

特集：多発性嚢胞腎—最新の知見と今後の課題

ARPKD の基礎と臨床—最新の知見

Basic research and clinical aspect in ARPKD : new insight

中西浩一 吉川徳茂

Koichi NAKANISHI and Norishige YOSHIKAWA

はじめに

多発性嚢胞腎 (polycystic kidney disease : PKD) は腎の異形成を伴わないびまん性嚢胞形成を特徴とする遺伝子疾患群である。常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) と常染色体劣性多発性嚢胞腎 (ARPKD) がある。本稿では ARPKD につき概説し、基礎研究のトピックス、わが国での ARPKD の現状について述べる。

ARPKD

ARPKD は腎集合管の拡張と、胆管の異形成および門脈周囲の線維化を含む種々の程度の肝の異常をその特徴とする¹⁾。頻度は 1 : 10,000~1 : 40,000 出生と推測されている¹⁾。遺伝子解析による診断も可能であるが、時間と費用の負担が大きく、現在のわが国では容易とは言えない。実際的には超音波所見と、同胞の本疾患既往が重要である。徴候が超音波で妊娠第 2 期に明らかになることもあるが、通常は胎生第 30 週まではわからないことが多い。本疾患の嚢胞は通常小さく、嚢胞というより集合管の拡張が主である。肉眼で確認できるものは macrocyst と呼ぶが、本疾患の嚢胞は通常直径 2 cm 以下である。びまん性に存在するため、ぼこぼことした低エコー輝度ではなく全体的に高エコー輝度になるのが特徴的であり、この認識が診断するうえで重要である¹⁾。ただし、ADPKD と鑑別が困難な嚢胞を認める場合もある。

大部分の ARPKD 患者は新生児期に症候を示す。肺の低形成を伴う児はしばしば出生直後に死亡する。乳児期以降、腎の拡大あるいは肝脾腫による腹部膨満により発見される

こともある。高血圧は乳児以降の小児期にしばしばみられ、唯一の症候のこともある。腎機能が正常な患者にもみられ、最終的にはほとんどすべての小児患者に認める。年長児においては肝線維症と門脈圧亢進症が問題となる¹⁾。今日、重症肺低形成を伴う新生児以外は長期生存が可能であることが明らかになっているが、今なお予後の評価は困難である。北米における 1990 年以降に出生した 153 例における検討では、生後 1 カ月間の死亡率が最も高く、全死亡症例 36 例中 21 例 (58%) がこの期間に死亡している²⁾。生後早期の乳児における疾患管理の改善と末期腎不全治療の進歩により、さらに予後が改善されることが期待される。

基礎研究のトピックス

ARPKD の原因遺伝子 *PKHD1* は染色体 6p21.1~p12 に存在する。多彩な臨床像にもかかわらず単一遺伝子が原因であることが連鎖解析により示されている¹⁾。*PKHD1* は巨大な遺伝子で fibrocystin/polyductin (FPC) をコードする^{3,4)}。この蛋白は細胞膜を 1 回貫通するレセプター様蛋白と考えられている。近年、PKD 遺伝子産物の局在が調べられた結果、PKD1, PKD2, ARPKD の 3 つのヒト PKD の原因遺伝子蛋白が一次繊毛とその関連構造物に関与していることが明らかにされ、ARPKD と ADPKD に共通の病態生理が存在する理論的根拠となっている⁵⁾。これらの遺伝子産物の局在は一次繊毛関連のみでなく、細胞-細胞間あるいは細胞-基質間、さらに小胞体にも存在する^{6,7)}。したがって、PKD 関連遺伝子群の変異により、一次繊毛を含めた広い意味で細胞が外界の情報を関知するセンサーが破綻をきたし、その結果引き起こされる細胞病理により本疾患が発症すると考えられる (図)。ADPKD と ARPKD の両者に共通する嚢胞性上皮細胞の病態 (細胞表現型) を表に示す。これ

