

特集：腎臓と骨代謝

## 骨代謝調節系と腎臓

風間順一郎

### はじめに

陸棲脊椎動物は古生代前期に海水から汽水へと進出した原初魚類の末裔である。さらに淡水・陸上へと棲息環境を移すに伴って、彼らは生き残るために身体のシステムを変えていく必要に迫られた。こうして古生代後期から中生代初頭にかけての比較的短い期間に急速に発達した臓器が腎臓、骨、皮膚、肺、耳などである。これらの臓器の間には、構造、ホルモン作用、輸送体の分布、薬剤感受性などに奇妙な共通点が多い。

### 骨の臓器としての機能

骨には大きく2つの機能のあることが知られている。ミネラルの貯蔵庫としての機能と、生体剛性を維持する機能である。

海水中のミネラル濃度は体液のミネラル濃度よりも濃い。その中で棲息していた生物はミネラルを体外に排泄する機構だけ発達させればよかった。しかし、脊椎動物が汽水・淡水・陸上と進出を続けると、体外環境から自由にミネラルを取り入れることは困難になった。リン(P)ならば食餌から必要量を超えるほど大量に摂取できるが、カルシウム(Ca)ではそういうわけにもいかない。Caイオンはセカンドメッセンジャーとして利用されるため、その不足は細胞機能を決定的に阻害する。陸棲脊椎動物が抱えたミネラル代謝上の問題とは「いかに低Ca血症を防ぐか」であったといっても過言ではなからう。

この危機を克服するため、すなわち「低Ca血症を防ぐ」という戦略を達成するため、脊椎動物はさまざまな戦術を編み出した。その第一が腎臓の発達に伴う「溶質の選択的

濃縮」であり、第二が消化管からの「吸収の効率化」である。

そして第三の戦術として、体内に「リン酸Caの貯蔵庫」を置いた。すなわち骨である。この貯蔵庫は単にミネラルを蓄え込むだけでは不十分である。体内に過剰のミネラルがあるときはここに蓄え込み、反対に足りないときには自由に取り出す機構が備わっていなければならない。このようにして発達してきた生理現象が骨形成と骨吸収であり、それらの統合した骨リモデリングである<sup>1)</sup>。多くの骨腔内には海綿骨構造が見られるが、このために骨の表面積は著しく拡大し、骨表面で営まれるリモデリングのスペースを確保するうえで有利になった。ちなみに軟体動物の外骨格(いわゆる貝殻)は固く、脊椎動物の骨と同様に生体剛性の維持機能を持つ。しかし、リン酸Caではなく炭酸Caを主成分とする貝殻はリモデリングされず(すなわち破骨細胞性骨吸収を受けず)、したがって体液環境の維持機能を持たない。

適度な骨リモデリングの維持は生体の剛性の維持、すなわち骨強度の維持にも貢献している可能性がある<sup>2)</sup>。少なくとも過剰のリモデリング刺激は骨強度を低下させる。

### 骨の細胞とその機能

骨は主に3種類の細胞によって構成されている。

骨芽細胞(図1)は骨表面に局在し、破骨細胞とともに骨リモデリングの主役である。さまざまな骨基質や生理活性物質を形成したり、骨外環境へのセンサーとなったり、液性因子のゲートウェイになったりしている。間葉系由来であり、平滑筋細胞や脂肪細胞、軟骨細胞などは、ともに共有する前駆細胞から異なる転写因子によって派生・分化してくる細胞群に属している。一部の石灰化血管では、血管平滑筋が局在すべき層に骨芽細胞類似の細胞が出現しているが、この現象は両者の近縁な関係を想起すれば理解に難くない。なお、骨芽細胞は平滑筋細胞などとは別の道を

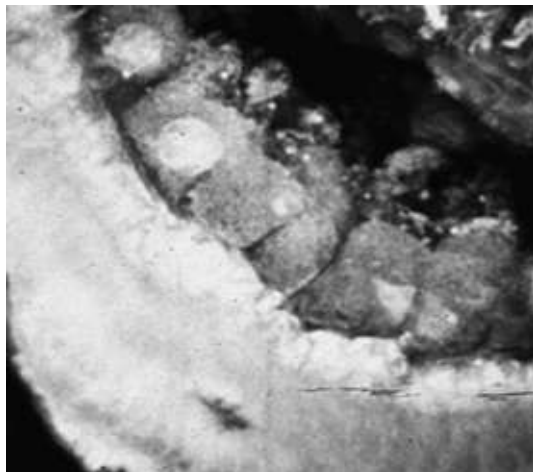


図 1 骨芽細胞

骨表面で集団として活発な骨形成を行っている。活性の強い成熟した骨芽細胞はこのように厚みのある形態をとるが、不活発な場合には平坦な形態をとり、とても同一の細胞種には見えない。

