

## 特集：尿細管間質性腎障害

各論：尿細管間質性腎障害の最近の話題

# 新規バイオマーカーからみた尿細管間質性腎障害

森 潔 向山政志 笠原正登 中尾一和

### はじめに

急性腎不全の早期診断の臨床的重要性が認識され、その初期病変としての急性腎障害の概念が提示され、さらに急性腎障害の早期診断を可能とする新規バイオマーカーが提案されている。本稿では腎障害における尿中 neutrophil gelatinase-associated lipocalin (Ngal or lipocalin 2), kidney injury molecule-1 (KIM-1), liver-type fatty acid-binding protein (L-FABP) などの出現機序と尿細管間質性腎障害における測定意義を概説したい。

### 腎障害新規バイオマーカーの発現調節および生物学的作用

Ngal or lipocalin 2 は、障害腎のヘンレ上行脚および集合管において炎症に反応して速やかに発現誘導され<sup>1,2)</sup>、腎障害における尿細管細胞増殖促進作用<sup>3,4)</sup>、腎分化誘導作用<sup>5)</sup>などを示すほか、鉄依存性に多彩な全身作用を有する<sup>1,6)</sup>。

KIM-1 は腎障害後に増殖する近位尿細管の刷子縁において発現し<sup>7)</sup>、酵素の働きで細胞膜から切断され尿中に排泄される蛋白で<sup>8)</sup>、アポトーシスを起こした細胞の貪食を促進する作用を有する<sup>9)</sup>。一般に急性腎障害における尿中 KIM-1 の増加は Ngal の増加よりも遅れる<sup>10,11)</sup>。

L-FABP は脂肪酸を運搬する蛋白の一つで、障害を受けたヒト近位尿細管細胞で発現誘導され、有害な過酸化脂質を尿細管内腔側へ運び出すことにより腎保護効果を示す<sup>12,13)</sup>。

チオレドキシンは内因性の抗酸化物質で、酸化ストレスによって種々の細胞で発現誘導され、抗炎症・抗アポトーシス作用を有する<sup>14,15)</sup>。

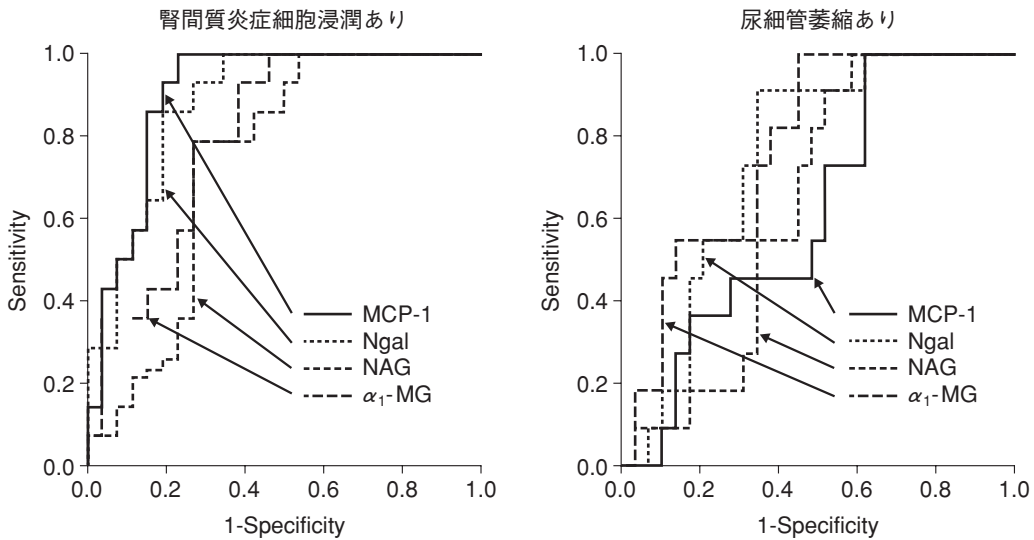
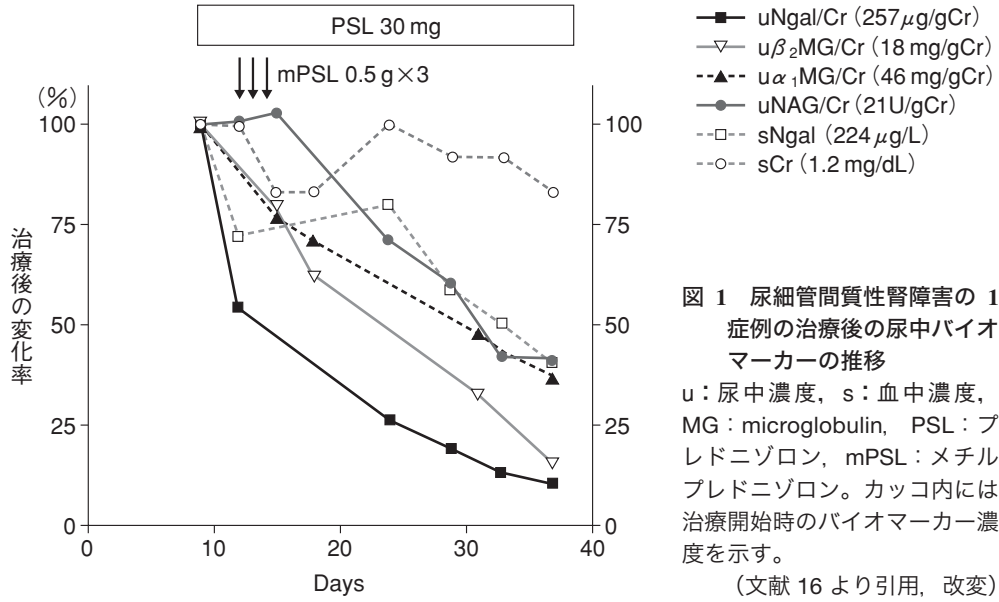
### 尿細管間質性腎障害における新規バイオマーカーの測定意義

