

全体研究 抄録

尿検体収集を伴った糖尿病性腎症レジストリーの運用

全体研究として平成21年度より運営している糖尿病性腎症レジストリーは、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の一つである。非腎生検例も含め、早期腎症から進行した腎症までを対象とし、本邦の糖尿病性腎症の全体像を表すデータ基盤を作成する事を目標としている。プロトコルを日本腎臓学会のホームページに掲載し、登録促進のために、事務局から登録の進捗状況を毎月のニュースレターで発信していることに加え、“追跡データ登録お願い”のメールも運用されている。

平成23年7月末現在で、320例（男性 215例，女性 105例）が登録された。このうち13例で腎生検が施行されており，166例で尿検体の収集が行われていた。

登録時データの平均値(最小値-最大値)は、年齢 66歳 (36-93) ，糖尿病歴 14年 (1-50) ，BMI 25 (15-40) ，収縮期血圧 130mmHg (80-176) ，拡張期血圧 72mmHg (46-110) ，血清クレアチニン値 1.4mg/dl (0.4-9.5) ，血清総蛋白値 6.9g/dl (4.3-8.9) ，血清アルブミン値 3.9g/dl (1.4-6.1) ，総コレステロール値 185mg/dl (65-370) ，LDLコレステロール値 100.2mg/dl (23-283) ，HDLコレステロール値 49.9mg/dl (21-160) ，中性脂肪値 145.4mg/dl (36-799) ，血糖値 149mg/dl (55-431) ，ヘモグロビンA1c値 6.8% (4.2-13.5) ，ヘモグロビン値 12.7g/dl (6.2-19.1) であった。238例でアルブミン尿ならびに蛋白尿のデータが得られ，正常アルブミン尿 87例 (36.6%) ，微量アルブミン尿 43例 (18.1%) ，顕性蛋白尿 108例 (45.4%) であった。また，ネフローゼ症候群は44例 (18.5%) であった。

経時的なデータの登録も順次進んでおり，6ヶ月目として91例，12ヶ月目として18例の登録を得ている。

本研究で収集されたデータ及び検体を用いて，病期分類の分科会およびバイオマーカーの分科会で得られた成果の検証を行う予定である。

糖尿病性腎症の病期分類ならびに病態の解析

旭川医科大学	羽田 勝計
岡山大学	槇野 博史
自治医科大学	草野 英二
新潟大学	鈴木 芳樹
福島県立医科大学	佐藤 博亮

本年度は、1) 最終目標である、病期分類の改訂にむけた基礎的データを検討すること、2) 簡便で病態・予後が分か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する。そのために、

- ①全国規模の糖尿病性腎症レジストリー（前向き研究、JDNCS）
- ②長期観察されたコホート研究の解析（事前登録前向き研究）
- ③文献的解析(メタ解析)
- ④腎生検標本を含めた解析

を進め、提言案をまとめる。

現在、①全国規模の糖尿病性腎症レジストリー（前向き研究）には、321例の登録が行われている。さらなる登録数増加を促進させる。②長期観察されたコホート研究の解析（事前登録前向き研究）では、9施設より、3299例の解析可能な症例データを得た。③文献的解析(メタ解析)に関しては、のべ6546の論文より、解析可能な32の論文の選定を進め、メタ解析を行った。また、④226例の腎生検標本と臨床データを収集し、臨床病理学的な検討を進めている。

現在の病期分類の問題点を明らかにし、その問題点に対して、現在までに収集・解析したデータより検討をおこなった。病態をより反映し、国際的にも整合性のある病期分類作成にむけて、提言案を作成する。

今後の予定

本年度は、3年計画の最終年度になります。そこで

1. 単年度の報告書に加えて、3年間のまとめの報告書の計2枚が必要になります。具体的な成果を盛り込んだ内容で報告書の作成をお願い致します。
2. 新たな3年にむけて継続申請が必要になります。第3回会議までの内容で申請書を作成します。例年よりも早めのまとめ作成となります。

具体的な日程および内容は以下の通りです。

1. 第3回全体会議（11月20日；13時から）のための要旨作成
締め切り；平成23年10月中旬（継続申請の資料となります。本年度と3年間のまとめも含めて作成願います。）

内容；各分科会ごとに作成；

：本年度と3年間の具体的な成果を盛り込んでください
全体会議；前向きコホートの進捗状況
病期分類分科会；根拠に基づいた具体的な提言
バイオマーカー分科会；各個研究の具体的な成果、
（前向きコホートの尿検体についても記載ください）
新規治療法分科会；各個研究の具体的な成果

