

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 1 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2009～2011

課題番号：21390284

研究課題名（和文） 線維芽細胞増殖因子 23 によるミネラル代謝調節機構の解明

研究課題名（英文） Regulatory mechanisms of mineral homeostasis by FGF23

研究代表者

福本 誠二 (FUKUMOTO SEIJI)

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：30202287

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、主に腎臓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。過剰な FGF23 活性により、いくつかの低リン血症性くる病/骨軟化症が惹起されること、慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD) 患者では血中 FGF23 濃度が高値を示すことが明らかにされていた。一方、低リン血症性くる病/骨軟化症患者において過剰な FGF23 活性が惹起される機序や、CKD 患者において高値を示す FGF23 の意義については不明であった。我々は、複数の遺伝子の変異により高 FGF23 血症による低リン血症性くる病が惹起されること、また低リン血症性くる病モデルマウスにおいて FGF23 活性を阻害することが病態の改善に有効であることを明らかにした。さらに CKD 患者において高値を示す FGF23 は、高リン血症の発症に予防的に作用することを明らかにした。従って FGF23 は、健常者、および病的状態におけるリン代謝において中心的役割を果たす液性因子であることが確認された。

研究成果の概要（英文）：Fibroblast growth factor 23 (FGF23) is a hormone that is produced by bone and lowers serum phosphate level by acting mainly on kidney. It has been shown that excess actions of FGF23 cause several kinds of hypophosphatemic rickets/osteomalacia. In addition circulatory FGF23 level was shown to be high in patients with chronic kidney disease (CKD). However, it has been unknown what induces excess actions of FGF23 in patients with hypophosphatemic rickets/osteomalacia and whether high FGF23 in patients with CKD has any significant role in phosphate metabolism. We have reported that mutations in several genes cause hypophosphatemic rickets by increasing serum level of FGF23 and the inhibition of FGF23 activity can improve disease status in a model mouse of hypophosphatemic rickets. Furthermore, increased FGF23 in patients with CKD has been shown to work to prevent the development of hyperphosphatemia. These results indicate that FGF23 has a pivotal role in phosphate metabolism both in healthy people and patients with abnormal phosphate levels.

交付決定額

(金額単位：円)

|         | 直接経費       | 間接経費      | 合計         |
|---------|------------|-----------|------------|
| 2009 年度 | 6,700,000  | 2,010,000 | 8,710,000  |
| 2010 年度 | 3,600,000  | 1,080,000 | 4,680,000  |
| 2011 年度 | 3,600,000  | 1,080,000 | 4,680,000  |
| 年度      |            |           |            |
| 年度      |            |           |            |
| 総計      | 13,900,000 | 4,170,000 | 18,070,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・内分泌学

キーワード：FGF23、慢性腎臓病、くる病、骨軟化症、抗体

## 1. 研究開始当初の背景

線維芽細胞増殖因子 23 (fibroblast growth factor 23: FGF23) は、骨により産生され、主に腎臓に作用することにより血中リンと 1, 25-水酸化ビタミン D [1, 25(OH)<sub>2</sub>D] 濃度を低下させるホルモンである。FGF23 は、腎尿細管でのリン再吸収を担う 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、近位尿細管でのリン再吸収を抑制する。また FGF23 は、ビタミン D 代謝酵素の発現を調節することにより 1, 25(OH)<sub>2</sub>D 濃度を低下させる。1, 25(OH)<sub>2</sub>D は腸管リン吸収を促進することから、FGF23 は腎尿細管リン再吸収と腸管リン吸収の抑制から血中リン濃度を低下させる液性因子である。この *Fgf23* ノックアウトマウスは高リン血症、高 1, 25(OH)<sub>2</sub>D 血症を示す。従って FGF23 は、生理的にも血中リンや 1, 25(OH)<sub>2</sub>D 濃度を低下させるホルモンとして機能するものと考えられる。逆に、過剰な FGF23 活性により、低リン血症と低～正 1, 25(OH)<sub>2</sub>D 血症を特徴とする低リン血症性くる病/骨軟化症が惹起されることが知られていた。また、慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD) 患者では、血中 FGF23 濃度が高値を示すことも報告されていた。一方、低リン血症性くる病/骨軟化症患者において FGF23 が高値を示す機序、あるいは CKD 患者における高 FGF23 血症の意義は不明であった。さらに、FGF23 活性を阻害することが、低リン血症性くる病/骨軟化症や CKD 患者の病態に何らかの影響を及ぼすかどうかも明らかではなかった。

