

特集：遺伝性腎疾患

# 遺伝性リン代謝異常症

Genetic diseases of renal phosphate handling

金子一郎 瀬川博子 辰巳佐和子 宮本賢一

Ichiro KANEKO, Hiroko SEGAWA, Sawako TATSUMI, and Ken-ichi MIYAMOTO

## 要旨

リンは、普遍的に存在するミネラルである。ヒトにおける生理学的重要性にもかかわらず、リン代謝に関する多くの見解が明らかになってきたのは比較的最近である。特に、FGF23はリン恒常性の調節に関係する重要なホルモンであることがわかってきた。遺伝性リン代謝異常症の研究は、全体的なリン調節の複雑性を浮き彫りにし、これからの研究における新しい領域を開拓してきた。

これらは、低リン血症性くる病/骨軟化症の病態のみならず、慢性腎臓病にみられるリン代謝異常と心血管障害との関係の理解に新しい知見を提示することが期待される。

## はじめに

近年、遺伝性低リン血症性くる病などの責任遺伝子の発見によりリン調節に関与する分子が次々に明らかにされ、腎臓と骨を結ぶ調節系の一端が明らかにされている。特に、慢性腎臓病(CKD)では早期からリン代謝異常がみられ、高リン血症を是正するための臓器間ネットワークの破綻が観察されるため、リン代謝異常症の病因解明は注目されている。骨のなかでも特に骨細胞は、骨代謝を制御する司令塔細胞としての役割に加え、リン代謝調節因子であるPHEX(phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome), DMP1(dentin matrix acidic phosphoprotein 1), FGF23(fibroblast growth factor 23)を分泌することから内分泌細胞としての役割を持つことが知られてきた。これらの蛋白質の機能異常は腎臓でのリン排泄・リン再吸収を変動させ、生体内

のリン恒常性を破綻させる。このように、骨細胞はリン代謝制御において重要な細胞として認識されており、骨細胞と腎臓との臓器相関はリン代謝において特に重用視されている。本稿では、腎臓と骨を結ぶ臓器間ネットワークに注目し、遺伝性低リン血症の病因を中心に、最近の知見を概説する。

## リン代謝

無機リン酸(以下、リン)は骨格の形成、ATP合成、核酸、リン脂質の構成成分などとして必須の栄養素である。リンが体内で適切に利用されるためには、体内プール、すなわち血中のリン濃度が一定に保たれる必要がある。血中リン濃度は、食餌から摂取したリンの腸管における吸収、骨格や筋肉などの組織との間の移動、腎臓からの再吸収すなわち尿中へのリン排泄で決定されている<sup>1,2)</sup>。通常、血中リン濃度は一定に保たれており、血液と組織間の移行も健康者では平衡状態にあるため、消化管から吸収されたリンの量は、尿中への排泄量とほぼ等しくなる。一方、吸収されたリンは血液中に移行し、骨をはじめ全身の各組織へ運ばれる。骨はリンの最大の貯蔵器官であり、全身の85%のリンが骨に存在する。骨は骨リモデリングにより絶えず骨形成と骨吸収を繰り返しており、それとともにリンも骨に取り込まれるとともに血中へ放出されている。通常は骨形成と骨吸収のバランスは保たれているために、リンの骨への移行量と骨からの放出量は平衡状態にある。

## リン吸収

食品中のリンあるいは有機分子の消化物由来のリンは、小腸の上皮細胞で吸収される。リンの吸収と摂取の間の直

ナトリウム依存性リン酸トランスポーター (Npt2a, Npt2c)

	Npt2a	Npt2c
基質	Pi ( $\text{HPO}_4^{2-}$ )	Pi ( $\text{HPO}_4^{2-}$ )
$\text{Na}^+/\text{Pi}$ 共役	$3\text{Na}^+$	$2\text{Na}^+$
発現	近位尿細管 (S1,S2,S3)	近位尿細管 (S1)
足場蛋白質	NHERF1 NHERF3	NHERF3
PTH に対する反応の速さ	分単位	時間単位

