

特集：尿細管疾患の臨床

# Liddle 症候群

野田 裕美

## はじめに

高血圧症は複数の環境因子と遺伝子の影響を受ける多因子遺伝性疾患であり、原因候補遺伝子の解析が現在進められている。高血圧症の約 50% が食塩感受性高血圧であるといわれているが、この病態においてアミロライド感受性上皮型ナトリウムチャネル (amiloride-sensitive epithelial sodium channel : ENaC) が注目されている。ENaC は主に皮質集合管に発現し、Na 再吸収の最終的な律速段階を担っており、体内の細胞外液量を制御する重要な因子である。ENaC の機能亢進性の変異により、高血圧になる Liddle 症候群が生じる。さらに、ENaC のよりマイルドな異常や polymorphism が食塩感受性高血圧の一因になっている可能性があることが指摘されている。このため、本稿では ENaC の変異によって生じる遺伝性高血圧症である Liddle 症候群について説明するとともに、ENaC と食塩感受性高血圧症の関連について、最近の知見を紹介する。

## Liddle 症候群とは

Liddle 症候群とは、アルドステロンが過剰のような臨床像、つまり、Na 貯留に伴う高血圧、低カリウム血症、代謝性アルカローシスを生じるものの、レニン、アルドステロンは抑制されているという特徴をもつ疾患であり、ENaC の活性亢進の変異がその原因である。Liddle 症候群が提唱された頃には常染色体優性遺伝であるとされてきたが<sup>1)</sup>、その後全く家族歴の認められない症例もみつかり、*de novo* mutation によることがわかっている<sup>2~4)</sup>。このため、家族歴がない場合にもこのような電解質異常を生じている症例ではこの病態を考える必要がある。

*Liddle's syndrome*

東京医科歯科大学腎臓内科

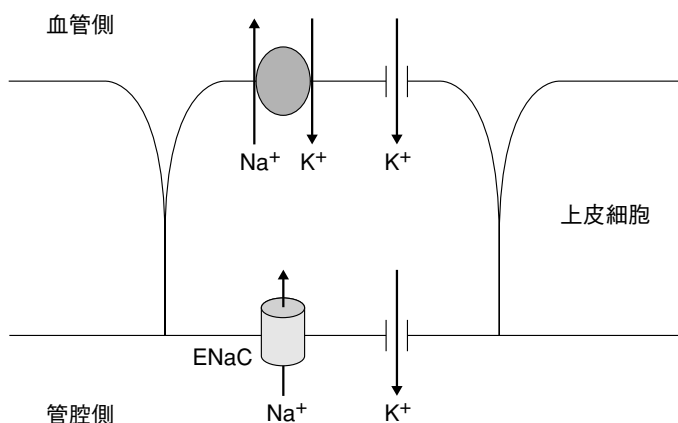


図 腎集合管主細胞における Na・K の輸送

Liddle 症候群の発症機序は次のようなものである(図)。まず、ENaC の変異により管腔側での ENaC の発現量が増加し、管腔側での Na<sup>+</sup> の取り込みが増大する。すると基底膜側の Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase が亢進し、血管側に Na<sup>+</sup> が取り込まれるとともに、細胞内 K<sup>+</sup> 濃度が上昇する。増加した細胞内 K<sup>+</sup> は管腔側の K チャンネルを通して分泌される。この結果体内の Na<sup>+</sup> は増加し高血圧を生じ、K<sup>+</sup> は減少し低カリウム血症を生じる。Na<sup>+</sup> 増加に伴う細胞外液量の増加により、レニン・アルドステロン系は抑制される。

Liddle 症候群は ENaC の遺伝子異常によるチャネル分子の異常が原因であり、まず ENaC とその制御メカニズムについて概説する。

## ENaC の構造

ENaC は構造的に似ている 3つのサブユニット  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  から構成されており、ヘテロ 3 量体となっている。各サブユニットは 2 回膜貫通型のタンパク質であり、細胞質にある N 末端と C 末端と細胞外の大きなループがある。このサブユニットは構造的には酸感受性イオンチャンネル

(acid-sensing ion channel : ASIC)に属しており、プロテアーゼによる細胞外ループの特定箇所の切断がチャンネル活性化に重要であるという特徴があり後述する。

