

特集：嚢胞性腎疾患

常染色体優性遺伝性尿細管間質性腎疾患 (ADTKD)

Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease

貝森淳哉*^{1,2} 猪阪善隆*²

Jun-Ya KAIMORI and Yoshitaka ISAKA

はじめに

日々、腎臓内科の臨床と向き合うなかで、検尿異常がないのに腎機能が低下してきている症例はある一定の割合で存在する。その多くは、長年高血圧に罹患し、腎硬化症が強く疑われる患者がほとんどであるが、少数ながら、片側腎や出生時未熟児であるなど生まれつきネフロン数が少ない患者も見受けられる。また、さらに少ない確率で、検尿異常がないのに腎機能が低下、プラス家族歴がある症例が存在する。これらの症例は、常染色体優性遺伝性尿細管間質性腎疾患 (autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease : ADTKD) である可能性が高い。ADTKD の患者では、腎機能の低下にもかかわらず腎臓のサイズが保たれている症例が多く、少数ながら嚢胞を認めることもある。この嚢

胞が髄質に存在することから、ADTKD の前は髄質嚢胞腎 (medullary cystic kidney disease : MDCK) や、一部の ADTKD で尿酸が早期から上昇する症例があったことから、家族性若年性高尿酸血症性腎症 (familial juvenile hyperuricemic nephropathy) と呼ばれることがあった。今日では、原因遺伝子が明らかになり、遺伝子診断が容易になっていることから、すべてを包括的に ADTKD と呼び、その後尾に原因遺伝子名を付与して呼ぶことが通例となっている。ADTKD の原因遺伝子と主な臨床症状を表 1 に示す。これら原因遺伝子別の疾患では、ADTKD-UMOD の頻度が最も高い。また、最近国内の学会において、老年発症で孤発性と考えられる尿細管間質性腎疾患 (TKD) 症例が多数報告されている。これら TKD と ADTKD との関係はいまだ不明な点が多く、今後の研究の進展が待たれる。

表 1 ADTKD 原因遺伝子とその臨床症状

原因遺伝子	染色体の位置	変異型	臨床症状
MUC1 ²⁾	1q21	Cytosine が VNTR 内に 1 個挿入されていることがほとんど	緩徐な進行性 CKD のみ
UMOD ¹⁴⁾	16p11.2	ほとんどの変異が Exon 4,5 のミスセンス変異	緩徐な進行性 CKD, 高尿酸血症, 腎不全以前の通風発作
REN ¹⁵⁾	1q41	シグナルシーケンスの変異	緩徐な進行性 CKD, 高尿酸血症, 腎不全以前の通風発作, 小児期の貧血, 軽度高カリウム血症, 軽度低血圧, AKI の高リスク
HNF1B ¹⁶⁾	17q21.3	ミスセンス変異または大規模な欠失変異	CKD, 尿生殖路形成異常, MODY (maturity-onset diabetes of youth)
SEC61A1 ¹²⁾	3q21.3	ミスセンス変異	小児期の貧血, 子宮内胎児発育遅延, 嚢胞, 萎縮尿細管を伴う腎形成異常
DNAJB11 ¹³⁾	3q27	ミスセンス, またはフレームシフト変異	ADPKD と ADTKD のオーバーラップ症状

VNTR : variable number of tandem repeat

*¹ 大阪大学医学系研究科先端移植基盤医療学, *² 同 腎臓内科学

表2 ADTKD-MUC1 診断法

VNTR 以外の変異	Sanger シークエンス, 次世代シークエンサー
VNTR 内の変異	質量分析機を用いる方法, single molecule real time sequencing (SMRT), 変異蛋白に対する抗体による腎生検組織免疫染色および尿沈渣中の剝離尿細管細胞を用いた免疫染色法

本稿では、われわれが直接診察した ADTKD-MUC1 の研究に関して詳しく述べた後、ADTKD と小胞体ストレス (endoplasmic reticulum stress: ER stress), 多発性嚢胞腎 (polycystic kidney disease: PKD), 多発性嚢胞肝疾患 (polycystic liver disease: PLD), TKD の共通点について述べたい。