## 2. 研究の目的

そこで本研究では、低リン血症性くる病/骨軟化症において過剰な FGF23 活性が惹起される機序を検討すると共に、CKD 患者における高 FGF23 血症の意義、さらには FGF23 活性を阻害することが、低リン血症性くる病の病態を改善することに繋がるかどうかを明らかにすることを目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1) 過剰な FGF23 活性が惹起される機序

血中 FGF23 が高値を示す低リン血症性くる病/骨軟化症患者において、原因候補遺伝子の変異の有無を検討した。

### (2) CKD における FGF23 の意義

抗基底膜抗体の投与により CKD モデルラットを作成し、本ラットの各種生化学パラメーターを測定した。またこのラットに、FGF23

活性を阻害する抗 FGF23 抗体を投与することにより、本ラットにおいて高値を示す FGF23 の作用を検討した。

### (3) 低リン血症性くる病における FGF23 活性の阻害

FGF23 が高値を示す低リン血症性くる病モデルマウスとして、*Hyp* マウスが知られていた。そこで本モデルマウスに抗 FGF23 抗体を投与することにより、本マウスの病態が変化するかどうかを検討した。

## 4. 研究成果

### (1) 過剰な FGF23 活性が惹起される機序

FGF23 高値を伴う低リン血症性くる病の原因遺伝子として、*phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome (PHEX)*、*FGF23*、*dentin matrix protein (DMP1)*、および *ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1 (ENPP1)* が知られていた。我々は、家族性低リン血症性くる病家系においてこれらの遺伝子を検討し、*PHEX* 遺伝子の 52, 143 bp の欠失、および *ENPP1* 遺伝子の変異を同定した。従って本邦においても、FGF23 高値を示す低リン血症性くる病には複数の病因が存在することが確認された。またこの血中 FGF23 濃度の新規測定法を検討し、本測定法が FGF23 高値による低リン血症性疾患の診断に有用であることを明らかにした。

### (2) CKD における FGF23 の意義

従来 CKD では、ネフロンマスの減少に伴う高リン血症や低 1, 25(OH)<sub>2</sub>D 血症、あるいはこれらによる低カルシウム (Ca) 血症が副甲状腺ホルモン (parathyroid hormone: PTH) 産生、分泌を促進し、二次性副甲状腺機能亢進症が発症するものと考えられてきた。一方近年の CKD の進展に伴う各種パラメーターの変化を検討した結果から、PTH の上昇は血中リンや Ca 濃度異常が発症する前に発現すること、さらにこの PTH の上昇に先だって FGF23 は CKD 早期から上昇し始めることが明らかとなった。そこでこの CKD 早期に上昇する FGF23 の意義を明らかにするために、CKD モデルラットにおいて、FGF23 作用を阻害する抗 FGF23 抗体の効果を検討した。抗 FGF23 の投与により、血中リン濃度が上昇すると共に、リンの尿中への分画排泄率が低下した。これらの結果は、本モデルラットにおいて高値を示す FGF23 が、腎尿細管リン再吸収を抑制することにより、血中リン濃度を低下させているこ

とを示している。一方抗 FGF23 抗体の投与により、血中 1,25(OH)<sub>2</sub>D 濃度は上昇した。従って CKD 早期に上昇し始める FGF23 は、1,25(OH)<sub>2</sub>D 濃度の低下を介して二次性副甲状腺機能亢進症の発症に寄与するものの、尿中リン排泄の亢進により高リン血症の発症を予防するように作用することが明らかとなった。

