

201223003A

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等克服研究事業  
(腎疾患対策研究事業)

糖尿病性腎症ならびに腎硬化症の診療水準向上と  
重症化防止にむけた調査・研究(H24-難治等(腎)-一般-001)

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 和田 隆 志

平成 25 (2013) 年 3 月

## 目次

### I. 総括研究報告

糖尿病性腎症ならびに腎硬化症の診療水準向上と重症化防止にむけた調査・研究…… 1

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

### II. 全体研究報告

#### 【全体研究：糖尿病性腎症症例のレジストリーの運用】

1. 尿検体収集を伴った糖尿病性腎症レジストリーの運用 …………… 17

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

### III. 分担研究報告

#### 【研究推進管理委員会】

1. 糖尿病性腎症ならびに腎硬化症の診療水準向上と重症化防止にむけた調査・研究 … 23

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

#### 【分科会：診療水準向上にむけた重症度評価法の開発】

1. 糖尿病性腎症ならびに腎硬化症の診療水準向上と重症化防止にむけた調査・研究 … 27

湯澤 由紀夫 藤田保健衛生大学医学部腎内科学

2. 糖尿病性腎症ならびに腎硬化症の予後と臨床像・腎組織像との関係を

明らかにする研究 …………… 33

佐藤 博 東北大学大学院薬学研究科臨床薬学分野

3. 糖尿病性腎症ならびに腎硬化症の診療水準向上と重症化防止に関する研究 ……… 35

鈴木 芳樹 新潟大学保健管理センター

4. 2型糖尿病患者における腎機能低下・心血管疾患発症の予測因子としての

尿中 L-FABP の有用性に関する研究 …………… 37

荒木 信一 滋賀医科大学 糖尿病・腎臓・神経内科

5. 糖尿病性腎症の地域格差に関する研究 …………… 39

井関 邦敏 琉球大学医学部附属病院血液浄化療法部

|                                                           |     |
|-----------------------------------------------------------|-----|
| 6. 糖尿病性腎症糸球体障害と polar vasculosis 病変に関する研究 .....           | 42  |
| 西 慎一 神戸大学大学院医学研究科腎臓内科 腎・血液浄化センター                          |     |
| 7. 腎臓病総合レジストリーの構築とその解析：高齢者糖尿病性腎症と糖尿病<br>合併腎臓病 .....       | 45  |
| 横山 仁 金沢医科大学医学部腎臓内科学                                       |     |
| 【分科会：早期診断ならびに重症化防止のためのバイオマーカー開発】                          |     |
| 1. 「早期診断ならびに重症化防止のためのバイオマーカー開発」分科会全体研究<br>～多施設共同研究～ ..... | 51  |
| 木村 健二郎 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科                                 |     |
| 2. 糖尿病性腎症ならびに腎硬化症の診療水準向上と重症化防止にむけた調査・研究 ..                | 56  |
| 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<br>内科学              |     |
| 3. 糖尿病性腎症ならびに腎硬化症の診療水準向上と重症化防止にむけた調査・研究 ..                | 58  |
| 丸山 彰一 名古屋大学大学院医学系研究科病態内科講座野腎臓内科学                          |     |
| 4. ヒト糖尿病性腎症の腎組織における TLR4 内因性リガンド MRP8 の発現意義 .....         | 60  |
| 森 潔 京都大学大学院医学研究科内分泌代謝内科                                   |     |
| 5. 尿バイオマーカー探索のための尿中タンパク質の由来に関する研究 .....                   | 64  |
| 山本 格 新潟大学大学院医歯学総合研究科分野                                    |     |
| IV. 研究成果の刊行に関する一覧 .....                                   | 67  |
| V. 研究成果の刊行物・別刷 .....                                      | 69  |
| VI. プログラム・抄録集 .....                                       | 257 |

# 総括研究報告書

## 総括研究報告書

### 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パースライム研究部病態情報医学講座腎臓内科学分野  
今井 圓裕 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  
北村 博司 国立病院機構千葉東病院臨床研究センター腎病理研究部  
木村 健二郎 聖マリアンナ医科大学 腎臓・高血圧内科  
佐藤 博 東北大学大学院薬学研究科臨床薬学分野  
鈴木 芳樹 新潟大学保健管理センター  
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  
松尾 清一 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  
丸山 彰一 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  
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 滋賀医科大学内科学講座（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 福井大学医学部病態制御医学講座 腎臓病態内科学領域  
上杉 憲子 筑波大学医学医療科 腎血管病理  
上田 善彦 獨協医科大学越谷病院 病理部  
古家 大祐 金沢医科大学糖尿病・内分泌内科学  
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  
中山 昌明 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  
西 慎一 神戸大学大学院医学研究科腎臓内科学部門  
馬場園 哲也 東京女子医科大学糖尿病センター  
原 茂子 虎の門病院腎センター  
久野 敏 福岡大学医学部 病理学教室  
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 北里大学医学部内分泌代謝内科学  
山縣 邦弘 筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学  
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

## 研究要旨

新規透析導入の原疾患として糖尿病性腎症、腎硬化症が増加しており、これら疾患の予後改善が求められている。本研究では、糖尿病性腎症ならびに腎硬化症の予後改善にむけて、1)糖尿病性腎症レジストリーの拡充と解析、2)糖尿病性腎症、腎硬化症の重症度を反映する病理診断指針案の作成、3)バイオマーカーの臨床研究、基盤研究の推進を行い、診療水準向上、重症化予防を行った。本研究の全体研究として、尿検体収集を伴った糖尿病性腎症レジストリーを構築し、その拡充を進めてきた。本レジストリー

(JDN-CS)は日本腎臓学会が推進している腎臓病総合レジストリーシステムと関連し、平成24年12月末現在、574例(男性372例、女性202例、平均年齢64.8歳)が登録された。また、尿検体収集例は321例であった。さらに236例の経時データが登録された。今後も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。また、本年度は、レジストリー登録例の尿検体をバイオマーカーの validation に用い検討も行った。

さらに、本研究では糖尿病性腎症、腎硬化症の重症度を反映する病理診断指針案と臨床診断フローチャート案を作成することを目標としている。平成24年度に病理評価項目及びスコア案を決定した。各施設での倫理審査を現在行い、この評価項目を用いて両疾患の病理評価を行っている。これら診断基準を用い金沢大学の糖尿病性腎症30例、腎硬化症24例の検討を行ったところ腎機能や予後に関与する因子が確認された。さらに、validationのためバーチャルスライドを用いて、分担研究者、協力研究者間で再評価する。今後、より多くの症例での結果を用いて組織の評価を行うと共に、臨床情報と合わせて、最終的に腎予後と関連し、重症度を反映する病理診断基準案の作成と、診断のフローチャートを作成する。

