

Annual Review

腎 臟

編 集 | 富野康日己 順天堂大学教授
柏原 直樹 川崎医科大学教授
成田 一衛 新潟大学教授

Ann Intern Med
New Engl J Med
Circulation JAMA
Lancet Endocr Rev Science
Ann Neurol
Ann Rev Biochem
Ann Surg Gastroenterology
Cell J Natl Cancer I
Nature Annu Rev Neurosci
Annu Rev Immunol

中外医学社

2013

序

2012年、4年に一度のオリンピックがロンドンで開催され、日本は史上最多の38個のメダルを獲得した。鍛え抜いた技や力を同じフィールドとルールの中なかでぶつけ合い、優劣を競い合う、勝者をたたえ、敗者をねぎらう。理屈抜きでスポーツのすばらしさを改めて感じさせてくれた。普段見ることのできない競技の面白さを知る機会にもなる。特にチーム競技での選手間の連帯感、団体戦ならではのプレッシャーが、観戦していて個人的には引きつけられるものがあった。個人で勝つよりも、チームでの勝利の喜びは、大きいであろう。遠く離れてテレビで観戦しているこちらにも、男子フェンシング、卓球女子銀メダルの感動が伝わってきたし、バレー女子の強豪中国と韓国を破って得た銅メダルは嬉しかった。日本はまだ捨てたものではない。4年後のリオデジャネイロがまた楽しみである。

10月8日、山中伸弥先生のノーベル生理学賞の受賞は、オリンピック以上に日本人を、そして医学研究者や医療関係者を、本当に勇気づけてくれた。山中氏の講演を拝聴すると、整形外科医としての（挫折ともいえるような）限界を感じたところから、素晴らしい発想と根強く地道な実験が始まったことがわかる。このことにも多くの研究者が勇気を与えられたと思う。

すでにiPS細胞自体は様々な分野に応用され、人類の健康に寄与しつつあることは、毎日のようにニュースになっている。その医学・生物学上の重要さと共に、技術と知識の拡がりの速さに驚く。次のオリンピックが開催される頃に、医学はどこまで進歩しているのか、腎臓病の解明と治療はどこまで可能になっているだろうか。私達は少しでもその進歩に貢献したいものである。

最近のわが国は、人口の少子高齢化、原発・エネルギー問題、経済の低迷、領土・安全保障問題等々、いわば構造的な難問が山積している。なかでも医療、年金、福祉を含む社会保障制度は改革を迫られている。政権が変わろうとしている今、そのための国民会議が急遽創設されたことは、その問題が喫緊のものであることを伺わせる。私達にとっても無関心ではいられなくなってきた。しかし、科学技術分野で国際競争力を高めることがわが国の基本戦略の一つであることは、おそらく政権が変わっても不変であろうし、医学・医療を前進させるという私達の本来の目的も変わるものではない。

さて、日々膨大な医学情報が発信され続けているが、解析技術や情報通信の進歩によりそのペースはますます速くなっている。研究に専念するものにとってさえ、個人々が一次資料、つまり原著（original paper）のレベルで医学・医療の進歩に追いついていくことはもはや困難である。したがって、その分野・領域のトピックスについて、近年の進歩をまとめて解説してくれる総説が、一般にどの雑誌でもcitationが多くなるのは当然であろう。本書 Annual Review 腎臓は、基礎・臨床の両面で重要と思われる各項目について、それぞれの

3. 慢性腎臓病におけるHDLコレステロールの機能異常

新潟大学大学院医歯学総合研究科腎医学医療センター 山本 卓

新潟大学医歯学総合病院血液浄化療法部准教授 風間順一郎

新潟大学大学院医歯学総合研究科腎医学医療センター特任教授 丸山 弘樹

新潟大学大学院医歯学総合研究科内部環境医学講座腎・膠原病内科学分野教授 成田 一衛

key words chronic kidney disease, atherosclerosis, macrophage, HDL, cholesterol efflux

