

# News Release

※本件に係る報道解禁

日本時間 1月30日午前7時

(新聞は1月30日 夕刊 から)

なお、解禁時間につきましては The New England Journal of Medicine 誌からの指定となっております。



令和6年1月27日

各報道機関文教担当記者 様

## 指定難病の骨軟化症を発症する新たなメカニズム 「自己免疫性骨軟化症」を発見

金沢大学がん進展制御研究所免疫環境ダイナミクス研究分野の岡本一男教授、東京大学大学院医学系研究科の星野良朋（医学博士課程）、東京大学大学院医学系研究科難治性骨疾患治療開発講座の伊東伸朗特任准教授らの共同研究グループは、**国の指定難病である FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症（指定難病名「ビタミンD 抵抗性くる病/骨軟化症」、小児慢性特定疾病対象疾病名「原発性低リン血症性くる病」）の後天性の原因疾患の一部が自己免疫の異常であることを発見し、この新たな病態を「自己免疫性骨軟化症（autoimmune osteomalacia: AIO）」と命名しました。**

健常者の血中リン濃度は、骨細胞から分泌される FGF23 というホルモンによって適切な濃度に維持されています。この FGF23 が過剰に分泌されることによって慢性低リン血症となり、くる病・骨軟化症に至る病気を FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症といいます。後天性のこの疾病の原因疾患として最も多いのは腫瘍性骨軟化症であり、これは骨や軟部組織に生じる腫瘍から FGF23 が過剰に分泌されることで生じます。しかし、さまざまな検査を行っても腫瘍が見つからない FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症の患者さんが多く存在することが知られていました。

今回の研究により、後天性 FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症の一部は、骨細胞の表面で血中リン濃度を感知する役割をもつと考えられる PHEX というタンパク質に対する自己抗体によって引き起こされていることが判明しました。

この研究成果は、今後、**FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症の迅速な診断法の確立や新たな治療法の開発に役立つことが期待されます。**

本研究において、岡本一男教授は、自己抗体の検出技術の確立と測定に貢献しました。

本研究成果は、日本時間 1月30日午前7時（米国東部標準時：29日17時）、国際学術誌『The New England Journal of Medicine』に掲載される予定です。