歩み始めた後も分化・成熟を続け、形態や機能が大きく変化する。例えば PTH-1 受容体は骨芽細胞が比較的良好に成熟してから発現する。CKD 患者の骨では骨芽細胞における PTH-1 受容体の発現量が低下しているとされるが<sup>3)</sup>、これを「PTH-1 受容体のダウンレギュレーション」とみるか「骨芽細胞の成熟障害」とみるかは意見の分かれるところである。

骨細胞は骨芽細胞の最終分化型であり、細胞数では骨内で最大勢力である。骨細胞は骨芽細胞が産生した骨基質の中に埋もれた細胞 1 個分しかない小さなスペースに閉じ込められている。このスペースから外部に引き出すと骨細胞の形質は大きく変わってしまうため、その生理機能には謎が多い。ただ、骨細胞は 1 人で引きこもっているのではなく、無数の細長い手を伸ばして近隣の骨細胞や骨芽細胞、場合によっては破骨細胞にも接触し、情報を共有するネットワークを形成しているらしい。また、最近、骨細胞は P 利尿因子である FGF23<sup>4,5)</sup> の主要産生細胞であることが判明した。なお、すべての骨芽細胞が成熟して骨細胞になるのではなく、その多くは分化の過程でアポトーシスに陥ってしまう。一方、破骨細胞性骨吸収によって骨基質内から掘り出された骨細胞の運命はよくわかっていない。

破骨細胞は骨芽細胞や骨細胞とは系統が異なり、血液幹細胞に由来する。骨芽細胞の作り上げた強固な石灰化組織を破壊するために特化したマクロファージの一亜型である。破骨細胞は骨髓組織で形成されると日単位の短期間で

骨吸収の仕事を終え、アポトーシスに至る。この破骨細胞の形成頻度を増加させるか、あるいは破骨細胞のアポトーシスが抑制されると、破骨細胞性骨吸収が促進される。一方、カルシトニン(CT)やビスフォスフォネート製剤(BP)などの破骨細胞性骨吸収抑制因子の標的は、すでに成熟して骨吸収を行っている破骨細胞である。

陸棲脊椎動物は放置されれば低 Ca 血症に陥る。このため、破骨細胞は骨吸収によって Ca を定常的に骨のストックから細胞外液に補給する役割を果たしている。この現象が細胞外液の Ca 濃度維持に及ぼす影響の大きさは CT や BP を負荷したときに血清 Ca 濃度が著しく低下することからも容易に想像しえよう。一方、骨芽細胞が産生した類骨は、石灰化の過程で細胞外液から Ca や P を取り込み、緩衝基材としての機能を果たしている。副甲状腺摘出後などに一過性の重篤な低 Ca 血症が出現することがあるが、これは未石灰化類骨に細胞外液から Ca や P が急激に取り込まれることに起因し、ハングリー・ボーン症候群と呼ばれる。大量の未石灰化類骨の存在が疾患の主因と思われがちだが、それほど大量の類骨が受け皿にならなければバランスがとれないほど活発な破骨細胞性骨吸収がその背後に存在していたはずであり、それが急に止められてしまったことが真の病因である。

破骨細胞のクラスターによって形成された骨表面の凹みにはすかさず骨芽細胞の一団が進出し、これらが産生した骨基質によって凹みはきれいに補修される。これが前段にも記した骨リモデリング現象である。PTH をはじめとする多くの液性因子がリモデリングの開始を促す。骨リモデリングは一定の細胞集団によって規律正しく営まれる現象であるが、「その司令塔は誰なのか?」「指揮系統はどうなっているのか?」など、メカニズムは全く解明されていない。なお、「成人の骨形成は必ずリモデリングサイクルの中で起こる」と考える研究者はいまだに多いが、これは明らかに誤解である。骨組織を分析すると、ミニモデリング<sup>6)</sup>と呼ばれる「骨吸収の先行しない骨形成」が決して稀ではないことがわかる。そして、この現象を認容しないと「BP などの破骨細胞阻害薬が成人の骨量を増加させる」という臨床的事実は説明できない。

### 三大 Ca 代謝ホルモン

CT、活性型ビタミン D(1,25D)、副甲状腺ホルモン(PTH)は、しばしば三大 Ca 代謝ホルモンと総称され、いずれも骨と腎臓を主要な標的臓器としている。後二者の代

