

特集 : CKD-MBD

FGF23 と CKD-MBD

FGF23 in CKD-MBD

福本 誠二

Seiji FUKUMOTO

要 旨

FGF23 は、低リン血症性疾患の惹起因子として同定された液性因子である。その後の検討により、FGF23 は Klotho-FGF 受容体複合体に結合することにより作用を発揮すること、FGF23 作用異常により種々のリン代謝異常症が惹起されること、FGF23 はリン調節ホルモンとして機能することが明らかとなった。また、CKD 患者では FGF23 は高値を示し、FGF23 の高値は種々の有害事象と相関することも報告された。さらに近年、FGF23 は Klotho 非依存性の作用を有することも提唱されている。ただし、FGF23 の産生調節機構や作用については、現状でも明らかにされていない点が多く残されている。

はじめに

腎臓は、血中ミネラル濃度の調節に必須の役割を果たしている。したがって CKD-MBD では、血中カルシウム (Ca) やリン濃度の異常が惹起される。血中 Ca 濃度調節に関しては、副甲状腺ホルモン (parathyroid hormone : PTH) が腎臓と骨を標的臓器として血中 Ca 濃度を上昇させ、Ca 濃度の上昇は副甲状腺 Ca 感受受容体 (Ca-sensing receptor : CaSR) を介して PTH 分泌を抑制することが知られている¹⁾。このような PTH 分泌と血中 Ca 濃度とのネガティブフィードバック機構が、血中 Ca 濃度を一定範囲内に維持するためには必要と考えられる。一方、PTH や 1,25-水酸化ビタミン D [1,25(OH)₂D] は血中リン濃度を変化させることが知られていた。しかし、固有のリン調節ホルモンが存在するのか、血中リン濃度がどのように調節されているのかに関



図 1 FGF23 の構造

FGF23 遺伝子は、251 個のアミノ酸から成る蛋白をコードしている。このうち N 端 24 個のアミノ酸はシグナルペプチドである。一部の FGF23 蛋白は、¹⁷⁹Arg と ¹⁸⁰Ser の間でプロセッシングを受け、不活性なフラグメントに分解される。

しては不明な点が多く残されていた。FGF23 は、低リン血症性疾患の惹起因子として同定された液性因子である。

本稿では、FGF23 の作用や作用異常による疾患とともに、CKD-MBD における FGF23 につき概説する。

FGF23 の構造と作用

FGF ファミリーメンバーは、β-trefoil と呼ばれる三つ葉状構造を示す FGF 相同領域を有する液性因子である²⁾。FGF23 は、マウスで FGF15 に対するホモロジーにより同定されるとともに³⁾、ヒトの低リン血症性疾患に関与する因子としてもクローニングされた。常染色体優性低リン血症性くる病 (autosomal dominant hypophosphatemic rickets : ADHR) と腫瘍性くる病・骨軟化症 (tumor-induced rickets/osteomalacia : TIO) は、いずれも腎近位尿細管リン再吸収障害を伴う低リン血症を特徴とする疾患である。このうち、腫瘍随伴症候群の一つである TIO は、原因腫瘍の摘除により完治することが知られていた。したがって TIO は、腫瘍が産生する何らかの液性因子により惹起されるものと考えられていた。FGF23 は、ポジショナルクローニングにより ADHR の原因遺伝子としてクローニングされるととも

に⁴⁾、TIO 惹起因子としても同定された⁵⁾。

FGF23 遺伝子は、251 個のアミノ酸から成る蛋白をコードしている。このうち N 端 24 個のアミノ酸はシグナルペプチドで、分泌される FGF23 蛋白は 227 個のアミノ酸から成るものと考えられている (図 1)。リコンビナント FGF23 を動物に投与する実験から、FGF23 は低リン血症を惹起する活性を有することが明らかとなった。血中リン濃度は、腸管からの吸収、腎臓からの排泄、および骨や細胞内のリンとの平衡により調節されている。このうち、慢性的な血中リン濃度調節に最も重要なものは、腎臓でのリンの処理である。糸球体から濾過されたリンの 80~90% は、尿細管で再吸収される。このリン再吸収の大部分は、近位尿細管で 2a 型および 2c 型ナトリウム-リン共輸送体によって担われている。FGF23 は、腎近位尿細管細胞膜における 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、リン再吸収を低下させる^{5,6)}。一方低リン血症は、通常、腎臓での 1,25(OH)₂D 産生を促進し、血中 1,25(OH)₂D 濃度を上昇させる^{7,8)}。しかし、ADHR や TIO、およびこれらの疾患類似の生化学所見を示し、いわゆるビタミン D 抵抗性くる病のなかで最も頻度が高いと考えられている X 染色体優性低リン血症性くる病 (X-linked hypophosphatemic rickets: XLHR) 患者は、明らかな低リン血症を呈するにもかかわらず、血中 1,25(OH)₂D 濃度は低値~正常低値である。そこで FGF23 のビタミン D 代謝に対する作用が検討され、FGF23 は 1,25(OH)₂D 産生を担う 25-水酸化ビタミン D [25(OH)D]-1 α -水酸化酵素をコードする *CYP27B1* の発現を抑制するとともに、1,25(OH)₂D 濃度を低下させるように作用する 25(OH)D-24-水酸化酵素をコードする *CYP24* 発現を促進することが明らかとなった⁶⁾。FGF23 は、これらのビタミン D 代謝酵素の発現を変化させることにより、血中 1,25(OH)₂D 濃度を低下させる。1,25(OH)₂D は、腸管リン吸収を促進するホルモンである。したがって FGF23 は、腎近位尿細管でのリン再吸収と 1,25(OH)₂D 濃度低下を介した腸管リン吸収の抑制により、血中リン濃度を低下させることになる (図 2)。