本研究では、体外診断薬として公式に承認を受けている尿中L-FABP、アルブミンおよびNAGを用いて、CKDの早期診断および重症化防止に有用なバイオマーカーおよびその最適な組み合わせを検討している。初年度の平成24年度は、聖マリアンナ医科大学と金沢大学の患者情報および検体を用いて後ろ向きに検討した(n=294)。その結果、3つのマーカー共に腎機能とは相関が見られなかったが、CKDで有意に高値であった。さらに、糖尿病性腎症の評価のためのバイオマーカー開発の基盤研究を行った。尿メタボローム解析(名古屋大学)、尿エクソソーム解析(徳島大学)が進行している。前者では、すでに糖尿病性腎症を鑑別する19の血清代謝物を同定した。後者では、podocyte lossよりも早期に検出可能な腎機能低下予測マーカーを探索した。

## A. 研究目的

本邦における新規透析導入患者のうち、糖尿病性腎症が44.2%、高血圧、高齢化を背景とした腎硬化症が11.7%を占めている。したがって、両疾患の克服は国民の強い願いであり、医学的、社会的、医療経済ならびに厚生労働行政の喫緊の課題

である。本研究の最終目的は、糖尿病性腎症レジストリーの充実、糖尿病性腎症、腎硬化症の予後を反映する病理診断基準案、診断フローチャートの作成、バイオマーカー開発を通じて、診療水準向上から重症化予防、予後改善を目指すことである。

本研究では、1)糖尿病性腎症レジストリーの拡充と解析、2)糖尿病性腎症、腎硬化症の重症度を反映する病理診断指針案の作成、3)バイオマーカーの臨床研究、基盤研究の推進を行い、診療水準向上、重症化予防を行う。そして、最終的にこれら疾患の予後改善を目指す。平成24年度は、研究分担者10名、研究協力者12名とともに、日本腎臓学会、厚生労働省関連研究班と協調し、データベース推進、病理診断基準案作成にむけた評価項目決定とその検証、バイオマーカーの臨床研究の遂行を本研究の目的とした。

#### 全体研究：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、平成21年度より開始された「糖尿病性腎症例を対象とした予後、合併症、治療に関する観察研究（Japan Diabetic Nephropathy Cohort Study（JDN-CS））」の運用を引き継ぎ、日本腎臓学会の腎臓病総合レジストリーと密接に連携して、長期に利用可能なデータベースとして拡充・整備した。

本レジストリーは、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、尿検体の収集ならびに腎生検例が含まれることを特色としている。この臨床・病理所見ならびに尿検体を用いて、本邦の糖尿病性腎症の病態、予後を検討した。

#### 分科会：診療水準向上にむけた重症度評価法の開発

本分科会の目的は、糖尿病性腎症、腎硬化症の重症度を反映する病理診断基準案と臨床診断フローチャート案を作成することである。

本分科会ではこれらの背景を踏まえ、種々の臨床背景をもつ患者に対して、臨床必要であると判断され施行された、腎生検および各種検査結果を用い、糖尿病性腎症および腎硬化症の進展機序の解明と予後解析を行う。

糖尿病性腎症および腎硬化症の進展機序を明らかにすることは、その進展を阻止する上で有益である。さらに、患者の生命予後の改善、透析医療に費やされている莫大な医療費の削減を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。

#### 分科会：早期診断ならびに重症化防止のためのバイオマーカー開発

##### 1) 分科会全体研究

「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」を最終目標とする。CKDの早期診断および疾患進行・予後予測に有用なバイオマーカーの開発が必要である。

本研究は、すでに体外診断薬として公式に承認を受けているバイオマーカーを用いて、糖尿病性腎症および腎硬化症の早期診断および重症化防止に有用なバイオマーカーおよびその最適な組み合わせを見出すことを目的に計画した。

##### 2) 個別研究目的

##### ①メタボローム解析

オミクス解析法のひとつであるメタボローム解析は、生体試料中の全代謝物（メタボローム）の変化をバイアスをかけずに一斉測定する網羅的解析手法である。キャピラリー電気泳動装置＋質量分析機

(CE+MS) による細胞内の全イオン性代謝物 (～1k Da) を網羅的かつ高速に直接定量する手法を用いた。本研究において、上記方法により糖尿病性腎症例の血清を用いて感度と特異度に優れた糖尿病性腎症診断のための新規血清バイオマーカーを探索することを目的とする。

## ②エクソゾーム解析

糸球体上皮細胞であるポドサイトは高度に機能が分化しており、増殖能を有さないため、種々のストレスを受けると細胞機能が低下し、不可逆的な腎機能低下が重症化し、やがて腎不全へ至る。このポドサイト内における障害を非侵襲的かつ継続的に評価するマーカーを同定し、ポドサイト障害の分子病態の解析とともに、侵襲性の高い腎生検によらない、診断かつ予後予測に有用な尿中バイオマーカー測定法を樹立することを目的とする。

## B. 研究方法

本研究は班全体で行う全体研究と、研究班の目標にそった分担研究により構成される。

### 全体研究

#### 尿検体収集を伴った糖尿病性腎症レジストリーの運用

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、尿検体の収集ならびに腎生検例が含まれることを特色としている。この臨床・病理所見ならびに尿検体

を用いて、本邦の糖尿病性腎症の病態、予後を検討した。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、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。

### 分科会：診療水準向上にむけた重症度評価法の開発

本分科会では、主要評価項目 (プライマリーエンドポイント) は、糖尿病性腎症および腎硬化症の腎予後に関する臨床病理学的因子の特定とし、副次的評価項目 (セカンダリーエンドポイント) は、糖尿病性腎症および腎硬化症の心血管イベント、生命予後に関する臨床病理学的因子の特定

とした。糖尿病性腎症と腎硬化症の診断基準案を作成するために、糖尿病性腎症および腎硬化症の病理標本を収集する。最終的には、これら標本および臨床データから糖尿病性腎症および腎硬化症の病理診断基準案を作成すると共に、診断のためのフローチャートを作成する。

#### (倫理面への配慮)

本研究にあたっては、ヘルシンキ宣言および文部科学省・厚生労働省・経済産業省の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、厚生労働省の「臨床研究に関する倫理指針」および文部科学省の「疫学研究に関する倫理指針」を遵守している。

分担研究者は、臨床研究のプロトコールを作成し、各施設の臨床研究倫理委員会の承認を受けた。

分科会：早期診断ならびに重症化防止のためのバイオマーカー開発

#### 1) 分科会全体研究

対象患者：糖尿病性腎症および腎硬化症で通院していた外来患者で、すでに検体を保存し他の研究に用いることの同意を文書で得ている患者とした。今回の研究では、聖マリアンナ医科大学 244 例、金沢大学 50 例、合計 294 例を対象とした。

