

2 FGF23-Klotho 系

a FGF23

POINT

- FGF23 は、血中リンと 1,25-水酸化ビタミン D 濃度を低下させるとともに、PTH 産生・分泌を抑制する。
- FGF23 は、CKD 早期から上昇し高リン血症の発症に予防的に作用する。
- FGF23 の高値は、CKD 患者の種々の有害事象の発症と相関することが報告されている。

はじめに

Fibroblast growth factor 23 (FGF23) は、低リン血症性疾患の発症に関与する因子として同定された。その後 FGF23 は、骨によって産生され、Klotho-FGF 受容体に結合することによりリンやビタミン D 代謝、副甲状腺ホルモン (PTH) 産生や分泌を制御するホルモンであることが明らかとなった¹⁾。以下本稿では、FGF23 の作用とともに、とくに CKD 患者における FGF23 の意義につき概説する。

1. FGF23 の作用

FGF23 は、ほかの FGF ファミリーメンバーと同様、 β -trefoil と呼ばれる三つ葉状構造を示す FGF 相同領域を、その N 端側に有している²⁾。FGF23 は、腎臓近位尿細管に発現する IIa 型、および IIc 型ナトリウム-リン共輸送体 (NaPi-IIa, IIc) の発現を低下させることにより、リン再吸収を抑制する³⁾。

同時に FGF23 は、1,25-水酸化ビタミン D [$1,25(\text{OH})_2\text{D}$] 産生を担う 25-水酸化ビタミン D [$25(\text{OH})\text{D}$]- 1α -水酸化酵素をコードする CYP27B1 発現の抑制と、1,25($\text{OH})_2\text{D}$ 濃度を低下させるように機能する 25($\text{OH})\text{D}$ -24-hydroxylase をコードする CYP24 発現の亢進により、血中 1,25($\text{OH})_2\text{D}$ 濃度を低下させる³⁾。1,25($\text{OH})_2\text{D}$ は腸管リン吸収を促進するホルモンであることから、FGF23 は近位尿細管リン再吸収と、腸管リン吸収を低下させ血中リン濃度を減少させることになる (図 6-2-1)。

FGF23 ノックアウトマウスや Klotho 発現が非常に低下した Klotho マウスが高リン血症、高 1,25($\text{OH})_2\text{D}$ 血症を示すことなどから、FGF23 のリンや 1,25($\text{OH})_2\text{D}$ 濃度に対する効果は、Klotho を介しているものと考えられる^{4), 5)}。実際 Klotho は、腎臓において FGF23 に結合する蛋白としても同定されている⁶⁾。また、Klotho-FGF 受容体が FGF23 に対する特異的な受容体として機能することが報告されている⁶⁾。さらに、Klotho は腎臓に加え副甲状腺にも発現しており、FGF23

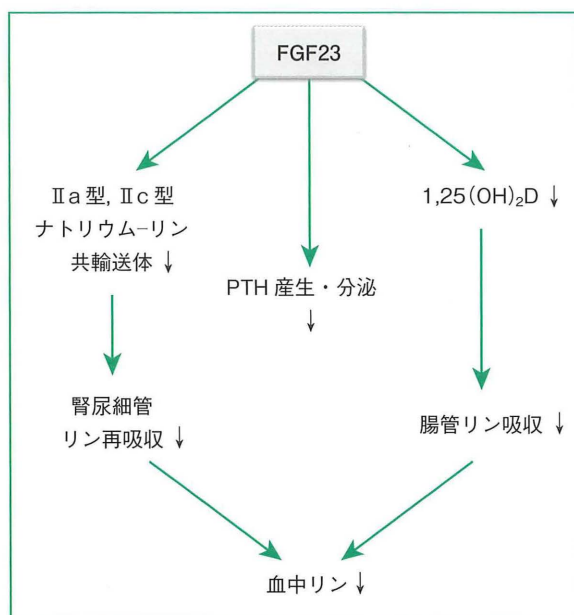


図 6-2-1 FGF23 の作用

FGF23 は、腎近位尿細管での IIa 型、および IIc 型ナトリウム-リン共輸送体発現の低下により、リン再吸収を低下させる。また FGF23 は、1,25-水酸化ビタミン D [1,25(OH)₂D] 濃度の低下を介して腸管リン吸収を抑制し、PTH の産生・分泌も低下させる。

