

201022002A

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 (H22-腎疾患-一般-002)

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 和田 隆 志

平成23 (2011) 年 3 月

目次

I. 総括研究報告

- 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
和田 隆志 金沢大学医薬保健研究域医学系血液情報統御学

II. 全体研究報告

1. 糖尿病性腎症症例のレジストリーの作成 …………… 21
和田 隆志 金沢大学医薬保健研究域医学系血液情報統御学
2. 糖尿病性腎症の進展における Podocyte EMT の関与 …………… 29
岩野 正之 奈良県立医科大学第1内科
山口 通雅 奈良県立医科大学第1内科
斎藤 能彦 奈良県立医科大学第1内科
3. 糖尿病性腎症における腎病理所見と腎予後との関連 …………… 32
古市 賢吾 金沢大学附属病院血液浄化療法部
清水 美保 金沢大学保健管理センター
4. 腎臓病総合レジストリー（糖尿病性腎症）の構築とその解析 …………… 34
横山 仁 金沢医科大学医学部腎臓内科学

III. 分担研究報告

【分科会：糖尿病性腎症の病期分類ならびに病態の解析】

1. 糖尿病性腎症の病期分類ならびに病態の解析に関する研究 …………… 39
羽田 勝計 旭川医科大学内科学講座病態代謝内科学分野
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」に関する研究 … 45
草野 英二 自治医科大学附属病院腎臓内科学講座
3. 「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」に関する研究 … 59
佐藤 博亮 福島県立医科大学腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科学講座
渡辺 毅 福島県立医科大学腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科学講座
4. 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 …………… 69
—糖尿病性腎症例を対象とした予後、合併症、治療に関する観察研究—
鈴木 芳樹 新潟大学保健管理センター
5. 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 …………… 71
—糖尿病性腎症例を対象とした予後、合併症、治療に関する観察研究—
槇野 博史 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学

6. 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	73
荒木 信一 滋賀医科大学糖尿病・腎臓・神経内科	
7. 糖尿病性腎症の地域格差に関する研究	75
井関 邦敏 琉球大学医学部附属病院血液浄化療法部	
8. 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	77
二宮 利治 九州大学病院腎高血圧脳血管内科	
9. 糖尿病患者における慢性腎臓病と無症候性脳梗塞との関連に関する研究	80
馬場園 哲也 東京女子医科大学糖尿病センター	
坊内 良太郎 東京女子医科大学糖尿病センター	
岩本 安彦 東京女子医科大学糖尿病センター	
10. 糖尿病性腎症の組織・機能連関に関する研究	82
守屋 達美 北里大学医学部内分泌代謝内科学	

【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】

1. 糖尿病性腎症の病態解明と評価のためのバイオマーカー開発に関する研究	83
湯澤 由紀夫 藤田保健衛生大学医学部腎内科	
2. 糖尿病性腎症の病態解明と評価のためのバイオマーカー開発に関する研究	88
安部 秀斉 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部病態情報医学講座腎臓内科学	
3. 2型糖尿病・肥満症の病態を形成する新規肝臓由来ホルモンの同定と機能解析	91
篁 俊成 金沢大学医薬保健研究域医学系恒常性制御学	
4. 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	96
森 潔 京都大学大学院医学研究科・内分泌代謝内科	
5. 尿バイオマーカー探索のための尿プロテオームデータベースの構築	98
山本 格 新潟大学大学院医歯学総合研究科附属腎研究施設構造病理学分野	

【分科会：糖尿病性腎症の新規治療法の開発】

1. “AGEs-DNA aptamerによる糖尿病性腎症進展抑制の可能性”に関する研究	101
奥田 誠也 久留米大学医学部内科学講座腎臓内科部門	
深水 圭 久留米大学医学部内科学講座腎臓内科部門	
2. 糖尿病性腎症の新規治療法の開発に関する研究	104
古家 大祐 金沢医科大学糖尿病・内分泌内科	
3. 糖尿病性腎症の進展に対するケモカイン受容体阻害薬の検討	106
和田 隆志 金沢大学医薬保健研究域医学系血液情報統御学	
原 章規 金沢大学附属病院腎臓内科・救急部	

4. 糖尿病性腎症に対する GLP-1 受容体作動薬の効果の検討	111
四方 賢一 岡山大学病院新医療研究開発センター	
IV.研究成果の刊行に関する一覧	113
V.研究成果の刊行物・別刷	119
VI.プログラム・抄録集	455

総括研究報告書

厚生労働省科学研究費補助金（腎疾患対策事業）

総括研究報告書

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

研究代表者

和田 隆志 金沢大学医薬保健研究域医学系血液情報統御学

研究分担者

安部 秀斉 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部病態情報医学講座腎臓内科学

奥田 誠也 久留米大学医学部内科学講座腎臓内科部門

草野 英二 自治医科大学附属病院腎臓内科学講座

古家 大祐 金沢医科大学糖尿病・内分泌内科

佐藤 博亮 福島県立医科大学腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科学講座

鈴木 芳樹 新潟大学保健管理センター

篁 俊成 金沢大学医薬保健研究域医学系恒常性制御学

羽田 勝計 旭川医科大学内科学講座病態代謝内科学分野

榎野 博史 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学

湯澤 由紀夫 藤田保健衛生大学医学部腎内科

研究要旨

糖尿病とその合併症の克服は厚生労働行政、医学的、社会的ならびに医療経済上の重要な課題であり、その克服は国民の強い願いである。本研究の目標は、将来的に合併症の代表である糖尿病性腎症の予後改善を目指すことである。そのために、1) 糖尿病性腎症レジストリーによるデータベース構築、2) 糖尿病性腎症の病期分類改訂にむけて具体的提言を行うこと、3) バイオマーカー、新規治療法開発にむけた基盤研究を行っている。このうち1)の全体研究として、平成21年度より、尿検体収集を伴った糖尿病性腎症レジストリーを運用している。平成22年12月までに日本腎臓学会腎臓病総合レジストリーに1186例、本レジストリー(JDN-CS)に169例登録され、データベースの基盤を整備した。今後、症例登録の一層の促進、尿検体保存推進を行い、データベース拡充とともに病態・予後を包括的に解析する予定である。2)の糖尿病性腎症の病期分類ならびに病態の解析において、平成21年度より多施設共同の事前登録前向き研究を開始した。現時点で、本邦を代表するコホートと専門家が参加し、2306例が登録されている。糖尿病性腎症の病期による病態解析、予後調査を行う予定であり、あわせてメタ解析を進めている。3)のうち、糖尿病性腎症の評価のためのバイオマーカー開発研究においては、すでに有力シーズの検討を開始している。現在、末梢血トランスクリプトーム解析、

