

食餌性リンによる血管障害

宮本賢一*1 竹谷 豊*2

*1 徳島大学大学院 HBS 研究部分子栄養学 *2 同 臨床食管理学

key words : 腎臓, 血管内皮障害, 食餌性リン, トランスポーター

要 旨

高リン血症は心血管障害進展の重要な因子であり、血管石灰化 (VC) と血管内皮障害 (ED) を惹起する事がその背景にあると考えられる。最近、健常人や慢性腎臓病 (CKD) 患者において、血中リン濃度は正常範囲内に維持されていても、その上限値に近いほど心血管疾患の発症リスクが増加することが報告されている。この因果関係に関しては十分に解明されていないが、リン負荷により、リン調節ホルモンである線維芽細胞増殖因子 (FGF23)、副甲状腺ホルモン (PTH) や活性型ビタミン D などの血中濃度変化を介して、これらの病態を惹起する可能性がある。さらに、最近の報告では、高リン負荷に伴う食後の血中リン濃度上昇も、血管内皮障害をもたらす可能性がある。現代人の食環境は多くの加工食品で満たされている。加工食品に含まれるリン添加物は無機リンに容易に分解され、迅速に消化管から吸収される。そのため、食後の血中リン濃度上昇も内皮障害の危険因子となる。このように、リン管理は従来の血管石灰化促進因子としての高リン血症に加えて、食後の血中リン濃度管理も重要と考えられる。

はじめに

高リン血症症状が持続すると、臓器 (血管, 結膜, 心臓, 肺, 腎臓など) や関節周囲に石灰沈着が生じ、

とくに血管壁での石灰沈着は動脈硬化の原因となり、心筋梗塞や狭心症を発症する危険性が高くなる。とくに、透析患者に見られる高リン血症では、副甲状腺ホルモン (PTH) の合成・分泌と、副甲状腺増殖を刺激し二次性副甲状腺機能亢進症の原因に加えて、心血管疾患をもたらす患者の生命予後を規定する重要な問題である。このように、血中リン濃度の維持は、慢性腎臓病 (CKD) や透析患者にとって、重要な事項である。

さらに、血中リン濃度上昇は、健常人においても心血管障害と関係することが知られるようになった。最近の研究により、食餌性の高リン負荷は血管石灰化の引き金となるばかりでなく、血管内皮機能障害にも関与し、その管理がクローズアップされている。事実、CKD 患者では、早期より全身の血管内皮機能障害が観察され、このため、心血管疾患が多発すると考えられる。また、腎血管内皮障害は、アルブミン尿や腎障害進展の増悪因子と考えられている。

このように、リン管理は、心腎連関の重要な制御因子の一つと考えられる。高リン負荷は、一次的に血中リン濃度を上昇させ、血管内皮機能に障害を与える。とくに、高度に加工されたスナックおよびコンビニエンスフード (インスタント食品・レトルト食品・調理済み冷凍食品など) の消費拡大により、リン摂取は増加傾向にある。加工食品に含まれるリン添加物は、無機リンに容易に分解され、迅速に消化管から吸収される。そのため、食後の高リン血症が惹起される。

本稿では、食餌性リン負荷による血管障害に焦点をあて、最近の知見を概説する。

1 食餌性リンと血管障害

血中リン濃度を正常に維持する機序はきわめて重要な意味を持っている。生体はリンを過剰に摂取した場合（食餌性リン負荷）に、血中リン濃度の上昇をできるだけ抑制するため、迅速に腎尿細管からリン排泄を亢進させる¹⁾。この理由は、血中カルシウム濃度が厳密に維持されている分、血中リン濃度が持続して一定の範囲を超える事は、カルシウム/リン積を増大させ、その結果、カルシウム/リン結晶の産生を促進することになる。よって、腎臓はリン排泄を亢進させて血中リン濃度を一定に維持している。一方で、慢性腎臓病（CKD）においては、ネフロン数の減少により各ネフロン当りの排泄できるリン量が増加する。そのため、生体はリン利尿因子を動員してリン排泄を亢進させる¹⁾。また透析患者では、腎機能の廃絶に伴い、食餌性リン負荷により血中リン濃度は上昇し、食事制限やリン吸着剤を使用しなければ、高リン血症がもたらされる¹⁾。

近年、リン調節に関与する分子が次々に明らかにされ、新しい調節系の一端が明らかにされている²⁾。このようなマーカーを指標としてリン代謝を調べた場合には、早期CKDからリン代謝異常が見られ、後期CKDでは高リン血症を是正するための臓器間ネットワークの破綻が観察される²⁾。高リン血症による心血管障害として、血管石灰化と血管内皮障害が知られて