### 【本件に関するお問い合わせ先】

#### ■研究内容に関すること

がん進展制御研究所 教授

岡本 一男（おかもと かずお）

Tel : 076-264-6725

E-mail : okamotok@staff.kanazawa-u.ac.jp

#### ■広報担当

医薬保健系事務部

薬学・がん研支援課企画総務係

宮下 亜矢子（みやした あやこ）

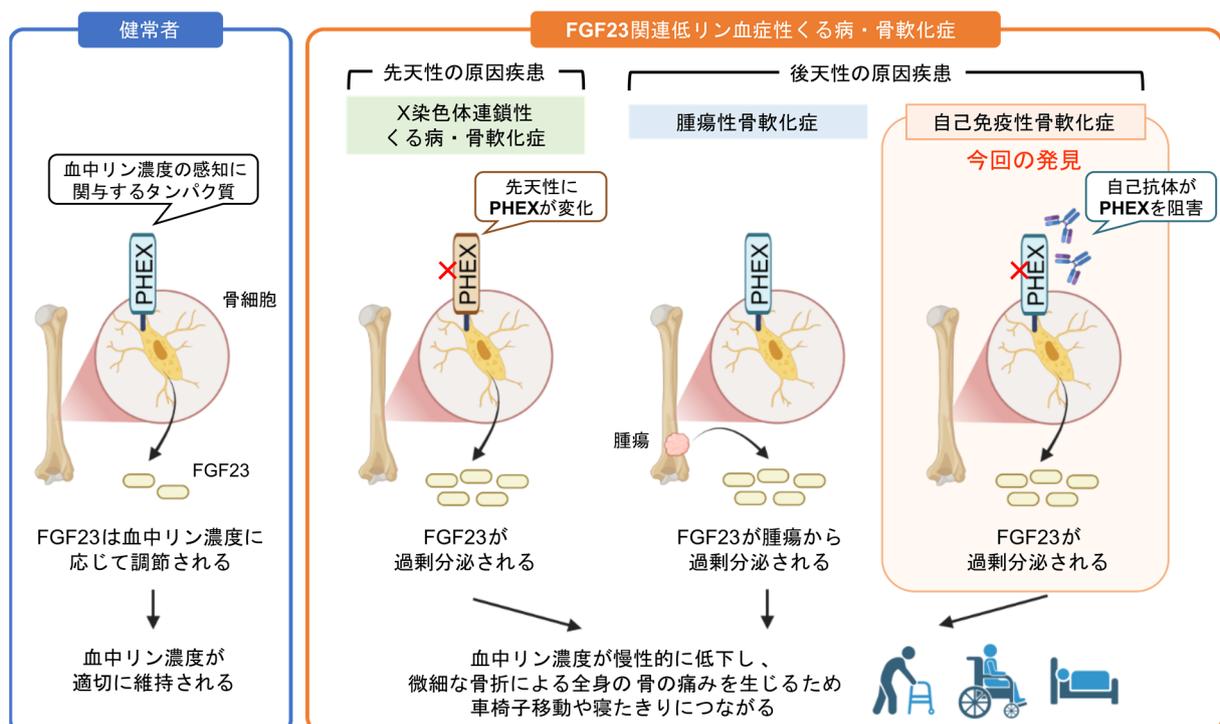
Tel : 076-234-6979

E-mail : y-somu@adm.kanazawa-u.ac.jp

## 指定難病の骨軟化症を発症する新たなメカニズム 「自己免疫性骨軟化症」を発見 ——骨軟化症の正確な診断に貢献、 未知の自己免疫疾患の汎用的な検出の流れも確立——

### 発表のポイント

- ◆国の指定難病である FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症の後天性の原因疾患の一部が自己免疫の異常であることを発見し、この新たな病態を「自己免疫性骨軟化症（autoimmune osteomalacia: AIO）」と命名しました。
- ◆主な後天性の FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症の原因疾患は、血中リン濃度を調整するホルモン FGF23 を過剰産生する腫瘍による腫瘍性骨軟化症であることが知られてきました。しかし、今回の研究では、腫瘍が見つからず原因不明とされてきた骨軟化症の一部が、血中リン濃度を感知する役割をもつタンパク質 PHEX に対する自己抗体によって引き起こされていることを明らかにしました。
- ◆今回の発見は、後天性 FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症の原因解明を進め、診断と治療において大きな進展をもたらす可能性があります。また、本研究で利用した自己抗体の検出法は、新たな自己免疫疾患の発見を促進する可能性があり、幅広い臨床分野での応用が見込まれます。



原因不明の後天性骨軟化症の一部は新規病態「自己免疫性骨軟化症」が引き起こしていることを発見

## 概要

東京大学大学院医学系研究科の星野良朋（医学博士課程）と、金沢大学がん進展制御研究所免疫環境ダイナミクス研究分野の岡本一男教授（2024年3月まで：東京大学大学院医学系研究科骨免疫学 特任准教授）、東京大学大学院医学系研究科難治性骨疾患治療開発講座の伊東伸朗特任准教授らによる研究グループは、国の指定難病である FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症（指定難病名「ビタミン D 抵抗性くる病／骨軟化症」、小児慢性特定疾病対象疾病名「原発性低リン血症性くる病」）（注 1）の後天性の原因疾患の一部が自己免疫の異常であることを発見し、この新たな病態を「自己免疫性骨軟化症（autoimmune osteomalacia: AIO）」と命名しました。

くる病・骨軟化症とは、主に血中リン濃度が持続的に低下すること（慢性低リン血症）によって、骨の形成が妨げられ、骨が変形したり微細な骨折による痛みを生じたりする病気です。先天的に発症し子どもに症状がみられる場合をくる病、後天的に発症し成人に症状がみられる場合を骨軟化症といいます。

健常者においては、血中リン濃度は骨細胞から分泌される FGF23 というホルモンによって適切な濃度に維持されています。この FGF23 が過剰に分泌されることによって慢性低リン血症となり、くる病・骨軟化症に至る病気を FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症といいます。後天性の FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症の原因疾患として最も多いのは腫瘍性骨軟化症（注 2）であり、これは骨や軟部組織に生じる腫瘍から FGF23 が過剰に分泌されることで生じます。しかし、様々な検査を行っても腫瘍が見つからない FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症の患者さんが多く存在することが知られていました。

今回の研究により、腫瘍性骨軟化症の原因腫瘍が見つからず、原因不明とされてきた FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症の一部は、骨細胞の表面で血中リン濃度を感知する役割をもつと考えられる PHEX（注 3）というタンパク質に対する自己抗体（注 4）によって引き起こされていることが判明しました。