動 向

慢性腎臓病（CKD）は心血管系疾患の独立したリスクファクターであり、CKDの進行に伴い、心血管系疾患の発症頻度が増加することが知られている。一般にHMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン）は血中の脂質レベルを改善し、心血管系疾患の発症を抑制するが、CKDとくに透析患者ではその効果は限局的である。近年、HDLコレステロールのマクロファージ機能への影響が注目され、動脈硬化の進行との関連が指摘されている。本稿では心血管系疾患の基盤となる動脈硬化病変内におけるマクロファージに対するHDLコレステロールの機能について最近の知見を概説する。

A. CKDにおける心血管系疾患とその治療

1. CKDと心血管系疾患のリスクファクター

CKDは心血管系疾患の独立した強力なリスクファクターである。脂質異常症、糖尿病、高血圧、肥満、喫煙、加齢、男性は、心血管系疾患の発症を促進する古典的なリスクファクターとして知られている。過去20年間で世界的に冠動脈疾患による死亡は40%減少したといわれ¹⁾、その原因と

して、前述のリスクファクターへの介入と、心血管系疾患に対する治療法の改善が影響したと考えられる。一方、報告に差はあるものの、CKDや末期腎不全において、そのような傾向はなく、年齢補正のうえ一般と比較すると、その頻度は5～500倍高いと報告されている^{2,3)}。高血圧、糖尿病、加齢などの心血管系疾患の古典的なリスクファクターはCKDにおいて増加するが⁴⁻⁷⁾、それらの影響は一様ではない^{6,8-11)}。例えば、透析患者において、脂質異常症、高血圧、肥満は心血管系疾患の発症とそれによる死亡に影響しないという報告がある^{9,10)}。

そのほか古典的なリスクファクター以外についてもCKDとの関連が注目されている。例えば、低栄養、低アルブミン血症、貧血、高ホモシスチン血症、ミネラル代謝異常、酸化ストレス、炎症などはCKDと関連する因子であり、心血管系疾患発症のリスクファクターでもある^{8,12-15)}。特に酸化ストレスと炎症はCKD患者において重要視されており、高感度CRP高値あるいはIL-6高値は、いずれもCKD患者における心血管系疾患による突然死を増加させたと報告されている^{10,12,16,17)}。

2. CKDにおける脂質異常症

CKDではいずれのステージにおいても脂質異常が起り得る。主な脂質異常は高トリグリセリド血症と低high density lipoprotein (HDL) 血症であり、総コレステロールの上昇を伴わないことも多い。高トリグリセリド血症は、アポリポタンパク質C-IIIの増加などトリグリセリドの構成の変化、あるいはリポタンパク質リパーゼやhepatic triglyceride lipaseの活性の低下によるトリグリセリドのクリアランスの低下が原因と考えられている¹⁸⁾。低HDL血症は、lecithin-cholesterol acyltransferaseの減少のためHDLを構成するエステル化したコレステロールが減少することが一因であると考えられている¹⁹⁾。またCKD患者において、low density lipoprotein (LDL) 値は著しい高値を示していなくても、動脈硬化を促進する酸化LDLは上昇している²⁰⁾。Hondaら²¹⁾は約400名の維持血液透析患者における酸化HDLと心血管系疾患の関連について、3年間観察した。その結果、酸化HDLは透析患者の頸動脈内膜中膜肥厚に関連した。また総死亡に有意な関連は認めなかったものの、心血管系疾患の発症あるいはそれに関連した死亡は、酸化HDLと関連し、特にIL-6が高値であるとその傾向は大きく現れた。以上から、CKDの脂質異常は通常の検査値で見た場合は心血管系疾患との関連が明らかでないことも多いが、酸化LDL、酸化HDLのような修飾されたりポタンパク質が心血管系疾患の発症・進展に関与していることが示唆される。

3. CKDで増悪する心血管系疾患の治療介入

CKD患者における心血管系疾患への治療として、血中の脂質プロファイルを改善させ、かつ抗炎症作用を有するHMGCoA還元酵素阻害薬(スタチン)の効果が検討されている。最近、透析患者を含む約9000名のCKD患者に対する無作為

