



Keywords

慢性腎臓病  
IgA 腎症  
ガラクトース欠損 IgA1-  
IgG 複合体  
糖尿病性腎症  
透析治療  
透析アミロイドーシス  
 $\beta_2$ -m 吸着カラム

## 慢性腎臓病と透析医療 ～研究の歩みから腎の再生医療に向けて

*Chronic kidney disease and dialysis therapy : Progress in research, and the view to regenerative medicine*

成田 一衛<sup>1)</sup> 斎藤 亮彦<sup>2)</sup> 下條 文武<sup>1)</sup>

1) 新潟大学大学院医歯学総合研究科 腎・膠原病分野  
2) 新潟大学大学院医歯学総合研究科 機能分子医学講座

### Summary

According to the national survey by the Japanese Society for Dialysis Therapy, the number of patients on chronic dialysis treatment in our country was reported to be 297,126 at the end of December 2010, and the annual increase was 6,465. Now, the ratio of the dialysis patient per population in our country is the world's No.1, and the number of long-term dialysis patients is remarkably increasing. The recent feature of dialysis patients is their high age and the increase of diabetic nephropathy as well as IgA nephropathy as the cause of end stage renal disease (ESRD). Thus, although dialysis therapy has progressed and spread to even at the general practice level and medical treatment, on the other hand, the serious issues in respect of medical economics is brought about. Moreover, by the present principle of the medical treatment for ESRD, there is still a limit of being no more than a partial compensation of true renal function. Therefore, the correspondence from a novel viewpoint to the chronic kidney disease (CKD) came to attract attention.

We would like to consider this review as an aid for promoting research progress in the regenerative medicine in the field of nephrology.

Narita, Ichiei<sup>1)</sup> / Saito, Akihiko<sup>2)</sup> / Gejyo, Fumitake<sup>1)</sup>

1) Division of Clinical Nephrology and Rheumatology, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

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

E-mail : gejyo@med.niigata-u.ac.jp

## はじめに

日本透析医学会の集計によれば、わが国の慢性透析患者数は2010年12月末時点で297,126人にのぼり、前年より6,465人の増加をみている。現在、わが国における人口当たりの透析患者の比率は世界一であり、10年以上の透析歴をもつ患者数(76,175人)は全体の25.6%を占め、長期透析患者が著しく増加している。近年の特徴は、患者の平均年齢が66.2歳の高齢化にあることと、糖尿病性腎症が透析導入患者の43.5%を占め、慢性腎炎を超えて第一位の原因疾患に増加している。このように、透析治療は一般診療の上で重要な医療にまで進歩・普及したが、一方では医療経済面での深刻な課題をもたらしている。また、現在の透析治療の原理では、依然として真の腎機能の代償には及ばないという限界がある。したがって、透析導入の予備軍となる慢性腎臓病(chronic kidney disease: CKD)に対する新たな視点からの対応が注目されるようになった。

CKDの概念は当初米国において生まれ、直ちに欧州、日本を含むアジア諸国へと広まった。その背景には、以下に述べる世界的に共通する問題の認識による。すなわち、①透析や移植を要する末期腎不全患者数が世界的に顕著に増加したことによる、医療経済上の大きな圧迫要因となっていること。②CKDが末期腎不全への進行リスクであるばかりでなく、心血管疾患の強力な発症リスクであること。③CKDの有病率が现阶段でも予想以上に高く、今後も増加することがあること。これらが背景となり、CKDの重要性とその対策が国家的重点課題に位置付けられるようになった。

本稿では、近年のCKDならびに透析治療の研究の進歩を概説することにより、今後の腎臓病研究分野における再生医療の進歩の一助としたい。

## 慢性腎臓病

CKDの定義は以下の①、②である。①3ヵ月間以上腎障害が機能的または形態的に持続する病態で糸球体濾過値(glomerular filtration rate: GFR)低下は問題にしない。その診断法として腎生検または臨床マーカー(血液や尿検査あるいは画像診断)を用いる。あるいは、②3ヵ月間以上にわたる換算推定GFR(eGFR)が $60\text{ mL/min/1.73m}^2$ 未満が続いている。

腎糸球体は、血管内皮細胞、基底膜、たこ足細胞(上皮細胞足突起)からなる糸球体係蹄、それら糸球体毛細血管を束ねるメサンギウム細胞とメサンギウム基質、そしてそれらを包むボウマン嚢、ボウマン嚢上皮細胞から構成され、複雑な立体構造をもつ(図1)。正常では左右200万個の糸球体で毎分1,000mLの血流(約