京都大学の Kuwabara らは、尿中 Ngal の増加機序として、障害を受けた遠位ネフロンからの産生のほかに、尿細管間質障害や糸球体障害による近位尿細管での再吸収不全も関与することを明らかにした<sup>16)</sup>。薬剤性尿細管間質性腎炎の1症例では、ステロイド治療の後、古典的な尿細管間質障害のバイオマーカーである尿中  $\beta_2$ -microglobulin,  $\alpha_1$ -microglobulin, N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase (NAG) よりも早期に尿中 Ngal の低下を認めた(図1)。治療後のバイオマーカーの動きを比べた報告はまだ少なく、今後、多数例での検証が必要である。

Hoffmann らは、マイクロビーズ上で高度集積 ELISA を行うテクノロジーを用いてラット薬剤性腎障害における尿中バイオマーカー 10 種類の変化を検討した。尿中 cystatin C および Ngal はゲンタマイシン投与 1 日後にすでに有意な上昇を認めた。カビ毒 ochratoxin A の連日投与による軽度慢性腎障害では、1 カ月後に尿中 KIM-1 と  $\beta_2$ -microglobulin の有意な上昇を認めたが、他のマーカーの変化ははっきりしなかった<sup>17)</sup>。

塩野義製薬の Tonomura らは、ラット腎障害における 12 種類の尿中バイオマーカーの関係を検討し、シスプラチンによる近位尿細管障害は KIM-1 によって鋭敏に検出されるのに対して、アドリアマイシンによる糸球体障害・二次的な近位尿細管機能不全は Ngal により良く示されること、尿中アルブミンは両者のモデルで増加することを報告した<sup>18)</sup>。

Ding らは 70 例の IgA 腎症患者で腎生検組織像と尿中 Ngal, NAG との関係を検討し、尿中 Ngal は尿細管間質障害、糸球体メサンギウム増殖および尿蛋白と正の相関を示し、尿中 NAG よりも上昇率が大きいことを明らかにした<sup>19)</sup>。



Wu らは 40 例の薬剤性尿細管間質性腎炎の症例において，横断的に腎生検所見と尿中 monocyte chemoattractant protein (MCP-1), Ngal, NAG, α<sub>1</sub>-microglobulin の関係を調べた<sup>20)</sup>。その結果，腎間質への炎症細胞浸潤の存在は尿中 MCP-1 および Ngal と強い関連，尿細管萎縮は尿中 α<sub>1</sub>-microglobulin および Ngal と強い関連を示した(図 2)。以上より，尿中バイオマーカーのパネル化によって尿細管間質性腎炎の病理学的変化の異なる側面を推測できる可能性が

示された。

Damman らは 90 例の収縮不全型の慢性心不全患者において，尿中 KIM-1 あるいは NAG は血漿 NT-proBNP と比例して増加し，KIM-1 や NAG の増加は GFR とは独立して死亡や心不全による入院のリスクとなることを報告した<sup>21)</sup>。

