

常染色体優性多発性嚢胞腎

堀江重郎

はじめに

常染色体優性多発性嚢胞腎(ADPKD)は、1,500~2,000人に1人発症する最も頻度の高い遺伝病である¹⁾。85%の患者には *PKD1* 遺伝子異常が、残りの15%には *PKD2* 遺伝子異常が認められる²⁾。ADPKDの特徴は、多発する腎嚢胞が増大して腎の重量が増え、同時に尿細管の萎縮と間質の炎症により腎機能が低下すること、また腎機能の低下が生じる以前に高血圧が生じ、また血管内皮機能が障害されることなどがあげられる³⁾。その結果、ADPKDの約半数は60歳代までに終末期腎不全に陥ることが知られている。

自然発症あるいは遺伝子操作により嚢胞腎のさまざまな動物モデルが見出され、薬物治療の可能性が探索されてきている。動物実験による前臨床試験の結果を踏まえて、バゾプレシン V_2 受容体拮抗薬であるトルバプタンや、ソマトスタチンアナログ、レニン・アンジオテンシン阻害薬、スタチンなどの臨床試験が進行中である。以下にADPKDの治療と病態についての主なトピックを紹介する。

mTOR 阻害薬による臨床試験

ADPKDの嚢胞上皮細胞では、セリン・スレオニンキナーゼである、mTORの発現が亢進していることが報告されている⁴⁾。mTORはmammalian Target Of Rapamycinを短縮したもので、マクロライド系抗生物質ラパマイシンの標的分子として同定されたセリン・スレオニンキナーゼであり、細胞の分裂や成長、生存における調節因子としての役割を果たす。酵母からマウス、ヒトなどすべての哺乳類で95%以上相同な蛋白質であることから、哺乳類由来については、mammalian TORと総称されている。mTORは細胞の

増殖や代謝、血管新生にかかわる蛋白であり、嚢胞腎動物モデルではmTOR阻害薬のシロリムス⁴⁾、およびエベロリムス⁵⁾が、嚢胞の増殖、腎機能の低下、および蛋白尿を抑制することが報告されている。また、シロリムスを免疫抑制薬として腎移植に用いたADPKD患者において、腎と肝嚢胞の縮小が認められている^{4,6)}。これらの結果に基づいて計画されたmTOR阻害薬による臨床試験の結果が2010年「New England Journal of Medicine」に報告された^{7,8)}。Walzら⁷⁾は、433例のADPKDでステージ1~3の慢性腎臓病(CKD)患者($eGFR > 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)を無作為にエベロリムス群(5 mg/日)またはプラセボ群に割り付け、1年後および2年後に腎重量の変化を比較検討した。腎重量の変化(嚢胞体積の増大)は、eGFRよりも初期に腎機能の低下を示すsurrogateマーカーであることが示されている⁹⁾。

結果として、嚢胞体積の変化はエベロリムス群、プラセボ群に差がなく、また、腎重量の増加量は1年目ではエベロリムス群が102 mLに対し、プラセボ群では157 mLと統計的に有意な違いがあったが、2年目ではエベロリムス群230 mL、プラセボ群が301 mLで、この差は統計的に有意ではなかった(図1)。Serraら⁸⁾は、クレアチニンクリアランスが70 mL/min以上の患者100例をプラセボ群またはシロリムス群(2 mg/日)に無作為に割り付け、18カ月後に腎重量を検討した。腎重量の平均増加量はプラセボ群とシロリムス群で変わらなかった(97 mL vs. 99 mL)。また2つの試験ではともに、mTOR阻害薬は、eGFRによって評価される腎機能の低下に対して抑制効果を認めなかった(図2)。

mTOR阻害薬は、前臨床試験の結果からADPKDに対して嚢胞縮小とCKD進展抑制効果があると期待されたものの、この2つの臨床試験から、今後mTOR阻害薬をADPKDに検討することは現実的でなくなったと言わざるを得ない。しかしこれらの臨床試験には問題点も多く、エベロリムスは実際に腎重量の増加を1年目は有意に抑え

