

慢性腎臓病と急性腎障害におけるバイオマーカー

Bio Markers for Chronic Kidney Disease and Acute Kidney Injury

齋藤 亮彦

●はじめに

近年、慢性腎臓病 (chronic kidney disease, CKD) という概念が提唱され、Table 1, 2 のような診断基準とステージ分類が示されている。わが国において、CKDから末期腎不全に進展し、それによって透析療法への導入を余儀なくされる患者は、日本透析医学会の統計によれば、2010年末の時点で297,126名に達しており、年々増加する傾向がある。それに伴い、透析療法に要する医療費は年間約1兆4千万円に達し、医療経済面からも看過できない問題となっている。CKD患者において、もうひとつ重要なことは、心血管病のリスクが高いということであり、このことは近年“心腎連関”として注目されている。

さらに従来急性腎不全と呼ばれていた病態が、近年、急性腎障害 (acute kidney injury, AKI) と改称された (Table 3)。手術、感染症、不適切な薬剤使用などに伴って急速に腎障害が進行する症例は現在なお生命予後が不良であり、その早期診断や新たな治療法の開発が求められている。

このように、いかにしてCKDやAKIの病態を把握し、あるいは予防・治療するかということは医療上の大きな課題となっている。本稿は、そのような病態について、特にCKDを中心に、それらをどのように捉えるべきか、そしてそのためにはどのような

バイオマーカーが必要かについて考察する。

●腎臓の機能と構造

腎臓は非常に複雑な構造と多様な機能を有する極めて精妙な臓器である。一研究者としては、汲めども尽きぬ魅力を感じる研究対象といえる。

腎臓は体液量、血圧の調節を行ない、心臓とともに全身の“血行動態の調節”に関わる。さらに肝臓とともに、たんぱく質、糖、脂質などの“代謝面の調節”を行なっている。さらに腎臓は、エリスロポ

Table 1 CKDの定義

-
- ① 尿異常、画像診断、血液、病理で腎障害の存在が明らか
— 特に蛋白尿陽性が重要 —
 - ② GFR < 60 mL/min/1.73 m²
-
- ①、②のいずれか、または両方が3ヶ月以上持続する
-

Table 2 CKDのステージ分類

病期 ステージ	重症度の説明	進行度による分類 GFR値 (mL/min/1.73 m ²)
	ハイリスク群	≥ 90 (CKDのリスク ファクターを有する状態で)
1	腎障害は存在するが、 GFR正常または亢進	≥ 90
2	腎障害が存在し、 GFR軽度低下	60-89
3	GFR中等度低下	30-59
4	GFR高度低下	15-29
5	腎不全	< 15

透析患者 (血液透析、腹膜透析) の場合にはD、移植患者の場合はTをつける。

Akihiko SAITO

新潟大学大学院医歯学総合研究科 機能分子医学講座
〒950-8510 新潟市旭町通一番町 757

Table 3 AKIの診断と分類 (RIFLE分類とAKIN分類)

RIFLE分類 (7日以内にAKIの診断とステージ決定を行う)			AKIN分類 AKIの定義は「急激な(48時間以内)のstage1以上の腎機能の低下」であり、AKIステージ分類はより長い期間で判定する					
	GFR基準		尿量基準		血清Cr基準			
	Cr増加	GFR低下			血清Cr基準	尿量基準		
Risk	血清Cr \geq 1.5倍	>25%	尿量 <0.5mL/kg/hr (6時間持続)	Stage 1	血清Cr 0.3mg/dL以上の増加 あるいは 血清Cr1.5-2倍に増加	尿量 <0.5mL/kg/hr (>6時間持続)		
Injury	血清Cr \geq 2倍	>50%	尿量 <0.5mL/kg/hr (12時間持続)	Stage 2	2倍<血清Cr \leq 3倍	尿量 <0.5mL/kg/hr (>12時間持続)		
Failure	血清Cr \geq 3倍 あるいは急激なCr 0.5mg/dL上昇を 伴うCr \geq 4mg/dL	>75%	尿量 <0.3mL/kg/hr (24時間持続)ある いは無尿(12時間 持続)	Stage 3	血清Cr>3倍 あるいは 急激なCr 0.5mg/dL上昇 を伴うCr \geq 4mg/dL	尿量 0.3mL/kg/hr以下 (24時間持続) あるいは無尿(12 時間持続)		
Loss	持続性の急性腎不全 4週間以上腎機能消失 (腎代替療法を要する)		(腎代替療法患者は、stage 3)					
ESRD	末期腎臓病 3ヶ月以上腎機能消失 (腎代替療法を要する)							

