

FGF23測定の意義

Clinical significance of FGF23 measurement

ふくもと せいじ
福本 誠二
Seiji FUKUMOTO

はじめに

線維芽細胞増殖因子 23 (fibroblast growth factor 23: FGF23) は、生理的には骨、特に骨細胞により産生され、血中リン濃度を低下させるように作用するホルモンである。FGF23 の同定後、FGF23 作用異常により低リン、および高リン血症性疾患が惹起されることが明らかにされてきた。このうち FGF23 過剰作用により惹起される FGF23 関連低リン血症性疾患に対し、2019 年に FGF23 の測定、および抗 FGF23 モノクローナル抗体であるプロスマブによる治療が保険適用となった。以下本稿では、FGF23 作用、FGF23 作用異常による疾患とともに、FGF23 測定の意義につき概説する。

I. FGF23 の作用

FGF23 遺伝子は、常染色体顕性低リン血症性くる病 (autosomal dominant hypophosphatemic rickets: ADHR) の原因遺伝子としてポジショナルクローニングにより同定された¹⁾。ほぼ同時に FGF23 は、稀な腫瘍随伴症候群の一つであり、やはり低リン血症を特徴とする腫瘍性骨軟化症 (tumor-induced osteomalacia: TIO) の原因液性因子としても同定された²⁾。くる病や骨軟化症は、骨石灰化障害を特徴とする疾患である。これらの疾患は、慢性低リン血症などの同一の病因により惹起される。このうち、成長軟骨帯閉鎖以前に発症するものをくる病と呼んでいる。くる病では成長障害や骨変形が、骨軟化症では骨痛や筋力低下が臨床的な問題となることが多い。

ヒト FGF23 遺伝子からは、251 個のアミノ酸からなる蛋白が産生される。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。一部の FGF23 蛋白は、分泌前に不活性な N 端と C 端のフラグメントに切断されることが知られている²⁾ (図 1)。

リコンビナント FGF23 を用いた検討により、FGF23 は腎近位尿管刷子縁膜上の 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ことが明らかにされた³⁾。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、血中 1,25-水酸化ビタミン D [1,25(OH)₂D] 濃度を低下させることも示された³⁾。1,25(OH)₂D は、腸管リン吸収を促進するホルモンである。従って FGF23 は、腎尿管リン再吸収と、1,25(OH)₂D 濃度の低下を介する腸管リン吸収の抑制により、血中リン濃度を低下させることになる (図 2)。

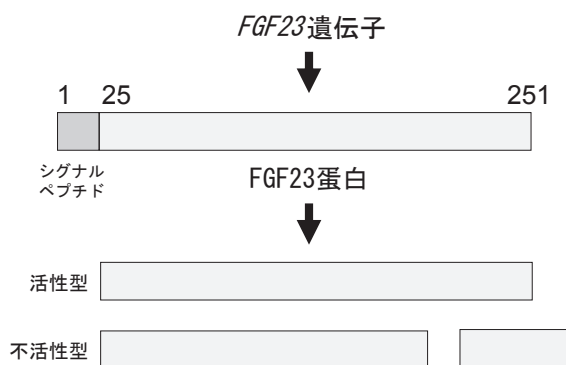


図 1 FGF23 の構造

ヒト FGF23 遺伝子からは、251 個のアミノ酸からなる蛋白が産生される。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。一部の FGF23 蛋白は、分泌前に不活性な N 端と C 端のフラグメントに切断される。

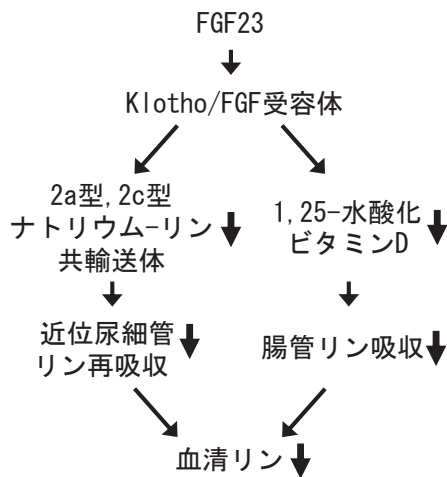


図2 FGF23の作用

FGF23は、Klotho/FGF受容体を介し、近位尿細管での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、1,25-水酸化ビタミンD濃度を低下させ、腸管リン吸収を抑制する。

