● 総 説 ●

注目すべき新機軸—Bone-Kidney axis—

大藺 恵一

(受付日：平成22年9月6日 採用日：平成22年9月6日)

要 旨

CKD-MBD (chronic kidney disease-mineral and bone disorders) は、腎機能の低下に伴い、カルシウム・リン代謝異常、異所性石灰化および骨変形、成長障害などを呈する病態の総称である。また、リン代謝調節の主たる担い手である FGF23 (fibroblast growth factor 23) は骨で生産されるので、腎と骨の間には臓器連関があり、これを Bone-Kidney axis と呼ぶ。FGF23が作用するには、1型 FGF 受容体と抗老化因子として発見された klotho が必要である。高リン血症は、CKD-MBD の主症状であり、血管の異所性石灰化などを介して死亡リスク増加、心血管障害などをもたらす。腎機能が低下した患者では、蛋白質摂取量のコントロール、リン吸着剤投与などにより、適正な血清リン値に保つことが CKD-MBD を防ぐ上で重要である。

序 文

骨と腎は、主としてミネラル代謝において密接な連携を行っており、腎機能が低下するとカルシウム・リン代謝異常、異所性石灰化および骨変形、成長障害などが引き起こされる。この複合的な病態を総称して、腎性骨栄養症 (renal osteodystrophy) と呼んでいたが、臨床的な診断基準をより明確にし、医学的介入によるその改善の判定を容易にするため、2006年、KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) により CKD-MBD (chronic kidney disease-mineral and bone disorders) と

いう概念が提唱され、定着してきている¹⁾²⁾。一方、主として遺伝性および腫瘍性の低リン血症性くる病・骨軟化症の原因解明により、リン代謝研究が急速に進歩し、リン利尿性ホルモンとして発見された FGF23 (fibroblast growth factor 23) が骨において産生されることが明らかとなり、骨と腎の双方向性の連関性が確立した^{3)~5)}。すなわち、Bone-Kidney axis (骨-腎 軸) は、古くて新しい臓器連関の例として注目されるようになった。本稿では、この Bone-Kidney axis について、リン代謝に焦点をあてて小児科医の立場から概説する。

1. リン代謝の調節機構

血中リン濃度は主として、腸管からの吸収と腎からの排泄によりコントロールされている。また、急性の変化としては、細胞内への取り込みおよび細胞からの放出も重要である。腎におけるリン再吸収の主たる場は近位尿細管であり、副甲状腺ホルモン (PTH: parathyroid hormone)、グルココルチコイド、高リン食などで抑制され、低リン食、成長ホルモンにより促進される。この P の吸収および再吸収を担う主たる分子が、細胞膜に局在するナトリウム (Na)-リン (P) 共輸送体で、腎尿細管における Na-P 共輸送体としては、IIa 型および IIc 型が重要である。一方、腸管でのリン吸収には IIb 型 Na-P 共輸送体が関わる³⁾⁵⁾。

FGF23は251アミノ酸からなり、N 端側に24アミノ酸からなるシグナル配列を有する。FGF23は RXXR という蛋白質切断コンセンサスモチーフを有し、179番目と180番目のアミノ酸の間が furin 型酵素で切断されて不活化される。また、FGF23は糖タンパク質であり、O-linked glycosylation により分解が阻害されるため、糖鎖

大阪大学大学院医学系研究科小児科学
(〒565-0871 吹田市山田丘2-2 D-5)

A bone-kidney axis : New concept

Keiichi Ozono

Department of Pediatrics, Osaka University, Graduate School
of Medicine

Key words : CKD-MBD

FGF23

klotho

高リン血症

異所性石灰化

図1 FGF23のシグナル伝達機構

FGF23の受容体としてはFGF受容体 (FGFR) のうちのFGFR 1 (Ⅲc) が最も高い親和性を有する。同じく細胞膜に結合したαklotho がFGFR 1と協調的に働いて、FGF23と結合する。FGF23により活性化されたFGFRは、自己リン酸化され (P)、FRS 2 (FGF receptor substrate 2) をリン酸化する。このシグナルはERK 1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2) を活性化し、核内で転写因子を活性化して標的遺伝子の転写を促す。標的遺伝子としてはEgr-1 (early growth response 1) がある。