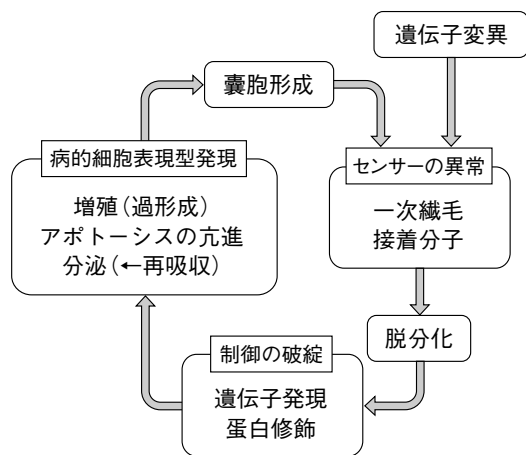


図 PKD の病態生理(仮説)

らの特徴は発達早期の上皮細胞の表現型に似ている。すなわち、発達上の見地からすると、嚢胞形成は増殖亢進が正常分化を凌駕した異常な管腔形成の状態と言える⁷⁾。PKHD1 同定の発端となった ARPKD オースロガスモデルである PCK ラットの表現型は ADPKD に似ているが、遺伝形式は劣性形式であり、ARPKD と ADPKD の病態の共通点を考慮するうえで興味深い。PKD の病態に一次繊毛が関与しているという事実は間違いなく、繊毛機能の破綻がいかに嚢胞などを引き起こすかについてさまざまな知見が得られている。それらの詳細は別稿に譲る。

一方、ARPKD と ADPKD の違いに注目し、PKD の病態を洞察することもできる。同じ一次繊毛関連分子の遺伝子変異が原因でありながら、遺伝形式が劣性と優性と異なること、尿細管の嚢胞形成部位が明らかに異なることなどが、PKD の病態解明の糸口になるかもしれない。ADPKD の嚢胞形成が比較的ネフロン全体に分布しているのに対し、ARPKD では胎生早期を除き集合管に限局している^{1,8)}。このことは、ARPKD 発症において、遺伝子変異だけではなく個々の細胞の持つ特性が嚢胞形成に大きく関与していることを示し、ネフロンの構成細胞それぞれの細胞表現型に注目することは重要と考えられる。

近位尿細管と集合管にはさまざまな違いがあるが、大きく捉えると、近位尿細管上皮は比較的間葉系の形質を有し、一方、集合管上皮はより上皮系の形質を有している。PKD の病的尿細管上皮の共通表現型である、増殖、分泌、細胞外基質異常の誘導という3つの出来事を一挙に説明できる細胞表現型の変化を考慮すると、上皮-間葉移行(epithelial-mesenchymal transition: EMT)が候補となる。われわれはこのような発想から、ARPKD オースロガスモデル PCK

表 PKD の嚢胞性尿細管上皮細胞の表現型

- 1) 脱分化(de-differentiation)
- 2) 極性の消失
- 3) 細胞-細胞外基質間, 細胞-細胞間接着の変化
- 4) 過形成とアポトーシスの増加
- 5) 分泌(正常では吸収が主)

ラットの尿細管細胞における EMT を検討し、その間接的傍証を示した⁹⁾。EMT の存在については、その定義が多様であることなどにより、多くの疾患、モデル、病態で論争的となっている。EMT が PKD における普遍的病態かどうかは不明であるが、EMT と解釈するかは別として、PCK ラットではそれに近い細胞表現型の変化は観察される。PKD の原因遺伝子変異により最終的に誘導されるアポトーシスなどの不都合を回避するための生体反応が細胞表現型の変化であり、病態の本質に関与しているのではないかと推測される。

