

fibrosis. Clin Exp Nephrol ,in press

- 16) Kodera R, Shikata K, Kataoka HU, Takatsuka T, Miyamoto S, Sasaki M, Kajitani N, Nishishita S, Sarai K, Hirota D, Sato C, Ogawa D, Makino H. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist ameliorates renal injury through its anti-inflammatory action without lowering blood glucose level in a rat model of type 1 diabetes. Diabetologia.in press

2.学会発表

【全体研究：糖尿病性腎症症例のレジストリーの作成】

- 1) 平成22年日本腎臓学会 本研究班の取り組みについてのポスター発表
- 2) Iwano M, Yamaguchi Y, Kimura K, Saito Y Symposium, Mechanism of progression of glomerular injury. 4th International Symposium on Cardiovascular Endocrinology and Metabolism
- 3) 尾上健児、上村史朗、中谷公彦、赤井靖宏、岩野正之、斎藤能彦：循環血中 soluble Flt-1 と動脈硬化、第40回日本腎臓学会東部学術大会シンポジウム
- 4) 杉山斉、横山仁、田口尚：日本腎臓学会によるJ-RBR/J-KDR構築とその解析. 日本腎臓学会誌 52 (3) : 260, 2010. (学会報告抄録)

【分科会：糖尿病性腎症の病期分類ならびに病態の解析】

- 1) Hiroaki Satoh, Akihiro Kudoh, Hiroyuki Hirai, Koji Hasegawa, Makoto Fujiwara, Tsuyoshi Watanabe. The Mechanisms by

Which Two Kinds of PPAR gamma Agonists Improve Insulin Sensitivity and Increases Body Weight in Type 2 Diabetic Patients. (88-LB) 70th American Diabetes Association Scientific Sessions. (2010.06.25-29 in Orlando, FL)

- 2) 佐藤博亮, 渡辺毅. シンポジウム2 「DM合併症の管理を考える」“糖尿病性慢性合併症の発症進展とインスリン抵抗性”第37回 東北腎不全研究会 (2010.08.28-29,新潟市)
- 3) Hiroaki Satoh, Akihiro Kudoh, Hiroyuki Hirai, Satoru Yamazaki, Yoshiyuki Sugaya, Koji Hasegawa, Satoko Watanabe, Shinichi Nakajima, Sanae Midorikawa, Tsuyoshi Watanabe. "The potassium supplementation improves high fat induced insulin resistance in male Wistar rats." 第42回日本動脈硬化学会総会・学術集会 (2009.07.15-16、岐阜県岐阜市)
- 4) Akihiro Kudoh, Hiroaki Satoh, Hiroyuki Hirai, Satoru Yamazaki, Yoshiyuki Sugaya, Noritaka Machii, Koji Hasegawa, Satoko Watanabe, Shinichi Nakajima, Sanae Midorikawa, Tsuyoshi Watanabe. "Impairment of insulin sensitivity via reactive oxygen species in muscle cells"第42回日本動脈硬化学会総会・学術集会 (2009.07.15-16、岐阜県岐阜市)
- 5) 4th AFCKDI. Iseki K. Pan Asian CKD registry: Background and Japanese CKD registry. 2010,6/4

- Seoul
- 6) APCN2010. Iseki K. Chronic kidney disease: from early prediction to current facts. 2010,6/5 Seoul
 - 7) KDIGO Controversies Conference: CKD and CVD. 2010,10/29 London
 - 8) Ninomiya T, Kiyohara Y, Tokuda Y, Doi Y, Arima H, Harada A, Ohashi Y, Ueshima H. Impact of kidney disease and blood pressure on the development of cardiovascular disease: Results from the Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study. The 15th World Congress of Heart Disease, Vancouver, Canada. July 26, 2010
 - 9) Ninomiya T, Heerspink HJL, Perkovic V, Zoungas S, Patel A, Grobbee D, Harrap S, Heller S, Cooper M, MacMahon S, Mancina G, Marre M, Neal B, Woodward M, Chalmers J. The fixed combination of perindopril and indapamide has a greater effect on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and albuminuria. ISN Nexus Symposium Kyoto 2010, Kyoto, Japan, April 16, 2010
 - 10) 坊内良太郎, 他.
糖尿病性腎症と無症候性脳梗塞との関連に関する横断研究. 第21回日本糖尿病性腎症研究会
 - 11) 坊内良太郎, 他.
糖尿病性腎症と無症候性脳梗塞との関連. 第52回日本糖尿病学会年次学術集会
 - 12) 坊内良太郎
糖尿病患者における脳腎関連. 第3回臓器保護を考える会～脳からのアプローチ～.
 - 13) 坊内良太郎, 他.
2型糖尿病患者における無症候性脳梗塞が腎症の発症・進展におよぼす影響. 第53回日本糖尿病学会年次学術集会
- 【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) Noritoshi Kato, Tomoki Kosugi, Waichi Sato, Takuji Ishimoto, Shoichi Maruyama, Yukio Yuzawa, Kenji Kadomatsu, Seiichi Matsuo. Basigin/CD147 Promotes Renal Fibrosis after Unilateral Ureteral Obstruction. 43rd Annual Meeting & Scientific Exposition (Renal Week). Denver (USA). November 18, 2010
 - 2) Kazuo Takahashi, Hitoshi Suzuki, Archer D. Smith, Knud Poulsen, Mogens Kilian, Yukio Yuzawa, Yoshiyuki Hiki, Bruce A. Julian, Jiri F. Mestecky, Matthew B. Renfrow, Jan Novak. Identification of Structural Isomers of IgA1 Hinge-Region O-Glycopeptides: Implications for Pathogenesis of IgA Nephrology (IgAN) . 43rd Annual Meeting & Scientific Exposition (Renal Week). Denver (USA). November 18, 2010
 - 3) Akiho Sawai, Yasuhiko Ito, Masashi Mizuno, Yasuhiro Suzuki, Susumu, Toda, Isao Ito, Waichi Sato, Naotake Tsuboi, Shoichi Maruyama, Enyu Imai, Yoshifumi Takei, Yukio