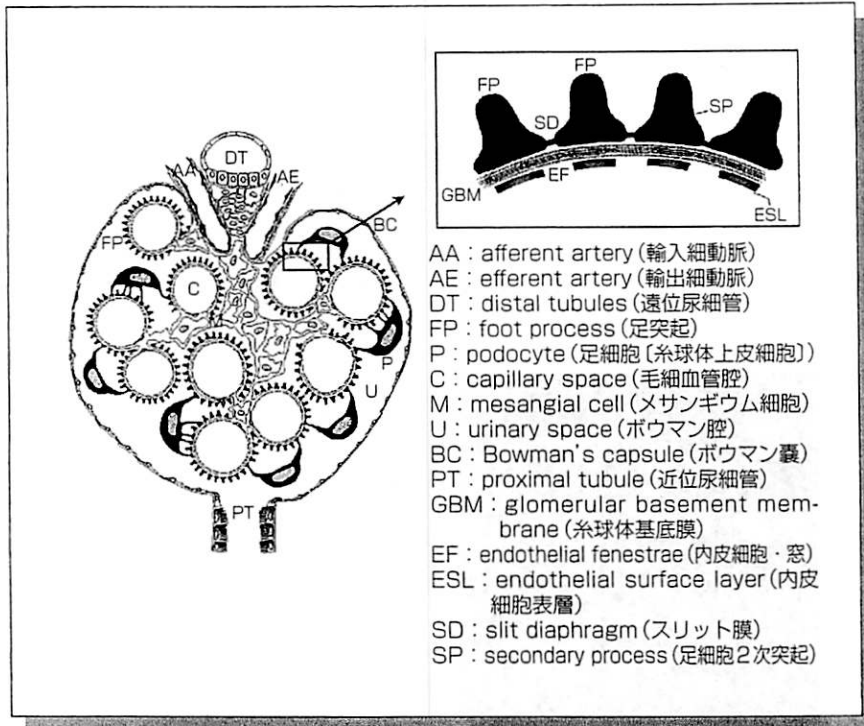


図1 腎糸球体の構造

500mL/分の血漿)を受け、分子量と電荷による選択的な濾過が、100mL/分(150L/日)の速さで行われている。また腎尿細管ではさまざまな分子の再吸収や分泌が能動的または受動的に行われているが、それぞれのセグメントで全く異なる複雑な動態を示す。現在のところ、細胞レベルから再生して構造的・機能的に完成した腎臓を創る技術は研究途上にあると思われる。一方iPS細胞を用いて個々の細胞に分化させることは可能となっており、その技術自体が研究レベルではあるが、今後の進展は大いに期待される<sup>1)</sup>。

原発性腎疾患は、本来は病理形態学的概念であり、メサンギウム基質ならびに細胞増殖を示す糸球体を病変部とする疾患と定義される。しかし、一方では臨床的症状に基づく病態や全身疾患、遺伝疾患からの概念も一般的に用いられ、現在では病理形態学的概念と臨床的概念とからの疾患概念が混在している。以下に、慢性腎不全の原因として主な2つの腎疾患であるIgA腎症と糖尿病性腎症を取り上げて、研究の進歩を中心に述べる。

## 1 IgA腎症

慢性糸球体腎炎は、CKDの代表的な原因疾患であり、単年度での透析導入は糖

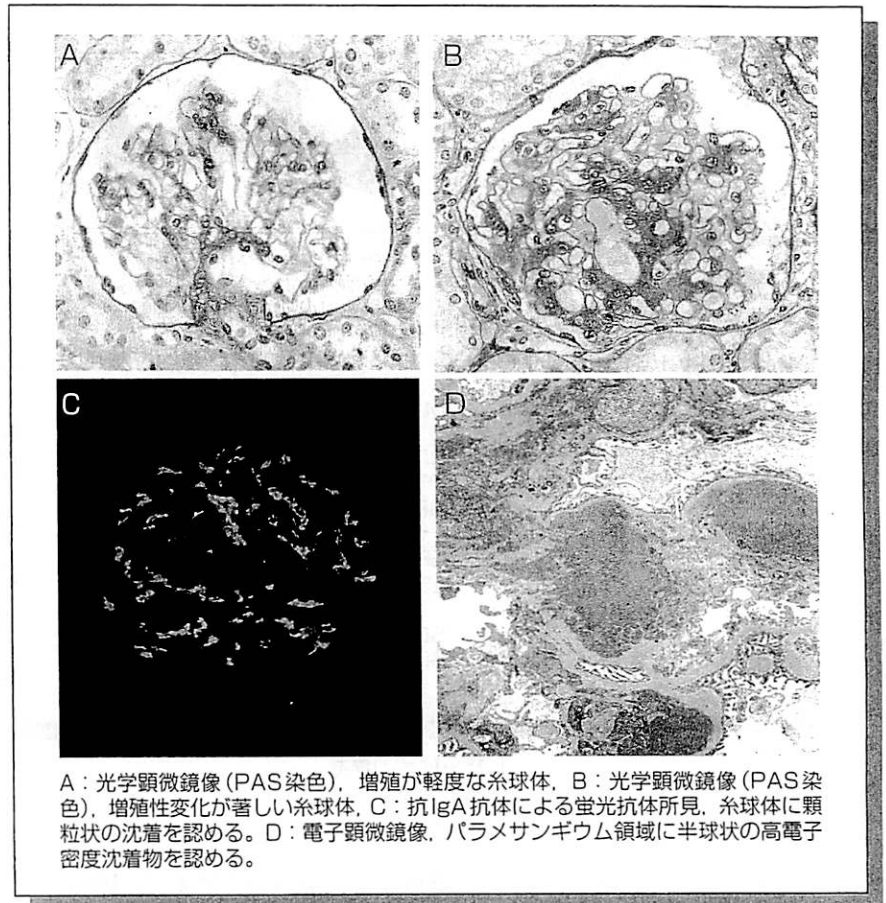


図2 IgA腎症の腎生検組織像 (→巻末Color Gravure 参照)

