



【日本血栓止血学会サイト お役立ちリンク集】

日本血栓止血学会サイトに掲載しているおすすめコンテンツのリンクをご紹介します。

- ・ [診療ガイドライン](#)
- ・ [研修医のお役立ち論文コンテンツ](#)
- ・ [用語集](#)

本編は次ページより掲載しております。

尿毒素による腎・血管障害と向血栓傾向

丹羽利充*

Uremic toxin-induced nephro-vascular injury and thrombophilia

Toshimitsu NIWA

要約: 慢性腎臓病(CKD)患者では心血管疾患(CVD)の発症率および死亡率が高くなり、心腎連関といわれている。CKDが進行すると血中に尿毒素が蓄積してくる。尿毒素であるインドキシル硫酸は腎障害を進行させるのみでなく心血管障害をきたす。またCKD患者ではステント血栓が起こりやすいなど向血栓傾向がみられる。インドキシル硫酸は血管内皮細胞、血管平滑筋細胞、末梢血単核球において組織因子の発現を亢進させる。さらにCKD患者の血中組織因子濃度は血漿インドキシル硫酸濃度と正相関している。CKDの進行期では血中に蓄積しているインドキシル硫酸が血管細胞の組織因子の発現を亢進させ、向血栓傾向をきたしている可能性が示唆されている。

Key words: uremic toxins, indoxyl sulfate, chronic kidney disease, cardiovascular disease, thrombophilia

1. はじめに

慢性腎臓病(CKD)患者では、心不全、心筋梗塞および脳卒中などの心血管疾患(CVD)の発症率および死亡率が高くなる。CKDにおいてCVDの合併頻度が高い理由として、両者の危険因子の多くは共通であること、さらに貧血および尿毒素などのCKDに特有な病態の寄与が考えられている。尿毒素であるインドキシル硫酸は心血管障害作用を示しCVDの進行に関与していると考えられている。

尿毒素は、1)遊離水溶性低分子量物質(分子量500未満)、2)タンパク結合物質、3)中分子量物質(分子量500~60000)に大きく分けられる。タンパク結合物質は、血中ではアルブミンと結合しているため透析によって除去されにくい。そのため、透析患者における種々の合併症の発症に関与していると考えられる。タンパク結合物質であるインドキシル硫酸はCKDの進行促進作用を示し、最近ではCVDの進行にも関与していることが明らかにされ、心腎連

関のキープレイヤーと考えられている。

2. 尿毒素としてのインドキシル硫酸

経口的に摂取したタンパク質が大腸内で加水分解され生成し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。腎不全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^{1,2)}。血中では約95%がアルブミンと結合しており血液透析によって除去されにくく、血液透析による減少率は約30%と低い。経口吸着薬(AST-120)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(図1)³⁾。

3. インドキシル硫酸による腎障害

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尿毒素であ

*責任者連絡先：
修文大学健康栄養学部
〒491-0938 愛知県一宮市日光町6番地
Tel/Fax: 0586-43-3114
E-mail: tniwa@med.nagoya-u.ac.jp

