

Excretion Patterns of Urinary Sediment and Supernatant Podocyte Biomarkers in Patients with CKD

Akihiro Fukuda,^{1,2} Akihiro Minakawa,² Yuji Sato,² Hiroataka Shibata,¹ Masanori Hara,³ and Shouichi Fujimoto²

論文内容：

多くの糸球体疾患では、様々な原因によって引き起こされるポドサイト傷害の持続に伴うポドサイトの脱落が糸球体硬化を引き起こし、それが進行することにより末期腎不全に至ると考えられています (Podocyte depletion 仮説)。

ポドサイトは糸球体基底膜の上皮側に存在し、ポドサイトが傷害され脱落すると尿中に検出されるため、尿中ポドサイト関連分子が糸球体疾患の診断や活動性の評価に有用であることが報告されています。

表 1 に示すように、尿の遠心で沈む沈査には脱落したポドサイトそのものや cell debris が多く含まれています。一方で、遠心の上清部分には傷害されたポドサイトから排出される Microparticles やエクソソームなどが多く含まれており、これらより得られたものを、ポドサイトマーカーを用いて、免疫組織学的な手法、Western blot、ELISA、mRNA を用いた RT-PCR 法などによって検出する方法が試みられています。それぞれの検査方法は、尿沈査または尿上清いずれで評価するかにより結果や解釈が異なる可能性があり、十分な注意が必要となります。

尿成分	構成成分	検査法
Sediments	Podocytes Cell debris	Immunohistochemistry Western blot
Supernatant	Microparticles (Migrasomes) Exosomes	ELISA RT-PCR (mRNA)

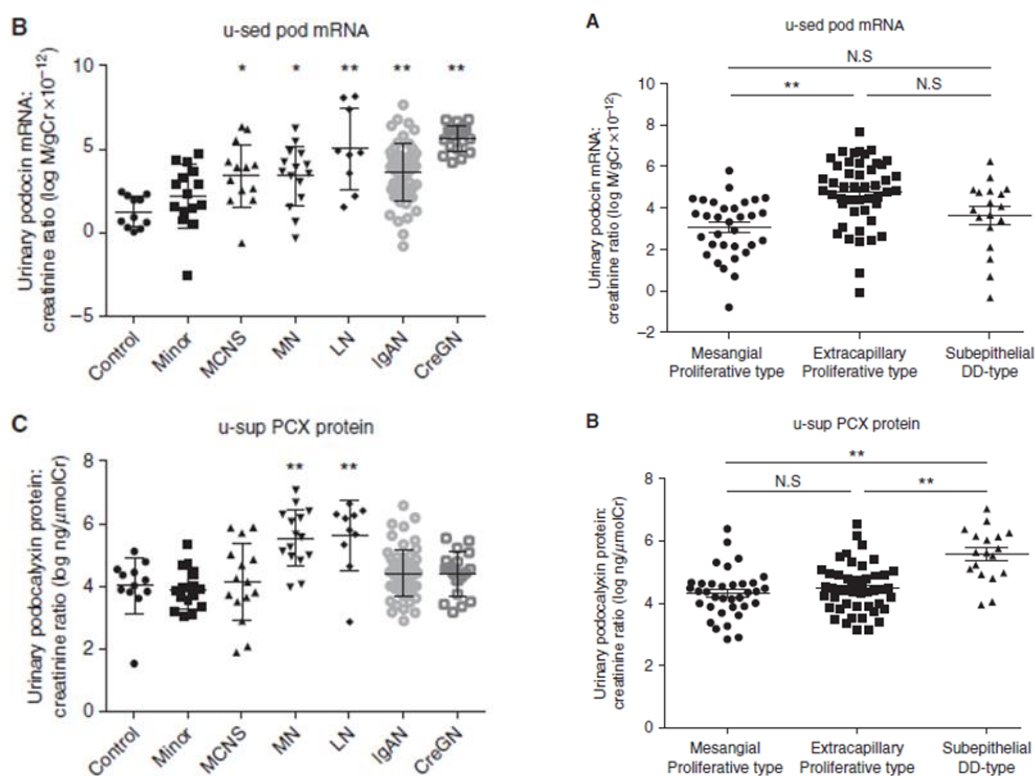
<表 1>

今回、我々は尿沈査中および尿上清中のポドサイトマーカーの検出量を比較し、疾患による違いについて検討しました。

尿沈査中は RT-PCR 法による podocin mRNA 排泄量(U-sed pod mRNA)、尿上清中は ELISA 法によるポドカリキシン蛋白定量(U-sup PCX protein)により評価しました。腎疾患患者 172 名 (軽微な検尿異常を有する minor glomerular abnormality 症例:15 例、微小変化型ネフローゼ症候群:15 例、膜性腎症:15 例、IgA 腎症:60 例、ANCA 関連腎炎:19 例、ループス腎炎:10 例、その他の腎疾患:38 例) と健常ボランティア 12 名より早朝尿を採取し評価しました。U-sed pod mRNA および U-sup PCX protein は有意に相関し

