

5 新しい腎症の診断法

齋藤 亮彦

新潟大学大学院医歯学総合研究科
機能分子医学講座

Megalín, a new Biomarker for Diabetic Nephropathy

Akihiko SAITO

Department of Applied Molecular Medicine, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

要 旨

糖尿病性腎症の確定診断は腎生検によるが、簡便には推算糸球体濾過値 (eGFR) および随時尿を用いたアルブミン/クレアチニン比 (ACR) の測定によって評価されている。しかし糖尿病性腎症の病態に則した新しいバイオマーカーの開発が進められており、尿中メガリン測定もそのひとつである。

キーワード：糖尿病性腎症, 推算糸球体濾過値, アルブミン/クレアチニン比, メガリン, バイオマーカー

はじめに

糖尿病性腎症は慢性腎不全 (透析導入) の原因疾患の第一位を占め、その早期診断や重症度判定は重要な課題である。厳密には腎生検により確定診断が行われるが、すべての患者にそれを行うことは現実的ではなく、より簡便な手段が求められている。

現時点では血清クレアチニン値をもとにした推算糸球体濾過値 (eGFR) および随時尿を用いたアルブミン/クレアチニン比 (ACR) の測定が、最も簡便な方法とされ、それらに基づいて病期分類が行われている。それらは確かに日常臨床において最低限行われなければならない検査である

が、それらが糖尿病性腎症の病態を把握し、治療の効果を判定するうえで必要にして十分な検査であるとはいえず、糖尿病性腎症の病態に基づいた新しいバイオマーカーの開発が求められている。

糖尿病性腎症の発症・進展機序

そのようなバイオマーカーを開発するためには、そもそも糖尿病性腎症とはどのようにして発症・進展するのかという病態生理の理解が重要である。様々な研究が行われているが、糖尿病性腎症は (あるいはその他多くの慢性腎臓病の原因疾患は) 糸球体・血管系と尿細管・間質系の相互作用の破綻ととらえることができる。尿細管・間質

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
新潟大学医歯学総合研究科機能分子医学講座
特任教授 齋藤亮彦

の傷害は、場合によっては糸球体傷害に前駆し、さらに最終的にネフロン構造と機能を破壊する重要因子として注目されている。特に近位尿細管上皮細胞 (PTEC) は糖尿病の病初期から代謝の負荷を受けて形質変化をきたし、周囲の間質、さらにネフロンの上流 (糸球体) および下流 (遠位系尿管) に影響を及ぼすと考えられる。

メガリンの構造と機能

私たちは上記のような観点から、PTEC に発現

する機能分子 (特にメガリン megalin) に注目し、その解析を行ってきた。

メガリンは LDL 受容体ファミリーに属する巨大分子であり、ヒト腎では PTEC に特異的に高発現するエンドサイトーシス受容体として、アルブミンを含む様々な糸球体濾過蛋白の再吸収・代謝に関わっている (図1)¹⁾。糸球体濾過蛋白量が増大する病態では、メガリンを介して再吸収される蛋白量が増大することに関連し、PTEC の傷害が引き起こされる²⁾。また、メガリンを介して advanced glycation endproducts などの病的分子の

