

9. FGF23とリン代謝調節

FGF23 and phosphate metabolism

木下 祐加

Yuka Kinoshita(助教) / 東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科

key words

線維芽細胞増殖因子23
(fibroblast growth factor 23:
FGF23)
低リン血症
くる病
骨軟化症

線維芽細胞増殖因子23 (fibroblast growth factor 23 : FGF23)は、1,25水酸化ビタミンDや副甲状腺ホルモンとならんで、血清リン濃度を調節する重要なホルモンである。骨細胞で産生されたFGF23は、腎近位尿細管におけるリン再吸収を抑制するとともに、血中1,25(OH)₂D濃度の低下を介して小腸からのリン吸収も抑制する。各種のFGF23関連低リン血症性疾患とその遺伝子異常が明らかにされてきたが、それらの疾患におけるFGF23作用過剰の詳細な機序については不明な点が多く残されている。

はじめに

線維芽細胞増殖因子23 (fibroblast growth factor 23 : FGF23)は、1,25水酸化ビタミンD [1,25(OH)₂D]や副甲状腺ホルモン (parathyroid hormone : PTH)とならんで、血清リン濃度を調節する重要なホルモンである。本稿では、はじめにFGF23の作用とFGF23作用異常が認められる各種疾患について述べ、次にFGF23の産生調節について概説する。

FGF23の作用

血清リン濃度の調節において最も重要な段階は、近位尿細管におけるリンの再吸収である。近位尿細管における

リンの再吸収は、尿細管障害がある場合を除き、主にFGF23やPTHにより調節されている。FGF23は骨細胞で産生され、腎近位尿細管における2a, 2c型ナトリウム・リン共輸送体の発現の低下を介して、リン再吸収を抑制する。さらにFGF23は、1,25(OH)₂D産生を担う1 α -水酸化酵素の発現低下と1,25(OH)₂D代謝酵素である24-水酸化酵素の発現亢進により、血中1,25(OH)₂D濃度を低下させ、小腸からのリン吸収も抑制する(図1)¹⁾。

FGF23遺伝子からは251のアミノ酸からなるタンパクが産生される。健康人の血中には、全長のFGF23タンパクに加え、179番目のアルギニン (R)と180番目のセリン (S)の間でタンパク分解酵素によるプロセッシングを受けた

N端およびC端FGF23フラグメントが存在するが、全長FGF23のみが低リン血症を惹起する(図2)¹⁾。全長FGF23は、1型FGF受容体Ⅲcサブタイプ(FGFR1c)と一回膜貫通型タンパクであるKlothoの複合体と結合し、その下流のシグナル伝達経路を活性化する²⁾。Klotho発現の低下したKlothoマウスは、高リン血症、高1,25(OH)₂D血症などの、FGF23ノックアウトマウスと類似した表現型を呈することが示されている³⁾。さらに細胞実験において、FGF23はFGFRとKlothoの存在下でfibroblast growth factor receptor substrate 2a (FRS2a)をリン酸化し、その下流のMAPキナーゼを活性化するが、Klothoが存在しない場合にはこのような細胞内シグナルの活性化は認められないこ