

## 健常者尿プロテオーム中のタンパク質の由来組織の解析 —腎臓病や膀胱傷害のバイオマーカー候補の探索—

石山 正巳・木下 直彦・山本 恵子

行田 正晃・山本 格

新潟大学大学院医歯学総合研究科

構造病理学

### Tissue Origin of Proteins Present in Human Urinary Proteome

Masami ISHIYAMA, Naohiko KINOSHITA, Keiko YAMAMOTO,

Masaaki NAMETA and Tadashi YAMAMOTO

*Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences*

*Institute of Nephrology Structural Pathology*

#### 要 旨

本研究の目的は、健常者の尿中に排泄されるタンパク質の由来、特に腎臓のネフロン部位などを明らかにし、それらの中から、比較的に部位特異性を示すタンパク質を選定し、腎臓病などの障害部位とその程度を示す尿バイオマーカー候補リストを作製することである。そのために、健常者の尿、腎臓組織、血漿の各タンパク質を網羅的（プロテオーム）に質量分析計で解析、比較した。尿プロテオームから検出された882種類のタンパク質のうち、429種類は血漿プロテオームに存在するタンパク質であった。尿と腎臓のプロテオームに共通して検出されたタンパク質は132種類、尿に検出されたが、腎臓や血漿プロテオームに検出されなかったタンパク質が321種類あった。これら血漿プロテオームに含まれない尿タンパク質について、ヒトタンパク質の組織、細胞分布などを免疫組織化学法で検索し、データベース化している Human Protein Atlas の腎臓および膀胱の免疫組織化学画像でその局在を調べた結果、尿と腎臓に共通して検出されたタンパク質の中に糸球体、近位尿細管、遠位尿細管、集合管、膀胱に特異的に顕著に強く発現しているタンパク質がそれぞれ、7種類、29種類、6種類、1種類、23種類見つかった。

これらの腎臓部位特異的強発現タンパク質は腎臓病の腎障害部位や膀胱障害などを示すバイオマーカー候補と考えられ、今後、それらの病気の患者尿で検証することで泌尿器系臓器や組織の障害部位を示すバイオマーカーが選択されると期待される。

Reprint requests to: Masami ISHIYAMA  
Department of Structural Pathology Institute of  
Nephrology, Niigata University Graduate School  
of Medical and Dental Sciences,  
1-757 Asahimachi-dori, Chuo-ku,  
Niigata 951-8510, Japan.

別刷請求先：〒951-8510 新潟市中央区旭町通1-757  
新潟大学大学院医歯学総合研究科構造病理学分野  
石山 正巳

キーワード：腎臓病、膀胱障害、尿、プロテオーム、バイオマーカー

## はじめに

腎疾患の確定診断を行い、治療方針の決定や腎予後の推定するために腎生検による組織診断は有用である。しかし、超音波ガイド下で生検針を用いて組織を直接採取する腎生検は、侵襲的な検査のために検査を受ける者にとって負担である。検査後の安静は不可欠で、適応には十分な配慮が必要な検査である。そのため、急性腎不全や、腎がん、膀胱がん、前立腺がんなどは早期発見や早期予知を可能にする検査法の開発も望まれている<sup>1)</sup>。

本研究は、尿中にみられるタンパク質の中から腎臓のネフロン各部や膀胱などに顕著に強く特異的に発現しているタンパク質を選定し、それらの部位の障害を示すバイオマーカー候補として選定することである。

病態に伴って量に変化する体液中のタンパク質はバイオマーカーとして利用価値が高く、中でも尿は非侵襲性に簡便に採取できることから、腎臓病などの早期診断に繋がるバイオマーカーの発見が期待されている<sup>2)</sup>。これまでの研究で、質量分析装置によるプロテオーム解析により健常者の尿中には1,000種類を越えるタンパク質が同定されている<sup>2)3)</sup>。また、ヒト血漿中にも2,000種類ほどのタンパク質があることも質量分析装置によるプロテオーム解析で示されている<sup>4)</sup>。私たちはこれまでの研究でヒト腎臓のプロテオーム解析で、数千種類のタンパク質を同定している<sup>5)</sup>。

