

# 尿路感染症 Up-to-Date : 尿路における自然免疫

Up-to-date concept on urinary tract infections with a focus on innate immunity

金子一成

Kazunari KANEKO

## はじめに

尿路感染症 (urinary tract infection : UTI) とは、腎から尿道に至る尿路系で発生する感染症の総称で、細菌、ウイルス、真菌のすべてが原因となるが、狭義には細菌によるものを指し、通常、無菌的に得られた尿検体を用いた尿培養で有意な数の細菌が検出されることが必要条件である。他の部位の感染症と同様に、UTI も宿主であるヒトと侵入する病原体の力関係によって成立するか否かが決まる。すなわち、細菌の尿路系に対する付着能や病原性と宿主の感染防御能との相対関係 (host-pathogen interactions) が UTI の発症を規定する<sup>1,2)</sup>。近年、宿主の感染防御機構としての尿路における自然免疫応答のメカニズムが解明されてきた<sup>3,4)</sup>。

本稿では、自然免疫応答機構の最近の知見を中心に、UTI の病因論を紹介する。

## UTI の臨床

### 1. 病態

尿路系は通常、無菌状態であるが、外陰部周辺の細菌が尿道を經由して膀胱に達すると、粘膜に炎症を伴う膀胱炎 (下部 UTI) を発症する。すなわち、尿路病原性大腸菌 (uropathogenic *E.coli* : UPEC) が膀胱粘膜に付着すると、自然免疫が反応し、粘膜上皮細胞による細菌の排除、抗微生物ペプチド (antimicrobial peptides : AMPs) やケモカインの産生、好中球の遊走、さらには感染した上皮細胞のアポトーシスなどが起こる。それらの防御機構に打ち勝って細菌が増殖した場合に UTI が発症する。

### 2. 疫学

約半数の女性は生涯で少なくとも1度は UTI に罹患し、初回感染後25%は6カ月以内に再発するとされる<sup>5,6)</sup>。小児においても UTI は common disease であり、8歳までに女兒の7~8%、男児の2%が罹患する<sup>7)</sup>。UTI が女性に多い理由として、女性は尿道が太くて短く、膀胱まで直線的であるために細菌の侵入が容易であるのに対して、男性は尿道が長く、2カ所の括約筋部が生理的狭窄として存在し、細菌が上行しにくいという解剖学的特性があげられる。ただし、新生児は尿路の先天性奇形のある例に UTI が好発するため、奇形の多い男児においては女兒よりも多い (女兒の5倍)。そして1歳以降に女兒の罹患率が高くなる (男児の10倍)<sup>7)</sup>。女性における UTI の発症頻度は、性活動が始まる20歳前後からさらに増加する。妊娠も UTI の重要なリスク因子の一つであり、尿管運動の低下、膀胱尿道接合部の一時的機能不全などが原因と考えられる。尿路障害の有無、糖尿病といった易感染性を伴う基礎疾患なども罹患率や再発率に影響する。

### 3. 分類

UTI の臨床的分類としては、感染部位によるものと基礎疾患の有無によるものがある。感染部位による分類では、上部 UTI、下部 UTI、無症候性細菌尿の3つに大別される。上部 UTI には急性腎盂腎炎、急性巣状細菌性腎炎、腎膿瘍など、腎実質で炎症が生じるものが含まれ、臨床所見として発熱、CRP 高値を呈し、腎機能障害をきたす可能性がある。一方、膀胱炎、尿道炎など、膀胱あるいは尿道に限局した感染症を下部 UTI と呼ぶ。下部 UTI は、発熱を認めることは少なく (無熱性 UTI)、腎実質障害はきたさない。無症候性細菌尿は検診で発見されることが多いが、一般に抗菌薬は投与しない<sup>8,9)</sup>。また基礎疾患がないものを単純性 UTI、尿の停滞をきたす基礎疾患を有する場合を複雑性

表 1 尿路感染症の感受性に関係する尿の因子

尿の因子	尿路感染症との関連
pH	細菌の成育にとっての至適尿 pH は 6 ~ 7
尿素	高濃度の尿素を含む尿は細菌の繁殖を抑える。
糖	糖尿は細菌の増殖を促進する。
カルシウム	特発性高カルシウム尿症は尿路感染症のリスクを高める。
鉄	鉄が豊富な尿は細菌の増殖を促す。
浸透圧	尿浸透圧が 200mOsm/L 以下または 1,200mOsm/L 以上の場合、細菌の増殖が抑制される。

(文献 1 より Springer Science+Business Media の厚意に基づき許諾を得て引用, 改変)

UTI と呼ぶこともある。複雑性 UTI の基礎疾患としては、腎盂尿管移行部狭窄、尿管膀胱移行部狭窄、機能的排尿障害、神経因性膀胱、尿道弁、包茎や膀胱尿管逆流現象があげられる。複雑性 UTI は再発が多い。

#### 4. 原因菌

小児、成人を問わず、急性・単純性 UTI の起炎菌としては、UPEC が最も多く約 80% を占める<sup>10)</sup>。これに対して慢性もしくは複雑性 UTI では、UPEC のほかにクレブシエラ、エンテロバクター、セラチア、プロテウス、緑膿菌などのグラム陰性桿菌や腸球菌、表皮ブドウ球菌なども原因菌となり、しかも複数菌の感染であることが多い<sup>10)</sup>。

### UTI の病因論

ここでは、host-pathogen interactions の考え方に基づき、病原体因子と宿主因子に分けて UTI に関する最近の病因論を紹介する<sup>3,4)</sup>。

#### 1. 病原体因子：細菌の付着性と病原性

単純性 UTI が成立するためには、細菌は正常な尿路の粘膜バリアを突破しなければならない。そのための必要条件は、尿路粘膜上皮細胞への付着と定着である。実際、UTI の起炎菌となる UPEC は、P 線毛をはじめとする付着因子を有しており、これによって尿路粘膜上皮細胞への付着を可能にしている<sup>11)</sup>。線毛はレクチン様構造を持ち、宿主細胞上の糖脂質や糖蛋白に付着するが、付着を妨げる宿主細胞の糖の種類によって分類される。すなわち、マンノースによって付着が阻害される I 型線毛は腸管付着性の大腸菌に多く認められ、膀胱炎の原因になるのに対して、P 線毛は腎盂腎炎を起こす大腸菌に多くみられ、マンノース非感受性である。P 線毛は直接、Toll 様受容体 (Toll-like receptor: TLR) 4 を活性化するが、I 型線毛は直接 TLR4 を活性化することはない。尿路上皮に付着した UPEC が放出するエンドトキシン (lipopolysaccharide: LPS) も TLR4 を活性化す

