

プログラム・抄録集

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 21 年度 第 1 回班会議

プログラム

日時：平成 21 年 4 月 11 日（土）12：00～14：00
場所：東京国際フォーラム G506

研究代表者 和田 隆志

第 1 回全体会議 議事

厚生労働科学研究費補助金 (H21-腎疾患-一般-002)
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) 本班の研究目的と期待される成果について
- 2) 全体研究 (糖尿病性腎症のレジストリー作成) について
- 3) 各分科会での 3 年間の研究目的について
- 4) 本年度の目標と研究計画
- 5) 各研究の予算と使途について
- 6) その他

研究目的

- ① 糖尿病性腎症の実態把握のための症例登録システム（レジストリー）を整備し、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
- ② 臨床的に有用なバイオマーカーの検証と臨床的意義の確立をめざすこと
- ③ 新規治療法の臨床開発を目指した検討を行うこと
- ④ 糖尿病性腎症の病期分類、治療ガイドライン改訂にむけた提言を行うことを研究目的とする

期待される成果

*糖尿病性腎症の予後改善、寛解につながることを本研究の最終的な目標とする

*全体研究

糖尿病性腎症レジストリーの構築と運用を開始し、病態解明、バイオマーカー開発、治療法確立への検討が可能で、必要なサンプルもそろったコホートを形成し長期観察の基盤を形成する

* 糖尿病性腎症の病期分類ならびに病態の解析

病期分類、生活指導・食事療法ガイドラインの改訂にむけた基礎的データを検討・提供し、将来の改訂にむけた提言を行う。

* 糖尿病性腎症の評価のためのバイオマーカー開発

バイオマーカー等の数値を具体的に入れた新たな病期分類にむけて、基礎的データを提供し改訂にむけた提言を行うこと

（検体採取条件、保存法の統一にむけた提言を行うこと？）

*糖尿病性腎症の新規治療法の開発

新規治療法の開発を進め、新規治療法の臨床的有用性に関わる前臨床・臨床研究の準備等につなげる。

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 21 年度 第 2 回班会議

プログラム

抄録集

日時：平成 21 年 6 月 3 日（水） 8：40～10：40
場所：パシフィコ横浜 会議センター 2 階 「211」

研究代表者 和田 隆 志

ご発表時間

分科会報告：20分

研究報告：3分

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

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 21 年度 第 2 回班会議 プログラム
平成 21 年 6 月 3 日 (水)

1. 研究班の活動報告 8 : 40～8 : 50
研究代表者 和田 隆志

 2. 研究報告
 - I. 全体研究：糖尿病性腎症レジストリー構築 8 : 50～9 : 10
古市 賢吾

 - II. 「糖尿病性腎症の病期分類ならびに病態の解析」分科会 9 : 10～9 : 30
分科会報告
分科会長 羽田 勝計

 - 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 9 : 30～9 : 50
分科会報告
分科会長 湯澤 由紀夫

 - IV. 「糖尿病性腎症の新規治療法の開発」分科会 9 : 50～10 : 10
分科会報告
分科会長 奥田 誠也

 3. 事務連絡 10 : 10～10 : 15

 4. 各分科会での討議 (随時) 10 : 15～10 : 40
- 「糖尿病性腎症の病期分類ならびに病態の解析」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」分科会
 - 「糖尿病性腎症の新規治療法の開発」分科会

抄 録 集

糖尿病性腎症のレジストリー作成

全体研究

糖尿病性腎症に対する有効な治療法の確立のためには、糖尿病性腎症の詳細な病態把握が不可欠である。そのために、本年度より糖尿病性腎症症例のレジストリー（前向きコホート）を作成し運用する。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したものとする。また、レジストリーに連携したサンプル収集に関しては、本年度は倫理面の検討やシステム面の検討をすすめ、順次各分科会や他の研究班等と連携してサンプル収集を行う事を考慮する。以上のように、非腎生検例、早期腎症を含む糖尿病性腎症レジストリーの構築と運用を行い、糖尿病性腎症の臨床・研究の基盤を整備する。

なお、本研究においては、検体およびデータの二次利用に関して、十分な注意を払いながら行う事とする。

糖尿病性腎症の病期分類ならびに病態の解析

羽田 勝計¹, 榎野 博史², 草野 英二³, 鈴木 芳樹⁴, 加藤 哲夫⁵

¹旭川医科大学内科学講座病態代謝内科学分野, ²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, ³自治医科大学内科学講座腎臓内科学部門, ⁴新潟大学保健管理センター, ⁵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