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、尿のメタボローム解析が進行している。既知のマーカーのパネル化に加え、尿中smad1等バイオマーカーの候補もすでに同定されている。さらにシーズの解析、新規臨床診断法開発にむけた基盤研究を進める予定である。糖尿病性腎症の新規治療法の開発研究においては、平成21年度よりシーズの検討を開始し、すでに、カロリー制限模倣薬レスベラトロール、ケモカイン受容体阻害薬、AGEs-DNAアプタマーならびにGLP-1受容体アゴニストの解析が進行している。これらシーズの治療標的としての有用性をさらに検証し、実用化にむけた基盤研究を行う予定である。

研究協力者

荒木 信一	滋賀医科大学糖尿病・腎臓・神経内科
井関 邦敏	琉球大学医学部附属病院血液浄化療法部
岩野 正之	奈良県立医科大学第1内科
四方 賢一	岡山大学病院新医療研究開発センター
中村 裕之	金沢大学医薬保健研究域医学系環境生態医学・公衆衛生学
二宮 利治	九州大学病院腎高血圧脳血管内科
馬場園 哲也	東京女子医科大学糖尿病センター
原 章規	金沢大学附属病院腎臓内科・救急部
原 茂子	虎ノ門病院腎センター
深水 圭	久留米大学医学部内科学講座腎臓内科部門
古市 賢吾	金沢大学附属病院血液浄化療法部
森 潔	京都大学大学院医学研究科内科学講座内分泌代謝内科
守屋 達美	北里大学医学部内分泌代謝内科学
山本 格	新潟大学大学院医歯学総合研究科附属腎研究施設構造病理学分野
横山 仁	金沢医科大学医学部腎臓内科学
横山 宏樹	自由が丘横山内科クリニック

A. 研究目的

本邦における糖尿病性腎症による透析導入は増加の一途であり、その疫学、治療・予後の現状等予後改善に向けた基盤形成はいまだ不十分である。そこで平成21年度より開始された本研究の目的は、1) 糖尿病性腎症レジストリーによるデータベース構築、2) 病期分類改訂にむけた提言、3) バイオマーカー、新規治療法開発の基盤的研究を行うことである。そして、最終

的に糖尿病性腎症の予後改善を目指す。

本研究班の特色として、糖尿病性腎症の診療に関わる腎臓内科医、糖尿病内科医、透析医ならびに先端的研究を展開する基礎研究者からなる学際的な研究組織を構築していることである。研究分担者ならびに研究協力者全員からなる全体研究に加え、3つの分科会から構成され研究を推進している。それぞれ分担して研究を進めるとともに、全体研究には統合してあたる。

(1) 全体研究

尿検体収集を伴った糖尿病性腎症レジストリーの運用（全員）

糖尿病性腎症の克服にむけて、疫学、治療および予後を把握する必要がある。しかしながら、本邦では、糖尿病性腎症例の実態把握のための症例登録システム（レジストリー）は整備されておらず、病態の解析、予後調査は未だ不十分である。この課題を解決するため、本研究班では、早期腎症から顕性腎症にいたる糖尿病性腎症例の尿検体の保存システムを含む長期経過観察可能なレジストリーシステムを構築し、病態解明および予後評価を目的としたコホートを作成することとした。

(2) 糖尿病性腎症の病期分類ならびに病態の解析（羽田、槇野、草野、鈴木、佐藤）

糖尿病性腎症の病期分類に関して、主として蛋白尿（アルブミン尿）による分類がされ、病期により腎機能は徐々に低下することが記載されている。一方、腎機能が低下するものの正常アルブミン尿及び微量アルブミン尿陽性症例、あるいは腎機能は保たれているものの顕性蛋白尿を認める症例といった解離例が存在することが知られるようになってきた。しかしながら、かかる症例の予後、合併症等に関しては十分な検討がなされていなかった。そこで、本分科会では、これらの症例の臨床的特徴を検討する事に加えて、糖尿病性腎症の病期分類の臨床上的改善点を明らかにし、より臨床の病態、予後を反映する糖尿病性腎症病期分類への改訂にむけた提言を行う事を目的としている。

(3) 糖尿病性腎症の評価のためのバイオマーカー開発（湯澤、安部、篁）

本研究の全体研究では、「より早期の診

断」・「予後推定」・「治療効果判定」・「新たな病期分類を可能」とするバイオマーカーの探索、及びパネル化モデルの提言を目的としている。今回、全体の研究目標として、「糖尿病性腎症の疾患登録及び尿検体の収集」を掲げ、本分科会としては、バイオマーカーのソースを尿検体に限定して「尿中アルブミン」をしのぐバイオマーカー群の検索とパネル化モデルの提言を最終目標とする。

個別研究として、メタボローム解析、トランスクリプトーム解析ならびに尿中エクソゾームを用いた糸球体上皮細胞（ポドサイト）関連タンパク解析を柱として開発研究を行う。

1) メタボローム解析は、生体試料中の全代謝物（メタボローム）の変化をバイアスをかけずに一斉測定する網羅的解析手法である。キャピラリー電気泳動装置+質量分析機（CE+MS）による細胞内の全イオン性代謝物（～1k Da）を網羅的かつ高速に直接定量する手法を用い、糖尿病性腎症の病態を反映するバイオマーカーの網羅的解析を行うことを目的とする。

2) 2型糖尿病および健常人の肝臓に発現する遺伝子の SAGE、DNA chip 解析から新規肝臓由来ホルモンとして、セレノプロテイン P (selenoprotein P; SeP) を同定した。本研究ではセレノプロテイン P はじめ候補遺伝子の機能を解析し、病態にはたす意義を検討することを目的とする。