化二重盲検試験により、シンバスタチンとエゼチミブの併用療法の約5年間の心血管系イベントへの効果について報告されている²²⁾。CKD患者全体で、治療群はプラセボ群と比較して血中LDL値の低下とともに17%のイベント発症率の低下を認めた。これらの結果はCKD患者の心血管系イベントの発症に対し脂質レベルの改善が有効であることを示したが、そのうち約3000名の透析患者ではそれらの効果は示されず、未だ透析患者に対する心血管系疾患の発症予防に課題を残した形となった。またHDLは抗動脈硬化作用があることが知られているが、透析患者において、血中HDL濃度は死亡率に影響しない²³⁾。また透析患者においてロスバスタチンは血中LDLを低下させ、さらに血中HDL値も改善したが、5年間における心血管系イベントの発症に関与しなかった²⁴⁾。以上からスタチンは脂質レベルおよび炎症反応を改善することにより、CKD患者の心血管系疾患の発症を抑制することが期待されたが、その効果は透析患者では限定的であり、脂質レベルだけでないCKD固有の原因がある可能性が考えられる。

B. 慢性腎臓病におけるHDLc機能異常

CKDで心血管系疾患が増加するメカニズムの一つとして、その基盤となる動脈硬化病変内において、マクロファージとHDLの機能の変化が影響している可能性がある(図1)。動脈硬化病変の形成過程において、血管内から単球が動脈内皮に侵入し、マクロファージに分化し、細胞内に酸化LDLを取り込むことにより泡沫細胞となりプラークを形成する一因となると考えられるが、CKDは動脈硬化病変内のマクロファージのフェノタイプを変化させることが、動物モデルで明らかにされている²⁵⁾。一方、それと反応するHDLの機能・特徴は明らかではない¹⁹⁾。一般にHDL

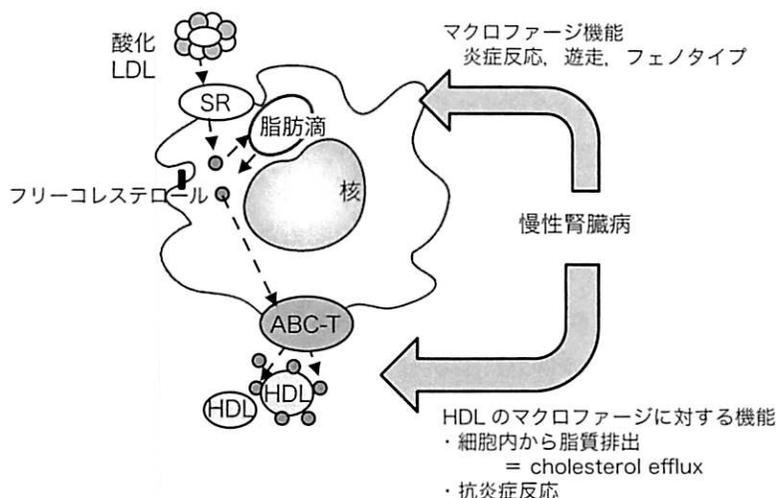


図1 動脈硬化病変内におけるマクロファージとリポタンパク質機能異常への慢性腎臓病(CKD)の影響

動脈硬化病変内ではマクロファージがスカベンジャーレセプター (SR) を介して酸化LDLを取り込んで脂質を蓄積する。蓄積した脂質は通常ABCトランスポーター (ABC-T) を介して細胞外に排出され、その際HDLが脂質を受けて肝臓へ移送する (コレステロール逆輸送)。CKDでは動脈硬化が増悪することから、病変内のマクロファージ (炎症反応, 遊走) あるいはHDL (cholesterol efflux, 抗炎症作用) の機能に影響を与えている可能性が考えられる。

は動脈硬化病変内におけるマクロファージからの脂質の放出 (cholesterol efflux) を促進し、抗炎症作用を示すことにより動脈硬化の進展を抑制することが知られている。しかしヒトから精製したHDL分画をマウスマクロファージモデルと反応させた際、心血管系疾患の既往のある患者HDLによるcholesterol effluxは減少していることが明らかとなった²⁶⁾。以上から動脈硬化が促進する状態のCKD患者では、HDLの機能障害が生じている可能性がある (図1)¹⁹⁾。

