

カルシウム感知受容体作動薬の血管石灰化抑制作用を解明

～腎不全モデル動物の血管石灰化病態を微細構造レベルで明らかに～

ポイント

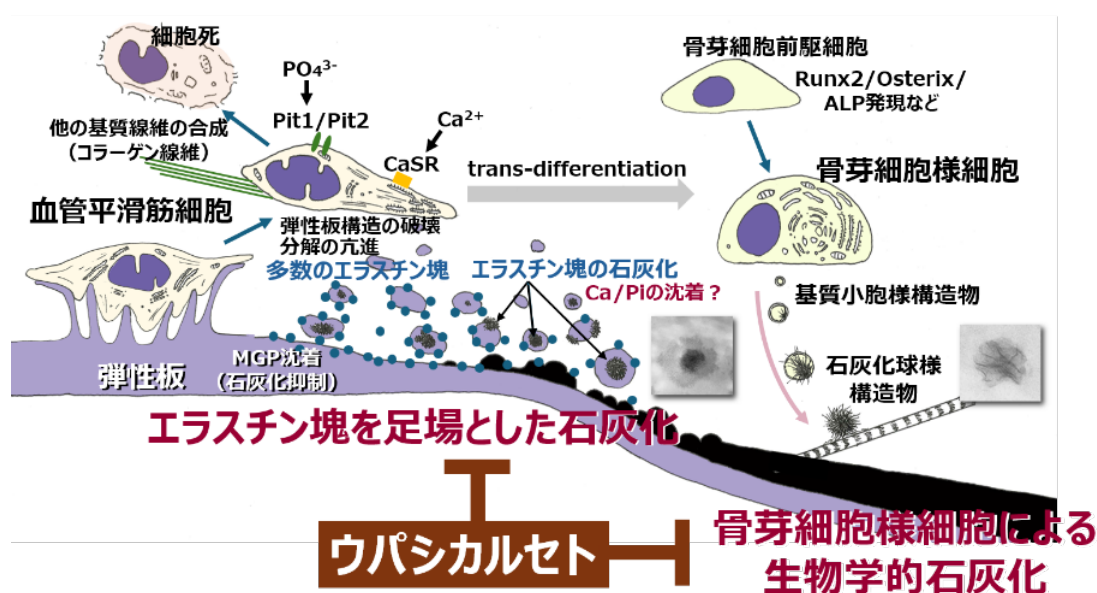
- ・腎不全における血管石灰化は、変性した弾性線維を起点として開始することを発見。
- ・血管石灰化は弾性線維への石灰化沈着と生物学的石灰化が混在した病態であることを明らかに。
- ・カルシウム感知受容体作動薬ウパシカルセトが腎不全マウスの血管石灰化を抑制することを確認。

概要

北海道大学大学院歯学研究院の長谷川智香准教授、網塚憲生教授らの研究グループは、株式会社三和化学研究所との共同研究により、腎不全モデル動物における血管石灰化の病理機序を解明するとともに、同社が開発したカルシウム感知受容体作動薬ウパシカルセトが血管石灰化を抑制させることを明らかにしました。

腎臓が障害を受けると、血液中のカルシウムやリンなどのミネラルバランスが崩れ、骨が脆くなるとともに血管壁の石灰化が生じます（慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常：CKD-MBD）。本研究において、高カルシウム、高リン血症を呈する腎不全マウスの大動脈では、変性した弾性板への石灰化沈着と骨芽細胞様細胞による生物学的石灰化により、石灰化が誘導されることが明らかになりました。一方、ウパシカルセトを投与したマウスでは、血中カルシウム、リン、PTH 濃度が低下し、弾性板の変性や血管石灰化が抑制されていました。このことから、ウパシカルセトは、血中のミネラルバランスを是正し、弾性線維の変性を抑制することで、血管石灰化を抑制する可能性が示されました。

なお、本研究結果は、2026 年 6 月 18 日（木）公開の Scientific Reports 誌にオンライン掲載されました。



本研究結果から想定される、腎不全モデル動物でみられる血管石灰化の発症メカニズムと、カルシウム感知受容体作動薬ウパシカルセトによる血管石灰化抑制作用の機序。

【背景】

腎臓は、血液をろ過し、尿を産生することで、体から老廃物を除去するとともに、血液中のカルシウムやリンなどのミネラル濃度の調節を行っています。そのため、腎臓が悪くなると、血液中のカルシウムやリン濃度の調節機能も障害を受け、血中のミネラルバランスが崩れてしまいます（慢性腎不全に伴う骨・ミネラル代謝異常：CKD-MBD）。また、この状態が続くことで、血中カルシウムやリン濃度を調節する副甲状腺ホルモン（PTH）が大量に産生され（二次性副甲状腺機能亢進症）、血管や骨の病態を悪化させることが知られています。