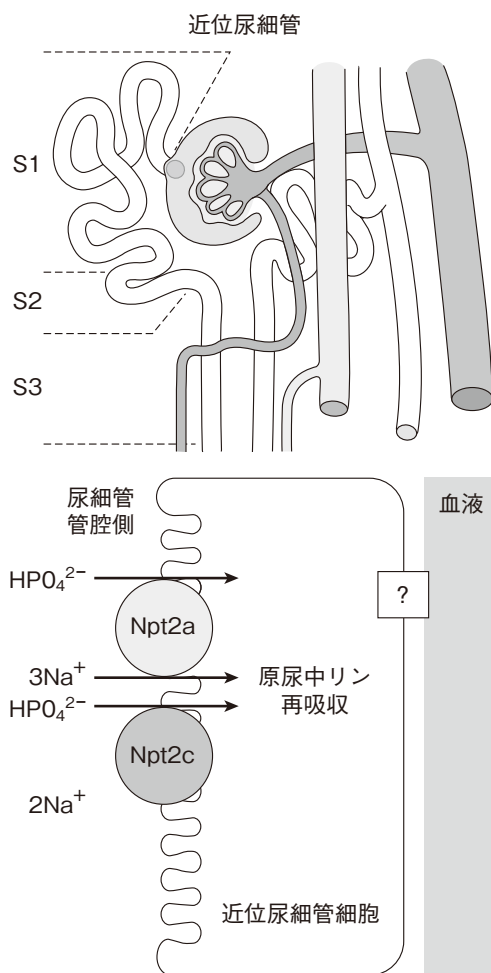


図1 腎近位尿細管におけるナトリウム依存性リン酸トランスポーター (Npt2a, Npt2c) とその特性

近位尿細管にはナトリウム依存性リン酸トランスポーター Npt2a と Npt2c が発現しており、リンはここで吸収される。近位尿細管のなかでも S1~S3 に分かれており、2a は S1 から S3 にかけて発現している、2c は S1 セグメントに多く発現している。この 2a, 2c の発現の調節を行うことにより、体内のリンの恒常性が維持されている。この調節には PTH, 食事由来のリン, FGF23 が関わっている。PTH に対する反応は 2a のほうが速く、2c の反応は遅く時間単位で起こる。げっ歯類を用いた研究データでは、リンの再吸収の 70% を 2a が、30% を 2c が行っているが、ヒトでは 2c が重要と考えられる。

線的な関係は摂取の広い範囲で認められている。活性型ビタミン D は、リン摂取量が低値を続けたときにリン腸管吸収を高める<sup>3)</sup>。リンの腸管吸収はナトリウム依存性およびナトリウム非依存性のリン輸送系により行われ、唯一、ナトリウム依存性リン輸送系のみが分子同定されている<sup>4)</sup>。IIb 型ナトリウム依存性リン輸送担体 (NaPi-IIb) は腸管上皮細胞にて発現しており、低濃度のリンを能動的に輸送する。また NaPi-IIb の発現調節は、活性型ビタミン D と食餌性リンなどにより行われる<sup>1,3)</sup>。さらに、PiT1 (type III sodium-dependent inorganic phosphate (Pi) transporter 1) および PiT2 (type III sodium-dependent inorganic phosphate (Pi) transporter 2) の III 型ナトリウム依存性リン輸送担体が発現している<sup>1,3)</sup>。これら分子のリン輸送における役割に関しては明らかにされていない。また、食餌に含まれる大量のリンを輸送する分子は、ナトリウム非依存性リン輸送体あるいは細胞間隙を介したリン輸送系などが知られているが、その詳細は明らかにされていない<sup>4)</sup>。

### リン再吸収とリン輸送体

血中リン濃度は PTH (副甲状腺ホルモン) や  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  (活性型ビタミン D) の調節に加え、インスリン、成長ホルモン、ステロイドホルモンなどの調節を受ける<sup>5)</sup>。これらの調節は、腎臓において濾過されたリンの再吸収能を増加あるいは減少させることによって行われる<sup>5)</sup>。腎臓は濾過されたリンの 80% 程度を再吸収する。そのうち 60% は近位曲尿細管で再吸収され、15~20% は近位直尿細管で、10% 以下がネフロン遠位部で再吸収される<sup>5)</sup>。腎臓におけるリンの吸収限度量は、リンの最大吸収量 (TmP) と等しい濾過量になったときの量である。また、血中リン濃度は成長とともに変動を示し、骨石灰化に重要な役割を有している<sup>1)</sup>。

腎臓でのリン再吸収機構は、近位尿細管刷子縁膜におけるリンの取り込みが律速段階であり、リン再吸収に対するホルモン調節の主役でもある<sup>5)</sup>。リン輸送は、主に刷子縁膜に存在するナトリウム依存性リン輸送担体 (NaPi-IIa, NaPi-IIc) を介して行われる<sup>1)</sup> (図1)。血中リンレベルが正常範囲を外れると、各種ホルモンの作用により NaPi-IIa 蛋白量を変化させることで、近位尿細管の TmP が調節される。NaPi-IIa をノックアウトしたマウスモデルでは 70% 程度リン輸送活性が低下することから、NaPi-IIa がリン再吸収の中心分子と考えられる。また、NaPi-IIc は、マウスの生後の発達に重要であり、各種因子により調節されている<sup>6,7)</sup>。

