トピックス

II. 病態と治療

8. 常染色体優性多発性嚢胞腎

望月 俊雄

要 旨

常染色体優性多発性嚢胞腎(ADPKD)のトピックスは、バソプレシン受容体拮抗薬の臨床治験において、その有効性が証明されたことである。繊毛に局在するPKD1あるいはPKD2遺伝子異常により、尿細管の径(太さ)を調節できなくなり、嚢胞は形成される。その嚢胞上皮細胞内で増加するc-AMP活性を減少させることにより嚢胞の増大を抑制しようとするのがバソプレシン受容体拮抗薬である。嚢胞形成を完全に抑制するものではないが、ADPKD治療に光が見えてきたところである。

〔日内会誌 102:1159~1165, 2013〕

Key words 多発性嚢胞腎, ADPKD, 繊毛病, バソプレシン受容体拮抗薬

はじめに

常染色体優性多発性嚢胞腎 (autosomal dominant polycystic kidney disease: ADPKD) は主に成人で発症し、両側腎臓に多発性の嚢胞が進行性に発生・増大し、腎機能が低下する、最も頻度の高い遺伝性腎疾患である (3,000~7,000人に1人、本邦の透析導入原疾患で2~3%を占める)^{1, 2)}。ほとんどが30~40歳代まで無症状で経過するが、次第に嚢胞増大による腹部圧迫症状 (側腹部痛、腰痛など) などが出現し、腎機能が徐々に低下する。高血圧、肝嚢胞、脳動脈瘤、嚢胞感染、嚢胞出血、尿路結石なども合併する、全身性疾患である。2つの原因遺伝子が同定されており、85%の患者がPKD1(16p13.3)、

15%の患者がPKD2(4q21)遺伝子変異をもつ。遺伝子の発見以来、分子生物学の進歩とともに嚢胞形成機序に関する研究が目覚しい発展を遂げ、最近、ADPKDに対する治療薬としてバソプレシン受容体拮抗薬 (トルバプタン) の効果も臨床治験で証明された³⁾。本稿では、ADPKDの病態と治療について概説する。

1. ADPKDの病態—嚢胞形成機序—

ADPKDの大きな特徴のひとつは、遺伝性疾患にも関わらず、成人になり病態が進行してくることである。径0.03~0.04 mmの尿細管が拡張し始め、径0.2 mm以上の顕微鏡的嚢胞となり、それが径1 mm以上になるとMRIでようやく検出可能となる (図1)。成人での嚢胞成長率は年17%

東京女子医科大学第四内科 (腎臓内科)

Progressive Renal Diseases: Recent advances in Diagnosis and Treatments. Topics: II. Pathophysiology and Treatments; 8. Autosomal dominant polycystic kidney disease.

Toshio Mochizuki: Department of Medicine, Kidney Center, Tokyo Women's Medical University, Japan.

トピックス

図 1. 嚢胞の成長

径 0.03 ～ 0.04 mm の尿細管が拡張し始め、径 0.2 mm 以上の顕微鏡的嚢胞となり、それが径 1 mm 以上になると MRI でようやく検出可能となる。

とされており、出生時に径 5 mm、径 0.5～1 mm の嚢胞が径 10 mm になるまでかかる年数は、それぞれ 15 年、40 年と推定される⁴⁾。そのため、嚢胞が大きくなり、腎臓全体が腫大し、圧迫症状や腎機能障害を起こすまでには相当な年月を要する。すなわち、何らかの症状や身体所見、検査所見に異常をきたしてくるのは、多くの場合、「成人になってから」である。では、実際に嚢胞はどのように形成されていくのか、これまでの知見をまとめる^{1,2)}。

1) 遺伝学的発症機序—ツーヒット説—

ADPKD は優性遺伝性疾患のため、2 対の PKD 遺伝子 (*PKD1* あるいは *PKD2*) のうち 1 対は正常な PKD 遺伝子であり、それが正常に働いている限り、嚢胞は形成されない。嚢胞が形成されるのは、尿細管細胞において 1 対の正常な PKD 遺伝子に体細胞変異が起こり、*PKD1* あるいは *PKD2* 遺伝子の機能が完全に喪失することにより嚢胞が形成される (ツーヒット説)。

2) PKD 遺伝子と繊毛病 (Ciliopathies)

