

# $\beta_2$ -ミクログロブリンの 近位尿細管における再吸収・代謝機構 —エンドサイトーシス受容体メガリンの構造, 機能, 分子間相互作用

倅田亮平<sup>1)</sup>/斎藤亮彦<sup>2)</sup>

**SUMMARY**  $\beta_2$ -ミクログロブリンは, 糸球体を濾過した後, 近位尿細管上皮細胞に発現するエンドサイトーシス受容体メガリンによって再吸収され, 代謝・分解される。メガリンは, 様々な膜受容体やトランスポーターあるいは細胞内分子と結合・共役しながら, アルブミンを含む多くの低分子量蛋白質の代謝・分解にかかわっている。さらに細胞内のシグナル伝達にも関与すると考えられている。メガリンを介する過剰な, あるいは病的なリガンドの代謝は, 近位尿細管上皮細胞の傷害を引き起こす原因となる。メガリンの発現・機能調節は, インスリンやアンジオテンシンIIなどがかわるが, それは蛋白尿の発症とともに, 生体における様々な有用分子の回収の障害に関係している。このようなメガリンの機能を腎疾患の診断や治療に応用しようという研究も進められている。

(臨床検査 55:37-46, 2011)

**KEYWORDS** メガリン, エンドサイトーシス, 近位尿細管上皮細胞

## はじめに

$\beta_2$ -ミクログロブリン( $\beta_2$ -m)は, 透析アミロイドーシスの原因蛋白質である。透析では完全に除去されず生体内に蓄積されるため, 長期透析患者の骨・関節を主体とする全身の臓器・組織に沈着し, 障害を引き起こす。特に骨・関節の障害はADL(activities of daily living)の低下を引き起こし, 生活の質を損ねる大きな要因になる。生体内では $\beta_2$ -mは糸球体で濾過された後, 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メガリンによって再吸収され代謝・分解される。

本稿では特にメガリンの構造・機能, およびそのほかの分子との関連などを中心に, 腎臓における蛋白代謝機構について述べる。

## メガリンの構造

メガリンは, 実験膜性腎症モデルであるHeymann腎炎の病因抗原(gp330)の遺伝子クローニングの結果として見いだされた蛋白である<sup>1)</sup>。ラットでは4660アミノ酸から, ヒトでは4655アミノ酸からなる巨大な細胞膜蛋白であり, 糖鎖を含めると分子量は約600kDaに及び, LDL(low density lipoprotein)レセプター遺伝子ファミリーに属している<sup>2,3)</sup>。細胞外ドメインは4つのリガンド結合性ドメインをもち, 特徴的なリピート構造が集簇している。さらに単一の細胞膜貫通領域を介して, 短い細胞膜内ドメインを有する構造になっている(図1)。

## メガリンによる代謝・分解機構

メガリンは, 糸球体(ラットのみ), 近位尿細管, 肺胞II型細胞などの上皮細胞膜の管腔側のクラスリン被覆ピットに主に存在し, 近位尿細管上皮細胞の微絨毛にも一部存在する。メガリンに結合するリガンドとしては,  $\beta_2$ -mを含む様々な低分子量蛋白質が知られている(表)<sup>4)</sup>。メタボ

