

を介した「肺・腎連関」は、ACEの過剰な発現を抑制するブレーキ役のH₂Sの発現低下と新たな活性物質であるミッドカインの関与が確認され、ともに直

接の標的がACEであることが興味深い。

文献
1) Sen U. et al: Cell Biochem Biophys 57: 49-58, 2010
2) Floege J. Uhlig S. Nephrol Dial Transplant 25: 32-34, 2010

ミネラル代謝と腎

新潟大学医学総合病院 血液浄化療法部 風間順一郎



腎臓の機能が低下すると、ネフロン数の減少に伴う直接的なリン排泄の低下と25水酸化ビタミンD_{1α}水酸化酵素(CYP27B1)の機能障害が起こる。この結果、消化管カルシウム吸収は低下し、副甲状腺機能が亢進する。これによって血清カルシウム・リン濃度が補正されるというのがいわゆる古典的なトレードオフ仮説のあらましである。近年、これに加えてリン排泄の低下が骨からのFGF23分泌の増加を誘導し、CYP27B1を抑制することの意義も確認されている(図)。

いずれにせよ、この結果、腎代替療法のサポートが必要になったレベルの慢性腎臓病患者は、無治療ならば例外なく著しい低カルシウム血症、高リン血症、副甲状腺機能亢進症を呈するに至る。低カルシウム血症と副甲状腺機能亢進症は高頻度に代謝性骨疾患を誘発する。これらの骨・ミネラル代謝異常は、すべてネフロン数の減少をその一次的原因とする不可分の症候群である。そこで、今日、この病態は慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常(chronic kidney disease-mineral and bone disorder; CKD-MBD)と総称されるようになった。

CKD-MBDを形成する症候のうちでも、近年、特に注目されているのが高リン血症である。高リン血症は副甲状腺機能亢進症の促進因子であり、また血管石灰化とも強い関連を有している。血清リン濃度は慢性腎臓病患者の生命予後とも強く相関する。その背景には、血管石灰化とそれに関連する心血管障害の進展が関与しているのだろう。

ところが昨年、リンが全身の血管障害を助長するメカニズムは、必ずしも血管石灰化の促進を介する経路ばかりではないらしいとも考えられるようになってきた。一言でいえば、高リン環境は血管の加齢を促進しているようなのだ。今後の研究の進展が待たれる興味深い問題である。

さて、このように、慢性腎臓病はその原因となって骨・ミネラル代謝障害を引き起こし、その骨・ミネラル代謝障害が慢性腎臓病患者の生命予後に大きな影響を及ぼしている。一方、ミネラル代謝障害はしばしば急性腎障害の原因ともなる。その代表は高カルシウム血症である。高カルシウム血症は、腎動脈/腎動脈の血管攣縮を介する腎血漿流量の低下、集合管の抗利尿ホルモン(AH)感受性抑制を介する脱水の進行、皮膚境界部を中心とする尿細管腔内の石灰化促進などによって腎障害を招く。この過程は一般に尿所見の異常を伴わないため見落とされやすい。しかも、活性型ビタミンD製剤などによって医原的に引き起こされることも珍しくなく、注意が必要である。

下部消化管内視鏡の前処置薬であるリン酸ナトリウム製剤を服用した後は、時に急性リン酸血症が発症する。大量に負荷されたリン酸イオンが糸球体からろ過され、尿細管腔スペースに至って初めてカウンターパートであるカルシウムと塩を形成し沈着することによって起こる多発性のネフロン閉塞である。この急性リン酸血症もまた医原性疾患であり、事前の注意で回避することが可能である。

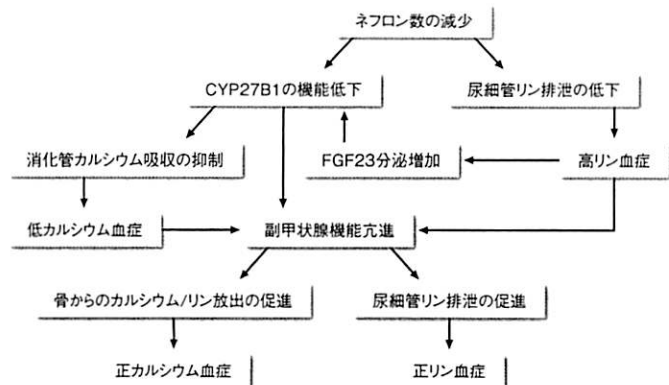


図 トレードオフ仮説

脂質と腎

聖マリアンナ医科大学 腎臓高血圧内科 解剖学(機能領域) 上條-池森敦子(女)
聖マリアンナ医科大学 腎臓高血圧内科 木村健二郎(男)



