

リン代謝の新しい知見

—FGF 23 そして klotho—

横山啓太郎

東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科

key words : リン, FGF 23, klotho

要 旨

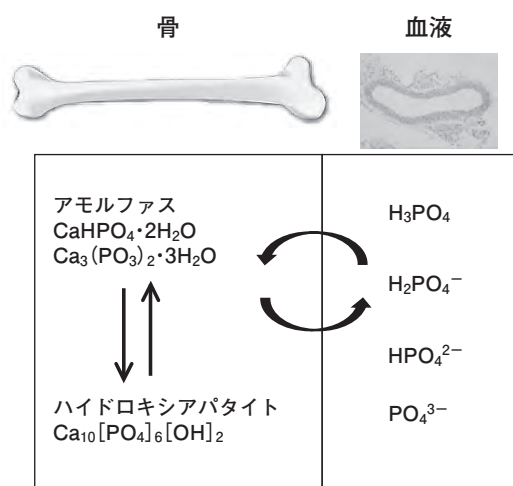
リン (P) は生体において必要な元素であるが、腎機能廃絶とともに必然的にその恒常性は破綻する。血清リン濃度が生命予後や血管石灰化と関連することが明らかになり、その病態に関する解明が進んだ。リンを制御する分子である線維芽細胞増殖因子 (fibroblast growth factor; FGF) 23 が骨から分泌されることが明らかになり、その後、血清 FGF 23 レベルが生命予後と関連することが注目されるようになった。さらに、老化とミネラル代謝の関連が想定された klotho が FGF 23 の共受容体として機能していることが明らかになり、FGF 23 の klotho を介したリン代謝への関わりが解明されつつある。しかしながら FGF 23 に比べて klotho の機能はいまだ不明な点が多い。klotho の Ca 低下に対する反応 (副甲状腺ホルモンの分泌、腎尿細管 Ca 再吸収、脈絡叢での Ca 輸送) は迅速であるのに対して、FGF 23/klotho のリンの上昇に対する反応は長時間の応答であることが大きく異なる。分泌型 klotho の測定が可能となり、膜型 klotho に加えて、klotho のミネラル代謝に対する役割についての理解が深まることが期待される。また膜型 klotho を介さない FGF 23 の作用も注目されている。

はじめに

リン (P) は生体内で 6 番目に多い元素であり、成人では体重の約 1% 存在する。その内約 85% はカル

シウム (Ca) と共にハイドロキシアパタイト (Ca : Pi=2 : 1) として骨のコラーゲン線維に取り込まれるように存在し骨の力学的強度の元となっている。ハイドロキシアパタイトは、アモルファスの状態を経て生成される (図 1)。アモルファスとは結晶構造を持たない物質の状態の事をいい、個体では原子が不規則に配列した状態である。

残りの 14% は軟部組織などの細胞膜や細胞内にリン脂質やリン酸エステルとして存在し、99% が骨に存在している Ca と異なりリンは広く分布する。リンはすべての細胞を取り巻いて、細胞質から細胞内小器官を区別している膜は主としてリン脂質の二重層を構成している。DNA, RNA にも含まれており、さらに細胞内構造の構成成分の一部であり、ATP の基本成分



であることから多数の細胞内で起こる反応と生理作用に関係している。このようにエネルギー産生系における役割、および骨、歯のような細胞外におけるリン利用の両面からリンは生命に必須となる。

P—O 結合を有する化合物をリン酸、P—O—C 結合を有する化合物を有機リン酸と呼び、無機リン酸 (Pi) には H_3PO_4 のイオンである H_2PO_4^- , HPO_4^{2-} , PO_4^{3-} が含まれ、これ以外の化合物はすべて有機リン酸となる。細胞外液中に存在するリンはわずか 0.1% で、主にリン脂質など有機リンである。血中リンの総量は約 12~14 mg/dl で、このうち約 10 mg/dl が有機リンとして、残りの 3~4 mg/dl は Pi として存在している (臨床検査で測定している血清リン値は無機リンである。pH 7.4 では 2 価と 1 価イオンが 1:4 で存在し、その合計として血清リン値は測定されている)。この細胞外液中の Pi は体内のリンプールとして機能し、細胞内や骨、軟部組織と平衡状態を形成している。慢性腎不全患者、透析患者においては必須イオンである以上に予後を直接左右する重要な物質となる。血清リン測定値としては mg/dl 単位が用いられていることが多いが、今後は統一 SI 単位として mmol/l を使用する機会が増えると予想される。簡便には血清リン値 [mmol/l] = 0.3229 × 血清リン値 [mg/dl] の式で約 3 分の 1 に換算される。

