

特集：多発性嚢胞腎—最新の知見と今後の課題

## 平面内細胞極性の異常による嚢胞形成

Planar cell polarity in polycystic kidney disease

西尾 妙織

Saori NISHIO

### はじめに

常染色体優性遺伝性多発性嚢胞腎 (autosomal dominant polycystic kidney disease : ADPKD) は 1,000 人に 1 人の割合で発症する最も頻度の高い遺伝性腎疾患である。近年、嚢胞形成機序として平面内細胞極性 (planar cell polarity : PCP) の関与が報告されている。PCP とは、上皮細胞の頂部基部軸に直交する平面内に発達し、生物種を問わず広くみられる細胞極性のことであり、さまざまな組織や器官の発達に関与する。本稿では PCP の異常による嚢胞形成機序について述べる。

### 正常尿細管の伸長

正常な尿細管は径を一定に保ち伸長していくが、その過程において PCP は重要な役割を担っている<sup>1)</sup>。生後 0 日目のマウスの腎臓を細胞増殖のマーカーである proliferation cell nuclear antigen (PCNA) で染色すると、たくさんの PCNA 陽性細胞を認め、細胞増殖が非常に盛んであること

がわかるが、尿細管腔は広がることなく一定に保たれている (図 1a, b)<sup>2)</sup>。また、Tamoxifen で誘導された細胞を LacZ 染色で青く標識できる ROSA26R/Tamoxifen-Cre マウスを使用し、1 個の尿細管上皮がどのように分裂・伸長していくかを確認したところ、図 1c のように青い細胞がきれいに一列に並んでおり、尿細管上皮細胞は一方向にしか分裂していないことが確認される。これらの結果から、尿細管細胞は長軸方向にのみ細胞分裂し、尿細管径が保たれていることが示されている<sup>1,2)</sup>。

### 嚢胞形成と指向性細胞分裂 (oriented cell division) の異常

Fischer らは、実際に尿細管上皮細胞がどの方向に分裂しているかを観察するために、ラットの腎臓を集合管のマーカーである aquaporin 2 と抗ヒストン抗体である H3pS10 抗体で二重染色し、3D 画像を構築したうえで尿細管の長軸と尿細管細胞が分裂する角度の計測を行った結果、正常尿細管での細胞分裂角度は平均 11 度とほぼ長軸方向に分