一方、質量分析ではなく、特異的抗体による免疫組織化学法でヒトタンパク質の臓器、組織や細胞内局在などが網羅的に解析され、それらの情報がデータベース化され、ウェブ上でHuman Protein Atlas (HPA) (<http://www.proteinatlas.org>) として公開されている。

本研究は、質量分析装置で同定された尿タンパク質のうち、血漿プロテオームには含まれないタンパク質について、HPAが提供している腎臓およ

び膀胱の免疫組織化学画像を観察し、それらのタンパク質の腎臓や膀胱内局在を調べ、腎臓内の糸球体、近位尿細管、遠位尿細管、集合管や、膀胱に特異的に存在するタンパク質を探索することを目的とした。これらのタンパク質はそれぞれの部位における生体現象の変化や障害の程度の指標、バイオマーカーとなる可能性がある。多くの腎臓病は尿中に多量の血漿タンパク質が漏出する蛋白尿で発見されるが、この腎臓病患者の尿をプロテオーム解析しても、血漿タンパク質が多く、腎臓内の障害を指す臨床的に有用なバイオマーカーを探索することは容易でないと考えられる。そのため、私たちは健常者の尿中に出ているタンパク質の中から腎臓の部位あるいは膀胱に特異的に由来していると考えられるタンパク質を選定し、それらを腎臓病の部位特異的あるいは膀胱障害のバイオマーカー候補としてリストアップすることを目指した。

## 材料と方法

健常者3名から随時尿を50 ml程度採取し、3,000g, 10分遠心した上清に、3倍量のアセトンを加え、4℃で一晩放置した後、3,000g, 30分遠心し、その沈殿物を得て、尿タンパク質とした。採取された尿タンパク質をBCA (bicinchoninic acid) 法で定量後、SDS-PAGE (10 × 15 cm, 1 mm 厚) で1レーンにそれぞれ1mgずつ添加し、タンパク質を分離した。その後、各レーンのゲルを10分割し、ゲル内トリプシン処理後、ペプチドを回収し、そのうち、1μgを液体クロマトグラフィー・質量分析計 (LC-MS/MS) で分析した。解析結果はMascot サーチエンジン (Matrix Science 社, v2.3, FDR < 1%) でヒトタンパク質データベース、UniProt (2014) を用いてタンパク質を同定し、解析結果を統合して尿プロテオームとした。

また、余儀なく摘出された腎臓組織を皮質、髓

質、糸球体などに分け、それぞれの組織を同様に質量分析装置で解析し、その同定されたタンパク質を遺伝子名で統合して腎臓プロテオームとした<sup>6)</sup>。また、血漿プロテオームは Human Proteome Organization (HUPO) の Human Plasma Project initiative で解析され、データベース化されているものを使った<sup>4)</sup>。ヒト腎臓プロテオームは腎がんのために腎臓の摘出を余儀なくされた患者さんから、インフォームド・コンセントを得て提供された、正常組織部分から、皮質、髓質、糸球体、近位尿細管、遠位尿細管、集合管のタンパク質を抽出し、質量分析装置で解析したプロテオームデータを統合して、腎臓プロテオームとした<sup>6)</sup>。これらの研究ではタンパク質は遺伝子名で示し、各アイソフォームの違いは区別しないで行った。

尿、血漿、腎臓のプロテオーム同士を比較して、尿タンパク質のうち、血漿プロテオームにも存在したタンパク質群、血漿プロテオームには検出されず、腎臓プロテオームに検出された群、血漿プロテオームにも、腎臓プロテオームにも検出されなかった群に分類した。

これらのタンパク質の由来を Human Protein Atlas が提供している特異的抗体を用いて得られた腎臓組織の免疫組織化学画像を観察し、糸球体、近位尿細管、遠位尿細管、集合管及び膀胱での染色強度を強陽性、中等度陽性、弱陽性、陰性の4段階で判定し、糸球体、近位尿細管、遠位尿細管、集合管及び膀胱のいずれかで発現が強く(強陽性、中等度陽性)、他の部位では陰性または、弱陽性のタンパク質を選定した。

