

### ①トランスクリプトーム解析

血液を用いた糖尿病病態診断の試み；2型糖尿病患者の肝臓では分泌タンパク SeP の産生が亢進しており、この過剰産生が全身のインスリン抵抗性と高血糖を生じさせている可能性がある。最近になって、サプリメントを通じてセレンを過剰に摂取すると糖尿病発症リスクが高まるとする疫学研究が報告され、セレンと糖尿病の関係についても注目されている。

本研究は、肝臓由来ホルモン「ヘパトカイン」が2型糖尿病の病態形成に寄与していること、ヘパトカインが2型糖尿病を代表とするインスリン抵抗性関連疾患の治療標的になりうることを示唆する。

SeP は autocrine, paracrine として肝細胞に作用し、AMPK のリン酸化を減弱させることで肝インスリン抵抗性を誘導する。SeP の AMPK リン酸化減弱作用は主に AMP 非依存性メカニズムを介すると思われるが、その詳細の解明にはさらなる検討を要する。現在、糖尿病腎症モデルをセレノプロテイン P ノックアウトマウスに導入し、表現型を解析中である。

### ②エクソゾーム解析

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は、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、病変の進行を検出しうるマーカーとして有用であると考えられる。

### ③メタボローム解析

尿サンプルの解析から糖尿病性腎症の各病期に特異的な複数のマーカー群を確認し、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に有用な手法と考えられる。

## 分科会：糖尿病性腎症の新規治療法の開発

本分科会では、抗老化薬としてのレス

ベラトロール、CCR2阻害薬、GLP-1受容体作動薬である Exendin-4、PPAR- $\gamma$  agonist ならび AGEs-apramer が少なくとも実験糖尿病性腎症モデルに対する有効性をもつことが見出された。現在、ヒト糖尿病性腎症に対する CCR2 阻害薬である プロパゲルマニウムの有効性についての臨床研究を検討しており、すでに倫理審査を経て介入試験が開始されている。

さらに、それぞれの作用機序も徐々に明らかになってきている。たとえば、レスベラトロールの分子機構は、Sirt 活性化ではなく、抗酸化作用であることを見出した。さらに、カロリー制限がミトコンドリアの代謝を制御している p62Sqtst 発現低下を介して機能改善、腎保護に働くことが判明し、今後、カロリー制限模倣薬の臨床応用が待たれる。今後も、糖尿病性腎症に対するこれら新規薬剤の臨床への応用を展開すべく基盤研究の継続が期待される。特に、今後は早期に臨床応用に移行するための前段階試験等を行う必要がある。

## E. 結論

本研究において、腎症前期から顕性腎症にいたる幅広い病期の糖尿病性腎症例を対象とし、尿検体の収集を伴う、長期経過観察可能なレジストリーシステムを構築・運用することが可能となった。さらに、本邦を代表するコホートによる事前登録前向き研究、メタ解析、腎生検例による解析から、糖尿病性腎症病期分類の改訂にむけた具体的な提言案と今後の課題を示した。また、バイオマーカーならびに新規治療開発は基盤研究が進行した。いずれも、当初の計画に沿って、目的を達したものと考える。今後、これらの成果を通じて、本邦における糖尿病性腎症の病態解明、予後改善、有効な治療法開発に向けた総合的なシステム構築につながることを期待され、獨創性、公共性の高い研究を展開しえた。

## F. 健康危険情報

無し

## G. 研究発表

全体研究：糖尿病性腎症症例のレジストリーの運用

- 1) Asai O, Nakatani K, Iwano M, et al. Decreased renal  $\alpha$ -Klotho expression in early diabetic nephropathy in humans and mice and its possible role in urinary calcium excretion. *Kidney Int* 2012 Jan 4. [Epub ahead of print]
- 2) Iwano M, Nakatani K, et al. Urinary FSP1 Is a Biomarker of Crescentic GN. *J Am Soc Nephrol* 2011 Nov 17. [Epub ahead of print]
- 3) Yokoyama H. Clinicopathological insights into lupus glomerulonephritis of Japanese and Asians. *Clinical Exp Nephrol* 15, 321-330, 2011
- 4) Sugiyama H. Japan Renal Biopsy Registry: The first nationwide, web-based, and prospective registry system of renal biopsies in Japan. *Clinical Exp Nephrol* 15, 493-503, 2011
- 5) 横山 仁：膜性腎症の疫学：腎臓病総合レジストリーの解析から. *日腎会誌* 53, 677-683, 2011
4. Nakamaki S, Satoh H, Kudoh A, Hayashi Y, Hirai H, Watanabe T. Adiponectin reduces proteinuria in streptozotocin-induced diabetic Wistar rats. *Exp Biol Med (Maywood)* 236, 614-620, 2011.
5. Kudoh A, Satoh H, Hirai H, Watanabe T. Pioglitazone upregulates adiponectin receptor 2 in 3T3-L1 adipocytes. *Life Sci* 88, 1055-1062, 2011
6. Ogawa D, Asanuma M, Miyazaki I, Tachibana H, Wada J, Sogawa N, Sugaya T, Kitamura S, Maeshima Y, Shikata K, Makino H. High glucose increases metallothionein expression in renal proximal tubular epithelial cells. *Exp Diabetes Res* 534872, 2011
7. Matsushita Y, Ogawa D, Wada J, Yamamoto N, Shikata K, Sato C, Tachibana H, Toyota N, Makino H. Activation of peroxisomeproliferator-activated receptor delta inhibits streptozotocin-induced diabetic nephropathy through anti-inflammatory mechanisms in mice. *Diabetes* 60, 960-968, 2011
8. Kido Y, Ogawa D, Shikata K, Sasaki M, Nagase R, Okada S, Usui Kataoka HU, Wada J, Makino H. Intercellular adhesion molecule-1 plays a critical role in glomerulosclerosis after subtotal nephrectomy. *Clin Exp Nephrol* 15, 212-219, 2011
9. 小川大輔, 槇野博史：糖尿病における腎臓病・CKDの診断・検査法. 門脇孝編：糖尿病診療ガイド. 南山堂(東京) pp. 145-148, 2011
10. Sawaguchi M, Araki S, Kobori H, Urushihara M, Haneda M, Koya D, Kashiwagi A, Uzu T, Maegawa H. Association between urinary