いる（図1）。近年の研究から、腎機能が正常であっても血清リン濃度が高値（正常範囲上限）であるほど心血管疾患の発症リスクが上昇することが明らかとなってきた^{3,4)}。さらに、血清リン濃度あるいは血清リン上昇に伴い増加するPTHやFGF23、あるいは低下する1,25(OH)₂Dなどのリン代謝調節因子も、心血管疾患の発症に関与するとも考えられる⁴⁾。

以下に、リンを中心に、血管石灰化および血管内皮機能障害について記述する。

2 血管石灰化

臨床疫学的に高リン血症は、CKD患者における心血管疾患の独立したリスクファクターとして知られている^{2,4)}。高リン血症は、二次性副甲状腺機能亢進症を招くことから、腎性骨異常（renal osteodystrophy）の原因の一つと捉えられていたが、心血管疾患など全身性の合併症の原因となることや、高リン血症だけでなく、様々なミネラル代謝異常がこれらの合併症の発症に関与していることが明らかになってきた。このことから、近年では、これらの病態は、CKDに伴う全身性のミネラル・骨代謝異常（CKD-mineral and bone disease）として捉えられるようになってきている⁵⁾。

古くより透析患者では、X線像で確認しうる大動脈の石灰化を伴うことが知られていた。これは、中膜の石灰化を特徴とするものであり、内膜の障害により生じるアテローム型動脈硬化に対してMönkeberg型動脈硬化と呼ばれる⁵⁾。当時は、中膜石灰化は現在ほど临床上重要であると考えられていなかったが、中膜の石灰化が顕著であるほど死亡リスクが高いことが報告され、重要性が認識されるようになった⁵⁾。中膜の石灰化は、特に、高リン血症が顕在化しCa×P積が増大することと関連することから、高リン血症がその発症に重要である。このため、石灰化はCa×P積の増大によるヒドロキシアパタイト結晶の形成・沈着という物理化学的、かつ受動的なメカニズムで生じているものと考えられていた。しかし、2000年にJonoらは、細胞外リン濃度の上昇が血管平滑筋の石灰化を促進することを実験的に証明した⁶⁾。そのメカニズムとしては、PiT-1（NaPi-III）と呼ばれるナトリウム依存性リン酸トランスポーターを介したリン酸の流入と、Cbfa-1などの骨芽細胞への分化誘導因子の発現を引き

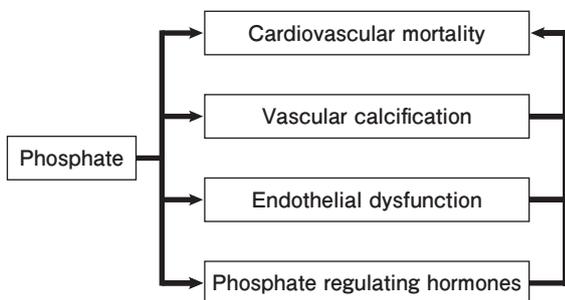


図1 リン負荷と心血管障害

リン負荷は、心血管障害進展の重要な因子であり、血管石灰化（VC）と血管内皮障害（ED）がその背景にあると考えられる。さらに、リン負荷は間接的にリン調節ホルモンを誘導し、それらが、さらにVCやEDに影響するものと予想される。リン調節ホルモンの変動に関しては、腎保護の目的で変化する場合と、それが血管機能に障害を及ぼす場合とがあるが、その詳細に関しては、十分、解明されていない。（文献10より引用）

起こし、血管平滑筋細胞を骨芽細胞様細胞に分化させる (mesenchymal osteochondrogenic transition) というものであった。これにより、中膜の石灰化は血清リン濃度の上昇により能動的に生じるものであることが示された。血管石灰化に関しては、最近の優れた総説が報告されているので、参考していただきたい^{7,8)}。

3 血管内皮機能障害

CKD 患者では、Mönkeberg 型動脈硬化だけでなくアテローム型動脈硬化も起こしやすいことも知られている⁹⁾。アテローム型動脈硬化は、現在支持されている Ross の作業仮説にもあるように、最初に血管内皮細胞が傷害され、その後、単球・マクロファージの侵入と泡沫化によるプラークの形成・破綻へと進行する病態である⁹⁾。プラークが破綻すると急速に血栓を形成し心筋梗塞や脳梗塞などの原因となる。

