

多発性嚢胞腎の最近の知見

Recent information on ADPKD

西尾 妙織

Saori NISHIO

はじめに

常染色体遺伝性多発性嚢胞腎 (autosomal dominant polycystic kidney disease : ADPKD) の治療は、トルバプタンの登場により飛躍的に変化した。近年、嚢胞形成機序の解明や新規治療薬を目指した報告が多くみられる。本稿では、最近報告されている多発性嚢胞腎の話題を提供する。

ADPKD とは

ADPKD は両側の腎臓に多数の嚢胞が進行性に発症・増大し、60 歳までに約半数が末期腎不全に至る疾患で、原因遺伝子として *PKD1*、*PKD2* 遺伝子が同定されている。85% が *PKD1* 遺伝子変異、15% が *PKD2* 遺伝子変異であるが、家族歴のない孤発例が約 5% にみられる。腎嚢胞以外に高血圧、多発肝嚢胞、脳動脈瘤、心臓弁膜症、尿管結石などの腎外病変も合併する全身性疾患である。

1. 遺伝学的発症機序

遺伝学的発症機序としてツーヒット説がある。ADPKD 患者では変異を持つ遺伝子 1 つを患者である親から受け継ぐため、生下時にはすでに片方の *PKD* 遺伝子に異常があるが、この状態では嚢胞形成は起こらない。腎臓の尿細管細胞で正常なもう片方の *PKD* 遺伝子に体細胞変異が起こることにより *PKD* 遺伝子が完全に機能しなくなり、嚢胞形成が起こるとというのがツーヒット説である¹⁾。

2. 細胞内伝達経路

ADPKD の嚢胞形成には cAMP、Ca²⁺、Wnt、STAT3、Src/Ras/Raf/MEK/ERK、CFTR 経路、平面内細胞極性 (planar cell polarity : PCP) の関与など、さまざまな細胞内伝達経路が報

告されている (図 1)²⁾。ADPKD の原因遺伝子である *PKD1* あるいは *PKD2* の遺伝子産物であるポリシスチン 1 (PC1) あるいは PC2 が障害されると、これらの機能が喪失するために、尿細管細胞内 Ca 濃度が低下し細胞増殖カスケードが活性化され、嚢胞形成が促進されると考えられている。

ADPKD では細胞内の cAMP 濃度が上昇しており、cAMP は最も重要な治療ターゲットとなっている。

細胞内カルシウム (Ca) 濃度が低下することで、cAMP の分解酵素であるホスホジエステラーゼ (PDE1) の活性を低下させ、cAMP の合成酵素であるアデニールサイクラーゼ (AC) 活性の上昇を引き起こし、細胞内の cAMP の濃度が上昇する。その結果、cAMP 依存性 PKA (protein kinase A) 機能が高まり、種々のシグナル経路 (mTOR、AMPK、EGF/EGFR、Wnt、JAK/STAT など) が活性化され異常な細胞増殖や嚢胞液の分泌亢進を引き起こし、嚢胞は増大する。

3. 尿細管結晶沈着は嚢胞腎を悪化させる

これまで嚢胞形成機序にはツーヒット説が有力とされてきたが、多くの ADPKD モデルマウスの研究で、嚢胞上皮細胞がすでにノックアウトされているにもかかわらず、嚢胞を形成しない尿細管があることが明らかにされてきており、嚢胞形成にはサードヒットが必要な可能性が示唆されていた³⁾。薬剤誘導型 *pkd1* コンディショナルノックアウトマウスを用いた研究において、生後 5 週目で *pkd1* をノックアウトしただけでは嚢胞はできないが、虚血再灌流を行うと尿細管はサードヒットを起こし、嚢胞が形成されるというものである。実際、ヒトではどのようにサードヒットが起こるのかは明らかにはなっていない。しかしながら、若年で嚢胞感染、肉眼的血尿、腎臓痛などの泌尿器科的な症状を起こした症例は、嚢胞の予後が悪いことは報告されており⁴⁾、これらのイベントがサードヒットにかかわっている可能性は推察される。

