
総説

リンとエイジング

稲熊大城*

抄録

慢性腎臓病 (CKD) は、高血圧、糖尿病とならび common disease の一つである。CKD は末期腎不全 (透析あるいは腎移植) への移行の可能性に加え、心血管病発症のリスクが高くなることが問題である。リンは生体にとって不可欠のミネラルであるが、過剰になると様々な病態を引き起こす。腎臓はリンの主要排泄臓器であるため、CKD においては、体内へのリン貯留が起こる。リンの貯留に続く血清リン濃度の上昇は、血管石灰化ならびに心臓弁膜の石灰化を引き起こす。血管石灰化は心血管病のハイリスクとなる。一般的に血管石灰化は加齢が大きく関連しているが、CKD を発症すると拍車がかかることになる。さらにリン貯留は、リン利尿因子である線維芽細胞増殖因子 23 (FGF23) と副甲状腺ホルモンの分泌を促す。これらの因子、特に FGF23 はそれ自体が心肥大などをもたらすことが知られている。CKD に限らず食物からの過剰なリン摂取を避けることで、血管石灰化の予防につながる可能性があり、アンチエイジングの観点から注目されている。

Abstract

Relationship between phosphorus and aging

Daijo Inaguma

Department of internal medicine, Fujita Health University Bantane Hospital

Kidney has various functions including excretion of phosphorus. Phosphorus retention progresses in patients with chronic kidney disease (CKD), and that leads to ectopic calcifications. Among them, vascular and cardiac valve calcification are closely associated with incidence of cardiovascular diseases. Elderly people have more vascular calcification. In addition, vascular calcification is accelerated by excess phosphorus in patients with CKD. Klotho protein was discovered more than 10 years ago. The protein has a crucial role to excrete phosphorus in kidney. Klotho knockout mice are model with early aging. Cataract, osteoporosis, and severe vascular calcification progress rapidly in the mice. In addition, lifespan of the mice is extremely short. Phosphorus restriction has possibility of inhibiting ageing.

* 藤田医科大学ばんだね病院 副院長・内科学講座主任教授

(いなぐま だいじょう)

キーワード：慢性腎臓病、リン、血管石灰化、エイジング、ビタミン D

1. 「はじめに」

リンは、ミネラルの一種で、ヒトの体内ではカルシウムに次いで多く、成人の体重の約1%を占めている。リンはカルシウムとともにハイドロキシアパタイトとして骨格ならびに歯の形成、ATPやその他の核酸の合成、細胞膜リン脂質の合成ならびに細胞内リン酸化を必要とするエネルギー代謝に必須であり、重要な役割を果たしている。リンは様々な食材に含まれており、通常の食生活では不足することはなく、むしろ過剰なリンが人体への悪影響をもたらすことが、わかってきた。腎臓がリン排泄の主要臓器であるため、慢性腎臓病（CKD）ではリンの体内への貯留が起りやすく、様々な病態を招き、生命予後にも関連することが知られている。今回、リンと臓器、特に腎臓との関連を概説する。

2. 「慢性腎臓病」

CKDは、①尿異常を含む種々の腎障害を示唆する所見②糸球体濾過量（GFR）60ml/min/1.73m²未満のいずれかあるいは両方が3か月以上持続した状態と定義されている¹⁾。日本には約1,300万人のCKD患者が存在すると推定されており、高血圧および糖尿病と並ぶcommon diseaseとして位置づけられている。慢性腎臓病の問題点は、透析あるいは腎移植を必要とする末期腎不全に至る可能性があること、また心血管病のハイリスク群であることが挙げられる。CKDのほとんどは自覚症状がなく、尿検査や血液検査をしない限り、わからないことが多い。そのため、早期発見の時期を逸することがあることから、日本では広報活動が盛んに行われるようになった。しかしながら、未だ年間4万人弱の透析患者が新たに発生している状況である。