は PTH の産生や分泌を抑制することも明らかとなった⁷⁾ (図 6-2-1)。

II. CKD 患者の FGF23

FGF23 の同定後、CKD 患者では FGF23 が高値を示すこと、とくに末期腎不全患者では著明な高値を示しうることが報告された。CKD の進行に伴うミネラル代謝異常の変化を横断的に検討した成績により、血中 FGF23 は PTH やリンに先んじて上昇し始めることが明らかとなった⁸⁾。また同様の検討により、FGF23 の高値は 1,25(OH)₂D の低下と相関することも報告されている⁹⁾。さらに、早期 CKD モデルラットに FGF23 活性を阻害する抗 FGF23 抗体を投与すると、血中リン濃度やリン再吸収の指標、1,25(OH)₂D 濃度が上昇することが明らかとなっ

た¹⁰⁾。これらの成績は、CKD 早期に上昇し始める FGF23 が、リン再吸収を抑制し、血中リン濃度の上昇を予防するように機能することを示している。

一方 FGF23 は、1,25(OH)₂D 濃度を低下させることにより二次性副甲状腺機能亢進症の発症には促進的に作用するものと予想される。しかし FGF23 自体は、PTH の産生や分泌を抑制する。したがって、FGF23 の二次性副甲状腺機能亢進症発症に対する効果は複雑である。また、CKD 早期に、どのような機序により FGF23 が上昇するのかは、現状では明らかではない。CKD の進行に伴い腎臓や副甲状腺での Klotho 発現が低下すること¹¹⁾、さらに腎機能が低下することから、高リン血症が発症し、低 1,25(OH)₂D 血症の進行や低 Ca 血症の出現と相まって二次性副甲状腺機能亢進症がさらに悪化するものと考え

られる。

Ⅲ. FGF23 と疫学研究

FGF23 の高値は、とくに CKD 患者において種々の有害事象の発症と相関することが多くの疫学研究により明らかにされている。Gutierrez らは、米国で透析導入時の FGF23 の値が、その後 1 年間の死亡率と相関することを報告した¹²⁾。この FGF23 値と死亡率の相関は、血中リン濃度などの種々の要因で補正した後も有意である。したがって FGF23 の高値は、血中リン濃度とは別個の死亡のリスクと考えられた。同様に、FGF23 の高値は心肥大や心血管疾患の発症、骨折、CKD の進行、移植腎機能の悪化など、種々の有害事象との関連を報告されている¹³⁾。

ただし、この相関の機序は、必ずしも明らかではない。FGF23 と心血管疾患の発症や心肥大との相関は、FGF23 が直接心血管系に作用することによる可能性がある。実際 FGF23 は、Klotho 非依存性に心肥大マーカー遺伝子の発現を促進し、心肥大を惹起することが報告された¹⁴⁾。一方、CKD 患者と同様に FGF23 が高値を示す X 染色体優性低リン血症性くる病患者などでは、心肥大や心血管疾患の増加は報告されていない。さらに、CKD モデル動物に FGF23 作用を阻害する抗体を投与する実験では、FGF23 作用の阻害により心肥大マーカー遺伝子の発現は変化していない¹⁵⁾。したがって現状では、FGF23 の心血管系への作用のみで、FGF23 の高値と心血管系の有害事象の関連が説明できるかどうかは、不明である。また FGF23 の高値と骨折との関連が、心筋の場合と同様骨における FGF23 の Klotho 非依存性作用によるものであるのかも、明らかではない。