付加 (GALNT 3が担当する) はFGF23の活性維持に不可欠である⁵⁾。FGF23の受容体としてはFGF受容体 (FGFR) のうちのFGFR 1 (Ⅲc) が最も高い親和性を有する。αklotho がFGF23の共受容体として必要である⁶⁾。FGF23により活性化されたFGFRは、自己リン酸化され、FRS 2 (FGF receptor substrate 2) をリン酸化する。また、標的遺伝子としてはEgr-1 (early growth response 1) がある (図1)。FGF23はPTHと同じく、腎近位尿細管においてNa-P共輸送体に作用してその機能を阻害することによりリン利尿をもたらすと考えられている。しかし、αklothoは主として遠位尿細管に発現し、近位尿細管に発現していないことと、FGF23のリン利尿の作用部位が近位尿細管であることに関しては興味深いところであるが、まだ、明確な解答はない。血中に存在する可溶性のklothoが共受容体として機能するとの報告もある。

FGF23はFGF15, FGF19, FGF21とともに22種あるFGFの中でsubfamilyを形成する⁷⁾。ちなみにFGF15はマウスにおけるヒトFGF19のorthologであり、同一の遺伝子産物とされているので、このsubfamilyに属するのは実質3分子である。このFGF19 subfamilyの特徴は、細胞増殖作用がほとんどないことと、血中に存在して遠隔臓器に作用することである。受容体としてFGF受容体が (FGFR) が使用されるが、同時にklotho (αおよびβの2種) を共受容体として要求する。

図2 FGF23の作用と分泌調節

骨細胞で産生されたFGF23は近位尿細管に作用して、2つの働きをなす。1つは、リンの再吸収を抑制してリン尿を促進し、低リン血症をもたらすことであり、もう一方は、1α位水酸化酵素の活性を阻害し、活性型ビタミンDの濃度を減少させることである。この結果は、骨細胞にフィードバックされ、FGF23の産生を低下させる。

FGF23はリンの再吸収抑制のみならず、腎近位尿細管に作用して活性型ビタミンDの産生を抑制する⁸⁾。活性型ビタミンDは直接的にビタミンD受容体を介して、あるいは間接的に他の未知の分子の産生を介してFGF 23遺伝子の転写を促進するので、両者はネガティブフィードバックを形成している (図2)。

FGF23は前述のように179番目と180番目の間で切断されて不活化されるので、全長の活性型のFGF23を測定することが重要である。日本人成人の全長型のFGF23血中濃度は10~50pg/mlが正常範囲とされている⁹⁾。小児では、成人より少し低値となる¹⁰⁾。血中FGF23濃度が上昇する疾患で重要なものは腎不全で、糸球体濾過量の低下により貯留する血中リンを排泄するための代償機構と考えられている¹¹⁾。

2. 低リン血症性くる病

くる病は、ビタミンDの作用不足に基づき低カルシウム血症と低リン血症を伴うビタミンD欠乏性 (あるいは依存性) くる病と、低カルシウム血症は伴わない低リン血症性くる病に大別される。骨は骨基質にカルシウム・リンが沈着 (石灰化) して硬度が与えられるが、くる病では石灰化していない骨 (類骨) が増加している。

骨・軟骨の石灰化は、骨芽細胞、軟骨細胞などから分泌された基質小胞 (matrix vesicle) 内にて開始される。リン酸イオンは基質小胞膜に存在するNa-P共輸送体 (Ⅲ型) によって取り込まれる。基質小胞内のカルシウムイオンおよびリン酸イオンの濃度が高まることによりリン酸カルシウムの結晶が析出しさらにハイドロキシアパタイト結晶に変換される。低リン血症性くる病では、