PKD1 蛋白である PC1 (Polycystin 1) は膜貫通型受容体、それに結合する *PKD2* 蛋白である PC2 (Polycystin 2) はカルシウム (Ca) チャネルである。両者は尿細管上皮細胞の繊毛 (cilia) に局在し、PC1 が尿流を感知するセンサーとしてシグナルを PC2 に伝達すると、細胞内に Ca が流入し、尿細管の径 (太さ) が調節される。体細胞

変異により PC1 あるいは PC2 の機能が喪失すると、嚢胞形成が始まる。ADPKD だけでなく、嚢胞性腎疾患の多くの原因分子が繊毛に局在し、繊毛の機能不全により嚢胞が形成されることが報告されており、「繊毛病 (ciliopathies)」という新しい疾患概念が提唱されている。

3) 嚢胞形成に関わる細胞内情報伝達

細胞内 Ca 濃度の異常を生じ、その結果種々の細胞内情報伝達が異常をきたし、尿細管細胞の異常増殖ならびにアポトーシスが起こり、嚢胞形成が進行していく。さまざまな細胞内情報伝達経路が提唱されているが、阻害薬の有効性などから c-AMP 経路ならびに AMPK-mTOR/CFTR 経路の関与が注目されている。

(1) c-AMP 経路 (図 2)

c-AMP (cyclic adenosine monophosphate) は多くの細胞で増殖活性を抑制することが知られているが、Pkd マウス (pcy/pcy) の腎組織や ADPKD 由来の尿細管細胞では c-AMP が増加し、MAPK (mitogen-activated protein kinase) 経路が活性化され細胞増殖が惹起される。c-AMP 活性の上昇は、繊毛の機能不全による細胞内 Ca 濃度の低下により起こる。嚢胞上皮細胞ではバソプレシン受容体 (vasopressin V2 receptor: V2R) の発現が亢進し、adenyl cyclase 活性が上昇することにより、さらに c-AMP 活性が上昇し、細胞増殖に拍車がかかる。臨床治験が行われた

(B) AMPK-mTOR/CFTR経路： 纖毛の機能不全によりLKB1を介したAMPK活性が低下し、その結果mTORC1ならびにCFTRの発現が増加する。mTOR阻害薬はmTORC1を抑制、メトフォルミンはAMPK刺激薬として効果を発揮する。

(2) AMPK-mTOR/CFTR経路 (図2)

ている⁶⁾。また嚢胞上皮細胞におけるmTOR活性の上昇にAMP活性化プロテインキナーゼ(adenosine monophosphate-activated protein kinase : AMPK) が関与している。AMPKは低酸素や虚血など細胞内ATP (adenosine triphosphate) 供給を枯渇するストレスに反応して活性化される細胞エネルギーの恒常性をつかさどる主要な制御因子である。正常尿細管細胞においては尿流による繊毛運動がLKB1を介してAMPKを活性化することによりmTOR活性を制御しているが、嚢胞上皮細胞においては繊毛の機能不全によりそのシグナルが抑制され、mTOR活性が上昇する。さらにAMPK刺激薬である糖尿病治療薬のメトフォルミンがADPKD動物モデル(*Pkd1* コンディショナルノックアウトマウス) に著効することも報告されている⁷⁾。

トピックス

図3. ADPKDの腎形態変化と腎機能

ネフロンの代償機構により、嚢胞が増大し、腎臓がかなり腫大するまで腎機能の低下は認められない。しかし低下し始めると嚢胞腎の腫大とともに進行性である。

4) 嚢胞液の貯留

尿細管上皮細胞の増殖とともに起こる嚢胞液の貯留は主に嚢胞線維腫症 (Cystic Fibrosis) の原因遺伝子であるCFTRがクロライドイオンの流入を介して起こる。このCFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator) は上述のAMPKにより抑制性制御を受けているため、繊毛機能不全によるAMPK活性の低下は嚢胞液貯留を促進することになる⁷⁾。

2. ADPKDの病態—腎機能障害—

ADPKDでは、40歳頃から糸球体濾過値が低下し始め、70歳までに約半数の患者が末期腎不全に至る。その低下速度は平均4.4~5.9 ml/min/年といわれている。嚢胞は徐々に増加・増大し、腎臓は腫大する。同時に正常ネフロンの減少、嚢胞周囲の線維化が起こり、腎機能が低下する。腎機能はネフロン代償機構により、嚢胞が増大し、腎臓がかなり腫大するまで腎機能の低下は認められない(図3)⁸⁾。糸球体疾患では、尿蛋白量や腎生検所見が疾患の進行の指標になるが、