3) 尿中エクソゾームを用いた糸球体上皮細胞（ポドサイト）の解析において、ポドサイト内における障害を非侵襲的かつ継続的に評価するマーカーを同定し、ポドサイト障害の分子病態の解析とともに、侵襲性の高い腎生検によらない、診断かつ予後予測に有用なバイオマーカー測定法を

樹立することを目的とする。

(4) 糖尿病性腎症の新規治療法の開発 (奥田、古家、和田)

糖尿病性腎症の病期、病態に基づいた新規治療戦略の構築を研究目的とする。

1) カロリー制限模倣薬

カロリー制限模倣薬、SIRT1 活性化薬として注目されているレスベラトロールに、糖尿病性腎症保護効果があるか、また、どのような分子機構によって作用を発揮しているのかを明らかにすることを目的とする。

2) ケモカイン受容体 (CCR2) 阻害薬

骨髄由来細胞、CD45/type I collagen (COL1) 二重陽性細胞はヒト糖尿病性腎症の腎生検組織においても腎機能および間質線維化と相関することから、同細胞の線維化への関与が示唆されている。そこで本研究では、培養ヒト CD45/COL1 二重陽性細胞を用いて、高糖下での動態ならびに CCR2 を介した CD45/COL1 二重陽性細胞の制御による糖尿病性腎症の治療の可能性を検討することを目的とする。

3) AGE-DNA aptamer

近年、advanced glycation end products (AGEs) の蓄積や生物化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いる。AGE と特異的に、かつ強力に結合する AGEs-DNA aptamer が作製されている。本研究の目的は、AGE-aptamer を糖尿病モデル動物に投与して、aptamer 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することを目的とする。

4) GLP-1 受容体作動薬

以前より糖尿病性腎症の成因として炎症が重要な因子であることが提言されている。GLP-1 の抗炎症効果を介した腎保護効

果を検討するため、GLP-1 受容体アゴニストである exendin-4 を、streptozotocin で誘発した糖尿病モデルラットに使用し検討することを目的とする。

B. 研究方法

(1) 全体研究

尿検体収集を伴った糖尿病性腎症レジストリーの運用

対象は 20 歳以上の腎症発症前の症例および糖尿病性腎症第 1 期から第 5 期の症例を対象とし、糖尿病性腎症を幅広く対象とした。

1) 登録時および定期的観察点 (半年から 1 年毎) において収集するデータ
患者年齢 (生年)、性別、糖尿病歴 (登録時)、腎生検日、身長、体重、BMI、血圧、ヘモグロビン値、血清クレアチニン値、血清蛋白、血清アルブミン値、血糖、HbA1c、血清総コレステロール値、HDL コレステロール値、中性脂肪、LDL コレステロール値、尿クレアチニン、尿タンパク、尿アルブミン、尿アルブミン/尿クレアチニンとした。なお、観察点前後 2 週間内のデータであればよいこととした。

2) 治療に関して収集するデータ
糖尿病治療薬、ACEI/ARB/CCB 使用、高脂血症薬の有無および種類

3) 生活習慣に関して収集するデータ
喫煙状況

4) 予後に関して収集されるデータ
透析導入日、心血管イベント (日、内容)、最終確認日 (死亡日)

5) 尿サンプルの収集に関するデータ
各施設において、観察時に尿サンプルを収集した際には、そのサンプルの採取条件、保存条件を記載する。サンプルに関しては、各施設で保存する事とした。

本実験計画は、平成21年7月に金沢大学倫理委員会にて承認された。研究計画書等は、日本腎臓学会のホームページに掲載し、本研究班の分担研究および協力研究者の施設を中心に各施設の倫理委員会の承認を得て、登録を開始した。また、平成22年6月には、日本腎臓学会の倫理委員会においても承認され、独自に倫理委員会の組織を持たない、日本腎臓学会会員の施設においても、本レジストリーの登録に参加できる状況となった。

(2) 糖尿病性腎症の病期分類ならびに病態の解析分科会

本分科会の研究目的を達するためには、種々の進行度の症例を長期に観察する研究が必要である。本研究では、この問題に対処するため、全体研究として、日本腎臓学会の腎臓病総合レジストリーを用いた前向き研究を開始し、全国的な大規模コホートを作成すべく登録を開始した。その他に、本分科会では、全国に存在する長期に観察されたコホートの協力を得て、多施設共同事前登録前向き研究を計画すると共に、すでに発表されている論文のメタ解析を行っている。

多施設共同事前登録前向き研究の対象は早期腎症から進行した腎症まで幅広く設定し、本邦における糖尿病性腎症の全体像をとらえる事とした。主要評価項目は、1. 経時的な蛋白尿の増加スピード、2. 経時的なeGFRの低下スピード、3. 個体死、透析導入あるいは心血管イベントと言ったイベント発症率の3項目とした。

(3) 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

1) 分科会全体研究

既報の糖尿病性腎症の尿バイオマーカー

として、CCN2、Collagen IV、Angiotensinogen (AGT)、MCP-1、L-FABPを最終候補として選定し、それぞれの特異抗体を購入し、これら5種類のバイオマーカーを同時に測定可能なシステム開発を名古屋大学工学部の渡慶次学准教授との共同研究にて開始した。測定サンプルは、名古屋大学医学部糖尿病研究室及び腎臓研究室で採取したサンプルを用いた。さらに、微小化学分析システム (μ TAS) を応用した次世代型の臨床用バイオマーカー測定装置の開発については、多数ある μ TASの中から本研究目的に最適な分析プラットフォームの選定と、選定した μ TASを用いた患者尿サンプルの測定についてモデルバイオマーカーを用いたフィジビリティスタディを行った。

2) トランスクリプトーム解析

同意を得た2型糖尿病患者5名と健常者5名の肝臓における発現遺伝子をSAGE法を用いて包括的に解析し、糖尿病患者で1.5倍以上発現亢進する分泌タンパクコード遺伝子63種、発現低下する遺伝子114種を同定した。DNA chip法を用いてこれらの遺伝子群の肝発現レベルと患者の臨床背景を照合した結果、肝遺伝子発現量がHbA1cと相関する遺伝子14種、BMIと相関する遺伝子22種、HOMA-IRと相関する遺伝子14種、グルコースクランプ法で評価したインスリン感受性指数MCRと相関する遺伝子15種を同定した。

