

# 多発性嚢胞腎 (PKD) の最近のトピックス - 疾患モデル動物を用いた研究から -

藤田保健衛生大学  
長尾 静子

2007年5月20日



Fujita Health University

Shizuko NAGAO

1

私は、疾患モデル動物を用いて研究している  
基礎研究者です。

そこで、今日は、基礎研究者の立場から  
多発性嚢胞腎 (PKD) の最近のトピックス  
- 特に疾患モデル動物を用いた研究成果 -  
についてお話させていただきます。

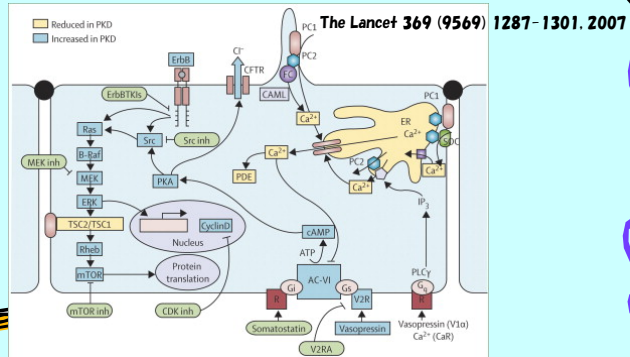


Fujita Health University

Shizuko NAGAO

2

この図は、PKDの腎臓細胞内の細胞情報伝達系について米国腎臓内科医であるDr. Torres 達が、最近の知見として、Lancetという有名な科学雑誌上で解説したものです。



Fujita Health University

Shizuko NAGAO

3

この中にも、疾患モデル動物を用いた研究結果  
が含まれています。

- (1) MEK阻害剤 ... pcyマウス
- (2) mTOR阻害剤 ... orpkマウス、bpkマウス、Cyラット
- (3) CDK阻害剤 ... jckマウス、cpkマウス
- (4) Somatostatin (Octreotide) ... PCKラット
- (5) V2受容体拮抗剤  
... pcyマウス、PKD2マウス、PCKラット  
→ 十分な飲水 ... PCKラット



