

特集：腎臓と骨代謝

## 尿細管障害とミネラル骨代謝

田中弘之

### はじめに

尿細管障害による酸塩基平衡の異常とリンの喪失は骨への石灰沈着を阻害し、小児ではくる病、成人では骨軟化症を引き起こす。原因となる疾患は先天的な尿細管機能障害から薬物によるものまでさまざまである。本稿では尿細管障害によって生じる骨病変の病態について概説する

### Fanconi 症候群

Fanconi 症候群は近位尿細管におけるリン、グルコース、アミノ酸の再吸収障害を特徴とする疾患で、しばしば近位尿細管の重炭酸の漏出を伴い代謝性アシドーシスとなる。このほか、カリウム、カルシウム、尿酸、ナトリウム、低分子量蛋白質の再吸収障害も伴う。臨床検査では低リン血症、高リン酸尿、リン再吸収閾値の低下、尿糖、アミノ酸尿を認め、血清のアルカリフォスファターゼ活性は上昇するが、血清 Ca 値は正常、血清副甲状腺ホルモン (PTH) 値、25 水酸化ビタミン D (25OHD) 値も正常である。血清 1,25 水酸化ビタミン D (1,25(OH)<sub>2</sub>D) 濃度は低リン血症であるにもかかわらず不適切に正常範囲内にある。X 線写真ではくる病骨軟化症を認める。

Fanconi 症候群はさまざまな原因で発症する(表)。なかでも薬物による Fanconi 症候群は頻度が高い。小児期にみられる薬剤性の Fanconi 症候群で頻度の高いものはバルプロ酸によるものであるが、小児期には先天的な要因で発症する Fanconi 症候群も多い。欧米人ではその原因疾患はシスチン血症であることが多いが、本疾患はわが国では非常に稀であり、原因の不明なものもいまだに多い。Fanconi 症候群の成人例では、骨軟化症を合併し、骨痛、

近位筋の脱力、病的骨折が主症状である。成人領域の Fanconi 症候群の原因疾患として最も多いのは多発性骨腫である。

### Fanconi 症候群における骨病変の成因

高リン酸尿と低リン血症は Fanconi 症候群を特徴づける所見であり、これが本症候群の骨病変形成に最も重要である。海綿骨梁表面に形成された類骨にリンが沈着していくことにより骨の石灰化が進行していく。もし細胞外のリン濃度が不十分であるならば、類骨は石灰化されないまま残存するため、骨生検で認められるような類骨の肥厚が見られるようになる。低リン状態が Fanconi 症候群における骨病変の成因の主たるものであるが、重炭酸イオンの再吸収障害によって生じる代謝性アシドーシスの存在は、骨病変をさらに悪化させる。

### Fanconi 症候群における低リン血症の成因

腎臓の近位尿細管のエネルギー代謝率は高く、全般的な細胞毒性の結果として溶質の再吸収が障害される。つまり、多くの Fanconi 症候群の原因はミトコンドリアにおける ATP 産生の低下または Na/K-ATPase 活性の低下によって生じると考えられる。これらの障害によって管腔側と細胞内の Na 依存性電位勾配が消失し、溶質輸送体の駆動ができなくなる。

また、ある種の Fanconi 症候群では副甲状腺ホルモン (PTH) が高値を示すものがあるが、この場合は PTH がリン輸送体 NaPi-2 の細胞膜上への発現を抑制することも原因の一つとなっている。

低リン血症は腎尿細管における 25 水酸化ビタミン D-1 $\alpha$  水酸化酵素を活性化するが、Fanconi 症候群では 1,25 水酸化ビタミン D の高値は観察されない。これは、上述

表 Fanconi 症候群の原因

後天性疾患	薬物・毒物	先天性疾患
多発性骨髄腫	薬物性	シスチン症
リンパ腫	期限切れテトラサイクリン	Lowe 症候群
アミロイドーシス	methyl-3-chromone	遺伝性果糖不耐症
シェーグレン症候群	6-MP	チロシン血症
ネフローゼ症候群	ゲンタマイシン	ガラクトース血症
腎移植後合併症	バルプロ酸	糖原病
バルカン腎症	streptozocin	ウィルソン病
発作性夜間血色素尿症	isophthalanilide	チトクローム酸化酵素欠損症
ビタミン D 欠乏	ifosphamide	亜急性壊死性脳脊髄症
間質性腎炎ブドウ膜炎症候群	cephalothin	アルポート症候群
腎静脈血栓	重金属	medullary cystic disease
	鉛	Fanconi-Bickel 症候群
	カドミウム	Dent 病
	水銀	GRACILE 症候群
	ウラン	rod-cone dystrophy, sensorineural deafness and Fanconi type renal dysfunction
	白金	
	銅	
	ビスマス	
	その他	
	パラコート	
	トルエン吸入	



