

に伴うインスリン抵抗性の解除, プロレニンおよびRhoキナーゼの制御に基づいた新たな治療戦略と, 腎症感受性遺伝子(遺伝素因)の解明による個々の症例に対するオーダーメイド医療の確立が糖尿病性腎症の克服につながるものと期待される(図Ⅲ-157).

文献

- 1) The Diabetes Control and Complication Trial Research Group : The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications : the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 45 : 1289-1298, 1996
- 2) UK Prospective Diabetes Study(UKPDS) Group : Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes(UKPDS 33). *Lancet* 352 : 837-853, 1998
- 3) Ohkubo Y, et al : Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus : a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 28 : 103-117, 1995
- 4) The ADVANCE Collaborative Group : Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New Engl J Med* 358 : 2560-2572, 2008
- 5) Fioretto P, et al : Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *New Eng J Med* 339 : 69-75, 1998
- 6) Yabe-Nishimura C : Aldose reductase in glucose toxicity : A potential target for the prevention of diabetic complications. *Pharmacol Rev* 50 : 21-33, 1998
- 7) Koya D, King GL : Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes* 47 : 859-866, 1998
- 8) Kolm-Litty V, et al : High glucose-induced transforming growth factor beta1 production is mediated by the hexoamine pathway in porcine glomerular mesangial cells. *J Clin Invest* 101 : 160-169, 1998
- 9) Baynes JW, Thorpe SR : Role of oxidative stress in diabetic complications. A new perspective on an old paradigm. *Diabetes* 48 : 1-9, 1999
- 10) Brownlee M : Banting Lecture 2004 The pathogenesis of diabetic complications. A unifying mechanism. *Diabetes* 54 : 1615-1625, 2005
- 11) Hotta N, et al : Long-term clinical effects of epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on diabetic peripheral neuropathy : the 3-year, multicenter, comparative Aldose Reductase Inhibitor-Diabetes Complications Trial. *Diabetes Care* 29 : 1538-1544, 2006
- 12) Weigert C, et al : Glutamine : fructose-6-phosphate aminotransferase enzyme activity is necessary for the induction of TGF-beta1 and fibronectin expression in mesangial cells. *Diabetologia* 46 : 852-855, 2003
- 13) Goldberg HJ, et al : Posttranslational, reversible O-glycosylation is stimulated by high glucose and mediates plasminogen activator inhibitor-1 gene expression and Sp1 transcriptional activity in glomerular mesangial cells. *Endocrinology* 147 : 222-231, 2006
- 14) Yang X, et al : Phosphoinositide signalling links O-GlcNAc transferase to insulin resistance. *Nature* 451 : 964-969, 2008
- 15) Ishii H, et al : Amelioration of vascular dysfunctions in diabetic rats by an oral PKC beta inhibitor. *Science* 272 : 728-731, 1996
- 16) Koya D, et al : Amelioration of accelerated diabetic mesangial expansion by treatment with a PKC beta inhibitor in diabetic db/db mice, a rodent model for type 2 diabetes. *FASEB J* 14 : 439-447, 2000
- 17) Kelly DJ, et al : Protein kinase C beta inhibition attenuates the progression of experimental diabetic nephropathy in the presence of continued hypertension. *Diabetes* 52 : 512-518, 2003
- 18) Kelly DJ, et al : Protein kinase C beta inhibition attenuates osteopontin expression, macrophage recruitment, and tubulointerstitial injury in advanced experimental diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 16 : 1654-1660, 2005
- 19) Tuttle KR, et al : The effect of ruboxistaurin on nephropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28 : 2686-2690, 2005
- 20) Koya D, et al : Effects of antioxidants in diabetes-induced oxidative stress in the glomeruli of diabetic rats. *J Am Soc Nephrol* 14 : S250-S253, 2003
- 21) Forbes JM, et al : Oxidative stress as a major culprit in kidney disease in diabetes. *Diabetes* 57 : 1446-1454, 2008
- 22) Szabo C, et al : Poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors ameliorate nephropathy of type 2 diabetic Lep^{rdb/db} mice. *Diabetes* 55 : 3004-3012, 2006
- 23) Kitada M, et al : Translocation of glomerular p47phox and p67phox by protein kinase C-beta activation is required for oxidative stress in diabetic nephropathy. *Diabetes* 52 : 2603-2614, 2003
- 24) Thallas-Bonke V, et al : Inhibition of NADPH oxidase prevents advanced glycation end product-mediated damage in diabetic nephropathy through a protein kinase C-alpha-dependent pathway. *Diabetes* 57 : 460-469, 2008
- 25) Ramasamy R, et al : Advanced glycation end products and RAGE : a common thread in aging, diabetes, neurodegeneration, and inflammation. *Glycobiology* 15 : 16R-28R, 2005
- 26) Peppas M, et al : Prevention and reversal of diabetic nephropathy in db/db mice treated with alagebrium (ALT-711). *Am J Nephrol* 26 : 430-436, 2006