現状では、FGF23 の産生調節機序の詳細

が解明されていない。このため、体内のなんらかの変化を FGF23 が鋭敏に反映しており、その変化が心血管疾患や骨折などの原因となっている、あるいはこれらの有害事象と関連している可能性も残されている。

おわりに

健常人において FGF23 は、リン調節ホルモンとして機能し、その作用異常はリン代謝異常を惹起する。一方、早期 CKD 患者においては、FGF23 は高リン血症の発症に予防的に作用する。この FGF23 の上昇は、生理的な適応現象と考えられる。これに対し末期腎不全患者において認められる FGF23 の高値が、どのような意義を有するかについては必ずしも明確にされていない。疫学研究の結果からは、FGF23 の高値は有害事象と相関すると考えられる。しかしこの相関が、とくに腎機能の廃絶した末期腎不全患者において、FGF23 作用の結果であるのかどうかは不明である。したがって現状では、FGF23 濃度を低下させる、あるいは FGF23 作用を阻害することが、とくに末期腎不全患者に有用かどうかは確立されていない。実際 CKD モデル動物の検討では、抗 FGF23 抗体による FGF23 作用の阻害は、死亡率を上昇させると報告されている¹⁵⁾。今後、とくに末期腎不全患者の FGF23 の意義が解明されることにより、CKD-MBD に対する新たなアプローチが可能となるものと考えられる。

文 献

- 1) Fukumoto S, Martin TJ : Bone as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab* 2009 ; 20 : 230-236
- 2) 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 ; 998 : 6500-6505
- 3) 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 2004 ; 19 : 429-435
- 4) Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, et al : Mutation of the mouse Klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. Nature 1997 ; 390 : 45-51
- 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 : 561-568
- 6) Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, et al : Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. Nature 2006 ; 444 : 770-774
- 7) 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 : 4003-4008
- 8) Isakova T, Wahl P, Vargas GS, et al : Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. Kidney Int 2011 ; 79 : 1370-1378 観察研究 (後向き)
- 9) Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, et al : Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol 2005 ; 16 : 2205-2215 観察研究 (前向き)
- 10) Hasegawa H, Nagano N, Urakawa I, et al : Direct evidence for a causative role of FGF23 in the abnormal renal phosphate handling and vitamin D metabolism in rats with early-stage chronic kidney disease. Kidney Int 2010 ; 78 : 975-980
- 11) 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 : 232-238
- 12) Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T, et al : Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. N Engl J Med 2008 ; 359 : 584-592 観察研究 (前向き)
- 13) Fukumoto S, Shimizu Y : Fibroblast growth factor 23 as a phosphotropic hormone and beyond. J Bone Miner Metab 2011 ; 29 : 507-514
- 14) Faul C, Amaral AP, Oskoue B, et al : FGF23 induces left ventricular hypertrophy. J Clin Invest 2011 ; 121 : 4393-4408
- 15) Shalhoub V, Shatzem EM, Ward SC, et al : FGF23 neutralization improves chronic kidney disease-associated hyperparathyroidism yet increases mortality. J Clin Invest 2012 ; 122 : 2543-2553

(福本誠二)

b Klotho (分泌型含む)

POINT

- CKD 患者は、Klotho 発現が低下し、Klotho 欠損マウスの表現型によく似た老化様症状を呈する。
- 膜型 Klotho は、FGF23 のレセプターを形成する。腎におけるそのシグナルは NaPi-II a, NaPi-II c 発現の抑制を介しリン排泄を促進し、また活性型ビタミン D の合成を減少させる。
- 分泌型 Klotho は TRPV5 を介して遠位尿細管でのカルシウムの再吸収を促進させる。
- 副甲状腺にて FGF23-Klotho シグナルは PTH の産生を抑制する。
- Klotho は CKD, CKD-MBD の早期マーカーとしての役割や、治療ターゲットの期待があり研究が進められている。