CKD の病態に特異的なアテローム型動脈硬化促進因子がこれまでに同定されている^{9,10)}。Shuto らは、細胞外リン濃度の上昇が血管内皮細胞における酸化ストレスの増大と内皮型一酸化窒素合成酵素 (eNOS) の活性抑制を惹起し、血管内皮機能障害の原因になることを明らかにした¹¹⁾。さらに、ラット大動脈リングを用い、細胞外リン濃度の上昇が血管内皮依存性の血管拡張反応を抑制することを示した¹¹⁾。また、DiMarco らは、血管内皮細胞には PiT-1 が発現しており、細胞外リン酸濃度上昇により細胞内へのリン酸流入が増加し、酸化ストレスが増大すること、および血管内皮細胞におけるアポトーシスを誘導することを見出している¹²⁾。つづいて、Shuto らは、実際に健常者に 400 mg あるいは 1,200 mg のリンを含む食事を摂取させ、摂取 2 時間後の血流依存性血管拡張反応 (FMD) を測定したところ、1,200 mg のリンを含む食事を摂取することで FMD が一過性に有意に低下することを見いだした¹¹⁾。したがって、高リン血症あるいはリン過剰摂取に伴う一過性の高リン血症は、血管内皮機能障害を惹起し、アテローム型動脈硬化の発症につながると考えられる。

4 血管内皮細胞におけるリン酸トランスポーターの役割

上述したように、健常人でも血中リン酸濃度の増加が心血管疾患の発症に関与するのであれば、より早期

から動脈硬化の発症に影響を及ぼすことが考えられる。Takeda らは、高リン血症がアテローム型動脈硬化の発症過程の初期段階に重要な血管内皮機能障害を惹起する可能性を検討した¹³⁾。

ウシ大動脈由来血管内皮細胞を用いて検討した結果、培養液中のリン酸濃度を 0.9 mM から 2.8 mM まで上昇させると、濃度および時間依存的に活性酸素種 (ROS) の産生が増大すること、および血管弛緩因子である一酸化窒素 (NO) 産生を抑制することを見出した¹³⁾。さらに、細胞外リン酸濃度の上昇は、在来型プロテインキナーゼ C (cPKC) の活性化を引き起こすことや、ROS の産生過程には主に NAD(P)H オキシダーゼが関与すること、NO 産生抑制には PKC を介した内皮型 NO 合成酵素 (eNOS) の 497 番目のセリン残基のリン酸化が関与することを見出した¹¹⁾。活性酸素は NO と反応してより強力な ROS であるペルオキシナイトライト (ONOO⁻) を産生し、単球/マクロファージ走化性促進因子 (MCP-1) などの発現を誘導し、炎症性反応を惹起することで動脈硬化促進につながる。一方、eNOS 活性低下と ONOO⁻ の産生により細胞内の有効な NO 量が低下し、血管内皮の重要な機能である NO 依存性の血管拡張反応が低下する (図 2)。

血管内皮細胞には、血管平滑筋細胞と同じく NaPi-III である PiT-1 および PiT-2 の発現が認められた。そこで、ナトリウム依存性リン酸トランスポーター特異的阻害剤である phosphonoformic acid (PFA)、および PiT-1 と PiT-2 の siRNA を用いてこれらのトランスポーターの活性を抑制した。その結果、細胞外リン酸濃度の上昇による ROS の産生や PKC の活性化が抑制されることを見出した。また、DiMarco らは、我々と同様に、血管内皮細胞には PiT-1 が発現しており、細胞外リン酸濃度上昇により細胞内へのリン酸流入が増加し、酸化ストレスが増大すること、および血管内皮細胞におけるアポトーシスを誘導することを見出している¹²⁾。以上のことから、細胞外リン酸濃度の上昇は、NaPi-III を介した細胞内へのリン酸流入の増加を介して細胞内になんらかのシグナルを伝達し、PKC 活性化や ROS 産生増加などを引き起こしていると考えられた。

