

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 22 年度 第 3 回班会議

プログラム

日時：平成 22 年 11 月 28 日（日）17：30～19：30  
場所：JR お茶の水駅前， 穂高ビル 2 階 会議室

研究代表者 和田 隆志

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 22 年度 第 3 回班会議 プログラム  
平成 22 年 11 月 28 日 (日)

1. 挨拶  
17 : 30～17 : 35  
研究代表者 和田 隆志
  
2. 活動計画
  - I. 全体研究：糖尿病性腎症レジストリー構築  
17 : 35～17 : 50  
古市 賢吾
  
  - II. 「糖尿病性腎症の新規治療法の開発」分科会 活動報告  
18 : 50～18 : 00  
奥田 誠也
  
  - III. 「糖尿病性腎症の病期分類ならびに病態の解析」分科会 活動報告  
18 : 00～19 : 10  
羽田 勝計  
井関 邦敏  
遠山 直志
  
  - IV. 「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 活動報告  
19 : 10～19 : 30  
安部 秀斉  
箕 俊成

## 尿検体収集を伴った糖尿病性腎症レジストリーの運用

古市 賢吾

糖尿病性腎症の前向きレジストリーを、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し、症例登録を進めている。対象は、非腎生検例も含め、早期腎症から進行した腎症まで幅広く設定し、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を目標としている。この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、日本腎臓学会の倫理委員会、および各施設での倫理委員会での承認を受けて登録を行っている。登録促進のために、定期的にニュースレターを作成し、現状報告とさらなる登録のお願いを行ってきた。

平成 22 年 10 月末現在で、133 例が登録された。登録時の平均年齢は 58 歳 (36-83 歳)、糖尿病歴は平均 14 年 (0-50 年) であった。登録時の血清クレアチニンは 0.43-7.46 mg/dl、平均 1.47 mg/dl であった。eGFR (ml/min/1.73m<sup>2</sup>) による分類では、90 以上が 13%、90-60 が 38%、60-30 が 28%、30-15 が 9%、15 未満が 12% であった。HbA1c は、4.8-12.4%、平均 6.74% であった。蛋白尿に関しては、正常アルブミン尿が 36%、微量アルブミン尿が 19%、顕性蛋白尿が 29%、および、ネフローゼ症候群が 16% であった。

本レジストリーでは、経時的なデータの登録を行うことになっている。6 ヶ月目の登録がすでに始まっており、14 例の登録を得ている。事務局からの“6 ヶ月目の登録お願い”のメールも運用が開始されている。

## 分科会抄録

### 糖尿病性腎症の病期分類ならびに病態の解析

羽田 勝計  
井関 邦敏  
遠山 直志

本分科会では、臨床病態を反映する病期分類を目指して具体的な提言を行うことを目標としている。そのために、多施設共同による事前登録のコホート研究を進めている。特に臨床的に頻度が高く、CKD分類と糖尿病性腎症病期分類から病態・予後が十分理解されていない下記の症例について検討を行うこととする。

- ①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
- ②ステージ1、2で顕性腎症例の予後と合併症

これまでに、各施設での倫理審査が承認されつつあり、症例登録が順次進んでいる。現在、3施設より登録された約1200例に関して、上記の解析を行っている。登録時の症例の背景は平均の年齢60.0歳、HbA1c 7.3%、アルブミン尿 73.8mg/gCr、蛋白尿 1.6 g/gCr、血清クレアチニン 0.85 mg/dlであり、平均観察期間は3.6年であった。