Fujita Health University

Shizuko NAGAO

4

### (1) MEK阻害剤・・・pcyマウス

MEK: mitogen-activated protein Kinase Kinase

異常な細胞増殖の抑制

Fujita Health University Shizuko NAGAO 5

### MEK阻害剤(PD184352)を餌に混ぜてpcyマウスに食べさせると、嚢胞腎の進行が抑制されると報告されています。

A

CON pcy pcy+PD

J Am Soc Nephrol 17:1604-1614. 2006  
J Am Soc Nephrol 17:1498-1500. 2006

Fujita Health University Shizuko NAGAO 6

### (2) mTOR阻害剤(Rapamycin ラパマイシン)・・・orpkマウス、bpkマウス、Cyラット

mTOR: mammalian target of rapamycin

異常な細胞増殖の抑制

Fujita Health University Shizuko NAGAO 7

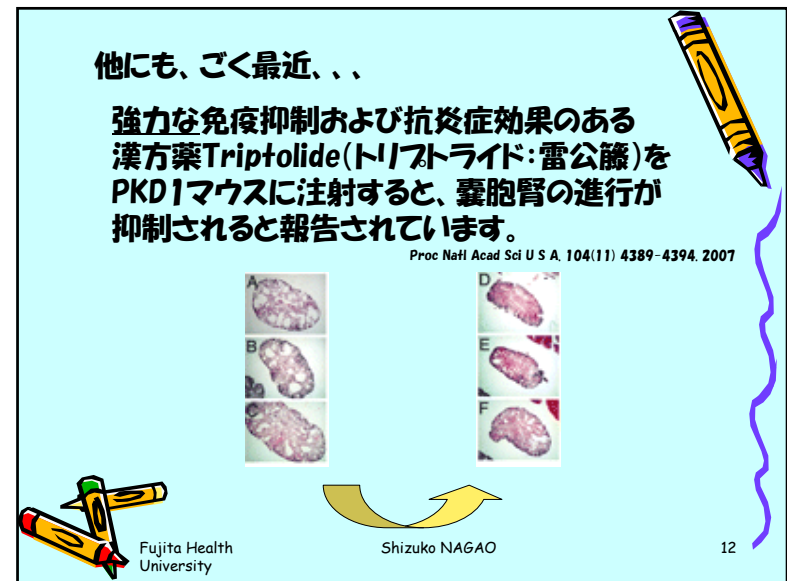
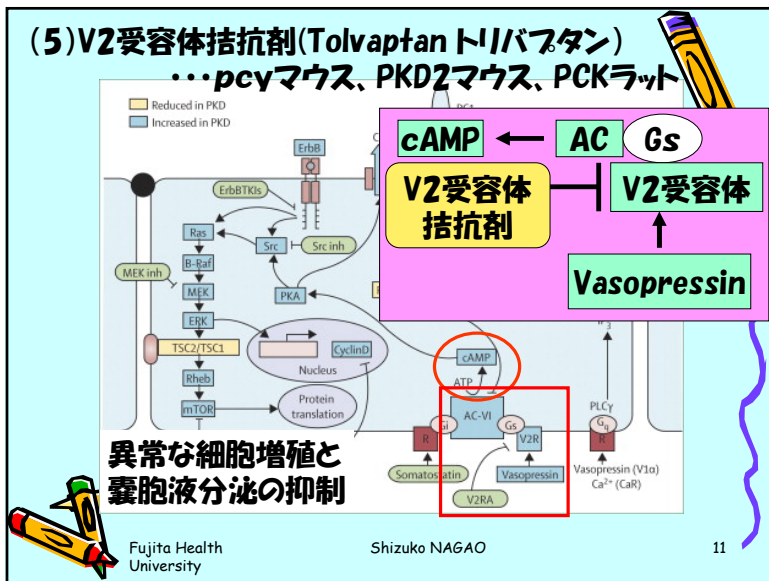
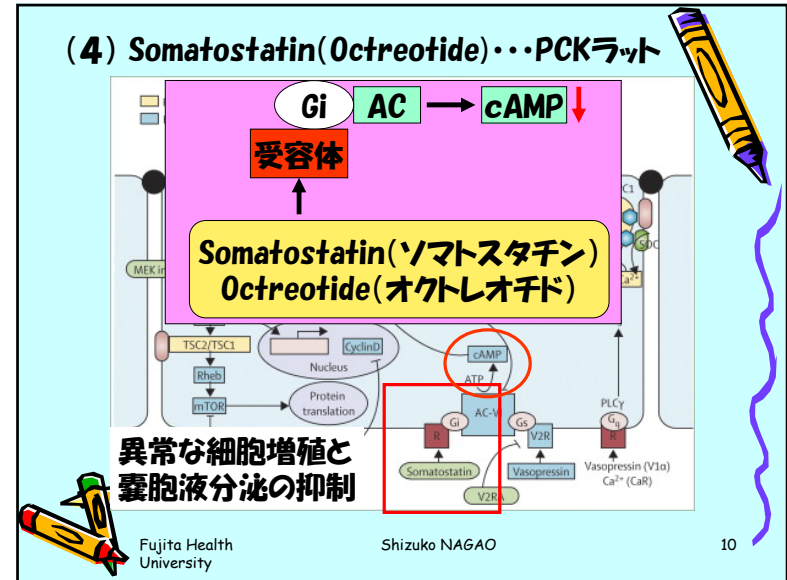
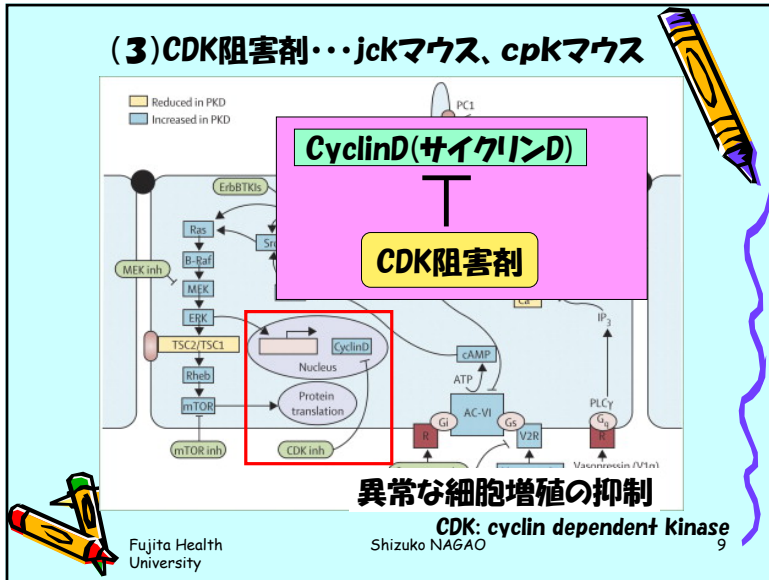
### mTOR阻害剤(Rapamycin ラパマイシン)をbpkマウスに注射すると、嚢胞腎の進行が抑制されると報告されています。