1 リンの調節

生体内では血清リン濃度は比較的一定に維持されているが、カルシウムほど厳密な調節を受けておらず、

年齢・性・摂食などに関連して生理的にもかなり変動する。成人の正常値は 2.5~4.5 mg/dl で、成長期である小児の正常値は 4.0~7.0 mg/dl と高値を示し、発育と共に血清リンは徐々に低下する。またリンは血液中の pH を保つための緩衝剤、酸-塩基平衡の調節剤となる。これはリンが HPO_4^{2-} から H_2PO_4^- に変化し H^+ を取り込み腎臓からの排泄を促進することによる。

血中リン濃度は腸管からの吸収、骨吸収と骨形成、腎臓からの排泄と再吸収が様々な調節因子にตอบสนอง調節されている。食事性リン含有量は約 800~1,200 mg/day で、約 70~80% (約 800 mg/day) が十二指腸と小腸から吸収され、また逆に消化液としての分泌量は 150 mg/day、糞便中には約 350 mg/day 排泄される。差し引き 650 mg のリンが腸管より吸収され、正常ではそれと同量が腎より排泄されている。また正常状態では骨との間で約 250 mg/day のリンの出納がある (図 2)。

調節因子は主に食事性リン、副甲状腺ホルモン (parathyroid hormone; PTH)、ビタミン D (vitamin D; Vit D)、線維芽細胞増殖因子 (fibroblast growth factor; FGF 23) があげられるが、まだ未同定の関連因子 (それらを総称して phosphatonin と定義されている) も示唆されている。

FGF 23 は FGF 15 に対する相同性によりクローニングされた液性因子であり、FGF 23 は、骨細胞から分泌されて、尿中へのリンの排泄を促す因子である^{1,2)}。

リン代謝に関与する臓器のうち、最も恒常性を維持するのに重要なのは腎臓である。1日に約 6,000 mg

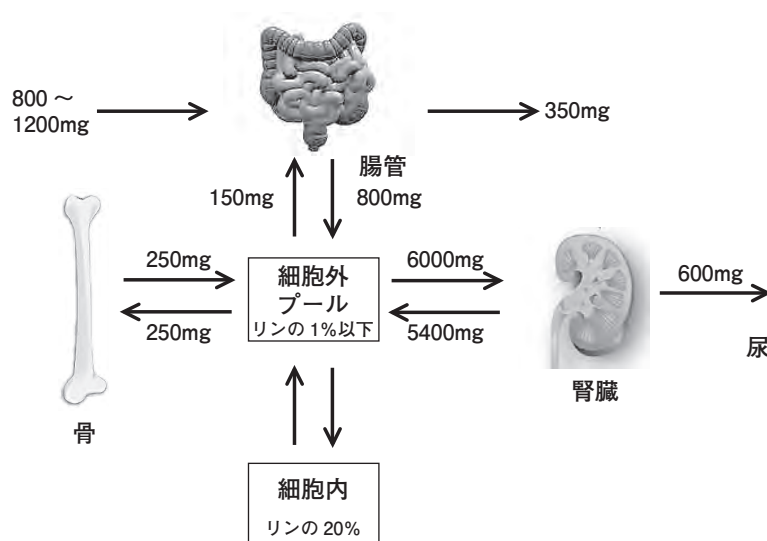


図 2

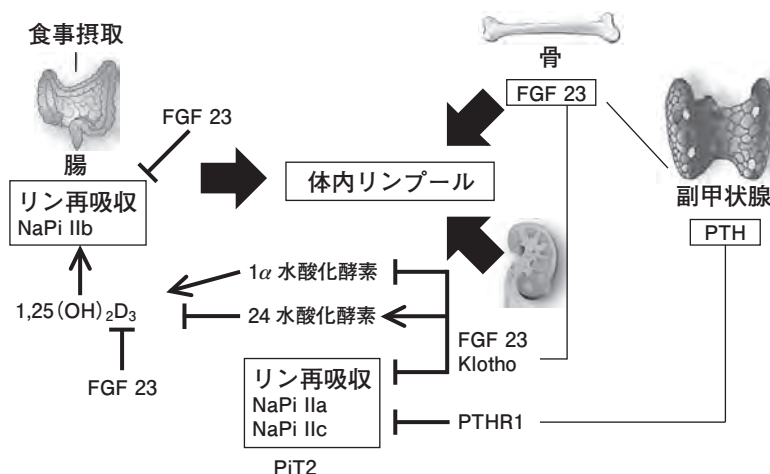


図 3

(Miyamoto K, et al. : J Pharm Sci, 100; 3719-3730, 2011 より改変)

