

2

副甲状腺機能の調節

POINT

- PTH, 1,25(OH)₂D, FGF23 の 3 種類のホルモンが、互いにフィードバックループを形成し、協調的に働き、血清 Ca, リンの恒常性維持（ホメオスタシス）を司る。
- 副甲状腺における VDR, CaSR, FGFR-Klotho complex といった 3 種類の受容体が、PTH 分泌調節機構にとって重要である。
- 内科的治療抵抗性の要因となる結節性過形成（nodular hyperplasia）は、体細胞突然変異により発症する腫瘍性病変である。

I. 副甲状腺の発生と進化

ヒトにおいては、通常上下 2 対の計 4 個の副甲状腺が認められるが、数・位置のバリエーションが多い臓器として有名である。副甲状腺は第三および第四咽頭囊より発生するが、発生には転写因子である glial cells missing 2 (Gcm2) が深く関与している。Gcm2 のノックアウトマウスでは副甲状腺が形成されず、代わりに胸腺の一部より副甲状腺ホルモン（PTH）の分泌が認められ、血清カルシウム（Ca）が維持される¹⁾。

Gcm2 遺伝子はマウスのみならず、ヒト、ニワトリでも確認されている。さらに副甲状腺をもたないゼブラフィッシュといった魚類からも、Gcm2 の相同遺伝子がクローニングされている²⁾。ゼブラフィッシュなどの魚類では、Gcm2 はエラで発現しており、さらに PTH や Ca 感知受容体（CaSR）の相同遺伝子も同部位で発現が確認される。魚類では明らかな副甲状腺が認められないものの、エラが Ca の恒常性維持（ホメオスタシス）に一定の役割を果たしている。また、陸上生物では体液中の Ca 濃度の維持が困難となり、エ

ラが進化して副甲状腺になったと考えられている²⁾。

II. PTH の分泌調節機構

血清 Ca, リン（P）濃度の維持には、PTH, 1,25-ジヒドロキシビタミン D [1,25(OH)₂D], 線維芽細胞増殖因子 23 (FGF23) の 3 種類のホルモンが働き、フィードバックループを形成することで協調的に働いている³⁾（図 1-2-1）。そのなかでも PTH は、分単位での血清 Ca 濃度の調節に重要である。

副甲状腺には、ビタミン D 受容体（vitamin D receptor ; VDR）、Ca 感知受容体（calcium-sensing receptor ; CaSR）、FGF 受容体-Klotho 複合体（FGFR-Klotho complex）といった受容体が存在する（表 1-2-1）。これらの受容体は、それぞれ 1,25(OH)₂D, Ca, FGF23 などの情報を副甲状腺細胞に伝達することで、PTH 分泌を調節している。

1. ビタミン D 受容体（VDR）

細胞内に取り込まれた 1,25(OH)₂D は VDR と結合して、直接 PTH 遺伝子の発現

を抑制する。さらに副甲状腺細胞増殖抑制作用も併せもつ⁴⁾。

一方25-ヒドロキシビタミンD(25OHD)

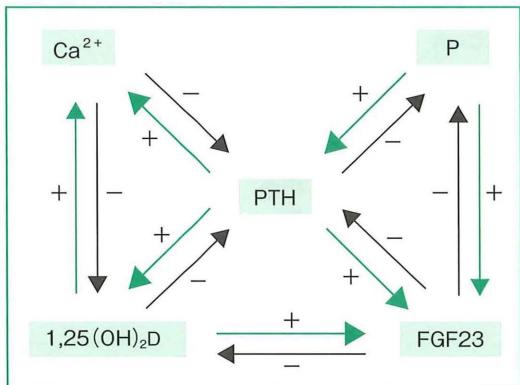


図1-2-1 カルシウム、リンのホメオスタシス
血中のCa, Pの体内恒常性維持（ホメオスタシス）のために、PTH, 1,25(OH)₂D, FGF23の、3種類のホルモンが働いている。それぞれの因子間に、フィードバックループが形成され、血清CaおよびPのホメオスタシスにおいて重要な役割を担っている。

[Imanishi Y, et al : Expert Opin Drug Discov 2009 ; 4 : 727-740³⁾ より引用・改変]

