

PPAR α の腎保護作用を利用した CKD 治療の可能性

信州大学医学部附属病院腎臓内科

上 條 祐 司

I はじめに

慢性腎臓病 (Chronic Kidney disease: CKD) は、① 罹患患者数が極めて多いこと (成人人口の約 1 割が罹患していると推測されている)、② 治療不十分な CKD 患者が多いこと、③ CKD 患者は増加し続ける透析患者の予備群であること、④ 腎機能低下は心血管系イベントや死亡リスクと強い相関があり CKD 患者は心血管病のハイリスク群であること、⑤ CKD 患者の予後改善が達成されないと医療費増大に拍車がかかり医療経済が崩壊する可能性があること、などの理由により積極的に加療すべき疾患として近年世界的に注目されている病態である。

CKD が進行すると不可逆性の病態に陥ってしまうため、無症状の段階から CKD 患者のスクリーニングを広く行い、抽出された CKD 患者に対して早期からの治療介入が必要とされている。CKD 患者に対する治療戦略としては、原疾患治療に加え、高血圧・高脂血症・耐糖能異常・貧血・電解質異常・酸塩基平衡異常などの各種腎疾患に共通した腎機能悪化因子を排除する、というのが一般的である。しかしながら、それらの増悪因子を十分コントロールしても、特に尿蛋白が多い症例の場合は CKD が進展してしまうことをしばしば経験する。従って、CKD 進展メカニズムのさらなる解明と、CKD 進展抑制のための新たな治療ツールが必要と考えられる。

最近、ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 α 型 (PPAR α) が腎保護作用を有することを報告することが出来たため、PPAR α を利用した CKD 治療の可能性について概説する。

II PPAR α について

PPAR α は核内転写調節因子の一種である。脂肪酸やフィブレートなどのリガンドと結合するとレチノイド X レセプターとヘテロダイマーを形成し、標的遺伝

子のの上流にある PPAR 遺伝子結合部位に結合することで標的遺伝子の転写活性を調節する。Aoyama ら¹⁾ の報告により、PPAR α の代表的な標的遺伝子は、ミトコンドリア脂肪酸代謝酵素群などの脂質関連遺伝子であることが明らかとなった。腎臓において、PPAR α は近位尿細管に高発現していることが知られていたが、その生理的機能については長らく不明であった。

筆者は 2002 年に、PPAR α の欠損があると飢餓時のような脂肪酸由来のエネルギー生成が必要な場合に腎皮質におけるエネルギー代謝が破綻し、尿細管での蛋白再吸収機能に障害が起こることを初めて報告した²⁾。

これは、PPAR α が近位尿細管細胞の脂肪酸代謝と尿細管機能の恒常性維持に必須の因子であることを示唆している。

III 尿蛋白結合脂肪酸の尿細管毒性に
対する PPAR α の腎保護作用

多くの疫学調査から、CKD は蛋白尿が多いほど進行しやすいこと、蛋白尿は尿細管・間質障害を引き起こす可能性があること、CKD の予後は尿細管・間質障害の程度と強く相関することが明らかとなっている。近年、蛋白尿による尿細管・間質障害の原因として、尿蛋白に結合した脂肪酸の重要性が報告され注目されている。脂肪酸は主にアルブミンと結合し循環しており、アルブミンと共に糸球体から濾過されると、近位尿細管に取り込まれ速やかに脂肪酸 β 酸化を受け ATP 合成に利用される。糸球体障害などで、高度の蛋白尿が出現する場合には、尿細管の代謝能力を上回った脂肪酸が負荷され、代謝不全の脂肪酸が増加することで脂肪酸毒性が出現し尿細管障害を起こす可能性が示唆されている。筆者は、蛋白尿に伴う脂肪酸尿細管毒性に対し、脂肪酸代謝の支配因子である PPAR α が関連する可能性を考えた。

この関連性を明らかにするために、野生型マウスと PPAR α 欠損マウスに強制的蛋白尿負荷モデルである

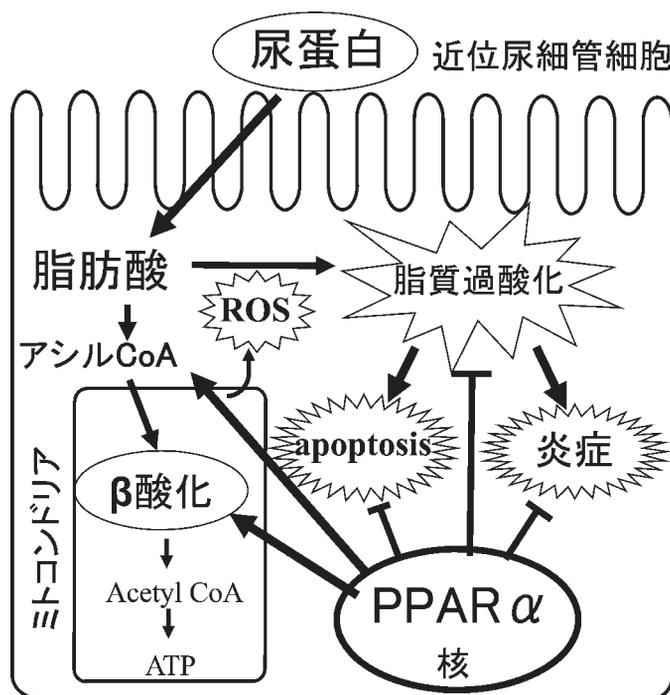


図1 尿蛋白結合脂肪酸による尿細管毒性に対する PPAR α の保護作用
 PPAR α は脂肪酸毒性から、① 脂肪酸代謝改善作用 ② 抗酸化ストレス作用
 ③ 抗アポトーシス作用 ④ 抗炎症作用を介し尿細管を保護する。

