

骨・ミネラル代謝異常に対する分子標的治療

Targeted therapy for mineral and bone disorder

駒場大峰*^{1,2} 深川雅史*¹

Hiroataka KOMABA and Masafumi FUKAGAWA

はじめに

腎臓は、副甲状腺ホルモン(parathyroid hormone : PTH)や骨細胞により分泌される線維芽細胞増殖因子 23 (fibroblast growth factor 23 : FGF23)の調節を受けてリンを尿中に排泄する一方、活性型ビタミン D の産生臓器として、腸管でのカルシウム、リン吸収や骨代謝の維持にも深く関与している。このため、慢性腎臓病(chronic kidney disease : CKD)患者では、腎機能の低下とともに、高リン血症、低カルシウム血症、活性型ビタミン D 低下などのミネラル代謝異常を生じ、骨病変や血管石灰化を介して生命予後に深刻な影響がもたらされる。このような病態は慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常(CKD-mineral and bone disorder : CKD-MBD)と総称され、その管理はCKD患者の予後改善を図るうえで最も重要な課題の一つとされる。

近年、骨粗鬆症の領域では、破骨細胞分化因子であるreceptor activator of NF- κ B ligand(RANKL)を標的とする抗RANKL抗体デノスマブが市販され、その効果に大きな期待が寄せられている。さらに近年、骨細胞特異的に発現し骨形成を抑制するスクレロスタチンを標的とする抗スクレロスタチン抗体が開発され、臨床応用に向けて臨床試験が進行している。また、リン代謝の中心的役割を担う FGF23 を標的とする抗 FGF23 抗体も開発され、遺伝性低リン血症性くる病に対する治療薬として臨床試験が進行している。

本稿では、抗 RANKL 抗体、抗スクレロスタチン抗体、抗 FGF23 抗体の作用機序、臨床成績について紹介し、CKD-MBD 治療における応用可能性について考察を加える。

抗 RANKL 抗体

RANKL は TNF ファミリーに属する II 型膜蛋白質で、軟骨細胞、骨芽細胞、骨細胞に発現している。RANKL は、破骨細胞への分化過程にある単球・マクロファージ系の前駆細胞に発現する RANK に結合することにより、破骨細胞への分化・成熟を誘導する。このため RANKL 欠損マウスでは、破骨細胞が全く存在せず、重篤な大理石骨病を発症する¹⁾。

デノスマブは RANKL に対するヒト型モノクローナル抗体で、RANKL とその受容体である RANK の結合を阻害することにより、破骨細胞による骨吸収を強力に抑える。閉経後骨粗鬆症に対する有効性を検証した FREEDOM 研究では、デノスマブにより骨密度が上昇し、椎体、非椎体、大腿骨近位部の骨折リスクが有意に抑制したことが示されている²⁾。また、多発性骨髄腫や固形癌骨転移に対する有効性も示され、関節リウマチなどさまざまな骨破壊疾患への適応拡大に期待が寄せられている。

CKD 患者における有効性に関しては、FREEDOM 研究の *post hoc* 解析が報告されており³⁾、デノスマブの骨密度、骨折リスクへの効果に関して、CKD ステージ間に差がなかったことが報告されている。また、保存期 CKD 患者にデノスマブを単回投与した研究では、腎機能はデノスマブの薬物動態、薬力学に影響を及ぼさないことが報告されている⁴⁾。さらに透析患者を対象とした研究では、デノスマブにより骨密度が有意に増加したことが報告されている⁵⁾。以上より、CKD 患者においてもデノスマブは骨強度を改善する作用があるものと推測される。

ただし、CKD 患者にデノスマブを使用する際には低カルシウム血症の出現に注意する必要がある。上述の保存期 CKD 患者にデノスマブを単回投与した研究では、CKD ス