尿病性腎症に次いで第2位であり、27%を占める。慢性糸球体腎炎の中でも最も頻度が高いIgA腎症は、腎糸球体メサンギウム領域のIgAの沈着を特徴とし、メサンギウム細胞の増殖とメサンギウム基質の増加を伴うメサンギウム増殖性糸球体腎炎である(図2)。約20年の経過で30～40%が腎不全に進行する<sup>2)</sup>。わが国におけるIgA腎症患者の男女比は1.03、腎生検時の年齢は10～20歳と35～45歳にピークがある。本症診断の契機は約70%が学校や職場での尿所見異常によるものであり、肉眼的血尿が11.5%と続く。孤発例が大半を占めるが、家族性発症も存在する。また、日本を含むアジア諸国やフランス、イタリア、スペインに高頻度にみられる特徴がある。しかし、アフリカ系人種では発症頻度が少ないなど、明らかな人種差が認められる。したがって、何らかの遺伝的な要因が疾患感受性に影響を及ぼしていると考えられており、GWAS(Genome-Wide Association Study)や次世代シーケンサーなどの最近の技術を応用した多くの研究が進行しつつある<sup>3)</sup>。

慢性腎臓病と透析医療～研究の歩みから腎の再生医療に向けて

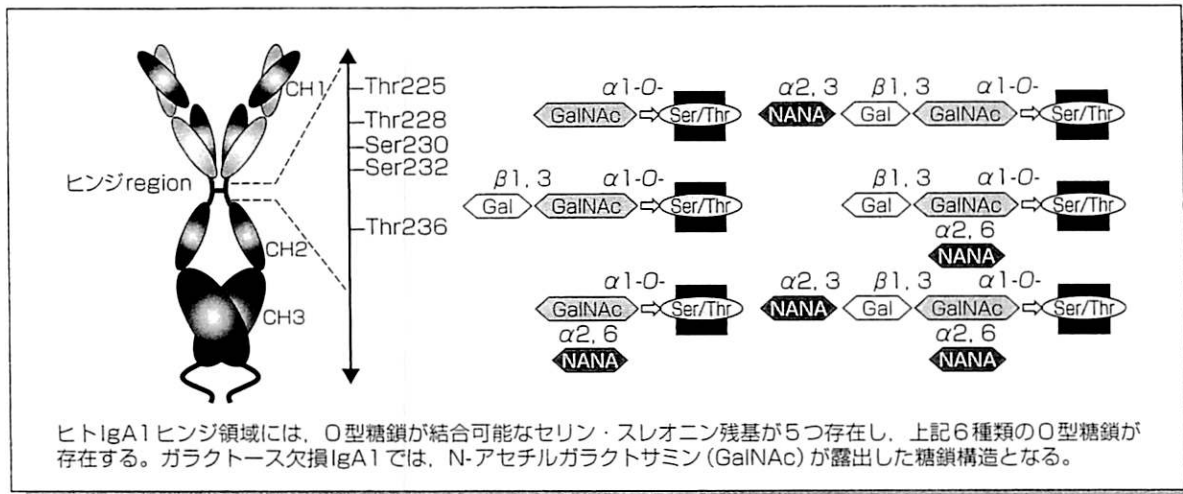


図3 ヒトIgA1 ヒンジ領域O型糖鎖の構造

一方、最近、本症の発症にはIgA1のヒンジ部分に結合するO型糖鎖が深く関与していることが明らかにされてきた<sup>4)</sup>(図3)。すなわちIgA1分子のO型糖鎖の合成が不完全でガラクトースを欠損し、N-アセチルガラクトサミンが露出したO型糖鎖をもつIgA1が、IgA腎症患者の血清ならびに糸球体に優位に存在することが報告されており、露出したN-アセチルガラクトサミン側鎖に対してIgGタイプの抗体が産生されて免疫複合体を形成したり、あるいはIgA1同士で多量体を形成したりしてメサンギウム領域に沈着するメカニズムが想定されている<sup>5)</sup>。このIgAがメサンギウム領域に沈着する機序としては、IgAに対する受容体の存在や、pinocytosis、荷電などが複雑に関係していると考えられる。

**発症機序 (IgA沈着のメカニズム) :** IgA腎症の発症には、IgAがメサンギウム領域に沈着し、メサンギウム細胞に細胞増殖シグナルを伝えるメカニズムが想定される。IgAの沈着メカニズムとして、これまでいくつかの報告があり、ウイルス抗原(EB、アデノ、単純ヘルペスなど)、細菌抗原(ヘモフィルスパラインフルエンザなど)、食物抗原(グルテン、グリアジン、大豆など)、自己抗原などさまざまな候補物質を抗原とする抗原抗体複合体が循環血液中に形成され、糸球体内に沈着するという仮説もあるが、実際に抗原が糸球体に検出された例は乏しいことから、抗原抗体複合体非依存的に、IgA-IgG複合体、IgA-可溶性Fc $\alpha$ 受容体複合体や、IgA自体が多量体を形成して沈着するというメカニズムが提唱されている。以下にIgAが糸球体に沈着する機序に焦点を絞って、最近の研究を紹介する。

