始めてしまうのである。この病態は、今日 Chronic Kidney Disease related Mineral and Bone Diseases = CKD-MBD と命名され、広く認知されるに至った¹⁾。CKD-MBD とは、自然の摂理に反して腎臓を失ってもなお生きることを選択した人類の前に、新たに立ち上がった壁である。

CKD-MBD という疾患

CKD-MBD とは「骨や心血管障害を引き起こしうる慢性腎臓病に伴う全身性のミネラル代謝異常」と定義され、「骨代謝の異常」「検査値の異常」「石灰化の異常」の三つの要素によって構成されている(図2A)。この疾患概念が確立された結果、従来から広く用いられてきた「(腎性)二次性副甲状腺機能亢進症」や「腎性骨異常栄養症」という

病態名は、もはや独立した疾患とは見なされなくなった。

この疾患概念の中で最も注目すべき点は、心血管障害を全身性ミネラル代謝障害の延長上にある病態であると定義したことである。もちろん、ミネラル代謝障害が心血管障害の唯一の原因であるわけではない。しかし、少なくともその進展に寄与する一因である。今日の段階では、未だこれは「石灰化の異常」の中の一表現型として血管石灰化などの限定された病態を念頭に置くことが一般的である。その一方で、ミネラル代謝異常の心血管障害に及ぼす影響がこれに留まらないことは世界中の研究者がうすうす感づき始めたところであり、近い将来にはおそらく解釈が拡大されていくに違いない。

このように、CKD-MBD 診療の中心は心血管障害の予防や生命予後の改善へとシフトされつつあり、その傾向は年々鮮明化してきている。一方、やはり CKD-MBD を構成する3つの柱の一つであると定義された「骨代謝の異常」に対しては近年これといった発展が見られない。慢性腎臓病患者の骨代謝は健常者の状態から大きく逸脱しており、骨組織を観察すればそれは容易に確認できる²⁾。そして透析患者が大腿骨頸部骨折を起こす危険は一般人口の5～6倍にも上るとも試算されている。ところが、薬物的に全身のミネラル代謝へ介入を試みても、なかなか透析患者の骨折は減少しない。それどころか、昨今は「ミネラル代謝の指標と骨折の頻度の間にははっきりした関連が認められない」という首を傾げるような報告も相次いでいる^{3), 4)}。

この事象群を眺め渡すと、まるで辻褃が合っていないかのように思えるかもしれない。しかしこれらは発想を転換して見直すことによって、すっきりと理解することもできるのだ。確かにCKD-MBD とは「骨代謝の異常」「検査値の異常」「石灰化の異常」の3つの柱から成り立つ病態である。しかしその定義はあくまでも「骨や心血管障害を引き起こしうる慢性腎臓病に伴う全身性のミネラル代謝異常」なのだ。ならば慢性腎臓病に伴う病態であっても全身性のミネラル代謝異常に起因しない骨代謝の異常があってそれが骨脆弱性の主因であると考えれば全て問題は矛盾なく説明できる

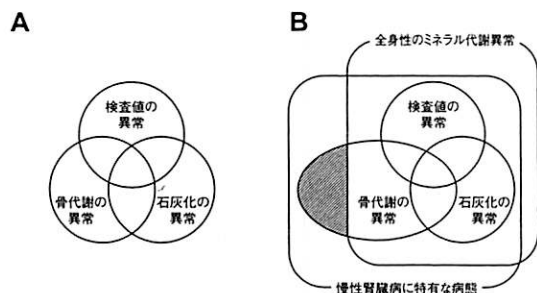


図2 CKD-MBD の3つの要素の関係

A 汎用されている概念図

B より定義に忠実に示した概念図

斜線部分は全身性のミネラル代謝異常に由来しないのでCKD-MBDの部分症状と見なすことはできない。しかし、それでも慢性腎臓病に特有な骨代謝の異常である。この部分に骨強度を規定する因子が存在しているならば、現状を矛盾なく説明することができる。

ではないか (図 2B)。この考えに基づいて、筆者らは慢性腎不全病態での骨をミネラル代謝に拘泥せずに解析する試みを行っている^{51, 61}。

CKD-MBD は2005年秋に提唱されたばかりの新しい疾患概念である。馴染の乏しい概念だけに積極的にプロモーションしようとして、逆に何でもかんでも CKD-MBD のレッテルを貼ろうとし過ぎてしまったのかもしれない。目新しい流行に踊らされて浮足立つことなく、慎重に病態を吟味し続けることの重要性を再確認したい。