A B C

bpk/bpk, +vehicle bpk/bpk, +rapamycin bpk/+, +rapamycin

Proc Natl Acad Sci U S A. 103(14) 5466-5471. 2006  
Proc Natl Acad Sci U S A. 103(14) 5247-5248. 2006

Fujita Health University Shizuko NAGAO 8



これらの基礎研究(動物実験)によって得られた成果が、皆様のお役に立つまでには、まだまだ時間を要するかもしれません。

\* 基礎研究(動物実験)で効果の認められたものの中には、作用が**強力すぎるものも含まれています**ので、十分な検討が必要でしょう。

基礎研究(試験管内実験) → 基礎研究(動物実験)

5000-10,000

Tolvaptan トリバプタン  
Rapamycin ラパマイシン  
Somatostatin ソマトスタチン

↓  
非臨床試験

↓ 5-20  
臨床試験

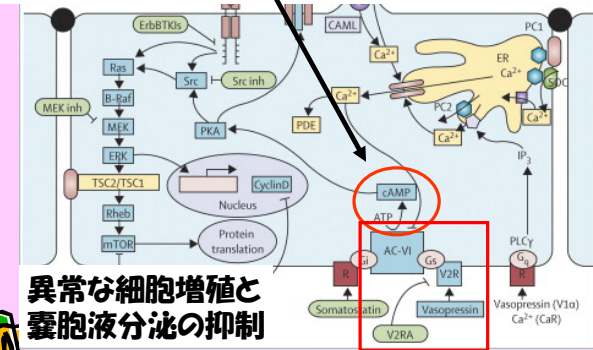
↓ 0-3  
承認申請

0-1 13

Fujita Health University

Shizuko NAGAO

2006年に我々は「薬物投与によらないでPKD疾患モデル動物のPKD進行を抑制した動物実験」を報告しました。



異常な細胞増殖と  
囊胞液分泌の抑制

Fujita Health University

Shizuko NAGAO

14

内容は、

「水を積極的に飲むと、PKDの進行を抑制できる」です。  
これを科学的に証明しました。

Increased Water Intake Decreases Progression of Polycystic Kidney Disease in the PCK Rat

Shizuko Nagao,\* Kazuhiro Nishii,\* Makoto Katsuyama,† Hiroki Kurahashi, § Tohru Marunouchi, Hisahide Takahashi,\* and Darren P. Wallace; J Am Soc Nephrol 17: 2220-2227. 2006.



