

担当

生体情報の源 尿分析の意義

尿は血液と共に重要な生体試料の一つであり、健常状態では無菌であるが、血液ほど有用性が認識されてはいない。尿の意義は体内の水資源として両生類では明白である。水生動物が陸に上がる過程で獲得した機構の一つが水瓶としての膀胱の役割である。蛙や蝦蟇(がま)には腹腔内に大きな膀胱があり、尿が体内への水やミネラルの補給源になっている。地震のような災害時に瓦礫の中に閉じ込められた際の緊急事態では、尿を飲んで水分を補給して生還することさえある。赤血球の分化を促すエリスロポエチンや血栓溶解作用をもつウロキナーゼ等の医薬品は、以前はヒトの尿から抽出精製されていた。又、犬は尿を種や個体を識別するマーキング物質として用いており、象の母親は仔の尿の匂いから健康状態をチェックするとも言われている。このように、尿の有用性は古くから生物界では認識されていた。

尿の容量と濃度は生体の状態で大きく変化し、体内の水、電解質、溶質等の恒常性を維持する。ビールやお酒を飲んだ場合に尿量が増えるのは水分量が負荷されるだけではなく、アルコールが脳下垂体後葉からのバゾプレシンという抗利尿ホルモンの分泌を抑制することに起因する。逆に炎天下で水分の補給がない場合には、尿量が少ない上にその濃度が上昇する。これは血液の濃縮(浸透圧の上昇)によりバゾプレシンの分泌が亢進して、腎臓での水の再吸収が促進されるからである。同時に、血液から液成分をろ過して原尿をつくる細い血管から成る腎糸球体と呼ばれ部分に血液を送り込む血管の輸入細動脈からはレニンという酵素が分泌される。このレニンは副腎皮質ホルモンの一種でミネラルコルチコイドというアルドステロンの産生分泌を促す結果、腎での原尿からのナトリウムの再吸収が高まり、体内から尿へのミネラルの喪失を防ぐ。このように、ヒトの尿は体の内外の環境に応じて変化し、薄い方では血液の8分の1までも薄くなり、濃いほうでは血液の4倍の濃さまでと、広い幅で調節される。水やミネラルは再利用されるが、尿素窒素やクレアチニン並びに薬や食品添加物などに代表される生体異物の多くは尿での濃度は血中の100倍にも達する。

原尿は血液から直径0.1mmほどの毛細血管が塊状になった糸球体でろ過される。続いて尿管と呼ばれる細い管に流れ込み、長い道程で原尿の成分は様々な吸収と分泌を受けて最終的には体外に排出される終末尿に修飾を受ける。原尿の成分はタンパク質等の高分子物質以外は血中と同じなので、限外ろ過と呼ばれる。体内の営みに必要な水、ミネラル、栄養素、ビタミン等は一旦原尿に出されるので、必要な分は再吸収されなければ忽ち不足する。健常尿には、タンパクや糖は含まれないので、尿中に検出されるタンパクは異常の証であり、その分析は疾患のスクリーニング法として有用である。尿中に含まれる微量のタンパク質やペプチドを二次元電気泳動法やHPLCを用いて分離し、LC-MSなどの質量分析計で解析することにより、疾患や毒性物質に関連した特異的タンパク質を同定することができる。このようにして得られた情報は、疾患や毒性物質の病態メカニズムの理解、あるいは治療法の開発に、大きなブレイクスルーをもたらす。

バイオマーカーとしての応用例を2, 3, 述べてみたい。血液の中に存在

杏林大学名誉教授
遠藤 仁
(株)富士バイオメディックス取締役会長

する最も多いタンパク質のアルブミンが尿中に僅か認められる微量アルブミン尿はこれまで、糖尿病における腎症合併や腎障害進展の予測因子として用いられてきた。しかし、最近、微量アルブミン尿が左室肥大・左室機能あるいは冠動脈病変の重症度や頸動脈の内膜肥厚と関連を示していることが明らかとなり、この結果、微量アルブミン尿は高血圧による臓器障害を反映する指標として新たに位置づけられている。分りやすい例として、尿検査による感染症診断技術の進歩がある。特異抗体を用いた免疫クロマトグラフィーを利用した尿路系感染症を起こすレジオネラという細菌の一部が尿中で検出されるレジオネラ抗原や尿中肺炎球菌を構成する莢膜抗原測定、淋菌やクラミジア・トリコモナス感染症に対しての核酸増幅同定検査等、いずれも高い感度・特異性を示し、さらに15-30分程度という短時間で測定が可能である。