腎疾患の予後は、糸球体障害の程度より尿細管間質障害の程度と強く相関することが以前より知られている。尿細管間質障害の進行因子として、糸球体障害によって糸球体からろ過された尿蛋白が注目されているが、その詳細な機序は明らかでない。尿蛋白の主な構成蛋白は、アルブミンであり、血液中の脂肪酸の99%以上がアルブミンと結合している。そのため、アルブミンが糸球体でろ過されると、尿細管では、アルブミンとともに脂肪酸も再吸収されることになる。慢性腎疾患で尿蛋白が増加すると、近位尿細管にはアルブミンだけでなく、脂肪酸も過剰に負荷される。過剰に負荷された脂肪酸は、容易に過酸化を受け、尿細管から間質へ炎症性サイトカインが分泌され、尿細管間質障害が進行する。尿蛋白が尿細管間質障害を進行させる機序の一つとして、この脂肪酸が重要であると考えられる。また、尿蛋白以外のストレスとして、傍尿細管毛細血管の障害による尿細管虚血があげられるが、このストレスにおいても、細胞膜の脂肪酸が切り出されることによって過剰な脂肪酸負荷が生じ、尿細管障害の発症・進行に関与することが報告されている。実際、進行性腎症の患者の尿には、多くの脂肪酸が含まれている¹⁾。これらの結果から、脂肪酸は、尿細管間質障害の悪化進行因子であるといえる^{2, 3)}。

そのため、近位尿細管において脂肪酸代謝に関与する蛋白は、近位尿細管の脂肪酸のホメオスターシスに重要な役割を果たしているといえる。私たちは、近位尿細管に発現して、腎障害に保護的に作用する蛋白:L型脂肪酸結合蛋白(liver-type fatty acid binding protein; L-FABP)に注目し、L-FABPの腎疾患における動態および役割について研究を行っており、ついに2011年、尿細管へ

の脂肪酸ストレスの程度を反映する尿細管機能障害マーカー:尿中L-FABPが、保険収載されるに至った(図1)。

L-FABP

FABPは、分子量14~15kDaの細胞質内の蛋白で、飽和脂肪酸、不飽和脂肪酸、エイコサノイドなどの疎水性のリガンドと可逆性に結合する蛋白である。1972年に初めて発見されて以来、現在は、九つのアイソタイプが知られている⁴⁾。肝臓型(Liver; L)、腸型(Intestinal; I)、心臓型(Heart; H)などを付け、L-FABP、I-FABPなどと分類されているが、これは初めてそのアイソタイプが発見された臓器にちなんで付けられている。FABPの機能は、結合した脂肪酸をミトコンドリアやペルオキシソームといった脂肪酸の分解(β酸化)が行われる細胞内小器官に輸送したり、脂肪酸をリガンドとする転写因子(peroxisome proliferator-activated receptor; PPAR)に輸送することにより、細胞内の脂肪酸レベルの恒常性に関与していると考えられている(図2)。また、過酸化脂質と結合し、抗酸化作用を有することも報告されている。

ヒトの腎臓には、近位尿細管の上皮細胞にL-FABPが、遠位尿細管にH-FABPが発現している。腎臓におけるH-FABPの意義は不明であるが、私たちは、菅谷健博士との共同研究により近位尿細管におけるL-FABPの役割を、基礎実験で明らかにしてきた。野生型マウスには、L-FABPが発現していないことから、菅谷健博士はL-FABP遺伝子導入(Tg)マウスを作成した⁵⁾。このマウスに過剰な脂肪酸を負荷すると、尿細管におけるL-FABPの発現は亢進し、尿中へのL-FABP排泄が増加した。また、組織障害の程度は、野生型マウスに比べ軽減されていた。この結果は、



図1 糸球体-尿細管の障害マーカー

従来の尿検査は糸球体や尿細管の組織障害の結果、尿中に漏出した物質を定量する。尿中保存安定性が低い項目が多い。