

CKD診療 Navigator

新規薬剤による治療戦略

長田太助 [編著]

自治医科大学内科学講座
腎臓内科学部門教授

中外医学社

No.

3

MRA finerenone

この薬剤の注目点

- ・非ステロイド骨格をもつ新規 MR 拮抗薬である。
- ・MR 拮抗薬で初めて糖尿病性腎症患者の腎予後改善作用が報告された。
- ・高カリウム血症の合併が比較的少ない。
- ・SGLT2 阻害薬との併用による効果増強の有無が注目されている。

A 薬剤の作用機序

腎臓の上皮細胞において mineralocorticoid receptor (MR) をブロックすることで、その下流の epithelial Na channel (ENaC) が抑制され、Na 吸収が抑制されて血圧が下がることはよく知られている。一方、糖尿病や CKD の病態において、それとは異なる経路の重要性も指摘されている。はじめに糖尿病・CKD における MR 活性化のメカニズムを解説してみたい。Mineralocorticoid receptor antagonist (MRA) は、このような機序で MR 活性化が起きたときに、これをブロックすることで薬理作用を発揮する。これについては Shibata らの優れた総説があるのでそちらも参照していただきたい¹⁾。この総説のなかで MR 活性化のメカニズムがまとめられていたので、一部改変したものを **表1** に示す。このうち機序的に重要と思われる5つにつき概略を記載した。

(1) 脱 SUMO 化²⁾

過酸化ストレス（実験的には過酸化水素投与）などは MR の脱 SUMO 化を促進するが、それはアルドステロンによる MR の活性化は増強する。

(2) 脱ユビキチン化^{3,4)}

アルドステロンによって MR はユビキチン化されてプロテアソームで分解されるが、その一方でアルドステロンにより増加する EGFR/ERK 経路が活性化

にまとめた。

C 腎臓における作用

MRとそのligandの一つであるアルドステロンについて先に解説する。MRは遺伝子 *NR3C2* にコードされた核内受容体の一種である。アルドステロンは腎臓や腸管のMRに結合し、Naと水の再吸収を制御している。MRはグルココルチコイド（ヒトではコルチゾール）でも活性化され、実はその親和性はアルドステロンとほぼ同程度である。MRは当初想像されていた以上に多くの種類の組織・細胞で発現していることがわかってきており、心筋細胞、血管内皮細胞、血管平滑筋細胞、脂肪細胞、炎症細胞などにも発現している。それが、腎臓や心臓に対して障害的に働くのであり、MRAはそれらを抑制すると考えられる。

もともと腎臓の上皮細胞、とくに集合管における作用が知られているが、アルドステロン感受性があるdistal nephronに存在するMRが活性化することは、同部位におけるNaとKの制御、それに付随した細胞外水分量や血圧の調節に対して中心的な働きをしている。この古典的なアルドステロンの作用は、まずアルドステロンがMRに結合して複合体ができ、これが核内のglucocorticoid-responsive element (GRE) に結合することで管腔側ではENaCを、基底膜側ではNa/K-ATPaseを活性化することで、アルドステロンのNa再吸収・K分泌を増加させる **図3**。一方間在細胞では、アルドステロン・MRの複合体は遠位ネフロンでのバンドリンの発現レベルを上昇させ、Clの再吸収とKの分泌を促す。一方、遠位曲尿細管ではsodium (Na)-chloride cotransporter (NCC) の活性が増加し、NaとClの再吸収が増える。

これらアルドステロンの特異的な作用は腎臓で 11β -hydroxysteroid dehydrogenase (HSD) 2が発現しないと発揮できない。血中にはコルチゾールの方がアルドステロンよりも数百~千倍も濃度が高いので、 11β -HSD2がコルチゾールを不活性体のコルチゾンに変換しないかぎり、MRはコルチゾールに占拠されてしまい、アルドステロンはMRと結合してその特異的な作用を発現することはできないのである **図3**、**図4**。心臓には 11β -HSD2はほとんど発現していないと考えられている。 11β -HSD2が発現していないか不活性な組

