

*Annual Review 2011*

# 腎 臟

編 集 | 富野康日己 順天堂大学教授  
| 柏原 直樹 川崎医科大学教授  
| 成田 一衛 新潟大学教授

中外医学社

## 7. 糖尿病における微量アルブミン尿の機序 —糸球体・血管系と尿細管系の相互的關係の観点から—

小千谷総合病院内科 細島康宏  
新潟大学大学院医歯学総合研究科内部環境医学講座腎・膠原病内科学  
新潟大学大学院医歯学総合研究科内部環境医学講座腎・膠原病内科学 蒲澤秀門  
新潟大学大学院医歯学総合研究科機能分子医学特任助教 佐藤博慶  
同 機能分子医学特任教授 斎藤亮彦

**key words** diabetic nephropathy, microalbuminuria, proximal tubule cell, megalin, cubilin, genome-wide association study

### 動 向

糖尿病性腎症は慢性腎不全に至る最も重要な原因疾患であり、その早期診断、病態把握、予後推定のための検査法の確立が重要である。そのような目的で、現在主に臨床的に用いられている検査法は、微量アルブミン尿の測定である。微量アルブミン尿はまた、糖尿病の有無にかかわらず、心血管系イベントの危険因子でもある。しかしその機序や意義については未だ不明な点が多い。そもそも、尿中に微量のアルブミンが検出されるということは何を意味しているか。アルブミンは糸球体から濾過され、近位尿細管上皮細胞で再吸収される。すなわち微量アルブミン尿とは、アルブミンの糸球体濾過量と近位尿細管上皮細胞での再吸収量の差によって決定される。したがって、微量アルブミン尿の機序を考えると、アルブミンの糸球体濾過量の増加と近位尿細管上皮細胞での再吸収量の低下の両面をあわせて考える必要がある。また糸球体・血管系と尿細管系は、ネフロン構造を形成することによって生理的・病的に密接な相互関係がある。近年、糖尿病における微量アルブミン尿の機序について、そのような糸球体・血

管系と尿細管系の相互的關係をふまえ、ネフロン傷害の全体像を把握する重要性を示す報告が蓄積している。本稿では、それらの最近の知見を中心に、過去の重要論文も織りまぜながら概説する。

### A. 糸球体内皮細胞、糸球体上皮細胞の異常

糸球体内皮細胞の血管腔側の表層やfenestra内は多糖類 (glycocalyx) で覆われているが、微量アルブミン尿を認める1型糖尿病症例では、このglycocalyxが減少している可能性が示唆されている<sup>1)</sup>。さらに最近、糖尿病モデルラットにおける検討で、糸球体内皮細胞のglycocalyxは酸化ストレスの亢進に伴い減少しているが、アンジオテンシンII受容体拮抗薬 (ARB) によって改善するという報告もある<sup>2)</sup>。しかし一方で、glycocalyxをはじめとするcharge barrierそのものに否定的な見解も報告されている<sup>3)</sup>。最近では、糸球体内皮細胞で産生されるヘパラン硫酸プロテオグリカンのperlecanをノックアウトしても尿蛋白は増加せず、陰性荷電も不変であったとする