一方、全身に張り巡らされている血管は、血管壁に「弾性線維（エラスチン）」を多量に含むことで、ゴムのように伸縮し、心臓から送り出される血液を効率よく運んでいます。CKD-MBD では、血管壁に血中のカルシウムやリン酸が沈着し、硬くなる血管石灰化が起こります。血管石灰化が進行すると、血管は柔軟性を失い、心筋梗塞や脳卒中、心不全など重篤な循環器疾患のリスクが上昇してしまいます。そのため、血管石灰化の予防・治療は、CKD-MBD 患者様の健康寿命や生活の質を改善する上で、重要な課題となっています。

CKD-MBD で生じる血管石灰化は、血管壁に存在する血管平滑筋細胞が、骨を作る骨芽細胞と同様の性質を有する細胞（骨芽細胞様細胞）に変化し、骨と同じように血管壁に石灰化物を形成していくと考えられてきました。しかし、この病態を発症初期の段階から微細構造レベルで直接観察した報告はほとんどなく、「血管石灰化がどこからどのように始まるのか？」という疑問は未解明のままでした。

現在、腎機能が著しく低下し、人工透析に移行した CKD-MBD 患者さんには、過剰な PTH 分泌を抑制するカルシウム感受性受容体作動薬が用いられています。カルシウム感受性受容体作動薬であるウパシカルセトは、血中 PTH、カルシウム濃度を低下させますが、血管石灰化に対する効果はよく分かっていません。このことから、本研究では、慢性腎不全における血管石灰化の初期発症メカニズム解明と、血管石灰化に対するウパシカルセトの効果を明らかにすることを目的として、腎不全モデル動物を用いた解析を行いました。

【研究手法】

腎不全と高リン・高カルシウム血症を呈する *klotho* 遺伝子^{*1}変異 (*kl/kl*) マウスに、ウパシカルセトまたは溶媒（比較対象となる溶液）を3週間投与した後、血液や大動脈を採取して、血中カルシウムやリン、PTH 濃度の変化や血管石灰化への影響を比較検証しました。血管石灰化は、各種組織化学的手法や透過型電子顕微鏡^{*2}を用いた微細構造解析のほか、real-time PCR 法・RNA-sequence 法を用いた遺伝子発現変動解析により評価しました。

【研究成果】

本研究の結果、血管石灰化の初期の段階では、血管壁の弾性線維が断裂・断片化し、その表面や内部にリン酸カルシウム結晶が沈着することを明らかにしました（図1）。これらは、骨組織で見られる生物学的な石灰化機構とは異なる微細構造を示しており、血管石灰化は近年考えられてきた石灰化機序だけでは説明できない、新たな機序で開始されることが示されました。さらに病変が進行すると、血管壁に、骨組織で見られる骨芽細胞や骨細胞、破骨細胞に類似した細胞が出現し、骨組織様構造が形成されることを確認しました。このことから、血管石灰化は、変性した弾性線維へのリン酸カルシウム結晶の沈着と、血管壁に存在する細胞の骨芽細胞様細胞への分化による生物学的石灰化という二つの機構が混在した状態で進行することが明らかとなりました。

また、カルシウム感知受容体作動薬であるウパシカルセトを *kl/kl* マウスに投与したところ、血中カルシウム及びリン濃度が低下するとともに、弾性線維を分解する酵素や骨形成関連遺伝子の発現が抑制され、弾性線維の断裂が軽減されました。その結果、大動脈の石灰化面積は著しく減少し（図 2）、ウパシカルセトが弾性線維の構造を保護することによって血管石灰化の進行を抑制する可能性が示されました。

【今後への期待】

今回の病態モデル動物を用いた研究結果から、腎不全における血管石灰化の初期発症メカニズムが明らかになるとともに、カルシウム感知受容体作動薬であるウパシカルセトが血管石灰化の抑制にも寄与することが分かりました。今後、CKD-MBD 患者さんを対象とした本薬剤の作用検証が期待されます。

【謝辞】

本研究は、日本学術振興会科学研究費（JP22K09911、JP24K12864）、公益財団法人内藤記念科学振興財団、公益財団法人日揮・実吉奨学会、公益財団法人北海道科学技術総合振興センター（ノーステック財団）、株式会社三和化学研究所の助成を受けて実施されました。

論文情報

論文名	Elastin Calcification During the Initial Stage of Vascular Calcification in <i>kl/kl</i> Mice is Suppressed by the Calcimimetic Upacalcet (<i>kl/kl</i> マウスにおける血管石灰化の初期段階におけるエラスチン石灰化は、カルシミメティックであるウパシカルセトによって抑制される)
著者名	長谷川智香 ¹ 、山本知真也 ^{1, 2} 、劉 軒宇 ¹ 、原口-北構真衣 ¹ 、本郷裕美 ¹ 、赤利精悟 ³ 、中村敬志 ³ 、網塚憲生 ¹ （ ¹ 北海道大学大学院歯学研究院、 ² 陸上自衛隊新町駐屯地、 ³ 株式会社三和化学研究所）
雑誌名	Scientific Reports（自然科学の専門誌）
D O I	10.1038/s41598-026-56029-z
公表日	2026 年 6 月 18 日（木）（オンライン公開）

