

トピックス

腎臓病に対するビタミン A の影響 Influences of vitamin A on the kidney disease

1. はじめに

慢性腎臓病 (CKD) は腎機能が慢性的に低下している状態を指す総称で、CKD の原因には糖尿病、慢性腎炎、高血圧などが代表的である。CKD の進行を防ぐ方法のひとつとして、腎臓における慢性的な炎症の際にコラーゲンなどの繊維タンパク質の蓄積による腎組織の硬化 (線維化) を抑止することが重要と考えられている¹⁾²⁾。そのため、抗炎症作用を有するステロイド薬が CKD を含む多くの腎疾患に用いられているが、ステロイド薬には易感染症、高血糖、高血圧、骨粗鬆症、脂質異常症などの副作用があるため、ステロイド薬に依存しない治療法が求められている。ビタミン A は抗炎症作用を有していることから、腎疾患モデル動物へのビタミン A 投与により多くの腎保護作用が報告されているが³⁾⁴⁾、有益な効果だけではなく相反する影響も報告されている⁵⁾⁶⁾。近年、その腎臓においてビタミン A が毒性を示す機序の一端が明らかにされたため、本トピックスで紹介する。

2. CKD

腎臓は、尿の生成や体液の恒常性維持など生命活動において重要な働きを担っている。腎臓の重要な役割のひとつである血液の濾過を担っているのが糸球体であり、腎臓ひとつあたり約 100 万個の糸球体が存在する。糸球体における濾過に重要なフィルターとも言える糸球体糸球壁は、血管内皮細胞、糸球体基底膜、糸球体上皮細胞 (ポドサイト) の 3 層からなる⁷⁾⁸⁾。タンパク尿の原因として、糸球体の形態変化による濾過機能の低下や、それに伴う尿細管内タンパク量増加によって近位尿細管における再吸収が追いつかなくなることが考えられている⁹⁾。ポドサイト障害が継続すると、糸球体基底膜上からポドサイトの脱落を引き起こして更なる濾過機能の低下を招くことや、タンパク尿の持続は尿細管細胞を損傷することで再吸収機能の低下を招くという報告がある⁷⁾。慢性腎臓病 (CKD) は、腎臓

の障害 (タンパク尿、血尿など)、もしくは糸球体濾過量 (GFR) が 60 mL/min/1.73 m² 未満の腎機能低下が 3 か月以上持続するものと定義されている¹⁰⁾。つまり、長期化した糸球体障害やタンパク尿は、糸球体硬化さらには CKD へと病態を悪化させる重大な因子となる。日本国内において CKD 患者数は年々増加し、現在は 1,330 万人にも上ると推定され¹¹⁾、CKD は新たな国民病として特に問題視されている。CKD は腎臓の糸球体や尿細管の機能が低下するとともに体液の恒常性維持が破綻する重篤な疾患であり、心血管疾患やその死亡率を引き上げる重大なリスク因子にもなる¹⁰⁾。CKD の治療は喫緊の課題であるが、CKD にまで進行すると腎機能の回復は難しく、現在有効な根治方法は確立されていない。CKD の進行を防ぐ方法のひとつとして、腎臓における慢性炎症を抑止することが重要と考えられているため¹⁾²⁾、抗炎症作用を有するステロイド薬が CKD を含む多くの腎疾患に用いられている。しかしながら、ステロイド薬には易感染症、高血糖、高血圧、骨粗鬆症、脂質異常症などの副作用があることから、ステロイド薬とは異なる新たな治療法が求められている。

3. ビタミン A の腎臓保護効果

血中を循環しているレチノールは retinol binding protein 4 (RBP4) と結合し、主に細胞膜受容体の stimulated by retinoic acid 6 (STRA6) を介して標的組織の細胞に取り込まれる。細胞内に取り込まれたレチノールは、レチノールを経て活性本体 all-trans レチノイン酸 (atRA) へと代謝された後、atRA は核内受容体 (RAR: レチノイン酸受容体 / RXR: レチノイド X 受容体) を介して標的遺伝子の転写を制御する^{12)~14)}。レチノールは、腎近位尿細管の管腔側膜に高発現しているメガリン (エンドサイトーシス受容体) を介して再吸収される¹⁵⁾。また、レチノールの動態研究からは、血中レチノールのターンオーバーの 50% 近くは腎臓で制御されていることが分かっており⁸⁾、腎臓は体内のビタミン A 代謝にとって重要な役割を果たしていることが考えられる。