この研究成果は、今後、後天性 FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症の迅速な診断法の確立や新たな治療法の開発に役立つことが期待されます。また、本研究で使用された未知の自己抗体の検出の流れは、様々な臨床分野における未解明の後天性疾患に対して応用することで、新たな自己免疫疾患の発見に寄与する可能性があります。

## 発表内容

### 【研究の背景と目的】

骨軟化症は、後天的に骨の形成が妨げられることによって、全身の体重を支える骨に微細な骨折が生じ痛みを生じる疾患です。骨が薄くなり脆くなることで骨折に至る骨粗鬆症とは異なります。しかし珍しい病気であることと、骨の痛みという他の疾患にも共通する症状を呈すること、その原因が通常の診察では把握しにくいことなどの理由から、骨粗鬆症や脊柱管狭窄症、大腿骨頭壊死症、線維筋痛症などと混同されることも少なくありません。正しく骨軟化症と診断されないために適切な治療を受けられず、症状が改善しない患者さんが多くいることが推測されます。

FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症は「ビタミン D 抵抗性くる病／骨軟化症」として国の指定難病に含まれています（指定難病 238）。また「原発性低リン血症性くる病」として小児慢性特定疾病に登録されています（対象疾病 82）。後天的に発症する FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症の主な原因疾患は、腫瘍が FGF23 を過剰に分泌する腫瘍性骨軟化症ですが、

原因腫瘍が見つからない患者さんも多くいます。本研究では、腫瘍が見つからず原因不明とされてきた後天性 FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症の病態の一部に自己免疫の異常が関与している可能性に着目し、検討を行いました。

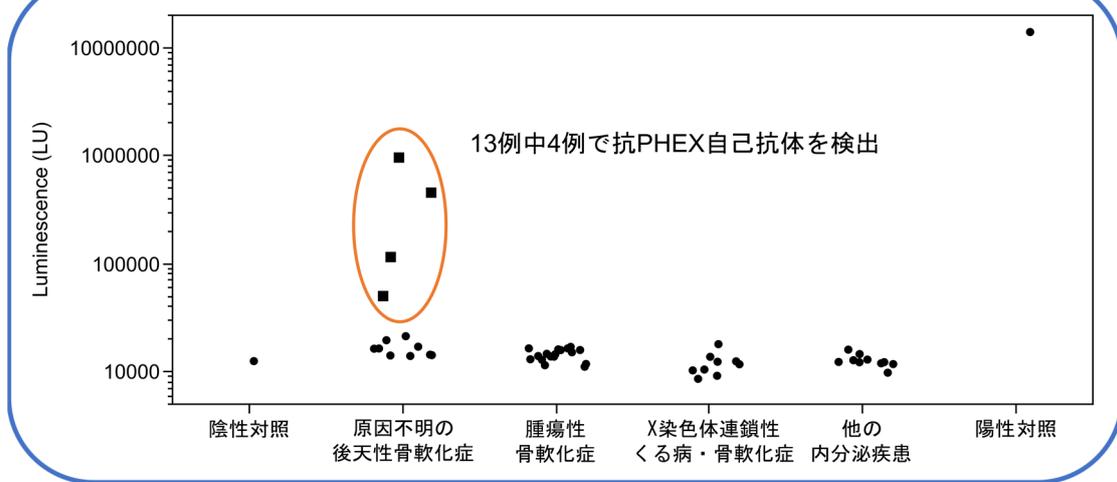
### 【研究方法】

シンチグラムや静脈サンプリングなどの検査によって腫瘍が確認できず、原因不明の後天性 FGF23 関連低リン血症性骨軟化症と判断された 13 名の患者さんの血液中に、この病気の発症に関連すると予想される自己抗体が存在するかを調べました。具体的には、血液中の自己抗体を高感度で検出できる「ルシフェラーゼ免疫沈降システム (LIPS)」(注 5) を用いて、遺伝性の FGF23 関連低リン血症の発症に関与することが知られている PHEX を含む 4 つのタンパク質に対する自己抗体の有無を評価しました。また、LIPS で検出された自己抗体はフローサイトメトリー (注 6) を用いてさらなる確認を行いました。