生理的にはFGF23は、骨、特に骨細胞で産生されるものと考えられている。一方上述のFGF23の作用は、腎臓で認められる。このことは、FGF1(酸性FGF)やFGF2(塩基性FGF)などの古典的FGFファミリーが局所因子として作用するのに対し、FGF23は全身性因子であること、従って腎臓には、FGF23に特異的な受容体が存在することを示している。FGFファミリーメンバーに対する受容体としては、*FGF receptor 1 (FGFR1)* から *FGFR4* までの4つの遺伝子からの選択的スプライシングにより産生される、多くのFGF受容体が知られている。一方、FGF23のこれらのFGF受容体に対する親和性は低い⁴⁾。また多くのFGF受容体の発現は、組織特異的ではない。そこで、腎臓でFGF23に結合する蛋白の検討などから、Klothoとある種のFGF受容体の複合体が、FGF23に対する特異的受容体として機能することが明らかにされた⁴⁾(図2)。Klothoは、

腎臓や副甲状腺など、特定の組織に発現が認められる。従ってKlothoの組織特異的発現が、FGF23の作用組織を規定するものと考えられている。

II. FGF23作用異常による疾患

上述のように、FGF23は複数の低リン血症性疾患の発症に関与する因子として同定された。またFGF23は、血中リン濃度を低下させるように作用することも明らかにされた。従って、過剰なFGF23作用により、ADHRやTIOが惹起されるものと考えられた。ADHRやTIOは、腎近位尿細管リン再吸収障害を伴う低リン血症を特徴とする。遺伝性低リン血症性疾患の中で最も頻度の高い疾患であるX染色体顕性低リン血症性くる病(X-linked hypophosphatemic rickets: XLH)も、これらの疾患と同様の生化学所見を示すことが知られていた。

FGF23の同定後、いくつかのFGF23のELISA測定法が開発された。FGF23全長アッセイは、FGF23蛋白の切断部位のN端とC端に対する2種類のモノクローナル抗体を用い、活性を有するFGF23分子のみを測定する⁵⁾。一方、主に海外で使用されているC端アッセイは、切断部位のC端側に対する2種類の抗体を使用し、全長FGF23とともに、切断されたC端フラグメントも測りこむ⁶⁾。このC端アッセイによるFGF23値は、*FGF23*遺伝子からの転写、翻訳量を反映するものと考えられている。

これらのアッセイを用いて血中FGF23濃度が検討された結果、健常人では全長アッセイで10-50 pg/mlのFGF23が血中に存在することが明らかとなった⁵⁾。また、慢性低リン血症患者のFGF23値が検討された結果などにより、ADHRやTIOに加え、XLHを含むいくつかの疾患が、過剰なFGF23活性による低リン血症性疾患であることが明らかとなっ

表1 FGF23関連低リン血症性疾患

X染色体顕性低リン血症性くる病 (X-linked hypophosphatemic rickets: XLH)
常染色体顕性低リン血症性くる病 (autosomal dominant hypophosphatemic rickets: ADHR)
常染色体潜性低リン血症性くる病1,2 (autosomal recessive hypophosphatemic rickets 1, 2: ARHR1, 2)
McCune-Albright症候群に伴う低リン血症性疾患 腫瘍性骨軟化症 (tumor-induced osteomalacia: TIO)
経静脈鉄製剤による低リン血症性疾患 など

た(表1)。これらの疾患は、本邦では FGF23 関連低リン血症性疾患と総称されている。

一方、XLH や TIO とは逆に、腎近位尿細管リン再吸収亢進を伴う高リン血症と、大関節周囲などの異所性石灰化を特徴とする疾患が、稀な遺伝性疾患である家族性高リン血症性腫瘍状石灰沈着症 (familial hyperphosphatemic tumoral calcinosis: FHTC) である。本疾患の原因遺伝子としては、*FGF23* や *KLOTHO* などが知られている⁷⁾。また、FGF23 に対する自己抗体によっても、同様の病態が惹起されることが報告された⁸⁾。これらの疾患は、FGF23 作用障害によるものと考えられている。本疾患の病態、あるいは *Fgf23* ノックアウトマウスの検討から⁹⁾、FGF23 は生理的なリン調節ホルモンであることが明らかとなった。

Ⅲ. FGF23 測定の意義

当初開発された FGF23 の全長アッセイは、マニュアルの ELISA であったが、その後同じモノクローナル抗体と化学発光を用いた自動測定法が開発され¹⁰⁾、2019 年に臨床使用が可能となった。留意点としては、FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症の診断または治療効果判定を目的として、診断時には 1 回を限度とし、その後は腫瘍性骨軟化症の場合には腫瘍摘出後に 1 回、薬剤性の場合には被疑薬中止後に 1 回を限度として算定することとされている。