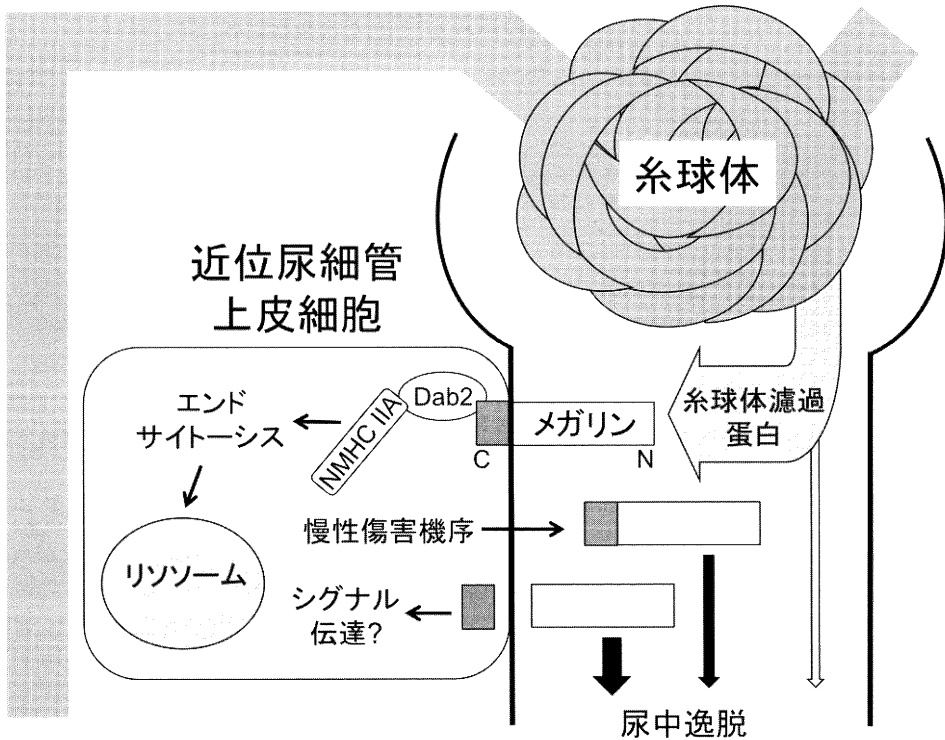


図1 近位尿細管上皮細胞におけるメガリン

メガリンは近位尿細管上皮細胞の管腔側に発現するエンドサイトーシス受容体として、糸球体濾過蛋白の再吸収とリソソームでの代謝に関わる。その際、アダプター分子 Disabled 2 (Dab2) を介してメガリンの細胞内ドメイン (C 末側) と結合した nonmuscle myosin heavy chain II A (NMHC II A) が細胞内輸送に関わっている。メガリンの発現と機能はアンジオテンシン II シグナルにより抑制され、インスリンシグナルによって増強される。メガリンは全長型として、または細胞内ドメインの切断 (regulated intramembrane proteolysis) によるシグナル伝達に関連した N 末側の細胞外ドメイン型として尿中に逸脱する機序が想定される。

取り込み・代謝も行われ³⁾, 糖尿病性腎症における細胞傷害の一因になる。さらにメガリンの細胞内ドメインは regulated intramembrane proteolysis (RIP) を介して切断され, シグナル伝達に関わることが示唆されている⁴⁾。

PTEC は糖尿病性腎症において早期より傷害され, そのことが (微量) アルブミン尿出現の一因にもなる。私たちは培養 PTEC において, メガリンの発現と機能がアンジオテンシン II シグナルにより抑制され, インスリンシグナルによって増強されることを見出しており⁵⁾, 糖尿病において, 腎内のアンジオテンシン II シグナルとインスリンシグナルの優位性が PTEC におけるメガリンの発現や機能を調節している可能性が考えられる。

メガリンは C 末側の細胞内ドメインにおいて様々なアダプター分子と結合し, 細胞内を移動して膜表面にリサイクルする。私たちは, メガリンがアダプター分子 Disabled 2 (Dab2) を介して nonmuscle myosin heavy chain II A (NMHC II A) と結合することを見出した⁶⁾。NMHC II A の遺伝子異常は巨大血小板症に腎障害を伴う MYH9 disorders の病因になる⁷⁾。さらに Dab2 遺伝子も慢性腎臓病の発症・進展に関わることが報告されている⁸⁾。これらの知見は, PTEC におけるメガリンを介するエンドサイトーシス機構が腎機能の保持に重要な役割を担っていることを意味している。

尿中メガリン測定系の開発

そこで私たちは, 直接尿中メガリン排泄の動態を計測することにより, PTEC 傷害のより早期からの特異的な診断の実現化と病態機序の解明を試みた。その結果, 尿中メガリン逸脱様式には, 全長型と細胞外ドメイン切断型の 2 つのパターンがあることがわかった⁹⁾ (図 1)。さらに前者は糖尿病性腎症や IgA 腎症などの CKD 患者において, 病初期から感度よく増加するとともに, 病期の進行に伴って増加した。いっぽう後者はそれとは異なる排泄パターンを示し, おそらく RIP を介した細胞内シグナル伝達機構を反映して尿中に逸脱す