ADPKDでは、明らかな指標になるものはない。しかし両腎容積 (Total Kidney Volume : TKV) が腎機能とある程度相関することが報告されており、TKVを測定することにより、疾患の進行度を把握することが試みられている (片腎容積 = (長径) × (短径) × (奥行き) × π/6 あるいは片腎容積 = (長径) × (短径)² × π/6)⁸⁾。最近の報告では、身長1 mあたりの両腎容積 (htTKV) を疾患進行度の指標として用いることが提唱されている⁹⁾。htTKVのカットオフ値を600 cc/mとすると、「8年以内にCKD (Chronic Kidney Disease) 3に至る」指標として、感度が74%、特異度が75%であったと報告された。すなわち、htTKVが600 cc/m以上であれば、74%が8年以内にCKD3に至り、逆にhtTKVが600 cc/m未満であれば、25%しか8年以内にCKD3に至らない。では、嚢胞が増大することにより、ADPKDの腎臓では何が起きているのか、これまでの知見をまとめる (図4)。

1) アポトーシスの増加

ADPKDでは嚢胞が形成されるだけでなく、最終的には腎実質が消失し腎機能障害に至る。

図4. ADPKDの病態

嚢胞上皮細胞における増殖・アポトーシス、サイトカインの産生とともに嚢胞液が貯留する。間質ではアポトーシス・線維化が起こり、嚢胞を栄養する血管も増生する。

ADPKDにおいてはどんな腎機能にもかかわらず、正常に見える非嚢胞部分の尿細管細胞にアポトーシスが起こり、正常ネフロンの進行性の消失に関与している。

2) 間質の線維化

Pkd1 低発現マウス (*Pkd1*^{nl/nl})、*Pkd1* コンディショナルノックアウトマウスならびにヒトADPKDにおいて、TGFβ (transforming growth factor β)-Smadシグナルが亢進し、α-SMA (smooth muscle actin)をはじめとするマトリックス蛋白が高発現している。またADPKDにおいては嚢胞上皮細胞からのサイトカイン分泌により間質の線維化が促進される。大きな嚢胞の周囲にはコラーゲンが沈着し、尿細管細胞の増殖が直接間質の線維化を引き起こすといわれている。線維化のメカニズムとしてEMT (Epithelial-Mesenchymal transition)が提唱され、腎不全への共通の最終経路として注目されている。典型的にはSMAを発現するmyofibroblastは正常腎組織の間質には認められないが、腎不全の進行とともにその数が増加し、腎機能と相関するとい

われる。ADPKDにおいてもTGF-βがEMTを誘導することやADPKDの遺伝子プロファイルで87個のうち26個が平滑筋に典型的な遺伝子であった。また線維化した領域に隣接した部分では、大きな嚢胞の周囲の上皮細胞にvimentinやfibronectinが発現していることが観察されている。このように嚢胞の拡大に反応し、上皮細胞が間葉系細胞の特徴を獲得し(EMT)、進行性の線維化を起こすと考えられている。

3) 血管系の変化 (血管増生)

嚢胞腎においては、間質の一部である血管にも変化が起こる。血管造影で観察されるように嚢胞への栄養血管が豊富であり、嚢胞周囲では血管増生が起こる。VEGF (vascular endothelial growth factor) 受容体阻害薬 (SU-5416) が *Pkd2*^{WS25/-}マウスの肝嚢胞の増大を抑制したこと、Han:SPRDラット (Cy/+) においてVEGF受容体阻害による嚢胞腎の進行を抑制したこと、肝嚢胞液中のサイトカインが血管内皮細胞の増殖を促進させたことなどから、嚢胞腎の進行に血管増生が関わっていることが示唆されている。

トピックス

3. ADPKDの治療

嚢胞形成の抑制を目的とした新たな治療が期待されるが、現時点では根本的治療法は確立していないため、慢性腎臓病に準じた腎機能保護を目的とした治療とともに、合併症に対する治療を行う²⁾。特にADPKDに対して考慮すべきは、飲水の励行と血圧管理である。腎機能が正常な場合はバソプレシン分泌を刺激する渇水にならないように飲水の励行が奨められる。高血圧合併頻度が非常に高いADPKDにおいては血管の脆弱性も報告されており、心血管病予防のためにも血圧管理は重要である。降圧薬はアンジオテンシン受容体拮抗薬などのRAS (renin-angiotensin system) 阻害薬が第一選択とされる。現在、米国ではADPKDの降圧治療に関する臨床試験 (HALT-PKD試験) が行われており、その結果が待たれる¹⁰⁾。また透析導入後、尿量が減少し、腎腫大が著しい場合には腎動脈塞栓療法も行われる。さらに合併症である脳動脈瘤や嚢胞出血、嚢胞感染などに対しては適切な診断、治療が望まれる。