血清リンの低下により、石灰化が障害される。

FGF23関連低リン血症としては、X連鎖性低リン血症性くる病 (XLH: X-linked hypophosphatemic rickets, PHEX 異常症)、常染色体優性低リン血症性くる病 (ADHR: autosomal dominant hypophosphatemic rickets, FGF23 異常症)、常染色体劣性低リン血症性くる病 (ARHR: autosomal recessive hypophosphatemic rickets, DMP1 あるいは ENPP1 異常症)、腫瘍原性骨軟化症 (oncogenic osteomalacia or tumor-induced osteomalacia, FGF23 産生過剰)、McCune-Albright syndrome (Gs α 異常症)、線状脂腺母斑症候群 (hypophosphatemic linear nevus sebaceous syndrome)、Jansen's type metaphyseal chondrodysplasia (PTH 受容体異常症)、saccharated ferric oxide の静脈内投与が知られる^{12)–17)}。

一方、FGF23が発症に関与しない低リン血症性くる病としては、高カルシウム尿症を伴う遺伝性低リン血症性くる病 (HHRH: hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria) および Fanconi 症候群をはじめとする尿細管障害がある。HHRH は II c 型 Na-P 共輸送担体 (SLC34A3) の異常により惹起される¹⁸⁾。

3. 高リン血症を伴う FGF23の異常症

FGF23の過剰分泌による低リン血症性くる病の鏡像関係にある疾患が腫瘍状石灰沈着症 (tumoral calcinosis) であり、FGF23の分泌低下により高リン血症、異所性石灰化をきたす。活性型ビタミン D 値は高値となる。家族性に発症する例が知られ、常染色体性劣性遺伝形式を呈する (familial tumoral calcinosis)。責任分子として FGF23, GALNT3, Klotho が発見され、これらは血清リン値の調節に必須である¹⁹⁾。腎不全による高リン血症でも、類似した症状を呈することがある。

4. 小児の特徴

血清リン値は、胎児期・小児期において成人より高値である。これは、血清カルシウム値が、胎児期は高値であるが、生後早期に成人レベルと同程度となるのと対照的である。胎児期には、胎盤により能動輸送が行われ、母体より胎児の血清カルシウム・リン値が高くなると考えられる。PTHrP (PTH-related peptide), TRPV6 (transient receptor potential vanilloid 6) が胎盤でのカルシウムの輸送に重要であることが報告されているが、リンの胎盤における輸送機構については十分には明らかにされていない²⁰⁾。FGF23が低値であることが、小児においてリン値が高値である原因の可能性がある。腎機能の未熟性も考えなければいけないが、極低出生体重児などでは

むしろ腎尿細管機能の未熟性により、リンが尿中に喪失しやすい。また、リン値の高値は、骨の石灰化に有利に働くと予想されるが、その他、リンが軟骨細胞の増殖を促進するとのデータもあり、小児期に高リン血症であることは、成長に有利であるかもしれない。

5. CKD-MBD の定義と診断

CKD-MBD は、検査上の異常 (L)、骨病変 (B)、軟部組織および血管の石灰化 (C) を組み合わせて診断する。L は必須項目である¹⁾。L としては低カルシウム血症、高リン血症、二次性副甲状腺機能亢進症などがあり、その outcome としては、心血管病変、骨折、QOL の低下、死亡率上昇などがあるが、小児では成長障害も重要である。

