

最近のトピックス

リン酸代謝調節因子の同定：FGF23は、腎においてリン酸の排泄を特異的に促進する因子であり、がんによる低リン酸血症性骨軟化症は本因子の過分泌により惹起される。

川島博行

リンは細胞の代謝において3つの重要な役割を果たしている。①細胞膜の構成成分であるリン脂質の構成要素、②シグナル伝達のメカニズムのひとつとして重要なタンパクのリン酸化と脱リン酸化にかかわる、③RNA/DNAの構成要素、の三つである。従って、リン濃度に異常が起こると、生体は重大な影響を受ける。低リン酸血症では、骨軟化症／くる病、杵状筋変性、心筋症等が認められ、腎不全に基づく高リン酸血症では二次性副甲状腺機能亢進症とその随伴症状が認められるという具合である。

正常人では1日当たり約1gのリンが摂取されそのうちの約75%が吸収される。吸収されたリンは血液および骨との間で平衡関係を保つが、生体内のリンの85%が骨に分布する。糸球体でろ過されたリンの80%は主として近位尿細管で再吸収される。従って、リンの代謝における腎臓の重要性が示唆される。

通常、食後腸管におけるカルシウムとリンの吸収は著明に上昇し、血中のカルシウム・リン濃度が高まることにより、リン酸カルシウムの沈殿が生じ易くなるが、組織が石灰化されないのは腎臓から効率よくリンが排泄されるからである。これに寄与するのは、副甲状腺ホルモン(PTH)や1,25-dihydroxyvitamin D, 成長ホルモン, インスリン, IGFなどであるが、これらは、カルシウム代謝あるいは細胞の増殖, 糖代謝など他の重要な代謝過程にも係わっているホルモンである。生体にとっては、リンの代謝に特異的にかかわる因子が存在する方が都合が良い。そのような例として、最近、血管外皮細胞腫に基づく骨軟化症患者において腫瘍を除去すると、症状および生化学的検査値が完全に正常化する例が見出された。腫瘍の培養上清中にはリンの輸送を特異的に抑制する物質が含まれていることが示され、phosphatoninと命名された¹⁾。また、X染色体異常低リン酸血症性くる病

(XLH)では、中性エンドペプチダーゼファミリーに属するFHEXをコードする遺伝子に変異が起こり活性を持つ酵素が生産されないことが原因であることがわかった^{2,3)}。一方、常染色体優性低リン酸血症性くる病(ADHR)は、低リン酸血症、くる病／骨軟化症、下肢形成異常、短躯、骨痛、歯膿瘍等をともなう疾患であるが、ポジショナルクローニングの結果、FGF23をコードする遺伝子に変異(missense mutation)が発見された⁴⁾。続いてキリンビール株式会社の研究グループは東京大学医学部内科グループと共同で、腫瘍により惹起される骨軟化症(TIO)の病因を明らかにする目的で、腫瘍部のcDNAと周囲の正常骨組織のcDNAとの間でサブトラクションスクリーニングを行った⁵⁾。得られたクローンをCHO細胞に発現させこれをマウスに移植してTIOが発症するか否かを指標にスクリーニングした結果、FGF23をコードする遺伝子を発現する細胞のみにTIOを発症させる能力があることが判明した⁵⁾。TIO症状に関しては、組織所見も含めて、臨床的に知られているもののほとんどがFGF23分泌細胞の移植により再現された⁵⁾。FGF23の組替え体(rhFGF23)を作成して実験した結果、従来の報告^{1,6-8)}とは異なり、OK細胞においてリン酸の輸送に影響しないことが明らかとなった⁵⁾。さらに、rhFGF23を5時間毎に3回マウスに注射したところ、血清リン値は低下し、尿へのリン排泄は増加するなど、TIOの症状が再現された⁵⁾。従って、FGF23はTIOの原因物質であることがはじめて分子レベルで示された。また、ADHRはミスセンスにより分解を受けにくくなったことによりFGF23の血中濃度が増加したためにリン酸の排泄が増した結果起こると考えることができる。しかしながら、rhFGF23が直接リン酸の輸送に影響しなかったこと、については疑問が残る。報告による結果の相違が、実験系の差によるのか、あるいは、FGF23の効果が間接的なものであるのか、その場合にFGF23の作用を媒介するのは何か、また、FGF23の産生を調節する因子は何か、など今後の検討を待たなければならないことも多い。また、FGF23とphosphatoninとの関係、FGF23のXLHにおける役割についても今後の検討が待たれる。

リン酸輸送系にのみ特異的に作用する因子の存在は古くから予想されていたが、ようやく、そのひとつの分子が明らかにされた。これを機会にこの分野の研究が盛んになり、カルシウム代謝の領域にも新風が吹き込まれることを期待したい。

参 考 文 献

- 1) Cai Q, Hodgson SF, Kato PC, Lennon VA, Klee GG, Zinsmeister AR, Kumar R: Inhibition of renal phosphate transport by a tumor product in a patient with oncogenic osteomalacia. *New Engl J Med* 330: 1645-1649, 1994.
- 2) The HYP Consortium: A gene (PEX) with homologies to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *Nature Genet* 11: 130-136, 1995.
- 3) Francis F, Strom TM, Hennig S, Boddrich A, Lorenz B, Brandau O, Mohnike KL, Cagnoli M, Steffens C, Klages S, Borzym K, Pohl T, Oudet C, Econs MJ, Rowe PS, Reinhardt R, Meitinger T, Lehrach H: Genomic organization of the human PEX gene mutated in X-linked dominant hypophosphatemic rickets. *Genome Res* 7: 573-586, 1997.
- 4) The ADHR Consortium: Autosomal dominant hypophosphatemic rickets is associated with mutations in FGF 23. *Nature genet* 26: 345-348, 2000.
- 5) Shimada T, Mizutani S, Muto T, Yoneya T, Hino R, Takeda S, Takeuchi Y, Fujita T, Fukumoto s, Yamashita T: Cloning and characterization of FGF 23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci* 98: 6500-6505, 2001.
- 6) Wilkins GE, Granleese S, Hegele RG, Holden J, Anderson DW, Bondy GP: Oncogenic osteomalacia: evidence for a humoral phosphaturic factor. *J Clin Endocrinol Metab* 80: 1628-1634, 1994.
- 7) Nelson AE, Namkung HJ, Patava J, Wilkinson MR, Change AC, Reddle RR, Robinson BG, Mason RS: Characteristics of tumor cell bioactivity in oncogenic osteomalacia. *Mol Cell Endocrinol* 124: 17-23, 1996.
- 8) Rowe PS, Ong AC, Cockerill FJ, Goulding JN, Hewison M: Candidate 56 and 58 kDa protein(s) responsible for mediating the renal defects in oncogenic hypophosphatemic osteomalacia. *Bone* 18: 159-169, 1996.