

2) 骨の病態をめぐって  
— 腎疾患と骨疾患 —

新潟大学大学院医歯学総合研究科 内部環境医学講座 (第二内科)

風間 順一郎

Uremia and Bone metabolic disorders

Junichiro James KAZAMA

*Department of Homeostatic Regulation and Development*

*(Department of Medicine II)*

*Niigata University Graduate School of*

*Medical and Dental Sciences*

The increased skeletal resistance to PTH is a common abnormality underlying behind bone and calcium metabolic disorder associated with uremia, however, its precise pathophysiology remains unknown. The shortage of 1, 25-dihydroxyvitamin D is one of the factors to increase skeletal resistance, however, it is not the only pathogenesis. Disturbed interaction between PTH and osteoblasts may account for, at least in part. We measured serum levels of osteoclastogenesis inhibitory factor/osteoprotegerin (OCIF/OPG), a natural circulating decoy ligand for osteoclast differentiation factor, in 46 predialysis patients and 21 dialysis patients to elucidate its involvement in the increased skeletal resistance to PTH found in uremia. Serum OCIF levels showed a positive correlation with creatinine levels. Twenty four hours-Ccr and the reciprocal number of serum OCIF level in predialysis patients also showed a clearer positive correlation. The OCIF molecules accumulated in uremic serum preserved the binding affinity to osteoclast differentiation factor. In conclusion, OCIF is a possible candidate for an uremic toxin to cause the increased skeletal resistance to PTH. The increased skeletal resistance to PTH should be the consequence of many factors associated with uremia.

---

Key words: uremia, skeletal resistance, osteoclast, OCIF/OPG

尿毒症, 骨抵抗性, 破骨細胞, OCIF/OPG

---

Reprint requests to: Junichiro James  
KAZAMA, MD, PhD  
Department of Homeostatic Regulation and  
Development (Department of Medicine II)  
Niigata University Graduate School of  
Medical and Dental Sciences  
1-757 Asahimachi-dori Niigata,  
Niigata 951-8510

別刷請求先: 〒951-8510 新潟市旭町通1-757  
新潟大学大学院医歯学総合研究科  
内部環境医学講座 (第二内科) 風間順一郎

腎不全に伴って、様々な骨・カルシウム代謝異常が現れる。1973年、Massryらは、空腹時の腎不全患者にPTHを静注すると、血清カルシウム濃度の上昇反応が健常者の反応に比較して鈍っているという事実を見いだした<sup>1)</sup>。これは腎不全患者においてPTH刺激に対する骨からのカルシウム遊離反応が著しく低下したものと考察され、この現象は「increased skeletal resistance to PTH = PTHに対する骨抵抗性の増強」と呼ばれた。この現象の結果、副甲状腺が活発な増殖・ホルモン合成・分泌を行い続けなければ血清カルシウムを維持することはできず、当然の帰結として二次性副甲状腺機能亢進症に至る。一方、近年、副甲状腺機能を抑制する治療は進歩して、透析者の血清PTH濃度を健常者並のレベルに維持することも不可能ではなくなった。しかし、その結果、骨代謝が異常に抑制された無形成骨症例の増加を招いている。これも「PTHに対する骨抵抗性の増強」が解消されていないためである。このように、「PTHに対する骨抵抗性の増強」は、腎不全に伴う骨・カルシウム代謝障害の背景に位置する要の異常であると考えられる。

1970年代から80年代にかけては、活性型ビタミンDの作用不足が「PTHに対する骨抵抗性の増強」の原因ではないかと考えられていた<sup>2)</sup>。しかし、活性型ビタミンDを十分に補給してもこの現象を完全に消し去ることはできなかった<sup>3)</sup>。透析者においても、活性型ビタミンD製剤の使用は、短期的には確かに「PTHに対する骨抵抗性」を軽減させるが、長期的にはむしろ増強させることが示された<sup>4)</sup>。以上の結果は、活性型ビタミンDの作用不足は「PTHに対する骨抵抗性の増強」の原因の一つではあるが、その全てではないことを強く示唆した。

1990年代になると、過剰な副甲状腺機能自体がPTHに対する骨の脱感作を起こすのではないかと考えられるようになった。この考えの延長上で、Urenaらは1995年に腎不全動物の骨芽細胞ではPTH/PTHrP受容体(今日ではPTH-I受容体と呼ばれる)の発現が低下していることを報告した<sup>5)</sup>。但し、彼らはPTH/PTHrP受容体の低下はPTHではない何らかの尿毒物質によって惹起されると考え、脱感作の関与を否定した。この仮説は当時としては斬新であり、二次性副甲状腺機能亢進症の発症や、無形成骨の病態生理なども一元的に説明しようと期待された。しかし、この論文自体の方法論は未熟であり、厳密な学問的評価には耐えない。また、その後有力な追加確認報告を見ていないことも

気掛かりである。魅力的な仮説ではあるが、なお注意深く検証される必要がある。但し、腎不全状態におけるPTH/PTHrP受容体の発現低下現象は、成長軟骨に限っては確かに存在するとする意見が有力である。