刷子縁膜に III 型ナトリウム依存性リン酸トランスポーター

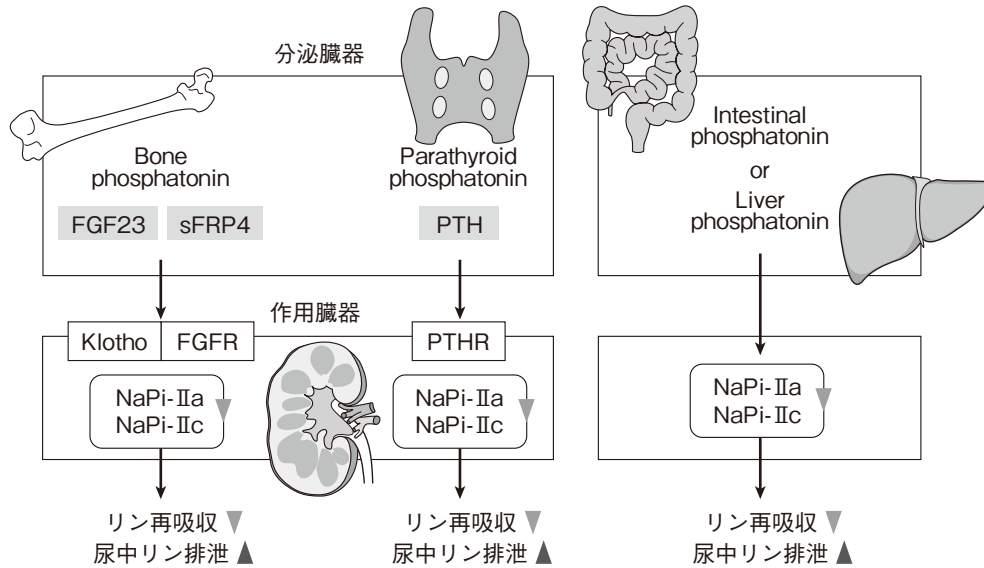


図2 リン利尿因子 PTH, FGF23, および肝臓, 腸管から分泌される因子  
副甲状腺からは PTH, 骨細胞から FGF23, 腸管あるいは肝臓からリン利尿因子が分泌されている。このように, 腎近位尿細管におけるリン再吸収システムは多くの因子による調節を受けている。

PiT2 が局在することが知られているが, リン再吸収機構における役割に関しては明らかではない<sup>8)</sup>。

### リン再吸収調節因子

副甲状腺ホルモン (PTH) および線維芽細胞様増殖因子 (fibroblast growth factor 23 : FGF23) は, 特に中心的なリン利尿因子である (図2)。また, 肝臓にも強力なリン利尿因子が存在するが, その分子実体は明らかではない<sup>9)</sup> (図2)。PTH は腎臓の近位尿細管に局在する PTH 受容体 (PTHR1) に作用する。その結果, 刷子縁膜に局在する NaPi-IIa のエンドサイトーシスが促進され, リン利尿が起こる。PTH による NaPi-IIa のエンドサイトーシスでは protein kinase A (PKA), protein kinase C (PKC) が下流シグナルであり, NaPi-IIa の足場蛋白質である sodium-hydrogen exchanger regulatory factor-1 (NHERF1), ezrin のリン酸化が関与する<sup>10,11)</sup>。一方, PTH による NaPi-IIc の制御は NHERF3 を介する足場蛋白質が関与し, リサイクリングエンドゾームを介して制御されていると予想されるが, その詳細は明らかではない<sup>12)</sup>。

FGF23 は, 上述した腎近位尿細管に発現する NaPi-IIa および NaPi-IIc の発現を抑制することで, リン再吸収を抑制する<sup>13)</sup>。さらに, FGF23 は腎臓におけるビタミン D 代

謝の制御という重要な作用も担っていることが示されている。FGF23 のシグナルを伝達するには klotho の存在が必要であり, FGF23/klotho/FGF 受容体 (FGFR) の複合体が遠位尿細管において形成されることが考えられる<sup>14)</sup>。遠位尿細管特異的なノックアウトマウスでは FGF23 の効果が減弱することから, 遠位尿細管から何らかのシグナルを介して近位尿細管におけるリン輸送および活性型ビタミン D 合成系の調節が行われるものと予想される<sup>15)</sup>。一方で, klotho の発現は, さまざまな要因により制御されている。低リン食摂取時には, 近位尿細管においても klotho の発現は誘導され, FGF23 投与により NaPi-IIa, NaPi-IIc のリン輸送は阻害される。この場合には, 近位尿細管上皮細胞で形成された FGF23/FGFR/klotho の複合体からのシグナルが, トランスポーターの機能制御を行っていると考えられる。よって, 正常時とリン欠乏時ではそれぞれの制御機序が異なることが予想される。また, 分泌された klotho によるリン利尿効果も報告されているが, 生理学的な条件下では役割は小さいと予想される。いずれにしても, *in vivo* において PTH のリン利尿作用が詳細に解析されているのに対して, FGF23 によるリン利尿作用は十分に解明されていない。