る。活性化した TLR4 が細胞表面上の CD14 に結合することで、nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) が核内に移行し、IL-6 や IL-8 などの炎症性サイトカインやケモカイン、一酸化窒素、transforming growth factor  $\beta$  などのメディエータを産生する。これらの炎症性メディエータは血管透過性を亢進させ、好中球を動員し炎症反応を惹起する<sup>1,3,4)</sup>。また UTI を起こす病原体のなかには尿路粘膜上皮を破壊し、粘膜下組織への侵入を容易にする毒素 ( $\alpha$ -hemolysin や細胞壊死毒素、cytotoxic necrotizing factor type1 など) やシデロフォア (siderophore) を産生するものもある<sup>12,13)</sup>。シデロフォアは鉄結合性有機化合物の総称で、微生物は鉄濃度の低い環境から効率良く鉄を捕捉するためにこの物質を合成・分泌する。

一方、基礎疾患を有する複雑性 UTI では、粘膜バリアの損傷と尿流障害が主な原因であるので、細菌の付着能や定着能の病因的意義は低下する。

#### 2. 宿主因子：内因性感染防御機構

##### 1) 尿の性質、成分による感染防御

宿主側の尿路上皮への細菌付着抑制機構としては、定常的な排尿・尿流が重要であるが、表 1 に示したように、尿の pH、尿素濃度、糖濃度、カルシウム濃度、鉄の濃度、浸透圧なども UTI のリスクと関連することが古くから知られている<sup>1,14)</sup>。

##### 2) 自然免疫による感染防御

近年、UTI に対する内因性感染防御機構として、自然免疫が重要な役割を果たしていることが明らかとなってきた<sup>3,4,7)</sup>。自然免疫とは外来微生物の侵入時に即座に誘導される免疫反応で、種々の炎症反応の惹起やマクロファージ、樹状細胞などによる貪食が特徴である。また、樹状細胞などの抗原提示細胞によって T 細胞や B 細胞などのリンパ球による獲得免疫応答が誘導される。自然免疫応答では、外来微生物に共通したさまざまな特徴的分子構造 (pathogen associated molecular patterns: PAMPs) を認識する