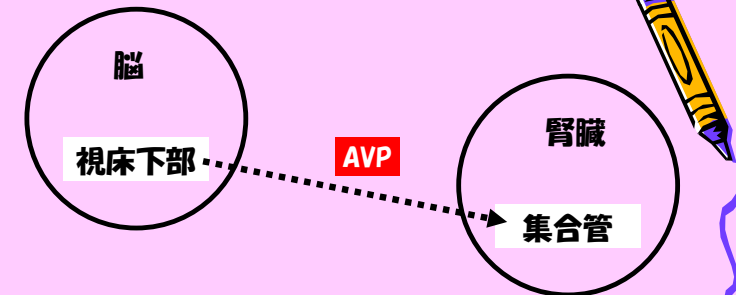
JASN 2006  
PCK HWI  
Editorial

Water for ADPKD? Probably, Yes  
VE Torres

Fujita Health University

Shizuko NAGAO

15



これまでの事実として

(1) 視床下部から分泌されたAVP(バムプレシン:抗利尿ホルモン)は、腎臓の集合管に存在するAVPV2受容体に作用して水分の再吸収を促進する。

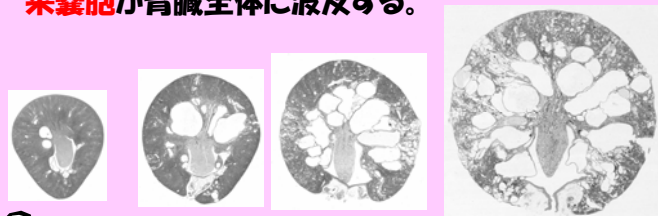
Fujita Health University

Shizuko NAGAO

16

(2) 嚢胞腎の初代培養細胞において、合成AVPであるDDAVPが、cAMPを介して細胞増殖を促進する。

(3) 嚢胞腎疾患モデルであるPCKラットでは、嚢胞が集合管から発生し、加齢と共に集合管由来嚢胞が腎臓全体に波及する。



Fujita Health University

Shizuko NAGAO

17

そこで、視床下部で産生されるAVPの分泌を抑制するために、集合管由来嚢胞が発生するPCKラットに5%グルコース溶液を自由摂取させました。

5%グルコース溶液とは、わずかに甘味を感じる程度

証明方法は、

- 13.5週齢で24時間蓄尿の尿量、浸透圧と飲んだ水の量、食べた餌の量を測り、比較します。
- 14週齢で、それぞれのグループのラットの腎臓の重量を測定して比較します。
- 腎臓の片方から蛋白質溶液を作製し、もう一方から組織標本を作製し、比較します。



Fujita Health University

Shizuko NAGAO

PKDFCJ 2006

18

Genotype	Treatment	N	Water intake (mL)	Urine Volume (mL)	Urine Osm (mosmol/kg)	Urinary AVP (pg/me creatinine)
<b>Male</b>						
PCK	CONT	8	18 ± 1	18 ± 2	1088 ± 96	257 ± 22
PCK	HWI	10	68 ± 5**	58 ± 5**	232 ± 47**	114 ± 46**
+/+	CONT	8	10 ± 5	9 ± 1	1498 ± 130	160 ± 19
+/+	HWI	8	94 ± 26*	91 ± 10**	197 ± 73**	88 ± 38
<b>Female</b>						
PCK	CONT	10	18 ± 3	16 ± 2	982 ± 74	435 ± 83
PCK	HWI	8	63 ± 9**	49 ± 8**	284 ± 52**	111 ± 59**
+/+	CONT	7	13 ± 5	12 ± 1	1559 ± 211	335 ± 49
+/+	HWI	10	107 ± 10**	80 ± 11**	131 ± 25**	31 ± 4**

Statistical differences between HWI and control (CONT) rats (either +/+ or PCK) were determined by one-way analysis of variance \*P < 0.05, \*\* P < 0.01.

水を積極的に飲んだ(High water intake :HWI)PCKラットでは、AVPの分泌が抑制されました。(希釈されたわけではないことを示すため、creatinine値で補正した。)(尿中AVP量は血中AVP量を反映することが報告されている。)



Fujita Health University

Shizuko NAGAO

19

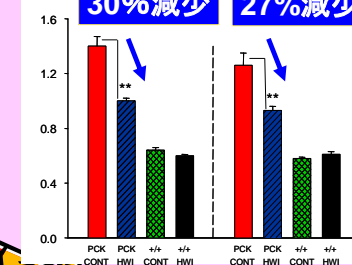
疾患の進行の指標である腎体重比(% BW)が、雌雄ラット共に、減少しました。

(摂餌量と体重には差がないので、糖を摂取したための影響はない。)(IGF受容体の発現の変化もなかった。)

