

第4回腎臓セミナー・Nexus Japan プロシーディング

シンポジウム：腎臓の構造と機能異常

髄質嚢胞性腎疾患の遺伝子異常と形態変化

Gene mutation and morphological changes of MCKD and ADTKD

北村 博司

Hiroshi KITAMURA

はじめに

髄質嚢胞性腎疾患 (medullary cystic kidney disease : MCKD) は常染色体優性遺伝を背景に進行性の尿細管間質障害を示す疾患群である。典型的には10歳代から腎機能が低下し、中高年にて末期腎不全に至る。近年、MCKD およびその類縁疾患は遺伝子解析が進み、責任遺伝子に基づいた疾患分類に見直され、常染色体優性尿細管間質性腎疾患 (autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease : ADTKD) という概念の下に整理された。ADTKD は責任遺伝子の異なるいくつかの疾患から成り、家族歴、臨床所見、病理所見に加え、遺伝子異常が証明されれば診断は確定する。しかし、原因遺伝子が特定される症例は必ずしも多くはなく、家族歴が明らかではない孤発例も存在するなど、診断に難渋する場合も少なくない。

本稿では、MCKD との関連を念頭に置きつつ ADTKD の概略について触れたのち、ADTKD に展開する組織像の特徴とその診断への可能性について言及する。

MCKD と ADTKD

MCKD はネフロン癆 (nephronophthisis : NPHP) と一括りにされ、しばしば NPHP-MCKD complex と呼称されてきた。それは、両疾患ともに慢性進行性の尿細管・間質障害を呈する遺伝性疾患で、尿濃縮力の低下を背景に多飲、多尿を示すなど、表現型が類似していることによる。しかし、MCKD は常染色体優性遺伝、NPHP は常染色体劣性遺伝と

遺伝形式が違うほか、責任遺伝子や好発年齢なども異なる。近年では、NPHP は ciliopathy と称されるように、繊毛関連の異常であることが判明し、MCKD と NPHP とは全く別の病態であることが明らかとなっている。

MCKD は MCKD1 と MCKD2 に垂分類されており、MCKD1 と MCKD2 はいずれも常染色体優性遺伝を示すものの、腎不全に至る年齢、責任遺伝子、変異蛋白、腎外症状などが異なる (表1)。「髄質嚢胞」と呼称されているものの、いずれの疾患も必ずしも腎髄質に嚢胞は認められず、あったとしても髄質のみに限局するわけではない。そのため、疾患名と所見の間に齟齬があり、少なからず誤解を招いてきた。MCKD2 については、uromodulin-associated kidney disease や uromodulin storage disease などとさまざまな名称で呼ばれてきた。さらに、家族性若年性高尿酸血症腎症 (familial juvenile hyperuricemic nephropathy : FJHN) という小児期より高尿酸血症と尿細管・間質障害を呈する家族性疾患との異同が問題とされるなど、MCKD という疾患概念や名称にはいささか混乱を認めてきた。1990年代後半より MCKD ならびにその類縁疾患は遺伝子解析が進み、変異遺伝子が次々と明らかとなっている。UMOD が MCKD と

表1 髄質嚢胞性腎疾患 (MCKD) の亜型

亜型	遺伝形式	ESRD への進行	遺伝子	変異蛋白	腎外症状
MCKD1	AD	62年	MUC1	Mucin	
MCKD2	AD	32年	UMOD	Uromodulin	高尿酸血症 痛風