また、最近、腎不全血中に蓄積する7-84PTHが、真のintPTHである1-84PTHの測定系を狂わせると共に、骨芽細胞への作用を競合的に阻害する可能性も提唱されている。今後の詳細な検討が待たれる。

その一方で、Quarlesらは、PTHと骨代謝の関係を組織学的に検討し、腎不全患者では骨代謝回転がPTHから予測される値よりも減速している事実を報告した<sup>6)</sup>。これは骨からのカルシウム遊離反応が鈍化している現象とコインの表裏を成している。従って、「PTHに対する骨抵抗性の増強」とは「破骨細胞性骨吸収の抑制」であると推定されるに至った。

そんな中、1997年から1998年にかけて、破骨細胞形成/活性化のメカニズムが分子レベルで解明された<sup>7)</sup>(図1)。PTHや活性型ビタミンDをはじめとする骨吸収促進因子はすべて骨芽細胞に作用し、その細胞表面に破骨細胞分化因子(ODF)を発現させる。これが破骨細胞前駆細胞の細胞表面上にある受容体に結合すると破骨細胞形成が促進される。成熟破骨細胞の細胞表面に発現した受容体に結合すると骨吸収活性が促進されると共に破骨細胞のアポトーシスが抑制される。このように破骨細胞形成/活性化機序が解明されたことによって、活性型ビタミンDの不足が「PTHに対する骨抵抗性の増強」の原因の一部であるとする推測は、理論的にも裏付けられたのである。そしてまた、この機序が明らかになったことによって「PTHに対する骨抵抗性の増強」のメカニズム解明に、それまでとは異なる側面からのアプローチが可能になった。

ODFは標的細胞の受容体以外にも血中を循環するデコイ受容体である破骨細胞形成阻害因子(OCIF/OPG)と結合する。OCIF/OPGは、ODFと標的臓器表面のその受容体との結合を競合的に阻害することによって、破骨細胞形成/活性化をin vitroとin vivoのいずれにおいても抑制する。OCIF/OPGを正常ラットに一回静注すると、低カルシウム血症とそれに伴う副甲状腺機能亢進症が一過性に惹起される。骨、腎臓、肝臓、小腸など様々な臓器で産生されるが、その代謝経路は不明である。それでは、腎不全状態でOCIF/OPGの代謝は変化しないだろうか?

私たちは様々な腎機能を持つ腎疾患患者の血中OCIF/OPG濃度を測定した<sup>8)</sup>。その結果、保存期腎不全患

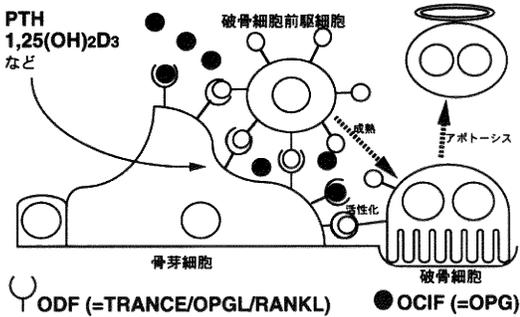


図1 破骨細胞形成/活性化の分子メカニズム

PTHや活性型ビタミンDなどの液性因子は、すべて骨芽細胞に作用し、その細胞表面に破骨細胞分化因子(ODF/TRANCE/OPGL/RANKL)を発現させる。これが破骨細胞前駆細胞の細胞表面上にある受容体に結合すると破骨細胞形成が促進される。成熟破骨細胞の細胞表面に発現した受容体に結合すると骨吸収活性が促進されると共に破骨細胞のアポトーシスが抑制される。ODFは標的細胞の受容体以外にも血中を循環するデコイ受容体である破骨細胞形成阻害因子(OCIF/OPG)と結合する。OCIF/OPGは、ODFと標的臓器表面のその受容体との結合を競合的に阻害することによって、破骨細胞形成/活性化を抑制する。

者の血中OCIF/OPG濃度の逆数は24時間クレアチンクリアランス値ときれいに正相関することがわかった。この結果は、OCIF/OPGの血中からの排泄が、少なくともその一部は尿路系に依存していることを強く示唆させる。当然、腎機能の廃絶した透析者では血中レベルが著しく上昇し、腎機能正常者の3から7倍<sup>9)</sup>に達していた。この値は、破骨細胞形成にきわめて有利に設定したin vitroの条件下で破骨細胞形成を50%阻害する濃度に匹敵した。更に、ODFを不動化した特殊ELISA系での結果と照合させると、腎不全患者血中に増加したOCIF/OPG分子は、ODFとの結合能を保持していることがわかった。

腎不全の病態において血中OCIF/OPG濃度が上昇する機序は不詳である。おそらく、尿中排泄が低下した結果の蓄積効果が主体であろう。あるいは、このOCIF/OPGは分子量60000の完全な分子そのものではなく、一部は代謝を受けた断片であるかも知れない。しかし、OCIF/OPGはデコイ受容体であり、実際の受容体を競合的に阻害することがその機能である。従って、腎不全