表 1 FGF23 依存性の遺伝性低リン血症性くる病

	Serum calcium	Urine calcium	Serum PTH	Serum alkaline phosphatase activity <sup>a</sup>	Serum phosphate	TMP/GFR	Serum 1,25(OH) <sub>2</sub> D <sup>b</sup>	Gene
XLH	N	↓	N, ↑	↑	↓	↓	N, ↓	PHEX
ADHR	N	↓	N	↑	↓	↓	N, ↓	FGF23
ARHR1	N	N, ↓	N, ↑	↑	↓	↓	N, ↓	DMP1
ARHR2	N	N, ↓	N	↑	↓	↓	N, ↓	ENPP1
TIO	N	N, ↓	N, ↑, ↓	↑	↓	↓	↓	Acquired
OGD	N	N	N	↑	↓	↓	N, ↓	FGFR1
ENS	N	N, ↓	N, ↑	↑	N, ↓	N, ↓	N, ↓	HRAS/NRAS
MAS	N	N	N, ↑	N	N, ↓	N, ↓	N, ↓	GNAS1
NF	N, ↓	N, ↓	N	↑	N, ↓	N, ↓	N, ↓	NF1
HRHPT	N, ↑	N, ↑	↑	↑	↓	↓	N, ↓	9; 13 translocation <sup>c</sup>
Raine syndrome associated	N	?	N, ↑	↑	↓	↓	N, ↓	FAM20C

N : normal, ↑ : increased, ↓ : decreased, ? : unknown, ADHR : autosomal dominant hypophosphatemic rickets, ARHR : autosomal recessive hypophosphatemic rickets, ENS : epidermal nevus syndrome : HRHPT : hypophosphatemic rickets with hyperparathyroidism, MAS : McCune-Albright syndrome, NF : neurofibromatosis, OGD : osteoglophonic dysplasia, TIO : tumor-induced osteomalacia, XLH : X-linked hypophosphatemia

<sup>a</sup> : Values vary throughout life with levels often elevated during childhood and normal in adulthood.

<sup>b</sup> : In many of these disorders, the 1,25(OH)<sub>2</sub>D level can be frankly low or at least inappropriately low in the setting of the ambient hypophosphatemia.

<sup>c</sup> : Nearest gene to breakpoint : Klotho ; klotho levels elevated

(文献 16 より引用)

## 遺伝性低リン血症

多くの遺伝性低リン血症では、腎近位尿細管再吸収能に異常を生じ、リン利尿が促進されることで低リン血症が惹起され、さらにくる病/骨軟化症を呈する。遺伝性疾患として、X連鎖性低リン血症性くる病(X-linked hypophosphate : XLH)、高カルシウム尿症を伴う遺伝的低リン血症性くる病(hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria : HHRH)、常染色体優性遺伝性低リン血症性くる病(autosomal dominant hypophosphatemic rickets : ADHR)、常染色体劣性低リン血症性くる病/骨軟化症(autosomal recessive hypophosphatemic rickets : ARHR)などが知られている<sup>16)</sup>(表 1)。

### 1. X連鎖性低リン血症性くる病(XLH)

XLHはphosphate regulating gene with homologies to endopeptidases on X chromosome(PHEX)遺伝子機能欠失によって引き起こされる<sup>16,17)</sup>。PHEXの欠損は、FGF23が慢性的に上昇し、長期間のリン排泄と低リン血症を引き起こす。これは、生後6カ月から12カ月齢で生化学的に明らかになる。小児期では、慢性的なリン排泄促進はくる病を引き起こす。慢性的低リン血症は同時に1 $\alpha$ 水酸化酵素を抑制し、血中1,25(OH)<sub>2</sub>D値を低下することによってさらに悪化する<sup>17)</sup>。成人では、XLHは骨軟化症、偽性骨

折、靭帯や腱の石灰化傾向(腱付着部症)によって特徴づけられる。また、歯疾患や進行性の難聴もこの疾患の成人で起こる典型的な特徴である。XLHでは、何らかの液性因子(ホスファトニン)が原因となり、近位尿細管におけるNaPi-IIaおよびNaPi-IIc蛋白質量の減少によりリン利尿が亢進することが原因と考えられている<sup>16,17)</sup>。PHEXはII型膜貫通型の亜鉛メタロエンドペプチダーゼに属し、neutral endopeptidase(NEP)と非常に相同性が高く、またXLH患者ではPHEXのメタロエンドペプチダーゼ酵素活性部位や亜鉛結合部位など、広範囲にわたるPHEX遺伝子の異常が知られている<sup>17)</sup>。XLHのモデル動物であるHypマウスを用いた研究において、本疾患にみられる低リン血症の原因は腎臓でのリン再吸収を担うリン酸トランスポーターの機能や発現の抑制であり、このことがリン利尿を促進する。つまり、正常時にPHEXは基質であるホスファトニンを分解しているのでリン利尿は亢進しないが、XLH患者ではPHEXに異常があるのでホスファトニンの増加によりリン利尿を引き起こすと想定されている<sup>16~18)</sup>。ホスファトニンの候補としては、FGF23が知られている。また最近、Yuanらは、prohormone convertase(PC)の阻害薬がHypマウスの表現型を回復させることを報告している<sup>18)</sup>。これらの事実はPHEX遺伝子変異は、Sgnel(7B2)の発現を抑制し、7B2/PC2酵素複合体の減少をもたらすこと、ま

