

200834022A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

ホルモン受容機構異常に関する調査研究

平成20年度 研究報告書

主任研究者 松本 俊夫

平成21年3月

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

ホルモン受容機構異常に関する調査研究
平成20年度 研究報告書

主任研究者 松本 俊夫

平成 21 年 3 月

I. 序 文

序 文

「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 ホルモン受容機構異常に関する研究班」は、ホルモン受容機構の解明やその異常に基づく一群の難病の予防および治療のために多大な貢献をしてきました。平成17年より新たにスタートした現在の研究班は、平成20年度より第二期目に入りました。

平成20年度も第一期に引き続き偽性及び特発性甲状腺機能低下症、ビタミンD抵抗性くる病とその類縁疾患、甲状腺ホルモン不応症、TSH受容体異常症および受容体抗体病を主な対象疾患として多角的な研究を展開してきました。その結果、低カルシウム血症と副甲状腺機能低下症の診断指針およびFGF23異常症に基づく低リン血症性くる病骨軟化症とその他の原因に基づく病態との血中FGF23濃度の測定による鑑別診断指針を策定すると共に、パセドウ病クリーゼの診断指針を策定し、これを基に新たな全国疫学調査を開始しました。さらに、ビタミンD受容体や甲状腺ホルモン受容体による正・負の転写調節機構やnon-genomic作用についての検討、甲状腺ホルモン不応症の動物モデルを用いた甲状腺ホルモン受容体遺伝子異常と病態との関係の解明などの研究を進め、新たな成果を数多く得ることが出来ました。

本研究事業を遂行し貴重な成果を出して頂いた分担研究者ならびに研究協力者各位のご協力に対し、深謝いたします。また、厚生労働省健康局疾病対策課には暖かいご指導ならびにご支援を頂きまして、感謝に堪えません。

ここに、平成20年度の研究報告書がまとまりました。この報告書が今後のホルモン受容機構異常に関する研究に参考となり、少しでもその発展に貢献することを心より願っております。

平成21年3月

松本 俊夫

目 次

- I. 序文
- II. 平成 20 年度総括研究報告書 1
- III. 平成 20 年度分担研究報告
1. 常染色体優性低 Ca 血症 (ADH) に対する calcylitics の治療応用への可能性 . . . 7
徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 松本 俊夫
遠藤 逸朗
東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科 福本 誠二
2. 骨・ミネラル代謝調節機構およびその異常による疾患に関する研究 10
東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科 福本 誠二
3. 血清カルシウム・リン維持機構に関する研究 13
大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学小児科学講座 大菌 恵一
難波 範行
4. カルシウム代謝異常症の病因におけるカルシウム感受容体抗体の関与に関する研究 . . . 16
島根大学医学部内分泌代謝・血液腫瘍内科 杉本 利嗣
山内 美香
5. 偽性副甲状腺機能低下症の病因・病態解析 21
千葉大学大学院医学研究院小児病態学 皆川 真規
6. ビタミン D 充足度と PTH 反応性に関する研究 26
帝京大学ちば総合医療センター第三内科 岡崎 亮
7. ビタミン D 受容体を介した遺伝子発現調節機構の解明 29
東京大学分子細胞生物学研究所 加藤 茂明
8. 細胞外液リン濃度が尿細管の FGF23 応答性に及ぼす影響 37
大阪府立母子保健総合医療センター研究所 道上 敏美