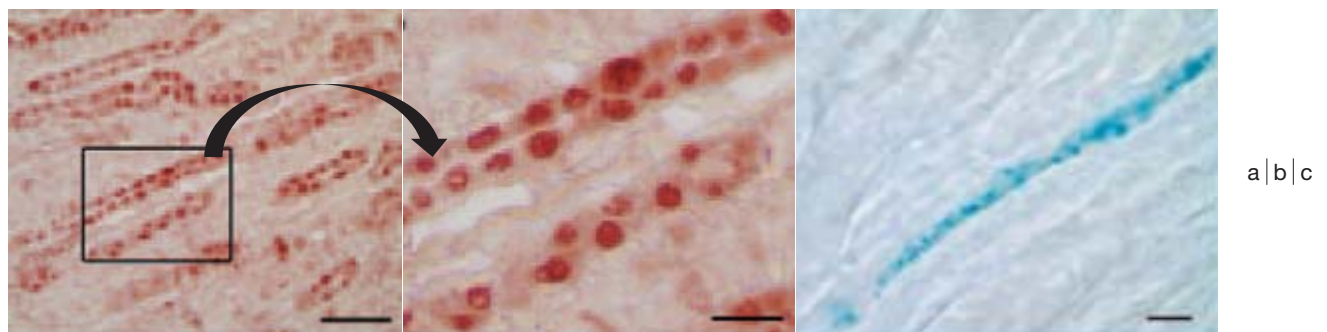


図 1 正常マウスにおける尿細管の伸長

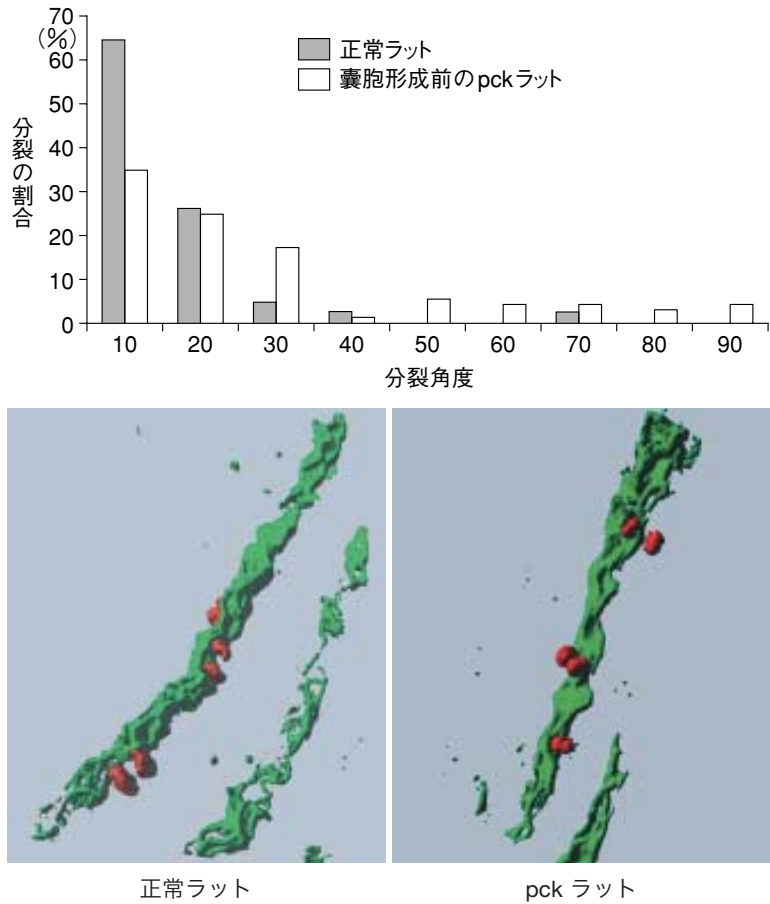


図 2 尿管における細胞分裂の角度  
(文献 1 より引用, 改変)

