

## 生活習慣病に関連する慢性腎臓病

齋藤亮彦

新潟大学大学院医歯学総合研究科

機能分子医学寄附講座

### Chronic Kidney Disease Associated with Life-style Related Disease

Akihiko SAITO

*Department of Applied Molecular Medicine,*

*Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences*

#### 要 旨

生活習慣病、特に糖尿病、メタボリックシンドロームの患者数は世界的に増加し、それらの疾患に関連する慢性腎臓病患者も増えている。そのような患者から透析に至る例も増加しているとともに、心血管病の危険が高いことから、予防の重要性が叫ばれている。私たちはそのため、そのような慢性腎臓病の早期病態についての基礎的・臨床的研究を行うとともに、市民向けの情報発信や他学部・他大学・行政などとの連携活動を進めている。

キーワード：生活習慣病，糖尿病，メタボリックシンドローム，慢性腎臓病，近位尿細管上皮細胞

#### はじめに

「食」は私たちの生活や人生に深いかかわりをもつ営みであり、私たちが守り継承すべき「文化」でもある。私たちは日本人として優れた食文化を共有するとともに、この新潟という地において、季節を彩るさまざまな食材と豊かな味わいを享受している。

「食」はまた、いうまでもなく私たちの「健康」の基盤となるものである。食事の摂取量不足や質の異常に伴って、さまざまな栄養障害がおこるいっぽう、摂取量の過多や運動不足に伴うエネルギー消費の減少に関連して、糖尿病やメタボリックシンドロームなどが発症し、現代社会の大きな問題になっている。

Reprint requests to: Akihiko SAITO  
Department of Applied Molecular Medicine  
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機能分子医学寄附  
講座 齋藤亮彦

## 生活習慣病患者数、特に糖尿病患者数の増加

糖尿病患者数の増加は世界的な現象であり、現在世界で約2億3,000万人が糖尿病に罹患し、10秒に1人が糖尿病で亡くなっているといわれている。我が国においても、糖尿病患者はその予備軍を含めると40歳以上では約3人に1人と推定されている(平成18年)。国連は、結核やエイズなどの感染症に続いて、2006年12月、世界が「団結」して糖尿病の撲滅を目指すという決議案を採択した。そのシンボルマークとしてブルーサークル(青い輪)が採用され、2007年11月14日、insulinの発見者の1人であるバンチングの誕生日にちなんで制定された世界糖尿病デーにおいて、エンパイヤステートビルや東京タワーなどが青くライトアップされるという記念行事が行われた。

## 生活習慣病関連慢性腎臓病

糖尿病・メタボリックシンドロームの問題はその合併症にある。糖尿病の合併症としては、心筋梗塞、脳卒中などの心血管病のほか、いわゆる3大合併症として、腎症、網膜症、神経症があげられる。メタボリックシンドロームは糖尿病を合併する危険が高いうえに、それ自体が心血管病や腎障害の要因となる。

いわゆる「慢性腎臓病」(Chronic Kidney Disease, CKD)において、透析に導入される原因疾患として糖尿病性腎症が第1位を占めている。さらにメタボリックシンドロームに関連して発症する腎症も存在し、そのために透析に至る患者も存在する。現在我が国では透析患者が約26万人存在し、その数はさらに増加する傾向にある。透析療法は患者や家族にとって大きな負担となるうえに、医療経済的にも看過できない問題である。さらに慢性腎臓病患者は、心血管病に罹患する危険が高いことも知られている。しかし近年、慢性腎臓病は早期に治療を開始することによってかなりその進行がくい止められることが明らかになってきており、早期発見の重要性が叫ばれている。

## 慢性腎臓病の早期病態機序の研究

私たちは基礎研究において、腎臓の近位尿細管上皮細胞機能、特にエンドサイトーシス受容体メカリンとその関連分子の検討を行ってきた<sup>1)–14)</sup>。特に糖尿病性腎症の発症早期において、近位尿細管上皮細胞は肥大に伴って、糸球体濾過蛋白再吸収能の低下やNa<sup>+</sup>再吸収能の亢進などの複合的な形質変化をきたす。糸球体濾過蛋白再吸収能の低下はメカリンなどのエンドサイトーシス受容体系の機能抑制が関連し、アルブミン尿の発症やビタミンD活性化機構の障害にも関係している。Na<sup>+</sup>再吸収能の亢進はNa<sup>+</sup>トランスポーター系の活性化が関連しており、そのことが高血圧の発症と尿細管—糸球体フィードバック機構を介する糸球体過剰濾過の発生にかかわっている。ゆえに、糖尿病性腎症の発症機序を解明するうえで、このような近位尿細管上皮細胞の複合的な形質変化の分子機構を解析すること(特にさまざまな機能分子間の相互作用を総合的にとらえること)の意義は大きい。いっぽう糖尿病性腎症の発症機序においてはangiotensin IIが重要な役割を担っており、特に近位尿細管上皮細胞のNa<sup>+</sup>トランスポーター系の活性化とエンドサイトーシス受容体系の機能抑制の両面に関係することが知られている。さらにまた糖尿病における近位尿細管上皮細胞機能の調節において、insulinの作用もまた重要な因子であることには異論がない。そこで私たちは、angiotensin IIおよびinsulin下流のシグナルによって近位尿細管上皮細胞のエンドサイトーシス受容体系、Na<sup>+</sup>トランスポーター系、細胞内シグナル伝達分子系の相互作用・複合体形成機序の解析を行っている。

## 情報発信活動および健診率の向上の重要性

未健診例や医療機関の受診を中断した症例から、慢性腎臓病あるいは末期腎不全の発症頻度が高い。そのような背景から、平成20年度より、生活習慣病に対する新しい特定健診制度が開始されることになっているが、その制度によって受診率

