

第 37 回腎臓セミナー・Nexus Japan プロシーディング

大島賞受賞講演 2

CKD 全ステージにわたる MBD 研究
基礎研究と臨床研究の融合

CKD-MBD in all CKD stages : integration of basic and clinical research

濱野 高行

Takayuki HAMANO

はじめに：この領域における研究のはじまり

約 15 年前、透析患者の二次性副甲状腺機能亢進症(II HPT)を当時発売されたばかりのマキサカルシトール(OCT)を使って治療していると、投与量を増量すると血清カルシウム(Ca)濃度が上昇するというジレンマに苦しんでいた。これに対し、単純に透析液 Ca 濃度を下げれば打開できるのでは、と考えたことに、この領域に興味をもった端を発する。当時勤務していた透析施設では、Ca 濃度 3.0mEq/L の透析液を使っていたが、ほとんどの患者で透析後の血清補正 Ca 濃度が 10.5mg/dL 以上であり、透析前後の intact PTH を測定すると透析後の PTH は透析前のそれに比べて抑制されていた¹⁾。つまり、生体は 1 回の透析セッションで Ca が負荷されていると感じているわけである。そのような状態でビタミン D を投与することは、ちょうど保存期の患者に Ca 製剤と活性型ビタミン D を併用投与することに近く、尿という Ca の出口を失った透析患者では、高カルシウム血症になるのは当然である。このような状態でビタミン D を投与しても異所性石灰化が悪化するだけであろうと容易に予想される。そこで Ca 濃度 2.5mEq/L の透析液に変更し、若干 Ca ネットバランスを負にすることで(といってもすべての患者で負になるわけではなく、バランスは除水量と透析前の血清 Ca 濃度による)、ビタミン D を投与しやすくなり、結果的に PTH のコントロールが改善し、あるいは Ca 含有リン吸着薬を投与することで血清リン

値を下げるができる。また、過剰に PTH が抑制されている患者では、PTH を適度に刺激できることを報告した²⁾。この結果は、最近になって II HPT の大規模コホート研究である MBD-5D 研究のベースラインの解析でも確かめられた。Ca 濃度 2.5mEq/L の透析液を使用すると、3.0mEq/L に比べて有意に血清リン、Ca 値のターゲットを満たすオッズ比が高かった³⁾。さらに、2.5mEq/L を使用する施設では静注ビタミン D の投与量が有意に多かった。現在、われわれの研究結果を反映してか、徐々にわが国の透析液 Ca 濃度は下がりつつある。

このような経緯で CKD に伴うミネラル骨代謝異常(CKD-MBD)研究のおもしろさに取り憑かれた筆者であったが、当時はそもそも MBD という概念すら全くなかった。ただ、この領域の研究をヒトで永続的にやっていくためには、血管の石灰化を定量的に評価するか、骨生検をヒトでしないとほかの研究者に歯が立たないと、おぼろげながら考えたのを記憶している。しかし後者の骨生検をできる医師は近くにはおらず、また染色に莫大な研究費を要するため無理だと感じ、血管石灰化を MDCT で評価することに向かったのは筆者にとって必然であった。

Fetuin mineral complex の発見

冠状動脈石灰化指数(CACS)を透析患者で評価していて気づいたことは、II HPT に対して副甲状腺摘除術(PTX)を受けた患者では、CACS が改善することもあるという驚くべき事実である。なかには 5,000 から 4,000 に改善する例も

あった。これは生物学的には非常に興味深い現象であるが、そもそも米国心臓学会が400以上のCACSがリスクであるとガイドラインで謳っている時代において、果たして透析になってから介入しても本当にclinical relevanceがあるのかと疑問に思われた。そこで、より早期の石灰化病変が生じる保存期に興味に向かった。

当時、大阪大学医学部附属病院腎臓内科科長であった今井圓裕先生がドイツからMarkus Ketteler先生を研究室に招き、血管石灰化阻害因子のfetuin-Aの値が高いと生命予後が良いことや、fetuin-Aを含んだ血清がCaxPO₄の沈殿を抑制する⁴⁾という講演をされた。これは衝撃的であったが、保存期でも同様なことが成立するのか、興味を持つことになった。ところが、100例ほどの糖尿病合併CKD患者でCACSを測定すると、確かにCKDの進行度とCACSは相関があったが、fetuin-Aは全く相関がなかった。この研究では、オステオポロテジュリン(OPG)とCACSが相関することで、論文化にこぎつけた⁵⁾ものの、この研究は失敗だったと当初は苦い思いを持つに至った。

ところで、fetuin-AはCaなどのミネラルと結合することも報告されていたので、アデニン腎症モデルの血管石灰化でfetuin-Aの存在様式を調べた⁶⁾。ラット血清を16,000gで2時間遠心することで生じるペレットをSDS-PAGEで展開してから質量分析で評価することで、ペレット中にfetuin-Aが存在することを明らかにした。また、このペレット中には、Ca、リン、マグネシウム(Mg)が存在しており、ペレットこそがfetuin-mineral complex(FMC)である。また、アデニン腎症の進行とともにこれらの量が増えていく。アデニン腎症モデルはアデニン投与5週目から血管石灰化がみられるが、興味深いことにFMCが形成されるのは、血管石灰化がまだ明瞭ではない4週目であった。このモデルにアレンドロネートを投与すると血管石灰化は生じなくなるが、肝臓でのfetuin-A産生は不変であるもののFMCも生じなかった。おそらくfetuin-Aは血管石灰化を抑制するために、Caやリンを抱合し、抱合することで循環血中のfreeのイオン化Caやリンを減らし、血管石灰化を低減する方向に働くのであろう。だとするならば、FMCは血管石灰化ストレスマーカーとして使えるかもしれないと考えた。

しかし、これがヒトでも成立しないとclinical relevanceがない。そこで、まずは透析患者で、同じ方法で血清を遠心し、遠心前後で上清のfetuin-AをELISA法で測定すると、健常者の血清では遠心前後でほとんど差がなかったが、透析患者では実に1/2程度になった(図1)。つまり、残り1/2のfetuin-Aはペレット中にあり、FMCの形成にあずかって

いることになる。そこで、透析患者においてもペレットをSDS-PAGEで展開、質量分析でfetuin-Aが確かに存在することを確認した。また、透析患者のペレット中Ca含有量は大学院生のその倍以上あることも確認している(図1)。そこで、当初失敗したと考えた研究の残血清を使ってFMCを調べた。幸いにもFMCは非常に安定しており、それゆえに保存凍結血清で評価できたのは幸運であった。遠心前後のfetuin-Aの低下率をreduction ratioと呼ぶことにすると、これは、血清中の総fetuin-Aに占めるFMC内のfetuin-Aの割合に相当する。このreduction ratioはCKDステージの進行とともに増大した(図2)。また、初めの解析では、総fetuin-AとCACSには何の相関もなかったが、FMCとCACSには正の有意な相関、遠心後血清中のfree fetuin-AとCACSには負の相関があった(図3)⁷⁾。