のリンが糸球体で濾過され、約 90% が尿細管で再吸収される。再吸収の内、約 75% は近位曲尿細管で、約 10% が近位直尿細管で、遠位尿細管で約 5~10%、集合管で 2~3% のリンが再吸収される。腸管からのリン摂取の低下は腎臓でのリン再吸収を増加させ、リン摂取の増加は再吸収を抑制する。リンの輸送を担うナトリウム依存性トランスポーター (sodium-dependent phosphate transporter; NaPi) はその構造から type I, II, III に分類され、その中でも type II (NaPi IIa および IIc) が腎再吸収に重要な役割を担っている³⁾。

尿細管でのリン再吸収を正確に反映するのは尿細管リン再吸収閾値 (TmP/GFR) である。例えば、PTH は近位尿細管に作用して NaPi IIa を細胞膜上から細胞質内に translocation させることにより TmP/GFR を低下させ、リン再吸収を抑制する。リンの尿細管での再吸収低下を惹起する要因として、細胞外液の増加、高リン食、低カリウム食、カルシトニン、グルココルチコイド、PTH、FGF 23 などがあり、再吸収を増加する要因として低リン食、高カリウム食、インスリン、成長ホルモン、カテコラミン、Vit D、高カルシウム血症などがあげられる。

この中でも PTH と FGF 23 は非常に強力なリン利尿因子である。血中リン濃度の上昇に従い副甲状腺からは PTH、骨からは FGF 23 が分泌され、腎臓において受容体と結合し、シグナルが伝達され NaPi を制御している。加えて、FGF 23 は、活性型ビタミン D₃ [1,25(OH)₂D₃] 産生酵素である 1α 水酸化酵素発現を低下させるとともに、1,25(OH)₂D₃ をより活性の低い

代謝物へと変換する 24 水酸化酵素の発現を促進することにより血中 1,25(OH)₂D 濃度を低下させる作用を有している。1,25(OH)₂D₃ は腸管リン再吸収を促進するホルモンであるため、FGF 23 は腎尿細管リン再吸収と血中 1,25(OH)₂D 濃度の低下を介した腸管リン吸収の抑制により血中リン濃度を低下させる。すなわち、FGF 23 は腎尿細管再吸収と、活性型ビタミン D₃ 活性抑制を介した腸管吸収の抑制という主として二つの機序で血清リン濃度を低下させる⁴⁾。

この他にもトランスポートソームと呼ばれるリン輸送分子複合体が、NaPi IIa, IIb のエンドサイトーシスや膜局在の安定性に関与している可能性が示唆されている。

このように血中リン濃度は、図 3 に記すとおり、副甲状腺、腸管、骨、腎が調節因子に応答しその複雑なバランスが保たれている。

2 FGF 23/klotho axis

klotho 遺伝子は、ヒトの老化症状によく似た寿命短縮、異所性石灰化、肺気腫、皮膚萎縮、脱毛、不妊、血管石灰化など多彩な変異表現形をもつマウスから同定され、ついでヒトの相同遺伝子が同定された。β-glycosidase family に属し、約 130 kDa type I 膜蛋白である。klotho 遺伝子の発見により、多彩な症状がたった一つの遺伝子の欠損によって引き起こされることが示され、ヒトの老化を解き明かす一つの「手がかり」として注目された^{5,6)}。さらに、klotho 遺伝子がカルシウム調節系の中核である腎尿細管、脳の脈絡膜、副甲状腺ホルモンを産生する副甲状腺の主細胞で強く発

