

特集 : CKD-MBD

# 副甲状腺ホルモンの分泌調節機構と二次性副甲状腺機能亢進症の発症機序

Regulation of parathyroid hormone secretion and pathogenesis of secondary hyperparathyroidism

駒場大峰

Hiroataka KOMABA

## 要 旨

副甲状腺ホルモン(PTH)は、腎臓と骨に作用することにより、生体のミネラル代謝調節において非常に重要な役割を担っている。副甲状腺細胞からの PTH 分泌は、細胞外カルシウムによる鋭敏な調節に加え、活性型ビタミン D、リン、さらに骨細胞によって分泌される FGF23 によって調節されている。慢性腎臓病(CKD)患者では、腎機能低下を背景に活性型ビタミン D の産生低下、リン蓄積、低カルシウム血症を生じるとともに、これらを代償する作用のある PTH が分泌され、二次性副甲状腺機能亢進症に至る。さらに近年、この病態に FGF23 が深く関与していることが明らかになっている。CKD 患者では高リン血症を防ぐため、リン利尿作用を有する FGF23 分泌が早期の段階から亢進しており、この FGF23 の作用により腎臓における活性型ビタミン D 産生が抑制されることが二次性副甲状腺機能亢進症の初期発症要因となることが示されている。一方、FGF23 は直接的にも副甲状腺に作用し PTH 分泌を抑制するが、腎不全患者では異常高値を示す FGF23 によっても PTH 分泌は抑制されない。この機序の一因として、副甲状腺細胞における FGF 受容体 1-Klotho 共受容体の発現低下が考えられている。二次性副甲状腺機能亢進症は骨病変の原因となるだけでなく、ミネラル代謝異常を介して血管石灰化や生命予後に影響を及ぼす重大な合併症である。今後、更なる知見の集積により、二次性副甲状腺機能亢進症の病態理解が深化し、治療応用につながることを望まれる。

## はじめに

副甲状腺ホルモン(parathyroid hormone : PTH)は、84 個のアミノ酸から成るポリペプチドホルモンで、生体のミネラル代謝調節において中心的な役割を担っている<sup>1)</sup>。PTH は腎臓と骨を主な標的臓器とし、PTH 1 型受容体(PTH type 1 receptor : PTH1R)を介し、その生理作用を発揮する。腎臓においては近位尿細管の 2a 型ナトリウム-リン共輸送体によるリン(phosphorus : P)再吸収を抑制するとともに、transient receptor potential vanilloid 5 (TRPV5)を介して遠位尿細管でのカルシウム(calcium : Ca)再吸収を促進する。さらに  $1\alpha$  水酸化酵素を活性化することにより活性型ビタミン D [ $1,25$ -dihydroxyvitamin D :  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ] の産生を促進し、腸管での Ca と P の吸収を促す。骨においては、骨芽細胞の破骨細胞分化因子(receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand : RANKL)の発現を増加させることにより、破骨細胞による骨吸収を促進し、血中への Ca 遊離を促す。

慢性腎臓病(chronic kidney disease : CKD)患者では、腎機能低下とともに P 蓄積や  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  低下、低カルシウム血症などを生じるため、これらを代償する作用のある PTH が分泌され、二次性副甲状腺機能亢進症に至る<sup>2~4)</sup>。このように、二次性副甲状腺機能亢進症には生体の恒常性を維持するための反応として発症する側面があるが、透析導入後、PTH 分泌がより高度となると、高回転型骨病変(線維性骨炎)の発症や骨折リスク上昇の原因となるだけでなく<sup>5)</sup>、ミネラル代謝異常を介して血管石灰化や生命予後に重大な影響を及ぼす<sup>6~9)</sup>。このため、二次性副甲状腺機能亢進症の管理は、透析患者の予後改善を図るうえで最も重要な課題の一つに位置づけられる。

本稿では、PTHの分泌調節機構とCKD患者における二次性副甲状腺機能亢進症の発症機構について概説する。

## PTHの合成・分泌調節

### 1. Caによる調節

副甲状腺細胞からのPTH分泌は、主に細胞表面に存在するCa感受性受容体(calcium-sensing receptor: CaSR)によって調節されている<sup>10)</sup>。生体において細胞外イオン化Ca濃度が上昇すると、これを副甲状腺のCaSRが感知し、PTH分泌が抑制される。PTHには骨吸収(骨からのCa動員)および腎臓でのCa再吸収を亢進する作用があるため、この結果、血清Ca濃度は低下し、恒常性が保持される。

CaSRは7回膜貫通型G蛋白共役受容体で、細胞外イオン化Caの濃度変化に反応して、PTH分泌を迅速に調節している。細胞外イオン化CaがCaSRに結合すると、 $G_{\alpha q}$ 蛋白を介してホスホリパーゼCが活性化され、イノシトール1,4,5-三リン酸により細胞内ストアからのCa遊離が促進される。また、ホスホリパーゼCの活性化によりジアシルグリセロールが産生され、プロテインキナーゼCが活性化されることにより、細胞外からイオン化Caが流入する。さらにCaSRは $G_{\alpha i}$ 蛋白を介して、アデニル酸シクラーゼを抑制し、細胞内cyclic AMPを減少させる。これらの細胞内シグナル伝達の結果、PTH分泌が調節されると考えられている<sup>10)</sup>。

このように、細胞内に貯留されたPTHの分泌はCaSRによる鋭敏な調節を受けているが、PTHが分泌された後には、これを合成し補充する機構が必要となる。副甲状腺細胞におけるPTH合成は、第11染色体短腕(11p15)に位置するPTH遺伝子の転写に始まる。転写されたPTH mRNA前駆体はスプライシングを受けた後、115個のアミノ酸から成るpre-pro-PTHとして翻訳される。Pre-pro-PTHは、エンドヌクレアーゼにより25個のアミノ酸が切断されpre-PTHとなり、さらに6個のアミノ酸が切断されることにより、84個のアミノ酸から成る成熟型の1-84PTHとなる。CaSRを介する系は、PTH mRNAの転写調節には直接影響しないが、PTH mRNAの安定性に影響を及ぼすことにより、PTH合成に関与するとされている<sup>11)</sup>。

