

## メガリンとCKD

桑原 頌治\* 細島 康宏\*\*  
齋藤 亮彦\*

**要旨** 腎臓は生体恒常性維持においてさまざまな役割を果たしている臓器である。なかでも近位尿細管は重要な役割をもつと考えられており、その上皮細胞にエンドサイトーシス受容体、メガリンが発現している。メガリンはさまざまなトランスポーターや受容体の機能調節にかかわるとともに、アルブミンを含む多くのタンパク質の代謝あるいは分解に関与する。近年の研究から細胞内シグナルに関与することや、さらにはメガリンを介する病的リガンドのエンドサイトーシスが近位尿細管障害発症のメカニズムに関与することなどが示唆されている。このように多岐にわたる役割をもつメガリンをCKDの診断や治療に応用することを目指した研究も行われている。

〈Key point〉

### はじめに

腎臓は肝臓と並ぶ「代謝臓器」である。腎臓におけるタンパク質（および薬物）代謝の中心的な機能分子であるエンドサイトーシス受容体メガリンについて、とくに慢性腎臓病（CKD）との関連性から概説する。

### I. エンドサイトーシス受容体メガリン

#### 1. メガリンの構造と機能

メガリンの構造

メガリン（low density lipoprotein-related protein 2；LRP2）はラット膜性腎症モデル、Heymann腎炎の責任抗原（gp330）として同定され、1994年にcDNAクローニングから全構造が決定された<sup>1)</sup>。メガリンは、ヒトではアミノ酸4,655個、ラットでは4,660アミノ酸から構成される巨大なタンパク質であり、分子量は糖鎖修飾を加味すると約600 kDaに及ぶ。LDL受容体ファミリーに属し、短い細胞内領域をもつ1回膜貫通型の膜タンパク質であり、細胞外

*Key words*: メガリン, エンドサイトーシス, CKD, 糖尿病性腎症

\*新潟大学大学院医歯学総合研究科機能分子医学講座（〒951-8510 新潟市中央区旭町通1-757）

\*\*新潟大学医歯学総合病院腎・膠原病内科

領域には特徴的なリピート配列をもち、リガンド結合領域が存在している(図)。  
 メガリンの機能 ラット以外の種では、メガリンは腎臓において、近位尿細管の管腔側膜のみに局在し、糸球体から濾過されたさまざまなリガンド(おもにタンパク質)を細胞内に取り込む(エンドサイトーシス)。また、他のトランスポーターや受容体と共役し、さまざまな機能に関与している。さらに、自身の細胞内領域が切断され、シグナル伝達に関与することも示唆されている<sup>2)</sup>。

2. メガリンのリガンド  
 メガリンの特徴として数多くのリガンドをもつことがあげられる<sup>3)</sup>。アルブミンのほか、 $\alpha_1$ -ミクログロブリン、 $\beta_2$ -ミクログロブリン、liver-type fatty acid binding protein (LFABP)、neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) などのさまざまな低分子量タンパク質、あるいは、メタボリックシンドロームとの関連が報告されているレプチンなどもメガリンのリガンドである。またビタミンA、ビタミンB<sub>12</sub>、ビタミンD、葉酸などビタミン類の結合タンパク質もリガンドであり、それらの代謝に関与している。さらにアミノ配糖体などの腎毒性薬物などもリガンドとして知られている。