増え続ける糖尿病患者数を背景とした糖尿病性腎症例数の増加は、社会的な大きな問題であり医学的に取り組むべき重要な課題である。

本分科会では、事前登録者の前向きコホート研究を行い、病期分類、生活指導・食事療法ガイドラインの改訂にむけた検討を行うための基礎的データを作製する。初年度は事前登録者の前向きコホートを作製し、症例の集積を行う。このコホートから得られるデータを基礎に、次年度以降糖尿病性腎症例における病期、病態解析、腎症進行および合併症の危険度、予後調査を行う。

特に、現在のアルブミン尿および蛋白尿で分類する糖尿病性腎症の病期分類と GFR を基準に分類する CKD 分類の整合性あるいは特異性を明らかにして、新たな糖尿病性腎症の病期分類への提言を行う。具体的には CKD 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、および CKD ステージ 1、2 で顕性蛋白尿例の予後と合併症に着いて検討等を行う予定である。

抄録 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 由紀夫¹, 安部 秀斉², 篁 俊成³

¹名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学講座腎臓内科学, ²徳島大学医学部・歯学部附属病院検査部, ³金沢大学医薬保健研究域医学系恒常性制御学

平成 21 年度 活動計画

最終目標： 糖尿病性腎症の病態解明、定量的な“病態・病期の診断法”および“予後推定法”の構築に向けた、尿中バイオマーカー候補物質に関する基礎データの収集・分析およびパネル化モデルの提唱

1. 全体研究：バイオマーカー開発用ゴールドスタンダードサンプルグループの構築：

糖尿病性腎症の各病態・病期における臨床的注釈が完備された尿サンプルを収集（目標サンプル数：500）

このプロジェクトは和田班の全体計画に含まれるため、班長と連携して進める

（尿バイオマーカー委員会との連携・既存サンプルの2次利用の問題）

将来的には、バイオマーカーの個別研究のバリデーションにも利用する

2. 個別研究

1) ジェノミクス技術によるインスリン抵抗性関連因子の同定と評価（篁先生）

血管合併症を予知する遺伝子プロファイルを抽出

2) 尿中エクソソームタンパク群の同定とその測定系の確立（安部先生）

既存のマーカーの検証と podocyte 由来エクソソームの解析

3) 尿メタボローム解析（湯澤）

各病期における尿中メタボロームプロファイルから既知バイオマーカーがフォローできない分子イベントを炙り出す

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

久留米大学医学部内科学講座腎臓内科部門

奥田 誠也

Advanced glycation end products (AGEs) は、糖尿病における長期間の高血糖状態において、糖と蛋白が非酵素的に反応し生成される糖化最終産物である。近年、AGEs の蓄積や生物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、多くの論文がその治療のターゲットとしての重要性を支持している。現に我々がメサンギウム細胞を用いて検討した結果では、AGE は RAGE を介して細胞内酸化ストレスを増強させ、Angiotensin II, TGF- β を産生し、後の糸球体硬化に関与することを突き止めた (Fukami et al. *Kidney Int* 66, 2137-47, 2004)。これまでも、AGE をターゲットとした薬剤の開発は行われてきた。事実ピリドキサミンなどの AGE 形成抑制剤、ALT-711 などの crosslink breaker により糖尿病由来の腎障害進展が抑制されたとの報告があるが、臨床の場で使用されていないのが現状である。

近年、我々は AGE と特異的に、かつ協力を結合する AGEs-DNA aptamer を作製した (*Microvas Res* 2007, 74, 65-69)。さらにこの AGEs-DNA aptamer により AGEs による pericyte の apoptosis を有意に抑制することを報告した。DNA アプタマーは標的蛋白との親和性が高く、毒性が強く免疫原性が低い蛋白に対しても応用でき、抗体に比べて安価に大量に調整できることから、次世代のバイオ医薬品として注目されている。本研究は、AGE-アプタマーを糖尿病モデル動物に投与して、アプタマー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しようとするものである。