報告もあり<sup>4)</sup>, 糸球体内皮細胞障害による微量アルブミン尿の進展機序には議論の余地がある。

糖尿病における糸球体上皮細胞(ポドサイト)と蛋白尿の関連については, ポドサイト数の減少, スリット膜の構造あるいは機能異常, ポドサイトと糸球体基底膜連関の障害, 細胞骨格機能障害などが重要であると考えられてきた<sup>5)</sup>. 最近の研究の進歩については, いくつかの総説があるが<sup>6,7)</sup>, ポドサイトとインスリンおよびグルコースとの関連もあげられる. Lennonらは, インスリン抵抗性を惹起するとされている遊離脂肪酸をポドサイトに作用させると, グルコーストランスポーターGLUT4の細胞膜への移行が阻害されるとしている<sup>8)</sup>. また, ポドサイトにGLUT1を過剰発現させると糖尿病性腎症早期におけるメサンギウム基質増加を抑制したとの報告もある<sup>9)</sup>. さらに, インスリン抵抗性改善薬であるrosiglitazoneもGLUT1を介したポドサイトのグルコースの取り込みを増加させる<sup>10)</sup>. すなわちこれらの報告は, ポドサイトにおいても, いわゆるインスリン抵抗性(細胞内インスリンシグナリング異常に伴うグルコースの取り込み低下)と考えられる状態が起り, それを改善することで治療効果が期待できる可能性を示唆している. また, インスリン抵抗性改善作用があると考えられているadiponectinがポドサイトに対して保護的に作用し, 蛋白尿を減少させるとの報告もあり, 今後のさらなる検討が期待される<sup>11)</sup>(「インスリン抵抗性」の問題は後でも触れる).

## B. 近位尿細管上皮細胞の役割

近位尿細管上皮細胞は糸球体濾過アルブミンを再吸収・代謝し, 最終的な尿中排泄量を規定している. 糖尿病の発症初期においては, 糸球体肥大とともに近位尿細管上皮細胞の肥大が認められる. 近位尿細管上皮細胞の肥大はいわゆる“腎肥大”

をもたらす主因であり, また糸球体肥大は糸球体過剰濾過と関連づけられる. かつてBakらは, 1型糖尿病モデルラットにおいて, 腎肥大すなわち近位尿細管上皮細胞の肥大が, 糸球体過剰濾過の発生に先行することを報告した<sup>12)</sup>. この知見はThomsonらのいわゆるtubular hypothesis, すなわち糖尿病性初期における糸球体過剰濾過は近位尿細管上皮細胞におけるNa<sup>+</sup>再吸収の亢進に伴う尿細管-糸球体フィードバックを介した機序によるという説<sup>13)</sup>とも呼応する. さらにZerbiniらは, 1型糖尿病患者において, 腎肥大が存在あるいは持続することが微量アルブミン尿の出現に有意に先行することを報告した<sup>14)</sup>. すなわち糖尿病の発症初期においては, 近位尿細管上皮細胞の肥大を伴う機能異常が糸球体の血行動態的な負荷や微量アルブミン尿の出現を引き起こすことが示された. ちなみに腎肥大が腎機能の低下に関連するということは, 最近の他の論文でも確認されている<sup>15)</sup>.

それでは, 糖尿病における糸球体過剰濾過は微量アルブミン尿の出現と関連するか. この問いに答えることは, 発症時期が不明瞭な2型糖尿病では困難であるが, 1型糖尿病についても, 最近, 肯定的な報告<sup>16)</sup>と否定的な報告<sup>17)</sup>があり, 一定の見解に達していない. したがっていずれにせよ微量アルブミンの出現機序として糸球体機能異常のみにその原因を求めることは困難である.

糖尿病において, 近位尿細管上皮細胞は肥大に伴い初期にはアルブミンの再吸収能が増大すると考えられるが, その後, 比較的早い時期に再吸収能の低下が起こることが報告されてきた<sup>18)</sup>. 最近でもRussoらは, 2光子励起方式レーザー走査型顕微鏡を用いた実験から, 1型糖尿病ラットにおいては早期に, アルブミンの糸球体濾過が増加するよりむしろ近位尿細管上皮細胞における再吸収の低下が先行することを示した<sup>19)</sup>. ちなみに彼らは同様の手技を用いて, 正常Munich-Wister

ラットにおいてもアルブミンの糸球体濾過係数は0.034程度であると報告し、従来マイクロパンクチャー法を用いて計測された数値 (<0.001) とは異なる値を算出した<sup>20)</sup>。この算出結果については反論があるが<sup>21)</sup>、ファンコニー症候群患者の尿蛋白量などから、ヒトにおいても1日数グラムのアルブミンが糸球体を濾過することは十分想定される。ましてや“微量”アルブミン尿の排泄レベルにおいては、近位尿細管上皮細胞におけるアルブミンの処理機構の関与は無視できない。