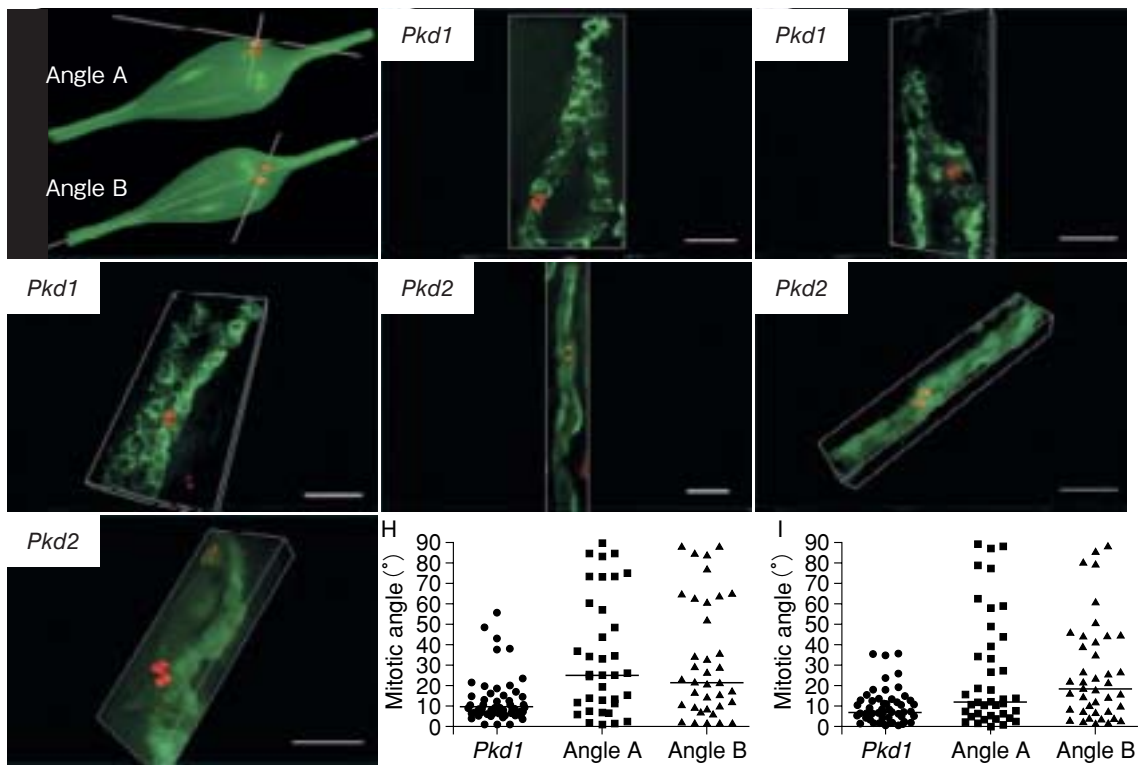


図 3 ADPKD モデルマウスの尿管拡張初期における細胞分裂の角度

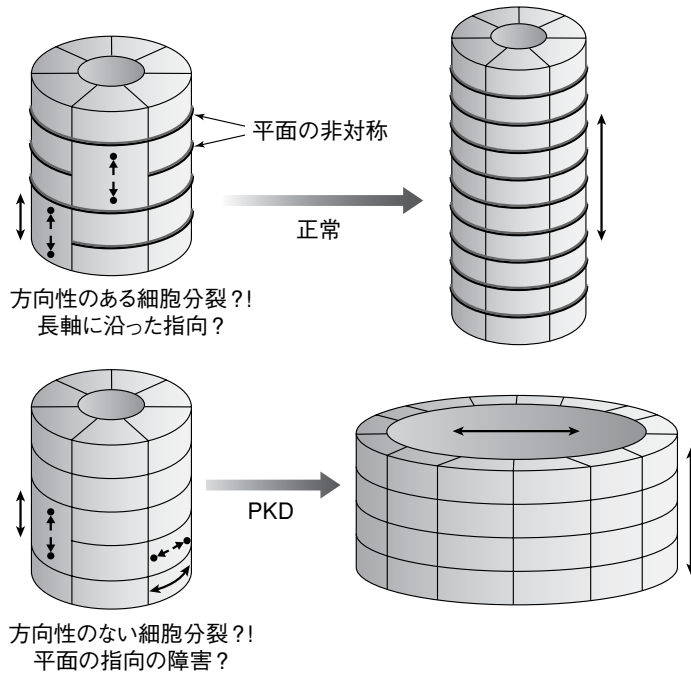


図 4 PCP 異常による嚢胞形成機序  
(文献 3 より引用, 改変)

裂していると報告している。一方、常染色体劣性遺伝性嚢胞腎のモデルである *pck* ラットの尿細管上皮の細胞分裂は長軸から大きく外れており、これにより尿細管腔が拡張していく可能性を示した(図 2)<sup>1)</sup>。Nishio らは、ADPKD モデルマウスである *Pkd1* および *Pkd2* コンディショナルノックアウトマウスでは、嚢胞形成前の尿細管では細胞分裂角度の異常はないが、嚢胞形成開始直後からは分裂する細胞のある尿細管に対する角度(Angle A)、尿細管長軸方向(Angle B)のどちらも大きく分裂角度の異常を認めており、PCP の異常は嚢胞形成のきっかけには関与しないが、嚢胞進展に重要であること報告した(図 3)<sup>2)</sup>。一方、Luyten らは他の *Pkd1* コンディショナルノックアウトマウスを解析し、嚢胞形成前から PCP の異常が認められ、嚢胞形成する尿細管上皮において PCP pathway に重要である *frizzled 3* が過剰発現していることを報告している<sup>4)</sup>。これらの結果が示すように、嚢胞形成・進展には PCP の異常が重要である。図 4 に PCP 異常による嚢胞形成機序の模式図を示す。尿細管上皮において、基底膜側あるいは管腔側の面上でどちらが尿流の上流か下流かを細胞が認識しており、正常では、この極性が保たれているために長軸方向にのみ細胞分裂し、尿細管径が保たれる。嚢胞腎では、極性が失われているため方向性のない細胞分裂が起こってしまい、尿細管腔が拡張し嚢胞が形成される<sup>3)</sup>。

