

# Progress 誌ダイジェスト

第 19 巻、第 1 号 2004 年春号

多発性嚢胞腎の原因を確定し、治療法を改善し、治癒への道を見出すことに専念しています。

注 1 )本資料は米国の PKDF により発行された Progress 誌を PKDF の許可を得て、PKD の会が翻訳したものです。

2 )ここに記載された情報に起因する損害または権利の侵害に関しては、PKD の会は一切その責任を負いません。

Copyright (C)2003 PKD Foundation



PKD 財団の使命は多発性嚢胞腎の原因を確定し、治療法を改善し、治癒への道を見つける研究を促進することです。

PKD Progress 誌は患者、医師と医学研究者のための雑誌です。専門家の記事で表明された意見は個々の寄稿者のもので、PKD 財団の意見を反映していません。

9221 Ward Parkway, Suite 400

Kansas City, Missouri 64114

(816)931-2600、(800) PKD-CURE

FAX (816)931-8655

電子メール [pkdcure@pkdcure.org](mailto:pkdcure@pkdcure.org)

Web サイト [www.pkdcure.org](http://www.pkdcure.org)

作品の帰属の記載があれば自由に転載できます。

## 目次

### 特集記事

10 PKD 財団創立者 Joe Bruening 氏逝去

12 ARPKD 治療に対する新薬の可能性

### 分野別記事

2 総裁のメッセージ

3 Q&A

4 医学ニュース

6 一般ニュース

7 医学研究

8 栄養

# 総裁のメッセージ

## 「彼らの歌ははるかにうまい・・・」

1994年に、私は亡くなった PKD 財団役員の追悼会で Joe Bruening 氏と一緒に座りました。耳が遠くなっていたので、Joe の話は自分自身にはささやきだったのですが、近くにいた皆に聞こえました。心を奮い立たせる集会用賛美歌の後に Joe は私の方を向いて大声で言いました。「Dan 君、こちらの方は我々が教会で行うより確かにはるかにうまく歌うね。」周囲の人がこちらを振り向きましたが、Joe は少しもあわてませんでした。Joe は言うべきことがあれば、言いました。それだけのことです。

それは尊敬と好意を持つようになった Joe Bruening 氏そのものでした。Joe は分かりやすく話し、その行動は簡潔で、なんらかの意味のある、すばやいものでした。Joe の会話はあまりに簡潔で、最初は私をきらいなのかと思いました。実際、Joe の話は無駄に言葉を費やさず、粋にとらわれず、常に的確でした。80 歳代になっても、直観的で、賢明で、「鍼のように鋭かった」のです。

Joe が大きな心を持った人として選ばれるかどうかわかりませんが、Joe は間違いなく大きな心を持った人でした。最初の奥様の PKD が悪化したことを知って、Joe はその苦しみを行動に変え、その結果 PKD 財団が生まれました。奥様が亡くなって深く悲しましましたが、PKD 財団設立を途中で思いとどまることはありませんでした。Joe には研究だけが PKD の秘密を明らかにする鍵であることがわかっていました。それで Joe は先を急ぎました。

飛躍的な進歩は Joe と私に短く簡潔ですが、心からの感謝と喜びをもたらしました。亡くなる直前に、注目される新薬の発見と国立衛生研究所における今後の PKD 臨床研究計画会議に関して Joe は私を呼びました。口ごもりながら、自分が PKD 財団を主宰することができて大変嬉しかったと繰り返し、この活動を続行するように言いました。Joe はうれしそうに「自分が始めた PKD 財団がこのような成果を達成できるとは千に一つも考えなかった。」と言いました。

芸術家と同じように、Joe の仕事の素晴らしさは亡くなってから認められるでしょう。しかし、PKD 研究の速度から考えると、Joe の究極の夢であった PKD の根治法開発に近づくにつれて、Joe はまもなく称賛されると確信しています。

Dan Larson (署名)



## Q&A

**質問：**私は 22 歳の時に PKD と診断された 36 歳の女性です。高血圧と腹部膨満以外、症状はありません。両親は検査を受けましたが PKD ではありません。他の親族も PKD 患者ではありません。私は劣性型 PKD だと思います。劣性型 PKD 患者が幼児期を生き長らえる可能性はどれくらいですか？

