

特集：ネフローゼ症候群

# 原発性巣状分節性糸球体硬化症の液性因子に関する最近の動向

Circulating permeability factors in primary focal segmental glomerulosclerosis

和田 健彦 南学 正臣

Takehiko WADA and Masaomi NANGAKU

## はじめに

成人の原発性ネフローゼ症候群の新規発症は年間約3,800~4,500例と推定されている。そのうち、難治性ネフローゼ症候群(副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬の併用を含む種々の治療を施行しても、6カ月の治療期間に完全寛解または不完全寛解I型に至らないもの)は1,000~2,000例と考えられる<sup>1)</sup>。この難治性ネフローゼ症候群の原疾患として重要な位置を占める疾患に巣状分節性糸球体硬化症(focal segmental glomerulosclerosis : FSGS)がある。FSGSは、従来、限られた糸球体の(focal : 巣状)一部に局限した(segmental : 分節性)硬化という病理組織学的特徴を表現する用語であった。しかし、高度の蛋白尿を呈し、ステロイド抵抗性で徐々に腎機能障害が進行する群にこのような糸球体病変を有する患者が存在することが明らかにされ、これをFSGSと呼称して臨床上の独立した疾患概念としている。原発性FSGSの発症様式は微小変化型ネフローゼ症候群と類似するが、病理組織学的には上記のような特徴を有し、ステロイドや免疫抑制薬にそれぞれ抵抗を示す例も多い。日本腎生検レジストリー(J-RBR)、日本腎臓病総合レジストリー(J-KDR)のデータによると、本邦における成人の原発性ネフローゼ症候群の11.1%を占める疾患である<sup>2)</sup>。その病態に液性因子が関与する可能性も古くから指摘されてきたが、いまだに確立された知見はない。このような状況下で近年、可溶性ウロキナーゼ型プラスミノゲン活性化因子受容体(soluble urokinase-type plasminogen activator receptor : suPAR)が新規液性因子の候補として

報告され注目を集めた。

本稿においては、われわれを含めた世界の研究グループがこの液性因子としての可能性を検討した結果を中心に、原発性FSGSの液性因子研究の動向を論じたい。

## 巣状分節性糸球体硬化症の病因

FSGSは、共通の臨床・病理学的特徴を有する複数の疾患群から成ると考えられるが、この共通の特徴を呈する根底には糸球体足細胞傷害があるということが種々の研究結果より明らかにされている。最近約15年間で、足細胞に発現し、その細胞骨格やスリット膜の構成に重要な役割を果たしている分子が次々に同定され、機能解析が進んだが、これらの分子の変異・欠損が一部のFSGSに関与しているという事実は「FSGS=podocyte disease(足細胞病)」という理論を支持している。

そのほかに、ある種のウイルス、薬剤、悪性腫瘍、構造的・機能的適応反応などがFSGSの原因となりうる(表)<sup>3)</sup>。これら病因が明らかとなっているFSGSは続発性(二次性)FSGSに分類される。一方で原発性(一次性)FSGSは、典型的には微小変化型ネフローゼ症候群と類似した発症様式・臨床像を呈しながら、ステロイドや免疫抑制薬に抵抗性を示して難治性ネフローゼ症候群となる頻度は高く、腎予後も不良である。したがって、原発性FSGSの病因・病態機序の解明は重要な課題である。

表 巣状分節性糸球体硬化症の病因分類

原発性(一次性)FSGS 液性因子の関与?
続発性(二次性)FSGS
1. 家族性/遺伝性 以下の蛋白をコードする遺伝子の変異: nephrin, podocin, CD2-associated protein (CD2AP), $\alpha$ -actinin4, transient receptor potential cation 6 (TRPC6), WT1, informin-2, phospholipase C $\epsilon$ 1, tetraspanin CD151, myosine 1e, apolipoprotein L1 (APOL1), coenzyme Q10 biosynthesis monooxygenase 6 (COQ6), parahydroxybenzoate polyprenyltransferase (COQ2), laminin- $\beta$ 2
2. ウイルス感染 HIV-1, パルボウイルス B19, EB ウイルス, サイトメガロウイルス, シミアンウイルス 40 (SV40)
3. 薬剤性 ヘロイン, インターフェロン, リチウム, ビスホスフォネート(パミドロン酸), カルシニューリン阻害薬, 非ステロイド性抗炎症薬
4. 構造的・機能的適応反応
4-1. ネフロン減少を伴うもの(機能性ネフロンの減少による) Oligonephronia, 超低出生体重児, 片腎, 腎形成不全, 膀胱尿管逆流性腎症, 腎皮質壊死後遺症, 外科的腎切除, 慢性移植腎拒絶, 加齢性変化
4-2. 初期にはネフロン減少を伴わないもの(血行動態による) 高血圧, 急性または慢性の血管閉塞機序(動脈塞栓, 微小血栓, 腎動脈狭窄), 筋肉量の増加(ポディービルなど), チアノーゼ性先天性心疾患, 鎌状赤血球貧血
5. 悪性腫瘍(リンパ腫)
6. 糸球体疾患による非特異的パターン 巣状増殖性糸球体腎炎(IgA 腎症, ループス腎炎, pauci-immune 型壊死性半月体性糸球体腎炎), 遺伝性疾患(Alport 症候群), 膜性腎症, 血栓性微小血管症