ミネラル代謝を担う新しいメンバーたち

筆者が大学院生として骨細胞生物学に取り組み始めた1990年代初めには、破骨細胞前駆細胞と骨芽細胞が直接接触した状態で初めて破骨細胞が形成されるという現象は既に知られていたが、その分子的メカニズムは不明であった。これが RANKL、RANK と呼ばれる膜結合型分子と osteoprotegerin = OPG と呼ばれる分泌型分子との3者の綱引きで調整されていることが判明したのは筆者が豪州に留学中の1996年から1998年にかけてのことである。この骨細胞生物学領域における一大ブレイクスルーを現在進行形で実感できたのは貴重な体験だった。この経験と知識を CKD-MBD (当時はまだこの呼び名はなかったが) の病態解明に役立てようと決意して、筆者は勇んで帰国したのである。

筆者が目をつけたのは「副甲状腺ホルモンに対する骨抵抗性の増強」と呼ばれる慢性腎臓病に特有の不可思議な現象だった。この現象自体は1970年代からその存在が知られており、慢性腎臓病患者に副甲状腺機能亢進症が発症するメカニズムの一つと目されていた⁷。筆者は「骨抵抗性の増強とはすなわち破骨細胞形成の障害である」と考え⁸、それならば「尿毒症血清中には何らかの破骨細胞形成阻害因子が含まれているのではないかと推測した。果たして慢性腎臓病患者の血中 OPG 濃度は破骨細胞形成を十分に阻害する濃度まで上昇しており⁹、実際にこの濃度と患者生検骨の骨吸収パラメーターとの関連を示唆する所見も得られた¹⁰。今日、慢性腎臓病病態で骨抵抗性を増強させる因子は他にも複数知られるようになった¹¹。かつては一般に「尿毒症では骨が溶けやす

い」と信じられていたが、昨今では「尿毒症では実は骨が溶けにくい」という筆者らの提唱に沿ってコンセンサスが得られるようになった¹²。これははっきりとしたこの分野における革命である。

慢性腎臓病病態における骨抵抗性についての解析が一段落したころ、奇妙な因子が注目されるようになった。P 利尿因子の Fibroblast Growth Factor 23 = FGF23 である。当時この物質は腫瘍性骨軟化症の原因因子として同定されていた¹³、しかし FGF23 がそんな小さな器に収まりきるような代物ではないことはこの物質に少しでも関わったことがある者なら誰にでも容易に予測できることであった。筆者は同好の仲間たちと一緒に慢性腎臓病と FGF23 との関連の解析に着手した。

結果は驚きの連続だった。ヒトの FGF23 は骨で産生されること¹⁴、慢性腎臓病患者の血中 FGF23 濃度は著しく上昇していること¹⁵、これが狭義の二次性副甲状腺機能亢進症発症メカニズムであるトレードオフ仮説において「隠れキャラクター」としてこっそり重要な役割を果たしていたこと¹⁶、それまでの外因性活性型ビタミン D 治療や将来の副甲状腺機能亢進症の進展などを正確に予測する因子であること¹⁷、などなど、次から次へと新しいことが見つかった。先に説明した RANKL、RANK、OPG の出現によってそれまでの骨細胞生物学の記述は全面的な書き改めが必要になったが、今度は FGF23 の出現によってそれまでのミネラル代謝についての教科書の記述がほとんど無意味なものになったのである¹⁸。

このように、2000年代に入ってからわずか10年余りで、筆者は骨・ミネラル代謝の画期的なブレイクスルーを2回も経験した。いや、他にも中小のブレイクスルーなら数えきれないほどある。そして今後も現れるであろう。ミネラル代謝のメカニズムやそれを司る因子群は、きっと未だにその全貌を私たちの前に現していないのだ。図1に示したミネラル代謝ネットワークの中にも、実は未知の「隠れキャラクター」たちが他に大勢いて、人知れず大切な任務を果たしているに違いない。それらをあぶり出してネットワーク図の最終バージョンを完成させるには、まだまだ多くの研究が必要なのだろう。

後日談がある。ここで触れたOPGもFGF23も、その血中濃度が高ければ高いほど生命予後が不良であることが判明し^{19)・20)}、昨今また改めて注目を集めている。OPGの場合、この現象はおそらく動脈硬化が血管骨化²¹⁾という側面を持つことの表れであるためであろう。FGF23にも同様なメカニズムは考慮しうるが、しかしこちらの場合は必ずしもそれだけではないかもしれない。

Pの謎

先項で「生体成分の組成は海水の組成に良く似ている」と述べた。実は例外がある。Pである。Pは生体の構成成分としてはH、O、C、N、Na、Caに次いで7番目に多い。ところが海水中のPの含有量は僅かである。環境汚染に伴って海洋や湖沼のP含有量が増えるとたちまちプランクトンが大発生する。このことからわかるようにPはバイオマスの上限を規定するボトルネックである。