**回答：**あなたが常染色体劣性多発性嚢胞腎 (ARPKD) かどうか、わかりません。自然突然変異による常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) かもしれません。自然突然変異は一般に ADPKD 患者の 15% で発生し、ADPKD はおよそ 10,000 人に 1 人の割合で発生します。ARPKD は 20,000 人に 1 人の割合で発生するので、ADPKD の発生率は ARPKD のおよそ 2 倍です。

ARPKD は幼時期あるいは成年期に発症します。成人の ARPKD は肝疾患あるいは先天性肝繊維症と関係がある症状があり、ADPKD とは異なります。これは嚢胞性の肝疾患ではなく拡張性肝内胆管です。ARPKD 患者の腎臓が大きいことはめったにありませんので、ADPKD と ARPKD を区別するのに役立ちます。ARPKD に関連した肝疾患の症状は重篤で命にかかわり、胃からの出血と肝臓の感染も見られます。ARPKD を検査する最善の非侵襲的方法是胆道造影を含む磁気共鳴血管造影です。

この検査は非侵襲で、先天性肝繊維症の有無、肝臓や腎臓の大きさと嚢胞の有無がわかります。

**質問：**脳動脈瘤が破裂した PKD 患者のことを聞きました。夫は 65 歳の PKD 患者で、透析中です。夫の姉は動脈瘤破裂により 32 歳で亡くなりました。我々には 24 歳から 33 歳の 3 人の子供がおり、一番年上が PKD 患者です。何かできることがありますか？

**回答：**PKD 患者では動脈瘤がそれほど多くないようですから、あらゆる PKD 患者で検査することは必要とは思えません。ただ PKD 患者の家族の何人かに動脈瘤を生ずるという報告がありました。このため、医師がそのような家族の PKD 患者、あるいは（飛行機パイロットのように）動脈瘤が破裂して意識を失ったら他の人に高いリスクを生じる可能性のある PKD 患者に動脈瘤の検査を勧めるかもしれません。動脈瘤の破裂が透析中の PKD 患者でよく起こるようには思われません。動脈瘤の検査は動脈造影、コンピューター断層撮影 (CT 撮影)、新しい磁気共鳴血管造影です。この最後の検査方法が最も容易で最善の方法であると思われる。

# 医学ニュース

## 睡眠の質

睡眠障害は透析中の腎不全患者でよくありますが、まだ透析を受けていない慢性腎臓病（CKD）患者の「睡眠不足」の頻度は不明です。カナダ、オンタリオ州、キングストンのクイーンズ大学で行われた研究が「睡眠不足」が CKD 患者にもよくあることを明らかにしました。もっと大規模な研究が必要ですが、このグループは初期 CKD 患者の睡眠の質の低下を見つけましたが、腎不全の予後と関連するようには思われません。  
Nephrology, Dialysis, Transplant 誌

## 体と心を同期させる

運動は身体の活動能力を向上させて、末期腎不全患者の買い物、介護、家事、庭仕事等の行動を妨げる機能制限を減少させます。しかし、運動が末期腎不全患者の障害を増大する社会心理的な要因や環境要因を減らすことはありません。

最近の研究は、運動によるリハビリを自主学習と組み合わせれば、障害予防がいっそう有効であることを指摘しています。

末期腎不全患者のどの障害が社会心理的要因と身体要因の結果であるかを正確にとらえるための研究が必要です。それが確認されれば、改善可能な障害の要因に従って、患者ごとに調整したリハビリ治療を開発できます。透析セミナー

## 血液透析の痛みに対処する

痛みは半数以上の血液透析患者の大きな問題で、最近の調査によると有効な治療がなされていません。これらの知見は透析患者における痛みの頻度、原因、程度、治療を明らかにするための研究から得られました。この報告によると、透析患者のクオリティオブライフの向上には、痛みを矯正する訓練や教育と共に有効な痛み対策が必要です。米国腎臓病誌