protein-overload nephropathy を誘導し phenotype 変化について検討した。Protein-overload nephropathy は、マウスにウシ血清アルブミン (BSA) を連日腹腔内注射することで作成する。この大量の外來性蛋白は一旦循環血漿中に取り込まれ、その後、糸球体障害の関与なしに尿中に排泄される。糸球体障害の影響が最小限の腎疾患モデルであり、尿蛋白と尿細管の関連を直接的に検討できる確立した動物実験モデルとされている。通常使用されている BSA には、元々脂肪酸が結合しているので、このモデルは尿細管への大量脂肪酸負荷を起こしている動物モデルとも解釈できる。

PPAR α 遺伝子欠損マウスに、この protein-overload nephropathy を誘導した結果、① 強度の蛋白尿の誘導に伴い大量の脂肪酸が尿細管に負荷されると急性尿細管壊死が容易に出現し急性腎不全を呈すること、② 欠損マウスでは脂肪酸代謝が破綻しやすく、脂肪酸蓄積とそれによる細胞毒性が顕著になること、③ PPAR α は酸化ストレス・アポトーシス・炎症の抑制蛋白群の発現維持にも影響しており、その欠損により過剰脂肪酸により誘導された酸化ストレス・アポトーシス・炎症が顕著になること、を見出した³⁾。

これらの結果をまとめると図1のようになる。すなわち、PPAR α は、蛋白尿に伴う脂肪酸尿細管毒性に対し、① 脂肪酸代謝改善作用、② 抗酸化ストレス作用、③ 抗アポトーシス作用、④ 抗炎症作用を介し近位尿細管細胞を保護する可能性が示唆された。

筆者は、このような PPAR α の尿細管保護機能のほかにも、PPAR α は糸球体腎炎に対し抗炎症作用と抗酸化ストレス作用により抗腎炎作用を発揮することや⁴⁾、活性化メサングウム細胞において抗炎症作用を誘導すること⁵⁾を見出している。

これらの結果は、PPAR α が CKD の新たな治療ツールになる可能性を示唆している。

IV PPAR α を利用した CKD 治療の今後の課題

今後、ヒトに応用可能な PPAR α を利用した CKD 治療を確立するためには、いくつかの問題点をクリアする必要がある。

第1点として、PPAR α 作動薬により PPAR α を人為的に活性化させた場合に、安全に尿細管保護作用が発揮されるかの確認が必要となる。この点に関しては、現在、PPAR α 作動薬の腎保護効果とその安全性について様々な実験モデルを用いて研究中である。

第2点として、PPAR α の機能に関して種差の問題の解消が必要となる。げっ歯類では、ヒトに比較してPPAR α の臓器発現が極めて高いことが知られており、その転写活性や効果について様々な差異があることが報告されている。腎におけるPPAR α の機能についても種差の存在の有無について検討する必要がある。この問題に関しては、マウス型PPAR α とヒト型

PPAR α を組み替えた遺伝子改変動物を用いて検討する予定である。

これらの研究を通じて、PPAR α を介したCKD治療が確立し、人類の生命予後改善に貢献できる日が来ることを願っている。

文 献

- 1) Aoyama T, Peters JM, Iritani N, Nakajima T, Furihata K, Hashimoto T, Gonzalez FJ: Altered constitutive expression of fatty acid-metabolizing enzymes in mice lacking the peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α). *J Biol Chem* 273: 5678-5684, 1998
 - 2) Kamijo Y, Hora K, Tanaka N, Usuda N, Kiyosawa K, Nakajima T, Gonzalez FJ, Aoyama T: Identification of functions of peroxisome proliferator-activated receptor α in proximal tubules. *J Am Soc Nephrol* 13: 1691-1702, 2002
 - 3) Kamijo Y, Hora K, Kono K, Takahashi K, Higuchi M, Ehara T, Kiyosawa K, Shigematsu H, Gonzalez FJ, Aoyama T: PPAR α protects proximal tubular cells from acute fatty acid toxicity. *J Am Soc Nephrol* 18: 3089-3100, 2007
 - 4) Kamijo Y, Hora K, Nakajima T, Kono K, Takahashi K, Ito Y, Higuchi M, Kiyosawa K, Shigematsu H, Gonzalez FJ, Aoyama T: Peroxisome proliferator-activated receptor α protects against glomerulonephritis induced by long-term exposure to the plasticizer di-(2-ethylhexyl)phthalate. *J Am Soc Nephrol* 18: 176-188, 2007
 - 5) Kono K, Kamijo Y, Hora K, Takahashi K, Higuchi M, Kiyosawa K, Shigematsu H, Gonzalez FJ, Aoyama T: PPAR α attenuates the proinflammatory response in activated mesangial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 296: F328-F336, 2009
-