PKHD1 同定後の ARPKD の基礎研究は大きく3つに分類できる。1) PKHD1 遺伝子とその産物の機能・疾患発症機序解析, 2) ARPKD モデルによる薬物治療実験, 3) その他, である。1) では他の PKD 遺伝子やそれらの産物との関連も研究され、ARPKD 遺伝子・蛋白と ADPKD 遺伝子・蛋白の関連、すなわち、両者の共通病態の根拠が少しずつ明らかにされつつある。治療実験では、その修飾により新規の治療ターゲットとなるような病態の解明が含まれる。そのほかにはオースロガスや PKD 遺伝子改変モデルではないが、一次繊毛関連遺伝子が原因である CPK マウスなどの ARPKD モデルによる病態解析が含まれる。

これまでに polycystin-2(PC2)は FPC と複合体を形成することが示されており、FPC は PC2 の Ca イオンチャンネル制御に不可欠である^{10,11)}。また、PC2 は PC1 にも制御されている。Pkhdl1/Pkdl1 トランス変異モデルで表現型の重篤化がみられ、Pkd1 は片アレルの変異でも ARPKD モデルに影響を及ぼすことが示されている¹²⁾。Pkhdl1 ホモ変異モデルでは、遺伝子レベルの変化を伴わず蛋白レベルで PC2 の減少を引き起こしている¹³⁾。これらの事実から、3つの PKD 遺伝子・蛋白が共通の病態に関与していることは間違いないが、それぞれの蛋白の必要閾値や遺伝子の状態は微妙であり、その調節は複雑である。例えば、FPC 発現が90%落ちて、PC2 や FPC/PC2 が減少しないモデルもある¹¹⁾。概して Pkhdl1 ノックアウトは疾患を発症しにくく、Pkd2 ノックアウトとは明らかに異なる。最近、3つの PKD 遺伝子に加えて2つの多発性肝嚢胞遺伝子がネットワー

クを構成し病態に関与するという報告がなされた¹⁴⁾。そのなかで、PC1/PC2 複合体において PC1 は律速的役割を担い、肝嚢胞関連遺伝子変異による PC1 の発現量依存的に嚢胞形成がなされることが確認された¹⁴⁾。さらに、*Pkhd1* 変異もその PC1 減弱による嚢胞形成に影響を与えた¹⁴⁾。

薬物治療実験では、これまで示されていた EGFR 阻害薬に加え、Src 阻害薬¹⁵⁾、20-HETE 合成阻害薬¹⁶⁾、PPAR- γ アゴニストであるピオグリタゾン¹⁷⁾などが PCK ラットの腎と肝の病変に有効であると示されている。

わが国での ARPKD の現状

わが国の難病対策における調査研究推進の中心的事業である「難治性疾患克服研究事業」の対象 130 疾患に PKD は含まれる。そのなかで腎泌尿器疾患では、IgA 腎症、急速進行性糸球体腎炎、難治性ネフローゼ症候群と PKD の対策が 4 本の柱として積極的に取り組まれている。その事業の一環として、PKD については厚生労働省進行性腎障害調査研究班多発性嚢胞腎分科会により「多発性嚢胞腎診療指針 2010」(<http://www.jsn.or.jp/guideline>)が作成されている。本指針では、診療指針としては初めて ARPKD についても記載された。ARPKD は ADPKD と比較して頻度は少ないものの、一般に考えられるほど稀ではなく、生後早期に死亡する最重症例から年長児で発見される非典型例まで多彩な臨床像を呈する。そのため、ARPKD についても広く啓発されることが望まれる。本指針により一層 ARPKD に対する理解が深まることが期待される。

このような取り組みがなされているが、今なおわが国での ARPKD の正確な頻度の把握は困難である。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業の疫学調査(福島県立医科大学 渡辺毅教授)では、2008 年から 2010 年度にかけて日本腎臓学会指定研修施設を中心とするわが国の腎疾患診療の基幹診療科を対象に郵送によるアンケート調査が実施され、この 3 年間で 111 例の ARPKD 患者が把握されたと報告されている。また、2009 年度新規受療者数は 40 例であった(<http://mhlw-grants.niph.go.jp/>)。正確な頻度の推定は困難であるが、わが国でも相当数の患者が存在することを示唆している。さらに、日本腎臓学会が推進する患者登録システム(J-RBR/J-KDR)、および、厚生労働省進行性腎障害調査研究班の PKD 前向き調査により更なる情報が得られることが期待される。ARPKD は初期診断が産科で行われ、新生児専門施設(NICU)で管理されることが多いことを考慮すると、それらの関連諸学会と連携しないと確

