

脂質異常を伴う腎疾患 リポ蛋白糸球体症における新たな展開

The new evolution in lipoprotein glomerulopathy

斉藤 喬雄*¹ 松永 彰*² 中島 衡*³

Takao SAITO, Akira MATSUNAGA, and Hitoshi NAKASHIMA

はじめに

リポ蛋白糸球体症 (lipoprotein glomerulopathy : LPG) をわれわれが発見したのは 1986 年であるが、ほぼ同時期に見出された 5 症例との検討を重ね、第 31 回日本腎臓学会学術総会 (1988 年) で疾患概念を公表し、1989 年に英文誌に掲載した¹⁾。同様の症例について、Watanabe らも報告している²⁾。LPG は、腎生検の組織所見で、いわゆるリポ蛋白血栓による糸球体血管腔の著しい拡張により発見されたが、脂質生化学上、血清アポ蛋白 E (アポ E) 高値を示す III 型類似の脂質異常症を呈することが明らかとなった³⁾。さらに、アポ E 遺伝子の分析により、ヘテロ接合体の新しいアポ E 変異が発見され、遺伝的素因の関与が知られるようになった^{4,5)}。しかし、発症しても脂質異常がない場合やアポ E 変異を有しても未発症の保因者があり、LPG の発症にはアポ E 変異による脂質異常以外にもさまざまな要因があると考えられる。最近、症例報告を含む臨床研究や動物実験などにより、病因や発症機序が徐々に解明され、有効な治療も示されるようになった。われわれはいくつかの総説でこれらの点を紹介してきたが^{6~9)}、ここでは、最新の研究を中心に、腎障害と脂質異常症の関係を解くうえで重要と思われる知見について述べる。

LPG 症例の分布と創始者効果

1988 年における概念の公表以来、まず、東日本を中心に国内各地で症例が報告され、その後岡山県までの西日本で

も症例が知られるようになった。海外でも、香港を含む中国、台湾など東アジアの諸国からの症例報告があり、さらに、フランスやイタリア、米国から白人における症例も報告され、現在までの報告数は約 150 例に及んでいる。

APOE-Sendai (Arg145Pro)⁴⁾ や *APOE*-Kyoto (Arg25Cys)⁵⁾ など LPG に特有の変異が知られてから、*APOE* 遺伝子の DNA シークエンス分析はほぼ必須の検査項目となってきた。われわれが中心になって分析した結果に国内外からの報告を加えると、LPG117 例で分析が行われているが¹⁰⁾、LPG にかかわる *APOE* 遺伝子変異は 15 種に達し多型性を呈している (表 1)¹¹⁾。そのなかで、代表的なのはやはり *APOE*-Sendai と *APOE*-Kyoto であるが、前者は東日本に局限して分布し、特に山形県および宮城県の北部の狭い地域に多くみられる。これに対して、後者は東日本から西日本に至る国内の各地域でみられるほか、中国や台湾、さらにはフランス、米国の白人例など、異なる国や人種にまたがって広く分布している¹⁰⁾。最近、Toyota ら¹²⁾ が *APOE*-Sendai の遺伝様式を検討するために、9 家系における 13 例の LPG 症例のハプロタイプを調査し、1 人の創始者からの変異による創始者効果である可能性を示した。これに対して、Hu ら¹³⁾ は、中国四川省の狭い地域における 31 家系で、*APOE*-Kyoto の変異を有する 35 例の LPG 症例と 28 例の未発症保因者を見出し、やはり創始者効果による遺伝の可能性を指摘した。LPG と関連する 2 つの代表的なアポ E 変異の創始者効果について、ほぼ同時期に発表されたことは興味深い。

APOE-Kyoto の世界的分布について、四川省の創始者からの伝搬なのか、それぞれ異なる地域で *APOE*-Kyoto の変異が新たに起きたのかは、各地域のハプロタイプを検討しない限り結論づけられない。しかし、茶や菓の伝搬で知ら