まず診断面では、FGF23 関連低リン血症性疾患患者では FGF23 は正常高値～高値を示すのに対し、ビタミン D 欠乏やファンconi 症候群などの、FGF23 が関与しないと考えられる慢性低リン血症性疾患患者では、FGF23 は感度 (3 pg/ml) 以下～正常低値を示すことが明らかにされた¹¹⁾。これらの結果から、慢性低リン血症患者が 30 pg/ml 以上の FGF23 濃度を示す場合には、FGF23 関連低リン血症性疾患であると提唱されている¹²⁾。またこれらの成績は、ビタミン D 欠乏などの慢性低リン血症では、生理的産生部位である骨での FGF23 産生が抑制されていることを示している。従って FGF23 の測定は、FGF23 関連低リン血症性疾患の診断に必須である。

また FGF23 の測定は、いくつかの疾患の治療効果の判定にも有用である。TIO は、原因腫瘍の完全

摘除により治癒する。一方、原因腫瘍の局在が判明しない場合、局在が判明して手術が施行されたものの、腫瘍が残存してしまう場合も少なくない。手術により腫瘍が完全摘除できた場合には、FGF23 は半減期数十分で、血中リン濃度の改善に先駆けて急激に低下する⁵⁾。低リン血症により骨での FGF23 産生が抑制されているため、TIO 患者では原因腫瘍の完全摘除後、FGF23 が感度以下まで低下することも少なくない。従って、TIO 患者の原因腫瘍切除後の FGF23 測定は、腫瘍が完全に摘除されたかどうかの判定にも有用である。さらに、鉄欠乏性貧血患者に経静脈鉄製剤を投与した場合にも、血中 FGF23 濃度の上昇を伴う低リン血症が惹起されることがある¹³⁾。この場合には、鉄製剤の投与中止により FGF23 は低下し、血中リン濃度も上昇する。この際にも、薬剤投与後の FGF23 の低下は、リン代謝の正常化の指標となりうるものと考えられる。

おわりに

FGF23 の測定が可能となったことにより、FGF23 関連低リン血症性疾患の確定診断や、治療効果の判定が容易になった。FGF23 関連低リン血症性疾患に対しては、抗 FGF23 抗体が新たな治療薬として認可されたことから¹⁴⁾、今後リン代謝異常症患者に対するよりよい管理が可能となるものと期待される。

文 献

- 1) ADHR Consortium. Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nat Genet* 2000; **26**(3): 345-348.
- 2) Shimada T, Mizutani S, Muto T, et al. Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; **98**(11): 6500-6505.
- 3) Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res* 2004; **19**(3): 429-435.
- 4) Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature* 2006; **444**(7120): 770-774.
- 5) Yamazaki Y, Okazaki R, Shibata M, et al. Increased circulatory level of biologically active full-length FGF-23 in patients with hypophosphatemic rickets/osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; **87**(11): 4957-4960.
- 6) Jonsson KB, Zahradnik R, Larsson T, et al. Fibroblast

- growth factor 23 in oncogenic osteomalacia and X-linked hypophosphatemia. *N Engl J Med* 2003; **348**(17): 1656-1663.
- 7) Fukumoto S, Martin TJ. Bone as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab* 2009; **20**(5): 230-236.
 - 8) Roberts MS, Burbelo PD, Egli-Spichtig D, et al. Autoimmune hyperphosphatemic tumoral calcinosis in a patient with FGF23 autoantibodies. *J Clin Invest* 2018; **128**(12): 5368-5373.
 - 9) Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y, et al. Targeted ablation of *Fgf23* demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. *J Clin Invest* 2004; **113**(4): 561-568.
 - 10) Shimizu Y, Fukumoto S, Fujita T. Evaluation of a new automated chemiluminescence immunoassay for FGF23. *J Bone Miner Metab* 2012; **30**(2): 217-221.
 - 11) Endo I, Fukumoto S, Ozono K, et al. Clinical usefulness of measurement of fibroblast growth factor 23 (FGF23) in hypophosphatemic patients: proposal of diagnostic criteria using FGF23 measurement. *Bone* 2008; **42**(6): 1235-1239.
 - 12) Fukumoto S, Ozono K, Michigami T, et al. Pathogenesis and diagnostic criteria for rickets and osteomalacia—proposal by an expert panel supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, the Japanese Society for Bone and Mineral Research, and the Japan Endocrine Society. *J Bone Miner Metab* 2015; **33**(5): 467-473.
 - 13) Shimizu Y, Tada Y, Yamauchi M, et al. Hypophosphatemia induced by intravenous administration of saccharated ferric oxide: another form of FGF23-related hypophosphatemia. *Bone* 2009; **45**(4): 814-816.
 - 14) Imel EA, Glorieux FH, Whyte MP, et al. Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2019; **393**(10189): 2416-2427.