### C. megalin, cubilin

それでは糸球体を濾過したアルブミンは近位尿細管上皮細胞においてどのように処理されるか。まずアルブミンは近位尿細管上皮細胞の管腔側に存在するエンドサイトーシス受容体 megalin および cubilin を介して取り込まれる<sup>22)</sup>。おそらくアルブミンは主に cubilin と結合し、megalin, cubilin 両者の共同作用によってエンドソームに取り込まれると考えられる。その後、アルブミンは megalin, cubilin と解離してリソソームで分解され、基底膜側から分解産物が血管に回収される<sup>23)</sup>。しかし Comper らは、近位尿細管上皮細胞のアルブミンの処理機構においても新説を唱えている。すなわち彼らは、アルブミンは近位尿細管上皮細胞に取り込まれた後、分解されずに基底膜側から血管に回収される経路 (retrieval pathway) と、リソソームで分解されて尿細管腔内に排泄される経路があるとしている (degradation pathway)<sup>3)</sup>。たしかに尿中にはアルブミンの分解産物が検出され、それは一般的なアルブミン尿の検出系ではとらえられないことが知られている。これらの点については今後さらなる検討が期待される。

近位尿細管上皮細胞における megalin, cubilin の機能異常に伴って尿中アルブミン排泄は増加す

る。そこで megalin あるいは cubilin の発現や機能を調節する因子が問題になる。これまでも、糖尿病ラットでは megalin の発現が低下し、それに伴ってアルブミン尿が増加するが、ARB でそれらが回復することが報告されていた<sup>24)</sup>。しかしその詳細な機序は不明であった。私たちは、培養近位尿細管上皮細胞において、1) 高糖条件あるいはインスリンは megalin の発現を増強させること、2) アンジオテンシンIIがAT<sub>1</sub>受容体およびその下流のERK1/2シグナル系を介して megalin の発現を低下させること、3) megalin の発現を調節するインスリンとアンジオテンシンIIの間には互いに拮抗的なクロストークの関係があること、を明らかにした<sup>25)</sup>。In vivo においても高インスリン血症に伴って megalin の機能が增強されたり、あるいはそれに拮抗してアンジオテンシンII作用が優位になることによって腎臓内のインスリン抵抗性が高まり megalin の機能が低下する可能性がありうる。

糖尿病において早期から megalin の機能低下が存在することを示すデータは他にも多い。たとえば最近でも、megalin のリガンドである liver-type fatty acid binding protein (L-FABP) や neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) などの糸球体濾過蛋白の尿中排泄が糖尿病患者で早期から増加するという報告がある<sup>26-28)</sup>。そこで megalin の機能異常を直接評価するために、megalin の尿中排泄量を測定したらどうかという発想が生まれる。Thraillkill らは最近、1型糖尿病患者での検討から、微量アルブミン尿を呈する場合は、呈しない場合に比し、尿中への megalin および cubilin の排泄量が多いと報告した<sup>29)</sup>。しかし私たちが開発した尿中 megalin 排泄量の ELISA 測定系を用いて測定してみると、megalin は尿中に全長型 (量的には少量) と細胞外ドメイン型 (大量) の2つの形態で排泄され、糖尿病性腎症では前者が正常アルブミン尿期から