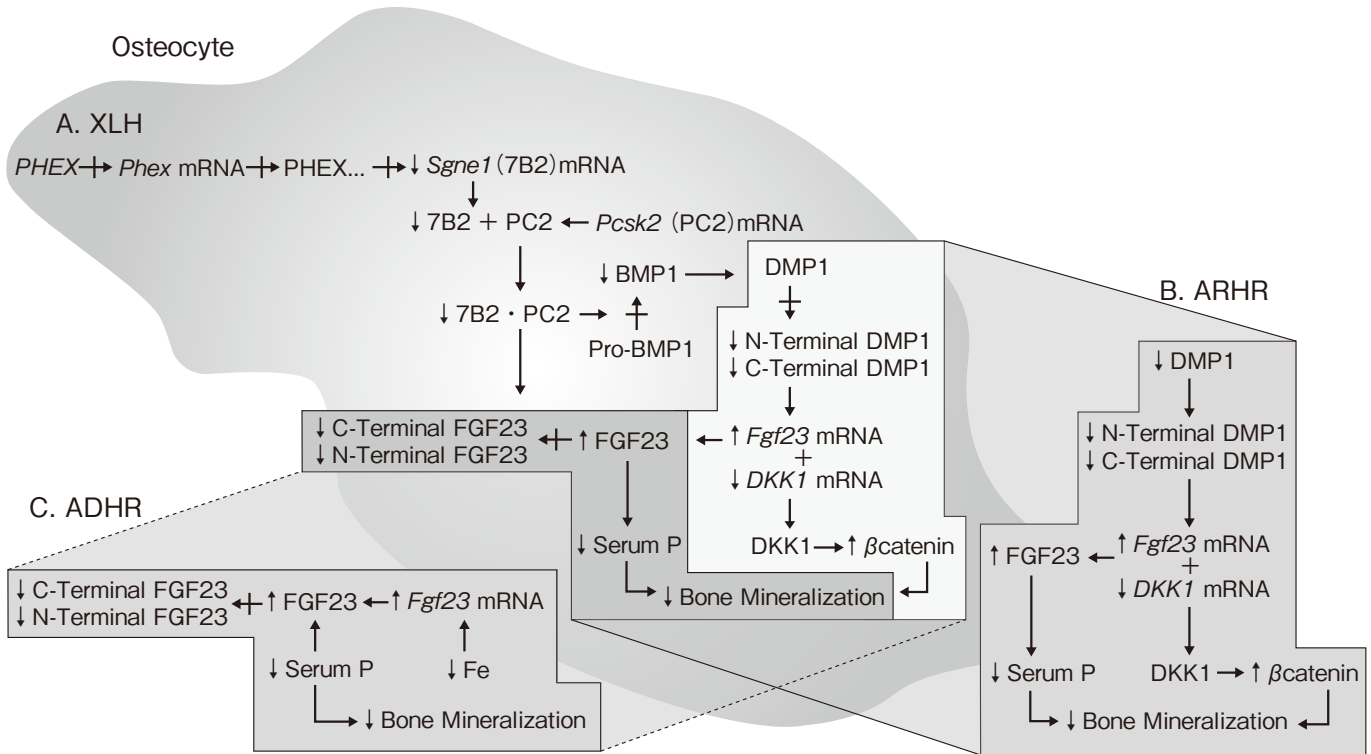


図3 想定される遺伝性低リン血症(XLH, ARHR, ADHR)の発症機序

- A: XLHは、*PHEX* 遺伝子の異常により低リン血症およびくる病/骨軟化症を呈する疾患である。*PHEX* 遺伝子変異は、*Sgna1* (7B2) の発現を抑制し、7B2/PC2 (prohormone convertase 2) 酵素複合体の減少をもたらす。(文献18より引用)  
7B2/PC2 複合体はFGF23の分解を制御しており、また複合体の減少はBMP1 (bone morphogenetic protein 1) の機能を低下させる。これは、DMP1 (dentin matrix acid phosphoprotein 1) の分解を阻害することになる。これらの結果、DMP1のC末端ペプチドが増加し、FGF23の産生亢進と、*DKK1* (Dickkopf-1) mRNAの減少をもたらす。(文献18より引用)  
FGF23分解抑制、*FGF23* mRNA産生亢進は、腎近位尿細管におけるNaPi-IIa, NaPi-IIcの発現抑制を誘導して、低リン血症を惹起する。さらに、*DKK1* mRNAや*DKK1* 蛋白の発現抑制は、Wnt/ $\beta$  cateninの産生を増大させ、骨石灰化を誘導する。
- B: ARHRはDMP1の遺伝子異常により発症する。XLHと同様に、DMP1の蛋白量の減少によりFGF23の産生亢進、および*DKK1*の減少は低リン血症とくる病/骨軟化症の原因となる。
- C: ADHRは、*FGF23* 遺伝子の異常によりFGF23分解が抑制されることで血中FGF23濃度が上昇し、低リン血症とくる病/骨軟化症を呈する。