9. 性腺刺激ホルモン FSH の無月経女性の骨密度に対する影響に関する研究・・・ 40
 虎の門病院 内分泌センター 竹内 靖博
10. 甲状腺ホルモン不応症 (RTH) のヒストン脱アセチル化酵素阻害薬 (HDACI) による
 治療法の開発・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 43
 群馬大学大学院医学系研究科 病態制御内科学 森 昌朋
 橋本 貢士
11. 甲状腺ホルモン不応症の発症およびその病態に関する研究：・・・・・・ 48
 TRH による TSH β 遺伝子活性化機序について
 浜松医科大学第二内科 中村 浩淑
12. 新診断基準に基づく甲状腺クリーゼの全国疫学調査の開始・・・・・・ 52
 京都大学医学部附属病院 探索医療センター 赤水 尚史
13. 甲状腺ホルモン不応症の診断基準作成に関する研究・・・・・・ 58
 名古屋大学環境医学研究所 村田 善晴
14. バセドウ病眼症の病因・病態の解明と診断・治療法の開発に関する研究・・・ 59
 (1) バセドウ病眼症の疾患感受性遺伝子の検索
 (2) バセドウ病悪性眼球突出症の診断基準と治療指針の作成
 久留米大学医学部内分泌代謝内科 廣松 雄治
15. 粘液水腫性昏睡の診断基準と治療指針の作成に関する研究・・・・・・ 63
 獨協医科大学内分泌代謝内科 笠井 貴久男
16. TSH レセプター (TSHR) 異常症の病態に関する研究・・・・・・ 65
 =P556L 変異をヘテロで有するマウスの甲状腺機能について=
 山梨大学大学院医学工学総合研究部 遠藤 登代志

IV. 研究成果の刊行に関する一覧 69

V. 班構成員名簿 87

II. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業)
総括研究報告書

ホルモン受容機構異常に関する調査研究

主任研究者 松本俊夫 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 教授

研究要旨

本調査研究事業では、ホルモン受容機構異常に起因する難病とその関連疾患(副甲状腺関連疾患として偽性および特発性副甲状腺機能低下症、ビタミンD抵抗性くる病とその類縁疾患、甲状腺関連疾患として甲状腺ホルモン不応症、TSH受容体異常症(バセドウ病を含むTSH受容体抗体病など)を対象に、患者実態を把握するとともに基礎・臨床の両面からの研究を発展・融合させることにより原因・病態の解明、診断基準の作成、治療法の確立を行うことを目的として研究を遂行した。

分担研究者

赤水 尚史

京都大学医学部付属病院
探索医療センター教授

大菌 恵一

大阪大学大学院医学系研究科
小児科学講座教授

岡崎 亮

帝京大学ちば総合医療センター
第三内科 教授

加藤 茂明

東京大学分子細胞生物学研究所
核内情報研究分野教授

杉本 利嗣

島根大学医学部内科学第一

中村浩淑

浜松医科大学第二内科 教授

福本 誠二

東京大学医学部付属病院
腎臓・内分泌内科講師

皆川 真規

千葉大学大学院医学研究院小児病態学
講師

村田 善晴

名古屋大学環境医学研究所教授

森 昌朋

群馬大学大学院医学系研究科教授

A. 研究目的

本研究は、副甲状腺関連疾患として偽性および特発性副甲状腺機能低下症、ビタミンD抵抗性くる病とその類縁疾患、甲状腺関連疾患として甲状腺ホルモン不応症、TSH受容体異常症、TSH受容体抗体病(パセドウ病)などのホルモン受容機構異常に起因する難病とその関連疾患について、患者実態を把握するとともに基礎・臨床の両面からの研究を発展・融合させることにより原因・病態の解明、診断基準の作成、治療法の確立を行うことを目的に行われた。これらのホルモン受容機構異常症は、早期発見・治療により良好な予後が期待されるため、的確な診断・治療指針が求められる。また、これらの疾患病態の解明は、ホルモン作用の異常に基づく広汎な疾患の病態解明や診断・治療法の開発にも寄与し、幅広い社会貢献が期待しうるものと考えられる。

B. 研究方法

副甲状腺ホルモン(PTH)、活性型ビタミンD、甲状腺ホルモン、TSHなどのホルモン作用による細胞内情報伝達系のin vitro解析およびこれらの受容機構異常症の疾患モデルとなる遺伝子改変動物の解析に基づき、疾患病態の理解や新規治療法の開発への基盤を築くとともに、これらの情報に立脚して臨床症例の病態解析、遺伝子異常の診断方法やホルモン血中濃度測定系の確立のみならず、診断基準、診断指針の策定を行った。副甲状腺、甲状腺両分野における基礎・臨床面の情報の統括や臨床サンプルの共有などについて