試験方法：後ろ向き研究

評価項目：1. 患者背景および過去に測定された臨床データ：年齢、性別、身長、体重、血圧、合併症、既往歴、現病歴、投薬歴、血液生化学検査：血清クレアチニン 2. 新たに測定する尿パラメーター：L-FABP、アルブミン（定量）、N-アセチルグルコサミニダーゼ（NAG）、尿クレアチニン

検体測定施設：株式会社エスアールエル・八王子ラボ\*で集中測定（\*ISO15189、CAPシステムの精度管理・品質保証体制の整っている施設）

#### (倫理面への配慮)

聖マリアンナ医科大学および金沢大学が提供する患者の尿および臨床情報は、生命倫理委員会で承認された臨床研究に参加された被験者のものである。患者に新たな介入は行わない。

#### 2) 個別研究

##### ①メタボローム解析

78 例の糖尿病性腎症患者（第 1 期 20 例、第 2 期 32 例、第 3 期以上 26 例）から血清を採取し、慶応義塾大学先端生命科学研究所のキャピラリー電気泳動時間飛行型質量分析 (CE-TOFMS) 装置を用いてメタボローム解析を行った。

#### (倫理面への配慮)

本研究は名古屋大学倫理委員会の承認を得ている（承認番号：1135）。十分なインフォームドコンセントを行った後に文書で同意を得て血清を採取し保存した。試料や臨床情報に関する個人識別情報は、連結可能匿名化を行い、個人識別情報管理者が厳重に管理した。

##### ②エクソゾーム解析

さまざまな腎疾患において重症化とともに、尿中にポドサイトが脱落することが知られている。本研究では、腎生検で確定診断のついた糖尿病性腎症患者において尿中エクソゾームタンパクを抽出し、podocyte-derived exosomal transcriptional factors (PDETFs) を同定するとともに、同分子の腎における発現の局在と硬化の重症度による発現量の変化を解析し、ポドサイト障害の分子機構を明らかにし、糖尿病性腎症の重症化を反映する非侵襲的診断法を開発する。

#### (倫理面への配慮)

本研究を含めた遺伝子研究計画書「進行性腎障害の遺伝子解析に関する臨床研究」は徳島大学医学部ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会にて承認されている。また「腎疾患の診断のための研究」は徳島大学病院臨床研究倫理審査委員会で承認されている。検体の提供者、その家族・血縁者その他関係者の人権及び利益の保護の取扱いについては十分配慮し、必要に応じて遺伝相談室にて遺伝カウンセリングを提供する。動物実験については、徳島大学動物実験指針および徳島大学動物実験委員会規則に従い、動物実験計画書は、徳島大学動物実験委員会より承認を受けている。

### C. 研究結果

#### 全体研究：尿検体収集を伴った糖尿病性腎症レジストリーの運用

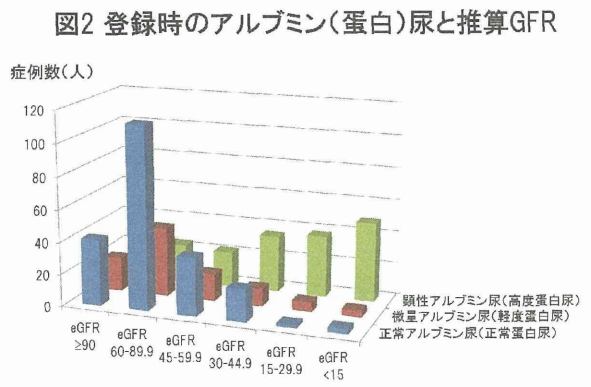
本研究計画は、平成 21 年 7 月に金沢大学倫理委員会にて承認された。研究計画書等は、日本腎臓学会のホームページに掲載し、本研究班の分担研究者および協力研究者の施設を中心に各施設の倫理委員会の承認を得て、登録を開始した。また、平成 22 年 6 月には、日本腎臓学会の倫理委員会においても承認され、独自に倫理委員会の組織を持たない、日本腎臓学会会員の施設においても、本レジストリーの登録に参加できる状況となった。

本研究を通じて、尿検体収集を伴う本レジストリー（JDN-CS）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・拡充された。本レジストリーには、2012 年 12 月末までに 17 施設から 574 例が登録された。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 1、図 2）。

図1 登録時患者背景と血液検査所見 (n=574)

性別：男性 372 例, 女性 202 例  
腎生検施行：19 例  
尿検体収集：321 例

| 検査項目        | n   |              |                |                   |  |  |
|-------------|-----|--------------|----------------|-------------------|--|--|
| 年齢          | 573 | 64.8 ± 11.3  | ( 23 - 93 )    | 歳                 |  |  |
| 糖尿病罹病期間     | 507 | 14.1 ± 10.0  | ( 1 - 50 )     | 年                 |  |  |
| BMI         | 537 | 24.9 ± 4.2   | ( 15 - 40 )    | kg/m <sup>2</sup> |  |  |
| 収縮期血圧       | 561 | 130.1 ± 18.3 | ( 80 - 201 )   | mmHg              |  |  |
| 拡張期血圧       | 573 | 73.2 ± 11.8  | ( 40 - 120 )   | mmHg              |  |  |
| 血清クレアチニン値   | 549 | 1.5 ± 1.5    | ( 0.3 - 11.5 ) | mg/dl             |  |  |
| 血清総蛋白値      | 549 | 6.9 ± 0.8    | ( 3.7 - 9.1 )  | g/dl              |  |  |
| 血清アルブミン値    | 543 | 3.9 ± 0.6    | ( 1.4 - 6.1 )  | g/dl              |  |  |
| 総コレステロール値   | 493 | 183.6 ± 44.5 | ( 65 - 370 )   | mg/dl             |  |  |
| LDLコレステロール値 | 478 | 103.4 ± 32.8 | ( 23 - 263 )   | mg/dl             |  |  |
| HDLコレステロール値 | 545 | 51.1 ± 17.9  | ( 20 - 160 )   | mg/dl             |  |  |
| 中性脂肪値       | 561 | 142.2 ± 91.6 | ( 30 - 799 )   | mg/dl             |  |  |
| 血糖値         | 571 | 150.0 ± 59.7 | ( 50 - 431 )   | mg/dl             |  |  |
| ヘモグロビンA1c値  | 567 | 7.0 ± 1.4    | ( 4.2 - 13.5 ) | %                 |  |  |
| ヘモグロビン値     | 562 | 12.7 ± 2.1   | ( 6.2 - 19.1 ) | g/dl              |  |  |



本レジストリーは定期的な経過観察を行う計画となっており、2012 年 12 月末までに 236 例の経時データが登録された。6 ヶ月後ならびに 12 ヶ月後の時点では、観察開始時と比較して、腎機能や尿アルブミン（尿蛋白）には変化を認めなかった（図 3）。イベント発生数は、透析導入が 12 例、心血管疾患発症が 2 例、死亡が 2 例であった。腎予後（透析導入）に関連する因子としては、ヘモグロビン低値と総コレステロール高値が抽出された（図 4）。今後も経過観察のデータ集積を継続し、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。

