

令和 4 年 6 月 6 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03676

研究課題名(和文)ファーストメッセンジャーとしてのリンの作用機序の解明

研究課題名(英文)Study on the actions of phosphate as a first messenger

研究代表者

福本 誠二(FUKUMOTO, Seiji)

徳島大学・先端酵素学研究所・特任教授

研究者番号：30202287

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,000,000円

研究成果の概要(和文)：線維芽細胞増殖因子23(fibroblast growth factor 23: FGF23)は、骨により産生され、血中リン濃度調節に必須のホルモンである。FGF23の作用過剰、作用不足により、それぞれ低リン血症性くる病・骨軟化症、高リン血症性腫瘍状石灰沈着症が惹起される。従って生体には、血中リン濃度やFGF23濃度を調節する機構が備わっている筈である。我々は、FGF23産生調節機構の検討により、骨におけるFGF受容体1がリン感知機構として機能し、FGF23産生を調節すること、このFGF受容体1によるリン感知、血中リン濃度調節機構は、生命の維持に必須であることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

血中電解質濃度が一定の範囲に調節されていることは、生命の維持に必須である。血中カルシウム濃度の感知機構としてカルシウム感知受容体が同定されたことにより、その後シナカルセト、エボカルセト、エテルカルセチドなどのカルシウム感知受容体作動薬が臨床応用され、カルシウム代謝異常症患者のよりよい管理に貢献した。本研究によるリン感知機構の同定は、リン濃度の上昇がFGF受容体1を介して、リン濃度低下作用を有するFGF23産生を促進するというネガティブフィードバック機構の存在を明らかにしたのみならず、今後リン代謝異常症に対する新たなアプローチに繋がる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Fibroblast growth factor 23 (FGF23) is a hormone that is produced by bone and essential for the regulation of serum phosphate level. Excessive and deficient actions of FGF23 result in hypophosphatemia rickets/osteomalacia and hyperphosphatemic tumoral calcinosis, respectively, indicating that there must be a regulatory system to maintain serum phosphate and FGF23 levels in our body. We have revealed that FGF receptor 1 in bone works as a phosphate-sensing mechanism to regulate FGF23 production by analyzing the controlling system of FGF23 production. In addition, this phosphate-sensing by FGF receptor 1 in bone was essential for maintaining normal life span.

研究分野：腎臓内科学関連

キーワード：リン 線維芽細胞増殖因子23 線維芽細胞増殖因子受容体

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

低リン血症は骨石灰化障害を特徴とするくる病や骨軟化症の、逆に高リン血症は異所性石灰化の原因となる。従って、血中リン濃度は厳密に調節されている必要がある。線維芽細胞増殖因子23 (fibroblast growth factor 23: FGF23)は、骨により産生され、腎臓などに作用することにより血中リン濃度を低下させるホルモンである。FGF23遺伝子の転写、翻訳により産生されるFGF23蛋白の一部は、Arg-X-X-Arg配列を認識する酵素により切断され、不活性なペプチドに分解される。このFGF23蛋白の切断は、*GALNT3*遺伝子産物であるGalNAc-T3により阻害される。逆にリンは骨におけるFGF23産生を調節するものと想定されるものの、その機序は不明である。

### 2. 研究の目的

リンは、副甲状腺ホルモン(parathyroid hormone: PTH)分泌や血管平滑筋細胞の分化を調節するなど、ファーストメッセンジャーとしても作用することが明らかにされてきた。そこで本研究では、リンによるFGF23産生調節機構を明らかにするとともに、このリン感知機構の生体における意義を解明することを目的とする。

### 3. 研究の方法

通常リン食と高リン食で飼育したマウスの血中リンや FGF23 濃度、骨における *Fgf23*、*Galnt3* 産生などを検討することにより、リン負荷に対する *in vivo* の反応を検討した。さらに *in vitro* 実験で、細胞外リン濃度の上昇に反応する細胞株を検索した。リンに反応する細胞株を用い、細胞外リン濃度の上昇により活性化される細胞内情報伝達系、その活性化を惹起する細胞膜上の分子を検索した。同定された細胞膜上の分子のノックアウトマウスを作成し、本分子の血中リン濃度調節などにおける作用を検討した。

