

# 生命進化の過程から考える鉄と FGF23

井口 昭\*1 成田一衛\*2

\*1 長岡赤十字病院腎臓内科 \*2 新潟大学大学院医歯学総合研究科腎膠原病内科

key words : 鉄, FGF23, HIF1 $\alpha$ , 低酸素応答, 生命進化

## 要 旨

慢性腎臓病において鉄代謝とリン代謝は、今まで腎性貧血と CKD-MBD といった別々の分野で議論されてきた。しかしリン利尿ホルモンである FGF23 における知見が深まってくるにつれ、別々のものと考えられていた鉄代謝とリン代謝の interaction が見えてきた。鉄欠乏で低酸素誘導因子 HIF1 $\alpha$  は安定化し hypoxia responsible element に結合するが、その下流に FGF (fibroblast growth factor) 23 遺伝子が存在するために、鉄欠乏では FGF23 合成は亢進する。FGF23 のミネラル代謝機能を考えると、低酸素で誘導される理由は乏しいように思うが、進化の過程をたどりながらその必然性について考えてみる。一方で、静注鉄投与で血清 FGF23 濃度は上昇し、低リン血症を引き起こす。いわゆる静注鉄パラドックスである。これは明確な機序は不明だが FGF23 の分解の抑制と考えられている。鉄と FGF23 の関連についての知見が深まれば、慢性腎臓病管理における新たな切り口が見えてくるかもしれない。

## 1 鉄

鉄 (Fe) は原子番号 26 の遷移金属であり、地球全体で最も多く、大陸地殻に限っても酸素、ケイ素、アルミニウムにつぐ質量を占めており、地球の 6 大元素の中で唯一の遷移金属である。地球は鉄の星なのだ。

インフレーションからビッグバンが起こり、宇宙に原子が誕生した瞬間は水素とわずかなヘリウムのみ

時間が長く続いた。そしてそれらの原子が集まって、太古の宇宙にファーストスターが誕生した。その恒星の内部では核融合反応が起こり、それまで存在しなかった様々な元素が誕生していった。徐々に陽子、中性子の集まりは大きくなり、それに伴い原始の総重量は増す。そして結合による熱エネルギーが放出され、陽子中性子ひとつひとつの重さが徐々に軽くなる。そして最終的に、最も陽子中性子の重さが軽い陽子 26、中性子 30 の鉄が生まれた。この核融合反応は最も安定した原子である鉄が終着点でありこれ以上は進まない。これ以降の原子は超新星爆発の膨大なエネルギーを元に生まれたと考えられている。

このように最も安定しており、原始宇宙の根源をなす鉄が地球の大部分を構成しているのは必然と考えられる。この鉄の星で誕生した生命が鉄を有効に利用したのも必然といえるだろう。かといって有機物である生命は鉄を主要な構成成分としているわけではない。様々な酵素反応の触媒として重要な役割を担っており、電子伝達系のシトクロムや酸素運搬のためのヘモグロビンにおける鉄の重要性は言うまでもない。

ここでひとつの疑問として、なぜ鉄が触媒として優れているかということが問われる。たくさんあるからといって、生命がそれを利用する理由にはならない。鉄は遷移金属の特性として、Fe<sup>2+</sup>、Fe<sup>3+</sup>と複数の荷電を有し、電子の受け渡しがきわめて得意である。反応性の高い Fe<sup>2+</sup>は還元剤として作用し、Fe<sup>3+</sup>は反応性が低下し不溶性となる。細胞内では Fe<sup>2+</sup>で様々な代謝に関与し、細胞外では不活性型の Fe<sup>3+</sup>となり、安