現在、専門家との共同解析を行っており、その結果について発表・討論したい。

## 糖尿病性腎症の評価のためのバイオマーカー開発に関する研究

湯澤 由紀夫  
安部 秀斉  
篁 俊成

全体研究として、「既報の尿バイオマーカー候補群の選定と複数のマーカーを微量な尿サンプルで同時に測定可能なシステム開発」として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得た。既報の尿バイオマーカーは、CCN2, Collagen IV, AGT, MCP-1, L-FABPを最終候補として選定した。名古屋大学工学部の渡慶次学准教授が開発した流路型免疫分析チップを用いて、糖尿病性腎症尿中バイオマーカー開発用の分析プラットフォームを作成中で、名古屋大学の尿サンプルを用いた上記5種類のマーカーによるパネルモデルについては、来年1月の報告会までに完成予定である。このため、今回の報告会は個別研究の進捗状況を中心に報告する予定である。

金沢大学・篁先生：ヒト末梢血における時計遺伝子の発現レベルが加齢、空腹時血糖値、腹囲、飲酒レベル、 $\gamma$ -GTPレベルと有意に関連することを示した (Chronobiol Int. 2010; J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2010)。包括的発現遺伝子解析から同定した肝臓由来ホルモン「セレノプロテインP」がインスリン抵抗性の原因となることを示した (Cell Metabolism 2010)

徳島大学・安部先生：腎生検にて診断が確定した患者尿を用いた尿中エクソゾームタンパク群の解析から、糖尿病性腎症の病態を反映するマーカーを選定し、全尿中での検出法に関しても検討中である。

藤田保健衛生大学・湯沢：メタボローム解析により、糖尿病性腎症に特異的な11個の代謝物を発見し、現在尿中候補物質の検討を行っている。

平成23年度以降は、個別研究（ゲノム・トランスクリプトーム解析、尿中エクソゾーム解析、尿メタボローム解析）により網羅的に検索されたバイオマーカー群及び研究協力者の山本格教授のプロテオーム解析から有望なマーカーを100種類以内に選定し、最終的には10種類以下のマーカー群に絞り込む。

## 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

奥田 誠也

深水 圭

#### 1. 研究の目的

AGEs-aptamer の投与により、2 型糖尿病マウスを使用し、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。

#### 2. 期待される成果

AGEs-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。

#### 3. 進捗状況

AGEs-aptamer を SELEX 法により作成し浸透圧ポンプにて投与を行った。その結果、Ctrl-aptamer 投与群と比較し、AGE-aptamer は腎機能、糖尿病由来尿中アルブミン排泄を有意に改善した (BUN;  $33.1 \pm 12.6$  vs  $27.5 \pm 1.7$  mg/dl,  $p < 0.05$ , Cr;  $0.15 \pm 0.061$  vs  $0.09 \pm 0.003$  mg/dl,  $p < 0.01$ , UAE;  $709 \pm 43$  vs  $234 \pm 21$  mg/mgCr,  $p < 0.01$ )。糸球体硬化については、glomerular sclerosis index (GSI) にて評価したが、AGEs-aptamer は有意に GSI を改善した。皮質における Receptor for AGEs (RAGE) の発現は、DM マウスにてに増強していたが、AGEs-aptamer それらは抑制された。16 週の時点では、明らかな副作用の発現等は確認出来なかった。今後は、血清 AGE の測定、免疫染色等を行い、AGEs-aptamer によって AGE 蓄積が改善しているか、その他の蛋白、RNA 発現について検討予定である。

**平成 22 年度**

**厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業・腎疾患対策研究事業**

**「進行性腎障害に関する調査研究」**

**「CKD の早期発見、予防、治療標準化、  
進展阻止に関する調査研究」**

**「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」**

**研究成果発表会**

平成 23 年 1 月 30 日 (日曜日)

於 一橋記念講堂

平成 22 年度  
厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業・腎疾患対策研究事業  
**合 同 発 表 会**

平成 23 年 1 月 30 日 (日曜日)  
於 一橋記念講堂

10:20~10:30 挨拶  
中 田 勝 己 (厚生労働省健康局疾病対策課 課長補佐)  
松 尾 清 一 (名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科)  
横 野 博 史 (日本腎臓学会理事長)