FGF23 はまた、副甲状腺での PTH 産生や分泌を抑制することが報告されている⁹⁾。さらに、初期の報告ではリコンビナント FGF23 は尿中ナトリウムや Ca 排泄を変化させなかったものの⁵⁾、FGF23 が遠位尿細管ナトリウムや Ca 再吸収を促進するとの成績も報告されている^{10,11)}。

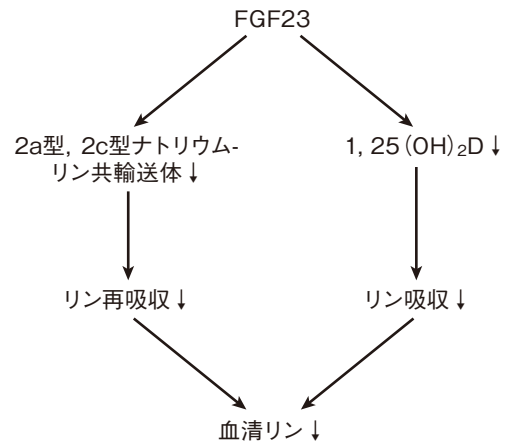


図 2 FGF23 の作用

FGF23 は、腎近位尿細管細胞膜における 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、リン再吸収を低下させる。FGF23 はまた、ビタミン D 代謝酵素の発現調節を介して 1,25(OH)₂D 濃度を低下させ、腸管リン吸収を抑制する。

FGF23 の作用機序

FGF23 の産生は、主に骨細胞により担われているものと考えられている¹²⁾。一方、FGF23 の作用は腎臓や副甲状腺で認められる。このことは、FGF1 (酸性 FGF) や FGF2 (塩基性 FGF) などの FGF ファミリーメンバーが局所因子として作用するのに対し、FGF23 は全身性因子として機能することを示している。したがって、腎臓や副甲状腺には FGF23 に対する特異的な受容体が存在するものと予想された。従来、FGF ファミリーメンバーは、4 種類の遺伝子から選択的スプライシングにより産生されるいくつかの FGF 受容体に結合することにより、作用を発揮することが示されてきた²⁾。一方、FGF23 のこれらの FGF 受容体に対する親和性は低いことが明らかにされた¹³⁾。したがって、FGF23 は単独の FGF 受容体に結合して作用するものではないと想定された。そこで、腎臓で FGF23 に結合する蛋白の検討などから、Klotho とある種の FGF 受容体の複合体が FGF23 への特異的受容体として機能することが明らかにされた^{13,14)}。実際、Klotho 発現が非常に低下している *Klotho* マウスは、高リン血症、高 1,25(OH)₂D 血症を示すことが明らかにされていた¹⁵⁾。FGF23 の同定後 *FGF23* ノックアウトマウスが作製され、本マウスも *Klotho* マウスと同様の生化学所見を呈することが明らかとなった^{16,17)}。したがって、FGF23 と Klotho は同一のシグナル伝達系に作用するものと考えられた。

Klotho は、細胞膜一回貫通構造を示す蛋白である。Klotho の細胞内領域は非常に短く、Klotho 単独では細胞内へ情報を伝達することは困難であると考えられてきた。Klotho は、腎臓遠位尿管や副甲状腺、脈絡叢などの限られた組織に発現が認められる¹⁵⁾。このことが、FGF23 作用の組織特異性を規定するものと想定された。ただし、腎臓では Klotho は遠位尿管に認められるのに対し、FGF23 の作用は近位尿管で発現する。この Klotho 発現部位と FGF23 作用発現部位の相違の機序は、現状でも明らかではない。さらに後述のように、近年、Klotho 非依存性の FGF23 作用の存在が提唱されている。

FGF23 作用異常による疾患(表)