### 【研究結果】

その結果、原因不明の後天性 FGF23 関連低リン血症性骨軟化症の患者さん 13 名のうち、5 名 (38%) において PHEX タンパク質に対する自己抗体 (抗 PHEX 自己抗体) が検出されました。5 名のうち 4 名は LIPS およびフローサイトメトリーの両方で確認され、1 名はフローサイトメトリーのみで検出されました (図 1)。一方、原因となる FGF23 産生腫瘍が見つまっている腫瘍性骨軟化症の患者さんや遺伝性の FGF23 関連低リン血症性疾患である X 染色体連鎖性くる病・骨軟化症 (注 7) の患者さん、および他の内分泌疾患をもつ患者さんでは、抗 PHEX 自己抗体は検出されませんでした。また、他の 3 つのタンパク質に対する自己抗体が検出された患者さんは認められませんでした。

### ① LIPSにおける抗PHEX自己抗体の検出



### ② フローサイトメトリーにおける抗PHEX自己抗体の確認

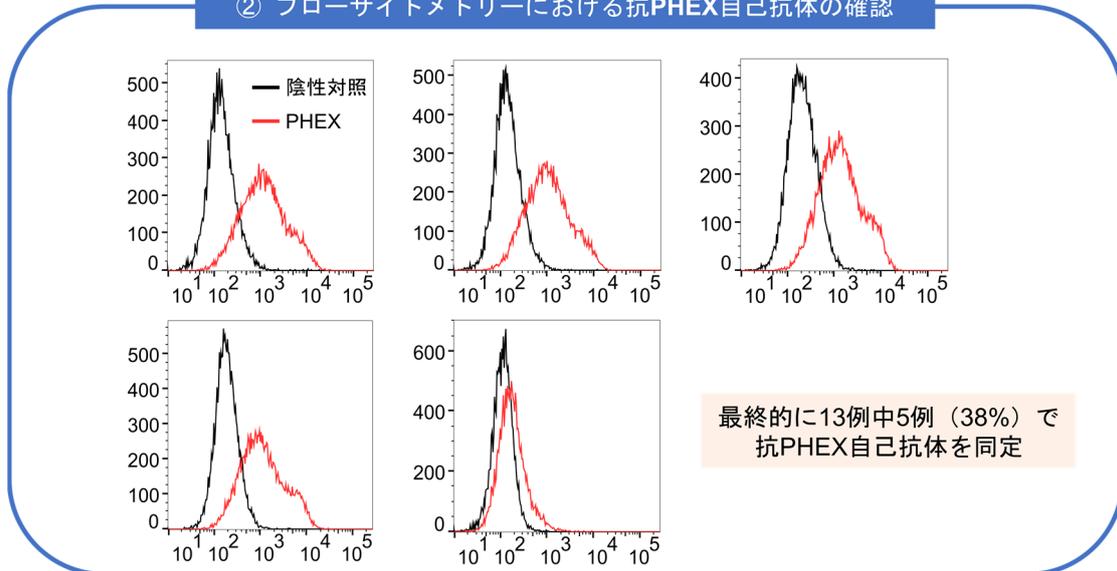


図1：LIPS およびフローサイトメトリーによる抗 PHEX 自己抗体の検出

原因不明の後天性 FGF23 関連低リン血症性骨軟化症の患者さん 13 名の血液中に、PHEX タンパク質に対する自己抗体が存在するかを調べました。

①LIPS においては、13 名中 4 名で抗 PHEX 自己抗体が検出されました。

②さらにフローサイトメトリーによる確認を行った結果、追加の 1 名を加えた合計 5 名の患者さんにおいて抗 PHEX 自己抗体が確認されました。

### 【意義と今後の展望】

今回の研究により、自己免疫の異常によって骨軟化症を起こす新しい病態を発見し、「自己免疫性骨軟化症 (autoimmune osteomalacia: AIO)」と命名しました。これは従来の腫瘍性骨軟化症とは病気の成り立ちが異なるものです。抗 PHEX 自己抗体が、生体におけるリンの感知を担っている PHEX タンパク質の機能を阻害することで、慢性低リン血症を引き起こし、骨軟化症の発症に至ると考えられます。また、抗 PHEX 自己抗体が認められる患者さんの疾患重症度は、腫瘍性骨軟化症患者と比べて軽度で、X 染色体連鎖性くる病・骨軟化症患者さんと類似していることも判明しました。

この研究成果は、これまで腫瘍が見つからず原因不明とされていた後天性 FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症の患者さんに対して、新たな診断方法や治療方法が適用できるようになる可能性を示しています。また今後、後天性 FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症に対する、迅速で患者さんの体に対する負担が少ない診断手順の確立にも役立つことが期待されます。