の調整は主に主任研究者が行った。

C. 研究結果

1) 偽性副甲状腺機能低下症(PHP)と関連疾患

・ Calcilytics による常染色体優性低 Ca血症(ADH)の治療の可能性につき in vitro の系で検討した。我が国で報告されている CaSR 活性型変異 K47N, L125P, C131W, S820F, F821L, A843E を過剰発現させた HEK では、ADH の病態が再現でき、これらの細胞に対しての Calcilytics 添加はいずれも用量依存的に CaSR 阻害作用を示し、ADH の治療に有効である可能性が示された。

・ 特発性副甲状腺機能低下症の 18 症例について CaSR 抗体の存在の有無の検討を行ったところ、17 症例において CaSR 抗体は認められなかったが、1 例について、full length でない CaSR に対する抗体を有する可能性が示唆された。

・ *GNAS* 遺伝子プロモーター DMR では、インプリンティングの有無によってヒストン修飾の違いはみられなかったが、DMR でない両アリル脱メチル化のみられる *GNAS* プロモーター領域では、ヒストン修飾のパターンは一般に転写促進状態でみられる特徴を示していた。

2) ビタミン D 抵抗性くる病およびその類縁疾患

・ 昨年策定した FGF23 過剰症の診断指針が小児症例にも適用出来るか否かを検証するため追加検討を行ない、同様に FGF23 血中濃度 30pg/ml がカットオフと

なることが示された。また、活性型ビタミンD投与により血清FGF23値は上昇するが、リン利尿は改善しなかった。

・含糖酸化鉄投与中に低リン血症を惹起した2例において、腎近位尿細管リン再吸収閾値は低値、血中FGF23濃度は高値を示した。このうち1例では低リン血症の存在下で血中1,25水酸化ビタミンD濃度は低値を示した。いずれの症例も、含糖酸化鉄の投与中止によりこれらの異常は消失した。以上より、含糖酸化鉄投与がFGF23の上昇を介して低リン血症をもたらす可能性が示された。

・HEK293細胞において、FGF23はKlotho依存性にERK1,2のリン酸化と標的遺伝子であるEgr-1の発現を誘導した。一方、細胞外リン濃度の上昇もERK1,2のリン酸化、Egr-1の発現を誘導し、このリン酸応答性にはIII型ナトリウム・リン酸共輸送担体であるPiT-1が関与していた。細胞外無機リン酸濃度の上昇は、FGF受容体の下流に存在するFGF receptor substrate 2 α (FRS2 α)のリン酸化をも誘導した。また、高濃度リン酸存在下ではFGF23添加によるERK1/2リン酸化の増強効果が減弱していた。

・ビタミンD代謝異常のない日本人成人男女にビタミンD3を経口負荷し、前後のPTH変化からビタミンD不足症の基準値となる血清25(OH)D値を検討した。血清25(OH)DとPTH値は負の相関を示し、血清25(OH)D 28 ng/ml以上あるいはPTH 33 pg/ml未満の場合、ビタミンD3負荷後のPTH低下が見られず、回帰直線からPTH 33 pg/mlは、25(OH)D 40 ng/mlに相当した。以上からビタミンD不足症の閾値として

は血清25(OH)D 28 ng/ml、充足域として40 ng/ml以上が妥当と考えられた。

・DNAメチル化酵素であるDnmt3bを新たに同定した。1 α (OH)ase遺伝子プロモーター上のメチル化DNA分布を検討した結果、ビタミンD依存的なメチル化DNAの上昇が観察された。また、DNA glycosylase活性を有するMBD4を同定し、免疫沈降法によりMBD4とVDIR、VDRの相互作用を確認した。MBD4のRNAiによって、PTH依存的な1 α (OH)ase遺伝子mRNA発現誘導の解除が観察された。1 α (OH)ase遺伝子プロモーター上のメチル化DNA分布を検討した結果、PTH処理後迅速にメチル化が解除されることを見出し、ノックダウンの結果、MBD4はPTH依存的なDNA脱メチル化に必須であることも明らかとなった。