FGF23 の同定後、FGF23 作用異常により種々のリン代謝異常症が惹起されることが明らかにされた。FGF23 は血中リンと 1,25(OH)₂D 濃度を低下させるため、過剰な FGF23 活性により低リン血症、低～正 1,25(OH)₂D 血症を特徴とする疾患が惹起されると想定される。実際、前述の XLHR や ADHR、TIO に加え、いくつかの低リン血症性疾患患者が高 FGF23 血症を示すことが報告されている(表)。逆に Fanconi 症候群やビタミン D 欠乏など、FGF23 作用によらないと考えられる低リン血症患者では、FGF23 はむしろ低値を示す¹⁸⁾。これらの結果は、高 FGF23 血症を伴う低リン血症患者は、過剰な FGF23 作用による FGF23 関連低リン血症性疾患と考えられること、また、FGF23 測定が低リン血症性疾患の病因の鑑別に有用であることを示している。一方、TIO では責任腫瘍が、その他の FGF23 関連低リン血症性疾患では骨が FGF23 を過剰産生していると想定されている。ただし、例えば遺伝性低リン血症性疾患の原因遺伝子である *phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome* (PHEX)¹⁹⁾ や *dentin matrix protein* (DMP)^{20,21)}、*ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1* (ENPP1)^{22,23)} などがコードする蛋白がどのような機序により FGF23 過剰産生を惹起しているのかは、必ずしも明らかではない。

一方、FGF23 ノックアウトマウスと同様に高リン血症や高 1,25(OH)₂D 血症、大関節周囲などの異所性石灰化を特徴とする劣性疾患が高リン血症性家族性腫瘍状石灰沈着症 (hyperphosphatemic familial tumoral calcinosis : HFTC) である。本疾患の生化学所見は、FGF23 関連低リン血症性疾患の鏡像であることから、HFTC は FGF23 作用障害により惹起される疾患であることが想定された。実際、FGF23 の同

表 FGF23 作用異常による疾患

FGF23 作用過剰(低リン血症性くる病・骨軟化症)
X 染色体優性低リン血症性くる病 (XLHR)
<i>PHEX</i> 遺伝子変異
常染色体優性低リン血症性くる病 (ADHR)
<i>FGF23</i> 遺伝子変異
常染色体劣性低リン血症性くる病 1 (ARHR1)
<i>DMP1</i> 遺伝子変異
常染色体劣性低リン血症性くる病 2 (ARHR2)
<i>ENPP1</i> 遺伝子変異
McCune-Albright 症候群/線維性骨異形成症
<i>GNAS1</i> 遺伝子変異
歯の異常, 異所性石灰化を伴う低リン血症性疾患
<i>FAM20C</i> 遺伝子変異
皮膚, 骨病変を伴う低リン血症性疾患: <i>HRAS</i> , <i>NRAS</i> 遺伝子変異
腫瘍性くる病・骨軟化症
含糖酸化鉄, ポリマルトース鉄による低リン血症性骨軟化症 など
FGF23 作用障害(高リン血症性家族性腫瘍状石灰沈着症):
<i>FGF23</i> 遺伝子変異
<i>GALNT3</i> 遺伝子変異
<i>Klotho</i> 遺伝子変異
XLHR : X-linked hypophosphatemic rickets
ADHR : autosomal dominant hypophosphatemic rickets
ARHR : autosomal recessive hypophosphatemic rickets
<i>PHEX</i> : <i>phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome</i>
<i>FGF23</i> : <i>fibroblast growth factor 23</i>
<i>DMP1</i> : <i>dentin matrix protein 1</i>
<i>ENPP1</i> : <i>ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1</i>
<i>GNAS1</i> : <i>guanine nucleotide binding protein, alpha stimulating</i>
<i>FAM20C</i> : <i>family with sequence similarity 20, member C</i>
<i>HRAS</i> : <i>Harvey rat sarcoma viral oncogene homologue</i>
<i>NRAS</i> : <i>neuroblastoma ras oncogene</i>
<i>GALNT3</i> : <i>UDP-N-acetyl-alpha-D-galactosamine : polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 3</i>

定後、HFTC の原因遺伝子が複数同定された(表)。FGF23 遺伝子変異では、変異 FGF23 蛋白がゴルジ体などに蓄積し全長 FGF23 蛋白の分泌が障害される²⁴⁾。一方、*UDP-N-acetyl-alpha-D-galactosamine : polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 3* (*GALNT3*) 遺伝子は、蛋白のセリンやスレオニン残基に、ムチン型 O 型糖鎖の最初の糖として N-acetylgalactosamine を付加する酵素をコードしている。FGF23 蛋白の一部は、¹⁷⁹Arg と ¹⁸⁰Ser の間でプロセッシングを受け、不活性なフラグメントに分解される²⁵⁾(図 1)。FGF23 はこのプロセッシング部位の N 端側に FGF 相同領

