

慢性腎臓病患者の診断・治療のための新規バイオマーカー探索

高齢化・生活習慣の変化によって、日本の慢性腎臓病患者は約 1,330 万人にのぼる。成人の 8 人に 1 人強の数字である。多くは腎不全へ進行するとともに、心筋梗塞・脳卒中・死亡の重大なリスクを有し、医療費が莫大なものとなっている。早期からの治療・予防のために、腎疾患の確実な診断が必要であるが、現行の腎生検は侵襲性が強く、腎機能検査や検尿では診断は不可能である。

腎機能低下すなわち、通常の尿検査（尿沈渣を含む）では検出ができず、その間にも腎機能低下が進行してしまう患者が、CKD では多数を占めるという重大な問題点がある。2008 年に、国の医療費抑制の切り札として導入された「特定健診・保健指導」、いわゆるメタボ健診では、厚労省検討会における尿蛋白検査の方が血清クレアチニンよりも有効との判断から、検査項目に組み込まれなくなったこともあり、診断の遅れが致命的となっている患者を、最近特に多くみかける。

こうした問題点が、現行の尿沈渣検査の限界ともいえ、直接に糸球体が障害を受ける慢性糸球体腎炎や血管炎の腎への波及を早期に診断するには大変有用であることはかわりがないが、尿タンパクも早期には認められず、尿潜血も陰性である腎硬化症などの、加齢や動脈硬化を背景に腎機能低下が進行する腎疾患には、尿沈渣検査の有用性が発揮されにくい。

確かに、末期腎不全患者の原因に占める糖尿病性腎症の割合は高いが、1330 万人の CKD 患者全体で考えるとどうか。特に、早期発見・診断という観点から、GFR ステージの G3a (eGFR: 45-59)で、尿タンパクが軽度(-~±)を満たす CKD 患者群に注目すると、その患者数は 886 万人と、実に CKD 患者全体のちょうど 3 分の 2 を占めている。では、この群の CKD 患者の原疾患はなんだろうか。

尿タンパクが顕在化するまでは GFR の低下しない糖尿病性腎症や、尿タンパクが少しみられはじめた時期の慢性糸球体腎炎患者は、この分類には含まれにくいと考えられる。また、CKD の定義をまだ満たしてはいないが、GFR ステージの G2 (eGFR: 60-89)かつ尿タンパクが軽度(-~±)を満たす患者は 6187 万人と、膨大な規模の CKD 予備群が控えていることにも注意を向けなければならない。

現在、新規透析導入時の平均年齢は、糖尿病性腎症が約 67 歳、慢性糸球体腎炎は約 68 歳であるのに対して、腎硬化症の平均年齢は約 75 歳である。すなわ

ち、我が国の CKD 患者のうち、高齢化の進展、生活習慣病の蔓延などを背景に、腎硬化症や動脈硬化を基礎とする腎機能低下患者が、潜在的に非常に深刻なペースで増え続けていると考えられる。ただ、残念ながら、腎硬化症や動脈硬化を背景に腎機能低下がみられるケースでも、これら病態・疾患の確実な診断法がないため、かなり腎機能低下が進行してから気付かれる場合が大変多い。もちろん、尿沈渣に代わる有効な早期診断法があれば、それでもよいが、そうした他の検査も乏しい。現在は、腎臓のエコー検査や病歴を元に、除外診断によって、これら腎疾患の診断がなされているのが現状である。

そこで、糖尿病性腎症をはじめとするさまざまな腎疾患の診断のために、非侵襲的で繰り返し施行できる尿中エクソソームに着目している。とくに、糸球体を構成する細胞のうち、糸球体上皮細胞（ポドサイト）は高度に機能が分化しており、増殖能を有さないため、種々の障害を受けると糸球体機能に影響を与え、不可逆的な腎機能低下へ至る。この、ポドサイト内における障害を非侵襲的かつ継続的に評価するマーカーを同定し、ポドサイト障害の分子病態の解析とともに、侵襲性の高い腎生検によらない、診断かつ予後予測に有用なバイオマーカー測定法を行ってきた。

さまざまな腎疾患において重症化とともに、尿中にポドサイトが脱落することが知られている。本研究では、腎生検で確定診断のついた糖尿病性腎症患者において尿中エクソソームタンパクを抽出し、エクソソームに含まれるシグナル伝達分子のプロファイルの解析を行い、**podocyte-derived signal transduction factors (PDSTFs)**を同定した。腎生検で確定診断のついた糖尿病性腎症患者の尿より、尿中エクソソームを採取し、臨床情報を元に、2-3年後の腎機能低下を予測しうる尿中バイオマーカーの探索を行い、複数の候補分子を得た。これらの尿中への発現は、後の腎機能低下をよく反映していた。組織における免疫組織学的な解析によっても、ポドサイトにおける発現低下が確認され、組織上の重症化と正の相関がみられた。

また、糖尿病モデルマウスを用いた経時的な解析では、PDSTFsの程度とアルブミン尿の程度は一致しなかった。PDSTFsの尿中排泄量が増加する個体では、生命予後が悪化していた。

糖尿病によるポドサイトの障害は、腎生検を施行すると、腎症のかなり早期より認めるとの報告があるが、その分子機序はいまだ不明な点が多い。糖尿病性腎症において、尿中 PDSTFs は、かつてないより早期にポドサイト障害を反映する非侵襲的バイオマーカーであり、その検出・解析は糖尿病性腎症の重症化の評価に有用と考えられた。