分科会：糖尿病性腎症の病期分類ならびに病態の解析

1. 羽田勝計：糖尿病腎症－診断と治療に対する最近の考えかたとその実際－, *Medical Practice* 28(1), 69-73, 2011
2. 羽田勝計：糖尿病とCKD, *Medical Practice* 28(6), 1017-1020, 2011
3. 羽田勝計：糖尿病性腎症病期分類とCKDステージ分類, *医学のあゆみ* 238(9), 825-828, 2011

- angiotensinogen levels and renal and cardiovascular prognoses in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Invest*, 2011
11. 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
  12. Gansvoort RT, Matsushita K, van der Verde M, Astor BC, et al. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes in both general and high-risk population: A meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney Int* 80, 93-104, 2011 Feb 2 (Epub)
  13. Iseki K. Editorials. Role of chronic kidney disease in cardiovascular disease: are we different from others? *Clin Exp Nephrol* 15, 450-455, 2011
  14. 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
  15. Ichikawa K, Konta T, Ikeda A, Fujimoto S, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T. Significance of past history of kidney disease for the detection of individuals with high-risk chronic kidney disease: analysis of data from a nationwide cohort. *Clin Exp Nephrol* 2012 (in press)
  16. Yano Y, Fujimoto S, Sato Y, Konta T, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T. Association between prehypertension and chronic kidney disease in Japanese general population. *Kidney Int* (2012 in press)
  17. Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, Fujimoto S, Konta T, Asahi K, Ohashi Y, and Watanabe T. Risk factor profiles based on eGFR and dipstick proteinuria: Analysis of the participants of the Specific Health Check and Guidance System in Japan 2008. *Clin Exp Nephrol* (2012, in press)
  18. Konta T, Ichikawa K, Ikeda A, Fujimoto S, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T. Blood pressure control in a Japanese population with chronic kidney disease: A baseline survey of a nationwide cohort. *Am J Hypertens* (2012 in press)
  19. Kondo M, Yamagata K, Shu-Ling Hoshi, Saito C, Asahi K, Moriyama T, Tsuruya K, Yoshida H, Iseki K, Watanabe T, and on behalf of the Japanese Society of Nephrology Task Force for the Validation of Urine Examination as a Universal Screening. Cost-effectiveness of chronic kidney disease mass screening test in Japan. *Clin Exp Nephrol* (2012 in press)
  20. Tanaka K, Hara S, Kushiya A, Ubara Y, Yoshida Y, Mizuiri S, Aikawa A, Kawatzu S. Risk of macrovascular disease stratified by stage of chronic kidney disease in type 2 diabetic patients: critical level of the estimated glomerular filtration rate and the

significance of hyperuricemia. Clin Exp Nephrol 15, 391-397, 2011

21. Moriya T, et al. Glomerular hyperfiltration and increased glomerular filtration surface are associated with renal function decline in normo- and microalbuminuric type 2 diabetes. Kidney Int doi: 10.1038/ki.2011.404.

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) Yuzawa Y. Role of hydrogen sulfide in chronic kidney disease and diabetic nephropathy. , Nihon Yakurigaku Zasshi, 139(1), 17-21, 2012
- 2) Nakamura S, Kawai K, Takeshita Y, Honda M, Takamura T, Kaneko S, Matoba R, Matsubara K., Identification of blood biomarkers of aging by transcript profiling of whole blood. Biochem Biophys Res Commun. [Epub ahead of print], 2012
- 3) Takeshita Y, Takamura T, Inoue O, Okumura M, Kato K, Sunagozaka H, Arai K, Misu H, Nakamura M, Nakanuma Y, Kaneko S. Slowly progressive insulin-dependent diabetes in a patient with primary biliary cirrhosis with portal hypertension-type progression. Intern Med, 51(1), 79-82, 2012
- 4) Sakurai M, Nakamura K, Miura K, Takamura T, Yoshita K, Morikawa Y, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Suwazono Y, Kaneko S, Sasaki S, Nakagawa H. Dietary glycemic index and risk of type 2 diabetes mellitus in middle-aged Japanese men. Metabolism 61(1), 47-55, 2012
- 5) Watanabe T, Maruyama S, Yamamoto T, Kamo I, Yasuda K, Saka Y, Ozaki T, Yuzawa Y, Matsuo S, Gotoh M. Increased urethral resistance by periurethral injection of low serum cultured adipose-derived mesenchymal stromal cells in rats. Int J Urol, 18(9), 659-666, 2011
- 6) Doi T, Suzuki D, Uzu T, Yuzawa Y, Kondo M, Kishi S., Peritonitis is still an important factor for withdrawal from peritoneal dialysis therapy in the Tokai area of Japan. Clin Exp Nephrol, 15(5), 727-737, 2011
- 7) Sugiyama H, Yokoyama H, Sato H, Saito T, Kohda Y, Nishi S, Tsuruya K, Kiyomoto H, Iida H, Sasaki T, Higuchi M, Hattori M, Oka K, Kagami S, Nagata M, Kawamura T, Honda M, Fukasawa Y, Fukatsu A, Morozumi K, Yoshikawa N, Yuzawa Y, Matsuo S, Kiyohara Y, Joh K, Taguchi T, Makino H; Committee for Standardization of Renal. Pathological Diagnosis and Working Group for Renal Biopsy Database, Japanese Society of Nephrology, Tokyo, Japan. Japan Renal Biopsy Registry: the first nationwide, web-based, and prospective registry system of renal biopsies in Japan. Clin Exp Nephrol, 15(4), 493-503, 2011
- 8) Mizuno T, Mizuno M, Morgan BP, Noda Y, Yamada K, Okada N, Yuzawa Y, Matsuo S, Ito Y., Specific collaboration between rat membrane complement regulators Crry and CD59 protects peritoneum from damage by autologous complement activation. Nephrol Dial Transplant, 26(6), 821-830, 2011
- 9) Kato N, Kosugi T, Sato W, Ishimoto T, Kojima H, Sato Y, Sakamoto K, Maruyama S, Yuzawa Y, Matsuo S, Kadomatsu K. Basigin/CD147 promotes