は、腎において 1α 水酸化酵素の働きで1,25(OH)₂Dへと活性化されるが、25OHDも副甲状腺細胞においてPTH遺伝子の発現を抑制する。腎尿細管と同様、副甲状腺においても 1α 水酸化酵素の存在が知られている⁵⁾。副甲状腺細胞内で、 1α 水酸化酵素により25OHDが1,25(OH)₂Dへと代謝され、PTH遺伝子に作用すると考えられている⁶⁾（図1-2-2）。

2. カルシウム感知受容体(CaSR)

CaSRは、副甲状腺細胞膜上に存在する7

表1-2-1 副甲状腺細胞におけるPTH分泌に影響を及ぼす受容体

受容体	細胞内部位
1. ビタミンD受容体(VDR)	細胞核
2. カルシウム感知受容体(CaSR)	細胞膜上
3. FGFR-Klotho complex	細胞膜上

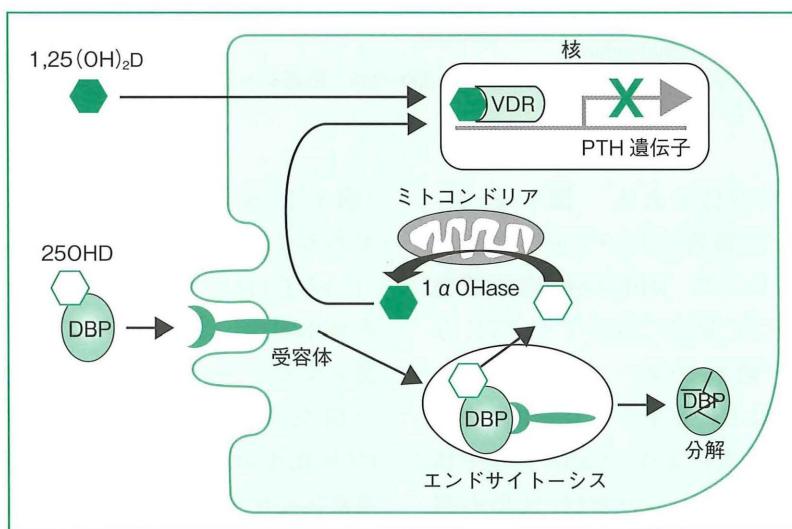


図1-2-2 ビタミンDによるPTH分泌調節機構

副甲状腺細胞内に取り込まれた1,25(OH)₂Dは、ビタミンD受容体(VDR)と結合してPTH遺伝子上流に作用することで、PTH遺伝子の発現を抑制する。25OHDは、ビタミンD結合蛋白(DBP)と結合した状態で、副甲状腺細胞膜上の受容体によって細胞内に取り込まれる。細胞内の 1α 水酸化酵素により1,25(OH)₂Dへと代謝され、PTH遺伝子の発現を抑制する。

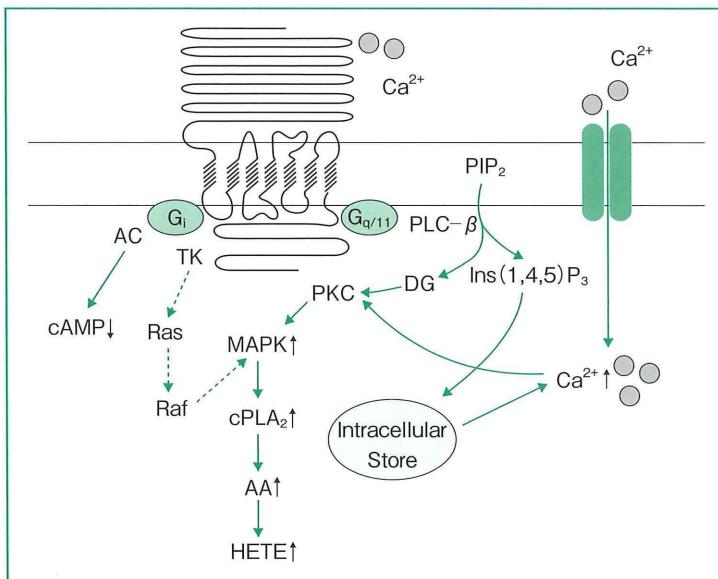


図 1-2-3 カルシウム受容体 (CaSR) の構造と細胞内情報伝達機構

CaSR は 7 回膜貫通 G 蛋白共役型受容体であり、 $G_{q/11}$ を介した phosphatidylinositol-specific phospholipase C (PI-PLC) の活性化により細胞内 Ca^{2+} の動員、PKC の活性化に寄与する。また G_i 蛋白や Ras, Raf 依存性の経路を介して細胞内に情報が伝達される。