全に運搬貯蔵されているという特性を持ち合わせている<sup>1)</sup>。しかし、それは他の遷移金属元素でも同様である。

マンガンやニッケル、銅などの他の遷移金属ではなく鉄が生体内でこれほどまでに重要な役割を担っている理由はなんなのか？ よくいわれるのは反応性に富む  $Fe^{2+}$  の錯体は配位が変わっても、立体的な形態が変わりにくいということだ。それは 26 という魔法の数字にヒントが隠されている。電子殻の五つの 3d 軌道のエネルギーの違いである。鉄は 3d 軌道に 6 個の電子を湛えており、 $Fe^{2+}$  では 4s 軌道の 2 個が外れる。この 3d 軌道に 6 個の電子というのが鉄の鉄たる所以である。五つの 3d 軌道には高エネルギー電位の二つの  $e_g$  軌道と低エネルギー電位である三つの  $t_{2g}$  軌道に分かれる。フントの規律とパウリの排他律に従い、通常はひとつの  $t_{2g}$  軌道のみ二つの電子が入っている高スピン状態であるが、錯体の配位が変わると、電子間反発を減らすために、 $e_g$  軌道の電子がすべて  $t_{2g}$  軌道に入る低スピン状態になることで立体構造を大きく変えることなく、配位数の異なる錯体を形成することができる<sup>2)</sup>。これは鉄特有の性質である。

生命が誕生した冥王代の海や淡水湖はきわめて還元的な環境であったと考えられており、生命が生まれた環境には  $Fe^{2+}$  が豊富に存在し、先に述べた特性により様々な細胞内代謝に利用されていった。しかしシアノバクテリアの光合成による大酸化事変を契機に環境は一変する<sup>3)</sup>。酸素の存在により酸化された鉄は  $Fe^{3+}$  となり、溶解度の低い酸化鉄 (II) が形成され、海水中の  $Fe^{2+}$  が欠乏した。しかし生命はこの有益な元素を生命代謝の核と位置付けていたため、体内にしっかり保持しつつ排泄を極限まで減らした閉鎖系のシステムを作り上げたのではないかと考える。

## 2 FGF23

一方、リン代謝も劇的な進化を遂げてきた。なかでも fibroblast growth factor-23 (FGF23) は陸棲哺乳類では bone-renal axis を形成し、きわめて重要な役割を担っている。FGF23 は骨から分泌される FGF ファミリーに属する endocrine FGFs のひとつであり、リン利尿ホルモンとして発見された<sup>4,5)</sup>。FGF ファミリーはきわめて原始的な因子であり、生命誕生直後から機能していたのではないかと考えられている。

5 億年前の最古の全ゲノム重複の後、2 回目の全ゲノム重複が有顎脊椎動物に起こった。現在の硬骨魚類以降の脊椎動物に FGF23 が発現していることから、おそらく 2 回目の全ゲノム重複後に誕生したとされている<sup>6)</sup>。(FGF23 の分解を制御している PHEX (phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome) や FGF 受容体の共受容体として重要な Klotho はさらにそれ以前から存在はしていたとされている<sup>7)</sup>。) ただし硬骨魚類であったころは、現在のようなリン利尿ホルモンとしての役割はなかったようだ。zebrafish で FGF23 をノックアウトすると、血管石灰化が亢進することが示され、さらに FGF23 は Ca の吸収を阻害する作用があることが示された<sup>8,9)</sup>。

このことからわかるように、Ca が豊富な環境に生息する海生魚類において、FGF23 は生体内の Ca を調整する作用として働いていたと考えられる。この名残はヒトにおいても高 Ca 血症が FGF23 の分泌刺激になっていること、FGF23 がビタミン D 活性化を阻害することからも納得がいく<sup>10)</sup>。そして 3 億年前に脊椎動物が陸上に上陸する際に、small integrin-binding ligand N-linked glycoproteins (SLBLINGs) を獲得し、dentin matrix protein 1 (DMP1) や PHEX との interaction が構築され、bone-renal axis によるリン利尿機構が確立されたとされている<sup>7)</sup>。ここからは推測ではあるが、恒温動物となった陸棲脊椎動物は活発な代謝を営む必要性があり、多量のリン摂取とその排泄調整機構が必要になったのではないかと。