- renal fibrosis after unilateral ureteral obstruction. *Am J Pathol*, 178(2), 572-579, 2011
- 10) Kato K, Kosugi T, Sato W, Arata-Kawai H, Ozaki T, Tsuboi N, Ito I, Tawada H, Yuzawa Y, Matsuo S, Kadomatsu K, Maruyama S. Growth factor Midkine is involved in the pathogenesis of renal injury induced by protein overload containing endotoxin. *Clin Exp Nephrol*, 15(3), 346-354, 2011
  - 11) Kanayama K, Ohashi A, Hasegawa M, Kondo F, Yamamoto Y, Sasaki M, Hayashi H, Kato M, Hattori R, Yamashita H, Arai J, Ishii J, Emi N, Yuzawa Y.., Comparison of free light chain removal by four blood purification methods. *Ther Apher Dial*, 15(4), 394-399, 2011
  - 12) Kishi S, Abe H, Akiyama H, Tominaga T, Murakami T, Mima A, Nagai K, Kishi F, Matsuura M, Matsubara T, Iehara N, Ueda O, Fukushima N, Jishage KI, Doi T. Sox9 induces a chondrogenic phenotype of mesangial cells and contributes to advanced diabetic nephropathy. *J Biol Chem*, 286(37), 32162-32169, 2011
  - 13) Abe H. Recent progress in understanding the molecular pathogenesis of diabetic nephropathy. *Rinsho Byori*, 59(2), 179-186, 2011
  - 14) Tominaga T, Abe H, Ueda O, Goto C, Nakahara K, Murakami T, Mima A, Nagai K, Araoka T, Kishi S, Fukushima N, Jishage KI, Doi T. Activation of bone morphogenetic protein 4 signaling leads to glomerulosclerosis that mimics diabetic nephropathy. *J Biol Chem*, 286(22), 20109-20116, 2011
  - 15) Mima A, Abe H, Nagai K, Arai H, Matsubara T, Araki M, Torikoshi K, Tominaga T, Iehara N, Fukatsu A, Kita T, Doi T. Activation of Src Mediates PDGF-Induced Smad1 Phosphorylation and Contributes to the Progression of Glomerulosclerosis in Glomerulonephritis. *PLoS One* 6(3), e17929, 2011
  - 16) Abe H, Matsubara T, Arai H, Doi T. Role of Smad1 in diabetic nephropathy: Molecular mechanisms and implications as a diagnostic marker. *Histol Histopathol*, 26(4), 531-541, 2011
  - 17) Mima A, Shiota F, Matsubara T, Iehara N, Akagi T, Abe H, Nagai K, Matsuura M, Murakami T, Kishi S, Araoka T, Kishi F, Kondo N, Shigeta R, Yoshikawa K, Kita T, Doi T, Fukatsu A. An autopsy case of mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) with intestinal bleeding in chronic renal failure. *Ren Fail*, 33(6), 622-625, 2011
  - 18) Murakami T, Nagai K, Matsuura M, Kondo N, Kishi S, Araoka T, Kishi F, Sakiyama T, Mima A, Bando Y, Abe H, Doi T. MPO-ANCA-positive anti-glomerular basement membrane antibody disease successfully treated by plasma exchange and immunosuppressive therapy. *Ren Fail*, 33(6), 626-631, 2011
  - 19) Iwakami S, Misu H, Takeda T, Sugimori M, Matsugo S, Kaneko S, Takamura T. Concentration-dependent dual effects of hydrogen peroxide on insulin signal transduction in H4IIEC hepatocytes. *PLoS One* 6(11), e27401, 2011

- 20) Takamura T, Misu H, Kaneko S. [The cutting-edge of medicine; clinical and molecular pathology of type 2 diabetic liver], *Nihon Naika Gakkai Zasshi* 100(6), 1670-1676, 2011
- 21) Yasui K, Hashimoto E, Komorizono Y, Koike K, Arii S, Imai Y, Shima T, Kanbara Y, Saibara T, Mori T, Kawata S, Uto H, Takami S, Sumida Y, Takamura T, Kawanaka M, Okanoue T; Japan NASH Study Group, Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Characteristics of patients with nonalcoholic steatohepatitis who develop hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 9(5), 428-433, 2011
- 22) Abe H, Matsubara T, Arai H, Doi T. Role of Smad1 in diabetic nephropathy: Molecular mechanisms and implications as a diagnostic marker. *Histol Histopathol* 26(4), 531-541, 2011
- 23) 栗原孝成、向山政志、森 潔、笠原正登、中尾一和. 糖尿病性腎症における脂質代謝異常とその役割. *Current Therapy* 29, 59-63, 2011
- 分科会：糖尿病性腎症の新規治療法の開発
- 1) 松下裕一, 四方賢一: 糖尿病性腎症: 晩期糖尿病の管理と注意点, 腎疾患・透析 最新の治療 南江堂 2011-2013
- 2) Ogawa D, Asanuma M, Miyazaki I, Tachibana H, Wada J, Sogawa N, Sugaya T, Kitamura S, Maeshima Y, Shikata K, Makino H. High glucose increases metallothionein expression in renal proximal tubular epithelial cells. *Exp Diabetes Res* 2011;2011,534872 Epub 2011 Sep 22.
- 3) Matsushita Y, Ogawa D, Wada J, Yamamoto N, Shikata K, Sato C, Tachibana H, Toyota N, Makino H. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor delta inhibits streptozotocin-induced diabetic nephropathy through anti-inflammatory mechanisms in mice. *Diabetes* 60(3), 960-968, 2011 Epub 2011 Jan 26.
- 4) 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* 54(4), 965-978, 2011
- 5) Sato C, Shikata K, Hirota D, Sasaki M, Nishishita S, Miyamoto S, Kodera R, Ogawa D, Tone A, Kataoka HU, Wada J, Kajitani N, Makino H. P-selectin glycoprotein ligand-1 deficiency is protective against obesity-related insulin resistance. *Diabetes* 60(1), 189-199, 2011
- 6) Tanaka Y, Kume S, Kitada M, Kanasaki K, Uzu T, Maegawa H, Koya D. Autophagy as a therapeutic target in diabetic nephropathy. *Exp Diabetes Res* 2012;2012,628978. Epub 2011 Oct 19.
- 7) Kitada M, Takeda A, Nagai T, Ito H, Kanasaki K, Koya D. Dietary restriction ameliorates diabetic nephropathy through anti-inflammatory effects and regulation of the autophagy via restoration of Sirt1 in diabetic Wistar fatty (fa/fa) rats, a model of type 2 diabetes. *Exp Diabetes Res*