2. 研究成果発表会（1月29日）のための要旨作成および記録集作成のための資料作成

締め切り；平成24年1月20日

内容；各分科会ごとのまとめ（3年分の報告をお願いします。）

成果の概要と成果の詳細を研究課題ごとにまとめてください。

なお、資料のうち、知的財産権上、記録集での公表に問題のある箇所につきましては、事前に削除戴いた資料を作成ください。

- 研究課題名
- 分担研究者・研究協力者(氏名・所属・役割分担)
- 背景・目的
- 方法
- 結果
- 考察

1200字程度の文章で具体的に記載、重要な図表とその簡潔な解説文

当初の計画、進捗状況、3年間の成果を具体的に記載ください。できれば重要な図表や簡潔な解説文も挿入いただければと思います。継続申請にも重要な資料となりますのでよろしく願いいたします。

3. 平成23年度および3年間の報告書作成に向けた原稿

締め切り；平成24年1月20日

内容；各分担研究者・協力研究者ごとに作成

今年は、平成23年度の単年度と3年間のまとめの両方が必要です。よろしく
お願いします。

研究班の活動に沿った成果の概要

字数制限なし

4. 会計報告

締め切り；平成24年3月18日

その他のお願い

- ① 研究分担金は必ず年度内に使用を終えてください
- ② 本研究費（の一部）により得られた研究成果の書籍刊行，雑誌への掲載，論文発表等については，本研究費補助金を受け実施した研究であることを（謝辞）を必ず明記してください。

This study was supported in part by a Grant-in-Aid for Diabetic Nephropathy Research, from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.

本研究は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」の支援を受けた。

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 23 年度 第 3 回全体会議

プログラム

日時：平成 23 年 11 月 20 日（日）13:00～15:00
場所：品川インターシティホール ホール棟 会議室 4

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 23 年度 第 3 回全体会議 プログラム
平成 23 年 11 月 20 日 (日)

- | | | |
|----------------------------------|-----------------|--------------------------------|
| 1. 挨拶 | 13 : 00～13 : 05 | 研究代表者 和田 隆志
日本腎臓学会理事長 槇野 博史 |
| 2. 3年間の総括 | | |
| I. 全体研究：糖尿病性腎症レジストリー | 13 : 05～13 : 15 | 清水 美保 |
| II. 「糖尿病性腎症の病期分類ならびに病態の解析」分科会 | 13 : 15～13 : 55 | 羽田 勝計
古市 賢吾 |
| III. 「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 | 13 : 55～14 : 15 | 湯澤 由紀夫 |
| IV. 「糖尿病性腎症の新規治療法の開発」分科会 | 14 : 15～14 : 35 | 小川 大輔 |
| 3. 合同研究成果発表会議（平成23年1月29日）次第 | 14 : 35～14 : 45 | |
| 4. その他 | | |
| I. 今後のスケジュール | | |
| II. 新規課題申請について | 14 : 45～15 : 00 | |

1) 全体研究：糖尿病性腎症症例のレジストリーの運用

協力研究者名：

岩野 正之 福井大学医学部病態制御医学講座 腎臓病態内科学領域
古市 賢吾 金沢大学附属病院血液浄化療法部
横山 仁 金沢医科大学医学部腎臓内科学

2) 分科会名：糖尿病性腎症の病期分類ならびに病態の解析

分担研究者名：

羽田 勝計 旭川医科大学内科学講座病態代謝内科学分野
草野 英二 自治医科大学附属病院 腎臓内科学講座
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
楨野 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

協力研究者名：

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
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 茂子 虎ノ門病院腎センター
守屋 達美 北里大学医学部内分泌代謝内科学
横山 宏樹 自由が丘横山内科クリニック

3) 分科会名：糖尿病性腎症の評価のためのバイオマーカー開発

分担研究者名：

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

協力研究者名：

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
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

4) 分科会名：糖尿病性腎症の新規治療法の開発

分担研究者名：

奥田 誠也 久留米大学医学部内科学講座腎臓内科部門
古家 大祐 金沢医科大学糖尿病・内分泌内科
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

協力研究者名：

四方 賢一 岡山大学病院新医療研究開発センター
原 章規 金沢大学附属病院腎臓内科・救急部
深水 圭 久留米大学医学部内科学講座腎臓内科部門

Advisory Board

今井 圓裕 / 松尾 清一 / 渡辺 毅

尿検体収集を伴った糖尿病性腎症レジストリーの運用

糖尿病とその合併症である糖尿病性腎症の克服は、医学的、ならびに社会的に重要な課題である。また、透析導入患者の4割以上を占め、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も喫緊の課題である。そこで、全体研究として、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糖尿病性腎症レジストリーの構築と運用をすすめてきた。