AA : arachidonic acid, AC : adenylate cyclase, cAMP : adenosine 3',5'-cyclic phosphate, DG : diacylglycerol, TK : tyrosine kinase, MAPK : mitogen-activated protein kinase, cPLA₂ : cytosolic phospholipase A₂, HETE : hydroxyeicosatetraenoic acid, PI-PLC : phosphatidylinositol-specific phospholipase C, PKC : protein kinase C, PIP₂ : phosphatidylinositol (4,5)-bisphosphate, Ins (1,4,5) P₃ : inositol 1,4,5-trisphosphate

[今西康雄, 他 : 最新透析医学. 330-336, 医薬ジャーナル社, 2008⁷⁾
より引用]

回膜貫通型の受容体である⁷⁾ (図 1-2-3)。PTH は、血清 Ca^{2+} 維持においてもっとも即応性の高いホルモンで、副甲状腺細胞は細胞外 Ca^{2+} 濃度の変化に敏感に反応して PTH 分泌を調節する³⁾ (図 1-2-4)。

シナカルセトなどのカルシウム感知受容体作動薬を用いた検討により、CaSR は副甲状腺細胞内の分泌顆粒からの PTH 放出の調節⁸⁾のみならず、PTH 遺伝子の転写や転写後調節⁹⁾、そして副甲状腺細胞増殖の調節¹⁰⁾にも関与し、PTH 分泌調節機構に寄与する。

循環血液中には、全長型(1-84)PTH とともに、各種の断片化 PTH 分子が存在する¹¹⁾

(図 1-2-5)。とくに第 2 世代 PTH 測定系であるインタクト PTH アッセイは、全長型(1-84)PTH と N 端断片化 PTH 分子の双方を検出する。全長型(1-84)PTH を特異的に測定することのできる第 3 世代 PTH 測定系の開発により、第 3 世代 PTH/第 2 世代 PTH 比を計算することで、PTH 分子の N 端断片化率を計測することが可能である。

副甲状腺初代培養細胞を用いての検討で、第 3 世代 PTH/第 2 世代 PTH 比は細胞外 Ca^{2+} 濃度の上昇に伴い低下したことより¹²⁾、CaSR を介した PTH 分子 N 端断片化機構が示唆される。この機構により生理活性をもつ