Pは生命活動に必須である。そもそも細胞膜の主要構成成分はリン脂質である。エネルギー代謝時には電子伝達系とカップリングして酸化リン酸化が進む。そして遺伝情報を次世代に伝える核酸にもPは含有される。すなわち、細胞にとってその構造にも機能にもPを欠くことはあり得ないのだ。これほどまでにPが重要であったため、生物は何にも優先してこれを確保することを至上命題とする生き残り戦略を取ってきた。かくしてPはバイオマスのボトルネックとなったのである。その結果、今日の地表上ではPがほとんど生体内や生体由来物内に局在するという異常な事態が生じている。

ヒトのP代謝の仕組みをおさらいする際には、以上のような背景を念頭に置いておくと理解しやすい。すなわち、IIB型Na-P共輸送体という能動輸送系が機能するしないに関わらず、経口摂取されたPの量と実際に消化管から吸収されるPの量はほぼパラレルである。言い換えれば、Pが生体に取り込まれるゲートウェイには鍵をかけることができない。このため、食事を摂取すると通常は一過性にPの過剰吸収が起こる。ところが高P血症は急性毒性を示さないため、これは生体にとって不利益を生み出さない（筆者注：昨今話題

になっている大腸ファイバー検査の前処置薬によって誘発される急性リン酸腎症²²⁾とはPが糸球体濾過によって尿管管に排泄されてからの病態、すなわち狭義には体外に排泄されてからの病態である)。そして過剰になったPを利尿によって排泄し、この排泄過程を厳密に調整することで血中のP濃度を維持するのである。実際に、PTHやFGF23など主要なP代謝因子の主要標的臓器は腎臓であり、しかもそこで尿管管P再吸収を抑制することがその作用メカニズムとなっている。このようにPは「大量摂取・大量排泄」がその代謝の基本戦略である。これは不足しないことを第一に考えなければならないPに特化した戦略であるといえよう。

ところが腎臓が機能しない慢性腎臓病患者では予想外の出来事が起こった。見境なく吸収される過程は変わらないのに排泄による調節ができなくなってしまった結果、Pが蓄積してしまったのである。そして急性毒性はないはずの高P血症は、しかし長期にわたって継続すると老化を進めたり、平均寿命を短縮したりすることがわかってきた。これは慢性腎臓病という病態があったからこそ判明した事実であるが、近年では血清P値の高さと動脈硬化など老化・寿命を思わせる徴候との関連は腎機能正常者の間にも確認され、それどころか哺乳類内では種を超えた現象であるらしい。高P血症と早老を表現型の特徴とする実験動物にklotho^{-/-}マウスがある²³⁾。Klothoとは時を紡ぐ女神の名である。この動物は時の流れを超越して他者よりも早く老いを迎えてしまう。

それではなぜPは老化や寿命と関連するのだろうか？血管石灰化の進行という目の前に出現する派手な現象だけでは説明できそうにない。もっと細胞生理の根源に迫る問題に関連しているのではなかろうか。今日、活性型ビタミンDやそのアナログ(VDRA)、FGF23、KlothoなどP代謝の周辺諸因子が、それぞれ老化を直接に司るのではないかと仮説の下で盛んに研究対象とされている。確かにこれらの因子が担う役割もあるのかもしれない。

だが、本命はやはりPという特殊な元素なのであろう。生命は、40億年にわたって、環境からPを取り込むことを何よりも優先して暮らしてき

た。それが生命を保ち、繋ぐために、必要であったからだ。ところが、現代人の体内では飽食などの理由でその貴重なPが余ってしまうという事態が起きている。生存戦略の根本があまり意味のないものになってしまった。すると、今度はそのPが老いを誘発するという皮肉な結果を招いたのだ。現代人は玉手箱を開けてしまった浦島太郎なのか。Pがパンドラの箱から飛び出した厄介者なのか。しかし、パンドラの箱であるならば、その自身は厄介者ばかりではないはずだ。

おわりに

血液透析療法は未だに不完全な治療法である。この不完全さのため、ミネラル代謝ネットワークは十分に再構築されず、透析患者はCKD-MBDという病態に苦しんでいる。腎臓なしで生存するという想定外のモデルを選んだ人類の前に新たに立ち上がった壁である。

とはいえ、この現代人が直面している壁は、オールドビス紀の先駆者たちが挑んだ壁に比べれば決して乗り越えられないほどの高さであるとは言えない。そしてこの偉大な先駆者たちは、もう一つ重要な教訓を私たちに示している。あの絶望的な挑戦に勝利してこそ脊椎動物は地表を制覇するに至ったのだ。壁は、乗り越えることで可能性を広げられる。壁から逃げていても未来はない。