## 移植患者の自殺

臓器移植は大部分のレシピエント(臓器提供を受ける患者) に対してクオリティオブライフの改善をもたらしますが、新しい調査ではレシピエントの自殺率が正常者より高くなっています。多数の薬物療法にうまく対処し、薬剤による副作用に耐え、頻繁な検査や経過観察を受けなければならない、拒絶反応等の重大な合併症の可能性のある患者では、それに幻滅することがあります。レシピエントの精神医学的症状は向精神性薬剤、教育、支持療法による迅速な治療や、免疫抑制剤投与量の削減が必要であると専門家は話しています。  
Medscape Transplantation 誌

-----

## 高い開発コスト

-----

製薬会社が一つの薬剤を市場に導入するにはおよそ 17 億ドルの費用がかかります。治験中の高い脱落率が費用増加に対する主な理由と言われます。この数字は 11 億ドル(1995 年)から 17 億ドル(2000 年)に上昇しました。1995 年当時の治験の費用は今より少なく、製薬会社の生産性は高いものでした。Bain 社によって行われたこの調査は、ほとんどの会社は大成功した薬剤特許が無効になるまではその開発費用の元を取れると言います。Bain 社の分析によると、動物試験を開始した 13 件の薬剤に対して、認可されて市販されるのは一つのみです。この数字は 8 件(1995 年)から 1 件(2000 年)にまで低下しました。ウォールストリート・ジャーナル誌

-----

## 治験知見による処方変更

-----

治験結果が治験中の薬剤の有害な作用を示すと、医師はその薬剤の処方を変更します。研究者はいくつかの薬剤に対する治験結果の公表後の全国の処方の趨勢を調査しました。調査した薬剤の一例が降圧及び脂質低下治療による心臓発作防止治験 (ALLHAT)後の高血圧症薬アルファ遮断薬でした。アルファ遮断薬の処方 は 1996 年から 1999 年に 5~15 パーセント増加しました。ALLHAT の結果が公表された後、アルファ遮断薬の投与は 1999 年から 2002 年に最大 54 パーセントも低下しました。この報告は、医師に影響を与え、反応を起こすことにマスコミ報道が重要な要因であるように思われると述べています。米国医学学会誌

# 一般ニュース

## 「PKD 行進」(PKD に立ち向かうために皆で一緒に歩こうという運動) 最新情報!

「PKD 行進」活動が 3 年目に大幅に前進しました。「PKD 行進」は他の PKD 財団活動と異なる固有のロゴを始めてもらいました。今年 37 のさまざまな都市が「PKD 行進」を行いました! 2002 年から 28 パーセントの増加です。「PKD 行進」は 18 パーセント増の 491,011 ドルを集めました。PKD 財団は、これを成功させるために精力的に働いたすべてのボランティアに感謝いたします。

## 「PKD 行進」トップ 5 所在地:

ミネソタ州支部 46,776 ドル  
北東支部 42,446 ドル  
ニュージャージー州支部 32,182 ドル  
シアトル支部 32,097 ドル  
コネチカット州支部 28,983 ドル

## PKD の発見(discovery)

Discovery Health Channel は最近「素晴らしい手術:見知らぬ人の臓器提供」という番組を放送しました。その番組はテレビプロデューサー Sharon Sullivan 女史の多発性嚢胞腎、腎不全、移植手術との闘いについて詳しく説明しました。このドキュメンタリー番組に対するボーナスとして、PKD 財団は Sullivan 女史に協力して PKD の広報番組を作りました。その番組は患者数の多さ、根治法開発の必要性、PKD と戦う PKD 財団の取り組みを話し合います。この番組に参加なされたい方は、どうか [daves@pkdcure.org](mailto:daves@pkdcure.org) あるいは (816)268-8480 で Dave Switzer と連絡を取ってください。

## 研究施設見学

この秋 PKD 財団はエール大学医療センターで年一回の研究施設ツアーを開催します。エール大学医療センターは全国に 4 箇所ある PKD 研究センターの一つです。今回は PKD 財団が 2002 年から行ったツアーの 4 回目です。見所は研究センターの見学、PKD 財団医学諮問委員会委員の Stefan Somlo 博士との質疑応答、博士の指導を受けている研究者が PKD 研究の最近の成果を話す研究セミナーです。今後の研究施設見学の詳細は [scottk@pkdcure.org](mailto:scottk@pkdcure.org) あるいは (816)268-8490 で財団活動部長の Scott Klarm に連絡を取ってください。