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、本邦の糖尿病性腎症全体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。本レジストリーは、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で運営してきた。

各施設および日本腎臓学会倫理委員会で承認を得て、広く腎臓学会員および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10月末現在、13施設以上から登録が開始され、363例の登録が行われた。現在もなお登録数が増加し続けており、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引き続き登録を促進させる予定である。また、定期的な経過観察に関しても順調に登録が進んでおり、6ヶ月目の定期観察が119例、1年後の定期観察が26例登録されている。

平成23年10月末現在で、363例が登録された。登録時の平均年齢は65.8歳 (SD; 10.8歳)、男性234例、女性129例であった。登録時のeGFRは、 47.1 ± 25.2 (平均 \pm SD) mg/dl、HbA1cは $6.9 \pm 1.5\%$ であった。eGFR (ml/min/1.73m²) による分類では、90以上が6%、90-60が25%、60-30が41%、30-15が15%、15未満が13%であった。蛋白尿に関しては、正常アルブミン尿が38%、微量アルブミン尿が20%、顕性蛋白尿が42%であった。

この様に、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。実際、本レジストリーで収集された検体の一部は本研究班の分担研究である、バイオマーカー検索にも用いられている。今後、病期分類、バイオマーカー検索、および治療法開発の研究といった分野で利用可能なデータベースの拡充をはかり、病態・予後を包括的に解析できるようなシステムとして運営を続ける予定である。

糖尿病性腎症の病期分類ならびに病態の解析

旭川医科大学	羽田 勝計
岡山大学	槇野 博史
自治医科大学	草野 英二
新潟大学	鈴木 芳樹
福島県立医科大学	佐藤 博亮

本分科会は、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的としてきた。これまでの病期分類では、正常アルブミン尿の腎機能低下例など、いずれの病期にも適切に分類されない症例がある。CKD ステージ分類との整合性がとれていない。腎機能の数値化が明確になされていない。eGFR によるステージによる適切な数値を記載する必要がある。病期分類による予後（総死亡、心血管病変、腎予後）が検証されていない、などの問題点がある。そこで病期分類の改訂にむけた基礎的データを検討し、簡便で病態・予後が分か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活動してきた。そこで、

- ①全国規模の糖尿病性腎症レジストリー（前向き研究、JDNCS）
 - ②長期観察されたコホート研究の解析（事前登録前向き研究）
 - ③文献的解析（メタ解析）
 - ④腎生検標本を含めた解析
- を進め、提言案をまとめた。

本研究班全体の、腎臓病総合レジストリーを用いた前向き研究と平行して、既に存在する本邦を代表するコホートによる多施設共同研究をすすめた。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を主要評価項目とした。平成 23 年 10 月末現在、10 施設より 4814 例の登録があり、そのうち、アルブミン尿の記載がある 4355 例を解析対象とした。登録時の症例の背景は平均の年齢 60.2 歳、HbA1c 7.6%，アルブミン尿 18.2mg/gCr、eGFR 75.6 ml/min/1.73m²であり、平均観察期間は 6.5 年であった。観察期間中に認めた eGFR 半減の症例は 420 例、心血管イベントは 610 例、総死亡数は 210 例であった。

③文献的解析（メタ解析）に関しては、のべ 6546 の論文より、解析可能な 32 の論文の選定を進め、メタ解析を行った。また、④260 例の腎生検標本と臨床データを収集し、臨床病理学的な検討を進めた。

現在までに収集・解析したこれらのデータをもとに、新たな病期分類作成にむけて、提言案を作成した。今後、国際的なバリデーションも予定している。

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

藤田保健衛生大学 湯沢由紀夫
金沢大学 篁俊成
徳島大学 安部秀斉
研究協力者：山本格(新潟大学)、森 潔(京都大学)

各個研究 (ゲノム・トランスクリプトーム解析、エクソゾーム解析、メタボローム解析)

1：血液を用いた糖尿病病態診断の試み (金沢大学 篁先生)

・PBMCの遺伝子発現プロファイルをから、糖尿病と心筋梗塞、ストレス、加齢、概日リズムの乱れ等の病態診断への応用を目指した解析。PBMCの遺伝子パスウェイ発現異常と病態との関連の解析から、糖尿病の重症度マーカーとしてJNK 経路を、糖尿病の発症予知マーカーとしてOXPHOS経路を同定した。(平成21年度～平成23年度)

