

Ca による FGF23 調節についての検討

溝渕正英

昭和大学医学部内科学講座腎臓内科学部門

key words : カルシウム, FGF23, 腎不全

要 旨

慢性腎臓病 (CKD) 病態下における fibroblast growth factor-23 (FGF23) の調節因子の一つにカルシウム (Ca) があげられている。今回、我々は正常および腎不全モデルラットにおける、経静脈的な Ca 負荷による FGF23 への影響について検討した。

雄性 Sprague-Dawley ラットに 5/6 部分腎摘術を施して通常食を 4 週間給餌した後、静注用ポンプを頸静脈に挿入し 50% グルコン酸 Ca を 7 日間投与する静注群、通常食給餌のコントロール群に群分けした。正常ラットも同様に群分けした。

正常ラットでは、静注 Ca 負荷により、血中 Ca 濃度はコントロールと比較して 7 日までに有意に上昇し、FGF23 も有意に上昇した。血中クレアチニン (Cre) やリン (P)、PTH 濃度に有意な変化は見られなかった。腎摘ラットでは、静注 Ca 負荷により、1 日後より有意に血中 Ca 濃度は上昇し、FGF23 も上昇した。7 日目にはいずれも顕著に上昇した。正常ラットも腎摘ラットも静注 Ca 負荷により尿中 P 排泄が低下した。

経静脈的な Ca 負荷により、FGF23 は腎機能、P、PTH にかかわらず上昇したが、その生理作用は障害されていた。

1 目 的

腎臓病領域のリン (P) 代謝調節因子はこれまで parathyroid hormone (PTH) および活性型ビタミン

D がその中心的役割を担ってきたが、近年 fibroblast growth factor-23 (FGF23) の P 代謝における重要性が指摘されている。FGF23 は保存期 CKD において、PTH や活性型ビタミン D に先んじて影響をうける因子である。体内への P 負荷をいち早く感知して尿中から体外へ P をアウトプットすることにより、体内への P 蓄積を回避する「リン蓄積回避機構」を司っている。この FGF23 の生理作用は標的臓器である腎臓を介して発揮されるが、FGF23 は腎機能が廃絶した透析患者においても、死亡や、血管石灰化、心不全などの心血管病変、貧血などとの関連性が指摘されている。この FGF23 の各種病態との関連性は P やカルシウム (Ca) といったミネラル代謝異常に依存することなくみられることから、FGF23 がミネラル代謝とは独立して各種病態に関与しているかの検討は今後の重要課題となっている。

FGF23 は骨芽細胞や骨細胞から産生されるものの、その産生機序の詳細は十分には解明されていない。FGF23 の正の調節因子には、経口の P 負荷、活性型ビタミン D、PTH、代謝性アシドーシスなどがあり、負の因子には腎の Klotho や PHEX、DMP1 などの転写因子がある。我々は動物実験により、経口のみならず、静脈内への持続的な P 負荷でも FGF23 は上昇し、その上昇は腎障害時に顕著であることを報告した¹⁾。

本実験で用いたミニポンプは、今まで汎用されている浸透型ポンプでは不可能であった、静脈内 (頸静脈) 投与が数週間可能である画期的デバイスである。

また近年ではCaのFGF23への影響も注目されている。PTxを施したラットを低Ca食にて飼育すると血中FGF23は低下し、Ca製剤を腹腔内投与するとFGF23は上昇する。血中Pやカルシトリオール濃度に変化はみられないことから、FGF23はP、活性型ビタミンD、PTH(PTxラットのため)を介さずにCaにより調節を受けることが示唆される²⁾。

臨床研究では健常者、透析患者の各々に、グルコン酸Caによる血中Ca上昇作用もしくはクエン酸Naによる血中Ca低下作用を誘発すると、いずれの患者群でも血中P濃度は変化せず、FGF23も変化しないことが最近報告されている³⁾。この研究は観察時間が2時間と短期間であり、長期的な血中Ca濃度の変化の影響は不明である。また、P吸着薬とFGF23の関係も注目されており、Ca製剤に比して非Ca含有P吸着薬の投与でFGF23が低下することが、保存期CKD患者を中心に報告されているが、透析患者での報告は少ない。

こうした背景の下、腎不全患者におけるFGF23の重要性の検証を念頭に、今回、我々はCaによるFGF23調節に着目し、基礎研究を計画した。前述のポンプを使用し、静脈内Ca負荷の変化によるFGF23への影響を検討した。