では、何らかの介入をしたときにFMCは変化するのであろうか。先にも触れたようにPTXで血管石灰化は改善しうることがわかっていたので、PTX前後とmedical parathyroidectomyともいえるシナカルセット投与前後で調べてみた。その結果、PTX施行後あるいはシナカルセット投与後わずか1カ月でreduction ratioは低下した。これにより、われわれはシナカルセットの血管石灰化抑制作用を予測し、この予測は1年後に報告されたADVANCE研究で証明されることになる。シナカルセットは無作為化研究でCACSのvolume scoreならびに大動脈弁石灰化の進行をプラセボ群に比して有意に抑制したのだ⁸⁾。

ビタミンD代謝異常による悪循環説

CKD-MBDの1コンポーネントの検査値異常のうち、欧米では日常臨床で計測しているのに対し、わが国では保険で測定できないのは25-hydroxyvitamin D (25D)である。われわれは、大阪府急性期総合医療センターと大阪大学医学部附属病院の2施設の外来CKD患者738例をエントリーしたOVIDS-CKD (Osaka Vitamin D Study)というコホート研究を行い、25Dがいかなる因子に支配されているかを調べた。その結果、PTHが高いこと、糖尿病、女性、尿蛋白が試験紙法で2+以上であることが、低いvitamin D statusのリスクであることが判明した(図4)⁹⁾。そこで、PAN腎症モデルを使用して尿中にD-binding protein (DBP)が漏出することを確認し、これが25D低下の原因であることを明らかにした¹⁰⁾。

当時、ビタミンDの腎保護効果に関しては、メサンギウムの増殖抑制などはわかっていたが、ポドサイトに対する

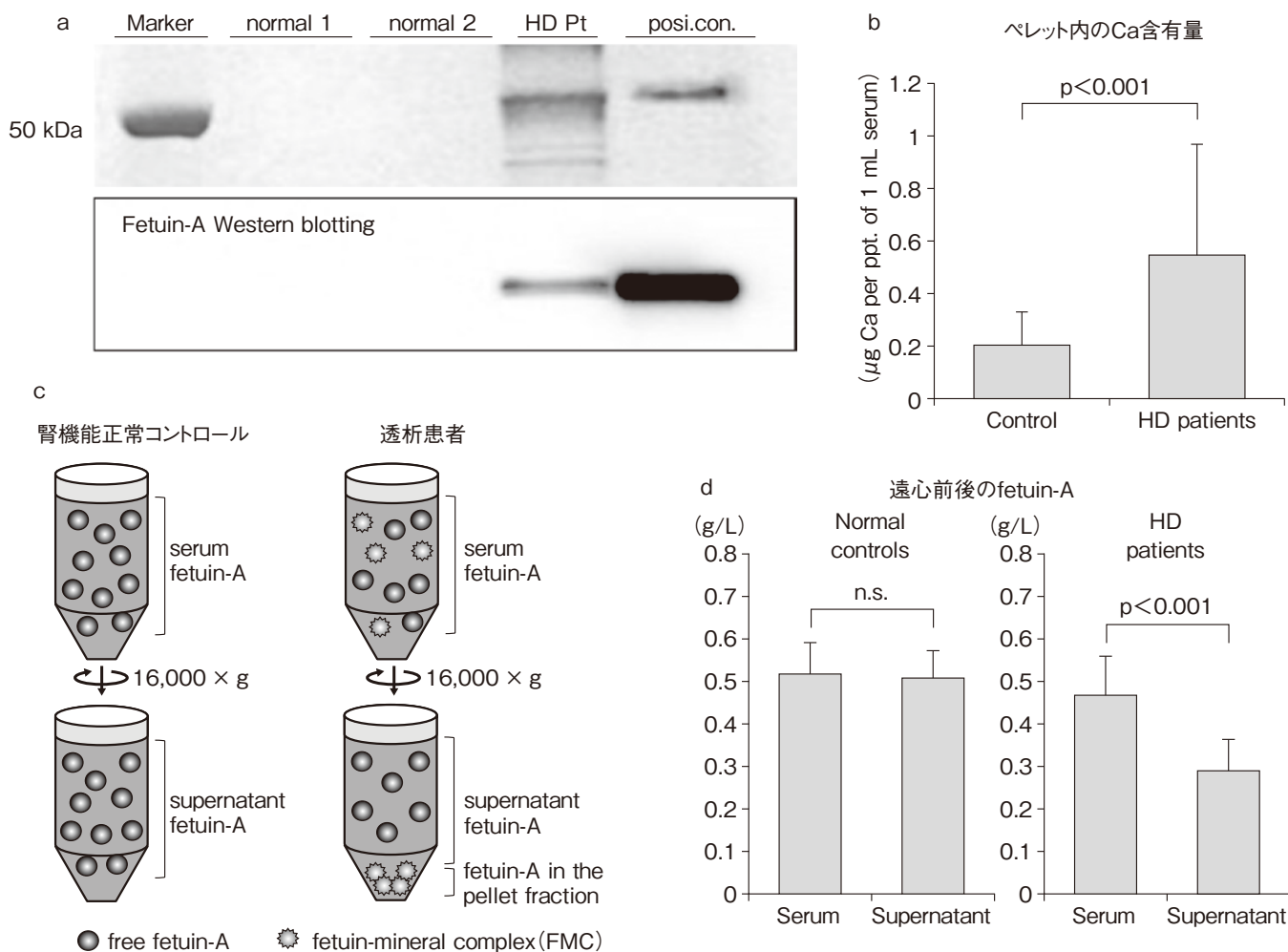


図1 透析患者の遠心物はfetuin-AとCaを含有する

a: 透析患者の血清(HD Pt)を遠心することで得られるペレットはfetuin-Aを含むが、健常者のそれは含まない。

b: ペレットのCa含有量は有意に透析患者が多い。

c: fetuin-mineral complex (FMC)の概念図

d: 透析患者では遠心後にsupernatant fetuin-Aは遠心前に比して低下するが、健常者では有意な変化がない。

(文献7より引用、改変)

直接作用は不明であった。カルシトリオールがIgA腎症において尿蛋白を減少させる¹¹⁾ことや、paricalcitolが尿蛋白を減らすことが報告されていた¹²⁾が、paricalcitolに至っては血圧も低下させることから、ビタミンDによるレニン抑制とそれによる血行動態の変化がその機序と考えられていた。日本発のビタミンDアナログであるOCTが尿蛋白を減らすか、減らすとするならいかなる機序なのかを明らかにするために、PAN腎症モデルにOCTを投与した¹⁰⁾。その結果、蛋白尿は減少したがOCTにはレニン抑制効果がなく¹³⁾、それ以外の機序を考えざるをえなかった。そこで、そもそもポドサイトにビタミンDのシグナルを受ける素地があるのかを調べた。実際に、ポドサイトにはビタミンD

受容体(VDR)とレチノイドX受容体(RXR) β , γ が存在することをWT-1との共染色で明らかにした。またPAN腎症で低下しているネフリンの発現をOCTが上昇させ、ポドサイト障害マーカーであるdesminを減少させることも明らかにした。ここで、ネフリンは隣接するポドサイト同士をつなげる上皮マーカーでもあり、desminは間葉系のマーカーであることに注意されたい。ポドサイトは障害を受けると、ネフリン、podocinなどの上皮系マーカーの発現が減少する結果として、隣接ポドサイトとのジャンクションがルーズなものとなり尿蛋白が漏れ、desminなどの間葉系マーカーが立ち上がる。この形質変化は研究者によっては、ポドサイトのEMT(epithelial mesenchymal transition)と