# 医学研究

PKD 財団が助成する研究を良くおわかりいただくために、PKD Progress 誌は毎号何件かの新しい研究プロジェクトの概要を掲載しています。

Lloyd G. Cantley 医博

エール大学医学部

## PKD 患者における骨形成の蛋白情報伝達

成長期に、ほとんどの増殖因子は尿細管細胞の増殖（成長と細胞分裂）を促進します。このプロセスは本質的に尿細管が完全に成熟すると停止します。増殖因子 BMP はこれらの因子のひとつで、BMP 受容体蛋白 ALK3 の突然変異がいつまでも停止しない尿細管細胞増殖と嚢胞形成をもたらします。（ADPKD 患者で異常な蛋白）ポリシスチン-1 とポリシスチン-2 が細胞核に細胞分裂を停止する時であると教えるセンサーとして重要な役割をすることを示すデータが増加しています。尿細管が成熟したら、BMP の生成を停止するように細胞に教えるために正常レベルのポリシスチン 1 と 2 が必要であり、PKD 患者のこの信号の障害が BMP レベルを高め、尿細管細胞増殖や最終的に嚢胞形成をもたらすというアイデアを確認しています。それが正しければ BMP レベルを下げる治療法が嚢胞形成速度を遅くすることができるかもしれません。

David D. Woo 博士

カリフォルニア大学ロサンゼルス校 (UCLA)

## 新しい PKD 遺伝子の解明

Cy ラットモデルは PKD を研究するために世界中の研究室で広範囲に使われています。我々は最近、組織的スクリーニング方法を使って、このラット種に PKD を生じる遺伝子欠陥を同定しました。Cy ラットにおける突然変異遺伝子はこれまで不明であり、我々が腎シスチン(renalcystin)と命名した蛋白を符号化します。腎シスチンの蛋白配列のコンピュータモデルによる分析により、腎シスチンが PKD の病因に関係している他の蛋白と相互に作用することを示す証拠が明らかになりました。この研究では腎シスチンが腎臓内のどこに位置し、腎シスチンが腎細胞の中のどこにあるかの解明を計画しています。更に、腎シスチンが結び付く PKD に関係する蛋白の同定を計画しています。これらの研究によるデータは、この新たに発見された蛋白がどのように PKD を生じるかについての重要な情報を提供するでしょう。

Donald E. Kohan 医博、博士

ユタ大学保健科学センター

## 集合管固有の PKD1 遺伝子のノックアウト

常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) は腎臓疾患の主要な原因です。このよくある病気に対して特別な治療法はありません。その理由は、1) 嚢胞がどのようにできるかについて完全に解明できていない、2) 現在治療法を試験するよい方法がないためです。ADPKD は多くの場合 PKD1 遺伝子の突然変異によるものですから、有効な治療法の開発と同様に PKD1 欠陥の動物モデルの開発は病気の進行因子の解明に大いに役立つでしょう。従って、このプロジェクトは PKD1 遺伝子が不活性化された動物モデルを開発します。さらにこの不活性化は、最もよく病気の特徴と治療の有効性を評価できるように、不活性化された動物が生存期間中研究できるような方法で行われます。

# 栄養

## 初期の透析を受けていない PKD 患者の蛋白の謎を解く

Kelly Morrow 理学修士 (MS)、管理栄養士 (RD)

Kelly Morrow さんは管理栄養士の PKD 患者で PKD Progress 誌に寄稿しています。ワシントン州、シアトルで栄養コンサルタントをしています。kellymorrow@comcast.net で連絡できます。

蛋白は細胞の主成分で必須栄養素です。身体組織を構築し、修復し、免疫系を支援し、神経伝達物質（脳の情報伝達分子）の適切なバランスをとるために不可欠です。PKD 患者では、必要な蛋白量は腎機能に従って変化します。