た、7B2/PC2複合体はFGF23の分解を制御しており、複合体の減少は骨形成蛋白1 (bone morphogenetic protein 1: BMP1) の機能を低下させること<sup>19)</sup>、これらがXLHにおける骨石灰化異常に関与することを示している。しかしながら、PHEXの真の役割については今後の検討が必要と考えられる。現在想定されているXLHの病因について図3に記載した。いずれにしてもFGF23は、活性型ビタミンD合成を制御する強力な因子であり、また骨細胞から分泌され腎近位尿細管に作用することでリン再吸収を制御している。

## 2. 常染色体優性低リン血症性くる病(ADHR)、常染色体劣性低リン血症性くる病(ARHR)

ADHRは、FGF23分子自体の変異によりFGF23の正常

な蛋白質分解に抵抗性が生じる疾患である<sup>20)</sup>。この変異は、血中FGF23濃度上昇により慢性低リン血症と1 $\alpha$ 水酸化酵素活性の抑制を引き起こす。ADHRはXLHよりも若干軽度であり、成人ではより遅い段階で明らかになってくる傾向がある<sup>20)</sup>(図3)。また、ARHRは骨細胞に発現するdentin matrix protein 1 (DMP1)蛋白質機能損失変異により引き起こされる<sup>21,22)</sup>。ARHRでも血清FGF23値は上昇している。また、ecto-nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase (*ENPP1*)もARHRの責任遺伝子として同定されている<sup>23)</sup>。本遺伝子異常によっても血中FGF23濃度の上昇が観察される(図3)。また、骨硬化性骨異形成症であるRaine症候群の原因遺伝子であるfamily with

表2 FGF23 非依存性の遺伝性低リン血症

	Serum calcium	Urine calcium	Serum PTH	Serum alkaline phosphatase activity	Serum phosphate	TMP/GFR	Serum 1,25(OH) <sub>2</sub> D	Gene
Low-phosphate diet	N, ↑	↑	↓	↑	↓	↓	↑	Acquired
HHRH	N, ↑	↑	N, ↓	N, ↑	↓	↓	↑	SLC34A3
Dent's disease	N	↑	N, ↓, ↑	N, ↑	↓	↓	N, ↑	CLCN5 <sup>a</sup>
Lowe syndrome	N	N, ↑	N, ↓, ↑	N, ↑	↓	↓	N, ↑	OCRL1 <sup>a</sup>
Fanconi syndrome	N, ↓, ↑	N, ↑	N	N, ↑	N, ↓	N, ↓	N, ↑	Various

N : normal, ↑ : increased, ↓ : decreased, ? : unknown, HHRH : hypophosphatemic rickets with hypocalciuria

<sup>a</sup> : patients with Dent's disease 2 have a clinical phenotype similar to that in Dent's disease but carry mutations in the OCRL1 gene.

(文献 16 より引用)

sequence similarity 20, member C(*FAM20C*)の変異においても FGF23 濃度の上昇が知られている<sup>24)</sup>。本疾患も、*FAM20C* 変異に伴う FGF23 関連低リン血症性疾患であり、ARHR3 として分類されている<sup>16)</sup>。

このように、*PHEX*, *ENPPI*, *DMP1* および *FAM20C* は FGF23 合成および分泌制御に関与すると考えられている。また、McCune-Albright 症候群(MAS)では体細胞性 *GNAS1* 遺伝子の変異がそれぞれ報告されている<sup>16)</sup>。腫瘍性骨軟化症(TIO)では、主として間葉系腫瘍による FGF23 過剰産生が原因となる<sup>16)</sup>(表 1)。

### 3. FGF23 に依存しない低リン血症

一方、遺伝性低リン血症のなかでも、前述したようなホスファトニンに依存しない低リン血症性くる病として HHRH がある<sup>25)</sup>(表 2)。本疾患は、常染色体劣性疾患であり、小児期に低リン血症性くる病、高カルシウム尿、しばしば筋萎縮などの症状が明らかになる疾患である。XLH と比較して HHRH では、血中 1,25(OH)<sub>2</sub>D 値は顕著に増加している<sup>25)</sup>。この所見は、HHRH 患者における高カルシウム尿と腎結石の発症理由を説明していると予想される(表 2)。HHRH では FGF23 値は正常範囲であり、HHRH の遺伝学的原因は腎臓リン輸送担体 NaPi-IIc の機能損失変異によるものである<sup>25)</sup>。これらの疾患はリン単独の補助剤の投与で治療することができる。HHRH 患者の解析によって、NaPi-IIc 遺伝子のコンパウンドヘテロ変異またはホモ変異が認められている。マウス HHRH モデルにおいて、NaPi-IIc は NaPi-IIa の補助的な役割を有するが、NaPi-IIa が存在している場合はリン輸送能の低下は確認できなかった<sup>26)</sup>。ヒトとマウスにおいて、NaPi-IIc 遺伝子異常が HHRH の病態にどのようにして結びつくのか、今後の検討が必要と考えられた<sup>1,26)</sup>。Fanconi 症候群は、腎近位尿細管の再吸収機構が選択的に障害される遺伝性疾患であり、これまで *GLUT2*(facilitative glucose transporter 2)や