骨軟化症は、珍しい病気であるために的確な診断がなされず、適切な治療を受けられずに車いす移動や寝たきりの生活を余儀なくされている患者さんが多く存在すると考えられています。今回の新しい骨軟化症の病態の発見を契機に、本疾患の知識と理解が広まり、正しく骨軟化症と診断され適切な治療を受けて社会復帰できる患者さんが増えることを期待しています(図2)。

また、本研究で確立した未知の自己抗体の検出と確認の流れは、さまざまな臨床分野において原因不明とされている後天性疾患を引き起こしていると考えられる自己免疫疾患の発見に応用できる可能性があるため、今後は診療科や研究機関の垣根を越えた共同研究の推進を目指したいと考えています。

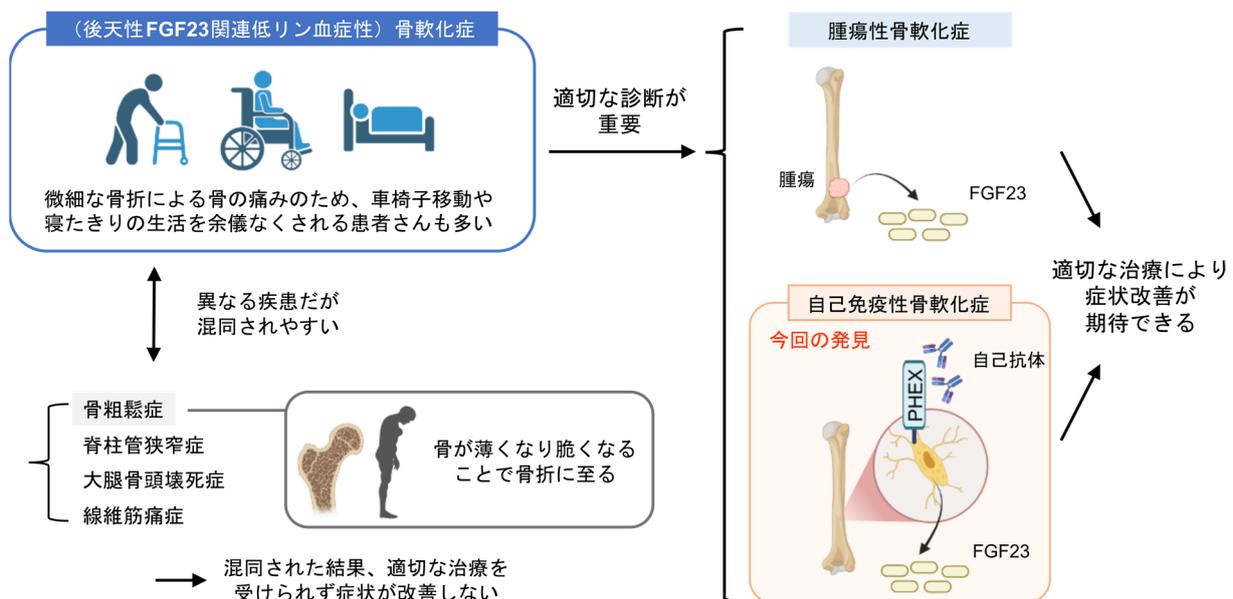


図 2：骨軟化症の適切な診断の重要性

骨軟化症は、骨粗鬆症などと混同されやすく、適切な治療を受けられずに車いす移動や寝たきりの生活を余儀なくされている患者さんが多く存在すると考えられています。今回の新しい骨軟化症の病態の発見によって、骨軟化症の正しい理解が広まり、適切な診断と治療につながることを期待しています。

## 発表者・研究者等情報

東京大学

大学院医学系研究科

星野 良朋 (医学博士課程)

兼：東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科 病院診療医

大学院医学系研究科 難治性骨疾患治療開発講座

伊東 伸朗 特任准教授

兼：東京大学医学部附属病院 骨粗鬆症センター 副センター長

金沢大学

がん進展制御研究所 免疫環境ダイナミクス研究分野

岡本 一男 教授

2024年3月まで：東京大学大学院医学系研究科 骨免疫学 特任准教授

## 論文情報

雑誌名：The New England Journal of Medicine

題名：Acquired Osteomalacia Associated with Autoantibodies against PHEX

著者名：Yoshitomo Hoshino, Kazuo Okamoto, Tomohiro Ogawa, Hajime Kato, Koki Irie, So Watanabe, Soichiro Kimura, Naoko Hidaka, Yuka Kinoshita, Hiroshi Kobayashi, Daisuke Hagiwara, Masakazu Kogawa, Hiroshi Takayanagi, Sakae Tanaka, Masaomi Nangaku, Noriko Makita, Peter D. Burbelo, Taku Saito, Nobuaki Ito\*  
(\*：責任著者)