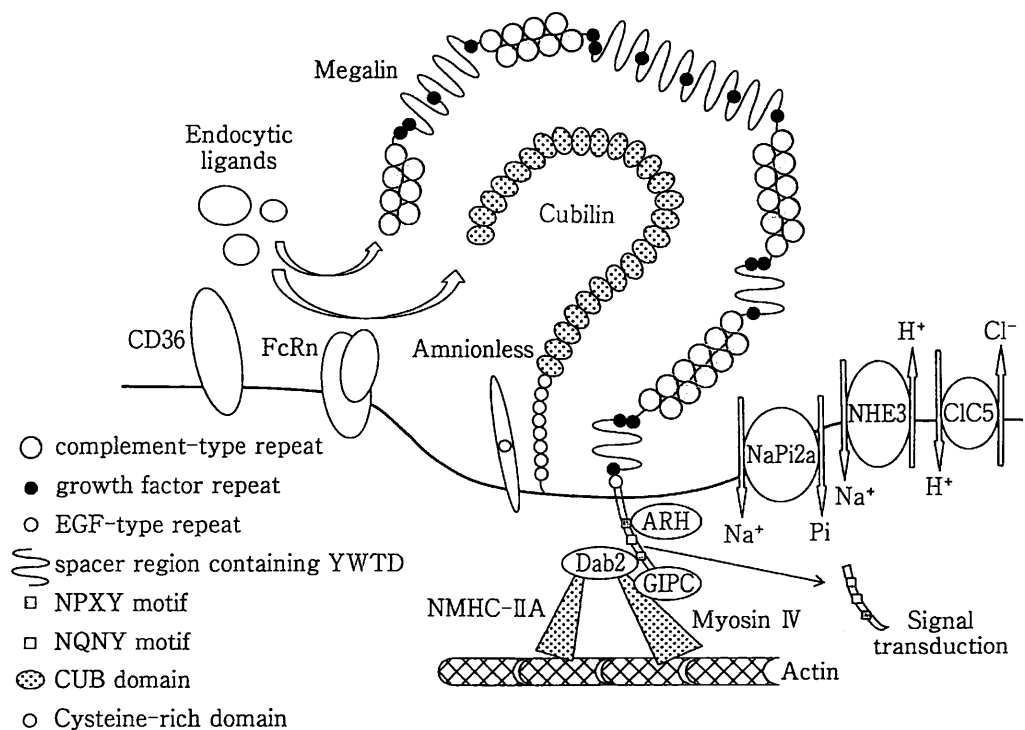


図 近位尿細管上皮細胞の管腔側におけるメガリンとそれに関連する分子群

## II. メガリン関連分子

### 1. キュビリン, アムニオンレス

キュビリン

キュビリンはアミノ酸 3,597 個 (ヒト) から構成される 460 kDa ほどの糖タンパク質であり, 近位尿細管の管腔側膜に存在している (膜貫通領域をもたない). キュビリンはビタミン B<sub>12</sub> 代謝に必須な内因子の受容体として同定された. アルブミンをはじめさまざまなタンパク質の再吸収に関与しており, エンドサイトーシスにおいてメガリンと共役する. また, キュビリンはアムニオンレスと呼ばれる 1 回膜貫通型の膜タンパク質と複合体 (cubam) を形成することにより膜上に係留されている<sup>4)</sup>.

アムニオンレス

### 2. 近位尿細管の輸送体とメガリンの関係

NHE3

Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger isoform 3 (NHE3) は近位尿細管の Na<sup>+</sup> の再吸収に主要な役割を果たす輸送体である. Na<sup>+</sup> の再吸収増加は高血圧の発症などに関与することから, その重要性がうかがえる. メガリンが NHE3 と共役することが報告されており, NHE3 による Na<sup>+</sup> 輸送機能の調節に関与している可能性がある<sup>5)</sup>.

Na<sup>+</sup> 輸送機能の調節

CIC5

chloride channel 5 (CIC5) はクロライドチャネルファミリーに属する輸送体で, 近位尿細管においてエンドソームの pH 調節に寄与している. 遺伝性疾患である Dent 病は CIC5 をコードしている *CLCN5* 遺伝子の異常により引き起こされる. Dent 病は, 低分子量タンパク尿, 高カルシウム血症, 腎臓における異所性石灰化, 腎結石, 腎性糖尿, 尿中リン排泄増加などを呈する<sup>6)</sup>. メガリン, キュビリン発現の低下が認められており, これが臨床症状の一端を担うと推察される.

Dent 病

NaPi2a

近位尿細管に発現するリン酸輸送体 NaPi2a (*SLC34A1*) はリン再吸収に重要な役割を果たしているが, NaPi2a のエンドサイトーシス (不活化) にメガリンが関係することが報告されている<sup>7)</sup>.

### 3. 細胞内結合タンパク質

メガリンは種々の細胞内アダプタータンパク質と結合し, その機能を発揮している. JIP (c-Jun-N-terminal kinase interacting protein) 1/2, GIPC (RGS-GAIP-interacting protein C terminus), ANKRA (ankyrin-repeat family A protein), Dab2 (disabled homolog 2), ARH (autosomal recessive hypercholesterolemia) などとの結合が報告されており, メガリンによるエンドサイトーシスには, モータータンパク質 myosin IV の Dab2 並びに GIPC との結合が関与することが明らかにされている. 筆者らも Dab2 に結合する他のモータ

ータンパク質として、nonmuscle heavy chain II A (NMHCIIA) を同定した<sup>8)</sup>。

### Ⅲ. 近位尿細管障害とアルブミン尿・蛋白尿の関係

正常ラットにおけるアルブミンの glomerular sieving coefficient (糸球体ふるい係数; GSC) はマイクロパンクチャー法や二光子顕微鏡を用いてほぼ 0.001 前後と推定されるが、この値から、ヒトでは1日に約 6 g のアルブミンが糸球体で濾過されると計算される。しかし、おもに近位尿細管におけるメガリンと cubam によるエンドサイトーシスにより、糸球体で濾過されたアルブミンは近位尿細管に再吸収され代謝されるため、健常人の尿中にアルブミンはほとんど検出されない (ちなみに近位尿細管におけるアルブミンの処理には、そのほかに FcRn<sup>9)</sup> や CD36<sup>10)</sup> なども関与すると考えられる)。