進行に伴って増加することが見出された (論文準備中)。

## D. Genome-wide association study (GWAS)

GWASなどのゲノム解析の進展に伴って、糖尿病性腎症あるいはCKDの発症に関連する様々な遺伝子が同定されている。それらの遺伝子がコードする分子は、糸球体だけでなく近位尿細管上皮細胞を含む尿細管細胞に発現するものが多く含まれている。Pezzolesiらは1型糖尿病症例におけるGWASでの検討から、糖尿病性腎症の発症には、*FRMD3* (4.1 protein ezrin, radixin, moesin [FERM] domain containing 3), *CARS* (cysteinyI-tRNA synthetase), *CPVL* (serine carboxypeptidase vitellogenic-like), *IRS2* (insulin receptor substrate 2) の4遺伝子領域が関連するとしている<sup>30)</sup>。*FRMD3*, *CARS*はメサンギウム細胞および近位尿細管上皮細胞での発現を認めているが、*CPVL*は近位尿細管上皮細胞での発現が多く、また*IRS2*は近位尿細管上皮細胞におけるインスリンシグナルにおいて重要な役割を担っている。先に2型糖尿病発症との関連が指摘されていた*KNCQ1* (potassium voltage-gated channel, KQT-like subfamily, member1) は、糖尿病性腎症関連遺伝子としても報告されたが、腎臓においては近位尿細管上皮細胞に発現し、Na<sup>+</sup>代謝に関係するとされている<sup>31)</sup>。Maedaらによれば、*ACACB* (acetyl-coenzyme A carboxylase beta) は2型糖尿病における蛋白尿の発症と関連するが、ポドサイトと近位尿細管上皮細胞にその発現を認めるとしている<sup>32)</sup>。さらに彼らは、近位尿細管上皮細胞で*ACACB*を過剰発現させると、IL-6などの炎症性サイトカインが増加するとしている。さらに、ポドサイトと近位尿細管上皮細胞に発現する

*MYH9* (non-muscle myosin heavy chain IIA, NMHC IIA) と糖尿病性腎症との関連も報告された<sup>33)</sup>。また最近、CKDに関連する遺伝子として新規に9つの領域が報告された<sup>34)</sup>。そのなかには、ポドサイトで産生される*VEGFA* (vascular endothelial growth factorA) やポドサイトと尿細管上皮細胞にその発現を認める*DACHI* (dachshund homolog1) などがある。また、*SLC7A9* (solute carrier family7 (cationic amino acid transporter, y+system), member9), *SLC34A1* (solute carrier family34 (sodium phosphate), member1), *DAB2* (disabled homolog2, mitogen-responsive phosphoprotein) は近位尿細管上皮細胞で発現している。ちなみにDab2はmegalinの細胞内ドメインに結合するアダプター蛋白であるが、私たちはさらにDab2と前述のNMHC IIAが結合することでmegalinのエンドサイトーシス機能に関連することを報告した<sup>35)</sup>。以上のデータからも、糖尿病性腎症だけでなく、CKDの発症機序において、糸球体・血管系と尿細管系の両方の機能異常、あるいはそれらの相互関係の破綻が関係している可能性が大きい。

## E. インスリン抵抗性

インスリン抵抗性は糖尿病の成因としてだけでなく、メタボリックシンドロームの主病態として、多くの検討がなされている。メタボリックシンドロームにおいて、インスリン抵抗性を改善すると考えられる治療はすべて微量アルブミン尿を低減させることから、インスリン抵抗性と微量アルブミン尿の関連は深いと考えられる<sup>36)</sup>。インスリン抵抗性と腎臓の関連については、従来、腎臓組織・細胞内におけるインスリンシグナリングの障害が起こるといふよりむしろ、代償性高インスリン血症に伴って尿細管でのNa<sup>+</sup>再吸収が亢進

