

リン制限はいつからはじめるべきか

—基礎医学からの提言—

黒尾 誠

平成 27 年 10 月 18 日/静岡県「平成 27 年度静岡県腎不全研究会」

今から 20 数年前、私は興味深い症状を呈する突然変異マウスを偶然発見した。このマウスは、動脈硬化（血管石灰化）、心肥大、骨粗鬆症（低回転骨）、認知症、難聴、多臓器の萎縮（性腺・胸腺・骨格筋・皮膚）など多彩な老化類似の症状を呈し、早期に死亡してしまう。私共の研究は、このマウスで欠損している遺伝子を同定したことに端を発する。ギリシャ神話の生命の糸を紡ぐ女神に因んで Klotho と命名したその遺伝子は、その後の研究により、リン代謝を制御する FGF23 というホルモンの受容体をコードしていることがわかった。

リンを摂取するとなんらかの機構で骨がそれを感知し、骨細胞が FGF23 を分泌する。FGF23 は腎に発現する受容体 Klotho に作用し、尿中リン排泄量を増やす。すなわち、FGF23 はネフロン当たりのリン排泄量を増やすリン利尿ホルモンとして機能し、リン恒常性を維持している。つまり、Klotho 欠損マウスの病態の本質は「リン排泄障害によるリンの貯留」であり、実際、Klotho 欠損マウスを低リン食で飼育してリン貯留を解決してやると、早老症が治ることがわかった。これらの事実から「リンが老化を加速する」という概念に至った。しかし、ここで「老化」という言葉を使うと semantic な議論を刺激するので、私共は「リン制限によって治療可能な老化類似の病態」を Phosphatopathy と定義し、現在、Phosphatopathy の分子機構の解明を目指している。

細胞外液中でリン濃度が上昇するとリン酸カルシウムが析出するが、血中や原尿中では Fetuin-A などの

ミネラル結合蛋白がこれを速やかに吸着し、結晶の成長を防ぐ。その結果、リン酸カルシウム結晶と Fetuin-A からなるコロイド粒子、すなわち CPP (calciprotein particle) が形成される。つまり CPP 形成とは、骨以外の場所でリン酸カルシウム結晶を成長させない防御機構が働いた結果と考えられる。しかし CPP は無害ではない。私共は CPP が自然免疫反応や細胞障害を誘導する生理活性物質であることを確認した。すなわち、Phosphatopathy の原因は CPP という「病原体」による非感染性慢性炎症である、という仮説に至った。

ヒトにも Phosphatopathy が普遍的に認められる病気がある。慢性腎臓病である。糖尿病や高血圧の合併症として起こる場合が多く、本邦では成人 8 人に 1 人が患う「国民病」であり、リン制限（リン吸着剤の投与）で生命予後が改善すること、血中 CPP レベルが高いこと、血中 CPP レベルが炎症所見や血管石灰化に相関すること、等が臨床研究ですでに示されている。

慢性腎臓病でネフロン数が減ったのにリン摂取量を減らさないとどうなるであろうか。ネフロン数の減少をネフロン当たりのリン排泄量の増加で代償する必要から、FGF23 が上昇する。その結果、リン恒常性は保たれ、慢性腎臓病の早期～中期では血中リン濃度は上昇しない。しかし、原尿中リン濃度は上昇するため、原尿中に CPP が形成される可能性が出てくる。実際、片腎摘出マウスを高リン食で飼育すると、血中リンは正常でも FGF23 が上昇し、原尿中に CPP が出現する。原尿中の CPP は尿細管細胞を障害し、腎線維化を誘

導する。つまり FGF23 の上昇は、残存ネフロン数に対してリン摂取が過剰であるサインであり、たとえ血中リン濃度が正常でも、リン制限をして腎線維化を防ぐのが合理的と考えられる。

以上の基礎医学的な検討から、慢性腎臓病におけるリン制限（食事指導やリン吸着剤投与）の適用症を、

高リン血症ではなく高 FGF23 血症にすることを提案する。FGF23 はステージ 2~3 で上昇し始めるので、リン制限の適用は大幅に拡大する。治療目標も、心血管合併症の抑制だけではなく、腎機能低下や透析への移行の抑制を目指すことになる。

*

*

*