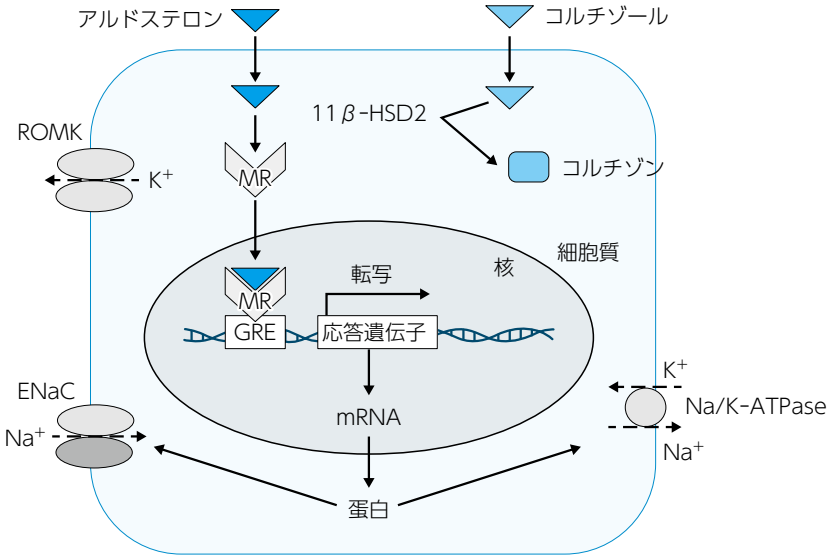


図3 腎上皮細胞におけるMR活性化とリガンドの関係

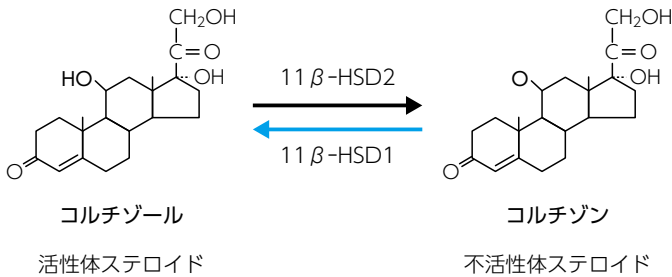


図4 11β-HSD2によるコルチゾールの代謝

織においては、MRにコルチゾールが結合すると過剰に活性化し、MRの“良くない”作用が出現する。つまり過剰な線維化や慢性炎症などが惹起されることになる。

今までの話は遺伝子発現を介したアルドステロン-MRのgenomicな作用のことであるが、以前からそれを介さないnon-genomicなアルドステロンの作用が上皮組織・非上皮組織ともに認められる。MRAによって、それらのnon-

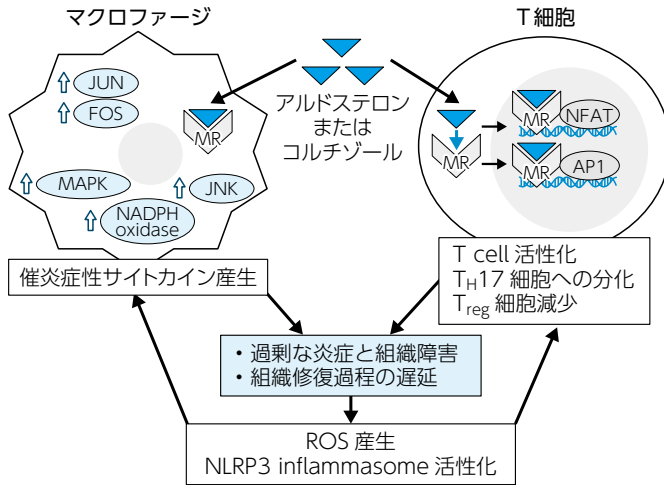


図5 血球系における MR 活性化と組織障害機序

genomic 作用も抑制できると考えられているが¹⁴⁾，NADPH オキシダーゼによる ROS 産生や ERK，JUN，細胞内 Ca，PKC などを経たシグナル伝達などが重要であると考えられている．炎症・線維化が問題になってくる場合，非上皮組織のなかでも血球系の細胞，マクロファージや T 細胞における MR の活性化についても考察する必要がある 図5．