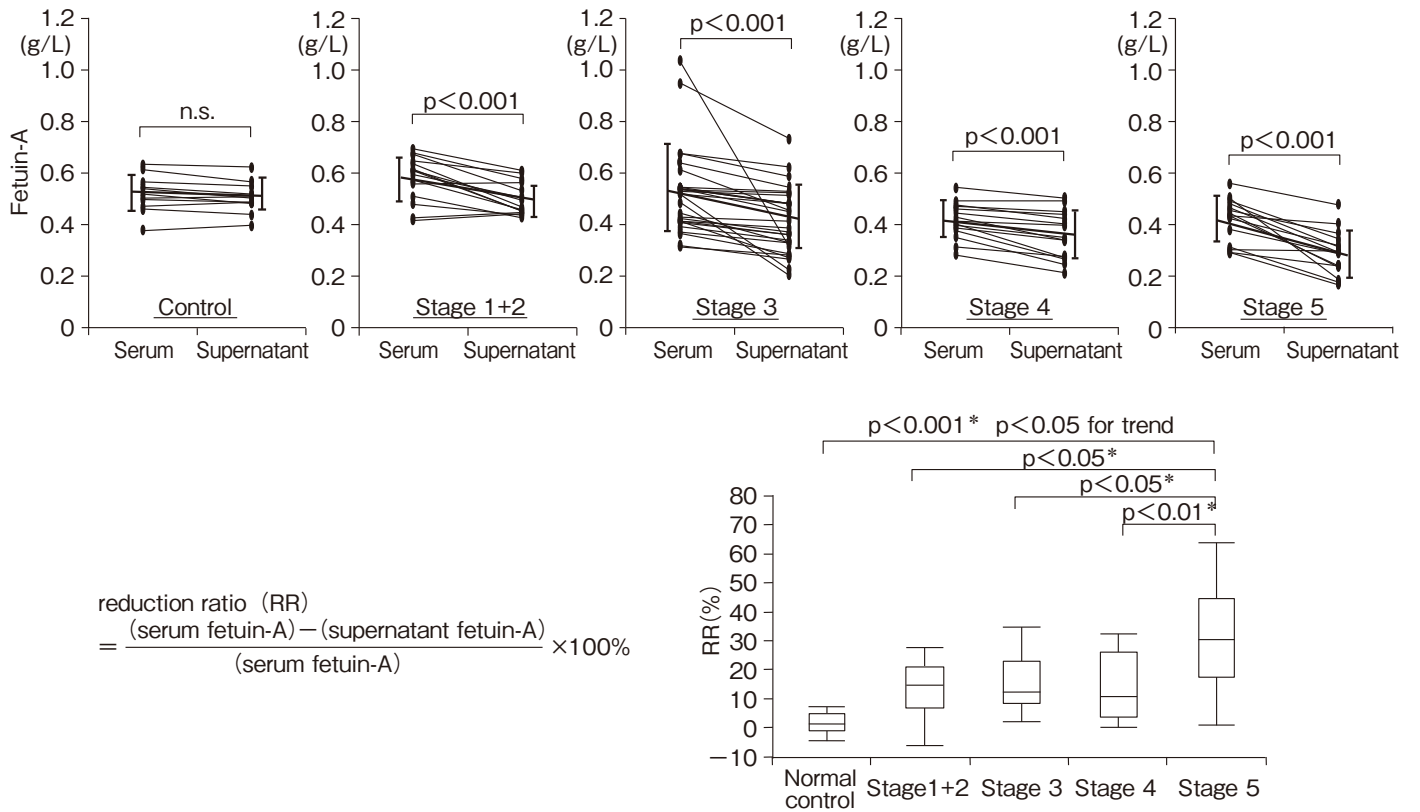


図2 CKD 各ステージにおける遠心前後の fetuin-A

CKD ステージが進むにつれて、遠心前後の fetuin-A の差が大きくなる。図で定義される reduction ratio (全 fetuin-A に占める FMC を形成する fetuin-A の割合) は CKD の進行とともに増大する。(文献 7 より引用, 改変)

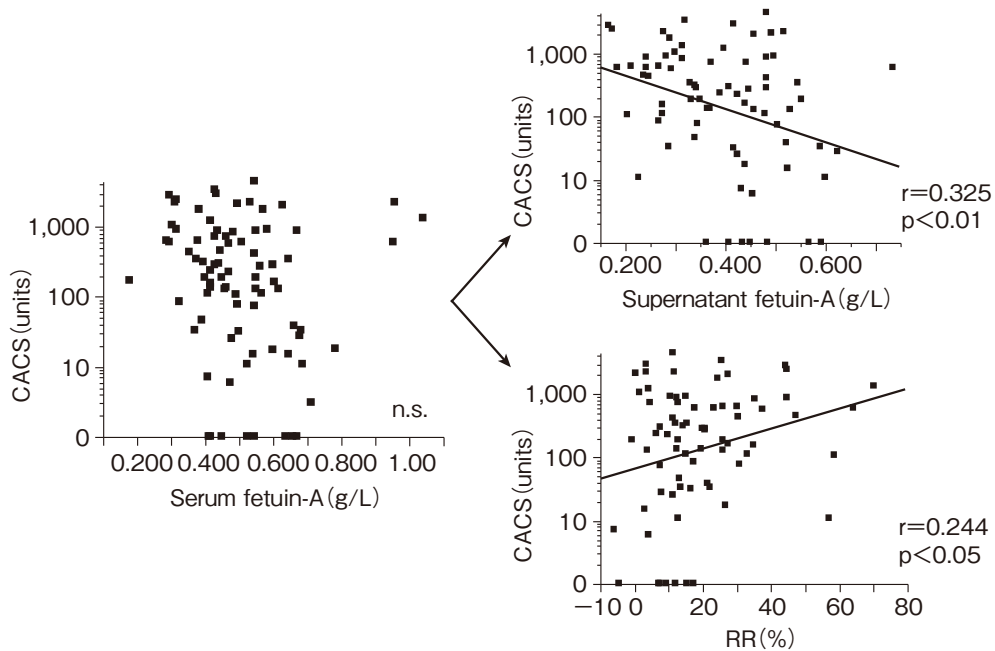


図3 CACS と fetuin-A の関連

CACS と serum fetuin-A には何の関連もないが, supernatant fetuin-A と負の, reduction ratio(RR) と正の関連がある。(文献 7 より引用, 改変)