OXPHOS経路は糖尿病患者で健常者に比し協調的に発現低下しており、血糖コントロールによっても改善しない。この仮説を追跡コホート研究で検証中。(平成23年度)

・セレノプロテインPによるインスリン・VEGF抵抗性

糖尿病状態の肝臓から産生される病態形成へパトカインを探索する過程で、インスリン抵抗性を形成するセレノプロテインPを同定した。血清セレノプロテインP値は2型糖尿病患者さんで高血糖依存性に上昇していた。産学連携で迅速アッセイ系を確立。(平成21年度～平成23年度)

本へパトカインが、VEGF抵抗性を形成することで糖尿病血管合併症の成因に寄与する可能性を研究。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。(平成23年度)

2：尿中エクソゾームタンパク群の解析 (徳島大学 阿部先生)

・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の選定、検出・測定法の改善に関して、研究を進めてきた。糖尿病性腎症の分子病態を解析する過程で、おもに糸球体病変の変化に伴って、いくつかの病態形成分子が、その発現パターンを変えながら進行することが判明してきた。長期にわたるヒトの糖尿病性腎症の病態を正確にとらえる尿中マーカーとして、現在の分類でいう腎症前期～顕性腎症後期のそれぞれにおいて、病態把握に有用な尿中エクソゾームタンパク質群が明らかになりつつある。すでに、糖尿病性腎症のネフローゼ症候群と糖尿病に合併した他の腎疾患によるネフローゼ症候群を明確に区別するマーカーを同定した。(平成21年度～平成23年度)

糖尿病モデル動物を元に、病態を反映する尿中マーカー候補分子を同定するとともに、腎生検にて診断が確定した糖尿病性腎症患者尿を用いた検討・評価の作業を行っている。また、ヒト腎生検組織中での尿中マーカー候補分子の発現部位・変化が腎機能低下の進行や、タンパク尿の程度などと相関があるかどうかの検証がさらに必要であり、現在、その解析が進行中。(平成23年度)

3: 尿メタボローム解析 (藤田保大 湯沢)

・名古屋大学のコホートの患者血液及び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1段階として患者血液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目指した。具体的には、キャピラリー電気泳動-質量分析装置(CE-MS)を用いて患者血液中の代謝産物の測定を行った。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21年度~平成23年度)

・第2段階として患者尿サンプルのメタボローム解析した結果、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。(特許の関連で詳細は省略) (平成23年度)

全体研究

目的: 「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」

1: 名古屋大学糖尿病尿サンプル252症例及び和田班JDNCs レジストリーの尿サンプル16症例(境界型・1期~4期)を用いた既報の尿バイオマーカー(CCN2, Collagen IV, AGT, MCP-1, L-FABP)測定: 各種臨床パラメーターとの相関 (平成23年度)

L-FABP: 血清Cr ($R^2: 0.7694$), 尿中アルブミン ($R^2: 0.6640$), Δ Cr ($R^2: 0.8139$)

MCP-1: 尿中アルブミン ($R^2: 0.7259$)

AGT, ColIV: Δ Cr ($R^2: AGT 0.6254, ColIV 0.5037$)

腎機能低下 (Δ Cr) に関する各マーカーのROC 解析: (Δ Cr/M > 0.0003)

背景因子: 男性 (AUC: 0.710), CKD stage (AUC: 0.670), 血清Cr (AUC: 0.786)

アルブミン尿 (AUC: 0.689)

尿中マーカー: L-FABP (AUC: 0.664), MCP-1 (AUC: 0.618), AGT (AUC: 0.618), CTGF (AUC: 0.521), CollagenIV (AUC: 0.664)

2: 流路型免疫分析チップ(名古屋大学工学部渡慶次学准教授)を用いた、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(CCN2, Collagen IV, AGT, MCP-1, L-FABP)の確立: 尿サンプルに最適化した測定条件の検証中 (平成21年度~平成23年度)

3: CCN2, Collagen IV, AGT, MCP-1, L-FABPのデータを用いたパネルモデルの作成 (平成23年度)

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各個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。各個研究により網羅的に検索されたバイオマーカー群及び山本格教授のプロテオーム解析から有望な尿マーカーを選定し、最終的には10種類以下のマーカー候補に絞り込む。