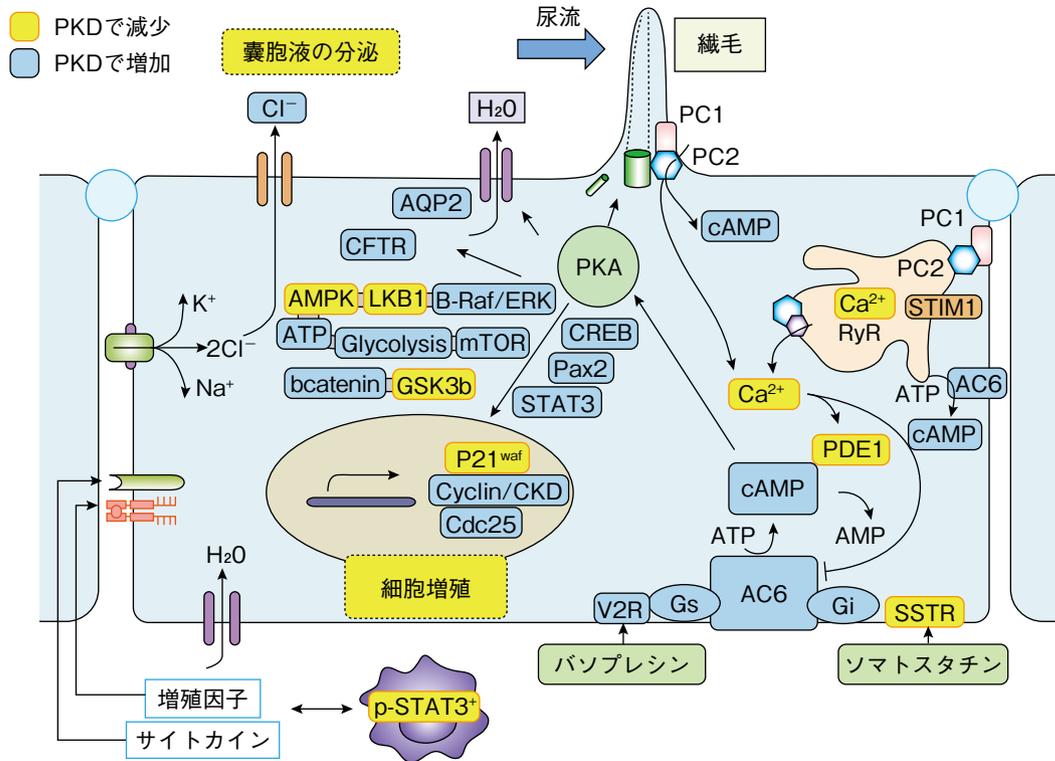


図1 ADPKD 進展の細胞内情報伝達
(文献2より引用, 改変)

シュウ酸カルシウム (CaOx) 結石を起こすマウスモデルを用いて解析したところ、結石のできるマウスの尿細管が拡張し、拡張した尿細管で mTOR 経路や STAT3 が活性化していることが示された⁵⁾。このモデルに mTOR 阻害薬を投与すると、尿細管拡張は抑制されている。さらに嚢胞腎のモデルである PCK ラットに高リン (P) 食を投与すると、尿細管に CaP 結晶の沈着が見られ、嚢胞を悪化させた。これらの結果から、図2のような新たな嚢胞形成機序が示されている。今後、ADPKD 患者の進行を抑制する治療として、高 P 食を避けるなどの指導が加わる可能性があるかもしれない。

4. トルバプタン治療とコペプチン

多発性嚢胞腎 (polycystic kidney disease: PKD) の悪化因子としてバソプレシン (AVP) が知られており、バソプレシン V₂ 受容体拮抗薬が AVP を介した cAMP の産生を抑制することで嚢胞増悪を抑制することが動物実験で明らかとなった⁶⁾。その後、第III相国際共同試験 (TEMPO3/4 試験) にてトルバプタンが腎嚢胞の増大および腎機能低下を抑制することが証明され⁷⁾、この結果によりトルバプタンは2014年にわが国で適応となり、現時点での唯一の根本的治療薬と

して使用されている。TEMPO 3/4 試験でもみられているように、非常に効果がある症例がある一方で、あまり有効でない症例があるが、どのような症例でより効果があるのかについては明らかではない。

血漿 AVP 濃度の測定は感度が低く困難であるが、AVP 前駆体の C 末端を構成するコペプチンは、AVP に比べ体内で安定であり高い血漿濃度が観察できるため、AVP の代替マーカーとして注目されている。

トルバプタン投与3週間後に血漿コペプチンが投与前より明らかに上昇することが報告されている⁷⁾。Gansvoort らは、TEMPO 3/4 試験に参加した1,280例を血漿ベースラインのコペプチン濃度で分けて解析を行った。ベースラインのコペプチン濃度が高い症例では、有意に BMI、収縮期血圧が高く、eGFR が低く、さらに両側腎容積 (TKV) が大きかった⁸⁾。プラセボ投与群で解析を行うと、ベースラインのコペプチン濃度が高いほど、TKV 増大速度、eGFR 低下速度は大きかった。トルバプタン投与群では、血漿コペプチンの濃度は治療後有意に増加し、ベースラインのコペプチン濃度が高いほど、TKV 増大速度、eGFR 低下速度を抑制する効果が高く、トルバプタン投与後によりコペプチン