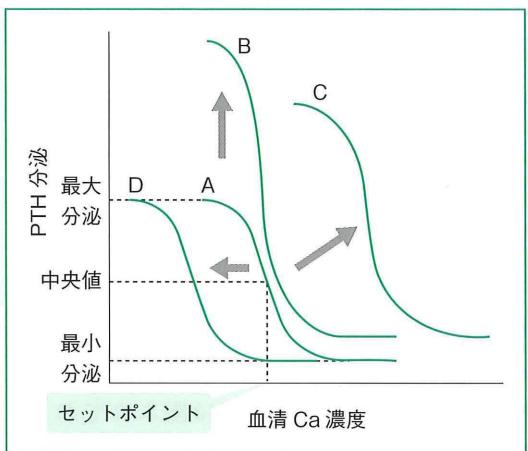


図 1-2-4 細胞外 Ca による PTH 分泌調節機構と病態における変化

- A : 正常な PTH-Ca シグモイド曲線。血清 Ca の変化に応じて PTH が分泌される。PTH 分泌が、最大分泌と最小分泌の中央値となるときの血清 Ca 濃度をセットポイントと称し、血清 Ca に対する副甲状腺の感受性評価に用いられる。セットポイント增加は血清 Ca 感受性の低下を示し、副甲状腺における CaSR 発現低下を示唆する。
- B : 分泌細胞数の増加のみで、セットポイント異常を伴わない場合。PTH-Ca シグモイド曲線は上方に移動するのみで、PTH-Ca シグモイド曲線の右方偏位は生じず、高 Ca 血症は生じない。
- C : 原発性副甲状腺機能亢進症や高度の二次性副甲状腺機能亢進症では、分泌細胞数が増加することで PTH-Ca シグモイド曲線は上方に移動するとともに、副甲状腺 CaSR 発現の低下によりセットポイントが増加し、PTH-Ca シグモイド曲線の右上方偏位が認められる。このような状態では、高 Ca 血症と高 PTH 血症が併存しうる。
- D : CaSR の活性型変異により発症する常染色体優性低 Ca 血症 (autosomal dominant hypocalcemia; ADH) では、副甲状腺の血清 Ca に対する感受性が増強し、セットポイントの減少に伴う PTH-Ca シグモイド曲線の左方偏位が認められる。シナカルセトといった、CaSR のアゴニストであるカルシウム感知受容体作動薬（カルシミメティクス）も、同様にセットポイントを減少させる。

[Imanishi Y, et al : Expert Opin Drug Discov 2009 ; 4 : 727-740³⁾ より引用・改変]

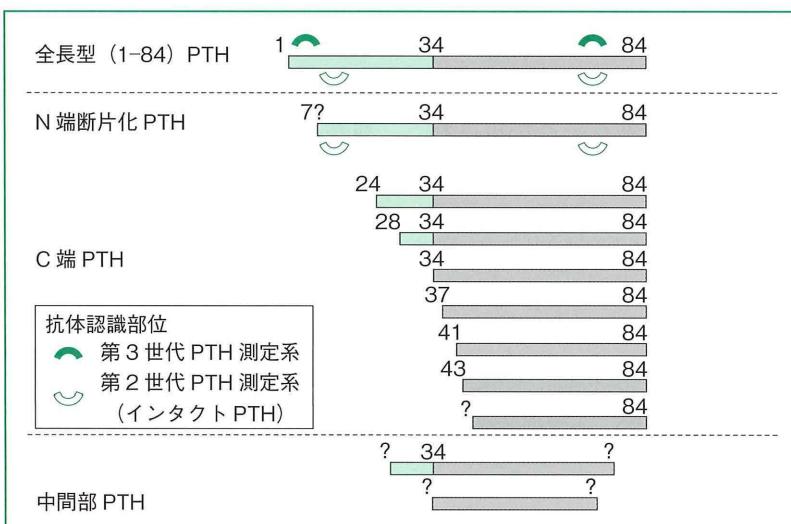


図 1-2-5 循環血液中の断片化 PTH

循環血液中には種々の PTH 断片が存在する。PTH-C 末端測定系で測定される C 端 PTH 分子が、そして高感度 PTH (HS-PTH) 測定系では中間部 PTH 分子が、全長型 (1-84) PTH と併せて測定される。第 2 世代 PTH 測定系であるインタクト PTH アッセイは、PTH 分子の N 端、C 端のそれぞれの部位に対する抗体を使用したサンドイッチ測定法である。しかし、N 端よりに結合する抗体のエピトープが完全な N 端末端ではないため、(7-84) PTH をはじめとした N 端断片化 PTH 分子も全長型 (1-84) PTH と同様に検出する。第 3 世代 PTH 測定系は、抗体のエピトープを完全な N 端末端に設定しており、全長型 (1-84) PTH のみを測定する。第 2 世代、第 3 世代の各測定系の抗体認識部位を図中に示す。

[今西康雄 : Osteoporosis Jpn 2009 ; 17 : 637-641¹¹⁾ より引用]

全長型（1-84）PTHを分解・不活化することができ、分泌顆粒よりPTHが分泌される直前でも、血清CaによるPTH分泌の調節が可能となる。

3. 線維芽細胞増殖因子受容体-Klotho複合体（FGFR-Klotho complex）

FGF23は、骨より分泌されるペプチドホルモンであり、リン利尿作用とビタミンD活性化抑制作用をもつ¹³⁾。FGF-23の過剰は、低リン血症性くる病・骨軟化症の原因となることより、FGF23はリン代謝の重要な因子であることが知られている。一方、1,25(OH)₂Dやリン負荷は血清FGF23濃度を上昇させることより、FGF23と1,25(OH)₂D、FGF23とリンは、それぞれフィードバックループを形成すると考えられる³⁾（図1-2-1）。

