

リン濃度調節機構の解明とリン代謝異常症の新規治療法の開発

所属・役職

徳島大学先端酵素学研究所・特任教授

福本誠二

協和キリン株式会社・常務執行役員 戦略本部長

山下武美

血中リン濃度の異常は、骨石灰化障害を特徴とするくる病や骨軟化症、あるいは冠動脈などの血管を含む異所性石灰化の原因となる。従って生体には、血中リン濃度を一定範囲に維持する機構が備わっていると考えられる。腫瘍性骨軟化症(tumor-induced osteomalacia: TIO)やX染色体顕性低リン血症性くる病(X-linked hypophosphatemic rickets: XLH)は、腎尿細管リン再吸収障害を伴う慢性低リン血症によるくる病・骨軟化症を特徴とする疾患である。腫瘍随伴症候群の一つであるTIOは原因腫瘍の完全摘除により治癒すること、腎不全に陥ったXLH患者に腎移植を行うと低リン血症が再燃することなどから、何らかのリン利尿、低リン血症惹起液性因子がこれらの疾患の病因と考えられていた。我々は、TIO惹起腫瘍に高発現し、マウスで低リン血症を惹起する因子として線維芽細胞増殖因子23(fibroblast growth factor 23: FGF23)を同定した。また、FGF23活性の検討、*Fgf23*ノックアウトマウスの作成、FGF23受容体の同定などにより、FGF23は骨により産生され、リンとビタミンD代謝を調節するホルモンであることを明らかにした。さらにFGF23測定系の作成と慢性低リン血症患者の血中FGF23の検討により、XLHを含む10種類以上の低リン血症性疾患が、過剰なFGF23活性により惹起されることが明らかとなった。

XLHは、従来ビタミンD抵抗性くる病と呼ばれていた疾患とほぼ同義である。本疾患は、ビタミンD欠乏性くる病とは異なり、天然型ビタミンDによっては治癒しない。XLHに対しては、リンと活性型ビタミンD製剤の投与が行われてきた。ただしこれらの治療は、病因に基づくものではなく、効果にも限界があった。そこでFGF23活性の阻害が、XLHを含む低リン血症性疾患の新たな治療となる可能性が考えられた。XLHモデルマウスによる検討により、抗FGF23抗体が低リン血症や骨石灰化障害などのXLHの病態を改善することが確認され、治療薬としての抗FGF23抗体の開発を開始した。ヒト抗FGF23抗体であるブロスマブは、種々の臨床試験により有効性、安全性が確認され、2018年の欧州と米国での承認に続き、本邦では2019年にFGF23の測定と共に保険適用となった。

FGF23の同定とその後の研究は、骨が内分泌器官としても機能している、従来代謝性骨疾患と分類されたきたくる病・骨軟化症の一部は内分泌疾患である、という新たな概念を生み出した。さらにブロスマブは、抗体医薬品の対象を内分泌疾患に拡大する世界初の医薬品となった。

福本誠二

1982年3月 東京大学 医学部医学科卒業
1990年3月 東京大学大学院医学系研究科修了
1990年4月 オーストラリア国メルボルン大学訪問研究員
1992年1月 東京厚生年金病院内科医長
1993年4月 東京大学医学部附属病院分院第四内科助手
1998年5月 東京大学医学部附属病院分院検査部講師
2001年4月 東京大学医学部附属病院検査部講師
2004年4月 東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科講師
2014年12月 徳島大学藤井節郎記念医科学センター特任教授
2016年4月 徳島大学先端酵素学研究所特任教授 現在に至る

山下武美

1987年3月 京都大学大学院薬学研究科修士課程修了
1987年4月 麒麟麦酒株式会社（現キリンホールディングス株式会社）入社
1997年3月 京都大学大学院薬学研究科 博士（薬学）
2000年4月 麒麟麦酒株式会社 医薬探索研究所 主任研究員
2010年4月 協和発酵キリン株式会社（現協和キリン株式会社）次世代創薬研究所長
2017年3月 同社 執行役員 薬事部長
2019年3月 同社 執行役員 経営戦略企画部長
2021年3月 同社 常務執行役員 経営戦略企画部長
2022年3月 同社 常務執行役員 戦略本部長 現在に至る