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

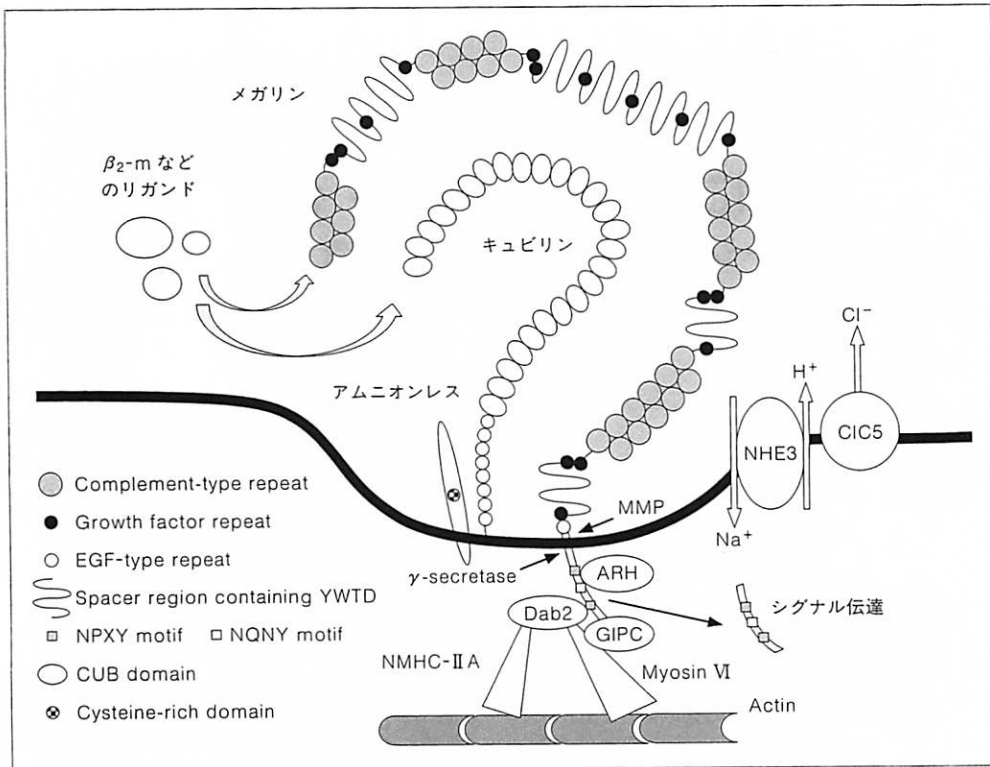


図1 メガリンの構造と他分子との相互作用

メガリンは LDL レセプター遺伝子ファミリーに属する巨大な細胞膜蛋白である。メガリンはほかのレセプター、トランスポーターなどと共役して様々な機能にかかわる。さらに細胞内アダプター蛋白と結合することにより、細胞内輸送やシグナル伝達にもかかわる。

リックシンドロームと関連のあるレプチン<sup>5)</sup>、遊離脂肪酸のキャリア蛋白である肝型脂肪酸結合蛋白 (liver type-fatty acid binding protein; L-FABP)<sup>6)</sup> もメガリンのリガンドの1つであり、メタボリックシンドロームによる腎障害とメガリンの関連が示唆される。また、ピタミンD<sup>7)</sup>、ピタミンB<sub>12</sub><sup>8)</sup>、ピタミンA<sup>9)</sup>、葉酸<sup>10)</sup>などのビタミン類やセレンウム<sup>11,12)</sup>・鉄<sup>13)</sup>などをキャリア蛋白とともに回収する役割も担っている。これらは、心血管系の機能維持にも重要な役割を担っているとされ、心腎連関の観点から、メガリンの機能低下が心血管系疾患の発症に関係する可能性を示唆している。シスタチンCもメガリンのリガンドの1つである<sup>14)</sup>。シスタチンCは血清クレアチニンにかかわる糸球体濾過量 (glomerular filtration rate; GFR) マーカーであると注目され、その蓄積が心血管疾患のイベント発症のリスクとも相関性があるとされている。

リガンドと結合したメガリンの存在するクラス

リン被覆ピットは、細胞内部に陥入しクラスリン被覆小胞となる。その後、被覆小胞はクラスリン被覆を失い、初期エンドソームに移行する。さらに後期エンドソームを経て、最終的にリソソームと融合する。リソソームにてリガンドは代謝・分解を受ける。エンドソーム内でpHの低下に伴ってメガリンはリガンドから解離し、自身は細胞膜に戻って再利用される(図2)。

## 他分子とメガリンの相互作用

メガリンは下記に示すようなレセプター、トランスポーターなどと共役して様々な機能にかかわる。さらに細胞内アダプター蛋白と結合することにより、細胞内輸送やシグナル伝達にかかわる。

### 1. キュビリン-アミノ酸レシド複合体 (CUBAM)

キュビリンは、ヒトでは3597アミノ酸からなる約460 kDaの糖蛋白で、細胞膜貫通領域、細

表 メガリン, キュビリンのリガンド

	メガリン	キュビリン
ビタミン結合蛋白	Transcobalamin Vitamin D-binding protein Retinol-binding protein Folate-binding protein	Intrinsic factor Vitamin D-binding protein
ほかの結合蛋白	Albumin Myoglobin Hemoglobin Lactoferrin Selenoprotein P Metallothionein Neutrophil gelatinase-associated lipocalin Oderant-binding protein Transthyretin Liver-type fatty acid-binding protein Sex hormone-binding protein	Albumin Myoglobin Hemoglobin Transferrin
リポ蛋白	Apolipoprotein B Apolipoprotein E Apolipoprotein J/clusterin Apolipoprotein H Apolipoprotein M	Apolipoprotein A-I High-density lipoprotein
ホルモン, ホルモン前駆体, 伝達物質	Parathyroid hormone Insulin Epidermal growth factor Prolactin Thyroglobulin Hedgehog protein Angiotensin II Leptin Bone morphogenic protein 4	
薬物, 毒物	Amynoglycosides Polymyxin B Aprotinin Trichosanthin	
酵素, 酵素阻害物質	Plasminogen activator inhibitor-type 1 Plasminogen activator inhibitor-type 1-urokinase Plasminogen activator inhibitor-type 1-tPA Pro-urokinase Lipoprotein lipase Plasminogen $\alpha$ -amylase Lysozyme Cathepsin B $\alpha$ -galactosidase A $\beta$ -amylase	
その他	Immunoglobulin light chains Receptor associated protein Ca <sup>2+</sup> $\alpha_1$ -microglobulin $\beta_2$ -microglobulin Cytochrome c Cystatin C Advanced glycation endproducts Pancreatitis-associated protein 1	Immunoglobulin light chains Receptor associated protein Clara cell secretory proteins

