

慢性腎臓病における FGF23-Klotho 系の役割

駒場大峰

東海大学医学部内科学系腎内分泌代謝内科

key words : FGF23, Klotho, 活性型ビタミン D, 二次性副甲状腺機能亢進症,
慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常

要旨

慢性腎臓病患者において、FGF23 は尿中リン排泄を促すことにより高リン血症の出現を防ぐ一方、活性型ビタミン D 産生の抑制を介して二次性副甲状腺機能亢進症の発症・進展に関与する。FGF23 は PTH 産生を抑制する作用も有するが、腎不全患者では副甲状腺における FGF 受容体-Klotho 複合体の発現低下のため、著しい高値を示す FGF23 によっても PTH 分泌は抑制されない。FGF23 は総死亡リスク、心血管リスクにも強い相関を示すことが複数報告されているが、近年、この相関を説明する機序として、FGF23 に左室肥大の惹起に代表されるさまざまな off-target effects があることが示され、注目を集めている。

はじめに

腎臓はリンを尿中に排泄することに加え、活性型ビタミン D (1,25-dihydroxyvitamin D; 1,25(OH)₂D) の産生臓器として、腸管でのカルシウム、リン吸収や骨代謝の維持にも深く関与している。このため、慢性腎臓病 (chronic kidney disease; CKD) 患者では、腎機能の低下とともに、高リン血症、1,25(OH)₂D 低下、二次性副甲状腺機能亢進症などのミネラル代謝異常を生じ、骨病変や血管石灰化を介して生命予後に深刻な影響をもたらされる。このような病態は CKD に伴う骨・ミネラル代謝異常 (CKD-mineral and bone disorder; CKD-MBD) と総称され、その管理は CKD 患者の予

後改善を図るうえで最も重要な課題の一つとされる¹⁾。

CKD-MBD の病態には、腎機能低下に伴う種々の代謝異常が複雑に関与しているが、近年、fibroblast growth factor 23 (FGF23) とその共受容体を構成する Klotho に関する知見が糸口となり、われわれの病態理解は大きく前進した。本稿では、CKD-MBD の病態における FGF23 と Klotho の役割について、近年の知見を交えて概説する。

1 FGF23-Klotho 系の発見

FGF23 は骨細胞によって産生される液性因子で、元々は細胞の分化や増殖を調節する FGF ファミリーの最後のメンバーとして同定された²⁾。その後、この因子が X 染色体優性低リン血症性くる病 (X-linked hypophosphatemic rickets/osteomalacia; XLH)³⁾などの低リン血症性疾患の原因因子であることが明らかとなった。

FGF23 は、近位尿細管の 2a 型および 2c 型ナトリウム-リン共輸送体の発現を抑制することにより、尿中へのリン排泄を促す。さらに、1 α -hydroxylase 発現を抑制するとともに 24-hydroxylase 発現を促進することにより、腎臓での 1,25(OH)₂D を抑制する⁴⁾。FGF23 がこのような生理作用を発揮するためには、標的臓器の細胞に FGF 受容体とともに Klotho の発現が必要となる⁵⁾。

Klotho は元々、その変異マウス (*kl/kl* マウス) が血管石灰化や骨病変、寿命の短縮など老化を示唆する

表現型を示したことから、ギリシャ神話の生命の糸を紡ぐ女神 Klotho にちなんで名付けられた⁶⁾。しかし、FGF23 ノックアウトマウスが *kl/kl* マウスと同様の表現型を示したことが契機となり、FGF23 がその生理作用を発揮するうえで Klotho が必須の因子であることが明らかとなった⁵⁾。*kl/kl* マウスが老化に類似する表現型を示すのは、現在では Klotho 発現の著しい低下のために FGF23 の生理作用が十分に発揮されず、高リン血症、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 上昇を生じることが主因であると考えられている⁷⁾。Klotho は腎臓や副甲状腺体など、限られた組織に発現していることから、Klotho 発現は FGF23 の臓器特異性を決定すると考えられている。

2 CKD-MBD における FGF23-Klotho 系の役割

CKD 患者では、ステージ進行とともに PTH 分泌が亢進する。このような病態は二次性副甲状腺機能亢進症と呼ばれ、腎機能低下に伴う高リン血症、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 産生低下、そしてこれらの結果としての低カルシウム血症のために、PTH 分泌が刺激されると理解されてきた⁸⁾。これらの要因の中で、高リン血症と低カルシウム血症は CKD 末期に至るまで出現しないことから、早期における二次性副甲状腺機能亢進症の発症には $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 低下が中心的役割を果たしていると考えられる。従来、このような $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 産生の低下は腎萎縮に伴う 1α -hydroxylase 低下によるものと考えられてきたが、実際には、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 濃度の低下は非常に早期の段階から出現することが観察されており、腎萎縮のみではこの時期の $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 濃度の低下を説明することはできない。また高リン血症も 1α -hydroxylase 活性を抑制することが知られているが、早期の段階では高リン血症もまだ出現していない。