ADTKD-MUC1

ADTKD の原因遺伝子がおおよそ明らかになる以前は、ADTKD は髄質嚢胞腎と呼ばれていた。MDCK2 の原因遺伝子は *UMOD* と判明していたが、MDCK1 の原因遺伝子はしばらく判明しなかった。2004 年 Wolf らが、*MDCK1* 原因遺伝子を 1q21~23.1 の部分約 1.2Mbp に narrow down¹⁾ してから約 9 年後の 2013 年によく、MDCK1 の原因遺伝子が *MUC1* であることが判明した²⁾。これは、*MUC1* の遺伝子異常が、GC rich な繰り返し配列を持つ variable number tandem repeats (VNTRs) のなかに cytosine が 1 個だけ挿入されたものであった。この VNTR 領域では PCR 反応を行うことが非常に困難で研究が進展しなかった。次世代シークエンサーを用いた解析が始まってかなりの年月が経っていた。しかしながら、次世代シークエンサーはその作動原理は PCR であるため、PCR がかからない領域の解析は困難であった。実際、*MUC1* の変異を最初に発見した研究者らは、*MUC1* 遺伝子変異解析を質量分析機によって行っていた。ADTKD-MUC1 の遺伝子解析方法を表 2 に示す。最近では、PCR が困難な ADTKD-MUC1 の診断を DNA シークエンスではなく、抗体による組織染色や尿中の剝離尿細管細胞の染色で行おうとする試みがなされつつあり、本邦でも抗体染色による診断が試みられている。2017 年われわれは、VNTRs 以前に 2 個の欠失変異を持つ ADTKD-MUC1 家系を見出し、この家系患者の詳しい症例報告を行った³⁾。この解析で興味深い発見は、VNTRs で 1 個が挿入される変異は、VNTRs 以前で 2 個欠失する変異とほとんど同じアミノ酸配列を持つ変異蛋白ができるということであった。VNTRs に cytosine が 1 個だけ挿入される変異を持つ変異 MUC1 蛋白の発現ベクターを作成することは困難である

が、VNTRs 以前に 2 個欠失する変異を持つ変異 MUC1 蛋白の発現ベクターを作成することは容易であった。この発現ベクターを用いて、変異 MUC1 蛋白の性質を調べることが可能となり、変異 MUC1 蛋白は、細胞質内で自己凝集していることが判明した。また、VNTRs 領域はアミノ酸配列に変換されると glycosilation を受けることが知られているが、われわれが発見した遺伝子異常を持つ変異型 MUC1 蛋白は、ほとんど glycosilation を受けないことが判明した。また、DNA シークエンス以外の ADTKD-MUC1 の診断方法として、尿中の exosome に着目した。尿中の exosome には、正常 MUC1 および変異 MUC1 蛋白が含まれるため、尿中の exosome から蛋白を抽出し Western blotting を行うことで、変異 MUC1 蛋白を検出し、診断を行うことが可能になる。

ADTKD 病態メカニズムと ER stress

UMOD, *REN*, *MUC1* はともに分泌蛋白であり、変異蛋白が生じると ER stress が生じることは容易に想像できる。これらのなかで、*UMOD*, *MUC1* の遺伝子異常とそれに伴う ER stress とそれ以降の病態メカニズムが明らかとなっている。まず Trudu らは、ヒト異常 *UMOD* 蛋白 (*UMODC148W*) に対応した、マウス *Umod*^{C147W} を発現する transgenic mouse, TgUmod147W line を用いて、遺伝子の発現変化を詳細に検討している。その過程で判明したのは、この病態マウスでは病理的な変化が出現してくる以前から、炎症や線維化にかかわるような遺伝子発現変化がすでに始まっており、脂質代謝の低下も認められた。また、生後 1 週間で、すでに炎症誘発性シグナルが存在することも明らかとなっている⁴⁾。また Kemter らは、*Umod*^{C93F} という ethylnitrosourea で誘発された遺伝子異常を持つ mutant mouse の outer medulla 部分のプロテオーム解析を LC MS/MS を用いて行っている。この解析の過程で、研究者らは異常 *UMOD* 蛋白の翻訳後修飾の遅延、細胞内輸送の障害、ヘンレの太い上行脚 (TAL) 細胞の ER 内における異常蛋白の蓄積を認めた。これらから、ER の恒常性に破綻が生じ、これが結果的

表3 ER 蛋白をコードする PLD, PKD, TKD 原因遺伝子のまとめ

原因遺伝子	ER での蛋白の機能	この原因遺伝子を欠失した場合、PC1 の蛋白に対する影響	臨床症状
<i>SEC63</i> ⁸⁾	Translocon の一部として ER 内外の蛋白輸送を行う	mature PC 1 蛋白量の減少	ADPLD
<i>PRKCSH</i> ⁹⁾	N-glycan glucose を短くする酵素 (Glucosidase II β)	mature PC 1 蛋白量の減少	ADPLD
<i>ALG8</i> ¹¹⁾	α -1,3-glucosyltransferase	mature PC 1 蛋白量の減少	PLD
<i>GANAB</i> ¹¹⁾	Glucosidase II α	mature PC 1 蛋白量の減少	PLD
<i>SEC61B</i> ¹¹⁾	Translocon の一部として ER 内外の蛋白輸送を行う	mature PC 1 蛋白量の減少	PLD
<i>SEC61A1</i> ¹²⁾	Translocon の一部として ER 内外の蛋白輸送を行う	不明	ADTKD
<i>DNAJB11</i> ¹³⁾	ER 内の重要な shaperone である Bip (GRP78) の co-factor	mature PC 1 蛋白量の減少	ADTKD + ADPKD