現していることから、カルシウム調節系の異常において、klotho が中心的な役割を演じていると推定されるようになった⁷⁾。その後、klotho がリン代謝の中心的な役割を演じていることが明らかになった。腎臓において FGF 23 に結合する蛋白の解析などにより、FGF 23 は FGFR 1c と呼ばれる FGFR の一種と klotho との複合体に作用することが明らかにされたのである⁸⁾。

klotho 依存的な FGF 23 シグナル伝達経路に転写因子 Egr-1 があるが、組換え FGF 23 をマウスに全身投与すると klotho 発現臓器でのみ (腎、副甲状腺、下垂体) Egr-1 の発現が増加すること⁹⁾、さらに FGF 23 が FGF 受容体に結合するためには klotho が必要であることから、klotho が FGF 23 の共受容体として機能していることが確認されている¹⁰⁾ (FGF 23 が klotho の関与なしに作用する可能性については後述する)。実際、klotho マウスは FGF 23 ノックアウトマウスと同様に高リン血症、高 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 血症を示すことも報告され、なかでも血中 FGF 23 濃度が著明な高値を示すことが明らかとなっている。このことは、klotho マウスでは FGF 23 の作用が障害されていること、すなわち klotho が FGF 23 の共受容体として機能していることを示している。前述のように klotho の Ca 低下に対する反応 (副甲状腺ホルモンの分泌、腎尿細管 Ca 再吸収、脈絡叢での Ca 輸送) は迅速であるのに対して、klotho-FGF 23 のリンの調節系は長時間の応答であることが大きく異なる¹¹⁾。

また

- ① klotho 変異マウスの多彩な変異表現形の一部が透析患者の臨床症状と類似していること
- ② klotho の最も重要な産生部位が腎臓と想定されていること
- ③ 二次性副甲状腺機能亢進症の病態形成に klotho が関与していること

が想定されており、慢性腎臓病との関連が検討されている。

3 二次性副甲状腺機能亢進症における FGF 23/klotho axis の役割

FGF 23 は骨芽細胞や骨細胞で合成される液性因子で、血清リンの上昇に伴い増加する。本来 FGF 23 は腎臓に働いてリン排泄を促進させるはずであるが、腎機能が低下するとリン利尿ができず、リンは蓄積に転

じる。血清リンの上昇により

- ① 直接的に Ca 低下 (高リン血症により軟部組織に Ca 塩沈着)
- ② 1α 水酸化酵素を抑制し VD 活性化障害を助長
- ③ 副甲状腺ホルモン (PTH) による破骨細胞の活性化が障害 (PTH に対する骨抵抗性) されること

などから、低 Ca 血症を呈する。

ビタミン D (VD) の活性化障害は腸管からのリン吸収を抑制し、PTH を直接、または間接的に抑制することで、二次性副甲状腺機能亢進症の進展に関与することが認められている。すなわち、腎機能低下により、FGF 23 の上昇に見合わない尿中へのリン排泄機能の低下とビタミン D (VD) の活性化障害が生じ、高リン血症を呈する。細胞外 Ca イオン濃度が低下すると、PTH の分泌が亢進し二次性副甲状腺機能亢進症へと進展する。PTH の上昇により、骨芽細胞、骨細胞、破骨細胞によるリモデリングバランスが変化し、骨から血液へ Ca が動員される。これにより、高回転骨病変 (線維性骨炎) を発症させ、心血管系の石灰化のリスクを高める。

活性型ビタミン D 産生の抑制には主に三つの機序が想定されている。一つ目は腎機能が低下することにより産生をなくすこと。二つ目は、血清リンの上昇により 1α 水酸化酵素を抑制し VD 活性化障害を助長すること。三つ目は、FGF 23 の上昇により活性型ビタミン D の産生低下が生じることである。FGF 23 の上昇は活性型ビタミン D の産生低下や血清リン濃度の上昇に先行することが明らかになっている¹²⁾。すなわち、腎機能の低下→FGF 23 の上昇→活性型ビタミン D の産生低下→血清 Ca 低下→PTH の上昇という axis が病態形成に重要であると考えられている (図 4)。

さらに、我々や Komaba らの検討では、二次性副甲状腺機能亢進症の結節性過形成では klotho 発現が

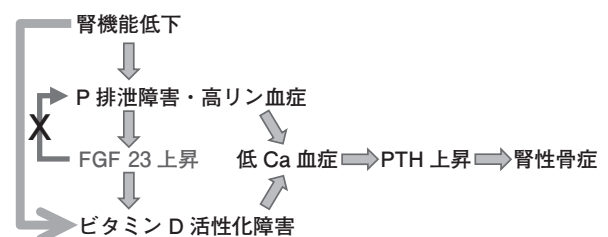


図 4 CKD/MBD のパラダイムシフト

低下していた^{13,14)}。すなわち、副甲状腺における FGFR1-klotho 共受容体の発現低下により FGF 23 抵抗性を認め、PTH 分泌が抑制されない状態となると考えられている。