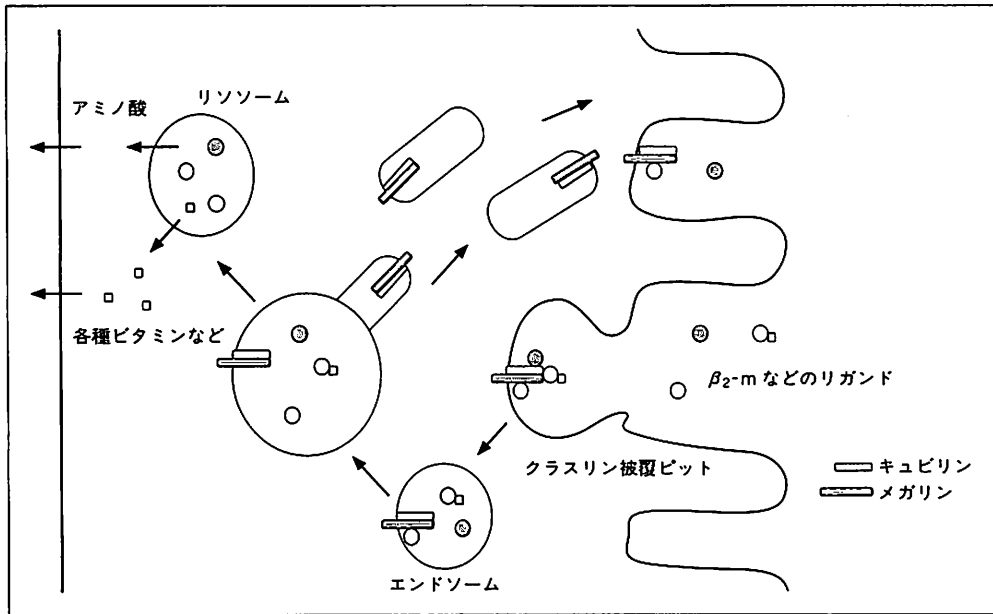


図2 メガリン・キュビリンによる代謝・分解機構  
 メガリンは、 $\beta_2$ -mなどの様々なリガンドを細胞内に取り込み、それらをリソソームに運搬した後、自身はリサイクリングによって細胞表面に再び現れる。リソソームに運搬されたリガンドは、そこで代謝・分解を受ける。

胞内領域をもたず、近位尿細管上皮細胞の管腔側膜に係留されている(図1)。キュビリンは、元々ビタミンB<sub>12</sub>-内因子複合体の受容体として同定された<sup>15,16)</sup>。この遺伝子欠損は、遺伝性の巨赤芽球性貧血、ビタミンB<sub>12</sub>吸収不良症候群の原因<sup>16)</sup>となる。キュビリンは、アルブミン、トランスフェリン、ビタミンD結合蛋白<sup>17)</sup>などの様々な蛋白の吸収にかかわっており、エンドサイトーシスにおいてメガリンと共役することが知られている<sup>13,18)</sup>。さらにアムニオンレスと呼ばれる蛋白と強く結合し、CUBAMという複合体を形成することにより細胞膜に発現している<sup>19,20)</sup>。

アムニオンレスは38~50 kDaの単一の細胞膜貫通領域をもつ膜蛋白であり<sup>21)</sup>、この遺伝子の欠損は遺伝性の赤芽球性貧血を引き起こすとされている<sup>22)</sup>。アムニオンレスについては、まだ解明されていない点が多い。

## 2. Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger isoform 3(NHE3)

NHE3はNa<sup>+</sup>再吸収にかかわるアンチポーターである(図1)。NHE3が活性化するとNa<sup>+</sup>の再吸収が増すため、高血圧の発症などに重要な役割を果たしていると考えられている。NHE3はメガリンと共役するとされており<sup>23,24)</sup>、メガリ

ンがNHE3の機能調節に間接的にかかわっている可能性がある。

## 3. CIC-5

CIC-5は、クロライドチャネルファミリーに属しており、最近では、H<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup>交換系として機能していると考えられている。近位尿細管上皮細胞においては、エンドゾームの酸性化を補助している(図1)<sup>25)</sup>。CIC-5をコードしているCLCN5遺伝子の異常は、遺伝性近位尿細管機能異常症であるDent病を引き起こす<sup>26)</sup>。この疾患は、低分子量蛋白尿、高カルシウム血症、腎石灰化、腎結石、アミノ酸尿、リン酸塩尿、腎性糖尿、腎不全などの臨床像を呈し<sup>27)</sup>、近位尿細管上皮細胞のエンドゾーム酸性化障害とメガリン、キュビリンの発現低下が原因であると考えられている<sup>28,29)</sup>。

## 4. 細胞内結合蛋白

JIP1, JIP2, SEMCAP-1(GIPC), ANKRA, Dab2, PDS-95, NegBP, ARHなど、様々な細胞内アダプター蛋白がメガリンの細胞内ドメインに結合することが知られている<sup>30-36)</sup>。また、モーター蛋白であるmyosin VIがDab2とGIPCと結合することによりメガリンと連結し、エンドサイトーシスに関与している