ビタミンAは腎臓の発達にとって非常に重要で、例えば妊娠ラットがビタミンA欠乏状態になると胎児の腎臓は軽度の発育不全になることが分かっている¹⁶⁾¹⁷⁾。また、糸球体炎症モデルラットにatRAを投与すると、糸球体上皮前駆細胞のポドサイトへの分化が促進されてポドサイト数が増加することが報告されている¹⁸⁾。また、メサングウム増殖性糸球体腎炎モデルラットにatRAを投与すると炎症マーカーとして知られるtransforming growth factor- β 1 (TGF- β 1)の発現が腎臓で減少することから、atRAは腎臓における炎症の減弱に有用である可能性がある¹⁹⁾。さらに、糖尿病性腎症モデルラットへのatRA投与は、腎臓の炎症の抑制やタンパク尿を改善することが報告されている¹⁸⁾。CKD患者では血中レチノールやatRAの濃度上昇が確認されているが²⁰⁾、これはCKD患者の糸球体の炎症によって低下した糸球体濾過機能を回復させるために生じている可能性がある。

4. ビタミンAの腎臓に対する毒性

糸球体疾患を有するヒトの腎臓におけるatRAの効果に対する知見が不足していることや、特に高用量のatRAでは複数の組織において重大な毒性を有する可能性があることから、腎疾患に対する臨床応用には至っていない⁵⁾⁶⁾。Chenらは、ヒトの糸球体疾患におけるatRAシグナルの役割をより明確にするために、ネフローゼ症候群研究ネットワークコンソーシアム(NEPTUNE)により収集された糸球体疾患患者のトランスクリプトームのデータを使用し、atRA関連シグナル分子および標的遺伝子の発現変化を調べた。解析の結果、RAR responder protein 1 (RARRES1)発現は原発性糸球体疾患の進行と正の相関があり、RARRES1が腎臓病のリスク因子である可能性が示唆された²¹⁾。別名Tazarotene-induced gene 1 (TIG1)とも呼ばれるRARRES1は、皮膚細胞の2次元および3次元培養においてRAR選択的アゴニストTazarotene (AGN-190168)で発現が誘導される遺伝子として同定されていた²²⁾。RARRES1は高用量のatRAによっても発現が誘導されるが²²⁾²³⁾、既に述べたようにCKD患者では血中atRA濃度の上昇が確認されている²⁰⁾。Chenらは、腎臓の網羅的遺伝子発現解析Nephroseqのデータから糖尿病性腎症患者の糸球体でRARRES1の発現が上昇することを明らかにした²⁴⁾。さらに、Rarres1遺伝子の過剰発現によるポドサイトのアポトーシスや薬剤誘導性のRarres1遺伝子導入マウスでは糸球体障害が生じるが、Rarres1遺伝子をノックダウンさせるとそれらとは逆の現象が起きたことから、RARRES1は糸球体疾患の発

症や進行に寄与していることが示唆された²⁴⁾。反対に、CKDモデルマウスにビタミンA欠乏食を与えると腎臓におけるアポトーシスの減少やCKDで上昇する血中尿素窒素(BUN)値の低下がみられる²⁵⁾。

CKD病態下では腎臓に高度な炎症が生じており¹⁾²⁾、Chenらは、炎症性サイトカインであるtumor necrosis factor- α (TNF- α)によってもRARRES1発現が誘導されることを示している²⁴⁾。また、ポドサイトの細胞外ドメインに存在するRARRES1のC末端は、炎症で発現誘導されるマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)により切断されることで細胞外に放出されることを明らかにした。さらに、細胞外に放出されたsoluble RARRES1は再度ポドサイトにエンドサイトーシスされて、抗アポトーシス活性を持つセリン/スレオニン特異的プロテインキナーゼRIO kinase 1 (RIOK1)に結合することでp53の活性化とアポトーシスを誘発することを示した²⁴⁾。ポドサイトでは未だ証明されていないが、ヒト大腸がん細胞(HCT-116細胞、LoVo細胞)にRIOK1を過剰発現させると、ユビキチン・プロテアソーム系を介してp53は分解される²⁶⁾。このp53の発現制御にはRIOK1によるGAP SH3 binding protein 2 (G3BP2)のリン酸化、そしてG3BP2によるE3ユビキチンリガーゼmurine double minute 2 (MDM2)の発現誘導を介したユビキチン・プロテアソーム系分解が関与しているかもしれない²⁶⁾²⁷⁾。RIOK1はG3BP2をリン酸化させることで、p53のユビキチン化を促進するMDM2の発現量を増加させる。その結果、p53はユビキチン・プロテアソーム系分解される。しかしながら、CKD病態下では生体内のatRA量が増えることに伴ってRARRES1が増えるが、同時に炎症も起きることで増加するMMPによって生じるsoluble RARRES1はRIOK1に作用する。これによりRIOK1がG3BP2をリン酸化できなくなり、最終的にp53が活性化される。これらのことが、RIOK1のsoluble RARRES1との結合によるp53のリン酸化誘導機序の仮説として考えられる。以上より、CKD病態下では生体内で過剰となったatRAと炎症がRARRES1の発現を誘導し、さらに炎症によって生じるsoluble RARRES1が結果的にポドサイトのアポトーシスを誘導することでCKD病態を悪化させていることが示唆される(図)。