AD : 常染色体優性遺伝

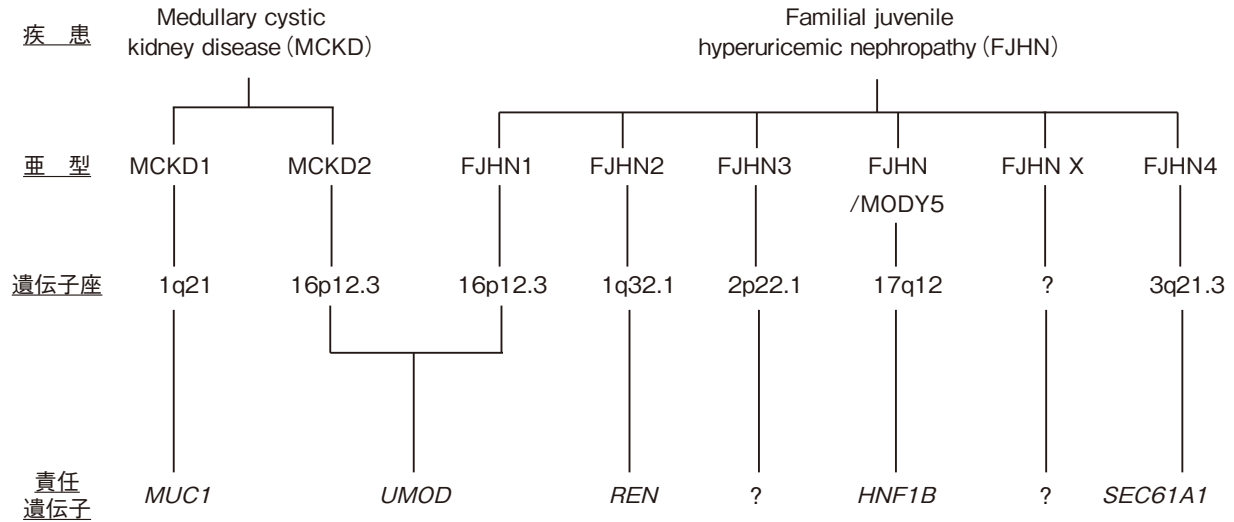


図1 MCKDとFJHN(文献1より引用, 改変)

FJHN1, *MUC1* が MCKD1, *REN* が FJHN2, *HNF1B* が FJHN/MODY5 (maturity-onset diabetes of the young 5) と各疾患の責任遺伝子が同定されており, さらに 2016 年には FJHN4 は *SEC61A* の異常であることも追加報告されている。その結果, 責任遺伝子の観点から MCKD と FJHN の異同が判明し, 両疾患の立ち位置が明確化された(図1)¹⁾。このような現状を背景に, 2015 年に KDIGO より ADTKD という新たな疾患概念のもとに再整理が行われた²⁾。

ADTKD の臨床所見と病理所見

ADTKD は *UMOD*, *MUC1*, *REN*, *HNF1B* の遺伝子異常に基づく疾患群より成る²⁾。最も新しい *SEC61A* 異常による ADTKD³⁾ は, KDIGO からの報告が出た時点では同定されていないため, KDIGO のレポートには含まれていない。各疾患は ADTKD-*UMOD*, ADTKD-*MUC1*, ADTKD-*REN*, ADTKD-*HNF1B* と ADTKD と責任遺伝子を併せて呼称するとされており, MCKD や FJHN などの名称は使用しない。遺伝子解析が行われていないか, 異常遺伝子が判明していない場合は, ADTKD-NOS と分類される。責任遺伝子の差異により疾患ごとにいくつかの特徴的な臨床所見を呈するものの, いずれの疾患も尿濃縮力の低下を背景に多飲・多尿が見られ, 尿所見異常の乏しい慢性進行性の腎機能障害を呈し, 最終的に末期腎不全に至る(表2)²⁾。腎病理所見も疾患による差異は乏しく, 髄質を中心に出現する尿細管の萎縮, 間質線維化, 尿細管基底膜の肥厚・多層化, 尿細管の微小嚢胞様拡張などが主体となる(表3)²⁾。

表2 ADTKD の臨床所見

- ・常染色体優性の遺伝形式
- ・尿濃縮力障害に基づく夜尿・多尿
- ・進行性の腎機能障害
- ・乏しい尿沈渣異常
- ・アルブミン尿/蛋白尿は軽度〜なし
- ・病初期に高度の高血圧なし
- ・TIN をきたすような薬剤の使用なし
- ・超音波にて腎サイズは正常ないし小型

TIN: 尿細管間質性腎炎 (文献2より引用)

