

2020  
JULY  
特別号

# NewsLetter

自治医科大学 地域医療オープン・ラボ

## 血清エンドクラインFGFは慢性腎臓病の合併症の早期予測に有用である

本学卒業生の山元勝悟医師(37期)、小山大輔医師(30期)は、本学・抗加齢医学研究部の黒尾誠教授、幹細胞制御研究部の古川雄祐教授の協力のもとに、血清エンドクラインFGF(fibroblast growth factor)値の臨床的意義を検証し、その結果、慢性腎臓病による合併症の早期予測に有用な可能性が示唆されました。本研究成果は日本内科学会の機関誌であるInternal Medicine誌の令和2年2月1日号に掲載されましたので、小山先生に研究の経緯と意義を伺いました。

論文：Yamamoto S, Koyama D, Igarashi R, Maki T, Mizuno H, Furukawa Y. and Kuro-o M.: Serum Endocrine Fibroblast Growth Factors as Potential Biomarkers for Chronic Kidney Disease and Various Metabolic Dysfunctions in Aged Patients. *Int. Med.* 59: 345-355, 2020.

### Q1. 今回の研究で測定したエンドクラインFGFとは？

エンドクラインFGFは、FGFファミリーの中で内分泌因子として働くFGF19、FGF21、そしてFGF23のことです。エンドクラインFGFが組織において作用する際には、FGF受容体とともにKlotho受容体ファミリーを共受容体として必要とします。このエンドクラインFGFは生体内で脂質代謝、糖代謝、および骨代謝など種々の代謝において重要な役割を担っていることが明らかになってきております。

### Q2. 今回の研究のきっかけについて説明してください。

本研究を施行した福島県立宮下病院は、福島県の奥会津に位置する32床の小規模病院です。ことにこの奥会津では住民の高齢化率が60%に迫っており、健康寿命の延伸、老化関連疾患の抑制は極めて重要な課題であります。以前もKlotho関連の臨床研究を行っており(Koyama D, et al. BBRC 2015)、引き続き僻地で完結できる研究を行う目的で開始しました。ELISAならマイクロプレートリーダーさえあれば僻地病院でも十分施行することが可能です。

### Q3. 今回の研究成果について説明してください。

各々の血中エンドクラインFGFを測定し、また他の臨床検査値、合併症との相関を調べました。通院高齢者患者の血中エンドクラインFGFを測定し、種々の臨床検査値・病歴・合併症・服薬状況等との比較解析を行いました。多変量解析の結果、FGF19は血中ALT値、心血管障害の既往、活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤内服と、FGF21はeGFR、血中TG値、高血圧症の有無と、またFGF23はeGFR、血中1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>値、骨吸収マーカーTRACP5bと独立した相関があることが明らかになりました(表)。さらにROC曲線による解析により、特に慢性腎臓病患者においてFGF21は脂質異常症、FGF23は腎性貧血、骨病変などの合併症を反映して上昇している可能性が示唆されました。慢性腎臓病患者においては脳血管障害や骨病変などがQOL、予後を規定する重要な合併症であり、血中エンドクラインFGFの測定はこれらの早期発見に寄与する可能性があります。

#### Q4. 今回の研究の意義は？

本研究は、本学が重点的に取り組んでいる地域医療で実践可能な抗加齢医学研究として一つの意義があるものと考えられます。僻地病院でも測定できる血中エンドクラインFGFが、慢性腎臓病の合併症に対するバイオマーカーとして臨床に応用できる可能性を示しました。僻地病院勤務という研究するには難しい環境ですが、その中でできることに取り組むことが、今後何かに繋がっていくこともあるかもしれません。最後に研究にご協力いただいた方々にこの場を借りて感謝申し上げます。

表. 各エンドクラインFGFに対する多変量解析の結果

Variables	$\beta$	(95% CI)	t	p value
logFGF19 (adjusted R-squared: 0.19)				
ALT	-0.012	-0.015 to -0.0081	-3.2	0.002**
Cardiovascular disease (complication)	0.19	0.10 to 0.28	2.1	0.036*
Active vitamin D <sub>3</sub> (medication)	0.23	0.15 to 0.32	2.9	0.005**
logFGF21 (adjusted R-squared: 0.29)				
eGFRcys	-0.0037	-0.0053 to -0.0021	-2.3	0.025*
TG	-0.0018	-0.0024 to -0.0012	2.9	0.005**
Hypertension	0.15	0.081 to 0.22	2.1	0.036*
logFGF23 (adjusted R-squared: 0.40)				
1,25-dihydroxy vitamin D <sub>3</sub>	-0.0020	-0.0027 to -0.0014	-3.2	0.002**
eGFRcys	-0.0031	-0.0039 to -0.0024	-4.4	<0.001***
TRACP5b	-0.00019	-0.00027 to -0.00011	-2.4	0.020*

\*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001

FGF19 model included age, sex, osteoporosis, Alb, BW, and metformin; FGF21 model included age, sex, BMI, FPG, HDL and PPI; FGF23 model included age, sex, BAP, intact PTH and P1NP, which were all excluded in the final model by p value stepwise.

#### 【発行】

自治医科大学大学院医学研究科広報委員会  
自治医科大学地域医療オープン・ラボ