*1 福岡大学医学部総合医学研究センター *2 同 臨床検査医学

*3 同 腎臓・膠原病内科学

表 1 各国におけるアポ E 遺伝子解析 LPG 症例

APOE 変異	日本	中国	香港	台湾	米国	フランス	イタリア	計
APOE-Sendai	25	0	0	0	0	9	0	25
APOE-Kyoto	6	39	0	1	2	1	0	49
APOE-Tokyo/Maebashi	2	5	0	0	0	0	0	7
APOE-Guanzhou	0	4	0	0	0	0	0	4
APOE-Chicago	2	0	0	0	1	0	0	3
APOE-Osaka/Kurashiki	2	0	0	0	0	0	0	2
APOE2(古典型)	2	0	0	0	0	0	0	2
その他の APOE 変異*	5	0	1	0	1	0	1	8
APOE 変異なし	0	17	0	0	0	0	0	16
計	44	65	1	1	4	1	1	117

*APOE-Tsukuba, APOE-Okayama, APOE-Kanto, APOE1(156-173 欠損), APOE5 (Glu3Lys)(以上日本), APOE-Hong Kong(香港), APOE-Las Vegas, (米国), APOE-Modena(イタリア)各 1 例を含む。

れるように、中国では古くから世界各地との人的交流が盛んであったと考えられるので、創始者効果による世界的分布については今後も検討すべき問題である¹⁰⁾。

アポ E 構造と腎障害

LPG ではⅢ型高脂血症に類似した脂質異常症を呈することが多く³⁾、それによる二次的な腎障害も否定できないが、アポ E 変異がもたらすアポ蛋白構造の変化が、糸球体でリポ蛋白血栓の形成に直接かかわっている可能性も大きい。特に、APOE-Sendai, APOE-Chicago(Arg147Pro), APOE-Guangzhou(Arg150Pro), APOE-Osaka/Kurashiki(Arg158Pro)のように、アルギニンからプロリンへの置換は蛋白質のαヘリックス構造を弛緩させて LDL 受容体結合部位を大きく変形し(図 1)、糸球体におけるリポ蛋白のクリアランスを低下させると考えられる。これまで、糸球体内皮における親和性の上昇や LDL 受容体を介したクリアランスの低下を示す研究¹⁴⁾があったが、最近、Georgiadou ら¹⁵⁾は、詳細な生化学的分析により、このようなプロリン変異体が熱力学的に不安定で、球状蛋白粒子は形成できるものの、アポ E の N 末端が開大することを示した。彼らは、このような変化から、アポ E が蛋白三次構造の変性として知られるモルテン・グロビュール様構造を呈して凝集しやすくなり、LPG に共通の病因になりうるのではないかと述べている。

一方、APOE-Kyoto に関しては、変異の部位が LDL 受容体結合部位ドメインとは離れているが、結合率の低下が Matsunaga ら⁵⁾により示されている。しかし、アルギニンからシステインへの置換は、アポ E では最もありふれた変異

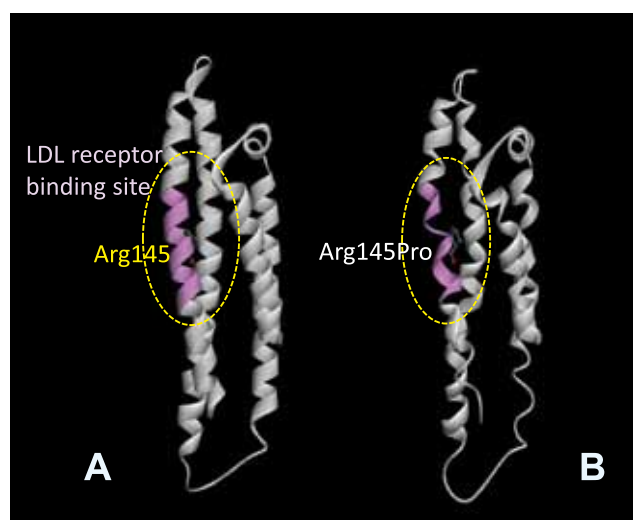


図 1 分子動力学計算による APOE-Sendai の立体構造の変化 野生型(A)と比較して、LDL 受容体結合位置のαヘリックス構造が変形していることから(B)、受容体との親和性が変化した可能性が考えられる。

であり、LPG と無関係であることも少なくない。ただ、変異部位が蛋白の表面に露出しており、蛋白分子の変異部分同士が S-S 結合などを行って、凝集塊を形成する可能性が考えられる(図 2)。このほかにも多型性を示す多くの変異体が LPG にかかわっていることを前にも記したが(表 1)¹¹⁾、その機序については仮説の域を出ない。