表3 ADTKD の組織所見

- ・尿細管萎縮
- ・間質線維化
- ・尿細管基底膜の肥厚, 層状化
- ・時に尿細管の拡張・小嚢胞
- ・蛍光抗体法にて免疫グロブリン, 補体陰性

(文献2より引用)

KDIGO により提唱された ADTKD の診断基準²⁾では, 臨床所見, 病理所見, 常染色体優性遺伝を示す家族歴, 遺伝子異常が必要となる(表4)。常染色体優性遺伝を示す家族歴がある場合には, 慢性進行性の腎機能障害に加え, 尿所見異常に乏しいなど, 表2に示す特徴的な臨床所見を認めれば ADTKD 疑いとなる。家族歴がない場合でも, 前述の2つの所見に加え, 病理所見や高尿酸血症や糖尿病, 性器

表4 ADTKDの診断基準

A. 疑い

常染色体優性型の家族歴あり

- ・慢性腎臓病(CKD)
- ・ADTKDによく認める臨床所見

家族歴なし

- ・CKD
- ・ADTKDによく認める臨床所見
- ・ADTKDによく認める病理所見
- ・腎外症状-MODY5, 膝萎縮, 性器異常(HNF1B)
若年からの高尿酸血症, 痛風(UMOD)

B. 確実

- ・常染色体優性型の家族歴あり
- ・ADTKDによく認める病理所見1個以上
- ・遺伝子異常(UMOD, MUC1, REN, HNF1B)

(文献2より引用, 改変)

異常などの腎外症状が確認できればADTKD疑いと診断することができる。孤発例もこの基準により、「疑い」と判断することができるが、over diagnosisを避けるために、腎生検にて尿細管間質に病変の主体があることを確認することが重要とされている。ADTKDの確定診断には、家族歴と病理所見、臨床所見では不十分で、遺伝子の変異を確定することが必須となる。したがって、ADTKDの診断には遺伝子情報がカギを握る。しかし、遺伝子変異が判明する症例は必ずしも多くはなく、特にMUC1の変異を検出することは容易ではない⁴⁾。患者が多く、遺伝子解析の技術が比較的確立しているとされているUMODの遺伝子解析においても、解析した136症例中、UMOD遺伝子の変異が判明したのは23症例のみで、8割ほどの症例は原因遺伝子が不明であったとされている⁵⁾。遺伝子異常が不明であるのは、変異が未知のものである場合や遺伝子解析法の技術的な検出限界などに起因しており、KDIGOの分類にてADTKD-NOSを設けているのも遺伝子変異が不明な症例が少なくないためと思われる。

ADTKDの診断において遺伝子変異が判明すれば診断は確定するが、遺伝子異常が不明な場合は診断に難渋することも少なくない。組織所見を診断の突破口にしたいところであるが、ADTKDに認める病理所見は非特異的な変化が主体で診断的価値は乏しいとされている。

ADTKD診断と病理所見

表3に示すように、ADTKDに認める組織変化は尿細管、

間質を中心に展開する。間質性腎炎や良性腎硬化症などの他の疾患にも認める所見が主体で疾患特異性に欠けているため、病理所見は診断の決め手とはならないとされている。しかし、近年、遺伝子異常に基づく変異蛋白に対する免疫染色(以下、免染)が診断に有益であるとの報告が相次いでいる。

