
慢性腎臓病の新しい治療法：基礎医学からの提言

黒尾 誠

自治医科大学 分子病態治療研究センター 抗加齢医学研究部

A novel therapeutic strategy for chronic kidney disease: a proposal from basic research

Makoto Kuro-o

Division of Anti-aging Medicine,

Center for Molecular Medicine, Jichi Medical University

<はじめに>

今から30年ほど前に私は、老化が加速したかのような症状を呈する突然変異マウスを発見した。トランスジェニックマウスの作成中に導入遺伝子の挿入突然変異によって偶然できた系統で、導入遺伝子のホモ接合体は、離乳後まもなく成長障害、性腺や胸腺の萎縮、血管石灰化、心肥大、サルコペニア、肺気腫、難聴、認知症など多彩な病態を呈し、フレイルの状態となって早死にしてしまう。1997年、そのマウスで破壊された遺伝子の同定に成功した¹⁾。ギリシャ神話の「生命の糸を紡ぐ女神」に因んでKlothoと命名したその遺伝子は、その後の研究で、特定の線維芽細胞増殖因子 (Fibroblast Growth Factor; FGF) の受容体をコードしていることが分かった²⁾。

FGF-Klotho内分泌系

線維芽細胞増殖因子 (Fibroblast Growth Factor; FGF) は、FGF1 (acidic FGF) やFGF2 (basic FGF) をはじめ、全部で22のメンバーからなるファミリーを形成する液性因子である³⁾。FGFの受容体は、4つの異なる遺伝子 (FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4) によってコードされるチロシンキナーゼ受容体で、alternative splicingによって多くのisoformが作られる。FGFは、基本的にautocrineあるいはparacrine factorとして機能する増殖因子であるが、FGF19 (齧歯類ではFGF15)、FGF21、FGF23の3つのFGFはendocrine factor、つまりホルモンとして機能し、増殖因子としての活性がほとんど無い点、他のFGFとは一線を画しており、endocrine FGFと総称されている。さらにendocrine FGFに特徴的なのは、FGFRへの結合にKlotho蛋白を要求する点である⁴⁾。Klotho蛋白は一回膜貫通型膜蛋白で、異なる遺伝子によってコードされる α Klothoと β Klothoが存在し、FGFRの特定のisoformと恒常的に1 : 1の複合体 (heterodimer) を形成する性質を持つ^{5,6)}。endocrine FGFはFGFR単体に対する親和性は著しく低いが、Klotho蛋白と複合体を形成したFGFRには高い親和性で結合する。すなわち、endocrine FGFの生理的受容体はFGFR単体ではなく、Klotho-FGFR複合体である。FGF19は、摂食時に小腸から分泌され、肝臓に発現する β Klotho-FGFR4複合体に結合し、摂食時の代謝変化 (蛋白合成の亢進や胆汁酸の産生

抑制)を誘導する。逆にFGF21は、空腹時に肝臓から分泌され、脂肪組織や視床下部に発現する β Klotho-FGFR1c複合体に結合し、空腹時の代謝変化(糖新生・脂肪分解の亢進や脂肪酸合成の抑制)やストレス応答(交感神経系や視床下部・下垂体・副腎系の活性化)を誘導する。FGF23は、リン摂取時に骨から分泌され、腎臓に発現する α Klotho-FGFR1c/3c/4複合体に結合し、尿細管におけるリン再吸収と活性型ビタミンD合成を抑制する⁴⁾。このように3つのendocrine FGFと2つのKlothoは、様々な代謝過程を制御する内分泌系を構成していることが明らかとなった(表1)。

表1 : FGF-Klotho内分泌系

| Endocrine FGF | 産生臓器 | 分泌刺激 | 標的臓器 | 受容体 | | 作用 |
|---------------|------|------|------|----------|---------|---------------------------|
| | | | | Klotho | FGFR | |
| FGF19 | 小腸 | 摂食 | 肝臓 | β | 4 | 胆汁酸合成抑制、蛋白合成促進 |
| FGF21 | 肝臓 | 空腹 | | β | 1c | 脂肪分解亢進、ストレス応答 |
| FGF23 | 骨 | リン摂取 | 腎臓 | α | 1c,3c,4 | 尿中リン排泄量の増加 活性型ビタミンDの低下 |