結 果

1. 質量分析計によるプロテオームの分類

質量分析計によるプロテオーム解析で健常者の尿中に882種類のタンパク質が検出された。その中に血漿プロテオームでも検出されたタンパク質は429種類、腎臓組織のプロテオーム解析でも検出されたタンパク質132種類、腎臓組織と血漿プロテオームには検出できなかったタンパク質321種類を選定した。

2. 尿と腎臓組織に検出されたタンパク質の解析

質量分析計で腎臓由来と推定されたタンパク質は132種類存在し、そのうち The Human Protein Atlas データベースで免疫組織化学法の画像が提供されているタンパク質は105種類で、27種類は抗体が無く、画像データは無かった。この105種類のタンパク質の検出に使用された抗体数は173種類であったが、腎臓の免疫組織染色画像が提供されている抗体数は166であった。それらの抗体の中で糸球体が免疫組織化学法で染色された(weak, moderate, strong)抗体は99種類(57.2%)、近位尿細管が染色された抗体は136種類(78.6%)、遠位尿細管が染色された抗体は132種類(76.3%)、集合管が染色された抗体は130種類(75.1%)であった(表1)。

これら腎臓由来と考えられる尿タンパク質の中で The Human Protein Atlas データベースの腎臓の免疫組織画像の染色強度が顕著(moderate や

表1 質量分析計で尿と腎臓組織に共通して検出された抗体数とその免疫組織化学法での染色部位と強度

染色強度	糸球体	近位尿細管	遠位尿細管	集合管
0	74	37	41	43
1	54	61	44	55
2	34	56	67	59
3	11	19	21	16
合計	99	136	132	130

表2 質量分析計で尿と腎臓組織に共通して検出されたタンパク質の腎臓部位特異性

部位特異性	遺伝子	抗体	免疫組織画像の染色強度			
			糸球体	近位尿細管	遠位尿細管	集合管
糸球体	NDRG2	HPA002896	2	1	0	0
	HLA-DRB1	CAB034021	3	0	0	0
	CRIP2	HPA042664	3	0	1	1
近位尿細管	DPEP1	HPA012783	0	3	0	0
	DDAH2	HPA012509	1	2	1	1
	NDRG1	HPA006881	1	2	1	1
	RAB2A	CAB018781	1	2	1	1
	VAT1	HPA045170	0	2	0	0
	APRT	HPA026681	0	2	1	1
	RAB10	HPA045611	1	3	1	1
	PBLD	HPA038035	0	3	0	0
	BCAP31	CAB015424	0	2	1	1
	RABL3	HPA035151	0	2	1	1
	HEBP2	HPA016928	0	2	1	1
	SQRDL	HPA017079	1	2	1	1
	ASAH1	HPA005468	0	1	2	1
	PHB2	CAB026335	0	1	2	1
遠位尿細管	DBT	HPA026481	0	1	2	1
	MAPK3	HPA005700	1	1	3	1
	TUFM	HPA018991	0	1	2	1
	NT5C	HPA021581	0	0	0	2
合計			3	12	5	1

表3 質量分析計で尿に検出され、血漿と腎臓組織に検出されなかった抗体数の免疫組織化学法での染色部位と強度

染色の強度	糸球体	近位尿細管	遠位尿細管	集合管	膀胱
0	158	111	112	132	50
1	74	41	79	72	59
2	78	114	105	95	136
3	15	59	29	26	80
合計	167	214	213	193	275

抗体に対する免疫組織化学法で検出された腎臓、膀胱の染色強度を示した抗体数 325

strong) と判定された抗体について、腎臓の糸球体、近位尿細管、遠位尿細管、集合管だけを顕著に特異的部位に染色する抗体が認識するタンパク質 (遺伝子名) を選定した (表2)。それらの糸球体に特異的に局在したタンパク質 (遺伝子名) は NDRG2, HLA-DRB1 (図1-A)、CRIP2 の3種類、近位尿細管に特異的に局在したタンパク質