糖尿病性腎症に対する新規治療法の開発

SIRT1 をターゲットとした新たな糖尿病性腎症に対する創薬研究

金沢医科大学内分泌代謝制御学

古家 大祐

摂取エネルギー制限によって健康長寿が得られるのは、SIRT1 の活性化を介する恒常性の保持、特に腎機能低下阻止によるものであるとの仮説を立てた (図 1、図 2)。そこで、40% 摂取エネルギー制限と SIRT1 活性化薬であるレスベラトロール投与によって、糖尿病性腎症が改善するか否かを検討した (図 3)。CR により高血糖は正常に改善、一方、レスベラトロールによる血糖改善作用は軽度の改善にとどまっていたが、レスベラトロールは CR と同様に酸化ストレス (図 4)、尿アルブミン排泄 (図 5)、メサンギウム領域の拡大 (図 6) を改善した。以上の結果から、SIRT1 をターゲットとした糖尿病性腎症に対する新たな治療薬の可能性が示唆された (図 7)。

糖尿病性腎症に対する新規治療法の開発

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

原 章規¹, 和田 隆志²

¹金沢大学附属病院腎臓内科, ²金沢大学医薬保健研究域医学系血液情報統御学
同附属病院腎臓内科

糖尿病性腎症の成因に炎症(microinflammation)が関与することが判明しつつある。病理学的には、単球・マクロファージに代表される炎症・免疫担当細胞の浸潤を認めることを特徴とする。一方、我々は臓器線維化と密接に関連する新規骨髄由来細胞、fibrocyte がケモカイン・ケモカイン受容体を介して腎線維化に関与することを報告した。代表的なケモカイン・ケモカイン受容体である MCP-1/CCR2 を分子標的とする中和抗体やアンタゴニストを用いたこれまでの基礎的検討から、腎臓病の進展における MCP-1/CCR2 の重要性とその治療への可能性が注目されている。さらに我々の検討により、fibrocyte 上に CCR2 が発現することを確認している。

そこで本研究では、糖尿病性腎症モデルマウスを用いて、CCR2 阻害剤の作用機序とその有効性につき検討する。この際、CCR2 阻害剤の標的細胞として、単球・マクロファージならびに fibrocyte に着目している。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を探り、将来の臨床応用・試験を視野に入れた基礎的な検討を行うことを目的とする。

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 21 年度 第 3 回班会議

プログラム

日時：平成 21 年 12 月 6 日（日）14：30～16：00
場所：ベルサール神田 Room4

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 21 年度 第 3 回班会議 プログラム
平成 21 年 12 月 6 日 (日)

1. 研究班の活動報告 14 : 30～14 : 40
研究代表者 和田 隆志

2. 研究報告と活動計画
 - I. 「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
分科会報告 14 : 40～14 : 55
分科会長 湯澤 由紀夫

 - II. 「糖尿病性腎症の新規治療法の開発」分科会
分科会報告 14 : 55～15 : 10
分科会長 奥田 誠也

 - III. 全体研究：糖尿病性腎症レジストリー構築 15 : 10～15 : 25
古市 賢吾

 - IV. 「糖尿病性腎症の病期分類ならびに病態の解析」分科会
分科会報告 15 : 25～15 : 55
分科会長 羽田 勝計

3. 事務連絡
1月の成果発表会および今後の予定

1) 当研究班の全体目標

- ①糖尿病性腎症のレジストリーの構築と推進
- ②病期分類の改訂にむけた取り組み
- ③バイオマーカー、新規治療法の開発

2) 当研究班の活動と今後の予定

<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
JDN-CS の倫理委員会への申請と症例登録

初年度；腎臓病総合レジストリーを用いた二次研究としての尿検体収集を伴った
糖尿病性腎症レジストリーの構築

2年目；レジストリーへの登録を促進

3年目；登録症例を用いた解析

<各分科会>

1. 糖尿病性腎症の病期分類ならびに病態の解析

最終目標；各コホートの基礎的データを検討・提供し、病期分類の改訂にむけた提言を行う。

初年度；倫理委員会への申請と症例登録（継続）

既存のコホートを用いたメタ解析および前向き症例登録に向けたプロトコールの作成

2年目；既存のコホートを用いたメタ解析とその評価

3年目；前向き症例登録も含めた解析ならびに提言

2. 糖尿病性腎症の評価のためのバイオマーカー開発

最終目標；バイオマーカー等の数値を具体的に入れた新たな病期分類を作製することに寄与する基礎的データを提供し改訂にむけた提言を行う。

初年度；各個研究によるシーズの検討

2年目；シーズの選択ならびに、班としての解析推進

3年目；バイオマーカーの提言に向けた検証と提言

3. 糖尿病性腎症の新規治療法の開発

新規治療法の開発を進め、新規治療法の臨床的有用性に関わる前臨床・臨床研究の準備等につなげる。

初年度；各個研究によるシーズの検討

2年目 } シーズの選択と検証

3年目 } 前臨床研究の推進

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¹, 安部 秀斉², 篁 俊成³

¹名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学講座腎臓内科学, ²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, ³金沢大学医薬保健研究域医学系恒常性制御学