*¹ 東海大学医学部内科学系 腎内分泌代謝内科

*² 東海大学 総合医学研究所

テージの進行した症例ほど低カルシウム血症の程度、出現頻度が高くなることが報告されており、推算糸球体濾過量 30 mL/分/1.73 m² 未満の症例では、9 例中 2 例に入院を要する高度の低カルシウム血症が出現している⁴⁾。また血液透析患者においても、致命的な低カルシウム血症をきたした例が報告されている⁶⁾。CKD ステージの進んだ症例にデノスマブを使用する場合は、頻回の血清カルシウム値のモニタリングとともに、活性型ビタミン D 製剤とカルシウム製剤の十分な投与が必要である。

デノスマブにより生ずる低カルシウム血症の機序としては、副甲状腺摘出術後に生ずる hungry bone syndrome と同様の病態が考えられている。すなわち、二次性副甲状腺機能亢進症に伴う高回転骨にある状態にデノスマブが使用されることにより、破骨細胞性骨吸収が抑制される一方、類骨での一次石灰化はそのまま続くために、細胞外液から骨にカルシウムが一方的に流入し、高度の低カルシウム血症が引き起こされると考えられる。このようにして生ずる低カルシウム血症の補正が不十分な場合、PTH 分泌は反応性に亢進し、二次性副甲状腺機能亢進症はより重篤となる。しかし、逆にこのタイミングで活性型ビタミン D 製剤を積極的に使用することにより、PTH 分泌を抑え、副甲状腺過形成の退縮まで得られたことが、近年報告されている⁷⁾。

このようにデノスマブは、CKD 患者の骨脆弱性を改善する可能性に加え、CKD-MBD の病態にも多面的な効果を示す興味深い薬剤であるが、ビスホスホネート製剤と同様、顎骨壊死の発症に注意する必要がある。CKD 患者にデノスマブを使用する際は、抜歯など侵襲的歯科治療の予定がないか確認し、リスクベネフィットを慎重に吟味する必要がある。

抗スクレロスチン抗体

スクレロスチンは *SOST* 遺伝子がコードする糖蛋白質で、高骨密度を呈する硬結性骨化症の原因因子として 2001 年に同定された⁸⁾。スクレロスチンは骨細胞に特異的に発現しており、古典的 Wnt シグナルを抑制することにより、骨芽細胞の分化・石灰化を抑制し、骨形成を抑制する。力学的負荷や PTH 投与による骨形成促進にも、スクレロスチン依存性の Wnt シグナル亢進が関与していると考えられている。

スクレロスチンの作用を抑制することにより骨形成が促進されることから、スクレロスチンを標的とする抗体製剤の開発が進められており、これまでにロモソズマブ、プロ

ソズマブの 2 つのヒト型抗スクレロスチンモノクローナル抗体が開発されている。閉経後骨粗鬆症に対するロモソズマブの効果を検証した第 II 相臨床試験では、ロモソズマブ 210 mg の月 1 回皮下注射により、骨形成マーカーは一過性に上昇し、その後ベースライン値に戻る一方、骨吸収マーカーは長期にわたり低下し、12 カ月後に腰椎骨密度は 11.3%、大腿骨近位部は 4.1% 上昇したことが報告されている。この効果はテリパラチド 20 μg 連日皮下注射とアレンドロネート 70 mg 毎週経口投与のいずれと比較しても有意な上昇であり、有害事象としては注射部の皮膚反応以外に安全性に問題はみられなかった⁹⁾。これらの結果を受けて、現在、わが国も含め第 III 相臨床試験が進行している。プロソズマブについても閉経後骨粗鬆症の患者を対象とする第 II 相臨床試験の結果が報告されており、270 mg 隔週皮下注射により、1 年後に腰椎骨密度は 17.7%、大腿骨近位部は 6.2% 上昇したことが報告されている¹⁰⁾。抗スクレロスチン抗体は、現在唯一の骨形成促進薬であるテリパラチドとは異なり、骨吸収促進作用を示さず、むしろこれを抑制しながら骨形成が維持されることから、その臨床効果に大きな期待が寄せられている。