### 2. 1,25(OH)<sub>2</sub>Dによる調節

副甲状腺細胞におけるPTH合成は、1,25(OH)<sub>2</sub>Dによっても調節されていることが知られている。1,25(OH)<sub>2</sub>Dは核内に存在するビタミンD受容体(vitamin D receptor: VDR)に強い親和性をもって結合し、さらにレチノイドX

受容体(retinoid X receptor: RXR)とともにヘテロ二量体を形成し、ビタミンD応答配列(vitamin D response element: VDRE)に結合することによって、転写レベルでPTH合成を抑制する。一方腎臓での1,25(OH)<sub>2</sub>D合成は、PTHによる1 $\alpha$ 水酸化酵素活性化を介して正の制御を受けており、フィードバック機構を形成する。

### 3. Pによる調節

PTHの合成、分泌はPによっても制御されることが示されている。高リン血症はCKD患者の二次性副甲状腺機能亢進症の主たる発症要因の一つであり、動物実験や臨床研究において、P制限は活性型ビタミンDやCa代謝とは独立した機序でPTH分泌を抑制することが観察されている<sup>12~14)</sup>。また*in vitro*での検討により、Pは副甲状腺細胞に直接的に作用し、PTH合成、分泌を促進することが示されている<sup>15,16)</sup>。しかし、副甲状腺細胞がどのような機構で細胞外P濃度を感知しているかはいまだ明らかではなく、PによるPTH分泌調節の詳細解明には今後更なる検討を要する。

### 4. FGF23-Klotho系による調節

近年、PTH分泌の新たな調節因子として、fibroblast growth factor 23 (FGF23)が注目されている。FGF23は常染色体優性低リン血症性くる病/骨軟化症(autosomal dominant hypophosphatemic rickets/osteomalacia: ADHR)やX染色体優性低リン血症性くる病/骨軟化症(X-linked hypophosphatemic rickets/osteomalacia: XLH)などの低リン血症性疾患の責任因子として同定された骨細胞由来の液性因子で<sup>17,18)</sup>、近位尿細管細胞刷子縁膜に発現する2a型および2c型ナトリウム-リン共輸送体の発現を低下させることによりP再吸収を抑制するとともに、1 $\alpha$ 水酸化酵素の発現を抑制、24水酸化酵素の発現を促進することにより、1,25(OH)<sub>2</sub>D産生を抑制する<sup>19)</sup>。FGF23がこれらの作用を発揮するためには、FGF受容体1型(FGF receptor 1: FGFR1)とともにコファクターとしてKlothoが必要であることが知られている<sup>20,21)</sup>。このため、FGF23ノックアウトマウスはKlothoノックアウトマウスと同様の表現型を示すものと理解されている<sup>22)</sup>。

副甲状腺は、腎臓とともにKlothoを細胞膜に発現している数少ない臓器の一つであり、FGF23投与が副甲状腺のEgr-1発現を亢進させることが示されたことから<sup>20)</sup>、直接的にも副甲状腺細胞に作用する可能性が考えられてきた。透析患者ではFGF23とPTHが正相関すること<sup>23)</sup>や、FGF23が重度の二次性副甲状腺機能亢進症への進展や治療抵抗性を予測することから<sup>24,25)</sup>、FGF23のPTH分泌に対する作用は促進的と推測されたこともあったが、2007年にSilverの

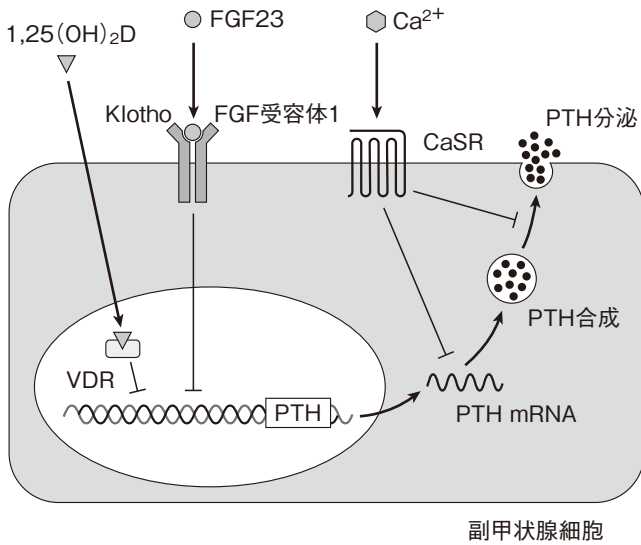


図 1 PTH 合成・分泌の調節機構

副甲状腺細胞における PTH 合成・分泌は、CaSR, VDR, FGFR1-Klotho を介する系により抑制的な調節を受けている。このほか、P は直接的に PTH 合成・分泌を刺激することが知られているが、副甲状腺細胞における P の感知機構はいまだ明らかでない。

グループにより、FGF23 は PTH 合成・分泌を抑制することが明らかとなった<sup>26)</sup>。すなわち、副甲状腺細胞における PTH 合成・分泌は、CaSR, VDR, FGFR1-Klotho いずれの受容体システムにおいても抑制的な調節を受けているものと理解される(図 1)。

副甲状腺細胞に発現する Klotho には、FGF23 の共受容体としての役割とは別の働きもあることが示されている。この報告によると、Klotho は細胞内で Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase と結合した状態で存在しており、細胞外 Ca 濃度の低下に伴い、Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase を細胞表面にリクルートし、膜電位の変化により PTH 分泌を誘導するとされている<sup>27)</sup>。しかし、*in vivo* での検証実験ではこれを支持する現象は確認されておらず<sup>28)</sup>、二次性副甲状腺機能亢進症における役割を含め、今後の重要な検討課題の一つと考えられる。