10:30~14:50 「進行性腎障害に関する調査研究」研究成果発表

10:30~10:45	疫学調査分科会		渡 辺 毅
10:45~11:15	レジストリー分科会	横 山 仁	田 口 尚
11:15~11:55	IgA 腎症分科会		
	富 野 康日己	川 村 哲 也	城 謙 輔
11:55~12:25	急性進行性腎炎分科会	山 縣 邦 弘	横 野 博 史

12:25~13:10 食事

13:10~13:40	難治性ネフローゼ症候群分科会	今 井 圓 裕	斉 藤 喬 雄
13:40~14:10	多発性嚢胞腎分科会	堀 江 重 郎	奴 田 原 紀 久 雄
14:10~14:25	遺伝子解析分科会	成 田 一 衛	湯 澤 由 紀 夫
14:25~14:35	総括		松 尾 清 一

14:35~14:40 事務局連絡

14:40~14:50 休憩

14:50~15:25 「CKD の早期発見、予防、治療標準化、進展阻止に関する調査研究」研究成果発表

14:50~14:55	班長挨拶		今 井 圓 裕
14:55~15:05	生活習慣病の CKD 発症への危険因子の同定		四 方 賢 一
15:05~15:15	腎硬化症の発生率の調査とその予防対策		富 田 公 夫
15:15~15:25	薬剤性腎障害の調査結果		細 谷 龍 男

15:25~16:10 「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」研究成果発表

15:25~15:30	班長挨拶		和 田 隆 志
15:30~15:40	糖尿病性腎症レジストリー		古 市 賢 吾
15:40~15:50	糖尿病性腎症の病期分類と病態解析		羽 田 勝 計
15:50~16:00	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
16:00~16:10	糖尿病性腎症の新規治療法の開発		奥 田 誠 也



**平成22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」**  
**全体研究**

**【責任者】**

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 教授

**【分担研究者】**

榎野 博史 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 教授

草野 英二 自治医科大学内科学講座腎臓内科学部門 教授

羽田 勝計 旭川医科大学内科学講座病態代謝内科学分野 教授

鈴木 芳樹 新潟大学保健管理センター 教授

古家 大祐 金沢医科大学内分泌代謝制御学 教授

佐藤 博亮 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 准教授

湯沢由紀夫 藤田保健衛生大学医学部腎内科 教授

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分野  
准教授

奥田 誠也 久留米大学医学部内科学講座腎臓内科部門 教授

篁 俊成 金沢大学医薬保健研究域医学系恒常性制御学 准教授

**【研究協力者】**

横山 仁 金沢医科大学腎臓機能治療学 教授

古市 賢吾 金沢大学附属病院血液浄化療法部 准教授

岩野 正之 奈良県立医科大学第一内科学 講師

**【課題】 糖尿病性腎症症例のレジストリーの作成**

**【最終目標】** 検体収集を伴った、早期腎症を含む糖尿病性腎症レジストリーの構築、運用と拡充を図り、本邦の糖尿病性腎症の臨床的基盤を整備する。

**【背景・目的】** 糖尿病とその代表的な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、厚生労働行政の喫緊の課題である。本研究では、慢性腎臓病（CKD）の克服すべき最重要疾患である糖尿病性腎症の早期腎症を含めたレジストリーを構築し、コホートが形成する。このようなコホート形成は、有効な治療法開発にむけた総合的なシステムの構築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、生命予後の改善をはじめ国民の福祉向上に寄与する可能性がある。

**【対象と方法】** 対象は、非腎生検例も含め、早期腎症から進行した腎症までとした。その際、尿検体も保存することとした。レジストリーに関しては、日本腎臓学会の腎臓病総合レジストリーの二次研究という形とした。検体収集に関しては、各施設での検体管理とし、検体収集の状態および保存条件をレジストリー内で管理する事とした。