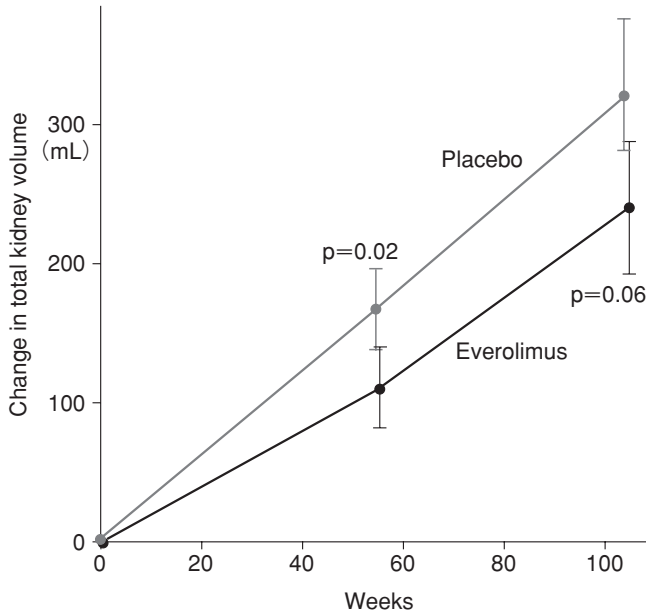


図 1 腎重量の変化量

プラセボ群はエベロリムス群より腎重量の増加量が高い傾向があるが、1年後は有意($p=0.02$)であるものの、2年後($p=0.06$)は有意差はなかった。(文献7より引用)

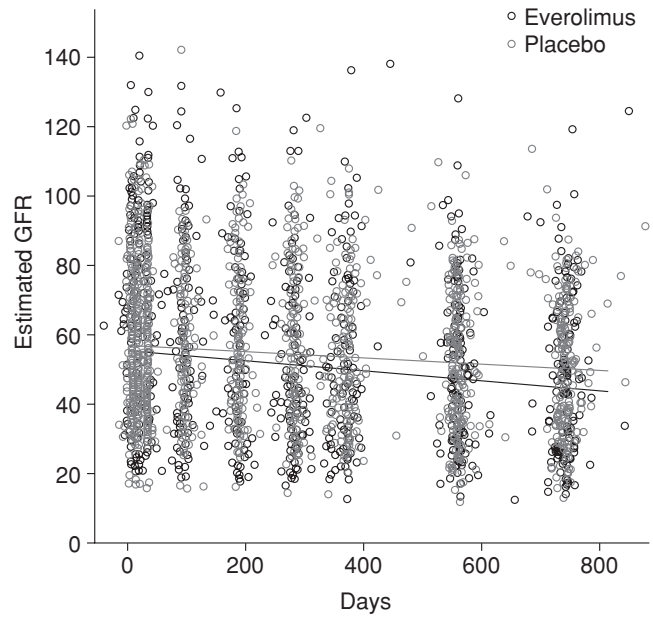


図 2 eGFR の変化量

エベロリムス群は年間 $5.5 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ eGFR が減少し、プラセボ群は $3.5 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 減少した ($p < 0.001$)。

ているが、副作用による中途脱落が多くなり、このため2年目でも実際に腎重量の増加を抑えているにもかかわらず統計的に有意な結果がみられなくなっている可能性がある(図1)。また、試験に組み込まれた患者の eGFR が $30 \sim 90 \text{ mL/min}$ とかなり幅広かったことも、薬剤の効果をみるうえで統計的に適切ではないと考えられる。一方シロリムスについては、投与量が少なかったため薬効を得るうえで十分な AUC が得られなかったことが、嚢胞増大の抑制効果がみられなかった一因かもしれない。また、嚢胞の増大により正常腎体積が減少しても個々のネフロンは hyperfiltration により eGFR は長期間保たれる³⁾ために、そもそも評価項目として eGFR は ADPKD の進行度を表わす指標としては不適切である可能性がある。

創薬では、前臨床試験で proof of concept が達成されても、最終的に第3相臨床試験で有意な結果を得られるものはきわめて少ない。腎疾患では、腎機能の低下を抑制する、あるいは腎機能を改善することにより透析療法の導入を回避あるいは延期することが一般的なアウトカムと考えられるものの、きわめてハードルが高い評価項目と言わざるを得ない。ADPKD については、嚢胞の重量や eGFR 以外に新たな重症度の surrogate となるバイオマーカーを見出し、これを評価項目として適切に計画された臨床試験が重要であると思われる。

ソマトスタチンアナログ

ADPKD 腎では cAMP 濃度が高く、バゾプレシン V_2 受容体を阻害すると、嚢胞腎動物モデルにおいて cAMP が減少し、嚢胞体積の増大と腎機能低下が抑制されることが示されている。肝嚢胞は胆管上皮より発生するが、胆管上皮には V_2 受容体は発現していない。しかしソマトスタチン受容体を活性化すると、胆管上皮細胞において cAMP 濃度が減少する。ソマトスタチンアナログであるオクトレチドをプラセボと無作為に割り付けクロスオーバーした12例の臨床試験では、6カ月間のオクトレチド投与は有意に肝重量の増加を抑制している¹⁰⁾。この治療の利点は、4週に1回の筋肉注射でよく、また比較的副作用が少ないことにある。今後大規模な第3相臨床試験が行われることが期待される。