2010 年，Vaidya らはハーバード医科大学，ノバルティス社，メルク社の 3 施設において 10 種類の薬剤あるいは腎

虚血再灌流障害によるラット腎障害モデルを作製し、組織学的に評価した尿細管障害の程度と BUN, 血清クレアチニン, 尿中 NAG, 尿中 KIM-1 の 4 つのバイオマーカーとの関係を検討した<sup>22)</sup>。総合的に評価した結果, 尿中 KIM-1 は他の 3 つの古典的なマーカーよりも正確に尿細管障害の有無を予測できることが明らかとなった。特に組織障害が軽微な際に尿中 KIM-1 は威力を発揮した。この成果により彼らは, 新薬の承認を司る米国 FDA および欧州 Medicines Agency に対して, 前臨床試験において尿中 KIM-1 により腎毒性をスクリーニングすることを推奨する勧告を行った<sup>22)</sup>。

東京大学の Tanaka らおよび聖マリアンナ医科大学の Yokoyama らは, アデニン<sup>23)</sup>あるいは葉酸<sup>24)</sup>を投与したマウスにおいて腎組織および尿中の L-FABP が増加し, 尿細管間質障害の程度と比例することを報告している。マウスでは障害腎での L-FABP の発現誘導が少ないため, 発現調節領域を含むヒト L-FABP トランスジェニックマウスが解析に用いられた。

福井大学の Kasuno らは, 急性腎障害や尿細管間質性腎炎, 慢性糸球体腎炎など 85 例の腎疾患患者において, チオレドキシンの尿中排泄が増加し尿細管の萎縮の程度と相関を示したと報告している<sup>25)</sup>。

## おわりに

新規バイオマーカーによる尿細管間質性腎障害の評価はラット, マウスを用いた検討から始まり, 臨床研究の成果も報告されるようになってきている。同時に評価された古典的なバイオマーカーである尿中 NAG がある程度有用であることがしばしば報告されているのは特筆に値する。今後は, バイオマーカーパネル化による障害の部位・組織像の予測や治療薬の効果判定などの面で臨床研究が進んでいくものと予想される。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

## 文献

- Mori K, Nakao K. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the real-time indicator of active kidney damage. *Kidney Int* 2007 ; 71 : 967-970.
- Paragas N, Qiu A, Zhang Q, Samstein B, Deng SX, Schmidt-Ott KM, Viltard M, Yu W, Forster CS, Gong G, Liu Y, Kulkarni R, Mori K, Kalandadze A, Ratner AJ, Devarajan P, Landry DW, D'Agati V, Lin CS, Barasch J. The Ngal reporter

mouse detects the response of the kidney to injury in real time. *Nat Med* 2011 ; 17 : 216-222.

- Mori K, Lee HT, Rapoport D, Drexler IR, Foster K, Yang J, Schmidt-Ott KM, Chen X, Li JY, Weiss S, Mishra J, Cheema FH, Markowitz G, Suganami T, Sawai K, Mukoyama M, Kunis C, D'Agati V, Devarajan P, Barasch J. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest* 2005 ; 115 : 610-621.
- Viau A, El Karoui K, Laouari D, Burtin M, Nguyen C, Mori K, Pillebout E, Berger T, Mak TW, Knebelmann B, Friedlander G, Barasch J, Terzi F. Lipocalin 2 is essential for chronic kidney disease progression in mice and humans. *J Clin Invest* 2010 ; 120 : 4065-4076.
- Yang J, Goetz D, Li JY, Wang W, Mori K, Setlik D, Du T, Erdjument-Bromage H, Tempst P, Strong R, Barasch J. An iron delivery pathway mediated by a lipocalin. *Mol Cell* 2002 ; 10 : 1045-1056.
- 森 潔, 向山政志, 中尾一和. 微生物の鉄捕捉分子と生体の防御機構. *日内会誌* 2010 ; 99 : 1188-1193.
- Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, Wei H, Hession CA, Cate RL, Sanicola M. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *J Biol Chem* 1998 ; 273 : 4135-4142.
- Zhang Z, Humphreys BD, Bonventre JV. Shedding of the urinary biomarker kidney injury molecule-1 (KIM-1) is regulated by MAP kinases and juxtamembrane region. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 2704-2714.
- Ichimura T, Asselton EJ, Humphreys BD, Gunaratnam L, Duffield JS, Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells. *J Clin Invest* 2008 ; 118 : 1657-1668.
- Coca SG, Yalavarthy R, Concato J, Parikh CR. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury : a systematic review. *Kidney Int* 2008 ; 73 : 1008-1016.
- Devarajan P. Review : neutrophil gelatinase-associated lipocalin : a troponin-like biomarker for human acute kidney injury. *Nephrology* 2010 ; 15 : 419-428.
- Kamijo A, Kimura K, Sugaya T, Yamanouchi M, Hikawa A, Hirano N, Hirata Y, Goto A, Omata M. Urinary fatty acid-binding protein as a new clinical marker of the progression of chronic renal disease. *J Lab Clin Med* 2004 ; 143 : 23-30.
- Yamamoto T, Noiri E, Ono Y, Doi K, Negishi K, Kamijo A, Kimura K, Fujita T, Kinukawa T, Taniguchi H, Nakamura K, Goto M, Shinozaki N, Ohshima S, Sugaya T. Renal L-type fatty acid-binding protein in acute ischemic injury. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 2894-2902.
- Sasada T, Iwata S, Sato N, Kitaoka Y, Hirota K, Nakamura K, Nishiyama A, Taniguchi Y, Takabayashi A, Yodoi J. Redox control of resistance to cis-diamminedichloroplatinum (II) (CDDP) : protective effect of human thioredoxin against

