

【目的】骨は内分泌臓器としてホルモンを介し、全身性の代謝を制御することが明らかになりつつある。骨より産生・分泌されるホルモンである線維芽細胞増殖因子 23 (fibroblast growth factor 23 : FGF23) は、腎臓近位尿細管で作用し、血中リン濃度を低下させる。一方、FGF23 の産生・分泌を担う骨が、いかに血中リン濃度の変動を感知し、どのように血中 FGF23 濃度を調節しているのかは未解明である。報告者はこれまでの研究の中で、リンがファーストメッセンジャーとして作用し、骨においては FGF 受容体 1 (FGF receptor 1 : FGFR1) がリン感知分子として機能していることを見出した。しかし、ミネラルであるリンがファーストメッセンジャーとして、どのような機構を介して受容体型チロシンキナーゼである FGFR1 を活性化するのは不明である。さらに、骨における FGF23 産生・分泌以外のリンによる生物作用にも FGFR1 が関与しているのかも明らかではない。そこで本研究では、リンによる FGFR1 活性化の分子基盤を解明すること、および骨以外の臓器を含めたリン感知分子としての FGFR1 の機能と臨床的意義について明らかにすることを目的とした。

【方法】FGFR1 と相互作用を示す蛋白として、Ⅲ型ナトリウムリン共輸送体 (PiT1、PiT2) に着目した。阻害剤や siRNA を用いた実験により、リン感知における PiT1 および PiT2 の関与について検討した。また、骨以外の臓器を含めた FGFR1 の機能と臨床的意義を明らかにするために、野生型マウスに FGFR 阻害剤の投与を行い、高リン食負荷に対する血中副甲状腺ホルモン (parathyroid hormone : PTH) 濃度の変化を評価した。さらに、骨特異的 FGFR1 欠失マウスを長期飼育して、骨の FGFR1 の生存率への影響を検討した。

【結果】Ⅲ型ナトリウムリン共輸送体の阻害剤である phosphonoformic acid (PFA) により、骨芽細胞様細胞株である UMR106 において、リン負荷に対する extracellular signal-regulated kinase (ERK) のリン酸化、およびリン応答遺伝子である *Galnt3* 発現の亢進が抑制された。Ⅲ型ナトリウムリン共輸送体には PiT1 と PiT2 の 2 種類があるが、siRNA を用いた実験から、リン感知には PiT2 ではなく PiT1 が関与していることを明らかとした。また、野生型マウスに高リン食を摂取させると、血中 FGF23 濃度の上昇とともに血中 PTH 濃度の上昇が認められた。ここで、FGFR 阻害剤である NVP-BGJ398 を投与すると、高リン食負荷による血中 PTH 濃度の上昇が抑制された。すなわち、副甲状腺におけるリン感知にも FGFR1 が関与していることが示唆された。骨特異的 FGFR1 欠失マウスの長期飼育では、成長に伴う体重増加は 22 週齢までは骨特異的 FGFR1 欠失マウスとコントロールマウスとの間で有意差を認めなかったが、23 週齢以降骨特異的 FGFR1 欠失マウスで有意な体重減少が認められた。 Kaplan-Meier 法により生存率を評価したところ、骨特異的 FGFR1 欠失マウスはコントロールマウスに比して有意に短命であることが明らかとなった。

ファーストメッセンジャーとしてのリンとリン感知機構