実な情報は得られない。最終的には国家レベルの登録あるいは調査が望まれる。

ARPKD は出生直後に重篤な症状を呈することが多く、完全な肺低形成では生存不可能である。しかし、そのような症例を確実に認識し、次子の診療につなげることが重要である。その点におけるわが国の実情を正確に示すデータはない。近年、胎児超音波の普及により、出生直後に死亡するような重症 ARPKD 患者ではほぼ確実に診断されるはずであり、その児の転帰は不幸であったとしても、次子に健児を得るための積極的介入の可能性は模索されるべきである。そのためには、患児の確実な診断が重要であり、遺伝子診断は意義がある。厚生労働省は、平成 23 年度より、「健康長寿社会実現のためのライフイノベーションプロジェクト」の一環として、「次世代遺伝子解析装置を用いた難病の原因究明、治療法開発プロジェクト」を開始した。本研究事業は、次世代遺伝子解析装置を用いて集中的に稀少難治性疾患の遺伝子解析を行い、早期に原因究明、遺伝的診断手法の確立、治療法の開発に取り組んでいくことを目標に設立された。このプロジェクトは、平成 23 年度より開始したばかりの研究事業であり、難治性疾患克服研究事業の各研究班との密接な連携を目指している。そのなかで、より効率的な遺伝子解析を目指すとともに、各研究班の臨床研究と連携することにより、新規の治療法開発につながることを目標としている。これらは現状では研究班ベースの事業であるが、恒常的に維持され、ARPKD の遺伝子診断が必要なときに確実になされる体制が確立されることが望まれる。

PKD 診療指針では「一般的に ADPKD の診断を目的とした遺伝子検査は行わない」と記載されており、それは適切だと考えられる。一方、ARPKD は事情が異なる。致死的状态を生直後から呈する頻度が高いこと、相対的に患者数が少ない(稀少疾患である)ことなどから、遺伝子診断の意義は大きい。ARPKD の臨床像が非常に多彩であることに加え、いわゆる種々の織毛病が ARPKD とよく似た臨床像を呈することがあり、遺伝子診断による確定診断が重要な意味を持つ場合がある。つまり、ARPKD として診断・管理されている症例の一部は、実は ARPKD ではない可能性を念頭に置く必要がある。