- 27) Yan SF, et al : Mechanisms of disease : advanced glycation end-products and their receptor in inflammation and diabetes complications. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 4 : 285-293, 2008
- 28) Kume S, et al : Role of altered renal lipid metabolism in the development of renal injury induced by a high-fat diet. *J Am Soc Nephrol* 18 : 2715-2723, 2007
- 29) Rosolowsky ET, et al : High-Normal Serum Uric Acid Is Associated with Impaired Glomerular Filtration Rate in Nonproteinuric Patients with Type 1 Diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 3 : 706-713, 2008
- 30) Nakagawa T, et al : Hypothesis : fructose-induced hyperuricemia as a causal mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome. *Nat Clin Pract Nephrol* 1 : 80-86, 2005
- 31) Freedman BI, et al : Genetic factors in diabetic nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2 : 1306-1316, 2007
- 32) 猪股茂樹, 他 : 糖尿病性腎症の新しい早期診断基準. *糖尿病* 48 : 757-759, 2005
- 33) 堀尾 勝, 他 : 日本人の GFR 推算式. *日本腎臓学会誌* 50 : 231, 2008
- 34) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会 : 高血圧治療ガイドライン 2009. pp60-62, 日本高血圧学会, 2009
- 35) Ruggenenti P, et al : Preventing Microalbuminuria in Type 2 Diabetes *N Engl J Med* 351 : 1941-1951, 2004
- 36) Shiga Microalbuminuria Reduction Trial (SMART) Group : Reduction of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus : the Shiga Microalbuminuria Reduction Trial (SMART). *Diabetes Care* 30 : 1581-1583, 2007
- 37) Makino H, et al : Prevention of transition from incipient to overt nephropathy with telmisartan in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 30 : 1577-1578, 2007
- 38) Parving H-H, et al : The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *New Engl J Med* 345 : 870-878, 2001
- 39) Lewis EJ, et al : The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *New Engl J Med* 329 : 1456-1462, 1993
- 40) Lewis EJ, et al : Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *New Engl J Med* 345 : 851-860, 2001
- 41) Brenner BM, et al : Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *New Engl J Med* 345 : 861-869, 2001
- 42) Parving HH, et al : Aliskiren combined with Losartan in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *New Engl J Med* 358 : 2433-2446, 2008
- 43) Gaede P, et al : Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Lancet* 353 : 617-622, 1999
- 44) Gaede P, et al : Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *New Engl J Med* 348 : 383-393, 2003
- 45) Gaede P, et al : Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes. *New Engl J Med* 358 : 580-591, 2008
- 46) Araki S, et al : Factors associated with frequent remission of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 54 : 2983-2987, 2005
- 47) Araki S, et al : Reduction in microalbuminuria as an integrated indicator for renal and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 56 : 1727-1730, 2007
- 48) Ichihara A, Hayashi M, Kaneshiro Y, et al : Inhibition of diabetic nephropathy by a decoy peptide corresponding to the "handle" region for nonproteolytic activation of prorenin. *J Clin Invest* 114 : 1128-1135, 2004
- 49) Kolavennu V, et al : Targeting of RhoA/ROCK signaling ameliorates progression of diabetic nephropathy independent of glucose control. *Diabetes* 57 : 714-723, 2008

(古家大祐)

メタボリックシンドローム—肥満

Metabolic syndrome—and obesity—related CKD

古家大祐*¹ 久米真司*² 宇津 貴*²

Key words 腹部肥満, インスリン抵抗性, 末期腎不全, 心血管疾患, 生活習慣の修正

はじめに

メタボリックシンドロームは、腹部肥満を基盤とするインスリン抵抗性によって血糖上昇、血圧高値、脂質代謝異常を併せもつ病態である。その結果、それぞれのリスク因子の程度は軽くてもリスク数が重複すると、冠動脈硬化症や脳卒中など心血管病変を起こしてくることで注目されている。しかし、慢性腎臓病(chronic kidney disease: CKD)との関連はどうであろうか？ 糖尿病あるいは高血圧症を発症した症例において腎障害が発症、進展することはよく知られており、実際に末期腎不全となって透析療法に至る50%以上の原疾患が糖尿病および高血圧症である。さて、糖尿病あるいは高血圧を合併した症例の体型を思い浮かべてみると、肥満の人が多くことに気づく。そこで、本稿では、ヒト肥満およびメタボリックシンドロームとCKDとの疫学研究成果を紹介した後、高脂肪食負荷メタボリックシンドロームマウスにおける腎障害の発症機構に関して、われわれの成績をもとに概説する。

I メタボリックシンドロームを呈するとCKDの頻度が増す

実際にアメリカ腎臓病データ機構の調査の結果をみると、末期腎不全から透析導入や腎不全に至る患者のBMI(体重/身長²; 肥満の程度を表す指

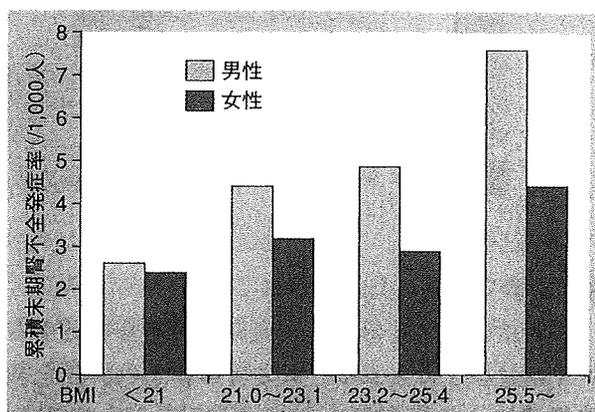


図1 BMIと末期腎不全発症率との関連 (文献2)より引用, 改変)