(文献 3 より引用, 一部改変)

### 巣状分節性糸球体硬化症に対する液性因子関与の可能性

原発性 FSGS の病態に液性因子が関与している可能性は古くから指摘されていた。その理由としては、1) 腎移植後きわめて早期に FSGS が再発する症例が高率に認められ、一方で移植前の血漿交換がハイリスクの患者に対する再発予防、遅延効果を有すること、2) FSGS 患者の血漿または血漿分画をラットへ投与することにより蛋白尿が惹起されたこと<sup>4-6)</sup>、3) FSGS 患者血清は *ex vivo* 単離糸球体モデルにおいてアルブミンの透過性を増加させたこと<sup>7)</sup>、4) FSGS 患者妊婦から出生した新生児に一過性のネフローゼ症候群が発症したという報告<sup>8)</sup>があること、などがあげられる。また、2012 年に New England Journal of Medicine 誌の Letter に米国シカゴのノースウエスタン大学から興味深い症例が報告されている<sup>9)</sup>。FSGS による末期腎不全患者の兄に対して妹からの生体腎移植が行われたが、移植前後の頻回の血漿交換にもかかわらず、移植後早期に蛋白尿と腎機能の低下が認められ移植片機能不全に陥ったことから、

移植後 14 日の時点でこの移植腎を再度摘出して別の末期腎不全患者(原疾患: 糖尿病性腎症)へ移植した。この再移植の後、移植腎は蛋白尿や腎機能低下を呈することなく生着して十分な機能を果たしているという。この報告も、FSGS による末期腎不全患者血中に何らかの液性因子が存在していること、そして 2 回目の移植を受けた末期腎不全患者の血中にはこれが存在しないことや、大量蛋白尿・腎機能低下を呈しても、発症後 14 日程度であれば回復可能であることを示唆している。

これまでに病態へのリンクが確立した液性因子はまだ存在しないが、cardiotrophin-like cytokine 1 (CLC-1)<sup>10)</sup>はこれまでに報告された代表的な候補分子である。CLC-1 は IL-6 ファミリーに属する分子であり、活動性のある FSGS の患者血清中に存在することが示されている。そのほかに、1) CLC-1 は FSGS 血漿と同様のアルブミン透過性に対する効果を有すること、2) CLC-1 は糸球体や培養足細胞における nephrin の発現を低下させること、3) CLC-1 に対するモノクローナル抗体は FSGS 血清によるアルブミン透過性亢進の効果を抑制すること、4) 再発性 FSGS 患者におけ

る CLC-1 の循環血中濃度は、正常血清に比べて 100 倍程度も上昇していることが報告されており、病態にかかわる液性因子であるかどうか、更なる検討が進められている<sup>10)</sup>。

### 巣状分節性糸球体硬化症液性因子としての suPAR

この数年、FSGS の病態にかかわる液性因子として注目を集めた分子が suPAR である。

Reiser のグループの Wei らは、足細胞傷害の分子メカニズムを担う要素としてウロキナーゼ型プラスミノゲン活性化因子受容体 (urokinase-type plasminogen activator receptor : uPAR) が関与している可能性を 2008 年に報告した<sup>11)</sup>。uPAR は 3 量体構造をとり、細胞膜と glycosylphosphatidylinositol (GPI) によって連結した分子であり、ウロキナーゼ型プラスミノゲン活性化因子 (urokinase-type plasminogen activator : uPA), vitronectin, integrin などさまざまなリガンドと結合する性質を有する。この受容体はさまざまな免疫担当細胞 (例 : 単球<sup>12)</sup>, 好中球<sup>13)</sup>, 活性化 T 細胞<sup>14)</sup>) のほかに、内皮細胞<sup>15)</sup>, 角化細胞<sup>16)</sup>, 線維芽細胞<sup>17)</sup>, 平滑筋細胞<sup>18)</sup>, 巨核球<sup>19)</sup>, 腫瘍細胞<sup>20)</sup> と並んで、尿管上皮細胞<sup>21)</sup>, 糸球体足細胞<sup>11)</sup> にも発現が認められる。uPAR の発現は腫瘍細胞内で上昇しているほか、炎症や組織リモデリングに伴って亢進することが知られており、活性としては種々の細胞内シグナルを介して細胞外基質の分解や細胞の可動性 (cell migration), 増殖や生存など、種々の重要な細胞機能に関与している<sup>22)</sup>。Wei らは、足細胞表面に発現している uPAR が  $\alpha_v\beta_3$ -integrin のシグナル伝達経路を介して cdc42 や Rac1 などの small GTPase を活性化し細胞の可動性を亢進させることによって、足細胞傷害を惹起していることを uPAR 欠失マウスや培養細胞を用いた実験を通じて示した<sup>11)</sup>。