高リン血症に伴う臨床的問題としては、死亡リスク増加、血管石灰化、老化促進、二次性副甲状腺機能亢進症、骨脆弱化があるが、高リン血症に伴い、成長抑制が引き起こされるかどうかは明確ではない。最近報告された論文によると、FGF23に糖鎖付加を行いその血中濃度を増加させる GALNT3 という酵素のノックアウトマウスは高リン血症を呈するが、これに伴い、オスにおいてのみ体重増加不良がみられる²¹⁾。高リン血症で成長障害を起こすかもしれないが、低リン血症に成長障害が起こりやすいのは臨床的な事実である。もともとリンは植物、バクテリアなどにおいて重要な栄養因子であり、リンと成長の関連性についてはさらなる研究が必要である。

高リン血症と生命予後に関しては、透析患者では、全死亡および冠動脈疾患関連死の増加が報告されている^{22)–25)}。小児例を対象とする検討も報告されている²⁶⁾。透析前の CKD では、高リン血症と死亡リスクの増加を示した報告もあるが、否定的な報告もある。また、高リン血症と独立して、透析導入時の FGF23の値が重要と報告された²⁷⁾。

リンと老化の関係としては、ヒトの老化モデルとして発見された klotho マウスが高リン血症を呈すること、klotho の機能が FGF23の共受容体であることが明らかになり、両者に密接な関連があることが分子レベルで理解されるようになった²⁸⁾。klotho マウスは、短命かつ血清 P 高値で、この他、成長障害、動脈硬化、血管中膜石灰化、軟部組織石灰化、骨密度低下、皮膚萎縮、肺気腫、難聴、不妊、血清活性型ビタミン D 高値などを呈する。

血管の異所性石灰化は、腎機能不全がなくても起こる現象で、加齢とともに増加し、死亡リスクと関連するこ

図 3 二次性副甲状腺機能亢進症の頭蓋骨 X 線像
二次性副甲状腺機能亢進症の小児患者で、iPTH 値の高度上昇に伴い、頭蓋骨の骨吸収が促進され、いわゆる salt and pepper appearance を呈している。

とがわかっている。異所性石灰化のメカニズムは十分には明らかにされていないが、血清 $\text{Ca} \times \text{P}$ 値、アルカリフォスファターゼ、ピロリン酸、基質蛋白質の matrix gla protein, osteopontin, および fetuin-A などが重要な因子である^{29)–31)}。

CKD-MBD においては、リンは悪玉因子であるが、本来、リンは生体において非常に重要な機能を有し、必須因子である。例えば、脂質、核酸、蛋白質、高エネルギー分子 ATP の重要構成成分であり、ヘモグロビンからの酸素放出、pH 調節作用、リン酸化によるシグナル伝達、骨石灰化においても重要であり、リン代謝調節機構の理解は重要である³¹⁾³²⁾。

6. CKD-MBD の病態

腎不全が進行すると尿細管でのビタミン D 活性化障害および糸球体からのリン排泄減少が生じる。その結果、低カルシウム血症、活性型ビタミン D の低下、高リン血症が出現し、さらにこれらが合わさって二次性副甲状腺機能亢進症を呈する。参考図として、二次性副甲状腺機能亢進症により、典型的な salt and pepper appearance を呈した頭蓋骨 X 線正面像を示す (図 3)。その他、代謝性アシドーシスや、尿毒症に伴う食欲低下による栄養不足も小児の CKD-MBD の大きな一因であ

る³³⁾。二次性副甲状腺機能亢進症による繊維性骨炎は高回転骨を、活性型ビタミン D 低下によるくる病/骨軟化症は低回転骨を主として呈する。また、カルシウム製剤や活性型ビタミン D による過剰な PTH 分泌の抑制は低回転骨である無形成骨を生じる。最近では、糸球体濾過率の低下によりリンは蓄積傾向となり、FGF23 分泌が上昇するのが腎不全の初期イベントとして重要であるとされるようになってきている¹¹⁾。FGF23 上昇により、活性型ビタミン D が低下し、血清カルシウムは低下傾向となり、PTH は上昇する。