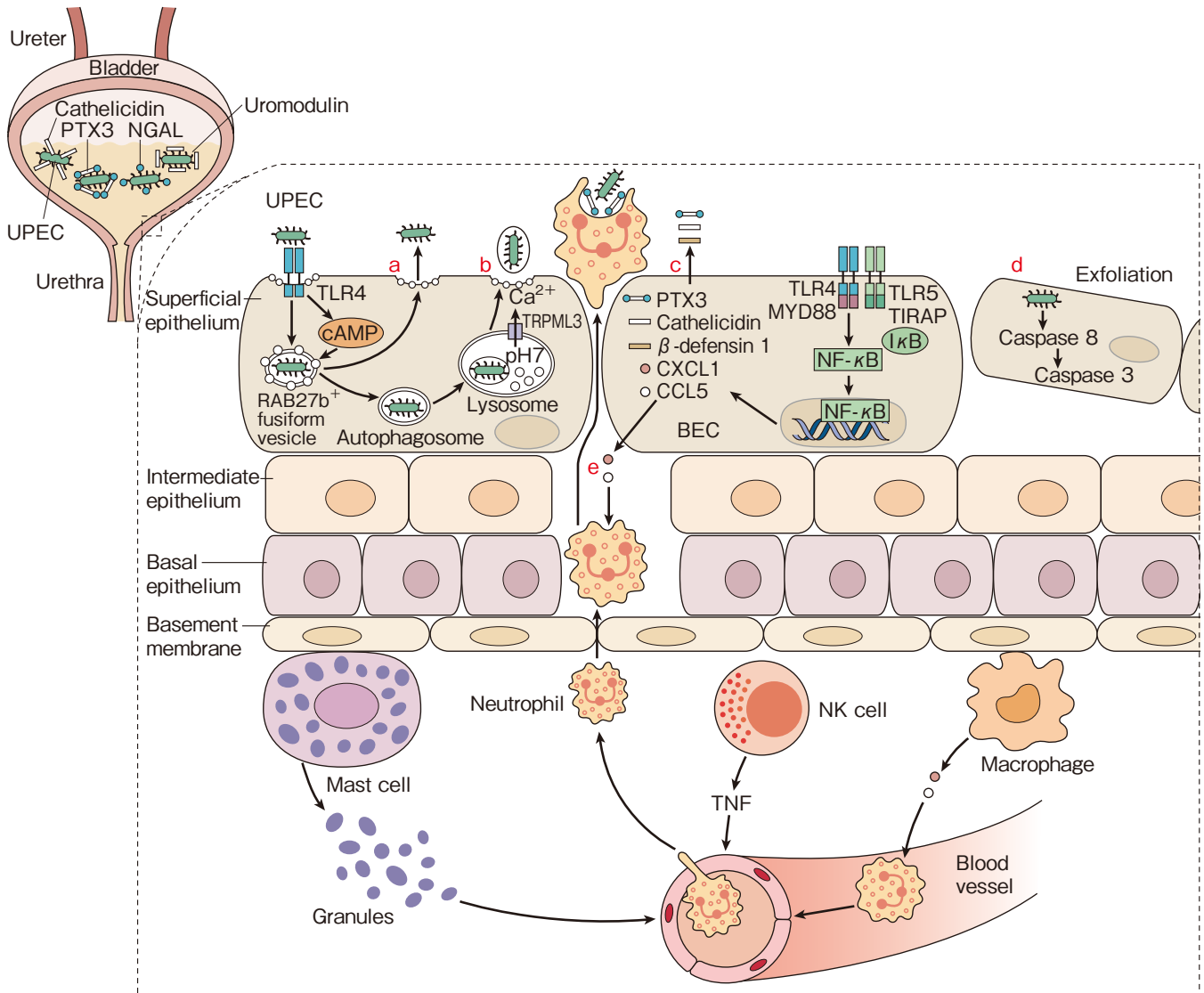


図1 膀胱における自然免疫応答の分子機構

感染を契機に複雑な自然免疫応答が膀胱で開始される。

- a : UPEC が尿路上皮細胞に付着、浸潤すると、尿路上皮細胞は細菌を RAB27b<sup>+</sup> と呼ばれる紡錘状小胞に取り込む。一方、TLR4 は UPEC を認識して細胞内の cyclic AMP (cAMP) の濃度を上昇させる。その結果、UPEC を内包した RAB27b<sup>+</sup> 小胞はエクソサイトーシスによって細胞外に排出される。
- b : しかし細胞内に取り込まれた細菌が RAB27b<sup>+</sup> を破壊した場合、細菌はリソソームに移送されオートファジーを介して排除される。UPEC はオートファジーのみでは死滅しないが、リソソーム上に発現する陽イオンチャンネル・TRPML3 が感知されることで細胞外に排除される。
- c : 尿路上皮細胞表面の TLR4 が病原体を感知してシグナル伝達が起こるとさまざまな可溶性因子が分泌される。可溶性因子としてはカテリシジンやβディフェンシンのような抗微生物ペプチド、ペントラキシン3 (PTX3) のような抗微生物蛋白、そして CXCL1 や CCL5 のようなケモカインがある。
- d : 大量の細菌に感染した膀胱粘膜上皮細胞は、カスパーゼ3 やカスパーゼ8 に依存したアポトーシスを起こし膀胱内腔に脱落する。これも重要な細菌の排除機構である。
- e : 常在する肥満細胞やNK細胞およびマクロファージのような免疫担当細胞は、感染を感知するとほかの自然免疫に関与する細胞(特に好中球)を血中から遊走させるために、さまざまなサイトカインを分泌する。

IκB : NF-κB inhibitor, MYD88 : myeloid differentiation primary response protein 88, NGAL : neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NF-κB : nuclear factor-κB, TIRAP : Toll/IL 1R domain-containing adaptor protein, TNF : tumor necrosis factor, TRPML3 : transient receptor potential mucolipin 3

(文献4, Figure 2 より Macmillan Publishers Ltd. の厚意に基づき許諾を得て引用, 改変)

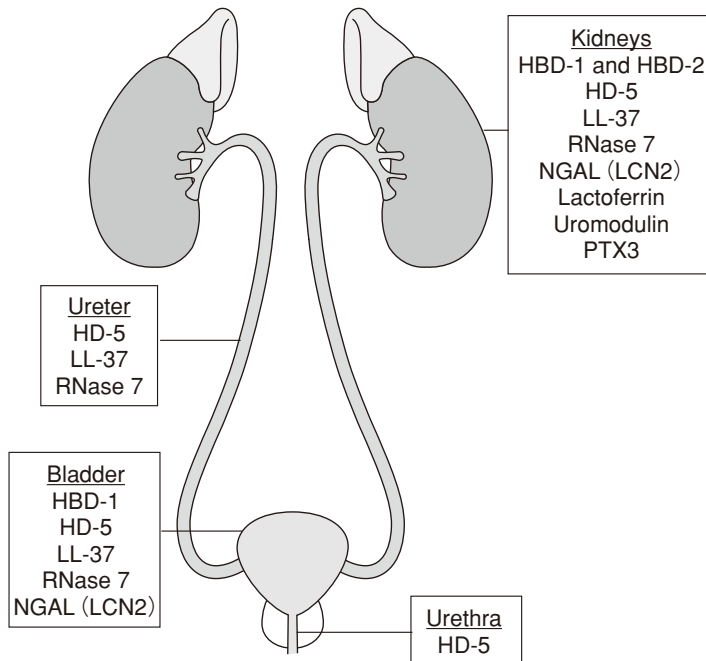


図2 ヒトの尿路において産生される抗微生物ペプチドの種類と主な産生部位

HBD: human  $\beta$  defensin, HD-5: human  $\alpha$  defensin 5, LCN2: lipocalin 2, LL-37: human cathelicidin, NGAL: neutrophil gelatinase-associated lipocalin, PTX3: pentraxin 3, RNase 7: ribonuclease 7  
(文献3より Macmillan Publishers Ltd.の厚意に基づき許諾を得て引用, 改変)

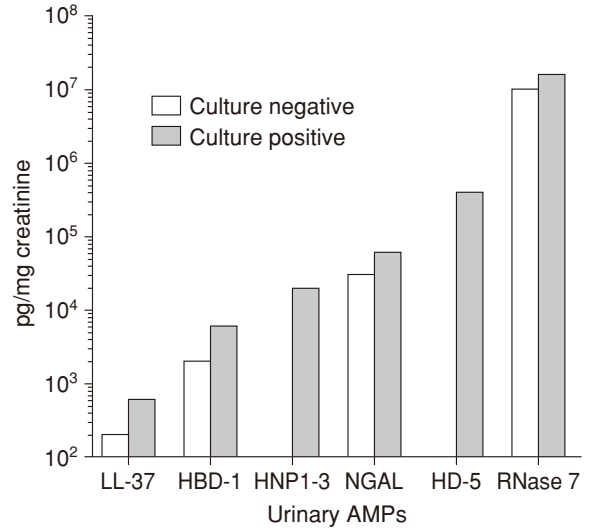


図3 感染尿と非感染尿における各種抗微生物ペプチド(AMPs)の平均尿中濃度

LL-37: human cathelicidin, HBD-1: human  $\beta$  defensin-1, HNP1 ~ 3: human neutrophil peptide 1 ~ 3, HD-5: human  $\alpha$  defensin 5, NGAL: neutrophil gelatinase-associated lipocalin, RNase 7: ribonuclease 7

(文献1より Springer Science+Business Mediaの厚意に基づき許諾を得て引用, 改変)