に細胞内エネルギーの恒常性およびミトコンドリア、ペルオキシソームなどの細胞内小器官機能異常をもたらし、TDK の発症および進行をもたらすことを示した⁵⁾。さらに Johnson らは、*Umod*^{C147W} を発現するノックインマウスを用いて詳細な遺伝子発現解析を行い、ER stress のなかでも PERK/ATF4 pathway の活性化、自然免疫のメディエータの発現増加、アポトーシスの亢進を認めた。また、同時にオートファジーの減少を認めた。研究者らは、治療の可能性として mTOR 阻害薬、抗 TNF- α 抗体を見出している⁶⁾。

ADTKD-*MUC1* に関しては、最近、Broad Institute から興味ある報告がなされた。Dvela-Levitt らは、ADTKD-*MUC1* 患者の異常 *MUC1* 遺伝子をプロモーターごとマウス *Muc1* 遺伝子部位に knock in するというモデルマウスを作製して、その病態を遺伝子発現変化を詳細に解析することによって検討した。この解析の過程で、異常 *MUC1* 蛋白が発現すると、PERK/ATF6 pathway が活性化すること、異常 *MUC1* 蛋白が TMED9 を目印とする輸送体で搬送されること、BRD4780 という物質が選択的に異常 *MUC1* 蛋白の分解を促進することが判明した⁷⁾。BRD4780 が ADTKD-*MUC1* の治療に用いられる可能性がある。

TKD と PKD, PLD の奇妙な共通点

PKD が ciliopathy であり、primary cilia に原因があるという考え方 (PKD primary cilia 仮説) が 2000 年代の初め頃から出現してきた。当初、PKD 研究はこれで終わったのではな

いかという意見も聞かれた。しかしながらその後の研究の進展を追ってみると、primary cilia だけでは説明のつかないことも多く出現してきている。エール大学の Somlo らは肝臓だけに常染色体優性に嚢胞ができる病気 (ADPLD) の原因遺伝子を探し、*SEC63* および *PRKCSH* を見出した^{8,9)}。これらは、ER に発現し、蛋白の翻訳後修飾 universal に行う蛋白をコードする遺伝子であり、primary cilia とはおおよそ関係がないようにみえた。「ADPLD だから、腎臓とは関係がないから」という理由かどうかは不明だが、あまり PKD primary cilia 仮説に影響を与えなかったようにみえる。しかしながら、マウスで *Sec63* および *PrkcsH* をノックアウトするとなぜか腎臓にも嚢胞ができるのであった。Pkd1, Pkd2, Pkhd1 も含めた一連のノックアウト研究で明らかとなった重要なポイントは、PKD1/Pkd1 遺伝子が嚢胞形成に最も重要であるということであった。つまり、今風の言い方をすれば、PKD1/Pkd1 は「神遺伝子」ということになる。また、*SEC63* および *PRKCSH* を欠失させた細胞では、ポリシチン 1 (PC1) の蛋白発現量が減少することが判明した¹⁰⁾。つまり、*SEC63* および *PRKCSH* は、ER で蛋白の翻訳後修飾 universal に行うが、PC1 の翻訳後修飾ができなくなることが、嚢胞形成を起こすのではないかとこの考え方が出てきたのである。ER 発現遺伝子と PKD がより明らかとなったのは、最近の PLD の大規模遺伝子解析の過程で、*ALG8*, *GANAB*, *SEC61B*, *PKHD1* が PLD の原因遺伝子として単離されてきてからであった。*ALG8*, *GANAB*, *SEC61B* が ER 発現蛋白 1 をコードしており、やはり *PKD1*

の蛋白産物であるPC1の翻訳後修飾に関連している。これらのことから、*PKD1*の重要性がより一層増したことになった。ところが、*PKHD1*の欠失した細胞ではPC1の翻訳後修飾に影響がないことが確認され、状況はより複雑さを増すこととなった¹¹⁾。