ることが示唆される。今後, それらの詳細な機序を解明することにより糖尿病性腎症およびその他の腎疾患の診断に役立てたい。

引用文献

- 1) Saito A, Sato H, Iino N and Takeda T: Molecular mechanisms of receptor - mediated endocytosis in the renal proximal tubular epithelium. J Biomed Biotechnol. 2010, ID: 403272 doi: 10.1155/2010/403272, 2010.
- 2) Motoyoshi Y, Matsusaka T, Saito A, Pastan I, Willnow TE, Mizutani S and Ichikawa I: Megalin contributes to the early injury of proximal tubule cells during nonselective proteinuria. Kidney Int 74: 1262 - 1269, 2008.
- 3) 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.
- 4) Biemesderfer D: Regulated intramembrane proteolysis of megalin: linking urinary protein and gene regulation in proximal tubule? Kidney Int 69: 1717 - 1721, 2006.
- 5) Hosojima M, Sato H, Yamamoto K, Kaseda R, Soma T, Kobayashi A, Suzuki A, Kabasawa H, Takeyama A, Ikuyama K, Iino N, Nishiyama A, Thekkumkara TJ, Takeda T, Suzuki Y, Gejyo F and Saito A: Regulation of megalin expression in cultured proximal tubule cells by angiotensin II type 1A receptor - and insulin - mediated signaling cross talk. Endocrinology 150: 871 - 878, 2009.
- 6) Hosaka K, Takeda T, Iino N, Hosojima M, Sato H, Kaseda R, Yamamoto K, Kobayashi A, Gejyo F and Saito A: Megalin and nonmuscle myosin heavy chain II A interact with the adaptor protein Disabled 2 in proximal tubule cells. Kidney Int 75: 1308 - 1315, 2009.
- 7) Kelley MJ, Jawien W, Ortel TL and Korczak JF: Mutation of MYH9, encoding nonmuscle myosin heavy chain A, in May - Hegglin anomaly. Nat Genet 26: 106 - 108, 2000.

- 8) Köttgen A, Pattaro C, Böger CA, Fuchsberger C, Olden M, Glazer NL, Parsa A, Gao X, Yang Q, Smith AV, O'Connell JR, Li M, Schmidt H, Tanaka T, Isaacs A, Ketkar S, Hwang SJ, Johnson AD, Dehghan A, Teumer A, Paré G, Atkinson EJ, Zeller T, Lohman K, Cornelis MC, Probst-Hensch NM, Kronenberg F, Tönjes A, Hayward C, Aspelund T, Eiriksdottir G, Launer LJ, Harris TB, Rumpfer E, Mitchell BD, Arking DE, Boerwinkle E, Struchalin M, Cavalieri M, Singleton A, Giallauria F, Metter J, de Boer IH, Haritunians T, Lumley T, Siscovick D, Psaty BM, Zillikens MC, Oostra BA, Feitosa M, Province M, de Andrade M, Turner ST, Schillert A, Ziegler A, Wild PS, Schnabel RB, Wilde S, Munzel TF, Leak TS, Illig T, Klopp N, Meisinger C, Wichmann HE, Koenig W, Zgaga L, Zemanek T, Kolcic I, Minelli C, Hu FB, Johansson A, Igl W, Zaboli G, Wild SH, Wright AF, Campbell H, Ellinghaus D, Schreiber S, Aulchenko YS, Felix JF, Rivadeneira F, Uitterlinden AG, Hofman A, Imboden M, Nitsch D, Brandstätter A, Kollerits B, Kedenko L, Mägi R, Stumvoll M, Kovacs P, Boban M, Campbell S, Endlich K, Völzke H, Kroemer HK, Nauck M, Völzker U, Polasek O, Vitart V, Badola S, Parker AN, Ridker PM, Kardina SL, Blankenberg S, Liu Y, Curhan GC, Franke A, Rochat T, Paulweber BP, Rokopenko I, Wang W, Gudnason V, Shuldiner AR, Coresh J, Schmidt R, Ferrucci L, Shlipak MG, van Duijn CM, Borecki I, Krämer BK, Rudan I, Gyllenstein U, Wilson JF, Witteman JC, Pramstaller PP, Retting R, Hastie N, Chasman DI, Kao WH, Heid IM and Fox CS: New loci associated with kidney function and chronic kidney disease. *Nat Genet* 42: 379 - 384, 2010.
- 9) Ogasawara S, Hosojima M, Kaseda R, Kabasawa H, Yamamoto - Kabasawa K, Kurosawa H, Sato H, Iino N, Takeda T, Suzuki Y, Narita N, Yamagata K, Tomino Y, Gejyo F, Hirayama Y, Sekine S and Saito A: Significance of urinary full-length and ectodomain forms of megalin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2012, in press.
-