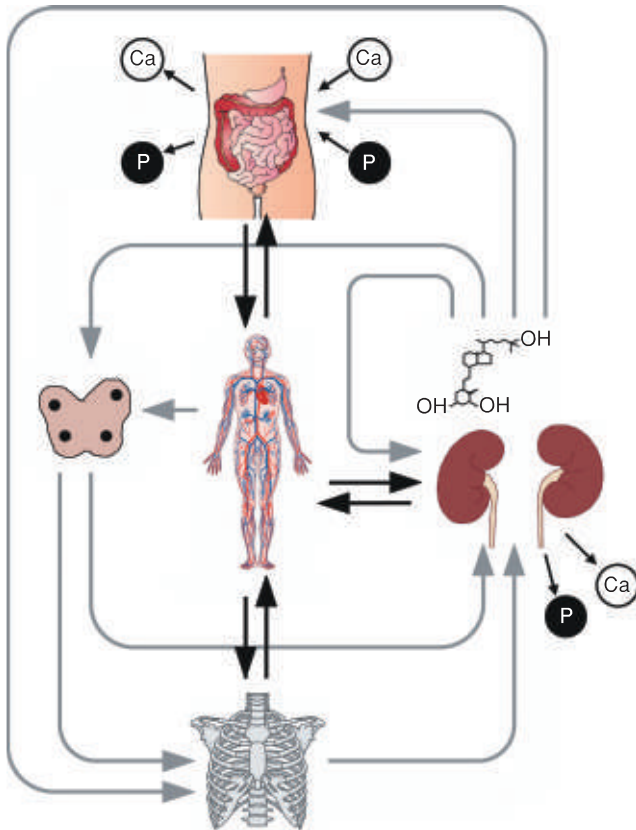


図2 ミネラル代謝ネットワーク

生体のCa・Pは、消化管を唯一の入口、腎臓を表出口(消化管は入口であるとともに裏出口)、骨を貯蔵庫とするネットワークによって管理されている。その主な司令塔は細胞外Ca感受器が大量に発現している副甲状腺であり、ここには細胞外P感受器が局在する可能性もある。腎臓は各臓器のフィードバックが行き交う主要な交差点の位置に立っている。骨はP利尿作用とビタミンD $1\alpha$ 水酸化酵素抑制作用を持つFGF 23の主要産生臓器であり、単なる貯蔵庫ではなく内分泌臓器としての機能も果たしている。

黒矢印：ミネラルの流れ 灰矢印：フィードバックの流れ

謝は細胞外液中のCaやP濃度を軸として二重にも三重にも張り巡らされたフィードバックの網の中で厳密な制御を受けている(図2)。近年、この内分泌網の新たな構成因子としてFGF23の重要性に注目が集まっている<sup>45)</sup>。

CTは破骨細胞機能を抑制するが、尿細管ではCa再吸収を促進し、ビタミンD $1\alpha$ 水酸化酵素活性を刺激する。意外なことに、CTは決して「細胞外液Ca濃度を低下させるためのホルモン」ではないのである。このCTの尿細管作用はPTと類似しており、1,25Dとは毛色を異にする。一方、PTHは主要な骨リモデリング刺激でもあって、CTにはない強力な骨吸収促進作用を示す。このように、「低

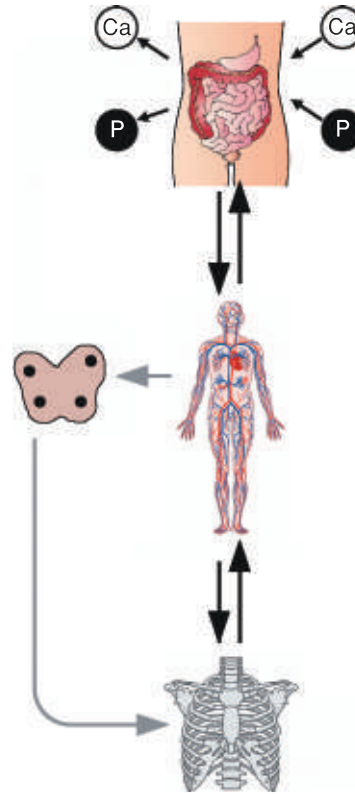


図3 腎臓が失われた個体におけるミネラル代謝ネットワーク  
単に「網に穴があいた」状態ではなく、もはや「網としての体をなしていない」。

Ca血症を防ぐ」という陸棲脊椎動物の主戦略を達成するためには、PTHがあればCTはもはや不要であり、実際にCTは図2のネットワークにほとんど関与していない。

CTのきわめて迅速な破骨細胞抑制は、食餌摂取後の細胞外液Ca濃度上昇の振幅を抑え、結石や異所性石灰化を予防する。この作用を強化させたのがミネラル濃度の異なる海水と淡水を往来する魚類である。薬物に利用されているCTがヒト由来ではなくサケやウナギ由来である事実を思い起こして欲しい。この場合、確かにCTは細胞外液Ca濃度を低下させるが、その実態は「体内のCaストックを増やすホルモン」である。特に細胞外液のCa濃度が高い環境においてこの役割は貴重であり、胎児がこの例に相当する。胎生期骨・Ca代謝におけるCTの役割は副甲状腺を持たなかった魚類のそれに類似していると想定され、「個体発生は系統発生の再現である」という法則の1例として捉えることも可能である。