7. CKD-MBD の治療方針

血性リン値のコントロールが主眼となる。リンの摂取は、摂取タンパク量に比例するので、タンパク量を適正に保つ。また、リン含有食材を避ける (ナッツ類、するめ、魚卵、インスタント食品、ハム・かまぼこなどの加工食品)。以上により、リン値がコントロールできない時には、リン吸着剤を用いる。Ca 含有および非含有リン吸着薬の使用法については、成書を参考にさせていただきたい。Ca 非含有リン吸着薬の使用により二次性副甲状腺機能亢進症が緩和し、血管の石灰化が抑制されると報告されている²⁵⁾³⁴⁾。血性リン値をコントロールすることで、血管石灰化も抑制されとの報告が多い。

血清カルシウム、リン、intact PTH 値や骨レントゲン、骨代謝マーカー (ALP など) を参考に治療法を選択する³⁵⁾。成人領域では CKD-MBD 治療に関するガイドライン (K/DOQI) があるが、小児に対しては明確な基準に乏しい³⁶⁾。血清カルシウム値低下および副甲状腺機能亢進に対しては活性型ビタミン D 投与、血清リン上昇に対しては食事のリン制限およびリン吸着剤服用を行う。今後は、副甲状腺機能亢進症難治例に対し calcimimetics の投与もされていくものと考えられる³⁷⁾。成長期の小児では血清リン値は成人より高いため、4.0~6.0 mg/dℓ の範囲に維持する (厳密に言えば、各年齢の正常範囲内)。また、異所性石灰化を防ぐため血清カルシウム $\times$ リン積は 75 (mg/dℓ)² 以下に保つ。PTH は、小児では成人患者よりやや高めの intact PTH 150~300 ng/mL 程度 (正常上限の 2 から 3 倍以下) を目標とする。

保存期においては、血清カルシウムが低下し、PTH が上昇し始めると活性型ビタミン D を投与する。その際、高カルシウム血症は腎機能低下を促進するため、少量から開始する。また、血清リン値の上昇にも注意する。透析期では、腹膜透析は、血液透析に比べてリンの除去の効率が悪いことに注意する。

以上の薬物療法で効果が不十分な場合、副甲状腺エ

コーや MIBI シンチ (保険適応外) など位置と腫大の有無を確認し, 摘出術 (全摘出術+部分自家移植術など) を行う³⁸⁾。

ま と め

Bone-Kidney axis を十分理解した上で, CKD-MBD の治療に当たるべきである。特に, 成長障害をきたさないような CKD-MBD の治療の発展が望まれる。