標であり、アメリカでは30以上、日本では25以上を肥満と定義している)は、すべての人種においてこの5年間で増加している¹⁾。

わが国において、井関らが沖縄県における1983年度の住民健診コンピュータ登録データベースをもとに、健診時20歳以上でありBMIが確認された100,753例(男性47,504人、女性53,249人)に関して、その後の2000年末までにおける末期腎不全発症率が検討され、BMIの増加とともに末期腎不全の発症率は増加することが報告された(図1)²⁾。さらに、末期腎不全の発症に関連する因子である年齢、収縮期血圧、蛋白尿の有無を補正した後においても、BMIによる末期腎不全発症率は、男性においてBMI25.5以上では21未満と比較して、

*¹金沢医科大学内分泌代謝制御学
(〒920-0293 石川県河北郡内灘町大学1-1)

*²滋賀医科大学内科

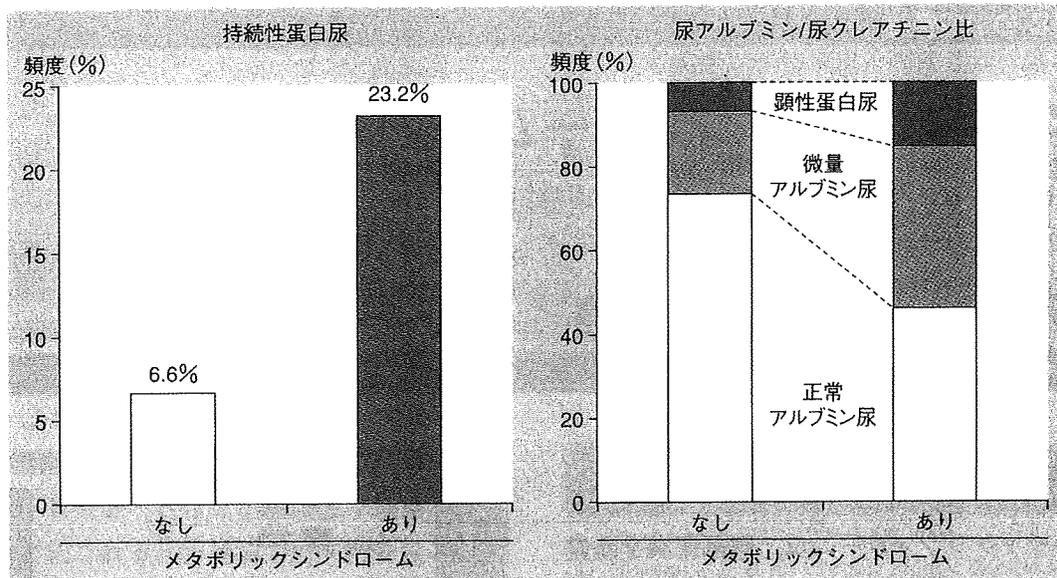


図2 メタボリックシンドロームと蛋白尿およびアルブミン尿の関連

約2.4倍であることが示されている。

金沢医科大学において、腹部肥満を基盤とするメタボリックシンドロームと腎障害との関係を試験紙法による尿蛋白の有無で検討してみたところ、図2-左に示すように、尿蛋白陽性の頻度は、非メタボリックシンドローム群と比較してメタボリックシンドローム群に約3.5倍も多くみられた。先に述べた試験紙法による尿蛋白が陽性になる前に尿中に微量のアルブミンが漏れ出してくるのが微量アルブミン尿と定義されており、その存在は後に腎障害が進行したり、心血管疾患を発症する予知マーカーとして用いられている。そこで、尿アルブミン量を定量してみると、図2-右に示すように、微量アルブミン尿と顕性蛋白尿（試験紙法による尿蛋白陽性に該当）を呈する頻度は、非メタボリックシンドローム群と比較してメタボリックシンドローム群に高かった³⁾。実際、本邦の疫学研究でも、メタボリックシンドロームを合併するとCKDや蛋白尿の頻度が有意に多く、メタボリックシンドロームの構成因子数が増えるにつれてCKDのリスクは高くなることが示されている（図3）⁴⁻⁶⁾。

つまり、腹部肥満を呈するメタボリックシンドロームにおいては、狭心症、心筋梗塞、脳卒中を

発症するリスクが高いだけでなく、腎障害を生じるリスクも高いといえる。その発症、進展過程は、いきなり末期腎不全になるわけではなく、まず微量アルブミン尿をマーカーとして診断できる早期の腎障害を発症し、徐々に進行して顕性蛋白尿を呈するとともに腎機能が低下し、最終的に末期腎不全に至ると考えられる（図4）。つまり、日常診療において、メタボリックシンドローム患者に対して尿アルブミンの測定および腎機能（推算GFR）の把握が、CKDの早期診断とその後のCKD進展阻止に重要であるといえる。