### どの食品が蛋白を含みますか？

肉、魚、卵、乳製品（牛乳、チーズ、ヨーグルト）、マメ科植物（豆）、穀物。野菜に少量。

### どれくらい食べるべきですか？

PKD 患者で透析中でなければ、少量の蛋白を摂るよという話を聞かれたかもしれません。アメリカ人の平均的な食事の蛋白量は推奨蛋白量の 2 倍もあります！ PKD 患者が低炭水化物高蛋白食を摂ることは勧められません。ヒトと動物の研究は蛋白摂取量を減らすと、PKD を含む腎臓病の進行速度が低下することを示しました。

蛋白制限についての注意はカロリー摂取量が適切であることを確認することです。蛋白摂取量が著しく制限される、あるいはカロリー摂取量が低すぎると、体重減少と栄養失調症の可能性があります。栄養士に相談することは、これらの問題の防止に有効です。

透析中でなく、腎機能の低下を言われてなければ、どれくらいの蛋白を摂るべきかの決定に役立つ式があります：**理想体重\* [キログラム] 当たり 0.6-0.8 グラム。**

理想体重(ポンド)を 2.2 で割って(訳注：日本ではキログラムなので割らなくて良い)、それに 0.6 から 0.8 を掛けて、蛋白摂取量の推奨範囲を得てください。式は男性と女性に対して共通です。例えば、180 ポンド(82 キログラム)の男性(理想体重)は 1 日に 49-65 グラムの蛋白が必要です。

180 ポンド/2.2 = 81.8 キログラム

81.8 キログラム~~≠~~ × 0.6 = 49 g の蛋白 (訳注：式に誤りがありました。「割る」ではなく「掛ける」です。

81.8 キログラム~~≠~~ × 0.8 = 65 g の蛋白 **2004 年夏号に訂正記事があります。)**

\* 男性の理想体重は身長最初の 5 フィートに対して 106 ポンドを与え、残りのインチに対して 6 ポンドを加えて計算します。女性では、最初の 5 フィートに対して 100 ポンドを与え、残りのインチに対して 5 ポンドを加えてください。6 フィート(180cm)の男性の理想体重は 178 ポンド(81kg)です。



## 蛋白はどれも同じではありません

マメ科植物、穀物、野菜などの植物性蛋白は肉、魚、卵、乳製品などの動物性蛋白と比べて腎臓に負担をかけないというデータがあります。初期の PKD である場合は、野菜中心の食生活はこの理由で健康に良いでしょう。

## 特殊なマメ科植物

主要な蛋白源として大豆を与えたラットの PKD の進行速度が牛乳蛋白を与えたラットより遅いことを示すいくつかの研究があります。大豆にはいろいろ好ましい特性があり、初期の PKD 患者なら食事に追加できます。追加した大豆蛋白と他の蛋白を置換して、総蛋白摂取量を維持しなければなりません。追加できる大豆食品は枝豆、豆腐、大豆、豆乳、大豆ヨーグルト、テンペ(大豆発酵食品)、炒ったソイナッツ(ピーナッツ類似)などです。

食事で摂取している蛋白量を測定するために下記の表を使ってください。ほとんどの人が穀物と野菜から1日におよそ 20-30 グラムの蛋白を摂りますから、そのことを確認してください！健康によいお薦めは肉をメインコースよりどちらかと言うと、副菜として食べることです。普通の人では1日当たり3オンス(トランプ1箱大)以上の動物性蛋白は必要ありません。

こんど主治医に蛋白摂取量を減らすように言われたとき、どうすべきかわかりですね！

## 蛋白計算表

蛋白を含む食品	一人前分量	蛋白[g]
肉、魚	3 オンス (トランプ 1 箱大)	20g
卵	1 個	7g
ヨーグルト	1 カップ	8g
牛乳 1% あるいは 2%	1 カップ	8g
コテージチーズ	1/4 カップ	8g
チーズ	1 オンス (親指大)	4-6g
フローズンヨーグルト	1/2 カップ	3g
アイスクリーム	1/2 カップ	10g
マメ科植物(豆)	調理済み 1/2 カップ	10g
豆腐(やわらかいもの)	1/2 カップ	10g
豆腐(硬いもの)	1/2 カップ	20g
木の実や種	1 オンス	3-6g
パン	薄切り 1 枚	3g
穀物(ご飯、パスタ)	調理済み 1/2 カップ	3g
野菜	調理済み 1/2 カップ あるいは生 1 カップ	2g