## ENaC の制御メカニズム

ENaC の活性制御は以下のように大きく 3 つに分けられる。

- 1) 開口確率(open probability) : ENaC 分子自体の Na 透過性の制御
- 2) 細胞膜(管腔膜)上の ENaC 分子の数(membrane abundance) : 細胞膜から細胞内への移動や分解の変化で制御される。
- 3) 転写制御による ENaC 分子の発現量の調節(expression levels)

ENaC の制御に関与する因子は数多く報告されているが、それらの制御方法は上記 3 つのどれかに該当する。また、その制御因子には SGK1 を中心とするカスケードに含まれるものや ENaC 制御複合体に含まれるもの、さらにチャンネル活性に関与するプロテアーゼなどがあり、以下に説明する。

### 1. SGK1 による ENaC の制御

SGK1 はアルドステロンで発現が増加するセリンスレオニンキナーゼであり、主に以下の 5 種の方法で ENaC を制御し、Na の取り込みを増大させる。

- 1) ENaC の  $\beta$  と  $\gamma$  サブユニットのそれぞれの C 末にはプロリンとチロシンから成る PY モチーフがあり、ここに Nedd4-2 というユビキチンリガーゼがトリプトファンから成る WW ドメインを介して結合する。すると ENaC はユビキチン化され、細胞表面より細胞内へ取り込まれ分解される。一方、SGK1 は Nedd4-2 をリン酸化して Nedd4-2 の機能を阻害することによって細胞膜上の ENaC を増やし、Na の取り込みが増大する。
- 2) SGK1 は  $\alpha$ ENaC の C 末にあるセリンをリン酸化し、ENaC 分子自体の Na 透過性を増大させる。
- 3)  $\alpha$ ENaC は転写抑制因子である Dot1a-Af9 複合体によって発現が抑制されるが、SGK1 は Af9 をリン酸化してこの複合体形成を阻害し、ENaC の発現量を増やす。
- 4) SGK1 は WNK4 リン酸化を介して ENaC を活性化することが示唆されている。
- 5) ENaC は後述のセリンプロテアーゼでも活性化されるが、この過程でも SGK1 の関与が示唆されている。

### 2. ENaC 制御複合体

ENaC は複合体を形成しており、ERC (ENaC regulatory complex) とよばれるが、アルドステロン刺激の有無でその構成分子が変化し ENaC を制御している。

ENaC はアルドステロン刺激のない状態では Nedd4-2 だけでなく、Raf1, MEK, ERK とも結合し、Raf-MEK-ERK-MAPK シグナル伝達系でリン酸化されチャンネル活性が抑制されている。アルドステロン刺激が加わると、シャペロン分子である GLIZ1 がこの複合体の中に入り、Raf1 に結合して阻害し、ENaC のチャンネル活性が増大する。さらに GLIZ1 は SGK1 をこの複合体の中に運び込み、上述のように Nedd4-2 を阻害して細胞膜上の ENaC を増やす。

### 3. プロテアーゼによる ENaC のチャンネル活性の制御

ENaC は  $\alpha$  と  $\gamma$  サブユニットの細胞外ドメインの一部がプロテアーゼで切除されることでチャンネル活性が増大する<sup>5)</sup>。 $\alpha$  サブユニットはフューリン(furin)で 2 カ所が切断され抑制領域が除去される。一方、 $\gamma$  サブユニットは 1 カ所をフューリンに、もう 1 カ所をプロスタシンやプラスミンに切断されることで抑制領域が除去される。

## Liddle 症候群を起こす ENaC の変異

上述のように、ENaC は多くの機序で制御されるが、Liddle 症候群は  $\beta$  と  $\gamma$  サブユニットの C 末の PY モチーフに変異が入り、Nedd4-2 によるユビキチン化が阻害され、細胞膜上の ENaC 分子が増えて Na の取り込みが増大し高血圧をきたすという疾患である。つまり、ENaC の機能亢進性の変異(gain-of-function)による疾患である。現時点までに報告されている変異は以下の通りである。