- 2011;2011, 908185. Epub 2011 Sep 22.
- 8) Fukami K, Yonemoto K, Iwatani R, Obara N, Ueda K, Toyonaga M, Ueda S, Ohara A, Takeda K, Yamagishi S, Okuda S. A new vasculitis activity score for predicting death in myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis patients. *Koike K, Am J Nephrol* 35(1), 1-6 2011
  - 9) Yamagishi SI, Maeda S, Matsui T, Ueda S, Fukami K, Okuda S. Role of advanced glycation end products (AGEs) and oxidative stress in vascular complications in diabetes. *Biochim Biophys Acta*, 2011
  - 10) Bekki H, Yamamoto K, Sone M, Homma T, Nakata M, Nohara M, Fukami K, Okuda S, Yamagishi S. Beneficial cardiometabolic actions of telmisartan plus amlodipine therapy in elderly patients with poorly controlled hypertension. *Clin Cardiol* 34(4), 261-265, 2011
  - 11) 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
  - 12) 原章規, 和田隆志: 糖尿病性腎症の進展におけるケモカイン-ケモカイン受容体の役割, *日本腎臓学会誌* 53(7), 1027-1033, 2011
  - 13) 清水美保, 和田隆志: 糖尿病性腎症病期分類とCKDステージ分類, *月刊糖尿病* 3(7), 24-31, 2011
  - 14) 原章規, 和田隆志: 糖尿病性腎症の進展機序-腎固有細胞および骨髄由来細胞に作用するケモカイン, *医学のあゆみ(糖尿病性腎症-病態の解明と最新治療戦略)* 238(9), 833-838, 2011
  - 15) 和田隆志: 糖尿病性腎症, *月刊カレントセラピー* 29(8), 666-670, 2011
  - 16) 遠山直志・和田隆志: 糖尿病性腎症の病期分類, *MEDICINAL* 2(2), 23-30, 2012
  - 17) Furuichi K, Hisada Y, Shimizu M, Okumura T, Kitagawa K, Yoshimoto K, Iwata Y, Yokoyama H, Kaneko S, Wada T. Matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and membrane-type 1 MMP (MT1-MMP) affect the remodeling of glomerulosclerosis in diabetic OLETF rats. *Nephrol Dial Transplant* 26, 3124-3131, 2011
  - 18) Nakade Y, Takamura T, Sakurai M, Misu H, Nagata M, Nanbu Y, Oe H, Takamura T, Sakai Y, Kaneko S, Wada T. Association between coefficients of variation of the R-R intervals on electrocardiograms and post-challenge hyperglycemia in patients with newly diagnosed type2 Diabetes *J Diabetes Invest* 2, 324-327, 2011
  - 19) Wada T, Sakai N, Sakai Y, Matsushima K, Kaneko S, Furuichi K. Involvement of bone marrow-derived cells in kidney fibrosis. *Clin Exp Nephrol* 15, 8-13, 2011
  - 20) Wada T, Shimizu M, Toyama T, Hara A, Kaneko S, Furuichi K. Clinical impact of albuminuria in diabetic nephropathy. *Clin Exp Nephrol* 2011 in press
  - 21) Hara A, Sakai N, Wada T. Pathogenesis of diabetic complications through bone marrow-derived cells. *Journal of Wound Technology*, 2011 in press
  - 22) Furuichi K, Shintani H, Sakai Y,

Ochiya T, Matsushima K, Kaneko S, Wada T. Effects of Adipose-Derived Mesenchymal Cells on Ischemia-Reperfusion Injury in Kidney. Clin Exp Nephrol in press 2012

## 学会発表

### 全体研究：糖尿病性腎症症例のレジストリーの運用

- 1) 浅井修, 中谷公彦, 岩野正之ら：糖尿病性腎症では早期腎症より腎臓でのKlotho遺伝子の発現が低下し, それに伴い尿中カルシウム排泄が増加する. 第108回日本内科学会総会, 2011
- 2) 岩野正之, 中谷公彦ら：半月体病変判定における尿中FSP1の臨床的意義. 第54回日本腎臓学会総会, 2011
- 3) 横山仁, 杉山斉, 田口尚：腎臓病総合レジストリーの現状について. 第54回日本腎臓学会学術総会, 2011
- 4) 横山仁, 杉山斉, 佐藤博, 今井圓裕：CKDステージ5（保存期）の実態. 第56回日本透析医学会学術集会, 2011
- 5) 杉山斉, 横山仁, 田口尚：腎臓病総合レジストリー（J-RBR/J-KDR）の2010年次報告. 第54回日本腎臓学会学術総会, 2011

### 分科会：糖尿病性腎症の病期分類ならびに病態の解析

1. 羽田勝計：公開セッション, 糖尿病性腎症の病期分類ならびに病態の解明, 第54回日本腎臓学会学術総会, 2011
2. 羽田勝計：教育講演VI, 糖尿病性腎症の病態と治療—新たな展開—, 第25回日本臨床内科医学会, 2011
3. Satoh H, Sugaya Y, Kudoh A, Yamazaki S, Machii N, Watanabe S, Hirai H, Hasegawa K, Nakajima S, Midorikawa S, Watanabe T. The High Potassium Intake Improves High Fat Diet Induced Insulin Resistance in Male Wistar Rats. (1712-P) 7<sup>1st</sup> American