# PKD 財団の設立者 Joe Bruening 氏逝去

多発性嚢胞腎 (PKD) の治療法を見つけることに専念する世界で唯一の組織の創立者であった Joseph H. Bruening 氏の逝去により、わたしたちは予言者兼慈善家を失いました。Bruening 氏は故郷のアリゾナ州で 2004 年 1 月 14 日水曜日に亡くなりました。87 歳でした。

1982 年にカンザスシティーの実業家 Bruening 氏とカンザス大学医学部研究者の Jared Grantham 博士はカンザスシティーを拠点にした (元の PKR 財団すなわち多発性嚢胞腎研究財団) PKD 財団を設立しました。

その時既に、奥様とお嬢さんが世界で最も患者の多い命にかかわる遺伝病の PKD と診断されていましたから、Bruening 氏は希望、激励、PKD に関する情報を探していました。Bruening 氏と Grantham 博士は PKD 財団を設立するために時間と才能を出し合いました。最初の 10 年間に Bruening 氏は財団のために多額の個人資産をつぎ込みました。

Bruening 氏の言葉: 「PKD 根治のためにできる限りのことをしたと確信できるまで、墓の中には入りません。」最初の奥様の Allene さんは 1989 年に PKD で亡くなりました。お嬢さんの Elizabeth Bruening Lewis さんは腎移植を受けて、元気です。

Bruening 氏と Grantham 博士が植えた種は育っています。PKD 財団は 1984 年に PKD 研究に最初の助成金 2 万 5 千ドルを助成した組織から、2003 年に 250 万ドル以上を助成できる組織に成長しました。今では 20 人のフルタイムの職員、地域活動、全世界に及ぶボランティア支部ネットワークがあります。PKD 財団は PKD 研究に連邦資金を確保するために議会と協力します。「0」だった政府予算は、昨年 2 千 7 百万ドル以上になりました。

Joe に会えば、非常に親切で思いやりがある人であることがわかると思います。しかし、周囲の人に気遣う人であったことを理解するためには、会わなくてもよかったのです。家族、友人、PKD 関係者により良い社会を実現するための取り組みを通してそれを示しました。彼がいなくなると淋しくなります。

ご家族は Bruening 氏を記念して寄付しようとする人に PKD 財団にしてくださいとお願いしています。

PKD 患者、患者、家族はどなたも Joe Bruening 氏に途方もなく大きな義理があります。PKD 財団を設立することによって、PKD 患者とその家族が PKD による腎不全のことで悩まなくてもよい日を期待できるようになりました。PKD 財団はこれまでの 20 年間、すべての PKD 研究における大きな進歩になんらかの意味で関連がありました。治療法、そして究極的には根治法が手が届くところにあります。Bruening 氏の先見の明と関与によって可能になりました。彼と知己になれて光栄でした。彼の死に大きい個人的損失を感じています。」

**Drew Netter 元管財人委員会委員長**

-----

ご家族の PKD の発症をきっかけに、Joe Bruening 氏は PKD 財団創立の後援者になりました。彼でなければ、このような重要な事を決しなすえない、まれにしか見られない人です。Joe はそのめったにいない人材でした。Joe は PKD の根治法を見つけるという先見の明を共有することによって、PKD に対する闘いに加わった我々のすべてに手助けと希望を提供しました。

**Dick Krecker 現管財人委員会委員長**

-----

今朝、手元のフォルダーを調べて Joe が 1999 年 4 月 27 日に送った手紙を見つけました。それは彼に送った手紙に対する手書きの返事でした。なぜ彼に手紙を送ったのか、内容がなんであったか思い出せませんが、その返事に私は感動しました。それ以来毎日、その手紙を手元に持っています。手紙は「PKD 財団の異例の成長」と「できるとは思われないこと」を述べています。Joe は全国的に有名な腎臓専門医が 1983 年に「50 年後には PKD に関していくらかわかっているかもしれません」と言ったことを覚えていました。しかし、関与する染色体が 1985 年に発見されたとき、Joe には「勝利しつつある」ことがわかりました。PKD に対する闘いに「勝つ」ための平然とした献身は今も私を鼓舞します。多くの人々の命に影響を与え、これからも影響を及ぼす人がいます。私は永久に Joe の手紙を手元におきます。