## 3 鉄と FGF23

さて、ようやく本題である。鉄とリン代謝は慢性腎臓病 (chronic kidney disease; CKD) 診療においてきわめて重要な柱であるが、今までは、それぞれ腎性貧血、CKD-MBD として別々の切り口で議論されてきた。しかし 1983 年にすでに静注鉄投与で血清リンが低下するという事象が報告されている<sup>11)</sup>。長らくそのメカニズム (図 1) は不明であったが、2000 年代初頭に FGF23 が同定され、その作用が解明されるにつれ<sup>12,13)</sup>、2009 年、静注鉄によるリン低下は FGF23 濃度の上昇によるものだということが明らかになった<sup>14)</sup>。その一方で、2011 年、鉄欠乏は FGF23 合成を亢進させると報告された<sup>15)</sup>。静注鉄補充で FGF23 濃度上昇、鉄欠

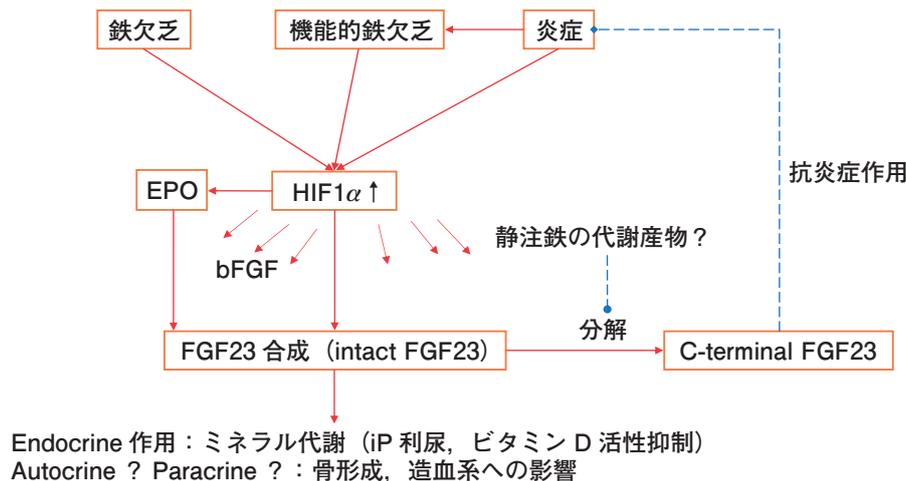


図1 HIF1 $\alpha$ によるFGF23合成

炎症および機能的、絶対的鉄欠乏はHIF1 $\alpha$ を安定化させる。HIF1 $\alpha$ は直接およびEPOを介して間接的にFGF23合成を促進させる。分泌されたintact FGF23はendocrine作用としてミネラル代謝作用をきたすが、未知の作用としてautocrine paracrineに骨形成や造血系への影響を及ぼす可能性がある。intact FGF23は分解されてC-terminal FGF23となるが、抗炎症作用をきたす。静注鉄による分解抑制の可能性はある。

乏でFGF23合成亢進と、一見すると矛盾するこの事象は、実は別の事象を見ていると考えられている。時系列とは逆に、鉄欠乏でFGF23合成亢進について先に考える。

鉄欠乏の動物モデルではFGF23の骨での合成は亢進しており、鉄欠乏患者では不活性型も含めた血清C-terminal FGF23濃度が上昇している<sup>16,17)</sup>。しかし活性型であるintact FGF23は上昇していない。すなわち合成は亢進しているが、cleaving(分解)されているのである。ゆえに鉄欠乏単独では、低リン血症は起こらない。一方、FGF23遺伝子変異によるcleavingの機能障害を起こしているADHR(autosomal dominant hypophosphatemic rickets)患者では、鉄欠乏でintact FGF23が上昇し、低リン血症が起こる<sup>16)</sup>。鉄欠乏性貧血患者への(静注)鉄補充はC-terminal FGF23を著明に低下させることも報告されている<sup>18)</sup>。さらにCKD患者では機序は不明だが、FGF23のcleavingが低下している<sup>19)</sup>ので、CKD患者への経口鉄補充はリンとは無関係にintact FGF23を低下させる<sup>20,21)</sup>。なるほど鉄欠乏はFGF23の合成を亢進させるのだ。しかしなぜそのようなメカニズムが存在するのだろうか。鉄とFGF23のinteractionを生命進化の過程から、その必然性を考えてみたい。