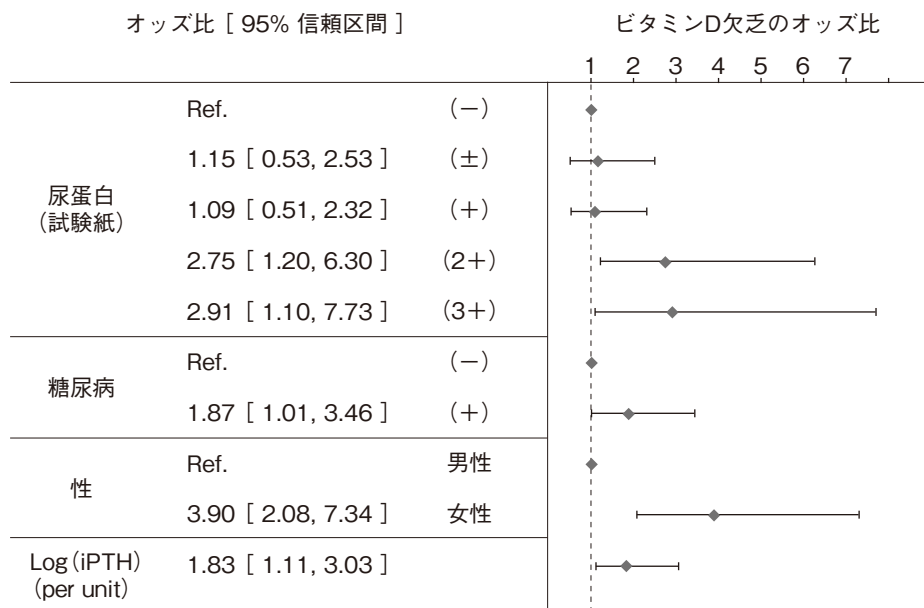


図4 ビタミンD欠乏のリスク因子

OVIDS-CKD コホート研究で、25D<30 ng/mL となる因子をロジスティック回帰で調べた結果、有意な因子とそのオッズ比。女性、糖尿病以外に、高い iPTH、尿蛋白 2+以上が有意な因子であった。(文献9より引用、改変)

も呼ばれる。OCT が nephrin の発現を上げ、desmin の発現を下げたことは、OCT が MET (mesenchymal epithelial transition) を誘導したとも捉えられる。特に、ポドサイトの EMT には転写因子の Snail が重要であることをわれわれの研究室はすでに明らかにしていた¹⁴⁾ので、OCT の Snail への影響をみた。OCT を TGF- β 負荷された NRK-52E 細胞に添加すると、上昇した α SMA の低下、低下していた E-cadherin の上昇とともに、Snail の発現は見事に抑制された。つまり、MET が OCT によって誘導されることが一般的な上皮細胞でも証明されたことになる。

さて、Snail は実は癌細胞の転移だけではなく、癌細胞が幹細胞様の性格を獲得するうえで非常に重要な役割を担っていることがわかっている。このことから、われわれはビタミン D が癌の発生を抑制するという仮説を持つに至った。CKD 患者において癌の発生が最も多いのは、免疫抑制薬の投与を受けている移植患者であることは論を待たない。そこで、移植患者のコホート研究である USE-PTH (ultrasonographical evaluation of parathyroid hypertrophy) 研究において、ステロイド性骨粗鬆症治療に使われているアルファカルシドールやカルシトリオール使用と癌発生との関連をコホート研究で調べた¹⁵⁾。背景因子を調整するために、傾向スコアで補正した結果、ビタミン D 使用患者では有意に癌発生が少なかった〔ハザード比(HR) 0.25, 95%信

頼区間 0.07 ~ 0.82〕。また、この結果は inverse probability weighting などの方法でも同様であった。

さて、では腎線維化に及ぼすビタミン D アナログの効果はどうであろうか。われわれは、一側尿管結紮(UUO)モデルにおいて OCT が間質の線維化を抑制することも報告している¹³⁾。その機序は、OCT が TGF- β の自己誘導を抑制することにある。TGF- β によって Smad3 はリン酸化を受けリン酸化 Smad3 (pSmad3) になるが、これが TGF- β のプロモーターに結合するのを OCT は抑制する。OCT はまた TGF- β 存在下では、PPM1A/VDR complex を pSmad3 に近づけ、pSmad3 の脱リン酸化を誘導する。

これらの結果を包括的に考えると、尿蛋白によって DBP とともに 25D が尿中に漏出し、結果的に 1,25(OH)2D が低下する。また活性型ビタミン D のポドサイト保護効果や腎線維化抑制効果を考えると、この 1,25(OH)2D の低下はポドサイト障害に寄与し、腎線維化自体を進行させることにつながる。よってわれわれは、図5に示すような「ビタミン D 代謝障害による悪循環」説⁹⁾を提唱する。

腎保護効果を持つのは 25D か 1,25(OH)2D か？

OVIDS-CKD のベースライン検査値の解析¹⁶⁾から、CKD の進行とともにまず上昇するのは intact FGF23 であり、そ

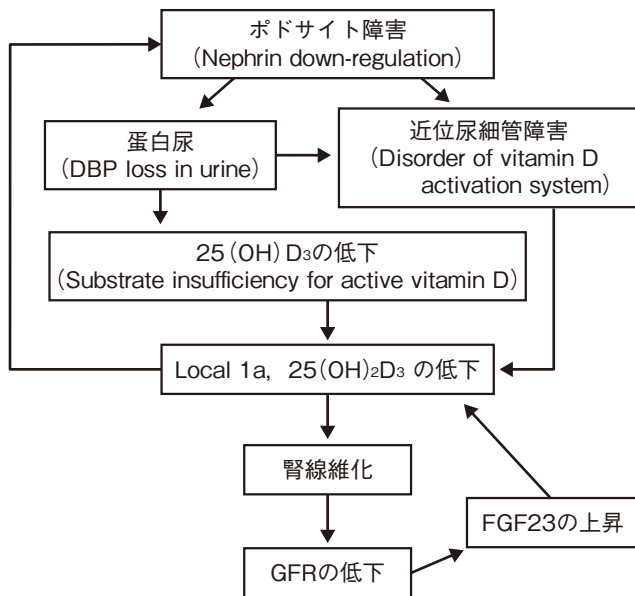


図5 ビタミンD代謝異常による悪循環説(筆者作成)

ポドサイト障害を起点とする蛋白尿とビタミンD代謝障害の悪循環が腎不全悪化を進行させる。

の次に $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ が低下し、eGFR が $50\text{mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2$ 程度で whole PTH の傾きが正になる。また、血清リン値は FGF23 と PTH の2つのリン利尿ホルモンの上昇によって eGFR が $40\text{mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2$ 未満になるまでは上昇しない。そして、透析導入間近になって初めて血清 Ca 濃度が低下をみることを明らかにした(図6)。米国でも同様の研究¹⁷⁾がなされているが、われわれの研究とは違って c-terminal assay による FGF23 と intact PTH による解析であり、われわれはあくまで生物活性を持つホルモンにこだわった。このコホート研究を行ったのは、臨床的アウトカムとの関連をみたいがゆえである。MBD の臨床的アウトカムといえば、心血管イベントと死亡である。しかし予想通り、日本人においては両者の発生頻度はかなり少なく、欧米のようにこれらを研究対象にするには患者数が少なすぎた(図7左)。そこで腎予後との関連をみることにした。クレアチニンの倍加と透析導入をアウトカムにしたときに、MBD 因子のどれが予測因子であったのかを、生存解析で詳らかにした。その結果、驚くべきことに血清 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ は有意な因子ではなく、25D が高いこと、FGF23 が低いことが有意に腎予後が良好であることと関連していた(図8)¹⁶⁾。また、eGFR slope をアウトカムにすると 25D とは正の非線形の関係があった(図9左)¹⁸⁾。また USE-PTH 研究において、この関係は移植後10年未満の移植患者においても成立した(図9右)¹⁹⁾。しかし、興味深いことに移植後10年以上では