図3 6ヶ月後、12ヶ月後の腎機能とアルブミン(蛋白)尿には変化を認めなかった

|             | 登録時           | 6か月後          | 12か月後         |
|-------------|---------------|---------------|---------------|
| 収縮期血圧値      | 130.5 ± 16.3  | 129.9 ± 16.8  | 131.4 ± 17.8  |
| 拡張期血圧値      | 74.4 ± 11.2   | 73.6 ± 10.2   | 74.3 ± 10.7   |
| 血清Cr値       | 1.2 ± 0.9     | 1.2 ± 0.9     | 1.3 ± 1.2     |
| 推算GFR値      | 61.1 ± 25.8   | 60.1 ± 25.6   | 59.7 ± 26.2   |
| 血清総蛋白値      | 7.1 ± 0.6     | 7.1 ± 0.6     | 7.1 ± 0.6     |
| 血清アルブミン値    | 4.0 ± 0.5     | 4.0 ± 0.5     | 4.1 ± 0.5     |
| 総コレステロール値   | 181.5 ± 44.1  | 197.4 ± 42.6* | 189.0 ± 34.5  |
| LDLコレステロール値 | 100.2 ± 34.5  | 102.4 ± 30.8  | 96.0 ± 27.1   |
| HDLコレステロール値 | 52.0 ± 15.1   | 54.3 ± 15.3   | 52.8 ± 17.9   |
| 中性脂肪値       | 137.6 ± 71.3  | 153.9 ± 84.2  | 143.3 ± 75.5  |
| 血糖値         | 149.6 ± 58.4  | 154.5 ± 62.8  | 155.9 ± 56.9  |
| ヘモグロビンA1c値  | 6.8 ± 1.1     | 6.8 ± 1.0     | 6.7 ± 1.1     |
| ヘモグロビン値     | 13.1 ± 2.0    | 13.0 ± 1.7    | 12.8 ± 2.1    |
| 尿アルブミン/Cr比  | 157.9 ± 353.5 | 116.0 ± 252.4 | 134.9 ± 282.6 |
| 尿蛋白/Cr比     | 2.1 ± 3.2     | 2.2 ± 2.9     | 1.7 ± 2.0     |

\*P<0.05 vs. 登録時

図4 ヘモグロビン低値と総コレステロール高値が腎予後（透析導入）に関連する因子であった

| Parameters           | HR   | (95% CI)          | p     |
|----------------------|------|-------------------|-------|
| ヘモグロビン低値 (-1g/dl)    | 2.34 | ( 1.519 - 3.617 ) | <0.01 |
| 総コレステロール高値 (+1mg/dl) | 1.02 | ( 1.008 - 1.032 ) | <0.01 |

※共変量：年齢、性別、糖尿病罹患期間、推算GFR、微量アルブミン尿(軽度蛋白尿)、顕性アルブミン尿(高度蛋白尿)、ヘモグロビンA1c、BMI、収縮期血圧、総コレステロール、ヘモグロビン

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。

分科会：診療水準向上にむけた重症度評価法の開発

表1

| 病変部位                       | 糖尿病性腎症評価項目            | Score | Score | Scoreの定義                                                                      |
|----------------------------|-----------------------|-------|-------|-------------------------------------------------------------------------------|
| 糸球体病変<br>(糖尿病性腎症のみ)        | びまん性病変(メサンギウム拡大、基質増加) | 0-3   | 0     | 0 メサンギウムの拡大がほとんど無い、1メサンギウムの拡大≦毛細血管腔、2メサンギウムの拡大=毛細血管腔、3 メサンギウムの拡大≧毛細血管腔        |
|                            | 糸球体基底膜二重化・内皮下腔開大      | 0-3   | 0     | 最も所見の強い糸球体における二重化の%(基端末梢部分で評価):0(<10%), 1(10-25%), 2(25-50%), 3(≧50%)         |
|                            | 糸球体病変                 | 0-1   | 0     | 0 (なし), 1 (有り)                                                                |
|                            | 糸球体病変                 | 0-1   | 0     | 0 (なし), 1 (有り) 全標本中に一カ所でも有れば、有りとする、結節の大きさは問わない                                |
|                            | メサンギウム融解・微小血管瘤        | 0-1   | 0     | 0 (なし), 1 (有り)                                                                |
|                            | 糸球体門部小血管増生            | 0-1   | 0     | 0 (なし), 1 (有り) 全標本中に一カ所でも有れば、有りとする                                            |
| 糸球体病変<br>(糖尿病性腎症、腎硬化症共通)   | 全節性糸球体硬化/虚脱・虚血性糸球体硬化  | %     | %     | 全糸球体数に占める全節性糸球体硬化/虚脱・虚血性糸球体硬化を認める糸球体数の割合                                      |
|                            | 分節性糸球体硬化              | %     | %     | 全糸球体数に占める分節性糸球体硬化を認める糸球体数の割合                                                  |
|                            | 糸球体肥大                 | 0-1   | 0     | 250μm以上の糸球体 0 (なし), 1 (有り)                                                    |
| 尿細管間質病変<br>(糖尿病性腎症、腎硬化症共通) | 間質線維化・尿細管萎縮 (IFTA)    | 0-3   | 0     | 0 (no IFTA), 1 (<25%), 2 (25-50%), 3 (≧50%)                                   |
|                            | 間質の細胞浸潤               | 0-3   | 0     | 0 (no cell infiltration), 1 (<25%), 2 (25-50%), 3 (≧50%)                      |
| 血管病変<br>(糖尿病性腎症、腎硬化症共通)    | 細動脈硝子化                | 0-3   | 0     | 0 (硝子化なし), 1 (1個以上の細動脈に部分的な硝子化), 2 (50%程度の硝子化), 3 (50%以上の硝子化または、部分的でも全層性の硝子化) |
|                            | 動脈硬化                  | 0-2   | 0     | 0 (内膜肥厚なし), 1 (内膜肥厚があり内膜/中膜<1), 2 (内膜肥厚があり内膜/中膜≧1) 動脈硬化の評価にはEVG染色を加えることが望ましい  |
| 病変部位                       | 腎硬化症評価項目              | Score | Score | Scoreの定義                                                                      |
| 糸球体病変<br>(糖尿病性腎症、腎硬化症共通)   | 全節性糸球体硬化/虚脱・虚血性糸球体硬化  | %     | %     | 全糸球体数に占める全節性糸球体硬化/虚脱・虚血性糸球体硬化を認める糸球体数の割合                                      |
|                            | 分節性糸球体硬化              | %     | %     | 全糸球体数に占める分節性糸球体硬化を認める糸球体数の割合                                                  |
|                            | 糸球体肥大                 | 0-1   | 0     | 250μm以上の糸球体 0 (なし), 1 (有り)                                                    |
| 尿細管間質病変<br>(糖尿病性腎症、腎硬化症共通) | 間質線維化・尿細管萎縮 (IFTA)    | 0-3   | 0     | 0 (no IFTA), 1 (<25%), 2 (25-50%), 3 (≧50%)                                   |
|                            | 間質の細胞浸潤               | 0-3   | 0     | 0 (no cell infiltration), 1 (<25%), 2 (25-50%), 3 (≧50%)                      |
| 血管病変<br>(糖尿病性腎症、腎硬化症共通)    | 細動脈硝子化                | 0-3   | 0     | 0 (硝子化なし), 1 (1個以上の細動脈に部分的な硝子化), 2 (50%程度の硝子化), 3 (50%以上の硝子化または、部分的でも全層性の硝子化) |
|                            | 動脈硬化                  | 0-2   | 0     | 0 (内膜肥厚なし), 1 (内膜肥厚があり内膜/中膜<1), 2 (内膜肥厚があり内膜/中膜≧1) 動脈硬化の評価にはEVG染色を加えることが望ましい  |