尿路系腫瘍の診断に用いられる尿細胞診は特異性が極めて高いが、陽性率が低い。NMP22 (Nuclear matrix protein 22), BTA (Bladder tumor antigen), BFP (basic fetoprotein) などの腫瘍由来タンパクの測定が、尿を検体とした腫瘍マーカーとして臨床の場で用いられ始めている。しかし、なお陽性率の低さや偽陽性の問題、簡便性や分析コストなどの改良が望まれる。

全身で産生される活性酸素などによる酸化ストレスに対する防御機構が破綻し、生体が酸化ストレス状態に陥ると、DNAの酸化が生じ、その修復除去過程において多彩なDNA酸化物が尿中に排出される。測定感度に優れ、安定性が高い尿中8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) の定量的測定法が確立し、酸化ストレス状態を反映するバイオマーカーとして注目されている。酸化ストレスは発癌、老化に加え、糖尿病や難病とされている膠原病、炎症など多くの疾患・病態との関連が示唆されており、これを評価できるバイオマーカーの登場は、この分野の進展に大きく寄与する。

上述した尿中に存在する物質を特定したバイオマーカーの有用性は、分析技術の進歩とそれらの由来細胞や機能の意義の解明によって更に進展する事は間違いない。反面、個々の物質の特定を必要としない点で革命的と言っても過言ではない方法が登場した。ポストゲノム時代のgenomics, proteomicsと並び称されるmetabonomics (metabolomicsともいう)である。新しい超感度分析技術であるHigh resolution magic-angle spinning (HRMAS) NMR spectroscopic technologyによる尿や血液の網羅的解析は生体における代謝変化を鋭敏で特異的に分析できる可能性を秘めている。病態での変化は勿論のこと、生理的範囲内での変化(日内変動から情緒変動までも含めて)も試料内変化に反映されるものと考えられる。この方法による分析結果を大型コンピュータにファイリングして、何千・何万もの物質の変化を個別に意味付けるのではなく、これら多くのパラメーターの示すパターンの解析により評価される。従来の個々のバイオマーカーの分析による生体情報をはるかに超えたものが得られるものと期待が大きい。尿はmetabonomicsにとっては最適の生体試料である。



筆者略歴

1966年 東京医科歯科大学医学部卒業
 1972年 西ベルリン自由大学医学部薬理学研究所助手
 1974年 同上兼西ドイツマックスプランク実験医学研究所研究員
 1975年 東京大学医学部薬理学教室助手
 1980年 東京大学医学部薬理学教室 講師
 1983年 東京大学医学部薬理学教室 助教授
 1993年 杏林大学医学部薬理学講座 教授
 2003年 北里大学医学部生理学講座 客員教授
 2004年 杏林大学名誉教授 現在に至る

主な要職, 受賞歴

1982年 財団法人三越厚生事業団三越医学賞受賞
 1983年 財団法人腎研究会大島賞受賞
 1991年 日本学術会議 研究連絡委員会委員
 (~2000年、2003年~現在)
 1993年 財団法人食品農薬医薬品安全性評価センター
 望月喜多司記念業績賞受賞
 1994年 厚生省 中央薬事審議会臨時委員 (~2001年)
 1994年 厚生省 生活環境審議会専門委員 (~2000年)
 1995年 環境省 カドミウムの健康影響に関する
 研究評価委員 (~2001年)
 1995年 財団法人腎研究会学術賞受賞
 1998年 厚生省 厚生科学審議会専門委員 (~2000年)
 1998年 財団法人ヒューマンサイエンス振興財団
 総合研究事業評価専門家委員 (~現在)
 1998年 医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構
 基礎研究委員会専門委員 (~2001年)
 1999年 労働省 産業医学総合研究所外部研究評価委員
 (~2002年)
 1999年 文部省 学術審議会専門委員
 (科学研究費分科会)(~2000年)
 1999年 財団法人食品農薬医薬品安全性評価センター 理事
 (~現在)
 1999年 医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構
 治験相談臨時顧問 (~現在)
 1999年 国際協力事業団 中国医薬品安全性評価管理センター
 日中友好プロジェクト国内委員 (~現在)
 2001年 厚生労働省 薬事・食品衛生審議会専門委員
 (~2005年)
 2001年 日本学術振興会 科学研究費委員会専門委員
 (並びに2005年)
 2002年 財団法人痛風研究会鳥居痛風学術賞受賞
 2004年 独立行政法人環境再生保全機構
 重金属等の健康影響に関する総合研究評価委員
 (~現在)

学会役職:(社団法人)日本薬理学会(名誉会員)
 (社団法人)日本腎臓学会(功労会員)
 日本トキシコロジー学会(前理事長, 現理事)