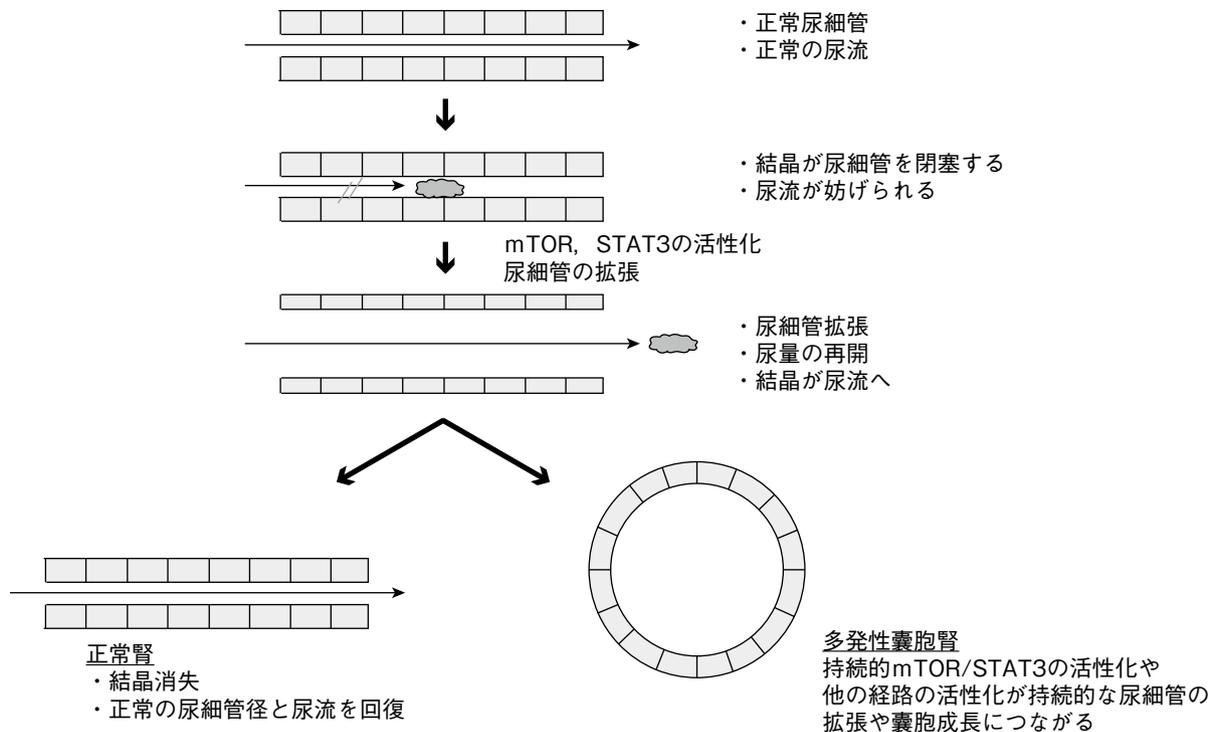


図2 尿管拡張の機序
(文献5より引用, 改変)

ン濃度が上昇している症例のほうが、その効果は強かった。これらの結果から、ベースラインの血漿コペプチン濃度はADPKDの腎予後やトルバプタンの反応性の予測につながる可能性がある。現在のトルバプタンの適応は、TKVが750 mL以上かつ、腎容積増大速度が概ね年間5%以上のCKDステージ1~4となっている。今後、トルバプタンの効果が期待される症例の見極めが可能となれば、治療の選択に有用な手段となるかもしれない。

5. グルコシルセラミド合成酵素(GCS)阻害薬

ヒトADPKD, *pkd1* コンディショナルノックアウトマウスにおいてGM3やグリコシルセラミドGlcCerが腎臓に蓄積している。この動物モデルにグルコシルセラミド合成酵素(GCS)阻害薬であるGenz-123346を投与することで、GM3やGlcCerの蓄積を低下させ嚢胞を抑制し、腎機能を保持することが報告された¹⁰⁾。

ベングルスタットは、より複雑なスフィンゴ糖脂質(GSL)を合成する起点となるグルコシルセラミド(GL-1)の合成を減少させるGCS阻害薬である。現在、わが国も含めて多施設共同、ランダム化、二重盲検試験が行われている。ステージ1とステージ2に分かれた試験となっており、ステージ1ではTKVの増大率への効果を、ステージ2で

はeGFR低下率への効果をみるものとなっている。探索的に総肝容積への影響も検討する試験となっており、結果が期待される。

HIF-1 α は嚢胞を悪化させる?