- Yuzawa, Seiichi Matsuo. Peritoneal Macrophage Infiltration Is Correlated with Baseline Peritoneal Solute Transport Rate in Peritoneal Dialysis Patients. 43rd Annual Meeting & Scientific Exposition (Renal Week). Denver (USA). November 18, 2010
- 4) 第 21 回 日本老年医学会四国地方会総会 加齢による影響を受けない腎症新規バイオマーカーの探索 芦名茂人、安部秀斉、土井俊夫
 - 5) 第 21 回 日本老年医学会四国地方会総会 65歳以上の腎機能低下関連因子--横断的研究による検討 高松典通、安部秀斉、富永辰也、奥本陽子、伊藤結美、金智雲、北風政史、土井俊夫
 - 6) 第 55 回 日本透析医学会学術集会・総会 CKD 患者の血中 MGP および関連分子と、病態に関する検討 吉川和寛、安部秀斉、富永辰也、岸誠司、岸史、荒岡利和、村上太一、近藤直樹、松浦元一、長井幸二郎、土井俊夫、中村雅将、土田健司、水口潤、川島周
 - 7) 第 55 回 日本透析医学会学術集会・総会 新規バイオマーカーとしての尿中エクソゾーム中の CD2AP による CKD 患者の予後解析 近藤直樹、安部秀斉、芦名茂人、吉川和寛、岸史、荒岡利和、岸誠司、松浦元一、富永辰也、村上太一、中村雅将、長井幸二郎、土井俊夫
 - 8) 第 53 回 日本腎臓学会学術総会 地域住民健診におけるアルブミン尿検出の有用性 高松典通、安部秀斉、富永辰也、長井幸二郎、土井俊夫
 - 9) 第 33 回 日本分子生物学会年会、第 83 回日本生化学会大会 新規バイオマーカーとしての podocyte 由来尿中エクソゾームによる慢性腎臓病患者の病態解析 安部尚子、安部秀斉、近藤直樹、吉川和寛、土井俊夫
 - 10) 篁 俊成：糖尿病臨床医として脂肪肝をどう捉えるか？ 第 44 回糖尿病学の進歩 教育講演. 大阪. 2010 年 3 月 6 日
 - 11) 篁 俊成, 御簾博文, 金子周一: Molecular pathology underlying insulin resistance in type 2 diabetic liver. 第 53 回日本糖尿病学会年次学術集会 シンポジウム, 岡山, 2010 年 5 月 29 日
 - 12) Takamura T: Molecular pathology underlying insulin resistance in type 2 diabetic liver. Symposium at Kangwon National University "Integrative approaches in the battle against diabetes" 招待講演, Chuncheon, Korea, 2010 年 9 月 9 日
 - 13) 篁 俊成: アンチエイジングを見据えた 2 型糖尿病の総合的治療戦略. Bio Japan 2010 講演、横浜, 2010 年 9 月 30 日
 - 14) 篁 俊成: スローエイジング糖尿病ケアにおけるインスリン療法のあり方. 第 25 回日本糖尿病合併症学会総会 ランチョンセミナー, 滋賀, 2010 年 10 月 23 日
 - 15) Toshinari Takamura, Shuichi Kaneko: Nutrition and fitness for prevention / treatment of NAFLD / NASH. The 9th Single Topic Conference NASH 2010, 東京, 2010 年 11 月 19 日