エチン、ビタミンD、klotho、renalaseなどの“ホルモン・生体機能分子の産生”にも関わっている。

これらの機能を併せ持つ腎臓は、生体の“ホメオスタシス(恒常性)の維持・管理”において極めて重要な役割を担う。すなわち腎疾患においては、血行動態、代謝、ホルモンバランスに異常が生じ、ホメオスタシスの破綻が生じる。腎疾患の臨床とは、本来腎臓が有するホメオスタシスの維持機能を代償するための全身管理を行なうことといえる。

このような腎臓の機能は、その基本的な構造単位である“ネフロン”(一個の腎臓に約100万個存在する)が担っている。ネフロンとは、糸球体・血管系と尿細管系の2系統のパーツが相互に作用しあい物質交換をしながら、適正な尿を生成することによって体液を浄化し、さらに生体有用分子を産生し血液中に放出するシステムである (Fig. 1)。

●CKDの検査

したがって、CKDの検査とは、CT、超音波、MRIなどの画像検査により泌尿器科的疾患の鑑別を行なうほかは、基本的にネフロン機能をいかにし

て把握するかということが主眼となる。そのために、従来より、たとえば糸球体、近位尿細管、遠位尿細管・集合管機能を評価する目的で、イヌリンあるい

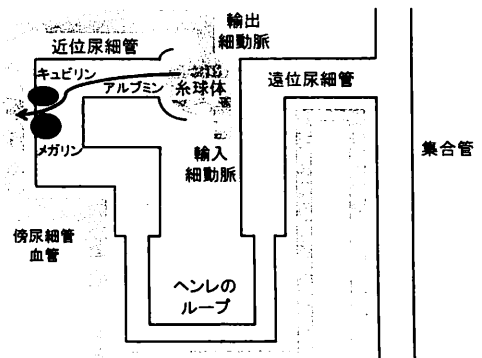


Fig. 1 腎臓のネフロン構造、および近位尿細管エンドサイトーシス受容体メガリン、キュービリン；腎臓の機能的な単位は糸球体・血管系と尿細管から成るネフロンである。メガリン、キュービリンは近位尿細管に発現するエンドサイトーシス受容体として、糸球体を濾過するアルブミンを含む様々なたんぱく質の再吸収と代謝に関わっている。

はクレアチンクレアランス試験, phenolsulfonphthalein (PSP) 試験, フィッシュバーグ濃縮試験などが行なわれてきた。しかし、これらの検査は日常臨床レベルでは簡便とはいえない。さらに腎疾患の確定診断として腎生検を行なうことは極めて重要であるが、侵襲性が高い検査であることは否定できない。

このような背景から、現在、様々なバイオマーカーの開発が進められており、それによって、できるだけ簡便に腎障害の重症度を判定できることが期待されている。

現時点で、CKDを根本的に治療する特效薬というものは知られていないが、レニン-アンジオテンシン系阻害薬などを含め、CKDの進行を抑制するうえで有効性が認められる薬剤も存在する。しかし実際にそのような薬剤を使用することによって、その治療が個々の患者においてよい方向に向かっているのかどうかということを短期的に判断できるような、たとえば糖尿病診療における血糖値やHbA1cなどのモニタリングマーカーがCKD診療においては確立していない。後述するアルブミン尿やeGFRなども、そのような鋭敏性が期待できるわけではない。今後は、そのような新しいバイオマーカーがCKD診療においても求められる。

もともとCKDとは腎臓病を専門としない臨床医が簡便に腎臓病を診断できるように考案された診断名であり、その診断には、蛋白尿（あるいはアルブミン尿）やeGFR (estimated glomerular filtration rate, 推算GFR) が用いられる¹⁾。もちろんCKDには様々な原因があり、それを診断する最も究極的な検査は専門医による腎生検である。しかしそれでもなお、CKDとして、できるだけ簡便に、かつ包括的に診断する意義は大きい。

しかしCKDを診断しモニターするうえで、蛋白尿（あるいはアルブミン尿）とeGFRについてはいくつかの課題がある。

●アルブミン尿の測定意義

CKD診断のひとつの重要な決め手は蛋白尿の存在である。さらにそれはより精密にはアルブミン尿（ただし保険診療上は早期糖尿病性腎症を診断する目的において測定される）として評価される。