(図1)<sup>37)</sup>。

さらに筆者らは、ほかのモーター蛋白であるNMHC II A (nonmuscle myosin heavy chain II A) が Dab2 と結合し、メガリンによるエンドサイトーシスに参与していることを見いだした<sup>38)</sup>。Genome-wide association study により、Dab2 は慢性腎臓病において腎機能低下の原因となる遺伝子座の1つとして同定されている<sup>39)</sup>。また、NMHC-IIA の遺伝変異は、*MYH9* 異常症として知られる遺伝病として知られており<sup>40,41)</sup>、腎障害に関係している<sup>42,43)</sup>。さらに *MYH9* の遺伝子変異は、糖尿病性腎症および非糖尿病性の慢性腎臓病の発症関連遺伝子として注目されている<sup>44~46)</sup>。ほかのメガリン結合性アダプター蛋白である ARH もモーター蛋白、セントロソーム蛋白に共役し、セントロソームの構成と細胞分裂に参与している<sup>47)</sup>。

またメガリンは、ある種の病的リガンドの刺激に反応してシグナル伝達に参与すると考えられている。その際メガリンは、Notch や amyloid  $\beta$ -protein と同様に、近位尿細管上皮細胞膜に存在する MMP (matrix metalloproteinase) や  $\gamma$ -secretase による RIP (regulated intramembrane proteolysis) を受ける<sup>48,49)</sup>。その結果、切断された細胞内ドメインが、細胞質内あるいは核内へ移行し、転写因子などとの相互作用を経て、シグナル伝達にかかわると考えられる(図1)。

## ● メガリン発現の調節

メガリンは、様々な条件下において発現が亢進あるいは抑制されることがわかっている。TGF- $\beta$  の活性下ではメガリンの発現が抑制される<sup>50)</sup>。筆者らは、インスリンもしくは高濃度ブドウ糖下で近位尿細管上皮細胞を培養すると IRS/PI3K を介してメガリンが高発現し、一方で、アンジオテンシン II により ERK1/2 を介してメガリンの発現が抑制されることを報告している<sup>51)</sup>。また、アンジオテンシン II とインスリンによるシグナル伝達機構が、互いに拮抗的にクロストークしていることを見いだした。

動物実験において、糖尿病の初期では近位尿細管上皮細胞におけるメガリンの発現が低下してい

ることが報告されている<sup>50,52)</sup>。さらに糖尿病性腎症患者においても、早期(正常アルブミン尿あるいは微量アルブミン尿)の段階から低分子量蛋白尿が認められることから、メガリンの機能が障害されている可能性が高い<sup>53,54)</sup>。メガリンの機能低下は、発現量の低下のほかに近位尿細管障害から生じるメガリンの脱落やシグナル伝達機構を介した機序などが考えられる。

## ● メガリン・CUBAM によるアルブミンの代謝・分解—アルブミン尿の一因

メガリンと CUBAM のエンドサイトーシスにより、アルブミンは近位尿細管細胞に再吸収され、代謝・分解されていると考えられる。アルブミン尿は、心血管系疾患の危険因子<sup>55,56)</sup> であるとともに、糖尿病性腎症<sup>57,58)</sup> の重要なマーカーである。糸球体を濾過するアルブミンは、ヒトでは 3~6g/日と考えられるが、尿中にはほとんど排出されない<sup>59)</sup>。

糸球体障害だけでなく、近位尿細管障害により、エンドサイトーシスが障害されるとアルブミン尿をきたす。アルブミンはエンドサイトーシスの後、リソソームに運ばれ、アミノ酸に分解される<sup>60)</sup>。一方で、近位尿細管細胞で代謝を受けずに血流に戻る経路(retrieval もしくは transcytic pathway) の存在も提唱されている<sup>61)</sup>。

## ● 過剰なエンドサイトーシスによってもたらされる近位尿細管上皮細胞障害

糸球体で蛋白濾過が増すと、近位尿細管細胞でエンドサイトーシスが過剰になり、近位尿細管傷害につながると考えられる。メガリンは、その傷害のトリガーの1つとしての重要な役割を担っている<sup>62)</sup>。糖尿病では、蛋白質の非酵素的糖化反応(メイラード反応)の後期段階で生成する構造体(advanced glycation end products; AGE)が産生され、様々な細胞の傷害に関係する<sup>63)</sup>。メガリンは、糸球体を濾過した AGE のエンドサイトーシスにかかわり<sup>64,65)</sup>、近位尿細管上皮細胞傷害を