◆メサンギウム拡大/メサンギウム基質増加  
メサンギウムにおける糖鎖産生の増加で、  
少なくとも2つの分葉においてメサンギウム基質  
の増がメサンギウム細胞の核/胞子を越える  
(末梢係動で評価する)

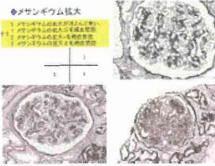
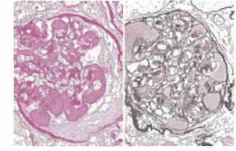
- メサンギウムの拡大が認められる場合
- メサンギウムの拡大が認められる場合
- メサンギウムの拡大が認められる場合
- メサンギウムの拡大が認められる場合



#### ◆滲出性疾患

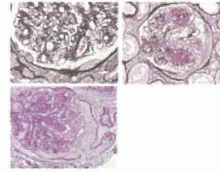
血漿成分を主体とする無構造な物質が  
糸球体の内皮下腔(brine cap)ないし  
ポウマン囊壁(capsular drop)に貯留。

5.1 4(なし)5(有り)



#### ◆びまん性疾患

病変の範囲に依拠がある場合は新月腎疾患ではなく  
びまん性疾患とする

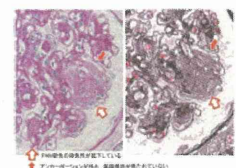
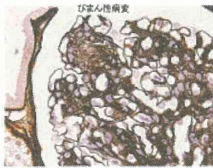


#### ◆新月腎疾患

糸球体が増加しメサンギウム基質が顕著に拡大  
糸球体の基底膜が保持されていない(認められない)

新月腎疾患の定義は、新月腎の形成を伴う、糸球体の基底膜が保持されていない(認められない)糸球体病変である。

5.1 5(なし)5(有り)



1

3



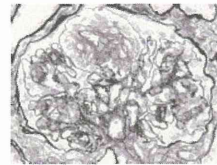
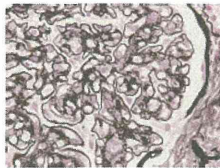
#### ◆メサンギウム溶解・微小血管病

5.1 5(なし)5(有り)



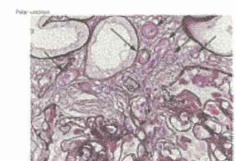
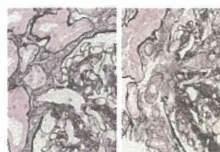
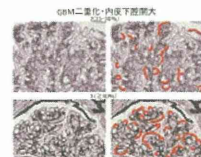
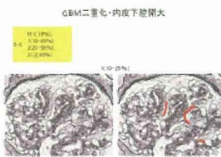
◆GBM二重化・内皮下腔拡大  
内皮下腔が円錐状に拡大し、基底膜の新生を  
伴い糸球体基底膜が二重の輪郭を示す

5.1 5(なし)5(有り)



◆糸球体内部微小血管増生  
糸球体の内部に輸出入細胞膜以外の  
微小血管が増生。  
血管壁にしばしば硝子化を伴う

5.1 5(なし)5(有り)



2

4

◆全粥硬化  
 糸球体のすべての糸球が硬化  
 糸球管腔が狭い事が特徴になる

◆虚血・虚血性糸球体硬化  
 糸球体毛細血管管腔が造影を示す糸球体

糸球体腎臓における全粥硬化性糸球体硬化：虚血・虚血性糸球体硬化と糸球体毛細血管管腔の造影

過期・過熟な卵母細胞



◆分断性硬化  
すべての保障に及ばないと黄体血腫の硬化

5. 黄体血腫に起因する卵巣出血や黄体血腫は認められず黄体血腫に起因する

◆血球体肥大

最大断面において直径の50mm以上  
全断面中に2ヶ所でも有れば、何となくとる

※参考  
 胎盤の血管の直径は通常10mm以下である  
 胎盤中に血球の塊が観察された場合は注意が必要である

図1 (a)正常な胎盤の組織、(b)血球体肥大に一致した血球体肥大、胎盤に一致した血球体肥大

Figure 1 consists of four panels showing histological sections of atherosclerotic lesions in the aorta of 10-month-old mice. The top-left panel shows a low-magnification view of a lesion. The top-right panel shows a high-magnification view of a lesion with a lipid core. The bottom-left panel shows a low-magnification view of a lesion. The bottom-right panel shows a high-magnification view of a lesion with a lipid core.

5

7

間質性纖維化／尿管萎縮 (IFTA)

| 腎臟病變分類 | 腎臟病變分期 |
|--------|--------|
| 腎臟病變分類 | 腎臟病變分期 |
| 腎臟病變分類 | 腎臟病變分期 |

Figure 1 shows six histological sections of blood vessels. (a) Normal blood vessel wall. (b) Atherosclerosis (atherosclerosis). (c) Arteriosclerosis (arteriosclerosis). (d) Hypertension (hypertension). (e) Diabetes mellitus (diabetes mellitus). (f) Systemic sclerosis (systemic sclerosis).

Figure 1 consists of two histological sections of the placenta. Section (A) shows a normal chorionic villus with a central blood vessel. Section (B) shows a chorionic villus with a large, irregular, and dense mass, likely a chorionic polyp.