域を有している。GALNT3 遺伝子産物は、プロセッシング部位近傍の¹⁷⁸Thr に糖鎖を付加することにより、FGF23 蛋白のプロセッシングを阻害するように機能する^{26,27}。したがって GALNT3 遺伝子不活性型変異を有する患者では²⁸、FGF23 蛋白のプロセッシングが亢進し、活性を有する全長 FGF23 蛋白が減少するため、FGF23 作用障害が惹起されるものと考えられている。さらに *Klotho* 遺伝子変異を有する患者では²⁹、*Klotho* が FGF23 に対する受容体の一部として機能していることから、FGF23 作用障害が生じる。したがって *Klotho* 遺伝子変異による HFTC は、ホルモン不応症の一つと考えられる。これらの結果は、FGF23 が生理的にも血中リンやビタミン D 代謝の調節因子として機能していること、したがって FGF23 はリン調節ホルモンであることを示している。

FGF23 と CKD-MBD

FGF23 の測定法の開発後、種々の疾患患者の FGF23 濃度が検討され^{30,31}、CKD 患者では FGF23 濃度が高値を示すことが明らかとなった³²。特に末期腎不全患者では FGF23 は著明な高値となりうる。従来、CKD に伴うミネラル代謝異常としては二次性副甲状腺機能亢進症が重視されてきた。すなわち、腎機能の低下に伴うリン排泄や 1,25(OH)₂D 濃度の低下、これらに伴う高カルシウム血症、副甲状腺での Ca 感受受容体やビタミン D 受容体発現の低下により、PTH の発現や分泌が亢進するものと考えられてきた。一方、CKD の進行に伴うミネラル代謝異常の変化を検討した成績によると、血清リンや Ca 濃度異常の発現に先駆けて PTH が上昇し始めることが明らかとなった³³。1,25(OH)₂D は CKD 早期から低下し始めることから、この 1,25(OH)₂D の低下は PTH の上昇に寄与しているものと推定される。しかし、少なくとも CKD の進行に伴い PTH が上昇し始める時点では、低カルシウム血症や高リン血症により高 PTH 血症が惹起されているものではないと考えられる。

さらに FGF23 は、CKD の進行に伴い、この PTH の上昇に先んじて生じることが報告された³³。すなわち、血中 Ca やリン濃度の上昇に先んじて FGF23 は上昇し始める。FGF23 の産生調節機構の詳細については、現状でも不明な点が残されている。しかし 1,25(OH)₂D が FGF23 産生を促進することは、いくつかの検討により確認されている^{34,35}。CKD の上昇に伴い FGF23 が上昇し始める時期には、血中 Ca やリン濃度の異常は認められず、また 1,25(OH)₂D 濃度も少なくとも上昇はしていない。したがって、

CKD 初期に上昇し始める FGF23 がどのような機序によるものであるのかは、現状では明らかではない。

FGF23 は、腎機能が完全には廃絶していない CKD 患者で上昇していることから、この FGF23 がどのような作用を發揮しているのかが問題となる。CKD モデル動物に FGF23 作用を阻害する抗体を投与する実験では、FGF23 作用の阻害により尿中リン排泄が減少し、血中リン濃度が上昇することが明らかとなった³⁶。したがって CKD 早期に上昇し始める FGF23 は、尿中リン排泄を促進し、血中リン濃度の上昇を予防するように作用しているものと考えられる。一方、高 FGF23 抗体の投与により血中 1,25(OH)₂D 濃度は上昇することが示された³⁶。したがって CKD 早期に高値となる FGF23 は、1,25(OH)₂D 濃度を低下させ、二次性副甲状腺機能亢進症の発症には促進的に作用する可能性が考えられる。ただし、FGF23 は副甲状腺に作用し、PTH の産生や分泌を抑制することが報告されていることから、FGF23 の二次性副甲状腺機能亢進症発症に対する影響は複雑である⁹。腎機能障害の進展に伴い、腎臓での *Klotho* や副甲状腺での *Klotho*、FGF 受容体の発現が低下することが報告されている^{37,38}。このため、進行した CKD 患者では、FGF23 によるリン利尿促進作用が発現しにくくなり、腎機能障害の進展によるリン排泄障害と相まって、高リン血症が発症するものと考えられる。また、二次性副甲状腺機能亢進症に関しても、CKD の進行に伴い FGF23 による PTH の産生、分泌抑制効果が発現しなくなり、前述の低カルシウム血症、高リン血症、低 1,25(OH)₂D 血症により病態が進行するものと思われる。