一方、GPI アンカーが切断されることにより血中に遊離型として存在する suPAR は、臨床的には腎疾患のほかにも敗血症<sup>23)</sup>, 肝硬変<sup>24)</sup>, 関節リウマチ<sup>25)</sup>, 悪性腫瘍<sup>26)</sup> のような病態に関与している可能性が示唆されているが、同グループはこの分子に着目し、FSGS の病態に関与することを示した<sup>27)</sup>。各種腎疾患患者血中の suPAR 濃度を比較したところ、FSGS 患者血中では健常者対照群のみならず、微小変化群 (minimal change disease : MCD, 寛解群・再発群), 膜性腎症 (membranous nephropathy : MN), 妊娠高血圧症それぞれの患者群と比較して有意に高値であった。また、再発 FSGS 患者血清では原発性 FSGS 患者や非再発 FSGS 患者と比較し、有意に suPAR レベル高値を示した。さらに、腎

移植 1 年後における再発群と非再発群においても再発群で血清 suPAR 濃度は有意に高いという結果であった。腎生検組織を用いた検討において、FSGS, 特に再発 FSGS の組織では  $\beta_3$ -integrin 特異的抗体 AP5 で評価した integrin シグナルの亢進が観察され、ヒトにおいても suPAR-integrin シグナルの経路が病態に関与している可能性が示唆された。移植後再発 FSGS 4 症例の検討では、血漿交換により suPAR 濃度が低下した症例が臨床寛解に至っていたことが示された。この報告の翌年には、2 つの大規模コホート CT (北米 ; FSGS clinical trial) と PodoNet (ヨーロッパ ; 難治性ネフローゼ症候群コンソーシアム) に登録されている FSGS 患者を対象にしたデータを発表し、いずれも健常対照群と比べて有意に血清 suPAR レベルが上昇していることを示した (CT コホート :  $4,588 \pm 203$  pg/mL,  $p < 0.001$  vs. 健常対照群, PodoNet コホート :  $3,497 \pm 195$  pg/mL,  $p < 0.001$  vs. 健常対照群)<sup>28)</sup>。なお、CT コホートにおいては、26 週間の治療後の suPAR レベルの低下と蛋白尿の改善度に有意な相関があり、完全寛解となり長期に維持できた群は治療 26 週後に suPAR が有意に低下していたことが報告された (一方、PodoNet コホートにおいては、podocin をコードする *NPHS2* の変異を有する FSGS 患者も suPAR 高値を呈することが記載されていることには注意が必要であると思われる)。以上に述べたデータなどにより、血清 suPAR 濃度は FSGS の診断や再発における有用な診断マーカーとなりうると思われ、世界で FSGS 患者血清を用いた suPAR レベルの検討が行われた。

中国のグループは、74 例の原発性 FSGS 患者の血漿 suPAR 濃度を健常対照者、MCD 患者、MN 患者、ならびに続発性 FSGS 患者 (妊娠高血圧症、木村氏病、肥満腎症、Alport 症候群) と比較し報告している<sup>29)</sup>。それによると、原発性 FSGS 患者の血漿 suPAR 濃度は中央値  $2,923$  pg/mL, 四分位範囲 (IQR)  $2,205 \sim 4,360$  pg/mL であり、MCD ( $2,050$  pg/mL, IQR  $1,813 \sim 2,249$  pg/mL), MN ( $2,029$  pg/mL, IQR  $1,512 \sim 2,715$  pg/mL), 健常者 ( $1,739$  pg/mL, IQR  $1,576 \sim 2,063$  pg/mL) と比較して有意に高かった。しかし、原発性 FSGS と続発性 FSGS ( $2,639$  pg/mL, IQR  $1,945 \sim 3,166$  pg/mL) との間では有意差が認められなかった。組織亜型別では、Tip variant ( $2,323$  pg/mL, IQR  $2,038 \sim 2,665$  pg/mL) に比べて NOS variant ( $3,216$  pg/mL, IQR  $2,519 \sim 4,762$  pg/mL), Cellular variant ( $3,270$  pg/mL, IQR  $2,338 \sim 5,438$  pg/mL) は有意に高かった。血漿 suPAR レベルは原発性 FSGS 患者において、クレアチニンクリアランスと有意な負の相関 ( $r = -0.34$ ,  $p = 0.003$ ) を示し、病理組織学的には半月体形

成と有意な関連( $p=0.046$ )が認められた。原発性 FSGS で追跡できた 24 症例については、治療経過と血清 suPAR レベルの関係について評価が行われており、治療開始時点において完全寛解群、不完全寛解群、治療抵抗群の 3 群間で suPAR レベルに有意差はなかったが、完全寛解群では治療後に有意な suPAR の減少が認められたという(2,583 pg/mL, IQR 2,113~6,643 pg/mL→2,518 pg/mL, IQR 1,922~3,353 pg/mL,  $p=0.041$ )。この報告における原発性 FSGS 患者の血漿 suPAR 濃度の分布は上記の Wei らの論文とよく合致しているようにも見えるが、1) 続発性 FSGS との鑑別ができなかったこと、2) 原発性 FSGS 患者のなかには血漿 suPAR レベルが高値をとる患者もいる一方で、他の糸球体疾患患者の血漿 suPAR 濃度と同レベルの患者もかなりの割合で存在すること、という理由から、より特異度の高いマーカー、方法が必要であると結論づけられている。