II メタボリックシンドロームによってCKDを発症するメカニズム

われわれは、高脂肪食を与えたメタボリックシンドロームモデルマウスにおいて、腎障害をきたすのか否かを検討した^{7,8)}。実際に、通常食と比較して、16週間の高脂肪食（全カロリーの45%を脂肪）による内臓脂肪の蓄積に伴って、脂質異常、血圧の上昇、血糖の上昇が生じ、ヒトメタボリックシンドロームと同様の代謝異常がみられた。また、低アディポネクチン血症とともに高インスリン血症、つまりインスリン抵抗性をきたしていた。さらに、機能的には尿アルブミン量の増加を

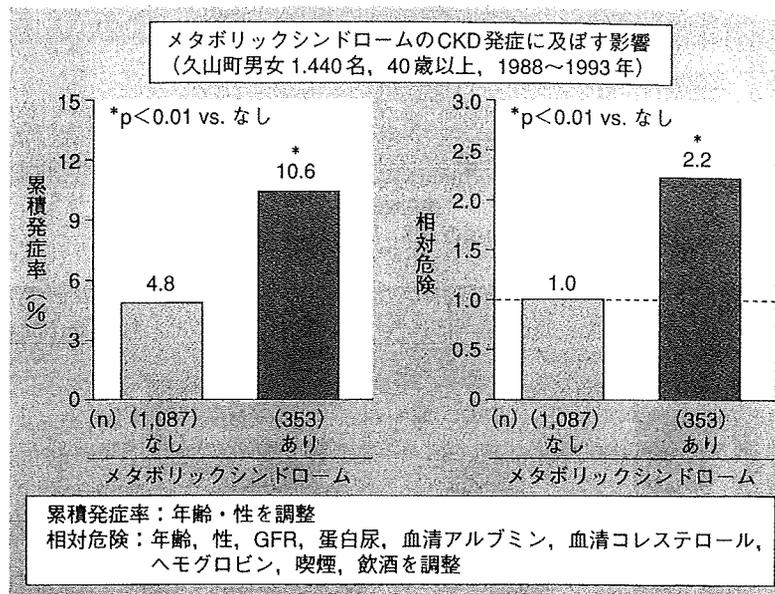


図3 メタボリックシンドロームの有無とCKD発症率およびその相対危険率⁵⁾

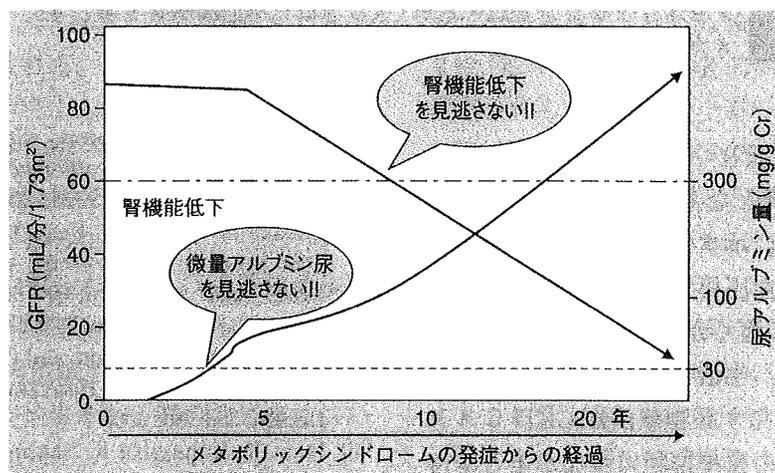


図4 メタボリックシンドロームにおけるCKDの発症・進展

きたし、病理学的にもメサンギウム領域の拡大がみられた。興味あることに、高脂肪食負荷によってもインスリン抵抗性をきたさないPPAR γ ヘテロマウスにおいて、前述の代謝異常とともに、尿アルブミンとメサンギウム領域の拡大が改善されていた⁷⁾。つまり、インスリン抵抗性の改善がメタボリックシンドロームに合併するCKD対策となる可能性が示されたといえる。さらに、興味あることに、高脂肪食負荷においても、体重増加を

きたさない摂取エネルギー制限 (-20~-40%) によって、代謝異常と腎障害が改善されることを見出した⁸⁾。

おわりに

メタボリックシンドローム診断基準の因子である、1) 腹部肥満、2) 血圧の上昇、3) 血糖の上昇、4) 高中性脂肪血症、5) 低HDL血症と、それぞれのリスク因子が重複するに伴って、微量ア