バイオマーカー

多発性嚢胞腎は腎疾患であると同時に、嚢胞上皮細胞が増殖する観点からは良性腫瘍とも考えられる。薬剤の抗腫瘍効果は、腫瘍の体積を示す計測値で評価する (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors : RECIST 基準) ことが一般的である。嚢胞腎においても腎の体積あるいは嚢胞の体

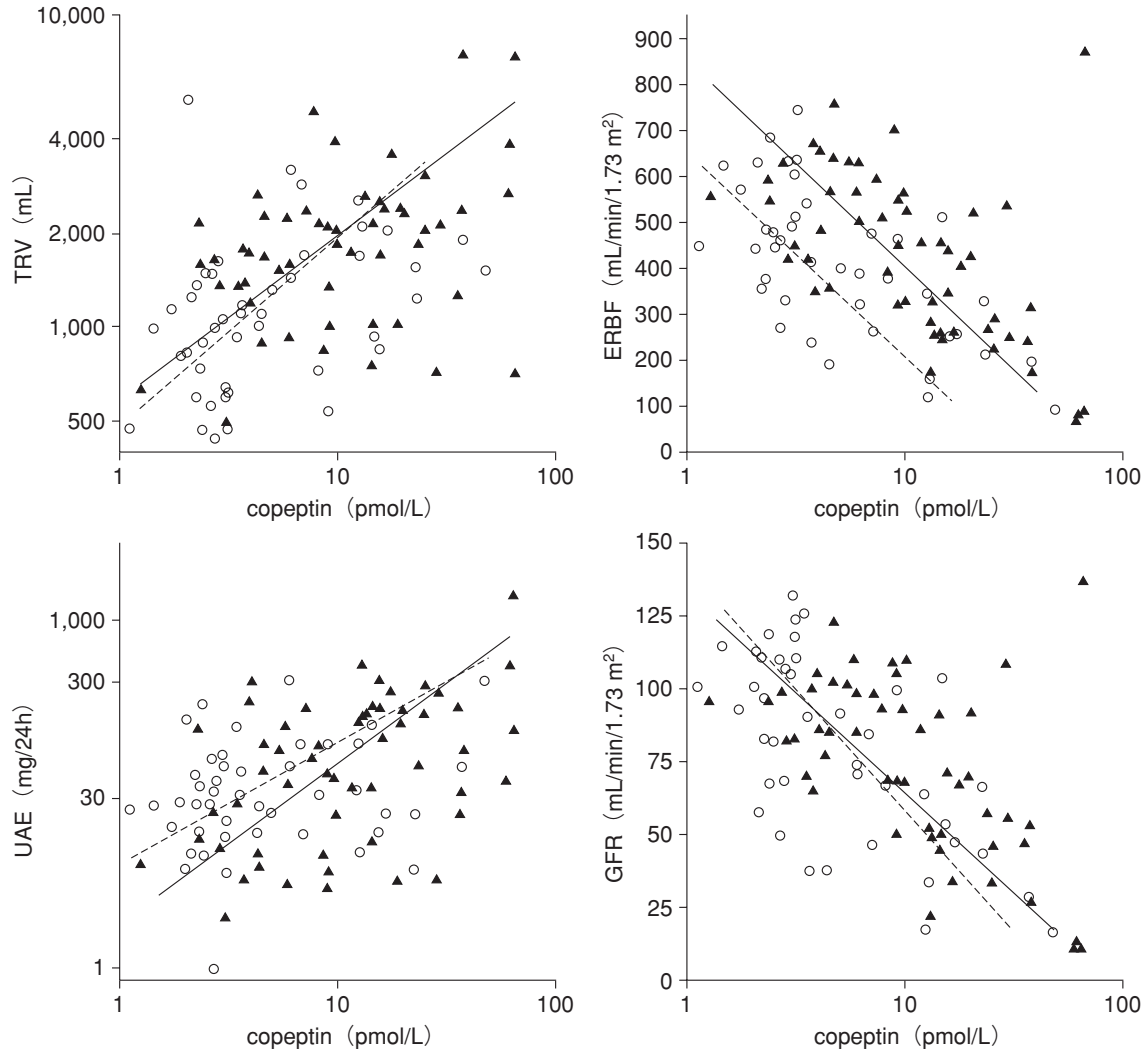


図3 Copeptin と ADPKD の重症度マーカーとの関連性

TRV：腎重量，UAE：24 時間尿中アルブミン排泄量，ERBF：有効血漿流量，男性：▲—，女性：○-----)
(文献 15 より引用)