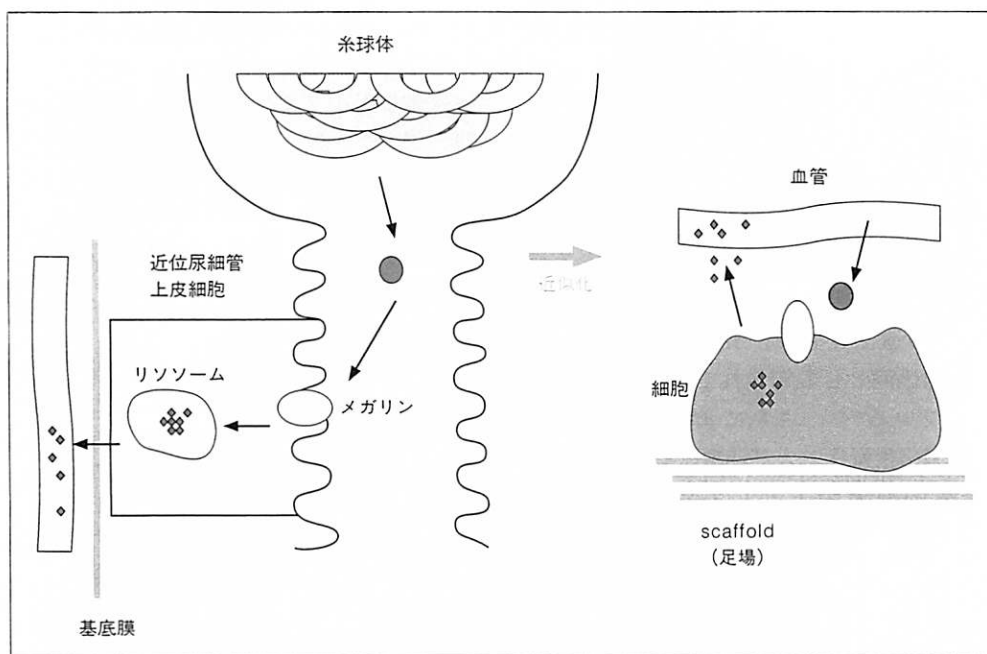


図3 未来型人工腎臓(蛋白代謝機能の再生)のモデル  
 近位尿細管上皮細胞におけるメガリンの代謝・分解を近似化するシステムであり、メガリン発現細胞を足場蛋白(scaffold)とともに移植し、血管新生因子にて新生血管を誘導し、その血管より運搬される低分子量蛋白を代謝・分解する。

きたす原因となると考えられる<sup>66,67)</sup>。

メタボリックシンドロームや脂質異常症では、遊離脂肪酸が過剰になると、アルブミンやL-FABP<sup>6)</sup>などの結合蛋白とともに近位尿細管上皮細胞に運ばれてくる。近位尿細管上皮細胞は、過度な代謝を強いられMCP-1やTNF $\alpha$ などの炎症を惹起するサイトカインを産生させ、アポトーシス<sup>62)</sup>をきたしたり、上皮間葉移行(epithelial-mesenchymal transition; EMT)による線維化を促進させたりする可能性がある<sup>68,69)</sup>。

## 未来型人工腎臓の開発における メガリンの応用性

腎不全になると糸球体濾過が低下し、必然的に血中の $\beta_2$ -mが上昇し、尿毒素として作用することになる。現行の透析療法でも、その除去には限界がある。また腎不全保存期においても、蓄積する尿毒素は腎傷害をさらに増悪させる可能性がある。

一方、再生医学の進歩に伴い、臓器・組織を再生することの期待が高まっているが、将来的に体

内埋め込み可能な人工腎臓を開発することは、かなりの困難が予想される。

そのような状況を鑑みたとき、せめてメガリンを介する蛋白代謝機能だけでも再生し、それを体内で働かせることができれば、腎不全の保存期であっても透析療法期であっても残存腎機能や透析療法を補完するものとして、患者にとって福音となりうる。

そこで筆者らは、そのような目的で、腎不全ラットにメガリン発現細胞を皮下移植して、腎臓の蛋白代謝機能を補い、 $\beta_2$ -mの代謝・分解を促進させるモデルを作製した<sup>70)</sup>。実際には、メガリン発現細胞を足場蛋白(scaffold)とともに移植し、血管新生因子を周囲に徐放化することによって新生血管を誘導し、その血管より運搬される低分子量蛋白質を代謝・分解するというシステムである(図3)。現段階では、まだプリミティブな系ではあるが、細胞移植の技術革新に伴って、このような系が臨床応用されることも期待できると考える。

## 尿中メガリン測定系の開発

これまでに述べてきたことから、尿中 $\beta_2$ -m排泄量の増加は、近位尿細管上皮細胞におけるメガリンを介したエンドサイトーシス機能の低下を意味している。そのことは同様に、メガリンのほかのリガンド蛋白であるL-FABPやNGAL(neutrophil gelatinase-associated lipocalin)などの尿中排泄量の増加についても言えることである。ゆえにそれらのバイオマーカーは、メガリン機能を間接的に表す指標と言える。

そこで筆者らは、メガリンの動態を直接計測することによって、より早期の近位尿細管上皮細胞傷害を鋭敏に検出し、さらにその機序に迫ることを目的として、尿中メガリン排泄量のELISA測定系の開発を行った。その結果、メガリンは糖尿病性腎症やIgA腎症などの慢性腎臓病(chronic kidney disease; CKD)や急性腎傷害(acute kidney injury; AKI)の進行に伴って鋭敏に尿中に増加するマーカーであることがわかり、現在その解析を進めているところである。

## おわりに

$\beta_2$ -mの近位尿細管上皮細胞における代謝・分解機構として、エンドサイトーシス受容体メガリンの構造や機能および、ほかの分子との相互作用について概説した。メガリンは生理的に重要な機能を担うとともに、ある種の腎疾患においては病的役割も担っている。今後、このような機序の研究が進展することにより、新しい診断・治療法が開発されることが期待される。