*CLC5*(voltage-gated chloride channel 5)などが原因遺伝子として知られている。特徴的な臨床所見としてはアミノ酸尿や糖尿、低分子蛋白尿、リン利尿などがあげられる。近年、低リン血症性くる病を伴う腎性 Fanconi 症候群の原因遺伝子として、NaPi-IIa のホモ重複変異が同定された<sup>27,28)</sup>。本疾患における NaPi-IIa 変異は機能損失や細胞膜への移行障害を示し、臨床所見として低リン血症や高カルシウム尿症、高ビタミン D 血症、くる病などの特徴を有している。一方、腎臓からのリン漏出や高カルシウム尿症と関係のある NaPi-IIa ヘテロ変異がいくつか同定されたが、これらの変異のある患者での病理学的特徴は示されていない<sup>27,28)</sup>。Lowe 症候群は、眼症状、中枢神経症状、腎尿管機能障害を主徴とし、Lowe らにより報告された遺伝性疾患である<sup>28)</sup>。その蛋白 OCRL1 (oculo-cerebro-renal syndrome of Lowe) は type II phosphatidyl inositol bisphosphate(PtdIns4, 5P2)5'-phosphatase として生体内で生理活性分子として働き、イノシトールリン脂質を脱リン酸化する酵素活性を持ち、それにより細胞局所でイノシトールリン脂質のレベルを調節して膜輸送や細胞のアポトーシス、細胞骨格制御など、多様な細胞機能の調節に関与すると考えられている<sup>29)</sup>。OCRL の異常も低リン血症を呈することから、リン酸トランスポーター NaPi-IIc の制御に関係する可能性が考えられている。

### おわりに

本稿では、遺伝性低リン血症の原因遺伝子およびその病因に関して、リン代謝調節を中心に記載した。また、誌面の関係で、遺伝性高リン血症に関しては割愛した。リン代謝は古典的な PTH やビタミン D などのカルシウム代謝調節系に付随して行われていると考えられてきた。しかし、XLH をはじめとする遺伝性低リン血症の原因遺伝子解析

により、調節系の不明であったリン代謝は予想以上に複雑なシステムと予想される。遺伝性低リン血症に関与する遺伝子は多くが骨細胞に発現しており、骨細胞が全身のリン司令塔の役目を演じている可能性が考えられている。腎近位尿管におけるリン再吸収システムは、PHEX/DMP1/FGF23/FGFR/klothoなどの骨細胞とのリン制御シグナル系を介して骨石灰化を巧妙に制御しており、CKDなどにより引き起こされるリン排泄異常は血管石灰化などと深く関与すると考えられる。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