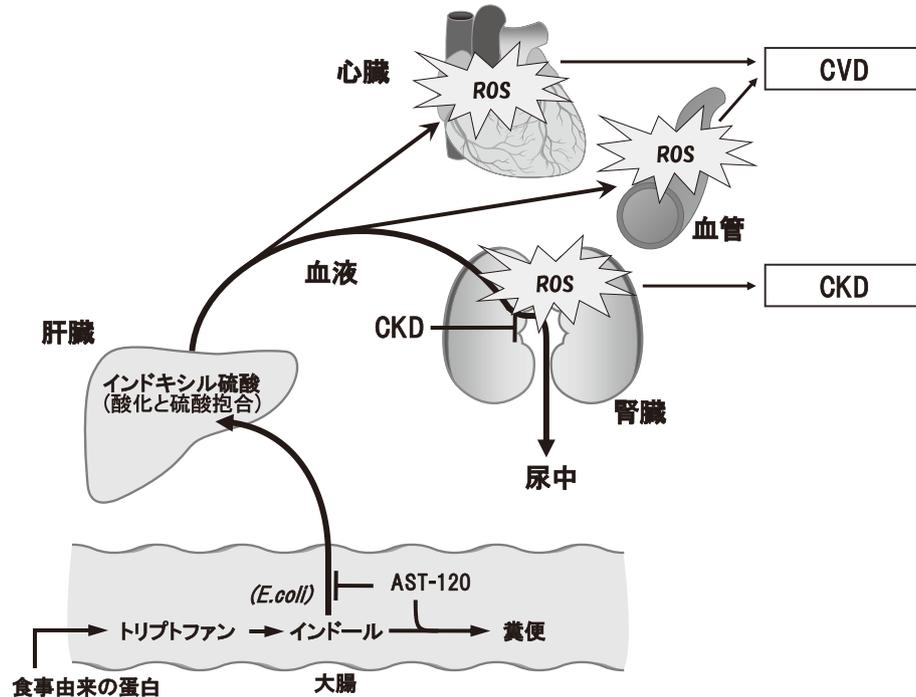


図1 インドキシル硫酸の代謝経路と経口吸着薬 (AST-120) の作用点

る¹⁻³⁾。インドキシル硫酸はトランスフォーミング増殖因子(TGF)- β 1, メタロプロテアーゼ組織インヒビター(TIMP)-1, プロ α 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⁴⁾。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⁵⁾、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)⁶⁾。

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⁷⁾。

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- κ 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^{8,9)}。またインドキシル硫酸は、尿細管細胞の上皮-間葉形質転換(EMT)をきたし、腎線維化を促進する¹⁰⁾。インドキシル硫酸は尿細管細胞による単球走化誘導蛋白(MCP-1)発現を促進する¹¹⁾。さらにインドキシル硫酸は近位尿細管

細胞においてSTAT3のリン酸化を介してMCP-1, TGF- β 1, 平滑筋アクチン(SMA)の発現, NF- κ Bの活性化, 細胞老化を促進する¹²⁾。

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¹³⁾。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- κ Bの活性化によりKlotho発現を低下させる⁹⁾。

4. インドキシル硫酸による心血管障害

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3)¹⁴⁾。

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¹⁵⁾。インドキシル硫酸は血管平滑筋細胞におけるNADPHオキシダーゼを活性化してROS産生を増加させ骨芽細胞への分化、および増殖を促進する^{16,17)}。またインドキシル硫酸は血管平滑筋細胞においてROS産生を増加させ、p53, p21, プレラミン