- CDDP-induced cytotoxicity. *J Clin Invest* 1996 ; 97 : 2268-2276.
15. Sasada T, Nakamura H, Ueda S, Iwata S, Ueno M, Takabayashi A, Yodoi J. Secretion of thioredoxin enhances cellular resistance to cis-diamminedichloroplatinum (II). *Antioxid Redox Signal* 2000 ; 2 : 695-705.
  16. Kuwabara T, Mori K, Mukoyama M, Kasahara M, Yokoi H, Saito Y, Yoshioka T, Ogawa Y, Imamaki H, Kusakabe T, Ebihara K, Omata M, Satoh N, Sugawara A, Barasch J, Nakao K. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels reflect damage to glomeruli, proximal tubules, and distal nephrons. *Kidney Int* 2009 ; 75 : 285-294.
  17. Hoffmann D, Fuchs TC, Henzler T, Matheis KA, Herget T, Dekant W, Hewitt P, Mally A. Evaluation of a urinary kidney biomarker panel in rat models of acute and subchronic nephrotoxicity. *Toxicology* 2010 ; 277 : 49-58.
  18. Tonomura Y, Tsuchiya N, Torii M, Uehara T. Evaluation of the usefulness of urinary biomarkers for nephrotoxicity in rats. *Toxicology* 2010 ; 273 : 53-59.
  19. Ding H, He Y, Li K, Yang J, Li X, Lu R, Gao W. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is an early biomarker for renal tubulointerstitial injury in IgA nephropathy. *Clin Immunol* 2007 ; 123 : 227-234.
  20. Wu Y, Yang L, Su T, Wang C, Liu G, Li XM. Pathological significance of a panel of urinary biomarkers in patients with drug-induced tubulointerstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 1954-1959.
  21. Damman K, Van Veldhuisen DJ, Navis G, Vaidya VS, Smilde TD, Westenbrink BD, Bonventre JV, Voors AA, Hillege HL. Tubular damage in chronic systolic heart failure is associated with reduced survival independent of glomerular filtration rate. *Heart* 2010 ; 96 : 1297-1302.
  22. Vaidya VS, Ozer JS, Dieterle F, Collings FB, Ramirez V, Troth S, Muniappa N, Thudium D, Gerhold D, Holder DJ, Bobadilla NA, Marrer E, Perentes E, Cordier A, Vonderscher J, Maurer G, Goering PL, Sistare FD, Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 outperforms traditional biomarkers of kidney injury in preclinical biomarker qualification studies. *Nat Biotechnol* 2010 ; 28 : 478-485.
  23. Tanaka T, Doi K, Maeda-Mamiya R, Negishi K, Portilla D, Sugaya T, Fujita T, Noiri E. Urinary L-type fatty acid-binding protein can reflect renal tubulointerstitial injury. *Am J Pathol* 2009 ; 174 : 1203-1211.
  24. Yokoyama T, Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Hoshino S, Yasuda T, Kimura K. Urinary excretion of liver type fatty acid binding protein accurately reflects the degree of tubulointerstitial damage. *Am J Pathol* 2009 ; 174 : 2096-2106.
  25. Kasuno K, Muso E, Mikami D, Takahashi N, Kimura H, Kurose T, Nobukawa Y, Yoshida H. Urinary thioredoxin is a quick and predictive biomarker of acute kidney injury. *American Society of Nephrology Renal Week* 2010 ; F-PO1036 [abstract].