

3 メタボリックシンドロームと腎疾患の係わり

齋藤 亮彦

新潟大学大学院歯学総合研究科

機能分子医学寄附講座

Metabolic Syndrome - related Nephropathy

Akihiko SAITO

Department of Applied Molecular Medicine

Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

慢性腎臓病 (chronic kidney disease, CKD) と
メタボリックシンドローム

現在世界的に、慢性腎臓病 (chronic kidney disease, CKD) という名称で腎疾患を包括し、臨床の現場で注意を喚起する活動が進められている。CKD は、1) 蛋白尿の存在、または蛋白尿以外の腎障害を示唆する所見 (病理、画像診断、検尿・血液検査など)、2) 糸球体濾過値 (GFR) < 60 ml/min/1.73m²) の、いずれか、または両方が3ヶ月以上持続することをもって定義されている¹⁾。CKD 患者は米国の統計では人口の約11%といわれ、末期腎不全に陥るリスクとともに、心血管傷害のリスクが高いことが知られ²⁾³⁾、重要な医学的問題とされている。メタボリックシンドロームにおいては、CKD の合併が多いことが報告され⁴⁾、その関連をめぐる研究が進められている。

我が国の透析導入患者数は年々増加し、2005年 末の統計では257,765名と報告され、医療経済上の大きな問題になっている。我が国の透析導入原因疾患の第1位は糖尿病性腎症、第2位は慢性糸球体腎炎が占めるが、第3位が原因不明、第4位

が腎硬化症となっており、第1位の糖尿病性腎症と並んで、第3位の「原因不明」が増加していることが注目される。この「原因不明」が増加している背景には、以前に比べて腎生検が行われなくなり、正確な病理診断が減少している可能性もあるが、従来の範疇ではおさまりきれない疾患が増加していることも示唆され、このなかにメタボリックシンドロームに関連するCKDが含まれているのではないかと考えられる。

メタボリックシンドローム関連腎症

従来、明らかな蛋白尿を呈し、糸球体肥大を認めるも、明らかな免疫沈着物の存在や糸球体基底膜異常を認めない症例が知られ、高度な肥満に関連することが知られていた⁵⁾。しかし私たちは、このような症例は、肥満というよりメタボリックシンドロームに関連することを報告し、メタボリックシンドローム関連腎症 (Metabolic syndrome - related nephropathy, MSN) という名称を提唱した⁶⁾。このような症例は今後増加することが予想される。また糖尿病患者においてはメタボリッ

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
新潟大学大学院歯学総合研究科機能分子医学寄附
講座 齋藤 亮彦

クシンドロームを合併する頻度が高く、その結果、糖尿病性腎症患者においては、MSNの要素がその腎病変に含まれる可能性が高い。またMSNとして発症した症例が、最終的には糖尿病性腎症としての組織所見を呈することもありうる。また、慢性糸球体腎炎の患者においても、メタボリックシンドロームを合併することにより、その腎予後に影響が及ぼされることもありうる。

アディポサイトカインの関与

MSNの発症機序は未だ不明であるが、脂肪細胞が分泌するアディポサイトカインが関与している可能性が指摘されている。たとえばメタボリックシンドローム患者で血中濃度が上昇するレプチンは、腎傷害性作用を引き起こすことが知られている⁷⁾。私たちは、近位尿細管上皮細胞の管腔側に発現し、アルブミンを含む様々な糸球体濾過蛋白のエンドサイトーシスに関与する受容体であるメガリンが、糸球体を濾過したレプチンと結合し、近位尿細管上皮細胞内に取り込み代謝する機能を有することを明らかにした⁸⁾。さらに、レプチン作動性のシグナル伝達に関わる受容体（いわゆるレプチン受容体）が近位直尿細管、ヘンレのループ、遠位尿細管、集合管に発現することを明らかにした。すなわち、腎臓において、レプチンは主に近位曲尿細管においてメガリンを介して代謝されるとともに、その代謝から免れた分が下流ネフロンにレプチン受容体に作用する可能性が考えられる。したがって、メガリンの機能が障害される状況においては、近位尿細管上皮細胞での代謝を免れ、下流ネフロンに流入するレプチンの濃度が上昇することによって、その腎作用が増強する可能性がある。実際、糖尿病性腎症などにおいては、病初期から近位尿細管上皮細胞の機能障害が起こり、メガリンの発現が低下することが示唆されている。MSNにおいても、それと同様の機序が関係する可能性があり、レプチンの腎作用が増強される可能性がある。