3) 尿中エクソゾームを用いたpodocyte関連タンパク解析

本研究では、病態の明確な動物モデルおよび実際の腎生検で確定診断のついたヒトのさまざまな腎疾患において尿中エクソゾームタンパクを抽出し、その解析によって、ポドサイト障害の詳細を分子レ

ベルで明らかにし、腎疾患の非侵襲的診断法を開発する。

4) メタボローム解析

名古屋大学で収集した糖尿病性腎症各ステージの患者尿サンプルを用いて、メタボローム解析を行った。

さらに、次のステップとして、同時に採取した患者尿サンプルを用いて尿中代謝産物の一斉解析に着手し、その第一段階として患者尿サンプルのメタボローム解析法の分析プロトコルの確立を開始した。

(4) 糖尿病性腎症の新規治療法の開発分科会

糖尿病性腎症の病期、病態に基づいた新規治療戦略の構築を研究目的とする。本年度は4つのシーズにつき検討を開始している。

1) カロリー制限模倣薬

2型糖尿病モデルマウスである db/db マウスに、摂餌中にレスベラトロールを 0.3% を添加して 8 週間飼育した。その後、代謝マーカー、尿アルブミン量、腎組織検査、酸化ストレス、Mn-SOD 活性と発現量を検討した。

2) ケモカイン受容体 (CCR2) 阻害薬

健常成人末梢血の単核球分画より CD45/COL1 二重陽性細胞を分離・採取し、D-glucose による高糖濃度あるいは浸透圧コントロールとして D-mannitol による刺激培養を行った。1型プロコラーゲン $\alpha 1$ 鎖 (pro-COL1A1)、TGF- β 1 ならびに MCP-1 の mRNA 発現を検討した。

3) AGE-DNA aptamer

KK-Ay/Ta マウスと、そのコントロールである C57BL/6j マウスを腎障害、尿中 albumin が出現すると思われる 16 週令まで観察する。AGEs-aptamer を 8 週令のマウスに浸透圧ポンプにて持続的に投与し、

16 週まで観察し sacrifice した。

4) GLP-1 受容体作動薬

5 週齢の雄の SD ラットを 1) 非糖尿群、2) 非糖尿病 + exendin-4 投与群、3) 糖尿病群、4) 糖尿病 + exendin-4 投与群に分け、streptozotocin にて糖尿病を誘発し 8 週間観察した。代謝データ、尿中アルブミン、CCr、腎組織への影響、酸化ストレス、NF- κ B 活性について検討を行った。また、THP-1 細胞、ヒト糸球体血管内皮細胞を使用し、exendin-4 の抗炎症作用による直接的な効果について検討を行った。

C. 研究結果

(1) 全体研究

尿検体収集を伴った糖尿病性腎症レジストリーの運用

本レジストリーは日本腎臓学会腎臓病総合レジストリーの二次研究として構築されている。腎臓病総合レジストリーにおいて、糖尿病性腎症関連登録例として平成 22 年 12 月までに 1186 例、組織診断確定 432 例 (J-RBR 登録例; 男性 307 例、女性 125 例; 年齢 14~83 歳、平均 59.4 歳) が抽出された。組織学的確定例の臨床診断は、代謝性疾患に伴う腎障害 135 例 (31.3%)、ネフローゼ症候群 110 例 (25.5%)、ネフローゼ症候群 + 代謝性疾患に伴う腎障害 58 例 (13.4%)、慢性腎炎症候群 62 例 (14.4%) とその 38.9% がネフローゼ状態を伴う症例であることが明らかとなった。

一方、本レジストリーは、各施設および日本腎臓学会での倫理委員会承認でのプロトコール承認を得て登録が拡充している。プロトコールを日本腎臓学会のホームページに掲載し、広く周知すると共に、各研究分担者および協力者の施設において登録を進めた。平成 22 年 12 月末現在、8 施

設以上から 169 例の登録が行われた。また、本研究では、定期的な経過観察を行う計画となっているが、19 例の経過観察データの入力も確認されている。また、登録された症例の内訳も、早期腎症から、進行した例まで幅広く登録されていることが確認された。現在、腎臓学会のホームページや毎月発行するニュースレターにより、登録促進を進めている。

これにより、糖尿病性腎症の現状、病態の把握が可能であり、本邦の糖尿病性腎症のデータベースの基盤が整備された。

(2) 糖尿病性腎症の病期分類ならびに病態の解析分科会

多施設共同事前登録前向き研究に関しては、現在、琉球大学、九州大学、奈良県立医科大学、新潟大学、横山内科クリニック、金沢大学から合わせて2306例（男性1252例、女性1054例）登録され解析が進んでいる。患者背景としては、年齢 59.6 ± 11.5 歳（平均±標準偏差、以下すべて同じ）であった。平均観察期間は 3.3 ± 1.4 年であった。アルブミン尿・蛋白尿とeGFRの二次元で層別して解析する際、アルブミン尿30mg/dl未満、eGFR60 ml/min/1.73m²以上のreference群に分類される症例は、1043例であった。一方、腎機能が低下しているにもかかわらず、アルブミン尿が比較的少ない、eGFR60 ml/min/1.73m²未満で、アルブミン尿30 mg/dl未満、および30-300 mg/dlの症例はそれぞれ441例、199例であった。さらに、eGFR60 ml/min/1.73m²以上で、アルブミン尿300 mg/dl以上の症例は51例であった。また、観察期間中に認められたeGFR半減の症例は52例、心血管イベントは56例、総死亡数は31例であった。

(3) 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

1) 分科会全体研究

ヘルシンキ宣言および各省庁よりの倫理指針に基づいて末梢血液および尿サンプル採集のための臨床研究プロトコルを作成し、臨床研究倫理委員会の承認を受けた。尿中ではCCN2、Collagen IV、AGT、MCP-1、L-FABPを、応用可能で簡便・高精度・高再現性なバイオマーカー候補として選定した。

該流路型免疫分析チップを用いた尿中バイオマーカー測定の実行性の確認に着手した。すなわち、既知の尿中バイオマーカー群からモデルバイオマーカーとして5種類のバイオマーカーを選出し、それらに対する流路型分析チップ内の反応場に固相化する補足用抗体、検出用抗体および検量線作成用の標品を購入して、フィジビリティスタディ用の流路型免疫分析チップの作成に着手した。

