

## 《トピックス》

# CKD のオーダーメイド医療への可能性

後藤 眞 成田 一衛\*

### 要 旨

- CKD の進行や治療効果には基礎疾患が同じでも個人差が認められ、患者個人の遺伝背景によるところが大きい。
- 近年、ゲノム解析技術の著しい進歩により患者個人が有する遺伝情報を網羅的に解析することが可能となり、あらかじめ治療薬の効果や投薬量、副作用の有無を推測することが一部の薬剤では可能となりつつある。また、腎疾患の発症や進行を予測するバイオマーカーの探索も進められている。
- 将来、これらの情報が適切に医療の現場に提供され、患者個人に適した治療や腎疾患の予防、早期発見・早期治療につながるオーダーメイド医療の実現が望まれる。

### はじめに○

CKD の原因にはさまざまな腎疾患があり、さらに腎機能低下の進行速度や治療効果には個人差がある。これは患者個人の遺伝背景の違いによると考えられ、疾患そのものの発症・進展機序だけでなく、治療薬の代謝経路や治療薬の標的分子の遺伝子多型も治療効果に影響を与える。近年、ゲノム解析技術の著しい進歩により患者個人が有する遺伝情報を網羅的に解析することが可能となり、あらかじめ治療薬の効果や投薬量、副作用の有無を推測するオーダーメイド医療が可能となってきた。オーダーメイド医療で大きな役割を担うのは薬物代謝や標的分子の遺伝子多型に応用されるゲノム薬理学である。また、近年は CKD の発症・

進行のリスクを高める遺伝子多型が明らかとなりつつあり、さらには腎疾患の分子レベルでの分類や新規バイオマーカーによる発症・進行の予測などが研究され、患者個人に適した医療が提供されようとしている<sup>1)</sup>(Fig. 1)。

### 発現プロファイルによる腎疾患分類の試み○

腎疾患としては同一の診断名でありながら、臨床・病理学的には多様性が存在する。腎臓に発現する分子のプロファイリングによる分類の試みが報告されている。巣状糸球体硬化症において、腎皮質での RNA の発現をマイクロアレイで検討し、ネフローゼ症候群や腎機能障害の有無を発現プロファイルから識別できることが報告された<sup>2)</sup>。また、ループス腎炎(Ⅲ, Ⅳ型)においても、腎生検サンプルから糸球体のみをレーザーキャブ

\* S. Goto, I. Narita (教授) : 新潟大学大学院医歯学総合研究科 腎・膠原病内科学分野。

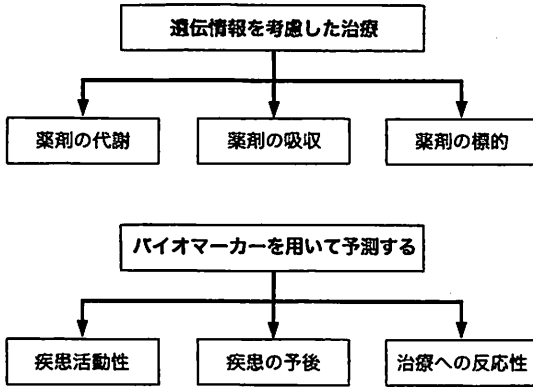


Fig. 1. オーダーメイド医療  
[文献 1)より引用, 改変]

チャ法で採取し、RNA の発現プロファイルから 4 群 (IFN- $\alpha$  誘導遺伝子が多く発現している群や線維化に関連する遺伝子が多い群など) に分類できることが報告された<sup>3)</sup>。さらに腎移植の急性拒絶反応においても同様に RNA の発現から 3 群 (B 細胞関連遺伝子が多い群や細胞増殖関連遺伝子が多い群など) に分類し、治療に対する反応性を予測できる可能性が示された<sup>4)</sup>。

### 薬物代謝に関わる遺伝子多型○

薬物代謝に関わる遺伝子多型は、治療薬の効果に影響を及ぼす。ゲノム薬理学を適切に応用することで、患者ごとに投与量を調節して治療効果を高め、副作用を減らすことが可能である。もっとも代表的な例は、warfarin である。vitamin K epoxide reductase complex 1 (VKORC1) 遺伝子と CYP2C9 の SNP の組み合わせにより warfarin 至適用量を推定することが可能となっている<sup>5)</sup>。