**Tom Flesch 元管財人委員会委員長**

-----



# ARPKD 治療に新薬の可能性

## Vicente Torres 博士が OPC31260 に関する質問に答えます。



ミネソタ州、ロチェスターのメイヨークリニックの医学部教授で腎臓病学部長の Vicente Torres 博士は ARPKD に対する画期的な治療法について最近の研究を話題にします。Torres 博士はカンザス大学医療センターの Gattone 博士と Jared Grantham 博士によるこれまでの研究を土台にし、インディアナ大学の Vincent Gattone 博士と協力して、数年以内の PKD 治療の可能性を検討します。

### いつ PKD 治療の研究を始めましたか？

私は 20 年以上 PKD に関心を持ち、およそ 12 年前に動物の PKD の研究的治療を始めました。

### なぜ PKD に関心を持たれたのですか？

PKD を解明するためには腎臓やさまざまな他の臓器系を知っていなくてはなりません。それには遺伝学、細胞生物学、分子生物学、臨床医学の知識が必要です。このため PKD の研究は医学教育を継続して受ける機会を与えてくれますから、非常にやりがいがあります。

### OPC31260 とはどのようなものですか？

OPC31260 は現在、うっ血性心不全、肝硬変、その他の病気等の水分残留症状の治療のためヒトで試験されている薬剤です。OPC31260 はホルモンバソプレッシンの機能を阻害します。正常な腎臓ではバソプレッシンは腎細胞が尿を濃縮するのに役立ちます。PKD 患者の腎臓ではバソプレッシンは腎機能を阻害する嚢胞の成長を促進します。

我々の研究の目的は OPC31260 でバソプレッシンの活動を阻止することです。それによって PKD 患者の腎臓における嚢胞形成を阻害できるかもしれません。

### この治験の目的は何でしたか？

この治験は常染色体劣性 PKD (ARPKD) に対する OPC31260 に関する我々の仮説の確認を意図したものです。通常、新薬の研究はヒトで試験する前に動物で行われます。この治験で ARPKD や「ネフロンろう」と呼ばれる関連病に見られるものに類似した遺伝子改変を受けたラットとマウスに対して OPC31260 をテストしました。

治験の目標は OPC31260 が実際に腎臓で嚢胞形成を阻害したかどうかを確認することでした。

### 治験の結果はどうでしたか？

この治験で OPC31260 が極めて有効であることがわかりました。研究動物で ARPKD と「ネフロンろう」の

進行を実質的に阻止しました。重要なことは、OPC31260 がヒトで同じように有効であることを保証していないことです。しかし、この薬剤は非常に有望で、ヒト ARPKD と「ネフロンろう」で更なる試験を考えるべきです。

### これらの結果は PKD 関係者に対して何を意味しますか？

近年 ARPKLD における OPC31260 の有望な知見が増加しています。それが現時点の PKD の解明よりさらに前進し、実行可能な治療法になるかもしれませんから、PKD 関係者はこれらの結果に特別な関心を持つでしょう。OPC31260 は PKD 患者の生命に直接の影響を与えるかもしれません。

### OPC31260 はヒトでテストされますか？ それはいつですか？

現在ヒトでの試験の開始に関して OPC31260 の製造業者と取り組んでいます。試験がいつ始まるか予測できませんが、OPC41061 という OPC31260 の改良品を現在他の病気の患者で試験していますから、近い将来 ARPKD 患者で試験を始められるかもしれません。

### 現時点で ARPKD に対して OPC31260 あるいは OPC41061 を使えますか？

これらの薬剤はいかなる病気にも食糧医薬品局 (FDA) によって承認されていません。

### OPC31260 あるいは OPC41061 が ARPKD 患者に処方されるまでどのくらいかかりますか？

これらのあるいは類似の薬剤が他の病気に対する効能によってわずか二、三年で承認されると信じる理由がありますが、試験が ARPKD 患者で行われるまで ARPKD 患者に対する適用が承認されることはありません。動物とヒトとは大きく異なりますから、動物における結果がいかに有望でも、ヒトによる試験でこれらの結果を確認することは絶対に必要です。