2) トランスクリプトーム解析

2型糖尿病患者肝臓の包括的発現遺伝子解析から同定した新規ヘパトカイン、セレノプロテインPは、抗酸化作用を有するにもかかわらず、一部にAMPキナーゼ活性の抑制を介して、全身のインスリン抵抗性を増大する。このことは、過栄養状態で脂肪化した肝臓が、糖尿病の病態に成因として関与する可能性を示唆する。

3) 尿中エクソゾームを用いたpodocyte関連タンパク解析

腎生検で確定診断のついた糖尿病性腎症患者の尿より、尿中exosomeを採取し、腎機能低下に強くリンクした候補マーカーの探索を行った。現在、7つの分子がポドサイト由来のexosome中候補タンパク質として選定されてきた。このうち、全尿を用いての検出が可能なものは、3

分子である。これら候補分子は、腎生検で得られた組織における免疫組織学的な解析と照合することで、糸球体内の発現の変化を反映することが明らかとなっている。

4) メタボローム解析

-30°Cで冷凍保存していた患者血液サンプルを解凍して、500 μ lを分取し、そこへ内部標準品として L-Methionine sulfone およびMESを各々55 μ Mとなるように添加した後、5 kDa以上の分子群をフィルターで除去してからAgilent社製CE-MSシステムにダイレクトインジェクションして分析した結果、患者尿中の1 kDa以下の代謝産物を再現性良く網羅的に一斉測定できた。

血液サンプルの解析から、糖尿病性腎症の正常・1型糖尿病・境界型・2型糖尿病4ステージを分類可能な7種類の代謝物を同定した。

微量アルブミン期に特異的な16代謝物（陽イオン）7代謝物（陰イオン）を同定し、さらにeGFRと相関する8代謝物を確認した。

(4) 糖尿病性腎症の新規治療法の開発分科会

1) カロリー制限模倣薬

2型糖尿病性腎症モデルマウスにレスベラトロールを投与して、代謝マーカー、腎組織病変、酸化ストレス、およびMn-SODに対する効果を非投与群と比較検討した。レスベラトロール投与によって、血糖、脂質異常の改善とともに、尿アルブミン排泄の減少、酸化ストレスの抑制、組織所見の改善がみられた。その分子機構として、糖尿病状態におけるミトコンドリアMn-SODの活性低下を、レスベラトロールが抗酸化作用を発揮して改善することを見出した。一

方、レスベラトロールは、肝臓ではAMPKを活性化していた。

2) ケモカイン受容体(CCR2)阻害薬

CD45/COL1A1二重陽性細胞を高糖培養した結果、pro-COL1A1、TGF-beta1、CCR2のmRNA発現が濃度および時間依存性に亢進した。高糖下のCD45/COL1A1二重陽性細胞において、MCP-1刺激によるpro-COL1A1ならびにTGF-beta1のmRNA発現はグルコース単独刺激に比較し、より亢進した。さらにCCR2阻害薬投与によりこれらの発現は低下した。

3) AGE-DNA アプタマー

AGE-aptamerを浸透圧ポンプにて投与した。その結果、血中AGEs-aptamerは濃度依存性に増加し、腎臓でのaptamerの存在を確認出来た。AGEs-aptamerにより糖尿病由来腎機能の悪化、尿中アルブミン排泄、糸球体肥大、硬化は有意に抑制され、腎症の発症・進展を抑制した。

4) GLP-1 受容体作動薬

Exendin-4は糖尿病群にみられた尿中アルブミンの増加を有意に抑制し、CCrも改善させた。腎組織における検討では、exendin-4投与によって糸球体肥大の抑制、メサンギウム領域の増大の抑制、糸球体内マクロファージの浸潤の抑制、ICAM-1、IV型コラーゲン発現を有意に抑制した。また、酸化ストレスについては、Nox4と8-OHdGの糸球体内の発現を有意に抑制した。そして、NF- κ B活性についても有意に抑制した。in vitroの検討については培養マクロファージ(THP-1細胞)、培養ヒト糸球体内皮細胞にGLP-1受容体の発現を確認し、高血糖刺激によるTHP-1細胞からのTNF- α 、IL-1 β の産生をexendin-4は有意に抑制した。また、TNF- α 刺激による培養ヒト糸球

体内皮細胞の ICAM-1 の発現を exendin-4 は有意に抑制した。

D. 考察

(1) 全体研究

尿検体収集を伴った糖尿病性腎症レジストリーの運用

登録症例は、当初の予定通り、早期の腎症症例から、進行した腎症症例を含んでおり、幅広い糖尿病性腎症の現状把握に沿った形で進められている。尿検体の保存も各施設で着々と進められている。本研究の取り組みにより、早期腎症を含めた糖尿病性腎症のレジストリーを構築され、今後病態把握、予後改善や有効な治療法開発にむけた総合的なシステムが構築されることにつながる可能性がある。このことは将来的に糖尿病性腎症例の福音となり、透析医療に費やされている莫大な医療費の削減、生命予後の改善はじめ国民の福祉向上に寄与する可能性があり、その社会貢献度は高いと考える。

(2) 糖尿病性腎症の病期分類ならびに病態の解析分科会

本邦を代表する施設から症例登録が進み、多施設共同事前登録前向き研究が進行している。今後、これらの結果を踏まえて、糖尿病性腎症病期分類改定の提言に向けた基礎データを作成すると共に、具体的な提言についても検討を進める予定である。これらの解析を進めていくことにより、糖尿病性腎症の病期、病態、合併症、予後等の包括的な理解が深まることが推測される。現在、メタ解析を同時に進めており、来年度中に解析をまとめる予定である。

(3) 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

1) 分科会全体研究

多因子疾患・多臓器疾患の代表的な疾患である糖尿病性腎症の早期診断・予後推測を可能とするためには、多因子性病態形成メカニズムの解明と多因子性病態形成メカニズムの解明が不可欠であり、この二つの特徴（多因子・多臓器）を踏まえたマルチバイオマーカー診断技術の開発が必要となる。今後、マーカー群から有望な候補を絞り込み、糖尿病性腎症の予防・治療に貢献可能なパネル化モデルの提唱ならびに低コスト・ハイスループットなマルチバイオマーカー測定系の技術開発も合わせて行っていく予定である。