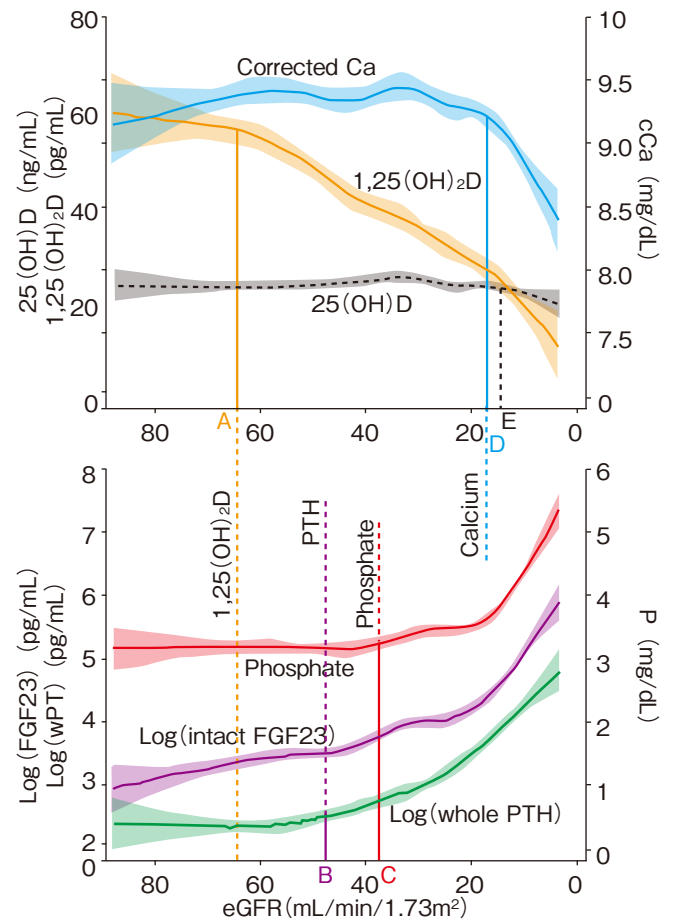


図6 推算糸球体濾過量(eGFR)と各種CKD-MBD因子との関連 OVIDS-CKD コホート研究のベースラインデータをまとめたもの。上段はCa代謝関連のもの、下段はリン代謝関連のものをまとめている。FGF23はintact assayで、PTHは第三世代のアッセイ(whole PTH)で測定している。A~Eは各種の検査値の傾きが有意に0から乖離した点を第一次導関数から算出した点。FGF23に関しては、傾きは常に正であり腎機能の悪化とともにまず上昇している。(文献16より引用、改変)

成立しなかった。これらの結果を考えると、日本人においては MBD のアウトカムとして、骨折、心血管イベント、死亡に加えて、腎予後を入れるべきであることがわかる(図7右)。

この臨床研究の結果だけを考えると、腎保護効果があるのは、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ではなく 25D となる。25D 自体が腎保護作用を有するのであろうか。われわれはこの問いに答えるため、 1α 水酸化酵素欠損マウス (1α -KO mouse) を使うことにした。その理由は、wild type のマウスに 25D を投与すると、腎だけでなく、臓器局所の 1α 水酸化酵素によって局所的に $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ が産生されてしまい、結局、何らかの生物学的効果があったとしても、それが 25D によるもの

Renal outcome	DM	No DM	Total
透析導入	8.7	4.8	5.4
Cr 倍加, 透析導入	18.2	9.3	10.8
CVD event	6.1	1.7	2.4
Death	1.7	1.3	1.4

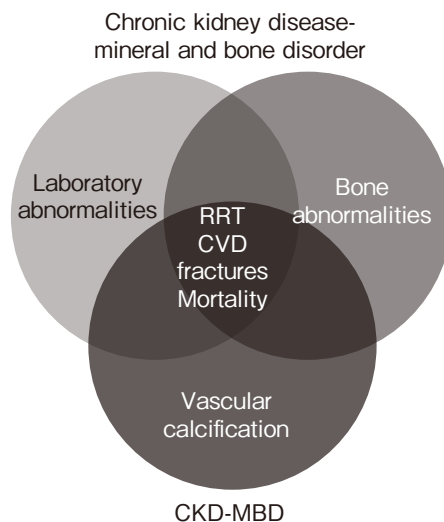


図7 CKD 患者における MBD の第 4 のアウトカム：腎予後日本人において、保存期で CVD イベントや死亡は、透析導入, Cr 倍加といった腎アウトカムに比して圧倒的に少ない。それゆえに、CKD-MBD の第 4 のアウトカムとして透析導入 (RRT) を考えるべきである。

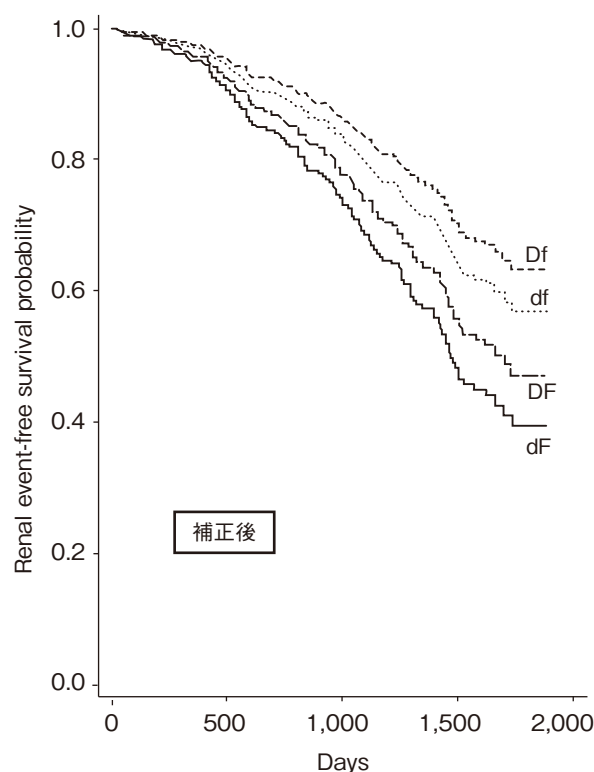
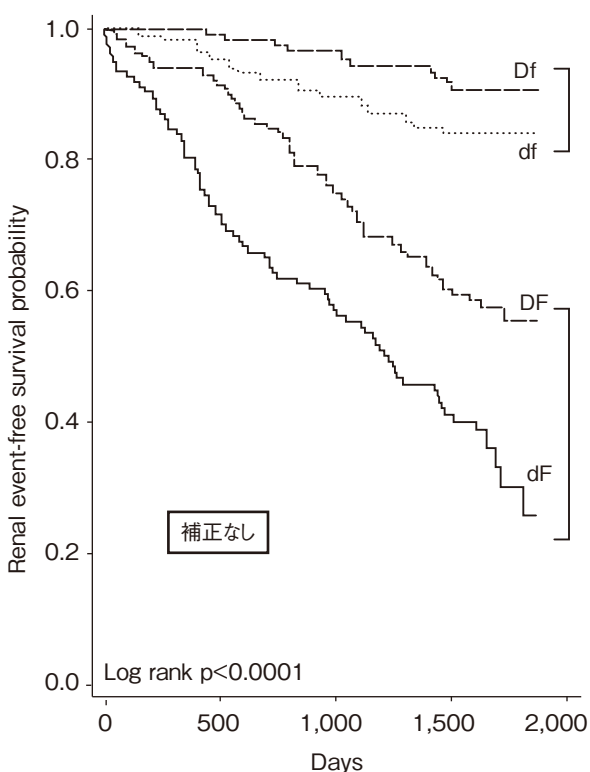