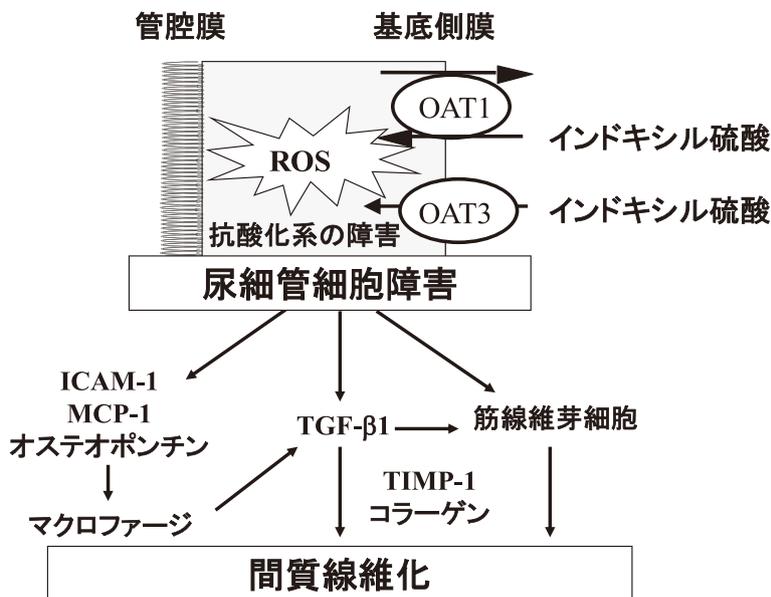


図2 インドキシル硫酸によるROS産生と腎尿細管細胞障害・間質線維化の促進

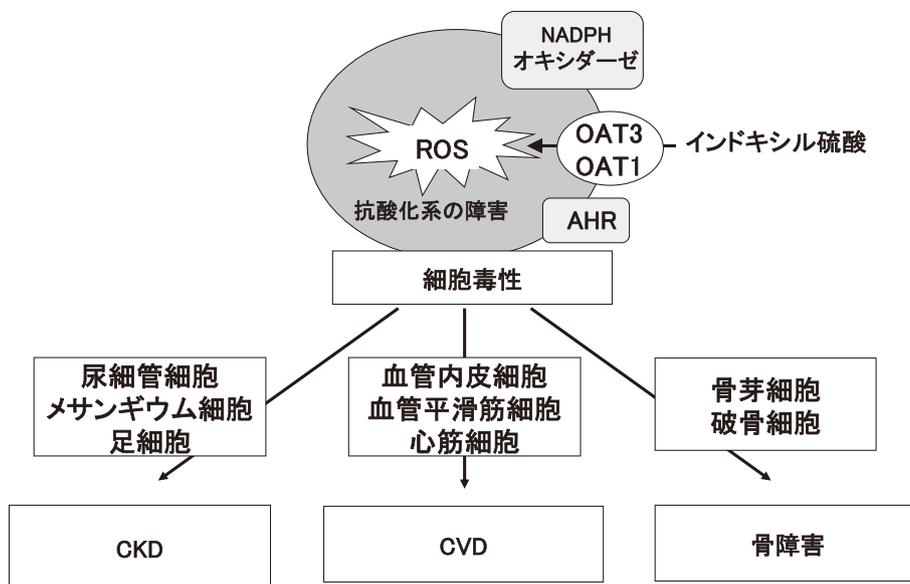


図3 インドキシル硫酸による細胞障害と臓器障害

Aなどの老化関連タンパク質の発現を亢進し、細胞老化を促進する¹⁸⁾。

インドキシル硫酸は血管内皮細胞におけるNADPHオキシダーゼのNox4を活性化してスーパーオキシドなどのROSを増加させ、NO生成を減少させる¹⁹⁾。経口吸着薬はインドキシル硫酸の血清濃度を下げて血管内皮細胞におけるROS産生を抑制し、

腎不全における血中の酸化ストレスを軽減する。

さらにインドキシル硫酸は、血管内皮細胞においてROS産生とNF-κBの活性化を介して、MCP-1、細胞間接着因子(ICAM-1)の産生を増加させる²⁰⁾。したがって、インドキシル硫酸は血管壁への単球の浸潤を亢進し、動脈硬化を促進する。またインドキシル硫酸は血管内皮細胞の老化を促進する²¹⁾。さらに

インドキシル硫酸は内皮細胞の接着結合を阻害する。またインドキシル硫酸は血管内皮細胞および血管平滑筋細胞において IL-6 の発現を亢進した²²⁾。

インドキシル硫酸は心筋細胞の肥大、心臓線維芽細胞のコラーゲン産生、および単核球による腫瘍壊死因子(TNF)- α 、インターロイキン(IL)-6、IL-1 β の産生増加により心臓毒性を示す²³⁾。また OAT1、OAT3 のアンタゴニストはインドキシル硫酸による心臓のリモデリングを抑制した²⁴⁾。

インドキシル硫酸は NADPH オキシダーゼの Nox4 を活性化し、ROS を誘導し、NF- κ B を活性化し、p53 などの老化関連遺伝子を誘導し、腎臓と血管の細胞老化を促進し、CKD の進行のみでなく CVD の進行も促進する²⁵⁾。

