

特集：腎臓と骨代謝

骨ミネラル代謝調節システムにおける腎臓の役割

深川 雅史* 秋澤 忠男**

はじめに

細胞機能が正常に働くためには、細胞外カルシウム (Ca) イオン濃度が狭い生理的範囲に維持されている必要がある。また、長期的には、生体のミネラルバランスも保たれている必要がある。これらを制御するシステムはきわめて精密な制御と同時に大きな許容範囲を有し、通常はバックグラウンドで働いている。しかし、慢性腎臓病 (CKD) の患者では、骨ミネラル代謝異常が必発することからも、そのなかで腎臓が大きな役割を果たしていることがわかる。

システムとしての骨ミネラル代謝調節系：腎臓の重要な役割

骨ミネラル代謝調節系に含まれる主要な臓器としては、腎臓のほかに副甲状腺、骨、腸管があげられる¹⁾。これに加えて、生理的状態での貢献度は十分には解明されていないが、CKD が進行すると、血管も、内腔や中膜の石灰化 (骨化) を介して、ミネラルバランスに関与することがわかってきた²⁾。

進化の過程で、生物が陸上に上がってから、体液を保持する方向で腎臓の機能やレニン・アンジオテンシンなどのホルモン系が発達したように、骨ミネラル代謝調節系も大きな変化を遂げた。陸上では、海中と異なり、いつでも Ca を取り込むことができないので、細胞外の Ca イオン濃度は下がってしまう。そこで、それに対してまず骨から Ca を動員して、短期的に対応するシステムが構築されたのは当然の帰結と言えよう。図に、この Ca イオン濃度の維持の最もシンプルなシステムを示す。

Role of the kidney in mineral metabolism

* 神戸大学医学部腎臓内科, ** 昭和大学医学部腎臓内科

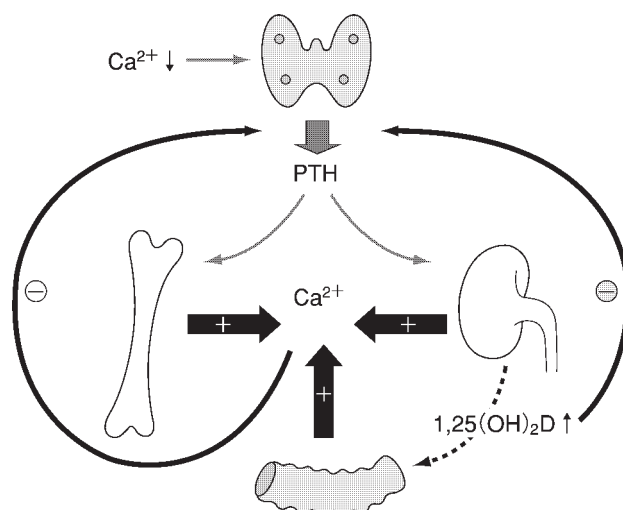


図 生体のカルシウム調節システム

Ca イオンの低下が PTH の分泌を刺激し、骨、腎臓、腸管に作用して Ca イオンを上げる。Ca イオンが正常になると、副甲状腺に対して負のフィードバックがかかり、このシステムは元の状態に戻る。

副甲状腺は、最近の研究では、それ以前の生物にもその萌芽が認められるらしいが³⁾、陸上に上がった生物で発達し、明らかな生理的機能が認められる。すなわち、細胞外 Ca イオン濃度が低下すると、副甲状腺細胞膜に存在する Ca 感受受容体⁴⁾がこれを感じて、副甲状腺ホルモン (PTH) を分泌する。

PTH が作用して Ca を供給する骨も、大きく機能が変化した。陸上に上がって、重力に体重を支えるように強くなったほか、炭酸 Ca で作られた魚の骨にはみられない、代謝回転の機能を有するようになった。すなわち、PTH が骨芽細胞の受容体に結合して RANKL を産生させ、これが破骨細胞を活性化して、骨から Ca が血中に動員され、正常範囲に戻る。