「日本小児腎臓病学会の定める基準に基づく利益に関する開示事項はありません。」

参 考 文 献

- 1) Moe, S., Drueke, T., Cunningham, J., Goodman, W., Martin, K., Olgaard, K., Ott, S., Sprague, S., Lameire, N. and Eknoyan, G.: Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney. Int.* 69(11): 1945-1953, 2006.
- 2) Hruska, KA. and Mathew, S.: In Rosen CJ ed. The chronic kidney disease mineral bone disorder (CKD-MBD). In *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 7th ed. Washington, D. C.: Am. Soc. Bone. Miner. Res. 343-349, 2008.
- 3) Quarles, LD.: Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation. *J. Clin. Invest.* 118(12): 3820-3828, 2008.
- 4) Nakatani, T., Sarraj, B., Ohnishi, M., Densmore, M. J., Taguchi, T., Goetz, R., Mohammadi, M., Lanske, B. and Razzaque, M. S.: In vivo genetic evidence for klotho-dependent, fibroblast growth factor 23 (Fgf23) -mediated regulation of systemic phosphate homeostasis. *FASEB J.* 23(2): 433-441, 2009.
- 5) Fukumoto, S.: Physiological regulation and disorders of phosphate metabolism-pivotal role of fibroblast growth factor 23. *Intern. Med.* 47(5): 337-343, 2008.
- 6) Urakawa, I., Yamazaki, Y., Shimada, T., Iijima, K., Hasegawa, H., Okawa, K., Fujita, T., Fukumoto, S. and Yamashita, T.: Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature*. 444(7120): 770-774, 2006.
- 7) Itoh, N. and Ornitz, DM.: Functional evolutionary history of the mouse Fgf gene family. *Dev. Dyn.* 237(1): 18-27, 2008.
- 8) Shimada, T., Hasegawa, H., Yamazaki, Y., Muto, T., Hino, R., Takeuchi, Y., Fujita, T., Nakahara, K., Fukumoto, S. and Yamashita, T.: FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J. Bone. Miner. Res.* 19(3): 429-435, 2004.
- 9) Endo, I., Fukumoto, S., Ozono, K., Namba, N., Tanaka, H., Inoue, D., Minagawa, M., Sugimoto, T., Yamauchi, M., Michigami, T. and Matsumoto, T.: Clinical usefulness of measurement of fibroblast growth factor 23 (FGF23) in hypophosphatemic patients: proposal of diagnostic criteria using FGF23 measurement. *Bone*. 42(6): 1235-1239, 2008.
- 10) Yamazaki, Y., Imura, A., Urakawa, I., Shimada, T., Murakami, J., Aono, Y., Hasegawa, H., Yamashita, T., Nakatani, K., Saito, Y., Okamoto, N., Kurumatani, N., Namba, N., Kitaoka, T., Ozono, K., Sakai, T., Hataya, H., Ichikawa, S., Imel, E. A., Econs, M. J. and Nabeshima, Y.: Establishment of sandwich ELISA for soluble alpha-Klotho levels in healthy subjects. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 398(3): 513-518, 2010.
- 11) Gutierrez OM.: Fibroblast Growth Factor 23 and Disordered Vitamin D Metabolism in Chronic Kidney Disease: Updating the "Trade-off" Hypothesis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* Epub ahead of print.