FGF23遺伝子の5'上流にはhypoxia responsible element(HRE)が存在し、hypoxia-inducible factor(HIF)-1 $\alpha$ が介在している<sup>19)</sup>。HIF1 $\alpha$ は低酸素誘導因子であり、

鉄の酸素運搬や電子伝達系、ミトコンドリア機能維持の役割を考えれば、鉄欠乏でHIF1 $\alpha$ が活性化されるのは理にかなっている。だが、なぜFGF23の合成に低酸素誘導因子であるHIF1 $\alpha$ が関与しているのだろうか?低酸素環境下でリン利尿を促す必然性はないように思われる。

ここからは若干科学的ではないが、哲学的にFGF23とHIF1 $\alpha$ について考えてみる。陸棲脊椎動物ではリン利尿をはじめとしたミネラル代謝ホルモンとして作用しているが、硬骨魚類ではCa代謝に強く関与していることは上記で述べた。さらにさかのぼると、FGF23とHIFが関連する未知の作用があったのではないかと考えたくなる。そもそもFGF familyの中で最も原始的と考えられている、basic FGFsと呼ばれるFGF1とFGF2は細胞分裂や血管新生の役割を担っており、その活性にはHIF1 $\alpha$ が関連している<sup>22,23)</sup>。これは役割的にもHIFによって制御されているのは頷ける。endocrine FGFへと進化したFGF23もその名残を残しているのかもしれない。だがそう考えるのにはあまりにも根拠に乏しい。FGF23そのものに、ミネラル代謝以外の低酸素応答に関連する役割があるのではないか。FGF23は骨細胞で産生される。骨が伸長するときには、局所的に低酸素環境が生じ、その刺激でFGF23が分泌される<sup>24)</sup>。FGF23ノックアウトマウスでは耳小骨や蝸牛の形成不全を引き起こし<sup>25)</sup>、またFGF23は骨の石灰化に直接関与しているとも報

告されており<sup>26)</sup>, リン代謝を介さない骨形成への役割があるのかもしれない。FGF23 が獲得されたのは硬骨魚類が誕生したころであり, 骨形成への関与がむしろ FGF23 の太古の作用だったのではないかと思いを馳せたくなる。そう考えると FGF23 の上流に HIF があることも納得いくし, endocrine ではなく autocrine, paracrine の形で作用していたのであれば, 速やかに cleaving されて intact FGF23 が増えずに C-terminal FGF23 のみが低酸素誘導で増えるのも納得がいく。

もう一つの可能性として, FGF23 は骨髄でも産生される。詳細なメカニズムは不明だが EPO との関連<sup>27-29)</sup> や血球前駆細胞誘導への関わり<sup>30)</sup> を考えると, HIF との関連も理解できる気がする。もうひとつは, FGF23 の fragment が炎症に対して保護的に働く<sup>31)</sup> ことから, FGF23 が HIF に制御されている理由を考えるとできるが, fragment ありきに進化してきたと考えるのは少し抵抗がある。硬骨魚類の頃は, 詳細は未解明だが autocrine, paracrine cytokine で骨形成因子や造血因子として作用していたものが, endocrine hormone として Ca 代謝の役割を獲得し, 陸棲に際してリン利尿の作用を主とする進化の過程をたどったと考えると鉄との関連も合目的的なもののように思えてくる。

FGF23 合成の遺伝的なメカニズムは 3 億年前の祖先の低酸素応答を保存している。こう考えると, 鉄欠乏で FGF23 の合成は亢進するが, cleaving が正常であるために血清 intact FGF23 が上昇せず, 低リン血症を起こさないのも頷ける。autocrine, paracrine で作用するため cleaving の影響は受けないと思われるから。