1) ガラクトース欠損IgA1-IgG複合体

ガラクトース欠損IgA1とIgGの複合体がIgA患者血清中存在することは以前

から報告されており<sup>6)</sup>、さらにSuzukiらにより、IgA腎症の患者血清中にはガラクトース欠損IgA1に対する特異的IgG抗体が、他の腎疾患患者や健常人と比較して有意に増加し、その分子生物学的なメカニズムとしてIgG重鎖可変領域の相補性決定領域3における特異的なアミノ酸変異が報告されている<sup>7)</sup>。しかし、腎症患者の腎生検標本で実際にメサンギウム領域にIgGの沈着を認めるのは全IgA腎症症例の約6割であり、ガラクトース欠損IgA1-IgG複合体以外にIgA1が沈着するメカニズムが存在すると考えられる。

#### 2) IgA-可溶性Fc $\alpha$ 受容体複合体

IgA腎症患者血清において、IgAとFc $\alpha$ 受容体の細胞外領域に相当する可溶性Fc $\alpha$ 受容体との複合体が検出されたとする報告があり、さらにヒトFc $\alpha$ 受容体トランスジェニックマウスを使った解析では、同マウス血清中に可溶性Fc $\alpha$ 受容体が生成され、メサンギウム領域へのIgA沈着を生じ、腎炎を自然発症することが報告されている<sup>8)</sup>。しかし、マウスIgAはヒトIgA1と異なり、ヒンジ領域にO型糖鎖をもたないことから、この疾患モデルにおいてはIgA1ヒンジ領域の糖鎖異常の関与はないと推察される。

#### 3) ガラクトース欠損IgA1多量体

IgA腎症患者の糸球体に沈着するIgAは、ガラクトース欠損IgA1の多量体として存在することも明らかにされている。このガラクトース欠損IgA1はその糖鎖構造により、外来抗原なしに多量体を形成しやすく、かつ細胞外基質蛋白への沈着が促進されているという性質をもち、メサンギウム領域へ沈着するメカニズムを説明しうると考えられる。特に細胞外基質蛋白への親和性に関しては、シアル酸欠損IgA1ならびにN-アセチルガラクトサミン欠損IgA1と比較し、ガラクトース欠損IgA1が最も高い親和性を示すことから、シアル酸のもつ陰性荷電の消失による親和性の増加だけではなく、N-アセチルガラクトサミンという特異的分子が最外殻に存在することが必要であることが推察される。

#### 4) IgA-フィブロネクチン複合体

IgA腎症患者血清中にIgA-フィブロネクチン複合体が認められ、さらにフィブロネクチンに結合してIgA-フィブロネクチン複合体生成を阻害する作用のあるウテログロビンを遺伝的に欠損したマウスでは、IgA腎症の自然発症がみられることから、IgAがフィブロネクチンと複合体を形成してメサンギウム領域に沈着する機序が提唱されている<sup>9)</sup>。しかし実際には、IgA腎症患者の血清中にはウテログロビンがむしろ増加しており、またIgA-フィブロネクチン複合体が血清中に存在してもメサンギウム領域に沈着しない例も多く存在し、ウテログロビンならびにIgA-フィブロネクチン複合体の関与はいまだ議論のあるところである。

以上、IgA腎症におけるメサンギウム細胞上のIgA受容体ならびにIgA沈着のメカニズムにつき、最近の知見について概説した。IgA1分子の糖鎖異常がIgA腎

## 慢性腎臓病と透析医療～研究の歩みから腎の再生医療に向けて

症発症のカギを握っていることはこれまでの研究で明らかにされてきたが、その下流に位置するメサンギウムへの沈着機構についてはいまだ未解明な部分が多く、今後の研究が進むことによって、再生医学からの研究を進展させるものと期待される。

## 2 糖尿病性腎症の発症・進展機序

前述のように、糖尿病性腎症はわが国において慢性腎不全(透析導入)の第一位を占める重要な原因疾患であり、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。

そのようなバイオマーカーを開発するためには、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理解が重要である。さまざまな研究が行われているが、糖尿病性腎症は(あるいはその他の多くのCKD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捉えることができる。尿細管・間質の傷害は、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なる。特に近位尿細管上皮細胞(proximal tubular epithelial cell: 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(遠位系尿細管)に影響を及ぼすと考えられる。

筆者らは前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)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、アルブミンを含むさまざまな糸球体濾過蛋白の再吸収・代謝に関わっている(図4)。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といえる<sup>10)</sup>。また、メガリンを介してadvanced glycation endproducts (AGE)などの病的分子の取り込み・代謝も行われ<sup>11)</sup>、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を示唆されている<sup>12)</sup>。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。我々は培養PTECにおいて、メガリンの発現と機能がアンジオテンシン