・非機能性下垂体腺腫をもつ無月経女性症例18例(平均年齢60歳)を対象とした検討において、腰椎骨密度は血清FSH値と負の相関を示したが、LHあるいはE2との間には相関を認めなかった。FSH 8 IU/Lを境として二群に分けると、FSH高値群の骨密度は低値群よりも低かった。以上より、FSHが骨密度に影響を及ぼす可能性が臨床的に示された。

3) TSH受容体(抗体)異常症

・昨年作成したバセドウ病による甲状腺クリーゼの診断指針を日本甲状腺学会および日本内分泌学会のHPに掲載した(<http://thyroid.umin.ac.jp/rinsyo/crisel.pdf>, http://square.umin.ac.jp/endocrine/rinsho_juyo/pdf/koujosen01.pdf)。さらに、この診断基準に基づいて全国疫学調査を開始した。

・TSH受容体変異 C. RF-Tshr^{hyt/hyt} のヘテロマウスでは、野生型と比較して TSH 血中濃度は有意に高値、free T4, free T3 は有意に低値であった。さらに ¹²⁵I-uptake が低く甲状腺径も小さく、甲状腺萎縮を呈した。また、野生型 TSHR を発現させた CHO-K1 細胞(CHO-wTSHR)、変異 TSHR を発現させた CHO-K1 細胞(CHO-mTSHR)、両者を発現させた CHO-K1 細胞(CHO-w/mTSHR) について検討したところ、CHO-w/mTSHR の TSH による cAMP 応答性は CHO-wTSHR と比較して著明に抑制されるが、¹²⁵I-TSH 結合能は軽度抑制されるのみであった。

・バセドウ病患者における IL-23R 遺伝子多型(rs10889677)の AA genotype 頻度は 53%、A allele 頻度は 72%で、ともに正常対照群における頻度 (51%、72%) と比較して差は認められなかった。眼症に関しても有意な差は認められなかった。バセドウ病患者における IL-25 遺伝子 c424C/A 多型の CC genotype 頻度は 54%、C allele 頻度は 76%で、ともに正常対照群における頻度 (63%、81%) と比較して低率であったが、統計学的な有意差は認められなかった。眼症に関しても有意な差は認められなかった。

・バセドウ病悪性眼球突出症の診断指針と治療指針の作成委員会を結成し、検討を開始した。

・粘液水腫性昏睡の診断基準および治療指針を作成することを目的として、症例の集積を開始した。

4) 甲状腺ホルモン不応症(RTH)

・甲状腺ホルモン(TH)不応症(RTH)のモデルマウスとして、TH レセプター(TR)β Δ337T 変異を導入した TRβ Δ337T ノ

ックイン(KI)マウスを作成した。KI マウスの各ゲノタイプにおいてHDAC阻害薬であるVPA投与群と対照群間で体重、血清フリーT4、TSH値および下垂体におけるTSHβ遺伝子発現に差異を認めなかった。Co-repressorであるNCoRとTRβ1はKIマウスの肝臓において恒常的な結合が見られ、VPA投与によって、その解離が認められた。KIマウスの平衡能はVPA投与によって改善傾向が認められた。KIマウスにおいてVPA投与群のHDAC遺伝子発現はHDAC7aでのみ増加しHDAC10で減少していた。下垂体前葉ホルモン遺伝子発現はTSHβを含め、VPA投与群と対照群間で差異を認めなかった。VPA投与群ではNeurotrophic factor-3(NT-3)及びNeurotrophic tyrosine kinase receptor type 1(TrKA)の発現が増加していた。

・CV1細胞を用いた検討において、TRH/TRH受容体による活性化シグナルとT3/TRによる抑制化シグナルが、共にGATA2を標的としていることが明らかとなった。またTRHの細胞内シグナル機構としては、PKCを介することが示された。

・SITSHの疑いが強い6例に対し、TRβの遺伝子解析を行ったところ、1例にR243Q点突然変異が発見された。

D. 考察

1) 偽性副甲状腺機能低下症(PHP)と関連疾患

ADHは、活性型ビタミンDやPTH補充による治療では腎石灰化や骨石灰化異常を来すことから、新たな治療法の確立が必要であった。CalcilyticsはADHにおいて

