

平成 30 年 5 月 29 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26461217

研究課題名(和文) 多発性嚢胞腎における血管病変の発症および進展に関する因子の解明

研究課題名(英文) Analysis of factors related to the development and progression of vascular lesions in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease

研究代表者

山田 和徳 (Yamada, Kazunori)

金沢大学・医薬保健学総合研究科・特任准教授

研究者番号：90397224

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：常染色体優性多発性嚢胞腎(ADPKD)患者を原疾患として透析導入された27例の脳・心血管病変について後方視的に調査を行った結果、脳動脈瘤、脳梗塞、僧帽弁閉鎖不全症は、それぞれ40.7%、55.6%、66.7%と高頻度で認めており、透析導入後も定期的な評価が必要と考えられた。さらに、我々は保存期ADPKD患者に対するトルバプタンの効果について検討した。トルバプタンはCKD stage G4の低腎機能患者においてもstage G2-G3bの患者と同等の効果と有害事象を示した。トルバプタンは血管系には直接作用を有しないが、透析導入時期を遅らせることで、血管系への間接的な効果が期待できると考えられた。

研究成果の概要(英文)：We retrospectively analyzed brain and cardiovascular lesions in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) undergoing hemodialysis. We observed that the prevalence of cerebral aneurysms, cerebral infarction, and mitral regurgitation in this population was 40.7, 55.6, and 66.7%, respectively, indicating that these patients require periodic evaluation after the initiation of dialysis. Furthermore, we investigated the effectiveness of tolvaptan in patients with ADPKD.

The efficacy and adverse effects of tolvaptan are similar in patients with chronic kidney disease (CKD) stages G4 and G2-G3b, which indicates that tolvaptan is effective even in patients with low renal function. Tolvaptan does not directly affect the vascular system; however, by delaying the timing of initiation of dialysis, it may indirectly affect the vascular system.

研究分野：多発性嚢胞腎

キーワード：多発性嚢胞腎 血管病変

## 1. 研究開始当初の背景

### 研究の学術的背景

常染色体優性多発性嚢胞腎 (Autosomal polycystic kidney disease: ADPKD) は両側腎に多数の嚢胞形成を認め、末期腎不全に至る遺伝性疾患である。また嚢胞以外の病変として、脳動脈瘤、心臓合併症、大腸憩室などが認められる。特に、脳動脈瘤の頻度は一般人口では約 1% であるが、ADPKD 患者では家族歴がある場合は約 16%、家族歴がない場合でも約 6% と高率である。ADPKD の原因遺伝子として、TRP チャネルファミリーである PKD1 と PKD2 が同定されている。それぞれの遺伝子産物である TRPP1, 2 (polycystin-1, 2) は、尿細管上皮細胞に局在する繊毛上に発現し、流量を感知するセンサーとして機能していると考えられている。一方、近年血管内皮細胞に局在する繊毛の異常により、動脈硬化が進展することが報告されている。すなわち、繊毛機能異常は血管内皮細胞においても血管病変の形成に関与していると考えられる。これらの知見より、ADPKD における脳血管合併症や心臓合併症の発症・進展においても血管内皮細胞の繊毛が重要な役割を果たしていると考えられる。

申請者らは、脳動脈瘤破裂の既往のある ADPKD 患者より、C 末端が欠損する PKD2 遺伝子変異 697fsX を発見した。京都大学工学部森教授との共同研究で、697fsX は局在が小胞体から細胞膜上に変化することで、TRPC3 と新たなチャネル複合体を形成し、細胞外からの Ca<sup>2+</sup>流入を担っていることを明らかにした (Miyagi K, Yamada K et al. J Biol Chem. 2009)。さらに、申請者らは 697fsX を組み込んだトランスジェニックマウスを作成したところ、腎嚢胞の形成を認めた。しかしながら、この遺伝子変異により脳動脈瘤が形成されるメカニズムはよくわかっていない。

## 2. 研究の目的

ADPKD における血管病変発症・進展に関与する因子を解明することを本研究の目的とする。

## 3. 研究の方法

(1) 多施設共同研究による ADPKD 患者における脳血管および心臓合併症の臨床像の検討

当院および関連施設 (済生会金沢病院、長谷川病院) で 2018 年 3 月までに透析導入となった ADPKD を原疾患として透析導入となった患者の脳血管病変 (脳動脈瘤、脳出血、脳出血)、心血管病変 (弁膜症、心房細動/心房粗動、虚血性心疾患、大動脈瘤、大動脈解離) の頻度について検討した。

