

平成21年度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」
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 分担報告書

分担研究者 湯澤由紀夫 名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科 准教授
 篁 俊成 金沢大学内分泌代謝内科 准教授
 安部 秀斉 徳島大学腎臓内科 講師

【研究の目的】 バイオマーカーの確立と臨床応用は、病態の理解と予後改善に有用である。本年度よりすでに有力なシーズ候補の検討を開始した。平成22年度には、バイオマーカーシーズの選択ならびに検証を進める。平成23年には、レジストリーで得られた尿検体も含めて解析し、病期分類改定にむけた検証と具体的な提言を行う。

【期待される成果】 糖尿病性腎症の病態解明、新規バイオマーカーによる臨床評価ならびに新規治療法の開発は、その腎・生命予後改善につながる重要な研究である。

【進捗状況】 平成21年度はすでに有力なシーズ候補の検討を開始した。現在、末梢血トランスクリプトーム解析（金沢大学）、尿中エクソゾームを用いた糸球体上皮細胞関連蛋白質の解析（徳島大学）、尿のメタボローム解析（名古屋大学）が進行している。尿中smad1等バイオマーカーの候補蛋白もすでに同定されている。平成22-23年度にはシーズの選択・解析を進める。

【方法】 平成21年度に引き続き、平成22年度はトランスクリプトーム解析（金沢大学）、尿中エクソゾームを用いたpodocyte関連タンパク解析（徳島大学）、メタボローム解析（名古屋大学）などの解析作業を推進して、本分科会の最終目標に合致するバイオマーカー候補を選出する。併せて、バイオマーカー診断法の実用化を踏まえて、採取が容易な尿・血清中の複数バイオマーカーのパネル化による診断能の向上や微小化学分析システム等を応用した簡便・高精度・高再現性なバイオマーカー測定装置の開発可能性についても検討する。特に、尿アルブミンを超えるバイオマーカーの検索を行うことを予定する。平成23年度には、複数の項目を少量のサンプルで短時間に測定できる測定系の開発を行う。これらの項目およびシステムを用いて、レジストリーを中心に収集した尿サンプルによる検証を行う。得られた結果から、新規の臨床検査診断法としての有用性を評価する。最終的にはこれらの臨床応用を目指す。

平成21年度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」
糖尿病性腎症に対する新規治療法の開発 分科会 分担報告書

分担研究者 古家大祐 金沢医科大学内分泌内科学 教授
和田隆志 金沢大学医薬保険研究域医学系血液情報統御学 教授
奥田誠也 久留米大学医学部内科学部門 教授
研究協力者 深水 圭 久留米大学医学部内科学講座腎臓内科部門 准教授
原 章規 金沢大学附属病院検査部

糖尿病性新規治療薬として、カロリー制限模倣薬（スベラトロール）、ケモカイン受容体（CCR2）阻害薬、AGE-DNA aptamerに3種類の治療薬について、研究研究を行った。

1) 糖尿病性腎症におけるカロリー制限およびその模倣薬の検討（金沢医科大学、古家大祐）

【研究の目的】 カロリー制限は線虫からサルを含む哺乳類にいたるまで多くの生物種において寿命延長をもたらしていること、さらに哺乳類においては動脈硬化、悪性疾患などの発症予防効果を有することが知られている。そこで、我々はカロリー制限およびその模倣薬により、糖尿病性腎症に対する効果を検証することを目的とした。

【期待される成果】 本研究成果は、新規治療薬の開発につながりわが国の医療に多大な貢献をするものと思われる。

【進捗状況】 既に、軽度のカロリーあるいはその模倣薬であるレスベラトロールによって、糖尿病腎症モデルラットの腎障害が改善されることを見出しており、今後はその分子機構の解明と新たな標的分子の同定を目指している。

2) 骨髄由来細胞に作用するケモカイン受容体阻害薬の検討（金沢大学、和田隆志）

【研究の目的】 臓器線維化と密接に関連する骨髄由来細胞，fibrocyteはケモカイン・ケモカイン受容体を介して腎線維化に関与する。本研究では，CCR2を介したfibrocyteならびにマクロファージの制御による糖尿病性腎症の治療の可能性を検討する。

【期待される成果】 腎局所における炎症・免疫担当細胞制御の側面から新規治療法の可能性が示される。それにより，糖尿病性腎症による腎不全への進行抑制につながる。

【進捗状況】 マウス糖尿病性腎症モデルにおいてCCR2阻害薬を投与した結果，腎内fibrocyteおよびマクロファージ数が減少した。臨床的には腎機能およびアルブミン尿に改善傾向を認めた。現在は同薬剤の前臨床試験への応用を検討している。

3) 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、奥田誠也）

【研究の目的】 AGEs-aptamerの投与により、糖尿病性腎症が治療しうるかについて検討する。
Aptamerを使用した糖尿病性腎症治療はいままで例がなく、独創的である。また、臨床応用できれば安価に作成でき、経済的にも有用である。

【期待される成果】 AGE-aptamerの投与により、自然発症2型糖尿病モデルマウス（KKay/Ta）における尿中アルブミン排泄、腎臓における硬化像などが改善する可能性がある。

【進捗状況】 AGE-aptamerを作成した。直接腹腔内にaptamerを投与すると、極度の下痢が生じたため、現在浸透圧ポンプを使用し投与を行っている。その結果、下痢はおきていない。また、血中におけるアプタマーの測定をPCRにて確認中である。さらに、RPTECを使用したvitroの実験も同時進行している。