それでは腎臓は、このシステムのなかでどのような役割を果たしているのだろうか。まず、PTH は腎臓に作用し

て、骨から放出されたCaを保持し、同時に放出されたリン(P)、重炭酸イオンの排泄を促進する。すなわち、Pの負荷を避けて、Caのみを有効に上げることが可能である。同時にPTHは、腎臓における活性型ビタミンD(1,25(OH)₂D)の産生を促進する。活性型ビタミンは腸管に働いてCaの吸収を促進し、長期的にCaバランスを改善する。一方で、副甲状腺に働いてPTH分泌を抑制し、負のフィードバックをかけることも知られている。

さらに1,25(OH)₂Dは、腎臓自身に働いてCaの再吸収を促進する。しかし、副甲状腺機能低下症の患者を活性型ビタミンD製剤で治療すると、血清Ca濃度を何とか保てても、尿中のCa排泄は増加したままになることが知られている。すなわち、腎臓においてCaの保持が十分に行われるには、PTHと1,25(OH)₂Dの両方が作用することが必須であることがわかる⁷⁾。

このことは、腎臓におけるCa排泄の閾値をPTHと1,25(OH)₂Dが決定していることを意味する。この閾値は、生理的に、骨と細胞外液との間でも同じレベルに設定されている必要がある。なぜなら、腎臓のほうを低ければ骨から流出したCaが尿中に喪失してしまうし、骨の閾値のほうを低ければ腸管から吸収されたCaがどんどん骨に沈着してしまうからである⁸⁾。

以上のように、骨ミネラル代謝の調節は、腎臓、副甲状腺、骨、腸管の4つの臓器がシステムとして、全身的に調和を保って機能しているのである。

リンの調節系の解明

一方、Pの調節系についても、最近急速に解明されつつある。まず、Pは直接副甲状腺に作用して、PTHの分泌、合成を促進することが示されている⁹⁾。また、Pの負荷に応じて、主に骨から分泌されるFGF23は腎臓に働いてP排泄を促進するとともに、活性型ビタミンDの産生を抑制し、腸管からのP吸収を抑制する⁸⁾。P利尿に関しては、FGF23とPTHは同方向に働くが、ビタミンD活性化に関しては全く逆に働くことは興味深い。さらに、FGF23の作用にはKlotho蛋白が必須であることも示されており⁹⁾、生命予後との関係からも興味深い。今後は、

Ca調節系とP調節系がどのようにクロスしているのか、Pの感知はどのように行われているのかが最大の課題である。

本特集では、骨ミネラル代謝調節システムを、腎臓や骨などさまざまな立場から解説してもらった後に、腎機能が低下した場合にどのようなことが起こるのかについて具体的にまとめていただいた。

このように、骨代謝の世界では従来ブラックボックスに近い扱いを受けていた腎臓のなかの調節機序の、分子レベルでの解明が急速に進んでいる。今後病態と併せて解析することによって、新しい治療法の開発につながることを期待される。

文 献

1. Fukagawa M, Hamada Y, Nakanishi S, Tanaka M. The kidney and bone metabolism: A nephrologist's view. *J Bone Mineral Metab* 2006; 24: 434-438.
2. Goodman WG, London G, Amann K, Block GA, Giachelli C, Hruska KA, Ketteler M, Levin A, Massy Z, McCarron DA, Raggi P, Shanahan CM, Yorioka N; Vascular Calcification Group. Vascular calcification in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 572-579.
3. Okabe M, Graham A. The origin of the parathyroid gland. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 105: 17716-17719.
4. Brown EM. Clinical lessons from the calcium-sensing receptor. *Nat Clin Prac Endocrinol Metab* 2007; 3: 122-133.
5. Yamamoto M, Kawanobe Y, Takahashi H, Shimazawa E, Kimura S, Ogata E. Vitamin D deficiency and calcium transport in the rat. *J Clin Invest* 1984; 74: 507-513.
6. Kurokawa K. The kidney and calcium homeostasis. *Kidney Int* 1994; 00: S97-S105.
7. Slatopolsky E, Brown A, Dusso A. Role of phosphorus in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(Suppl 2): S54-S57.
8. Fukagawa M, Kazama JJ. With or without the kidney: the role of FGF23 in CKD. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1295-1298.
9. Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, Iijima K, Hasegawa H, Okawa K, Fujita T, Fukumoto S, Yamashita T. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature* 2006; 444: 770-774.