マクロファージの活性化障害

これまで、アポ E 変異と LPG のかかわりについて述べてきたが、家系内調査では未発症の保因者が少なくないことが知られていた。このような遺伝上の浸透率低下は、前

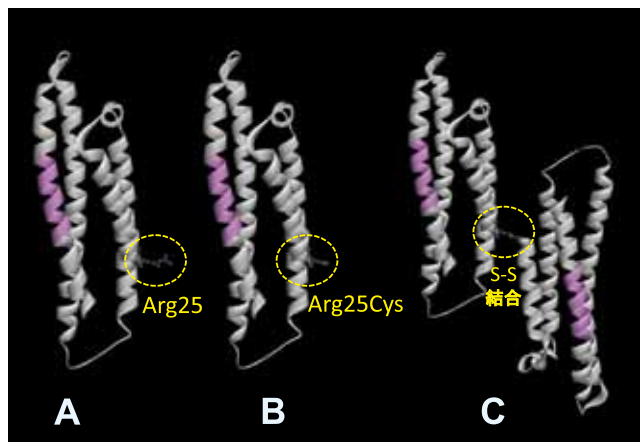


図 2 分子動力学計算による *APOE-Kyoto* の立体構造の変化野生型(A)と比較し、変異体(B)には大きな変形がみられないが、変異部分が表面に露出しており、S-S結合(C)により凝集をきたしやすい可能性がある。

述の Toyota ら¹²⁾や Hu ら¹³⁾の研究で明確になった。また、中国の南京からは、LPG17例についてアポ E 遺伝子の全シーケンスを調べても変異が見つからなかったという報告¹⁶⁾もあり、アポ E 変異以外の要因が LPG の発症にかかわっていることも考えられる。動物実験では、アポ E ノックアウトマウスに *APOE-Sendai* ベクターを導入した場合、LPG 様の変化が生じることを Ishigaki ら¹⁷⁾が発表した。Ishimura ら¹⁸⁾の追試では、この場合にも未発症のマウスが存在することが示されており、臨床研究と同様に、LPG 発症にかかわるアポ E 変異以外の要因が指摘された。

Kanamaru ら¹⁹⁾は、正常アポ E を有する Fc γ 受容体 (FcR γ) ノックアウトマウスに近交系マウスの脾臓細胞を注入して Graft-Versus-Host (GVH) 反応を試みたところ、LPG 類似の組織所見を観察し、その理由として、リポ蛋白の処理を行うマクロファージの機能不全を示唆した。Miyahara ら²⁰⁾は、この GVH 反応で、野生型マウスの糸球体に増加する CD68 陽性マクロファージが、LPG を示す FcR γ ノックアウトマウスの場合には増加しないこと、特にスカベンジャー受容体の発現を示す CD36 の陽性率がきわめて低いことを、免疫組織学的所見や腎の転写レベルにより明らかにした。さらに Ito ら²¹⁾は、アポ E と FcR γ のダブルノックアウトマウスに新たにヒトアポ E を注入したところ、高トリグリセリド(TG)血症と LPG の発症がみられたが、このマウスから採取されマクロファージでは培養液中で脂肪取り込みやサイトカイン産生などの機能が有意に低下していたと報告した。

これまで、ヒトの腎組織観察や実験結果から、脂質異常

症ではマクロファージがスカベンジャー化して酸化 LDL を取り込み、粥状動脈硬化の機序と同様に糸球体硬化も進展させると考えられてきた²²⁾。しかし、ここに述べた実験結果からは、LPG の発症要因としてマクロファージの機能不全がかかわっており、糸球体障害にマクロファージが抑制的に働く可能性が示唆される。また臨床的にも、ヒトのマクロファージ機能不全を示す CD36 欠損症で、高 TG 血症など脂質異常症を示すことが知られている一方²³⁾、マクロファージの FcR のような Fc 結合能を介して、 γ グロブリンを吸着するプロテイン A 吸着療法が LPG に有効だったとの報告があり²⁴⁾、動物実験の結果を裏付けるものとして興味深い。