このため、CKD 早期から $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 濃度が低下する本質的な病態はなにか、ということは長らく不明であったが、近年、FGF23-Klotho 系に関する知見が糸口となり、病態理解は大きく前進した。さまざまな研究グループにより多くの成績が発表され、現在、CKD-MBD における FGF23-Klotho 系の役割は以下のように理解されている。

すなわち、CKD 患者では、腎機能低下に伴うリン排泄量の低下を代償するため、早期から FGF23 分泌は亢進しており、この作用により血清リン値は正常範

囲に保たれる。しかし FGF23 は、同時に腎臓での $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 産生も抑制するため、これが早期からの $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 低下と PTH 分泌亢進の要因となる^{9,10)}。実際、CKD ラットに抗 FGF23 中和抗体を用いて FGF23 作用を阻害すると、リン蓄積に対する代償機構が消失し、高リン血症が顕在化する一方、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 低下は改善し PTH 産生は低下する¹¹⁾。CKD ステージがさらに進行すると、FGF23 や PTH によるリン排泄促進は限界を迎え、血清リン値が上昇し始めるとともに、腎臓での $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 産生もさらに低下するため、CKD 末期には高リン血症と二次性副甲状腺機能亢進症がより顕著になると考えられる¹²⁾。

3 二次性副甲状腺機能亢進症と FGF23 抵抗性

CKD 患者では、FGF23 は $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 産生を抑制することにより、二次性副甲状腺機能亢進症の発症に関与するが、その一方、FGF23 は副甲状腺細胞の Klotho-FGFR 共受容体を介して直接的にも作用し、PTH 合成・分泌を抑制する¹³⁾。すなわち、FGF23 は間接的には $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 産生抑制を介して PTH 分泌を促進するが、直接的には PTH 分泌を抑制する。しかし実際には、CKD 患者では腎機能低下とともに上昇する FGF23 によって PTH 分泌は抑制されない。特に透析患者では、腎臓での $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 産生は廃絶しており、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 低下を介する間接的作用は消失するにもかかわらず、著しい高値を示す FGF23 は PTH 分泌を抑制しえない。

このような二次性副甲状腺機能亢進症の FGF23 抵抗性には、副甲状腺細胞における Klotho-FGFR 共受容体の発現低下が関与している可能性が考えられている¹⁴⁾。CKD ラットを用いた検討でも、副甲状腺の Klotho-FGFR 共受容体の発現は低下しており、FGF23 を投与しても PTH 分泌が抑制されないことが示されている¹⁵⁾。以上の知見より、腎不全患者では FGF23 は著しい高値を示すが、Klotho-FGFR 共受容体の発現低下による FGF23 抵抗性のために PTH 分泌は抑制されないと考えられている。

近年、遺伝子改変マウスを用いた検討において、副甲状腺細胞特異的に Klotho をノックアウトしても PTH 分泌は影響を受けなかったことが示され¹⁶⁾、副甲状腺細胞における Klotho の役割に改めて大きな関心が向けられている。しかし、副甲状腺細胞特異的に

カルシウム受容体 (calcium-sensing receptor; CaSR) と Klotho をダブルノックアウトすると, CaSR 単独でノックアウトした場合と比較し, PTH 分泌と副甲状腺過形成が大きく亢進したことが示されている¹⁷⁾. すなわち, CaSR による調節を排除した状況では, FGF23 による PTH 分泌抑制が顕在化したものと考えられる. 別のグループの検討では, 通常の状態では FGF23 投与により PTH 分泌は抑制されるが, 低カルシウム血症の状態では FGF23 を投与しても PTH 分泌は抑制されなかったことが示されている¹⁸⁾.

以上の知見より, FGF23 は Klotho-FGFR 共受容体を介して PTH 分泌を確かに抑制するが, 細胞外カルシウム濃度の変化は CaSR を介してより強力に PTH 分泌を制御するため, FGF23 が及ぼす影響は相対的に弱いものと考えられる. 腎不全患者ではさらに Klotho-FGFR 共受容体の発現が低下するために, 著しい高値を示す FGF23 によっても PTH 分泌は抑制されないと考えられる. 一方, CaSR による PTH 分泌制御はより強力であるために, 副甲状腺細胞における CaSR 発現が低下した状況にあっても, CaSR 作動薬は効果的に PTH 分泌を抑制することができると理解される.