5 phosphatase domain RhoGAP homology domain

図 1 OCRL1 の構造

のようにミトコンドリアのエネルギー代謝の障害に起因する酵素活性の低下によるものが多いと考えられるが、ビタミン D の欠乏も関与している。

### 代謝性アシドーシスによる骨病変

代謝性アシドーシスのみでも骨軟化症は生じうる。骨は巨大な緩衝剤であり、過剰な酸の存在下では骨のミネラルは溶出し、酸を中和する。急性および慢性のアシドーシスによって骨の溶解と尿中へのカルシウムの排泄増加が生じる。骨器官培養を酸性条件で行うと PTH/PTHrP 受容体の発現が増加し PTH に対する反応性が増加し、骨吸収が促進される。

以上のことから、水素イオンの排泄障害で特徴づけられる古典的腎尿細管性アシドーシス(遠位尿細管性アシドーシス)においてもくる病骨軟化症は発生するが、先天的な

ものは近位尿細管の PTH 感受性の亢進の結果、汎アミノ酸尿やリン酸尿を伴うことが多く、骨病変の原因の一つになっている。なお、古典的尿細管性アシドーシスに伴うこれらの所見は、アルカリ治療のみで治癒する。

### 先天的な要因による Fanconi 症候群<sup>1)</sup>

Lowe 症候群は白内障、精神発達遅滞、Fanconi 症候群をきたす先天的な疾患であり、OCRL1(oculocerebrorenal syndrome of Lowe)遺伝子の機能喪失型変異が原因である。OCRL1 遺伝子は 2 型の phosphoinositide 5-phosphatase をコードし、蛋白の機能はイノシトールリン脂質である PI(4,5)P2 の分解にあると考えられる。蛋白はゴルジ装置や初期エンドソームに局在し、細胞内の輸送に関与すると考えられる。5-phosphatase domain 以外の蛋白構造上の特徴は RhoGAP(RhoGTPase activating protein)

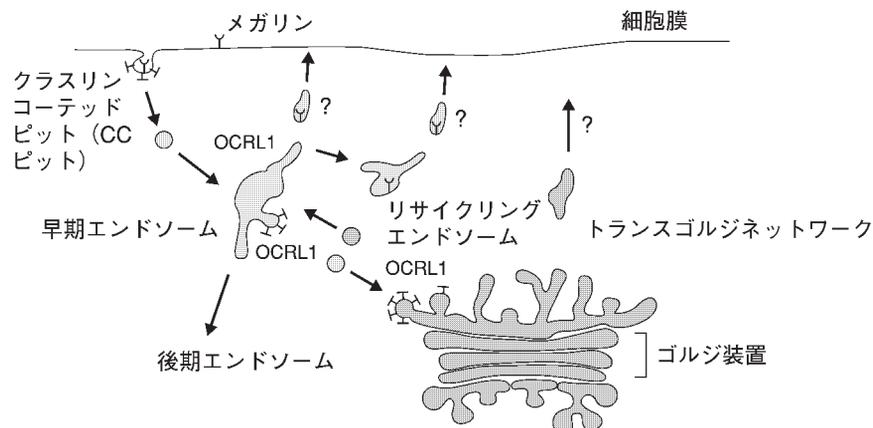


図 2 OCRL1の細胞内輸送経路における役割

OCRL1はクラスリン結合領域を介してエンドサイトーシスピットと結合している。また、早期エンドソームとも結合し、これらを介してエンドサイトーシス受容体メガリンのリサイクルを制御している。機能喪失の結果、細胞膜上のメガリンの発現が低下し、尿細管性蛋白尿が生じる。

domainとFEDNF配列、LIDLE配列である(図1)。RhoGAP domainにおいてOCRL1は種々のsmall G蛋白と結合することが示されており、rac1との結合はサイトカイン刺激下の細胞膜の形態変化に関与する<sup>2)</sup>ことや、rab<sup>3)</sup>やarf1との結合<sup>4)</sup>はエンドソームの移動に関与することなどが示唆されている。