つまり、血中リン酸濃度の上昇は、血管平滑筋における異所性石灰化を促進するだけでなく、酸化ストレ

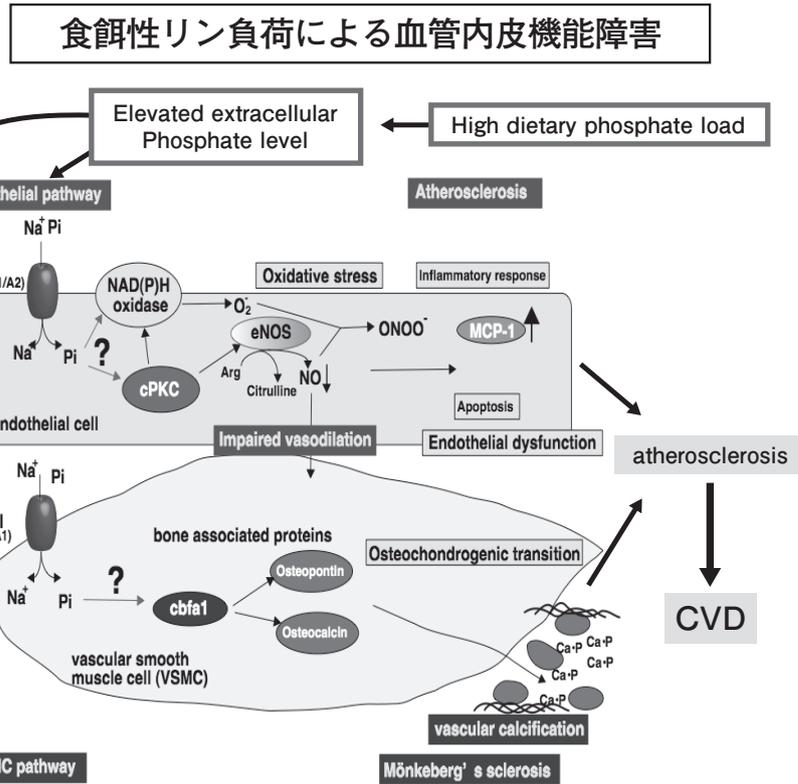


図2 高リン負荷/高リン血症による血管障害進展におけるナトリウム依存性リントランスポーターの役割

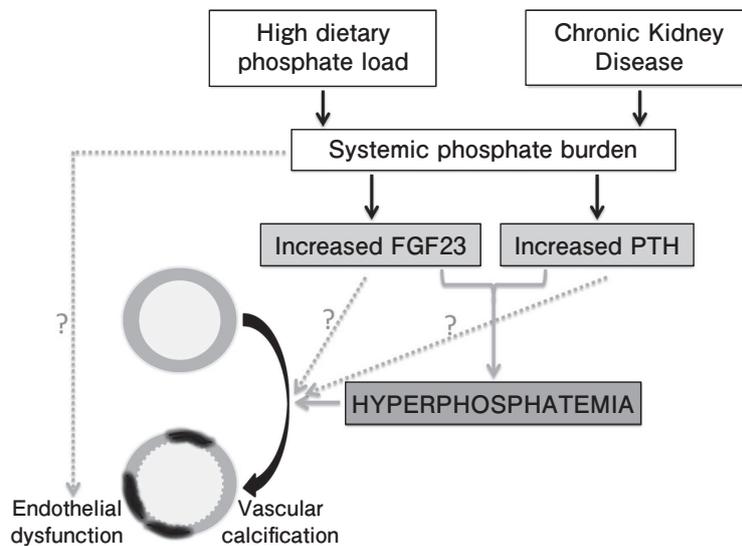


図3 血管障害におけるリンの役割

CKDにおいては、リン負荷により残存ネフロンはより効率的なリン排泄が必要とされる。そのため、残存ネフロンはリン排泄能に限界が生じ、血中PTHおよびFGF23濃度が上昇する。これらのリン利尿因子は、高リン血症を是正することに作用する。さらに、血中PTHやFGF23濃度の上昇は血管機能にも影響を及ぼす。高リン負荷による内皮障害は、健常者においても観察され、血中リン濃度を正常範囲内でも高く維持した場合、心血管障害の引き金となる可能性が考えられる。(文献10より引用)

スの増大やNO産生低下、アポトーシスの誘導などを介して血管内皮機能の障害も引き起こす(図2)。このような内皮機能の障害がCKD患者などで見られる

心血管疾患発症の初期段階のイベントとなっていると考えられる。また、NaPi-IIIは、血管平滑筋の石灰化と血管内皮機能障害の両方に関与することから、高リ

ン血症と動脈硬化性疾患の発症をつなぐ重要な役割を担っている分子と考えられる。

5 血管内皮機能とリン調節ホルモン

高リン負荷は血中PTH（副甲状腺ホルモン）濃度およびFGF23濃度の上昇をもたらし、また活性型ビタミンDの合成を抑制する¹⁰。これらの因子（PTH, FGF23, ビタミンD）もまた、酸化ストレスの増大やNO産生低下、アポトーシスの誘導などを介して血管内皮機能の障害を引き起こす事が報告されている^{10,14}。一方で、リン吸着剤による血管内皮機能保護作用も報告されている^{15,16}。