4 FGF23 と心血管リスクの関連性

CKD-MBD の病態における役割に加え, 近年, FGF23 の血中濃度が CKD 患者の総死亡, 心血管イベントのリスク上昇に関連することが相次いで報告されている. 最初に報告されたのは透析導入患者を対象とする検討で, 透析導入時の FGF23 値の上昇が血清リン値にかかわらず, 死亡リスクの上昇と非常に強く関連することが示された¹⁹⁾. 同様の報告は保存期 CKD 患者を対象とする検討でも示され, やはり血清リン値とは独立した関連性が示された²⁰⁾.

以上の結果より, FGF23 値は血清リン値よりも鋭敏なリン代謝マーカーとなるという仮説が当初提唱された. すなわち, 血清リン値が正常範囲にあっても潜在的なリン過剰状態にある患者が存在し, FGF23 によってこのような患者を検出して治療を行うことにより, 死亡リスクを低減できるかもしれない, という見方である.

しかしその後, FGF23 は Klotho を発現しない細胞にも非特異的に作用し, さまざまな off-target effects を示すことが基礎研究で示され, FGF23 値と心血管

リスクとの関連性を説明するものとして注目を集めている. このような FGF23 の off-target effects の中でも代表的なものが心筋細胞への作用であり, FGF23 が左室肥大を惹起することが報告されている²¹⁾. しかし, 近年, 心筋梗塞モデルや心肥大モデル²²⁾で FGF23 産生が亢進していることが示され, 従来の想定とは因果関係が逆であった可能性も考えられている.

FGF23 は他にも, 貧血, 免疫不全, 炎症を惹起することも示されているが, このような作用が実際の患者においても存在するのか, あるいは臨床的に意味のある作用なのかどうかは未検証の問題である. 近年, 低リン血症性くる病に対する抗 FGF23 抗体の臨床応用が始まっており, これを透析患者に用いることの是非も議論されている. 基礎研究の知見を臨床に橋渡しするためには, 未だ多くの課題が残されていると考えられる.

5 分泌型 Klotho の役割

Klotho の主たる役割は, 膜蛋白として FGF23 の共受容体を形成することである²⁵⁾, 細胞外ドメインが遊離することにより, 分泌型 Klotho として血中を循環していることが知られている. 分泌型 Klotho はホルモンとして生理作用を発揮すると考えられており, リン再吸収抑制, カルシウム再吸収促進, insulin-like growth factor-1 (IGF-1) シグナル抑制, Wnt シグナル抑制²³⁾, transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) シグナル抑制, 腎線維化抑制, 血管石灰化抑制²⁴⁾, FGF23 分泌促進²⁵⁾など, その多面的作用は枚挙に暇がない.

さらに近年, 分泌型 Klotho も膜型 Klotho と同様に, FGF 受容体と複合体を形成し FGF23 の共受容体となることが示された²⁶⁾. この発見は, 分泌型 Klotho の存在下ではすべての細胞が FGF23 の標的となることを意味する. しかし, この細胞実験で用いられた分泌型 Klotho の濃度は生理的血中濃度の約 2,000 倍であり, このような現象が実際に体内で起こっているかどうかは未だ明らかではない.

このように分泌型 Klotho の作用解明が進む中, CKD における役割にも関心が向けられている. CKD モデルマウスでは, 免疫沈降とウェスタンブロッティングを組み合わせた方法により, 分泌型 Klotho が低下していることが報告されている²⁴⁾. しかし, ELISA 法で分泌型 Klotho を測定した検討では, 必ずしも CKD 患

者で分泌型 Klotho の血中濃度は低下しているわけではなく、透析患者でも軽度の低下に留まることが示されている^{27~29)}。腎臓は分泌型 Klotho を産生するだけでなく、尿中に排泄する役割も担っていることから³⁰⁾、腎機能低下は分泌型 Klotho の産生と排泄の両方に影響を及ぼすものと考えられる。

このように、現状では、CKD における分泌型 Klotho に関するデータは未だ確定的ではなく、その全容解明にはさらなる研究が望まれる。分泌型 Klotho にはリン、カルシウム代謝への影響の他、血管石灰化や FGF23 分泌に影響するとの報告もあり、CKD-MBD の病態になんらかの関与がある可能性は十分考えられる。今後さらなる研究により分泌型 Klotho の CKD-MBD における役割が明らかになることを期待したい。

おわりに

CKD-MBD の病態における FGF23-Klotho 系の役割について最新の知見を解説した。近年の研究成果により、FGF23-Klotho 系は CKD-MBD の病態において非常に重要な役割を担っていることが明らかとなった。しかし、FGF23 の off-target effects の臨床的意義、分泌型 Klotho の役割など、未解明の課題も多く残されている。今後、この分野の研究がさらに進展し、新たな治療標的の開発、CKD 患者の予後改善につながることを期待したい。