そもそもアルブミンはどのような機序によって尿

中に増加するのであろうか。もちろん糸球体の透過性が病的に亢進すれば増加することはいうまでもない。しかし正常の糸球体も実はかなりのアルブミンを濾過していることが知られている。藤兼と遠藤がマイクロバンクチャー法を用いて測定したラット糸球体のglomerular sieving coefficient (GSC, 糸球体ふるい係数)は0.00062であった²⁾。これはすなわち血漿中のアルブミンの0.062%が糸球体を濾過するという意味である。近年、two-photon microscopy (二光子顕微鏡)を用いて、蛍光標識アルブミンがラット糸球体を濾過する動態を直接可視化して計測されたGSCは0.001~0.003と報告されている³⁾。これらの値だけを見ると、糸球体はほとんどアルブミンを濾過していないように思えるが、ヒトの正常GFRは~100ml/min, アルブミンの血漿濃度は~4g/dlであるので、ヒトのGSCをおよそ0.001としても、1日に糸球体を濾過するアルブミン量は $100\text{ml}/\text{min} \times 60\text{min} \times 24\text{hr} \times 4\text{g}/100\text{ml} \times 0.001 = \sim 6\text{g}$ と計算される（すなわちネフローゼレベルのアルブミンが正常でも糸球体から濾過されていることになる）。

この糸球体濾過アルブミンのほとんどすべてが近位尿細管細胞に発現するエンドサイトーシス受容体メカリンおよびキュービリンを介して再吸収・代謝されている⁴⁾ (Fig. 1)。すなわち近位尿細管細胞のわずかな機能異常によっても、尿中のアルブミンは容易に増加する。このことは近年、尿中アルブミン排泄量に関連する遺伝子をgenome-wide association study (全ゲノム関連解析)によって検索した研究において、キュービリン遺伝子が同定されたことでも確認された⁵⁾。すなわちアルブミン尿とは糸球体の透過性の亢進と近位尿細管の再吸収・代謝障害の両面を反映するマーカーであることを銘記すべきである。

CKDの最大の原因疾患である糖尿病性腎症では、後述するように、初期から近位尿細管細胞障害が存在することが知られており、特に微量アルブミン尿のレベルにおいては、尿中アルブミン排泄量はその細胞障害の程度にかなり影響を受けると考えられる。

ちなみに、アルブミン尿がCKDのサロゲートマーカーとなるかどうかについては議論がある^{6,7)}。たとえばCKD患者でGFRが低下してもアルブミン尿が増加しない症例が存在する。また薬剤によっては

アルブミン尿の減少効果があっても同時にGFRを低下させることがある⁹⁾。

●GFRの測定意義

GFR測定のゴールドスタンダードはイヌリンクレアランスであるが、その測定は煩雑なため、日常診療では一般にeGFRが用いられる。18歳以上では、以下に示す日本人のGFR推算式を用いてGFRを推定する¹⁾。

$$\text{eGFR (ml/min/1.73m}^2\text{)} = 194 \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{Age}^{-0.287}$$

女性は $\times 0.739$

注：酵素法で測定されたCr(クレアチニン)値を用いる

GFR推算式は簡便法であり、75%の症例が実測GFR \pm 30%の範囲に入る程度の正確度である。GFR推算式は肥満者、糖尿病症例においても同様の正確度であるが、クレアチニンの尿細管分泌を抑制する薬剤(シメチジンなど)の使用時はeGFRは低く推算され、四肢欠損、筋肉疾患などの筋肉量の減少している症例では高く推算される。

GFR推算式では体表面積が 1.73m^2 の標準的な体型(170cm, 63kg)に補正した場合のGFR (ml/min/ 1.73m^2)が算出される。投薬量の設定など、患者個々のeGFRが必要な場合は、以下の式のように体表面積(BSA)[m^2]補正をしないで評価する必要がある。

$$\text{体表面積を補正しないeGFR} = \text{eGFR} \times \text{BSA}/1.73$$

患者の血清クレアチニン値、年齢を代入して計算できるeGFR推算式は簡便さという点では優れている。また集団で評価した場合、その推算値はイヌリンクレアランスとよく相関する。しかしeGFR値も、そもそも血清クレアチニン値を基にしているため、かなり腎機能が低下してから異常値を呈することになる。日々のCKD診療の鋭敏なモニタリングになるような指標とは言い難い。