CKD 患者において、血清インドキシル硫酸濃度は大動脈石灰化および脈波伝播速度(PWV)と正相関を示し、インドキシル硫酸濃度高値群では総死亡率、CVD 死亡率が高かった²⁶⁾。つまり、インドキシル硫酸は CKD 患者における CVD と高死亡率に關与していた。

冠状動脈疾患患者において血清インドキシル硫酸濃度の高値群では頸動脈内膜中膜厚(IMT)が有意に高かった²⁷⁾。

インドキシル硫酸は、環境毒として知られているダイオキシンのレセプターである芳香族炭化水素受容体(AHR)の内因性のアゴニストであることが明らかになった²⁸⁾。つまり、インドキシル硫酸は、内因性ダイオキシン様毒素として AHR を介して種々の臓器に毒性を示すと考えられる。

5. インドキシル硫酸による向血栓傾向

腎不全患者においては向血栓傾向があることが知られている。腎不全患者では冠動脈インターベンションの後にステント血栓がおきやすい。ステント血栓がおきやすい理由として、腎不全患者血清中の尿毒素、とくにインドキシル硫酸が血管平滑筋に作用して組織因子の発現を亢進させ、さらに組織因子のユビキチン化を抑制することにより組織因子を安定化させることが考えられている²⁹⁾。

インドキシル硫酸は血管内皮細胞や末梢単核細胞において、AHR を活性化させることにより組織因

子の発現を亢進させた³⁰⁾。CKD 患者の血中組織因子濃度は血漿インドキシル硫酸濃度と正相関していた。

血管平滑筋細胞において、インドキシル硫酸は OAT3 を介して取り込まれ、AHR と NF- κ B を活性化し、(プロ)レニン受容体とプロレニンの発現を亢進させて、細胞増殖を促進し、組織因子の発現を増加させることが明らかとなった³¹⁾。

6. おわりに

CKD に合併する CVD におけるインドキシル硫酸などの尿毒素の役割が明らかにされてきた。インドキシル硫酸は腎障害作用のみでなく、心血管障害作用を示し、さらに組織因子を発現させ向血栓傾向をきたす。インドキシル硫酸は経口吸着薬(AST-120)によって除去可能である。経口吸着薬は CKD 患者において、CKD のみでなく CVD の進行を抑制し、向血栓傾向を改善することが期待される。

著者の利益相反(COI)の開示：

本論文発表内容に関連して開示すべき企業との利益相反なし

文献

- 1) Niwa T, Ise M: Indoxyl sulfate, a circulating uremic toxin, stimulates the progression of glomerular sclerosis. *J Lab Clin Med* **124**: 96–104, 1994.
- 2) Niwa T, Ise M, Miyazaki T: Progression of glomerular sclerosis in experimental uremic rats by administration of indole, a precursor of indoxyl sulfate. *Am J Nephrol* **14**: 207–212, 1994.
- 3) Niwa T, Nomura T, Sugiyama S, Miyazaki T, Tsukushi S, Tsutsui S: The protein metabolite hypothesis, a model for the progression of renal failure: An oral adsorbent lowers indoxyl sulfate levels in undialyzed uremic patients. *Kidney Int* **52**: S23–S28, 1997.
- 4) Miyazaki T, Ise M, Seo H, Niwa T: Indoxyl sulfate increases the gene expressions of TGF- β_1 , TIMP-1 and pro α (I) collagen in uremic rat kidneys. *Kidney Int* **52**: S15–S22, 1997.
- 5) Enomoto A, Takeda M, Tojo A, Sekine T, Cha SH, Khamdang S, Takayama F, Aoyama I, Nakamura S, Endou H, Niwa T: Role of organic anion transporters in the tubular transport of indoxyl sulfate and the induction of its nephrotoxicity. *J Am Soc Nephrol* **13**: 1711–1720, 2002.
- 6) Taki K, Nakamura S, Miglinas M, Enomoto A, Niwa T: Accumulation of indoxyl sulfate in OAT1/3-positive tubular cells in kidneys of patients with chronic renal failure. *J Ren*

