

図 2-8-1 インドキシル硫酸の代謝と経口吸着薬の作用点

経口的に摂取した蛋白質が大腸内で加水分解され生成されたトリプトファンが、大腸菌などによりインドールに代謝される。インドールは腸管から吸収され肝臓で酸化、硫酸抱合されインドキシル硫酸となって血中に放出される。正常では血中のインドキシル硫酸は腎臓から尿中に排泄される。CKD ではインドキシル硫酸のクリアランスが低下し血清インドキシル硫酸濃度は著明に増加する。経口吸着薬 (AST-120: クレメジン®) はインドキシル硫酸の前駆体であるインドールを腸内で吸着することにより、血清インドキシル硫酸濃度を低下させる。血中に蓄積したインドキシル硫酸は腎臓、心臓、血管において活性酸素種 (ROS) を産生し、CKD および CVD の進行を促進する。

## インドキシル硫酸によるCKD進行

腎不全ラットにインドキシル硫酸、インドールを投与すると腎不全がより進行することから、インドキシル硫酸は腎不全の進行を促進するウレミクトキシンである<sup>3,6)</sup>。インドキシル硫酸はトランスフォーミング増殖因子 (TGF) - $\beta$ 1、メタロプロテアーゼ組織インヒビター (TIMP) -1、プロ $\alpha$ 1 (I) コラーゲンの発現を増加させ腎臓の間質線維化や糸球体硬化をきたす<sup>6)</sup>。インドキシル硫酸は有機アニオントランスポーター (OAT1, OAT3) を介して近位尿細管細胞に蓄積し<sup>7)</sup>、

活性酸素種 (ROS) の産生と抗酸化系の障害により尿細管細胞障害をきたし、間質の線維化を促進する (図 2-8-2)<sup>8)</sup>。

インドキシル硫酸は糸球体メサンギウム細胞における NADPH オキシダーゼを活性化して、スーパーオキシドなどの ROS を増加させる。さらにインドキシル硫酸は腎臓における抗酸化酵素であるスーパーオキシドジスムターゼの活性を低下させる<sup>9)</sup>。

インドキシル硫酸は近位尿細管細胞において ROS の誘導、NF- $\kappa$ B の活性化、p53

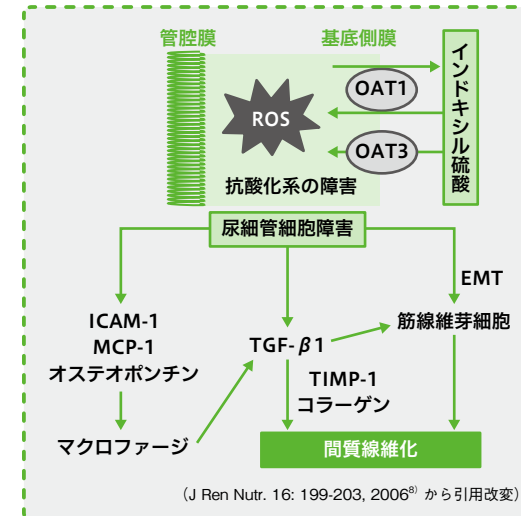


図 2-8-2 インドキシル硫酸による腎尿細管細胞障害・間質線維化の促進

インドキシル硫酸は OAT1, OAT3 を介して近位尿細管細胞に蓄積し、活性酸素種 (ROS) の産生と抗酸化系の障害により尿細管細胞障害をきたし、間質の線維化を促進する。

OAT: 有機アニオントランスポーター, ICAM: 細胞間接着因子, MCP: 単球走化誘導蛋白, TGF: トランスフォーミング増殖因子, TIMP: メタロプロテアーゼ組織インヒビター, EMT: 上皮-間葉形質変換

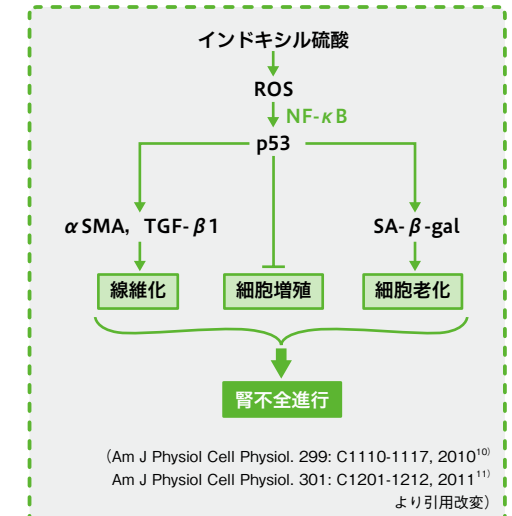


図 2-8-3 インドキシル硫酸による尿細管細胞障害のメカニズム

インドキシル硫酸は近位尿細管細胞において活性酸素種 (ROS) の誘導、NF- $\kappa$ B の活性化、p53 の発現を介して、細胞老化と線維化の促進、細胞増殖の抑制をきたし、腎不全の進展を促進する。

NF: 核内因子, SMA: 平滑筋アクチン, TGF: トランスフォーミング増殖因子, SA- $\beta$ -gal: 老化関連 $\beta$ -ガラクトシダーゼ

の発現を介して、細胞老化と線維化の促進、細胞増殖の抑制をきたし、腎不全の進展を促進する (図 2-8-3)<sup>10, 11)</sup>。また、尿細管細胞の上皮-間葉形質転換 (EMT) をきたし、腎線維化を促進したり<sup>12)</sup>、尿細管細胞による単球走化誘導蛋白 (MCP) -1 発現を促進したりする<sup>13)</sup>。さらに近位尿細管細胞において STAT3 のリン酸化を介して MCP-1,

TGF- $\beta$ 1、平滑筋アクチン (SMA) の発現、NF- $\kappa$ B の活性化、細胞老化を促進する<sup>14)</sup>。またインドキシル硫酸は腎臓における Klotho の発現を減少させ、細胞老化を促進する<sup>15)</sup>。その機序として、インドキシル硫酸は、近位尿細管細胞において ROS 産生と NF- $\kappa$ B の活性化により Klotho 発現を低下させる<sup>16)</sup>。

## インドキシル硫酸による CVD 進行

インドキシル硫酸は酸化ストレスを亢進し、血管平滑筋細胞増殖や大動脈石灰化、血管内皮細胞障害、心筋細胞の肥大化など CVD、さらに骨代謝異常とも関連している (図 2-8-4)<sup>17)</sup>。

### 血管平滑筋細胞の障害

インドキシル硫酸を高血圧ラットに経口投与すると、大動脈の石灰化、壁肥厚、および細胞老化を促進する<sup>18)</sup>。インドキシル硫酸は