ところで、GFRとはそもそも「糸球体の機能」を表す指標であろうか。ゴールドスタンダードであるイヌリンクレアランスがGFRを表すためには、イヌリンが糸球体で完全に濾過し、その後、尿細管

では再吸収も分泌もされないこと、さらに尿細管に全く閉塞がないことが前提となる。

しかしCKDが進行する過程においては、糸球体障害と尿細管・間質障害は密接に関係しあうため、尿細管・間質系が全く正常で、糸球体のみが障害されているということはほとんどありえない。むしろ糸球体機能が保たれていても、尿細管が閉塞することにより、ネフロンとしての機能が廃絶することがある(atubular glomeruli)⁹⁾。さらにまた腎疾患の進行過程においては、ネフロン障害は不均一に起こると考えられ(特に皮髄境界部のネフロンから)、残存するネフロンはさらに過剰な血行動態あるいは代謝的な負荷がかかることによって障害が進み、さらに障害ネフロンの繊維化がその近隣のネフロンを巻き込むことにより障害が波及する。

すなわち臨床的に問題となるような、たとえばCKD 3期以上などの、GFRが 60ml/min/1.73m^2 未満に低下したような病態においては、そのGFR値とは、糸球体の機能を評価するというより、機能ネフロンがどれだけ残存しているか、あるいは障害に抗してどれだけ残存機能ネフロンに負担が強いられているかを表す指標とみなすべきであると考えられる。

●CKDと心腎連関

前述したように、CKD患者は心血管病のリスクが高いということが臨床的に大きな問題になっている。注目すべきは、アルブミン尿の増加とGFRの低下は独立した心血管病の危険因子とみなされていることである¹⁰⁾。GFRが低下するということは、本来糸球体を濾過して尿に排泄されるか、あるいは尿細管で再吸収された後に代謝される様々な分子が血液中に停滞することを意味する。そのなかの多くはいわゆる尿毒素として生体に作用するとともに、血管に対して障害的に働く。したがってGFRが低下すれば心血管病の危険が増大することは比較的解釈しやすい。

しかしCKD患者において、GFRが低下してはなくても、アルブミン尿が存在することが、なぜ心血管病の危険因子になるのであろうか。これについては、内皮細胞障害がCKDと心血管病の両方の原因になるからという考え方がある。しかしCKD患者に見られる動脈硬化は、必ずしも内皮細胞障害に伴うアテローム性粥状動脈硬化だけではなく、カルシ

ウム・リン代謝異常を基盤とした中膜の石灰化（中膜硬化）が関与している。そう考えると、GFRの低下にかかわらず、アルブミン尿の出現とミネラル代謝異常の両方を引き起こす病態を想定する必要がある。

●心腎連関における近位尿細管仮説

近位尿細管細胞は、前述のように糸球体を濾過するアルブミンの再吸収・代謝に関わるとともに、特にビタミンDの活性化とリン調節において重要な役割を担っており、その機能異常・形質変化は、アルブミン尿の出現とミネラル代謝異常の両方を説明できる。そのような近位尿細管細胞の機能において重要な役割を担うのは管腔側に発現するエンドサイトーシス受容体メガリンである⁴⁾。メガリンは前述のようにもうひとつのエンドサイトーシス受容体キューピリンとともに、アルブミンの再吸収・代謝に関わる。さらにビタミンD結合蛋白を近位尿細管細胞内に取り込み、それによって運ばれる25(OH)D₃は細胞内で活性化して1,25(OH)₂D₃に転換される。またメガリンはリンを再吸収するトランスポーターNaPiIIaの制御にも関わっている。

CKDの最大の原因疾患は糖尿病性腎症であるが、特にその病態では初期からメガリンの機能異常を伴う近位尿細管細胞の形質変化をきたしやすい¹¹⁾¹²⁾。

近位尿細管細胞はNa⁺の再吸収においても重要な部位であるが、糖尿病ではその再吸収が亢進し¹¹⁾、それが高血圧の発症にも関わると考えられる。高血圧は糖尿病で合併しやすく、腎障害と心血管病の増悪因子になる。

さらに近位尿細管の基底膜側には、様々な生体内代謝物質（インドキシル硫酸など）を取り込み、尿中に排泄するためのトランスポーターが存在する¹³⁾。近位尿細管細胞の機能異常・形質変化ではそれらのトランスポーターの機能低下が起こり、排泄が障害されることによって、それらの尿毒薬物質が蓄積し、血管毒性を呈する¹⁴⁾。

