

### タイトル

家族性腎性尿崩症の遺伝子治療の動物実験に成功  
—遺伝性難病の治療に道—

### ポイント

**1日10Lに及ぶ多尿を呈する腎性尿崩症に対する治療法の基礎技術を確立**  
**腎髄質における機能性蛋白発現を世界で初めて実現**  
**安全且つ高効率の国産ウイルスベクターによって可能に**

### 要旨

名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長 瀧口道成）及びディナベック株式会社（長谷川護取締役社長）の共同研究で、遺伝性難病である腎性尿崩症の動物レベルでの遺伝子治療法の開発に成功しました。糖尿病・内分泌内科の大磯ユタカ教授、長崎弘講師（代謝性疾患学寄附講座）、須賀英隆研究員、ディナベック社の井上誠研究開発部長、見供克之研究員らによる研究グループの成果です。遺伝性腎性尿崩症は、バゾプレシンレセプター或は水チャンネルの一つであるアクアポリン2遺伝子の異常によって起こります。これらの異常により腎臓で水分の再吸収が障害され、結果的に1日に10リットル以上にも達する多尿を来します。腎性尿崩症に対する根治療法は無く、患者さんは夜昼ない頻回の多尿と、水分補給に苦しんでいます。また意識を失った時などは自力で水分を摂取できないため重篤な脱水症状を来し、生命の危険にさらされることもあります。

研究グループではヒトアクアポリン2遺伝子をディナベック社の開発したセンダイウイルスベクターに組み込んだ治療用ベクターを作成しました。リチウム等の薬剤投与で多尿を誘発した尿崩症モデルラットを作成作製、その尿管から腎臓に向かって逆行性にベクターを注入したところ、搭載したアクアポリン2遺伝子は集合尿細管に発現し、尿量を最大で40%減少させるという治療効果を得ました。機能性蛋白を腎髄質に生理的効果を確認できるレベルで発現させることに成功したのは世界で初めての成果です。短期間作用型というベクターの特性上、効果発現から消失までの期間は6日間ほどでした。全身麻酔を必要とする手術の前などに使用して、周術期の尿量を抑えるといった利用法が考えられます。

まだ臨床試験以前の段階であるため、今回の研究を直ちに臨床で実施することは出来ませんが、本研究は在来の薬物及び食事療法が効果不十分であった腎性尿崩症に対する、根本的な治療の可能性を実証しました。今後、ベクターを改良、開発することで、より持続的な治療が可能になるかもしれません。また対症療法しか存在しない多発性嚢胞腎を含むその他の腎集合尿細管の遺伝性疾患に対する遺伝子治療の可能性を示唆した点でも大きな意義があります。

この成果は米国内分泌学会誌 *Endocrinology* (電子版) に掲載されました。

## 1. 背景

腎臓では、1日に150リットルもの原尿が血液から濾過されますが、その大部分は再吸収されるので、実際に尿として排泄されるのは1リットルあまりです。抗利尿ホルモン（バゾプレシン）は水分の再吸収をコントロールすることにより体液量を維持する働きを担っています。脳下垂体後葉から分泌されるバゾプレシンが腎臓髄質の集合尿細管に存在するレセプターに結合すると、尿細管細胞内にある、水分子だけを通すチャンネル、アクアポリン2が尿管側に開口して、尿から血液への水分の再吸収が起こります（図1）。家族性腎性尿崩症は、バゾプレシンレセプター（V2R）もしくはアクアポリン2の遺伝的な異常によって起こります（表1）。抗利尿ホルモンが効かない体質になる為、1日数リットルから10リットル以上に及ぶこともある多尿が起こります。患者さんは夜昼無く頻繁に排尿し、同時に水分を頻回に補給する必要があります。乳児期から発症するので、多尿に伴う重篤な脱水症状を起すことから診断がつくこともあります。現在、治療法は、薬物治療と厳格な塩分制限の食事療法が主ですが、その効果は不十分で最大でも3割程度しか尿量を減らすことができません。水分を頻回に摂取している限りは問題はありませんが、手術や事故等で意識を失った時に水分が摂取できないと重体になることがあります。また、輸液療法による水分補給やミネラルの補給も通常に比べて細心の注意が必要です。輸液療法のトラブルが元でご子息を失ったご家族を中心に、腎性尿崩症友の会が設立され、啓発、援助活動が行われています。