CKD 患者における抗スクレロスチン抗体の有効性に関しては、臨床試験の *post hoc* 解析を含め、これまで臨床的検討はなされていない。CKD ラットを用いて抗スクレロスチン抗体の効果を検討した動物実験では、カルシウム負荷により PTH を抑制した場合のみ、抗スクレロスチン抗体による骨量増加効果が得られたことが報告されている¹¹⁾。PTH が高い状況で抗スクレロスチン抗体の効果が得られなかった原因は明らかでないが、研究者らは Wnt とその受容体である low-density lipoprotein receptor-related proteins 5/6 (LRP5/6) との結合が PTH により阻害された可能性をあげている。以上のデータからは、CKD に伴う骨病変に対する抗スクレロスチン抗体の有効性は限定的と考えられるが、CKD 患者ではステージ進行とともに血清スクレロスチン値は上昇し¹²⁾、透析患者では血清スクレロスチン値の上昇が骨形成速度の低下と相関すること¹³⁾、骨密度の低下を予測すること¹⁴⁾などが報告されており、抗スクレロスチン抗体への期待は依然大きい。CKD 患者における抗スクレロスチン抗体の臨床効果は、今後検討すべき重要な課題と考えられる。

スクレロスチンの生理作用としては、Wnt シグナル抑制を介する骨形成促進に加え、FGF23 分泌に影響を及ぼす可能性が報告されている。スクレロスチンは、FGF23 産生を抑制する phosphate-regulating gene with homologies to endo-

peptidases on the X chromosome (PHEX)を抑制することが *in vitro* で示されており¹⁵⁾, *SOST* 欠損マウスでも FGF23 値が低下していたことが報告されている¹⁶⁾。しかし、これとは逆に、スクレロスタチンは PTH 刺激により促進される FGF23 産生を抑制することも報告されている¹⁷⁾。以上のデータより、スクレロスタチンの FGF23 分泌に対する作用は生理的条件によって異なるものと考えられる。FGF23 は CKD-MBD の病態において重要な役割を担っていることが明らかとなっており、今後、CKD 患者に抗スクレロスタチン抗体を応用する際は、FGF23 やミネラル代謝への影響にも注意する必要があると考えられる。

なお、Wnt シグナルは腎臓の発生や傷害後の組織修復にも重要な役割を担っていることが知られているが、抗スクレロスタチン抗体は骨細胞に特異的に発現するスクレロスタチンを標的とすることから、腎臓を含む他の臓器の Wnt シグナルに影響を及ぼすことはないと考えられる。

抗 FGF23 抗体

FGF23 は骨細胞によって産生される液性因子で、X 染色体優性低リン血症性くる病 (X-linked hypophosphatemic rickets/osteomalacia : XLH)¹⁸⁾ などの低リン血症性疾患の原因因子として同定された。FGF23 は近位尿管の 2a 型および 2c 型ナトリウム-リン共輸送体の発現を抑制することによりリン排泄を促す一方、 1α -hydroxylase 発現を抑制するとともに 24-hydroxylase 発現を促進することにより腎臓での活性型ビタミン D 産生を抑制する¹⁹⁾。FGF23 がこのような生理作用を発揮するためには、標的臓器の細胞に FGF 受容体とともに Klotho が発現していることが必要であり、このため FGF23 欠損マウスは Klotho マウスと同様の表現型を示すと考えられている²⁰⁾。

近年、この FGF23 に対するヒト型モノクローナル抗体 KRN23 が開発され、XLH に対する有効性が検証されている。第 I 相臨床試験において、KRN23 単回投与により低リン血症の改善、活性型ビタミン D 濃度の上昇が得られることが確認され²¹⁾、第 I/II 相臨床試験により、月 1 回の KRN23 皮下注投与により、高リン血症をきたすことなく長期的に低リン血症の改善が得られたことが報告されている²²⁾。これらの結果を受けて、現在、わが国を含め第 III 相臨床試験が進行している。XLH の治療は従来、リン補充や活性型ビタミン D 製剤が中心であったが、これらの治療は高カルシウム尿症や尿路結石などの要因となるため、その管理は非常に困難であった。今後、KRN23 の登場により