お問い合わせ先

北海道大学大学院歯学研究院 准教授 長谷川智香（はせがわともか）

T E L 011-706-4224 F A X 011-706-4226 メール hasegawa@den.hokudai.ac.jp

U R L <https://www.den.hokudai.ac.jp/>

配信元

北海道大学社会共創部広報課（〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目）

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

【参考図】

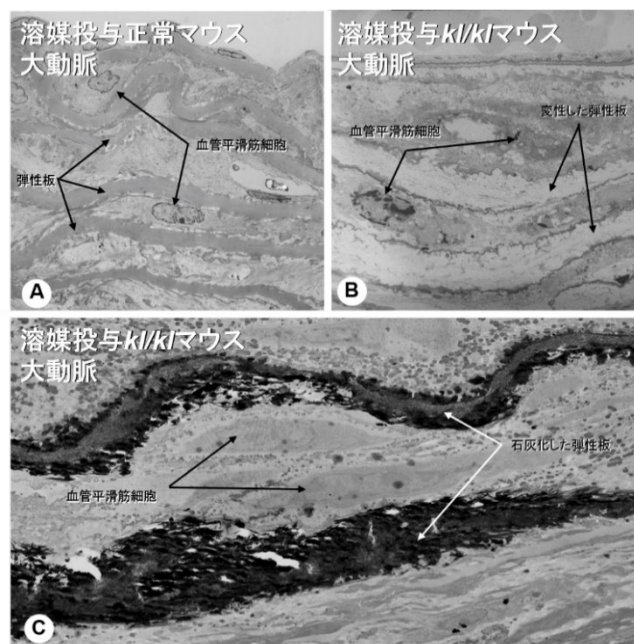


図 1. 溶媒投与正常マウス (A) と *kl/kl* マウス (B、C) 大動脈の透過型電子顕微鏡像

溶媒を投与した正常マウスの大動脈 (A) では、弾性板 (弾性線維) の間に血管平滑筋細胞が観察される。溶媒投与 *kl/kl* マウスの大動脈 (B、C) では、死んだ血管平滑筋細胞 (B) や、弾性板への石灰化沈着 (C：黒色が石灰化物) が認められる。

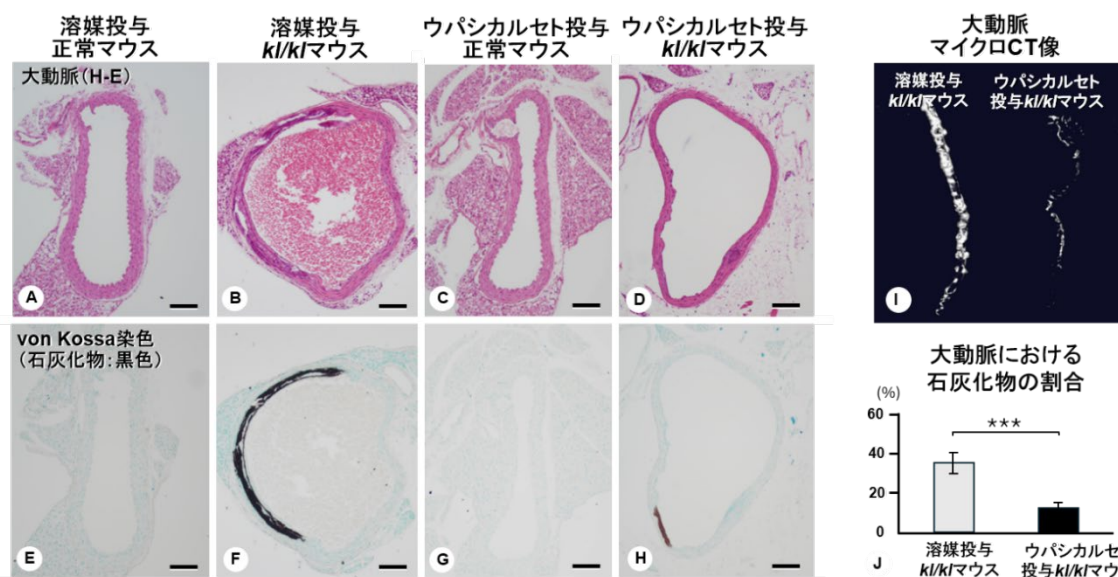


図 2. 溶媒投与正常マウス・*kl/kl* マウスと UPK2501 投与正常マウス・*kl/kl* マウス大動脈の組織像 (A～D：H-E 染色像、E～H：von Kossa 染色像、I：マイクロ CT^{*3} 像、J：石灰化物の割合)

溶媒を投与した *kl/kl* マウスに比べて、UPK2501 を投与した *kl/kl* マウスでは大動脈の石灰化物 (F、H：黒色) が著明に減少している (J：Welch's t-test, ***, $p < 0.001$)。

【用語解説】

- *1 *klotho* 遺伝子 … 老化を抑制する遺伝子。本遺伝子に異常が生じると、全身に様々な老化症状が出現する。
- *2 透過型電子顕微鏡 … 電子を使って、細胞や組織の内部を高倍率で観察する顕微鏡。
- *3 マイクロ CT … X 線を使って、試料の内部構造を壊さずに立体的に観察する装置。