糖尿病性腎症に対する新規治療法の開発

久留米大学医学部内科学講座 腎臓内科部門 奥田 誠也

糖尿病性腎症新規治療薬の開発研究として、レスベラトロール、ケモカイン受容体(CCR2)阻害薬、GLP-1受容体作動薬、AGEs-DNA aptamerの腎症への有用性を3年間に渡って検討した。これらは、糖尿病性腎症に対する創薬の実現に向けた基盤的結果であり、臨床応用という最終目標を達成するための重要な研究となった。

カロリー制限模倣薬、レスベラトロールによる糖尿病腎症の改善効果

金沢医科大学糖尿病・内分泌内科

古家大祐

腎機能は、30歳を境にしてエージングにより年々低下の一途を辿る。また、わが国の新規に慢性透析療法に導入される患者は、55歳以降に急増する傾向にある。特に、糖尿病を原疾患とする新規透析導入率は1998年から第1位となり、未だに増加しているのが現状である。したがって、エージングによる腎機能低下阻止、および糖尿病による腎機能低下阻止が急務である。

ストレプトゾトシン誘発1型糖尿病ラットにおける腎機能障害である蛋白尿の増加と腎機能低下が、レスベラトロール投与によって改善されることが示されている。この腎保護効果は、レスベラトロールによる抗酸化作用によるものであると報告されている。我々は、2型糖尿病モデルマウスにおいて、同様の検討を行い、レスベラトロールには抗酸化作用を介した腎保護効果を発揮していることを見出した。この分子機構を検討したところ、レスベラトロールによるMn-SODのニトロチロシン化抑制であることが明らかとなった。この作用がSIRT1依存性か否かを、その指標としてAMPKの活性化、ミトコンドリアバイオジェネシスを検討したが、腎臓においてはレスベラトロールによるSIRT1活性化の関連は見出せなかった。

そこで、カロリー制限は、2型糖尿病モデルラットにおいてどのような分子機構で腎障害を改善するのかを検討した。すると、カロリー制限によってSIRT1-オートファジー機構の維持を介してミトコンドリア形態の制御とともに腎障害が改善されることを見出した。したがって、新たな糖尿病腎症の治療戦略として、虚血、酸化ストレス、ERストレスによって傷害されやすい近位尿細管細胞のオートファジー機能維持が重要であることが示唆された。如何に飽食の時代に、栄養応答シグナルを制御できるかが今後の課題である。

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

金沢大学医薬保健研究域医学系血液情報統御学

原 章規, 和田 隆志

臓器線維化と密接に関連する骨髄由来細胞, CD45/type 1 collagen (Col1)二重陽性 (CD45+/Col1+)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。本年度は, CCR2を介したCD45+/Col1+細胞の制御による2型糖尿病性腎症の治療の可能性を検討した。

2型糖尿病モデルマウス(db/db)におけるCCR2阻害薬の腎組織所見および尿中アルブミン排泄量に対する有効性を検討した。腎病理学的には糸球体硬化・間質線維化の半定量的評価に加えて, CD45/Col1二重陽性細胞およびマクロファージ数を検討した。

CCR2阻害薬投与群では非投与群に比較して, 腎における1型コラーゲンおよびTGF- β 1の低下を伴い糸球体硬化率および間質線維化が改善した。CD45+/Col1+細胞は主に腎間質に認められ, そ

の数は CCR2 阻害薬投与群で減少した。また、CCR2 阻害薬投与群では、CCL2/MCP-1 発現の低下とともに糸球体・間質におけるマクロファージ浸潤が減少した。さらに、CCR2 阻害薬投与群では非投与群に比較して、尿中アルブミン排泄量が減少した。

以上より、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た。そこで、2 型糖尿病性腎症の患者に対する CCR2 阻害薬の有効性を検討する臨床試験 (UMIN00004779) を申請した。本試験のデザインは、従来治療群と CCR2 阻害薬を追加した群において、腎機能および尿中アルブミン排泄量を比較検討する探索的試験である。本年 1 月より症例登録が進行中である。

糖尿病性腎症におけるメタロチオネインの発現の検討

糖尿病性腎症に対する GLP-1 受容体アゴニストの有効性の検討

岡山大学病院新医療研究開発センター、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・糖尿病性腎症治療学講座