### 日本人 FSGS 患者における血清 suPAR 濃度の検討：厚生労働省研究班多施設共同横断研究の結果から

そこでわれわれは、本邦のネフローゼ症候群患者の診断における血清 suPAR 濃度測定の実用性を検討する目的で、厚生労働省難治性疾患克服研究事業・進行性腎障害に関する調査研究班(松尾班)難治性ネフローゼ分科会のプロジェクトとして、多施設共同横断研究を行った<sup>30)</sup>。対象は、ネフローゼ症候群または腎炎症候群患者で、腎生検によって組織診断が確定している症例とし、一連の suPAR 研究で汎用されてきた ELISA キット(Quantikine ELISA human uPAR immunoassay: R & D System 社)を用いて血清 suPAR 濃度の測定を行い、対象患者の病理組織診断情報により血清 suPAR 濃度の診断予測能を検討した。また、臨床データとの相関などを統計学的に解析することにより、血清マーカーとしての有用性と限界について評価を行った。

#### 1. 患者属性・臨床パラメータと血清 suPAR 濃度の関係

計 8 施設(名古屋大学腎臓内科、福岡大学腎臓膠原病内科、帝京大学内科、長崎大学第二内科、金沢医科大学腎臓内科、北里大学腎臓内科、田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科、東京大学腎臓・内分泌内科)、計 96 例の患者・健常者から得られた検体の測定を行ったが、このうち原発性の腎炎・ネフローゼ患者 69 例と健常者 17 例を検討対象とした。原疾患の内訳は FSGS 38 例、MCD 11 例、IgA 腎症(IgA nephropathy: IgAN) 11 例、MN 9 例であった。全疾患群での検討では、血清 suPAR 濃度と年齢の間に有意な

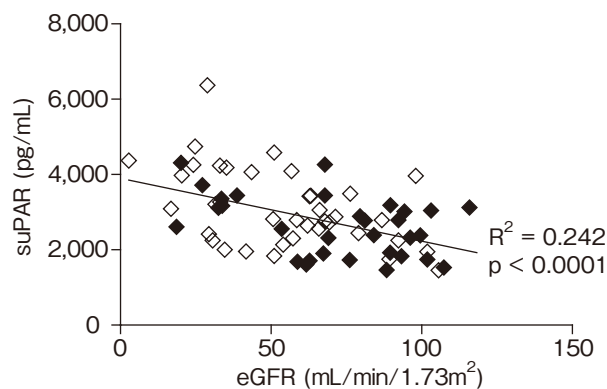


図 1 eGFR と血清 suPAR 濃度との関係

血清 suPAR 濃度は eGFR と有意な逆相関を示す。FSGS 患者(◇)、その他の糸球体疾患患者(◆)ともに同様の傾向を示している。(文献 30 より引用、一部改変)

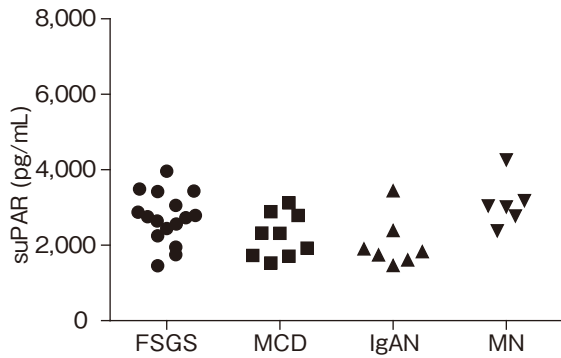
相関( $R^2=0.1496$ ,  $p=0.001$ )、推算糸球体濾過量(estimated glomerular filtration rate: eGFR)との間には有意な逆相関関係が認められた( $R^2=0.242$ ,  $p<0.0001$ ) (図 1)。一方、性別や尿蛋白などの臨床パラメータとは有意な相関関係が得られなかった。また重回帰分析においては、腎機能を反映する血清クレアチニン濃度が唯一の血清 suPAR 濃度の有意な予測因子であり( $\beta \pm \text{SEM}=0.226 \pm 0.226$ ,  $p=0.047$ )、疾患やその他の臨床パラメータは血清 suPAR 濃度の予測因子とはならなかった。

#### 2. 糸球体疾患と血清 suPAR 濃度

以上の検体の血清 suPAR 濃度を測定し疾患別に集計した結果、FSGS:  $3,119.0 \pm 1,036.6$  pg/mL (平均±標準偏差)、MCD:  $2,374.9 \pm 588.8$  pg/mL、IgAN:  $2,311.3 \pm 777.1$  pg/mL、MN:  $3,311.9 \pm 655.3$  pg/mL、健常対照者:  $1,745.1 \pm 395.4$  pg/mL であった。FSGS 患者血清と MN 患者血清は健常対照者血清に比べて血清 suPAR 濃度が有意に高値を示したが、他のネフローゼ・腎炎症候群の原疾患と比較すると有意差は得られていない。一方上記の結果より、腎機能が血清 suPAR 濃度に影響している可能性が想定されたため、正常腎機能( $eGFR > 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)の対象者由来の検体のみを用いたサブ解析を行ったところ、上記 4 疾患の間で血清 suPAR 濃度には全く差が認められなかった(図 2)。