### PTH の代謝と測定系に及ぼす影響

血中に分泌された PTH は、肝臓、腎臓などの末梢組織で代謝、断片化され失活する<sup>29)</sup>。断片化され、血中を循環するフラグメントはさまざまな大きさのものが存在する。近年、マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析(matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry : MALDI-TOF MS)を用いた検討により、



図 2 血中に存在するさまざまな PTH フラグメント  
ヒトの血中には、完全体である PTH 1-84 のほか、断片化され活性を失ったフラグメントも数多く存在する。  
(文献 30 より引用, 一部改変)

血中に存在する PTH フラグメントの詳細が明らかとなった(図 2)<sup>30)</sup>。これらのフラグメントのうち、7-84 PTH は細胞外 Ca 濃度の上昇に反応して副甲状腺細胞から直接分泌されることが知られており、副甲状腺における 1-84 PTH 分泌量の微調節に関与していると考えられている<sup>31)</sup>。また 7-84 PTH は、1-84 PTH の作用に拮抗し、透析患者における骨の PTH 抵抗性の一因となることが知られている<sup>32)</sup>。

このように血中には、完全体である 1-84 PTH 以外に、断片化され活性を失ったフラグメントが数多く循環しているため、副甲状腺機能を正確に評価するためには、1-84 PTH を特異的に測定することが求められる<sup>33)</sup>。最初に開発された第一世代アッセイは、1 抗体で PTH 分子の C 端のみを認識するため、血中に存在するさまざまなフラグメントを測定するという問題があった。

次いで開発された第二世代アッセイ、いわゆる intact PTH アッセイは、2 抗体のサンドイッチ法で PTH 分子の N 端付近と C 端を認識するため、開発当時は生理活性を有する 1-84 PTH のみを測定すると考えられていた<sup>34)</sup>。しかしその後、このアッセイが 7-84 PTH も測定していることが明らかとなり、さらに、透析患者では腎臓における 7-84 PTH の代謝が低下するためその割合が高くなっており<sup>35)</sup>、7-84 PTH は 1-84 PTH の作用に拮抗することも明らかとなった<sup>32)</sup>。これらの知見より、当時主流であった第二世代アッセイの精度には問題があると考えられ、より特異的に 1-84 PTH を認識するアッセイの開発が望まれることとなった。

このような状況のなか開発されたのが whole PTH などの第三世代アッセイである<sup>36)</sup>。本アッセイは、抗体の一つが N 端を認識することにより、7-84 PTH に交差性を示すこと



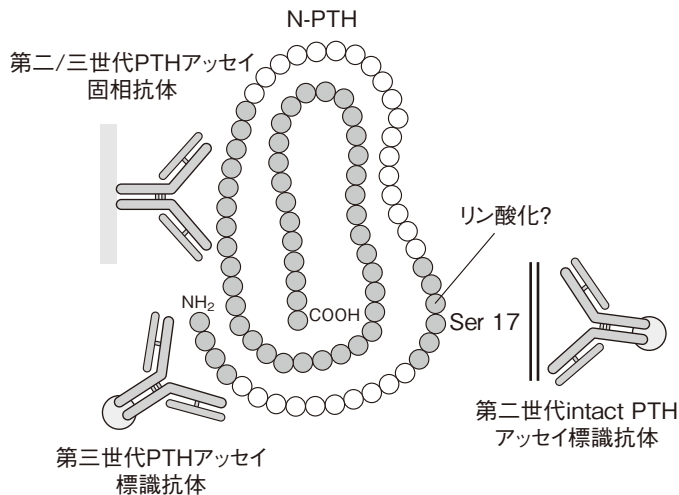


図3 想定されるN-PTHの分子構造

N-PTHは84アミノ酸から成る完全体でN端をするため、第三世代PTHアッセイでは認識されるが、15~20番目のアミノ酸が何らかの修飾を受けるため、第二世代intact PTHアッセイでは認識されないと考えられている。その詳細な構造は明らかではないが、17番目のセリン(Ser17)がリン酸化されている可能性が指摘されている。

(文献33より引用、一部改変)

なく、1-84 PTHをより特異的に測定することができる。このため第三世代アッセイの測定値は、通常、第二世代アッセイの測定値より低い値をとり、正確性に長けていると考えられている。最初に開発された第三世代アッセイは放射性同位体を使用することから汎用性の点で問題があり、第三世代アッセイへの移行はなかなか進まなかったが、最近、電気化学発光免疫測定法(electrochemiluminescence immunoassay: ECLIA)による第三世代アッセイが開発されており<sup>37)</sup>、今後、より正確な1-84 PTH測定が普及することが期待される。

ただし、非常に特殊な症例では、第三世代アッセイの測定値が第二世代アッセイの測定値よりも高い値を示すことが報告されている。このような現象は重度の副甲状腺機能亢進症で報告されており、N-PTHと呼ばれる新たなPTH分子の存在が明らかとなっている<sup>38~40)</sup>。この分子は84個のアミノ酸から成る完全体でN端をするため、第三世代アッセイでは認識されるが、15~20番目のアミノ酸が何らかの修飾を受けるため、多くの第二世代アッセイでは認識されないと考えられている。その詳細な構造は明らかではないが、17番目のセリンがリン酸化されている可能性が指摘されている(図3)。N-PTHは1-84 PTHと同様に、生理活性を有しCaSRによって分泌が抑制される可能性が示されているが<sup>38,40)</sup>、いまだその生理的意義は明らかでなく、更な