(遺伝子名) は DPEP1, DDAH2, NDRG1, RAB2A, VAT1, APRT, RAB10, PBLD (図1-B)、BCAP31, RABL3, HEBP2, SQRDL の12種類、遠位尿細管に特異的に局在したタンパク質 (遺伝子名) は ASAH1, PHB2 (図1-C)、DBT, MAPK3, TUFM の5種類、集合管に特異的に局在したタンパク質 (遺伝子名) は NT5C (図1-D) の1種類であった。

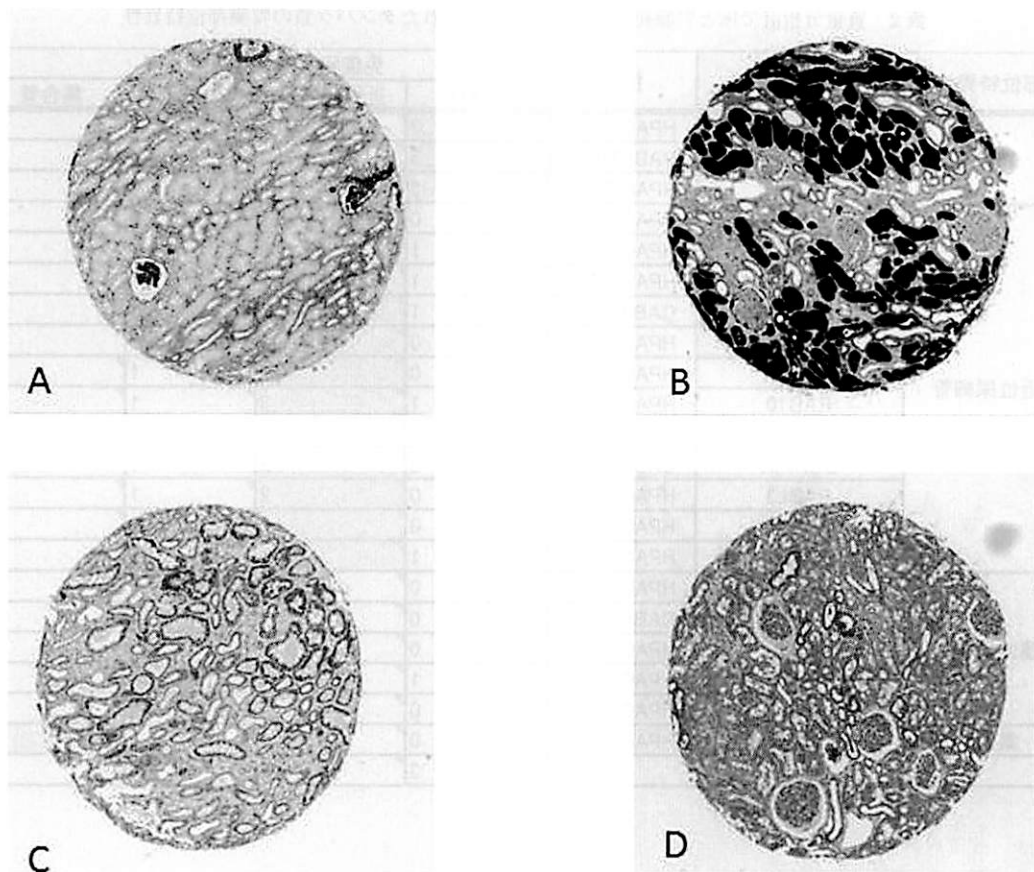


図1 尿と腎臓の両プロテオームで検出され、HPAでネフロン部位など特異的に発現が強く見られたタンパク質の免疫組織化学画像

A. HLA-DRB1：糸球体に顕著に発現しているタンパク質, B. PBLD：近位尿細管発現タンパク質, C. PHB2：遠位尿細管発現タンパク質, D. NT5C：集合管発現タンパク質

### 3. 尿に検出されたが腎臓や血漿プロテオームに検出されなかったタンパク質

尿プロテオームとして検出されたタンパク質のうち、腎臓および血漿プロテオームに含まれない尿タンパク質は321種類であった。その中で、Human Protein Atlasで免疫組織化学法の画像が提供されているタンパク質221種類（抗体数：325種類）の腎臓および膀胱の局在を調べた結果を表3に示した。興味深いことに、腎臓を染色した抗体数は275種類あり、その内訳は、糸球体を染色した抗体は167種類、近位尿細管は214種類、遠位尿細管は213種類、集合管を染色した抗体は