### 文献

- 1) Kerjaschki D, Farquhar MG: The pathogenic antigen of Heymann nephritis is a membrane glycoprotein of the renal proximal tubule brush border. *Proc Natl Acad Sci USA* 79: 5557-5561, 1982
- 2) 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
- 3) Hjälml G, Murray E, Crumley G, et al: Cloning

and sequencing of human gp330, a Ca<sup>2+</sup>-binding receptor with potential intracellular signaling properties. *Eur J Biochem* 239: 132-137, 1996

- 4) Christensen EI, Birn H: Megalin and cubilin: multifunctional endocytic receptors. *Nat Rev Mol Cell Biol* 3: 256-266, 2002
- 5) Hama H, Saito A, Takeda T, et al: Evidence indicating that renal tubular metabolism of leptin is mediated by megalin but not by the leptin receptors. *Endocrinology* 145: 3935-3940, 2004
- 6) Oyama Y, Takeda T, Hama H, et al: Evidence for megalin-mediated proximal tubular uptake of L-FABP, a carrier of potentially nephrotoxic molecules. *Lab Invest* 85: 522-531, 2005
- 7) Nykjaer A, Fyfe JC, Kozyraki R, et al: Cubilin dysfunction causes abnormal metabolism of the steroid hormone 25 (OH) vitamin D(3). *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 13895-13900, 2001
- 8) Moestrup SK, Birn H, Fischer PB, et al: Megalin-mediated endocytosis of transcobalamin-vitamin-B12 complexes suggests a role of the receptor in vitamin-B12 homeostasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 8612-8617, 1996
- 9) Christensen EI, Moskaug JO, Vorum H, et al: Evidence for an essential role of megalin in transepithelial transport of retinol. *J Am Soc Nephrol* 10: 685-695, 1999
- 10) Birn H, Zhai X, Holm J, et al: Megalin binds and mediates cellular internalization of folate binding protein. *FEBS J* 272: 4423-4430, 2005
- 11) Olson GE, Winfrey VP, Hill KE, et al: Megalin mediates selenoprotein P uptake by kidney proximal tubule epithelial cells. *J Biol Chem* 283: 6854-6860, 2008
- 12) Chiu-Ugalde J, Theilig F, Behrends T, et al: Mutation of megalin leads to urinary loss of selenoprotein P and selenium deficiency in serum, liver, kidneys and brain. *Biochem J* 431: 103-111, 2010
- 13) Kozyraki R, Fyfe J, Verroust PJ, et al: Megalin-dependent cubilin-mediated endocytosis is a major pathway for the apical uptake of transferrin in polarized epithelia. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 12491-12496, 2001
- 14) Kaseda R, Iino N, Hosojima M, et al: Megalin-mediated endocytosis of cystatin C in proximal tubule cells. *Biochem Biophys Res Commun* 357: 1130-1134, 2007
- 15) Seetharam B, Christensen EI, Moestrup SK, et al: Identification of rat yolk sac target protein of teratogenic antibodies, gp280, as intrinsic factor-cobalamin receptor. *J Clin Invest* 99: 2317-2322, 1997
- 16) Aminoff M, Carter JE, Chadwick RB, et al: Mutations in CUBN, encoding the intrinsic factor-vitamin B12 receptor, cubilin, cause hereditary megaloblastic anaemia 1. *Nat Genet* 21: 309-313, 1999