XLH 患者の管理が大きく改善するものと期待される。

FGF23 は低リン血症性疾患のみならず、CKD-MBD の病態においても重要な役割を担っていることが近年明らかとなっている²³⁾。CKD 患者では、腎機能低下に伴うリン排泄量の低下を防ぐため、早期から FGF23 分泌は亢進しており、この作用により血清リン値は正常範囲に保たれる。しかし FGF23 は、腎臓での活性型ビタミン D 産生も抑制するため、活性型ビタミン D 濃度が低下し、PTH 分泌亢進の早期要因となる。CKD ステージがさらに進行すると、FGF23 や PTH によるリン利尿が限界となり、血清リン値が上昇し始めるとともに、腎臓での活性型ビタミン D 産生もさらに低下し、CKD 末期には高リン血症が顕在化し、二次性副甲状腺機能亢進症はより顕著となる。透析患者では、FGF23 は高リン血症や活性型ビタミン D 治療に反応して著明な高値を示すが、廃絶した腎臓にその生理作用は発揮されない。FGF23 は副甲状腺にも作用し PTH 分泌を抑制することが報告されているが、FGF 受容体-Klotho 複合体の発現低下のため、この作用は十分には発揮されないと考えられている²⁴⁾。

では、このような CKD-MBD の病態に抗 FGF23 抗体はどのような効果を示すだろうか。CKD ラットを用いた検討では、抗 FGF23 抗体の単回投与により、活性型ビタミン D 産生が促進され、PTH 分泌が抑制される一方、高リン血症が顕在化することが報告されている²⁵⁾。さらに長期的に投与を行った検討では、活性型ビタミン D 上昇と PTH 低下の結果、高回転型骨病変は改善するものの、高リン血症により血管石灰化が進行し、死亡例が増加することが報告されている²⁶⁾。これらのデータからも示される通り、保存期 CKD において FGF23 はリンバランスを維持するために重要な役割を担っており、この作用を阻害することは望ましくないと考えられる。

一方、腎機能の廃絶した透析患者では、抗 FGF23 抗体の使用を考慮する余地が残されている。近年、FGF23 には、心筋細胞に作用し心肥大を惹起する作用²⁷⁾や、好中球の遊走能を阻害し免疫能を抑える作用²⁸⁾が報告されており、透析患者の予後不良に関与している可能性が考えられている²³⁾。透析患者は保存期 CKD 患者と異なり、FGF23 の生理的役割は低いと考えられることから、このような FGF23 の off-target effect を抗 FGF23 抗体により阻害することによって予後改善が得られる可能性も期待される。ただし、FGF23 はリン管理や PTH 管理を改善することによっても低下させることが可能であるため、抗 FGF23 抗体を用いた治療の必要性に関しては十分な検討が必要と考えられる。

表 骨・ミネラル代謝異常に対する分子標的治療と CKD-MBD への応用可能性

	抗 RANKL 抗体 (デノスマブ)	抗スクレロステチン抗体 (ロモソズマブ, プロソズマブ)	抗 FGF23 抗体 (KRN23)
標的分子の生理作用	破骨細胞への分化・成熟を誘導し、骨吸収を促進する。	Wnt シグナルを抑制することにより、骨形成を抑制する。	リン排泄を促進する。活性型ビタミン D 産生を抑制する。
主たる治療対象	骨粗鬆症, 多発性骨髄腫, 固形癌骨転移	骨粗鬆症	低リン血症性くる病
主たる投与経路	皮下注	皮下注	皮下注
主たる治療効果	骨密度を上昇させ、骨折リスクを抑制する。骨髄腫, 骨転移による骨破壊を抑制する。	骨密度を上昇させる。骨折リスクの抑制も期待される(第Ⅲ相臨床試験が進行中)。	低リン血症, 活性型ビタミン D 産生低下を改善する。くる病の改善も期待される(第Ⅲ相臨床試験が進行中)。
主たる有害事象	顎骨壊死, 低カルシウム血症	特になし	特になし
薬物動態に腎機能が及ぼす影響	なし	不明	不明
CKD-MBD への応用可能性	保存期ではステージにかかわらず骨密度を上昇させ、骨折リスクを抑制する。透析患者でも骨密度を上昇させる。低カルシウム血症の重症化, 反応性の PTH 上昇への対策が必要	骨強度の改善が期待されるが、現時点では不明	腎移植後の低リン血症, 活性型ビタミン D 産生低下を改善する可能性が期待される。保存期では高リン血症を顕在化させる可能性がある。透析患者における効果は不明

