

特別講演

主催 埼玉医科大学 ゲノム医学研究センター 病態生理部門,

後援 埼玉医科大学 医学教育センター 卒後教育委員会

平成21年2月20日 於 埼玉医科大学 ゲノム医学研究センター 会議室

FGF23によるミネラル代謝調節機構とその異常

福本 誠二

(東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科 講師)

線維芽細胞増殖因子 (Fibroblast growth factor: FGF) 23はFGF15に対する相同性によりクローニングされた液性因子であり, FGF19やFGF21と共にFGF19サブファミリーに属している. FGF23遺伝子は251個のアミノ酸からな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個のアミノ酸からなるものと考えられている. 一部のFGF23蛋白はfurinなどによりプロセッシングを受けることが明らかとなっている. プロセッシングを受けない全長FGF23は生物活性を有するのに対し, プロセッシングを受けた後のN端およびC端フラグメントは不活性であることが報告されている.

血中リン濃度は, 主に腸管からのリン吸収, 腎尿細管でのリン再吸収により調節されており, なかでも腎尿細管でのリン再吸収がリン濃度の調節に最も重要と考えられている. 糸球体で濾過されたリンは大部分が近位尿細管で再吸収されるが, この近位尿細管での生理的リン再吸収を担う分子が2a型, および2c型ナトリウム-リン共輸送体である. 種々の解析から, FGF23は2a型および2c型ナトリウム-リン共輸送体の腎尿細管での発現を低下させることによりリン再吸収を抑制することが明らかにされた. 同時にFGF23は, 活性型ビタミンD3[1,25(OH)2D3]産生酵素である 1α -水酸化酵素発現を低下させると共に, 1,25(OH)2D3をより活性の低い代謝物へと変換する24-水酸化酵素の発現を促進することにより血中1,25(OH)2D濃度を低下させる. 1,25(OH)2D3は腸管リン再吸収を促進するホルモンであるため, FGF23は腎尿細管リン再吸収と血中1,25(OH)2D濃度の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.

FGF23の同定後, いくつかの低リン血症性くる病/骨軟化症がFGF23の作用異常により惹起されることが明らかにされた. すなわち3種類の遺伝性疾患, 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), 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), 常染色体劣性低リン血症性くる病/骨軟化症 (Autosomal recessive hypophosphatemic rickets/osteomalacia: ARHR) および腫瘍性くる病/骨軟化症 (Tumor-induced rickets/osteomalacia: TIO) である. 大部分のこれら患者の血中FGF23濃度は高値を示すこと, XLHやARHRモデル動物においてFGF23の過剰産生が認められることなどから, これらの疾患はFGF23産生過剰が原因であることが報告されている. これらの疾患とは逆に, 腎尿細管リン再吸収の亢進を伴う高リン血症と, 高1,25(OH)2D3血症を特徴とする疾患が家族性高リン血症性腫瘍状石灰沈着症 (Familial hyperphosphatemic tumoral calcinosis: FHTC) である. このFHTCの病態はFGF23ノックアウトマウスやKlothoマウスと類似している. FHTCの原因遺伝子としてはFGF23, GALNT3およびKlothoの3種類の遺伝子が同定されている. このうちFGF23およびGALNT3遺伝子異常ではFGF23蛋白のプロセッシングが亢進し, 活性を有する全長FGF23が減少するため, またKlotho遺伝子異常ではFGF23への抵抗性のためFGF23作用障害が惹起されるものと考えられている.

FGF23は骨組織, 特に骨細胞により産生されるものと考えられている. 骨細胞の機能としては, 力学的負荷の感知などに関与していると考えられてきたが, FGF23の同定により骨細胞は液性因子の分泌を介してミネラル代謝を調節するという機能も有していることが明らかとなった. すなわち, 骨はホルモン産生臓器の一つであることを示している. 一方, FGF23は腎臓に作用する因子である. したがってFGF23は骨細胞により産生され, 血液を介して腎臓に作用する全身性

因子と考えられた。このことは、腎臓におけるFGF23の特異的作用を規定する受容体が存在することを示唆している。そこで、腎臓においてFGF23に結合する蛋白の解析などにより、FGF23はFGFR1cと呼ばれるFGFRの一種とKlothoとの複合体に作用することが明らかにされた。実際、KlothoマウスはFGF23ノックアウトマウスと同様に高リン血症、高1,25(OH)2D3血症を示すことも報告され、なかでも血中FGF23濃度が著明な高値を示すことが明らかとなっている。このこ

とは、KlothoマウスではFGF23の作用が障害されていること、すなわちKlothoがFGF23の共受容体として機能していることを示している。

今回、ご講演頂いた福本誠二先生は国内だけでなく、世界的にもFGF23研究の第一人者として活躍されている。一連の研究は臨床と基礎をつなぐ幅広い領域をカバーするものであり、学内の研究者にとっても大変有意義な講演であると感じた。

(文責 ゲノム医学研究センター病態生理部門 福田亨)