(2) ADPKD 患者に対するトルバプタンの効果および有害事象の検討

当院および関連施設 (JCHO 金沢病院、

福井県立病院、済生会金沢病院、藤田記念病院、石川県立中央病院、北陸中央病院、高岡市民病院、小松市民病院) で、2013 年 6 月から 2017 年 12 月にトルバプタンを投与され 6 ヶ月以上継続できた ADPKD 患者 22 例に対し、腎機能及び総腎容積 (TKV) の変化について検討した。さらに CKD stage 1-3a (A 群) と stage 3b-4 (B 群) における効果を比較した。また、各群における有害事象についても検討した。

(3) 697fsX トランスジェニックマウスを用いた血管病変の解析

本研究は、動物実験・組換え DNA 実験に関する法規に基づいて学内に制定されている指針に基づき、それぞれに関する学内委員会よりの許可を受けた。

本研究において、脳動脈瘤破裂の既往のある ADPKD 患者より、C 末端が欠損する PKD2 遺伝子変異 697fsX を組み込んだ 697fsX トランスジェニックマウスおよびコントロールとして human PKD2 (TRPP2) を組み込んだ TRPP2 トランスジェニックマウスを用いた。

3-24 月齢の 697fsX トランスジェニックマウスおよび TRPP2 トランスジェニックマウスの腎臓において血管の拡張の有無について検討するため、血管内皮マーカーである CD31 の発現を免疫染色法で評価し、697fsX トランスジェニックマウスとコントロールとして野生種および TRPP2 トランスジェニックマウスと比較検討した。

## 4. 研究成果

(1) 多施設共同研究による ADPKD 患者における脳血管および心臓合併症の臨床像の検討

多施設共同研究により ADPKD を原疾患として透析導入された 27 例の脳・心血管病変について後方視的に調査を行った。

平均年齢 64.0 歳 (39-84 歳)、透析導入時年齢 50.6 歳 (29-74 歳) であった。糖尿病の合併は 1 例 (3.7%) のみであった。脳動脈瘤、脳梗塞 (無症候性含む)、脳出血は、それぞれ 40.7%、55.6%、3.7% で認められた。また僧帽弁閉鎖不全症、虚血性心疾患、心房粗細動、心不全はそれぞれ、66.7%、29.6%、14.8%、29.6% で認められた。

既報において、メタ解析の結果、ADPKD 患者の脳動脈瘤合併率は 6.9% と報告されている。しかし平均年齢が高値である透析患者を対象とした本研究ではより高率に脳動脈瘤の合併を認めており、透析導入後も定期的な MRI での評価が必要と考えられた。今後、年齢をマッチさせた保存期の ADPKD 患者と比較することにより、透析による脳・心血管病変進展リスクの寄与度について評価が必要と考えられた。

(2) ADPKD 患者に対するトルバプタンの効果

## および有害事象の検討

平均年齢は  $49.6 \pm 7.8$  歳、トルバプタン投与前の平均 eGFR および TKV は各々  $39.5 \pm 14.8$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>、 $2,116 \pm 1,283$  mL であった。トルバプタン初期量および維持量 (mg/日) は各々、 $49.4 \pm 15.5$ 、 $59.0 \pm 28.9$  であった。トルバプタン投与 12、24 ヶ月後の平均 eGFR 変化量 (変化率) はそれぞれ、 $-3.6 \pm 4.7$  (-9.1%)、 $-8.0 \pm 5.8$  (-18.6%) であった。トルバプタン投与 12 $\pm$ 2 ヶ月後、24 $\pm$ 4 ヶ月後の TKV の変化率はそれぞれ、-5.7%、2.2% であった。A 群と B 群との比較において B 群で年齢が高い傾向 ( $45.9 \pm 6.6$  vs.  $52.7 \pm 7.8$ ,  $p=0.051$ ) を認めたと、トルバプタンの効果については、12、24 ヶ月後の腎機能低下速度および TKV の変化率に有意差は認めなかった。

以上の結果より、トルバプタンは低腎機能患者においても同等の効果を示し有効であると考えられた。トルバプタンは血管系には直接作用を有しないが、透析導入時期を遅らせることにより、血圧等の血管系への間接的な効果が期待できる。今後、トルバプタン投与例での脳・心血管系病変の進展抑制効果について検討が必要と考えられた。