FGF23 は腎移植後のミネラル代謝異常にも重要な役割を担っていると考えられている。腎移植後は、急激な腎機能の回復に伴い、リン利尿亢進による低リン血症が出現する一方、移植腎における活性型ビタミン D 産生はしばらく抑制された状態が続く。この原因は従来明らかでなかったが、近年、FGF23 が関与している可能性が考えられている。すなわち、腎移植後、透析期に著明に上昇していた FGF23 が移植腎に作用することにより、急激な低リン血症が引き起こされ、活性型ビタミン D 産生も抑制されるものと考えられている²⁹⁾。腎移植後、FGF23 が正常化するまでには約 1 年を要するため、多くの症例で低リン血症、活性型ビタミン D 低下は遷延する。低リン血症、活性型ビタミン D 低下は骨軟化症の要因となることから、FGF23 高値の遷延は腎移植患者の骨脆弱性に関与する可能性も考えられる。腎移植後の抗 FGF23 抗体投与により、低リン血症、活性型ビタミン D 低下が改善するかどうか、またこれが骨強度の改善につながるかどうか、今後の重要な検討課題と考えられる。

績、および CKD-MBD 治療における応用可能性について概説した。表に本稿で紹介した分子標的治療と CKD-MBD への応用可能性を示す。CKD-MBD は CKD 患者の予後不良に深く関与しており、その治療法の確立は喫緊の課題である。分子標的治療の登場により CKD-MBD 治療が発展し、CKD 患者の予後改善につながることを期待したい。

利益相反自己申告：

駒場大峰：協和発酵キリン(寄付講座)
 深川雅史：協和発酵キリン(講演料, 原稿料, 研究費・助成金, 奨学寄付金), バイエル薬品(講演料, 原稿料), 鳥居薬品(講演料), 中外製薬(原稿料)

文 献

1. Kong YY, Yoshida H, Sarosi I, Tan HL, Timms E, Capparelli C, Morony S, Oliveira-dos-Santos AJ, Van G, Itie A, Khoo W, Wakeham A, Dunstan CR, Lacey DL, Mak TW, Boyle WJ, Penninger JM. OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature* 1999; 397: 315-323.
2. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmas P, Zoog HB, Austin M, Wang A, Kutilek S, Adami S, Zanchetta J, Libanati C, Siddhanti S, Christiansen C.