A. 腎体重比(% BW)

雄ラット 雌ラット

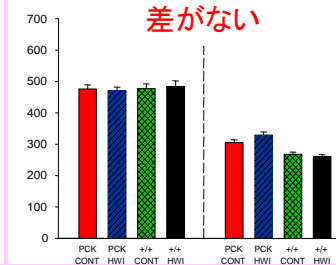
30%減少 27%減少



B. 体重 (g)

雄ラット 雌ラット

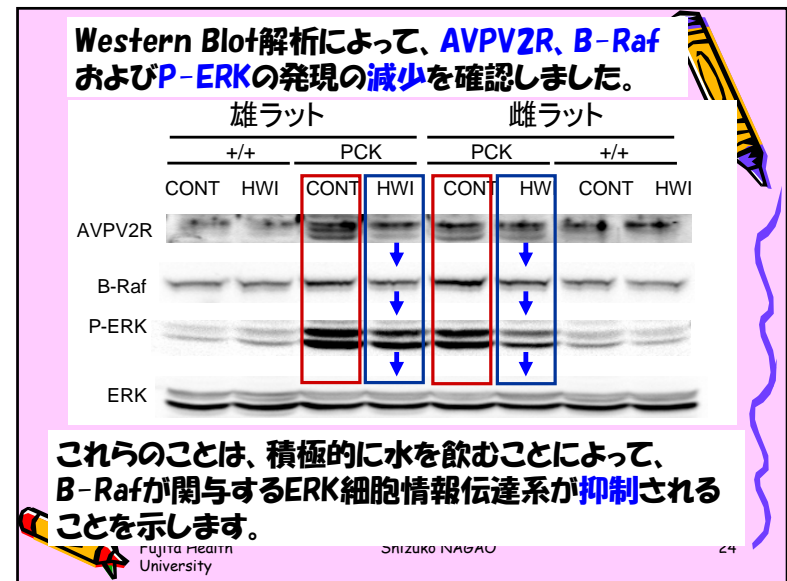
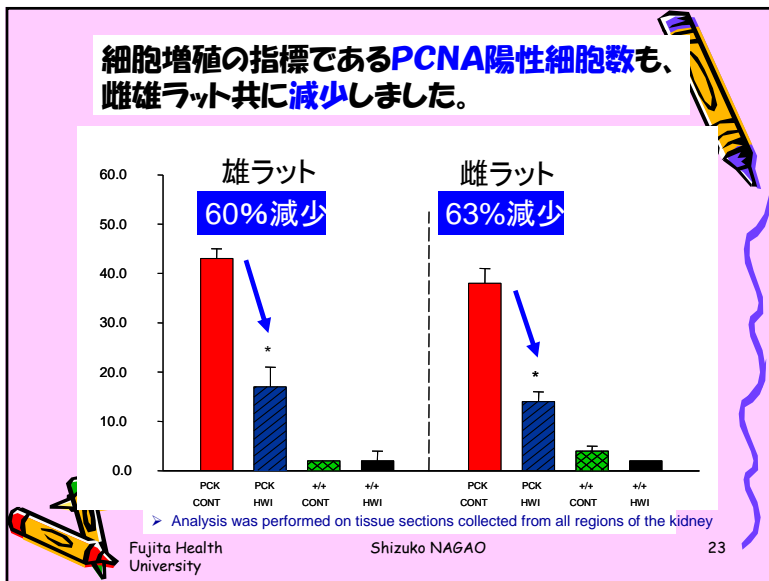
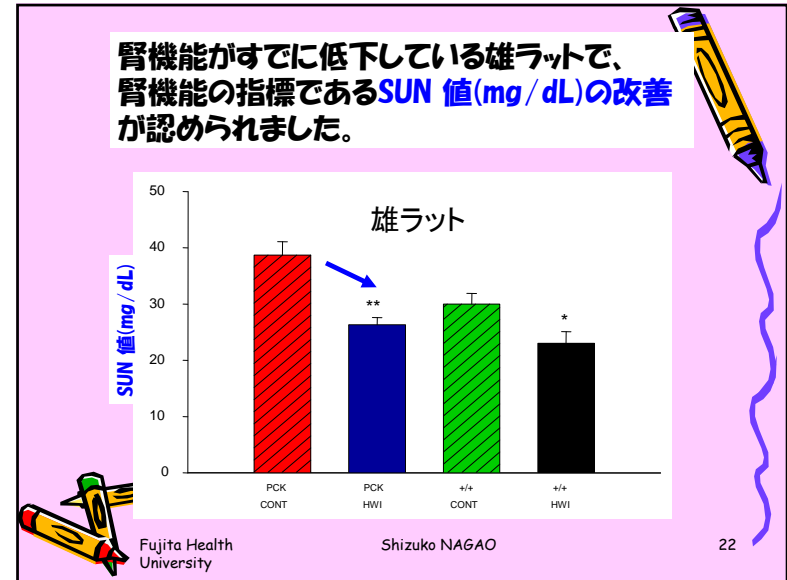
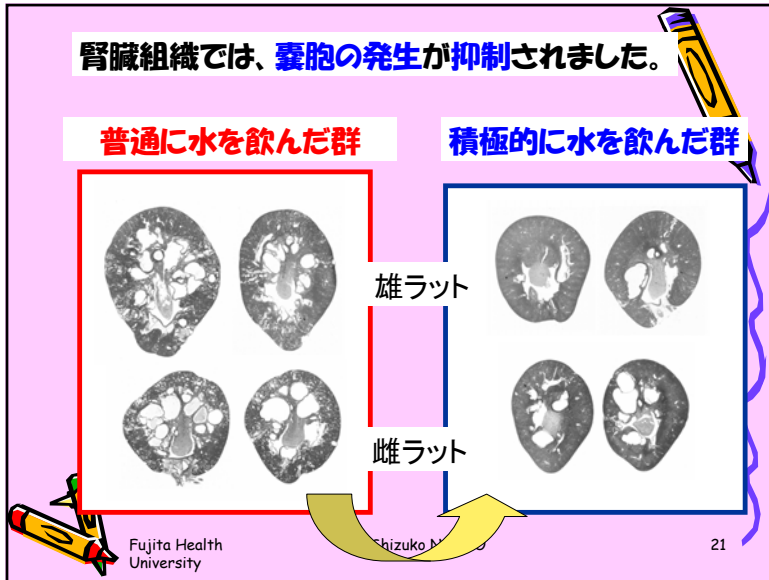
差がない