この基準を用いて、金沢大学の糖尿病性腎症 30 例、腎硬化症 24 例の検討を行った。その結果、eGFR 低下に関連する糖尿病性腎症の病理所見としては、全節性糸球体硬化率、腎硬化症の病理所見としては、間質線維化、細動脈硝子化、および動脈硬化があげられた（表 2）。また、アルブミン尿増加に関連する糖尿病性腎症の病理所見としては、びまん性病変、結節性病変、糸球体基底膜二重化・内皮下腔開大、間質線維化および間質胞浸潤が選択され、腎硬化症の病理所見としては、全節性糸球体硬化率、間質線維化、間質細胞浸潤、および動脈硬化が選択された（表 3）。

6

表2 病理所見のeGFRカテゴリーによる比較

|                        | 糖尿病性腎症         |                |       |  | 腎硬化症          |                |       |  |
|------------------------|----------------|----------------|-------|--|---------------|----------------|-------|--|
|                        | eGFR≥60 (N=14) | eGFR<60 (N=16) | P     |  | eGFR≥60 (N=8) | eGFR<60 (N=16) | P     |  |
| 全節性糸球体硬化率 (%)          | 20.4 ± 27.1    | 35.1 ± 22.9    | <0.05 |  | 13.5 ± 20.3   | 31.1 ± 29.9    | 0.20  |  |
| 分節性糸球体硬化率 (%)          | 0.0 ± 0.0      | 0.0 ± 0.0      | 1.00  |  | 0.0 ± 0.0     | 0.0 ± 0.0      | 1.00  |  |
| 虚脱・虚血性糸球体硬化率 (%)       | 2.8 ± 7.0      | 4.6 ± 12.8     | 0.80  |  | 2.1 ± 5.1     | 3.7 ± 7.9      | 0.64  |  |
| 糸球体肥大 (%)              | 28.6           | 6.3            | 0.10  |  | 0.0           | 0.0            | -     |  |
| びまん性病変 (0-3)           | 2.3 ± 0.7      | 2.7 ± 0.8      | <0.05 |  |               |                |       |  |
| 結節性病変 (%)              | 35.7           | 62.5           | 0.14  |  |               |                |       |  |
| 滲出性病変 (%)              | 21.4           | 37.5           | 0.34  |  |               |                |       |  |
| メサンギウム融解・微小血管瘤 (%)     | 14.3           | 37.5           | 0.15  |  |               |                |       |  |
| 糸球体基底膜二重化・内皮下腔開大 (0-3) | 0.3 ± 0.5      | 0.5 ± 0.5      | 0.24  |  |               |                |       |  |
| 糸球体門部小血管増生 (%)         | 28.6           | 12.5           | 0.27  |  |               |                |       |  |
| 間質線維化 (0-3)            | 2.0 ± 0.7      | 2.2 ± 0.8      | 0.35  |  | 1.3 ± 0.5     | 2.2 ± 0.8      | <0.05 |  |
| 間質細胞浸潤 (0-3)           | 1.7 ± 0.9      | 2.1 ± 0.7      | 0.23  |  | 1.1 ± 0.4     | 1.8 ± 0.9      | 0.06  |  |
| 細胞膜硝子化 (0-3)           | 2.2 ± 0.9      | 2.6 ± 0.6      | 0.19  |  | 0.9 ± 0.7     | 1.6 ± 0.6      | <0.05 |  |
| 動脈硬化 (0-2)             | 1.0 ± 0.6      | 1.3 ± 0.5      | 0.20  |  | 1.3 ± 0.5     | 1.8 ± 0.4      | <0.05 |  |

表3 病理所見のアルブミン尿カテゴリーによる比較

| 糖尿病性腎症                 | 正常アルブミン尿 or<br>正常蛋白尿 (N=3) |  | 微量アルブミン尿 or<br>軽度蛋白尿 (N=5) |  | 顕性アルブミン尿 or<br>高度蛋白尿 (N=22) |  | 微量・顕性アルブミン尿<br>or 軽度・高度蛋白尿<br>(N=27) |       | P<br>(正常vs<br>微量) | P<br>(正常vs<br>顕性) | P<br>(微量vs<br>顕性) | P<br>(正常vs<br>微量・顕性) |
|------------------------|----------------------------|--|----------------------------|--|-----------------------------|--|--------------------------------------|-------|-------------------|-------------------|-------------------|----------------------|
|                        |                            |  |                            |  |                             |  |                                      |       |                   |                   |                   |                      |
| 全節性糸球体硬化率 (%)          | 17.9 ± 10.5                |  | 8.8 ± 10.4                 |  | 34.1 ± 27.1                 |  | 29.4 ± 26.6                          | 0.29  | 0.38              | 0.07              |                   | 0.63                 |
| 分節性糸球体硬化率 (%)          | 0.0 ± 0.0                  |  | 0.0 ± 0.0                  |  | 0.0 ± 0.0                   |  | 0.0 ± 0.0                            | 1.00  | 1.00              | 1.00              |                   | 1.00                 |
| 虚脱・虚血性糸球体硬化率 (%)       | 0.0 ± 0.0                  |  | 4.0 ± 8.9                  |  | 4.2 ± 11.5                  |  | 4.2 ± 10.9                           | 0.44  | 0.43              | 0.85              |                   | 0.43                 |
| 糸球体肥大 (%)              | 0.0                        |  | 20.0                       |  | 18.2                        |  | 18.5                                 | 0.41  | 0.42              | 0.93              |                   | 0.41                 |
| びまん性病変 (0-3)           | 2.3 ± 0.6                  |  | 1.4 ± 0.9                  |  | 2.8 ± 0.5                   |  | 2.5 ± 0.8                            | 0.12  | 0.09              | <0.01             |                   | 0.40                 |
| 結節性病変 (%)              | 33.3                       |  | 0.0                        |  | 63.6                        |  | 51.9                                 | 0.17  | 0.32              | <0.05             |                   | 0.54                 |
| 滲出性病変 (%)              | 0.0                        |  | 0.0                        |  | 40.9                        |  | 33.3                                 | -     | 0.17              | 0.08              |                   | 0.23                 |
| メサンギウム融解・微小血管瘤 (%)     | 0.0                        |  | 0.0                        |  | 36.4                        |  | 29.6                                 | -     | 0.21              | 0.11              |                   | 0.27                 |
| 糸球体基底膜二重化・内皮下腔開大 (0-3) | 0.3 ± 0.6                  |  | 0.0 ± 0.0                  |  | 0.5 ± 0.5                   |  | 0.4 ± 0.5                            | 0.20  | 0.60              | <0.05             |                   | 0.81                 |
| 糸球体門部小血管増生 (%)         | 0.0                        |  | 20.0                       |  | 22.7                        |  | 22.2                                 | 0.41  | 0.36              | 0.90              |                   | 0.36                 |
| 間質線維化 (0-3)            | 2.3 ± 0.6                  |  | 1.0 ± 0.7                  |  | 2.3 ± 0.6                   |  | 2.1 ± 0.8                            | <0.05 | 1.00              | <0.01             |                   | 0.62                 |
| 間質細胞浸潤 (0-3)           | 1.0 ± 0.0                  |  | 1.4 ± 0.9                  |  | 2.1 ± 0.7                   |  | 2.0 ± 0.8                            | 0.40  | <0.05             | 0.11              |                   | 0.06                 |
| 細胞膜硝子化 (0-3)           | 2.0 ± 1.0                  |  | 1.8 ± 1.1                  |  | 2.6 ± 0.6                   |  | 2.5 ± 0.8                            | 0.74  | 0.17              | 0.08              |                   | 0.31                 |
| 動脈硬化 (0-2)             | 1.5 ± 0.7                  |  | 0.8 ± 0.4                  |  | 1.2 ± 0.5                   |  | 1.1 ± 0.5                            | 0.15  | 0.42              | 0.13              |                   | 0.31                 |