3. 「リン代謝」

リンは、受動輸送によるものとビタミンD依存性のナトリウム依存性リン酸トランスポーターを介した二次性能動輸送により、主に小腸から吸収される。通常の食事からの摂取量では、呼吸の

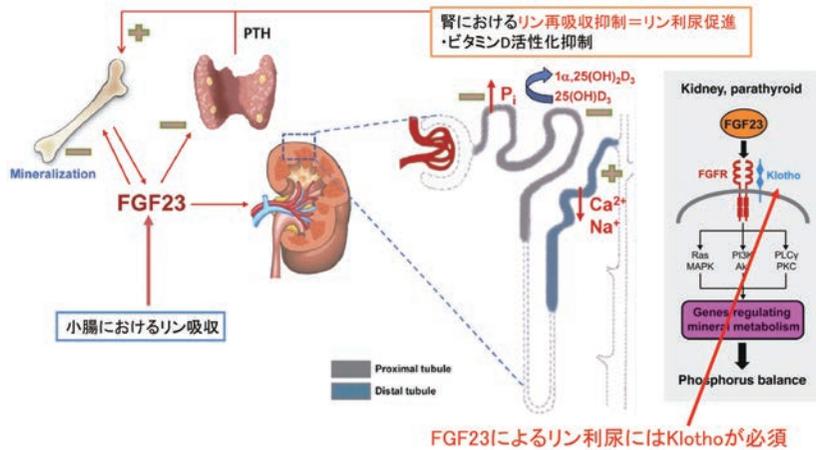
大部分は受動輸送とされている。リンは、消化管で吸収される一方で、消化管液としても分泌されるため、見かけの吸収率は成人で60～70%である。吸収されたリンは主に骨におけるハイドロキシアパタイトの形成に利用される。骨には常にリモデリングが起こっており、骨吸収に伴う骨形成によるカップリングによって、骨代謝は維持されている。通常は骨吸収と骨形成は同じ速度であるため、ハイドロキシアパタイト形成に利用された分だけ、骨吸収によってリンが血液にもどる。リンの排泄の主要臓器は腎臓であり、全体の約60%を担っている。リン排泄には、非常に興味深い機構が知られている。食物中のリンが小腸から吸収されると、骨細胞から線維芽細胞成長因子23（FGF23）が分泌される。腎近位尿細管細胞には、FGF受容体が存在しklotho（ギリシア神話に登場する生命の糸を紡ぐ女神にちなんだ名称）蛋白をco-factorとすることで、FGF23への特異的結合部位となっている。FGF23が腎近位尿細管に作用すると、Na⁺リン酸共輸送体を抑制する。すなわち、リン再吸収を抑制することでリン利尿が増加する（図1）²⁾。リンの尿中への排泄に関しては、副甲状腺ホルモン（PTH）もリン利尿を促進する。FGF23は腎臓におけるビタミンDの活性化を抑制する一方で、PTHはビタミンDの活性化を促進する。

4. 「食物中のリン」

多くの食物にリンは含まれているが、その形態により有機リンと無機リンに大別される。蛋白質に含まれるリンは有機リンであり、飲料水あるいは食品添加物に含まれるリンは無機リンである。穀物や種子中のリンはフィチン酸という形態で含まれている。ヒトのような非反芻動物はフィチン酸を分解するフィターゼを持っていないため、リンが吸収しにくくなっている。一方、無機リンは90%以上が吸収される。食物中のリンを減らすためには、調理前に煮こぼすことが有効とされている³⁾。