I. Klotho 欠損と CKD の老化様症状

Klotho 欠損マウスは、ミネラル代謝異常として高リン血症や高ビタミン D 血症などを呈し、短命、成長障害、血管石灰化、心肥大、骨粗鬆症、肺の気腫性変化、臓器（性腺、胸腺、骨格筋、皮膚など）の萎縮などの老化様症状を呈し¹⁾、さらに Klotho 過剰発現マウスは長寿であることより²⁾、Klotho は老化抑制因子と考えられている。Klotho 欠損マウスにおける老化様症状は骨・ミネラル代謝異常などが関連し、とくに高リン血症が主原因と考えられている³⁾。

一方、CKD 患者は、Klotho 発現が低下し、Klotho 欠損マウスの表現型によく似た老化様症状を呈する。これらの老化様症状は尿毒症性物質、酸化ストレスの上昇などとともにミネラル代謝異常が原因の一つと考えられている。これらの知見より、Klotho 欠乏と CKD における老化様症状とは強い関わり

が考えられ、研究が進められている。

II. Klotho と FGF

Klotho は、fibroblast growth factor (FGF) との関連が明らかになり⁴⁾、骨・ミネラル調節因子として認知されるようになった。Klotho は、おもに FGF23 の FGF receptor (FGFR) への親和性を高める役割を担っている。

従来の FGF は FGFR に結合する以外に、ヘパリンあるいはヘパラン硫酸 (heparan sulfate ; HS) と結合する性質がある。HS は細胞外マトリックスに豊富に存在するため、分泌された FGF は拡散せず、paracrine, autocrine factor として機能する。FGF は単独の FGFR には親和性が低く、HS と複合体を形成した FGFR に特異的に結合する。一方で、endocrine FGF と呼ばれる FGF19 (マウスでは FGF15)、FGF21、FGF23 は、HS に親和性が非常に低く、血中へ拡散する。Klotho family は endocrine FGF が FGFR

に結合する際の、HSに代わるFGFRへの親和性を高める分子である。Klotho familyは臓器特異的に発現するため、endocrine FGFは組織特異的に作用する性質をもつ。

Ⅲ. Klotho family

Klothoは、骨・ミネラル代謝関連、老化抑制因子として同定されているKlotho以外に、その相同性から β Klotho, Klotho/lactase-phlorizin hydrolase-related protein (Klph)が同定されている。これらと区別するためにしばしば、Klothoは α Klothoと呼ばれている。

β Klothoは肝・胆嚢、脂肪組織で発現する。肝・胆嚢で発現する β KlothoはFGFR4と結合しFGF15/19のレセプターを形成する。おもに胆汁酸産生・分泌の調節を行っている。脂肪組織で発現する β KlothoはFGFR1cと結合し、FGF21のレセプターを形成し脂肪酸代謝調節を行っている。

Klphは眼、脂肪、腎に発現し、FGFR1b, FGFR1c, FGFR2c, FGFR4と結合しFGF19のレセプターを形成する。その働きはほとんど解明されていない。

Ⅳ. Klothoの機能

Klotho蛋白は1回膜貫通型膜蛋白であるが、細胞膜直上で蛋白分解酵素による切断を受け、細胞外ドメインが細胞外へ放出される場合がある。すなわちKlotho蛋白は、膜型Klothoあるいは分泌型Klothoとして存在し、それぞれ異なる機能をもつことがわかってきた。

1. 膜型 Klotho

Klothoはおもに腎臓や副甲状腺に発現し

ている。FGF23のFGFRに対する親和性は低く、Klothoを発現していない臓器においてはFGFRを活性化しない。腎臓ではFGFR1c, FGFR3c, FGFR4とKlothoが複合体を形成することで、FGF23のFGFRに対する親和性が高まる⁴⁾。そのため、生理的条件下では、FGF23はKlothoと複合体を形成したFGFRに特異的に結合してFGFRのチロシンキナーゼを活性化し、その下流のFGF receptor substrate-2 α (FRS2 α)やmitogen-activated protein (MAP) kinases (ERK1/2)を活性化する。