（図2 <http://www.geocities.co.jp/BeautyCare-Venus/7094/>）

## 2. 研究成果

今回、水チャンネルであるヒトアクアポリン2遺伝子を、ディナベック社の開発した細胞質型RNAベクターであるセンダイウイルスベクターに組み込んで治療用ベクターを作成しました（図3,4）。このベクターは自己増殖伝播に必要なF因子を欠失させてあるため感染が広がることはなく、またRNA依存性RNAウイルスであるため自己増殖の際に宿主細胞遺伝子に入り込むことはないため発癌その他の病原性がないを傷つけない安全性の高いベクターです。また、ベクター表面に上皮細胞と親和性の高いHN蛋白質を有している為に、既存のベクターに比べて高い感染遺伝子導入効率を誇ります。

ラットに塩化リチウムを投与して、正常の5倍以上の多尿を呈する尿崩症モデルを作成し、その尿管を細い針で穿刺、尿の流れる向きと逆に（逆行性）腎臓に向けてベクター溶液を注入しました（図5）。ラットの尿量と飲水量は注入後3日頃から減少し、最大で対照群の60%に低下しました（図6）。尿量減少効果は注入10日後まで持続しました。注入後の腎臓を組織学的に調べると、ベクター由来の搭載遺伝子は、生理的アクアポリン2発現部位である腎集合尿細管に限って発現していました。

本研究で、世界で初めて腎臓髄質への機能性遺伝子を導入して生理的な効果を確認できました。治療により、正常ラット腎と同レベルのアクアポリン2発現が得られています。比較的生理的効果が少なかったのは、ラットを尿崩症にする為に使用したリチウムが、アクアポリン2の活性化を阻害した為と推察されます。リチウムの影響をなくするため、現在アクアポリン2変異マウスにおいて効果を再確認しているところです。

### 3. 今後の展開

臨床現場では標準的な検査として、腎盂造影法という、膀胱から腎臓へ造影剤の逆行性注入が行なわれています。本研究ではベクター投与にあたりラットを開腹するなど外科的な処置が必要でしたが、臨床応用の際には、腎盂造影法の手技を応用し、観血的処置無しで、安全にベクターを注入することができます。

また、本研究では RNA ウィルスベクターを用いたベクターの特性のため為に、作用持続時間は 6 日約一週間程度と短期間でした。ベクターをレンチウイルスベクターなどの、宿主ゲノムに入り込むタイプのものに置換すれば、より長期間の効果発現が可能になるものと予想されます。ベクターの改良により、より効率の良い、生理根治的的な遺伝子治療が可能になるものと期待されています。

図 1

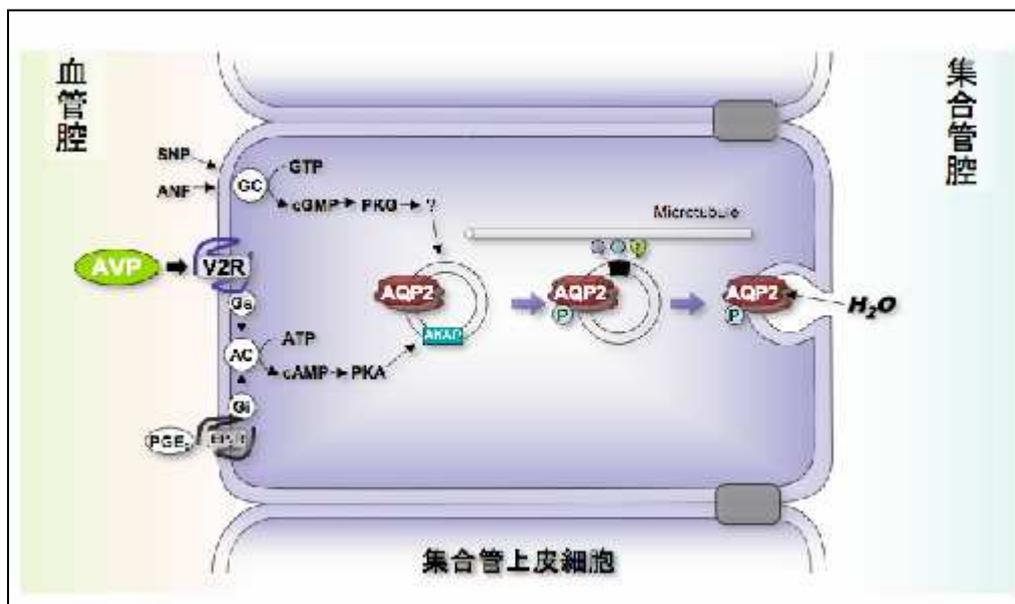


表 1

## 尿崩症の分類

- ・ 中枢性尿崩症：バソプレシン製剤により治療可能
- ・ 腎性尿崩症：
  - 遺伝性：根本的な治療法は無い
    - ・ アクアポリン2(AQP2)異常症
      - 常染色体劣性遺伝及び優性遺伝
      - ・ バソプレシンレセプター2型(V2R)異常症
        - X-linked
    - 後天性：薬剤性、高Ca血症、低K血症、尿管閉塞など