おわりに

骨・ミネラル代謝異常に対する分子標的治療の臨床成

- Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 756-765.
3. Jamal SA, Ljunggren O, Stehman-Breen C, Cummings SR, McClung MR, Goemaere S, Ebeling PR, Franek E, Yang YC, Egbuna OI, Boonen S, Miller PD. Effects of denosumab on fracture and bone mineral density by level of kidney function. *J Bone Miner Res* 2011 ; 26 : 1829-1835.
 4. Block GA, Bone HG, Fang L, Lee E, Padhi D. A single-dose study of denosumab in patients with various degrees of renal impairment. *J Bone Miner Res* 2012 ; 27 : 1471-1479.
 5. Hiramatsu R, Ubara Y, Sawa N, Hoshino J, Hasegawa E, Kawada M, Imafuku A, Sumida K, Mise K, Hayami N, Suwabe T, Takaichi K. Denosumab for low bone mass in hemodialysis patients : a noncontrolled trial. *Am J Kidney Dis* 2015 ; 66 : 175-177.
 6. McCormick BB, Davis J, Burns KD. Severe hypocalcemia following denosumab injection in a hemodialysis patient. *Am J Kidney Dis* 2012 ; 60 : 626-628.
 7. Chen CL, Chen NC, Liang HL, Hsu CY, Chou KJ, Fang HC, Lee PT. Effects of denosumab and calcitriol on severe secondary hyperparathyroidism in dialysis patients with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 2015 ; 100 : 2784-2792.
 8. Balemans W, Ebeling M, Patel N, Van Hul E, Olson P, Dioszegi M, Laczka C, Wuyts W, Van Den Ende J, Willems P, Paes-Alves AF, Hill S, Bueno M, Ramos FJ, Tacconi P, Dikkers FG, Stratakis C, Lindpaintner K, Vickery B, Foerzler D, Van Hul W. Increased bone density in sclerosteosis is due to the deficiency of a novel secreted protein (SOST). *Hum Mol Genet* 2001 ; 10 : 537-543.
 9. McClung MR, Grauer A, Boonen S, Bolognese MA, Brown JP, Diez-Perez A, Langdahl BL, Reginster JY, Zanchetta JR, Wasserman SM, Katz L, Maddox J, Yang YC, Libanati C, Bone HG. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2014 ; 370 : 412-420.
 10. Recker RR, Benson CT, Matsumoto T, Bolognese MA, Robins DA, Alam J, Chiang AY, Hu L, Krege JH, Sowa H, Mitlak BH, Myers SL. A randomized, double-blind phase 2 clinical trial of blosozumab, a sclerostin antibody, in postmenopausal women with low bone mineral density. *J Bone Miner Res* 2015 ; 30 : 216-224.
 11. Moe SM, Chen NX, Newman CL, Organ JM, Kneissel M, Kramer I, Gattone VH 2nd, Allen MR. Anti-sclerostin antibody treatment in a rat model of progressive renal osteodystrophy. *J Bone Miner Res* 2015 ; 30 : 499-509.
 12. Pelletier S, Dubourg L, Carlier MC, Hadj-Aissa A, Fouque D. The relation between renal function and serum sclerostin in adult patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013 ; 8 : 819-823.
 13. Cejka D, Herberth J, Branscum AJ, Fardo DW, Monier-Faugere MC, Diarra D, Haas M, Malluche HH. Sclerostin and Dickkopf-1 in renal osteodystrophy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 877-882.
 14. Malluche HH, Davenport DL, Cantor T, Monier-Faugere MC. Bone mineral density and serum biochemical predictors of bone loss in patients with CKD on dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014 ; 9 : 1254-1262.
 15. Atkins GJ, Rowe PS, Lim HP, Welldon KJ, Ormsby R, Wijenayaka AR, Zelenchuk L, Evdokiou A, Findlay DM. Sclerostin is a locally acting regulator of late-osteoblast/preosteocyte differentiation and regulates mineralization through a MEPE-ASARM-dependent mechanism. *J Bone Miner Res* 2011 ; 26 : 1425-1436.
 16. Ryan ZC, Ketha H, McNulty MS, McGee-Lawrence M, Craig TA, Grande JP, Westendorf JJ, Singh RJ, Kumar R. Sclerostin alters serum vitamin D metabolite and fibroblast growth factor 23 concentrations and the urinary excretion of calcium. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013 ; 110 : 6199-6204.
 17. Lavi-Moshayoff V, Wasserman G, Meir T, Silver J, Naveh-Many T. PTH increases FGF23 gene expression and mediates the high-FGF23 levels of experimental kidney failure : a bone parathyroid feedback loop. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010 ; 299 : F882-F889.
 18. Jonsson KB, Zahradnik R, Larsson T, White KE, Sugimoto T, Imanishi Y, Yamamoto T, Hampson G, Koshiyama H, Ljunggren O, Oba K, Yang IM, Miyauchi A, Econs MJ, Lavigne J, Juppner H. Fibroblast growth factor 23 in oncogenic osteomalacia and X-linked hypophosphatemia. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 1656-1663.
 19. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, Takeuchi Y, Fujita T, Nakahara K, Fukumoto S, Yamashita T. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res* 2004 ; 19 : 429-435.
 20. Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, Iijima K, Hasegawa H, Okawa K, Fujita T, Fukumoto S, Yamashita T. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature* 2006 ; 444 : 770-774.
 21. Carpenter TO, Imel EA, Ruppe MD, Weber TJ, Klausner MA, Wooddell MM, Kawakami T, Ito T, Zhang X, Humphrey J, Insogna KL, Peacock M. Randomized trial of the anti-FGF23 antibody KRN23 in X-linked hypophosphatemia. *J Clin Invest* 2014 ; 124 : 1587-1597.
 22. Imel EA, Zhang X, Ruppe MD, Weber TJ, Klausner MA, Ito T, Vergeire M, Humphrey JS, Glorieux FH, Portale AA, Insogna K, Peacock M, Carpenter TO. Prolonged correction of serum phosphorus in adults with X-linked hypophosphatemia using monthly doses of KRN23. *J Clin Endocrinol Metab* 2015 ; 100 : 2565-2573.
 23. Komaba H, Fukagawa M. FGF23-parathyroid interaction : implications in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010 ; 77 : 292-298.
 24. Komaba H, Goto S, Fujii H, Hamada Y, Kobayashi A, Shibuya K, Tominaga Y, Otsuki N, Nibu K, Nakagawa K, Tsugawa N, Okano T, Kitazawa R, Fukagawa M, Kita T. Depressed expression of Klotho and FGFR1 in hyperplastic parathyroid glands from uremic patients. *Kidney Int* 2010 ; 77 : 232-238.