アルブミン尿の機序

したがって、アルブミン尿は、糖尿病性腎症をはじめとする CKD の進展や心血管系疾患の危険因子として重要なマーカーと考えられているが、その機序として、近位尿細管における再吸収の障害が関与することを忘れてはならない ( $\alpha_1$ -ミクログロブリン、 $\beta_2$ -ミクログロブリン、LFABP、NGAL などの、いわゆる「近位尿細管障害マーカー」の尿中排泄機序と同様に)。このことに関連して、筆者らは、近位尿細管障害がいわゆる「心腎連関」の機序に関与するという仮説を提唱している<sup>11)</sup>。

「心腎連関」の機序

糖尿病性腎症ではとくに、比較的初期から近位尿細管障害が起こることが知られており、それが微量アルブミン尿の一因になっていると考えられる。ちなみに筆者らは、尿中メガリン排泄量が糖尿病性腎症の早期診断あるいは重症度を示す一つのバイオマーカーになりうる可能性を明らかにしている<sup>12)</sup>。

尿中メガリン排泄量

濾過タンパク質の量的な負荷

大量の蛋白尿を伴うネフローゼ症候群のような病態においては、糸球体濾過タンパク質の量的な負荷が、メガリンを介する近位尿細管障害につながる<sup>13)</sup>。しかし糖尿病においては、正常糸球体濾過タンパク質量のレベルにおいても、終末糖化産物 (advanced glycation endproducts) などの修飾を受けた質的異常を伴うタンパク質の負荷により近位尿細管障害が惹起されるのではないかと推察される。

### Ⅳ. メガリンをめぐるその他の話題

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

ヒトゲノム解読の終了に伴い、ゲノムを網羅的に解析し、疾患と関連する遺伝子を同定する方法 GWAS が開発された。この方法を用いて、前述の Dab2 や NMHCIIA (*MYH9*) の遺伝子が eGFR に関連することが明らかにされたことに続いて、メガリン遺伝子 (*LRP2*) も eGFR に関連することが報告され

メガリン遺伝子と eGFR

キュビリン遺伝子  
とアルブミン尿

た<sup>14)</sup>。同様にキュビリンの遺伝子がアルブミン尿と関連することが報告されており<sup>15)</sup>、メガリンやキュビリンを介する近位尿細管のエンドサイトーシス機構が腎機能の保持やアルブミン尿の制御に重要な役割を担っていることがゲノム解析からも示された。

## 2. レニン・アンジオテンシン系 (RAS) とのかかわり

アンジオテンシノ  
ゲン

CKD においては腎内で RAS が活性化すると考えられており、その機序の解明が期待されている。筆者らの研究グループは、肝臓で産生されたアンジオテンシノゲンがメガリンを介して近位尿細管上皮細胞に取り込まれ、その過程で腎内 RAS 活性化にかかわっていることを明らかにした<sup>16)</sup>。今後は、肝臓から分泌されるアンジオテンシノゲンがどの段階でレニン活性による作用を受けているかなどを明らかにする必要がある。

## 3. Bardoxolone methyl

細胞保護作用

GFR の改善効果

経口抗酸化性炎症調節薬である bardoxolone methyl は Nrf2 の活性化を介して細胞保護作用を発揮すると考えられ、2 型糖尿病患者における臨床試験から GFR の改善効果が報告されている<sup>17)</sup>。興味深いことに、bardoxolone methyl を投与したサルで、腎臓においてメガリン発現が低下することが報告された<sup>18)</sup>。これは臨床試験で bardoxolone methyl を使用した際、尿中アルブミンの増加が確認されたことと一致する。おそらくメガリンの減少が近位尿細管におけるエンドサイトーシス低下を招き、蛋白尿を誘発したものと推察されるが、本薬剤による GFR の改善効果が、メガリンの減少に伴う近位尿細管細胞のタンパク質代謝負荷軽減作用による可能性も考えられる。

残念ながら本薬剤は副作用のために第 3 相試験が中止されたが、今後、類似薬などで同様の機序による腎保護作用が期待される。

おわりに

エンドサイトーシス受容体メガリンについて、とくに CKD とのかかわりという観点から概説した。今後、メガリン関連の研究から新しい CKD の診断・治療法の開発が進むことを期待したい。