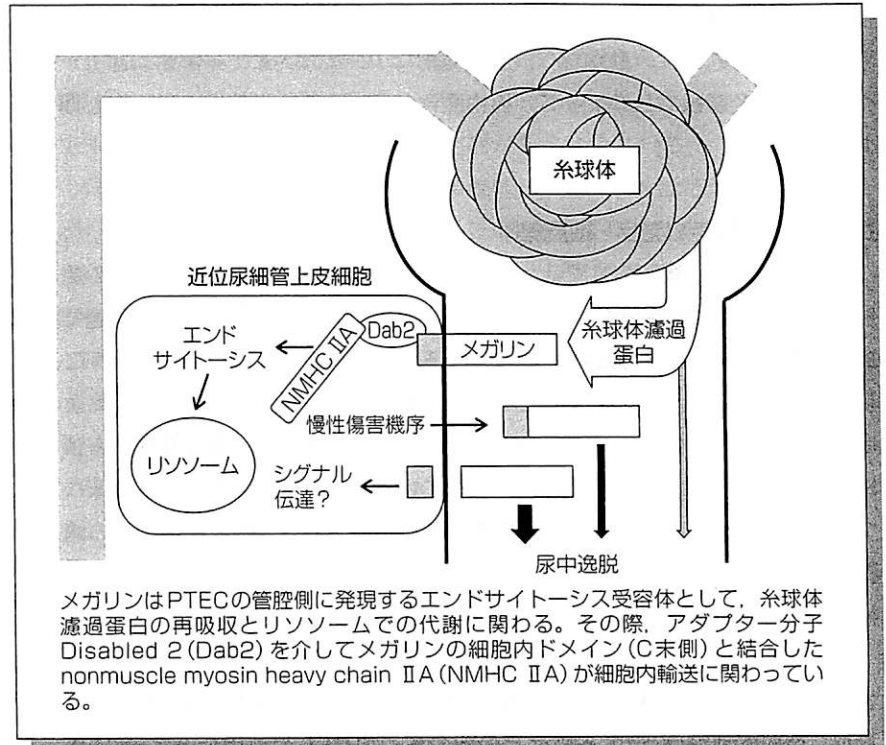


図4 近位尿細管上皮細胞 (PTEC) におけるメガリンの役割

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<sup>13)</sup>、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。

糖尿病性腎症と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の発症に関連するさまざま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>14)</sup>。*FRMD3*, *CARS*はメサンギウム細胞およびPTECでの発現を認めているが、*CPVL*はPTECでの発現が多く、また*IRS2*はPTEC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



## 慢性腎臓病と透析医療～研究の歩みから腎の再生医療に向けて

subfamily, member 1) 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PTECに発現し、 $\text{Na}^+$ 代謝に関係するとされている<sup>15)</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PTECにその発現を認めるとしている<sup>16)</sup>。さらに、ポドサイトとPTECに発現するMYH9 (non-muscle myosin heavy chain II A: NMHC II A) と糖尿病性腎症との関連も報告された<sup>17)</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>18)</sup>。その中のDAB2 (disabled homolog 2, mitogen-responsive phosphoprotein) はPTECで発現している。ちなみにDab2はメガリンの細胞内ドメインに結合するアダプター蛋白であるが、我々はDab2と前述のNMHC II Aが結合することでメガリン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>19)</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。

インスリン抵抗性あるいはメタボリックシンドロームと腎障害：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である。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アルブミン尿の関連は深いと考えられる<sup>20)</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うよりむしろ、代償性高インスリン血症に伴って尿細管での $\text{Na}^+$ 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 $\text{Na}^+$ 貯留機序として、PTECにおけるIRS2を介した $\text{Na}^+$ /重炭酸再吸収の活性化を報告している<sup>21)</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>22)</sup>。我々も、メガリンの発現調節をもとに、PTEC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>23)</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<sup>24)</sup>、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アルブミン尿の発症に関連するのか興味もたれる。

糖尿病性腎症の新しい治療薬の候補：現在、特発性肺線維症において使用されて

いる抗線維化薬 pirfenidone<sup>24)</sup>や酸化ストレス応答の遺伝子発現を司る転写因子 Nrf2の活性化薬 bardoxolone methyl<sup>25)</sup>などが新しい治療薬の候補として検討されている(第Ⅱ相)。

### 透析療法の進歩

末期腎不全に対する腎代替治療としての透析療法は、わが国では1970年頃に産声をあげた。1956年にKolffが、セロファンチューブ2袋を渦巻き状に芯に巻いた twin coil 透析器を作製したのに端を発した透析治療(人工腎)は、1960年には、Kiil がセロファン膜をサンドウィッチ状に挟んだ4層の平板型の透析器を考案し、Scribnerらが2層タイプのクプロファン膜に改良した。このタイプの透析治療が、1970年初め頃よりわが国に導入されたが、1970～1980年の間に、わが国の透析治療の基盤ともいえるディスポ型ダイアライザー、透析監視装置、ブラッドアクセス、水処理などの改良研究が急速に進んだ。1996年にスタートした世界的統計調査DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study)は、米・欧・日で実施され、慢性透析患者における血液透析患者の治療内容とその結果に関する、国際的な大規模アウトカム研究である。Phase Iの結果、わが国の透析治療による粗死亡率が著しく低いことが実証された。すなわち、日本の死亡に対する相対危険度を基準(=1.0)とした場合、欧州では2.5倍、米国では3.8倍であり、入院に対するリスクも日本が著しく低いことが示された。DOPPS研究は、国際的視点から、わが国の透析治療レベルが優位であることを裏付けるものになった。