腎におけるKlothoの機能は、IIa型およびIIc型ナトリウム依存性リン酸共輸送担体(Na-dependent phosphate co-transporter type IIa or type IIc: NaPi-IIa, NaPi-IIc), ビタミンDとおもに関連がある。NaPi-IIaおよびNaPi-IIcは近位尿細管の管腔側に発現し、リン再吸収の大部分に関与している。Klotho-FGF23シグナルはNaPi-IIaおよびNaPi-IIcの発現を抑制し、尿中へのリン排泄を促進し血液中のリン濃度を低下させる^{5), 6)} (図6-2-2)。Klotho欠損マウスやFGF23欠損マウスではNaPi-IIaの過剰発現が認められ、これらの高リン血症に影響している⁶⁾。

さらにKlotho-FGF23シグナルは、活性型ビタミンDを減少させる。その機序は、近位尿細管細胞において、Klotho-FGF23シグナルがCyp27b1遺伝子の発現を抑制するため、その結果1 α -hydroxylaseが減少し、活性型ビタミンDの合成が減少する。また同時にCyp24遺伝子の発現を亢進させるため、24 α -hydrolaseが増加し、ビタミンDの分解を促す(図6-2-2)。

副甲状腺ではFGFR1とFGFR3がKlothoと複合体を形成している。FGF23はKlotho-FGFR複合体を介して副甲状腺ホルモン

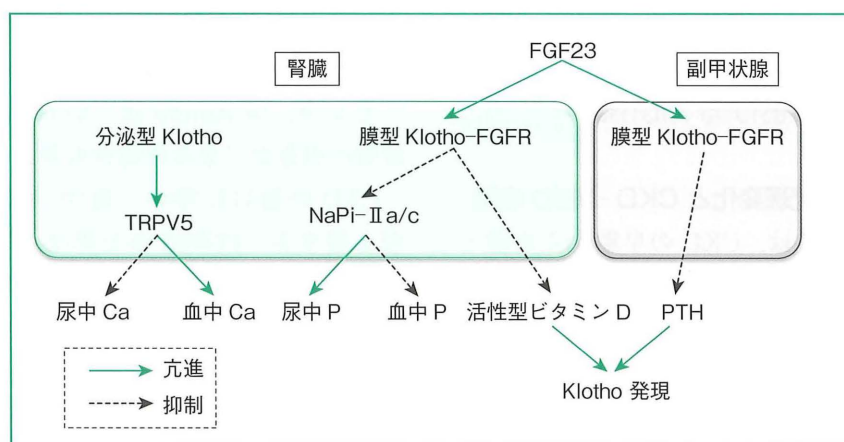


図 6-2-2 骨・ミネラル代謝における Klotho の役割

Klotho-FGF23 シグナルは NaPi-IIa の発現を抑制し、尿中へのリン排泄を促進し血液中のリン濃度を低下させる。さらに活性型ビタミン D を減少させる。Klotho-FGF23 シグナルは副甲状腺細胞で PTH の合成や分泌を抑制する。分泌型 Klotho は TRPV5 の糖鎖を修飾し、遠位尿細管でのカルシウムの再吸収を促進する。活性型ビタミン D、PTH は Klotho の発現を増加させる。

(PTH) の合成や分泌を抑制する⁷⁾ (図 6-2-2)。イオン化カルシウムの濃度が低下した際は、細胞内 Klotho が Na/カリウム-アデノシントリホスファターゼ (Na/K-ATPase) と結合し、その複合体が細胞表面へ移動し、PTH 放出を促す。

Klotho 発現に影響を及ぼす因子として、ビタミン D、PTH が報告されている。活性型ビタミン D は FGF23 および Klotho の発現を増加させるため、ビタミン D と FGF23 の間には negative feedback による制御が存在する⁸⁾。また、副甲状腺摘出モデルでは腎臓における Klotho 発現が抑えられ、PTH を補充することで Klotho 発現が回復することより、PTH は Klotho 発現を増加させると考えられている⁹⁾。