すべての細胞が低酸素に対する防御機構を備えている。その中心となるのは転写調節因子である低酸素誘導性因子(hypoxia inducible factor: HIF)である。ADPKDでは嚢胞が大きくなるとネフロンや腎臓内の血管を圧迫し、局所の低酸素を引き起こす。これによりHIF-1 α が嚢胞形成細胞に増加するといわれている(図3)。HIFは通常の酸素状態ではprolyl hydroxylase domain(PHD)によって分解されるが、低酸素になるとPHDが失活して分解が抑制され、細胞に蓄積したHIFがさまざまな防御機構を誘導する。実際HIF-1 α およびHIF-2 α は、嚢胞上皮および嚢胞壁の細胞で多く発現している。ADPKD患者では腎機能が悪化しても他疾患が原因のCKD患者より重症な貧血が少ないとされており、これはADPKD患者ではHIF発現によるエリスロポイエチンの産生が多いためと報告されている¹²⁾。Krausらは嚢胞増悪にHIF-1 α が関与し、*Pkd1*とHIF-1 α の両方をノック

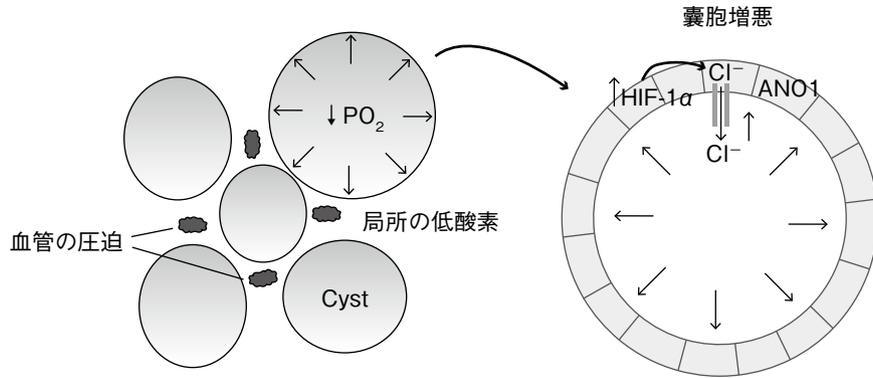


図3 HIF-1 α と嚢胞増悪の機序
(文献14より引用, 改変)

クアウトしたマウスモデルでは嚢胞の *Pkd1* 単独ノックアウトマウスより嚢胞の進行が抑制されたことを報告している¹³⁾。さらに、*Pkd1* ノックアウトマウスに PHD 阻害薬である 2-(1-chloro-4-hydroxyisoquinoline-3-carboxamido) acetate (ICA) を投与すると嚢胞が増悪することも示している。これらの結果から、HIF-1 α は ADPKD の新たな治療ターゲットとなりうる可能性がある。

腎性貧血の治療として、HIF 刺激薬である PHD 阻害薬がこの後 CKD の貧血治療に使用されるようになり、その効果が期待されている薬剤である。ADPKD 患者に投与することの安全性についてはいまだ不明なところも多く、今後、慎重に症例を積み重ねて、詳細に有効性・安全性を検討する必要があると考える。

ADPKD 治療の展望

すでに PKD に臨床治験が行われている薬としては、ソマトスタチンアナログ(オクトレオチド, ランレオチド), mTOR 阻害薬(シロリムス, エベロリムス), トリプトライド, チロシンキナーゼ阻害薬(ボスニチブ, テセバチニブ), AMPK アゴニスト(メトホルミン), スタチン, ナリアシナミド, バルドキシロメチルなどがある。ADPKD 患者に対する臨床試験は行われていないが、他疾患で使用され、PKD 動物モデルで有効性が示されている薬剤は、Ca 受容体作動薬(シナカルセト), TNF- α 阻害薬(エタネルセプト), COX-2 阻害薬, PPAR- γ 刺激薬(ピオグリタゾン), CDK 阻害薬(ロスコピチン), Raf 阻害薬(ソラフェニブ), などが報告されている¹⁵⁾。これらの薬剤が ADPKD 患者の治療に有効であるか、今後の動向を見守りたい。