ADTKD-UMODでは、遠位尿細管上皮の小胞体内にuromodulinが異常集積し、尿細管上皮にアポトーシスが誘導され、腎嚢胞、尿細管萎縮がもたらされるといわれている⁶⁾。免染にてuromodulinを染色すると、正常では遠位尿細管の管腔面と胞体に淡く染色されるのみであるが、ADTKD-UMODの患者では胞体全体に塊状に染色される。Onoeらは、uromodulinの免染を用いてADTKD-UMODの確定診断を行っている。3,786例の腎生検症例のうち、進行性の腎機能障害にもかかわらず尿所見異常が軽微かつ高尿酸血症などを示す15症例についてuromodulinの免染を行ったところ、3例が遠位尿細管に強陽性を示した。さらに、生検後フォローアップが可能であった2症例については遺伝子解析を行って遺伝子変異を確認しており、変異蛋白の免染からADTKD-UMODの確定診断の可能性を報告している⁷⁾。ADTKD-MUC1についても変異蛋白の尿細管への異常集積が確認されている。ADTKD-MUC1は責任遺伝子が長い間不明であったが、2013年にKirbyらにより、MUC1のvariable-number tandem repeats(VNTRs)内にシトシンが1塩基挿入されるフレームシフト変異が明らかにされた⁴⁾。彼らはフレームシフト変異による変異蛋白(MUC1-fs)に対する抗体を作製して免染を行い、ADTKD-MUC1患者では正常とは異なり尿細管の細胞内にMUC1-fsが発現することを確認している。その後、MUC1-fsに対する免染の報告^{8~10)}が次々と出され、Knaupらは遺伝子解析によらない、腎組織への免染を用いた診断の可能性について言及している¹⁰⁾。さらに、腎生検による組織採取を行わず、尿中の尿路上皮細胞を用いた免染での診断が報告されている¹¹⁾。尿中の尿路上皮細胞に対してMUC1-fsを染色すると、正常例では全く染色されないが、ADTKD-MUC1患者では上皮の胞体に強陽性を示す。尿中への脱落細胞を使用するため、腎生検を行えない末期腎不全患者や腎機能障害などがなく腎生検をためらうような軽症ないし早期の患者に対しても検査を行い、ADTKD-MUC1の診断に至ることができる。非侵襲的な方法と免染を組み合わせた画期的な方法であり、ADTKD-MUC1の診断に向けた新たな展開を示している。

一方、光顕所見は疾患特異性の低いもののみで、特徴的

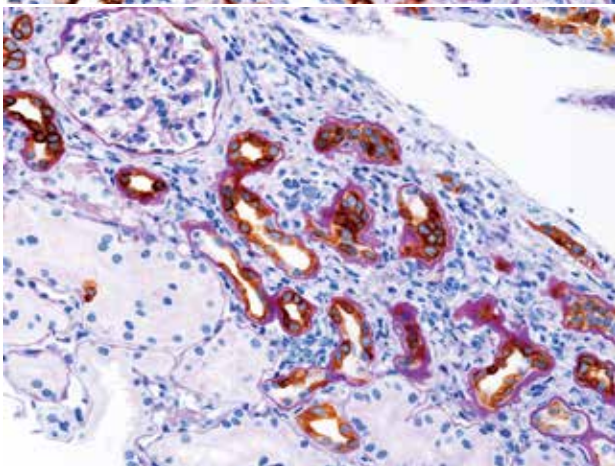
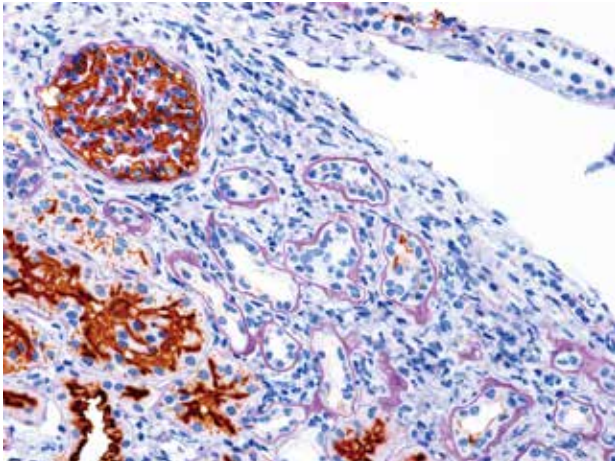
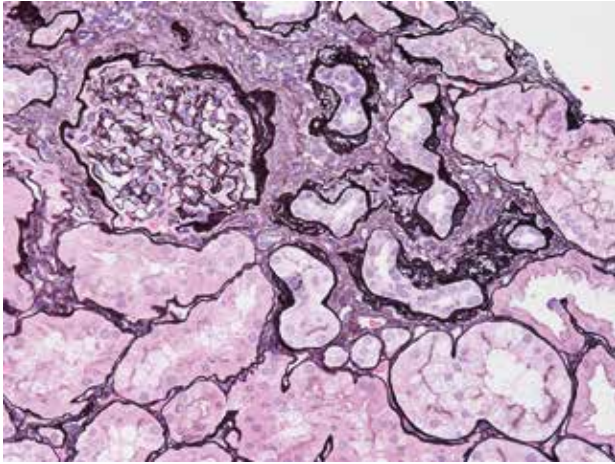