2. 分泌型 Klotho

Klotho 蛋白は細胞膜を 1 回貫通する I 型膜蛋白質で、その大部分を細胞外ドメインが占める。膜結合型蛋白分解酵素の a disintegrin and metalloprotease (ADAM)

10 や ADAM17, β -site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1 (BACE1) は、Klotho 蛋白を細胞膜直上で切断し、Klotho 蛋白の細胞外ドメインは血液、尿などの細胞外液中に放出される。この放出された Klotho を分泌型 Klotho と呼ぶ。

分泌型 Klotho は insulin-like growth factor-1 (IGF-1)²⁾, Wnt¹⁰⁾, transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1)¹¹⁾ シグナルを抑制する働きがあり、FGF23 とは独立した生理作用を示す。これは、分泌型 Klotho が直接 Wnt 蛋白あるいは Type-II TGF- β receptor と結合するためと考えられており、現時点では分泌型 Klotho に対する特異的レセプターは報告されていない。

Klotho は構造の類似性より、 β -glucosidase に類似した酵素活性をもつ。その酵素活性により、遠位尿細管のカルシウム輸送チャネルである transient receptor potential valinoid 5 (TRPV5) の糖鎖が修飾を受け、エンドサイトーシスが抑制される。そのため、細胞膜上に TRPV5 が蓄積し、遠位尿細管でのカル

シウムの再吸収が促進する¹²⁾ (図6-2-2)。

V. CKD における Klotho

1. Klotho 発現変化と CKD-MBD 病期

疫学的研究では、CKD の早期から血液・尿・腎臓での Klotho の発現は低下し始め、CKD の stage の進行に伴いその低下も進行する¹³⁾。Klotho の発現低下の要因として、尿細管細胞の直接的な傷害だけでなく、循環障害、糖尿病、尿毒素、酸化ストレスなどのさまざまなストレスが同定されている (図6-2-3)。さらにこれらストレスによる Klotho 発現調節の機序として、Klotho 遺伝子発現の promoter 領域のメチル化が関与することが示されている^{14), 15)}。最近開発された Klotho 測定 ELISA キットを用いた解析によると、腎機能の低下により血液および尿

中の Klotho 値も低下することが報告されている¹⁶⁾。CKD は腎を首座とする病気であることより、腎 Klotho 低下が CKD-MBD の最初の引き金になる可能性も考えられる。

CKD の進行に伴い、血中 FGF23 レベルが上昇する。FGF23 の上昇は、ビタミン D の低下、PTH の上昇、血中リンの上昇に先行するため、もっとも早期の CKD のマーカーの一つと考えられる。CKD の進行とともにネフロン数が減少するが、FGF23 が上昇することで単位ネフロン当りのリン排泄量が増えるため、リン恒常性を維持できるものと考えられる。このことが、CKD 早期に血液中のリン値が正常範囲内に保たれる理由の一つと考えられる (図6-2-3)。しかし、FGF23 が上昇すると活性型ビタミン D が減少する。ビタミン D の減少は PTH の上昇と Klotho の発現低下をもたらす。結果的に FGF23 に