4 分泌型 KL

膜型の klotho 蛋白質は、ADAM 10 や 17 といったプロテアーゼによるプロセッシングを受けて、130 kDa と 68 kDa の N 末端側断片が分泌型となり、分泌型 klotho (sKL) はマウスやヒトの血清や脳脊髄液において検出される。sKL は TRPV5 の活性を増加させ、Napi-2a 活性を阻害すると考えられている (図 5)。

な知見を見出すことが期待される。しかし、膜型の発現量と切断し分泌される sKL の関連については諸説あり不明なことが多い¹⁵⁾。

Yamazaki らの報告では、健常人では血清リン値と sKL に正の相関、FGF 23 と sKL に負の相関を認めている¹⁶⁾。しかし、低リン血症を呈する XLH 患者では、血中 sKL 濃度は健常人とほとんど変化を認めない。血中リン濃度と血中 sKL 濃度との関連性は強いものとは断定できない¹⁷⁾。また、腎不全と sKL の関連性も現在は明らかではない。HD 患者では腎臓での klotho mRNA が減少している¹⁸⁾。膜型の klotho (mRNA) は、健常人や動物において、腎、副甲状腺、脈絡膜に存在し、腎臓が一番大きな臓器であるため、おそらく膜型

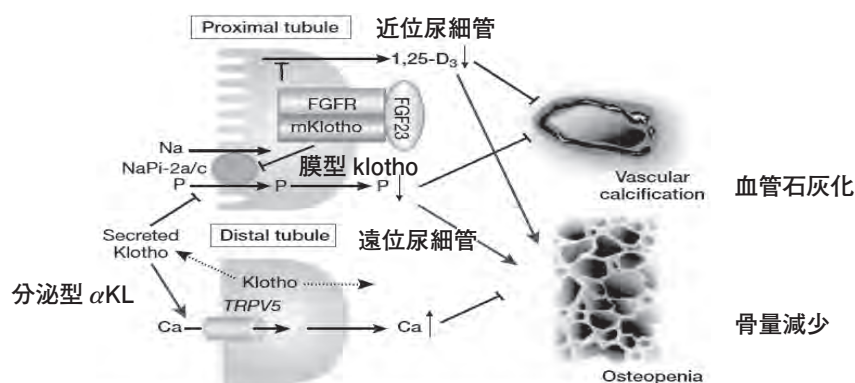


図 5

膜型 klotho が FGF 23 の共受容体として機能してビタミン D の活性化を抑制すると同時に、IIa 型および IIc 型ナトリウム-リン共輸送体の腎尿細管での発現を低下させる。klotho のリンを下げる作用は血管石灰化を抑制する。しかしながら長期的には骨量を低下させる可能性がある。一方、分泌型 sKL は TRPV5 の活性を増加させ、Napi-2a 活性を阻害すると考えられている。

(Kidney International, 77; 855-860, 2011 を改変)

表 1 透析患者と正常者との比較

	Patients with HD	Healthy control	P
n	53	20	
Age (y)	58.6 ± 11.4	52.2 ± 14.9	0.05
Gender (female/male)	M35 N18	M16 N14	0.39
Dialysis vintage (months)	138.8 ± 80.6		
Etiology (non-DM/DM)	8 (15%)	4 (20%)	0.72
Cr (mg/dl)	11.6 ± 2.6	0.7 ± 0.1	<0.01
eGFR (ml/min)		89.8 ± 19.9	
Alb (g/dl)	3.89 ± 0.26	4.00 ± 0.51	0.24
Ca (mg/dl)	9.74 ± 0.50	8.93 ± 0.40	<0.01
Pi (mg/dl)	5.68 ± 0.96	3.19 ± 0.60	<0.01
Corrected Ca (mg/dl)	9.90 ± 0.45	9.15 ± 0.28	<0.01
Intact PTH (pg/ml)	600 ± 265	33 ± 11	<0.01
FGF 23 (pg/ml)	13,960 (6,890~19,520)	41 (32~67)	<0.01
sαKL (pg/ml)	430 (386~540)	740 (550~913)	<0.01