図2 ADTKD-*MUC1* 患者の腎生検所見

- a: 間質の線維化を背景に尿管基底膜は不規則な多層化を呈し、bleb 状ないし小憩室状に外側に突出する。
 b, c: 基底膜に変化を示す尿管上皮の胞体は、CD10 陰性、CK7 陽性を示す。(b: CD10, c: CK7)

な所見はないのであろうか。図2に示す症例は、30代男性で遺伝子解析にて*MUC1*の遺伝子異常が判明している。腎生検時、Cr 1.35 mg/dLと腎機能障害を示しているが、蛋白

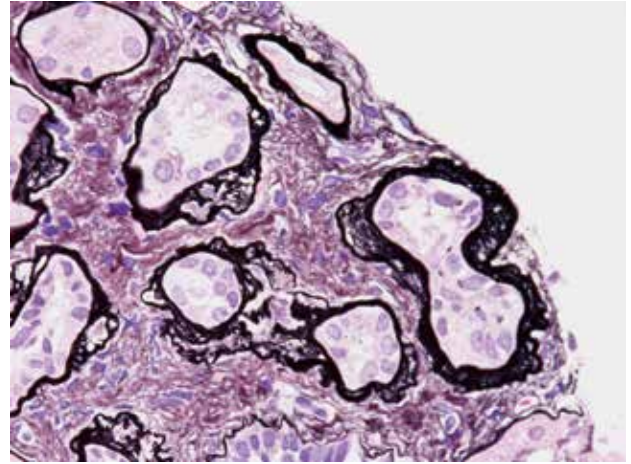


図3 ADTKDに認める遠位尿管の不規則な多層化
 “Irregular splitting TBM (ISTBM)”

尿、血尿ともに陰性であった。家族歴に特徴があり、父ならびに父方の祖父、父の同胞が30代から60代に慢性腎不全となり透析導入、父方の従妹にも腎機能障害を認めており、腎機能障害を示す常染色体優性遺伝の家族歴を有している。本例の腎生検では間質の線維化を背景に尿管基底膜(TBM)の不規則な多層化やbleb状ないし小憩室状の突出を認める(図2a)。近位尿管にはこれらの変化は認められず、病変は遠位尿管を中心に展開している。尿管の分節に対する免疫染色においても、TBMに病変を呈する尿管はCD10陰性、CK7陽性を示しており、病変は遠位尿管主体であることが明らかである(図2b, c)。TBMの肥厚などの変化は良性腎硬化症やさまざまな腎炎の終末期でネフロン脱落に伴いしばしば出現する。その際の病変の主体は近位尿管であり、かつ、病変を呈する尿管では上皮の胞体は萎縮が進行している。ADTKDに認める尿管の変化は遠位尿管を中心に認め、胞体は必ずしも萎縮していない点で、大きく異なっている。ADTKDに認める間質尿管の変化は非特異的な変化で、疾患特異性が乏しいとされているが、遺伝子変異が確定している症例を記載している論文^{9,13})や成書¹⁴)に掲載されている図譜のなかに、このような所見を認めることは少なくない。ADTKDに認める遠位尿管のTBMの不規則な多層化、“Irregular splitting TBM (ISTBM)”(図3)はADTKDを示唆する特異性の高い病理所見ではないかと考えられる。