193種類であった。膀胱を染色した抗体は275種類であった。

その中から、免疫組織画像で部位特異的に染色が顕著（strong または moderate）と判定された抗体を表4に示した。これらの抗体が認識する尿タンパク質は質量分析による腎臓プロテオームには含まれていなかったが、抗体プロテオミクスでは腎臓組織の由来することが示唆された。糸球体に部位特異的に存在することが示されたタンパク質（遺伝子名）はCDH11, CD300A, PLA2G4D（図2-A）、LAMC2の4種類、近位尿細管に存在

表4 質量分析計で尿に検出され、血漿と腎臓組織に検出されなかったタンパク質の腎臓と膀胱の部位特異性

部位特異性	遺伝子	抗体	免疫組織画像の染色強度				
			糸球体	近位尿細管	遠位尿細管	集合管	膀胱
糸球体	CDH11	CAB013072	3	0	0	0	0
	CD300A	HPA011645	2	0	0	0	1
	PLA2G4D	HPA039489	3	0	0	0	0
	LAMC2	HPA024638	2	0	0	0	1
近位尿細管	LRP2	HPA005980	0	3	0	0	0
	NAPSA	CAB009591	0	3	0	0	0
	TGM1	CAB015159	0	2	1	1	0
	GBP6	HPA027744	0	2	0	0	1
	GLA	HPA000966	0	2	0	0	0
	XPNPEP2	CAB025136	0	3	0	0	1
	SERPINI1	HPA001565	0	2	0	0	0
	MYO9B	HPA042043	1	3	1	1	0
	SGSH	HPA023451	0	2	0	0	1
	HMOX1	CAB017444	0	2	0	0	0
	XPNPEP1	HPA030420	0	2	1	0	0
	DHRS9	HPA036491	1	3	1	1	1
	C6orf120	HPA039626	0	2	0	0	1
	GLB1L	HPA043058	0	2	0	0	0
	UAP1	HPA014659	0	2	0	0	1
	TRAF2	CAB004603	1	2	1	1	1
	IMPA2	HPA029561	0	2	1	1	0
遠位尿細管	SLIT1	HPA006879	0	0	2	0	0
膀胱	DNASE1	HPA010703	0	1	0	0	2
	GLB1	CAB008382	0	0	1	0	2
	FAM129B	HPA001284	0	0	0	0	2
	DSG3	CAB002792	0	0	0	1	3
	LRRN4	HPA009431	0	0	1	0	3
	TCOF1	CAB033199	0	0	0	0	2
	CRABP2	HPA004135	0	0	0	0	2
	MUCL1	HPA039093	0	0	0	0	2
	KIAA1109	HPA038076	0	1	0	0	2
	TRIM29	HPA020053	0	0	0	0	3
	CSE1L	CAB002140	0	0	1	0	2
	FAM129A	HPA028172	0	0	1	0	3
	GDF15	HPA011191	0	0	1	0	2
	NEK9	HPA001405	1	0	1	1	2
	NSDHL	HPA000571	0	1	1	1	3
	RIN1	HPA035491	0	0	0	0	2
	EIF5	CAB004226	0	0	0	0	2
	NT5C2	HPA003751	0	0	0	0	2
	HPGD	HPA004919	0	0	0	0	3
	TJP3	CAB013244	0	0	0	0	2
	LANCL1	HPA034994	1	0	1	1	2
	PRMT5	HPA005525	0	0	0	0	2
	C9orf169	HPA021883	1	0	1	0	2
合計			4	17	1	0	23

するタンパク質（遺伝子名）は LRP2, NAPSA (図2-B), TGM1, GBP6, GLA, XPNPEP2, SERPINI1, MYO9B, SGSH, HMOX1, XPNPEP1, DHRS9, C6orf120, GLB1L, UAP1, TRAF2, IMPA2 の 17 種類、遠位尿細管に存在するタンパク質（遺伝子名）は SLIT1 (図2-C) の 1 種類、膀胱に存在するタンパク質（遺伝子名）は DNASE1,