FGF23の標的細胞へのシグナル伝達には、FGF受容体のみならず、Klothoと呼ばれる分子が必要である¹⁴⁾。副甲状腺にもKlothoの発現が認められ、FGF23が副甲状腺に直接作用しPTH分泌を抑制することが示されている¹⁵⁾。さらにPTHは骨でのFGF23産生を促進する¹⁶⁾ことから、FGF23とPTHの間にもフィードバックループが形成されている³⁾（図1-2-1）。

III. CKDにおける二次性副甲状腺機能亢進症（SHPT）の発症機序

CKDでは、糸球体濾過量（glomerular filtration rate；GFR）が40～50mL/min以下になるとPTH分泌が上昇し始める。腎機能低下に伴い尿中リン排泄が低下し、次第に高リン血症を呈する。体内へのリン貯留により腎の1α水酸化酵素活性が低下し、血清1,25(OH)₂D濃度が低下する¹⁷⁾。高リン血症

による相対的な低Ca血症、高リン血症の副甲状腺への直接作用、ビタミンDの活性化障害などにより、PTHの合成・分泌の亢進や副甲状腺細胞の増殖による過形成を呈し、腎不全関連副甲状腺腫瘍を形成する。そのような状態ではPTH作用の過剰状態に陥り、リンが骨から血中に動員され、さらに高リン血症を増悪させる。CKDがさらに進展し、血液透析や腹膜透析を導入されても、これらの治療法によるリン除去能は限られており、高リン血症が持続し、二次性副甲状腺機能亢進症（SHPT）が進展する。

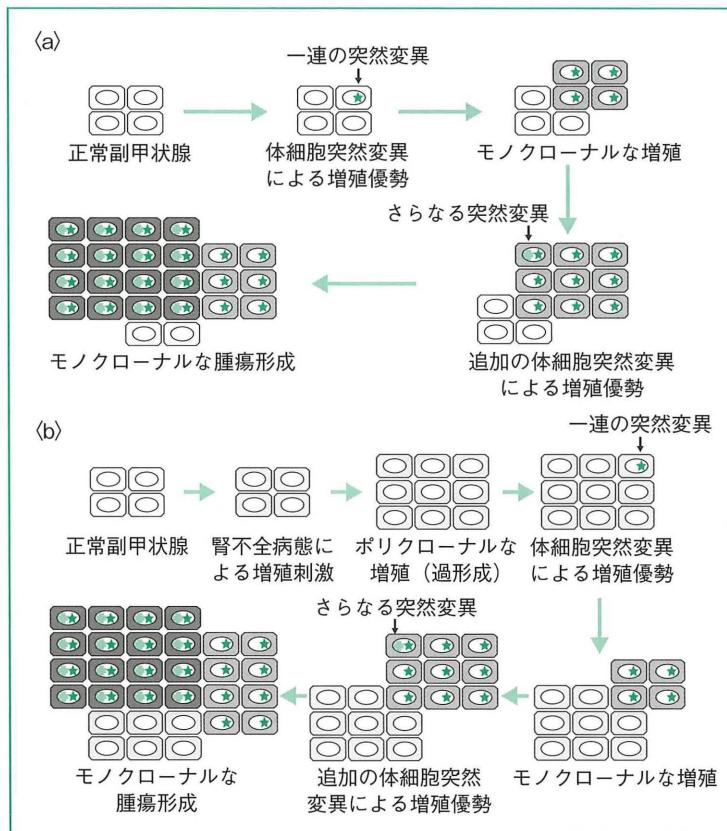
1. 副甲状腺の腫瘍化機構

原発性副甲状腺機能亢進症において認められる副甲状腺腺腫は単腺性であるのに対し、SHPTにおいて認められる腎不全関連副甲状腺腫瘍は多腺性である。これは、副甲状腺腺腫では増殖優勢を付与する体細胞突然変異が腫瘍形成の原因であるためである（図1-2-6a）³⁾。