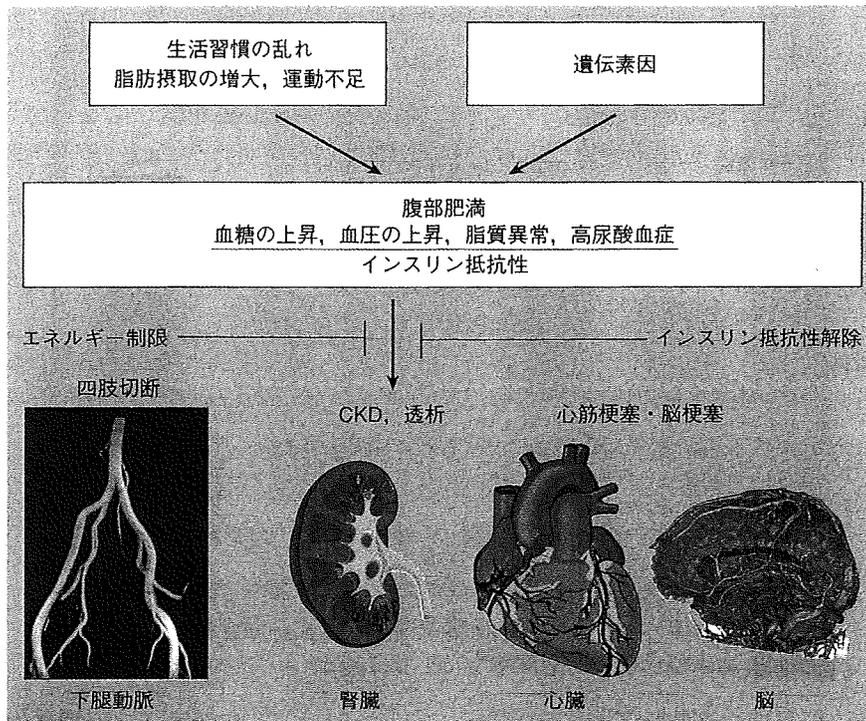


図 5

メタボリックシンドロームがCKDをはじめ血管障害を起こすメカニズムとその対策

ルブミン尿およびGFR<60 mL/分, 1.73 m²のCKDステージ3以降となるリスクは著しく高くなる。つまり, 図5に示すように, 腹部肥満を基盤とした血糖異常, 血圧異常, 脂質代謝異常が腎障害の発症・進行に強くかかわっているといえる。その対策として, 生活習慣の修正とインスリン抵抗性の改善を目指す薬物療法がCKDリスクの回避と心血管疾患の発症抑制につながると期待される。

◎ 文 献 ◎

- 1) Emerging Issues, <http://www.usrds.org/2007>
- 2) Iseki K, Ikemiya Y, Kinjo K, Inoue T, et al : Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screened cohort. *Kidney Int* 65 : 1870-1876, 2004
- 3) Tusda SI, Nakano S, Konishi K, Koya D : A lack of increase in high molecular weight-adiponectin in

macroalbuminuric subjects with metabolic syndrome may exert renal and atherosclerotic risks. *Diabetes Res Clin Pract* 79 : 503-509, 2008

- 4) Tanaka H, Shiohira Y, Uezu Y, Higa A et al : Metabolic syndrome and chronic kidney disease in Okinawa, Japan. *Kidney Int* 69 : 369-374, 2006
- 5) Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, Yonemoto K, et al : Metabolic syndrome and CKD in a general Japanese population : The Hisayama Study. *Am J Kidney Dis* 48 : 383-391, 2006
- 6) Iseki K, Kohagura K, Sakime A, Iseki C, et al. : Changes in the demographics and prevalence of chronic kidney disease in Okinawa, Japan (1993 to 2003). *Hypertens Res* 30 : 55-62, 2007
- 7) Kume S, Uzu T, Araki S, Sugimoto T, et al. : Role of altered renal lipid metabolism in the development of renal injury induced by a high-fat diet. *J Am Soc Nephrol.* 18 : 2715-2723, 2007
- 8) Deji N, Kume S, Araki S, Soumura M, et al. : Structural and functional changes in the kidneys of high-fat diet-induced obese mice. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2009 Jan ; 296 (1) : F118-26.

唆される。事実、hepatoblastoma や肝細胞癌と胆管癌の混ざった混合型肝癌の起源は、肝幹/前駆細胞である可能性が示唆されている。また、肝障害時に出現する増殖性のオーバル細胞は、肝癌の元となる可能性も示唆されている。しかし、これらは肝癌のごく一部であり、大部分の肝癌は肝細胞がんである。最近、アルブミン陽性の肝細胞に c-Myc, Oct3/4, Sox2, Klf4 を発現させると万能性の iPS 細胞が出現することが示された。これは分化した肝細胞でもごく少数の遺伝子発現の変化で未分化状態に戻りうることを示しており、分化した肝細胞が未分化状態に戻り

癌化する可能性を示唆する。

肝癌の起源の解明にはさらなる検討が必要であるが、胎児性癌抗原が肝癌の多くに発現することは疑いのない事実であり、そうした細胞膜抗原を標的とする肝癌治療抗体の開発が進んでいる。

- 1) Tanimizu, N. and Miyajima, A.: Molecular mechanism of liver development and regeneration. *Int. Rev. Cytol.*, **259**: 1-48, 2007.

宮島 篤 / Atsushi MIYAJIMA
東京大学分子細胞生物学研究所
機能形成研究分野

cyte が遊走することが実証されている⁴⁾。これらの知見より、ケモカイン/ケモカイン受容体システムは fibrocyte の誘導を介して臓器線維化に関与することが示唆される。

2. レニン-アンジオテンシン系
レニン-アンジオテンシン系は血圧調節系のみならず、心血管リモデリングをはじめ、さまざまな病態で重要な役割を担うことが明らかとなっている。アンジオテンシン II (Ang II) の受容体には主として 2 つのサブタイプ、すなわち AT₁ 受容体と AT₂ 受容体が存在することが知られている。皮膚線維芽細胞を用いた検討において、AT₁ 受容体は細胞外基質産生促進に、一方、AT₂ 受容体は細胞外基質産生抑制に働くことが報告されている。Fibrocyte においても AT₁ 受容体、AT₂ 受容体がともに発現し、Ang II 刺激による I 型コラーゲン産生に AT₁ 受容体は促進的に、一方、AT₂ 受容体は抑制的に機能することが明らかとなっている⁵⁾。さらに、マウス腎線維化モデルにおいて、AT₂ ノックアウトマウスでは野生型マウスに比べ、腎線維化面積および腎・骨髄内 fibrocyte 数が増加し、一方、AT₁ 受容体阻害剤投与にて、両群ともに線維化に加えて fibrocyte 数の低下が観察される⁵⁾。以上の知見より、レニン-アンジオテンシン系を介する fibrocyte 活性調節が線維化病態に関与することが推測される。