**【結果】** 各施設での倫理委員会の承認を得ると共に、日本腎臓学会の倫理委員会でも承認を得た。腎臓学会のホームページで広く周知し、登録促進も行っている。平成22年12月、現在143例の登録が行われた。現在の登録症例の平均年齢は58歳であり、平均糖尿病歴は14年である。アルブミン尿30mg/gCr未満が36%、30-300mg/gCrが19%、300mg/gCr以上が45%であり、そのうち16%は蛋白尿が3.5g/gCr以上であった。また、腎機能別では90ml/min/1.73m<sup>2</sup>以上が13%、60-90ml/min/1.73m<sup>2</sup>が38%、30-60ml/min/1.73m<sup>2</sup>が28%、15-30ml/min/1.73m<sup>2</sup>が9%、15ml/min/1.73m<sup>2</sup>未満が12%であった。すでに半年目の経過観察のデータ登録が随時行われている。また、登録促進のために、定期的なニュースレターを発行すると共に、経過観察の症例登録施設に対しては個別にデータ登録のお願いをメールで知らせるシステムも稼働している。

**【考察】** レジストリーの登録が順次進められ、早期腎症から、腎機能および蛋白尿が進んだ例まで、幅広い登録が得られた。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、本レジストリーが有効に活用されるよう充実を図る予定である。

平成22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」

糖尿病性腎症の病期分類ならびに病態の解析分科会

【分担研究責任者】

羽田 勝計 旭川医科大学内科学講座病態代謝内科学分野 教授

【分担研究者】

榎野 博史 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 教授

草野 英二 自治医科大学内科学講座腎臓内科学部門 教授

鈴木 芳樹 新潟大学保健管理センター 教授

佐藤 博亮 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 准教授

【研究協力者】

横山 宏樹 自由が丘横山内科クリニック 院長

馬場園哲也 東京女子医科大学糖尿病センター 講師

原 茂子 虎ノ門病院腎センター

守屋 達美 北里大学病院内分泌代謝内科 准教授

荒木 信一 滋賀医科大学医学部附属病院腎臓内科 助教

井関 邦敏 琉球大学医学部附属病院血液浄化療法部 准教授

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 教授

二宮 利治 九州大学病院 腎・高血圧・脳血管内科 臨床 助教

【課題】 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

【最終目標】 臨床病態を反映する病期分類を目指して 基礎的データを検討・提供し具体的な提言を行うことを目標としている。

【背景・目的】 本分科会では、多施設共同による事前登録のコホート研究を進めている。特に臨床的に頻度が高く、CKD分類と糖尿病性腎症病期分類から病態・予後が十分理解されていない下記の症例について検討を行うこととする。

- ①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
- ②ステージ1、2で顕性腎症例の予後と合併症

【対象と方法】 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。病期分類を策定するに当たり、病期が反映すべき項目として、蛋白尿・アルブミン尿の進展、糸球体濾過量（GFR）の経時的な進展、死亡率および心血管イベントが重要と考え、これらを主要評価項目とした。試験デザインとしては、多施設共同による事前登録のコホート研究とし、解析を行うこととした。

【結果】 各施設での倫理審査の上、症例登録を進めている。現在、3施設より登録された1203例に関して、上記の解析を行った。登録時の症例の背景は平均の年齢60.0歳、HbA1c 7.3%、アルブミン尿

73.8mg/gCr、蛋白尿1.6g/gCr、血清クレアチニン0.85mg/dlであり、平均観察期間は3.6年であった。

腎機能・蛋白尿に従い層別化して、今後、観察開始時点でのeGFR $\geq$ 60ml/min/1.73m<sup>2</sup>、尿中アルブミン定量 $<$ 30mg/gCrを基準群として腎予後・心血管イベント・総死亡について検討することとした。対象患者のうち基準群は533例と約半数であった。今回注目する各群の内訳は、腎機能低下（eGFR $<$ 60）で正常アルブミン尿群、および微量アルブミン尿群はそれぞれ203例および118例であった。一方、顕性蛋白尿で、eGFR 60~90の群、およびeGFR $>$ 90の群はそれぞれ10例および4例であった。観察期間中に認めた心血管イベントは15例、総死亡数は8例と少なかった。