する、あるいはそれによる高血圧、耐糖能障害、脂質代謝異常などによって腎障害が起こるという機序が想定されてきた。たとえばZhengらは、IRS1およびIRS2ノックアウトマウスの検討から、インスリンによるNa<sup>+</sup>貯留機序として、近位尿細管上皮細胞におけるIRS2を介したNa<sup>+</sup>/重炭酸再吸収の活性化を報告している<sup>37)</sup>。しかし、Tiwariらはインスリン抵抗性を有するZuckerラットにおいて腎臓のインスリン受容体が低下し、それがrosiglitazoneやARBで改善することを報告している<sup>38)</sup>。また前述のように、ポドサイトにおいてもインスリン抵抗性病態の可能性が指摘されている。私たちも、前に述べたように、megalinの発現調節をもとに、近位尿細管上皮細胞におけるインスリンとアンジオテンシンIIの拮抗的なクロストーク関係を報告した<sup>25)</sup>。今後、そのような腎臓内のインスリンシグナルの病態について、さらなる検討が望まれる。なおIRS2については、前述のGWASや、日本人におけるゲノム解析<sup>39)</sup>においても、糖尿病性腎症の発症に関与する可能性が指摘されており、腎臓内を含むIRS2シグナルのどのような異常が糖尿病性腎症あるいは微量アルブミン尿の発症に関連するのか興味もたれる。

## F. ネフロン傷害の不均一性

ネフロンの傷害程度には皮質・髄質の違いによる不均一性があると考えられる。傍髄質糸球体の輸入細動脈は小葉間動脈の起始部または弓状動脈から直接分枝しているため、大動脈圧と大差のない高い圧力に曝されること、また糸球体内圧は正常では50mmHgに保たれているため、その圧較差を収縮により維持する必要があり、より傷害を受けやすいと考えられる。Itoらは、高血圧が持続すると腎臓の中でもまず傍髄質糸球体輸入細動脈が損傷され、その下流の糸球体が傷害されてア

ルブミンが尿中に漏出してくるという仮説を提唱した。すなわち微量アルブミン尿は高い圧力に曝され、緊張度の高い細動脈であるstrain vesselの傷害を反映するとしている(strain vessel仮説)<sup>40)</sup>。これは、尿細管-糸球体フィードバックなどを介して糸球体高血圧をきたしやすい糖尿病における血行動態的な糸球体傷害機序を説明するうえでも注目される。しかし前述のRussoらの報告<sup>19)</sup>によれば、糖尿病モデルでは初期から表層ネフロンにおいても近位尿細管上皮細胞のアルブミン再吸収が低下していることなどから、微量アルブミン尿、すなわち糖尿病初期のネフロン機能異常の機序を説明するうえでは、さらなる検証が必要であると考えられる。

## むすび

糖尿病における微量アルブミン尿の機序に関する最近の知見を、糸球体・血管系と尿細管系(特に近位尿細管上皮細胞)の両面から概説した。糖尿病性腎症の発症機序をこれらの相互関係の障害ととらえると、その後の進展機序も同様にその関係のさらなる破綻として認識することができる。このような病態のとらえ方が糖尿病性腎症の新たな診断・治療法の開発に結びつくことを期待したい。

## 文献

- 1) Nieuwdorp M, Mooij HL, Kroon J, et al. Endothelial glycocalyx damage coincides with microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2006; 55(4): 1127-32.
- 2) Kuwabara A, Satoh M, Tomita N, et al. Deterioration of glomerular endothelial surface layer induced by oxidative stress is implicated in altered permeability of macromolecules in Zucker fatty rats. *Diabetologia*. 2010; 53(9): 2056-65.
- 3) Comper WD, Hilliard LM, Nikolic-Paterson DJ, et al. Disease-dependent mechanisms of albuminuria. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008; 295(6):