レニン-アンジオテンシン系の関与

糖尿病性腎症ならびにMSNの発症機序において、腎内レニン-アンジオテンシン系の活性化は重要な役割を演ずると考えられている。それは、近位尿細管上皮細胞のNa⁺トランスポーターの活性化などから、Na⁺の再吸収亢進、さらに高血圧の発症にも関連する。私たちはまた、培養近位尿細管上皮細胞を用いた検討において、アンジオテンシンIIはメガリンの遺伝子発現を抑制することを見出している。メガリンの機能低下は、上記のようにレプチンなどの機能発現に関係するとともに、アルブミンの再吸収の低下、すなわちアルブミン尿の出現につながる。

アルブミン尿と心血管病の発症との関連

アルブミン尿はCKDの診断に重要であるだけでなく、心血管病のリスクマーカーであることが知られている⁹⁾。特にその傾向は糖尿病性腎症やMSNなどの病態において顕著になる。しかし、なぜアルブミン尿の存在が腎障害だけでなく心血管病の発症と関連するのかという疑問に対して、まだ明確な答は出されてはいない。しかしアルブミン尿の出現機序が、糸球体を濾過するアルブミンの増加だけでなく、近位尿細管上皮細胞における再吸収の低下にもよることから、この細胞の機能異常が心血管病あるいは動脈硬化の発症機序に関連する可能性がある。近位尿細管上皮細胞は、上述のように蛋白代謝、Na⁺再吸収だけでなく、血管内皮細胞傷害性因子であるasymmetrical dimethyl-larginine (ADMA)¹⁰⁾やインドキシル硫酸¹¹⁾、advanced glycation end products (AGE)¹²⁾¹³⁾、あるいは脂質¹⁴⁾の代謝にも関与している。そのような近位尿細管上皮細胞の代謝機能の障害が全身血管（内皮細胞）の傷害に関連する可能性がある。

ま と め

メタボリックシンドロームに関連してCKDが

発症し、腎不全・透析導入に陥る患者が今後も増加することが予想される。そのような患者は心血管病のリスクも増大するため、管理が重要である。その病因として、アディポサイトカインやレニン-アンジオテンシン系の関与が示唆されており、今後のさらなる解析が期待される。現時点では、メタボリックシンドロームそのものの予防・治療が腎症の対策として重要であるが、今後、糸球体傷害と尿細管傷害のメカニズムに準拠した治療指針が確立されることが望まれる。

参考文献

- 1) Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, De Zeeuw D, Hostetter TH, Lameire N and Eknoyan G: Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 67: 2089 - 2100, 2005.
- 2) Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE and Hsu CY: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 351: 1296 - 1305, 2004.
- 3) Irie F, Iso H, Sairenchi T, Fukasawa N, Yamagishi K, Ikehara S, Kanashiki M, Saito Y, Ota H and Nose T: The relationships of proteinuria, serum creatinine, glomerular filtration rate with cardiovascular disease mortality in Japanese general population. *Kidney Int* 69: 1264 - 1271, 2006.
- 4) Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, Yonemoto K, Tanizaki Y, Doi Y, Hirakata H and Iida M: Metabolic syndrome and CKD in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Am J Kidney Dis* 48: 383 - 391, 2006.
- 5) Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, Lin J and D'Agati VD: Obesity - related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* 59: 1498 - 1509, 2001.
- 6) Saito A, Takeda T, Hama H, Oyama Y, Hosaka K, Tanuma A, et al. Role of megalin, a proximal tubular endocytic receptor, in the pathogenesis of diabetic and metabolic syndrome - related nephropathies: protein metabolic overload hypothesis. *Nephrology (Carlton)* 10 Suppl: S26 - 31, 2005.
- 7) Briley LP and Szczech LA: Leptin and renal disease. *Semin Dial* 19: 54 - 59, 2006.
- 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) Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, Gans RO, Janssen WM, Grobbee DE, de Jong PE, Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group: Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 106: 1777 - 1782, 2002.
- 10) Nijveldt RJ, Siroen MP, Teerlink T and van Leeuwen PA: Elimination of asymmetric dimethylarginine by the kidney and the liver: a link to the development of multiple organ failure? *J Nutr* 134: 2848S - 2852S; discussion 2853S, 2004.
- 11) Niwa T: Organic acids and the uremic syndrome: protein metabolite hypothesis in the progression of chronic renal failure. *Semin Nephrol* 16: 167 - 182, 1996.
- 12) 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 end products: implications for a novel protein binding to both megalin and advanced glycation end products. *J Am Soc Nephrol* 14: 1123 - 1131, 2003.
- 13) 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 N Y Acad Sci* 1043: 637 - 643, 2005.
- 14) Moestrup SK and Nielsen LB: The role of the kidney in lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol* 16: 301 - 306, 2005.