図8 腎予後生存曲線(25D と FGF23 の中央値による 4 群)

25D が中央値以上を呈する群を D, 中央値未満を d, FGF23 中央値以上を F, 中央値未満を f として、それらを組み合わせて 4 群としている。左図は補正なし、右図は以下の因子で補正した、Cr の倍加あるいは透析導入をアウトカムとした Kaplan-Meier 曲線。補正因子：年齢、性別、BMI、糖尿病、CVD 既往、採血時の季節、収縮期血圧、Hb、Alb、尿蛋白、eGFR、補正 Ca、IP、25D、1,25D、log (whole PTH)、ACE-I/ARB・活性型ビタミン D・炭酸 Ca の内服 (文献 16 より引用、改変)

なのか、変換された 1,25(OH)2D によるものなのか区別がつかないためである。1 α -KO マウスに UUO を施し、このモデルに 25D を普通量または極量を投与した。血清 25D がそれぞれ 30ng/mL 台、330ng/mL 程度となるが、普通量では結紮腎の間質線維化は変化しなかったが、極量では線維

化がむしろ悪化した(図 10)。in vitro では、25D はマクロファージの TNF- α と TGF- β の発現を上げ、近位尿細管では TNF- α 存在下で 25D が酸化ストレスを誘導することがわかった²⁰⁾。つまり、25D は投与量によっては腎障害を起こすことはあっても腎保護には働かない。

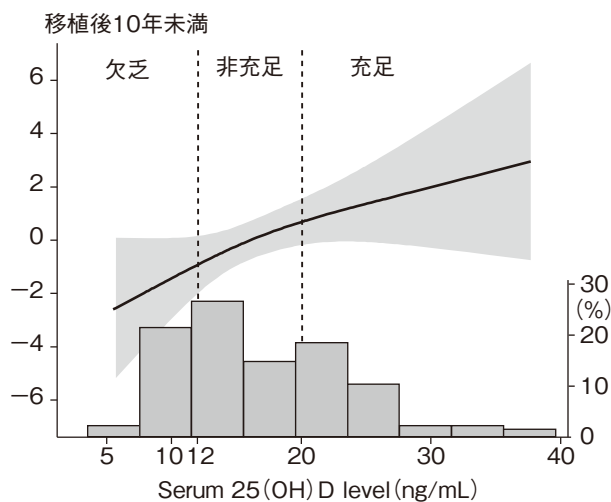
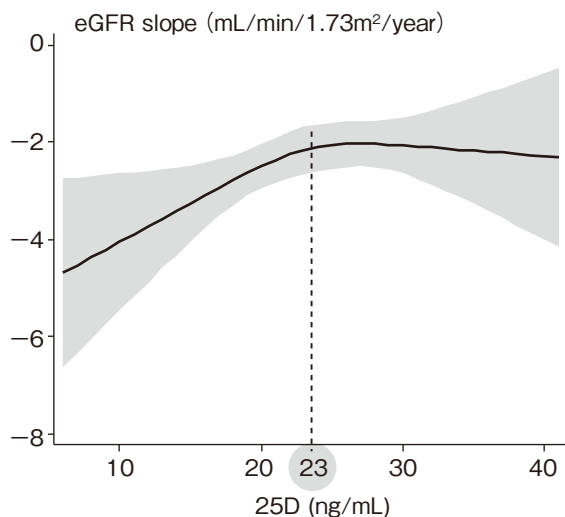
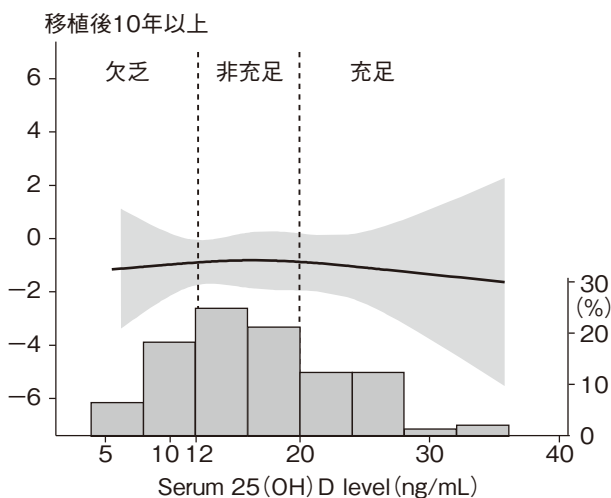


図9 保存期患者と腎移植患者における25(OH)DとeGFR slopeの関連

左は OVIDS-CKD のコホート研究から、右は USE-PTH 研究からの結果。保存期において、腎予後因子で補正すると eGFR slope と 25D の関連は非線形に 25D が 23ng/mL 未満で eGFR slope が下がる。移植後 10 年以上では、25D と eGFR slope の有意な関連はないが、移植後 10 年未満では保存期と同様、25D が低いほど eGFR slope はマイナスになる。(文献 18, 19 より改変, 引用)



では、先の臨床研究の結果をどのように考えればよいのであろうか。FGF23 は local 1α -水酸化酵素を抑制することも知られている。つまり、25D が高く FGF が低いと局所の $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ が低いことを意味する。25D が高く FGF が低いと腎予後が良く、systemic な $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ が腎予後と関係なかったということは、腎保護効果があるのは、腎局所における $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ であることを強く示唆するといえよう。また先の移植患者において、移植後 10 年以上経過した症例では、カルシニューリン阻害薬の影響や慢性拒絶によって近位尿細管における 1α -水酸化酵素の活性がおそらくは落ちるがゆえに、25D が十分量存在しても、局所で $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ が生成されないため、25D と eGFR slope に相関がなかった可能性がある。

CKD 全ステージにわたる MBD 研究

前述のような研究以外にも、保存期、透析期、移植期に

において MBD を独特の視点から研究してきた。透析に至ってからの骨折予防では遅すぎるとの考えで、ステロイドを投与されている腎炎患者におけるリセドロネート、リセドロネート + ビタミン D、ビタミン D の 3 群の RCT も 100 例の CKD 患者で行った²¹⁾。またステロイド投与患者における骨代謝マーカーの測定の意義²²⁾、ステロイド性骨粗鬆症では骨塩量が低下していても骨折することから、骨脆弱性の評価としての腰椎 MDCT による骨質評価の有用性も報告している²³⁾。また保存期においては、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ではなく 25D が PTH と骨塩量の規定因子であることを明らかにし²⁴⁾、糖尿病では vitamin D status が低いにもかかわらず、PTH などのリン利尿ホルモンが相対的に低くなることで高リン血症になりやすいことも報告した²⁵⁾。透析患者においては、性差によって iPTH と骨代謝マーカー(血清 NTX, TRACP-5b)の比が違うことから、女性では骨代謝の面から iPTH の目標値を男性よりも低くすべきという性差医療の提言も行ってきた²⁶⁾。さらに移植後慢性期において

