東海大学

東海大学大学院
医学研究科

教員紹介

領域（医学部組織）
腎・代謝内科学

専門分野キーワード
慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常，
二次性副甲状腺機能亢進症，
高リン血症，
骨粗鬆症，FGF23-Klotho 系

教員氏名　駒場　大峰（こまば　ひろたか）
取得学位　博士（医学）
現在の身分（役職名）　准教授
専門分野　腎臓病学，骨代謝学
現在の研究課題　腎臓病における FGF23 と PTH の新たな病態生理学的意義の解明
所属学会　日本内科学会，日本腎臓学会，日本透析医学会，日本骨代謝学会，日本骨粗鬆症学会，米国腎臓学会，国際腎臓学会

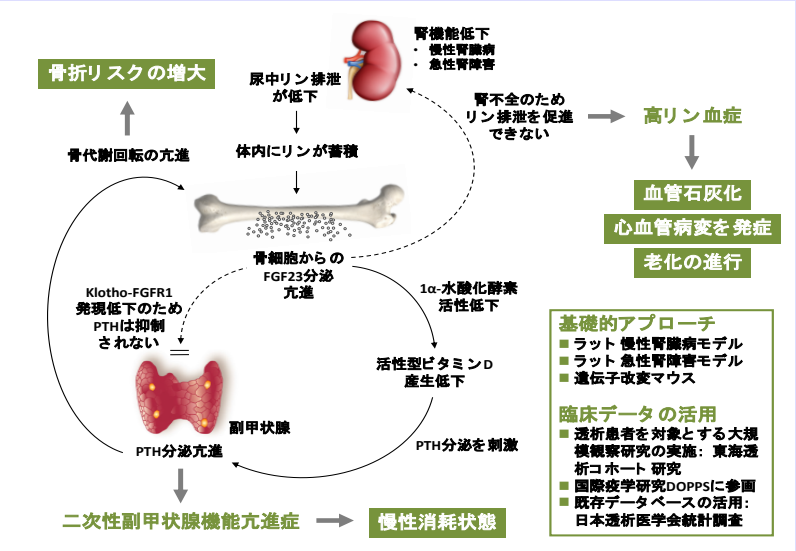
研究内容

腎臓は，副甲状腺ホルモン（PTH）や骨細胞により分泌される線維芽細胞増殖因子 23（FGF23）の調節を受け，尿中にリンを排泄するとともに，活性型ビタミン D を産生することにより，生体のカルシウム，リン代謝の恒常性維持において中心的な役割を担っている。このため，慢性腎臓病を有する患者では，二次性副甲状腺機能亢進症に代表される骨・ミネラル代謝異常が出現し，骨折リスクの増大のみならず，血管石灰化や心不全を介して生命予後に深刻な影響を及ぼす。

慢性腎臓病の患者では，腎機能の低下による高リン血症の出現を防ぐため，リン利尿作用を有する FGF23 と PTH の分泌が亢進している。腎不全に至ると FGF23 と PTH の分泌はさらに亢進するが，腎機能の廃絶のためリン排泄は促進されず，高リン血症が出現する。FGF23 は PTH 分泌を抑制することも知られているが，腎不全患者では著しい高値を示す FGF23 によっても PTH 分泌は抑制されない。われわれは，FGF23 が作用を発揮する上で必須となる Klotho の発現が腎不全患者の副甲状腺では低下していることを発見し，これによる FGF23 抵抗性のため，著しい高値を示す FGF23 によっても PTH 分泌が抑制されないという病態を明らかとしてきた。

腎不全患者の生命予後は未だ不良であるが，その背景には著しい高値を示す FGF23 が関与している可能性が考えられている。しかし，腎不全患者において FGF23 が上昇する機序の詳細は明らかでない。そこでわれわれは PTH の役割に着目し，副甲状腺摘出術，カルシウム受容体作動薬など二次性副甲状腺機能亢進症に対する治療が FGF23 産生を大きく抑制することを見出した。この研究成果はその後，PTH が直接的に FGF23 産生を抑制する事実の発見につながるものであった。われわれはさらに骨細胞による FGF23 分泌の調節機構を解明すべく，骨細胞に発現する Klotho の役割に着目し，骨特異的に Klotho を過剰発現するマウスの作成にも取り組んでいる。また，急性腎障害に伴う骨・ミネラル代謝異常の病態における FGF23 の役割の解明にも取り組んでいる。

腎不全患者は低栄養の症例も少なくなく，これが不良な生命予後の一因であると考えられている。われわれは，脂肪細胞特異的に PTH/PTHrP 受容体をノックアウトしたマウスを用いて，腎不全により上昇する PTH が脂肪細胞にも作用し，エネルギー消耗を惹起する事実の発見にも貢献してきた。腎不全患者は低栄養，筋力低下，慢性消耗など，悪性腫瘍に伴うカヘキシーに類似する状態にあることが知られており，本研究成果はこの病態の一端を明らかにするものであった。さらにわれわれは，国際的大規模コホート研究である DOPPS のデータを用いて，透析患者における PTH 値の上昇が体重減少に関連することを確認した。透析患者における PTH 管理が，骨代謝の改善や心血管リスクの抑制のみならず，エネルギー消耗や低栄養の改善につながる可能性が示されたものと考えられ，今後の治療展開が期待される。



主要論文

1. Kir S, Komaba H, Garcia AP et al. PTH/PTHrP receptor mediates cachexia in models of kidney failure and cancer. Cell Metab 23: 315-323, 2016
2. Komaba H, Kaludjerovic J, Hu DZ et al. Klotho expression in osteocytes regulates bone metabolism and controls bone formation. Kidney Int 92: 599-611, 2017
3. Komaba H, Fuller DS, Taniguchi M et al. FGF23 and mortality among prevalent hemodialysis patients in the Japan Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. Kidney Int Rep 5: 1956-1964, 2020
4. Komaba H, Zhao J, Yamamoto S et al. Secondary hyperparathyroidism, weight loss, and longer term mortality in haemodialysis patients: results from the DOPPS. J Cachexia Sarcopenia Muscle 12: 855-865, 2021
5. Komaba H, Hamano T, Fujii N et al. Parathyroidectomy vs cinacalcet among patients undergoing hemodialysis. J Clin Endocrinol Metab 107: 2016-2025, 2022

Copyright (C) 2023 東海大学大学院医学研究科. All Rights Reserved.