5. おわりに

atRAは腎障害の進行を抑制できる多くの細胞機能を有しているだけでなく、天然カロテノイドの摂取量が多いほど総死亡率には有益であることが証明されている。しかしながら、ビタミンAをサプリメントで補給

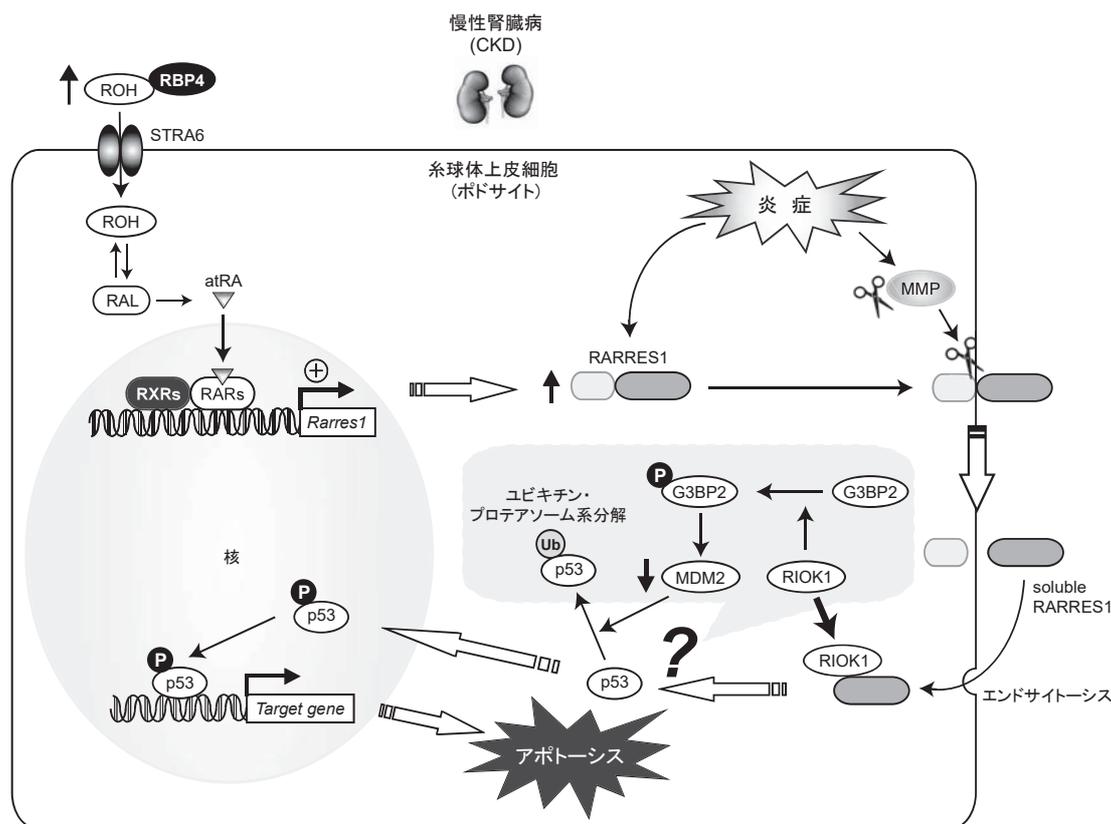


図 CKDの過剰なatRAと炎症によるRARRES1を介したポドサイトのアポトーシス誘導機序(仮説)の概略図

CKD病態下でRBP4と結合した高用量のレチノール(ROH)が、STRA6を介してポドサイトに取り込まれる。細胞内に取り込まれたROHはレチナル(RAL)そしてatRAへと代謝され、atRAはRARsを介してRARRES1発現を誘導する。細胞外ドメインに存在するRARRES1のC末端は、炎症により発現が誘導されるMMPによって切断されて生じるsoluble RARRES1が細胞外に放出される。細胞外に放出されたsoluble RARRES1は、再度ポドサイトにエンドサイトーシスされ、RIOK1と結合することでp53を活性化してアポトーシスを誘導する。ポドサイトにおいては不明であるが、RIOK1のsoluble RARRES1との結合によるp53のリン酸化誘導機序の仮説として、soluble RARRES1と未結合のRIOK1によるG3BP2のリン酸化の減少、そしてp53のユビキチン化を促進するMDM2発現の低下が考えられる。

してもCKD患者の死亡率減少に目立った効果は表れていない。また、CKDの進行を遅らせる治療法として、このビタミンAを使用することを支持する確実な証拠もまだ多くない。本トピックスで紹介したように、CKDではビタミンAの過剰かつ炎症が腎臓で生じるとCKD病態の悪化が進行することが推測される。CKDに対する有用な予防や治療法を推奨するためには、ビタミンAの充足状況や腎臓の炎症状態を考慮した介入対象の設定、より大きなサンプルサイズでの無作為化比較試験、そしてそれらの結果を裏付ける基礎研究が今後より活発に実施されることが期待される。また、腎臓病の栄養管理では、リンやカリウムなどのミネラルが重要とされるが、ビタミンAの供給源の中にはこれらのミネラルを多く含む食品もあるため、様々な栄養素との組み合わせなども将来的には考慮す

る必要があるだろう。

Key words :chronic kidney disease (CKD), vitamin A, vitamin E, all-trans retinoic acid (atRA), tocopherol

Department of Clinical Nutrition and Food Management,
Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University
Graduate School

徳島大学 大学院医歯薬学研究部 臨床食管理学分野
増田 真志, 山本 菜摘, 竹谷 豊

利益相反自己申告：申告すべきものなし

(2023.2.21 受付)