### 4. 研究成果

高リン食により、マウスの血中リン濃度、FGF23 濃度が上昇した。一方大腿骨では、*Fgf23* の産生は亢進しておらず、*Galnt3* の発現が上昇していた。細胞外リン濃度の上昇は、骨芽細胞様細胞株 UMR-106 の *Galnt3* 遺伝子発現を亢進させた。この *Galnt3* 発現の亢進は、細胞外リン濃度の上昇による extracellular signal-regulated kinase (ERK) のリン酸化、その下流の *Egr-1* 遺伝子などの発現促進を介することが明らかとなった。ERK の活性化は、細胞膜上の receptor tyrosine kinase (RTK) により惹起されることが知られている。そこで細胞外リン濃度の上昇により活性化される RTK を、抗リン酸化チロシン抗体を用いた LC-MS/MS で検索し、FGF 受容体 1 (FGFR1) を同定した。骨特異的 *Fgfr1* 遺伝子ノックアウトマウスでは、高リン食による *Galnt3* 発現上昇が抑制されており、FGFR1 は *in vivo* でもリン感知機構として機能していることが明らかとなった。さらに骨特異的 *Fgfr1* 遺伝子ノックアウトマウスは、正常食飼育時にも高リン血漿を示し、生後 22 週以降体重増加が停止、むしろ減少に転じ、寿命も短縮していることが明らかとなった(図 1)(*Biochem Biophys Res Commun* 27:101107,2021)。従って、骨における FGFR1 によるリン感知は、生命の維持に必須と考えられた。

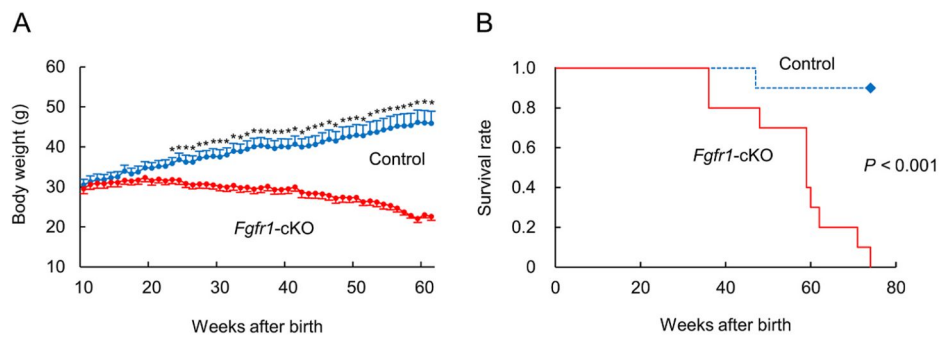


図1. 野生型マウスと骨特異的 *Fgfr1* ノックアウトマウスの体重と生存率

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Takashi Yuichi, Fukumoto Seiji	4. 巻 29
2. 論文標題 Fibroblast growth factor receptor as a potential candidate for phosphate sensing	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Current Opinion in Nephrology & Hypertension	6. 最初と最後の頁 446 ~ 452
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MNH.0000000000000618	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Takashi Y., Fukumoto S.	4. 巻 43
2. 論文標題 Phosphate-sensing and regulatory mechanism of FGF23 production	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Endocrinological Investigation	6. 最初と最後の頁 877 ~ 883
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s40618-020-01205-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Fukumoto S, Takashi Y, Tsoumpra MK, Sawatsubashi S, Matsumoto T	4. 巻 38
2. 論文標題 How do we sense phosphate to regulate serum phosphate level?	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Bone Miner Metab	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00774-019-01066-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Takashi Yuichi, Sawatsubashi Shun, Endo Itsuro, Ohnishi Yukiyo, Abe Masahiro, Matsuhisa Munehide, Kawanami Daiji, Matsumoto Toshio, Fukumoto Seiji	4. 巻 27
2. 論文標題 Skeletal FGFR1 signaling is necessary for regulation of serum phosphate level by FGF23 and normal life span	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemistry and Biophysics Reports	6. 最初と最後の頁 101107 ~ 101107
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2021.101107	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takashi Yuichi, Kawanami Daiji, Fukumoto Seiji	4. 巻 19
2. 論文標題 FGF23 and Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Current Osteoporosis Reports	6. 最初と最後の頁 669 ~ 675
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11914-021-00709-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takashi Yuichi, Fukumoto Seiji	4. 巻 1362
2. 論文標題 Phosphate-Sensing	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Advances in Experimental Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 27 ~ 35
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-3-030-91623-7_4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	沢津橋 俊  (SAWATSUBASHI Shun)  (70535103)	徳島大学・先端酵素学研究所・特任准教授    (16101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------