利益相反自己申告：駒場大峰：協和発酵キリン（講演料、寄附講座）

文 献

- 1) Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group : KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2017; 7(Suppl) : 1-59.
- 2) Yamashita T, Yoshioka M, Itoh N, et al. : Identification of a novel fibroblast growth factor, FGF-23, preferentially expressed in the ventrolateral thalamic nucleus of the brain. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 277 : 494-498.
- 3) 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 : 1656-1663.
- 4) Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, et al. : FGF-23 is a po-

- tent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res* 2004; 19 : 429-435.
- 5) Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, et al. : Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature* 2006; 444 : 770-774.
- 6) Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, et al. : Mutation of the mouse Klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 1997; 390 : 45-51.
- 7) Ohnishi M, Razzaque MS : Dietary and genetic evidence for phosphate toxicity accelerating mammalian aging. *FASEB J* 2010; 24 : 3562-3571.
- 8) Slatopolsky E, Delmez JA : Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(Suppl 3) : 130-135.
- 9) Shigematsu T, Kazama JJ, Yamashita T, et al. : Possible involvement of circulating fibroblast growth factor 23 in the development of secondary hyperparathyroidism associated with renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2004; 44 : 250-256.
- 10) Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, et al. : Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 : 2205-2215.
- 11) Hasegawa H, Nagano N, Urakawa I, et al. : Direct evidence for a causative role of FGF23 in the abnormal renal phosphate handling and vitamin D metabolism in rats with early-stage chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010; 78 : 975-980.
- 12) Komaba H, Fukagawa M : FGF23-parathyroid interaction : implications in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010; 77 : 292-298.
- 13) Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, et al. : The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest* 2007; 117 : 4003-4008.
- 14) Komaba H, Goto S, Fujii H, et al. : Depressed expression of Klotho and FGFR1 in hyperplastic parathyroid glands from uremic patients. *Kidney Int* 2010; 77 : 232-238.
- 15) Galitzer H, Ben-Dov IZ, Silver J, et al. : Parathyroid cell resistance to fibroblast growth factor 23 in secondary hyperparathyroidism of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010; 77 : 211-218.
- 16) Olauson H, Lindberg K, Amin R, et al. : Parathyroid-specific deletion of Klotho unravels a novel calcineurin-dependent FGF23 signaling pathway that regulates PTH secretion. *PLoS Genet* 2013; 9 : e1003975.
- 17) Fan Y, Liu W, Bi R, et al. : Interrelated role of Klotho and calcium-sensing receptor in parathyroid hormone synthesis and parathyroid hyperplasia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018; 115 : E3749-E3758.
- 18) Mace ML, Gravesen E, Nordholm A, et al. : Fibroblast growth factor (FGF) 23 regulates the plasma levels of parathyroid hormone in vivo through the FGF receptor in normocal-

- cemia, but not in hypocalcemia. *Calcif Tissue Int* 2018; 102 : 85-92.
- 19) Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T, et al. : Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008; 359 : 584-592.
- 20) Isakova T, Xie H, Yang W, et al. : Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA* 2011; 305 : 2432-2439.
- 21) Faul C, Amaral AP, Oskouei B, et al. : FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* 2011; 121 : 4393-4408.
- 22) Matsui I, Oka T, Kusunoki Y, et al. : Cardiac hypertrophy elevates serum levels of fibroblast growth factor 23. *Kidney Int* 2018; 94 : 60-71.
- 23) Liu H, Fergusson MM, Castilho RM, et al. : Augmented Wnt signaling in a mammalian model of accelerated aging. *Science* 2007; 317 : 803-806.
- 24) Hu MC, Shi M, Zhang J, et al. : Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22 : 124-136.
- 25) Smith RC, O'Bryan LM, Farrow EG, et al. : Circulating α -Klotho influences phosphate handling by controlling FGF23 production. *J Clin Invest* 2012; 122 : 4710-4715.
- 26) Chen G, Liu Y, Goetz R, et al. : α -Klotho is a non-enzymatic molecular scaffold for FGF23 hormone signalling. *Nature* 2018; 553 : 461-466.
- 27) Seiler S, Wen M, Roth HJ, et al. : Plasma Klotho is not related to kidney function and does not predict adverse outcome in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013; 83 : 121-128.
- 28) Drew DA, Katz R, Kritchevsky S, et al. : Association between soluble klotho and change in kidney function : The Health Aging and Body Composition Study. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28 : 1859-1866.
- 29) Takahashi H, Komaba H, Takahashi Y, et al. : Impact of parathyroidectomy on serum FGF23 and soluble Klotho in hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99 : E652-E658.
- 30) Hu MC, Shi M, Zhang J, et al. : Renal production, uptake, and handling of circulating α -Klotho. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27 : 79-90.