### (3) 697fsX トランスジェニックマウスを用いた血管病変の解析

697fsX トランスジェニックマウスでは、尿細管拡張および嚢胞形成を認めるが、既存のモデルと比較して非常に緩徐であった。また血管拡張に関しては、697fsX トランスジェニックマウス腎臓について検討した結果、12 ヶ月および 24 ヶ月齢において野生種及び TRPP2 トランスジェニックマウスと比較して、明らかな血管拡張は認めなかった。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

### 〔雑誌論文〕(計 3 件)

1. Hara S, Hirata M, Ito K, Mizushima I, Fujii H, Yamada K, Nagata M, Kawano M. Post-infectious acute glomerulonephritis with podocytopathy induced by parvovirus B19 infection. *Pathol Int*. 2018 Mar;68(3):190-195 (査読あり)
2. Numata T, Tsumoto K, Yamada K, Kurokawa T, Hirose S, Nomura H, Kawano M, Kurachi Y, Inoue R, Mori Y. Integrative Approach with Electrophysiological and Theoretical Methods Reveals a New Role of S4 Positively Charged Residues in PKD2L1 Channel Voltage-Sensing. *Sci Rep*. 2017 Aug 29;7(1):9760 (査読あり)

3. Onoe T, Yamada K, Mizushima 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 Feb;9(1):69-75 (査読あり)

### 〔学会発表〕(計 5 件)

1. Yoshida M, Yamada K, Ito K, Suzuki N, Matsunaga T, Zoshima T, Hara, Mizushima I, Fujii H, Sawada T, and Kawano M. A Japanese Patient with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Suffering Sustained Liver Injury by Tolvaptan. *Kidney Week 2017*. Abstract only. 2017 年 11 月 1 日 ~ 2017 年 11 月 5 日, New Orleans Ernest N. Morial Convention Center (USA).
2. Yamada K, Muramoto H, Araki H, Kakuchi Y, Miyagi K, Kitajima, S, Tani Y, Onoe T, Hirata M, Takeda M, Miyazaki R, Kawano M. The usefulness of tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease with chronic kidney disease stage G3 to G4. *European Renal Association/European Dialysis and Transplant Association 2016 53th Congress*, 2016 年 5 月 21 日 ~ 2016 年 5 月 24 日, Austria Center Vienna (Austria)
3. Onoe T, Yamada K, Muramoto H, Kawano M. Decreased serum uromodulin concentration is a specific characteristic in uromodulin kidney disease. *European Renal Association/European Dialysis and Transplant Association 2016 53th Congress*, 2016 年 5 月 21 日 ~ 2016 年 5 月 24 日, Austria Center Vienna (Austria)
4. 山田和徳, 村本弘昭, 荒木英雄, 覚知泰志, 宮城恭子, 北島進, 谷悠紀子, 小野江為人, 平田昌義, 竹田正廣, 宮崎良一, 川野充弘. 常染色体優性多発性嚢胞腎に対するトルバプタン投与例の検討. 第 59 回日本腎臓学会学術総会, 2016 年 06 月 17 日 ~ 2016 年 06 月 19 日, パシフィコ横浜 (神奈川県)
5. 原怜史, 伊藤清亮, 山田和徳, 宮崎良一, 川野充弘. 近位尿細管のみならずポドサイト・間質組織球へびまん性に結晶が蓄積した多発性骨髄腫の 1 例. 第 45 回日本腎臓学会西部学術大会 2015 年 10 月 23 日 ~ 2015 年 10 月 24 日, 金沢歌劇座 (石川県)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

山田 和徳 (Yamada Kazunori)  
金沢大学・医薬保健学総合研究科・特任准教授  
研究者番号：90397224

### (2) 研究分担者

川野 充弘 (Kawano Mitsuhiro)  
金沢大学・附属病院・講師  
研究者番号：20361983

山岸 正和 (Yamagishi Masakazu)  
金沢大学・医学系・教授  
研究者番号：70393238

小野江 為人 (Onoe Tamehito)  
金沢大学・医学系・協力研究員  
研究者番号：80603498

川尻 剛照 (Kawashiri Masaaki)  
金沢大学・医学系・准教授  
研究者番号：90345637