慢性腎臓病とFGF23- α Klotho内分泌系

FGF23は、リン摂取に応じてネフロンあたりのリン排泄量を増やす「リン利尿ホルモン」として機能することで、リン恒常性の維持に必須の役割を果たしている⁷⁾。慢性腎臓病でネフロン数が減少してきたにもかかわらずリン摂取量を減らさないでいると、ネフロンあたりのリン排泄量を増やしてリン恒常性を維持する必要から、FGF23が上昇する。つまり、慢性腎臓病におけるFGF23の上昇は、ネフロン数の減少を代償するための生理的な反応であり、この代償機構のおかげでリン恒常性が維持され、血中リン濃度も正常範囲に保たれる。実際、血清FGF23値は慢性腎臓病のステージ2~3の早期から上昇しはじめるが、この時点では通常、高リン血症は認められない。しかし、ネフロンあたりのリン排泄量の増加は、尿細管傷害と間質の線維化を誘導することが以前から動物実験で確認されている⁸⁾。ヒトでも同様に、FGF23のリン利尿作用によってネフロンあたりのリン排泄量が増え、尿細管傷害と間質の線維化が起き、その結果ネフロン数がさらに減少するとすれば、リン摂取量を減らさない限り、ネフロンあたりのリン排泄量をさらに増やす必要に迫られ、FGF23がさらに上昇するという悪循環が形成されるはずである(図1)。この悪循環を断ち切るためには、FGF23が上昇してきたら、たとえ高リン血症がなくても、リン制限が必要ということになる。現在、リン吸着薬は高リン血症患者に対して血清リン値を下げるために投与されているが、リン吸着薬の適応を「高FGF23血症」患者に大幅に拡大し、血清

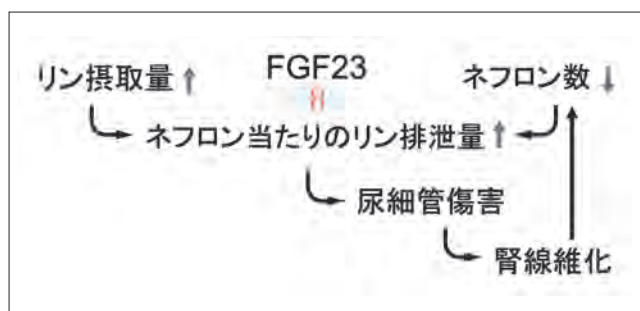


図1 FGF23上昇によるネフロン数減少の悪循環
FGF23はネフロンあたりのリン排泄量に比例する

リン値が正常範囲内でも、血清FGF23値を下げるためにリン吸着薬を使うことで、慢性腎臓病の進行を抑制できるかもしれない。

FGF23はリン利尿作用の他に、活性型ビタミンDの合成を抑制して分解を促進する作用があり、血中の活性型ビタミンDを低下させる作用がある⁷⁾。活性型ビタミンDの低下は副甲状腺ホルモン(PTH)の上昇を招き、いわゆるCKD-MBDの病態が形成される。そして摂取したリンが排泄しきれないまでにネフロン数が減少すると、ついにリン恒常性が破綻し、高リン血症が顕在化すると考えられる⁴⁾(図2)。このように、慢性腎臓病の進行過程を、ネフロン数の減少過程とそれに対するFGF23- α Klotho内分泌系の適応と破綻として理解することが可能である。

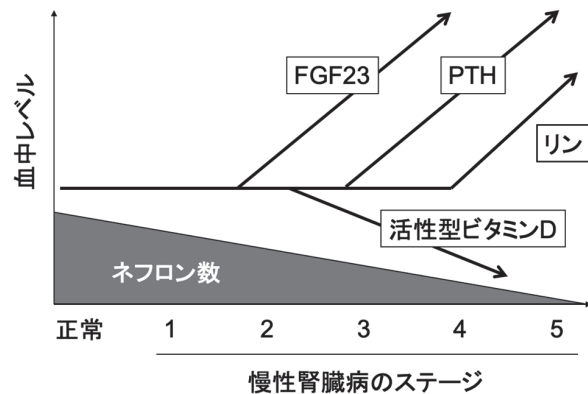


図2 慢性腎臓病の進行過程におけるFGF23、活性型ビタミンD、PTH、リンの血中レベルの変化

慢性腎臓病とFGF21- β Klotho内分泌系

FGF21は肝臓から分泌されるホルモンで、脂肪組織に脂肪分解を促して空腹時の代謝変化を誘導する作用があるが、脳血管関門を超えて中枢神経系に作用することも分かっている。中枢神経系でFGF21受容体の β Klothoを発現しているのは、視交叉上核(Suprachiasmatic nucleus; SCN)のニューロンである⁹⁾。FGF21がSCNに作用すると、何らかの経路を介して視床下部ニューロンにCorticotropin releasing hormone (CRH)の分泌を促し、血中の副腎皮質ホルモンを上昇させる。CRHには交感神経系を活性化する作用もあるため、