表2 ヒトの腎集合管で産生される抗微生物ペプチド

名称	生化学的分類	抗微生物活性	産生部位
$\alpha$ ディフェンシン (HD), $\beta$ ディフェンシン (HBD)	抗微生物ペプチド	グラム陽性菌および陰性菌に対する殺菌的作用	介在細胞と主細胞
カテリシジン (LL-37)	抗微生物ペプチド	グラム陽性菌および陰性菌に対する殺菌的作用	介在細胞
リボヌクレアーゼ7 (RNase)	抗微生物ペプチド, リボヌクレアーゼ	グラム陽性菌および陰性菌に対する殺菌的作用	$\alpha$ 介在細胞と $\beta$ 介在細胞
ラクトフェリン	シデロフォア	グラム陰性菌に対する静菌的作用	介在細胞と主細胞
NGAL (lipocalin 2)	シデロフォア	グラム陰性菌に対する静菌的作用	$\alpha$ 介在細胞
ペントラキシン 3 (PTX3)	可溶性パターン認識分子	尿路病原性大腸菌の食食促進	介在細胞

NGAL: neutrophil gelatinase-associated lipocalin (好中球ゼラチナーゼ関連リポカリン)

(文献3, Table 1 より Macmillan Publishers Ltd.の厚意に基づき許諾を得て転載)

病原体センサー(パターン認識受容体, pattern recognition receptors: PRRs)によって病原体を認識する。PPRsは限られた種類しか存在せず, 抗体のような遺伝子再構成を要さず, リガンドを認識すると活性化シグナルを伝達し, AMPs, サイトカイン, ケモカイン, 活性酸素や一酸化窒素の産生を誘導し, 効果的に病原体を排除する。

ここでは, 尿路において自然免疫応答に関与する細胞

と, それらが産生するサイトカインやAMPsについて概説する。理解の一助として図1~3, および表2を参照いただきたい<sup>1,3,4)</sup>。

#### A. 尿路において自然免疫応答を担う細胞とその働き

①尿路上皮細胞: 尿路を覆う粘膜上皮細胞は, 病原体に対する最初の防御を担っており, さまざまな炎症性サイトカインを産生する。特にIL-1, IL-6とIL-8は感染直後から

尿中に検出される<sup>15~17)</sup>。これらのサイトカインは貪食細胞を感染巣に遊走させる。UPECが浸潤すると、尿路上皮細胞は細菌をエクソサイトーシスによって細胞外に排除するが、このような排菌メカニズムは少なくとも2経路存在する(図1a, b)<sup>4)</sup>。一つはTLR4を介した細胞内のcAMPの上昇を伴う経路である<sup>18)</sup>。すなわち、UPECが尿路上皮細胞内に侵入すると、細菌をRAB27b<sup>+</sup>と呼ばれる紡錘状小胞に取り込んだうえで細胞外に排除する経路である(図1a)。この応答は細菌感染数分後には検出され、24時間後には70%程度の細菌がこのメカニズムによって排除される<sup>19)</sup>。もう一つは、細胞内に取り込まれた細菌がRAB27b<sup>+</sup>を破壊した場合にオートファジーを介して排除する経路である(図1b)。UPECはオートファジーのみでは死滅しないが、UPECを含んだリソソームに発現する陽イオンチャネルのTRPML3(transient receptor potential mucolipin 3)が感知されることで、細胞外に排除される<sup>20)</sup>(図1b)。また、大量に感染した細菌排除のために膀胱粘膜上皮細胞はアポトーシスを起こし脱落するが、粘膜バリアを再構築するために迅速に再生される。

②好中球：UTIが発症し、さまざまな細菌の産生物によってPRRsが活性化されると、表在性の膀胱粘膜上皮細胞、マクロファージや肥満細胞は、CXC-ケモカインリガンド1(CXCL1)やその他の化学遊走物質を産生する。好中球はこれらの化学遊走物質に反応して、最初に膀胱に遊走してくる免疫担当細胞である(図1)。UTIのモデルマウスにおいて、好中球は感染後2時間で検出され、その数は尿中細菌数と相関<sup>21)</sup>、6時間後にはピークに達する<sup>22)</sup>。好中球は感染を制御する一方で、活性酸素やその他の細胞毒性物質の過剰放出によって周囲の膀胱粘膜組織に傷害を与える可能性もある。

③マクロファージ：尿路の粘膜下組織に常在しているマクロファージは、UTIの際には、周囲の免疫担当細胞を刺激するためにサイトカインとケモカインを産生する<sup>23~25)</sup>。最近、膀胱内のマクロファージには大別して2種類あり、それらが協働して好中球を遊走させることがわかってきた<sup>26)</sup>。すなわち、一つは膀胱に元々存在し監視役としての機能を果たしているLY6C陰性マクロファージで、感染が起こるとCXCL1やマクロファージ遊走阻止因子(macrophage migration inhibitory factor : MIF)を分泌して好中球を遊走させるとともに、CC-ケモカインリガンド2(CCL2)を分泌してLY6C陽性マクロファージを遊走させる<sup>26)</sup>。病変部に誘導されたLY6C陽性マクロファージは腫瘍壊死因子(tumor necrosis factor : TNF)を分泌するが、このTNFは遊

走してきた好中球の血管外漏出と病変部への到達を助けるだけでなく、LY6C陰性マクロファージを刺激してCCL2の産生を再度亢進させる。また、CCL2は好中球のマトリックスメタロプロテアーゼ9(matrix metalloproteinase 9 : MMP9)の産生も刺激し、それによって好中球は上皮を通過可能となる。このように、LY6C陰性の常在性マクロファージが炎症惹起細胞として機能するのに対して、遊走してきたLY6C陽性マクロファージは、病原体を処理する好中球を周囲に維持する役割を担っている。

④肥満細胞：尿路の肥満細胞は、粘膜下の血管やリンパ管に近接する尿路上皮下に常在する免疫担当細胞である(図1)。膀胱への感染が起こると、膀胱粘膜の肥満細胞の数は著しく増加し、炎症メディエータ(TNF, ヒスタミンやケモカイン)を分泌して免疫応答を調節する<sup>27)</sup>。これらの炎症メディエータは細胞質内の顆粒に蓄えられ、感染に反応して迅速に分泌される。マウスでの検討では、膀胱への感染成立後30分で尿中にヒスタミンが検出される<sup>28)</sup>。肥満細胞は、UTIの初期においては炎症惹起細胞として機能する一方で、感染後6~12時間経過すると炎症反応を抑制するために、IL-10のような抗炎症サイトカインを産生し始めることが実験的に確認されている<sup>29)</sup>。このような炎症惹起から炎症抑制への切り替えは、膀胱粘膜上皮バリアの破綻と関連していて上皮の再生を促している。