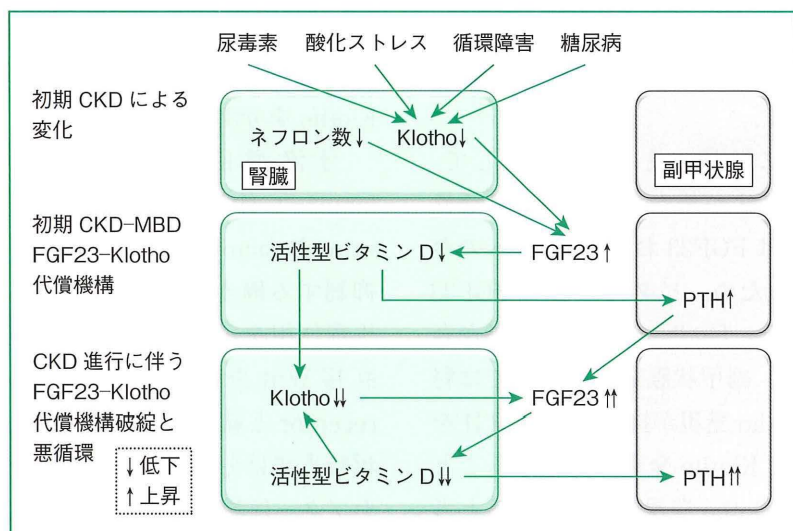


図6-2-3 初期 CKD-MBD における Klotho の関わり

CKD では腎における Klotho の発現が早期から低下する。Klotho の発現低下は FGF23 に対する感受性を低下させる。一方、CKD では機能的ネフロン数が減少するため、リン摂取量を減らさないかぎり、リン恒常性維持のために単位ネフロン当りのリン排泄量を増やす必要に迫られる。これら CKD に伴う変化は、いずれも FGF23 の分泌増量にて代償される。しかし病態が進行するにつれ、FGF23 が上昇すると活性型ビタミン D が減少し、PTH の上昇と Klotho の発現低下をもたらす。PTH には FGF23 を増やす作用があり、さらなる FGF23 の上昇、ビタミン D の低下を招き、悪循環に陥ると考えられる。

対する標的臓器の感受性を低下させ、さらに FGF23 を上昇させるという悪循環に陥ると考えられる。

副甲状腺においても、CKD では Klotho 発現量が減少して FGF23 に対する感受性が低下し、FGF23 による PTH 産生抑制効果が減弱する。これらのことが二次性副甲状腺機能亢進症の発症に関与していると考えられる¹⁷⁾。

2. Klotho からみた CKD 治療

マウスモデルでは、Klotho の低下は腎線維化を助長し¹⁸⁾、Klotho の補充療法は CKD 進行、腎線維化を抑制する^{11), 13)}。

血管石灰化に対しても Klotho は治療効果がある可能性がある。Klotho 欠損マウスにおける血管石灰化は、Klotho 過剰発現にて抑制される。また、Klotho はラットの血管平滑筋細胞において高リンで誘導されるリンの取り込みと phosphate transporter (Pit1) の誘導を抑制する¹³⁾。さらに、Klotho は、高リン摂取にて誘導される血管平滑筋の骨芽細胞、軟骨芽細胞へのリプログラミングを抑制し、血管内皮細胞、血管平滑筋のアポトーシスや障害を抑制する^{13), 19)}。

ビタミン D、PPAR γ 活性化薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬などは Klotho の発現を誘導する。これらの薬剤の腎保護効果は従来から知られている薬理作用のほかに、Klotho を介した薬理作用を呈している可能性も考えられる。

Klotho 欠損マウスと CKD の病態の類似性、Klotho 発現低下が CKD-MBD の早期の引き金である可能性からも Klotho 補充療法はヒトでも効果が期待され、今後の臨床データが望まれる。

3. CKD-MBD マーカーとしての Klotho

FGF23 は、CKD-MBD 早期より上昇が認められ、CKD stage、予後などとも関連し、CKD-MBD マーカーとして注目されている。Klotho でも、動物モデルでは CKD 早期から腎 Klotho だけでなく、尿・血中 Klotho が低下する。CKD-MBD マーカーとしてヒトにおいても Klotho が期待される。しかし、ELISA キットでは、CKD ステージと血中 Klotho 濃度に明確な関係が認められない報告もあり²⁰⁾、今後の知見の集積が望まれる。