一方、早期のCKDでは、相対的な低Ca血症、高リン血症、ビタミンD活性化障害などにより副甲状腺細胞がポリクローナルに増殖し、びまん性過形成（diffuse hyperplasia）を呈する。このような増殖能の盛んな副甲状腺細胞では、体細胞突然変異が発生しやすい。そして偶発的に増殖優勢を与える体細胞突然変異が生じ、モノクローナルな結節性過形成（nodular hyperplasia）が形成される（図1-2-6b）³⁾。このように腎不全関連副甲状腺腫瘍の形成において、ポリクローナルな腫瘍からモノクローナルな腫瘍が発生する。

2. CKDに伴う副甲状腺VDR発現の変化

CKDが進行し、正常な副甲状腺がびまん性過形成、そして結節性過形成へと進展する



a : 原発性副甲状腺機能亢進症（副甲状腺アデノーマ）では、まず一連の体細胞突然変異が生じ、それらの突然変異が細胞に増殖優勢を与え、モノクローナルな腫瘍を形成する。そのような増殖能が亢進している細胞には、さらに追加の体細胞突然変異が発生しやすくなる。そのため、当初より形成される腫瘍はモノクローナルである。

b : CKD の進行に伴い、副甲状腺に増殖刺激が加わることで、腎不全関連副甲状腺腫瘍を発症する。まずはポリクローナルなびまん性過形成（diffuse hyperplasia）が形成される。このように細胞分裂が盛んな細胞には体細胞突然変異を生じやすい。体細胞突然変異による増殖優勢が生じた結果、モノクローナルな結節性過形成（nodular hyperplasia）が形成される。

[Imanishi Y, et al : Expert Opin Drug Discov 2009 ; 4 : 727-740³⁾
より引用・改変]

のに伴い、副甲状腺での VDR 発現は低下する¹⁸⁾。腎でのビタミン D 活性化障害も加わり、PTH 分泌は亢進する。早期では活性型ビタミン D アナログによる治療が奏功するが、副甲状腺での VDR 発現低下が進むと、PTH を抑制するために必要な活性型ビタミン D アナログ投与量が増加する。ついには

活性型ビタミン D アナログによる高 Ca 血症のために投与量が制限され、内科的治療抵抗性二次性副甲状腺機能亢進症（refractory secondary hyperparathyroidism）に至る。

3. CKD に伴う副甲状腺 CaSR 発現の変化 腎不全関連副甲状腺腫瘍の進展に伴い、

VDR と同様に CaSR も発現が低下する¹⁹⁾。CaSR の発現低下により、細胞外 Ca 濃度の感知機構に異常をきたす。すなわち血清 Ca 濃度に応じた PTH 分泌調節機構が障害され、PTH-Ca シグモイド曲線は右に偏位し（図 1-2-4）、PTH 分泌を抑制するために、より高濃度の血清 Ca が必要となる³⁾。SHPT の進展に伴いシグモイド曲線が右に偏位するに従って、血清 Ca 濃度が正常値を超える、著しい場合には高 Ca 血症を呈する。

血清 Ca 濃度高値にもかかわらず PTH が抑制されないこのような病態を、三次性副甲状腺機能亢進症（tertiary hyperparathyroidism）と呼称することもある。臨床的に許容される血清 Ca 濃度ではまったく PTH 分泌が抑制されないため、PTH が自律的（autonomous secretion of PTH）に分泌されているよう見えるためである。また、血清 Ca 高値のため活性型ビタミン D アナログによる治療が困難となり、副甲状腺 VDR 発現低下とともに、内科的治療抵抗性の原因となる。三次性副甲状腺機能亢進症は、維持透析患者のみならず、腎移植後や偽性副甲状腺機能低下症、リン血症性くる病/骨軟化症といった疾患においても発症しうる。

4. CKD に伴う副甲状腺 FGFR-Klotho complex 発現の変化

維持透析患者（CKD-5D）においては、FGF23 の血中濃度は著しく上昇している²⁰⁾。しかしながら FGF23 は PTH と正に相関し、高濃度の FGF23 をもってしても十分に PTH 分泌を抑制できない。これは、副甲状腺における Klotho、FGFR の発現低下²¹⁾のために、FGF23 のシグナルが十分に副甲状腺細胞に伝達されず、PTH 分泌を抑制できないことが原因と考えられている。

まとめ

血清 Ca、リンのホメオスタシスにおいて、PTH、1,25(OH)₂D、FGF23 の 3 種類のホルモンが協調的に働く。副甲状腺においては、VDR、CaR、FGFR-Klotho complex といった 3 種類の受容体が PTH 分泌の調節を行う。CKD の進行に伴う、これら受容体の機能低下が、PTH 分泌調節機構破綻の原因である。