- 16) Toshinari Takamura, Toshiki Otda, Hirofumi Misu, Tsuguhito Ota, and Shuichi Kaneko: Proteasome dysfunction in obesity contributes to ER stress, enhanced autophagy and insulin resistance in type 2 diabetic liver. Keystone Symposia - Type 2 Diabetes, Insulin Resistance and Metabolic Dysfunction, Keystone, Colorado, 2011年1月15日
- 17) Hirofumi Misu, Kazuhide Ishikura, Hiroaki Takayama, Hiroto Hayashi, Tsuguhito Ota, Shuichi Kaneko, and Toshinari Takamura (発表者): Keystone Symposia - Obesity, Keystone, Colorado, 2011年1月16日
- 18) 篁 俊成: 過栄養状態の肝臓が形成する2型糖尿病の病態. 第45回糖尿病学の進歩, 福岡, 2011年2月18日
- 19) 篁 俊成: スローエイジングを目指す2型糖尿病の全人的ケア. 第52回北陸支部生涯教育講演会, 金沢, 2011年3月13日
- 20) 篁 俊成: スローエイジングを見据えた糖尿病の総合的治療戦略. 第50回日本臨床検査医学会東海・北陸支部総会, 第322回日本臨床化学会, 東海・北陸支部例会 連合大会 シンポジウム, 金沢, 2011年3月13日
- 21) 1) Kidney Frontier 2010・最優秀賞受賞(2010年12月18-19日 東京)
- 22) 2) World Congress of Nephrology 2011・特別 Travel Grant Award 受賞内定 (Apr. 8-12, 2011, Vancouver, Canada).
- 発】
- 1) ASN Renal Week 2010 SA-PO2525 Involvement of fibrocytes in the progression of diabetic nephropathy via MCP-1/CCR2 signaling Akinori Hara, Norihiko Sakai, Hiroyuki Yamauchi, Kiyoki Kitagawa, Kengo Furuichi, Shuichi Kaneko, Takashi Wada 平成22年11月20日 於デンバー
- 2) 第53回日本腎臓学会学術総会 一般演題 O2-09-19. 高糖濃度下におけるヒト fibrocyte の動態 原章規、坂井宣彦、山内博行、北川清樹、古市賢吾、和田隆志教育講演. 腎臓間質線維化と骨髄由来細胞 和田隆志 平成22年6月17日 於神戸
- 3) 第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会合同大会 ワークショップ 2W11. 疾患と線維化 腎線維化にはたす骨髄由来細胞の意義 和田隆志 平成22年12月8日 於神戸

H. 知的所有権の出願・登録状況

1. 特許

- 1) 特許出願: 出願番号: 特願2010-281080
発明の名称: 腎症の進行度の判定方法並びに線維化抑制剤
- 2) 特許出願: 出願番号: 特願2006-206747
発明の名称: インスリン抵抗性誘導・血管新生抑制作用を有する糖尿病関連肝臓由来分泌蛋白
- 3) 特許出願: 出願番号: 特願 2010-262341
発明の名称: AGEs 特異的 DNA アプタマーの腎疾患治療用途(出願中)

【分科会: 糖尿病性腎症の新規治療法の開

2. 実用新案登録

なし

3. その他

謝辞

本研究を遂行するにあたり、厚生労働省、
分担研究者、協力研究者、レジストリー登
録にご協力頂きました皆様に深甚なる謝
意を表します。

【全体研究：糖尿病性腎症症例のレジストリーの作成】

厚生労働科学研究費補助金（腎疾患対策研究事業）
全体研究報告書

糖尿病性腎症症例のレジストリーの作成

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

分担研究者

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
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
湯澤 由紀夫 藤田保健衛生大学医学部腎内科

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

研究要旨

糖尿病とその合併症である糖尿病性腎症の克服は国民の強い願いであり、医学的、社会的ならびに医療経済、厚生労働行政の喫緊の課題である。また、透析導入患者の4割以上を占め、透析導入の原疾患の第1位を占める糖尿病性腎症の透析導入患者を減らすことは、増加の一途をたどる透析医療においても重要な課題である。本研究においては、糖尿病性腎症レジストリーの構築と運用により、診断および治療に対す総合的なシステムの構築につながる可能性がある。

本レジストリーでは、早期腎症から進行した腎症までを対象とし、糖尿病性腎症の全体像をとらえ、本邦のデータ基盤を作成する事とした。その際、尿検体の保存システムも同時に構築し、糖尿病性腎症の臨床・研究の基盤を整備することとした。レジストリーに関しては、日本腎臓学会が構築・運営している、腎臓病総合レジストリーの二次研究という形で運営する事とした。

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た。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施設以上から登録が開始され、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、14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。

糖尿病性腎症の研究に有用な検体収集を伴ったコホートを構築し、データベースの基盤を整備した。今後、本研究班の分担研究である、病期分類やバイオマーカー検索、および治療法開発の研究と連携して、データベース拡充、病態・予後を包括的に解析する予定である。

A. 研究目的

糖尿病とその合併症である糖尿病性腎症ならびにそれに起因する透析患者数は増加の一途をたどっており、その克服は国民の強い願いであり、医学的、社会的ならびに医療経済、厚生労働行政の喫緊の課題である。本邦においても、糖尿病性腎症は1998年以降、慢性透析導入の原因疾患の第1位となっている。2009年には16,000例以上の症

例が糖尿病性腎症により透析療法に導入されており、血液透析導入患者約37,000人のうち44.5%を占めた。また、29万人を超える透析例のうち約10万人が糖尿病性腎症である。透析療法導入後の糖尿病患者の予後は極めて不良である。したがって、糖尿病ならびにその合併症の克服は重要な課題である。そのためには、糖尿病性腎症の疫学、治療および予後の現状を把握する必要が有