今後の展望

臓器線維化は、臓器固有細胞、浸潤細胞、サイトカイン/ケモカイン、増殖因子などが複雑なネットワークを形成しながら成立しており、臨床上いまだ有効な治療法は確立していない。Fibrocyte は臓器線維化における複雑なネットワークを調節するおもな細胞のひとつとして機能し、治療標的細胞とな

腎臓内科学

線維化関連細胞：Fibrocyte

Participant in fibrosis: Fibrocyte

Fibrocyte の生物学的性状

1994 年、Bucala らはマウス皮膚創傷治癒モデルにおいて、皮下チャンパー内に浸潤する細胞の 10~15% が CD34 陽性、かつ I 型コラーゲン陽性細胞であることを明らかにし、この細胞を fibrocyte と命名した¹⁾。Fibrocyte の特徴として、骨髄由来白血球系細胞マーカー (CD34, CD45 など) 陽性であることに加え、細胞外基質 (I 型/III 型コラーゲンなど) 産生能を有することがあげられる。さらに fibrocyte は、さまざまな炎症性サイトカイン (IL-1 β , TNF- α , IL-6) やケモカイン (MIP-1 α , MCP-1), ならびに増殖因子 (TGF- β , PDGF) の産生能を有することも明らかとなっており、マクロファージをはじめとした各種炎症・免疫担当細胞の活性調節に関与することも示唆されている²⁾。一方、TGF- β などの増殖因子刺激により、fibrocyte 自身は α -SMA 陽性筋線維芽細胞に分化し、コラーゲン産生能が亢進することが報告されている。このことから、

fibrocyte は末梢血から臓器への浸潤を契機として、局所の環境因子刺激により分化・形質転換しながら線維化病態に関与することが示唆される。

線維化病態における fibrocyte の調節機序

1. ケモカイン/ケモカイン受容体システム

末梢血白血球の臓器浸潤には、ケモカイン/ケモカイン受容体システムが関与することが知られている。一方、fibrocyte がケモカイン受容体として、CCR2, CCR5, CCR7, および CXCR4 などを発現することは注目に値する。これまでマウス肺線維症モデルでは、MCP-1/CCR2, MIP-1 α /CCR5 および SDF-1/CXCR4 システムを介した fibrocyte の肺浸潤が病態に関与することが報告されている³⁾。さらに、マウス腎線維化モデルや皮膚創傷治癒モデルを用いた検討において病変組織に fibrocyte が浸潤し、CCR7 リガンドである SLC により病変組織に fibro-

る可能性がある。Fibrocyte の機能・分化調節機序についてはいまだ不明な点が多く、今後の解明に期待したい。

1) Bucala, R. et al. : Circulating fibrocytes define a new leukocyte subpopulation that mediates tissue repair. *Mol. Med.*, **1** : 71-81, 1994.
 2) Wada, T. et al. : Fibrocytes : a new insight into kidney fibrosis.

Kidney Int., **72** : 269-273, 2007.

3) Moore, B. B. et al. : CCR2-mediated recruitment of fibrocytes to the alveolar space after fibrotic injury. *Am. J. Pathol.*, **166** : 675-684, 2005.
 4) Sakai, N. et al. : Secondary lymphoid tissue chemokine(SLC/CCL21)/CCR7 signaling regulates fibrocytes in renal fibrosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103** : 14098-14103, 2006.
 5) Sakai, N. et al. : The renin-angi-

otensin system contributes to renal fibrosis through regulation of fibrocytes. *J. Hypertens.*, **26** : 780-790, 2008.

坂井宣彦, 和田隆志

／Norihiko SAKAI¹ and Takashi WADA²
 金沢大学附属病院血液浄化療法部¹,
 同大学院医学系研究科医薬保健研究域医学系血液情報統御学²

次号の特集予告(228巻13号)**

◆大腸癌 KRAS 遺伝子変異ガイドンス ——抗 EGFR 抗体医薬の適正使用に向けて

(企画：吉野孝之／国立がんセンター東病院消化器内科)

セツキシマブはわが国初の抗上皮細胞増殖因子受容体(epidermal growth factor receptor : EGFR)抗体薬として、“EGFR 陽性の治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌”を対象に2008年7月に製造承認を受け、9月に販売された。欧米では治療効果予測因子として KRAS 遺伝子変異が以前より注目され、ヨーロッパではすでに KRAS 野生型のみで使用が制限され、NCCN のガイドラインでも KRAS 野生型のみへの使用を推奨している。現在、欧米では BRAF 遺伝子変異などのあらたなバイオマーカーの解析が行われている。今後、大腸がんの薬物治療はバイオマーカーに基づいた個別化治療へ移行していくものと考えられる。しかし、わが国のセツキシマブの添付文書に KRAS 遺伝子変異の記載はなく、KRAS 遺伝子検査は保険未承認である。本特集では、わが国の大腸癌患者に世界標準治療を提供できる体制整備と、その KRAS 遺伝子検査の臨床的意義と測定方法の適正化に向けた取り組みを紹介する。