ADTKDに出現する病理形態変化は必ずしも非特異的とは言えず、遠位尿管を中心に広がるTBMの不規則な多層化(ISTBM)や遺伝子変異に基づく異常蛋白に対する免

染などの病理所見は ADTKD の診断への一助になる可能性が示唆される。今後は、ADTKD に認める免染所見や光顕所見について、遺伝子変異が確立した症例を集積し検証することが必要である。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. Bleyer AJ, Kmoch S. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease : of names and genes. *Kidney Int* 2014 ; 86 : 459-461.
2. Eckardt KU, Alper SL, Antignac C, Bleyer AJ, Chauveau D, Dahan K, Deltas C, Hosking A, Kmoch S, Rampoldi L, Wiesener M, Wolf MT, Devuyt O. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease : diagnosis, classification, and management - A KDIGO consensus report. *Kidney Int* 2015 ; 88 : 676-683.
3. Bolar NA, Golzio C, Žinva M, Hayot G, Hemelrijk CV, et al. Heterozygous loss-of-function SEC61A1 mutations cause autosomal-dominant tubulo-interstitial and glomerulocystic kidney disease with anemia. *Am J Hum Genet* 2016 ; 99 : 174-187.
4. Kirby A, Gnirke A, Jaffe DB, Baresova V, Pochet N, et al. Mutation causing medullary cystic kidney disease type 1 lie in a large VNTR in MUC1 missed by massively parallel sequencing. *Nat Genet* 2013 ; 45 : 299-303.
5. Bollée G, Dahan K, Flamant M, Morinière V, Pawtowski A, Heidet L, Lacombe D, Devuyt O, Pirson Y, Antignac C, Knebelmann B. Phenotype and outcome in hereditary tubulointerstitial nephritis secondary to UMOD mutations. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 2429-2438.
6. Christainsen RE, Fiskerstrand T, Haukanes BO, Singh AK, Ferrenza FC, Svarstad E. A mother and daughter with unexplained renal failure. *Nephron Clin Pract* 2011 ; 119 : c1-c9.
7. Onoe T, Yamada K, Mizushika I, Ito K, Kawakami T, Daimon S, Muramoto H, Konoshita T, Yamagishi M, Kawano M. Hints to the diagnosis of uromodulin kidney disease. *Clin Kidney J* 2016 ; 9 : 69-75.
8. Yamamoto S, Kaimori J, Yoshimura T, Namba T, Imai A, Kobayashi K, Imamura R, Ichimaru N, Kato K, Nakaya A, Takahara S, Isaka Y. Analysis of an ADTKD family with a novel frameshift mutation in MUC1 reveals characteristic features of mutant MUC1 protein. *Nephrol Dial Transplant* 2017 ; 32 : 2010-2017.
9. Yu SM, Bleyer A, Anis K, Herlitz L, Žinva M, Hůlková H, Markowitz GS, Jim B. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease due to MUC1 mutation. *Am J Kidney Dis* 2017 ; 71 : 495-500.
10. Knaup KX, Hackenbeck T, Popp B, Stoeckert J, Wenzel A, Buttner-Herold M, Pfister F, Schueler M, Seven D, May AM, Halbritter J, Gröne HJ, Reis A, Beck BB, Amann K, Ekici AB, Wiesener MS. Biallelic expression of Mucin-1 in autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease : Implication for non-genetic disease recognition. *J Am Soc Nephrol* 2018 ; 29 : 2298-2309.
11. Žinva M, Kid K, Přistoupilová A, Barešová V, DeFelice M, et al. Noninvasive immunohistochemical diagnosis and novel MUC1 mutations causing autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2018 ; 29 : 2418-2431.
13. Ayasreh N, Bullich G, Miquel R, Furlano M, Ruiz R, et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease : Clinical presentation of patients with ADTKD-UMOD and ADTKD-MUC1. *Am J Kidney Dis* 2018 ; 72 : 411-418.
14. Cornell LD. Renin mutation with tubulointerstitial nephritis. Colvin RD and Chang A (eds) : In *Diagnostic Pathology. Kidney Diseases* 2nd ed. Philadelphia : Elsevier, 2016 : 702-703.