われわれは透析患者のHDL (HD-HDL) の、マクロファージに対する作用を解析した²⁷⁾。血液透析 (HD) 患者およびHD患者と年齢、性、糖尿病の有無などを合致させた非CKD患者の血漿から密度勾配超遠心法にてHDL分画を精製した。ヒト単球由来THP-1細胞にphorbol 12-myristate 13-acetateを添加し、マクロファ

ージ (THP-1マクロファージ) に分化させた。分化したマクロファージにアセチル化LDLを添加して細胞内に取り込ませ、THP-1マクロファージを泡沫細胞化させた。泡沫細胞化されたTHP-1マクロファージにHD-HDLあるいは非CKD患者由来HDL (非CKD-HDL) を反応させ細胞内に残存した脂質量をガスクロマトグラフィーで測定しHDLによるcholesterol effluxを評価した (図2A)。HD-HDLのcholesterol effluxは非CKD-HDLと比較して明らかに低下していた [6.8 ± 1.1 (n=28) vs 非CKD-HDL $15.1 \pm 1.6\%$ (n=29), $p=0.0001$, 図2B]。糖尿病は動脈硬化を促進する大きなリスクファクターの一つであるが、この傾向は糖尿病を合併したHD患者でも同様に観察された [HD-HDL (n=14) 8.1 ± 1.6 vs 非CKD-HDL (n=14) $13.6 \pm 1.1\%$, $p=0.02$, 図2C]。

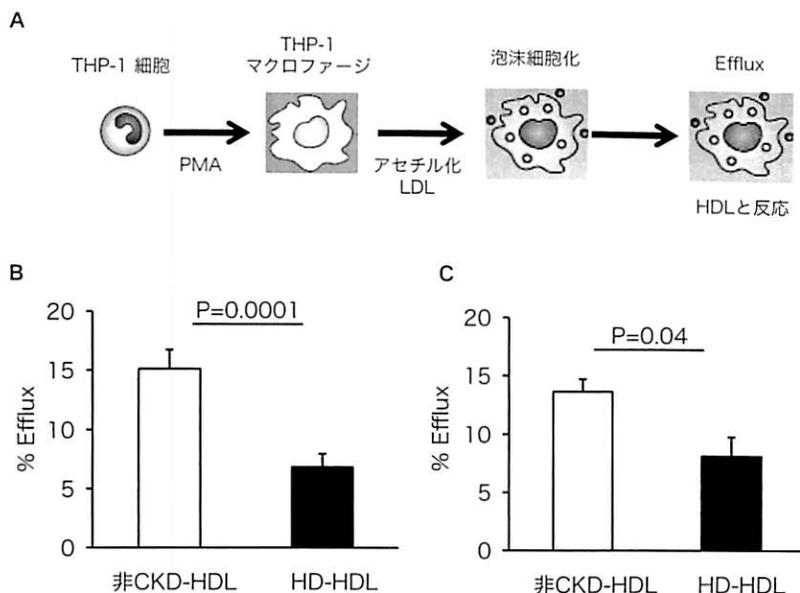


図2 透析患者HDLはマクロファージcholesterol effluxを損なう

A. THP-1マクロファージにアセチル化LDL (100 μ g/mL) を72時間反応させたのち、透析患者HDL (HD-HDL) あるいは非CKD患者HDL (非CKD-HDL) (50 μ g/mL) を24時間反応させた。反応後、細胞内脂質量をガスクロマトグラフィーで測定し、HDLと反応前の脂質量と比較してcholesterol effluxを評価した。B. 性別、年齢、糖尿病、心血管系疾患の既往の有無、スタチン、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬の服薬歴を一致させ、HD-HDLは非CKD-HDLと比較してcholesterol effluxが損なわれていた。C. 糖尿病を有するHD-HDLと非CKD-HDLと比較したが、同様にHD-HDLは非CKD-HDLと比較してcholesterol effluxが損なわれていた。