る解明が待たれる。

## 二次性副甲状腺機能亢進症の発症機序

### 1. 二次性副甲状腺機能亢進症の古典的解釈

二次性副甲状腺機能亢進症の発症機序の探索は、1960年代のBrickerらによる“trade-off仮説”に遡る<sup>41)</sup>。彼らのグループは、CKD末期に至るまで血清Ca、P値が正常範囲に保たれる背景に、早期からPTH分泌が亢進していることを観察し、以下のような仮説を立てた。すなわち、早期CKD患者では、腎機能の低下に伴いP排泄が低下し、血清P値がわずかに上昇し、これに対応して血清Ca値がわずかに低下する。これがPTH分泌を刺激し、その結果、腎臓でのP排泄は刺激され、同時に低カルシウム血症も正常化する。この結果、血清Ca、P値は正常範囲に保たれるが、腎機能低下の進行とともにPTHの段階的な上昇を生じ、ついには高度の二次性副甲状腺機能亢進症とともに、高リン血症、低カルシウム血症が顕在化するという説である。

このように1960年代後半は、二次性副甲状腺機能亢進症の病態は主に血清Ca、P値のバランス異常からくるものと考えられ、ビタミンDが病態に与える影響は現在ほど大きくは注目されていなかった。しかし、当時はすでに抗クル病因子としてビタミンDが単離されており、腎不全患者ではこのビタミンDを大量に投与してもクル病性病変にあまり有効ではなかったことから、腎不全患者には何らかの“ビタミンD抵抗性”が存在すると考えられていた。そして1970年、25-hydroxyvitamin Dが腎臓で1,25(OH)<sub>2</sub>Dに代謝されるのがビタミンD活性化の最終段階であり、この1,25(OH)<sub>2</sub>DでビタミンDの生物活性のほとんどが説明できるという事実が明らかとなった<sup>42)</sup>。腎不全患者の血清1,25(OH)<sub>2</sub>D濃度が当時の測定技術で感度以下であることも示され<sup>43)</sup>、従来想定されていた“ビタミンD抵抗性”の本態が、腎機能低下に伴うビタミンD活性化障害であることが明らかとなった。

この時代にはビタミンDと副甲状腺機能に関する基礎的研究も急速に進展し、PTHが腎臓における1,25(OH)<sub>2</sub>D産生を促進すること、逆に1,25(OH)<sub>2</sub>Dは副甲状腺からのPTH分泌を抑制し、ネガティブフィードバックを形成すること、さらに1,25(OH)<sub>2</sub>DによるPTH抑制作用には、血清Ca値の上昇を介する間接作用だけでなく、副甲状腺細胞の核内に存在するVDRを介する直接作用もあることなどが相次いで明らかにされた。さらに、1,25(OH)<sub>2</sub>D低下が骨の

PTH 抵抗性を生ずることが示され、この PTH 抵抗性が腎不全患者における PTH 分泌過剰の要因となるという説も提唱された<sup>44)</sup>。これらの研究成果を背景に、1970 年代後半には CKD 患者の二次性副甲状腺機能亢進症には“trade-off 仮説”で想定された P 負荷に対する代償作用のほかに、腎機能低下に伴う  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  産生低下とこれに起因する低カルシウム血症も重要な役割を果たしているという基本的理解が確立することとなった。

また、高リン血症は腎臓における  $1\alpha$  水酸化酵素活性を低下させ、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  産生を抑制することが示され<sup>45)</sup>、CKD 患者における P 負荷は  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  低下を介して、間接的に PTH 分泌亢進の要因となることが明らかとなった。さらに 1990 年代に入ると、P は直接的にも副甲状腺細胞に作用し、PTH 分泌、副甲状腺細胞増殖を促すことが示された<sup>15,16)</sup>。ただし、上述の通り、副甲状腺細胞における P 感受機構はいまだ明らかでなく、今後の解明が待たれる。

## 2. FGF23 の発見と二次性副甲状腺機能亢進症の新たな理解

このように CKD 患者では、腎機能低下による高リン血症、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  産生低下、そしてこれらの結果としての低カルシウム血症のため、PTH 分泌が刺激され、二次性副甲状腺機能亢進症に至ると理解されてきた。これらの要因のなかで高リン血症や低カルシウム血症は、通常、CKD 末期まで出現しないことから<sup>46)</sup>、CKD 早期における二次性副甲状腺機能亢進症の発症には  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  低下が中心的役割を果たしていると考えられる。従来、このような  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  濃度の低下は腎萎縮に伴う  $1\alpha$  水酸化酵素活性の低下による変化と考えられてきたが、実際には、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  濃度の低下は非常に早期の段階から出現することが観察されており、腎萎縮のみではこの時期の  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  濃度の低下を説明することはできない。また、腎機能低下に伴う高リン血症も腎臓での  $1\alpha$  水酸化酵素活性を抑制することが知られている<sup>45)</sup>、このように早期の段階では高リン血症もまだ出現していない。

このため CKD 早期から  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  濃度が低下する本質的な病態は何か、ということは長らく不明であったが、近年、FGF23 に関する知見が糸口となり、問題の解明が大きく前進しつつある。CKD 患者を対象とした横断的検討では、FGF23 分泌が非常に早期の段階から亢進していることが示されており<sup>47~49)</sup>、腎機能低下に伴う P 過剰を防ぐために代償機構が働いているものと考えられる。一方、CKD 末期では、FGF23 高値であっても P 排泄は低下することから、高リン血症の出現は FGF23 による代償機構の破綻を意