文 献

- 1) Meng XM, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY (2014) Inflammatory processes in renal fibrosis. *Nat Rev Nephrol* **10**, 493–503.
- 2) Venkatachalam MA, Weinberg JM, Kriz W, Bidani AK (2015) Failed Tubule Recovery, AKI-CKD Transition, and Kidney Disease Progression. *J Am Soc Nephrol* **26**, 1765–1776
- 3) Xu Q, Lucio-Cazana J, Kitamura M, Ruan X, Fine LG, Norman JT. (2004) Retinoids in nephrology: promises and pitfalls. *Kidney int* **66**, 2119–2131
- 4) Mallipattu SK, He JC (2015) The beneficial role of retinoids in glomerular disease. *Front Med (Lausanne)* **2**, 16
- 5) Montesinos P, Bergua JM, Vellenga E, Rayón C, Parody R, de la Serna J, León A, Esteve J, Milone G, Debén G, Rivas C, González M, Tormo M, Díaz-Mediavilla J, González JD, Negri S, Amutio E, Brunet S, Lowenberg B, Sanz MA (2009) Differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline chemotherapy: characteristics, outcome, and prognostic factors. *Blood* **113**, 775–783
- 6) Piersma AH, Hessel EV, Staal YC (2017) Retinoic acid in developmental toxicology: Teratogen, morphogen and biomarker. *Reprod Toxicol* **72**, 53–61
- 7) Asanuma K, Mundel P (2003) The role of podocytes in glomerular pathobiology. *Clin Exp Nephrol* **7**, 255–259
- 8) Rojo-Trejo MH, Robles-Osorio ML, Sabath E (2022) Liposoluble vitamins A and E in kidney disease. *World J Nephrol* **11**, 96–104
- 9) Amico GD, Bazzi C (2003) Pathophysiology of proteinuria. *Kidney Int* **63**, 809–825
- 10) Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P (2017) Chronic Kidney Disease. *Lancet* **389** 1238–1252
- 11) 日本腎臓学会 (2018) エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018
- 12) Gudas LJ (1994) Retinoids and Vertebrate Development. *J Biol Chem* **269**, 15399–15402
- 13) Cho K, Lee SM, Heo J, Kwon YM, Chung D, Yu WJ, Bae SS, Choi G, Lee DS, Kim Y (2021) Retinaldehyde dehydrogenase inhibition-related adverse outcome pathway: Potential risk of retinoic acid synthesis inhibition during embryogenesis. *Toxins (Basel)* **13**, 739
- 14) Napoli JL (2012) Physiological insights into all-trans-retinoic acid biosynthesis. *Biochim Biophys Acta* **1821**, 152–167
- 15) Waikar SS, Bonventre JV (2008) Biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* **109**, c192–c197
- 16) Lelièvre-Pégorier M, Vilar J, Ferrier ML, Moreau E, Freund N, Gilbert T, Merlet-Bénichou C (1998) Mild vitamin A deficiency leads to inborn nephron deficit in the rat. *Kidney Int* **54**, 1455–1462
- 17) Gilbert T, Merlet-Bénichou C (2000) Retinoids and nephron mass control. *Pediatr Nephrol* **14**, 1137–1144