一方でなぜ静注鉄が FGF23 を上げるのだろうか。いわゆる静注鉄パラドックスである。静注鉄で上昇する FGF23 は, 低リン血症を引き起こすことからわかるとおり, 活性型の intact FGF23 である。鉄欠乏が改善されるために, 合成は低下し C-terminal FGF23 は下がるが intact FGF23 は上昇する。これはすべての静注鉄に言えるわけではなく, iron dextran では報告されておらず, ferric carboxymaltose (FCM) や含糖酸化鉄で報告されている<sup>18, 32-34)</sup>。詳しいメカニズムは不明だが, FGF23 の cleaving が抑制されるためと考えられている。FGF23 は翻訳後修飾として, GALNT3 による O-glycosylation により cleaving 抵抗性を獲得するが, 静注鉄となんらかの添加物がこの cleaving 抵

抗性を促進する可能性が示唆されている<sup>35)</sup>。

CKD においても機序は不明だが, cleaving が低下し intact FGF23 が上昇している。これはネフロン当たりのリン利尿を促進する必要性から理にかなっている。しかし CKD では鉄欠乏を合併することが多く, 鉄欠乏による FGF23 合成亢進の要素も被っている。FGF23 と生命予後との相関は古くから言われているが, 心肥大や骨代謝, 造血系, 炎症といった様々な病態との関連が知られている。cleaving が阻害されている CKD において, 鉄欠乏による FGF23 上昇がどこまで予後と関連しているかは不明だが, 3 億年前の太古の海に思いを馳せながら鉄代謝と FGF23 の関連を考えていくのも一興と思う。

利益相反自己申告: 申告すべき利益相反はない

## 文 献

- 1) Kosman DJ : Redox cycling in iron uptake, efflux, and trafficking. *J Biol Chem* 2010; 285(35) : 26729-26735.
- 2) 齋藤勝裕 : 化学が明かす分子の性質—錯体を例に。実験医学 2009; 27(16).
- 3) Knoll AH, Nowak MA : The timetable of evolution. *Sci Adv* 2017; 3(5).
- 4) ADHR Consortium : Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nat Genet* 2000; 26(3) : 345-348.
- 5) 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.
- 6) Itoh N, Ohta H, Konishi M : Endocrine FGFs : Evolution, Physiology, Pathophysiology, and Pharmacotherapy. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2015; 6 : 154.
- 7) Rowe PSN : The chicken or the egg : PHEX, FGF23 and SIBLINGs unscrambled. *Cell. Biochem Funct* 2012; 30(5) : 355-375.
- 8) Singh AP :  $\alpha$ Klotho Regulates Age-Associated Vascular Calcification and Lifespan in Zebrafish. *Cell Rep* 2019; 28(11) : 2767-2776.e5.
- 9) Lin C-H, Hu H-J, Hwang P-P : Molecular Physiology of the Hypocalcemic Action of Fibroblast Growth Factor 23 in Zebrafish (*Danio rerio*). *Endocrinology* 2017; 158(5) : 1347-1358.
- 10) David V, Dai B, Martin A, et al. : Calcium regulates FGF-23 expression in bone. *Endocrinology* 2013; 154(12) : 4469-4482.
- 11) Okada M, Imamura K, Iida M, et al. : Hypophosphatemia induced by intravenous administration of Saccharated iron oxide. *Klin Wochenschr* 1983; 61(2) : 99-102.