### 内分泌網の破綻

陸棲脊椎動物は「いかに低Ca血症を防ぐか」に腐心し続け、その結果、図2に見られるような内分泌網を構築し

た。このシステムのどこが働かなくなっても、基本的には低Ca血症が発症する。これに対して、外部環境との相対的關係から考えるときわめて不自然な状態である高Ca血症は、人為的な場合を除けば、この内分泌網の一部が暴走した場合にしか起こりえない。実際に、高Ca血症を引き起こす原疾患は種類が少ない<sup>7)</sup>。具体的には、高Ca血症症例の約90%は悪性腫瘍に伴う高Ca血症(humoral hypercalcemia with malignancy: HHM)か原発性副甲状腺機能亢進症のいずれかを原疾患としており、すなわち、PTH-I受容体を介する細胞外液Ca濃度上昇システムが過剰に稼働している状態である。残りの10%のうちの大多数は、マクロファージにおけるビタミンD<sub>1α</sub>水酸化酵素活性の活性亢進や経口摂取の過剰などによって、ビタミンD受容体を介する細胞外液Ca濃度上昇システムが過剰に稼働している状態である。

このネットワークのなかで、腎臓はきわめて交通量の多い交差点に立っている。図3には腎臓が欠けた場合のネットワーク構築を描いてみた。単に「網に穴があいた」状態ではなく、もはや「網としての体をなさない」ことがおわかりいただけよう。元々がさまざまな臓器との緊密な相互関係のうえで成立していたシステムだけに、その一つの構成因子が破綻すれば他のすべてに大きな影響が及ぶ。CKD患者の副甲状腺や骨に健常人とは異なる代謝状況が出現するのは破綻したシステムのなかでフィードバックだけが律儀に保持されているからであり、それ自体を異常反応と決めつけることはできない。そのような視点でトレードオフ仮説は解釈されるべきである。

### おわりに

本稿で与えられた主題は「骨代謝調節系と腎臓」である。しかし、この2つの臓器だけを取り出して共有する生理活性因子などを羅列してみても、そこに秘められた脊椎動物の戦略は見えてこない。骨も、腎臓も、ミネラル代謝ネットワークという全体で初めて機能するシステムの構成因子なのである。全体を俯瞰して初めてこの両者の関係が理解

できる。

透析を受けながら、すなわち陸棲脊椎動物でありながら腎臓という臓器なしで生命を維持しているという状態は、自然界ではありえないことだ。古生代の脊椎動物たちにも想定外の出来事であり、これに対するセイフティーネットは用意されなかった。こうしてあっけなく破綻したシステムの結果として登場したのがCKD-MBD<sup>8)</sup>である。自然界にはありえない状態を作り出した人間は、その代償として脊椎動物が作り出したネットワークに替わる新たなミネラル代謝システムの構築を迫られているのである。

### 文 献

1. Teitelbaum SL. Bone remodeling and the osteoclast. *J Bone Miner Res* 1993; 8(Suppl 2): S523-525.
2. Burr D. Microdamage and bone strength. *Osteoporos Int* 2003; 14(Suppl 5): 67-72.
3. Picton ML, Moore PR, Mawer EB, Houghton D, Freemont AJ, Hytchison AJ, Gokal R, Hoyland JA. Down-regulation of human osteoblast PTH/PTHrP receptor mRNA in end-stage renal failure. *Kidney Int* 2000; 58: 1440-1449.
4. Fukumoto S, Yamashita T. Fibroblast growth factor-23 is the phosphaturic factor in tumor-induced osteomalacia and may be phosphatonin. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11: 385-389.
5. Fukagawa M, Nii-Kono T, Kazama JJ. Role of fibroblast growth factor 23 in health and in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14: 325-329.
6. Kobayashi S, Takahashi HE, Ito A, Saito N, Nawata M, Horiuchi H, Ohta H, Ito A, Iorio R, Yamamoto N, Takaoka K. Trabecular minimodeling in human iliac bone. *Bone* 2003; 32: 163-169.
7. Jacobs TP, Bilezikian JP. Clinical review: Rare causes of hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6316-6322.
8. Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N, Eknoyan G. Kidney Disease: Improving Global Outcomes(KDIGO). Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes(KDIGO). *Kidney Int* 2006; 69: 1945-1953.