

「生体恒常性維持・変容・破綻機構のネットワーク的理解に基づく最適医療  
実現のための技術創出」

H26 年度  
実績報告書

平成 26 年度採択研究代表者

黒尾 誠

自治医科大学分子病態治療研究センター  
教授

リン恒常性を維持する臓器間ネットワークとその破綻がもたらす病態の解明

## § 1. 研究実施体制

### (1)「黒尾」グループ

- ① 研究代表者:黒尾 誠 (自治医科大学分子病態治療研究センター、教授)
- ② 研究項目
  - ・ 生体内コロイド粒子 CPP の代謝過程の解析(主に瀬尾グループと共同で)
  - ・ CPP の生理機能の解析(主に佐々木グループと共同で)
  - ・ CPP の病理作用の解析(主に高橋、矢田、荻尾グループと共同で)

### (2)「高橋」グループ

- ① 主たる共同研究者:高橋 将文 (自治医科大学分子病態治療研究センター、教授)
- ② 研究項目
  - ・ CPP の病理作用、特に自然免疫反応を誘導するメカニズムの解明

### (3)「瀬尾」グループ

- ① 主たる共同研究者:瀬尾 欣也 (自治医科大学分子病態治療研究センター、助教)
- ② 研究項目
  - ・ 生体イメージングを用いた CPP の代謝過程の解析
  - ・ 血中 CPP 値と慢性腎臓病およびその合併症との関連を探索臨床研究

### (4)「矢田」グループ

- ① 主たる共同研究者:矢田 俊彦 (自治医科大学医学部、教授)
- ② 研究項目
  - ・ CPP の病理作用、特にインスリン分泌抑制や摂食抑制のメカニズムの解析

(5)「苜尾」グループ

① 主たる共同研究者:苜尾 七臣 (自治医科大学医学部、教授)

② 研究項目

- ・ 血中 CPP 値と慢性腎臓病およびその合併症との関連を探る臨床研究

(6)「佐々木」グループ

① 主たる共同研究者:佐々木 裕次 (東京大学大学院新領域創成科学研究科、教授)

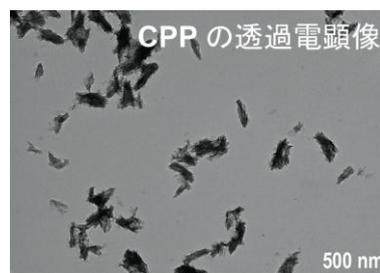
② 研究項目

- ・ X線1分子計測法を用いた CPP とその受容体との相互作用の解析

## § 2. 研究実施の概要

加齢とともに様々な臓器の働きが衰えます。腎臓の働きも加齢とともに衰えますが、そこに糖尿病や高血圧などの病気が加わると、腎機能の低下がさらに加速します。腎機能が低下した状態が3ヶ月以上続くと、慢性腎臓病と診断されます。高齢化が進む現代社会では慢性腎臓病が増え続け、今や成人の8人に1人が患う国民病となりました。進行して腎不全に至れば、週3回の人工透析をしなくては生きていけません。その結果、慢性腎臓病は全医療費の約2割を消費する深刻な健康問題となっています。この問題を解決するため、私達研究チームは、慢性腎臓病の病態を正しく理解し、透析へと進行させない早期診断法と先制治療法を開発することを目指しています。そこで私達が注目したのがCPPという物質です。

CPP(Calcioprotein particle)とは、リンとカルシウムと蛋白でできた微粒子で、血中を流れています。CPPの役割は、食事で摂取したリンとカルシウムを骨へ運ぶことと考えられますが、



最近の臨床研究で、慢性腎臓病患者ではなぜか血中CPPが増えており、CPPが増えるほど動脈硬化が進むことが分かりました。動脈硬化は、慢性腎臓病患者の最大の死因である心血管疾患(心筋梗塞、心不全、脳卒中など)の原因となります。一方、基礎研究では、CPPが細胞を殺したり免疫反応を誘導したりする作用があることが分かりました。つまりCPPは、増えすぎると細胞死や免疫反応を引き起こすという点で、細菌などの病原体と変わりません。そこで私達は、CPPが慢性腎臓病を引き起こす病原体である、と考えました。この「CPP病原体説」に基づき、私達は、①慢性腎臓病ではなぜCPPが増えるのか、②CPPの測定が慢性腎臓病や心血管合併症の診断に役立つか、③CPPを減らせば慢性腎臓病が治るか、という3つの課題を設定し、研究を進めています。

平成26年度は、先ずCPP測定法の改良に取り組みました。従来法と異なる原理を採用することで、より高感度で簡便な測定法を確立し、臨床検査として実用化することに成功しました。この新規CPP測定法の開発により、上記3つの課題に取り組む準備が整いました。次に、それぞれの課題について、以下のような研究を実施しました。

①慢性腎臓病でなぜCPPが増えるのか:この問題に答えるには、まずCPPがいつどこで生まれて消えるのか、その過程を知る必要があります。私達は、生きた動物の体内でCPPを描出する技術を開発しました。今後は、この技術を用いて、慢性腎臓病でCPPが増える原因を探る予定です。

②CPPの測定が慢性腎臓病や心血管合併症の診断に役立つか:私達研究チームは、様々な重症度の慢性腎臓病患者の臨床データと血清サンプルを収集しています。本年度は、これらの血清サンプルでCPPの測定を開始しました。来年度から、CPP値と腎機能や心血管合併症との関連を探る臨床研究を展開していく予定です。

③CPPを減らせば慢性腎臓病が治るか:リンは必須の栄養素であり、食事で摂取しなくてはなりません。しかし、慢性腎臓病で血中リン濃度が上昇している患者さんは、リン摂取を控えたり、リン吸着剤(腸の中でリンを吸着して吸収されないようにする薬)を服用したりして、リン制限をする必要があります。リン制限でCPPを減らすことができるか、また、リン制限以外にもCPPを減らす方法がないか、今後動物実験で検討していく予定です。