リポ蛋白を構成するアポ E は LDL 受容体に結合し、リガンドとして血中のリポ蛋白の濃度を安定化する働きがあるほか、抗酸化作用や抗炎症作用などを呈し、体内のホメオスターシスの一端を担っているといわれている²⁵⁾。アポ E の 75% は肝臓で合成されるが、残りはマクロファージや脂肪組織で合成される²⁶⁾。最近の研究では、マクロファージから産生されるアポ E は少量であっても、高脂血症や動脈硬化を抑制するうえで非常に有効であるといわれている²⁷⁾。最近、マクロファージがその機能によっていくつか分類されることが明らかになった。LPG の発症について、アポ E 異常とどの種のマクロファージの機能不全が関連するのか不明ではあるが、相互関係を仮説として図 3 に示した。この方面における今後の展開が期待される。

高 TG 血症と治療効果

これまで記したように、LPG の発症にはアポ E 異常によるリポ蛋白変性が糸球体に直接かかわっている可能性が高い。しかし、多くの症例が高 TG 血症の目立つ III 型脂質異常症を呈しており、そのことが LPG の発症や進行にかかわるといわれている。実験的にも、LPG を示すモデルでは高 TG 血症が明らかである^{17,21)}。事実、高 TG 血症を改善するフィブラートを主体とする治療が、臨床的に蛋白尿の減少や消失をもたらし、経時的腎生検でも組織所見を改善することが、国内からの多くの症例報告で示された(表 2)^{28~31)}。また、Hu ら¹³⁾による多数の *APOE-Kyoto* 例の研究では、平均 3 年以上の観察で、フェノフィブラート使用群が非使用群に比較して、腎予後、生命予後とも有意に上回ったとしている。以上の結果は、LPG に対するフィブラートの有効性を示すだけでなく、TG リッチ・リポ蛋白が危険因子となりうる慢性腎臓病(CKD)の治療法を示唆するう