2) トランスクリプトーム解析

SeP 受容体の同定と機能解析、SeP 遺伝子のプロモーター解析から発現制御機構の解明、SeP 産生を制御する薬剤のスクリーニング、迅速血中濃度アッセイ系の確立と臨床的意義の解明等が課題となる。

3) 尿中エクソゾームを用いた podocyte 関連タンパク解析

糖尿病によるポドサイトの障害に関してどのような障害を受けて脱落に至るかヒトでの検討はあまりなされていなかったが障害を反映して発現の変化するタンパク質群が徐々に明らかになりつつある。ポドサイト障害の分子機序およびそれをとらえる尿中エクソゾーム蛋白のプロファイルの変化が糖尿病性腎症の病期にあわせ、病変の進行を検出するマーカーとして有用であると考えられる。

4) メタボローム解析

現在、尿サンプルを用いて糖尿病性腎症の早期診断・予後推測・治療効果予測等を可能とするバイオマーカー検索を行い、尿バイオマーカーの候補物質の同定に移行している。

(4) 糖尿病性腎症の新規治療法の開発分科会

1) カロリー制限模倣薬

レスベラトロールは抗老化作用として、MAPK-Sirt1 活性化を介することが報告されているが、本研究では、抗酸化作用を Mn-SOD 活性化を介していることが明らかとなった。一方、肝臓では AMPK を活性化しており、組織特異性があることが示唆された。

2) ケモカイン受容体 (CCR2) 阻害薬

本研究では、高糖環境において、CD45/COL1 二重陽性細胞は臓器線維化の進展に関与することが示唆された。さらに、CCR2 阻害は高糖下の線維化病態における悪性サイクルを断ち切ることにより、糖尿病性腎症の進展抑制に有効性を発揮することが示唆された。

3) AGE-DNA アプタマー

今回、新たな AGE 抑制薬としての AGEs-aptamer が 2 型糖尿病性腎症の発症、進展を抑制しうる事が明らかとなった。今後は AGEs-aptamer による糖尿病性腎症発症進展抑制メカニズムを明らかにし、新たな治療薬として臨床応用していく予定である。

4) GLP-1 受容体作動薬

Exendin-4 は抗炎症作用を介して腎保護効果を示した。そのメカニズムとしてはマクロファージ、糸球体内皮細胞に存在する GLP-1 受容体を介して、マクロファージにおける炎症性サイトカインの産生の抑制と、糸球体内皮細胞における接着分子の抑制が一因になることが示唆される。

E 結論

糖尿病性腎症こそ慢性腎臓病 (CKD) の克服のための最重要疾患である。本研究の最

終目標は糖尿病性腎症の予後改善である。その目標に対して、本研究は厚生労働省関連班研究、日本腎臓学会、糖尿病学会、日本透析医学会はじめ関連学会と密接に連携していることが大きな特徴である。本研究が推進している本邦の糖尿病性腎症の実態把握、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・生命予後改善にむけた包括的な研究である。今後、本研究の取り組みにより、糖尿病性腎症に対する総合的なシステム構築につながることを期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

【全体研究：糖尿病性腎症症例のレジストリーの作成】

- 1) Kubo A, Kim YH, Iwano M, et al. The homeobox gene Hex regulates hepatocyte differentiation from embryonic stem cell-derived endoderm. *Hepatology* 51:633-641, 2010
- 2) Nakatani K, Yoshimoto S, Iwano M, et al. Fractalkine expression and CD16+ monocytes accumulation in glomerular lesions: Association with their severity and diversity in lupus models. *Am J Physiol Renal* 299:F207-216, 2010
- 3) Harada K, Akai Y, Iwano M, et al. Resolution of mesangial light chain deposits three years after high-dose melphalan with autologous peripheral blood stem cell

- transplantation. Clin Nephrol 74:384-388, 2010
- 4) Iwano M. EMT and TGF-beta in renal fibrosis. Front Biosci (Schol Ed) 2:229-238 2010
 - 5) 山口通雅、岩野正之、斎藤能彦：尿中ポドサイト 日本臨床 68 巻 増刊号 9, p441-444
 - 6) 横山仁, 田口尚, 杉山斉：腎臓病総合レジストリーの構築と応用. 日透医雑誌 25 (3) : 1467-472, 2010
 - 7) Saito A, Matsumoto Y, Oyama Y, Asaka M, Yokoyama H. Effectiveness of weekly percutaneous maxacalcitol injection therapy in patients with secondary hyperparathyroidism. Ther Apher Dial, 14:98-103, 2010
 - 8) Ishikawa I, Hayama S, Morita K, Nakazawa T, Yokoyama H, Honda R, Satoh K, Kakuma T. Long-term natural history of acquired cystic disease of the kidney, Ther Apher Dial, 14:409-416, 2010
 - 9) 足立浩樹, 木村庄吾, 渥美浩克, 井村淳子, 山谷秀喜, 浅香充宏, 友杉直久, 横山 仁：慢性移植腎障害に対する脂質およびアディポネクチンの検討, Therapeutic Research, 31 : 29-31, 2010
 - 10) Atsumi H, Asaka M, Kimura S, Imura J, Fujimoto K, Chikazawa Y, Nakagawa M, Okuyama H, Yamaya H, Moriyama M, Tanaka T, Suzuki K, Yokoyama H. A case of second renal transplantation with acute antibody-mediated rejection complicated with BK virus nephropathy. Clin. Transplant 24:35-38, 2010
 - 11) 中川 卓, 木村庄吾, 藤本圭司, 渥美浩克, 井村淳子, 近澤芳寛, 奥山 宏, 山谷秀喜, 浅香充宏, 横山 仁：腹水を伴う肝硬変合併腎不全に腹膜透析を導入した 2 例-日本における報告例のまとめ-, 日透析医学会誌, 43 : 93-98, 2010
 - 12) 山谷秀喜, 横山 仁：糸球体疾患に伴う ARF・AKI, 日腎会誌, 52:548-552, 2010.
- 【分科会：糖尿病性腎症の病気分類ならびに病態の解析】
- 1) 草野英二, 西野克彦：平成 21 年度 生活習慣病等調査研究事業・慢性腎臓病疾患に関する実態調査(One Day)調査, 2010
 - 2) Shikata K, Haneda M, Koya D, Suzuki Y, Tomino Y, Yamada K, Maeda S, Kawakami N, Uzu T, Nishimura M, Sato C, Ogawa D, Makino H; DNETT-Japan Study Group. Diabetic Nephropathy Remission and Regression Team Trial in Japan (DNETT-Japan): Rationale and study design. Diabetes Res Clin Pract 87, 228-232, 2010
 - 3) Ogawa D, Kahara K, Shigematsu T, Fujii S, Hayakawa N, Okazaki M, Makino H. Optimal cutoff point of waist circumference for the diagnosis of metabolic syndrome in Japanese subjects. J Diabetes Invest 1, 117-120, 2010