- 12) Lorenz-Depiereux, B., Bastepe, M., Benet-Pages, A., Amyere, M., Wagenstaller, J., Muller-Barth, U., Badenhop, K., Kaiser, SM., Rittmaster, RS., Shlossberg, AH., Olivares, JL., Loris, C., Ramos, FJ., Glorieux, F., Vikkula, M., Juppner, H. and Strom, TM.: DMP1 mutations in autosomal recessive hypophosphatemia implicate a bone matrix protein in the regulation of phosphate homeostasis. *Nat. Genet.* 38(11): 1248-1250, 2006.
- 13) Riminucci, M., Collins, MT., Fedarko, NS., Cherman, N., Corsi, A., White, KE., Waguespack, S., Gupta, A., Hannon, T., Econs, MJ., Bianco, P. and Gehron Robey, P.: FGF-23 in fibrous dysplasia of bone and its relationship to renal phosphate wasting. *J. Clin. Invest.* 112(5): 683-692, 2003.
- 14) Hoffman, WH., Jueppner, HW., Deyoung, BR., O'dorisio, MS. and Given, KS.: Elevated fibroblast growth factor-23 in hypophosphatemic linear nevus sebaceous syndrome. *Am. J. Med. Genet. A.* 134(3): 233-236, 2005.
- 15) Brown, WW., Juppner, H., Langman, CB., Price, H., Farrow, EG., White, KE. and McCormick, KL.: Hypophosphatemia with elevations in serum fibroblast growth factor 23 in a child with Jansen's metaphyseal chondrodysplasia. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 94(1): 17-20, 2009.
- 16) Shimizu, Y., Tada, Y., Yamauchi, M., Okamoto, T., Suzuki, H., Ito, N., Fukumoto, S., Sugimoto, T. and Fujita, T.: Hypophosphatemia induced by intravenous administration of saccharated ferric oxide Another form of FGF23-related hypophosphatemia. *Bone*. 45(4): 814-816, 2009.
- 17) Levy-Litan, V., Hershkovitz, E., Avizov, L., Leventhal, N., Bercovich, D., Chalifa-Caspi, V., Manor, E., Buriakovsky, S., Hadad, Y., Goding, J. and Parvari, R.: Autosomal-recessive hypophosphatemic rickets is associated with an inactivation mutation in the ENPP1 gene. *Am. J. Hum. Genet.* 86(2): 273-278, 2010.
- 18) Bergwitz, C., Roslin, N. M., Tieder, M., Loreda-Osti, J. C., Bastepe, M., Abu-Zahra, H., Frappier, D., Burkett, K., Carpenter, T. O., Anderson, D., Garabedian, M., Sermet, I., Fujiwara, T. M., Morgan, K., Tenenhouse, H. S. and Juppner, H.: SLC34A3 mutations in patients with hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria predict a key role for the sodium-phosphate cotransporter NaPi-IIc in maintaining phosphate homeostasis. *Am J Hum Genet.* 78(2): 179-192, 2006.
- 19) Olsen, KM. and Chew, FS.: Tumoral calcinosis: pearls, polemics, and alternative possibilities. *Radiographics*. 26(3): 871-885, 2006.
- 20) Kovacs, CS.: Fetal Calcium Metabolism. In: Rosen CJ ed. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 7th ed. Washington, D. C.: Am. Soc. Bone. Miner. Res. 108-112, 2008.
- 21) Ichikawa, S., Sorenson, AH., Austin, AM., Mackenzie, DS., Fritz, TA., Moh, A., Hui, SL. and Econs, MJ.: Ablation of the Galnt3 gene leads to low-circulating intact fibroblast growth factor 23 (Fgf23) concentrations and hyperphosphatemia despite increased Fgf23 expression. *Endocrinology*. 150(6): 2543-2550, 2009.
- 22) Stevens, LA., Djurdjev, O., Cardew, S., Cameron, EC. and Levin,