LIDLE配列はエンドソームの蛋白であるクラスリンとの結合に重要であり<sup>5)</sup>、FEDNF配列は $\alpha$ Adaptinとの結合モチーフで、両配列ともにエンドソームの細胞内移動に重要である。実際、OCRL1の過剰発現や欠乏ではエンドソームの細胞内局在が障害される。

以上のことから、OCRL1は受容体依存性エンドサイトーシスの制御に強く関係する(図2)。つまり、Lowe症候群がFanconi症候群となるのは、メガリンやキュービリンを介した受容体依存性エンドサイトーシスが障害されるためであると考えられている<sup>6)</sup>。実際、Lowe症候群では尿中のメガリン排泄は著明に減少している<sup>6)</sup>。尿中への排泄は尿細管管腔側細胞膜表面に発現した当該蛋白が、尿中へ剥がれ落ちていることを示すもので、尿中排泄量の減少は、Lowe症候群では、尿細管管腔側刷子縁膜のエンドサイトーシス受容体の減少を意味する。なお、同論文では後述するDent病でも減少しているが、常染色体優性特発性Fanconi症候群では正常であったとしている。Fanconi症候群の成因が多岐にわたることを示唆する結果として興味深い。

OCRL1遺伝子のノックアウトマウスの表現型はほぼ正常であり、Lowe症候群の症状を再現できない。この理由

は、OCRL1と類似の構造をもつ別のphosphatase(inositol polyphosphate 5-phosphatase: Inpp5b)がOCRL1の機能を代償しているためである<sup>7)</sup>。マウスではこの冗長性が腎臓においても存在するが、ヒトでは腎におけるInpp5bの発現が少なく、OCRL1の機能喪失を代償できずに症状を呈する。

### Dent病と低リン血症<sup>8)</sup>

Dent病は、X染色体上のCIC-5遺伝子の機能喪失によって発症する。低分子量蛋白( $\beta_2$ ミクログロブリンなど)の尿中への排泄を特徴とし、高Ca尿症、腎結石、腎石灰化、腎不全をきたす。高リン酸尿を伴うことも多く、欧米から報告される症例では低リン血症性くる病となるものもあるが、わが国の症例では骨病変を伴うものは稀である。

最近になって、これまでDent病と診断されていたもののなかにOCRL1の変異を持つ症例が報告<sup>9)</sup>され、Lowe症候群における病態と類似の病態がDent病発症に関与することが強く考えられるようになってきた。実際、尿中のメガリンの排泄は著明に低下し<sup>6)</sup>、腎近位尿細管管腔側におけるメガリンの発現低下が組織化学的手法で確認されている。

CIC-5の主たる発現臓器は腎臓であり、腸管がこれに続く。腎臓では近位尿細管と集合管に発現するが、集合管における役割は不明である。近位尿細管においては刷子縁直下に液胞型プロトンポンプと共局在を示す。電子顕微鏡

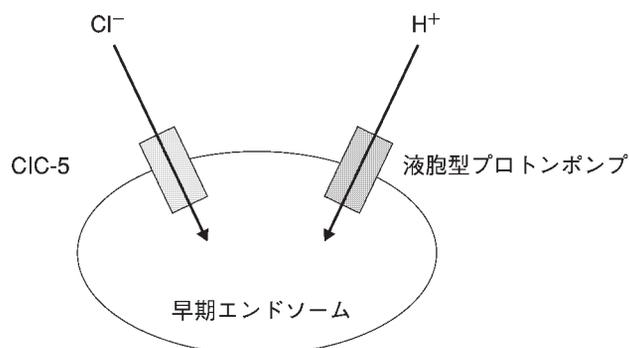


図3 エンドソームの酸性化機構

エンドソームがリソソームと融合するためにはエンドソーム内の酸性化が必要である。

H<sup>+</sup>は細胞内の重炭酸より産生され液胞型プロトンポンプの働きで能動的にエンドソーム内に運ばれる。この過程でエンドソーム内外に電位勾配が発生する。このため、プロトンポンプが動き続けるためには陰イオンを取り込み電位勾配をキャンセルする必要があり、エンドソームではCIC-5がこの役目を担うと考えられてきた。