一方、長期透析患者が増えるに伴って、合併症を克服することが大きな課題になった。1980年頃からは、特に透析歴10年以上の長期透析に合併する新たな骨関節症がアミロイド沈着に起因することからその成因解明が注目されていた<sup>26)</sup>。筆者らにより、1985年この透析アミロイドーシスの原因物質を $\beta_2$ -ミクログロブリン( $\beta_2$ -m)と生化学的に同定したことから<sup>26)~28)</sup>、 $\beta_2$ -mの除去能が高いhigh-flux膜透析器の開発・改良へと技術研究が大きくシフトした。1985年以後は、わが国と欧州においては、 $\beta_2$ -mの除去に関わるhigh-flux膜への関心が早期に高まった。米国では遅れること10年、high-flux膜への関心も高まり、世界的に透析アミロイドーシスへの予防的視点からhigh-flux膜透析器が普及したのである。

#### 1 透析合併症の変遷と治療対策

透析治療の黎明期には、不均衡症候群、心外膜炎、シャント感染、敗血症、結核、EOG関連好酸球増加症、腎性貧血に対する輸血、関連して起こるウイルス肝炎などととも、掻痒症を含む皮膚疾患、栄養障害、睡眠障害やうつ状態などの精神・心理学的問題もQOL低下を招く合併症として立ち塞がった。しかし、遺伝

## 慢性腎臓病と透析医療～研究の歩みから腎の再生医療に向けて

子組み換えヒトエリスロポエチン製剤の登場などによりこれら合併症対策は著しく進歩した。

最近の透析患者の死亡原因は、心不全や脳血管障害、心筋梗塞が大部分を占めているが、このことは、透析患者には動脈硬化促進が根底にあると理解される。前述のように透析歴10年以上の長期透析患者では、副甲状腺機能亢進症とともに透析アミロイドーシスの発症が高頻度であることが注目される合併症となった。

## 2 長期透析と透析アミロイドーシス

透析アミロイドーシスは透析治療が普及し、10～15年以上の長期透析患者が出始めた1980年代に初めて発見された新しいタイプのアミロイドーシスである。すなわち、本症は近代透析治療の進歩によって初めて出現した疾患である。この新しいタイプのアミロイドーシスは、長期透析患者の増加とともに、骨・関節滑膜を侵し、手根管症候群や骨嚢胞などの特異な骨・関節症を引き起こす深刻な透析合併症に位置付けられてきた(図5)。腎機能が正常であれば、血中 $\beta_2$ -mのほとんどが糸球体で濾過され、その99.9%は尿細管で再吸収を受け分解代謝されている。しかし、透析患者ではこの過程が障害され、 $\beta_2$ -mが体内に蓄積する。本症の発症に最も大きな要因は、長期にわたる $\beta_2$ -mの体内蓄積が引き金となってアミロイド沈着が起こってくると考えられる。しかし、本症の発症には $\beta_2$ -mの体内蓄積に加えて、他の要因も必須と考えられている(図6)。

これまでの研究により、本症の発症リスクとして、①血中の $\beta_2$ -m濃度が高い、



図5 長期透析患者の大腿骨頸部に出現した透析アミロイドーシスの骨嚢胞(透亮像)

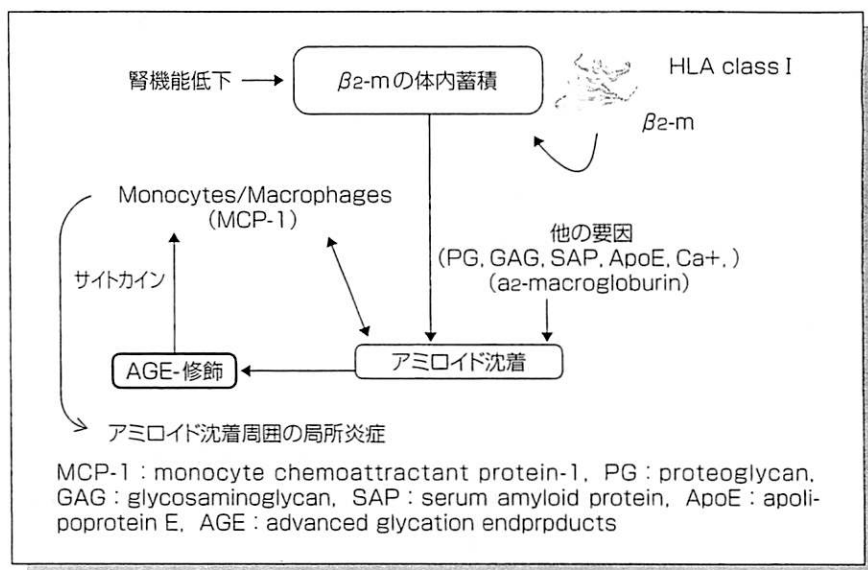


図6 透析アミロイドーシスの発症機序

②透析期間が長い, ③年齢が高い, ④透析膜の生体適合性が不良, あるいは $\beta_2$ -m除去機能がない, ⑤透析液の純度が低い, ⑥アポリポ蛋白E4遺伝子を有すること。そして, 骨・関節症の病態形成には, ⑦アミロイド蛋白のAGE修飾が関与することなどが, 明らかにされた。

当然のことであるが, 本合併症の治療法対策としては, アミロイド前駆蛋白である $\beta_2$ -mを血中から積極的に除去する各種の血液浄化法が検討されてきた。 $\beta_2$ -mを効率よく除去する目的で, 直接血液灌流型の $\beta_2$ -m吸着器リクセル<sup>®</sup>が, わが国の鐘淵化学研究所(KANEKA Co. Ltd., Osaka)から開発され, 1996年にはわが国では保険収載され, 広く臨床応用されている。