図 1

体内へのリン貯留を避けるためのメカニズム
 線維芽細胞増殖因子23 (FGF23) と Klotho が重要な役割を果たしている。



Erbien RG, et al. Molecular cellular endocrinology 2016改変

5. 「慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常 (CKD-MBD)」

腎機能が低下することにより、骨折のリスクが高くなることは半世紀以上前から知られており、腎性骨異常栄養症 (renal osteodystrophy : ROD) と呼ばれてきた。この主たる病態は、二次性副甲状腺機能亢進症であり、過剰な副甲状腺ホルモンによって、著明な骨吸収が引き起こされ、骨量減少ならびに線維化が進行し、病理学的には線維性骨炎とされる。21世紀に入り、RODの病態解明が進み、またいくつかの治療薬が使用できるようになると、臨床上の表現形が変化してきた。これには、CKD患者の高齢化も深く関わっている。RODからCKD-MBDへとパラダイムシフトが起こった理由としては、CKD患者では、確かに骨折などの骨病変は高率に存在するものの、心血管疾患発生が多く、さらには生命予後が不良であることが、わかってきたためである。骨と生命予後をつなぐものとして、血管石灰化や心臓弁膜の石灰化など、いわゆる異所性石灰化が重要な役割を果たしている。

6. 「血管石灰化」

血管(動脈)石灰化は、様々な原因で発生することが報告されている(表)⁴⁾。動脈は3層構造を呈しており、加齢、脂質異常、糖尿病ならびに高血圧による石灰化は、主に内膜に生じる。一方、CKD-MBDに関連する血管石灰化は動脈中膜に発生する。中膜には血管平滑筋が存在し、動脈の収縮ならびに拡張を担っている。CKDにより細胞周囲環境のリン過剰は、血管平滑筋細胞の骨芽細胞

表

血管石灰化

誘導因子	抑制因子
カルシウム	アディポネクチン
副甲状腺機能亢進症	フェチュニンA
炎症性サイトカイン	Klotho
オステオカルシン	マグネシウム
リン	MGP
TGF-β	オステオポンチン
尿毒症中毒	PTH
ビタミンD	ビタミンD

M. Shawkat Razaque, et al, Kidney Int 2011改変

胞様細胞への形質転換を促進することがわかっている(図2)⁵⁾。血管石灰化の促進因子は、リンの他、過剰なカルシウム、過剰なPTHなどが挙げられる。一方、血管石灰化の抑制因子は、Klotho、アディポネクチン、フェチュインAならびにマグネシウムなどが挙げられる。透析を含むCKDにおいては、促進因子が抑制因子を大きく上回っていて、血管石灰化が加速度的に進行することを示唆している。血管石灰化は血管の弾力性を低下させることで、心血管疾患発症のリスクを高め、死亡率上昇にも大きく関与する。

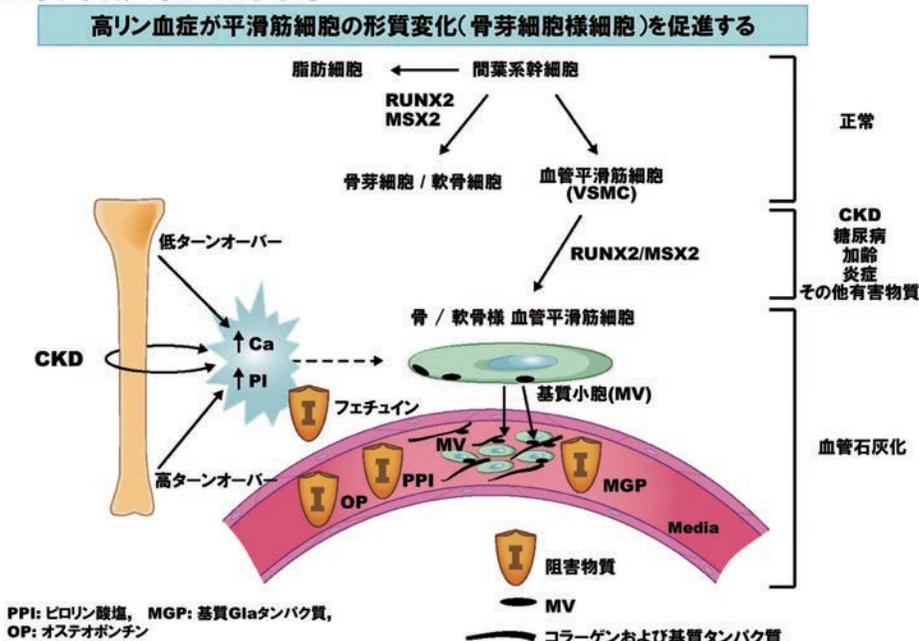
に類似し、間質細胞が骨芽細胞様に形質転換を起こすことで、石灰化が生じることがわかっている。透析を含むCKD患者において、近年大動脈弁石灰化による大動脈弁狭窄症が増加している。我々は、慢性維持透析患者を対象とした大動脈弁狭窄症のコホート研究を実施している。東海4県(愛知・岐阜・三重・静岡)の約40施設から、2000例を超える透析患者が登録されているが、そのうち約20%に大動脈弁狭窄症を合併していることがわかった。血管石灰化とともに心臓弁膜の石灰化は、臨床上の大きな課題と認識させられた⁶⁾。腫瘍状石灰沈着症は、筋肉などの軟部組織に塊状の石灰化が生じる病態であり、腎障害に伴う高度な二次性副甲状腺機能亢進症患者に発生する。しかしながら、近年カルシウム受容体作動薬の出現で、著しくPTHレベルの高い症例は激減しており、臨床現場で腫瘍状石灰沈着症に遭遇する機会は、非常に少なくなった。カルシフィラキシスは、主に透析患者に発生する細小動脈の石灰化

