

## 論文の内容の要旨

論文題目 FGF23 関連低リン血症性くる病の病因の検討

指導教員 五十嵐隆教授

東京大学大学院医学系研究科

平成 15 年 4 月入学

医学博士課程

生殖・発達・加齢医学専攻

齋藤祐

【背景】線維芽細胞増殖因子 23 (FGF23) は、血中リン濃度を調節するホルモンである。過剰な FGF23 活性によって惹起される、FGF23 関連遺伝性低リン血症性くる病/骨軟化症には、X 染色体優性低リン血症性くる病/骨軟化症 (X-linked dominant hypophosphatemic rickets/osteomalacia: XLH) 、常染色体優性低リン血症性くる病/骨軟化症 (autosomal dominant hypophosphatemic rickets/osteomalacia: ADHR) 、常染色体劣性低リン血症性くる病/骨軟化症 1 (autosomal recessive hypophosphatemic rickets/osteomalacia 1: ARHR1) 、および ARHR2 がある。これらの原因遺伝子として、*phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome (PHEX)* 遺伝子、

*FGF23* 遺伝子、*dentin matrix protein 1 (DMP1)* 遺伝子、*ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1 (ENPP1)* 遺伝子が各々同定されている。

これらの疾患は互いに類似した病態を示すため、臨床所見のみで鑑別することは困難である。また、家族歴から鑑別することも困難な場合があると考えられる。したがって、本邦におけるこれらの疾患それぞれの頻度も明らかではない。

【目的】そこで今回私は、本邦における *FGF23* 関連遺伝性低リン血症性くる病の病因を明らかにすることを目的とし、以下の検討を行った。

【方法】幼少期に低リン血症性くる病と診断され、そのうち血中 *FGF23* 濃度が高値を示し、*FGF23* 関連低リン血症性くる病であることが判明した 14 家系 21 人のゲノム DNA を末梢血から抽出し、*PHEX*、*FGF23*、および *DMP1* 遺伝子変異の有無をダイレクトシーケンス法により検討した。これらの遺伝子にダイレクトシーケンス法で変異を認めなかった症例では、MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) 法により、*PHEX* 遺伝子欠失や挿入の有無を検討した。これらの検討で異常を認めなかった症例では、最近報告された *ENPP1* 遺伝子変異の有無をダイレクトシーケンス法によって検討した。さらに、以上の検討で異常を認めなかった症例では、*PHEX* 遺伝子の発現について検討した。

【結果】ダイレクトシーケンス法により、10 家系 15 名に 10 種類の *PHEX* 遺

伝子変異を認めた。このうち、6種類が新規変異であった。また、ダイレクトシーケンス法では同定できない *PHEX* 遺伝子の部分欠失が1家系2名に、*PHEX* 遺伝子発現の異常が1家系1名に認められた。これらを合わせると、12家系18名が *PHEX* 遺伝子異常による XLH であった。また、1家系1名は、新規 *ENPPI* 遺伝子異常による ARHR2 であることが明らかとなった。残る1家系2名においては、今回の検討では病因を同定することができなかった。

【考察】本邦における FGF23 関連遺伝性低リン血症性くる病のうち、大部分は XLH であると考えられた。しかし、ダイレクトシーケンス法のみでは XLH の全例で変異を同定することはできず、MLPA 法などによる *PHEX* 遺伝子の欠失の検討や *PHEX* 遺伝子発現の検討などが、XLH の診断に有用であると考えられた。また、*ENPPI* 遺伝子異常による ARHR2 の家系も存在することが明らかとなったため、FGF23 関連遺伝性低リン血症性くる病の正確な診断には、遺伝子検査が不可欠であると考えられた。