## 文 献

- Miyamoto K, Haito-Sugino S, Kuwahara S, et al. Sodium-dependent phosphate cotransporters : lessons from gene knockout and mutation studies. *J Pharm Sci* 2011 ; 100 : 3719–3730.
- Lederer E, Miyamoto K. Clinical consequences of mutations in sodium phosphate cotransporters. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 ; 7 : 1179–1187.
- Kido S, Kaneko I, Tatsumi S, Segawa H, Miyamoto K. Vitamin D and type II sodium-dependent phosphate cotransporters. *Contrib Nephrol* 2013 ; 180 : 86–97.
- Lee GJ, Marks J. Intestinal phosphate transport : a therapeutic target in chronic kidney disease and beyond? *Pediatr Nephrol* 2015 ; 30 : 363–371.
- Murer H, Hernando N, Forster I, Biber J. Proximal tubular phosphate reabsorption : molecular mechanisms. *Physiol Rev* 2000 ; 80 : 1373–1409.
- Miyamoto K, Ito M, Tatsumi S, Kuwahata M, Segawa H. New aspect of renal phosphate reabsorption : the type IIc sodium-dependent phosphate transporter. *Am J Nephrol* 2007 ; 27 : 503–515.
- Segawa H, Aranami F, Kaneko I, Tomoe Y, Miyamoto K. The roles of Na/Pi-II transporters in phosphate metabolism. *Bone* 2009 ; 1 (Suppl) : S2–7.
- Breusegem SY, Takahashi H, Giral-Arnal H, Wang X, Jiang T, Verlander JW, Wilson P, Miyazaki-Anzai S, Sutherland E, Caldas Y, Blaine JT, Segawa H, Miyamoto K, Barry NP, Levi M. Differential regulation of the renal sodium-phosphate cotransporters NaPi-IIa, NaPi-IIc, and PiT-2 in dietary potassium deficiency. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009 ; 297 : F350–361.
- Nomura K, Tatsumi S, Miyagawa A, Shiozaki Y, Sasaki S, Kaneko I, Ito M, Kido S, Segawa H, Sano M, Fukuwatari T, Shibata K, Miyamoto K. Hepatectomy-related hypophosphate : a novel phosphaturic factor in the liver-kidney axis. *J Am Soc Nephrol* 2014 ; 25 : 761–772.
- Blaine J, Weinman EJ, Cunningham R. The regulation of renal phosphate transport. *Adv Chronic Kidney Dis* 2011 ; 18 : 77–84.
- Hatano R, Fujii E, Segawa H, Mukaisho K, Matsubara M, Miyamoto K, Hattori T, Sugihara H, Asano S. Ezrin, a membrane cytoskeletal cross-linker, is essential for the regulation of phosphate and calcium homeostasis. *Kidney Int* 2013 ; 83 : 41–49.
- Segawa H, Yamanaka S, Onitsuka A, Tomoe Y, Kuwahata M, Ito M, Taketani Y, Miyamoto K. Parathyroid hormone-dependent endocytosis of renal type IIc Na-Pi cotransporter. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007 ; 292 : F395–403.
- Tomoe Y, Segawa H, Shiozawa K, Kaneko I, Tominaga R, Hanabusa E, Aranami F, Furutani J, Kuwahara S, Tatsumi S, Matsumoto M, Ito M, Miyamoto K. Phosphaturic action of fibroblast growth factor 23 in Npt2 null mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010 ; 298 : F1341–1350.
- Kuro-o M. Klotho in health and disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012 ; 21 : 362–368.
- Olauson H, Lindberg K, Amin R, Jia T, Wernerson A, Andersson G, Larsson TE. Targeted deletion of klotho in kidney distal tubule disrupts mineral metabolism. *J Am Soc Nephrol* 2012 ; 23 : 1641–1651.
- Goldswieg BK, Carpenter TO. Hypophosphatemic rickets : Lessons from disrupted FGF23 control phosphorous homeostasis. *Curr Osteopros Res* 2015 ; 13 : 88–97.
- Carpenter TO. The expanding family of hypophosphatemic syndromes. *J Bone Miner Metab* 2012 ; 30 : 1–9.
- Feng JQ, Clinkenbeard EL, Yuan B, White KE, Drezner MK. Osteocyte regulation of phosphate homeostasis and bone mineralization underlines the pathophysiology of the heritable disorders of rickets and osteomalacia. *Bone* 2013 ; 54 : 213–221.
- Yuan B, Feng JQ, Bowman S, Liu Y, Blank RD, Lindberg I, Drezner MK. Hexa-D-Arginine treatment increases 7B2/PC2 activity in hyp-mouse osteoblasts and rescue the HYP phenotype. *J Bone Miner Res* 2013 ; 28 : 56–72.
- ADHR-Consortium. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nat Genet* 2000 ; 26 : 345–348.
- Feng JQ, Ward LM, Liu S, Lu Y, et al. Loss of DMP1 causes rickets and osteomalacia and identifies a role for osteocytes in mineral metabolism. *Nat Genet* 2006 ; 38 : 1310–1315.
- Lorenz-Depiereux B, Bastepe M, Benet-Pages A, et al. DMP1 mutations in autosomal recessive hypophosphatemia implicate a bone matrix protein in the regulation of phosphate homeostasis. *Nat Genet* 2006 ; 38 : 1248–1250.
- Lorenz-Depiereux B, Schnabel D, Tiosano D, Hausler G, Strom TM. Loss-of-function ENPP1 mutations cause both generalized arterial calcification of infancy and autosomal-recessive hypophosphatemic rickets. *Am J Human Genet* 2010 ; 86 : 267–272.
- Rafaelsen SH, Raeder H, Fagerheim AK, Knappskog P, Carpenter TO, Johansson S, Bjerknes R. Exome sequencing reveals FAM20c mutations associated with fibroblast growth factor 23-related hypophosphatemia, dental anomalies, and ectopic calcification. *J Bone Miner Res* 2013 ; 28 : 1378–1385.
- Bergwitz C, Roslin NM, Tieder M, et al. SLC34A3 mutations in patients with hereditary hypophosphatemic rickets with hyper-

- calciuria predict a key role for the sodium-phosphate cotransporter NaPi-IIc in maintaining phosphate homeostasis. *Am J Human Genet* 2006 ; 78 : 179–192.
26. Segawa H, Onitsuka A, Kuwahata M, et al. Type IIc sodium-dependent phosphate transporter regulates calcium metabolism. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 104–113.
27. Magen D, Berger L, Coady MJ, et al. A loss of function mutation in NaPi-IIa and renal Fanconi's syndrome. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 1102–1109.
28. Prie D, Huart V, Bakouh N, et al. Nephrolithiasis and osteoporosis associated with hypophosphatemia caused by mutations in the type 2a sodium-phosphate cotransporter. *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 983–991.
29. Bokenkamp A, Bockenhauer D, Cheong HI, Hoppe B, Tasic V, Unwin R, Ludwig M. Dent-2 disease : a mild variant of Lowe syndrome. *J Pediat* 2009 ; 155 : 94–99.