るが、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、病態解明および治療評価を目的としたコホートを作成することとした。

B. 研究方法

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、原則-40度のフリーザーにて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（図1）。

C. 結果

平成22年12月末現在、8施設以上から登録が開始され、169例の症例が登録された（図2）。登録症例の平均年齢は58歳（最低36歳、最高83歳）、糖尿病歴は、平均15年（最短1年、最長50年）であった（図3）。登録時の臨床検査データでは、血清クレアチニン値が平均1.40 mg/dl（最低0.43 mg/dl、最高7.46 mg/dl）であり、血糖およびHbA1cはそれぞれ、144 mg/dl（最低71 mg/dl、最高425 mg/dl）および6.80%（最低4.2%、最高12.6%）であった。また、血清蛋白およびアルブミンは、それぞれ6.89 g/dl（最低4.3 g/dl、最高8.8 g/dl）および3.83 g/dl（最低1.4 g/dl、最高6.1 g/dl）であった（図4）。また、登録時のアルブミン尿の程度は、30 mg/gCr未満が34%、30-300 mg/gCrの微量アルブミン尿が25%、300 mg/gCr以上の顕性蛋白尿が41%であり、3.5 g/gCrを超える症例も16%含まれていた（図5）。腎機能に関しても、CKD分類のステージ1に相当する、eGFR 90 ml/min/1.73m²以上症例が

13%、ステージ2に相当が36%、ステージ3相当が16%、ステージ4相当が24%であり、15 ml/min/1.73m²未満の症例も11%登録された(図6)。

本研究では、各症例の定期的な経過データを登録する計画となっている。平成22年12月末現在すでに19例の6ヶ月目の経過データが登録されている。定期的なデータの登録に関しては、登録時期に事務局より電子メールにて各施設担当者に登録をお願いするシステムとなっており、システムが順調に機能していることが確認された。

また、症例登録促進のために、毎月ニューズレターを作成し、登録状況や事務局からの連絡を行い、登録促進を進めている(図7)。

D. 考察

現在のところ、登録が徐々に増え始めている。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。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。

E. 結論

今後の糖尿病性腎症の研究に有用な検体収集を伴ったコホートを構築し、運営を開始した。現時点で、順調な運営が行われて

いるが、さらなる登録促進が必要と考える(図8)。さらに、今後、本研究班の分科会である、病期分類やバイオマーカー検索、および治療法開発の研究と連携して、本レジストリーが有効に活用されるよう運営を続ける予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

平成22年日本腎臓学会にて本研究班の取り組みについてポスター発表した。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