治療薬たり得る可能性が示され、この *in vitro* 検討結果は、将来 calcilytics を用いて変異遺伝子ごとのオーダーメイド治療を行う上で有用な情報となるものと考えられた。

GNAS 遺伝子プロモーターにおける未知のインプリンティング細胞特異的転写調節因子の作用は、DMR の脱メチル化アリの転写抑制のみならずメチル化アリの転写促進にも関わっている可能性が示された。

2) ビタミン D 抵抗性くる病およびその類縁疾患

FGF23 関連では、昨年策定した FGF23 過剰症の診断指針の妥当性が確認でき、また、含糖酸化鉄投与中に惹起される低リン血症においても FGF23 過剰が関与していることが示された。さらに、FGF23[R179Q] の添加及び細胞外無機リン酸濃度の上昇はいずれも、FRS2 α および ERK1/2 のリン酸化、Egr-1 の発現誘導を引き起こし、両者のシグナルが下流のネットワークを共有していること、尿細管の FGF23 応答性が、細胞外無機リン酸濃度の影響を受けることが示唆された。

今回、新たに日本人における血清 25(OH)D 濃度の充足域値を検討した。ビタミンD不足症において、骨折、糖尿病、心筋梗塞・高血圧、感染症などのリスク増大の報告があるが、我が国において、25(OH)D 濃度の充足域値については一定の見解が得られていなかった。この調査結果は国民の健康衛生面において貢献するものと期待している。

VDR を介する負の転写調節機構に関連

して、新たな DNA メチル化酵素および DNA 脱メチル化酵素を同定した。すでに DNA のメチル化においては可逆的な反応が存在することを報告しており、これらは遺伝子の転写調節における新たな制御機構の存在を示すものであり、画期的な成果であるといえる。

血清 FSH 値の上昇が腰椎骨密度の低下と関連することが明らかとなったが、この成績は、マウスと同様にヒトにおいても FSH 自身が骨代謝に密接に関与することを示唆するものである。また、この結果は、ヒトの閉経後の骨密度減少の予測因子として、血中エストロゲン濃度の低下よりも FSH 値の上昇の方が重要であることを示唆する成績 (Sowers MR, et al. J Clin Endocrinol Metab 91:1261-1267, 2006) とも矛盾しない。FSH 抑制療法は生理的であると同時に閉経後女性に対する副作用は想定されないことから、閉経後骨粗鬆症の治療戦略の一環として検討する価値があるものと考えられる。

3) TSH 受容体(抗体)異常症

甲状腺クリーゼや粘液水腫クリーゼは現在でも生命にかかわる重篤な疾患であり、適切な診断基準を確立した上で患者実態を把握し、これに基づき適切な治療方針を策定する必要がある。また、バセドウ病悪性眼球突出症についてはその発症機序が不明であるばかりでなく、治療抵抗性であることも知られており、その病態把握や治療指針の策定が望まれる。甲状腺クリーゼについては、診断基準を策定済みであり、全国調査を開始した。粘液水腫クリーゼについては症例の集積を開始、バセドウ病悪性眼球突出症に関

しては診断・治療指針の策定に向け委員会を結成した。これらの成果は、いずれも国民健康の維持に多大な貢献ができるものと考えている。

C. RF-Tshr^{hyt/hyt}ヘテロマウスは、従来甲状腺機能は正常として扱われていたが、本検討において甲状腺機能低下を示すことが明らかになった。この所見はヒトにおける病態とも合致する。また、変異 TSHR は野生型に対して dominant negative effect を示すと考えられた。

4) 甲状腺ホルモン不応症(RTH)

TR レセプター (TR) β Δ 337T 変異を導入した TR β Δ 337T ノックイン(KI)マウスに対して VPA 投与を行ったところ、不適切 TSH 分泌 (SITSH) や甲状腺中毒症を是正することはなかったが、平衡能異常は改善傾向が認められた。その機序としては、脳内神経栄養因子の遺伝子発現を増加させ、KI マウスの高次脳機能異常の改善に寄与する可能性が考えられた。