25. Hasegawa H, Nagano N, Urakawa I, Yamazaki Y, Iijima K, Fujita T, Yamashita T, Fukumoto S, Shimada T. Direct evidence for a causative role of FGF23 in the abnormal renal phosphate handling and vitamin D metabolism in rats with early-stage chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010 ; 78 : 975-980.
26. Shalhoub V, Shatzen EM, Ward SC, Davis J, Stevens J, Bi V, Renshaw L, Hawkins N, Wang W, Chen C, Tsai MM, Cattley RC, Wronski TJ, Xia X, Li X, Henley C, Eschenberg M, Richards WG. FGF23 neutralization improves chronic kidney disease-associated hyperparathyroidism yet increases mortality. *J Clin Invest* 2012 ; 122 : 2543-2553.
27. Faul C, Amaral AP, Oskoueï B, Hu MC, Sloan A, Isakova T, Gutiérrez OM, Aguillon-Prada R, Lincoln J, Hare JM, Mundel P, Morales A, Scialla J, Fischer M, Soliman EZ, Chen J, Go AS, Rosas SE, Nessel L, Townsend RR, Feldman HI, St John Sutton M, Ojo A, Gadegbeku C, Di Marco GS, Reuter S, Kentrup D, Tiemann K, Brand M, Hill JA, Moe OW, Kuro-O M, Kusek JW, Keane MG, Wolf M. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* 2011 ; 121 : 4393-4408.
28. Rossaint J, Oehmichen J, Van Aken H, Reuter S, Pavenstädt HJ, Meersch M, Unruh M, Zarbock A. FGF23 signaling impairs neutrophil recruitment and host defense during CKD. *J Clin Invest* 2016 ; 126 : 962-974.
29. Bhan I, Shah A, Holmes J, Isakova T, Gutierrez O, Burnett SM, Jüppner H, Wolf M. Post-transplant hypophosphatemia : Tertiary 'Hyper-Phosphatoninism'? *Kidney Int* 2006 ; 70 : 1486-1494.