

腎臓領域におけるバイオマーカー開発の現状と展望

土井 研人

東京大学医学部附属病院 救急部・集中治療部 助教

近年、好中球ゼラチナーゼ関連リポカリン(neutrophil gelatinase-associated lipocalin; NGAL)やL型脂肪酸結合蛋白(L-type fatty acid-binding protein; L-FABP)といった新規バイオマーカーが主に急性腎障害(acute kidney injury; AKI)を対象に検討されている。AKI 領域においては、心房性ナトリウム利尿ペプチド(atrial natriuretic peptide; ANP)を代表として多数の薬剤が基礎検討において有望な結果を示したにも関わらず、臨床試験においてその有効性を証明できなかったという事実があり、その理由として治療介入のタイミングの遅さが指摘されていた。これを克服すべく血清クレアチニン上昇よりも早期に AKI を検出するバイオマーカーの開発がすすめられ、NGAL と L-FABP においては一定の成果が報告されている。NGAL および L-FABP は国内外にて臨床応用されるに至ったが、そこにはバイオマーカー開発に必要な各ステップをクリアしてきた過程があり、本発表においては L-FABP が AKI バイオマーカーとして臨床応用されるまでの過程を提示する。

NGAL や L-FABP といった新規バイオマーカーが AKI 早期診断に耐えうるという評価は主に観察研究によって得られてきた。しかし、新規バイオマーカーの測定結果に基づいた治療戦略(biomarker-guided intervention)の有用性については未だ報告されていない。新規 AKI バイオマーカーが早期にレスポンスした症例において、血清クレアチニンがその後上昇することがある程度の高い確率で担保される必要がある。一方、AKI 診断の gold standard とされる血清クレアチニンが真の急性腎障害を正確に反映していないことが指摘されており、血清クレアチニンを gold standard にしている限りにおいては、新規バイオマーカーによる早期診断の有用性が完全には証明できないというジレンマを認識する必要がある。このような状況において、biomarker-guided intervention を AKI 領域において進めていくには、どのようなストラテジーをとるべきであろうか？

近年、AKI と CKD は別次元の疾患ではなく、臨床的に緊密な関係を有していることが注目されている。AKI 領域において得られた新規バイオマーカー開発に対する知見は CKD 領域に外挿可能であろうか？ 両病態とも炎症あるいは低酸素による尿細管間質病変が病態生理の中心にあり、尿細管上皮細胞由来のバイオマーカーである NGAL および L-FABP は CKD においても腎障害の進展を予測しようと報告されている。CKD の創薬ターゲットを探る上で、AKI とのクロストークに注目することが今後必要になる可能性がある。

(セミナー資料掲載)