FGF23 と有害事象

CKD、特に末期腎不全患者では、高リン血症が異所性石灰化や心血管イベント、さらには生命予後悪化のリスクと考えられている。そこで、リン代謝に関連する FGF23 と種々の有害事象との関連が主に疫学研究により検討された。Wolf らは、血液透析開始時の FGF23 の値がその後 1 年間の生命予後の悪化と関連することを報告した³⁹。すなわち、FGF23 高値群では透析開始後 1 年間の生命予後が悪いことが示された。この結果を説明する機序として、FGF23 は低リン血症を惹起するホルモンであることから、高リン血症が FGF23 を上昇させ、生命予後も悪化させることが考えられた。しかし、血清リン濃度や種々の因子で補正した後も、FGF23 の値と生命予後の関連は有意であった。したがって、FGF23 は血中リン濃度とは独立して生命予後と

関連するものと想定された。

この報告以降、FGF23 の高値は心血管イベントや血管拡張障害、左室肥大、動脈硬化、大動脈や冠動脈の石灰化、左室駆出率、心不全、脳卒中、心房細動など、さまざまな心血管系有害事象と関連することが報告されている⁴⁰⁾。この心血管系に加え、FGF23 の高値は骨密度の低下や骨折、CKD の進行、アルブミン尿、移植腎の機能不全、急性腎障害、低 HDL 血症や高中性脂肪血症、インスリン分泌の低下など、非常に多くの有害事象と関連するとも報告された⁴⁰⁾。また、CKD 患者のみではなく、地域住民においても FGF23 の高値といくつかの有害事象の関連が報告されている。ただし、これらの FGF23 の高値と有害事象との関連は、必ずしもすべての検討で認められるわけではない。検討対象の規模や統計学的手法の相違により、これら多くの報告を一律に比較することはできないものの、FGF23 の高値と死亡率や心肥大、冠動脈石灰化や骨折などとの間に相関を認めない成績も存在する⁴⁰⁾。

FGF23 の高値と種々の有害事象の相関は、必ずしも FGF23 がこれらの事象を惹起しているという因果関係を示すものではない。一方 Wolf らは、FGF23 が Klotho 非依存性に心肥大を惹起するという成績を発表している⁴¹⁾。すなわち、FGF2 が FGF 受容体～extracellular regulated kinase (Erk)系を介して心肥大を惹起することは従来から知られていた。彼らは *in vivo* および *in vitro* の検討により、FGF23 が心筋細胞に作用し、FGF 受容体～phospholipase C～calcineurin 系を介して心肥大を惹起することを報告した⁴¹⁾。ただし、心筋細胞には Klotho は発現していない。前述のように、FGF23 の単独の FGF 受容体に対する親和性は低いことから、心筋細胞において FGF23 がどのように作用するかは明らかではない。FGF1 や FGF2 などの FGF ファミリーメンバーの FGF 受容体への結合は、ヘパリンやヘパラン硫酸プロテオグリカンにより促進される。Wolf らの報告では、FGF23 の心筋 FGF 受容体への結合には、未同定のヘパラン硫酸プロテオグリカンが関与するものと推定されている。さらに、FGF2 と FGF23 は心筋で FGF 受容体に結合して作用するものと想定されているものの、これらのリガンドが、FGF 受容体下流の Erk と phospholipase C という異なる細胞内情報伝達系を使い分ける機序も不明である。また本報告では、FGF23 が高値を示す *Klotho* マウスのヘテロ接合体やホモ接合体は心肥大を呈し、体重補正した心重量が野生型マウスより高値であると報告されている⁴¹⁾。一方、野生型マウスと *Klotho* ノックアウトマウスのヘテロ接合体やホモ接合体の間で、体重補正した心重量に相違を認めな

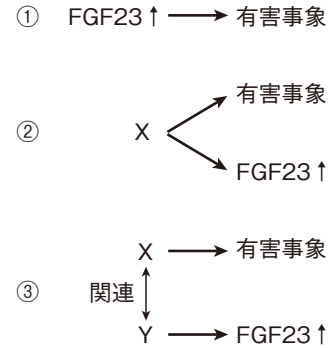


図 3 FGF23 と有害事象

FGF23 と種々の有害事象との相関の機序としては、① FGF23 が種々の臓器に作用し有害事象を惹起している、② 何らかの因子が FGF23 の高値と有害事象の両者を惹起している、③ FGF23 の高値と有害事象を惹起している因子は別個であるが、それらが関連している、などの可能性が考えられる。

いという成績も報告されている⁴²⁾。したがって、実際に FGF23 が Klotho 非依存性に直接心筋細胞に作用しうるかどうかについてはさらに検討が必要と考えられる。また、FGF23 が直接心筋細胞に作用しうるとしても、この結果が FGF23 の高値と骨や腎臓、代謝関連の有害事象との相関を説明することができるかどうかは明らかではない。現状では、FGF23 の高値と種々の有害事象との相関の機序としては、① FGF23 が種々の臓器に作用して有害事象を惹起している、② 何らかの因子が FGF23 の高値と有害事象の両者を惹起している、③ FGF23 の高値と有害事象を惹起している因子は別個であるが、それらが関連している、など、さまざまな可能性が残されているものと考えられる(図 3)。