| 腎硬化症             | 正常蛋白尿 (N=7) |  | 軽度蛋白尿 (N=8) |  | 高度蛋白尿 (N=9) |  | 軽度・高度蛋白尿<br>(N=17) |       | P<br>(正常vs<br>軽度) | P<br>(正常vs<br>高度) | P<br>(軽度vs<br>高度) | P<br>(正常vs<br>軽度・高度) |
|------------------|-------------|--|-------------|--|-------------|--|--------------------|-------|-------------------|-------------------|-------------------|----------------------|
|                  |             |  |             |  |             |  |                    |       |                   |                   |                   |                      |
| 全節性糸球体硬化率 (%)    | 11.3 ± 16.6 |  | 13.4 ± 18.7 |  | 44.1 ± 30.7 |  | 30.7 ± 29.9        | 0.93  | 0.07              | <0.05             |                   | 0.27                 |
| 分節性糸球体硬化率 (%)    | 0.0 ± 0.0   |  | 0.0 ± 0.0   |  | 0.0 ± 0.0   |  | 0.0 ± 0.0          | 1.00  | 1.00              | 1.00              |                   | 1.00                 |
| 虚脱・虚血性糸球体硬化率 (%) | 3.5 ± 5.5   |  | 0.7 ± 1.9   |  | 5.0 ± 10.0  |  | 3.1 ± 7.7          | 0.29  | 0.74              | 0.59              |                   | 0.44                 |
| 糸球体肥大 (%)        | 0.0         |  | 0.0         |  | 0.0         |  | 0.0                | -     | -                 | -                 |                   | -                    |
| 間質線維化 (0-3)      | 1.1 ± 0.4   |  | 2.5 ± 0.8   |  | 1.9 ± 0.8   |  | 2.2 ± 0.8          | <0.01 | <0.05             | 0.11              |                   | <0.01                |
| 間質細胞浸潤 (0-3)     | 1.1 ± 0.4   |  | 2.1 ± 0.8   |  | 1.4 ± 0.9   |  | 1.8 ± 0.9          | <0.05 | 0.59              | 0.09              |                   | 0.11                 |
| 細胞膜硝子化 (0-3)     | 1.0 ± 0.9   |  | 1.5 ± 0.8   |  | 1.4 ± 0.5   |  | 1.5 ± 0.6          | 0.26  | 0.30              | 0.66              |                   | 0.22                 |
| 動脈硬化 (0-2)       | 1.2 ± 0.4   |  | 1.8 ± 0.4   |  | 1.8 ± 0.4   |  | 1.8 ± 0.4          | <0.05 | <0.05             | 0.80              |                   | <0.01                |

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

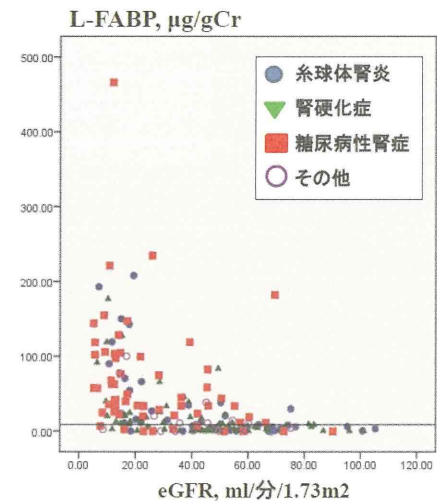
1) 分科会全体研究

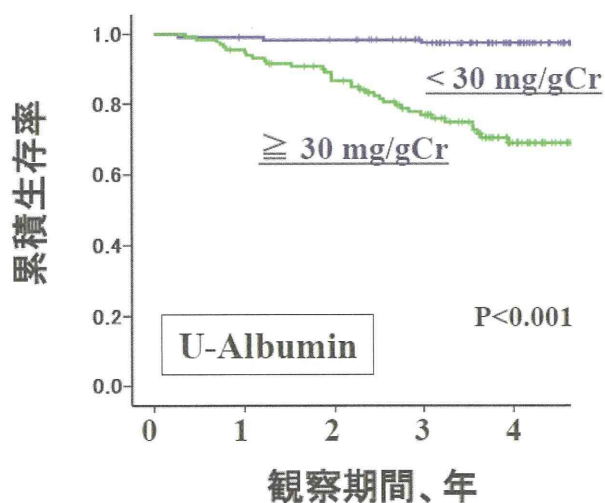
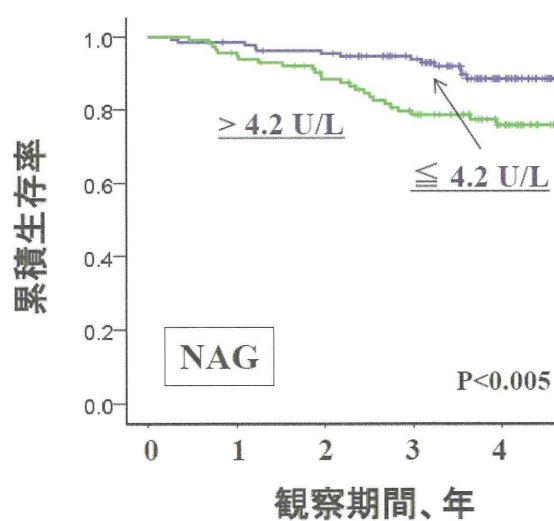
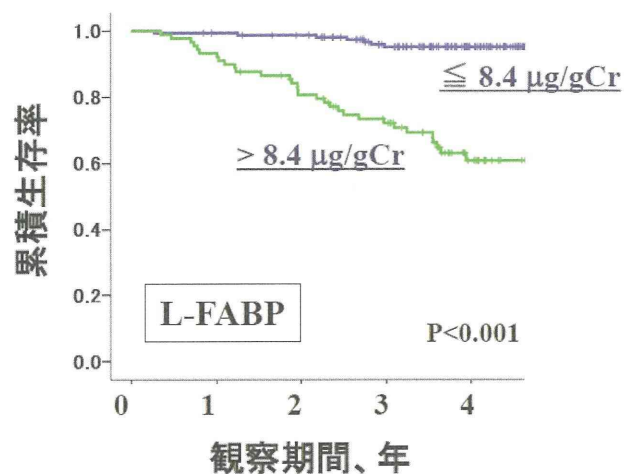
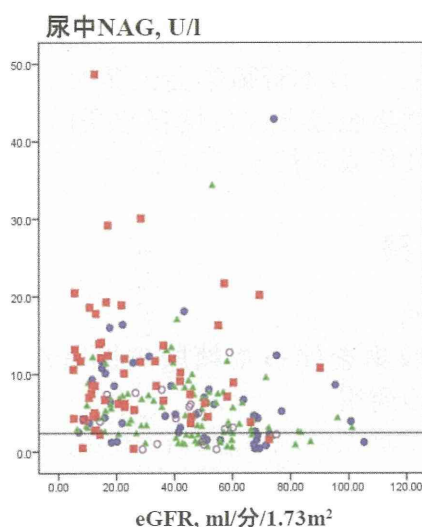
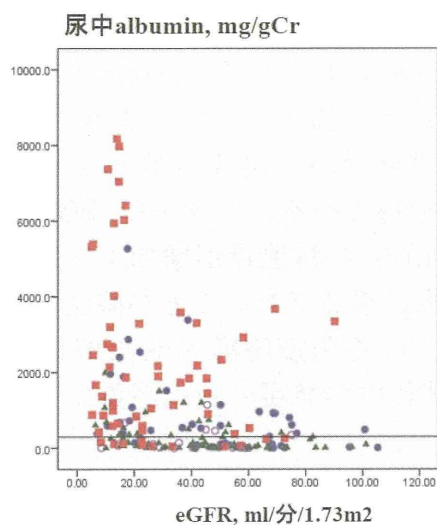
1. 横断解析