⑤その他の自然免疫担当細胞：ナチュラルキラー(natural killer : NK)細胞も膀胱粘膜下に常在している。この細胞はウイルス排除の際の自然免疫応答において重要な役割を果たしているが、細菌感染における役割は不明な点が多い。しかし、NK細胞欠損マウスはUPECによる感染が成立しやすいことから、細菌感染防御においても何らかの役割を担っていると思われる<sup>30)</sup>。樹状細胞(dendritic cells : DCs)もUTIの際には活性化されているが<sup>31)</sup>、自然免疫応答における役割は不明である。主に皮膚や粘膜に存在する $\gamma\delta$ T細胞は尿路粘膜下にも常在している。この細胞も感染防御を担っているか否かは明確ではないが、 $\gamma\delta$ T細胞受容体を欠損したマウスはUTIに罹患しやすい<sup>32)</sup>。

## B. 尿路において抗微生物活性を発揮する物質

AMPsとは、生物自身が産生する天然の抗微生物物質で、細菌が侵入すると白血球や上皮細胞で誘導される。一般に陽イオンペプチドで、抗菌薬と異なり、狭いスペクトルの抗菌活性を示すため耐性菌を生じにくい<sup>3,33,34)</sup>。これまでに1,200以上のAMPsが発見され、そのうち100以上はヒトにおいても認められている<sup>35)</sup>。ヒトの尿路では膀胱、尿管および腎尿管の上皮細胞で産生される。またAMPsの

ほかにもペントラキシン 3 (pentraxin 3 : PTX 3) やウロモジュリン (uromodulin) といった物質が尿路において抗微生物作用を発揮する<sup>1,3)</sup>。図 2<sup>3)</sup>には、尿路において抗微生物活性を発揮する物質をその発現部位とともに示した。また表 2<sup>3)</sup>には、ヒトの腎集合管で産生される抗微生物物質の種類と特徴についてまとめた。さらに図 3<sup>1)</sup>には、UTI 時および非 UTI 時の尿中のさまざまな AMPs の尿中濃度について示した。

①**ディフェンシン (human neutrophil peptides ; human defensins)** : ディフェンシンはグラム陽性およびグラム陰性菌、ウイルス、真菌、および原虫に対する広いスペクトルの抗微生物活性を有し、 $\alpha$ ディフェンシンと $\beta$ ディフェンシンに大別される<sup>3)</sup>。直接の抗微生物作用に加え、未成熟の DCs の走化因子として細胞性免疫における役割も有している<sup>34)</sup>。 $\alpha$ ディフェンシン 1~4 は骨髄で産生されるヒト好中球ペプチド (human neutrophil peptides : HNP) 1~4 であり、好中球のアズール顆粒に存在する<sup>36)</sup>。UTI では尿中 HNP1~3 の上昇が認められる<sup>37)</sup>。また粘膜上皮細胞の産生する $\alpha$ ディフェンシン 5 (human  $\alpha$  defensins : HD-5) も大腸菌感染尿で有意に増加する<sup>38)</sup>。一方、ヒトの尿路では $\beta$ ディフェンシン (human  $\beta$  defensins : HBD) のうち、HBD-1 と HBD-2 の 2 種類が確認されている<sup>3)</sup>。HBD-2 は非感染時には腎において発現していないが、HBD-1 は構成的にヘンレ係蹄や遠位尿管および集合管に発現している (図 2, 表 2)。そして感染時には尿管腔内をコーティングすることで尿路上皮への細菌の付着を抑制すると考えられている<sup>3)</sup>。

②**カテリシジン (human cathelicidin : LL-37)** : 近位尿管、腎盂および尿路上皮に発現し、グラム陽性菌、グラム陰性菌およびウイルスに対して抗微生物活性を有し、好中球および単球の走化因子として作用する<sup>39)</sup>。尿路では近位尿管と腎盂や尿管の上皮で発現が確認されている (図 2, 表 2)。

③**ヘプシジン (hepcidin ; (別名) liver-expressed antimicrobial peptide-1 : LEAP-1)** : 肝臓で合成され尿中に排泄される。広い抗微生物スペクトルを有しているのみならず、病原体に必要な栄養素である鉄を枯渇させる作用も有する<sup>40)</sup>。

④**リボヌクラーゼ 7 (ribonuclease 7 : RNase 7)** : 膀胱、尿管、腎集合管に構成的に発現しており (図 2, 表 2)、グラム陰性菌やグラム陽性菌に対して抗菌作用を有し、尿路の無菌状態を維持する<sup>41~44)</sup>。図 3<sup>1)</sup>に示すように、尿中濃度は他の AMPs よりも有意に高く、強力な殺菌作用を有する。殺菌作用は細菌の細胞膜に浸透して破壊することによるもので、元来のリボ核酸を分解する活性とは関連しない。

⑤**ラクトフェリン (lactoferrin)**、**リポカリン (lipocalin)** : ヘプシジンと同様に、鉄のキレート化を利用して UPEC の増殖を抑える<sup>3)</sup>。ヒトにおいてラクトフェリンは腎髄質の遠位集合管上皮に発現している (図 2, 表 2)。またリポカリン蛋白ファミリーの一つである好中球ゼラチナーゼ関連リポカリン [neutrophil gelatinase-associated lipocalin : NGAL ; (別名) lipocalin 2] は、ヘンレ係蹄の太い上行脚部や腎集合管の $\alpha$ 介在細胞から産生される<sup>45)</sup>。一般に微生物は鉄濃度の低い環境から効率良く鉄を捕捉するために、鉄結合性有機化合物であるシデロフォアを合成・分泌するが、NGAL はこのシデロフォアと結合し微生物を鉄枯渇状態にする。この NGAL の尿中濃度は膀胱炎患者で対照の約 10 倍にまで上昇している<sup>46)</sup>。しかし、尿中の NGAL は虚血性腎障害における鋭敏なバイオマーカーでもあることから、UTI で評価に用いる際には腎障害の有無を考慮する必要がある。

⑥**カルプロテクチン (calprotectin)** : カルプロテクチンは顆粒球や単球、マクロファージによって産生され、細菌にとって必須の微量栄養素である亜鉛やマンガンに親和性を有する<sup>47)</sup>。