GLB1, FAM129B, DSG3, LRRN4, TCOF1, CRABP2, MUCL1, KIAA1109, TRIM29, CSE1L, FAM129A, GDF15, NEK9, NSDHL, RIN1, EIF5, NT5C2, HPGD (図2-D), TJP3, LANCL1, PRMT5, C9orf169 であった。集合管に部位特異的に存在するタンパク質（遺伝子名）は無かった。

表5 腎臓と膀胱に部位特異的に存在すると考えられたタンパク質

	系球体	近位尿細管		遠位尿細管	集合管	膀胱	
タンパク質	NDRG2	DPEP1	GBP6	ASAHI	NT5C	DNASE1	RIN1
	HLA-DRB1	DDAH2	GLA	PHB2		GLB1	EIF5
	CRIP2	NDRG1	XPNPEP2	DBT		FAM129B	NT5C2
	CDH11	RAB2A	SERPINI1	MAPK3		DSG3	HPGD
	CD300A	VAT1	MYO9B	TUFM		LRRN4	TJP3
	PLA2G4D	APRT	SGSH	SLIT1		TGOF1	LANCL1
	LAMC2	RAB10	HMOX1			CRABP2	PRMT5
		PBLD	XPNPEP1			MUCL1	C9orf169
		BCAP31	DHRS9			KIAA1109	
		RABL3	C6orf120			TRIM29	
		HEBP2	GLB1L			CSE1L	
		SQRDL	UAP1			FAM129A	
		LRP2	TRAF2			GDF15	
		NAPSA	IMPA2			NEK9	
		TGM1				NSDHL	
合計	7	29		6	1	23	

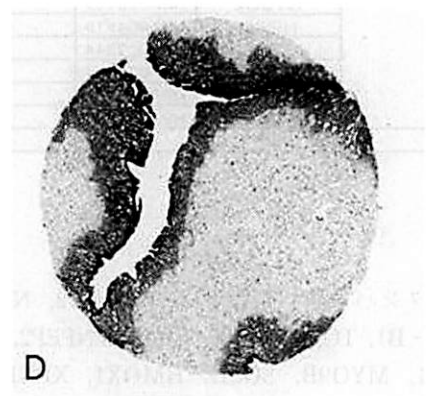
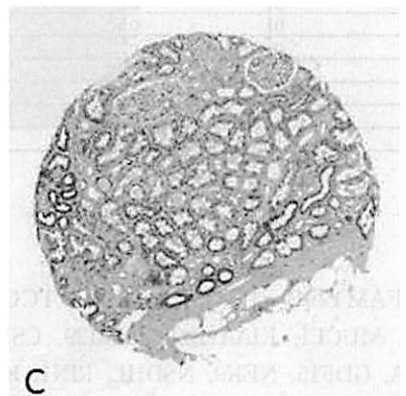
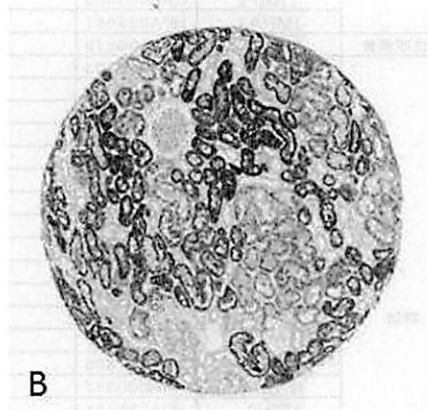
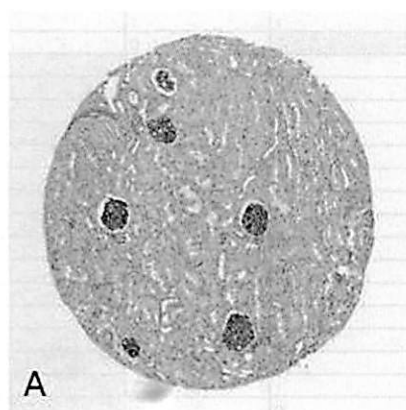