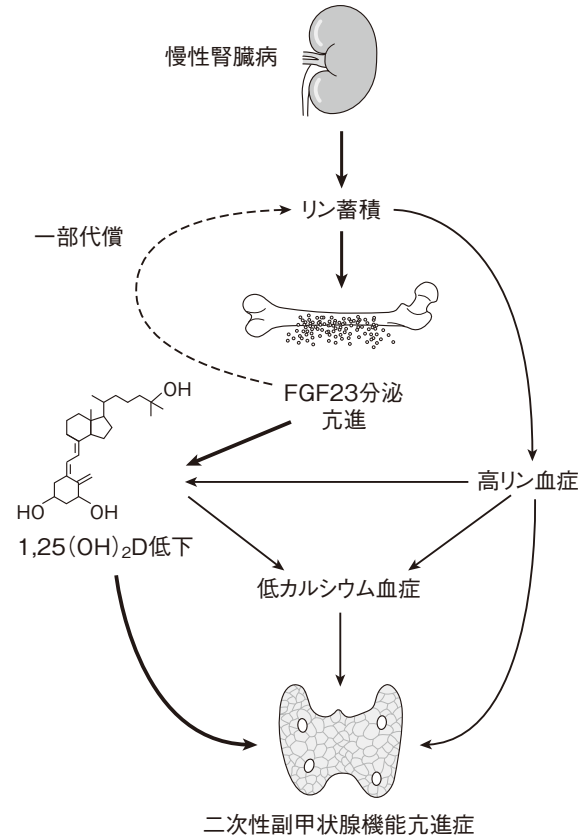


図 4 二次性副甲状腺機能亢進症の病態

早期 CKD 患者では、P 負荷に反応して FGF23 分泌が亢進している。この FGF23 の作用により P 利尿が促進され、血清 P 濃度は正常範囲に保たれるが、一方で  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  産生が抑制されるため、PTH 分泌が亢進し二次性副甲状腺機能亢進症に至る(太線)。CKD ステージがさらに進行すると、FGF23 による P 排泄作用が頭打ちとなり、血清 P 値が上昇し始めるとともに、腎臓での  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  産生もさらに低下する。このため、透析導入期には高リン血症が顕性化し、二次性副甲状腺機能亢進症もより高度となる(細線)。

味すると考えられる。さらに CKD 患者を対象とする検討において、FGF23 は他の関連する因子と独立して  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  濃度を規定することが示されており、CKD に伴う  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  低下には P 負荷に反応した FGF23 上昇が大きく関与しているものと考えられる<sup>48)</sup>。すなわち、CKD 患者では高リン血症を防ぐため非常に早期から FGF23 分泌が亢進しており、このことが腎萎縮や高リン血症が出現するはるか以前から  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  低下が出現する原因と考えられる(図 4)。実際 CKD ラットにおいて、中和抗体を用いて FGF23 作用を阻害すると P 蓄積に対する代償機構が消失し、高リン血症が顕性化する一方、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  低下は改善し PTH も低下することが報告されている<sup>50)</sup>。CKD ステージがさらに進行すると、FGF23 や PTH による P 利尿が限界

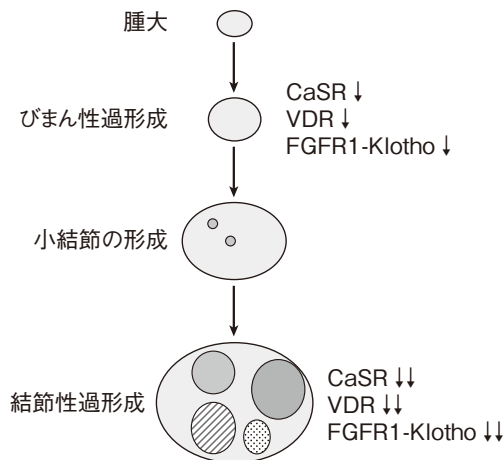


図 5 副甲状腺過形成の進展

CKD 患者では、二次性副甲状腺機能亢進症の発症とともに、副甲状腺細胞の増殖が刺激される。初期にはポリクローナルなびまん性過形成となるが、さらに PTH 分泌過剰が続くと、モノクローナルな小結節を複数形成し、やがて結節性過形成に至る。結節性過形成への進展は、PTH 分泌能の上昇だけでなく、CaSR, VDR, FGFR1-Klotho の発現低下などの質的変化を伴う。

となり、血清 P 値が上昇し始めるとともに、腎臓での 1,25(OH)<sub>2</sub>D 産生もさらに低下するため、CKD 末期には高リン血症と二次性副甲状腺機能亢進症がより顕著となると考えられる<sup>51)</sup>。

このように、早期 CKD から P 負荷に反応して骨細胞からの FGF23 分泌が亢進するメカニズムはいまだ明らかでないが、この現象は、CKD 患者の P 過剰に対する防御機構がすでに始まっているということ、すなわち、慢性的に P 摂取が過剰であるということの意味する。今後、このように非常に早期の段階から P 制限を行う必要があるか、また、そのような管理が実際に CKD 患者の予後を改善するか検証する必要があると考えられる。

### 副甲状腺過形成の進展と FGF23 抵抗性

透析導入後、高リン血症や低カルシウム血症の改善、尿毒症物質の除去、活性型ビタミン D 治療などにより、二次性副甲状腺機能亢進症は一過性に改善するものの、長期的には経時的に進行する。このように PTH 分泌が慢性的に刺激される状態になると、副甲状腺細胞が増殖し、初期にはポリクローナルなびまん性過形成となる。さらに二次性副甲状腺機能亢進症が進展すると、一部の細胞が活発に増殖し、モノクローナルな小結節を複数形成する。この小結節がさらに大きくなると、結節性過形成と呼ばれる状態とな

る(図 5)<sup>52)</sup>。このような副甲状腺過形成の進展には、transforming growth factor- $\alpha$ (TGF- $\alpha$ ) やそのレセプターである epidermal growth factor receptor(EGFR) が重要な役割を担っていることが報告されている<sup>53)</sup>。副甲状腺過形成の進展は、CaSR, VDR の発現低下を伴うことが知られており、このために、進行した二次性副甲状腺機能亢進症では活性型ビタミン D 製剤を中心とする内科的治療に抵抗性を示すと考えられている。

