

公募助成「CKD（慢性腎臓病）病態研究助成」研究サマリー

研究名	新規ビスホスホネート[4-（メチルチオ）フェニルチオ]メタンビスホスホネート（MPMBP）の慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の発生抑制効果の検討
所属機関	公立大学法人 大分県立看護科学大学
氏名	岩崎 香子

慢性腎臓病（CKD）患者では腎機能正常者に比べ高い骨折発生率を示すことから、病態形成機序に基づいた骨折発生に対する予防法や治療法の開発が必要である。我々は以前CKDモデル動物を用いた検討から、終末糖化産物の一種であるペントシジン架橋（Pent）の骨組織での増加が、骨弾性率の低下に寄与することを報告した。Pent増加に対して架橋切断薬剤をCKD動物に10週間投与する検討も別のグループで試みられたが、骨力学指標の改善は得られなかったという結果が示された。またCKDモデルラットに抗酸化剤N-acetylcysteineを5週間腹腔投与した検討では、十分な抗酸化作用が得られず、骨力学指標の改善も得られなかったという結果が報告されており、既存薬での予防は難しいことが伺えた。一方、骨粗鬆症の治療に用いられるビスホスホネート（BP）製剤は強力に骨吸収を抑制する。本研究では窒素含有BPの有害作用を軽減する新規薬物探索の過程で合成された[4-（メチルチオ）フェニルチオ]メタンビスホスホネート（MPMBP）を腎障害ラット（CKDラット）に投与し、骨脆弱性発生の抑制が可能であることを明らかにすることとした。

SDラットに低用量アデニン混餌食を摂取させ、腎障害ラット（CKD群）を作製した。アデニン摂取3週目からCKD群を3群に分け、①MPMBP 0.6mg/kg（LMP群）、②MPMBP 1.2mg/kg（HMP群）、③vehicle（V群）とし、薬剤投与を行った。腎機能正常群（CNT群）も合わせて設定した。

大腿骨骨幹部の貯蔵弾性率はV群でCNT群に比べて低値を示したが、LMP群、HMP群はCNT群と差がなかった。骨組成解析からV群ではCNT群に比しPentの増加とカルボキシメチルリジン（CML）の増加が示された。MPMBPを投与した2群ではこれらの変化が抑制されており、CNT群と同程度であった。V群でみられた骨中・血中のマロンジアルデヒド量の増加についてもLMP群、HMP群では抑制されていた。腎障害を伴う3群間の血清生化学値には差がなかった。

これらの結果からMPMBPが骨に沈着し抗酸化作用を発揮することによりCKDで増加する酸化ストレスを抑制し、骨弾性率低下を防止したと考えられた。詳細な効果を明らかにするために、骨組織に関する検討が今後必要であると考えられた。