おわりに

ARPKD を取り巻く状況は、国際的にもわが国においても確実に進歩しつつある。今後は基礎研究と臨床研究が両

輪となり、さらにより良い理解と診療がもたらされることが期待される。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. Dell KM, Sweeney WE, Avner ED. Polycystic kidney disease. In : Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N (eds) *Pediatric Nephrology*, 6th ed. Heidelberg : Springer, 2009 : 849-887.
2. Guay-Woodford LM, Desmond RA. Autosomal recessive polycystic kidney disease : the clinical experience in North America. *Pediatrics* 2003 ; 111 : 1072-1080.
3. Ward CJ, Hogan MC, Rossetti S, Walker D, Sneddon T, Wang X, Kubly V, Cunningham JM, Bacallao R, Ishibashi M, Milliner DS, Torres VE, Harris PC. The gene mutated in autosomal recessive polycystic kidney disease encodes a large, receptor-like protein. *Nat Genet* 2002 ; 30 : 259-269.
4. Onuchic LF, Furu L, Nagasawa Y, Hou X, Eggermann T, Ren Z, Bergmann C, Senderek J, Esquivel E, Zeltner R, Rudnik-Schöneborn S, Mrug M, Sweeney W, Avner ED, Zerres K, Guay-Woodford LM, Somlo S, Germino GG. PKHD1, the polycystic kidney and hepatic disease 1 gene, encodes a novel large protein containing multiple immunoglobulin-like plexin-transcription-factor domains and parallel beta-helix 1 repeats. *Am J Hum Genet* 2002 ; 70 : 1305-1317.
5. Quinlan RJ, Tobin JL, Beales PL. Modeling ciliopathies : Primary cilia in development and disease. *Curr Top Dev Biol* 2008 ; 84 : 249-310.
6. Torres VE, Harris PC. Mechanisms of disease : autosomal dominant and recessive polycystic kidney diseases. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006 ; 2 : 40-55.
7. Sweeney WE Jr, Avner ED. Molecular and cellular pathophysiology of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Cell Tissue Res* 2006 ; 326 : 671-685.
8. Nakanishi K, Sweeney WE Jr, Zerres K, Guay-Woodford LM, Avner ED. Proximal tubular cysts in fetal human autosomal recessive polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2000 ; 11 : 760-763.
9. Togawa H, Nakanishi K, Mukaiyama H, Hama T, Shima Y, Sako M, Miyajima M, Nozu K, Nishii K, Nagao S, Takahashi H, Iijima K, Yoshikawa N. Epithelial-to-mesenchymal transition in cyst-lining epithelial cells in an orthologous PCK rat model of autosomal-recessive polycystic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011 ; 300 : F511-520.
10. Wu Y, Dai XQ, Li Q, Chen CX, Mai W, Hussain Z, Long W, Montalbetti N, Li G, Glynn R, Wang S, Cantiello HF, Wu G, Chen XZ. Kinesin-2 mediates physical and functional interactions between polycystin-2 and fibrocystin. *Hum Mol Genet* 2006 ; 15 : 3280-3292.
11. Wang S, Zhang J, Nauli SM, Li X, Starremans PG, Luo Y, Roberts KA, Zhou J. Fibrocystin/polyductin, found in the same protein complex with polycystin-2, regulates calcium responses in kidney epithelia. *Mol Cell Biol* 2007 ; 27 : 3241-3252.
12. Garcia-Gonzalez MA, Menezes LF, Piontek KB, Kaimori J, Huso DL, Watnick T, Onuchic LF, Guay-Woodford LM, Germino GG. Genetic interaction studies link autosomal dominant and recessive polycystic kidney disease in a common pathway. *Hum Mol Genet* 2007 ; 16 : 1940-1950.
13. Kim I, Fu Y, Hui K, Moeckel G, Mai W, Li C, Liang D, Zhao P, Ma J, Chen XZ, George AL Jr, Coffey RJ, Feng ZP, Wu G. Fibrocystin/polyductin modulates renal tubular formation by regulating polycystin-2 expression and function. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 455-468.
14. Fedeles SV, Tian X, Gallagher AR, Mitobe M, Nishio S, Lee SH, Cai Y, Geng L, Crews CM, Somlo S. A genetic interaction network of five genes for human polycystic kidney and liver diseases defines polycystin-1 as the central determinant of cyst formation. *Nat Genet* 2011 ; 43 : 639-647.
15. Sweeney WE Jr, von Vigier RO, Frost P, Avner ED. Src inhibition ameliorates polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 1331-1341.
16. Park F, Sweeney WE Jr, Jia G, Akbulut T, Mueller B, Falck JR, Birudaraju S, Roman RJ, Avner ED. Chronic blockade of 20-HETE synthesis reduces polycystic kidney disease in an orthologous rat model of ARPKD. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009 ; 296 : F575-582.
17. Yoshihara D, Kurahashi H, Morita M, Kugita M, Hiki Y, Aukema HM, Yamaguchi T, Calvet JP, Wallace DP, Nagao S. PPAR-gamma agonist ameliorates kidney and liver disease in an orthologous rat model of human autosomal recessive polycystic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011 ; 300 : F465-474.