上述の通り CKD 患者では、FGF23 は 1,25(OH)<sub>2</sub>D 産生を抑制することにより二次性副甲状腺機能亢進症の発症に関与すると考えられているが、その一方、FGF23 は副甲状腺細胞の FGFR1-Klotho 共受容体を介して直接的にも作用し、PTH 合成・分泌を抑制することが知られている<sup>26)</sup>。すなわち、FGF23 は間接的には 1,25(OH)<sub>2</sub>D 産生抑制を介して PTH 分泌を促進するが、直接的には PTH 分泌を抑制することとなる。しかし実際には、CKD 患者では腎機能低下とともに上昇する FGF23 によって PTH 分泌は抑制されないことが観察されている。特に透析患者では、腎臓での 1,25(OH)<sub>2</sub>D 産生は廃絶しており、1,25(OH)<sub>2</sub>D 低下を介する間接的作用よりも、直接的に PTH 分泌を抑制する作用のほうが有意に現われると考えられるが、重度の二次性副甲状腺機能亢進症を有する患者において、異常高値を示す FGF23 は PTH 分泌を抑制しえない。このような二次性副甲状腺機能亢進症の FGF23 抵抗性には、摘出副甲状腺組織を用いた検討により、副甲状腺細胞における FGFR1-Klotho 共受容体の発現低下が原因している可能性が示されている<sup>54)</sup>。腎不全モデルラットを用いた検討でも、副甲状腺の FGFR1-Klotho 共受容体の発現が低下し、このため、リコンビナント FGF23 を投与しても PTH 分泌が抑制されないことが示されている<sup>55)</sup>。以上の知見より、腎不全患者では高リン血症や活性型ビタミン D 治療により FGF23 は異常高値を示すが、FGFR1-Klotho 共受容体の発現低下による FGF23 抵抗性のために PTH 分泌は抑制されないと考えられている。

最近、Larsson のグループにより、副甲状腺細胞特異的に Klotho 遺伝子を排除しても PTH 分泌は影響を受けないことが観察されている。同グループは、この現象を説明するデータとして、FGF23 による PTH 合成抑制の下流シグナルには mitogen-activated protein kinase(MAPK) 経路のほか calcineurin 経路も存在しており、後者の経路には Klotho 発現を必要としないことを示している<sup>56)</sup>。しかしながら、この概念は FGF23 が FGFR1 に結合するためには Klotho が必須であるという概念に相反するものであり、今後、更なる検



証が必要と思われる。

## おわりに

PTHの分泌調節機構とCKD患者における二次性副甲状腺機能亢進症の発症機構について概説した。今後、FGF23-Klotho系をはじめとする近年の研究成果により、PTHの分泌調節機構、二次性副甲状腺機能亢進症の病態に関する理解がさらに深化し、新たな治療法の開発、CKD患者の予後の改善につながることを期待したい。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

## 文 献

- Potts JT. Parathyroid hormone : past and present. *J Endocrinol* 2005 ; 187 : 311-325.
- Slatopolsky E, Delmez JA. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 1996 ; 11 (Suppl 3) : 130-135.
- Drüeke TB. Cell biology of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2000 ; 11 : 1141-1152.
- Komaba H, Kakuta T, Fukagawa M. Diseases of the parathyroid gland in chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2011 ; 15 : 797-809.
- Jadoul M, Albert JM, Akiba T, Akizawa T, Arab L, Bragg-Gresham JL, Mason N, Prutz KG, Young EW, Pisoni RL. Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2006 ; 70 : 1358-1366.
- Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004 ; 15 : 2208-2218.
- Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, Gillespie BW, Kerr PG, Bommer J, Young EW, Akizawa T, Akiba T, Pisoni RL, Robinson BM, Port FK. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH : the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2008 ; 52 : 519-530.
- Taniguchi M, Fukagawa M, Fujii N, Hamano T, Shoji T, Yokoyama K, Nakai S, Shigematsu T, Iseki K, Tsubakihara Y. Serum phosphate and calcium should be primarily and consistently controlled in prevalent hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2013 ; 17 : 221-228.
- Fukagawa M, Kido R, Komaba H, Onishi Y, Yamaguchi T, Hasegawa T, Kurita N, Fukuma S, Akizawa T, Fukuhara S. Abnormal mineral metabolism and mortality in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism : evidence from marginal structural models used to adjust for time-dependent confounding. *Am J Kidney Dis* 2014 ; 63 : 979-987.
- Kumar R, Thompson JR. The regulation of parathyroid hormone secretion and synthesis. *J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22 : 216-224.
- Naveh-Many T, Bell O, Silver J, Kilav R. Cis and trans acting factors in the regulation of parathyroid hormone (PTH) mRNA stability by calcium and phosphate. *FEBS Lett* 2002 ; 529 : 60-64.
- Slatopolsky E, Bricker NS. The role of phosphorus restriction in the prevention of secondary hyperparathyroidism in chronic renal disease. *Kidney Int* 1973 ; 4 : 141-145.
- Lopez-Hilker S, Dusso AS, Rapp NS, Martin KJ, Slatopolsky E. Phosphorus restriction reverses hyperparathyroidism in uremia independent of changes in calcium and calcitriol. *Am J Physiol* 1990 ; 259 : F432-F437.
- Portale AA, Booth BE, Halloran BP, Morris RC Jr. Effect of dietary phosphorus on circulating concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D and immunoreactive parathyroid hormone in children with moderate renal insufficiency. *J Clin Invest* 1984 ; 73 : 1580-1589.
- Slatopolsky E, Finch J, Denda M, Ritter C, Zhong M, Dusso A, MacDonald PN, Brown AJ. Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion *in vitro*. *J Clin Invest* 1996 ; 97 : 2534-2540.
- Almaden Y, Hernandez A, Torregrosa V, Canalejo A, Sabate L, Fernandez Cruz L, Campistol JM, Torres A, Rodriguez M. High phosphate level directly stimulates parathyroid hormone secretion and synthesis by human parathyroid tissue *in vitro*. *J Am Soc Nephrol* 1998 ; 9 : 1845-1852.
- ADHR Consortium. Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nat Genet* 2000 ; 26 : 345-348.
- Jonsson KB, Zahradnik R, Larsson T, White KE, Sugimoto T, Imanishi Y, Yamamoto T, Hampson G, Koshiyama H, Ljunggren O, Oba K, Yang IM, Miyachi A, Econs MJ, Lavigne J, Juppner H. Fibroblast growth factor 23 in oncogenic osteomalacia and X-linked hypophosphatemia. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 1656-1663.
- Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, Takeuchi Y, Fujita T, Nakahara K, Fukumoto S, Yamashita T. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res* 2004 ; 19 : 429-435.
- Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, Iijima K, Hasegawa H, Okawa K, Fujita T, Fukumoto S, Yamashita T. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature* 2006 ; 444 : 770-774.
- Kurosu H, Ogawa Y, Miyoshi M, Yamamoto M, Nandi A, Rosenblatt KP, Baum MG, Schiavi S, Hu MC, Moe OW, Kuro-o M. Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by Klotho. *J Biol Chem* 2006 ; 281 : 6120-6123.
- Nakatani T, Sarraj B, Ohnishi M, Densmore MJ, Taguchi T, Goetz R, Mohammadi M, Lanske B, Razzaque MS. *In vivo* genetic evidence for klotho-dependent, fibroblast growth factor 23 (Fgf23)-mediated regulation of systemic phosphate homeostasis. *FASEB*