ならば壁に挑もう。この病態を研究しよう。その向こうには、原発性骨粗鬆症や動脈硬化症などの病態解明の鍵が潜んでいるかもしれない。老化や寿命という生命の本質に迫るヒントも見つかるかもしれない。経口P吸着薬にアンチエイジングの夢を託すこともできるかもしれない²⁰⁾。より完全な人工腎臓の開発にも近づけるかもしれない。私たちの目指すゴールは遠い。しかし、希望に満ちている。

文献

- 1) Moe S, Drüeke T, Cunningham J, et al: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006; 69:1945-1953.
- 2) Kazama JJ, Gejyo F, Ejiri S, et al: Application of confocal laser scanning microscopy to the observation of bone biopsy specimens. *Bone* 1993; 14 : 885-889.
- 3) Jadoul M, Albert JM, Akiba T, et al: Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2006; 70: 1358-1366.
- 4) Nakai S, Suzuki K, Masakane I, et al: Overview of regular dialysis treatment in Japan (as of 31 December 2008). *Ther Apher Dial* 2010; 14: 505-540.
- 5) Kazama JJ, Koda R, Yamamoto S, et al: Cancellous bone volume is an indicator for trabecular bone connectivity in dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 292-298.
- 6) Kazama JJ, Koda R, Yamamoto S, et al: Comparison of quantitative cancellous bone connectivity analyses in 2- and 3-dimensional levels in dialysis patients. *Calc Tis Int* 2009; 84: 38-44.
- 7) Fukagawa M, Kazama JJ, Shigematsu T: Skeletal resistance to PTH as a basic abnormality underlying uremic bone diseases. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(4 Suppl 1): S152-155.
- 8) Kazama JJ: Osteoprotegerin and bone mineral metabolism in renal failure. *Current Opinion Nephrol Hypert* 2004; 13: 411-415.
- 9) Kazama JJ, Shigematsu T, Tsuda E, et al: Increased circulating levels of osteoclastogenesis inhibitory factor/osteoprotegerin in patients with chronic renal failure: Possible roles in skeletal resistance to PTH in uremia. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 525-532.
- 10) Kazama JJ, Omori K, Yamamoto S, et al: Circulating osteoprotegerin affects bone metabolism in dialysis patients with mild

- secondary hyperparathyroidism. *Ther Apher Dial* 2006; 10: 262-266.
- 11) Kazama JJ, Omori T, Ei I, et al: Uremia increases circulating large C-terminal PTH fragment levels. *Clin Exp Nephrol* 2003; 7: 144-149.
 - 12) Fukagawa M, Kazama JJ, Kurokawa K: Renal osteodystrophy and secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 Suppl 10: 2-5.
 - 13) Shimada T, Mizutani S, Muto T, et al: Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 6500-6505.
 - 14) Nakanish S, Kazama JJ, Nii-Kono T, et al: Serum fibroblast growth factor-23 levels predict the future refractory hyperparathyroidism in dialysis patients. *Kidney Int* 2005; 67: 1171-1178.
 - 15) Shigematsu T, Kazama JJ, Yamashita T, et al: Possible involvement of circulating fibroblast growth factor - 23 in the development of secondary hyperparathyroidism associated with renal insufficiency. *Am J Kid Dis* 2004; 44: 250-256.
 - 16) Kazama JJ, Gejyo F, Shigematsu T, et al: Role of circulating FGF23 in the development of secondary hyperparathyroidism. *Ther Apher Dial* 2005; 9: 328-330.
 - 17) Kazama JJ, Sato F, Omori K, et al: Pretreatment serum FGF-23 levels predict the efficacy of calcitriol therapy in dialysis patients. *Kidney Int* 2005; 67: 1120-1125.
 - 18) Fukagawa M, Nii-Kono T, Kazama JJ: Role of fibroblast growth factor 23 and in health and in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypert* 2005; 14: 325-329.
 - 19) Kiechl S, Schett G, Wenning G, et al: Osteoprotegerin is a risk factor for progressive atherosclerosis and cardiovascular disease. *Circulation* 2004; 109: 2175-2180.
 - 20) Isakova T, Xie H, Yang W, et al: Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Group. Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA* 2011; 305: 2432-2439.
 - 21) Kazama JJ, Amizuka N, Fukagawa M: Ectopic calcification as abnormal biomineralization. *Ther Apher Dial* 2006; 10: S34-38.
 - 22) Markowitz GS, Stokes MB, Radhakrishnan J, et al: Acute phosphate nephropathy following oral sodium phosphate bowel purgative: an underrecognized cause of chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3389-3396.
 - 23) Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, et al: Mutation of the mouse *klotho* gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 1997; 390: 45-51.
 - 24) Kazama JJ: Oral phosphate binders: history and prospects. *Bone* 2009; 45 Suppl 1: S8-12.