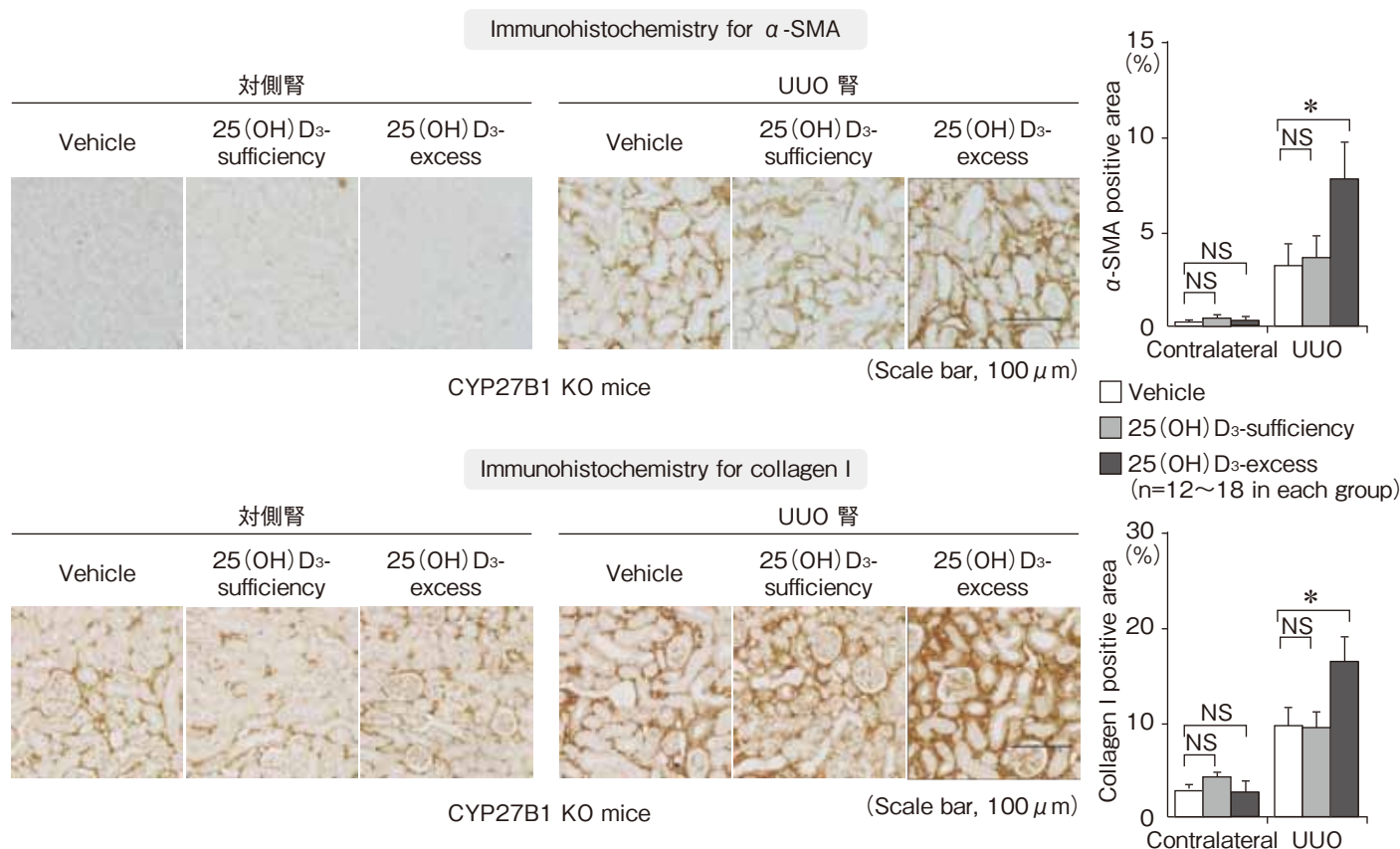


図 10 25(OH)D の大量投与は UUO 腎の線維化を悪化させる

左は OVIDS-CKD のコホート研究から、右は USE-PTH 研究からの結果。保存期において、腎予後因子で補正すると eGFR slope と 25D の関連は非線形に CYP27B1 (1 α -水酸化酵素)KO マウスに 25D を充足する程度に投与しても、UUO 腎の間質線維化は悪化しないが過剰投与すると悪化する。(文献20より引用, 改変)

も phosphate wasting が持続し、移植後急性期とは異なり、それには FGF23 ではなく PTH が関わっていることも明らかにした²⁷⁾。

動物実験においては、前述した fetuin-A が PTH 持続注射モデルにおける nephrocalcinosis を抑制すること、およびその機序を報告した²⁸⁾。また L-lysine がアデニン腎症の血管石灰化を抑制し、骨の脆弱性に対しても PTH を抑制し保護的に働くことを、CT やハイドロキシアパタイトの配向性の観点から工学部と共同研究することで証明した²⁹⁾。いずれも、独創的なだけでなく、何らかの臨床的示唆のある基礎研究であると自負している。

基礎研究と臨床研究の融合

FMC の研究にしても、ビタミン D 代謝障害による悪循環説にしても、基礎研究だけをやっていてはこのような果実を収穫できなかった。また、臨床研究だけでも収穫でき

なかった。両者を融合したハイブリッドな研究をしてきたからこそ、このような研究結果を得ることができたといえる。

一般に医学研究は基礎研究と臨床研究の 2 つの研究に分けられることも多く、その両者をつなぐような研究はトランスレーショナルリサーチと呼ばれている。ただ、このカタカナの呼称自体が、基礎研究と臨床研究が全く違うものであることを前提にしているように感じられる。確かに倫理的制約から、臨床研究では基礎研究のように好きなことを何でもできるわけではない。いわば臨床研究は、「飛車」と「角」を抜いた将棋のようなものと基礎研究者は思うかもしれない。しかしながら、近年の研究におけるイノベーションは、臨床検体を使った非常に基礎的な研究を可能ならしめ、一方でマウスのメタアナリシス、DNA やメタボロームの網羅的解析にみるように、従来の臨床研究で不可欠であった疫学・生物統計学も基礎研究で積極的に使われるようになってきている時代である。そもそも基礎研究と臨床

研究を別個のものだと考えること自体が古いのかもしれない。両者の距離がそれほど遠くない時代において、基礎研究であろうが臨床研究であろうが、使える手段は何でも使ってやる、というスタンスで clinical question にぶつかってきた。

そのような観点に立つと、基礎研究と臨床研究を融合させた「ハイブリッド型研究」は自然であり、clinical relevance はハイブリッドにしないとわからない。MBD 領域を例に取れば、齧歯類では FGF23 の動きはヒトに比べてはるかに大きい。また、齧歯類の血清リン値はヒトのそれに比べて非常に高値であり、血管石灰化は容易にできる。これが FMC 中のカルシウム・リン比の「種差」を生んでいるのかもしれないが、そこに甚大な差が存在することは明白である。この甚大な「種差」ゆえに動物でしか成立しない、基礎研究で見つかった事実だけに拘泥するならば、普段患者を診ている医師としては寂しさを感じる。なぜなら、最終的には明日のガイドラインに貢献したいし、臨床家の診療姿勢を変える研究をしたいためである。医学研究の両輪である基礎研究と臨床研究を混然一体化しないと新しい「知」にたどり着かないし、臨床応用できない以上、physician scientist としては、今後もハイブリッド研究を続けていきたいと考えている。