⑦**ペントラキシン 3 (pentraxin 3 : PTX3)** : PTX3 は、可溶性 PRRs として機能する蛋白で、尿路において UPEC をオプソニン化して貪食細胞の活性を高めている。PTX3 遺伝子の多型はヒトの急性腎盂腎炎や膀胱炎の罹患率と関連しており、また、UTI 患者の尿中 PTX3 濃度は増加する<sup>48)</sup>。

⑧**ウロモジュリン (uromodulin ; (別名) Tamm-Horsfall 尿中糖蛋白)** : ウロモジュリンは腎のヘンレ係蹄上行脚の尿管上皮細胞によって産生されるヒトの尿中で最も豊富な蛋白の一つである。UPEC と結合することで細菌が上皮細胞と相互作用するのを防ぐ。また UPEC を凝集させ、尿中への排泄を促進する<sup>49)</sup>。直接 TLR4 を刺激する機能を有することも示唆されている<sup>50)</sup>。

## 尿路の自然免疫応答を強化する UTI の新しい治療戦略

### 1. 尿路上皮細胞の排菌作用の増強

感染を受けた尿路上皮細胞が細菌を取り込んだ細胞内の RAB27<sup>+</sup>小胞を細胞外に排泄するには、細胞内の cAMP 濃度が重要である<sup>19)</sup>。事実、細胞内の cAMP 濃度を上昇させる試薬、ホルスコリン (forskolin) を UPEC 感染マウスに投与すると、細菌数が激減する<sup>19)</sup>。このことから、cAMP の細胞内濃度を上昇させるホスホジエステラーゼ 4 阻害薬 [慢性閉塞性肺疾患や気管支喘息の治療薬である roflumi-

last (日本では未承認)やイブジラスト]を抗菌薬と併用して尿路上皮細胞の排菌作用を高め、UTIの治療効果を上げることが期待されている<sup>4,19)</sup>。

## 2. AMPsの産生増強

ある種のビタミンやホルモンは尿路におけるAMPsを増加させる。ビタミンDはヒトの膀胱粘膜上皮におけるカテリシジン(LL-37)の産生を増強し、UPECに対する感染防御能を高める<sup>51)</sup>。また、閉経後の女性に対するエストロゲンの補充がUTIに対して効果的であるという疫学データもある<sup>52)</sup>。エストロゲンは尿路粘膜上皮細胞によるHBDやRNase 7などのAMPsの産生を促進して自然免疫応答を強化する可能性がある。さらに、抗利尿ホルモンであるアルギニンバゾプレッシンの受容体の一つで主に腎集合管に発現しているV2受容体の拮抗薬が、UPEC感染のマウスにおいて自然免疫応答を強化したという報告もあり注目を集めている<sup>53)</sup>。

## 3. プロバイオティクスの尿路への投与

プロバイオティクスとは、「腸内細菌叢のバランスを改善することによりヒトに有益な作用をもたらす生きた微生物」と定義されるが、近年、消化器疾患において腸内細菌叢の異常をプロバイオティクスで是正する治療が注目されている。UTIにおいても乳酸菌株や無症候性細菌尿を惹起する大腸菌株を膣や尿道、膀胱内に注入する治療が試みられている。それらの検討によれば、無症候性細菌尿を惹起する大腸菌株は宿主に炎症反応を起こすことなく、長期間定着し、さらに病原性の細菌を排除したという<sup>8,54,55)</sup>。

## おわりに

これまでUTIの研究は、主に病原体の特徴、すなわちUPECの尿路粘膜上皮に対する付着能や病原性を解明しようとするものが多かった。しかし近年、ヒトの自然免疫メカニズムが急速に解明されるにつれて、尿路における自然免疫機構に関する研究が増加している。例えばPubMedで“innate immune response”と“urinary tract”をキーワードにして論文検索を行うと、1,500件程度の文献がヒットするが、そのうち約30%が2010年以降のものである。自然免疫機構の解明に研究がシフトするにつれて、新しい治療や創薬の開発研究においても自然免疫を強化する方策へと変化がみられる。本稿が読者の方々のUTIの病態理解の一助となれば幸いである。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

## 文献

1. Spencer JD, Schwaderer AL, Becknell B, Watson J, Hains DS. The innate immune response during urinary tract infection and pyelonephritis. *Pediatr Nephrol* 2014 ; 29 : 1139-1149.
2. Sobel JD. Pathogenesis of urinary tract infection. Role of host defenses. *Infect Dis Clin North Am* 1997 ; 11 : 531-549.
3. Becknell B, Schwaderer A, Hains DS, Spencer JD. Amplifying renal immunity : the role of antimicrobial peptides in pyelonephritis. *Nat Rev Nephrol* 2015 ; 11 : 642-655.
4. Abraham SN, Miao Y. The nature of immune responses to urinary tract infections. *Nat Rev Immunol* 2015 ; 15 : 655-663.
5. Foxman B, Barlow R, D'Arcy H, Gillespie B, Sobel JD. Urinary tract infection : self-reported incidence and associated costs. *Ann Epidemiol* 2000 ; 10 : 509-515.
6. Foxman B, Gillespie B, Koopman J, Zhang L, Palin K, Tallman P, Marsh JV, Spear S, Sobel JD, Marty MJ, Marrs CF. Risk factors for second urinary tract infection among college women. *Am J Epidemiol* 2000 ; 151 : 1194-1205.
7. 木全貴久, 辻 章志, 金子一成. 小児尿路感染症に関する最近の考え方. *日小児腎臓病会誌* 2014 ; 27 : 105-116.
8. Rudick CN, Taylor AK, Yaggie RE, Schaeffer AJ, Klumpp DJ. Asymptomatic bacteriuria *Escherichia coli* are live biotherapeutics for UTI. *PLoS One* 2014 ; 9 : e109321.
9. Trautner BW, Petersen NJ, Hysong SJ, Horwitz D, Kelly PA, Naik AD. Overtreatment of asymptomatic bacteriuria : identifying provider barriers to evidence-based care. *Am J Infect Control* 2014 ; 42 : 653-658.
10. Ronald A. The etiology of urinary tract infection : traditional and emerging pathogens. *Am J Med* 2002 ; 113 Suppl 1A : 14s-19s.
11. Nielubowicz GR, Mobley HL. Host-pathogen interactions in urinary tract infection. *Nat Rev Urol* 2010 ; 7 : 430-441.
12. Lv H, Hung CS, Henderson JP. Metabolomic analysis of siderophore cheater mutants reveals metabolic costs of expression in uropathogenic *Escherichia coli*. *J Proteome Res* 2014 ; 13 : 1397-1404.
13. Ulett GC, Totsika M, Schaale K, Carey AJ, Sweet MJ, Schembri MA. Uropathogenic *Escherichia coli* virulence and innate immune responses during urinary tract infection. *Curr Opin Microbiol* 2013 ; 16 : 100-107.
14. Asscher AW, Sussman M, Waters WE, Davis RH, Chick S. Urine as a medium for bacterial growth. *Lancet* 1966 ; 2 : 1037-1041.
15. Agace W, Hedges S, Andersson U, Andersson J, Ceska M, Svanborg C. Selective cytokine production by epithelial cells following exposure to *Escherichia coli*. *Infect Immun* 1993 ; 61 : 602-609.
16. Nagamatsu K, Hannan TJ, Guest RL, Kostakioti M, Hadjifrangiskou M, Binkley J, Dodson K, Raivio TL, Hultgren SJ. Dysregulation of *Escherichia coli* alpha-hemolysin expression alters the course of acute and persistent urinary tract infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015 ; 112 : E871-880.
17. Renata Y, Jassar H, Katz R, Hochberg A, Nir RR, Klein-Kremer A. Urinary concentration of cytokines in children with acute