#### 3. 血清 suPAR 濃度の疾患鑑別能の評価

次に、日常臨床においては発症様式や臨床像が類似する FSGS と MCD の鑑別が重要かつ困難であることから、この 2 疾患の鑑別における血清 suPAR 濃度の有用性を検討する目的で、receiver operating characteristic (ROC) 曲線を用いて解析を行った。正常腎機能の FSGS 血清 16 検体と



suPAR	FSGS	MCD	IgAN	MN
Mean	2,723.0	2,260.6	2,055.0	3,110.2
S.D.	671.2	577.2	678.1	630.9

図 2 各種糸球体疾患患者における血清 suPAR 濃度 (eGFR > 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>のみ)

各疾患群間に血清 suPAR 濃度の差は認められない。  
(文献 30 より引用)

MCD 血清 9 検体の suPAR 濃度で検討を行ったところ、カットオフ値としては 2,442.5 pg/mL が最適と考えられたが、この値を用いて両疾患を鑑別する場合の感度は 0.750、特異度は 0.666 にとどまった。ROC 曲線の曲線下面積 (area under curve : AUC) は  $0.684 \pm 0.114$  (95%信頼区間; 0.461~0.907,  $p=0.13$ ) であり、以上の結果より、血清 suPAR 濃度は両者の鑑別に関して臨床的に有用であるとは判断されなかった(図 3・実線グラフ)。ネフローゼ症候群を呈する症例に限った場合、最適カットオフ値は 1,748.8 pg/mL であり、このカットオフ値では感度は 0.909 であるが特異度は 0.375 と低値であった。AUC-ROC は  $0.642 \pm 0.130$  (95%信頼区間; 0.438~0.896,  $p=0.30$ ) とやはり低値であった(図 3・破線グラフ)。一方、FSGS と他の糸球体疾患 (MCD を含む) を鑑別する場合、カットオフ値は 2,442.5 pg/mL が最適であったが、感度 0.750、特異度 0.591、AUC-ROC  $0.621 \pm 0.093$  (95%信頼区間; 0.438~0.803,  $p=0.21$ ) とやはり臨床的には不十分なレベルと考えられた。

#### 4. ステロイド・免疫抑制薬治療と血清 suPAR 濃度

ステロイド、免疫抑制薬による治療が血清 suPAR 濃度に及ぼす影響を検討する目的で、ステロイド、免疫抑制薬投与の有無と血清 suPAR 濃度の関係について横断的解析を行った。腎機能が正常である全糸球体疾患患者を対象とすると、投与群  $2,559.3 \pm 789.2$  pg/mL、非投与群  $3,047.0 \pm 994.9$  pg/mL で統計学的有意差には至らなかったが ( $p=0.06$ )、FSGS 患者に限定すると投与群  $2,170.0 \pm 533.7$  pg/

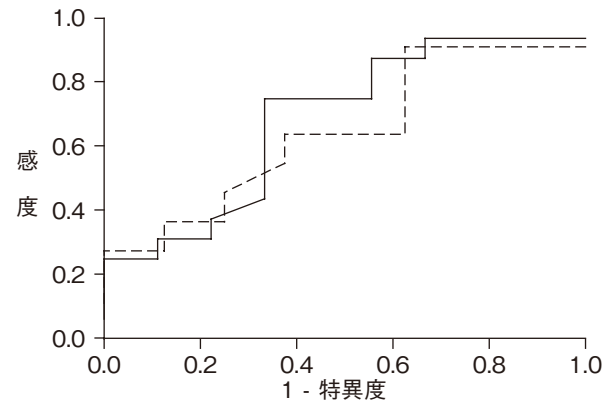


図 3 MCD と FSGS の鑑別に関する血清 suPAR 濃度の有用性 (ROC 解析)

実線：正常腎機能患者における MCD と FSGS の鑑別に関する ROC 曲線：AUC-ROC :  $0.684 \pm 0.114$  (95%信頼区間 0.461~0.907,  $p=0.13$ )

破線：正常腎機能かつネフローゼ状態における MCD と FSGS の鑑別に関する ROC 曲線：AUC-ROC :  $0.642 \pm 0.130$  (95%信頼区間 0.388~0.896,  $p=0.30$ )