積の推移が病態の重症度のバイオマーカーとならないか、The Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP)では体積の評価をMRIを用いて統一して検討している¹¹⁾。6年間の検討で、GFRの減少に寄与する因子としては体表面積、腎体積、および高尿浸透圧があげられている。実際に尿の浸透圧については、動物モデルで水負荷を行うと血清バゾプレシン、腎内cAMPが減少し、嚢胞の体積の増大が抑制されることが示されている¹²⁾が、ヒトにおける水負荷の長期効果を見た臨床試験はまだない。腎機能のマーカーとしては、比較的若年で腎機能が保たれている時期においても、有効腎血漿流量および糸球体濾過比が低下し、尿中アルブミン排泄量が増加していることが報告されている¹³⁾。また、血管内皮機能に関係

する酸化ストレスマーカーがCKDステージにかかわらず増加していることから、酸化ストレスの消去が治療効果を持つ可能性が示唆されている¹⁴⁾。

嚢胞の増殖にはcAMPが関与することが知られている。しかしバゾプレシンのアッセイは比較的不安定なため、ADPKDの病態との関連を示した報告はなかった。バゾプレシンの前駆体のC末端部分であるcopeptinは、血清中のバゾプレシン濃度を反映することが知られている。copeptin濃度は腎重量や尿中アルブミン量と正に相関し、eGFRと負に相関する¹⁵⁾ことから、V₂受容体阻害薬によりバゾプレシンの作用を阻害すると病態が改善する可能性がある(図3)。

新規治療薬の可能性

多発性嚢胞腎の分子生物学については最近の review を参照されたい¹⁶⁾。漢方薬(雷公藤)の成分で免疫抑制薬であるトリプトライド¹⁷⁾, PPAR- γ アゴニストのピオグリタゾン^{18,19)}, グルコシルセラミド産生を抑制する Genz-123346²⁰⁾などが治療薬としての可能性があることが指摘されている。

文 献

- Higashihara E, Nutahara K, Kojima M, et al. Prevalence and renal prognosis of diagnosed autosomal dominant polycystic kidney disease in Japan. *Nephron* 1998 ; 80 : 421-427.
- Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 2007 ; 369 : 1287-1301.
- Grantham JJ. Mechanisms of progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1997 ; 63 (Suppl) : S93-S97.
- Shillingford JM, et al. The mTOR pathway is regulated by polycystin-1, and its inhibition reverses renal cystogenesis in polycystic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 ; 103 : 5466-5471.
- Wu M, et al. Everolimus retards cyst growth and preserves kidney function in a rodent model for polycystic kidney disease. *Kidney Blood Press Res* 2007 ; 30 : 253-259.
- Qian Q, et al. Sirolimus reduces polycystic liver volume in ADPKD patients. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 631-638.
- Walz G, et al. Everolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 830-840.
- Serra AL, et al. Sirolimus and kidney growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 820-829.
- Grantham JJ, et al ; CRISP Investigators. Volume progression in polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 2122-2230.
- Hogan MC, et al. Randomized clinical trial of long-acting somatostatin for autosomal dominant polycystic kidney and liver disease. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 1052-1061.
- Torres VE, et al ; for the Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP). Potentially modifiable factors affecting the progression of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 Nov 18. [Epub ahead of print]
- Nagao S, et al. Increased water intake decreases progression of polycystic kidney disease in the PCK rat. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 2220-2227.
- Meijer E, et al. Early renal abnormalities in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 1091-1098. Epub 2010 Apr 22.
- Menon V, et al. Inflammation, oxidative stress, and insulin resistance in polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 Sep 9. [Epub ahead of print]
- Meijer E, et al. Copeptin, a surrogate marker of vasopressin, is associated with disease severity in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 Oct 7. [Epub ahead of print]
- Chapin HC, Caplan MJ. The cell biology of polycystic kidney disease. *J Cell Biol* 2010 ; 191 : 701-710.
- Leuenroth SJ, et al. Triptolide reduces cystogenesis in a model of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 1659-1662.
- Muto S, et al. Pioglitazone improves the phenotype and molecular defects of a targeted Pkd1 mutant. *Hum Mol Genet* 2002 ; 11 : 1731-1742.
- Raphael KL, et al. Effect of pioglitazone on survival and renal function in a mouse model of polycystic kidney disease. *Am J Nephrol* 2009 ; 30 : 468-473.
- Natoli TA, et al. Inhibition of glucosylceramide accumulation results in effective blockade of polycystic kidney disease in mouse models. *Nat Med* 2010 ; 16 : 788-792.