- 17) Christensen EI, Verroust PJ, Nielsen R : Receptor-mediated endocytosis in renal proximal tubule. *Pflugers Arch* 458 : 1039-1048, 2009
- 18) Yammani RR, Seetharam S, Seetharam B : Identification and characterization of two distinct ligand binding regions of cubilin. *J Biol Chem* 276 : 44777-44784, 2001
- 19) Fyfe JC, Madsen M, Højrup P, et al : The functional cobalamin (vitamin B12)-intrinsic factor receptor is a novel complex of cubilin and amnionless. *Blood* 103 : 1573-1579, 2004
- 20) Coudroy G, Gburek J, Kozyraki R, et al : Contribution of cubilin and amnionless to processing and membrane targeting of cubilin-amnionless complex. *J Am Soc Nephrol* 16 : 2330-2337, 2005
- 21) Kalantry S, Manning S, Haub O, et al : The amnionless gene, essential for mouse gastrulation, encodes a visceral-endoderm-specific protein with an extracellular cysteine-rich domain. *Nat Genet* 27 : 412-416, 2001
- 22) Tanner SM, Aminoff M, Wright FA, et al : Amnionless, essential for mouse gastrulation, is mutated in recessive hereditary megaloblastic anemia. *Nat Genet* 33 : 426-429, 2003
- 23) 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
- 24) Biemesderfer D, DeGray B, Aronson PS : Active (9.6 s) and inactive (21 s) oligomers of NHE3 in microdomains of the renal brush border. *J Biol Chem* 276 : 10161-10167, 2001
- 25) Günther W, Lüchow A, Cluzeaud F, et al : CIC-5, the chloride channel mutated in Dent's disease, colocalizes with the proton pump in endocytotically active kidney cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 95 : 8075-8080, 1998
- 26) Jentsch TJ : Chloride transport in the kidney : lessons from human disease and knockout mice. *J Am Soc Nephrol* 16 : 1549-1561, 2005
- 27) 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
- 28) Christensen EI, Devuyst O, Dom G, et al : Loss of chloride channel CIC-5 impairs endocytosis by defective trafficking of megalin and cubilin in kidney proximal tubules. *Proc Natl Acad Sci USA* 100 : 8472-8477, 2003
- 29) Tanuma A, Sato H, Takeda T, et al : Functional characterization of a novel missense CLCN5 mutation causing alterations in proximal tubular endocytic machinery in Dent's disease. *Nephron Physiol* 107 : 87-97, 2007
- 30) Gotthardt M, Trommsdorff M, Nevitt MF, et al : Interactions of the low density lipoprotein receptor gene family with cytosolic adaptor and scaffold proteins suggest diverse biological functions in cellular communication and signal transduction. *J Biol Chem* 275 : 25616-25624, 2000
- 31) Rader K, Orlando RA, Lou X, et al : Characterization of ANKRA, a novel ankyrin repeat protein that interacts with the cytoplasmic domain of megalin. *J Am Soc Nephrol* 11 : 2167-2178, 2000
- 32) Oleinikov AV, Zhao J, Makker SP : Cytosolic adaptor protein Dab2 is an intracellular ligand of endocytic receptor gp600/megalyn. *Biochem J* 347 : 613-621, 2000
- 33) Lou X, McQuistan T, Orlando RA, et al : GAIP, GIPC and Galphai3 are concentrated in endocytic compartments of proximal tubule cells : putative role in regulating megalin's function. *J Am Soc Nephrol* 13 : 918-927, 2002
- 34) Larsson M, Hjalml G, Sakwe AM, et al : Selective interaction of megalin with postsynaptic density-95 (PSD-95)-like membrane-associated guanylate kinase (MAGUK) proteins. *Biochem J* 373 : 381-391, 2003
- 35) Petersen HH, Hilpert J, Militz D, et al : Functional interaction of megalin with the megalin-binding protein (MegBP), a novel tetratricopeptide repeat-containing adaptor molecule. *J Cell Sci* 116 : 453-461, 2003
- 36) Nagai M, Meerloo T, Takeda T, et al : The adaptor protein ARH escorts megalin to and through endosomes. *Mol Biol Cell* 14 : 4984-4996, 2003
- 37) Hasson T : Myosin VI : two distinct roles in endocytosis. *J Cell Sci* 116 : 3453-3461, 2003
- 38) 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
- 39) Köttgen A, Pattaro C, Böger CA, et al : New loci associated with kidney function and chronic kidney disease. *Nat Genet* 42 : 376-384, 2010
- 40) Kelley MJ, Jawien W, Orfel TL, et al : Mutation of MYH9, encoding non-muscle myosin heavy chain A, in May-Hegglin anomaly. *Nat Genet* 26 : 106-108, 2000
- 41) Seri M, Cusano R, Gangarossa S, et al : Mutations in MYH9 result in the May-Hegglin anomaly, and Fechtner and Sebastian syndromes. The May-Hegglin/Fechtner Syndrome Consortium. *Nat Genet* 26 : 103-105, 2000
- 42) Heath KE, Campos-Barros A, Toren A, et al : Nonmuscle myosin heavy chain IIA mutations define a spectrum of autosomal dominant macrothrombocytopenias : May-Hegglin anomaly and Fechtner, Sebastian, Epstein, and Alport-like syndromes. *Am J Hum Genet* 69 : 1033-1045, 2001
- 43) Seri M, Savino M, Bordo D, et al : Epstein syn-