いずれも MCD と FSGS の鑑別における有用性は低いと考えられる。  
(文献 30 より引用, 改変)

mL、非投与群  $3,076.9 \pm 498.5$  pg/mL であり、投与群で有意に低値であった ( $p=0.009$ )。しかし、投与群と非投与群の間には尿蛋白量の差がなく (投与群 :  $4,986.5 \pm 6,015.8$  mg/日 or mg/gCr, 非投与群 :  $5,453.8 \pm 3,261.9$  mg/日 or mg/gCr)、治療による疾患活動性の変化が関与しているという可能性については否定的であると思われた。前述した重回帰分析でもステロイド、免疫抑制薬の使用は有意な予測因子とは判定できなかったことから、ステロイド、免疫抑制薬による治療と suPAR の関係について明らかにするためには、今後更なる検討を要すると考えられた。

#### 5. ANCA 関連腎炎患者における suPAR

以上のコホートとは別に、ANCA 関連腎炎患者における血清 suPAR 濃度の検討を行った。5 検体のみの検討であったが、血清 suPAR は  $6,791.3 \pm 1,513.0$  pg/mL と高値を示した。上記結果から、年齢と腎機能は suPAR 濃度に影響を与えうため、これらをマッチさせた原発性糸球体疾患患者血清と比較したところ、後者は  $3,727.5 \pm 818.2$  pg/mL であり、ANCA 関連腎炎で有意に高値であった ( $p=0.01$ )。過去の報告により血清 suPAR 濃度は炎症状態により非特異的に上昇することが示されている<sup>31)</sup>。本研究で対象となった ANCA 関連腎炎患者の血清 CRP は  $5.14 \pm 5.63$  mg/dL と高値をとっていることを考慮すると、炎症状態が影響した可能性が示唆された。

以上のように、日本人原発性糸球体疾患患者を対象とし

た本研究では、suPAR 濃度が年齢・腎機能によって影響を受けることが示され、FSGS と他の糸球体疾患を鑑別するのに有効なバイオマーカーとは言い難いことが明らかにされた。また、ANCA 関連腎炎患者では、年齢・腎機能を調整しても suPAR 濃度が高値をとることから、生体内の炎症状態が suPAR 濃度を上昇させる可能性が示唆された。

同時期に発表されたオランダからの報告<sup>32)</sup>では、腎生検で診断された FSGS 患者 54 例と FSGS と関係のないその他の CKD 患者 476 例のコホートで eGFR と suPAR の関係を検討している。その結果、以下のような結果が得られた。

1) eGFR は疾患によらずに suPAR 濃度と負の相関を示し、最も強力な予測因子であった。

2) Wei らが FSGS 診断のためのカットオフ値(3,000 pg/mL)を提唱しているが、eGFR 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満の集団の 95%がこれを超えていた。

3) eGFR を層別化して検討すると、どのレベルの eGFR でも FSGS 患者と非 FSGS 患者の suPAR 分布は類似しており、区別することは困難であった。

以上から、suPAR 濃度のカットオフ値による FSGS の診断能に疑問が呈された。また、小児ネフローゼ症候群患者を対象としたインドからの報告<sup>33)</sup>においても、eGFR と suPAR の逆相関関係が示され、ステロイド抵抗性 FSGS、ステロイド抵抗性 MCD、ステロイド感受性ネフローゼ症候群、蛋白尿を呈する CKD、健常対照群のそれぞれで suPAR >3,000 pg/mL の対象児が占める割合は同等であった。さらに興味深いことに、このコホートにおいては治療により寛解に入った FSGS・MCD 患者群においても suPAR の有意な減少は認められなかった。

われわれの研究は横断研究であり、治療やそれに伴う病勢の変化と suPAR レベルの関係については十分な結論は得られていない。また、その他のグループのデータからは、治療効果、病勢の変化と suPAR の変化について少数の報告はあるものの、一定の見解が得られていないというのが現状である。しかし、少なくとも診断マーカーとしての suPAR を評価する場合、現在の測定系では FSGS を他の蛋白尿を伴う糸球体疾患と確実に鑑別するのは困難であり、有用な診断マーカーとは言い難いというのが現時点での結論である<sup>34)</sup>。

## suPAR は巣状分節性糸球体硬化症の病態に関与するか

われわれの研究を含め、血清 suPAR 濃度の診断マーカーとしての有用性については否定的な結果が相次いでいる。しかし、血中の量の多寡にかかわらず、suPAR が局所的に足細胞傷害を介して FSGS の病態に関与している可能性は否定できない。Wei らは、FSGS 患者血清が培養ヒト足細胞の  $\beta_3$ -integrin シグナルを活性化させることや、再発 FSGS 患者の腎組織において足細胞での  $\beta_3$ -integrin シグナリングの活性化が認められることを報告している。また、uPAR 欠失マウスに外因性に組み換え suPAR を投与する実験などを通じて、suPAR が蛋白尿を惹起する可能性も示している。一方、血清 suPAR レベルが FSGS 患者血清で必ずしも高値をとらないことについて、Reiser は、FSGS 患者血清中の suPAR は敗血症患者血清中の suPAR などと異なり、低グリコシル化状態にあるという特徴があると述べている(Kidney Week 2013)。この低グリコシル化 suPAR が特異的に足細胞における  $\beta_3$ -integrin シグナリング活性化を誘導する可能性について言及し、従来の ELISA アッセイではグリコシル化の状態を問わず、すべての suPAR を測定するために FSGS を鑑別することができないと主張している。現時点でこの説を証明するデータは報告されていないが、今後の研究の動向が注目される。