7. 「その他の異所性石灰化」

CKDに關与する血管以外の異所性石灰化として、心臓弁膜石灰化、腫瘍状石灰沈着症ならびにカルシフィラキシスがある。心臓弁膜の石灰化は、弁の可動制限をきたすことで、狭窄症や閉鎖不全症などの機能障害をもたらす。心臓弁膜は内皮細胞と間質細胞から構成されるが、血管石灰化

図2

血管石灰化の原因



Moe SM, et al.: J Am Soc Nephrol 2008; 19: 213-216

で、皮膚潰瘍などを特徴とする血行障害で、生命予後が極めて不良である。一部の症例で高度な二次性副甲状腺機能亢進症を認める。

8. 「リンの貯留とエイジング」

動物は種類によって、血清リン濃度が異なっているが、そのレベルと寿命との間には負の相関があるとの報告がある。例えば、ネズミの血清リン濃度は9mg/dlで寿命は2～3年、ウサギの血清リン濃度は7mg/dlで寿命は10年前後、クマの血清リン濃度は4mg/dlで寿命は30年前後、ヒトの血清リン濃度は3～4mg/dlで寿命は80年、さらに100歳を超える長寿のヒトでは、血清リン濃度は3mg/dl以下とされている(図3)⁷⁾。リンの貯留は、異所性石灰化をもたらす他、血管内皮障害、PTHならびにFGF23を介した心肥大が引き起こされることで老化につながる。リン排泄に重要な役割を果たしているKlothoをコードする遺伝子の変異を起こしたマウスは、ワイルドタイプの

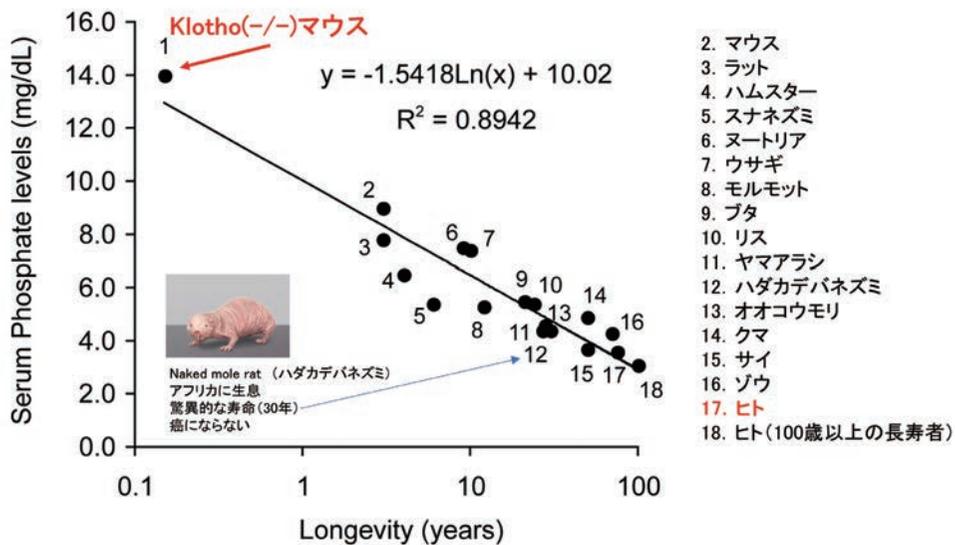
マウスと比べ、血管石灰化が著明で、白内障、骨粗鬆症を早期から発症し、特筆すべきは寿命が極めて短く、早期老化現象モデルマウスとされている。このマウスの基本病態は、著明な高リン血症であり、リンと加齢とを繋ぐ様々なエビデンスの元になっている。