マクロファージの場合，MR が活性化されると JUN と FOS がリン酸化されて動員され^{15,16)}（これらは合わせて AP1 転写因子となる），JNK 経路が活性化される 図5．興味深いことに Ong ら¹⁷⁾は，心臓のマクロファージにおける MR 活性化による MMP12 プロモーターの制御は MAPK や JNK を介しているが，DNA 結合能がない MR をもつマウスであっても，ほとんど影響がないことを示した．それゆえ心臓におけるマクロファージ内 MR の催炎症作用，線維化促進作用は DNA 結合を介さない部分（≒non-genomic な作用）もあると考えられる．また MR 活性化は IL-4 の経路を抑制してマクロファージを催炎症性に形質転換させることも報告されている¹⁸⁾．

一方，T 細胞においては，MR が活性化されると NFAT や AP1 と結合することにより，T 細胞が活性化するとともに¹⁹⁾，催炎症性の T helper 17 (T_H17) 細胞への分化を促進する²⁰⁾ 図5．結果として，組織障害性に働くとともに，酸

0 mTOR 阻害薬 (ラパマイシン (シロリムス))

この薬剤の注目点

- ・細胞成長や細胞内代謝を調節する伝達経路である PI3K-AKT シグナル経路の下流に位置する mammalian target of rapamycin (mTOR) の活性を阻害する薬剤である。
- ・mTORC1 を阻害することで細胞増殖抑制・抗腫瘍効果や免疫抑制効果を発揮する。
- ・ADPKD の病態進行には mTOR の活性化が関与しており、mTOR 阻害薬は ADPKD の進行を抑制させる可能性がある。

A この薬剤の作用機序

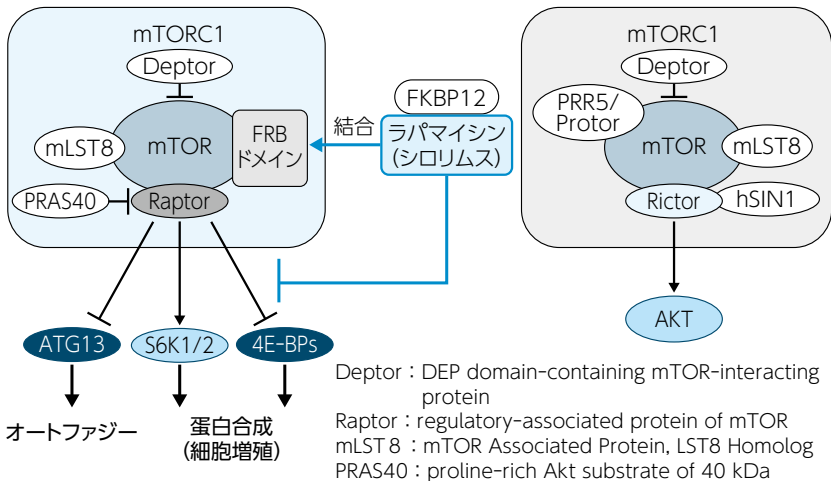


図5 ラパマイシン (シロリムス) の作用機序 (筆者作成)

B この薬剤が開発された背景

mTOR は免疫抑制薬あるいは抗癌剤として使用されているラパマイシンの

いる薬剤に関して以下に記載する。

(1) バルドキソロンメチル

バルドキソロンメチルは酸化ストレスに対して防御的に働く転写因子の nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) を活性化する薬剤である³¹⁾。詳細は別項を参照頂くが、バルドキソロンメチルは ADPKD の治療薬としても期待されており、現時点で ADPKD に対しても第Ⅲ相臨床試験として多施設共同ランダム化比較試験 (FALCON 試験) が行われている (<https://clinicaltrials.gov: NCT03918447>)。