この仮説の詳細については、私たちの既報を参照していただきたい¹⁵⁾。

●AKIの検査

AKIも現在、血清クレアチニンの急激な上昇によって診断されている。しかしAKIの中心的病変

部位は近位尿細管であり、その主要な原因は虚血と考えられる。したがってAKIも、そのような尿細管障害に起因するネフロン障害の結果として、残存するネフロン機能に応じて血清クレアチニンがどれくらい上昇するかによって診断されることになる。したがって、血清クレアチニンだけではAKIの発症から進展に至るアクティブな病態を的確に把握することは困難であり、そのような観点から、現在、主に近位尿細管障害マーカーの有用性が活発に検討されている。

●近位尿細管細胞障害マーカーの開発

CKDの予後を決定する重要な因子は尿細管・間質傷害であり、予後推定の意味からも近位尿細管障害マーカーは期待される。また前述のように、近位尿細管障害マーカーは心腎連関を捉えるための指標になる可能性がある。さらにAKIにおいても当然そのようなマーカーが重要となる。

近位尿細管は糸球体からの濾過および血流の影響を受けるとともに、下流の遠位糸系ネフロンにも影響を及ぼす位置にある。腎臓病はいわばネフロン障害の総体として捉えることができるが、糸球体濾過物質や血流の影響を受けた近位尿細管細胞の負荷状態や反応性を鋭敏に捉えることができれば、ネフロン機能の病的状態を把握し、CKDおよびAKIのモニターに役立てるマーカーを開発できる可能性がある。

従来、近位尿細管障害マーカーとして知られているもののほとんどが、糸球体を濾過し、メガリンによって近位尿細管に再吸収・代謝される低分子量たんぱく質である—たとえば α_1 -microglobulin¹⁶⁾、 β_2 -microglobulin¹⁵⁾、liver-type fatty acid-binding protein (LFABP)¹⁷⁾、neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)¹⁸⁾など。したがってそれらは主にメガリン機能の低下を間接的に反映して尿中に増加すると考えられる。あるいはその他に、それらの血中濃度、糸球体透過性、尿細管からの逸脱・産生などの因子に左右される。

また、N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG)は近位尿細管細胞内に存在するリソソーム酵素であるが、どれだけ感度よく障害に応じて細胞から逸脱するか検討が必要である（NAGは血液にも存在するため、血中濃度や糸球体透過性が亢進すれば尿中にも増加する）。Kidney injury molecule (KIM)

-1については障害される近位尿細管細胞で産生が亢進するといわれているが、鋭敏性については今後検討される必要がある¹⁹⁾。

私たちの研究グループは、メガリン分子そのものの動態を捉えることによって、上記のようなマーカーとして応用することができないか検討しており、良好な結果を得つつある。

今後はこれらのマーカーをパネル化することを含めて、検討が必要である。

●最後に

以上、CKDや心腎連関、およびAKIの病態をどのように捉えるべきか、そしてそのためにはどのようなマーカーが有用かについて私見を述べた。将来そのようなマーカーが開発あるいは整備され、CKDおよびAKI診療に応用されることを期待する。