図2 尿プロテオームで検出されたが、血漿や腎臓プロテオームで検出されず、HPAでネフロン部位など特異的に発現が強く見られたタンパク質の免疫組織化学画像  
 A. PLA2G4D：糸球体に顕著に発現しているタンパク質, B. NAPSA：近位尿細管発現タンパク質, C. SLIT1：遠位尿細管発現タンパク質, D. HPGD：膀胱発現タンパク質

## 考 察

尿検査は非侵襲的で、頻回に検査することも可能なので、腎臓を含む尿路系臓器、組織の病気や障害が尿中のバイオマーカーで把握できることは臨床的に非常に有用である<sup>7)</sup>。特に、慢性腎臓病や腎がん、膀胱がん、前立腺がんなど病気の予兆や早期発見、さらには診断、重症度判定、予後、治療法の選択などを可能にするバイオマーカーの探索とその実用化が望まれている。

泌尿器系疾患は尿異常で発見されるものが多く、慢性腎臓病は蛋白尿で、膀胱がんは血尿があると、さらに血液検査、生検、画像診断などの精密検査を行い、病気の診断が行われる。しかし、蛋白尿や血尿は疾患特異性が低いため、より特異性の高い指標が求められている。このような指標はバイオマーカーと呼ばれているが、バイオマーカーとしては、いろいろな分子や細胞などが考えられる。その中で、分子が比較的安定で、検出が容易なのがタンパク質と考えられる。特に膜タンパク質は細胞特異的に発現しているものがあり、それらをバイオマーカーとして検出することで、それらの細胞の障害や活性化などを把握できる可能性がある。また、タンパク質には多くの翻訳後修飾があり、それがさまざまな細胞の分化、がん化などに関連していることも示されており、翻訳後修飾を含めたタンパク質はバイオマーカーとして期待されている。

慢性腎臓病は多くの場合、健康診断などで蛋白尿があることで発見される。この蛋白尿は糸球体における血漿タンパク質の漏出を防ぐ機構、糸球体濾過障壁が障害されたことで、生理的には糸球体から漏出しない血漿アルブミン以上の大きさのタンパク質が糸球体から原尿中に漏出し、さらに、この原尿中のタンパク質量が近医尿細管におけるタンパク質の再吸収可能量を越えて初めて検出されるものである。このことは、糸球体障害、腎障害が高度になり、蛋白尿が強くなるほど、尿に血漿タンパク質が増えることになる。そのため、これまで多くの研究でなされてきたように慢性腎臓病患者の尿プロテオームを質量分析装置で解析

し、慢性腎臓病の尿バイオマーカー探索の目指し、健常者の尿プロテオームと比較しても、増加しているのは血漿タンパク質がほとんどである。

そこで、私たちは新しい戦略を立てて、慢性腎臓病の予兆やこれまでの蛋白尿より早期の発見、腎生検と同等の情報の取得などが得られる尿バイオマーカーの探索、検証の研究を進めている。その第一歩が本研究で行われた尿タンパク質のうち、腎臓の部位特異的に発現しているタンパク質の選定である。本研究で健常者の尿を質量分析装置で解析したプロテオームの中から、血漿プロテオームに含まれなかったタンパク質の腎臓内発現を The Human Protein Atlas でその免疫組織画像を探索し、腎臓のネフロン部分などに特異的に強く発現しているタンパク質を選択した。この尿タンパク質は腎臓のネフロン部分に特異性のその発現が強くタンパク質であり、これらはそれぞれの部位の機能や障害の指標となる可能性がある腎臓機能や腎臓障害の部位特異的バイオマーカー候補とした。今後、腎臓病患者などの尿を抗体や質量分析装置で解析することによりそれらのタンパク質と腎臓障害との相関の有無を調べ、部位特異的な障害や早期発見などのバイオマーカーを選択できると考えられる。

腎臓病、特に急性腎障害の早期診断・早期介入はその後の患者予後を左右するために、採取が容易な尿バイオマーカーの探索は早期診断に大変有用であり注目されている。尿検査による非侵襲的な早期診断は、腎臓病にとって効率的な重症化予防にも繋がる。