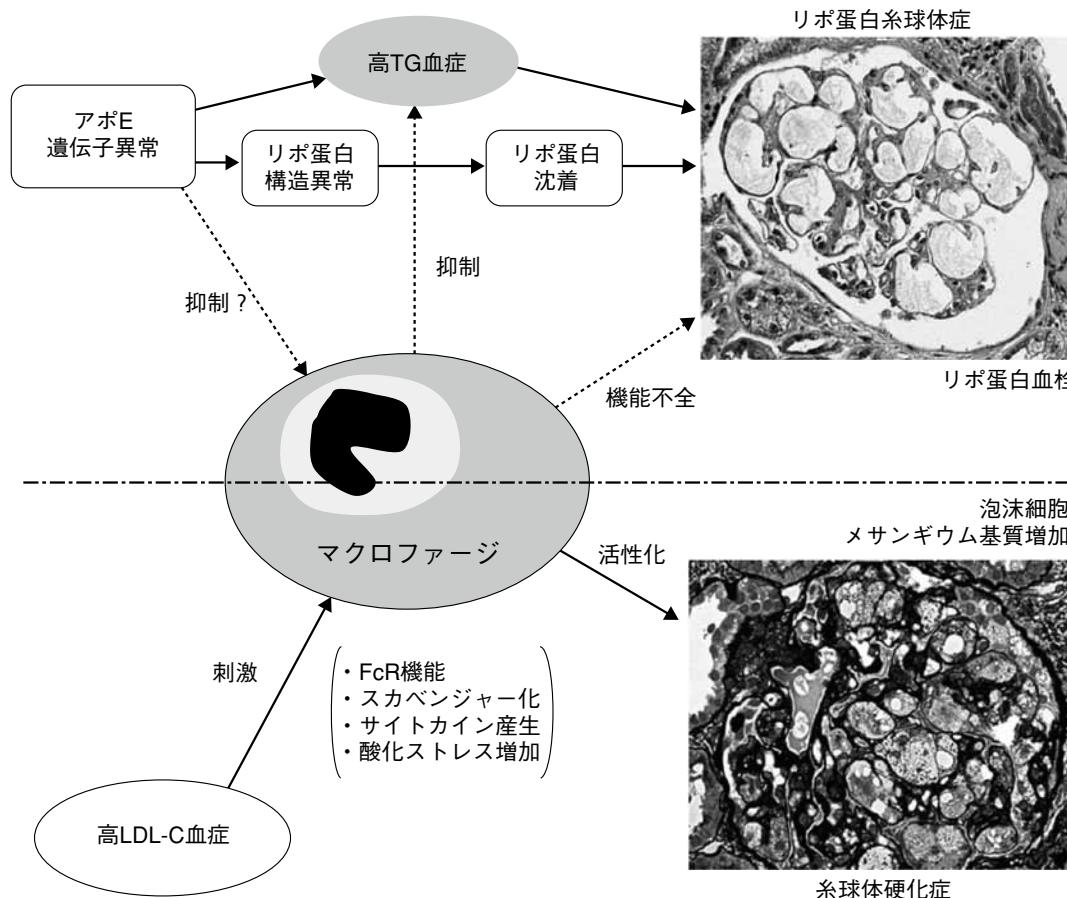


図 3 リポ蛋白糸球体症と高コレステロール血症による糸球体硬化症の発症機序の比較(仮説)

表 2 フィブラートを主体とした治療報告(経時的腎生検施行例)

発表者(文献番号) 症例(年齢, 性別)	治療開始前検査値		治療内容と結果	腎生検所見
	尿蛋白/ 血清 Cr	血清 TG/TC or LDL-C*		
leiri N, et al(28) (36 歳, 女)	4~6/0.58	357/222	フェノフィブラート 300 mg, ニセリトロール 750 mg, イコサペンタ酸 1.8 g, プロブコール 500 mg にて 11 カ月後寛解	11 カ月後の経時的腎生検で, リポ蛋白血栓は消失
Arai T, et al(29) (30 歳, 女)	24/0.7	135/209	プラバスタチン 10 mg で尿蛋白増加後, ベザフィブラート 400 mg にて 2 年後尿蛋白 1 g に減少	2 年後の経時的腎生検で, リポ蛋白血栓は完全に消失
Kinomura M, et al (30) (20 歳, 女)	0.9/0.57	152/261	プラバスタチンでは血清脂質は改善したが, むしろ尿蛋白は増加。ベザフィブラート 400 mg, イコサペンタノン酸 1.8 g で 6 週後に尿蛋白消失	1 年後の経時的腎生検で, リポ蛋白血栓は消失
Matsunaga A, et al (31) (7 歳, 女)	2.05/0.2	103/119*	プロブコール 150 mg, エナラプリル 10 mg, ジピリダモール 25 mg で 4 年間効果なし。ベザフィブラート 200 mg, アトルバスタチン 5 mg, バルサルタン 40 mg で 3 年後, 尿蛋白 0.25~0.5 g	最終時点での経時的腎生検で, 1/5 の糸球体に軽度のリポ蛋白血栓がある程度

Cr : クレアチニン, TG : トリグリセリド, TC : 総コレステロール, LDL-C : LDL コレステロール
単位 : 尿蛋白 g/day, 血清検査値はすべて mg/dL

えでも有意義である。ただし、腎機能低下例では禁忌となる腎排泄型のフィブレートは、使用が制限されるので、TG リッチ・リポ蛋白を抑制できる危険性が少ない薬剤の開発が強く望まれる。

おわりに

特異的な組織像の症例報告をきっかけに LPG は発見されたが、国内のみならず海外の優れた研究により病態が明らかになってきた。これらの研究成果は、脂質異常症がかかわる腎障害全般について、その機序の解明にも貢献するものと思われるので、更なる発展を期待したい。

謝辞

この総説で記したわれわれの研究の一部は、科学研究費基盤研究 #10670982, #14571043, #16590806, #18590917, #21591049 によった。分子動力学計算によるアポ E 変異体立体構造の作成 (図 1, 2) は、味の素株式会社イノベーション研究所、田上宇乃氏、石川弘紀氏、山田尚之氏によった。ご協力に深謝する。

本稿の一部は、WCN2013 Satellite Symposium “Kidney and Lipids” で発表した。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文献

