

## 審査の結果の要旨

氏名 木下 祐加

本研究は、FGF23 関連低リン血症性くる病の原因疾患の鑑別において *phosphate-regulating endopeptidase homolog, X-linked (PHEX)* mRNA を用いた解析が有用であるかどうかを検討し、さらに *family with sequence similarity 20, member C (FAM20C)* 遺伝子異常により FGF23 関連低リン血症性疾患が発症する機序を検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. 先天性の FGF23 関連低リン血症性くる病の患者を対象に遺伝子解析を行い、45 名中 42 名に原因と考えられる変異を同定した。PHEX 遺伝子変異または PHEX mRNA の異常による XLHR は 41 名 (91%) であり、これまでの報告と同様に、FGF23 関連低リン血症性くる病の中で XLHR が最も頻度の高い疾患であることが示された。
2. 上記症例のうち 3 家系 5 例はゲノム DNA を用いた PCR 産物の直接シーケンス法では診断がつかず、PHEX mRNA の解析や MLPA 法によって XLHR の診断に至っており、PHEX mRNA の解析は先天性の FGF23 関連低リン血症性くる病の鑑別診断方法の第一選択となり得ると考えられた。
3. 異所性石灰化と歯異常を伴う FGF23 関連低リン血症性疾患の患者に、FAM20C 遺伝子 R408W 変異のホモ接合体を認めた。R408W 変異を有する FAM20C は、細胞外分泌とキナーゼ活性が野生型 FAM20C と比べて低下しており、R408W は Raine 症候群の新規変異と考えられた。
4. Raine 症候群で既報の 4 種類の変異と R408W の機能を *in vitro* で解析した結果、全ての変異型 FAM20C で、骨石灰化を調節する分泌型糖蛋白である OPN や DMP1 に対するキナーゼ活性の低下が認められ、一部の变異では FAM20C の細胞外分泌も障害されていた。
5. Saos-2 細胞を用いて FAM20C の DMP1 プロモーター活性への影響について検討した結果、野生型 FAM20C は DMP1 プロモーター活性を有意に上昇させたが、変異型 FAM20C は上昇させなかった。また、HEK293 細胞に FAM20C siRNA を導入した場合に、DMP1 プロモーター活性は有意に低下した。
6. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 刺激により FGF23 mRNA が増加することが知られている UMR-106 細胞では、Fam20c siRNA 導入により *Dmp1* mRNA の低下および *Fgf23* mRNA のさらなる増加が認められた。また、DMP1 発現ベクターの導入により、1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 刺激によって増加した *Fgf23* mRNA は有意に減少した。
7. 以上より、FAM20C は DMP1 発現に促進的に作用し、DMP1 は FGF23 発現に抑制的に作用することが示され、Raine 症候群の FGF23 上昇の少なくとも一部には FAM20C 機能異常に伴う DMP1 発現低下が関与していると考えられた。

以上、本論文は日本人の先天性 FGF23 関連低リン血症性くる病において XLHR の頻度が最も

高いことを確認し、末梢血 *PHEX* mRNA の解析が先天性 FGF23 関連低リン血症性くる病の鑑別診断方法の第一選択となり得ることを示した。さらに、Raine 症候群の FGF23 上昇に FAM20C 機能異常に伴う *DMP1* 発現低下が関与していることを示し、FGF23 産生調節における *DMP1* の重要性を明らかにした。本研究は、未だ不明な点が多く残されている FGF23 産生調節機序の解明に貢献すると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。