おわりに

近年、PKD の研究は基礎研究のみならず、臨床研究も含めて盛んとなっており、多くの新たな報告がなされている。多くの新しい治療薬開発を目指した試験も進行しており、トルバプタンに続く治療薬の登場が非常に期待される。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文献

1. Qian F, Watnick TJ, Onuchic LF, Germino GG. The molecular basis of focal cyst formation in human autosomal dominant polycystic kidney disease type I. *Cell* 1996; 87(6) : 979-987.
2. Torres VE, Harris PC. Strategies targeting cAMP signaling in the treatment of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25(1) : 18-32.
3. Takakura A, Contrino L, Zhou X, Bonventre JV, Sun Y, Humphreys BD, Zhou J. Renal injury is a third hit promoting rapid development of adult polycystic kidney disease. *Hum Mol Genet* 2009; 18(14) : 2523-2531.
4. Cornec-Le Gall E, Audrezet MP, Rousseau A, Hourmant M, Renaudineau E, Charasse C, Morin MP, Moal MC, Dantal J, Wehbe B, Perrichot R, Frouget T, Vigneau, C, Potier J, Jousset P, Guillodo MP, Siohan P, Terki N, Sawadogo T, Legrand D, Menoyo-Calonge V, Benarbia S, Besnier D, Longuet H, Ferec C, Le Meur Y; The PROPKD Score. A new algorithm to predict renal survival in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27(3) : 942-951.
5. Torres JA, Rezaei M, Broderick C, Lin L, Wang X, Hoppe B, Cowley BD, Savica V, Torres VE, Khan S, Holmes RP, Mrug M, Weimbs T. Csystal deposition triggers tubule dilation that accelerates cystogenesis in polycystic kidney disease. *J Clin*

- Invest 2019 ; 130 : 4506–4522.
6. Gattone VH, 2nd, Wang X, Harris PC, Torres VE. Inhibition of renal cystic disease development and progression by a vasopressin V2 receptor antagonist. *Nat Med* 2003 ; 9 : 1323–1326.
 7. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, Perrone RD, Krasa HB, Ouyang J, Czerwiec FS. TEMPO 3:4 Trial Investigators. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012 ; 367 (25) : 2407–2418.
 8. Boertien WE, Meijer E, de Jong PE, ter Horst GJ, Renken J, van der Jagt EJ, Kappert P, Ouyang J, Engels GE, van Oeveren W, Struck J, Czerwiec FS, Oberdhan D, Krasa HB, Gansevoort RT. Short-term effects of tolvaptan in individuals with autosomal dominant polycystic kidney disease at various levels of kidney function. *Am J Kidney Dis* 2015 ; 65 (6) : 833–841.
 9. Gansevoort RT, van Gastel MDA, Chapman AB, Blais JD, Czerwiec FS, Higashihara E, Lee J, Ouyang J, Perrone RD, Stade K, Torres VE. TEMPO 3:4 Trial Investigators. Plasma copeptin levels predict disease progression and tolvaptan efficacy in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2019 ; 96 (1) : 159–169.
 10. Natoli TA, Smith LA, Rogers KA, Wang B, Komarnitsky S, Budman Y, Belenky A, Bukanov NO, Dackowski WR, Husson H, Russo RJ, Shayman JA, Ledbetter SR, Leonard JP, Ibraghimov-Beskrovnaya O. Inhibition of glucosylceramide accumulation results in effective blockade of polycystic kidney disease in mouse models. *Nat Med* 2010 ; 16 (7) : 788–792.
 11. Eckardt KU, Möllmann M, Neumann R, Brunkhorst R, Burger HU, Lonnemann G, Scholz H, Keusch G, Buchholz B, Frei U. Erythropoietin in polycystic kidneys. *J Clin Invest* 1989 ; 84 (4) : 1160–1166.
 12. Bernhardt WMi, Wiesener MS, Weidemann A, Schmitt R, Weichert W, Lechler P, Campean V, Ong AC, Willam C, Gretz N, EU. Involvement of hypoxia-inducible transcription factors in polycystic kidney disease. *Am J Pathol* 2007 ; 170 (3) : 830–842.
 13. Kraus A, Peters DJM, Klanke B, Weidemann A, Willam C, Schley G, Kunzelmann K, Eckardt KU, Buchholz B. HIF-1 α promotes cyst progression in a mouse model of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2018 ; 94 (5) : 887–899.
 14. Hofherr A, Busch T, Kottgen M. HIF-1 α drives cyst growth in advanced stages of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2018 ; 94 (5) : 849–851.
 15. Corneec-Le Gall E, Alam A, Perrone RD. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 2019 ; 393 (10174) : 919–935.