おわりに

Klotho は老化抑制遺伝子として認知され、さらに FGF23-Klotho 内分泌系が、従来の PTH、ビタミン D に加え、新しい骨・ミネラル代謝調節因子として重要な役割があることがわかり、CKD-MBD の病態の理解が大きく進歩した。さらに Klotho が CKD の進行や血管石灰化などの合併症を抑制することも示され、今後の Klotho の研究の進展により、Klotho のヒトへの応用、CKD-MBD の病態のさらなる解明と新しい治療戦略の発展につながるものと期待される。

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* 1997 ; 390 : 45-51
- 2) Kurosu H, Yamamoto M, Clark JD, et al : Suppression of aging in mice by the hormone Klotho. *Science* 2005 ; 309 : 1829-1833
- 3) Kuro-o M : A potential link between phosphate and aging—lessons from Klotho-deficient mice. *Mech Ageing Dev* 2010 ; 131 : 270-275
- 4) Kurosu H, Ogawa Y, Miyoshi M, et al : Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by klotho. *J Biol Chem* 2006 ; 281 : 6120-6123

- 5) Larsson T, Marsell R, Schipani E, et al : Transgenic mice expressing fibroblast growth factor 23 under the control of the $\alpha 1$ (I) collagen promoter exhibit growth retardation, osteomalacia, and disturbed phosphate homeostasis. *Endocrinology* 2004 ; 145 : 3087-3094
- 6) Hannes O, Karolina L, Risul A, et al : Targeted deletion of Klotho in kidney distal tubule disrupts mineral metabolism. *J Am Soc Nephrol* 2012 ; 23 : 1641-1651
- 7) 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 : 4003-4008
- 8) Forster RE, Jurutka PW, Hsieh JC, et al : Vitamin D receptor controls expression of the anti-aging klotho gene in mouse and human renal cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2011 ; 414 : 557-562
- 9) Lopez I, Rodriguez-Ortiz ME, Almaden Y, et al : Direct and indirect effects of parathyroid hormone on circulating levels of fibroblast growth factor 23 in vivo. *Kidney Int* 2011 ; 80 : 475-482
- 10) Liu H, Fergusson MM, Castilho RM, et al : Augmented Wnt signaling in a mammalian model of accelerated aging. *Science* 2007 ; 317 : 803-806
- 11) Doi S, Zou Y, Togao O, et al : Klotho inhibits transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) signaling and suppresses renal fibrosis and cancer metastasis in mice. *J Biol Chem* 2011 ; 286 : 8655-8665
- 12) Cha SK, Ortega B, Kurosu H, et al : Removal of sialic acid involving Klotho causes cell-surface retention of TRPV5 channel via binding to galectin-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008 ; 105 : 9805-9810
- 13) Hu MC, Shi M, Zhang J, et al : Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22 : 124-136
- 14) Azuma M, Koyama D, Kikuchi J, et al : Promoter methylation confers kidney-specific expression of the Klotho gene. *FASEB J* 2012 ; 26 : 4264-4274
- 15) Sun CY, Chang SC, Wu MS : Suppression of Klotho expression by protein-bound uremic toxins is associated with increased DNA methyltransferase expression and DNA hypermethylation. *Kidney Int* 2012 ; 81 : 640-650
- 16) Shimamura Y, Hamada K, Inoue K, et al : Serum levels of soluble secreted α -Klotho are decreased in the early stages of chronic kidney disease, making it a probable novel biomarker for early diagnosis. *Clin Exp Nephrol* 2012 ; 16 : 722-729
- 17) 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 : 232-238
- 18) Sugiura H, Yoshida T, Shiohira S, et al : Reduced Klotho expression level in kidney aggravates renal interstitial fibrosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012 ; 302 : F1252-F1264
- 19) Nakano-Kurimoto R, Ikeda K, Uraoka M, et al : Replicative senescence of vascular smooth muscle cells enhances the calcification through initiating the osteoblastic transition. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009 ; 297 : H1673-H1684
- 20) Seiler S, Wen M, Roth HJ, et al : Plasma Klotho is not related to kidney function and does not predict adverse outcome in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013 ; 83 : 121-128

(杉浦秀和, 黒尾 誠)