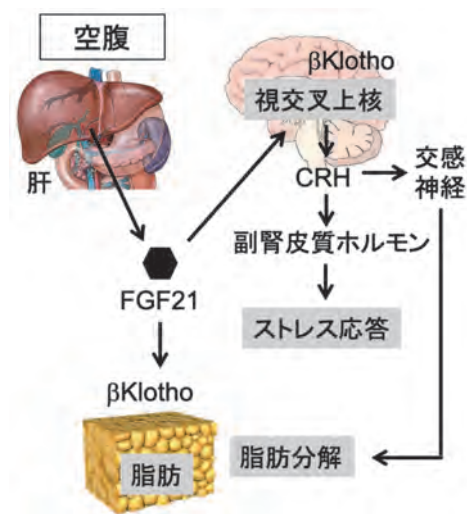


図3 FGF21- β Klotho内分泌系

ストレス応答が亢進する(図3)。したがって、FGF21を過剰発現するトランスジェニックマウスは、摂食時でもあたかも空腹時のように脂肪分解や糖新生が亢進している他、副腎皮質ホルモンが上昇し、交感神経系が活性化されている。さらに興味深いことに、野生型マウスに比べて寿命が著しく延長している¹⁰⁾。つまりFGF21は、ストレス応答を誘導して寿命を延ばす「老化抑制ホルモン」として機能する。このような老化抑制作用を持つFGF21は、FGF23と同様、慢性腎臓病の早期から上昇し始める¹¹⁾。慢性腎臓病におけるFGF21上昇の病態生理学的意義を理解するため、野生型マウスとFGF21欠損マウスに、片腎摘出後に高リン食を負荷することで慢性腎臓病を導入したところ、FGF21欠損マウスの方が生命予後が悪いことが分かった。すなわち、慢性腎臓病におけるFGF21の上昇は、慢性腎臓病を生き残るためのsurvival responseであることが証明された¹¹⁾。

しかし、FGF21の上昇はさまざまな「副作用」の原因となっていることが明らかとなった。野生型マウスに慢性腎臓病を導入すると、FGF21が上昇し、体動時の血圧上昇反応が著しく亢進し、血中副腎皮質ホルモンが上昇する。しかし、FGF21欠損マウスに慢性腎臓病を導入しても、血圧の日内変動パターンは正常マウスと同じで、副腎皮質ホルモンの上昇も認められない。一方、正常マウスにFGF21をAAV発現ベクターで過剰発現させると、慢性腎臓病を導入しなくても、体動時の血圧上昇反応の亢進や副腎皮質ホルモンの上昇が認められた。すなわち、慢性腎臓病における体動時の血圧上昇反応の亢進や副腎皮質ホルモンの上昇は、FGF21上昇のせいであることが証明された¹¹⁾。

<おわりに>

慢性腎臓病におけるFGF23の上昇は、リン恒常性を維持するために必須の反応であるが、尿細管傷害や腎線維化などの副作用を伴う。同様に、慢性腎臓病におけるFGF21の上昇は、慢性腎臓病を生き残るために必須の反応であるが、血圧調節の異常などの副作用を伴う。あらゆる病気というものは、何かを守るために何かを犠牲にしたtrade-offの結果なのかもしれない。慢性腎臓病の病態生理をFGF-Klotho内分泌系の適応と破綻という視点で理解することで、新たな治療介入点が見つかる可能性がある。

<利益相反>

著者は、株式会社カネカおよびOvibio社から共同研究費を受けている。

<文献>

- 1) 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.
- 2) Kurosu H, Ogawa Y, Miyoshi M, *et al.* Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by klotho. *J Biol Chem* 281: 6120-6123, 2006.
- 3) Hu MC, Shiizaki K, Kuro-o M, *et al.* Fibroblast growth factor 23 and klotho: physiology and pathophysiology of an endocrine network of mineral metabolism. *Annu Rev Physiol* 75: 503-533, 2013.
- 4) Kuro-o M. The Klotho proteins in health and disease. *Nat Rev Nephrol* 15: 27-44, 2019.
- 5) Chen G, Liu Y, Goetz R, *et al.* alpha-Klotho is a non-enzymatic molecular scaffold for FGF23 hormone signalling. *Nature* 553: 461-466, 2018.
- 6) Lee S, Choi J, Mohanty J, *et al.* Structures of beta-klotho reveal a 'zip code'-like mechanism for endocrine FGF signalling. *Nature* 553: 501-505, 2018.
- 7) 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.
- 8) Haut LL, Alfrey AC, Guggenheim S, *et al.* Renal toxicity of phosphate in rats. *Kidney Int* 17: 722-731, 1980.
 - 9) Bookout AL, de Groot MH, Owen BM, *et al.* FGF21 regulates metabolism and circadian behavior by acting on the nervous system. *Nat Med* 19: 1147-1152, 2013.
 - 10) Zhang Y, Xie Y, Berglund ED, *et al.* The starvation hormone, fibroblast growth factor-21, extends lifespan in mice. *elife* 1: e00065, 2012.
 - 11) Nakano T, Shiizaki K, Miura Y, *et al.* Increased fibroblast growth factor-21 in chronic kidney disease is a trade-off between survival benefit and blood pressure dysregulation. *Scientific reports* 9: 19247, 2019.