図 1

全体研究
糖尿病性腎症の尿検体収集を伴ったレジストリーの作成

研究経過

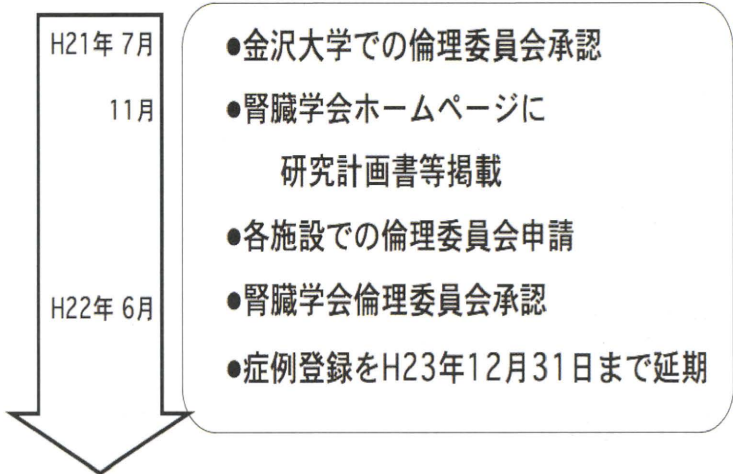


図 2

全体の登録状況

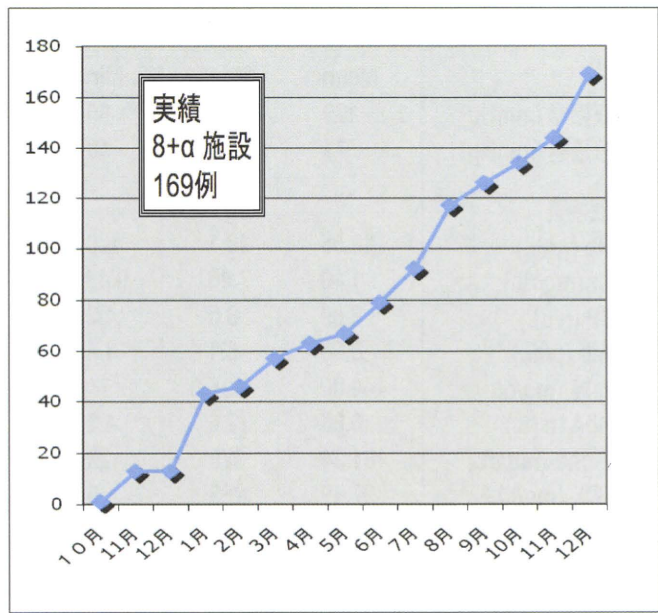


図 3

登録時の患者背景

	Mean	Max	Min
年齢(歳)	58	83	36
糖尿病歴(年)	15	50	1
身長(cm)	160	181	142
体重(Kg)	64	114	36

n=169

図 4

登録時の臨床検査結果

	Mean	Max	Min
収縮期 (mmHg)	129	176	90
拡張期 (mmHg)	71	110	48
血液検査			
Hb (g/dL)	12.55	19.1	6.8
Cr (mg/dL)	1.40	7.46	0.43
TP (g/dL)	6.89	8.8	4.3
Alb (g/dL)	3.83	6.1	1.4
血糖 (mg/dL)	144.00	425	71
HbA1c (%)	6.80	12.6	4.2
T-cho (mg/dL)	181.34	370	28
LDL (mg/dL)	97.49	263	5
HDL (mg/dL)	52.67	160	24
中性脂肪 (mg/dL)	129.40	688	37
尿検査			
Prot/Cr (g/gCr)	2.1	16.9	0.0
Alb/Cr (mg/gCr)	36.4	562.9	0.0

n=169

図 5

登録時の蛋白尿の分布

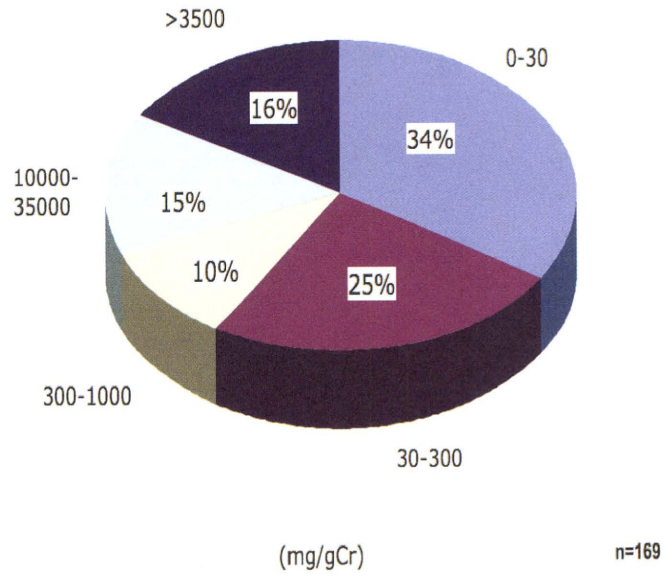


図 6

登録時の腎機能の分布

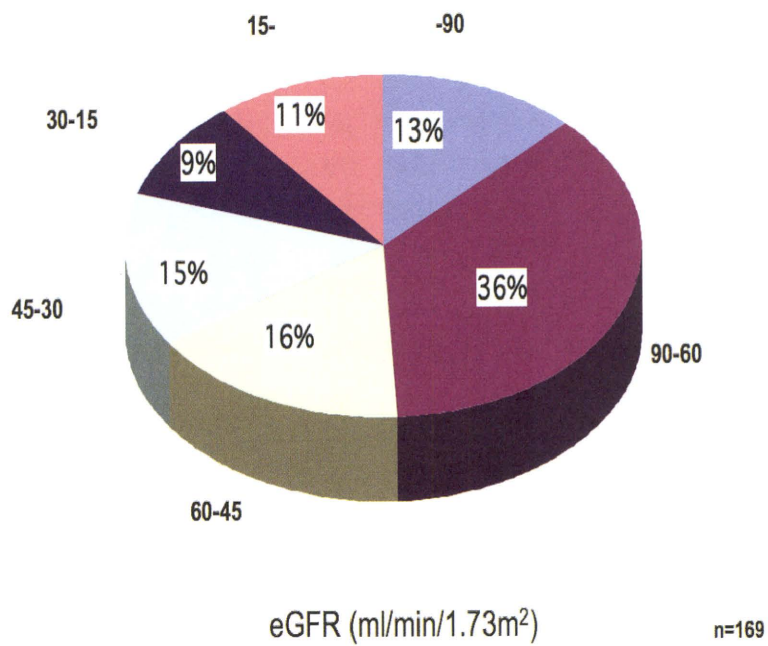


図 7

News Letter

No. 4 2010年11月 日発行
糖尿病性腎症研究班、事務局

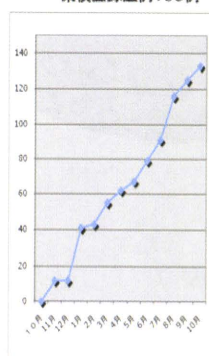
Japan Diabetic Nephropathy Cohort Study (JDNCS)
「糖尿病腎症例を対象とした予後、合併症、治療に関する観察研究」

