OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Magnesium modifies the association between serum phosphate and the risk of progression to end-stage kidney disease in patients with non-diabetic chronic kidney disease
Author(s)	坂口, 悠介
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/53931
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	坂口　悠介
論文題名 Title	Magnesium modifies the association between serum phosphate and the risk of progression to end-stage kidney disease in patients with non-diabetic chronic kidney disease （マグネシウムは非糖尿病性慢性腎臓病患者におけるリンと腎不全進行リスクの関連を修飾する）

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

近年、慢性腎臓病患者におけるマグネシウムと心血管リスクの関係が明らかにされてきた。特に我々は本邦の血液透析患者約14万例を対象としたコホートにおいて、血清マグネシウム濃度の低下が心血管死亡リスク上昇と関連することを報告した(Sakaguchi Y. Kidney Int. 2014)。低マグネシウムによる心血管リスクの上昇には血管石灰化の関与が重要であり、in vitroにおいてマグネシウムはリン負荷により惹起される血管平滑筋細胞の石灰化を抑制する作用を有することが報告されている。また、我々は血清マグネシウム濃度高値の透析患者では高リン血症に伴う心血管死亡リスクの有意な上昇が認められないことを報告した(Sakaguchi Y. PLoS One 2014)。これらのエビデンスはリン過剰が形成する心血管リスクに対してマグネシウムが対抗的に作用することを示唆する。そこで本研究では、リンが生体に及ぼす他の毒性、特に腎障害や腎不全の進行に対してもマグネシウムの保護的作用が発揮されるかについて検討することを目的とする。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

1. コホート研究

対象は大阪府立急性期・総合医療センター腎臓高血圧内科で慢性腎臓病教育入院を受けた非糖尿病性慢性腎臓病患者311例とした。ベースラインにおけるコホート全体の平均推算糸球体濾過量は24.7 mL/min/1.73m^{2}であった。追跡期間44カ月（中央値）の間に135例が末期腎不全に至り、13例が死亡した。対象者を血清マグネシウム濃度および血清リン濃度の各々の中央値で2区分化し、腎予後との関連を多変量Cox比例ハザードモデルで解析した。腎不全進行に関わる既知のリスク因子で補正後、高リン-低マグネシウム群の末期腎不全への進行リスクは高リン-高マグネシウム群よりも有意に高かった（調整ハザード比 2.07倍(95%信頼区間 1.23-3.48)； p=0.006)。一方、高リン-高マグネシウム群と低リン群の末期腎不全進行リスクには有意な差が認められなかった。リンとマグネシウムの交互作用項は統計学的に有意であった(p=0.08 <0.1)。この結果は末期腎不全と死亡の混合エンドポインをアウトカムとした場合においても維持された。また、46.6%の症例にデータ欠損があった副甲状腺ホルモン値を多重補完法により補完し、Coxモデルに投入しても同様の結果が得られた。さらに、各症例の腎機能低下速度を経過観察中の推算糸球体濾過量の推移から線形回帰により算出し群間比較したところ、高リン-低マグネシウム群の腎機能低下速度は高リン-高マグネシウム群よりも有意に速かった。これらの結果から、高リン血症に関連する腎不全進行リスクは血清マグネシウム濃度によって修飾され、血清マグネシウム濃度高値ではそのリスクが抑制されることが示された。

2. in vitro examination

実際にリン過剰が誘発する腎障害に対してマグネシウムが保護的に作用するかを検討するため、マウス近位尿細管細胞株 mProxを用いたin vitroの実験を行った。低マグネシウム濃度(0.75 mM)下でmProxにリン(2.0 mM)を負荷すると、Annexin V陽性-PI陰性のアポトーシス細胞数増加、cleaved caspase 3の蛋白発現上昇、およびミトコンドリア膜電位の低下が認められたが、培養液中のマグネシウム濃度を高めることでアポトーシスは有意に抑制されミトコンドリア膜電位は回復した。また、腎臓の線維化および炎症に関わるサイトカインのうちTGF-βとIL-6のmRNA発現についてreal-time PCRで評価した。いずれのサイトカイン発現も低マグネシウム濃度下でのリン負荷によって上昇したが、培養液中のマグネシウム濃度を高めることでこれらの変化は有意に抑制された。したがってリン過剰がもたらす尿細管障害や線維化の促進に対してマグネシウムが対抗的に作用する可能性が示された。

〔総　括(Conclusion)〕

リン過剰により惹起される腎障害や腎不全進行リスクに対してマグネシウムが保護的に作用することが示唆された。

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　坂口　悠介

		（職）	氏　名
論文審査担当者	主　査	大阪大学教授	桒木宏実
	副　査	大阪大学教授	木薗恵一
	副　査	大阪大学教授	下羽伊一郎

論文審査の結果の要旨

これまでに高リン血症が慢性腎臓病の進行リスクになることが知られていたが、本研究は慢性腎臓病患者におけるリンと腎不全進行リスクに対するマグネシウムの影響を検討したものである。非糖尿病性慢性腎臓病患者 311例を平均44カ月間追跡した後方視的コホートにおいて、高リン高マグネシウム群における末期腎不全進行リスクは高リン低マグネシウム群に比し有意に低下していた。一方、低リン群では高マグネシウムと低マグネシウムでリスクに差が無かったことから、マグネシウムの効果は特に高リンに対して発揮されていることが示唆された。さらに、本研究ではin vitroにおいてリン負荷が惹起する近位尿細管上皮細胞のアポトーシスやミトコンドリア膜電位の低下、TGF-β1・IL-6のmRNAの発現の上昇に対して、マグネシウムが保護的に作用することが示されており、リンやマグネシウムはこれらの機序を介して慢性腎臓病の進行やその抑制に関わることが示唆された。これらの新規的な知見は、今後、慢性腎臓病患者の腎予後改善に寄与することが期待され、学位に値すると考える。