が高まり、かつ医療経済的にもコストパフォーマンスの高いレベルで生活習慣病や慢性腎臓病の減少につながるかは、今後の大きな課題である。

私たちは、「食」の問題や生活習慣病などの医療に関する情報を市民と共有し討論する場として、私たちも所属する新潟大学コア・ステーションのフードサイエンスセンターや、新潟薬科大学、新潟医療福祉大学などと連携し、新潟「食と健康」フォーラムを企画し、平成20年2月9日に新潟市内において開催した。

本年度、政令指定都市に制定された新潟市は、「食と花の政令市」を全国にアピールしている。これからの新潟は、米どころ・農業県として、豊かな食材と食文化を活かした発展を目指すとともに、それと平行して、健康づくりにおいても全国をリードする活動を推進していくことが望まれる。そのためには、関係する大学、行政、企業、医療機関の連携が重要である。

## 文 献

- 1) Saito A, Pietromonaco S, Loo AKC and Farquhar MG: Complete cloning and sequencing of rat gp330/"megalin," a distinctive member of the low density lipoprotein receptor gene family. *Proc Natl Acad Sci USA* 91: 9725 - 9729, 1994.
- 2) Saito A, Yamazaki H, Rader K, Nakatani A, Ullrich R, Kerjaschki D, Orlando RA and Farquhar MG: Mapping rat megalin: The second cluster of ligand binding repeats contains a 46-amino acid pathogenic epitope involved in the formation of immune deposits in Heymann nephritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 8601 - 8605, 1996.
- 3) Orlando RA, Exner M, Czekay RP, Yamazaki H, Saito A, Ullrich R, Kerjaschki D and Farquhar MG: Identification of the second cluster of ligand binding repeats in megalin as a site for receptor-ligand interactions. *Proc Natl Acad Sci USA* 94: 2368 - 2373, 1997.
- 4) Yamazaki H, Ullrich R, Exner M, Saito A, Orlando RA, Kerjaschki D and Farquhar MG: All four putative ligand binding domains in megalin contain pathogenic epitopes capable of inducing passive Heymann nephritis. *J Amer Soc Nephrol* 9: 1638 - 1644, 1998.
- 5) Saito A, Nagai R, Tanuma A, Hama H, Cho K, Takeda T, Yoshida Y, Toda T, Shimizu F, Horiuchi S and Gejyo F: Role of megalin in endocytosis of advanced glycation endproducts: implications for a novel protein binding to both megalin and advanced glycation endproducts. *J Amer Soc Nephrol* 14: 1123 - 1131, 2003.
- 6) Saito A, Kazama JJ, Iino N, Cho K, Sato N, Yamazaki H, Oyama Y, Takeda T, Orlando RA, Shimizu F, Tabata Y and Gejyo F: Bioengineered implantation of megalin-expressing cells: A potential intracorporeal therapeutic model for uremic toxin protein clearance in renal failure. *J Amer Soc Nephrol* 14: 2025 - 2032, 2003.
- 7) Yamazaki H, Saito A, Ooi H, Kobayashi M, Mundel P and Gejyo F: Differentiation-induced cultured podocytes express endocytically active megalin, a Heymann nephritis antigen. *Nephron Exp Nephrol* 96: 52 - 58, 2004.
- 8) Hama H, Saito A, Takeda T, Tanuma A, Xie Y, Sato K, Kazama JJ and Gejyo F: Evidence indicating that renal tubular metabolism of leptin is mediated by megalin but not by the leptin receptors. *Endocrinology* 145: 3935 - 3940, 2004.
- 9) Oyama Y, Takeda T, Hama H, Tanuma A, Iino N, Sato K, Kaseda R, Ma M, Yamamoto T, Fujii H, Kazama JJ, Odani S, Terada Y, Mizuta K, Gejyo F and Saito A: Evidence for megalin-mediated proximal tubular uptake of L-FABP, a carrier of potentially nephrotoxic molecules. *Lab Invest* 85: 522 - 531, 2005.
- 10) Saito A, Takeda T, Sato K, Hama H, Tanuma A, Kaseda R, Suzuki Y and Gejyo F: Significance of proximal tubular metabolism of advanced glycation end products in kidney diseases. *Ann NY Acad Sci* 1043: 637 - 643, 2005.
- 11) Saito A, Takeda T, Hama H, Oyama Y, Sato K, Tanuma A, Kaseda R, Ueno M, Nishi S, Ogasawara S, Gondaira F, Suzuki Y and Gejyo F: Role of megalin, a proximal tubular endocytotic

- receptor, in the pathogenesis of diabetic and metabolic syndrome - related nephropathies. *Nephrology Suppl* 2: S26 - S31, 2005.
- 12) Kaseda R, Iino N, Hosojima M, Takeda T, Hosaka K, Kobayashi A, Yamamoto K, Suzuki A, Kasai S, Suzuki Y, Gejyo F and Saito A: Megalin - mediated endocytosis of cystatin C in proximal tubule cells. *Biochem Biophys Res Commun* 357: 1130 - 1134, 2007.
- 13) Tanuma A, Sato H, Takeda T, Hosojima M, Obayashi H, Hama H, Iino N, Hosaka K, Kaseda R, Imai N, Ueno M, Yamazaki M, Sakimura K, Gejyo F and Saito A: Functional characterization of a novel missense CLCN5 mutation causing alterations of proximal tubular endocytic machinery in Dent's disease. *Nephron Physiol* 104: 87 - 97, 2007.
- 14) Saito A, Iino N, Takeda T and Gejyo F: Role of megalin, a proximal tubular endocytic receptor, in calcium and phosphate homeostasis. *Ther Apher Dial Suppl* 1: S23 - S26, 2007.
-