対象疾患

図 2

# 腎性尿崩症友の会

http://www.geocities.co.jp/Beautycare-Venus/7094/

2003年(平成15年)7月28日(金曜日) 第 12 号

## 長男亡くした母 啓発に尽力

「希少疾患 サポートを」

### 腎性尿崩症



希少疾患友の会「腎性尿崩症」の啓発活動に尽力する母の姿。長男の遺影を手に、腎性尿崩症への理解を促す神野君子さん(大阪府城東区)の自筆写真。

「腎性尿崩症」は、尿中の水分が不足し、脱水状態になる病気です。この病気は、腎臓の機能が正常に働かずに、尿中の水分が不足し、脱水状態になる病気です。この病気は、腎臓の機能が正常に働かずに、尿中の水分が不足し、脱水状態になる病気です。

腎性尿崩症は、尿中の水分が不足し、脱水状態になる病気です。この病気は、腎臓の機能が正常に働かずに、尿中の水分が不足し、脱水状態になる病気です。

腎性尿崩症は、尿中の水分が不足し、脱水状態になる病気です。この病気は、腎臓の機能が正常に働かずに、尿中の水分が不足し、脱水状態になる病気です。

腎性尿崩症は、尿中の水分が不足し、脱水状態になる病気です。この病気は、腎臓の機能が正常に働かずに、尿中の水分が不足し、脱水状態になる病気です。

図 3

## ベクターの構築

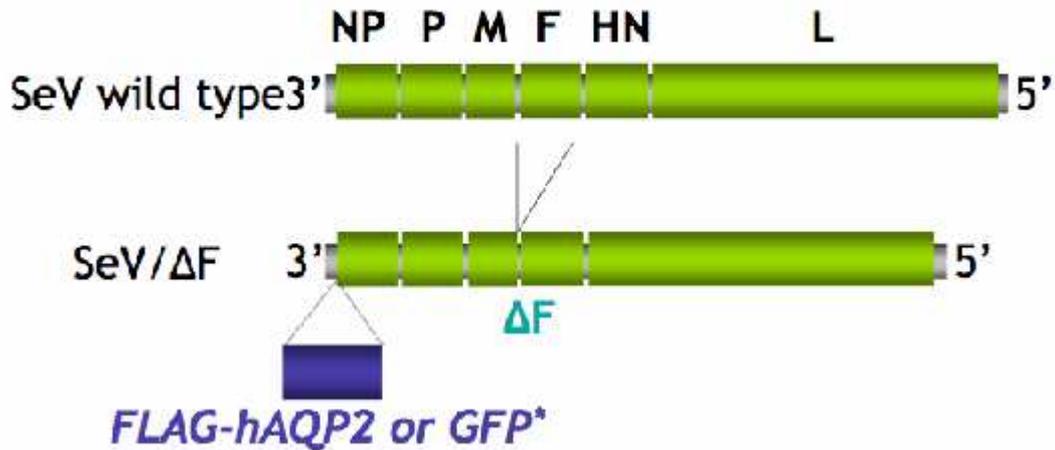


図 4

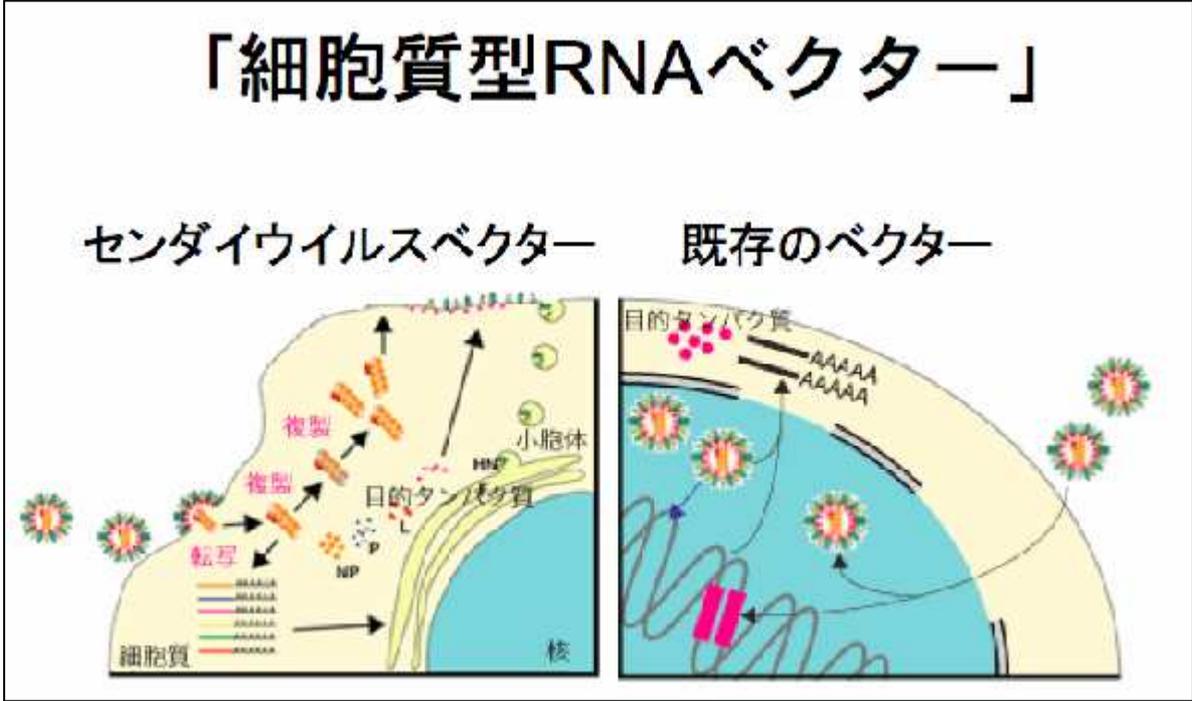


図 5

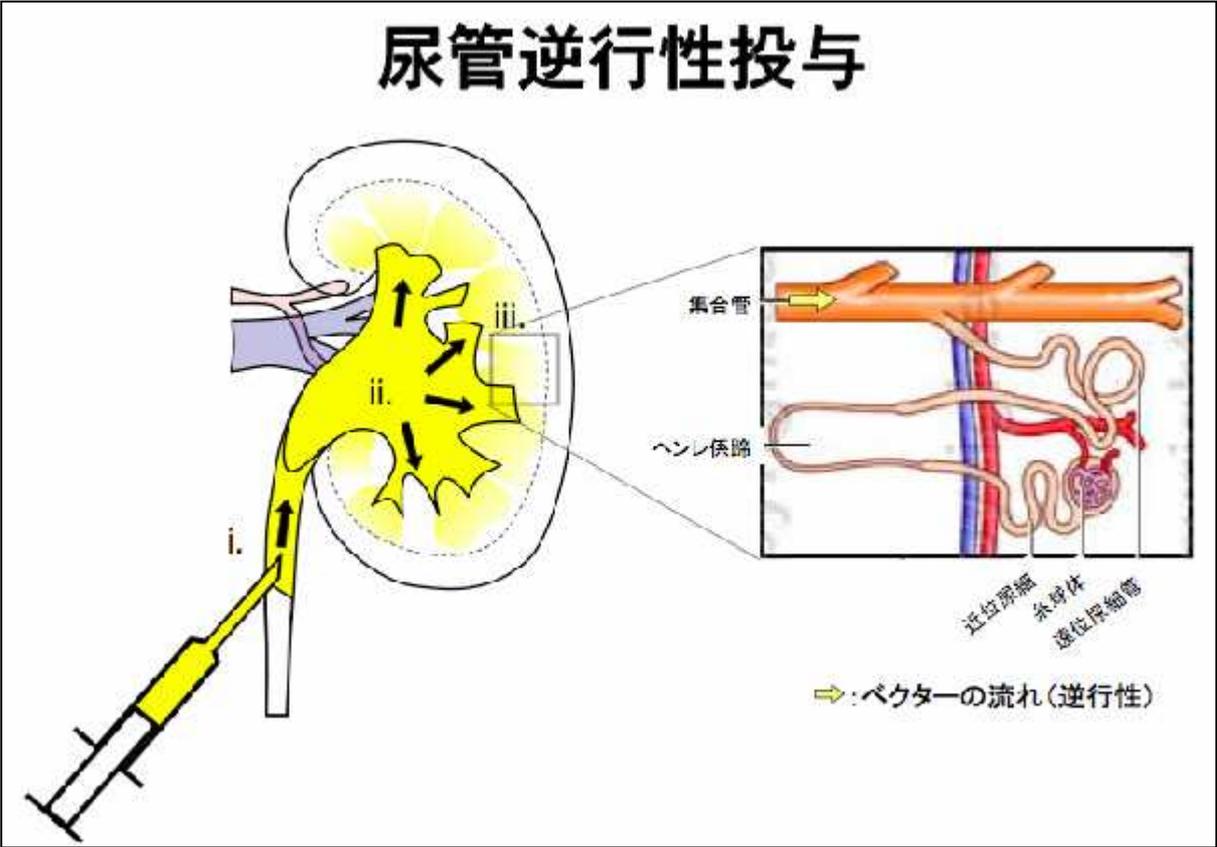
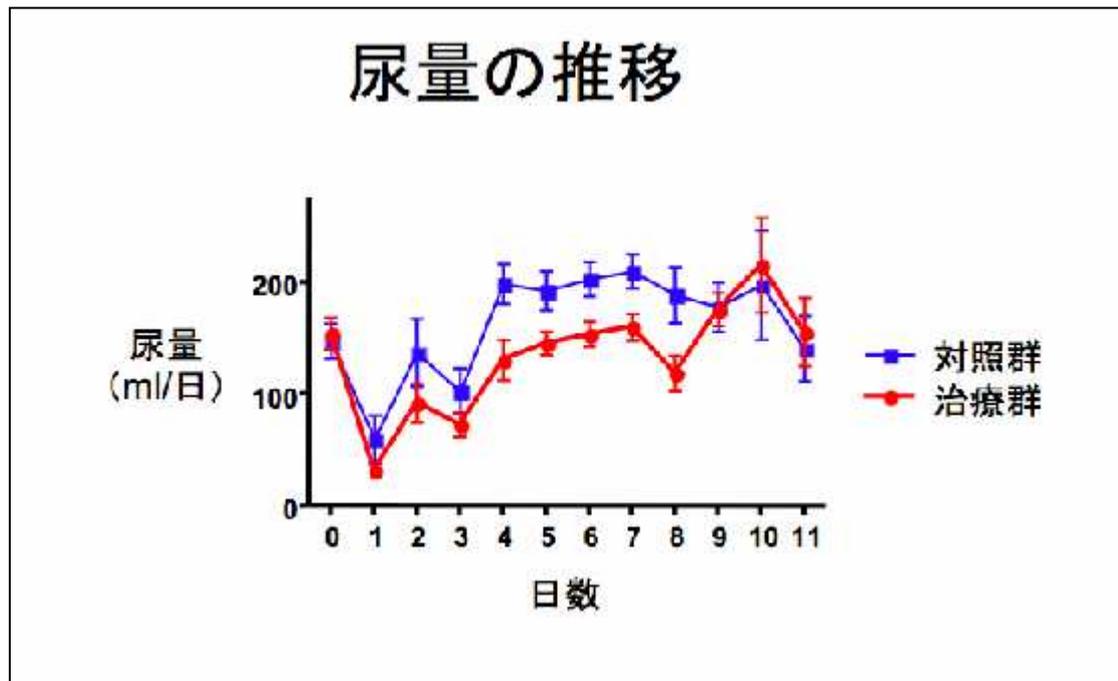


図 6



#### 問い合わせ先

名古屋大学医学部

所属・職名：代謝性疾患学寄附講座・講師

氏名：長崎 弘 ( [nagasaki@med.nagoya-u.ac.jp](mailto:nagasaki@med.nagoya-u.ac.jp) )

または、共同研究者：須賀英隆 研究員 ( [sugahide@med.nagoya-u.ac.jp](mailto:sugahide@med.nagoya-u.ac.jp) )

糖尿病・内分泌内科学・大磯ユタカ 教授 ( [yutakamd@med.nagoya-u.ac.jp](mailto:yutakamd@med.nagoya-u.ac.jp) )

TEL : 052-744-2142

FAX : 052-744-2191

#### 広報担当

名古屋大学医学部・医学系研究科

総務課総務第一掛 ( 登内：とのうち )

TEL:052-744-2774

FAX:052-744-2785

e-mail : [iqa-soukika@post.jimu.nagoya-u.ac.jp](mailto:iqa-soukika@post.jimu.nagoya-u.ac.jp)