9. 「活性型ビタミンDの多面的作用」

ビタミンDは紫外線の作用により皮下でされる場合と魚類などの食物から摂取される場合とがあり、天然型ビタミンDと呼ばれている。天然型ビタミンDには生理活性はなく、肝臓で25位の水酸化に続き、腎で1α位の水酸化が行われることで、活性型ビタミンDとなる。腎機能障害により、腎での活性化が阻害されると活性型ビタミンDレベルが低下し、小腸からのカルシウム吸収が低下することで、血清カルシウム濃度が低下する。血清カルシウム濃度の低下は、副甲状腺を刺激しPTH分泌が亢進する。PTHは骨吸収を促進

図3

血清リン濃度と寿命との関連



させ、カルシウムを骨から動員することで、血清カルシウム濃度を是正するが、骨量は減少することとなる。このような活性型ビタミンDの骨カルシウム代謝に対する作用の他に、非古典的作用として、レニン分泌抑制、心肥大抑制、抗菌ペプチド産生を介する感染症予防ならびに転倒抑制など、様々な作用があることが知られている。先述したようにリンの貯留はFGF23の分泌を促すが、FGF23は腎における1 α 水酸化酵素活性を抑制するため、活性型ビタミンDレベル低下に拍車をかけることになる。

10. 「おわりに」

最近のめざましい研究により、腎はリン代謝を通じてエイジングに深く関わっていることが示された。なかでもKlotho遺伝子の発見は、この領域に大きな影響を与えた。わが国のCKD患者は、成人の8人に1人と推測され国民病の一つである。腎を守ることはアンチエイジングにつながり、ひいては生命予後の改善をもたらす可能性がある。食習慣を含む生活習慣の改善は、地味ではあるが、再考するべき時を向かえている。

本稿に利益相反(COI)はありません。

<文献>

- 1) 社団法人 日本腎臓学会 編CKD診療ガイド2012
- 2) Erben RG. Update on FGF23 and Klotho signaling. *Mol Cell Endocrinol.* 2016 Sep 5 ; 432 : 56-65.
- 3) D'Alessandro C, Piccoli GB, Cupisti A. The "phosphorus pyramid" : a visual tool for dietary phosphate management in dialysis and CKD patients. *BMC Nephrol.* 2015 Jan 20 ; 16 : 9.
- 4) Razzaque MS. The dualistic role of vitamin D in vascular calcifications. *Kidney Int.* 2011 Apr ; 79 (7) : 708-14.
- 5) Moe SM, Chen NX. Mechanisms of vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2008 Feb ; 19 (2) : 213-6.
- 6) Sasakawa Y, Okamoto N, Fijii M, Kato J, et al. Factors associated with aortic valve stenosis in Japanese patients with end-stage kidney disease. *BMC Nephrol.* 2022 Apr 2 ; 23 (1) : 129
- 7) Kuro-o M. A potential link between phosphate and aging-lessons from Klotho-deficient mice *Mech Ageing Dev.* 2010 Apr ; 131 (4) : 270-5.