腎疾患に対する治療薬においても遺伝子多型による治療効果の違いについて検討がなされている。cyclophosphamide (CYC) は重度の糸球体腎炎やループス腎炎、pauci-immune 血管炎に対して用いられるが、その代謝速度は代謝酵素の遺伝子多型により異なり、治療効果に影響を与える。CYC は主に肝酵素 CYP2B6 と CYP2C19 で代謝されるが、その多型である CYP2B5\*5 や CYP2C19\*2 で

は酵素活性が低下し、活性型の血中濃度が低下する。ループス腎炎と診断され、CYC を投与された 62 症例において、CYP2B5\*5 や CYP2C19\*2 をホモ接合で有する症例は寛解にいたる割合が少なく、末期腎不全へ移行しやすいことが報告された<sup>6)</sup>。CYC 以外の免疫抑制薬にも代謝に関わる多型は存在する。azathioprine については、その活性体である 6-mercaptopurine が thiopurine methyltransferase (TPMT) により不活性化されるが、TPMT には活性が低下する多型が存在する。また mycophenolate mofetyl (MMF) は uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT1A9) により不活性体へ代謝されるが、UGT1A9 のプロモーター領域には発現に影響する多型があり、MMF の血中濃度が変化する。カルシニューリン阻害薬 (cyclosporin や tacrolimus) も、CYP3A4 や CYP3A5、P 糖蛋白 (ABCB1) により代謝されるが、これらの代謝酵素には多くの SNP が存在し、血中濃度に影響を与えることが報告されている。

### 薬剤の標的分子の多型○

薬剤の標的分子においてもっとも多く検討された例は ACE 多型である。数多くの研究結果で一定の結論は出ていないが、筆者らは IgA 腎症において、ACE2350 多型がレニン-アンジオテンシン系阻害薬の腎保護効果に影響を与えることを報告した<sup>7)</sup>。他の例としては、分子標的薬の rituximab があげられる。近年、rituximab はループス腎炎や ANCA 関連血管炎、膜性腎症などに用いられ、その作用機序は B 細胞の表面抗原の CD20 に結合し、補体依存性に細胞傷害を引き起こしたり、また NK 細胞やマクロファージが Fc 受容体を通じて rituximab に結合し、抗体依存性に傷害作用を発揮する。この Fc 受容体の 158 番目のアミノ酸には多型 (Phe/Val) が存在し、バリオンでは IgG1 との親和性が 10 倍上昇する。白人ではこの多型頻度は 25~30% である。全身性エリテマトーデス (SLE) と診断され、低親和性アレルをホモ接合で有する症例において、それ以外の症例と同程度に

B 細胞を減少させるためには、rituximab の投与量は 10 倍必要であったと報告された<sup>8)</sup>。

末梢血中の単核球を用いて治療反応性を予測する試みも行われている。培養リンパ球に免疫抑制薬を加え、マイトジェンに対する増殖反応を測定することで免疫抑制薬に対するリンパ球の感受性を決定する。リンパ球の感受性が高い微小変化型ネフローゼ症候群の症例では完全寛解にいたる割合が多いことが示された<sup>9)</sup>。また巣状分節状糸球体硬化症 (FSGS) において、ステロイド薬によるリンパ球の増殖反応の抑制は、ステロイド治療による腎機能や蛋白尿の改善と相関すると報告されている<sup>10)</sup>。

### プロテオーム解析によるバイオマーカーの探索○

疾患の活動性や治療に対する反応性を予測するバイオマーカーは適切な治療薬の選択や投与量の決定、開始時期の決定に有用である。近年、プロテオミクスによるバイオマーカーの探索が行われている。2 型糖尿病を対象に、糖尿病性腎症を発症する以前に尿検体を採取し、10 年後に腎症を発症した症例と発症しない症例において尿中の蛋白の違いについて、プロテインチップによる質量分析で検討された。両者を識別する 12 の蛋白が見出され、これらの組み合わせにより陽性適中率は 71% と報告された<sup>11)</sup>。1 型糖尿病についても微量アルブミン尿を呈する症例を対象とし、10~12 年後に腎機能が安定していた症例と腎機能が低下した症例での尿中蛋白の違いを質量分析で解析すると、腎機能が低下した症例では尿中のコラーゲン IV、V 型、テネイシン X が低下し、ZO-3、FAT tumor suppressor 2、IPP2 kinase が増加していた。糖尿病腎症では ZO-3 や IPP2 kinase は腎臓での発現が亢進し、進行性腎障害のバイオマーカーとして候補になりうると報告された<sup>12)</sup>。尿サンプルを用いたプロテオーム解析は腎疾患の発症や予後の推測を可能にするが、数種類のバイオマーカーを組み合わせることでより有効性が増すと思われる。