## 文 献

- 1) Saito A, Pietromonaco S, Loo AK, et al : Complete cloning and sequencing of rat gp330/"megalin," a distinctive member of the low density lipoprotein receptor gene family. Proc Natl Acad Sci USA 91 : 9725-9729, 1994
- 2) Saito A, Sato H, Iino N, et al : Molecular mechanisms of receptor-mediated endocytosis in the renal proximal tubular epithelium. J Biomed Biotechnol 2010 :

- 403272
- 3) Christensen EI, Verroust PJ, Nielsen R : Receptor-mediated endocytosis in renal proximal tubule. *Pflugers Arch* 458 : 1039-1048, 2009
  - 4) Birn H : The kidney in vitamin B12 and folate homeostasis : characterization of receptors for tubular uptake of vitamins and carrier proteins. *Am J Physiol Renal Physiol* 2911 : F22-F36, 2006
  - 5) Biemesderfer D, Nagy T, DeGray B, et al : Specific association of megalin and the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger isoform NHE3 in the proximal tubule. *J Biol Chem* 274 : 17518-17524, 1999
  - 6) Wrong OM, Norden AG, Feest TG : Dent's disease ; a familial proximal renal tubular syndrome with low-molecular-weight proteinuria, hypercalciuria, nephrocalcinosis, metabolic bone disease, progressive renal failure and a marked male predominance. *QJM* 87 : 473-493, 1994
  - 7) Bachmann S, Schlichting U, Geist B, et al : Kidney-specific inactivation of the megalin gene impairs trafficking of renal inorganic sodium phosphate cotransporter (NaPi-II a). *J Am Soc Nephrol* 15 : 892-900, 2004
  - 8) Hosaka K, Takeda T, Iino N, et al : Megalin and non-muscle myosin heavy chain IIA interact with the adaptor protein Disabled-2 in proximal tubule cells. *Kidney Int* 75 : 1308-1315, 2009
  - 9) Sarav M, Wang Y, Hack BK, et al : Renal FcRn reclaims albumin but facilitates elimination of IgG. *J Am Soc Nephrol* 20 : 1941-1952, 2009
  - 10) Baines RJ, Chana RS, Hall M, et al : CD36 mediates proximal tubular binding and uptake of albumin and is upregulated in proteinuric nephropathies. *Am J Physiol Renal Physiol* 303 : F1006-F1014, 2012
  - 11) Saito A, Kaseda R, Hosojima M, et al : Proximal tubule cell hypothesis for cardiorenal syndrome in diabetes. *Int J Nephrol* 2011 : 957164, 2010
  - 12) Ogasawara S, Hosojima M, Kaseda R, et al : Significance of urinary full-length and ectodomain forms of megalin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 35 : 1112-1118, 2012
  - 13) 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
  - 14) Chasman DI, Fuchsberger C, Pattaro C, et al : Integration of genome-wide association studies with biological knowledge identifies six novel genes related to kidney function. *Hum Mol Genet* 21 : 5329-5343, 2012
  - 15) Boger CA, Chen MH, Tin A, et al : CUBN is a gene locus for albuminuria. *J Am Soc Nephrol* 22 : 555-570, 2011
  - 16) Matsusaka T, Niimura F, Shimizu A, et al : Liver angiotensinogen is the primary source of renal angiotensin II. *J Am Soc Nephrol* 23 : 1181-1189, 2012
  - 17) 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
  - 18) Reisman SA, Chertow GM, Hebbar S, et al : Bardoxolone methyl decreases megalin and activates nrf2 in the kidney. *J Am Soc Nephrol* 23 : 1663-1673, 2012

Summary

Megalin and CKD

Shoji Kuwahara\*, Michihiro Hosojima\*\*, Akihiko Saito\*

The kidneys are one of the most important organs in regulation of homeostasis. Proximal tubules play a central role for this function. Megalin, a giant protein belonging to the low density lipoprotein receptor family, is expressed in proximal tubule cells and is involved in receptor-mediated endocytosis. Megalin not only acts to reabsorb many ligands, including albumin, but also acts to regulate functions of various receptors and transporters. It is also likely to be involved in intracellular signal transduction. Recently, it has been revealed that excessive megalin-mediated endocytosis results in damage to the proximal tubule cells. Therefore, megalin is postulated to be a unique target for diagnosis and treatment of CKD.

Key words : Megalin, Endocytosis, CKD, diabetic nephropathy

\* Department of Applied Molecular Medicine, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

\*\* Division of Clinical Nephrology and Rheumatology, Niigata University Medical and Dental Hospital