FGF23 と Klotho

前述の心筋細胞への作用に加え、FGF23 は Klotho 依存性とともに、Klotho 非依存性にも PTH 分泌を抑制することが報告された⁴³⁾。しかし、この場合にも FGF23 が Klotho 非依存性にどのように副甲状腺細胞に作用できるのかは明らかにされていない。また、Klotho は Na^+ 、 K^+ -ATPase 活性を介して低カルシウム血症に対する PTH 分泌に必要なほどの成績が報告されている⁴⁴⁾。すなわち、副甲状腺における Klotho は PTH 分泌にむしろ促進的に作用するとの成績である。PTH の産生や分泌は、血中 Ca やリン、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ など、多くの因子により影響を受ける。特に、ヒトにおいて FGF23 により PTH の産生や分泌がどのように調節されているのかについては、必ずしも十分な知見が得られていない。したがって FGF23 の副甲状腺に対する作用について

も、今後の更なる検討が必要である。

一方、*FGF23* ノックアウトマウスと *Klotho* マウスの表現型は非常に類似している。このことは、前述のように *FGF23* と *Klotho* が共通の情報伝達系に作用していることを示唆している。*FGF23* の *Klotho* 非依存性作用が生理的などのように重要であるのかの検討においては、*FGF23* ノックアウトマウスと *Klotho* マウスのより詳細な検討が有用と考えられる。

おわりに

FGF23 がリン調節ホルモンとして機能することは確実に考えられる。実際、*FGF23* 作用異常によりリン代謝異常症が惹起され、過剰な *FGF23* 作用による疾患に対し、*FGF23* 作用を阻害する抗体が有望であることが明らかにされた⁴⁵⁾。一方、CKD 初期に上昇する *FGF23* は高リン血症の発症を予防するように作用すると考えられるものの、末期腎不全患者における著明な *FGF23* 高値の意義については必ずしも明らかではない。このため、リン吸着薬により *FGF23* の低下が報告されているものの⁴⁶⁾、この *FGF23* の低下が臨床的にどのような意義を持つのかは不明である。今後、*FGF23* の産生調節機序や *FGF23* の *Klotho* 非依存性作用などが明らかにされるとともに、*FGF23* 作用を調節する手段が開発されることにより、CKD 患者における *FGF23* の意義もより明らかになるものと期待される。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文献

- Brown EM, Gamba G, Riccardi D, Lombardi M, Butters R, Kifor O, Sun A, Hediger MA, Lytton J, Hebert SC. Cloning and characterization of an extracellular Ca(2+)-sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 1993 ; 366 : 575-580.
- Itoh N, Ornitz DM. Evolution of the Fgf and Fgfr gene families. *Trends Genet* 2004 ; 20 : 563-569.
- Yamashita T, Yoshioka M, Itoh N. Identification of a novel fibroblast growth factor, FGF-23, preferentially expressed in the ventrolateral thalamic nucleus of the brain. *Biochem Biophys Res Commun* 2000 ; 277 : 494-498.
- ADHR Consortium. Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nat Genet* 2000 ; 26 : 345-348.
- Shimada T, Mizutani S, Muto T, Yoneya T, Hino R, Takeda S, Takeuchi Y, Fujita T, Fukumoto S, Yamashita T. Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 ; 98 : 6500-6505.
- 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.
- Baxter LA, DeLuca HF. Stimulation of 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase by phosphate depletion. *J Biol Chem* 1976 ; 251 : 3158-3161.
- Hughes MR, Brumbaugh PF, Hussler MR, Wergedal JE, Baylink DJ. Regulation of serum 1alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 by calcium and phosphate in the rat. *Science* 1975 ; 190 : 578-580.
- 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.
- Andrukhova O, Slavic S, Smorodchenko A, Zeitz U, Shalhoub V, Lanske B, Pohl EE, Erben RG. FGF23 regulates renal sodium handling and blood pressure. *EMBO Mol Med* 2014 ; 6 : 744-759.
- Andrukhova O, Smorodchenko A, Egerbacher M, Streicher C, Zeitz U, Goetz R, Shalhoub V, Mohammadi M, Pohl EE, Lanske B, Erben RG. FGF23 promotes renal calcium reabsorption through the TRPV5 channel. *EMBO J* 2014 ; 33 : 229-246.
- Lanske B, Densmore MJ, Erben RG. Vitamin D endocrine system and osteocytes. *Bonekey Rep* 2014 ; 3 : 494.
- 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.
- Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, Kawaguchi H, Suga T, Utsugi T, Ohyama Y, Kurabayashi M, Kaname T, Kume E, Iwasaki H, Iida A, Shiraki-Iida T, Nishikawa S, Nagai R, Nabeshima YI. Mutation of the mouse *klotho* gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 1997 ; 390 : 45-51.
- Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y, Hasegawa H, Takeuchi Y, Fujita T, Fukumoto S, Tomizuka K, Yamashita T. Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. *J Clin Invest* 2004 ; 113 : 561-568.
- Sitara D, Razzaque MS, Hesse M, Yoganathan S, Taguchi T, Erben RG, Juppner H, Lanske B. Homozygous ablation of fibroblast growth factor-23 results in hyperphosphatemia and impaired skeletogenesis, and reverses hypophosphatemia in PheX-deficient mice. *Matrix Biol* 2004 ; 23 : 421-432.
- Endo I, Fukumoto S, Ozono K, Namba N, Tanaka H, Inoue D, Minagawa M, Sugimoto T, Yamauchi M, Michigami T, Matsumoto T. Clinical usefulness of measurement of fibroblast growth factor 23 (FGF23) in hypophosphatemic patients : proposal of diagnostic criteria using FGF23 measurement. *Bone* 2008 ; 42 :