TRH/TRH 受容体による活性化シグナル

と T3/TR による抑制化シグナルに関しては、どのアイソフォームが thyrotroph に作用しているのか、あるいは GATA2 と T3/TR との相互作用、GATA2 と TR の両方に関わる重要な因子である TRAP220/MED1、CBP/p300 などとの関連も明らかにしていく必要があると考えられた。

E. 結論

副甲状腺ホルモン、甲状腺ホルモン、TSH、ビタミンDやFGF23などのホルモン受容体シグナルの解析とその不全状態・抵抗性病態の分子機序の解明は、様々なホルモン受容機構異常症の診断および治療開発に欠かせない。また、ビタミンD不足症に関連した25(OH)D濃度充足域値の設定や甲状腺クリーゼ、粘液水腫クリーゼおよびバセドウ病悪性眼球突出症の診断指針策定、さらにADHに対するcalcilyticsの治療効果の検討などについては、病態解明や早期診断、治療による予後の改善などで国民健康に多大な貢献ができるものと期待している。

III. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業)
分担研究報告書

常染色体優性低 Ca 血症 (ADH) に対する calcilytics の治療応用への可能性

主任研究者 松本俊夫 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 教授

分担研究者 福本誠二 東京大学医学部付属病院腎臓・内分泌内科 講師

共同研究者 遠藤逸朗 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 助教

研究要旨：

Calcilytics による常染色体優性低 Ca 血症 (ADH) の治療の可能性について、*in vitro* で検討した。我が国で報告されている Ca 感受容体 (CaSR) 活性型変異プラスミドを HEK 細胞に導入し、calcilytics の添加が CaSR シグナルに及ぼす影響について解析した。6 種類の活性型変異 CaSR 過剰発現 HEK では、いずれも CaSR を介するシグナルの亢進が確認された。これらに calcilytics を添加すると、すべてで用量依存的な CaSR 阻害作用が認められ、ADH の病態を是正できた。これらの結果から、ADH に対して calcilytics が特効薬としての効果を示す可能性が示された。

A. 研究目的

カルシウム感受容体 (CaSR) 活性型変異による常染色体優性低 Ca 血症 (ADH) では、低 Ca、高 P 血症といった副甲状腺機能低下症と同様の所見がみられる。ADH の治療においては、活性型ビタミン D₃ 投与は高 Ca 尿症をきたしやすく、腎石灰化、腎結石、腎不全のリスクとなることが知られている。また、PTH 補充においても、腎結石や骨石灰化異常が出現することから、本症に対しては新たな治療法の確立が必要である。一方、

calcilytics は CaSR 阻害作用を介して PTH 分泌促進作用を有し、骨粗鬆症に対する臨床試験が進んでいることから、ADH 治療に利用できる可能性があると考えられる。本検討では、我が国で報告されている各 CaSR 活性型変異に対して calcilytics が有効であるかどうかを *in vitro* の系で確認した。

B. 研究方法

HEK 細胞に野生型および活性化変異

型 CaSR 遺伝子(細胞外ドメイン: K47N, L125P, C131W, 膜貫通ドメイン: S820F, F821L, A843E)を導入し, calcilytics の添加が CaSR を介するシグナルに及ぼす影響について細胞内 Ca 流入を指標として検討した。細胞内 Ca 流入は, YC2.1 を用いた FRET により検出した。

C. 研究結果

1. 野生型 CaSR 過剰発現 HEK において calcilytics は用量依存的な CaSR 阻害作用を示した。
2. 細胞外ドメインにおける CaSR 活性化型変異 K47N, L125P, C131W および膜貫通ドメイン変異 S820F, F821L, A843E を過剰発現させた HEK では, 野生型より低い細胞外 Ca 濃度で細胞内 Ca の上昇が認められた。
3. 2の細胞に対して calcilytics を添加したところ, いずれの変異においても用量依存的な CaSR 阻害作用が認められ, ADH の病態を是正できた。