- Saito T, Sato H, Kudo K, Oikawa S, Shibata T, Hara Y, Yoshinaga K, Sakaguchi H. Lipoprotein glomerulopathy: glomerular lipoprotein thrombi in a patient with hyperlipoproteinemia. *Am J Kidney Dis* 1989; 13: 148-153.
- Watanabe Y, Ozaki I, Yoshida F, Fukatsu A, Itoh Y, Matsuo S, Sakamoto N. A case of nephrotic syndrome with glomerular lipoprotein deposition with capillary ballooning and mesangiolysis. *Nephron* 1989; 51: 265-270.
- Oikawa S, Suzuki N, Sakuma E, Saito T, Namai K, Kotake H, Fujii Y, Toyota T. Abnormal lipoprotein and apolipoprotein pattern in lipoprotein glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 553-558.
- Oikawa S, Matsunaga A, Saito T, Sato H, Seki T, Hoshi K, Hayasaka K, Kotake H, Midorikawa H, Sekikawa A, Hara S, Abe K, Toyota T, Jingami H, Nakamura H, Sasaki J. Apolipoprotein E Sendai (arginine145→proline): a new variant associated with lipoprotein glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 820-823.
- Matsunaga A, Sasaki J, Komatsu T, Kanatsu K, Tsuji E, Moriyama K, Koga T, Arakawa K, Oikawa S, Saito T, Kita T, Doi T. A novel apolipoprotein E mutation, E2 (Arg25Cys), in lipoprotein glomerulopathy. *Kidney Int* 1999; 56: 421-427.
- Saito T, Sato H, Oikawa S. Lipoprotein glomerulopathy—A new aspect of lipid induced glomerular injury—. *Nephrology* 1995; 1: 17-24.
- Saito T, Oikawa S, Sato H, Sasaki J. Lipoprotein glomerulopathy: renal lipidosis induced by novel apolipoprotein E variants. *Nephron* 1999; 83: 193-201.
- Saito T, Ishigaki Y, Oikawa S, Yamamoto TT. Role of apolipoprotein E variants in lipoprotein glomerulopathy and other renal diseases. *Clin Exp Nephrol* 2001; 5: 201-208.
- Saito T, Matsunaga A, Oikawa S. Impact of lipoprotein glomerulopathy on the relationship between lipids and renal diseases. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 199-211.
- Saito T, Matsunaga A. Lipoprotein glomerulopathy may provide a key to unlock the puzzles of renal lipidosis. *Kidney Int* 2013 (in press).
- 齊藤喬雄. 脂質代謝異常による腎障害—リポ蛋白糸球体症からの展開—. 富野康日己, 柏原直樹, 成田一衛 (編) *Annual Review 腎臓* 2013, 東京: 中外医学社, 2013: 274-281.
- Toyota K, Hashimoto T, Ogino D, Matsunaga A, Ito M, Masakane I, Degawa N, Sato H, Shirai S, Umetsu K, Tamiya G, Saito T, Hayasaka K. A founder haplotype of APOE-Sendai mutation associated with lipoprotein glomerulopathy. *J Hum Genet* 2013; 58: 254-258.
- Hu Z, Huang S, Wu Y, Liu Y, Liu X, Su D, Tao Y, Fu P, Zhang X, Peng Z, Zhang S, Yang Y. Hereditary features, treatment, and prognosis of the lipoprotein glomerulopathy in patients with the APOE Kyoto mutation. *Kidney Int* 2013 [Epub ahead of print].
- Hoffmann M, Scharnagl H, Panagiotou E, Banghard W, Wieland H, März W. Diminished LDL receptor and high heparin binding of apolipoprotein E2 Sendai associated with lipoprotein glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 524-530.
- Georgiadou D, Stamatakis K, Efthimiadou EK, Kordas G, Gantz D, Chroni A, Stratikos E. Thermodynamic and structural destabilization of apoE3 by hereditary mutations associated with the development of lipoprotein glomerulopathy. *J Lipid Res* 2013; 54: 164-176.
- Chen S, Liu ZH, Zheng JM, Zhang X, Li LS. A complete genomic analysis of the apolipoprotein E gene in Chinese patients with lipoprotein glomerulopathy. *J Nephrol* 2007; 20: 568-575.
- Ishigaki Y, Oikawa S, Suzuki T, Usui S, Magoori K, Kim DH, Suzuki H, Sasaki J, Sasano H, Okazaki M, Toyota T, Saito T, Yamamoto TT. Virus-mediated transduction of apolipoprotein E (ApoE)-Sendai develops lipoprotein glomerulopathy in ApoE-deficient mice. *J Biol Chem* 2000; 275: 31269-31273.
- Ishimura A, Watanabe M, Nakashima H, Ito K, Miyake K, Mochizuki S, Ishigaki Y, Saito T. Lipoprotein glomerulopathy induced by ApoE-Sendai is different from glomerular lesions in aged apoE-deficient mice. *Clin Exp Nephrol* 2009; 13: 430-437.
- Kanamaru Y, Nakao A, Shirato I, Okumura K, Ogawa H, Tomino Y, Ra C. Chronic graft-versus-host autoimmune disease in Fc receptor gamma chain-deficient mice results in lipo-