- Nutr **16**: 199–203, 2006.
- 7) Owada S, Goto S, Bannai K, Hayashi H, Nishijima F, Niwa T: Indoxyl sulfate reduces superoxide scavenging activity in the kidneys of normal and uremic rats. *Am J Nephrol* **28**: 446–454, 2008.
 - 8) Shimizu H, Bolati D, Adijiang A, Enomoto A, Nishijima F, Dateki M, Niwa T: Senescence and dysfunction of proximal tubular cells are associated with activated p53 expression by indoxyl sulfate. *Am J Physiol, Cell Physiol* **299**: C1110–1117, 2010.
 - 9) Shimizu H, Bolati D, Adijiang A, Adelibieke Y, Muteliefu G, Enomoto A, Higashiyama Y, Higuchi Y, Nishijima F, Niwa T: Indoxyl sulfate downregulates renal expression of Klotho through production of ROS and activation of nuclear factor- κ B. *Am J Nephrol* **33**: 319–324, 2011.
 - 10) Bolati D, Shimizu H, Higashiyama Y, Nishijima F, Niwa T: Indoxyl sulfate induces epithelial-to-mesenchymal transition in rat kidneys and human proximal tubular cells. *Am J Nephrol* **34**: 318–323, 2011.
 - 11) Shimizu H, Bolati D, Higashiyama Y, Nishijima F, Shimizu K, Niwa T: Indoxyl sulfate upregulates renal expression of MCP-1 via production of ROS and activation of NF- κ B, p53, ERK, and JNK in proximal tubular cells. *Life Sci* **90**: 525–530, 2012.
 - 12) Shimizu H, Yisireyili M, Nishijima F, Niwa T: Stat3 contributes to indoxyl sulfate-induced inflammatory and fibrotic gene expression and cellular senescence. *Am J Nephrol* **36**: 184–189, 2012.
 - 13) Adijiang A, Shimizu H, Higuchi Y, Nishijima F, Niwa T: Indoxyl sulfate reduces Klotho expression and promotes senescence in the kidneys of hypertensive rats. *J Ren Nutr* **21**: 105–109, 2011.
 - 14) Niwa T: Indoxyl sulfate is a nephro-vascular toxin. *J Ren Nutr* **20**: S2–S6, 2010.
 - 15) Adijiang A, Goto S, Uramoto S, Nishijima F, Niwa T: Indoxyl sulphate promotes aortic calcification with expression of osteoblast-specific proteins in hypertensive rats. *Nephrol Dial Transplant* **23**: 1892–1901, 2008.
 - 16) Muteliefu G, Enomoto A, Jiang P, Takahashi M, Niwa T: Indoxyl sulphate induces oxidative stress and the expression of osteoblast-specific proteins in vascular smooth muscle cells. *Nephrol Dial Transplant* **24**: 2051–2058, 2009.
 - 17) Muteliefu G, Enomoto A, Niwa T: Indoxyl sulfate promotes proliferation of human aortic smooth muscle cells by inducing oxidative stress. *J Ren Nutr* **19**: 29–32, 2009.
 - 18) Muteliefu G, Shimizu H, Enomoto A, Nishijima F, Takahashi M, Niwa T: Indoxyl sulfate promotes vascular smooth muscle cell senescence with upregulation of p53, p21, and prelamin A through oxidative stress. *Am J Physiol, Cell Physiol* **303**: C126–134, 2012.
 - 19) Tumor Z, Niwa T: Indoxyl sulfate inhibits nitric oxide production and cell viability by inducing oxidative stress in vascular endothelial cells. *Am J Nephrol* **29**: 551–557, 2009.
 - 20) Tumor Z, Shimizu H, Enomoto A, Miyazaki H, Niwa T: Indoxyl sulfate upregulates expression of ICAM-1 and MCP-1 by oxidative stress-induced NF- κ B activation. *Am J Nephrol* **31**: 435–441, 2010.