D. 考察

細胞外ドメイン変異, および膜貫通ドメイン変異のいずれにおいても, calcilytics が用量依存的な CaSR 阻害作

用を示すことが確認でき, 変異の部位によらず calcilytics が ADH に対して有効である可能性が示唆された。なお, この calcilytics による CaSR 阻害作用の程度は変異遺伝子によって異なるものの, 骨粗鬆症に対する治療血中濃度として想定されている 300nM より低い 100nM でも十分な効果が得られている。これらの結果は, 今後 calcilytics 臨床応用の際に ADH 患者ごとのオーダーメイド治療を可能にする非常に有用な情報となると考えている。

E. 結論

ADH に対して, calcilytics が有効である可能性が示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Endo I, Fukumoto S, Ozono K, Namba N, Tanaka H, Inoue D, Minagawa M, Sugimoto T, Yamauchi M, Michigami T, Matsumoto T. Clinical usefulness of measurement of fibroblast growth factor 23 (FGF23) in hypophosphatemic patients: Proposal of diagnostic criteria using FGF23

measurement. Bone 42(6): 1235-1239, 2008

Fukumoto S, Namba N, Ozono K, Yamauchi M, Sugimoto T, Michigami T, Tanaka H, Inoue D, Minagawa M, Endo I, Matsumoto T. Causes and Differential Diagnosis of Hypocalcemia - Recommendation Proposed by Expert Panel Supported by Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan -. Endocr J 55(5): 787-794, 2008

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

2. 学会発表

Clinical usefulness of measurement of fibroblast growth factor 23 (FGF23) in hypophosphatemic patients-Proposal of diagnostic criteria using FGF23 measurement-

Itsuro Endo, Seiji Fukumoto, Keiichi Ozono, Noriyuki Namba, Hiroyuki Tanaka, Daisuke Inoue, Masanori Minagawa, Toshitsugu Sugimoto, Mika Yamauchi, Toshimi Michigami, and Toshio Matsumoto

2008 Annual meeting American Society of Bone and Mineral Research. 2008/9/13

低リン血症患者における FGF23 測定の意義

遠藤逸朗、福本誠二、難波範行、大藪恵一、井上大輔、山内美香、杉本利嗣、田中弘之、道上敏美、皆川真規、松本俊夫
第81回日本内分泌学会総会 平成20年5月17日

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

骨・ミネラル代謝調節機構およびその異常による疾患に関する研究

研究分担者 福本 誠二 東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科講師

研究要旨：

FGF23 は、血中リンや 1, 25-水酸化ビタミン D 濃度低下作用を有し、その作用過剰はいくつかの低リン血症性くる病/骨軟化症の原因となることが明らかにされた。一方、含糖酸化鉄の経脈投与により低リン血症が惹起されることが報告されている。しかしこの低リン血症の発症機序は不明である。今回含糖酸化鉄による低リン血症症例 2 例の病態の解析により、本症も過剰な FGF23 活性による疾患であることが明らかとなった。

A. 研究目的

FGF23 は、血中リンや 1, 25-水酸化ビタミン D 濃度低下作用を有し、その作用過剰はいくつかの低リン血症性くる病/骨軟化症の原因となることが明らかにされた。一方従来、含糖酸化鉄の経静脈投与により、低リン血症性骨軟化症が惹起されることが報告されている。しかしこの低リン血症の発症機序は、不明である。そこで含糖酸化鉄投与による低リン血症患者の病態の解析により、本症の発症機序を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

含糖酸化鉄投与中に低リン血症を惹起した 2 例の血中、尿中各種パラメーターを、薬剤投与中と投与中止後で比較検討した。（倫理面への配慮）
FGF23 測定にあたっては、当該施設の倫理委員会の承認のもと、患者の同意を得て行った。

C. 研究結果

いずれの症例も、低リン血症の存在時には、腎近位尿管リン再吸収閾値が低値、血中 FGF23 濃度は高値であった。また 1 例では、低リン血症の存在下にも拘わらず、血中 1, 25-水酸化ビタミン D 濃度は低値を示した。いずれの症例も、含糖酸化鉄の投与中止による低