- pyelonephritis. *Eur J Pediatr* 2013 ; 172 : 769–774.
18. Song J, Bishop BL, Li G, Grady R, Stapleton A, Abraham SN. TLR4-mediated expulsion of bacteria from infected bladder epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009 ; 106 : 14966–14971.
  19. Bishop BL, Duncan MJ, Song J, Li G, Zaas D, Abraham SN. Cyclic AMP-regulated exocytosis of *Escherichia coli* from infected bladder epithelial cells. *Nat Med* 2007 ; 13 : 625–630.
  20. Miao Y, Li G, Zhang X, Xu H, Abraham SN. A TRP channel senses lysosome neutralization by pathogens to trigger their expulsion. *Cell* 2015 ; 161 : 1306–1319.
  21. Shahin RD, Engberg I, Hagberg L, Svanborg Eden C. Neutrophil recruitment and bacterial clearance correlated with LPS responsiveness in local gram-negative infection. *J Immunol* 1987 ; 138 : 3475–3480.
  22. Agace WW, Patarroyo M, Svensson M, Carlemalm E, Svanborg C. *Escherichia coli* induces transuroepithelial neutrophil migration by an intercellular adhesion molecule-1-dependent mechanism. *Infect Immun* 1995 ; 63 : 4054–4062.
  23. Duell BL, Carey AJ, Dando SJ, Schembri MA, Ulett GC. Human bladder uroepithelial cells synergize with monocytes to promote IL-10 synthesis and other cytokine responses to uropathogenic *Escherichia coli*. *PLoS One* 2013 ; 8 : e78013.
  24. Engel DR, Maurer J, Tittel AP, Weisheit C, Cavlar T, Schumak B, Limmer A, van Rooijen N, Trautwein C, Tacke F, Kurts C. CCR2 mediates homeostatic and inflammatory release of Gr1 (high) monocytes from the bone marrow, but is dispensable for bladder infiltration in bacterial urinary tract infection. *J Immunol* 2008 ; 181 : 5579–5586.
  25. Symington JW, Wang C, Twentyman J, Owusu-Boaitey N, Schwendener R, Nunez G, Schilling JD, Mysorekar IU. ATG16L1 deficiency in macrophages drives clearance of uropathogenic *E. coli* in an IL-1beta-dependent manner. *Mucosal Immunol* 2015 ; 8 : 1388–1399.
  26. Schiwon M, Weisheit C, Franken L, Gutweiler S, Dixit A, Meyer-Schwesinger C, Pohl JM, Maurice NJ, Thiebes S, Lorenz K, Quast T, Fuhrmann M, Baumgarten G, Lohse MJ, Opendakker G, Bernhagen J, Bucala R, Panzer U, Kolanus W, Gröne HJ, Garbi N, Kastenmüller W, Knolle PA, Kurts C, Engel DR. Cross-talk between sentinel and helper macrophages permits neutrophil migration into infected uroepithelium. *Cell* 2014 ; 156 : 456–468.
  27. Abraham SN, St John AL. Mast cell-orchestrated immunity to pathogens. *Nat Rev Immunol* 2010 ; 10 : 440–452.
  28. Abraham S, Shin J, Malaviya R. Type 1 fimbriated *Escherichia coli*-mast cell interactions in cystitis. *J Infect Dis* 2001 ; 183 Suppl 1 : S51–55.
  29. Chan CY, St John AL, Abraham SN. Mast cell interleukin-10 drives localized tolerance in chronic bladder infection. *Immunity* 2013 ; 38 : 349–359.
  30. Gur C, Copenhagen-Glazer S, Rosenberg S, Yamin R, Enk J, Glasner A, Bar-On Y, Fleissig O, Naor R, Abed J, Mevorach D, Granot Z, Bachrach G, Mandelboim O. Natural killer cell-mediated host defense against uropathogenic *E. coli* is counteracted by bacterial hemolysinA-dependent killing of NK cells. *Cell Host Microbe* 2013 ; 14 : 664–674.
  31. Engel D, Dobrindt U, Tittel A, Peters P, Maurer J, Gutgemann I, Kaissling B, Kuziel W, Jung S, Kurts C. Tumor necrosis factor alpha- and inducible nitric oxide synthase-producing dendritic cells are rapidly recruited to the bladder in urinary tract infection but are dispensable for bacterial clearance. *Infect Immun* 2006 ; 74 : 6100–6107.
  32. Jones-Carson J, Balish E, Uehling DT. Susceptibility of immunodeficient gene-knockout mice to urinary tract infection. *J Urol* 1999 ; 161 : 338–341.
  33. Ali AS, Townes CL, Hall J, Pickard RS. Maintaining a sterile urinary tract : the role of antimicrobial peptides. *J Urol* 2009 ; 182 : 21–28.
  34. Zasloff M. Antimicrobial peptides, innate immunity, and the normally sterile urinary tract. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 2810–2816.
  35. Wang G, Li X, Wang Z. APD2 : the updated antimicrobial peptide database and its application in peptide design. *Nucleic Acids Res* 2009 ; 37 : D933–937.
  36. Ganz T. Defensins : antimicrobial peptides of innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2003 ; 3 : 710–720.
  37. Ihi T, Nakazato M, Mukae H, Matsukura S. Elevated concentrations of human neutrophil peptides in plasma, blood, and body fluids from patients with infections. *Clin Infect Dis* 1997 ; 25 : 1134–1140.
  38. Spencer JD, Hains DS, Porter E, Bevins CL, DiRosario J, Becknell B, Wang H, Schwaderer AL. Human alpha defensin 5 expression in the human kidney and urinary tract. *PLoS One* 2012 ; 7 : e31712.
  39. Chromek M, Slamova Z, Bergman P, Kovacs L, Podracka L, Ehren I, Hökfelt T, Gudmundsson GH, Gallo RL, Agerberth B, Brauner A. The antimicrobial peptide cathelicidin protects the urinary tract against invasive bacterial infection. *Nat Med* 2006 ; 12 : 636–641.
  40. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Hecidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem* 2001 ; 276 : 7806–7810.
  41. Boix E, Nogues MV. Mammalian antimicrobial proteins and peptides : overview on the RNase A superfamily members involved in innate host defence. *Mol Biosyst* 2007 ; 3 : 317–335.
  42. Spencer JD, Schwaderer AL, Dirosario JD, McHugh KM, McGilivray G, Justice SS, Carpenter AR, Baker PB, Harder J, Hains DS. Ribonuclease 7 is a potent antimicrobial peptide within the human urinary tract. *Kidney Int* 2011 ; 80 : 174–180.
  43. Spencer JD, Schwaderer AL, Wang H, Bartz J, Kline J, Eichler T, DeSouza KR, Sims-Lucas S, Baker P, Hains DS. Ribonuclease 7, an antimicrobial peptide upregulated during infection, contributes to microbial defense of the human urinary tract. *Kidney Int* 2013 ; 83 : 615–625.
  44. Wang H, Schwaderer AL, Kline J, Spencer JD, Kline D, Hains