Diabetes Association Scientific Sessions, 2011

4. 佐藤博亮, 渡邊聡子, 菅谷芳幸, 待井典剛, 平井裕之, 工藤明宏, 長谷川浩司, 中嶋真一, 緑川早苗, 渡辺毅. カリウム摂取がインスリン抵抗性に及ぼす影響についての検討. 第84回日本内分泌学会学術総会, 2011
5. 平井裕之, 佐藤博亮, 渡邊聡子, 待井典剛, 工藤明宏, 長谷川浩司, 中嶋真一, 緑川早苗, 渡辺毅. 当科通院2型糖尿病患者におけるシタグリプチン投与の影響についての検討. 第54回日本糖尿病学会年次学術集会, 2011
6. Satoh H, Kudoh A, Hirai H, Hasegawa K, Watanabe S, Machii N, Sugaya Y, Nakajima S, Midorikawa S, Watanabe T. The mechanisms of improving insulin sensitivity and increasing body weight by PPAR gamma agonist in type 2 diabetic patients. 第43回日本動脈硬化学会総会学術集会, 2011
7. 鈴木芳樹：日本糖尿病学会学術総会糖尿病性腎症合同委員会ジョイントシンポジウム, 2011
8. 鈴木芳樹：日本糖尿病性腎症研究会教育講演, 2011
9. 松下裕一, 小川大輔, 橘洋美, 豊田智子, 佐藤千景, 和田淳, 四方賢一, 槇野博史: PPAR  $\delta$  アゴニストは抗炎症効果により糖尿病性腎症の進展を抑制する. 第54回日本糖尿病学会年次学術集会, 2011
10. 小川大輔, 松下裕一, 四方賢一, 和田淳, 佐藤千景, 橘洋美, 豊田智子, 槇野博史: 糖尿病性腎症におけるPPAR  $\delta$  アゴニストの腎保護効果. 第54回日本腎臓病学会学術集会, 2011
11. Ogawa D, Wada J, Matsushita Y, Nakatsuka A, Murakami K, Kanzaki M, Shikata K, Makino H. Activation of Peroxisome Proliferator-activated Receptor  $\delta$  Inhibits Streptozotocin-induced Diabetic



- Nephropathy Through Anti-inflammatory Mechanisms in Mice. Keystone Symposia
12. Tachibana H, Ogawa D, Matsushita Y, Yamamoto N, Toyota N, Sato C, Wada J, Shikata K, Makino H. Activation of Peroxisome Proliferator-activated Receptor  $\delta$  Inhibits Streptozotocin-induced Diabetic Nephropathy Through Anti-inflammatory Mechanisms in Mice. American Diabetes Association 71st Scientific Sessions, 2011
  13. Iseki K. ISHD2011 Delhi, India “Dialysis in Japan”, 2011
  14. Iseki K. 5<sup>th</sup> AFCKDI. Guangzhou, China “Pan Asian CKD Registry-Background”, 2011
  15. Iseki K. ADC2012. San Antonio, TX, “Debate: HD outcomes in Japan is “superior” due to greater dialysis dosage”, 2012
  16. Iseki K. ADC2012. “Does hybrid dialysis (combined PD+HD) improve outcomes? : Japanese experiences”, 2012
  17. Iseki K. 6<sup>th</sup> AFCKDI. Chandigarh, India “Establishing CKD Registry in Asia: dream or reality?”, 2012
  18. Iseki K. 1<sup>st</sup> World Renal Nutrition Week, Honolulu “Body size in health and kidney disease: Is bad really gone good”, 2012
- 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) Yukio Yuzawa. (Invited Lecture) Cross-talk between kidney and lung in critical care nephrology, 7th International Congress on Uremia Research and Toxicity, 2011
  - 2) Yukio Yuzawa. (Invited Lecture) AKI and Midkine, World Congress of Nephrology, 2011
  - 3) Kyoko Kanayama, Midori Hasegawa, Yukio Yuzawa. Evaluation of Free Light Chain Removal by Various Blood Purification Methods. 44rd Annual Meeting & Scientific Exposition (Renal Week), 2011
  - 4) Midori Hasegawa, Kyoko Kanayama, Yukio Yuzawa. Cardiac Biomarkers in Patients with Chronic Kidney Disease Not on Dialysis. 44rd Annual Meeting & Scientific Exposition (Renal Week), 2011
  - 5) Jun-ichiro Yamamoto, Waichi Sato, Tomoki Kosugi, Shoichi Maruyama, Seiichi Matsuo, Yukio Yuzawa. Distribution of Hydrogen Sulfide (H<sub>2</sub>S)-Producing Enzymes and the Roles of H<sub>2</sub>S in Diabetic Nephropathy. ASN(Philadelphia, PA), 2011
  - 6) Hibiki Shinjo, Waichi Sato, Tomoki Kosugi, Hiroki Hayashi, Shoichi Maruyama, Enyu Imai, Yukio Yuzawa, Seiichi Matsuo. A Comparison of the Acute Kidney Injury Network and Kidney Disease: Improving Global Outcomes Criteria for Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients. ASN(Philadelphia, PA), 2011
  - 7) Sawako Kato, Yoshinari Yasuda, Bengt Lindholm, Peter Stenvinkel, Karin Luttropp, Tomas J. Ekström, Yukio Yuzawa,, Yoshinari Tsuruta, Shoichi Maruyama, Seiichi Matsuo. Impact of Subclinical Bacterial Infection on Epigenetic DNA Methylation in Japanese CKD Stage 5 Patients ASN(Philadelphia, PA), 2011
  - 8) Sawako Kato, Bengt Lindholm, Peter Stenvinkel, Karin Luttropp, Tomas J Ekström, Yukio Yuzawa, Yoshinari Yasuda, Yoshinari Tsuruta, Shoichi Maruyama. Is epigenetic DNA