本研究に対して、多大なご尽力を賜り、まことにありがとうございます。

現在、先生方のご協力にて、症例登録が進行しております。現在の登録状況は以下の通りとなっております。御一読いただき、今後とも、本研究に対して更なるご協力をいただければ幸いです。よろしくお願ひ申し上げます。

<現在の登録状況>

累積登録症例133例



9月、10月には3施設から新規に計17例の登録を頂きました。

大変ありがとうございます。

データの更新につきましては、事務局よりアラートメールを各施設の代表の先生に送らせていただいております。引き続きよろしくお願ひ申し上げます。

なお、大変申し訳ありませんが、更新時には、施設番号等にお間違いがないか、再度ご確認いただけますようお願い申し上げます。

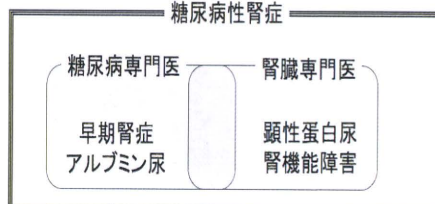
引き続き、11月も登録よろしくお願ひ致します。

図 8

登録促進の取り組み

- 糖尿病専門医、腎臓専門医からの登録促進
- 定期的なニュースレターの送付
- 登録施設毎の定期追加データに関する連絡と登録促進のお願ひ
- ホームページ・学会等での広報

糖尿病性腎症



厚生労働科学研究費補助金（腎疾患対策研究事業）
研究報告書

糖尿病性腎症の進展における Podocyte EMT の関与

研究協力者

岩野 正之 奈良県立医科大学第1内科

共同研究者

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

研究要旨

糖尿病性腎症（DMN）の進展には、糸球体上皮細胞（PD）の剥離が関与する。われわれはDMNのPDにおけるfibroblast specific protein 1（FSP1）発現を検討し、DMNの進展にPDのepithelial-mesenchymal transition（EMT）が関与する可能性を報告している。今回われわれは、DMNのPDにおけるEMT関連因子の発現を検討し、腎症進展に関与するか否かを検討した。DMN40例の腎生検組織を用いて、FSP1、integrin-linked kinase（ILK）、zonula occludens-1（ZO-1）、およびSnail1に対する免疫染色を実施した。また、PD細胞株におけるEMT関連因子mRNAの発現をreal time RCR法で検討した。DMNのPDでは、ILK、FSP1、およびSnail1の発現亢進とZO-1の発現低下が確認された。また、PD細胞株を用いた検討では、TGF-beta1刺激によりEMT誘導転写因子であるSnail1のmRNA発現が誘導された。以上の成績からDMNの進展にはPD EMTが重要であることが示唆された。

A. 研究目的

近年、様々な腎疾患でポドサイト数の減少が蛋白尿と糸球体硬化を誘導することが明らかとなり、糸球体疾患の重要な進展機序として注目されている。ポドサイト数の減少には、ポドサイトのアポトーシスや糸球体基底膜からの剥離が関与すると考えられている。われわれは糖尿病性腎症患者の糸球体ポドサイトおよび尿中ポドサイトにepithelial-mesenchymal transition（EMT）（上皮細胞がその特異形質を失い、代わりに間葉系細胞の形質を発現する現象）の鍵分子であるfibroblast specific protein 1（FSP

1）の発現が誘導されることから、ポドサイトがEMTにより運動能を獲得し、糸球体基底膜から剥離するという新しい機序を提唱した。今回われわれは、糖尿病性腎症におけるポドサイトのEMT関連因子の発現を検討し、腎症進展に関与するか否かを検討した。

B. 研究方法

1. 糖尿病性腎症40例の腎生検組織を用いて、EMT関連因子であるFSP1、integrin-linked kinase（ILK）、およびSnail1とポドサイトマーカーであるシナプトポジンに対する2重免疫蛍光染色法を実施した。また、上皮細

胞マーカーである zonula occludens-1 (ZO-1)の発現についても、免疫蛍光染色法で検討した。

2. ポドサイト細胞株 (Mundel 教授から供与) を高血糖あるいは TGF-beta1 刺激下に培養し、EMT 関連因子である Snail1 および lysyl oxidase (Lox) の mRNA 発現量と線維芽細胞マーカーである collagen type 1 および fibronectin mRNA 発現量を real-time PCR 法で検討した。

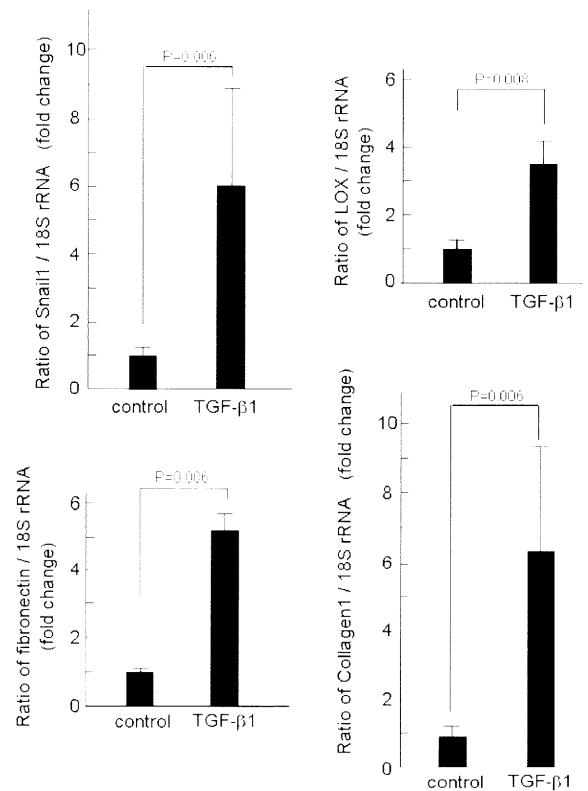
(倫理面への配慮)