- 4) 小川大輔, 槇野博史: 糖尿病腎症のエビデンス, 糖尿病ナビゲーター (第 2 版), 300-301, 2010
 - 5) Yamagata K, Makino H, Akizawa T, Iseki K, Itoh S, Kimura K, Koya D, Narita I, Mitarai T, Miyazaki M, Tsubakihara Y, Watanabe T, Wada T, Sakai O, and Advisory Committee for FROM-J. Design and methods of a strategic outcome study for chronic kidney disease - Frontier of Renal Outcome Modifications in Japan (FROM-J) –Clin Exp Nephrol 14: 144-151, 2010
 - 6) Iseki K. Renal outcomes in chronic kidney disease. Nephrology 15: S273-S276, 2010
 - 7) Iseki K, Chiho Iseki, and Kozen Kinjo. C-reactive protein is a predictor for developing proteinuria in a screened cohort. Nephron Clin Pract 117: C51-C56, 2011
 - 8) Jardine MJ, Ninomiya T, Perkovic V, Cass A, Turnbull F, Gallagher MP, Zoungas S, Heerspink HJL, Chalmers J, Zanchetti A. Aspirin is beneficial in hypertensive patients with chronic kidney disease a post-hoc subgroup analysis of a randomized controlled trial. J Am Coll Cardiol 56: 956-65, 2010
 - 9) Heerspink HJL, Ninomiya T, Perkovic V, Woodward M, Zoungas S, Cass A, Cooper M, Grobbee DE, Mancia G, Mogensen CE, Neal B, Chalmers J; for the ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. Eur Heart J 31: 2888-96, 2010
 - 10) Ninomiya T, Zoungas S, Neal B, Woodward M, Patel A, Perkovic V, Cass A, Cooper M, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Poulter N, Rodgers A, Williams B, MacMahon S, Chalmers J; ADVANCE Collaborative Group. Efficacy and safety of routine blood pressure lowering in older patients with diabetes: results from the ADVANCE trial. J Hypertens 28: 1141-9, 2010
 - 11) Nagata M, Ninomiya T, Doi Y, Yonemoto K, Kubo M, Hata J, Tsuruya K, Iida M, Kiyohara Y. Trends in the prevalence of chronic kidney disease and its risk factors in a general Japanese population: the Hisayama Study. Nephrol Dial Transplant 25: 2557-64, 2010
 - 12) Bouchi R, et al. Relationship between chronic kidney disease and silent cerebral infarction in patients with type 2 diabetes. Diabet Med 27: 538-543, 2010
 - 13) Bouchi R, et al. Silent cerebral infarction is associated with the development and progression of nephropathy in patients with type 2 diabetes. Hypertens Res 33: 1000-1003, 2010
- 【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】

- 1) Mizutani M, Ito Y, Mizuno M, Nishimura H, Suzuki Y, Hattori R, Matsukawa Y, Imai M, Oliver N, Goldschmeding R, Aten J, Krediet RT, Yuzawa Y, Matsuo S. Connective tissue growth factor(CTGF/CCN2) is increased in peritoneal dialysis patients with high peritoneal solute transport rate. *Am J Physiol Renal Physiol.* 298 (3): F721-33. 2010
- 2) Ito Y, Goldschmeding R, Kasuga H, Claessen N, Nakayama M, Yuzawa Y, Sawai A, Matsuo S, Weening JJ, Aten J. Expression patterns of connective tissue growth factor and of TGF β isoforms during glomerular injury recapitulate glomerulogenesis. *Am J Physiol Renal Physiol.* 299(3): F545–F558, 2010
- 3) Sawai A, Ito Y, Mizuno M, Suzuki Y, Toda S, Ito I, Hattori R, Matsukawa Y, Gotoh M, Takei Y, Yuzawa Y, Matsuo S., Peritoneal macrophage infiltration is correlated with baseline peritoneal solute transport rate in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2010 Nov 22. , Epub ahead of print
- 4) Misu H, Takamura T, Takayama H, Hayashi H, Matsuzawa-Nagata N, Kurita S, Ishikura K, Ando H, Takeshita Y, Ota T, Sakurai M, Yamashita T, Mizukoshi E, Honda M, Miyamoto K, Kubota T, Kubota N, Kadowaki T, Kim HJ, Lee IK, Minokoshi Y, Saito Y, Takahashi K, Yamada Y, Takakura N, Kaneko S: A liver-derived secretory protein, selenoprotein p, causes insulin resistance. *Cell Metab* 12:483-495, 2010
- 5) Hamaguchi E, Takamura T, Sakurai M, Mizukoshi E, Zen Y, Takeshita Y, Kurita S, Arai K, Yamashita T, Sasaki M, Nakanuma Y, Kaneko S: Histological course of nonalcoholic fatty liver disease in Japanese patients: tight glycemic control, rather than weight reduction, ameliorates liver fibrosis. *Diabetes Care* 33:284-286, 2010
- 6) Ootsuji H, Honda M, Kaneko S, Usui S, Okajima M, Okada H, Sakai Y, Takamura T, Horimoto K, Takamura M: Altered hepatic gene expression profiles associated with myocardial ischemia. *Circ Cardiovasc Genet* 3:68-77, 2010
- 7) Ando H, Ushijima K, Kumazaki M, Eto T, Takamura T, Irie S, Kaneko S, Fujimura A: Associations of metabolic parameters and ethanol consumption with messenger RNA expression of clock genes in healthy men. *Chronobiol Int* 27:194-203, 2010
- 8) Ando H, Ushijima K, Kumazaki M, Takamura T, Yokota N, Saito T, Irie S, Kaneko S, Fujimura A: Influence of age on clock gene expression in peripheral blood cells of healthy women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 65:9-13, 2010
- 9) Kobayashi D, Takamura M, Murai H, Usui S, Ikeda T, Inomata JI,