1. 研究の目的、必要性及び特色・独創的な点

次年度では、初年度に引き続きトランスクリプトーム解析（金沢大学）、尿中エクソソームを用いた podocyte 関連タンパク解析（徳島大学）、メタボローム解析（名古屋大学）などの解析作業を推進して、本分科会の最終目標に合致するバイオマーカー候補を選出する。併せて、バイオマーカー診断法の実用化を踏まえて、採取が容易な尿・血清中の複数バイオマーカーのパネル化による診断能の向上や微小化学分析システム等を応用した簡便・高精度・高再現性なバイオマーカー測定装置の開発可能性についても検討する。

2. 期待される成果

これまで有効な診断法が無かった糖尿病性腎症に対して、最新の一斉分析技術を体系的に採用したことで、従来法よりも低コスト・短時間でバイオマーカー等の数値を具体的に入れた新たな病期分類を作製することに寄与する基礎データを提供することができる。その結果、日本人患者に最適化した診断法の開発および診断基準改訂に向けた提言が期待できる。その結果、早期診断・早期治療介入が現実的になり、国民の健康向上や医療費抑制に貢献できる。

3. 当初の研究計画に照らした本研究事業の進捗状況

トランスクリプトーム解析では、2型糖尿病患者の末梢血単核球(PBMC)に発現する遺伝子発現プロファイルが糖尿病に伴う病態を反映すること(BBRC 2007、Diabetes *in press*)を示した。この系を用いて、糖尿病腎症の病態と関連したPBMC発現遺伝子プロファイルと代謝パスウェイを探索予定である。尿中エクソソーム解析では正常および腎機能低下を伴わない蛋白尿では検出されず、糖尿病性腎症において検出される候補タンパクを同定した。メタボローム解析では、尿中代謝産物の一斉解析に着手し、病態別および病期別代謝産物プロファイルの作製が進行中である。

糖尿病性腎症に対する新規治療法の開発

奥田 誠也

久留米大学医学部内科学講座 腎臓内科部門

糖尿病性新規治療薬として、カロリー制限模倣薬（スベラトロール）、ケモカイン受容体(CCR2)阻害薬、AGE-DNA aptamer について、研究の目的、期待される成果、進捗状況についてそれぞれについて記載する。

1) 糖尿病性腎症におけるカロリー制限およびその模倣薬の検討（金沢医科大学、古屋大祐）

1. 研究の目的

カロリー制限は線虫からサルを含む哺乳類にいたるまで多くの生物種において寿命延長をもたらすこと、さらに哺乳類においては動脈硬化、悪性疾患などの発症予防効果を有することが知られている。そこで、我々はカロリー制限およびその模倣薬により、糖尿病性腎症に対する効果を検証することを目的とした。

2. 期待される成果

本研究成果は、新規治療薬の開発につながりわが国の医療に多大な貢献をするものと信じている。

3. 進捗状況

既に、軽度のカロリーあるいはその模倣薬であるレスベラトロールによって、糖尿病腎症モデルラットの腎障害が改善されることを見出ししており、今後はその分子機構の解明と新たな標的分子の同定を目指している。

2) 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、和田隆志）

1. 研究の目的

臓器線維化と密接に関連する骨髄由来細胞，fibrocyte 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 fibrocyte ならびにマクロファージの制御による糖尿病性腎症の治療の可能性を検討する。

2. 期待される成果

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

3. 進捗状況

マウス糖尿病性腎症モデルにおいて CCR2 阻害薬を投与した結果，腎内 fibrocyte およびマクロファージ数が減少した。臨床的には腎機能およびアルブミン尿に改善傾向を認めた。

現在は同薬剤の前臨床試験への応用を検討している。

3) 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、奥田誠也)

1. 研究の目的

AGEs-aptamer の投与により、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

AGE-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

AGE-aptamer を作成した。直接腹腔内に aptamer を投与すると、極度の下痢が生じたため、現在浸透圧ポンプを使用し投与を行っている。その結果、下痢はおきていない。また、血中におけるアプタマーの測定を PCR にて確認中である。さらに、RPTEC を使用した vitro の実験も同時進行している。