### 3 $\beta_2$ -m吸着器療法(図7)

血中 $\beta_2$ -m除去法の新たな治療手段として開発された $\beta_2$ -m吸着カラム(リクセル<sup>®</sup>)は, 当初の大容量(S-35)から, 最近は中小サイズ(S-25, S-15)のものが臨床に導入されている。この吸着器は表面細孔による分子ふるい効果と疎水性アフィニティによる $\beta_2$ -m選択性をもっている。すでに, ポリスルホン透析膜を対照群とするコントロールスタディ( $\beta$  MACS)の結果, 臨床的有効性が明らかにされている。ポリスルホン透析膜を対照群とする2年間の臨床スタディにより, 痛み・こわばり・日常生活動作(activity of daily living: ADL)の項目で, リクセル<sup>®</sup>併用群では有意に症状の改善を認め, 治療効果が明らかにされた。リクセル<sup>®</sup>は, 血中から $\beta_2$ -mを効率よく吸着除去するようにデザインされた新しい透

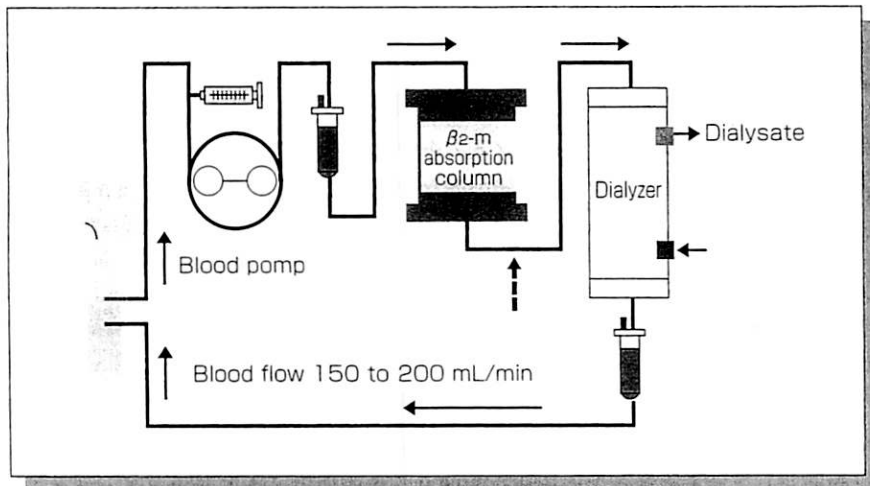


図7  $\beta_2$ -m吸着カラム併用の透析治療の血液回路

析アミロイドーシス治療法のツールである<sup>29)</sup>。

日本透析医学会統計調査委員会の集計によると、2010年末時点において11年ぶりに透析アミロイドーシスの現況を手根管症候群の既往の有無について調査をした。その結果、有効回答の4.3%に手根管開放術の既往が認められ、前回調査(1999年)の5.5%より低下していた。手根管開放術既往あり患者の割合は、透析期間が長期になるほど増加し、透析歴20～25年で23.2%、25年以上で51.5%であった。1999年の調査では透析歴20～25年で48.0%、25年以上で70.8%であり、長期透析患者の手根管開放術の既往は大きく減少していることが明らかにされた。

透析治療の進歩と普及は腎不全患者に大きな福音をもたらした。長期透析患者に合併する透析アミロイドーシスは、当初は、近代透析医療の影ともいえる克服困難な合併症であると考えられたが、本合併症に対しても解明への研究が進み、近年の治療対策が功を奏しつつあると考えられる。特に、この分野におけるわが国からの治療法の改善策への貢献は大きいと評価されている。

このような透析治療の進歩にもかかわらず、透析患者には、いまだ完全には避けることができない特有な合併症が起こることは事実である。このことから、腎移植の普及とともに腎再生医療への期待は大きい。

#### 4 腎再生の可能性

現時点においては、移植可能な腎臓をまるごと再生させるような技術を開発するのは、非現実的であると言わざるを得ない。しかし、腎臓の機能を部分的に再生あるいは代償させることは比較的現実的な目標と思われる。我々は、腎不全において $\beta_2$ -mなどの尿毒素蛋白の代謝を代償させるための細胞治療のモデルの開

発を試みた。すなわち、我々は前述のメガリン( $\beta_2$ -mのエンドサイトーシス受容体)を発現する細胞を皮下組織に移植することにより、メガリンを介して血液中の尿毒素蛋白を代謝する基本システムを構築した<sup>30)</sup>。正常腎が有するさまざまな機能を発揮する細胞治療などのシステムの安全性と効率を高めることができれば、保存期腎不全における残存腎機能の温存や透析療法の短縮化に役立つ可能性がある。

### おわりに

近年の腎臓病研究の主な進歩について概説した。20世紀の臨床医学は、個々の疾患に対する遺伝的、あるいは環境的な要因による発症・進展機序を分子レベルで解明し、それを踏まえた治療法の開発と臨床応用が大きな成果を上げてきた。その頂点ともいえるのがゲノム配列の解明であり、21世紀における分子創薬や再生医学などにつながっている。今日の腎臓の再生医学からの臨床応用への道のりは長いかもしれない。しかし、前述したように腎臓構成細胞を*in vitro*で個々に分化させる技術は確立しつつあり、それらを使った病態解明や薬剤応答性の研究が急速に進む可能性が高く、その点での臨床への貢献が期待される。