プログラム・抄録集

厚生労働科学研究費補助金
腎疾患対策研究事業

糖尿病性腎症の病態解明と新規治療法確立のための評価法の開発

平成 21 年度 第 1 回班会議

プログラム

日時：平成 21 年 4 月 11 日（土）12：00～14：00
場所：東京国際フォーラム G506

研究代表者 和田 隆志

平成 21 年 4 月 11 日
東京国際フォーラム G506

第 1 回全体会議 議事

厚生労働科学研究費補助金 (H2 1-腎疾患-一般-0 0 2)
糖尿病性腎症の病態解明と新規治療法確立のための評価法の開発

- 1) 本班の研究目的と期待される成果について
- 2) 全体研究 (糖尿病性腎症のレジストリー作成) について
- 3) 各分科会での 3 年間の研究目的について
- 4) 本年度の目標と研究計画
- 5) 各研究の予算と使途について
- 6) その他

研究目的

- ① 糖尿病性腎症の実態把握のための症例登録システム（レジストリー）を整備し、病態解明および治療評価を目的としたコホートを作成すること
- ② 臨床的に有用なバイオマーカーの検証と臨床的意義の確立をめざすこと
- ③ 新規治療法の臨床開発を目指した検討を行うこと
- ④ 糖尿病性腎症の病期分類、治療ガイドライン改訂にむけた提言を行うことを研究目的とする

期待される成果

*糖尿病性腎症の予後改善、寛解につながることを本研究の最終的な目標とする

*全体研究

糖尿病性腎症レジストリーの構築と運用を開始し、病態解明、バイオマーカー開発、治療法確立への検討が可能で、必要なサンプルもそろったコホートを形成し長期観察の基盤を形成する

* 糖尿病性腎症の病期分類ならびに病態の解析

病期分類、生活指導・食事療法ガイドラインの改訂にむけた基礎的データを検討・提供し、将来の改訂にむけた提言を行う。

* 糖尿病性腎症の評価のためのバイオマーカー開発

バイオマーカー等の数値を具体的に入れた新たな病期分類にむけて、基礎的データを提供し改訂にむけた提言を行うこと
(検体採取条件、保存法の統一にむけた提言を行うこと?)

*糖尿病性腎症の新規治療法の開発

新規治療法の開発を進め、新規治療法の臨床的有用性に関わる前臨床・臨床研究の準備等につなげる。

厚生労働科学研究費補助金
腎疾患対策研究事業

糖尿病性腎症の病態解明と新規治療法確立のための評価法の開発

平成 21 年度 第 2 回班会議

プログラム

抄録集

日時：平成 21 年 6 月 3 日（水） 8：40～10：40
場所：パシフィコ横浜 会議センター2階「211」

研究代表者 和田 隆 志

ご発表時間

分科会報告：20 分

研究報告：3 分

厚生労働科学研究費補助金 腎疾患対策研究事業
糖尿病性腎症の病態解明と新規治療法確立のための評価法の開発

事務局 〒920-8640 金沢市宝町 13 番 1 号

金沢大学医薬保健研究域医学系

血液情報統御学

TEL : 076-265-2499 FAX : 076-234-4273

E-mail : lab-med@med.kanazawa-u.ac.jp

厚生労働省
糖尿病性腎症の病態解明と新規治療法確立のための評価法の開発

平成 21 年度 第 2 回班会議 プログラム
平成 21 年 6 月 3 日 (水)

1. 研究班の活動報告 8 : 40～8 : 50
研究代表者 和田 隆志

2. 研究報告
 - I. 全体研究：糖尿病性腎症レジストリー構築 8 : 50～9 : 10
古市 賢吾

 - II. 「糖尿病性腎症の病期分類ならびに病態の解析」分科会 9 : 10～9 : 30
分科会報告
分科会長 羽田 勝計

 - III. 「糖尿病性腎症の評価のためのバイオマーカー開発」分科会 9 : 30～9 : 50
分科会報告
分科会長 湯澤 由紀夫

 - IV. 「糖尿病性腎症の新規治療法の開発」分科会 9 : 50～10 : 10
分科会報告
分科会長 奥田 誠也

3. 事務連絡 10 : 10～10 : 15

4. 各分科会での討議 (随時) 10 : 15～10 : 40
 - 「糖尿病性腎症の病期分類ならびに病態の解析」分科会
 - 「糖尿病性腎症の評価のためのバイオマーカー開発」分科会
 - 「糖尿病性腎症の新規治療法の開発」分科会

抄録集

糖尿病性腎症のレジストリー作成

全体研究

糖尿病性腎症に対する有効な治療法の確立のためには、糖尿病性腎症の詳細な病態把握が不可欠である。そのために、本年度より糖尿病性腎症症例のレジストリー（前向きコホート）を作成し運用する。レジストリーは日本腎臓学会腎臓病総合レジストリーと密接に連携したものとする。また、レジストリーに連携したサンプル収集に関しては、本年度は倫理面の検討やシステム面の検討をすすめ、順次各分科会や他の研究班等と連携してサンプル収集を行う事を考慮する。以上のように、非腎生検例、早期腎症を含む糖尿病性腎症レジストリーの構築と運用を行い、糖尿病性腎症の臨床・研究の基盤を整備する。