その一方で、ADTKDの原因遺伝子探索も行われ、*SEC61A1*が原因遺伝子として発表された。*SEC61A1*は、*SEC61B*とともにtransloconであるSEC61を構成し、ER内外の蛋白質の輸送を行っている。*SEC61A1*を原因遺伝子とするADTKDでは、糸球体の嚢胞も認められる¹²⁾。続いて、ADTKDとADPKDの両方のphenotypeを持つ遺伝性疾患の原因遺伝子として*DNAJB11*が単離されてきている。*DNAJB11*は、重要なER shaperoneであるBip(GRP78)のco-factorとして機能している。また、*DNAJB11*が欠失した細胞ではPC1の翻訳後修飾に異常を認めている¹³⁾。また、患者腎臓組織においてBipの蛋白発現増強が認められ、ER stressの関与が示唆されている。これらのことから、TKDとPKD、もしくはPLDはER発現蛋白関連疾患としてひとくくりにされる可能性が出てきている。ER蛋白で、PLD、PKD、TKD原因遺伝子となるものの特徴をまとめて表3に示す。

ま と め

次世代シーケンサーの導入により希少疾患であるADTKDの遺伝子診断も以前より格段に容易になり、それぞれの疾患を原因遺伝子によって鑑別する時代になっている。ADTKDの病態メカニズムはER stressと関係が深い。また、このERとの関係の深さゆえに、一見無関係に見えるPKD、PLDとも類縁疾患と考えられる時代となっている。

利益相反自己申告：講演料(大塚製薬、第一三共、協和キリン、帝人ファーマ、中外製薬、武田薬品工業、日本ベーリンガーインゲルハイム、田辺三菱製薬)

文 献

1. Wolf MT, van Vlem B, Hennies HC, Zalewski I, Karle SM, Puetz M, Panther F, Otto E, Fuchshuber A, Lameire N, Loeys B, Hildebrandt F. Telomeric refinement of the MCKD1 locus on chromosome 1q21. *Kidney Int* 2004 ; 66(2) : 580-585.
2. Kirby A, Gnirke A, Jaffe DB, Barešová V, Pochet N, Blumenstiel B, Ye C, Aird D, Stevens C, Robinson JT, Cabili MN, Gat-Viks I,

Kelliher E, Daza R, DeFelice M, Hůlková H, Sovová J, Vylet'al P, Antignac C, Guttman M, Handsaker RE, Perrin D, Steelman S, Sigurdsson S, Scheinman SJ, Sougnez C, Cibulskis K, Parkin M, Green T, Rossin E, Zody MC, Xavier RJ, Pollak MR, Alper SL, Lindblad-Toh K, Gabriel S, Hart PS, Regev A, Nusbaum C, Knoch S, Bleyer AJ, Lander ES, Daly MJ. Mutations causing medullary cystic kidney disease type 1 lie in a large VNTR in MUC1 missed by massively parallel sequencing. *Nat Genet* 2013 ; 45(3) : 299-303.

3. Yamamoto S, Kaimori JY, 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(12) : 2010-2017.
4. Trudu M, Schaeffer C, Riba M, Ikehata M, Brambilla P, Messa P, Martinelli-Boneschi F, Rastaldi MP, Rampoldi L. Early involvement of cellular stress and inflammatory signals in the pathogenesis of tubulointerstitial kidney disease due to UMOD mutations. *Sci Rep* 2017 ; 7(1) : 7383.
5. Kemter E, Frohlich T, Arnold GJ, Wolf E, Wanke R. Mitochondrial dysregulation secondary to endoplasmic reticulum stress in autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease-UMOD (ADTKD-UMOD). *Sci Rep* 2017 ; 7 : 42970.
6. Johnson BG, Dang LT, Marsh G, Roach AM, Levine ZG, Monti A, Reyon D, Feigenbaum L, Duffield JS. Uromodulin p.Cys-147Trp mutation drives kidney disease by activating ER stress and apoptosis. *J Clin Invest* 2017 ; 127(11) : 3954-3969.
7. Dvela-Levitt M, Kost-Alimova M, Emani M, Kohnert E, Thompson R, Sidhom EH, Rivadeneira A, Sahakian N, Roignot J, Papagregoriou G, Montesinos MS, Clark AR, McKinney D, Gutierrez J, Roth M, Ronco L, Elonga E, Carter TA, Gnirke A, Melanson M, Hartland K, Wieder N, Hsu JC, Deltas C, Hughey R, Bleyer AJ, Knoch S, Živná M, Barešová V, Kota S, Schlondorff J, Heiman M, Alper SL, Wagner F, Weins A, Golub TR, Lander ES, Greka A. Small molecule targets TMED9 and promotes lysosomal degradation to reverse proteinopathy. *Cell* 2019 ; 178(3) : 521-535 e23.
8. Davila S, Furu L, Gharavi AG, Tian X, Onoe T, Qian Q, Li A, Cai Y, Kamath PS, King BF, Azurmendi PJ, Tahvanainen P, Kääriäinen H, Höckerstedt K, Devuyst O, Pirson Y, Martin RS, Lifton RP, Tahvanainen E, Torres VE, Somlo S. Mutations in SEC63 cause autosomal dominant polycystic liver disease. *Nat Genet* 2004 ; 36(6) : 575-677.
9. Li A, Davila S, Furu L, Qian Q, Tian X, Kamath PS, King BF, Torres VE, Somlo S. Mutations in PRKCSH cause isolated autosomal dominant polycystic liver disease. *Am J Hum Genet* 2003 ; 72(3) : 691-703.
10. 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 for-