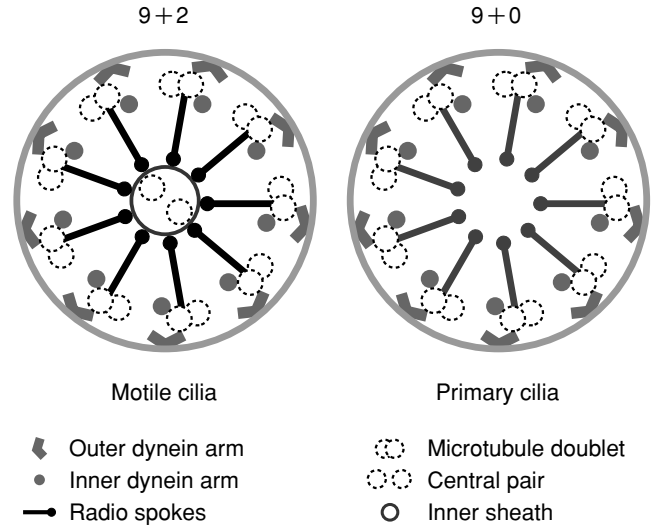


図 5 Cilia の構造 (文献 5 より引用)

### 腎臓における尿流による Wnt pathway の制御

尿細管上皮細胞には 1 本の不動性繊毛(一次繊毛, primary cilia)が存在している。primary cilia の構造は、2 本の中心微小管と 9 個の対になった周辺微小管から構成される 9+2 配列を持つ motile cilia に対し、微小管を欠き 9+0 の配列を持つ(図 5)<sup>5)</sup>。primary cilia は尿細管中の尿流を感知するセンサーとして働き<sup>6)</sup>、細胞内のシグナル伝達に関与している。この欠失や機能異常により嚢胞性腎疾患、Bardet-Biedl syndrome などの遺伝性疾患(ciliopathy; 繊毛病)が惹起されることが知られている。

Wnt は分子量約 4 万の分泌性糖蛋白質で、線虫やショウジョウバエから哺乳類に至るまで生物種を超えて保存され、初期発生や形態形成、器官形成、出生後の細胞の増殖・分化・運動などを制御する<sup>7)</sup>。Wnt シグナル経路には  $\beta$  カテニンを介して遺伝子発現を制御する  $\beta$  カテニン経路 (canonical Wnt pathway) と  $\beta$  カテニン非依存性経路 (non-canonical Wnt pathway: PCP pathway) が存在する。 $\beta$  カテニン経路では Wnt が分泌されて細胞膜上の frizzled (Fz) と共役受容体である LRP5/6 に結合すると、そのシグナルは細胞内へと伝達され、dishevelled (Dvl) は GSK3 $\beta$  依存性の  $\beta$  カテニンのリン酸化を抑制し、低リン酸化状態となった  $\beta$  カテニンはプロテアソームによる分解から免れ、細胞質内に蓄積する。その後、核内に移行した  $\beta$  カテニンは転写因子 Tcf/Lef と複合体を形成し標的遺伝子の発現を促進することによって、種々の細胞機能を制御する(図 6 左)。一方、 $\beta$  カテニン非依存性経路は Wnt 受容体 Fz と Dvl を介し