おわりに

歴史ある大島賞を 2015 年度にいただいたのは非常に幸運である。また、自分がかかわってきた CKD-MBD 領域が、現在では腎臓の一流雑誌に掲載されない月が皆無なほど、拡がりを持った領域に成長し、一つの疾患概念として定着したことは望外の喜びである。

大島賞を受賞できたのは、この領域を啓発してくれた他大学も含めた MBD エキスパートの先生方、当初だれも評価してくれなかった筆者の研究論文を懇切丁寧に手直ししてくれた伊藤孝仁先生、そしてひとえに、研究を共にやってきた優秀な同期生と後輩のおかげである。特に基礎研究での貢献が甚だしい松井功先生、さらには、芽が出るかどうかもわからない研究をさせてくださった今井圓裕先生、老年・総合内科の楽木宏美先生、現腎臓内科教授の猪阪善隆先生、筆者の拙い臨床研究のレベルを飛躍的に向上させてくれた Harold Feldman 先生に深謝して本稿を終えたい。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. Hamano T, Fujii N, Ito T, et al. Different routes bridging calcium in Japanese hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2005 ; 9 (1) : 32-38.
2. Hamano T, Oseto S, Fujii N, et al. Impact of lowering dialysate calcium concentration on serum bone turnover markers in hemodialysis patients. *Bone* 2005 ; 36(5) : 909-916.
3. Fukagawa M, Komaba H, Onishi Y, et al. MBD-5D Study Group. Mineral metabolism management in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism in Japan : baseline data from the MBD-5D. *Am J Nephrol* 2011 ; 33(5) : 427-437.
4. Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, et al. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis : a cross-sectional study. *Lancet* 2003 ; 361(9360) : 827-833.
5. Mikami S, Hamano T, Fujii N, et al. Serum osteoprotegerin as a screening tool for coronary artery calcification score in diabetic pre-dialysis patients. *Hypertens Res* 2008 ; 31(6) : 1163-1170.
6. Matsui I, Hamano T, Mikami S, et al. Fully phosphorylated fetuin-A forms a mineral complex in the serum of rats with adenine-induced renal failure. *Kidney Int* 2009 ; 75(9) : 915-928.
7. Hamano T, Matsui I, Mikami S, et al. Fetuin-mineral complex reflects extraosseous calcification stress in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21(11) : 1998-2007.
8. Raggi P, Chertow GM, Torres PU, et al. The ADVANCE study : a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2011 ; 26(4) : 1327-1339.
9. Hamano T, Fujii N, Matsui I, et al. Guideline-practice gap in the management of predialysis chronic kidney disease mineral bone disorder in Japan. *Ther Apher Dial* 2011 ; 15(Suppl 1) : 2-8.
10. Matsui I, Hamano T, Tomida K, et al. Active vitamin D and its analogue, 22-oxacalcitriol, ameliorate puromycin aminonucleoside-induced nephrosis in rats. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24(8) : 2354-2361.
11. Liu LJ, Lv JC, Shi SF, et al. Oral calcitriol for reduction of proteinuria in patients with IgA nephropathy : a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2012 ; 59(1) : 67-74.
12. de Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study) : a randomised controlled trial. *Lancet* 2010 ; 376(9752) : 1543-1551.
13. Inoue K, Matsui I, Hamano T, et al. Maxacalcitol ameliorates tubulointerstitial fibrosis in obstructed kidneys by recruiting PPM1A/VDR complex to pSmad3. *Lab Invest* 2012 ; 92(12) : 1686-1697.
14. Matsui I, Ito T, Kurihara H, et al. Snail, a transcriptional regulator, represses nephrin expression in glomerular epithelial cells of nephrotic rats. *Lab Invest* 2007 ; 87(3) : 273-283.
15. Obi Y, Ichimaru N, Hamano T, et al. Orally active vitamin D for potential chemoprevention of posttransplant malignancy. *Cancer Prev Res (Phila)* 2012 ; 5(10) : 1229-1235.

16. Nakano C, Hamano T, Fujii N, et al. Combined use of vitamin D status and FGF23 for risk stratification of renal outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 ; 7(5) : 810–819.
17. Isakova T, Wahl P, Vargas GS, et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011 ; 79(12) : 1370–1378.
18. Hamano T, Nakano C, Obi Y, et al. Fibroblast growth factor 23 and 25-hydroxyvitamin D levels are associated with estimated glomerular filtration rate decline. *Kidney Int Suppl* (2011) 2013 ; 3(5) : 469–475.
19. Obi Y, Hamano T, Ichimaru N, et al. Vitamin D deficiency predicts decline in kidney allograft function : a prospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014 ; 99(2) : 527–535.
20. Kusunoki Y, Matsui I, Hamano T, et al. Excess 25-hydroxyvitamin D3 exacerbates tubulointerstitial injury in mice by modulating macrophage phenotype. *Kidney Int.* in press
21. Fujii N, Hamano T, Mikami S, et al. Risedronate, an effective treatment for glucocorticoid-induced bone loss in CKD patients with or without concomitant active vitamin D (PRIUS-CKD). *Nephrol Dial Transplant* 2007 ; 22(6) : 1601–1607.
22. Hamano T, Fujii N, Nagasawa Y, et al. Serum NTX is a practical marker for assessing antiresorptive therapy for glucocorticoid treated patients with chronic kidney disease. *Bone* 2006 ; 39(5) : 1067–1072.
23. Inoue K, Hamano T, Nango N, et al. Multidetector-row computed tomography is useful to evaluate the therapeutic effects of bisphosphonates in glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 2014 ; 32(3) : 271–280.
24. Tomida K, Hamano T, Mikami S. Serum 25-hydroxyvitamin D as an independent determinant of 1-84 PTH and bone mineral density in non-diabetic predialysis CKD patients. *Bone* 2009 ; 44(4) : 678–683.
25. Tanaka H, Hamano T, Fujii N, et al. The impact of diabetes mellitus on vitamin D metabolism in predialysis patients. *Bone* 2009 ; 45(5) : 949–955.
26. Hamano T, Tomida K, Mikami S, et al. Usefulness of bone resorption markers in hemodialysis patients. *Bone* 2009 ; 45(Suppl 1) : S19–25.
27. Tomida K, Hamano T, Ichimaru N, et al. Dialysis vintage and parathyroid hormone level, not fibroblast growth factor-23, determines chronic-phase phosphate wasting after renal transplantation. *Bone* 2012 ; 51(4) : 729–736.
28. Matsui I, Hamano T, Mikami S, et al. Retention of fetuin-A in renal tubular lumen protects the kidney from nephrocalcinosis in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013 ; 304(6) : F751–760.
29. Shimomura A, Matsui I, Hamano T, et al. Dietary L-lysine prevents arterial calcification in adenine-induced uremic rats. *J Am Soc Nephrol* 2014 ; 25(9) : 1954–1965.