## おわりに

原発性 FSGS の病態に関与する液性因子について、最近の研究の動向を述べた。最近注目を集めた suPAR については、上記の通り現在の測定系では診断マーカーとしての有用性は低いと考えられる。しかし、糖化状態など翻訳後修飾が異なる分子がどのように病態に関与しているか、また、測定系の改良により診断マーカーとして使用できるかどうか、臨床経過との関係はどうかなど、この分子に関して解決されていない疑問点は数多く残されている。また、CLC-1 や suPAR 以外の新規の液性因子の登場も期待されることであり、今後の研究の更なる進展が待たれる。

## 謝 辞

本稿に記載した研究の一部は、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「進行性腎障害に関する調査研究」の支援を受けた。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

## 文 献

1. 渡辺 毅. 難治性ネフローゼ症候群の治療に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業 進行性腎障害に関する調査研究 平成 21 年度総括・分担研究報告書. 2010 : 35-43.
2. 横山 仁, 田口 尚. 腎臓病総合レジストリの構築とその解析に関する研究難治性ネフローゼ症候群の治療に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業 進行性腎障害に関する調査研究 平成 21 年度総括・分担研究報告書. 2010 : 23-34.
3. D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 2011 ; 365 : 2398-2411.
4. Zimmerman SW. Increased urinary protein excretion in the rat produced by serum from a patient with recurrent focal glomerular sclerosis after renal transplantation. *Clin Nephrol* 1984 ; 22 : 32-38.
5. Sharma M, Sharma R, Reddy SR, McCarthy ET, Savin VJ. Proteinuria after injection of human focal segmental glomerulosclerosis factor. *Transplantation* 2002 ; 73 : 366-372.
6. Avila-Casado Mdel C, Perez-Torres I, Auran A, Soto V, Fortoul TI, Herrera-Acosta J. Proteinuria in rats induced by serum from patients with collapsing glomerulopathy. *Kidney Int* 2004 ; 66 : 133-143.
7. Savin VJ, Sharma R, Lovell HB, Welling DJ. Measurement of albumin reflection coefficient with isolated rat glomeruli. *J Am Soc Nephrol* 1992 ; 3 : 1260-1269.
8. Kemper MJ, Wolf G, Muller-Wiefel DE. Transmission of glomerular permeability factor from a mother to her child. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 386-387.
9. Gallon L, Leventhal J, Skaro A, Kanwar Y, Alvarado A. Resolution of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after retransplantation. *N Engl J Med* 2012 ; 366 : 1648-1649.
10. McCarthy ET, Sharma M, Savin VJ. Circulating permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 2115-2121.
11. Wei C, Moller CC, Altintas MM, Li J, Schwarz K, Zacchigna S, Xie L, Henger A, Schmid H, Rastaldi MP, Cowan P, Kretzler M, Parrilla R, Bendayan M, Gupta V, Nikolic B, Kalluri R, Carmeliet P, Mundel P, Reiser J. Modification of kidney barrier function by the urokinase receptor. *Nat Med* 2008 ; 14 : 55-63.
12. Estreicher A, Mühlhauser J, Carpentier JL, Orci L, Vassalli JD. The receptor for urokinase type plasminogen activator polarizes expression of the protease to the leading edge of migrating monocytes and promotes degradation of enzyme inhibitor complexes. *J Cell Biol* 1990 ; 111 : 783-792.
13. Plesner T, Ploug M, Ellis V, Rønne E, Høyer-Hansen G, Wittrup M, Pedersen TL, Tscherning T, Danø K, Hansen NE. The receptor for urokinase-type plasminogen activator and urokinase is translocated from two distinct intracellular compartments to the plasma membrane on stimulation of human neutrophils. *Blood* 1994 ; 83 : 808-815.
14. Nykjaer A, Møller B, Todd RF 3rd, Christensen T, Andreassen PA, Gliemann J, Petersen CM. Urokinase receptor. An activation antigen in human T lymphocytes. *J Immunol* 1994 ; 152 : 505-516.
15. Barnathan ES, Kuo A, Karikó K, Rosenfeld L, Murray SC, Behrendt N, Rønne E, Weiner D, Henkin J, Cines DB. Characterization of human endothelial cell urokinase-type plasminogen activator receptor protein and messenger RNA. *Blood* 1990 ; 76 : 1795-1806.
16. Grøndahl-Hansen J, Lund LR, Ralfkiaer E, Ottevanger V, Danø K. Urokinase- and tissue-type plasminogen activators in keratinocytes during wound reepithelialization *in vivo*. *J Invest Dermatol* 1988 ; 90 : 790-795.
17. Plow EF, Freaney DE, Plescia J, Miles LA. The plasminogen system and cell surfaces : evidence for plasminogen and urokinase receptors on the same cell type. *J Cell Biol* 1986 ; 103 : 2411-2420.
18. Reuning U, Little SP, Dixon EP, Bang NU. Effect of thrombin, the thrombin receptor activation peptide, and other mitogens on vascular smooth muscle cell urokinase receptor mRNA levels. *Blood* 1994 ; 84 : 3700-3708.
19. Wohn KD, Kanse SM, Deutsch V, Schmidt T, Eldor A, Preissner KT. The urokinase-receptor (CD87) is expressed in cells of the megakaryoblastic lineage. *Thromb Haemost* 1997 ; 77 : 540-547.
20. Thuno M, Macho B, Eugen-Olsen J. suPAR : the molecular crystal ball. *Dis Markers* 2009 ; 27 : 157-172.
21. Florquin S, van den Berg JG, Olszyna DP, Claessen N, Opal SM, Weening JJ, van der Poll T. Release of urokinase plasminogen activator receptor during urosepsis and endotoxemia. *Kidney Int* 2001 ; 59 : 2054-2061.
22. Smith HW, Marshall CJ. Regulation of cell signalling by uPAR. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2010 ; 11 : 23-36.
23. Backes Y, van der Sluijs KF, Mackie DP, Tacke F, Koch A, Tenhunen JJ, Schultz MJ. Usefulness of suPAR as a biological marker in patients with systemic inflammation or infection : a systematic review. *Intensive Care Med* 2012 ; 38 : 1418-1428.
24. Berres ML, Schlosser B, Berg T, Trautwein C, Wasmuth HE. Soluble urokinase plasminogen activator receptor is associated with progressive liver fibrosis in hepatitis C infection. *J Clin Gastroenterol* 2012 ; 46 : 334-338.
25. Slot O, Brunner N, Loch H, Oxholm P, Stephens RW. Soluble urokinase plasminogen activator receptor in plasma of patients with inflammatory rheumatic disorders : increased concentrations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1999 ; 58 : 488-492.
26. Mazar AP, Henkin J, Goldfarb RH. The urokinase plasminogen activator system in cancer : implications for tumor angiogenesis and metastasis. *Angiogenesis* 1999 ; 3 : 15-32.
27. Wei C, El Hindi S, Li J, Fornoni A, Goes N, Sageshima J, Mai-