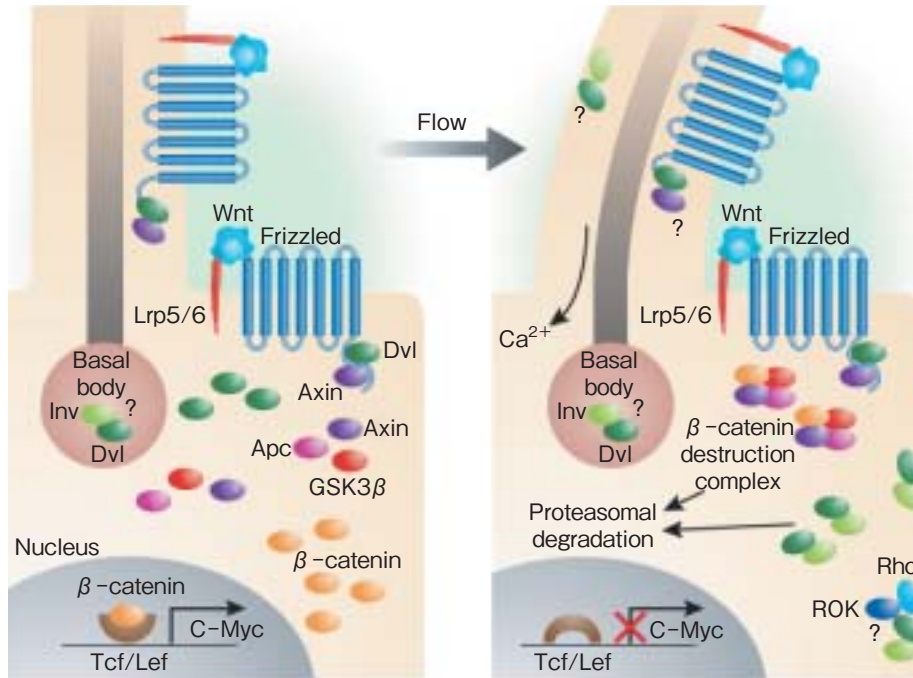


図 6 PCP pathway

(文献 3 より引用)

て、Rho ファミリーの低分子量 G 蛋白質 (GTP 結合蛋白質) を活性化し、さらに Rho 依存性リン酸化酵素 (Rho kinase) や Jun リン酸化酵素 (c-Jun N-terminal kinase : JNK) を活性化することにより、細胞の骨格や極性、運動、遺伝子発現を調節する (図 6 右)<sup>3)</sup>。Simons らは、尿流が  $\beta$  カテニン経路から  $\beta$  カテニン非依存性経路に変えるスイッチとしての役割を担っている可能性を示している<sup>8)</sup>。つまり、PCP の異常は、cilia の欠失あるいは機能異常によって尿流による  $\beta$  カテニン非依存性経路の活性化ができないことが原因の可能性はある。

### おわりに

多発性嚢胞腎の嚢胞形成機序として、PCP の異常は細胞増殖、アポトーシスなどと同様に重要な機序の一つである可能性がある。今後、更なる解析が進み治療に結びつくことを期待する。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

### 文 献

1. Fischer E, Legue E, Doyen A, Nato F, Nicolas JF, Torres V, Yaniv M, Pontoglio M. Defective planar cell polarity in polycystic kidney disease. *Nat Genet* 2006 ; 38 : 21-23.
2. Nishio S, Tian X, Gallagher AR, Yu Z, Patel V, Igarashi P, Somlo S. Loss of oriented cell division does not initiate cyst formation. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 295-302.
3. Germino GG. Linking cilia to Wnts. *Nat Genet* 2005 ; 37 : 455-457.
4. Luyten A, Su X, Gondela S, Chen Y, Rompani S, Takakura A, Zhou J. Aberrant regulation of planar cell polarity in polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 1521-1532.
5. Winyard P, Jenkins D. Putative roles of cilia in polycystic kidney disease. *Biochim Biophys Acta* 2011 ; 1812 : 1256-1262.
6. Nauli SM, Alenghat FJ, Luo Y, Williams E, Vassilev P, Li X, Elia AE, Lu W, Brown EM, Quinn SJ, Ingber DE, Zhou J. Polycystins 1 and 2 mediate mechanosensation in the primary cilium of kidney cells. *Nat Genet* 2003 ; 33 : 129-137.
7. Logan CY, Nusse R. The Wnt signaling pathway in development and disease. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2004 ; 20 : 781-810.
8. Simons M, Mlodzik M. Planar cell polarity signaling : from fly development to human disease. *Annu Rev Genet* 2008 ; 42 : 517-540.