なお、本研究においては、検体およびデータの二次利用に関して、十分な注意を払いながら行う事とする。

糖尿病性腎症の病期分類ならびに病態の解析

羽田 勝計¹, 榎野 博史², 草野 英二³, 鈴木 芳樹⁴, 加藤 哲夫⁵

¹旭川医科大学内科学講座病態代謝内科学分野, ²岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・免疫・内分泌代謝内科学, ³自治医科大学内科学講座腎臓内科学部門, ⁴新潟大学保健管理センター, ⁵福島県立医科大学医学部腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科学講座

増え続ける糖尿病患者数を背景とした糖尿病性腎症例数の増加は、社会的な大きな問題であり医学的に取り組むべき重要な課題である。

本分科会では、事前登録者の前向きコホート研究を行い、病期分類、生活指導・食事療法ガイドラインの改訂にむけた検討を行うための基礎的データを作製する。初年度は事前登録者の前向きコホートを作製し、症例の集積を行う。このコホートから得られるデータを基礎に、次年度以降糖尿病性腎症例における病期、病態解析、腎症進行および合併症の危険度、予後調査を行う。

特に、現在のアルブミン尿および蛋白尿で分類する糖尿病性腎症の病期分類と GFR を基準に分類する CKD 分類の整合性あるいは特異性を明らかにして、新たな糖尿病性腎症の病期分類への提言を行う。具体的には CKD ステージ 3 で蛋白尿陰性及び微量アルブミン尿陽性症例の予後と合併症、および CKD ステージ 1、2 で顕性蛋白尿例の予後と合併症に着いて検討等を行う予定である。

糖尿病性腎症の評価のためのバイオマーカー開発

湯澤 由紀夫¹, 安部 秀斉², 篁 俊成³

¹名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学講座腎臓内科学, ²徳島大学医学部・歯学部附属
病院検査部, ³金沢大学医薬保健研究域医学系恒常性制御学

平成 21 年度 活動計画

最終目標： 糖尿病性腎症の病態解明、定量的な“病態・病期の診断法”および
“予後推定法”の構築に向けた、尿中バイオマーカー候補物質に関する基礎デー
タの収集・分析およびパネル化モデルの提唱

1. 全体研究：バイオマーカー開発用ゴールドスタンダードサンプルグループの構築：

糖尿病性腎症の各病態・病期における臨床的注釈が完備された尿サンプルを
収集（目標サンプル数：500）

このプロジェクトは和田班の全体計画に含まれるため、班長と連携して進める

（尿バイオマーカー委員会との連携・既存サンプルの2次利用の問題）

将来的には、バイオマーカーの個別研究のバリデーションにも利用する

2. 個別研究

1) ジェノミクス技術によるインスリン抵抗性関連因子の同定と評価（篁先生）

血管合併症を予知する遺伝子プロファイルを抽出

2) 尿中エクソソームタンパク群の同定とその測定系の確立（安部先生）

既存のマーカーの検証と podocyte 由来エクソソームの解析

3) 尿メタボローム解析（湯澤）

各病期における尿中メタボロームプロファイルから既知バイオマ
ーカーがフォローできない分子イベントを炙り出す

糖尿病性腎症に対する新規治療法の開発

AGEs-DNA aptamer による糖尿病性腎症進展抑制の可能性

久留米大学医学部内科学講座腎臓内科部門

奥田 誠也

Advanced glycation end products (AGEs) は、糖尿病における長期間の高血糖状態において、糖と蛋白が非酵素的に反応し生成される糖化最終産物である。近年、AGEs の蓄積や生物科学的反応が糖尿病性腎症の発症、進展に重要な働きをしていることが報告されており、多くの論文がその治療のターゲットとしての重要性を支持している。現に我々がメサンギウム細胞を用いて検討した結果では、AGE は RAGE を介して細胞内酸化ストレスを増強させ、Angiotensin II, TGF- β を産生し、後の糸球体硬化に関与することを突き止めた (Fukami et al. *Kidney Int* 66, 2137-47, 2004)。これまでも、AGE をターゲットとした薬剤の開発は行われてきた。事実ピリドキサミンなどの AGE 形成抑制剤、ALT-711 などの crosslink breaker により糖尿病由来の腎障害進展が抑制されたとの報告があるが、臨床の場で使用されていないのが現状である。

近年、我々は AGE と特異的に、かつ協力的に結合する AGEs-DNA aptamer を作製した (*Microvas Res* 2007, 74, 65-69)。さらにこの AGEs-DNA aptamer により AGEs による pericyte の apoptosis を有意に抑制することを報告した。DNA アプタマーは標的蛋白との親和性が高く、毒性が強く免疫原性が低い蛋白に対しても応用でき、抗体に比べて安価に大量に調整できることから、次世代のバイオ医薬品として注目されている。本研究は、AGE-アプタマーを糖尿病モデル動物に投与して、アプタマーの糖尿病性腎症への有効性を検討し、将来の臨床応用への可能性を模索しようとするものである。