- J 2009 ; 23 : 433-441.
23. Imanishi Y, Inaba M, Nakatsuka K, Nagasue K, Okuno S, Yoshihara A, Miura M, Miyauchi A, Kobayashi K, Miki T, Shoji T, Ishimura E, Nishizawa Y. FGF-23 in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Kidney Int* 2004 ; 65 : 1943-1946.
  24. Kazama JJ, Sato F, Omori K, Hama H, Yamamoto S, Maruyama H, Narita I, Gejyo F, Yamashita T, Fukumoto S, Fukagawa M. Pretreatment serum FGF-23 levels predict the efficacy of calcitriol therapy in dialysis patients. *Kidney Int* 2005 ; 67 : 1120-1125.
  25. Nakanishi S, Kazama JJ, Nii-Kono T, Omori K, Yamashita T, Fukumoto S, Gejyo F, Shigematsu T, Fukagawa M. Serum fibroblast growth factor-23 levels predict the future refractory hyperparathyroidism in dialysis patients. *Kidney Int* 2005 ; 67 : 1171-1178.
  26. Ben Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, Goetz R, Kuro-o M, Mohammadi M, Sirkis R, Naveh-Manly T, Silver J. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest* 2007 ; 117 : 4003-4008.
  27. Martusevicene G, Hofman-Bang J, Clausen T, Olgaard K, Lewin E. The secretory response of parathyroid hormone to acute hypocalcemia *in vivo* is independent of parathyroid glandular sodium/potassium-ATPase activity. *Kidney Int* 2011 ; 79 : 742-748.
  28. Imura A, Tsuji Y, Murata M, Maeda R, Kubota K, Iwano A, Obuse C, Togashi K, Tominaga M, Kita N, Tomiyama K, Iijima J, Nabeshima Y, Fujioka M, Asato R, Tanaka S, Kojima K, Ito J, Nozaki K, Hashimoto N, Ito T, Nishio T, Uchiyama T, Fujimori T, Nabeshima Y. alpha-Klotho as a regulator of calcium homeostasis. *Science* 2007 ; 316 : 1615-1618.
  29. Segre GV, D'Amour P, Hultman A, Potts JT Jr. Effects of hepatectomy, nephrectomy, and nephrectomy/uremia on the metabolism of parathyroid hormone in the rat. *J Clin Invest* 1981 ; 67 : 439-448.
  30. Lopez MF, Rezai T, Sarracino DA, Prakash A, Krastins B, Athanas M, Singh RJ, Barnidge DR, Oran P, Borges C, Nelson RW. Selected reaction monitoring-mass spectrometric immunoassay responsive to parathyroid hormone and related variants. *Clin Chem* 2010 ; 56 : 281-290.
  31. Kawata T, Imanishi Y, Kobayashi K, Onoda N, Takemoto Y, Tahara H, Okuno S, Ishimura E, Miki T, Ishikawa T, Inaba M, Nishizawa Y. Direct *in vitro* evidence of extracellular Ca<sup>2+</sup>-induced amino-terminal truncation of human parathyroid hormone(1-84) by human parathyroid cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 ; 90 : 5774-5778.
  32. Slatopolsky E, Finch J, Clay P, Martin D, Sicard G, Singer G, Gao P, Cantor T, Dusso A. A novel mechanism for skeletal resistance in uremia. *Kidney Int* 2000 ; 58 : 753-761.
  33. Komaba H, Goto S, Fukagawa M. Critical issues of PTH assays in CKD. *Bone* 2009 ; 44 : 666-670.
  34. Nussbaum SR, Zahradnik RJ, Lavigne JR, Brennan GL, Nozawa-Ung K, Kim LY, Keutmann HT, Wang CA, Potts JT Jr, Segre GV. Highly sensitive two-site immunoradiometric assay of parathyroid hormone, and its clinical utility in evaluating patients with hypercalcemia. *Clin Chem* 1987 ; 33 : 1364-1367.
  35. Brossard JH, Cloutier M, Roy L, Lepage R, Gascon-Barré M, D'Amour P. Accumulation of a non-(1-84) molecular form of parathyroid hormone (PTH) detected by intact PTH assay in renal failure : Importance in the interpretation of PTH values. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 ; 81 : 3923-3929.
  36. John MR, Goodman WG, Gao P, Cantor TL, Salusky IB, Jüppner H. A novel immunoradiometric assay detects full-length human PTH but not amino-terminally truncated fragments : Implications for PTH measurements in renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 ; 84 : 4287-4290.
  37. Tanaka H, Komaba H, Koizumi M, Kakuta T, Fukagawa M. Novel electrochemiluminescence immunoassay exclusively for full-length parathyroid hormone during treatment with cinacalcet for secondary hyperparathyroidism. *Ther Apher Dial* 2011 ; 15 (Suppl 1) : 56-61.
  38. Arakawa T, D'Amour P, Rousseau L, Brossard JH, Sakai M, Kasumoto H, Igaki N, Goto T, Cantor T, Fukagawa M. Overproduction and secretion of a novel amino-terminal form of parathyroid hormone from a severe type of parathyroid hyperplasia in uremia. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 ; 1 : 525-531.
  39. Komaba H, Takeda Y, Abe T, Komaba K, Otsuki N, Nibu K, Umezumi M, Fukagawa M. Spontaneous remission of severe hyperparathyroidism with normalization of the reversed whole PTH/intact PTH ratio in a haemodialysis patient. *Nephrol Dial Transplant* 2008 ; 23 : 1760-1762.
  40. Komaba H, Shin J, Fukagawa M. Restoration of reversed whole PTH/intact PTH ratio and reduction in parathyroid gland vascularity during cinacalcet therapy for severe hyperparathyroidism in a uraemic patient. *Nephrol Dial Transplant* 2010 ; 25 : 638-6641.
  41. Bricker NS, Slatopolsky E, Reiss E, Avioli LV. Calcium, phosphorus, and bone in renal disease and transplantation. *Arch Intern Med* 1969 ; 123 : 543-553.
  42. Fraser DR, Kodicek E. Unique biosynthesis by kidney of a biological active vitamin D metabolite. *Nature* 1970 ; 228 : 764-766.
  43. Mawer EB, Taylor CM, Backhouse J, Lumb GA, Stanbury SW. Failure of formation of 1,25-dihydroxycholecalciferol in chronic renal insufficiency. *Lancet* 1973 ; 1 : 626-628.
  44. Massry SG, Coburn JW, Lee DB, Jowsey J, Kleeman CR. Skeletal resistance to parathyroid hormone in renal failure. *Studies in 105 human subjects. Ann Intern Med* 1973 ; 78 : 357-364.
  45. Tanaka Y, DeLuca HF. The control of 25-dihydroxyvitamin D metabolism by inorganic phosphorus. *Arch Biochem Biophys* 1973 ; 154 : 566-574.
  46. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, Andress DL. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease : results of the study to evaluate early kidney disease. *Kid-*