による観察では、これら2つの蛋白はエンドソームに存在することが示されている。エンドソームにあって液胞型プロトンポンプはエンドソームの酸性化を行っているが、この機能のためには、エンドソーム内に増加したプロトンによって生じるエンドソーム内外の電位勾配を打ち消すため、陰イオンをエンドソーム内に導入する機構が必要で、この機能をCIC-5が担っていると考えられてきた(図3)。しかし、最近CIC-5の本来の機能はH<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup>アンチポーターであることが示された<sup>10,11)</sup>。したがってその機能は、従来考えられていた電位勾配を打ち消すよりも、Clイオン濃度の調節や過剰なプロトンの蓄積の防止など複雑であると推測される。いずれにしても、CIC-5の機能喪失が発生すると、エンドソームの機能障害が生じ、尿細管性蛋白尿が生じる<sup>12)</sup>。

Lowe症候群における高リン酸尿のメカニズムは、OCRL1ノックアウトが無症状であるので説明が困難であったが、CIC-5遺伝子ノックアウトはDent病類似の表現型を示す<sup>13)</sup>ため、最近ではこのモデルを用いて説明されつつある。PTHは糸球体で濾過され、近位尿細管よりメガリンを介した受容体依存性エンドサイトーシスによって体内に戻ることが知られている<sup>14)</sup>。Dent病ではCIC-5の機能喪失によって生じたエンドサイトーシスの障害の結果、尿細管管腔内のPTH濃度が上昇する。実際、尿中のPTH濃度はDent病でも、CIC-5遺伝子ノックアウトマウスでも高値である。一方、尿細管管腔側細胞膜上にもPTH/PTHrP受容体が存在するため、管腔内に増加した

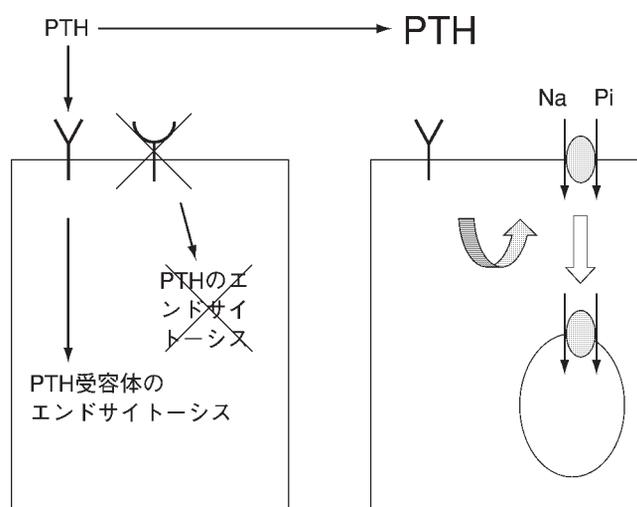


図4 エンドサイトーシス受容体の異常で高リン酸尿の発生するメカニズム

尿細管におけるメガリンの刷子縁膜上への発現の低下は尿中への低分子量蛋白の排泄増加をきたす。PTHも同様のメカニズムで管腔側では高濃度で存在することになる。増加したPTHによって刺激されるPTHのシグナルはリン輸送体(NaPi-2)のエンドサイトーシスを促進し、膜表面から消え、リンを再吸収できなくなる。

PTHはこの管腔側の受容体を刺激することになる。管腔側より生じたPTH/PTHrP受容体の刺激は近位尿細管の25水酸化ビタミンD-1 $\alpha$ 水酸化酵素を活性化し、血中の1,25水酸化ビタミンD濃度が上昇し、高Ca尿症に至る。また、PTH/PTHrP受容体からのシグナルは近位尿細管に存在するリン輸送体NaPi-2aのエンドサイトーシスを促進させる。この結果、細胞膜表面のリン輸送体の枯渇を生じ、高リン酸尿となるのである(図4)。

最近、高Ca血症を伴う遺伝性低リン血症性くる病(hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalcaemia: HHRH)がリン輸送体NaPi-2cの異常で発症することが明らかになった<sup>15)</sup>。HHRHではリンを補充するのみでくる病は治癒し、高Ca尿も改善される。Dent病と同様に血中の1,25水酸化ビタミンD濃度は上昇し、その結果高Ca尿症となるが、この場合は低リン血症自体が25水酸化ビタミンD-1 $\alpha$ 水酸化酵素の活性化の原因となっている点で異なっていることに注意したい。