- 1235-1239.
19. The HYP Consortium. A gene (PEX) with homologies to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *Nat Genet* 1995 ; 11 : 130-136.
 20. Feng JQ, Ward LM, Liu S, Lu Y, Xie Y, Yuan B, Yu X, Rauch F, Davis SI, Zhang S, Rios H, Drezner MK, Quarles LD, Bonewald LF, White KE. Loss of DMP1 causes rickets and osteomalacia and identifies a role for osteocytes in mineral metabolism. *Nat Genet* 2006 ; 38 : 1310-1315.
 21. Lorenz-Depiereux B, Bastepe M, Benet-Pages A, Amyere M, Wagenstaller J, Muller-Barth U, Badenhop K, Kaiser SM, Rittmaster RS, Shlossberg AH, Olivares JL, Loris C, Ramos FJ, Glorieux F, Vikkula M, Juppner H, Strom TM. DMP1 mutations in autosomal recessive hypophosphatemia implicate a bone matrix protein in the regulation of phosphate homeostasis. *Nat Genet* 2006 ; 38 : 1248-1250.
 22. Levy-Litan V, Hershkovitz E, Avizov L, Leventhal N, Bercovich D, Chalifa-Caspi V, Manor E, Buriakovsky S, Hadad Y, Goding J, Parvari R. Autosomal-recessive hypophosphatemic rickets is associated with an inactivation mutation in the ENPP1 gene. *Am J Hum Genet* 2010 ; 86 : 273-278.
 23. Lorenz-Depiereux B, Schnabel D, Tiosano D, Hausler G, Strom TM. Loss-of-function ENPP1 mutations cause both generalized arterial calcification of infancy and autosomal-recessive hypophosphatemic rickets. *Am J Hum Genet* 2010 ; 86 : 267-272.
 24. Araya K, Fukumoto S, Backenroth R, Takeuchi Y, Nakayama K, Ito N, Yoshii N, Yamazaki Y, Yamashita T, Silver J, Igarashi T, Fujita T. A novel mutation in fibroblast growth factor 23 gene as a cause of tumoral calcinosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 ; 90 : 5523-5527.
 25. Shimada T, Muto T, Urakawa I, Yoneya T, Yamazaki Y, Okawa K, Takeuchi Y, Fujita T, Fukumoto S, Yamashita T. Mutant FGF-23 responsible for autosomal dominant hypophosphatemic rickets is resistant to proteolytic cleavage and causes hypophosphatemia *in vivo*. *Endocrinology* 2002 ; 143 : 3179-3182.
 26. Kato K, Jeanneau C, Tarp MA, Benet-Pages A, Lorenz-Depiereux B, Bennett EP, Mandel U, Strom TM, Clausen H. Polypeptide GalNAc-transferase T3 and familial tumoral calcinosis. Secretion of fibroblast growth factor 23 requires O-glycosylation. *J Biol Chem* 2006 ; 281 : 18370-18377.
 27. Frishberg Y, Ito N, Rinat C, Yamazaki Y, Feinstein S, Urakawa I, Navon-Elkan P, Becker-Cohen R, Yamashita T, Araya K, Igarashi T, Fujita T, Fukumoto S. Hyperostosis-hyperphosphatemia syndrome : a congenital disorder of O-glycosylation associated with augmented processing of fibroblast growth factor 23. *J Bone Miner Res* 2007 ; 22 : 235-242.
 28. Topaz O, Shurman DL, Bergman R, Indelman M, Ratajczak P, Mizrahi M, Khamaysi Z, Behar D, Petronius D, Friedman V, Zelikovic I, Raimer S, Metzker A, Richard G, Sprecher E. Mutations in GALNT3, encoding a protein involved in O-linked glycosylation, cause familial tumoral calcinosis. *Nat Genet* 2004 ; 36 : 579-581.
 29. Ichikawa S, Imel EA, Kreiter ML, Yu X, Mackenzie DS, Sorenson AH, Goetz R, Mohammadi M, White KE, Econs MJ. A homozygous missense mutation in human KLOTHO causes severe tumoral calcinosis. *J Clin Invest* 2007 ; 117 : 2684-2691.
 30. Jonsson KB, Zahradnik R, Larsson T, White KE, Sugimoto T, Imanishi Y, Yamamoto T, Hampson G, Koshiyama H, Ljunggren O, Oba K, Yang IM, Miyauchi 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.
 31. Yamazaki Y, Okazaki R, Shibata M, Hasegawa Y, Satoh K, Tajima T, Takeuchi Y, Fujita T, Nakahara K, Yamashita T, Fukumoto S. Increased circulatory level of biologically active full-length FGF-23 in patients with hypophosphatemic rickets/osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ; 87 : 4957-4960.
 32. Weber TJ, Liu S, Indridason OS, Quarles LD. Serum FGF23 levels in normal and disordered phosphorus homeostasis. *J Bone Miner Res* 2003 ; 18 : 1227-1234.
 33. Isakova T, Wahl P, Vargas GS, Gutierrez 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.
 34. Saito H, Maeda A, Ohtomo S, Hirata M, Kusano K, Kato S, Ogata E, Segawa H, Miyamoto K, Fukushima N. Circulating FGF-23 is regulated by 1alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 and phosphorus *in vivo*. *J Biol Chem* 2005 ; 280 : 2543-2549.
 35. Barthel TK, Mathern DR, Whitfield GK, Haussler CA, Hopper HA, Hsieh JC, Slater SA, Hsieh G, Kaczmarek M, Jurutka PW, Kolek OI, Ghishan FK, Haussler MR. 1,25-Dihydroxyvitamin D3/VDR-mediated induction of FGF23 as well as transcriptional control of other bone anabolic and catabolic genes that orchestrate the regulation of phosphate and calcium mineral metabolism. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007 ; 103 : 381-388.
 36. 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.
 37. 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 FGF receptor 1 in hyperplastic parathyroid glands from uremic patients. *Kidney Int* 2010 ; 77 : 232-238.
 38. Koh N, Fujimori T, Nishiguchi S, Tamori A, Shiomi S, Nakatani T, Sugimura K, Kishimoto T, Kinoshita S, Kuroki T, Nabeshima Y. Severely reduced production of klotho in human chronic renal failure kidney. *Biochem Biophys Res Commun* 2001 ; 280 : 1015-1020.
 39. Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, Smith K, Lee H, Thadhani R, Juppner H, Wolf M. Fibro-