- hyper-methylation linked to chronic inflammation in Japanese dialysis patients? Abstract for ISBP(Beijing), 2011
- 9) Hiroshi Kojima, Waichi Sato, Tomoki Kosugi, Yuka Sato, Kayaho Maeda, Shoichi Maruyama, Yukio Yuzawa, Seiichi Matsuo. The Growth Factor Midkine Ameliorates Crescentic Glomerulonephritis through Inhibiting Thrombosis ASN(Philadelphia, PA ), 2011
  - 10) Midori Hasegawa, Kyoko Kanayama, Atsushi Ohashi, Yukio Yuzawa. Evaluation of free light chain removal by blood purification. The International Congress on Uremia Research and Toxicity, 2011
  - 11) Akiyoshi Hirayama, Masahiro Sugimoto, Eitaro Nakashima, Shoichi Maruyama, Jiro Nakamura, Masaru Tomita, Yukio Yuzawa, Tomoyoshi Soga. Metabolomic profiling using capillary electrophoresis-mass spectrometry differentiates diabetic nephropathy. METABOLOMICS 2011(Australia), 2011
  - 12) Akiyoshi Hirayama, Eitaro Nakanishi, Masahiro Sugimoto, Shin-ichi Akiyama, Shoichi Maruyama, Jiro Nkamura, Masaru Tomita, Yukio Yuzawa, Tomoyoshi Soga. Metabolomic profiling using capillary electrophoresis-mass spectrometry differentiates diabetic nephropathy. BMB2011 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, 2011
  - 13) Shin-ichi Akiyama, Akiyoshi Hirayama, Isao Ito, Seiichi Matsuo, Masaru Tomita, Shoichi Maruyama, Tomoyoshi Soga. CE-MS based time-course metabolic profiling in plasma and dialysate with hemodialysis. The ISURT 2011 7th International Congress on Uremia Research and Toxicity, 2011
  - 14) 安部尚子, 安部秀斉, 土井俊夫: 新規バイオマーカーとしての尿中エクソゾームによる慢性腎臓病患者の病態解析, 第58回日本臨床検査医学会学術集会, 2011
  - 15) 吉川和寛, 安部秀斉, 富永辰也, 岸誠司, 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: Genomic biomarker を用いたCKD患者の心血管リスク評価の試み, 第56回日本透析医学会学術集会・総会, 2011
  - 16) 富永辰也, 安部秀斉, 村上太一, 岸誠司, 長井幸二郎, 土井俊夫: BMP4における糖尿病性腎症の発症とアルブミン尿排泄に関する新たな機序, 第54回日本糖尿病学会年次学術集会, 2011
  - 17) 安部秀斉: 慢性腎臓病患者の診断・治療のための新規バイオマーカー, 第10回次世代医療システム産業化フォーラム, 2011
  - 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, 2011
  - 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, 2011
  - 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, 2011
  - 21) Takamura T, Otoda T, Misu H, Ota T, and Kaneko S. 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, 2011
- 22) Misu H, Ishikura K, Takayama H, Hayashi H, Ota T, Kaneko S, and Takamura T. Keystone Symposia - Obesity, 2011
- 23) Kuwabara T, Mori K, Mukoyama M, Kasahara M, Yokoi H, Saito Y, Ogawa Y, Imamaki H, Kawanishi T, Ishii A, Koga K, K. P. Mori, Kato Y, Sugawara A, Nakao K. Hyperlipidemia promotes diabetic renal injury via TLR4 signaling. Annual meeting for World Congress of Nephrology 2011, 2011
- 24) 栞原孝成、森 潔、向山政志、笠原正登、横井秀基、斎藤陽子、小川喜久、今牧博貴、川西智子、石井輝、古賀健一、森慶太、加藤有希子、菅原照、中尾一和：MRP8/TLR4シグナルを介した高脂血症による糖尿病腎症の新規悪化機序。第84回日本内分泌学会学術総会，2011
- 25) 栞原孝成、森 潔、向山政志、笠原正登、横井秀基、斎藤陽子、小川喜久、今牧博貴、川西智子、石井輝、古賀健一、森慶太、加藤有希子、菅原照、中尾一和：高脂血症による糖尿病腎症進展の分子機構。第54回日本糖尿病学会年次学術集会，2011
- 26) 栞原孝成、森 潔、向山政志、笠原正登、横井秀基、斎藤陽子、今牧博貴、川西智子、石井輝、古賀健一、森慶太、加藤有希子、菅原照、中尾一和：脂質によるTLR4シグナル活性化は糖尿病腎症を進展させる。第54回日本腎臓学会学術総会，2011
- 27) Takashige Kuwabara, Kiyoshi Mori, Masashi Mukoyama, Masato Kasahara, Hideki Yokoi, Yoko Saito, Hirotaka Imamaki, Tomoko Kawanishi, Akira Ishii, Kenichi Koga, Keita Pierre Mori, Yukiko Kato, Akira Sugawara, Kazuwa Nakao. Toll-like receptor 4-mediated, hyperinsulinemia-independent progression of diabetic Nephropathy by hyperlipidemia. American Diabetes Association, 71st Scientific Sessions, 2011
- 28) Takashige Kuwabara, Kiyoshi Mori, Masashi Mukoyama, Masato Kasahara, Hideki Yokoi, Yoko Saito, Hirotaka Imamaki, Tomoko Kawanishi, Akira Ishii, Kenichi Koga, Keita Pierre Mori, Yukiko Kato, Akira Sugawara, Kazuwa Nakao. Aggravation of diabetic nephropathy by hyperlipidemia is mediated by MRP8/TLR4 signaling in macrophages. Annual meeting for American Society of Nephrology, 2011
- 分科会：糖尿病性腎症の新規治療法の開発
- 1) Kajitani N, Shikata K, Kodera R, Miyamoto S, Hirota D, Sato C, Wada J, Ogawa D, and Makino H. Telmisartan attenuates diabetic nephropathy through anti-oxidative and anti-inflammatory actions via activation of peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ . 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, 2011
- 2) Kaida Y, Fukami K, Ueda S, Yamagishi S, Okuda S, DNA Aptamers Raised Against AGEs improve Diabetic Nephropathy in KK/Ay-Ta mice. AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY, 2011
- 3) 甲斐田裕介、深水圭、小原奈々、中山陽介、安藤亮太郎、竹内正義、上田誠二、井上浩義、東元祐一郎、山岸昌一、奥田誠也：AGEs-DNA アプタマーは糖尿病性糸球体障害を改善する。第 23 回日本糖尿病性腎症研究会