- ney Int 2007 ; 71 : 31-38.
47. Shigematsu T, Kazama JJ, Yamashita T, Fukumoto S, Hosoya T, Gejyo F, Fukagawa M. Possible involvement of circulating fibroblast growth factor 23 in the development of secondary hyperparathyroidism associated with renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 44 : 250-256.
  48. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, Shah A, Holmes J, Collerone G, Jüppner H, Wolf M. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 2205-2215.
  49. Isakova T, Wahl P, Vargas GS, Gutiérrez OM, Scialla J, Xie H, Appleby D, Nessel L, Bellovich K, Chen J, Hamm L, Gadegbeku C, Horwitz E, Townsend RR, Anderson CA, Lash JP, Hsu CY, Leonard MB, Wolf M. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011 ; 79 : 1370-1378.
  50. Hasegawa H, Nagano N, Urakawa I, Yamazaki Y, Iijima K, Fujita T, Yamashita T, Fukumoto S, Shimada T. Direct evidence for a causative role of FGF23 in the abnormal renal phosphate handling and vitamin D metabolism in rats with early-stage chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010 ; 78 : 975-980.
  51. Komaba H, Fukagawa M. FGF23-parathyroid interaction : implications in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010 ; 77 : 292-298.
  52. Tominaga Y, Tanaka Y, Sato K, Nagasaka T, Takagi H. Histopathology, pathophysiology, and indications for surgical treatment of renal hyperparathyroidism. *Semin Surg Oncol* 1997 ; 13 : 78-86.
  53. Arcidiacono MV, Sato T, Alvarez-Hernandez D, Yang J, Tokumoto M, Gonzalez-Suarez I, Lu Y, Tominaga Y, Cannata-Andia J, Slatopolsky E, Dusso AS. EGFR activation increases parathyroid hyperplasia and calcitriol resistance in kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 310-320.
  54. Komaba H, Goto S, Fujii H, Hamada Y, Kobayashi A, Shibuya K, Tominaga Y, Otsuki N, Nibu K, Nakagawa K, Tsugawa N, Okano T, Kitazawa R, Fukagawa M, Kita T. Depressed expression of Klotho and FGFR1 in hyperplastic parathyroid glands from uremic patients. *Kidney Int* 2010 ; 77 : 232-238.
  55. Galitzer H, Ben-Dov IZ, Silver J, Naveh-Many T. Parathyroid cell resistance to fibroblast growth factor 23 in secondary hyperparathyroidism of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010 ; 77 : 211-218.
  56. Olauson H, Lindberg K, Amin R, Sato T, Jia T, Goetz R, Mohammadi M, Andersson G, Lanske B, Larsson TE. Parathyroid-specific deletion of Klotho unravels a novel calcineurin-dependent FGF23 signaling pathway that regulates PTH secretion. *PLoS Genet* 2013 ; 9 : e1003975.