リン血症の改善と共に、これらの生化学的異常は消失した。

D. 考察

過剰な FGF23 活性は、X 染色体優性低リン血症性くる病/骨軟化症や腫瘍性骨軟化症などの、いくつかの低リン血症性疾患を惹起することが知られている。これらの疾患は、腎近位尿管リン再吸収障害と、低リン血症が存在するにも拘わらず血中 1, 25-水酸化ビタミン D 濃度が高値を示さず、血中 FGF23 濃度が高値を示すという特徴を有している。今回検討した 2 症例も、これらの低リン血症性疾患と同一の特徴を示した。さらに含糖酸化鉄の中止により、低リン血症や腎尿管リン再吸収障害の改善と共に、血中 FGF23 濃度の低下が認められた。これらの成績は、含糖酸化鉄による低リン血症も、過剰な FGF23 作用により惹起されるものであることを示している。ただし、含糖酸化鉄により血中 FGF23 濃度の上昇が惹起される機序は不明である。今後動物実験により、含糖酸化鉄が FGF23 産生に及ぼす影響を検討する予定である。

E. 結論

含糖酸化鉄による低リン血症は、過剰な FGF23 活性により惹起される。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fukumoto S, Namba N, Ozono K, Yamauchi M, Sugimoto T, Michigami T, Tanaka H, Inoue D, Minagawa M, Endo I, Matsumoto T: Causes and differential diagnosis of hypocalcemia -Recommendation proposed by expert panel supported by Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan-. *Endocr J* 55(5): 787-794, 2008.
- 2) Ogura E, Kageyama K, Fukumoto S, Yagihashi N, Fukuda Y, Kikuchi T, Masuda M, Sudà T Development of tumor-induced osteomalacia in a subcutaneous tumor, defined by venous blood sampling of fibroblast growth factor-23. *Intern Med* 47(7): 634-641, 2008.
- 3) Nasu T, Kurisu S, Matsuno S, Tatsumi K, Kakimoto T, Kobayashi M, Nakano Y, Wakasaki H, Furuta H, Nishi M, Sasaki H, Ito N, Suzuki H, Fukumoto S, Nanjo K Tumor-induced hypophosphatemic osteomalacia diagnosed by the combinatory procedures of magnetic resonance imaging and venous sampling for FGF23. *Intern Med* 47(10): 957-961, 2008.
- 4) Yamazaki Y, Tamada T, Kasai N, Urakawa I, Aono Y, Hasegawa H, Fujita T, Kuroki R, Yamashita T, Fukumoto S, Shimada T: Anti-FGF23 neutralizing antibodies demonstrate the physiological role and structural features of FGF23. *J Bone Miner Res* 23(9): 1509-1518, 2008.
- 5) Saito T, Fukumoto S, Ito N, Suzuki H, Igarashi T, Fujita T: A novel mutation in GATA3 gene in a Japanese patient with PTH-deficient hypoparathyroidism *J Bone Miner Metab* in press

2. 学会発表

- 1) Ito N, Suzuki H, Shimizu Y, Saito T, Fukumoto S, Fujita T: Evaluation of clinical utility of venous sampling for FGF23 in identifying and confirming responsible tumors for tumor-induced osteomalacia (TIO): Analysis of 15 patients. Thirtieth Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research (Montreal, Canada). *J Bone Miner Res* 23(Abstract): S98
- 2) Saito T, Suzuki H, Ito N, Igarashi T, Fujita T, Fukumoto S: Rare cases of X-linked hypophosphatemic rickets/osteomalacia mimicking autosomal recessive hypophosphatemic rickets/osteomalacia Thirtieth Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research (Montreal, Canada) *J Bone Miner Res* 23(Abstract): S126
- 3) Suzuki H, Ito N, Fukumoto S, Fujita T Significance of O-linked glycosylation of FGF23 protein. Thirtieth Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research (Montreal, Canada) *J Bone Miner Res* 23(Abstract): S74
- 4) Endo I, Fukumoto S, Ozono K, Namba N, Tanaka H, Inoue D, Minagawa M, Sugimoto T, Yamauchi M, Michigami T, Matsumoto T: Clinical usefulness of measurement of fibroblast growth factor 23 (FGF23) in hypophosphatemic patients- Proposal of diagnostic criteria using FGF23 measurement. Thirtieth Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research (Montreal, Canada) *J Bone Miner Res* 23(Abstract): S222

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)