- 4) 甲斐田裕介、深水圭、上田誠二、山岸昌一、奥田誠也：AGEs-DNA アプタマーは糖尿病性腎症の糸球体硬化を改善する。第 54 回日本腎臓学会学術総会
  - 5) 清水美保、黒川幸枝、遠山直志、原章規、北川清樹、古市賢吾、和田隆志：当科における 2 型糖尿病性腎症の臨床病理学的検討、第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会、2011
  - 6) 清水美保、篠崎康之、北島信治、遠山直志、原章規、北川清樹、古市賢吾、横山仁、和田隆志：糖尿病性腎症と診断した、尿蛋白陰性の 2 型糖尿病例に関する臨床病理学的検討、第 54 回日本腎臓学会学術総会、2011
  - 7) 舟本智章、篠崎康之、北島信治、遠山直志、原章規、北川清樹、清水美保、古市賢吾、和田隆志：顕性蛋白尿を呈し、糖尿病性腎症と診断した 2 型糖尿病例の臨床病理学的検討、第 54 回日本腎臓学会学術総会、2011
  - 8) 清水美保、遠山直志、古市賢吾、伊勢拓之、吉村光弘、木田寛、和田隆志：腎病理から見た糖尿病性腎症の臨床病態、第 36 回北陸臨床病理集談会・第 19 回同セミナー、2011
  - 9) 清水美保、遠山直志、原章規、北川清樹、古市賢吾、吉村光弘、木田寛、横山仁、和田隆志：腎病理からみた糖尿病性腎症の臨床病態、第 23 回日本糖尿病性腎症研究会、2011
  - 10) 和田隆志：厚生労働省研究班の取り組み 第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会 S8-7、2011
  - 11) 和田隆志：糖尿病性腎症の病態と管理、第 54 回日本腎臓学会学術総会 RS-14、2011
  - 12) 和田隆志：糖尿病性腎症レジストリー構築と展望、第 54 回日本腎臓学会学術総会 CP3-1-4、2011
  - 13) 和田隆志：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、第 54 回日本腎臓学会学術総会 OPS-5-1、2011
  - 14) 原章規、北川清樹、坂井宣彦、古市賢吾、和田隆志：糖尿病性腎症の進展における CD45/COL1 陽性細胞の関与、第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会 一般演題 II-P-98、2011
  - 15) 原章規、坂井宣彦、北川清樹、古市賢吾、和田隆志：骨髄由来細胞からみた糖尿病合併症の進展機序解明と治療への展開、第 2 回西日本腎臓病研究会、2011
  - 16) 原章規、北川清樹、坂井宣彦、清水美保、古市賢吾、和田隆志：糖尿病性腎症（基礎）（1）P-393. マウス 2 型糖尿病性腎症モデルにおける CD45/COL1 二重陽性細胞の意義、第 54 回日本腎臓学会学術総会、2011
  - 17) Hara A, Sakai N, Kitagawa K, Furuichi K, Kaneko S, Wada T. Impact of CD45+/Col1+ cells through CCR2 signaling on the pathogenesis of diabetic nephropathy. ASN Renal Week 2011, 2011
  - 18) Wada T. Bone-marrow-derived cells and inflammatory processes in the regression of kidney fibrosis. 7th International Congress on Uremia Research and Toxicity (ISURT), 2011
- 市民公開講座**
1. 市民公開講座 腎臓病・糖尿病と上手に付き合うために 2011 年 7 月 31 日 石川県地場産業振興センター新館コンベンションホール（金沢）
  2. 市民公開講座 あなたは大丈夫？糖尿病と慢性腎臓病（CKD） 2011 年 12 月 11 日 ミッドランドホール（名古屋）
- 成果発表会議**
1. 平成 23 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 合同研究成果発表会 2012 年 1 月 29 日 東京コンファレンスセンター・品川（予定）

## G. 知的所有権の出願・取得状況

### 1. 特許取得

- 1) 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 篁 俊成、金子周一、御簾博文、高倉伸幸特願 2006-206747、PCT (国際特許) 出願(WO/2008/013324)
- 2) 腎症の進行度の判定方法並びに線維化抑制剤  
和田隆志、坂井宣彦、金子周一  
特願 2010-281080
- 3) 急性腎障害及び予後推進用バイオマーカー並びにその用途  
湯澤由紀夫、林宏樹、松尾清一、  
【PCT/JP2009/000863(WO)】 , 2009
- 4) ミッドカインを標的とした治療方法 : Therapeutic method targeting midkine  
門松健治、松尾清一、湯澤由紀夫  
【U S 12/554, 560】 , 2009
- 5) AGEs 特異的DNA アプタマーの腎疾患治療用途  
深水圭、東元祐一郎、山岸昌一、奥田誠也、井上浩義  
特願 2010-262341

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

**【全体研究：糖尿病性腎症症例のレジストリーの運用】**

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運用

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 自治医科大学内科学講座腎臓内科学部門  
古家 大祐 金沢医科大学糖尿病・内分泌内科学  
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学

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一内科学  
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 金沢大学附属病院救急部  
原 茂子 虎の門病院腎センター  
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分泌代謝内科  
守屋 達美 北里大学内分泌代謝内科学  
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  
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る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、腎症前期から顕性腎症まで幅広い病期の症例を対象とし、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こととした。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こととした。

各施設および日本腎臓学会の倫理委員会でプロトコールの承認を得た。プロトコールは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23年12月末現在、14施設から420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、214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、腎症前期から顕性腎症まで幅広い病期の症例登録が確認された。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、さらに登録促進を進めている。

糖尿病性腎症の研究に有用な尿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）が整備されておらず、病態の解析や予後調査は未だ不十分である。この課題を解決するために、本研究班では、腎症前期から顕性腎症にいたる幅広い病期の糖