DOI：10.1056/NEJMc2405746

## 注意事項（解禁情報）

日本時間1月30日午前7時（米国東部標準時：1月29日17時）以前の公表は禁じられています。

## 研究助成

本研究は、科研費「後天性 FGF23 関連低リン血症性骨軟化症の病因鑑別法の開発（課題番号：18K09018、研究代表者：伊東伸朗）」、科学技術振興機構（JST）FOREST Program「骨・免疫・がん連関に基づく、がん骨転移の病態理解と制御（課題番号：JPMJFR205Z、研究代表者：岡本一男）」等の支援により実施されました。また研究代表者（伊東伸朗）の所属する東京大学大学院医学系研究科 難治性骨疾患治療開発講座は、東京大学と協和キリン株式会社による社会連携講座です。

## 用語解説

### (注1) FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症

骨細胞で作られる FGF23 (fibroblast growth factor 23) というホルモンの過剰産生により血中リン濃度が慢性的に低下する疾患。リンは骨の健康に欠かせないミネラルであり、慢性的な血中リン濃度低下は骨の形成を妨げる。この結果、特に強い外力が加わらなくても、体重を支える骨などに微細な亀裂や骨折が生じ、骨に痛みを引き起こす。適切な診断と治療が行われない場合、患者さんは起立や歩行が困難となり、車椅子移動や寝たきりの生活に至ることもある。先天性の FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症の主な原因疾患は *PHEX* 遺伝子の変化による X 染色体連鎖性くる病・骨軟化症であり、後天性 FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症の主な原因疾患は腫瘍性骨軟化症である。

### (注2) 腫瘍性骨軟化症

後天性 FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症の主な原因疾患。骨や軟部組織に生じる腫瘍が原因で FGF23 が過剰分泌され、血中リン濃度が慢性的に低下することで発症する。

### (注3) PHEX

骨細胞の表面に存在し、血中リン濃度を感知する役割を持つ膜タンパク質。*PHEX* 遺伝子の変化によって PHEX タンパク質の機能が先天的に低下していると、先天性 FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症である X 染色体連鎖性くる病・骨軟化症を発症する。

### (注4) 自己抗体

自己の体内のタンパク質や細胞を誤って攻撃する抗体。抗体は通常、外来の異物を攻撃するが、自己抗体は誤って自身の成分を標的とし、自己免疫疾患を引き起こすことがある。

### (注5) ルシフェラーゼ免疫沈降システム (LIPS)

Luciferase immunoprecipitation systems。光を発するルシフェラーゼという酵素を利用して、抗体の有無や量を高感度で迅速に測定できる技術。

### (注6) フローサイトメトリー

細胞を液体中で流しながら、レーザー光で細胞の特性を分析する手法。本研究では、*PHEX* を発現させた細胞を用いて、フローサイトメトリーで抗 *PHEX* 自己抗体が結合した細胞の有無を調べた。

### (注7) X 染色体連鎖性くる病・骨軟化症

X 染色体上に存在する *PHEX* 遺伝子の変異によって先天性 FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症を引き起こす疾患。低身長や下肢の変形 (O 脚、X 脚) が主な症状となり、先天性 FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症の原因として最も多い疾患である。腫瘍性骨軟化症に比べて低リン血症の程度や成人での骨軟化症の程度が軽度であることが多い。

## 問合せ先

(研究内容については発表者にお問合せください)

東京大学大学院医学系研究科 難治性骨疾患治療開発講座

(医学部附属病院内)

特任准教授 伊東 伸朗 (いとう のぶあき)

Tel : 03-3815-5411 (内線 36759) E-mail : nobito-tky@umin.ac.jp

〈広報担当者連絡先〉

東京大学医学部附属病院 パブリック・リレーションセンター

担当 : 渡部、小岩井

Tel : 03-5800-9188 E-mail : pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp

金沢大学医薬保健系事務部 薬学・がん研支援課企画総務係

担当 : 宮下

Tel : 076-234-6979 E-mail : y-somu@adm.kanazawa-u.ac.jp