Ca : calcium; Pi : phosphorus; sαKL : soluble α-Klotho

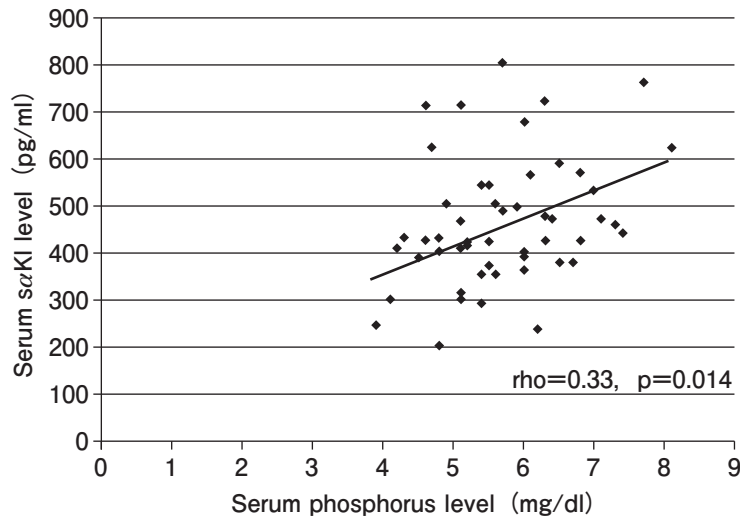


図6 血液透析患者の血清 sαKL と血清リンの相関
血液透析患者において血清 sαKL と血清リンは正相関をしている。

タンパク発現も腎臓で一番多いと思われる。

腎臓では遠位尿細管の管腔側と血管側両方で切断される可溶性 klotho (sKL) が存在し、前者は尿中へ、後者は血中へ移行すると想定されている。したがって、腎不全患者では sKL 値が低下していることが予想される。しかしながら、自験例(大城戸)らの検討によると、114名の保存期CKD患者では、eGFRとsKLは有意な相関を認めた。したがって、保存期腎不全では、分泌型 klotho 蛋白は、腎臓における膜型 klotho の発現量を反映している可能性が示唆された。我々は、53例の血液透析患者を対象として sKL とミネラル代謝の関連を検討した。しかし、sKL の低下は透析患者においても平均値で 430 pg/ml であり、腎機能正常者の 740 pg/ml に比べて有意に低値ではあるもののバラツキが大きく、その病態形成に及ぼす役割は明らかではなかった(表1)。逆に透析患者でも sKL の低下の程度が著しくないということであれば、副甲状腺や脈絡叢の産生をみている可能性があるのかもしれない。また、sKL の半減期が健常人と HD が同じかどうかの問題も考慮する必要がある。

我々の透析患者の sKL とミネラル代謝についての検討では、健常人で認められる FGF 23 と sKL に負の相関という生理関係が消失している。これは、FGF 23 上昇によって生理的には sKL が抑制されるべきところ、sKL が分泌される病理的な理由があるのかもしれない。また、透析患者においても健常人と同様に、血清リン濃度と sKL は正相関していた(図6)。重回帰分析でも sKL と血清リン値に関連を認めた¹⁹⁾。しか

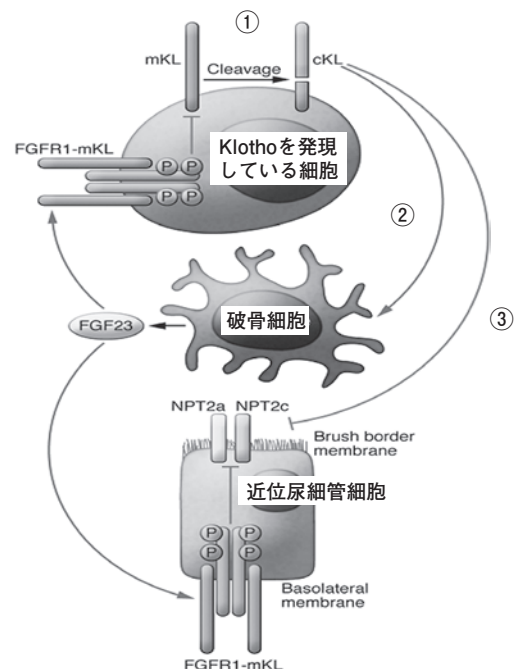


図7

- ①膜型の klotho 産生細胞から N 末端側断片が分泌型となり、
- ②分泌型 klotho (sKL) が FGF23 の産生を惹起し、③さらに sKL が FGF23 受容体を介さずに直接的に Napi-2a および Napi-2c を抑制する。

(Harald Jüppner: J Clin Invest, 122(12); 4336-4339, 2012 を改変)