- drome : another renal disorder with mutations in the nonmuscle myosin heavy chain 9 gene. *Hum Genet* 110 : 182-186, 2002
- 44) Kao WH, Klag MJ, Meoni LA, et al : MYH9 is associated with nondiabetic end-stage renal disease in African Americans. *Nat Genet* 40 : 1185-1192, 2008
  - 45) Kopp JB, Smith MW, Nelson GW, et al : MYH9 is a major-effect risk gene for focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet* 40 : 1175-1184, 2008
  - 46) 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
  - 47) Lehtonen S, Shah M, Niolsen R, et al : The endocytic adaptor protein ARH associates with motor and centrosomal proteins and is involved in centrosome assembly and cytokinesis. *Mol Biol Cell* 19 : 2949-2961, 2008
  - 48) Zou Z, Chung B, Nguyen T, et al : Linking receptor-mediated endocytosis and cell signaling : evidence for regulated intramembrane proteolysis of megalin in proximal tubule. *J Biol Chem* 279 : 34302-34310, 2004
  - 49) Li Y, Cong R, Biemesderfer D : The COOH terminus of megalin regulates gene expression in opossum kidney proximal tubule cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 295 : C 529-537, 2008
  - 50) Russo LM, del Re E, Brown D, et al : Evidence for a role of transforming growth factor (TGF)-beta1 in the induction of postglomerular albuminuria in diabetic nephropathy : amelioration by soluble TGF-beta type II receptor. *Diabetes* 56 : 380-388, 2007
  - 51) 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
  - 52) Tojo A, Onozato ML, Ha H, et al : Reduced albumin reabsorption in the proximal tubule of early-stage diabetic rats. *Histochem Cell Biol* 116 : 269-276, 2001
  - 53) Pontuch P, Jensen T, Deckert T, et al : Urinary excretion of retinol-binding protein in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with microalbuminuria and clinical diabetic nephropathy. *Acta Diabetol* 28 : 206-210, 1992
  - 54) Hong CY, Hughes K, Chia KS, et al : Urinary alpha1-microglobulin as a marker of nephropathy in type 2 diabetic Asian subjects in Singapore. *Diabetes Care* 26 : 338-342, 2003
  - 55) Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, et al : Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 286 : 421-426, 2001
  - 56) Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, et al : Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy : the LIFE study. *Ann Intern Med* 139 : 901-906, 2003
  - 57) Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ, et al : Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1 : 1430-1432, 1982
  - 58) Mogensen CE : Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 310 : 356-360, 1984
  - 59) Gekle M : Renal tubule albumin transport. *Annu Rev Physiol* 67 : 573-594, 2005
  - 60) Maunsbach AB : Absorption of I 125-labeled homologous albumin by rat kidney proximal tubule cells. A study of microperfused single proximal tubules by electron microscopic autoradiography and histochemistry. *J Ultrastruct Res* 15 : 197-241, 1966
  - 61) Comper WD, Hilliard LM, Nikolic-Paterson DJ, et al : Disease-dependent mechanisms of albuminuria. *Am J Physiol Renal Physiol* 295 : F 1589-1600, 2008
  - 62) 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
  - 63) Dronavalli S, Duka I, Bakris GL : The pathogenesis of diabetic nephropathy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 4 : 444-452, 2008
  - 64) 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
  - 65) Saito A, Takeda T, Sato K, et al : Significance of proximal tubular metabolism of advanced glycation end products in kidney diseases. *Ann N Y Acad Sci* 1043 : 637-643, 2005
  - 66) Sebeková K, Schinel R, Ling H, et al : Advanced glycated albumin impairs protein degradation in the kidney proximal tubules cell line LLC-PK1. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 44 : 1051-1060, 1998
  - 67) Verbeke P, Perichon M, Friguet B, et al : Inhibition of nitric oxide synthase activity by early and advanced glycation end products in cultured rabbit proximal tubular epithelial cells. *Biochim Biophys Acta* 1502 : 481-494, 2000
  - 68) Burns WC, Kantharidis P, Thomas MC : The role of tubular epithelial-mesenchymal transition in progressive kidney disease. *Cells Tissues Organs* 185 : 222-231, 2007
  - 69) Strutz FM : EMT and proteinuria as progression factors. *Kidney Int* 75 : 475-481, 2009
  - 70) 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

as well as albumin by binding and cooperating with various membranous receptors, transporters, and intracellular molecules. And it is also associated with intracellular signal transduction. Excessive megalin-mediated endocytosis leads to damage of proximal tubule cells. The expression and function of megalin are regulated by insulin and angiotensin II, which is related to the cause of proteinuria and disorder of reabsorption of various essential elements. For this reason, it has been proposed that megalin may be applied in diagnosis and treatment of kidney diseases.

[Rinsho Kensa 55: 37-46, 2011]

## Summary

The mechanism of reabsorption and metabolism of  $\beta_2$ -microglobulin in proximal tubule cells—The structure, function, and molecular interaction of megalin, an endocytic receptor

Ryohei Kaseda<sup>1)</sup>, Akihiko Saito<sup>2)</sup>

Glomerular filtered  $\beta_2$ -microglobulin is reabsorbed by megalin, an endocytic receptor, in proximal tubule cells and then is metabolized in the cells. Megalin mediates the metabolism of many low-molecular-weight-proteins

- 1) Division of Clinical Nephrology and Rheumatology, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, 1-757 Asahimachidori, Chuo-ku, Niigata 951-8510, Japan
- 2) Department of Applied Molecular Medicine, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, 1-757 Asahimachidori, Chuo-ku, Niigata 951-8510, Japan

病院の経営・管理に欠かせない知識を完全網羅!

# 「病院」の教科書

知っておきたい組織と機能

編集 今中雄一

診療報酬体系、DPC、診療情報管理、介護保険、医療関連法規など、病院の経営・管理に携わる方が知っておくべき事項を漏らすことなく解説。また、医療安全の取り組みについても具体的に教示。病院内の専門職種や各部門の概説により、病院の組織と機能を把握することができる。病院職員の研修、病院経営者対象のセミナーの教科書にも最適。これからの病院経営者・管理者必読の書。

● B5 頁248 2010年 定価3,990円(本体3,800円+税5%) [ISBN978-4-260-00595-1]  
消費税変更の場合、上記定価は税率の差額分変更になります。



医学書院

〒113-8719 東京都文京区本郷1-28-23  
[販売部] TEL: 03-3817-5657 FAX: 03-3815-7804  
E-mail: sd@igaku-shoin.co.jp http://www.igaku-shoin.co.jp

携帯サイトはこちら