四方賢一、小寺 亮、小川大輔、榎野博史

我々は糖尿病性腎症の成因に炎症が関与することを明らかにし、抗炎症作用を持つ様々な薬剤の腎保護効果を明らかにしてきた。本研究では、

1) 新しい糖尿病治療薬である GLP-1 受容体作動薬と、2) PPAR- δ アゴニストの抗炎症作用を介した腎保護効果を、糖尿病モデル動物を用いて検証して、腎症治療薬としての有用性を明らかにする。
3) メタロチオネインは、金属結合性のタンパク質であり、必須微量元素の恒常性維持あるいは重金属元素の解毒の役割を果たすとともに、強力な抗酸化性タンパク質としても注目されている。糖尿病ラットの腎臓におけるメタロチオネインの発現を明らかにすることにより、糖尿病性腎症における生体防御機構を解明し、腎症に対する新しい治療法を開発する。

1) 糖尿病性腎症に対する GLP-1 受容体アゴニストの有効性の検討

GLP-1 受容体アゴニストである exenatide が、糖尿病ラットに対して、血糖降下作用および降圧作用とは独立した抗炎症作用と抗酸化作用によって腎保護効果を示すことが明らかになった。(Kodera R et al. Diabetologia 54, 965-78, 2010)

2) 糖尿病性腎症における PPAR- δ アゴニストの有効性の検討

PPAR δ アゴニストが、糖尿病ラットに対して、Bcl-6/MCP-1 を介して炎症を抑制することにより、腎保護作用を示すことが示された。(Matsushita Y et al. Diabetes. 60:960-968, 2011)

3) 糖尿病性腎症におけるメタロチオネインの発現の検討

糖尿病ラットでは、メタロチオネインの主要アイソフォームである MT 1 と-2 (MT 1/-2) が、近位尿細管上皮細胞に発現が誘導された。メタロチオネインは抗酸化物質として腎保護的に働くことが示唆され、糖尿病性腎症に対する新規治療ターゲットとなる可能性がある。(Ogawa D, et. al. Exp Diabetes Res. 2011;2011:534872)

AGEs-DNA aptamer による糖尿病性腎症進展抑制の可能性

久留米大学医学部内科学講座腎臓内科部門

奥田誠也・深水 圭

AGEs とその受容体である RAGE の発現調節は糖尿病性腎症の発症進展に重要であるが、現在までいくつかが AGE 阻害剤の報告はあるものの、臨床応用されるまでには至っていない。

近年タンパク質などの標的分子に特異的に結合する核酸である DNA-aptamer が抗体医薬の次世代分子標的薬として注目されている。すでに加齢黄斑変性症の治療薬として VEGF-aptamer が臨床応用されており、その医薬品としての実用性が証明された。

そこで我々は AGE と特異的に、かつ強力に結合する AGEs-DNA aptamer を SELEX 法により作製し、AGEs-DNA aptamer の糖尿病性腎症の発症進展抑制効果について、2 型糖尿病モデルマウスを用いて検討した。

8 週齢の自然発症 2 型糖尿病モデルマウス (KKAy/Ta) に control-aptamer (Ctrl-A) と AGEs-aptamer (AGE-A) を、浸透圧ポンプを用いて腹腔内に持続投与し、24 週齢の時点での体重、血圧、血糖、腎機能、尿中アルブミン排泄、組織学的変化、酸化ストレス (尿中 8-OHdG) について検討した。また腎臓での AGEs の発現に関して免疫染色にて検討した。

AGE-A 群は Ctrl-A 群と比較して体重、血圧、血糖に有意差は認めなかったが、AGE-A 群は Ctrl-A 群と比べて尿中アルブミン排泄を有意に改善した。更に、AGE-A 群は、Ctrl-A と比較し腎重量の減少を認め、組織所見におけるメサンギウム基質の増加、糸球体硬化、糸球体肥大を有意に改善した。また AGE-A 群では Ctrl-A 群に比べて AGEs の糸球体への沈着が有意に抑制されていた。尿中酸化ストレスマーカーである 8-OHdG も AGE-A 群で有意に改善していた。

以上より、2 型糖尿病マウスにおける糖尿病性腎症の進展は AGEs-DNA aptamer の投与によって完全に抑制されることが明らかとなった。今回の結果は臨床応用への第一歩であり、今後のさらなる検討により創薬を実現していきたい。