文献

- 1) Gunther T, Chen ZF, Kim J, et al : Genetic ablation of parathyroid glands reveals another source of parathyroid hormone. *Nature* 2000 ; 406(6792) : 199–203
- 2) Okabe M, Graham A : The origin of the parathyroid gland. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004 ; 101(51) : 17716–17719
- 3) Imanishi Y, Inaba M, Kawata T, et al : Animal models of hyperfunctioning parathyroid diseases for drug development. *Expert Opin Drug Discov* 2009 ; 4(7) : 727–740
- 4) Imanishi Y, Inaba M, Seki H, et al : Increased biological potency of hexafluorinated analogs of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on bovine parathyroid cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1999 ; 70(4–6) : 243–248
- 5) Ritter CS, Haughey BH, Armbrecht HJ, et al : Distribution and regulation of the 25-hydroxyvitamin D₃ 1 alpha-hydroxylase in human parathyroid glands. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2012 ; 130(1–2) : 73–80
- 6) Bienaime F, Prie D, Friedlander G, et al : Vitamin D metabolism and activity in the parathyroid gland. *Mol Cell Endocrinol* 2011 ; 347(1–2) : 30–41
- 7) 今西康雄、川田剛央：カルシウム受容体作動薬。西沢良記 編：最新透析医学。2008, 330–336, 医薬ジャーナル社、大阪
- 8) Kawata T, Imanishi Y, Kobayashi K, et al : Direct *in vitro* evidence of the suppressive effect of cinacalcet HCl on parathyroid hormone secretion in human parathyroid cells with

- pathologically reduced calcium-sensing receptor levels. *J Bone Miner Metab* 2006; 24(4) : 300-306
- 9) Nechama M, Ben-Dov IZ, Silver J : Regulation of PTH mRNA stability by the calcimimetic R568 and the phosphorus binder lanthanum carbonate in CKD. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009 ; 296(4) : F795-F800
 - 10) Imanishi Y, Kawata T, Kenko T, et al : Cinacalcet HCl suppresses cyclin D1 oncogene-derived parathyroid cell proliferation in a murine model for primary hyperparathyroidism. *Calcif Tissue Int* 2011 ; 89(1) : 29-35
 - 11) 今西康雄：副甲状腺ホルモン分子のアミノ末端断片化機構についての検討. *Osteoporosis Jpn* 2009 ; 17(4) : 637-641
 - 12) Kawata T, Imanishi Y, Kobayashi K, et al : Direct *in vitro* evidence of extracellular Ca²⁺-induced amino-terminal truncation of human parathyroid hormone(1-84) by human parathyroid cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 ; 90(10) : 5774-5778
 - 13) Shimada T, Mizutani S, Muto T, et al : Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 ; 98(11) : 6500-6505
 - 14) Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, et al : Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature* 2006 ; 444(7120) : 770-774
 - 15) 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(12) : 4003-4008
 - 16) Kawata T, Imanishi Y, Kobayashi K, et al : Parathyroid hormone regulates fibroblast growth factor-23 in a mouse model of primary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18(10) : 2683-2688
 - 17) Slatopolsky E, Brown A, Dusso A : Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1999 ; (Suppl 73) : S14-S19
 - 18) Tokumoto M, Tsuruya K, Fukuda K, et al : Reduced p21, p27 and vitamin D receptor in the nodular hyperplasia in patients with advanced secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2002 ; 62(4) : 1196-1207
 - 19) Gogusev J, Duchambon P, Hory B, et al : Depressed expression of calcium receptor in parathyroid gland tissue of patients with hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1997 ; 51(1) : 328-336
 - 20) Imanishi Y, Inaba M, Nakatsuka K, et al : FGF-23 in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Kidney Int* 2004 ; 65(5) : 1943-1946
 - 21) Komaba H, Goto S, Fujii H, et al : Depressed expression of Klotho and FGF receptor 1 in hyperplastic parathyroid glands from uremic patients. *Kidney Int* 2010 ; 77(3) : 232-238

(今西康雄, 永田友貴, 稲葉雅章)