本研究は奈良県立医科大学 IRB で承認されており、腎生検組織を本研究に用いることを説明の上、文書による同意を取得した症例のみを対象とした。また、本研究のために腎生検を実施するのではなく、診断に用いた腎生検組織残余部分の一部を研究に供した。

C. 研究結果

糖尿病性腎症患者の糸球体内では、主にポドサイトで FSP1、Snail1、および ILK の EMT 関連因子の発現が確認された。糖尿病性腎症における糸球体病変の重症度とポドサイト EMT 関連因子発現レベルとの関連について検討したところ、結節性病変を認める腎症進行期の糸球体ポドサイトで EMT 関連因子陽性ポドサイト数が増加した。一方、腎症進行期では上皮細胞マーカーである ZO-1 の有意な発現低下が認められた。

ポドサイト細胞株を TGF-beta1 (10 ng/ml) 存在下に 24 時間培養することで、Snail1 と LOX の有意な発現誘導が認められた。また、線維芽細胞マーカーである collagen type 1 および fibronectin の発現亢進も認められた (図)。



D. 考察

糖尿病性腎症では糸球体内 TGF-beta1 の発現が亢進していることが報告されている。われわれは、1) 培養ポドサイト細胞株を用いた検討から、TGF-beta1 刺激により強力な EMT 誘導転写因子である Snail1 の mRNA 発現が著明に亢進すること、2) 糖尿病性腎症患者の糸球体ポドサイトで Snail1 および ILK の局在が確認されること、3) 糖尿病性腎症進行期の糸球体ポドサイトで上皮細胞マーカーである ZO-1 の発現低下が認められることを確認した。以上の成績から、糖尿病性腎症の進展機序にはポドサイトの EMT が深く関与することが示唆された。

E. 結論

糖尿病性腎症の進展にはポドサイト EMT が重要であることが示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 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

2. 学会発表

- 1) Iwano M, Yamaguchi Y, Kimura K, Saito Y Symposium, Mechanism of progression of glomerular injury. 4th International Symposium on Cardiovascular Endocrinology and Metabolism
- 2) 尾上健児、上村史朗、中谷公彦、赤井靖

宏、岩野正之、斎藤能彦：循環血中 soluble Flt-1 と動脈硬化、第 40 回日本腎臓学会東部学術大会シンポジウム

H. 知的所有権の出現登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（腎疾患対策研究事業）
研究報告書

糖尿病性腎症における腎病理所見と腎予後との関連

研究協力者

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

研究要旨

金沢大学附属病院腎臓内科で腎生検を施行し、2型糖尿病に伴う糖尿病性腎症と診断した93例を対象として、腎病理所見と腎予後との関連を検討した。腎生検時に尿蛋白が陰性であった症例を、中等度腎機能低下例（CKD stage 3）と正常～軽度腎機能低下例（CKD stage 1-2）で比較すると、中等度腎機能低下例の腎病理所見は、尿細管・間質病変と血管病変が高度であり、5年・10年腎予後はいずれも100%であった。腎生検時に顕性蛋白尿を認めた症例を、中等度～高度腎機能低下例（CKD stage 3-4）と正常～軽度腎機能低下例で比較すると、中等度～高度腎機能低下例は、びまん性病変・結節性病変・メサンギウム融解の糸球体病変に加えて、尿細管・間質病変と血管病変も高度であった。顕性蛋白尿例の腎生存率は、正常～軽度腎機能低下例で5年82%・10年64%であり、中等度～高度腎機能低下例で5年60%・10年50%であった。比例ハザードモデルによる多変量解析では、腎死に最も影響する臨床因子は蛋白尿であり、病理因子はメサンギウム融解の存在であった。今後は更に症例を追加して、データ収集を行う予定である。

A. 研究目的

2型糖尿病に伴う糖尿病性腎症の自験例について、腎病理所見と腎予後との関連を検討した。

B. 研究方法

過去25年間（1985年1月1日～2009年3月31日）に金沢大学附属病院腎臓内科で腎生検を施行し、2型糖尿病に伴う糖尿病性腎症と診断した93例（男性58例、女性35例）を対象とした。腎生検時の臨床所見と腎病理所見を用いて、腎予後との関連について検討した。