Caglarらは、CKDステージ4の患者に対して、リン吸着剤であるseveramerを服用する事により、fetuin-A濃度の上昇および血管内皮機能の改善が観察された事を報告している¹⁵。さらに、Sixらは、CKDモデルマウスに対してseveramerを投与することで、食餌性リン負荷を抑制し、その結果、血管内皮機能障害を含む血管機能保護作用が観察された事を報告している¹⁶。しかしながら、CKD患者における血管内皮機能に及ぼすリン負荷および血中リン濃度の影響に関しては、さらなる大規模臨床研究が必要と考えられる。

以上、血中リン調節ホルモンやリン負荷による血管障害に関しては、[図3](#)に要約した。

おわりに

上述したように、食餌性リン負荷、とくに高リン負荷は、直接的にも間接的にも様々な因子を介して血管内皮障害を引き起こす可能性が示唆されている。従来、リン管理の重要性は、血管石灰化を中心に考えられていたが、食後の高リン状態もまた血管内皮障害を促進すると予想される。また、このような背景には、現代人の加工食品を中心とした食環境がある。これらの食事は、食後の血中リン濃度上昇をもたらす。しかし加工食品にはリンの表示義務がないために、多くの加工食品に使用されているリン含量の正確な把握は困難である¹⁷。

今後、リン負荷後の血管内皮機能障害に関して、その病態発症の分子基盤を確立する必要がある。また、行政面においても、食品中のリン表示の義務化など、多くの解決すべき問題点が残されている。

文 献

- 1) Slatopolsky E : The intact nephron hypothesis: the concept and its implications for phosphate management in CKD-related mineral and bone disorder. *Kidney Int, (Suppl) 121; S3-S8, 2011.*
- 2) Kroo M : Klotho, phosphate and FGF-23 in aging and disturbed mineral metabolism. *Nat Rev Nephrol, 11; 650-660, 2013.*
- 3) Dhingra R, Sullivan LM, Fox CS, et al. : Relations of serum phosphorous and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. *Arch Intern Med, 167; 879-885, 2007.*
- 4) Shroff R : Phosphate is a vacuolar toxin. *Pediatr Nephrol, 28; 583-593, 2013.*
- 5) Moe S, Drüeke T, Cunningham J, et al. : Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy : a position statement from kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO). *Kidney Int, 69; 1945-1953, 2006.*
- 6) Jono S, McKee MD, Murry CE, et al. : Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res, 87; e10-e17, 2000.*
- 7) Shanahan CM : Mechanism of vascular calcification in CKD-evidence for premature aging. *Nat Rev Nephrol, 9; 661-670, 2013.*
- 8) Massy ZA, Drüeke TB : Vasucular calcification. *Curr Opin Nephrol Hypertens, 22; 405-412, 2013.*
- 9) Moody WE, Edwards NC, Madhani M, et al. : Endothelial dysfunction and cardiovascular disease in early-stage chronic kidney disease: cause or association? *Atherosclerosis, 223; 86-94, 2012.*
- 10) Gross P, Six I, Kamel S, et al. : Vascular toxicity of phosphate in chronic kidney disease: beyond vascular calcification. *Circ J, 78; 2339-2346, 2014.*
- 11) Shuto E, Taketani Y, Tanaka R, et al. : Dietary phosphorus acutely impairs endothelial function. *J Am Soc Nephrol, 20; 1504-1512, 2009.*
- 12) Di Marco GS, Hausberg M, Hillebrand U, et al. : Increased inorganic phosphate induces human endothelial cell apoptosis in vitro. *Am J Physiol Renal Physiol, 294; F1381-1387, 2008.*
- 13) Takeda E, Taketani Y, Nashiki K, et al. : A novel function of phosphate-mediated intracellular signal transduction pathways. *Adv Enzyme Regul, 46; 154-161, 2006.*
- 14) Six I, Okazaki H, Gross P, et al. : Direct, acute effects of Klotho and FGF23 on vascular smooth muscle and endothelium. *PLoS One, 9; e93423, 2014.*
- 15) Caglar K, Yilmaz MI, Saglam M, et al. : Short-term treatment with sevelamer increases serum fetuin-a concentration and improves endothelial dysfunction in chronic kidney disease stage 4 patients. *Clin J Am Soc Nephrol, 3; 61-68, 2008.*
- 16) Six I, Maizel J, Barreto FC, et al. : Effects of phosphate on

vascular function under normal conditions and influence of the
uraemic state. *Cardiovasc Res*, 96; 130-139, 2012.

from phosphorus load to bioavailability. *Clin J Am Soc Neph-
rol*, 6; 239-240, 2011.

17) Fukagawa M, Komaba H, Miyamoto K : Source matters :