## 治療

Fanconi症候群はその原因はさまざまであるので、その原因に応じた治療が必要である。薬剤性のものであるなら

ば、原因薬剤の除去によって多くの場合には軽快する。

リンを中性リン酸バッファーのかたちで1~4 g/日投与することがFanconi症候群における骨軟化症の治療上必要となることが多い。通常、活性型ビタミンDも1 μg/日程度使用される。

前述のように、遠位尿細管性アシドーシスにおけるくる病ではアルカリ療法のみで治療可能であり、逆に活性型ビタミンD製剤の併用は尿中Ca濃度を上昇させ腎石灰化の原因ともなりうる。アルカリは重炭酸として1~2 mEq/kg/日程度必要になるが、Fanconi症候群ではこの10倍程度の量が必要である。

#### 文 献

1. Lowe M. Structure and function of the Lowe syndrome protein OCRL1. *Traffic* 2005 ; 6(9) : 711-719.
2. Suchy SF, Nussbaum RL. The deficiency of PIP2 5-phosphatase in Lowe syndrome affects actin polymerization. *Am J Hum Genet* 2002 ; 71(6) : 1420-1427.
3. Hyvola N, Diao A, McKenzie E, Skippen A, Cockcroft S, Lowe M. Membrane targeting and activation of the Lowe syndrome protein OCRL1 by rab GTPases. *Embo J* 2006 ; 25(16) : 3750-3761.
4. Lichter-Konecki U, Farber LW, Cronin JS, Suchy SF, Nussbaum RL. The effect of missense mutations in the RhoGAP-homology domain on OCRL1 function. *Mol Genet Metab* 2006 ; 89(1-2) : 121-128.
5. Choudhury R, Diao A, Zhang F, et al. Lowe syndrome protein OCRL1 interacts with clathrin and regulates protein trafficking between endosomes and the trans-Golgi network. *Mol Biol Cell* 2005 ; 16(8) : 3467-3479.
6. Norden AG, Lapsley M, Igarashi T, et al. Urinary megalin deficiency implicates abnormal tubular endocytic function in Fanconi syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13(1) : 125-133.
7. Janne PA, Suchy SF, Bernard D, et al. Functional overlap between murine Inpp5b and Ocr1l may explain why deficiency of the murine ortholog for OCRL1 does not cause Lowe syndrome in mice. *J Clin Invest* 1998 ; 101(10) : 2042-2053.
8. Jentsch TJ, Maritzen T, Zdebik AA. Chloride channel diseases resulting from impaired transepithelial transport or vesicular function. *J Clin Invest* 2005 ; 115(8) : 2039-2046.
9. Hoopes RR Jr, Shrimpton AE, Knohl SJ, et al. Dent disease with mutations in OCRL1. *Am J Hum Genet* 2005 ; 76(2) : 260-267.
10. Picollo A, Pusch M. Chloride/proton antiporter activity of mammalian CLC proteins CLC-4 and CLC-5. *Nature* 2005 ; 436(7049) : 420-423.
11. Scheel O, Zdebik AA, Lourdel S, Jentsch TJ. Voltage-dependent electrogenic chloride/proton exchange by endosomal CLC proteins. *Nature* 2005 ; 436(7049) : 424-427.
12. Marshansky V, Ausiello DA, Brown D. Physiological importance of endosomal acidification : potential role in proximal tubulopathies. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002 ; 11(5) : 527-537.
13. Piwon N, Gunther W, Schwake M, Bosl MR, Jentsch TJ. CLC-5 Cl<sup>-</sup>-channel disruption impairs endocytosis in a mouse model for Dent's disease. *Nature* 2000 ; 408(6810) : 369-373.
14. Bachmann S, Schlichting U, Geist B, et al. Kidney-specific inactivation of the megalin gene impairs trafficking of renal inorganic sodium phosphate cotransporter (NaPi-IIa). *J Am Soc Nephrol* 2004 ; 15(4) : 892-900.
15. Bergwitz C, Roslin NM, Tieder M, et al. SLC34A3 mutations in patients with hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria predict a key role for the sodium-phosphate cotransporter NaPi-IIc in maintaining phosphate homeostasis. *Am J Hum Genet* 2006 ; 78(2) : 179-192.