**【考察】** 正常腎機能を基準群として、腎機能・蛋白尿に従い層別化した。今後、症例の蓄積に伴いハザード比を算出し、より詳細な検討を行う予定である。

**平成22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**

**【分担研究者】**

湯澤由紀夫 藤田保健衛生大学医学部腎内科 教授  
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分野  
准教授  
篁 俊成 金沢大学医薬保健研究域医学系恒常性制御学 准教授

**【研究協力者】**

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 教授  
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 特定准教授

本研究では、糖尿病性腎症に関する「より早期の診断」・「予後推定」・「治療効果判定」・「新たな病気分類を可能」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。平成22年度は、「既報の尿バイオマーカー候補群の選定と複数のマーカーを微量な尿サンプルで同時に測定可能なシステム開発」として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得た。既報の尿バイオマーカーは、市販のルートで抗体購入が可能な CCN2, Collagen IV, AGT, MCP-1, L-FABP を最終候補として選定した。名古屋大学工学部の渡慶次学准教授が開発した流路型免疫分析チップを用いて、糖尿病性腎症尿中バイオマーカー開発用の分析プラットフォームを用い、名古屋大学の尿サンプルを用いた上記5種類のマーカーによるパネルモデルを作成中である。最終的には、現在開発中の多因子を同時に検索可能な新たなアッセイ系プラットフォームに、既報のマーカー及び個別研究を中心に網羅的に検索されているバイオマーカー群を加えた、新たなパネル化モデルを作成する。

現在進行中の個別研究は、以下のとおりである。

金沢大学・篁俊成先生：ヒト末梢血における時計遺伝子の発現レベルが加齢、空腹時血糖値、腹囲、飲酒レベル、 $\gamma$ -GTPレベルと有意に関連することを示した (Chronobiol Int. 2010; J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2010)。包括的発現遺伝子解析から同定した肝臓由来ホルモン「セレノプロテインP」がインスリン抵抗性の原因となることを示した (Cell Metabolism 2010)

徳島大学・安部秀斉先生：腎生検にて診断が確定した患者尿を用いた尿中エクソゾームタンパク群の解析から、糖尿病性腎症の病態を反映するマーカーを選定し、全尿中での検出法に関しても検討中である。

藤田保健衛生大学・湯澤由紀夫：糖尿病性腎症患者の尿サンプルを用いたメタボローム解析により、糖尿病性腎症に特異的な11個の代謝物を発見した。さらにこの中の8代謝物がeGFR とよく相関し、1代謝物は腎機能の低下とともに減少する新しいタイプのマーカーである。複数を組み合わせた腎予後推定パネル作成を目指している。

平成23年度以降は、個別研究（ゲノム・トランスクリプトーム解析、尿中エクソゾーム解析、尿メタボローム解析）により網羅的に検索されたバイオマーカー群及び研究協力者の山本格教授のプロテオーム解析から有望なマーカーを100種類以内を選定し、最終的には10種類以下のマーカー群に絞り込む。

**平成22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**

**【分担研究者】**

古家 大祐 金沢医科大学内分泌代謝制御学 教授  
和田 隆志 金沢大学医薬保健研究域医学系血液情報制御学 教授  
奥田 誠也 久留米大学医学部内科学講座腎臓内科部門 教授

**【研究協力者】**

四方 賢一 岡山大学病院新医療研究開発センター 教授  
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 金沢大学附属病院救急部 特任助教

本研究では、4種類の異なる新規糖尿病性腎症治療薬の効果や、今後の臨床応用の可能性について検討している。

**カロリー制限模倣薬レスベラトロールの糖尿病性腎症に対する効果**

**古家 大祐**

糖尿病性腎症の新規治療法の開発に関して、カロリー制限模倣薬レスベラトロールの糖尿病性腎症に対する効果を、2型糖尿病モデルマウスにおいて検討した。8週間のレスベラトロール投与によって、酸化ストレスの減弱と腎障害の改善がみられ、その分子機構がMn-SOD活性の維持を介することが明らかとなった。レスベラトロールによって、腎臓においてはカロリー制限模倣によってみられるAMPK-SIRT1活性化がみられず、組織特異的な作用があることも明らかとなった。今後、カロリー制限模倣としての新たな治療手段として、「たんぱく質制限」と「アミノ酸バランス」の腎保護効果を検討していく。

