

骨ミネラル代謝分野における鍵分子の同定と治療への展開： RANKLとFGF23

執筆者

道上敏美

大阪母子医療センター 研究所 骨発育疾患研究部門 部長

骨の恒常性は、骨芽細胞による骨形成と破骨細胞による骨吸収により維持される。1998年、雪印乳業(株)生物科学研究所の保田尚孝氏らは、世界に先駆けて、骨芽細胞系列細胞が産生する破骨細胞分化因子(osteoclast differentiation factor: ODF)、別名receptor activator of NF- κ B ligand(RANKL)を同定した(Yasuda H, et al. *PNAS* 1998)。RANKLとその受容体RANK、デコイ受容体Osteoprotegerin(OPG)の同定により、破骨細胞の分化・活性化の分子機序が解明された。これらの分子の同定に関しては、保田氏らのグループと米国のAmgen社とが熾烈な競争を繰り広げ、RANKL同定の論文は保田氏らの論文が1ヶ月早く掲載された。現在、抗RANKL抗体デノスマブは骨粗鬆症を始めとする骨疾患に対する治療薬として広く臨床応用されている。

また、骨石灰化に必須のミネラルであるリンの恒常性維持機構は長らく不明であったが、今世紀初頭の線維芽細胞成長因子23(fibroblast growth factor 23: FGF23)の同定により、飛躍的に理解が進んだ。2001年、福本誠二氏と協和キリンのグループは、腫瘍性くる病／骨軟化症の原因因子としてFGF23を同定した(Shimada T, et al. *PNAS* 2001)。FGF23は生理的には成熟骨芽細胞や骨細胞から産生され、endocrine FGFとして腎臓などの遠隔臓器に作用する。腎臓においては、FGF23はリン酸再吸収を抑制するとともに、1,25水酸化ビタミンDを減少させ、血清リン値を低下させる。FGF23の発見により、X連鎖性低リン血症性くる病／骨軟化症を含むFGF23関連低リン血症性くる病／骨軟化症という疾患概念が確立し、また、2019年からは抗FGF23抗体ブロスマブが使用可能となり、FGF23関連低リン血症性くる病／骨軟化症の診療は大きな変化を遂げた。

このように、骨ミネラル代謝分野においても、新規分子の同定は、有効性の高い治療薬の開発、医療の進歩に大きく貢献してきた。

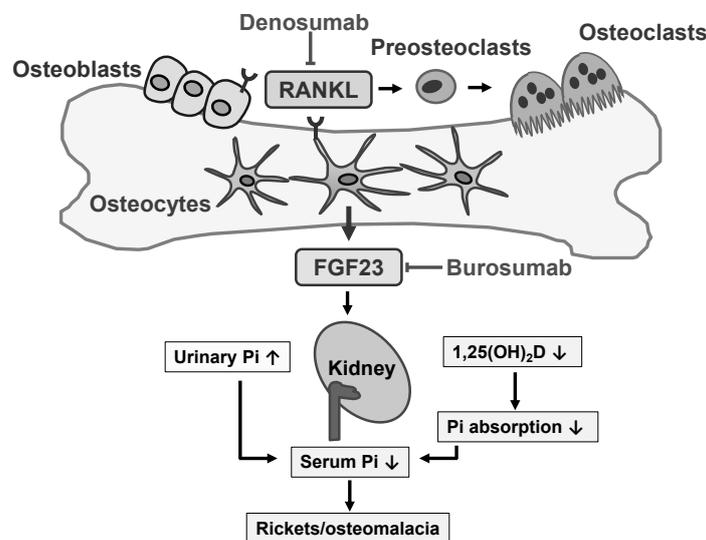


図1. RANKLとFGF23