- 12) Yamashita T, Yoshioka M, Itoh N : 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(2) : 494-498.
- 13) 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* 2006; 17(5) : 1305-1315.
- 14) Schouten BJ, Doogue MP, Soule SG, et al. : Iron polymaltose-induced FGF23 elevation complicated by hypophosphataemic osteomalacia. *Ann Clin Biochem* 2009; 46(Pt 2) : 167-169.
- 15) Farrow EG, Yu X, Summers LJ, et al. : Iron deficiency drives an autosomal dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) phenotype in fibroblast growth factor-23 (Fgf23) knock-in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108(46) : E1146-1155.
- 16) Imel EA, Peacock M, Gray AK, et al. : Iron modifies plasma FGF23 differently in autosomal dominant hypophosphatemic rickets and healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(11) : 3541-3549.
- 17) Farrow EG : Iron deficiency drives an autosomal dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) phenotype in fibroblast growth factor-23 (Fgf23) knock-in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108(46) : E1146-1155.
- 18) Wolf J : Effects of iron deficiency anemia and its treatment on fibroblast growth factor 23 and phosphate homeostasis in women. *Bone Miner Res* 2013; 28(8) : 1793-1803.
- 19) Ho BB, Bergwitz C : FGF23 signalling and physiology. *J Mol Endocrinol* 2021; 66(2) : R23-R32.
- 20) Iguchi A, Kazama JJ, Yamamoto S, et al. : Administration of Ferric Citrate Hydrate Decreases Circulating FGF23 Levels Independently of Serum Phosphate Levels in Hemodialysis Patients with Iron Deficiency. *Nephron* 2015; 131(3) : 161-166.
- 21) Iguchi A, Yamamoto S, Yamazaki M, et al. : Effect of ferric citrate hydrate on FGF23 and PTH levels in patients with non-dialysis-dependent chronic kidney disease with normophosphatemia and iron deficiency. *Clin Exp Nephrol* 2018; 22(4) : 789-796.
- 22) Rao Z, Shen D, Chen J, et al. : Basic Fibroblast Growth Factor Attenuates Injury in Myocardial Infarction by Enhancing Hypoxia-Inducible Factor-1 Alpha Accumulation. *Front Pharmacol* 2020; 11 : 1193.
- 23) Rey S, Gregg L : Hypoxia-inducible factor-1-dependent mechanisms of vascularization and vascular remodelling. *Se-menza Cardiovasc Res* 2010; 86(2) : 236-242.
- 24) Stegen S, Carmeliet G : Hypoxia, hypoxia-inducible transcription factors and oxygen-sensing prolyl hydroxylases in bone development and homeostasis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2019; 28(4) : 328-335.
- 25) Lysaght AC, Yuan Q, Fan Y, et al. : FGF23 deficiency leads to mixed hearing loss and middle ear malformation in mice. *PLoS One* 2014; 9(9) : e107681.
- 26) Murali SK, Roschger P, Zeitz U, et al. : FGF23 Regulates Bone Mineralization in a 1,25(OH)<sub>2</sub> D3 and Klotho-Independent Manner. *J Bone Miner Res* 2016; 31(1) : 129-142.
- 27) Agoro R, Montagna A, Goetz R, et al. : Inhibition of fibroblast growth factor 23 (FGF23) signaling rescues renal anemia. *FASEB J* 2018; 32(7) : 3752-3764.
- 28) Daryadel A, Bettoni C, Haider T, et al. : Erythropoietin stimulates fibroblast growth factor 23 (FGF23) in mice and men. *Pflugers Arch* 2018; 470(10) : 1569-1582.
- 29) Flamme I, Ellinghaus P, Urrego D, et al. : FGF23 expression in rodents is directly induced via erythropoietin after inhibition of hypoxia inducible factor proline hydroxylase. *PLoS One* 2017; 12(10) : e0186979.
- 30) Ishii S, Suzuki T, Wakahashi K, et al. : FGF23 from erythroblasts promotes hematopoietic progenitor mobilization. *Blood* 2020; blood.2020007172.
- 31) David V, Martin A, Isakova T, et al. : Inflammation and functional iron deficiency regulate fibroblast growth factor 23 production. *Kidney Int* 2016; 89(1) : 135-146.
- 32) Wolf M, Chertow GM, Macdougall IC, et al. : Randomized trial of intravenous iron-induced hypophosphatemia. *JCI Insight* 2018; 3(23) : e124486.
- 33) Takeda Y, Komaba H, Goto S, et al. : Effect of intravenous saccharated ferric oxide on serum FGF23 and mineral metabolism in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2011; 33(5) : 421-426.
- 34) Fukao W, Hasuike Y, Yamakawa T, et al. : Oral Versus Intravenous Iron Supplementation for the Treatment of Iron Deficiency Anemia in Patients on Maintenance Hemodialysis-Effect on Fibroblast Growth Factor-23. *Metabolism J Ren Nutr* 2018; 28(4) : 270-277.
- 35) Edmonston D, Wolf M : FGF23 at the crossroads of phosphate, iron economy and erythropoiesis. *Nat Rev Nephrol* 2020; 16(1) : 7-19.