2 方法

雄性Sprague-Dawleyラットに5/6部分腎摘術を施し、通常食にて4週間飼育し、腎障害を進展させた。その後、iPRECIO社製静注用ミニポンプを頸静脈に挿入し、50%グルコン酸Ca溶液を20 μ l/時のペースで持続的に投与する静注群(3匹)、正常食飼育のコントロール群(6匹)に群分けした。同週齢の正常ラットも同様に群分けした(静注群6匹、コントロール群8匹)。それぞれ代謝ゲージにて飼育し、血液および尿サンプルを採取し、血液、尿データを経時的(負荷1および7日後)に観察した。7日の負荷後屠殺し、腎組織および骨組織(大腿骨)を採取した。血液サンプルからは、一般生化学項目、intact-FGF23、intact-PTHを、尿サンプルからは、生化学項目を測定した。腎組織からはビタミンD水酸化酵素のCYP27B1とCYP24A1、Na/P共輸送体のNPT-2a発現を、骨組織からはFGF23発現の検討を計画した。

3 結果と考察

正常ラットによる検討では、経静脈的Ca負荷により、血中イオン化Ca濃度は7日目にコントロールと比較して有意に上昇した(静注:1.62 \pm 0.20 m mol/l, コントロール:1.35 \pm 0.01 m mol/l, $p<0.05$)。FGF23も7日目に有意に上昇した(静注:1,923 \pm 486 pg/ml, コントロール:416 \pm 18 pg/ml, $p<0.05$)。血中CreやP、PTHは変化しなかった。尿中Ca排泄は7日目に有意に増加し(正常静注:13.7 \pm 4.8 mg/day, コントロール:0.9 \pm 0.1 mg/day, $p<0.05$)、尿中P排泄は7日目に有意に減少した(静注:6.8 \pm 4.9 mg/day, コントロール:3.1 \pm 3.4 mg/day, $p<0.05$)。

腎摘ラットでは、経静脈的Ca負荷により、血中イオン化Ca濃度は1日目から有意に上昇し(静注:1.65 \pm 0.11 m mol/l, コントロール:1.32 \pm 0.22 m mol/l, $p<0.05$)、7日目にはさらに上昇した(静注:2.42 \pm 0.08 m mol/l, コントロール:1.29 \pm 0.05 m mol/l, $p<0.05$)。FGF23も同様の推移を示した(1日目:静注:5037 \pm 2733 pg/ml, コントロール:1603 \pm 395 pg/ml, $p<0.05$, 7日目:静注:10580 \pm 218 pg/ml, コントロール:2674 \pm 848, $p<0.05$)。血中CreやP濃度は変化しなかったが、PTHの有意な低下が7日目までみられた(静注:28 \pm 6 pg/ml, コントロール:230 \pm 118, $p<0.05$)。尿中Ca排泄は7日目に有意に増加し(静注:20.2 \pm 8.1 mg/day, コントロール:0.3 \pm 0.0 mg/day, $p<0.05$)、尿中P排泄は1日目から有意に減少した(静注:1.9 \pm 0.9 mg/day, コントロール:19.4 \pm 1.7 mg/day, $p<0.05$)。

これらの結果からは、腎機能正常時においても、持続的な経静脈的Ca負荷により、血中Ca濃度の上昇とともにFGF23が上昇することが確認された。また、腎障害時にはCaの負荷の影響を受けやすく、負荷後早期に血中Ca濃度およびFGF23の上昇がみられた。これらの変化には腎機能や血中P、PTH濃度は関与していなかった。特筆すべきはFGF23上昇にもかかわらず、尿中P排泄が亢進していなかった点であるが、その機序は今後の検討課題である。今回、採取組織の検討までには至っておらず、今後、CaによるFGF23調節機構についての機序の詳細な検討を計画している。

本研究は、平成26年度日本透析医会公募研究助成

によって行われた。

今後、原著論文として投稿予定のため、概略を報告書の形式で提出しました。

文 献

- 1) Arai-Nunota N, Mizobuchi M, Ogata H, et al. : Intravenous phosphate loading increases fibroblast growth factor 23 in uremic rats. PLoS One 2014; 13 : e91096.
- 2) Rodriguez-oritz ME, Lopez I, Munoz J, et al. : Calcium deficiency reduces circulating levels of FGF23. J Am Soc Nephrol 2012; 23 : 1190-1197.
- 3) Wesseling-Perry K, Wang H, Elashoff R, et al. : Lack of FGF23 response to acute changes in serum calcium and PTH in humans. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99 : 1951-1956.