患者血中のOCIF/OPG分子がODFとの結合能を保持していたという結果は、これがそのまま破骨細胞形成阻害能を持っていることを強く示唆させる。このように、腎機能が低下するに伴って血中濃度が増加するOCIF/OPGは、破骨細胞形成/活性化が起こりにくくなるような生体環境を形成させる尿毒物質として作用し、その結果が「PTHに対する骨抵抗性の増強」という現象となって表出される可能性が示された。

以上をまとめると、1)「PTHに対する骨抵抗性の増強」は、腎不全に伴う骨・カルシウム代謝障害の背景に位置する要の異常である。2)活性型ビタミンDの作用不足は、「PTHに対する骨抵抗性の増強」の原因の一つであるが、その全てではない。3)PTHと骨芽細胞の結合の阻害も、「PTHに対する骨抵抗性の増強」の原因である可能性がある。4)腎不全患者の血中に蓄積するOCIF/OPGは、尿毒物質として作用し、やはり「PTHに対する骨抵抗性の増強」を惹起しているかもしれない。5)このように「PTHに対する骨抵抗性の増強」は、腎不全に伴う様々な因子によって複合的に引き起こされた病態であると考えられる。

## 参考文献

- 1) Massry, S.G., Coburn, J.W., Lee, D.B., Jowsey, J. and Kleeman C.R.: Skeletal resistance to parathyroid hormone in renal failure. Studies in 105 human subjects. *Ann Intern Med* 78: 357~364, 1973.
- 2) Llach, F., Massry, S.G., Singer, F.R., Kurokawa, K., Kaye, J.H. and Coburn, J.W.: Skeletal resistance to endogenous parathyroid hormone in patients with early renal failure. A possible cause for secondary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*; 41: 339~345, 1975.
- 3) Galceran, T., Martin, K.J., Morrissey, J.J. and Slatopolsky, E.: Role of 1,25-dihydroxyvitamin D on the skeletal resistance to parathyroid hormone. *Kidney Int*; 32: 801~807, 1987.
- 4) Kazama, J.J. and Takamiya, H.: Alfacalcidol therapy biphasically modifies the relationship between the plasma levels of intact PTH and osteocalcin in dialysis patients. *Nephron*; 79: 348~349, 1998.
- 5) Urena, P., Mannstadt, M., Hruby, M., Ferreira, A., Schmitt, F., Silve, C., Ardaillou, R., Lacour, B., Abou-Samra, A.B. and Segre, G.V.:

- Parathyroidectomy does not prevent the renal PTH /PTHrP receptor down-regulation in uremic rats  
*Kidney Int*; **47**: 1797~1805, 1995.
- 6) **Quarles, L.D., Lobaugh, B. and Murphy, G.:** Intact parathyroid hormone overestimates the presence and severity of parathyroid-mediated osseous abnormalities in uremia. *J Clin Endocrinol Metab* **75**: 145~150, 1992.
- 7) **Suda, T., Takahashi, N., Udagawa, N., Jimi, E., Gillespie, M.T. and Martin, T.J.:** Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocr Rev*; **20**: 345~357, 1999.
- 8) **Kazama, J.J., Shigematsu, T., Tsuda, E., Yano, K., Gejyo, F., Kawaguchi, Y., Kurokawa, K. and Fukagawa, M.:** Increased circulating osteoprotegerin/osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF/OPG) in patients with chronic renal failure. *J Amer Soc Nephrol* **10**, 599A, 1999.
- 9) **Yano, K., Tsuda, E., Washida, N., Kobayashi, F., Goto, M., Harada, A., Ikeda, K., Higashino, K. and Yamada, Y.:** Immunological Characterization of Circulating Osteoprotegerin/Osteoclastogenesis Inhibitory Factor: Increased Serum Concentration in Postmenopausal Women with Osteoporo-

sis. *J Bone Miner Res* **14**: 518~527, 1999.

司会 風間先生ありがとうございました。このところ非常に注目されている OCIF を中心に特に腎不全の症例での成績を示していただきました。どなたかご発言ございませんか? OCIF が2年前に明らかにされ、ODF のクロニングは日本でやられた仕事です。破骨細胞への刺激が骨芽細胞からくるメカニズムはブラックボックスだったところが、ODF や OCIF の同定でこのところ急に明るくなったわけです。風間先生はふれませんでした。腎不全は尿細管でビタミン D が活性化されないためにカルシウムは腸管からルーゼングしてしまってカルシウムのネガティブバランスが起こります。それに対して PTH が刺激されて二次性副甲状腺機能亢進症が起こるといことは古典的に知られています。OCIF はちょうどこのフィードバック系を補うようなかたちで腎不全で増えてくるという現象は注目されます。風間先生の演題については以上で、次の演題に移りたいと思います。次のお話は原発性の骨粗鬆症で問題となる閉経後の女性の病態です。この閉経後の女性に起こる骨粗鬆症の予防・治療というのは婦人科医師ばかりではなく、広く臨床に携わるものにとっては重大な問題であるわけです。この面で研究されている倉林工先生、よろしく願います。