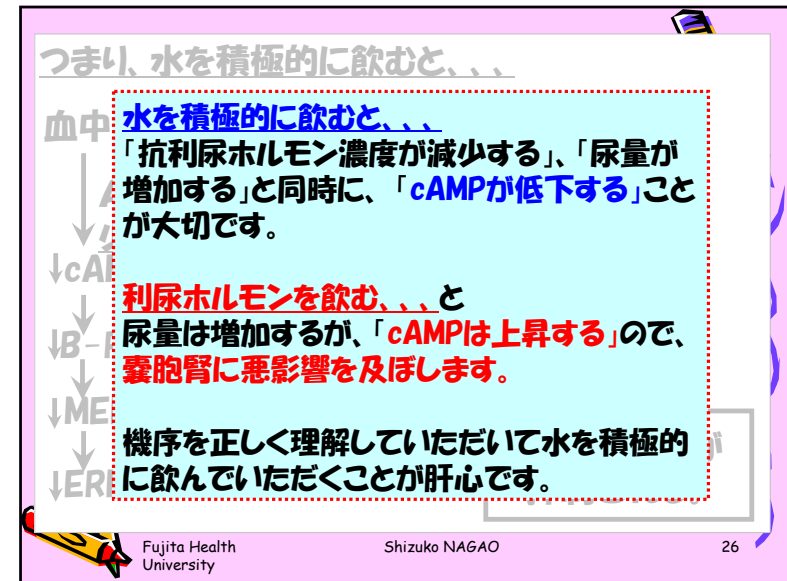
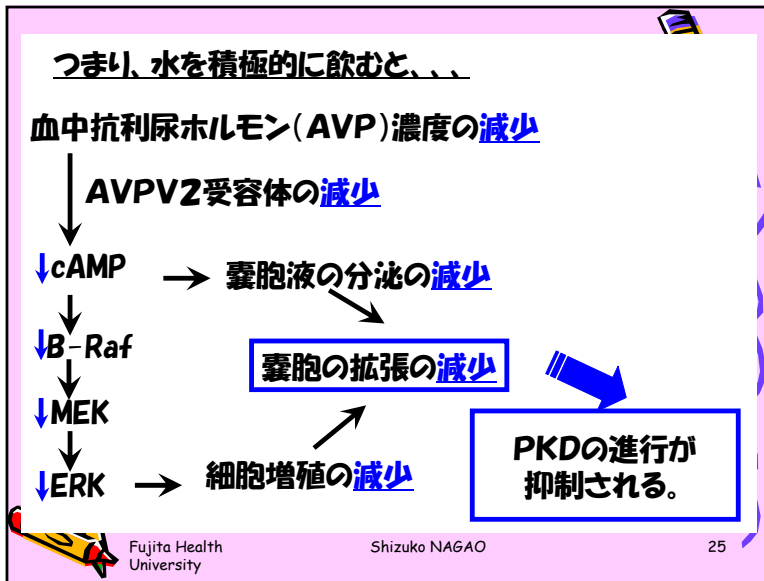


Fujita Health University

Shizuko NAGAO

20





- 「積極的に水を飲むこと」を実践する際には、
1. 腎機能に少しでも懸念がある場合は行わない。または専門医に必ず相談する。
  2. 水分摂取量が制限されている場合は、絶対に行わない。
  3. 「むくみ」が出たら、直ちに中止して専門医に相談する。
- (安全のために重要です!)
- 
- Fujita Health University Shizuko NAGAO PKDFCJ 2006 27

生体内でバソプレッシン(AVP)の産生を抑制するための水の飲み方は、一度にたくさん飲むよりは、**継続的に水分を補給するほうがよいでしょう。**少なくとも渇水状態(のどが渇く)になることは、避けましょう。

AVPはストレス状態でも分泌が促進されますので、**ストレスをためないようにしましょう。**

Fujita Health University Shizuko NAGAO 28