C. 研究結果

- 1) 対象の年齢は平均54.6歳、2型糖尿病の診断から腎生検までの期間は平均10.4年、当院での観察期間は平均6.8年であった。
- 2) 腎生検時の尿蛋白定性所見は、蛋白尿陰性が36例（39%）、顕性蛋白尿が57例（61%）であった。蛋白尿陰性例のうち、正常アルブミン尿は6例（17%）、微量アルブミン尿は4例（11%）、アルブミン尿未評価が26例（72%）であった。
- 3) 蛋白尿陰性例のうち18例（50%）に中等度腎機能低下（CKD stage 3）を認め、顕性

蛋白尿例のうち 34 例 (60%) に中等度～高度腎機能低下 (CKD stage 3-4) を認めた。

4) 蛋白尿陰性例の病理所見を、中等度腎機能低下例と正常～軽度腎機能低下例 (CKD stage 1-2) で比較すると、中等度腎機能低下例では尿細管・間質病変と血管病変が高度であった。正常アルブミン尿で中等度腎機能低下を示した 2 例は、大血管の動脈硬化が高度であった。微量アルブミン尿で中等度腎機能低下を示した 3 例は、細動脈硬化が高度であった。

5) 顕性蛋白尿例の病理所見を、中等度～高度腎機能低下例と正常～軽度腎機能低下例で比較すると、中等度～高度腎機能低下例ではびまん性病変・結節性病変・メサンギウム融解が高度であり、尿細管・間質病変と血管病変も高度であった。

6) 腎死をエンドポイントとした腎生存率の検討では、蛋白尿陰性例の 5 年・10 年腎予後は 100%であった。顕性蛋白尿例の腎生存率は、正常～軽度腎機能低下例で 5 年 82%・10 年 64%であり、中等度～高度腎機能低下例で 5 年 60%・10 年 50%であった。

7) 比例ハザードモデルによる多変量解析では、腎死に最も影響する臨床因子は蛋白尿であり、病理因子はメサンギウム融解の存在であった。

8) 心血管系合併症の発症率ならびに個体生存率は、蛋白尿の有無や腎機能 (中等度～高度腎機能低下例と正常～軽度腎機能低下例を比較) による差を認めなかった。

D. 考察

正常アルブミン尿で腎機能が低下している糖尿病性腎症の病態は、アルブミン尿や蛋白尿を呈する典型的な腎症とは異なる可能性が考えられた。腎死に最も影響する臨床因

子は蛋白尿であり、病理因子はメサンギウム融解の存在であった。

E. 結論

2 型糖尿病に伴う糖尿病性腎症の腎病理所見と腎予後との関連を検討した。今後は更に症例を追加して、データ収集を行う予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

第 53 回日本腎臓学会学術総会において、ポスター発表を行った。

H. 知的財産の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

研究協力者

横山 仁 金沢医科大学医学部腎臓内科学

研究要旨

わが国における糖尿病性腎臓病関連統計および臨床的・疫学的・病理学的研究への応用目的で腎臓病総合レジストリーをインターネット上に構築した。

腎臓病総合レジストリー全体の解析：2010年12月27日現在で113施設、11,282例が登録された。解析した10,000例（男性5,356例、女性4,484例；年齢1～99歳、平均47.5歳；腎生検実施例（J-RBR）8,670例、腎生検未実施重点疾患（J-KDR）948例、CRF/CKD登録252例、DM登録130例）の内訳は、慢性腎炎症候群47.0%、ネフローゼ症候群20.3%、急速進行性腎炎症候群5.6%、代謝性疾患4.3%、膠原病もしくは血管炎症候群3.8%、持続性血尿症候群2.6%、急性腎炎症候群1.4%であった。このうち糖尿病性腎症関連登録例として組織診断確定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。

これを反映して検尿所見では、尿蛋白定性1＋以上が90.5%、平均3.94g/日の高度蛋白尿に加えて、尿潜血陽性を49.8%に認めた。

A. 研究の背景と目的

これまで、わが国の公的機関による糖尿病性腎症登録は行われていなかった。今回、臨床疫学的調査研究システムを作成し、わが国における糖尿病性腎症関連の医療統計の基礎とするとともに臨床的・疫学的・病理学的研究に活用する。その内容は、1)システム構築（総合腎臓病レジストリー構築と運用）と2)システム応用（「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」班における臨床・疫学・病理研究への応用）である。

B. 研究方法

日本腎臓学会会員施設から協力研究員を

公募し、インターネットを用いて第三者機関である大学病院医療情報ネットワーク研究センター（UMIN）上に構築した腎臓病総合レジストリーへ症例とデータシートをオンライン登録する。

1) システム構築：症例毎に実施施設名、病理診断施設名、臨床診断、病理組織診断、年齢、性別、身長、体重、尿検査所見（蛋白尿、血尿）、血液検査・腎機能検査所見（血清クレアチニン、総蛋白、アルブミン、コレステロール）、臨床指標（血圧、降圧薬の有無、糖尿病合併）を登録する。これを一次資料として疫学解析を行う。

2) システム応用：各分科会と共同して本シ