- Takashima SI, Kato T, Furusho H, Takeshita Y, Ota T, Takamura T, Kaneko S: Effect of pioglitazone on muscle sympathetic nerve activity in type 2 diabetes mellitus with alpha-glucosidase inhibitor. *Auton Neurosci* 158:86-91, 2010
- 10) Komura T, Sakai Y, Honda M, Takamura T, Matsushima K, Kaneko S: CD14+ monocytes are vulnerable and functionally impaired under endoplasmic reticulum stress in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 59:634-643, 2010
- 11) 山本 格 : 腎臓病のプロテオーム解析, *Modern Physician* 31(1),190-193,2011
- 12) 山本 格 : 腎臓病のプロテオーム解析, *日本内科学会雑誌* 99(7), 1671-1677, 2010
- 13) 山本 格 : 腎臓病学におけるプロテオミクス, *日本腎臓学会誌* 52(4), 457-460, 2010
- 14) 山本 格 : Human Proteome Organization (HUPO)のヒト腎臓・尿プロテオームプロジェクト, *新潟医学会雑誌* 124(2), 55-64,2010
- 15) 山本 格 : 糸球体タンパク質のデータベース, *病理と臨床* 28(5),524-529,2010
- 16) 山本 格 : バイオインフォマティクスの利用法(1), *Nephrology Frontier*, 9(3), 297-300, 2010
- 17) 山本 格 : バイオインフォマティクスの利用法(2), *Nephrology Frontier*, 9(4), 398-403, 2010
- 【分科会:糖尿病性腎症の新規治療法の開発】
- 1) Fujimi-Hayashida A, Ueda S, Yamagishi S, Kaida Y, Ando R, Nakayama Y, Fukami K, Okuda S. Association of asymmetric dimethylarginine with severity of kidney injury and decline in kidney function in IgA nephropathy. *Am J Nephrol*.33(1):1-6, 2011.
- 2) Nagano M, Fukami K, Yamagishi SI, Sakai K, Kaida Y, Matsumoto T, Hazama T, Tanaka M, Ueda S, Okuda S. Tissue level of advanced glycation end products (AGEs) is an independent determinant of high sensitive C-reactive protein levels in hemodialysis patients. *Nephrology*. 2010 Nov 3. doi: 10.1111/j.1440-1797.2010.01419.x.
- 3) Matsui T, Yamagishi S, Takeuchi M, Ueda S, Fukami K, Okuda S. Nifedipine inhibits advanced glycation end products (AGEs) and their receptor (RAGE) interaction-mediated proximal tubular cell injury via peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation. *Biochem Biophys Res Commun*. 23;398(2):326-30, 2010.
- 4) Yoshimura J, Fukami K, Koike K, Nagano M, Matsumoto T, Iwatani R, Kusumoto T, Hazama T, Ueda S, Adachi H, Hirai Y, Takasu K, Ohshima K, Yamagishi S, Okuda S. Interstitial Foxp3-positive T cells may predict renal survival in

- patients with myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 37(9):879-83, 2010
- 5) Fukami K, Yamagishi SI, Okuda S. Development of enzyme-linked immunosorbent assay system for PEDF and its clinical utility. *Curr Mol Med.* 2010 Apr;10(3):317-20
 - 6) Matsui T, Yamagishi S, Ueda S, Fukami K, Okuda S. Irbesartan inhibits albumin-elicited proximal tubular cell apoptosis and injury in vitro. *Protein Pept Lett.* 17(1):74-7, 2010
 - 7) Kitada M, Shinji K, Imaizumi N, Koya D: Resveratorol improves oxidative stress through normalization of Mn-SOD dysfunction in AMPK/SIRT1-1-independent pathway, *Diabetes*, in press
 - 8) Kume S, Uzu T, Horiike K, Chin-Kanasaki M, Isshiki K, Araki S, Sugimoto T, Haneda M, Kashiwagi A, Koya D. Calorie restriction enhances cell adaptation to hypoxia through Sirt1-dependent mitochondrial autophagy in mouse aged kidney. *J Clin Invest* 120, 1043-1055, 2010
 - 9) Araki S, Haneda M, Koya D, Isshiki K, Kume S, Sugimoto T, Kawai H, Nishio Y, Kashiwagi A, Uzu T, Maegawa H. Association between urinary type IV collagen level and deterioration of renal function in type 2 diabetic patients without overt proteinuria. *Diabetes Care*, 33, 1805-1810, 2010
 - 10) Soumura M, Kume S, Isshiki K, Takeda N, Araki S, Tanaka Y, Sugimoto T, Chin-Kanasaki M, Nishio Y, Haneda M, Koya D, Kashiwagi A, Maegawa H, Uzu T. Oleate and eicosapentaenoic acid attenuate palmitate-induced inflammation and apoptosis in renal proximal tubular cell. *Biochem Biophys Res Commun.* 402, 265-271, 2010
 - 11) 古家大祐：糖尿病性腎症, CKD のサイエンス 基礎と臨床 19-30, 2010
 - 12) 古家大祐：糖尿病/耐糖能障害、AKI と CKD のすべて 113-118, 2010
 - 13) 古家大祐, 北田宗弘：糖尿病性腎症の発症・進行の原因は?これを阻止する方法はあるか? 糖尿病性腎症でみられる検査異常, 知りたいことがわかる糖尿病性腎症教室 35-46, 59-72, 2010
 - 13) 和田隆志:糖尿病性腎症, 日本腎臓学会会誌, 52, 7, 2010
 - 14) Sakai N, Furuichi K, Shinozaki Y, Yamauchi H, Toyama T, Kitajima S, Okumura T, Kokubo S, Kobayashi M, Takasawa K, Takeda S, Yoshimura M, Kaneko S, Wada T. Fibrocytes are involved in the pathogenesis of human chronic kidney disease. *Human Pathol* 41, 672-678, 2010
 - 15) Wada T, Sakai N, Sakai Y, Matsushima K, Kaneko S, Furuichi K. Involvement of bone marrow-derived cells in kidney