- DS. Contribution of structural domains to the activity of ribonuclease 7 against uropathogenic bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2013 ; 57 : 766–774.
45. Paragas N, Kulkarni R, Werth M, Schmidt-Ott KM, Forster C, Deng R, Zhang Q, Singer E, Klose AD, Shen TH, Francis KP, Ray S, Vijayakumar S, Seward S, Bovino ME, Xu K, Takabe Y, Amaral FE, Mohan S, Wax R, Corbin K, Sanna-Cherchi S, Mori K, Johnson L, Nickolas T, D'Agati V, Lin CS, Qiu A, Al-Awqati Q, Ratner AJ, Barasch J. alpha-Intercalated cells defend the urinary system from bacterial infection. *J Clin Invest* 2014 ; 124 : 2963–2976.
46. Steigedal M, Marstad A, Haug M, Damas JK, Strong RK, Roberts PL, Himpl SD, Stapleton A, Hooton TM, Mobley HL, Hawn TR, Flo TH. Lipocalin 2 imparts selective pressure on bacterial growth in the bladder and is elevated in women with urinary tract infection. *J Immunol* 2014 ; 193 : 6081–6089.
47. Corbin BD, Seeley EH, Raab A, Feldmann J, Miller MR, Torres VJ, Anderson KL, Dattilo BM, Dunman PM, Gerads R, Caprioli RM, Nacken W, Chazin WJ, Skaar EP. Metal chelation and inhibition of bacterial growth in tissue abscesses. *Science* 2008 ; 319 : 962–965.
48. Jaillon S, Moalli F, Ragnarsdottir B, Bonavita E, Puthia M, Riva F, Barbati E, Nebuloni M, Cvetko Krajcinovic L, Markotic A, Valentino S, Doni A, Tartari S, Graziani G, Montanelli A, Delneste Y, Svanborg C, Garlanda C, Mantovani A. The humoral pattern recognition molecule PTX3 is a key component of innate immunity against urinary tract infection. *Immunity* 2014 ; 40 : 621–632.
49. Weichhart T, Haidinger M, Horl WH, Saemann MD. Current concepts of molecular defence mechanisms operative during urinary tract infection. *Eur J Clin Invest* 2008 ; 38 Suppl 2 : 29–38.
50. Saemann MD, Weichhart T, Zeyda M, Staffler G, Schunn M, Stuhlmeier KM, Sobanov Y, Stulnig TM, Akira S, von Gabain A, von Ahsen U, Hörl WH, Zlabinger GJ. Tamm-Horsfall glycoprotein links innate immune cell activation with adaptive immunity via a Toll-like receptor-4-dependent mechanism. *J Clin Invest* 2005 ; 115 : 468–475.
51. Hertting O, Holm A, Luthje P, Brauner H, Dyrdak R, Jonasson AF, Wiklund P, Chromek M, Brauner A. Vitamin D induction of the human antimicrobial peptide cathelicidin in the urinary bladder. *PLoS One* 2010 ; 5 : e15580.
52. Luthje P, Brauner H, Ramos NL, Ovregaard A, Glaser R, Hirschberg AL, Aspenström P, Brauner A. Estrogen supports urothelial defense mechanisms. *Sci Transl Med* 2013 ; 5 : 190 ra180.
53. Chassin C, Hornef MW, Bens M, Lotz M, Goujon JM, Vimont S, Arlet G, Hertig A, Rondeau E, Vandewalle A. Hormonal control of the renal immune response and antibacterial host defense by arginine vasopressin. *J Exp Med* 2007 ; 204 : 2837–2852.
54. Ferrieres L, Hancock V, Klemm P. Biofilm exclusion of uropathogenic bacteria by selected asymptomatic bacteriuria *Escherichia coli* strains. *Microbiology* 2007 ; 153 : 1711–1719.
55. Reid G. Probiotic agents to protect the urogenital tract against infection. *Am J Clin Nutr* 2001 ; 73 : 437s–443s