- guel D, Karumanchi SA, Yap HK, Saleem M, Zhang Q, Nikolic B, Chaudhuri A, Daftarian P, Salido E, Torres A, Salifu M, Sarwal MM, Schaefer F, Morath C, Schwenger V, Zeier M, Gupta V, Roth D, Rastaldi MP, Burke G, Ruiz P, Reiser J. Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Med* 2011 ; 17 : 952-960.
28. Wei C, Trachtman H, Li J, Dong C, Friedman AL, Gassman JJ, McMahan JL, Radeva M, Heil KM, Trautmann A, Anarat A, Emre S, Ghiggeri GM, Ozaltin F, Haffner D, Gipson DS, Kaskel F, Fischer DC, Schaefer F, Reiser J, PodoNet and FSGS CT Study Consortia. Circulating suPAR in two cohorts of primary FSGS. *J Am Soc Nephrol* 2012 ; 23 : 2051-2059.
29. Huang J, Liu G, Zhang YM, Cui Z, Wang F, Liu XJ, Chu R, Chen Y, Zhao MH. Plasma soluble urokinase receptor levels are increased but do not distinguish primary from secondary focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2013 ; 84 : 366-372.
30. Wada T, Nangaku M, Maruyama S, Imai E, Shoji K, Kato S, Endo T, Muso E, Kamata K, Yokoyama H, Fujimoto K, Obata Y, Nishino T, Kato H, Uchida S, Sasatomi Y, Saito T, Matsuo S. A multicenter cross-sectional study of circulating soluble urokinase receptor in Japanese patients with glomerular disease. *Kidney Int* 2014 ; 85 : 641-648.
31. Backes Y, van der Sluijs KF, Mackie DP, Tacke F, Koch A, Tenhunen JJ, Schultz MJ. Usefulness of suPAR as a biological marker in patients with systemic inflammation or infection : a systematic review. *Intensive Care Med* 2012 ; 38 : 1418-1428.
32. Meijers B, Maas RJ, Sprangers B, Claes K, Poesen R, Bammens B, Naesens M, Deegens JK, Dietrich R, Storr M, Wetzels JF, Evenepoel P, Kuypers D. The soluble urokinase receptor is not a clinical marker for focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2014 ; 85 : 636-640.
33. Sinha A, Bajpai J, Saini S, Bhatia D, Gupta A, Puraswani M, Dinda AK, Agarwal SK, Sopory S, Pandey RM, Hari P, Bagga A. Serum-soluble urokinase receptor levels do not distinguish focal segmental glomerulosclerosis from other causes of nephrotic syndrome in children. *Kidney Int* 2014 ; 85 : 649-658.
34. Schlondorff D. Are serum suPAR determinations by current ELISA methodology reliable diagnostic biomarkers for FSGS? *Kidney Int* 2014 ; 85 : 499-501.