### 全ゲノム関連解析による CKD の遺伝背景の解明○

近年、多因子疾患の発症に関連する遺伝因子を明らかにするために全ゲノム領域にわたる関連解析 (genome-wide association study : GWAS) が精力的に行われている。2009 年には腎機能 (eGFR) や CKD に関連する遺伝子座を明らかにするために、約 2 万名を対象にした GWAS が行われ、ウロモジュリン (Tamm-Horsfall 蛋白をコードする) にもっとも強い関連が認められた。2010 年には GWAS のメタ解析から 13 の新規の遺伝子座が報告され、腎発生、糸球体スリット膜、糸球体上皮細胞、血管新生に関係する分子や、溶質トランスポーターなどが eGFR や CKD と関連したと報告された<sup>13)</sup>。今後これらの分子の役割が明らかになれば、リスクアレルは CKD の発症や進行の予測因子となり、新たな治療ターゲットになる可能性がある。

### おわりに○

大規模集団を対象とした疫学研究により標準的治療が確立される一方で、患者個人の遺伝情報や病態に関わる情報から患者個人に適した治療方法を決定することも重要である。日本では現在、約 30 万人から 47 の疾患を対象にしたバイオバンクが設立され、オーダーメイド医療実現化プロジェクトが進行している。ヒトゲノム・遺伝子研究に伴う倫理的な配慮が必要であることはいままでもない。将来的には、個人個人の疾患に対するかかりやすさの判定により、予防や早期発見・早期治療につながることを期待される。

### 文 献○

- 1) Rovin BH et al : Can we personalize treatment for kidney diseases? Clin J Am Soc Nephrol 4 : 1670, 2009
- 2) Schwab K et al : Microarray analysis of focal segmental glomerulosclerosis. Am J Nephrol 24 : 438, 2004
- 3) Peterson KS et al : Characterization of heterogeneity in the molecular pathogenesis of lupus nephritis from transcriptional profiles of laser-captured glomeruli. J Clin Invest 113 : 1722, 2004

- 4) Sarwal M et al : Molecular heterogeneity in acute renal allograft rejection identified by DNA microarray profiling. *N Engl J Med* 349 : 125, 2003
- 5) Mushiroda T et al : Association of VKORC1 and CYP2C9 polymorphisms with warfarin dose requirements in Japanese patients. *J Hum Genet* 51 : 249, 2006
- 6) Takada K et al : Cytochrome P450 pharmacogenetics as a predictor of toxicity and clinical response to pulse cyclophosphamide in lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 50 : 2202, 2004
- 7) Narita I et al : Renoprotective efficacy of renin-angiotensin inhibitors in IgA nephropathy is influenced by ACE A2350G polymorphism. *J Med Genet* 40 : e130, 2003
- 8) Albert D et al : Variability in the biological response to anti-CD20 B cell depletion in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 67 : 1724, 2008
- 9) Hirano T et al : Clinical impact of cyclosporine cellular pharmacodynamics in minimal change nephrotic syndrome. *Clin Pharmacol Ther* 68 : 532, 2000
- 10) Briggs WA et al : Relationship between lymphocyte and clinical steroid responsiveness in focal segmental glomerulosclerosis. *J Clin Pharmacol* 40 : 115, 2000
- 11) Otu HH et al : Prediction of diabetic nephropathy using urine proteomic profiling 10 years prior to development of nephropathy. *Diabetes Care* 30 : 638, 2007
- 12) Merchant ML et al : Urinary peptidome may predict renal function decline in type 1 diabetes and microalbuminuria. *J Am Soc Nephrol* 20 : 2065, 2009
- 13) Kottgen A et al : New loci associated with kidney function and chronic kidney disease. *Nat Genet* 42 : 376, 2010



■PK-PD をどう臨床に応用するか、その基本的なコツをわかりやすく提示

## PK-PD は難しくない！ 抗菌薬 PK-PD 実践テクニック

編集 渡辺 彰 / 藤村 茂

■A5判・174頁 2010.10. ISBN978-4-524-26369-1  
定価 **3,360**円 (本体 3,200円+税5%)

internal medicine