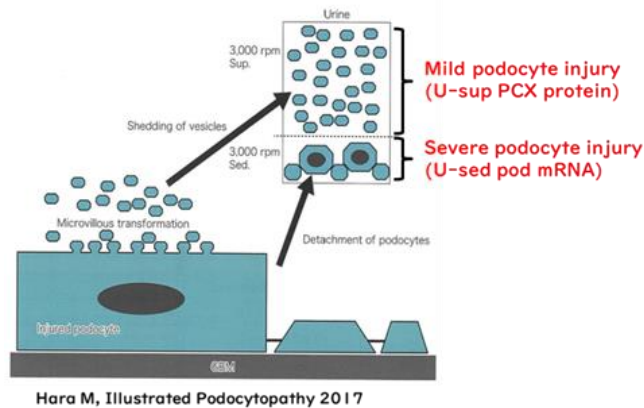
($r=0.37$, $p<0.001$)、u-sed Pod mRNA および u-sup PCX protein は、ともに尿蛋白と有

意な相関を認めました ($r=0.53, p<0.001, r=0.35, p<0.001$)。疾患ごとに評価すると、u-sed Pod mRNA は、管外増殖病変を伴う IgA 腎症、ANCA 関連腎炎に伴う半月体形成性糸球体腎炎、IV 型ループス腎炎など増殖性糸球体疾患で有意に増加していました。一方、U-sup PCX protein は、膜性腎症と上皮下沈着の見られるループス腎炎においてのみ有意に増加していました (図 1)。



<図 1>

これらの結果より、尿沈査中の尿中ポドサイトは、ポドサイト脱落を示唆する管外増殖性病変で高値を示し、一方、尿上清中の尿中ポドサイトは、ポドサイト脱落は生じていなくとも、微絨毛様構造物の排出が多い疾患（上皮化沈着物を有する疾患の可能性）で高値を示すことが示唆されました(図 2)。



<図 2>

福田感想：

私は今まで尿沈査中のポドサイト mRNA が様々な糸球体疾患の早期診断や活動性を評価できるバイオマーカーとして有用であることを示してきました。近年、様々なグループが尿中ポドサイトマーカーを用いて糸球体疾患の評価を行っておりますが、発表される論文によって結果が異なることもあり疑問をもっておりました。本研究により、尿沈査と尿上清のポドサイトマーカーは異なるものを評価している可能性があり、それぞれのマーカーの組み合わせや使い分けが糸球体疾患の診断や活動性の評価に有用となる可能性があるということを示すことができ、今までの疑問が少し解消できました。ただ、なぜ尿上清中の尿中ポドサイトは、ポドサイト脱落は生じていなくとも、微絨毛様構造物の排出が多い疾患（上皮化沈着物を有する疾患の可能性）で高値を示すのかなど、まだまだ解決できていない問題は多く、今後はさらにデータを積み重ね、腎疾患の診断や活動性を評価可能なより良いバイオマーカーの探索を継続していきたいと考えています。

本研究では、尿中ポドサイト研究の祖と言われている新潟県岩室健康増進センターの原正則先生に尿上清中のポドカリキシン測定と多大なるアドバイスをいただきました。また、本研究は私が宮崎大学時代に集めた検体で行ったものであり、宮崎大学時代よりご指導いただいている藤元教授、佐藤先生にも感謝申し上げます。最後になりましたが、本研究につきまして多大なるご理解とご指導をいただきました柴田教授には心より感謝しております。ありがとうございました。



HIRO'S EYE

大分大学医学部附属病院 腎臓内科 助教

福田顕弘先生

福田先生は昨年、CKD の早期腎障害マーカーとしてポドシン mRNA の有用性についての研究で中塚医学賞を受賞していますが、本研究はその続報です。尿沈査と尿上清においてそれぞれポドサイトマーカーと腎病理像との関連がある可能性を示しています。透析導入の最多疾患の糖尿病性腎臓病は、多くの例で腎生検が行われませんが、ポドサイトマーカーを実際に用いて、最近、糖尿病性腎症に有効性が示された SGLT2 阻害薬、MR 拮抗薬などの前向きな介入研究を次に計画したいです。糖尿病性腎症はある段階を越えると不可逆性に末期腎不全に進行する (point of no return) ことが示されており、早期マーカーを用いて早期治療介入が最も有効です。また、福田先生にはポドシン mRNA などを実臨床に適用するために、新型コロナウイルスの PCR 検査のように迅速診断が可能になるような取り組みも期待したいです。 (柴田洋孝)