### OPC31260 は常染色体優性 PKD (ADPKD) でテストされていますか？

我々は現在 ADPKD 患者で OPC31260 を研究しています。これらの結果が利用できるようなれば PKD 財団と情報を共有します。

### PKD に関連するその他の研究を行っていますか？

私はいろいろな PKD の研究に関与しています。我々は現在 PKD 放射線画像研究コンソーシアム (CRISP) と呼ばれる画像観察法に関する研究の後期段階にいます。CRISP 研究は PKD 進行マーカーを同定することを意図しています。これらのマーカーによって、やがて病気の進行を遅らせるいろいろな薬剤の有効性の測定が可能になるでしょう。

私はまた PKD 阻止試験に関係しています。この試験の目標は重要なホルモン系 ( レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系 ) を阻害する高血圧に対して使われている 2 種類の薬剤を組み合わせるときの PKD の進行を遅らせることができるかを解明することです。この研究はまだ初期段階で 2004 年前期に参加者の登録を行います。試験参加の詳細については PKD 財団、あるいは参加研究施設メイヨークリニック、カンザス大学、クリーブランド・クリニック、コロラド大学、エモリー大学、タフツ-ニューイングランド医療センター、ベスイスラエル・ディーコネス医療センター、ワシントン大学に連絡してください。

## OPC31260 あるいは類似薬の治験参加に関心のある患者はどうすればよいですか？

OPC31260 あるいは OPC41061 の治験などの進行中の PKD に対する治験や治験に参加する機会については PKD 財団の出版物に注目してください。

## OPC31260 や PKD 研究について、どんなことを理解しなければならないとお考えですか？

基礎段階の PKD 研究のペースは傑出しています。それは日常生活からかけ離れていますから、PKD 患者が理解するのは難しいこともあります。しかし、これらの知見はとても重要で、新薬開発の基礎になっています。PKD 研究は今後数年で大きな可能性を持つ腎臓の研究領域です。

## PKD 治療に対して近い将来可能性のある他の薬剤がありますか？

私の意見では、PKD に近い将来可能性のあるいろいろな薬剤があります。ヒトによる治験を始めるためには前臨床研究がまだ十分ではありませんが、いくつかの薬剤が今後可能性があるように思われます。



「私の見解でこれは過去 20 年の PKD 分野の最も重要な研究成果のひとつです。率直に言って、Gattone 博士がバソプレッシン阻害薬が ARPKD の cpk マウスで改善効果について気が付いたとき、私は驚くとともに、少し疑わしく思いました。私は愚かでしたので、本当に良くうまくいくと想像できませんでした。Torres 博士と Gattone 博士が協力して、ARPKD のラットや他の PKD マウスで多くの劇的な改善効果を見つけたとき、私は熱心な信者になりました。OP31260 は 3 つの遺伝系統の PKD の進行を遅らせる化合物ですから、PKD に対する万能薬になるかもしれません。OP31260 は尿による水分排出に理論的效果のある薬剤で、患者もその効果をたやすく観察できます。OP31260 は他の目的に対してヒトで試験中で、副作用に関して多くの「下準備」が行われました。私は OPC31260 の治験を早急に始めるべきであると考えます。」

Jared J. Grantham 博士

名誉教授、腎臓研究所所長、カンザス大学医療センター



「バソプレッシン受容体拮抗薬の投与が嚢胞性疾患を阻止するという我々の発見の最近の公表には非常に価値があります。私は数年間、この薬の薬効に関する領域を研究してきました。この報告は素晴らしい紳士で国際的に認められた PKD 研究リーダーの Torres 博士と行ったやりがいのある共同研究の成果です。私はこの研究が今後の治験に対する舞台を準備し、近い将来 PKD に対する治療法になると信じています。」

Vincent H. GATTONE II 博士。

解剖学および細胞生物学の教授、インディアナ大学医学部