本研究で示された尿タンパク質は、腎臓病などの部位特異的な障害とその程度を知る有用なバイオマーカーとなる可能性がある。尿バイオマーカーの特定により腎臓病の早期診断、早期治療に効果が期待できることを目的に更なる研究の推進が必要である。

ゲノム科学の発展によって得られた情報は、様々な状態で刻一刻と変化するダイナミックなものであることから、プロテオーム解析をより生物学的に価値あるものとするには、定性（タンパク質の同定）に加えて定量的な情報を取得する必要



がある<sup>8)</sup>。また、今後は、従来からの診断項目に加えて複数のバイオマーカーを組み合わせることで精度を高めるパネル診断の最適化も望まれている<sup>7)</sup>。バイオマーカーのパネル化という考え方は、単独の指標では腎疾患の診断や病態の把握は難しいことが予測される。そこで、いくつかのバイオマーカーを組み合わせることで（パネル化）測定し、その結果から総合的に疾患の診断、病態把握がより特異的かつ正確になるかなど検討していくことである。複数の尿バイオマーカーを組みわせることで腎臓病との関連性をより深めることができると考えられるが、より一層のプロテオーム解析が重要になるとと思われる。

今回の研究で、健康な人から排泄された尿中のタンパク質を調べて腎臓各組織との関連を調べたが、Human Protein Atlas が免疫組織化学画像を提供していないタンパク質が、127種類あり、今後、その検索も行う必要がある。また、これらの腎臓部位特異的発現タンパク質が腎臓病のバイオマーカーとなるかどうか今後も更なる検証をする必要があると考えられた<sup>9)</sup>。

#### 謝 辞

本研究を進めるにあたり、ご指導いただきました構造病理学分野の矢尾板永信准教授、吉田 豊講師ほかの皆様深く感謝申し上げます。

#### 引用・参考文献

- 1) Yoshida Y, Miyamoto M, Taguchi I, Xu B, Zhang Y, Yaoita E, Fujinaka H and Yamamoto T: Human kidney glomerulus proteome and biomarker discovery of kidney diseases. *Proteomics Clin Appl* 2: 420 - 427, 2008.
- 2) 山本 格：尿中バイオマーカーの将来展望（特集 尿を科学する）*総合臨床* 58: 1185 - 1188, 2009.
- 3) Adachi J, Kumar C, Zhang Y, Olsen JV and Mann M: The human urinary proteome contains more than 1500 proteins, including a large proportion of membrane proteins. *Genome Biol* 7: R80, 2006.
- 4) Omenn GS: Data management and data integration in the HUPO plasma proteome project. *Methods Mol Biol.* 696: 247 - 257, 2011.
- 5) Miyamoto M, Yoshida Y, Taguchi I, Nagasaka Y, Tasaki M, Zhang Y, Xu B, Nameta M, Sezaki H, Cuellar LM, Osawa T, Morishita H, Sekiyama S, Yaoita E, Kimura K and Yamamoto T: In - depth proteomic profiling of the normal human kidney glomerulus using two - dimensional protein pre - fractionation in combination with liquid chromatography - tandem mass spectrometry. *J Proteome Res.* 6: 3680 - 3690, 2007.
- 6) Farrah T, Deutsch EW, Omenn GS, Sun Z, Watts JD, Yamamoto T, Shteynberg D, Harris MM and Moritz RL: State of the human proteome in 2013 as viewed through PeptideAtlas: comparing the kidney, urine, and plasma proteomes for the biology - and disease - driven Human Proteome Project. *J Proteome Res.* Jan 3; 13: 60 - 75, 2014.
- 7) 上條敦子, 池森敦子, 菅谷 健, 松井勝臣, 横山 健, 市川大介, 木村健二郎：AKIの診断 検尿検査・バイオマーカー. *臨床雑誌内科*, 110: 391 - 395, 2012.
- 8) 松本雅記, 中山敬一：定量プロテオミクスによる生命科学研究の新展開. 2011年日本プロテオーム学会誌, 9: 57, 2011.
- 9) 山本 格：尿中バイオマーカーの将来展望. *総合臨床*, 58: 1185 - 1188, 2009.

(平成27年1月20日受付)