- A. : Calcium, Phosphate, and Parathyroid Hormone Levels in Combination and as a Function of Dialysis Duration Predict Mortality : Evidence for the Complexity of the Association between Mineral Metabolism and Outcomes *J. Am. Soc. Nephrol.* 15(3) : 770-779, 2004.
- 23) Tonelli, M., Wiebe, N., Culleton, B., House, A., Rabbat, C., Fok, M., McAlister, F. and Garg, A. : Chronic kidney disease and mortality risk : a systematic review. *J. Am. Soc. Nephrol.* 17 : 2034-2047, 2006.
- 24) Tentori, F., Blayney, M.J., Albert, J.M., Gillespie, B.W., Kerr, P.G., Bommer, J., Young, E.W., Akizawa, T., Akiba, T., Pisoni, R.L., Robinson, B.M. and Port, F.K. : Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH : the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am. J. Kidney Dis.* 52(3) : 519-530, 2008.
- 25) Navaneethan, S.D., Palmer, S.C., Craig, J.C., Elder, G.J. and Strippoli G.F. : Benefits and harms of phosphate binders in CKD : a systematic review of randomized controlled trials. *Am. J. Kidney Dis.* 54(4) : 619-637, 2009.
- 26) Hruska, K.A., Choi, E.T., Memon, I., Davis, T.K. and Mathew, S. : Cardiovascular risk in chronic kidney disease (CKD) : the CKD-mineral bone disorder (CKD-MBD). *Pediatr. Nephrol.* 25(4) : 769-778, 2010.
- 27) Gutierrez, O.M., Mannstadt, M., Isakova, T., Rauh-Hain, J.A., Tamez, H., Shah, A., Smith, K., Lee, H., Thadhani, R., Juppner, H. and Wolf, M. : Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* 359(6) : 584-592, 2008.
- 28) Wang, Y. and Sun, Z. : Current understanding of klotho. *Ageing. Res. Rev.* 8(1) : 43-51, 2009.
- 29) Moe, S.M. and Chen, N.X. : Mechanisms of vascular calcification in chronic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 19(2) : 213-216, 2008.
- 30) Schafer, C., Heiss, A., Schwarz, A., Westenfeld, R., Ketteler, M., Floege, J., Muller-Esterl, W., Schinke, T., Jahnke-Dechent, W. The serum protein α_2 -Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. 112(3) : 357-366, 2003.
- 31) Li, X., Yang, H.Y. and Giachelli, C.M. : Role of the sodium-dependent phosphate cotransporter, Pit-1, in vascular smooth muscle cell calcification. *Circ. Res.* 98(7) : 905-912, 2006.
- 32) Kimata M, Michigami T, Tachikawa K, Okada T, Koshimizu T, Yamazaki M, Kogo M, Ozono K. : Signaling of extracellular inorganic phosphate up-regulates cyclin D1 expression in proliferating chondrocytes via the Na(+)/Pi cotransporter Pit-1 and Raf/MEK/ERK pathway. *Bone*. 2010. [Epub ahead of print]
- 33) Wesseling, K., Bakkaloglu, S. and Salusky, I. : Chronic kidney disease mineral and bone disorder in children. *Pediatr. Nephrol.* 23(2) : 195-207, 2008.
- 34) Block, G.A., Raggi, P., Bellasi, A., Kooienga, L. and Spiegel, D.M. : Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney. Int.* 71(5) : 438-441, 2007.
- 35) K/DOQI Workgroup. : K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 45(4 Suppl 3) : S1-153, 2005.
- 36) Klaus, G., Watson, A., Edefonti, A., Fischbach, M., Ronnholm, K., Schaefer, F., Simkova, E., Stefanidis, C.J., Strazdins, V., Vande Walle, J., Schroder, C., Zurowska, A. and Ekim, M. ; European Pediatric Dialysis Working Group (EPDWG). : Prevention and treatment of renal osteodystrophy in children on chronic renal failure : European guidelines. *Pediatr. Nephrol.* 21(2) : 151-159, 2006.
- 37) Block, G.A., Martin, K.J., de Francisco, A.L., Turner, S.A., Avram, M.M., Suranyi, M.G., Hercz, G., Cunningham, J., Abu-Alfa, A.K., Messa, P., Coyne, D.W., Locatelli, F., Cohen, R.M., Evenepoel, P., Moe, S.M., Fournier, A., Braun, J., McCarty, L.C., Zani, V.J., Olson, K.A., Drueke, T.B. and Goodman, W. : Cinacalcet for Secondary Hyperparathyroidism in Patients Receiving Hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* 350(15) : 1516-1525, 2004.
- 38) Goldsmith, D., Kothawala, P., Chalian, A., Bernal, M., Robbins, S. and Covic, A. : Systematic review of the evidence underlying the association between mineral metabolism disturbances and risk of fracture and need for parathyroidectomy in CKD. *Am. J. Kidney Dis.* 53(6) : 1002-1013, 2009.

A bone-kidney axis : New concept

Department of Pediatrics, Osaka University, Graduate School of Medicine

Keiichi Ozono

CKD-MBD (chronic kidney disease-mineral and bone disorders) is characterized by abnormal metabolism of calcium and phosphate, ectopic calcification, bone deformity and growth retardation in patients with impaired kidney function. FGF23, which maintains serum phosphate levels, is secreted from osteocytes in bone. This means physiological interaction between kidney and bone, and this interaction is called bone-kidney axis. FGF23 requires FGF receptor type 1 and klotho to exert its effects. Hyperphosphatemia is one of clinical manifestations of CKD-MBD, and increases mortality risk and coronary artery events by accelerated ectopic calcification. Adequate protein intake and phosphate binders help to keep normal serum phosphate levels and to prevent CKD-MBD.

Key words : CKD-MBD, FGF23, klotho, hyperphosphatemia, ectopic calcification