4. ADPKDの根本的治療への展望

いくつかの嚢胞形成抑制を目的とした薬剤の臨床試験が行われている。中でも注目すべきは、上述したc-AMP産生を抑制するバソプレシン受容体拮抗薬の臨床治験である (図2)。最近、その結果が報告され、注目されている³⁾。バソプレシン受容体拮抗薬であるトルバプタンの第3相二重盲検多施設共同研究が2007年～2012年の間に3年間の治験が行われ、18～50歳の1,445名が参加した。その主な参加基準は、両腎容積が750 ml以上、かつクレアチニンクリアランス (Cockcroft-Gault式) 60 ml/分以上であった。実薬：偽薬=2：1で行われ、第1次エンドポイン

トは両腎容積の変化、第2次エンドポイントは臨床症状の進展、腎機能の悪化とした。結果は、両腎容積の増加がトルバプタングループで年2.8%であったのに対し、偽薬グループでは年5.5%と有意に悪化していた。また、偽薬群に対しトルバプタン群では、イベント数 (44：50 イベント/100 フォローアップ/年)、腎機能悪化の割合 (2：5 イベント/100 人/年)、腎臓痛の割合 (5：7 イベント/100 人/年) が有意に少なかった。さらにクレアチニンの逆数 ($1/\text{Cr}$) がトルバプタン群で $-2.61 [(\text{mg}/\text{ml})^{-1}/\text{年}]$ と偽薬群の $-3.81 [(\text{mg}/\text{ml})^{-1}/\text{年}]$ と比較して有意に腎機能の低下速度が緩徐であった。しかしトルバプタン群において、ADPKDに関連する副次的イベントは少なかったが、ADPKDに関連しない水利尿や肝機能障害のイベントが多く、そのために継続不可となった割合が23%と偽薬群の14%に対してより多かった。以上より、トルバプタンは偽薬群に対して、3年間の両腎容積増加ならびに腎機能低下を抑制し有効性を示すことはできたが、副次的合併症のために継続困難な患者の割合が多かったと結論としている。

おわりに

治療法がないとされてきた常染色体優性多発性嚢胞腎であるが、ようやく嚢胞形成を抑制し腎機能低下を遅らせる可能性のある薬剤、バソプレシン受容体拮抗薬が登場した。臨床治験で有効性が示されたが、副作用も多く、その適応や使用方法などについては今後慎重に検討されるべきである。同時に病態がさらに深く解明され、より有効性の高い、副作用の少ない治療薬が開発されることが期待される。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Mochizuki T, et al : Autosomal dominant polycystic kidney disease : recent advances in pathogenesis and potential therapies. Clin Exp Nephrol 2012 Nov 29. [Epub ahead of print].
- 2) 多発性嚢胞腎診療ガイドQ&A. 診断と治療社, 東京, 2011.
- 3) Torres VE, et al : Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med 367 : 2407-2418, 2012.
- 4) Grantham JJ, et al : Evidence of extraordinary growth in the progressive enlargement of renal cysts. Clin J Am Soc Nephrol 5 : 889-896, 2010.
- 5) Torres VE : Role of vasopressin antagonists. Clin J Am Soc Nephrol 3 : 1212-1218, 2008.
- 6) Shillingford JM, et al : Rapamycin ameliorates PKD resulting from conditional inactivation of Pkd1. J Am Soc Nephrol 21 : 489-497, 2010.
- 7) Takiar V, et al : Activating AMP-activated protein kinase (AMPK) slows renal cystogenesis. Proc Natl Acad Sci U S A 108 : 2462-2467, 2011.
- 8) Grantham JJ, et al : Volume progression in autosomal dominant polycystic kidney disease : the major factor determining clinical outcomes. Clin J Am Soc Nephrol 1 : 148-157, 2006.
- 9) Chapman AB, et al : Kidney volume and functional outcomes in autosomal dominant polycystic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol 7 : 479-486, 2012.
- 10) Chapman AB, et al : The HALT polycystic kidney disease trials : design and implementation. Clin J Am Soc Nephrol 5 : 102-109, 2010.