 - 21) Adelibieke Y, Shimizu H, Muteliefu G, Bolati D, Niwa T: Indoxyl sulfate induces endothelial cell senescence by increasing reactive oxygen species production and p53 activity. *J Ren Nutr* **22**: 86–89, 2012.
 - 22) Adelibieke Y, Yisireyili M, Ng HY, Saito S, Nishijima F, Niwa T: Indoxyl sulfate induces IL-6 expression in vascular endothelial and smooth muscle cells through OAT3-mediated uptake and activation of AhR/NF- κ B pathway. *Nephron Exp Nephrol* **128**: 1–8, 2014.
 - 23) Lekawanvijit S, Adrahtas A, Kelly DJ, Kompa AR, Wang BH, Krum H: Does indoxyl sulfate, a uraemic toxin, have direct effects on cardiac fibroblasts and myocytes? *Eur Heart J* **31**: 1771–1779, 2010.
 - 24) Liu S, Wang BH, Kompa AR, Lekawanvijit S, Krum H: Antagonists of organic anion transporters 1 and 3 ameliorate adverse cardiac remodelling induced by uremic toxin indoxyl sulfate. *Int J Cardiol* **158**: 457–458, 2012.
 - 25) Niwa T, Shimizu H: Indoxyl sulfate induces nephrovascular senescence. *J Ren Nutr* **22**: 102–106, 2012.
 - 26) Barreto FC, Barreto DV, Liabeuf S, Meert N, Glorieux G, Temmar M, Choukroun G, Vanholder R, Massy ZA; European Uremic Toxin Work Group (EUTox): Serum indoxyl sulfate is associated with vascular disease and mortality in chronic kidney disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol* **4**: 1551–1558, 2009.
 - 27) Sato B, Yoshikawa D, Ishii H, Kikuchi R, Arima T, Takeshita K, Inoue Y, Suzuki S, Tanaka M, Kumagai S, Matsumoto M, Hayashi M, Ando H, Amano T, Matsubara T, Niwa T, Murohara T: Indoxyl sulfate, a uremic toxin, and carotid intima-media thickness in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol* **163**: 214–216, 2013.
 - 28) Schroeder JC, Dinatale BC, Murray IA, Flaveny CA, Liu Q, Laurenzana EM, Lin JM, Strom SC, Omiecinski CJ, Amin S, Perdew GH: The uremic toxin 3-indoxyl sulfate is a potent endogenous agonist for the human aryl hydrocarbon receptor. *Biochemistry* **49**: 393–400, 2010.
 - 29) Chitalia VC, Shivanna S, Martorell J, Balcells M, Bosch I, Kolandaivelu K, Edelman ER: Uremic serum and solutes increase post-vascular interventional thrombotic risk through altered stability of smooth muscle cell tissue factor. *Circulation* **127**: 365–376, 2013.
 - 30) Gondouin B, Cerini C, Dou L, Sallee M, Duval-Sabatier A, Pletinck A, Calaf R, Lacroix R, Jourde-Chiche N, Poitevin S, Arnaud L, Vanholder R, Brunet P, Dignat-George F, Burtey S: Indolic uremic solutes increase tissue factor production in endothelial cells by the aryl hydrocarbon receptor pathway. *Kidney Int* **84**: 733–744, 2013.
 - 31) Yisireyili M, Saito S, Abudureyimu S, Adelibieke Y, Ng HY, Nishijima F, Takeshita K, Murohara T, Niwa T: Indoxyl sulfate-induced activation of (pro)renin receptor promotes cell proliferation and tissue factor expression in vascular smooth muscle cells. *PLoS ONE* **9**: e109268, 2014.