### (3) 低リン血症性くる病における FGF23 活性の阻害

*Hyp* マウスは、低リン血症、くる病変化を示すモデルマウスで、*PheX* 遺伝子変異を有することが報告されている。そこでこのマウスにおける抗 FGF23 抗体の効果を検討した。抗 FGF23 抗体の投与により、*Hyp* マウスの尿中リン排泄が低下し、血中リン濃度が上昇した。これらの結果は、本マウスにおいて FGF23 活性により低リン血症が惹起されていたことを示している。さらに週一回の抗 FGF23 抗体の投与を繰り返すことにより、本マウスの骨石灰化障害、長管骨伸張障害が改善し、握力や自発運動も増加することが明らかとなった。また組織学的にも、くる病に特徴的な成長板拡大、軟骨細胞の配列の乱れが、抗 FGF23 抗体の投与により改善した。これらの結果は、*Hyp* マウスの病態の発現に、過剰な FGF23 作用が中心的役割を果たしていることを示している。従ってヒトにおいても、過剰な FGF23 活性による低リン血症性くる病/骨軟化症の病態の改善に、FGF23 活性の阻害が有用であるものと考えられた。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 12 件)

1. Shimizu Y, Fukumoto S, Fujita T. Evaluation of a new automated chemiluminescence immunoassay for FGF23. *J Bone Miner Metab* 30: 217-221, 2012. 査読有
2. Aono Y, Hasegawa H, Yamazaki Y, Shimada T, Fujita T, Yamashita T, Fukumoto S. Anti-FGF23 neutralizing antibodies ameliorate muscle weakness and decreased spontaneous movement of *Hyp* mice. *J Bone Miner Res* 26: 803-810, 2011. 査読有
3. Saito T, Shimizu Y, Hori M, Taguchi M, Igarashi T, Fukumoto S, Fujita T. A patient with hypophosphatemic rickets and ossification of posterior longitudinal ligament caused by a novel homozygous mutation in ENPP1 gene. *Bone* 49: 913-916, 2011. 査読有
4. 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* 78: 975-980, 2010. 査読有
5. Aono Y, Yamazaki Y, Yasutake J, Kawata T, Hasegawa H, Urakawa I, Fujita T, Wada M, Yamashita T, Fukumoto S, Shimada T. Therapeutic effect of anti-FGF23 antibodies in hypophosphatemic rickets/osteomalacia. *J Bone Miner Res* 24: 1879-1888, 2009. 査読有
6. Saito T, Nishii Y, Yasuda T, Ito N, Suzuki H, Igarashi T, Fukumoto S, Fujita T. Familial hypophosphatemic rickets caused by a large deletion in PHEX gene. *Eur J Endocrinol* 161: 647-651, 2009.

[学会発表] (計 12 件)

1. Fukumoto S. Hypophosphatemia and FGF23. International Osteoporosis Foundation Regionals-Australia & New Zealand Bone & Mineral Society Annual Scientific Meeting with Japanese Society for Bone and Mineral Research. 2011年9月7日. Gold Coast, Australia.
2. Shimizu Y, Fukumoto S, Fujita T. Evaluation of a new automated chemiluminescence immunoassay of FGF23. 33rd Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. 2011年9月19日. San Diego, USA.
3. Fukumoto S. FGF23 and disorders of phosphate metabolism. 9th National Congress of Endocrinology Bulgarian Society of Endocrinology. 2010年4月16日. Provdiv, Bulgaria.
4. Shimizu Y, Ito N, Suzuki H, Okamoto T, Hori M, Fukumoto S, Fujita T. Significance of measurement of FGF23 in the management of patients with tumor-induced osteomalacia (TIO). International Congress of Endocrinology 2010. 2010年3月30日. Kyoto, Japan.
5. Fukumoto S. FGF23 and disorders of phosphate metabolism. 31st Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. 2009年9月13日. Denver, USA.
6. Fukumoto S. Regulation of bone and mineral metabolism by bone-derived

hormone, FGF23. 31st Annual Meeting of  
the American Society for Bone and  
Mineral Research. 2009年9月11日.  
Denver, USA.

[その他]

ホームページ等

<https://square.umin.ac.jp/endo403/j-1.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

福本 誠二 (Fukumoto Seiji)

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：30202287