- blast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 584-592.
40. Fukumoto S, Shimizu Y. Fibroblast growth factor 23 as a phosphotropic hormone and beyond. *J Bone Miner Metab* 2011 ; 29 : 507-514.
41. Faul C, Amaral AP, Oskouei B, Hu MC, Sloan A, Isakova T, Gutierrez OM, Aguillon-Prada R, Lincoln J, Hare JM, Mundel P, Morales A, Scialla J, Fischer M, Soliman EZ, Chen J, Go AS, Rosas SE, Nessel L, Townsend RR, Feldman HI, St John Sutton M, Ojo A, Gadegbeku C, Di Marco GS, Reuter S, Kentrup D, Tiemann K, Brand M, Hill JA, Moe OW, Kuro OM, Kusek JW, Keane MG, Wolf M. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* 2011 ; 121 : 4393-4408.
42. Agarwal I, Ide N, Ix JH, Kestenbaum B, Lanske B, Schiller NB, Whooley MA, Mukamal KJ. Fibroblast growth factor-23 and cardiac structure and function. *J Am Heart Assoc* 2014 ; 3 : e000584.
43. 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.
44. 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.
45. Carpenter TO, Imel EA, Ruppe MD, Weber TJ, Klausner MA, Wooddell MM, Kawakami T, Ito T, Zhang X, Humphrey J, Insogna KL, Peacock M. Randomized trial of the anti-FGF23 antibody KRN23 in X-linked hypophosphatemia. *J Clin Invest* 2014 ; 124 : 1587-1597.
46. Lin HH, Liou HH, Wu MS, Lin CY, Huang CC. Long-term sevelamer treatment lowers serum FGF23 accompanied with increasing serum Klotho levels in chronic hemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 2014 ; 19 : 672-678.