- protein glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13 : 1527-1533.
20. Miyahara Y, Nishimura S, Watanabe M, Ito K, Nakashima H, Saito T. Scavenger receptor expressions in the kidneys of mice with lipoprotein glomerulopathy. *Clin Exp Nephrol* 2012 ; 16 : 115-121.
 21. Ito K, Nakashima H, Watanabe M, Ishimura A, Miyahara Y, Abe Y, Yasuno T, Ifuku M, Sasatomi Y, Saito T. Macrophage impairment produced by Fc receptor gamma deficiency plays a principal role in the development of lipoprotein glomerulopathy in concert with apoE abnormalities. *Nephrol Dial Transplant* 2012 ; 27 : 3899-3907.
 22. Ricardo SD, van Goor H, Diamond JR. Hypercholesterolemia and progressive kidney disease : the role of macrophages and macrophage-derived products. *Contrib Nephrol* 1997 ; 120 : 197-209.
 23. Yamamoto N, Ikeda H, Tandon NN, Herman J, Tomiyama Y, Mitani T, Sekiguchi S, Lipsky R, Kralisz U, Jamieson GA. A platelet membrane glycoprotein (GP) deficiency in healthy blood donors : Naka- platelets lack detectable GPIV (CD36). *Blood* 1990 ; 76 : 1698-1703.
 24. Xin Z, Zhihong L, Shijun L, Jinfeng Z, Huiping C, Caihong Z, Daxi J, Leishi L. Successful treatment of patients with lipoprotein glomerulopathy by protein A immunoabsorption : a pilot study. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 864-869.
 25. Linton MF, Atkinson JB, Fazio S. Prevention of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice by bone marrow transplantation. *Science* 1995 ; 267(5200) : 1034-1037.
 26. Basu SK, Brown MS, Ho YK, Havel RJ, Goldstein JL. Mouse macrophages synthesize and secrete a protein resembling apolipoprotein E. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981 ; 78 : 7545-7549.
 27. Atkinson RD, Coenen KR, Plummer MR, Gruen ML, Hasty AH. Macrophage-derived apolipoprotein E ameliorates dyslipidemia and atherosclerosis in obese apolipoprotein E-deficient mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008 ; 294 : E284-290.
 28. Ieiri N, Hotta O, Taguma Y. Resolution of typical lipoprotein glomerulopathy by intensive lipid-lowering therapy. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 41 : 244-249.
 29. Arai T, Yamashita S, Yamane M, Manabe N, Matsuzaki T, Kiri-yama K, Kanayama Y, Himeno S, Matsuzawa Y. Disappearance of intraglomerular lipoprotein thrombi and marked improvement of nephrotic syndrome by bezafibrate treatment in a patient with lipoprotein glomerulopathy. *Atherosclerosis* 2003 ; 169 : 293-299.
 30. Kinomura M, Sugiyama H, Saito T, Matsunaga A, Sada K, Kanzaki M, Takazawa, Maeshima Y, Yanai H, Makino H. A novel variant apolipoprotein E Okayama in a patient with lipoprotein glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant* 2008 ; 23 : 751-756.
 31. Matsunaga A, Furuyama M, Hashimoto T, Toyoda K, Ogino D, Hayasaka K. Improvement of nephrotic syndrome by intensive lipid-lowering therapy in a patient with lipoprotein glomerulopathy. *Clin Exp Nephrol* 2009 ; 13 : 659-662.