

公募助成「腎不全病態研究助成」研究サマリー

研究名	CKD 病初期の骨脆弱性誘発要因の探索
所属機関	大分県立看護科学大学
氏名	岩崎 香子
<p>慢性腎臓病（CKD）患者は CKD ステージ 3 程度から骨折を多発することが報告されているが、骨組織のどのような異常が骨折リスク上昇に寄与しているかの詳細は明らかでない。また骨組織の変化がいつから形成されているかといった情報も少ない。培養細胞を用いた先行研究では、線維芽細胞増殖因子 23（FGF23）は骨組織での石灰化関連酵素を阻害することや、高濃度の FGF23 が骨芽細胞分化を抑制することが報告されている。また transforming growth factor β（TGF-β）ファミリーに属する Activin A のシグナルが破骨細胞を活性化すること、高代謝回転骨を伴う嚢胞腎モデルマウスに TGF-β の中和抗体投与を行うと骨代謝回転の抑制が可能であることなどが報告されている。本研究では CKD 病初期の骨脆弱性誘発要因を探索することを目的として、その候補因子として FGF23 と TGF-β に着目して検討を行った。</p> <p>8 週齢 SD 系ラットに低用量アデニン混餌食を与えて CKD モデル動物を作成した。普通食を与えるコントロール群も設定した。動物は飼育 3 週、6 週、7 週後に屠殺し、血液と下肢骨を採取した。CKD 群では血清クレアチニン値の上昇が 6 週から、血清尿素窒素、リン、PTH の増加は 7 週であった。また、血中マロンジアルデヒドの有意な上昇が 6 週から見られた。血中インドキシル硫酸濃度は CKD 群 6 週から高値であったが、血中 TGF-β 値の有意な変化は見られなかった。CKD 群の大腿骨骨幹部の貯蔵弾性率は 6 週から有意な低値を示し、同部位では、結晶化度の低下とペントシジン/アミド比の増加がみられた。また、骨組織での FGF23 遺伝子発現は CKD 群で 3 週から有意な高値を示したが、TGF-β に関してはいずれの群でも変化が見られなかった。NADPH オキシダーゼ関連遺伝子が CKD 3 週以降の群でコントロール群よりも高値を示した。マウス下肢骨から骨細胞を採取し、TGF-β またはインドキシル硫酸を添加して FGF23 発現を見たところ、どちらも濃度依存性に遺伝子発現を増加させた。</p> <p>今回の検討から、血清リン、PTH の上昇に先行して、骨の貯蔵弾性率低下が生じていることが確認された。骨組織では病初期から FGF23 遺伝子発現亢進が起こっているものの、骨組成解析の結果からは石灰化抑制が起こっている可能性は考えにくかった。今回の骨弾性率低下は骨代謝回転の亢進や骨密度低下によるものではなく、アパタイト結晶化度の低下やペントシジン架橋の蓄積による骨質変化によるものと考えられる。培養骨細胞では TGF-β や IS による FGF23 遺伝子発現亢進がみられたが、<i>in vivo</i>での濃度と大きな違いがみられたこと、超病初期である 3 週での FGF23 遺伝子発現の亢進には別の因子が関与している可能性が考えられた。今後、酸化ストレスを惹起する新たな因子を同定する必要がある。</p>	