### 文献

- 1) Osafune K : In vitro regeneration of kidney from pluripotent stem cells. *Exp Cell Res* **316** : 2571-2577, 2010
- 2) Donadio JV, Grande JP : IgA nephropathy. *N Engl J Med* **347** : 738-748, 2002
- 3) Gharavi AG, Kiryluk K, Choi M, et al : Genome-wide association study identifies susceptibility loci for IgA nephropathy. *Nat Genet* **43** : 321-327, 2011
- 4) Narita I, Gejyo F : Pathogenetic significance of aberrant glycosylation of IgA1 in IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol* **12** : 332-338, 2008
- 5) Tomana M, Novak J, Julian BA, et al : Circulating immune complexes in IgA nephropathy consist of IgA1 with galactose-deficient hinge region and antiglycan antibodies. *J Clin Invest* **104** : 73-81, 1999
- 6) Tomana M, Matousovic K, Julian BA, et al : Galactose-deficient IgA1 in sera of IgA nephropathy patients is present in complexes with IgG. *Kidney Int* **52** : 509-516, 1997
- 7) Suzuki H, Fan R, Zhang Z, et al : Aberrantly glycosylated IgA1 in IgA nephropathy patients is recognized by IgG antibodies with restricted heterogeneity. *J Clin Invest* **119** : 1668-1677, 2009
- 8) Launay P, Grossetete B, Arcos-Fajardo M, et al : Fc $\alpha$  receptor (CD89) mediates the development of immunoglobulin A (IgA) nephropathy (Berger's disease). Evidence for pathogenic soluble receptor-IgA complexes in patients and CD89 transgenic mice. *J Exp Med* **191** : 1999-2009, 2000
- 9) Zhang Z, Kundu GC, Yuan CJ, et al : Severe fibronectin-deposit renal glomerular disease in mice lacking uteroglobin. *Science* **276** : 1408-1412, 1997

## 慢性腎臓病と透析医療～研究の歩みから腎の再生医療に向けて

- 10) Motoyoshi Y, Matsusaka T, Saito A, et al : Megalin contributes to the early injury of proximal tubule cells during nonselective proteinuria. *Kidney Int* **74** : 1262-1269, 2008
- 11) Saito A, Nagai R, Tanuma A, et al : 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
- 12) Biemesderfer D : Regulated intramembrane proteolysis of megalin: linking urinary protein and gene regulation in proximal tubule? *Kidney Int* **69** : 1717-1721, 2006
- 13) 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* **150** : 871-878, 2009
- 14) Pezzolesi MG, Poznik GD, Mychaleckyj JC, et al : Genome-wide association scan for diabetic nephropathy susceptibility genes in type 1 diabetes. *Diabetes* **58** : 1403-1410, 2009
- 15) 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* **33** : 842-846, 2010
- 16) 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 Genet* **6** : e1000842, 2010
- 17) 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* **24** : 3366-3371, 2009
- 18) Köttgen A, Pattaro C, Böger CA, et al : New loci associated with kidney function and chronic kidney disease. *Nat Genet* **42** : 376-384, 2010
- 19) 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* **75** : 1308-1315, 2009
- 20) Agrawal V, Shah A, Rice C, et al : Impact of treating the metabolic syndrome on chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* **5** : 520-528, 2009
- 21) 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* **16** : 2288-2295, 2005
- 22) Tiwari S, Halagappa VK, Riazi S, et al : Reduced expression of insulin receptors in the kidneys of insulin-resistant rats. *J Am Soc Nephrol* **18** : 2661-2671, 2007
- 23) 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* **59** : 2075-2079, 2010
- 24) Sharma K, Ix JH, Mathew AV, et al : Pirfenidone for diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* **22** : 1144-1151, 2011
- 25) Pergola PE, Raskin P, Toto RD, et al : Bardoxolone methyl and kidney function in CKD with type 2 diabetes. *N Engl J Med* **365** : 327-336, 2011
- 26) Gejyo F, Yamada T, Odani S, et al : A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as  $\beta$ 2-microglobulin. *Biochem Biophys Res Com-*

mun 129 : 701-706, 1985

- 27) Gejyo F, Homma N, Suzuki Y, et al : Serum levels of beta2-microglobulin as a new form of amyloid protein in patients undergoing long-term hemodialysis. *N Engl J Med* 314 : 585-586, 1986
- 28) Gejyo F, Narita I : Current clinical and pathogenetic understanding of  $\beta$ 2-m amyloidosis in long-term haemodialysis patients. *Nephrology* 8 : 38-42, 2003
- 29) Gejyo F, Kawaguchi Y, Hara S, et al : Arresting dialysis-related amyloidosis : a prospective multicenter controlled trial of direct hemoperfusion with a  $\beta$ 2-microglobulin adsorption column. *Artif Organs* 28 : 371-380, 2004
- 30) Saito A, Kazama JJ, Iino N, et al : Bioengineered implantation of megalin-expressing cells: a potential intracorporeal therapeutic model for uremic toxin protein clearance in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 14 : 2025-2032, 2003