文 献

- Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, Yamagata K, Tomino Y, Yokoyama H, Hishida A. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 2009;53:982-92.
- Tojo A, Endou H. Intrarenal handling of proteins in rats using fractional micropuncture technique. *Am J Physiol* 1992;263:F601-6.
- Tanner GA. Glomerular sieving coefficient of serum albumin in the rat: a two-photon microscopy study. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009;296:F1258-65.
- Saito A, Sato H, Iino N, Takeda T. Molecular mechanisms of receptor-mediated endocytosis in the renal proximal tubular epithelium. *J Biomed Biotechnol* 2010;2010:403272.
- Boger CA, Chen MH, Tin A, Olden M, Kottgen A, de Boer IH, Fuchsberger C, O' Seaghdha CM, Pattaro C, Teumer A, Liu CT, Glazer NL, Li M, O'Connell JR, Tanaka T, Peralta CA, Kutalik Z, Luan J, Zhao JH, Hwang SJ, Akylbekova E, Kramer H, van der Harst P, Smith AV, Lohman K, de Andrade M, Hayward C, Kollerits B, Tonjes A, Aspelund T, Ingelsson E, Eiriksdottir G, Launer LJ, Harris TB, Shuldiner AR, Mitchell BD, Arking DE, Franceschini N, Boerwinkle E, Egan J, Hernandez D, Reilly M, Townsend RR, Lumley T, Siscovick DS, Psaty BM, Kestenbaum B, Haritunians T, Bergmann S, Vollenweider P, Waeber G, Mooser V, Waterworth D, Johnson AD, Florez JC, Meigs JB, Lu X, Turner ST, Atkinson EJ, Leak TS, Aasard K, Skorpen F, Syvanen AC, Illig T, Baumert J, Koenig W, Kramer BK, Devuyst O, Mychaleckyj JC, Minelli C, Bakker SJ, Kedenko L, Paulweber B, Coassin S, Endlich K, Kroemer HK, Biffar R, Stracke S, Volzke H, Stumvoll M, Magi R, Campbell H, Vitar V, Hastie ND, Gudnason V, Kardia SL, Liu Y, Polasek O, Curhan G, Kronenberg F, Prokopenko I, Rudan I, Arnlöv J, Hallan S, Navis G, Parsa A, Ferrucci L, Coresh J, Shlipak MG, Bull SB, et al. CUBN is a gene locus for albuminuria. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:555-70.
- Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D. Debate: PRO position. Should microalbuminuria ever be considered as a renal endpoint in any clinical trial? *Am J Nephrol* 2010;31:458-61, discussion 468.
- Glassock RJ. Debate: CON position. Should microalbuminuria ever be considered as a renal endpoint in any clinical trial? *Am J Nephrol* 2010;31:462-5, discussion 466-7.
- Bakris GL, Toto RD, McCullough PA, Rocha R, Purkayastha D, Davis P. Effects of different ACE inhibitor combinations on albuminuria: results of the GUARD study. *Kidney Int* 2008;73:1303-9.
- Chevalier RL, Forbes MS. Generation and evolution of atubular glomeruli in the progression of renal disorders. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:197-206.
- Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Gansevoort RT. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375:2073-81.
- Thomas MC, Burns WC, Cooper ME. Tubular changes in early diabetic nephropathy. *Adv Chronic Kidney Dis* 2005;12:177-86.
- Singh DK, Winocour P, Farrington K. Mechanisms of disease: the hypoxic tubular hypothesis of diabetic nephropathy. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008;4:216-26.
- Enomoto A, Takeda M, Tojo A, Sekine T, Cha SH, Khamdang S, Takayama F, Aoyama I, Nakamura S, Endou H, Niwa T. Role of organic anion transporters in the tubular transport of indoxyl sulfate and the induction of its nephrotoxicity. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1711-20.
- Barreto FC, Barreto DV, Liabeuf S, Meert N, Glorieux G, Temmar M, Choukroun G, Vanholder R, Massy ZA. Serum indoxyl sulfate is associated with vascular disease and mortality in chronic kidney disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1551-8.
- Saito A, Kaseda R, Hosojima M, Sato H. Proximal

- tubule cell hypothesis for cardiorenal syndrome in diabetes. *Int J Nephrol* 2010;2011:957164.
- 16) Leheste JR, Rolinski B, Vorum H, Hilpert J, Nykjaer A, Jacobsen C, Aucouturier P, Moskaug JO, Otto A, Christensen EI, Willnow TE. Megalin knockout mice as an animal model of low molecular weight proteinuria. *Am J Pathol* 1999;155:1361-70.
- 17) Oyama Y, Takeda T, Hama H, Tanuma A, Iino N, Sato K, Kaseda R, Ma M, Yamamoto T, Fujii H, Kazama JJ, Odani S, Terada Y, Mizuta K, Gejyo F, Saito A. Evidence for megalin-mediated proximal tubular uptake of L-FABP, a carrier of potentially nephrotoxic molecules. *Lab Invest* 2005;85:522-31.
- 18) Hvidberg V, Jacobsen C, Strong RK, Cowland JB, Moestrup SK, Borregaard N. The endocytic receptor megalin binds the iron transporting neutrophil-gelatinase-associated lipocalin with high affinity and mediates its cellular uptake. *FEBS Lett* 2005;579:773-7.
- 19) Huang Y, Don-Wauchope AC. The clinical utility of kidney injury molecule 1 in the prediction, diagnosis and prognosis of acute kidney injury: a systematic review. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2011;10:260-71.