**糖尿病性腎症に対する新規治療薬としてのGLP-1受容体作動薬の有効性の検討**

**四方 賢一**

糖尿病性腎症に対する新規治療薬を開発する目的で、1型糖尿病モデルラットにGLP-1受容体アゴニストExendin-4を投与して、その腎保護効果を検討した。Exendin-4は糖尿病ラットにおけるアルブミン尿の増加、糸球体肥大、メサンギウム領域の増大、糸球体内マクロファージの浸潤、ICAM-1、IV型コラーゲン発現を有意に抑制した。さらに、exendin-4は、Nox-4の糸球体内発現、8-OHdGの糸球体内発現と尿中排泄を有意に減少させるとともに、NF- $\kappa$ Bの活性を有意に抑制した。in vitroの検討では、培養マクロファージ（THP-1細胞）と、培養ヒト糸球体内皮細胞にGLP-1受容体の発現を確認した。Exendin-4は、高血糖刺激によるTHP-1細胞からのTNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ の産生を有意に抑制した。また、exendin-4は、TNF- $\alpha$ 刺激による培養ヒト糸球体内皮細胞のICAM-1の発現を有意に抑制した。これらのexendin-4の効果は、GLP-1受容体拮抗剤の添加により消失した。Exendin-4は、糖尿病ラットにおいて、血糖降下作用とは独立して、抗炎症作用を介した腎保護効果を示した。これらの結果より、GLP-1受容体作動薬の糖尿病性腎症に対する有用性が強く示唆される。

## 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

和田 隆志・原 章規

臓器線維化と密接に関連する骨髄由来細胞, CD45/type I collagen (COLI) 二重陽性細胞はケモカイン・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CD45/COLI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した。

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。ヒト末梢血より分離・培養したCD45/COLI二重陽性細胞を高糖培養した結果, I型コラーゲンおよびTGF- $\beta$ 1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/COLI二重陽性細胞にはCCR2が発現することが確認された。高糖下のMCP-1刺激により, I型コラーゲンおよびTGF- $\beta$ 1のmRNA発現はさらに亢進した。CCR2阻害薬を添加した結果, I型コラーゲンおよびTGF- $\beta$ 1のmRNA発現はいずれも低下した。以上より, 骨髄由来細胞の制御を介した糖尿病性腎症に対するCCR2阻害薬の有効性が示唆された。現在は同薬剤の臨床試験への応用を検討している。

## AGEs-DNA aptamerによる糖尿病性腎症進展抑制の可能性

奥田 誠也・深水 圭

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おり、AGEと特異的に、かつ強力に結合するAGEs-DNA aptamerを糖尿病モデル動物に投与して、糖尿病性腎症への有効性を検討した。2型糖尿病モデルKK-Ay/Taマウスを腎障害（結節性病変）、尿中アルブミンが出現すると思われる16週令まで観察した。8週令のマウスにControl-aptamer、AGE-aptamerを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。尿中アルブミン排泄、糸球体障害に対するAGE-aptamerの効果を検討した。AGE-aptamerの投与により、KK-Ay/Taマウスにおける尿中アルブミン排泄、腎機能障害は有意に改善した。さらに、PAS染色、マッソントリクローム染色における評価では、糖尿病由来メサンギウム基質の増加、糸球体肥大がAGE-aptamer投与により完全に抑制された。以上より、AGEs aptamerは糖尿病性腎症新規治療薬として有用である可能性があり、今後はヒトへの応用について検討していく予定である。