(2) メトホルミン

ADPKD では好氣的解糖の亢進、ミトコンドリア機能異常、脂質代謝の調節障害や AMP-activated protein kinase (AMPK) の活性低下などの代謝リプログラミングが生じていると報告されている³²⁾。特に、AMPK は Cl⁻チャンネルを介した囊胞液分泌に関与する CFTR や、囊胞上皮細胞増殖に関わる mTOR を抑制的に制御しており、AMPK の活性低下は囊胞増大を促進する重要な病態の一つである。メトホルミンはビグアナイド薬であり、糖尿病治療薬として頻用されているが、AMPK を活性化させることから ADPKD の治療薬としても期待されている。18~60 歳の ADPKD 患者 97 名を対象としたメトホルミンの第Ⅱ相ランダム化比較試験 (TAME PKD 試験) が行われたが、eGFR の年間平均低下率や htTKV の年間増大率に有意差は認めなかった³³⁾。本研究では対象人数が少なかったことが指摘されており、ADPKD に対するメトホルミンの効果に関して検証が続けられている。

(3) スタチン

スタチンは HMG-CoA 還元酵素阻害薬であり、脂質異常症の治療薬であるが、AMPK 活性化作用があり、ADPKD への効果も期待されている。8~22 歳の若年の ADPKD 患者 110 人を対象としたプラバスタチンの第Ⅲ相ランダム化比較試験では、3 年間の観察期間においてプラバスタチン群はプラセボ群と比較し htTKV の増大率を有意に抑制した (69% vs 88%, p=0.03)³⁴⁾。現在、25~60 歳で eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m² の ADPKD 患者を対象とした第Ⅳ相臨床試験が進行中である (<https://clinicaltrials.gov: NCT03273413>)。

(4) 抗 miR-17 オリゴヌクレオチド

抗 miR-17 オリゴヌクレオチド (RGLS4326) は、ADPKD の腎臓で発現が

亢進しているマイクロ RNA (miRNA) の一つである miR-17 の阻害薬である。miRNA は 20 塩基程度からなる小さな一本鎖 RNA であり、蛋白に翻訳されない non-coding RNA である。miRNA は相補的な配列を有する mRNA と結合し、翻訳を阻害することで蛋白発現を抑制する。ADPKD では miRNA のなかで特に miR-17~92 クラスターの発現が亢進しており、特に miR-17 は *PKD1* と *PKD2* の mRNA に結合し翻訳を阻害することで嚢胞増大を促進させる。RGLS4326 を PKD モデルマウスに投与し嚢胞形成が抑制されたことが示されており³⁵⁾、現在 ADPKD 患者に対する第 I 相臨床試験が進行中である (<https://clinicaltrials.gov: NCT04536688>)。)

F 今後の展望

トルバプタンは現在 ADPKD の治療薬として広く使用されつつあるが、口渴・多尿による QOL の低下や、肝機能障害などの副作用などの問題も多い。また、かつて新規治療薬として期待されていた mTOR 阻害薬も上記のとおり臨床試験で有益性を示せず、臨床応用には至っていない。

今後、既存薬や新規薬の ADPKD に対する有効性が明らかになれば、トルバプタンとの併用や、トルバプタン適応外あるいは有害事象にて使用できない患者の治療の選択肢が広がるため、大きな期待が寄せられている。

Take Home Message

- ✓ トルバプタンは ADPKD に対する治療効果に関する豊富なエビデンスがあり、トルバプタンの早期開始と可能な限り最大量の投与を目指すことが重要である。
- ✓ mTOR 阻害薬の ADPKD に対する効果は動物実験では証明されているが、臨床試験では有益性が示されず、臨床応用には至っていない。
- ✓ ADPKD に対する既存薬剤の臨床応用や、新規薬剤の治療開発が進められており、今後の ADPKD の診療に幅が広がるため、大きな期待が寄せられている。