今後の予定

本年度は、3年計画の最終年度になります。そこで

1. 単年度の報告書に加えて、3年間のまとめの報告書の計2枚が必要になります。具体的な成果を盛り込んだ内容で報告書の作成をお願い致します。

具体的な日程および内容は以下の通りです。

1. 研究成果発表会（1月29日）のための要旨作成および記録集作成のための資料作成
締め切り；平成24年1月20日

内容；各分科会ごとのまとめ（3年分の報告をお願いします。）

成果の概要と成果の詳細を研究課題ごとにまとめてください。

なお、資料のうち、知的財産権上、記録集での公表に問題のある箇所につきましては、事前に削除戴いた資料を作成ください。

- 研究課題名
- 分担研究者・研究協力者(氏名・所属・役割分担)
- 背景・目的
- 方法
- 結果
- 考察

1200 字程度の文章で具体的に記載、重要な図表とその簡潔な解説文

当初の計画，進捗状況，3年間の成果を具体的に記載ください。できれば重要な図表や簡潔な解説文も挿入いただければと思います。

2. 平成23年度および3年間の報告書作成に向けた原稿

締め切り；平成24年1月20日

内容；各分担研究者・協力研究者ごとに作成

今年は、平成23年度の単年度と3年間のまとめの両方が必要です。よろしくお願ひします。

研究班の活動に沿った成果の概要

字数制限なし

3. 会計報告

締め切り；平成24年3月18日

その他のお願い

- ① 研究分担金は必ず年度内に使用を終えてください
- ② 本研究費（の一部）により得られた研究成果の書籍刊行，雑誌への掲載，論文発表等については，本研究費補助金を受け実施した研究であることを（謝辞）を必ず明記してください。

This study was supported in part by a Grant-in-Aid for Diabetic Nephropathy Research, from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.

本研究は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」の支援を受けた。

今後のスケジュール (平成 23 年度 和田班)

提出期限	内 容
平成 23 年 11 月 30 日 (水) 予定	● 平成 24 年度新規申請について (学内締切: 12 月上旬) (厚労省最終締切 12 月 20 日)
平成 24 年 1 月 20 日 (金)	● 研究成果発表会 (1 月 29 日) のための要旨作成および 記録集作成のための資料作成 <u>各分科会ごと</u>
平成 24 年 1 月 20 日 (金)	● 研究報告書 (平成 23 年度および 3 年間総合) 研究成果の刊行に関する一覧表、論文別刷り P D F <u>各分担研究者・協力研究者ごと</u>
平成 24 年 3 月 18 日 (日) 郵送 必着	● 平成 23 年度経理報告書

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**

「進行性腎障害に関する調査研究」

「戦略研究（腎疾患重症化予防のための戦略研究）」

**「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**

研究成果発表会議

平成 24 年 1 月 29 日（日曜日）
於 東京コンファレンスセンター・品川

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
研究成果発表会議

平成 24 年 1 月 29 日（日曜日）
於 東京コンファレンスセンター・品川

10:00~10:10 挨拶 松尾清一（名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科）
榎野博史（日本腎臓学会理事長）

10:10~15:15 「進行性腎障害に関する調査研究」 研究成果発表

10:10~10:50 疫学・疾患登録分科会

横山 仁 渡辺 毅 長田 道夫

10:50~11:30 IgA 腎症分科会

川村 哲也 鈴木 祐介 城 謙輔

11:30~12:10 急速進行性糸球体腎炎分科会 山縣 邦弘 杉山 齊

12:10~13:00 食事

13:00~13:40 難治性ネフローゼ症候群分科会

今井 圓裕 南学 正臣

13:40~14:20 多発性嚢胞腎分科会

堀江 重郎 奴田原 紀久雄

14:20~14:40 診療ガイドライン作成分科会

木村 健二郎 湯澤 由紀夫

有村 義宏 西 慎一 堀江 重郎

14:40~14:55 生体試料活用分科会

成田 一衛

14:55~15:10 病因・病態解明分科会

猪阪 善隆

15:10~15:15 総括

松尾 清一

15:15~15:20 事務局連絡

15:20~15:30 休憩

15:30~16:00 「戦略研究（腎疾患重症化予防のための戦略研究）」 研究成果発表

15:30~15:35 班長挨拶

山縣 邦弘

15:35~15:50 介入研究の現状と今後

斎藤 知栄

15:50~16:00 栄養ケアステーションの活動状況

石川 祐一

16:00~16:35 「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

- | | | |
|-------------|------------------------------|--------|
| 16:00~16:05 | 班長挨拶 | 今井 圓 裕 |
| 16:05~16:15 | 新しいGFR推算式 | 堀尾 勝 |
| 16:15~16:25 | CKD発症の地域差の研究 | 井関 邦 敏 |
| 16:25~16:35 | 腎機能低下患者のヨード系造影剤の使用に関するガイドライン | 大野 岩 男 |