Liver X receptor アゴニストである T0901317 はマクロファージ ABC トランスポーターを活性化させることにより cholesterol efflux を増強することが知られているが、T0901317 は HD-HDL、非CKD-HDL による cholesterol efflux をいずれも有意に上昇させたが、両群間の差は変化しなかった (HD-HDL 11.2 ± 2.1 vs 非CKD-HDL $23.0 \pm 2.1\%$, $p = 0.0001$, 図3)。この結果から T0901317 はマクロファージの ABC トランスポーターを活性化させることにより HD-HDL による cholesterol efflux を増加させる一つの治療戦略になりうると期待されたが、非CKD-HDL との差は依然としてあり、HDL の機能障害そのものを改善する必要性も考えられた。

次に HDL の抗炎症効果を調査した。THP-1 マクロファージをリポポリサッカライド (LPS) で刺激し炎症反応を惹起した。そこに HD-HDL あるいは非CKD-HDL を反応させ、HDL の抗炎症効果を炎症性サイトカイン (IL-1 β , TNF- α , IL-6) mRNA の発現を測定した。その結果、HD-HDL は非CKD-HDL と比較して LPS で誘導したマクロファージの炎症反応を増強させた (TNF- α : 2.8 ± 0.5 vs 非CKD-HDL 1.6 ± 0.4 $p = 0.03$, IL-6: 5.2 ± 0.9 vs 2.6 ± 0.4 $p = 0.01$, IL-1 β : 5.1 ± 0.7 vs 3.2 ± 0.4 , $p = 0.02$, 図4)。さらに、HD-HDL は非CKD-HDL と比較して、THP-1 細胞の遊走能の抑制が損なわれた (図5)。

これら HDL の機能異常は末期腎不全患者にお

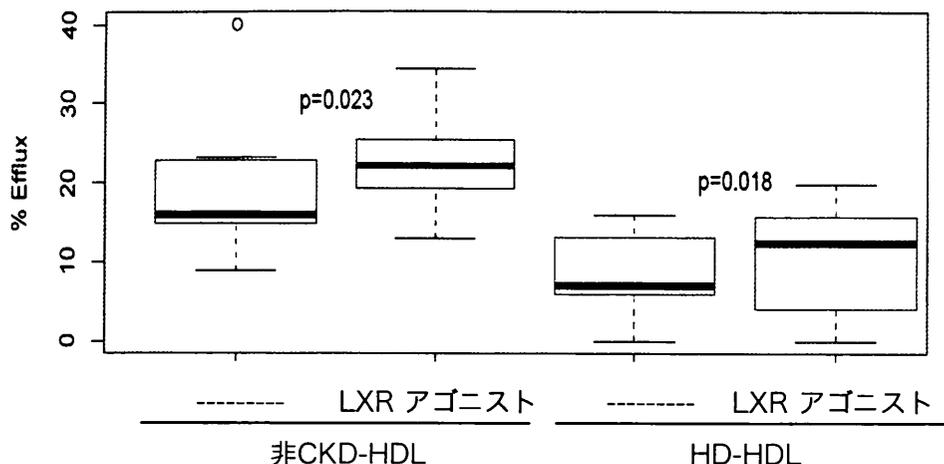


図3 Liver X receptor アゴニストはマクロファージ cholesterol efflux を改善する
Cholesterol efflux の反応の際 T0901317 (1 μ M) を反応させ、ABC トランスポーターを活性化させると、透析患者 HDL と反応させた際でも cholesterol efflux が改善した。