- 18) Zhang J, Pippin JW, Vaughan MR, Krofft RD, Taniguchi Y, Romagnani P, Nelson PJ, Liu ZH, Shankland SJ (2012) Retinoids augment the expression of podocyte proteins by glomerular parietal epithelial cells in experimental glomerular disease. *Nephron Exp Nephrol* **121**, e23–e37
- 19) Morath C, Dechow C, Lehrke I, Haxsen V, Waldherr R, Floege J, Ritz E, Wagner J (2001) Effects of retinoids on the TGF-beta system and extracellular matrix in experimental glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* **12**, 2300–2309
- 20) Jing J, Isoherranen N, Robinson-Cohen C, Petrie I, Kestenbaum BR, Yeung CK (2016) Chronic Kidney Disease Alters Vitamin A Homeostasis via Effects on Hepatic RBP4 Protein Expression and Metabolic Enzymes. *Clin Transl Sci* **9**, 207–215
- 21) Gadegbeku CA, Gipson DS, Holzman LB, Ojo AO, Song PX, Barisoni L, Sampson MG, Kopp JB, Lemley KV, Nelson PJ, Lienczewski CC, Adler SG, Appel GB, Cattran DC, Choi MJ, Contreras G, Dell KM, Fervenza FC, Gibson KL, Greenbaum LA, Hernandez JD, Hewitt SM, Hingorani SR, Hladunewich M, Hogan MC, Hogan SL, Kaskel FJ, Lieske JC, Meyers KE, Nachman PH, Nast CC, Neu AM, Reich HN, Sedor JR, Sethna CB, Trachtman H, Tuttle KR, Zhdanova O, Zilleruelo GE, Kretzler M (2013) Design of the Nephrotic Syndrome Study Network (NEPTUNE) to evaluate primary glomerular nephropathy by a multidisciplinary approach. *Kidney Int* **83**, 749–756
- 22) Nagpal S, Patel S, Asano AT, Johnson AT, Duvic M, Chandraratna RA (1996) Tazarotene-Induced Gene 1 (TIG1), a Novel Retinoic Acid Receptor-Responsive Gene in Skin. *J Invest Dermatol* **106**, 269–274
- 23) Chen A, Liu Y, Lu Y, Lee K, He JC (2021) Disparate roles of retinoid acid signaling molecules in kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* **320**, F683–F692
- 24) Chen A, Feng Y, Lai H, Ju W, Li Z, Li Y, Wang A, Hong Q, Zhong F, Wei C, Fu J, Guan T, Liu B, Kretzler M, Lee K, He JC (2022) Soluble RARRES1 induces podocyte apoptosis to promote glomerular disease progression. *J Clin Invest* **130**, 5523–5535
- 25) Hamamura K, Matsunaga N, Ikeda E, Kondo H, Ikeyama H, Tokushige K, Itcho K, Furuichi Y, Yoshida Y, Matsuda M, Yasuda K, Doi A, Yokota Y, Amamoto T, Aramaki H, Irino Y, Koyanagi S, Ohdo S (2016) Alterations of hepatic metabolism in chronic kidney disease via D-box-binding protein aggravate the renal dysfunction. *J Biol Chem* **291**, 4913–4927
- 26) Chen Y, Zhou S, Wan K, Yu L, Zhao C, Deng H, Ou Q, Qin J, Hu J, Hou Z (2022) RIOK1 mediates p53 degradation and radioresistance in colorectal cancer through phosphorylation of G3BP2. *Oncogene* **41**, 3433–3444
- 27) Kim MM, Wiederschain D, Kennedy D, Hansen E, Yuan ZM (2007) Modulation of p53 and MDM2 activity by novel interaction with Ras-GAP binding proteins (G3BP). *Oncogene* **26**, 4209–4215