**$\beta$  サブユニット** : R563Q, R564X, 579del32, Q589term, Q591term, 592frameshift, 593frameshift, 594frameshift, 595frameshift, 597frameshift, 601frameshift, P615S, P616L, P616S, P616R, P616H, P617S, Y618H

**$\gamma$  サブユニット** : N530S, Q567term, W574term, W576term, E583term

N530S 以外の変異はすべて PY モチーフを破壊し細胞膜上の ENaC 分子を増加させるものであるが、N530S においては PY モチーフは温存されている。この変異では ENaC チャンネルの開口確率を増加させることが認められている。

また、Liddle 症候群のほとんどの症例は常染色体優性遺伝であるが、 $\beta$  サブユニットの 595frameshift と P616L や  $\gamma$  サブユニットの W576term と E583term においては *de novo mutation* によるものが認められる<sup>2~4)</sup>。つまり、家族歴

がない場合が存在する。

### 食塩感受性高血圧症と ENaC の polymorphism

ENaC の変異で Liddle 症候群が生じるが、ENaC の polymorphism がよりマイルドな異常をきたし食塩感受性高血圧の一因になっている可能性があることが指摘されている。ENaC の polymorphism のうち  $\beta$  サブユニットの T594M は、アフリカ系イギリス人において高血圧と相関することが認められている<sup>6)</sup>。実際に *in vivo* の実験で T594M が PKC による ENaC の抑制を阻害して ENaC のチャネル活性を増加させることも明らかになっている。食塩感受性高血圧の原因と成る polymorphism を明らかにするためには、大規模集団を対象に遺伝子解析を進める必要があり、現時点ではあまり多くの報告はないが、ENaC のさらに多くの polymorphism が食塩感受性高血圧の原因となっていることが今後明らかになる可能性がある。

### 診断および治療

本疾患では低カリウム血症性代謝性アルカローシス、高血圧、レニン・アルドステロン系の抑制を示すが、副腎皮質系の異常はない。また、ミネラルコルチコイド受容体のアンタゴニストのスピロラクトンでは軽快せず、Na チャネル阻害薬のアミロライドやトリウムテレンで改善するという特徴で診断される。遺伝子診断では、変異のホットスポットである  $\beta$  または  $\gamma$  チャネルの C 末を中心に調べる。

このため治療としては、アミロライドやトリウムテレンを用いる。これらの薬剤により尿中 Na 排泄は増加し、K 排泄は減少する。ただし、必ず食塩制限を併用する。トリウムテレンのみで降圧不十分のときは心血管系、脳血管系

合併症を防ぐために、血管拡張薬や  $\beta$  受容体拮抗薬を併用して血圧を至適レベルまで下げることが必要である。高血圧がコントロールできれば予後良好であるが、コントロール不良群では腎硬化症、腎不全になる例もある。

### おわりに

現在、ENaC 制御複合体の構成分子が明らかになるとともにその制御機序が急速に解明されつつある。これにより新規降圧薬開発におけるターゲットメカニズムの候補も多数あがってきており、食塩感受性高血圧における強力な治療法の開発が可能になることが今後期待される。

利益相反：申告するべきものなし

### 文 献

1. Liddle GW, et al. A familial renal disorder simulating primary aldosteronism but with negligible aldosterone secretion. *Trans Assoc Am Physicians* 1963 ; 76 : 199-213.
2. Yamashita Y, et al. Two sporadic cases of Liddle's syndrome caused by *de novo* ENaC mutations. *Am J Kidney Dis* 2001 ; 37 : 499-504.
3. Nakano Y, et al. A frameshift mutation of beta subunit of epithelial sodium channel in a case of isolated Liddle syndrome. *J Hypertens* 2002 ; 20 : 2379-2382.
4. Wang Y, et al. A novel epithelial sodium channel gamma-subunit *de novo* frameshift mutation leads to Liddle syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007 ; 67 : 801-804.
5. Kitamura K, et al. Regulation of renal sodium handling through the interaction between serine proteases and serine protease inhibitors. *Clin Exp Nephrol* 2010 ; 14 : 405-410.
6. Baker EH, et al. Association of hypertension with T594M mutation in beta subunit of epithelial sodium channels in black people resident in London. *Lancet* 1998 ; 351 : 1388-1392.