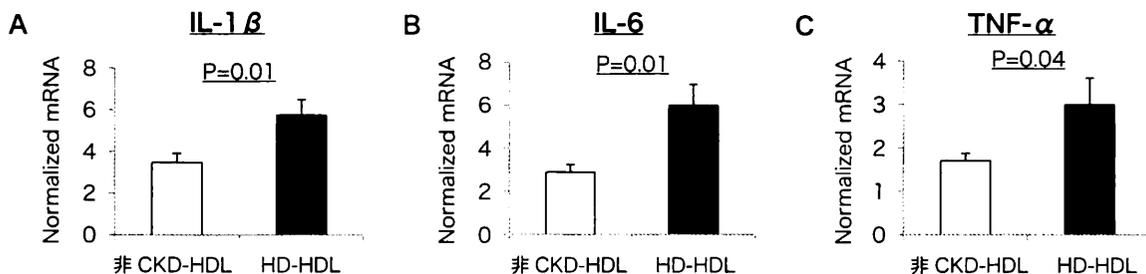


図4 透析患者 HDL はマクロファージ 抗炎症作用を損なう

THP-1 マクロファージにリポポリサッカライド (50ng/mL), さらに透析患者 HDL (HD-HDL) あるいは非CKD 患者 HDL (非CKD-HDL) (50 μ g/mL) を 24 時間 反応させた。反応後、A. IL-1 β , B. IL-6, C. TNF- α の mRNA の発現量をリアルタイム PCR で測定し、HD-HDL は非CKD-HDL と比較してマクロファージの抗炎症作用が損なわれていた。

ける動脈硬化の増悪のメカニズムの一端を担っている可能性が高く、スタチンのイベント抑制効果が小さいことを説明できるかもしれない。またリポタンパク質の機能異常の改善がCKD 患者における心血管系疾患発症ならびに進展抑制につながるかもしれない。今後の更なる詳細なメカニズムの解明および治療法の開発が期待される。

むすび

CKD が心血管系疾患および動脈硬化を促進させるメカニズムについて、HDL の機能異常を中心に概説した。HDL の機能異常の原因は HDL 分子のプロテオミクス解析などから解明されつつあるが²⁸⁾、未だ不明な点が多く、治療による機能改善も含め問題点が多い。これらが明らかになれば、CKD に特有な動脈硬化進行の新たな治療ターゲットが同定され、CKD 患者の予後を改善させることも期待される。

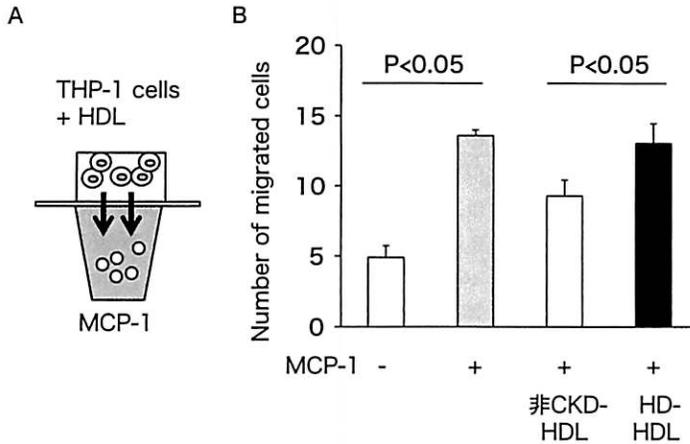


図5 透析患者HDLはTHP-1細胞の遊走を抑制しない

A. THP-1細胞を透析患者HDL(HD-HDL)あるいは非CKD患者HDL(非CKD-HDL)(50 μg/mL)と1時間反応させた後、ケモタキシスチャンパーの上層に加え、下層のMCP-1(0.1 μg/mL)溶液への遊走を調べた。B. MCP-1で増加した遊走は非CKD-HDLで抑制されたが、HD-HDLでは抑制されなかった。