16:35~17:20 「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

- | | | |
|-------------|------------------------|--------|
| 16:35~16:40 | 班長挨拶 | 和田 隆 志 |
| 16:40~16:50 | 糖尿病性腎症の病期分類と病態解析 | 羽田 勝 計 |
| 16:50~17:00 | 糖尿病性腎症レジストリー | 古市 賢 吾 |
| 17:00~17:10 | 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 |
| 17:10~17:20 | 糖尿病性腎症の新規治療法の開発 | 奥田 誠 也 |

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

「進行性腎障害に関する調査研究」

疫学・疾患登録分科会

【研究課題名】 高齢者腎臓病の調査研究：腎生検レジストリ（J-RBR）を用いた検討及び疫学調査

【研究分担者・研究協力者】

研究分担者 横山 仁 金沢医科大学（疾患登録調査）、長田道夫・筑波大学（腎病理診断調査）
渡辺 毅 福島県立医科大学（疫学調査）

研究協力者 疾患登録 腎病理診断調査：佐藤 博 東北大学、他42名
疫学調査 旭 浩一 福島県立医科大学、他2名

【背景・目的】 わが国では65歳以上の高齢化率は上昇しつつある。2009年には22.8%を記録し、2025年には30%になると予測されており、今後も高齢者の腎臓病が増加することが予測される。しかし、わが国における高齢者腎臓病の実態は未だ不明な点が多い。今回、腎生検レジストリー（以下、J-RBR）およびアンケートを用いて、高齢者腎臓病の臨床病理学的背景と重点疾患を調査した。

【方法】 腎臓病総合レジストリーに2007年より2011年11月までに登録された14,760例よりJ-RBR登録12,705例を抽出した。この内20歳以上の腎移植を除いた成人10,218例を対象に、高齢者（65歳以上）と非高齢成人（65歳未満）を比較検討した。さらに重点疾患の疫学調査を実施した。

【結果】 全体の登録例において高齢者は、2,802例（27.4%）であり、病因分類では、非高齢成人よりIgA腎症を除く原発性疾患（34.5%）、ANCA陽性腎炎（11.7%）、糖尿病性腎症（7.7%）、高血圧性腎症（6.2%）、アミロイド腎（3.9%）の比率が高かった。重点疾患では、高齢者はネフローゼ症候群2,753例中1,160例（42.4%）、急速進行性腎炎症候群（以下、RPGN）732例中432例（59.0%）、IgA腎症3,109例中293例（9.4%）を占めていた。高齢者ネフローゼ症候群では、IgA腎症を含む一次性が61.9%（膜性腎症36.5%、微小変化型13.4%）であり、次いで糖尿病性腎症（9.9%）、アミロイド腎（7.6%）と難治性疾患の比率が高かった。臨床的には、非高齢成人と比較して尿蛋白・クレアチニン比（g/gCr）と収縮期血圧が高かった。高齢者RPGNでは、ANCA陽性腎炎が58.8%（その他・全身性も加えると76.2%）であり、非高齢成人と血尿は同程度であったが、尿蛋白量（高齢者1.69 vs. 非高齢成人2.2g/日、 $p<0.001$ ）および血清クレアチニン値（高齢者3.35 vs. 非高齢成人3.87mg/dL、 $p<0.001$ ）が低かった。一方、高齢者IgA腎症では、男（64.5%）、ネフローゼ症候群（9.2%）およびRPGN（6.8%）の比率が増加するとともに一日蛋白尿1.0g以上が64.7%を占めた。さらに、高齢者の尿蛋白指標を尿蛋白・クレアチニン比（A）と一日尿蛋白量（B）との間の比（A/B）で見ると、20歳～60歳未満では、各年齢層で1.26～1.29であったものが、60歳台1.46、70歳台1.61、80歳以後1.90とその乖離が拡大した（Kruskal Wallis 検定、 $p<0.001$ ）。

【考察】 高齢者の腎生検は、非高齢成人に比して、より重度例に実施されていることが明らかとなった。さらに、尿蛋白の評価における尿蛋白・クレアチニン比と一日尿蛋白量の乖離について、尿中クレアチニン量の低下およびネフロン数低下による影響がいずれにもあるが、高齢者は、より糸球体係蹄障害が進行した状態であることを示唆する。また、高齢者における重点疾患の実態を把握する事により今後、高齢者腎臓病の早期発見・治療を念頭に置いた腎疾患診断・診療指針を検討する必要があるものと考えられる。