し、これのみで血清リン濃度と sKL の関連性を疑うのは早計であろう。また、血液透析前後の sKL の変化は顕著ではなかった。最近になって、膜型の klotho 産生細胞から N 末端側断片が分泌型となり、分泌型 klotho (sKL) が FGF 23 の産生を惹起し、さらに sKL が FGF 23 受容体を介さずに直接的に Napi-2a および Napi-2c を抑制するという仮説が立案された(図7)²⁰⁾。また、一方で、尿中 sKL が早期腎傷害のマーカーと

なる可能性が注目されている。

5 生命予後・心血管病変と FGF 23

これまで述べてきたように、FGF 23 および klotho の研究がここ数年で飛躍的に進歩した背景は、血清リン値およびリンを調節するこれらの分子が生命予後と深い関連を持つことが明らかになったからである。さらに、慢性腎臓病患者でなくても血清リン値が15年後の冠動脈血管石灰化に関連することが、The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study から明らかになっている²¹⁾。また、慢性腎臓病患者 (stages 2~4) における血清 FGF 23 値は、生命予後悪化のリスクファクターであることも報告されている²²⁾。

それでは血清 FGF 23 値は直接心血管合併症を促進する分子であろうか？ それとも血清 FGF 23 値が高いことは、単に血清リン値が高いことを示すサロゲートマーカーなのだろうか？ Faul Cらは、慢性腎臓病患者で、血清 FGF 23 値が高いことが klotho が発現していない心筋肥大と関係するという臨床データと、心筋細胞に FGF 23 を直接注入し肥大を惹起させたという基礎研究を報告している²³⁾。これらの結果からは FGF 23 は直接、心肥大を起こすことを証明している。一方で Shalhoub Vらは、腎不全への FGF 23 抗体投与は、「血清リン値を上昇させ血管石灰化を惹起し、生命予後を悪化させる」ことを証明している²⁴⁾。これらは動物実験であり、透析患者での FGF 23 の作用と

は異なるかもしれない。しかし、これらの結果から、FGF 23 は心筋肥大 (心不全) には klotho が無くても直接促進的に作用するが、血管石灰化に対しては klotho の存在下でその進展を促進するという仮説が成立する (図 8)。

今後もいくつかの新規リン吸着薬が上市される予定である。これらのリン吸着薬はいずれも血清リン低下作用を有するが、血清 FGF 23 値を下げるか否かについては差異があることが報告されている²⁴⁾。このことの臨床的意義は不明である。しかし、そのことがリン吸着薬の使用にあたり勘案する事項である可能性は否定できない。

おわりに

生体現象を観察した上で、リン利尿因子の存在は想定されており、その背景のもとに FGF 23 が同定されたのと異なり、klotho はミネラル代謝との関連についてはまったく予想外の産物である。したがって、klotho はミネラル代謝との関連の意味付は容易ではない。そこに存在することと如何に働くかを見極めることが必要となる。

文 献

- 1) 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*, 19; 429-435, 2004.
- 2) Liu S, Tang W, Zhou J, et al. : Fibroblast growth factor 23 is a counter-regulatory phosphaturic hormone for vitamin D. *J Am Soc Nephrol*, 17; 1305-1315, 2006.
- 3) Segawa H, et al. : Parathyroid hormone-dependent endocytosis of renal type IIc Na-Pi cotransporter. *Am J Physiol Renal Physiol*, 292; F395-403, 2007.
- 4) Quarles LD : Skeletal secretion of FGF-23 regulates phosphate and vitamin D metabolism. *Nat Rev Endocrinol*, 8(5); 276-286, 2012.
- 5) Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, et al. : Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature*, 390; 45-51, 1997.
- 6) Kurosu H, Yamamoto M, Clark JD, et al. : Suppression of ageing in mice by the hormone Klotho. *Science*, 309; 1829-1833, 2005.
- 7) Imura A, Tsuji Y, Murata M, et al. : alpha-Klotho as a regulator of calcium homeostasis. *Science*, 316(5831); 1615-1618, 2007.
- 8) Kuro-o M : Phosphate and Klotho. *Kidney Int*, 79(Suppl 121); S20-S23, 2011.