- mation. *Nat Genet* 2011 ; 43(7) : 639–647.
11. Besse W, Dong K, Choi J, Punia S, Fedeleles SV, Choi M, Gallagher AR, Huang EB, Gulati A, Knight J, Mane S, Tahvanainen E, Tahvanainen P, Sanna-Cherchi S, Lifton RP, Watnick T, Pei YP, Torres VE, Somlo S. Isolated polycystic liver disease genes define effectors of polycystin-1 function. *J Clin Invest* 2017 ; 127(5) : 1772–1785.
 12. Bolar NA, Golzio C, Zivna M, Hayot G, Van Hemelrijk C, Schepers D, Vandeweyer G, Hoischen A, Huyghe JR, Raes A, Matthys E, Sys E, Azou M, Gubler MC, Praet M, Van Camp G, McFadden K, Padiaditakis I, Přistoupilová A, Hodaňová K, Vyleťal P, Hartmannová H, Stránecký V, Hůlková H, Barešová V, Jedličková I, Sovová J, Hnízda A, Kidd K, Bleyer AJ, Spong RS, Vande Walle J, Mortier G, Brunner H, Van Laer L, Knoch S, Katsanis N, Loeys BL. Heterozygous loss-of-function *sec61a1* mutations cause autosomal-dominant tubulo-interstitial and glomerulocystic kidney disease with anemia. *Am J Hum Genet* 2016 ; 99(1) : 174–187.
 13. Cornec-Le Gall E, Olson RJ, Besse W, Heyer CM, Gainullin VG, Smith JM, Audrézet MP, Hopp K, Porath B, Shi B, Baheti S, Senum SR, Arroyo J, Madsen CD, Férec C, Joly D, Jouret F, Fikri-Benbrahim O, Charasse C, Coulibaly JM, Yu AS, Khalili K, Pei Y, Somlo S, Le Meur Y, Torres VE ; Genkyst Study Group ; HALT Progression of Polycystic Kidney Disease Group ; Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease, Harris PC. Monoallelic mutations to *DNAJB11* cause atypical autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Am J Hum Genet* 2018 ; 102(5) : 832–844.
 14. Hart TC, Gorry MC, Hart PS, Woodard AS, Shihabi Z, Sandhu J, Shirts B, Xu L, Zhu H, Barmada MM, Bleyer AJ. Mutations of the *UMOD* gene are responsible for medullary cystic kidney disease 2 and familial juvenile hyperuricaemic nephropathy. *J Med Genet* 2002 ; 39(12) : 882–892.
 15. Zivna M, Hulkova H, Matignon M, Hodanova K, Vyleťal P, Kalbacová M, Baresová V, Sikora J, Blazková H, Zivný J, Ivánek R, Stránecký V, Sovová J, Claes K, Lerut E, Fryns JP, Hart PS, Hart TC, Adams JN, Pawtowski A, Clemessy M, Gasc JM, Gubler MC, Antignac C, Elleder M, Kapp K, Grimbert P, Bleyer AJ, Knoch S. Dominant renin gene mutations associated with early-onset hyperuricemia, anemia, and chronic kidney failure. *Am J Hum Genet* 2009 ; 85(2) : 204–213.
 16. Bingham C, Ellard S, van't Hoff WG, Simmonds HA, Marinaki AM, Badman MK, Winocour PH, Stride A, Lockwood CR, Nicholls AJ, Owen KR, Spyer G, Pearson ER, Hattersley AT. Atypical familial juvenile hyperuricemic nephropathy associated with a hepatocyte nuclear factor-1beta gene mutation. *Kidney Int* 2003 ; 63(5) : 1645–1651.