文献

- 1) Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the decrease in U. S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med.* 2007; 356: 2388-98.
- 2) Tonelli M, Wiebe N, Cullerton B, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17: 2034-47.
- 3) US renal data system. Excerpts from theUSRDS. 2006. Annual data report. *Am J Kidney Dis.* 2006; 49: S1-296.
- 4) Muntner P, Mann D, Winston J, et al. Serum cystatin C and increased coronary heart disease prevalence in US adults without chronic kidney disease. *Am J Cardiol.* 2008; 102: 54-7.
- 5) Parikh NI, Hwang SJ, Larson MG, et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: overall burden and rates of treatment and control. *Arch Intern Med.* 2006; 166: 1884-91.
- 6) Muntner P, He J, Astor BC, et al. Traditional and nontraditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease: results from the atherosclerosis risk in communities study. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 529-38.
- 7) Chonchol M, Whittle J, Desbien A, et al. Chronic kidney disease is associated with angiographic coronary artery disease. *Am J Nephrol.* 2008; 28: 354-60.
- 8) Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, et al. The relationship between nontraditional risk factors and outcomes in individuals with stage 3 to 4 CKD. *Am J Kidney Dis.* 2008; 51: 212-23.
- 9) Kovesdy CP, Anderson JE. Reverse epidemiology in patients with chronic kidney disease who are not yet on dialysis. *Semin Dial.* 2007; 20: 566-9.
- 10) Shah DS, Polkinhorne KR, Pellicano R, et al. Are traditional risk factors valid for assessing cardiovascular risk in end-stage renal failure patients? *Nephrology (Carlton).* 2008; 13: 667-71.
- 11) Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T, et al. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: 1439-44.
- 12) Parekh RS, Plantinga LC, Kao WH, et al. The association of sudden cardiac death with inflammation and other traditional risk factors. *Kidney Int.* 2008; 74: 1335-42.
- 13) de Mutsert R, Grootendorst DC, Axelsson J, et al. Excess mortality due to interaction between protein-energy wasting, inflammation and cardiovascular disease in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23: 2957-64.
- 14) Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008; 73: 391-8.
- 15) Kendrick J, Chonchol MB. Nontraditional risk factors for cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2008; 4: 672-81.
- 16) Honda H, Qureshi AR, Heimbürger O, et al. Serum albumin, C-reactive protein, interleukin 6, and fetuin A as predictors of malnutrition, cardiovascular disease, and mortality in patients with

- ESRD. *Am J Kidney Dis.* 2006; 47: 139-48.
- 17) Soriano S, Gonzalez L, Martin-Malo A, et al. C-reactive protein and low albumin are predictors of morbidity and cardiovascular events in chronic kidney disease (CKD) 3-5 patients. *Clin Nephrol.* 2007; 67: 352-7.
 - 18) Senti M, Romero R, Pedro-Botet J, et al. Lipoprotein abnormalities in hyperlipidemic and normolipidemic men on hemodialysis with chronic renal failure. *Kidney Int.* 1992; 41: 1394-9.
 - 19) Yamamoto S, Kon V. Mechanisms for increased cardiovascular disease in chronic kidney dysfunction. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2009; 18: 181-8.
 - 20) Maggi E, Bellazzi R, Falaschi F, et al. Enhanced LDL oxidation in uremic patients: an additional mechanism for accelerated atherosclerosis? *Kidney Int.* 1994; 45: 876-83.
 - 21) Honda H, Ueda M, Kojima S, et al. Oxidized high-density lipoprotein as a risk factor for cardiovascular events in prevalent hemodialysis patients. *Atherosclerosis.* 2012; 220: 493-501.
 - 22) Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011; 377: 2181-92.
 - 23) Kilpatrick RD, McAllister CJ, Kovesdy CP, et al. Association between serum lipids and survival in hemodialysis patients and impact of race. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18: 293-303.
 - 24) Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2009; 360: 1395-407.
 - 25) Yamamoto S, Yancey PG, Zuo Y, et al. Macrophage polarization by angiotensin II-type 1 receptor aggravates renal injury-acceleration of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011; 31: 2856-64.
 - 26) Khera AV, Cuchel M, de la Llera-Moya M, et al. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. *N Engl J Med.* 364: 127-35.
 - 27) Yamamoto S, Yancey PG, Ikizler TA, et al. Dysfunctional high-density lipoprotein in patients with chronic hemodialysis. *J Am Coll Cardiol.* in press.
 - 28) Holzer M, Birner-Gruenberger R, Stojakovic T, et al. Uremia alters HDL composition and function. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22: 1631-41.

Annual Review ^{じんぞう}腎臓 2013 ©

発行 2013年 1月25日 初版 1刷

編集者 ^{とみ の やす ひ こ}富野康日己
^{かし はら なお き}柏原直樹
^{なり た いち えい}成田一衛

発行者 株式会社 中外医学社

代表取締役 青木 滋

〒162-0805 東京都新宿区矢来町62

電話 03-3268-2701 (代)

振替口座 00190-1-98814 番

印刷・製本/東京リスマチック(株) <KS・YT>

ISBN978-4-498-12483-7 Printed in Japan

JCOPY <(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。
複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構
(電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.
or.jp) の許諾を得てください。