尿病性腎症例を対象とし、尿検体の保存を含めて、長期経過観察可能なレジストリーシステムを構築する。そして、病態解明、予後改善や有効な治療法開発につながる本邦のコホートを作成することを目的とした。

### B. 研究方法

平成21年度から尿検体収集を伴う糖尿病性腎症レジストリー（Japan



Diabetic Nephropathy Cohort Study (JDN-CS)) を構築・運用し拡充を図っている。登録例のデータを長期に利用可能なデータベースとして整備する。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と密接に連携する。本レジストリーの特色は、尿検体の収集ならびに腎生検例が含まれることである。この臨床、病理所見、尿検体を用いて、平成 21 年度以降、データベースを拡充し、事前登録前向き研究、バイオマーカー解析と関連し、本邦の糖尿病性腎症の病態、予後を臨床病理学的に検討する。なお、対象は、20 歳以上で腎症発症前の糖尿病症例ならびに糖尿病性腎症第 1 期から第 5 期の症例とした。

検討項目を以下に記す。

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、網膜症、血圧、ヘモグロビン値、血清クレアチニン値、血清総蛋白値、血清アルブミン値、血糖値、ヘモグロビン A1c 値、総コレステロール値、LDL コレステロール値、HDL コレステロール値、中性脂肪値、尿クレアチニン値、尿蛋白値、尿アルブミン値、尿蛋白/尿クレアチニン比、尿アルブミン/尿クレアチニン比とした。

なお、定期観察点のデータは、前後 2 週間以内のデータを登録可能とした。

2) 治療に関して収集するデータ糖尿病治療薬、降圧薬、脂質異常症治療薬の投与の有無および種類

3) 生活習慣に関して収集するデータ

喫煙状況

4) 予後に関して収集するデータ最終観察日、最終観察時の血清クレアチニン値、観察終了の理由、死因、透

析導入 (日)、心血管イベント (日、内容)

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、採取方法と保存条件を記載する。収集された尿サンプルは、各施設で保管することとした。

## C. 結果

本研究を通じて、尿検体収集を伴う本レジストリーは、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た。

本研究計画は、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者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。

一次研究としての腎臓病総合レジストリーにおける糖尿病性腎症関連の組織診断確定例 (Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR) 登録例) は、平成 23 年 11 月末現在、614 例が登録、抽出された。一方、本レジストリー (JDN-CS) には、平成 23 年 12 月末現在、14 施設から 420 例 (男性 269 例、女性 151 例、平均年齢  $65.4 \pm 10.7$  歳) の登録が行われた。腎生検施行例は 15 例であった。また、尿検体収集例は 228 例であった (図 1)。

登録症例の内訳は、腎症前期から顕性腎症まで幅広い病期の症例が登録されていることが確認された (図 2、図 3)。

本レジストリーでは、定期的な経過観察を行う計画となっており、214例の経時データが登録された。登録時データと1年後データの比較では、収縮期血圧の上昇とヘモグロビンA1c値の低下を認めた。1年後の時点では、尿アルブミン（蛋白）や腎機能には変化を認めなかった（図4、図5）。

現在も、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。今後も症例登録、データの集積を継続し、本邦の糖尿病性腎症の病態解析、予後評価を行う予定である。このレジストリーは臨床的、疫学的ならびに病理学的な研究と密接に関連させ推進するものとする。特に、腎生検施行例を含めてレジストリー登録例の尿検体を用いたバイオマーカーの validation を行う。

#### D. 考察

本研究の取り組みにより、尿検体の保存を含み、長期経過観察が可能な、本邦の糖尿病性腎症レジストリーが構築された。

症例登録は、当初の予定通り、腎症前期から顕性腎症にいたる幅広い病期の糖尿病性腎症の実態を把握する形で進められた。また、尿検体の保存も各施設で着々と進められた。このレジストリーの取組みを通じて、病態解明、予後改善や有効な治療法開発に向けた総合的なシステムの構築につながる可能性がある。今後も症例登録、データの集積を継続し、日本腎臓学会、関連学会と密接に連携し、本邦の糖尿病性腎症の病態解析、予後評価を行う予定である。

さらに、本レジストリーで収集された尿検体を用いて、既知、新規バイオマーカー候補の validation をすでに行っている。このように、当初のレジ

ストリー構築の目的である予後が判明した検体を用いた validation も順調に進行している。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

図 1

## 登録時患者背景

➤ 性別	(420例)	男性 269 例, 女性 151 例	
➤ 腎生検施行		15 例	
➤ 尿検体収集		228 例	
➤ 年齢	(420例)	65.4±10.7 歳	(23-93)
➤ 糖尿病罹病期間	(326例)	14.6±10.2 年	(1-50)
➤ BMI	(383例)	24.9±4.2	(15.0-39.9)
➤ 収縮期血圧	(391例)	130.8±17.6 mmHg	(80-185)
➤ 拡張期血圧	(408例)	73.1±11.3 mmHg	(46-110)

図 2

## 登録時血液検査所見

➤ 血清クレアチニン値	(404例) 1.4±1.3 mg/dl	(0.4-11.5)
➤ 血清総蛋白値	(397例) 6.9±0.8 g/dl	(4.3-8.9)
➤ 血清アルブミン値	(387例) 3.9±0.6 g/dl	(1.4-5.0)
➤ 総コレステロール値	(340例) 184.2±44.4 mg/dl	(65-370)
➤ LDLコレステロール値	(359例) 100.8±33.1 mg/dl	(23-263)
➤ HDLコレステロール値	(389例) 52.1±17.6 mg/dl	(21-160)
➤ 中性脂肪値	(407例) 141.2±90.6 mg/dl	(36-799)
➤ 血糖値	(409例) 149.4±59.7 mg/dl	(55-431)
➤ ヘモグロビンA1c値	(403例) 6.8±1.4 %	(4.2-13.5)
➤ ヘモグロビン値	(410例) 12.7±2.1 g/dl	(6.2-19.1)