

# 11. 抗FGF23抗体療法

Therapy with an anti-FGF23 antibody

福本 誠二

Seiji Fukumoto (特任教授) / 徳島大学先端酵素学研究所藤井節郎記念医科学センター

## key words

くる病  
骨軟化症  
低リン血症  
活性型ビタミンD

線維芽細胞増殖因子23 (fibroblast growth factor 23 : FGF23)は、主に骨細胞により産生され、血中リン濃度を低下させるホルモンである。過剰なFGF23作用により、いくつかの低リン血症性くる病・骨軟化症が惹起される。これらの疾患に対しては、活性型ビタミンD製剤とリン製剤が投与されることが多い。現在、抗FGF23抗体がこれらの疾患に対する新たな治療法となるかどうか検討されている。

## はじめに

線維芽細胞増殖因子23 (fibroblast growth factor 23 : FGF23)は、主に骨細胞により産生され、血中リン濃度を低下させるホルモンである。FGF23の同定後、いくつかの低リン血症性くる病・骨軟化症が過剰なFGF23活性により惹起されることが明らかにされた。このため、これらの疾患の新たな治療法として、FGF23活性の阻害が有用である可能性が考えられた。以下本稿では、主に抗FGF23抗体による治療の可能性につき概説する。

## FGF23関連低リン血症性くる病・骨軟化症

ヒト*FGF23*遺伝子は、251個のアミノ酸からなるタンパクをコードしている<sup>1)</sup>。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。FGF23は、腎近位尿細管に発現する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、リン再吸収を抑制する。FGF23はまた、腎近位尿細管での1,25-水酸化ビタミンD [1,25(OH)<sub>2</sub>D]産生を担う1 $\alpha$ -水酸化酵素をコードする*CYP27B1*の発現抑制と、1,25(OH)<sub>2</sub>D濃度を低下させるように作用する24水酸化酵素をコードする*CYP24A1*発現の促進により、血中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ホルモンであることから、FGF23作用により腎近位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が低下する<sup>2)</sup>。

FGF23の同定後、いくつかの低リン血症性くる病・骨軟化症が、過剰なFGF23活性により惹起されることが明らかにされた(表)。このうち、X染色体優性低リン血症性くる病 (X-linked hypophosphatemic rickets : XLH)は、最も頻度の高い遺伝性低リン血症性くる病の原因疾患である。XLHの原因遺伝子として、ポジショナルクローニングにより*PHEX* (*phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome*)が同定された<sup>3)</sup>。XLHでは、*PHEX*遺伝子変異