- F1589-600.
- 4) Goldberg S, Harvey SJ, Cunningham J, et al. Glomerular filtration is normal in the absence of both agrin and perlecan-heparan sulfate from the glomerular basement membrane. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24(7): 2044-51.
  - 5) Jefferson JA, Shankland SJ, Pichler RH. Proteinuria in diabetic kidney disease: a mechanistic viewpoint. *Kidney Int*. 2008; 74(1): 22-36.
  - 6) Patrakka J, Tryggvason K. New insights into the role of podocytes in proteinuria. *Nature reviews*. 2009; 5(8): 463-8.
  - 7) Mundel P, Reiser J. Proteinuria: an enzymatic disease of the podocyte? *Kidney Int*. 2010; 77(7): 571-80.
  - 8) Lennon R, Pons D, Sabin MA, et al. Saturated fatty acids induce insulin resistance in human podocytes: implications for diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24(11): 3288-96.
  - 9) Zhang H, Schin M, Saha J, et al. Podocyte-specific overexpression of GLUT1 surprisingly reduces mesangial matrix expansion in diabetic nephropathy in mice. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010; 299(1): F91-8.
  - 10) Lennon R, Welsh GI, Singh A, et al. Rosiglitazone enhances glucose uptake in glomerular podocytes using the glucose transporter GLUT1. *Diabetologia*. 2009; 52(9): 1944-52.
  - 11) Ix JH, Sharma K. Mechanisms linking obesity, chronic kidney disease, and fatty liver disease: the roles of fetuin-A, adiponectin, and AMPK. *J Am Soc Nephrol*. 2010; 21(3): 406-12.
  - 12) Bak M, Thomsen K, Christiansen T, et al. Renal enlargement precedes renal hyperfiltration in early experimental diabetes in rats. *J Am Soc Nephrol*. 2000; 11(7): 1287-92.
  - 13) Thomson SC, Deng A, Komine N, et al. Early diabetes as a model for testing the regulation of juxtaglomerular NOS I. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2004; 287(4): F732-8.
  - 14) Zerbini G, Bonfanti R, Meschi F, et al. Persistent renal hypertrophy and faster decline of glomerular filtration rate precede the development of microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2006; 55(9): 2620-5.
  - 15) Rigalleau V, Garcia M, Lasseur C, et al. Large kidneys predict poor renal outcome in subjects with diabetes and chronic kidney disease. *BMC Nephrol*. 11: 3.
  - 16) Magee GM, Bilous RW, Cardwell CR, et al. Is hyperfiltration associated with the future risk of developing diabetic nephropathy? A meta-analysis. *Diabetologia*. 2009; 52(4): 691-7.
  - 17) Ficociello LH, Perkins BA, Roshan B, et al. Renal hyperfiltration and the development of microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32(5): 889-93.
  - 18) Tojo A, Onozato ML, Ha H, et al. Reduced albumin reabsorption in the proximal tubule of early-stage diabetic rats. *Histochem Cell Biol*. 2001; 116(3): 269-76.
  - 19) Russo LM, Sandoval RM, Campos SB, et al. Impaired tubular uptake explains albuminuria in early diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20(3): 489-94.
  - 20) Russo LM, Sandoval RM, McKee M, et al. The normal kidney filters nephrotic levels of albumin retrieved by proximal tubule cells: retrieval is disrupted in nephrotic states. *Kidney Int*. 2007; 71(6): 504-13.
  - 21) Peti-Peterdi J. Independent two-photon measurements of albumin GSC give low values. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009; 296(6): F1255-7.
  - 22) Saito A, Sato H, Iino N, et al. Molecular mechanisms of receptor-mediated endocytosis in the renal proximal tubular epithelium. *J Biomed Biotechnol*. 2010; 2010: 403272.
  - 23) Nielsen R, Christensen EI. Proteinuria and events beyond the slit. *Pediatr Nephrol*. 2010; 25(5): 813-22.
  - 24) Tojo A, Onozato ML, Kurihara H, et al. Angiotensin II blockade restores albumin reabsorption in the proximal tubules of diabetic rats. *Hypertens Res*. 2003; 26(5): 413-9.
  - 25) Hosojima M, Sato H, Yamamoto K, et al. Regulation of megalin expression in cultured proximal tubule cells by angiotensin II type 1A receptor and insulin-mediated signaling cross talk. *Endocrinology*. 2009; 150(2): 871-8.
  - 26) Nielsen SE, Sugaya T, Tarnow L, et al. Tubular and glomerular injury in diabetes and the impact of ACE inhibition. *Diabetes Care*. 2009; 32(9): 1684-8.
  - 27) Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolino G, et al.

- Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early biomarker of nephropathy in diabetic patients. *Kidney Blood Press Res.* 2009; 32(2): 91-8.
- 28) Kuwabara T, Mori K, Mukoyama M, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels reflect damage to glomeruli, proximal tubules, and distal nephrons. *Kidney Int.* 2009; 75(3): 285-94.
- 29) Thrailkill KM, Nimmo T, Bunn RC, et al. Microalbuminuria in type 1 diabetes is associated with enhanced excretion of the endocytic multiligand receptors megalin and cubilin. *Diabetes Care.* 2009; 32(7): 1266-8.
- 30) Pezzolesi MG, Poznik GD, Mychaleckyj JC, et al. Genome-wide association scan for diabetic nephropathy susceptibility genes in type 1 diabetes. *Diabetes.* 2009; 58(6): 1403-10.
- 31) Ohshige T, Tanaka Y, Araki S, et al. A single nucleotide polymorphism in *KCNQ1* is associated with susceptibility to diabetic nephropathy in Japanese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2010; 33(4): 842-6.
- 32) Maeda S, Kobayashi MA, Araki S, et al. A single nucleotide polymorphism within the acetyl-coenzyme A carboxylase beta gene is associated with proteinuria in patients with type 2 diabetes. *PLoS Genetics.* 2010; 6(2): e1000842.
- 33) Freedman BI, Hicks PJ, Bostrom MA, et al. Non-muscle myosin heavy chain 9 gene *MYH9* associations in African Americans with clinically diagnosed type 2 diabetes mellitus-associated ESRD. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24(11): 3366-71.
- 34) Kottgen A, Pattaro C, Boger CA, et al. New loci associated with kidney function and chronic kidney disease. *Nature Genetics.* 2010; 42(5): 376-84.
- 35) Hosaka K, Takeda T, Iino N, et al. Megalin and nonmuscle myosin heavy chain IIA interact with the adaptor protein Disabled-2 in proximal tubule cells. *Kidney Int.* 2009; 75(12): 1308-15.
- 36) Agrawal V, Shah A, Rice C, et al. Impact of treating the metabolic syndrome on chronic kidney disease. *Nature Reviews.* 2009; 5(9): 520-8.
- 37) Zheng Y, Yamada H, Sakamoto K, et al. Roles of insulin receptor substrates in insulin-induced stimulation of renal proximal bicarbonate absorption. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16(8): 2288-95.
- 38) Tiwari S, Halagappa VK, Riaz S, et al. Reduced expression of insulin receptors in the kidneys of insulin-resistant rats. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18(10): 2661-71.
- 39) Maeda S, Araki S, Babazono T, et al. Replication study for the association between four Loci identified by a genome-wide association study on European American subjects with type 1 diabetes and susceptibility to diabetic nephropathy in Japanese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2010; 59(8): 2075-9.
- 40) Ito S, Nagasawa T, Abe M, et al. Strain vessel hypothesis: a viewpoint for linkage of albuminuria and cerebro-cardiovascular risk. *Hypertens Res.* 2009; 32(2): 115-21.



Annual Review <sup>じんぞう</sup>腎臓 2011 ©

---

発行 2011年 1月25日 初版 1刷

編集者 <sup>とみのり</sup>富野康日己  
<sup>かしら</sup>柏原直樹  
<sup>なり</sup>成田一衛

発行者 株式会社 中外医学社  
代表取締役 青木 滋

〒162-0805 東京都新宿区矢来町 62  
電話 03-3268-2701 (代)  
振替口座 00190-1-98814 番

---

印刷 / 東京リスマチック (株) < HI・YT >  
製本 / 田中製本 (株) Printed in Japan  
ISBN978-4-498-12472-1

**JCOPY** < (社) 出版者著作権管理機構 委託出版物 >

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。  
複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構  
(電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.  
or.jp) の許諾を得てください。