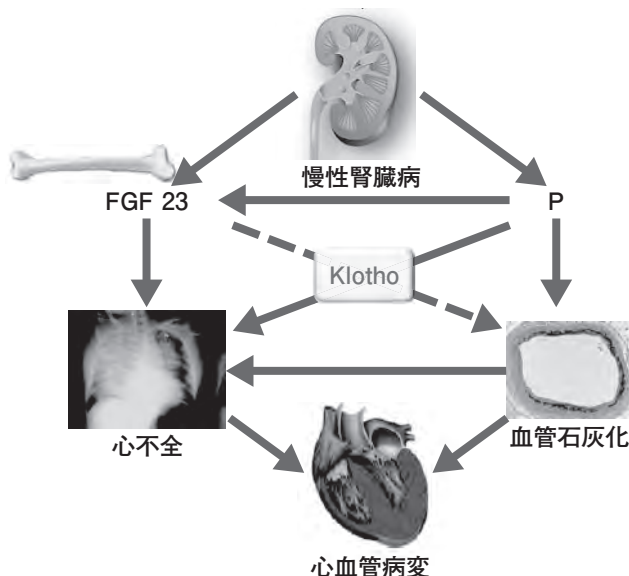


図 8 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の心血管病変

- 9) Razzaque MS, Lanske BJ : The emerging role of the fibroblast growth factor-23-klotho axis in renal regulation of phosphate homeostasis. *J Endocrinol*, 194(1); 1-10, 2007.
- 10) Kurosu H, Ogawa Y, Miyoshi M, et al. : Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by klotho. *J Biol Chem*, 281(10); 6120-6123, 2006.
- 11) Nabeshima Y, Imura H : alpha-Klotho : a regulator that integrates calcium homeostasis. *Am J Nephrol*, 28(3); 455-464, 2008.
- 12) Isakova T, Wahl P, Vargas GS, et al. : Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int*, 79(12); 1370-1378, 2011.
- 13) Ohkido I, Yokoyama K, Imura A, et al. : Persistent alpha-Klotho (a-Kl) expression in the parathyroid glands of patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant*, 25(3); 1007-1008, 2010.
- 14) Komaba H, Goto S, Fujii H, et al. : Depressed expression of Klotho and FGF receptor 1 in hyperplastic parathyroid glands from uremic patients. *Kidney Int*, 77(3); 232-238, 2010.
- 15) Chen CD, Podvin S, Gillespie E, et al. : Insulin stimulates the cleavage and release of the extracellular domain of Klotho by ADAM10 and ADAM17. *Proc Natl Acad Sci USA*. 104(50); 19796-19801, 2007.
- 16) Yamazaki Y, Imura A, Urakawa I, et al. : Establishment of sandwich ELISA for soluble alpha-Klotho measurement : Age-dependent change of soluble alpha-Klotho levels in healthy subjects. *Biochem Biophys Res Commun*, 398(3); 513-518, 2010.
- 17) Carpenter TO, Insogna KL, Zhang JH, et al. : Circulating levels of soluble klotho and FGF 23 in X-linked hypophosphatemia : circadian variance, effects of treatment, and relationship to parathyroid status. *J Clin Endocrinol Metab*, 95(11); E352-357, 2010.
- 18) Koh N, Fujimori T, Nishiguchi S, et al. : Severely reduced production of Klotho in human chronic renal failure kidney. *Biochem Biophys Res Commun*, 280; 1015-1020, 2001.
- 19) Yokoyama K, Imura A, Ohkido I, et al. : Plasma soluble α -Klotho protein levels in premature and term neonates : Correlations with growth and metabolic parameters.
- 20) Jüppner H, Wolf M : α Klotho : FGF 23 coreceptor and FGF 23-regulating hormone. *J Clin Invest*, 122(12); 4336-4339, 2012.
- 21) Foley RN, Collins AJ, Herzog CA, et al. : Serum phosphorus levels associate with coronary atherosclerosis in young adults. *J Am Soc Nephrol*, 20; 397-404, 2009.
- 22) Isakova T, Xie H, Yang W, et al.; Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Group : Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA*, 305(23); 2432-2439, 2011.
- 23) Faul C, Amaral AP, Oskouei B, et al. : FGF 23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest*, 121(11); 4393-4408, 2011.
- 24) Shalhoub V, Shatzken EM, Ward SC, et al. : FGF 23 neutralization improves chronic kidney disease-associated hyperparathyroidism yet increases mortality. *J Clin Invest*, 122(7); 2543-2553, 2012.
- 25) Block GA, Wheeler DC, Persky MS, et al. : Effects of phosphate binders in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol*, 23(8); 1407-1415, 2012.