聖マリアンナ医科大学と金沢大学患者のデータ解析を行った。CKD (eGFR と尿アルブミンで定義) は 216 人 (73.5%) であった。以下、【CKD vs 非 CKD】の値を示す。

年齢：65±13 vs. 61±15 歳、eGFR 40±23 vs 77±13 ml/min/1.73m<sup>2</sup>、L-FABP > 8.4・g/gCr (基準値以上) 111(51%) vs. 12 (15%)、L-FABP median (IQR) 9.19 (1.43-38.3) vs. 4.47 (0.26-7.17)、尿アルブミン > 30 mg/gCr (微量アルブミン尿以上) 160 (74%) vs. 8(10%)、尿アルブミン median (IQR) 240 (26-996) vs. 10 (5-20)、NAG > 4.2 U/L (基準値以上) 128(59%) vs. 21 (27%)、NAG median (OQR)

5.2 (2.5-8.8)) vs. 2.8 (1.5-4.7)。疾患としては、糸球体腎炎 47(16%)、腎硬化症 92 (31%)、糖尿病性腎症 59 (20%)、その他 18(6%)であった。それぞれの尿中バイオマーカーと eGFR の間には相関関係は見られなかった (下図)。

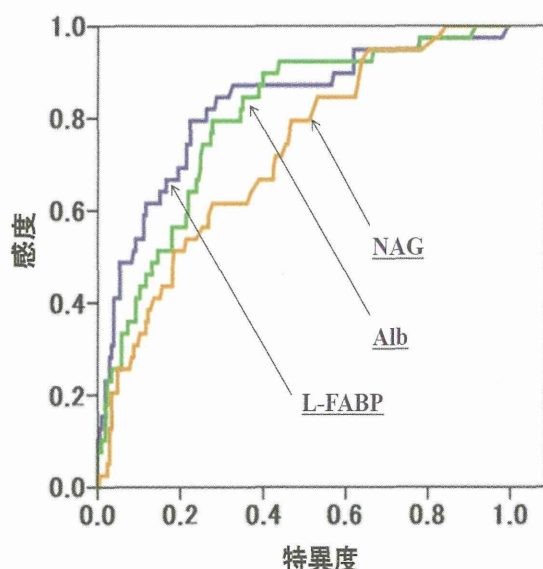




## 2. 縦断解析 (予後解析)

臨床経過の明らかな 244 例で、平均観察期間 3.7 年の間に、複合エンドポイント（脳卒中、心筋梗塞、手術が必要な ASO、透析導入、死亡）は 39 例に発症した。Kaplan-Meier 生存曲線では、尿中 L-FABP、アルブミンおよび NAG が基準値を超えた群は予後が明らかに悪かった（右図）。

ROC 曲線による検討では、曲線の下面積 (AUC) は尿中 L-FABP 0.825、アルブミン 0.797、NAG 0.722 で、L-FABP が最も大きかった(下図)。また、感度・特異度はそれぞれ、82.1%・72.2%、92.3%・55.1%および 66.7%・57.6%で、尿中 L-FABP が感度・特異度ともに高かった。Cox 比例ハザードモデルによる解析によるハザード比は、尿中 L-FABP 9.9 (95%CI: 4.4-22.5、 $p<0.001$ )、アルブミン 12.7 (95%CI: 3.9-41.3、 $p<0.001$ )、NAG 2.5 (95%CI: 1.3-4.9、 $p<0.007$ )で、尿中アルブミンが最も高値であった。



## 2) 個別研究

### ①メタボローム解析

289 の代謝物を用いて PLS 判別分析 (orthogonal partial least-squares discriminant analysis)を行い、新規バイオマーカー候補となる 19 の代謝物を同定した。この中には、creatinine、aspartic acid、 $\gamma$ -butyrobetaine、citrulline、symmetric dimethylarginine、kynurenine、azelaic acid、galactaric acid が含まれていた。19 代謝物のうち 12 個はそれぞれ単独で AUC>0.7 と比較的高い精度で糖尿病性腎症を診断することが可能であった

### ②エクソゾーム解析

腎生検で確定診断のついた糖尿病性腎症患者の尿より、尿中 exosome を採取し、腎機能低下に強くリンクした候補マーカーの探索を行い、複数の候補分子として PDETFs を得ている。このうち、経時的に尿中に PDETFs の排泄量が増加する患者では、腎予後が不良であることが確認された。組織における免疫組織学的な解析と照合し、糸球体内の発現の変化が重症度と相関がみられた。

なお、上記の成果は当初の予定通り、アウトリーチにて情報の発信を積極的に行った。特に、日本腎臓学会公開セッション、市民公開講座などにて情報を発信し、積極的に論文作成を行っている。

## D. 考察

### 全体研究

#### 尿検体収集を伴った糖尿病性腎症レジストリーの運用

本全体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。とくに今後、本研究班の分担研究である病理学的な研究やバイオマーカー検索の研究と連携して、本邦の糖尿病性腎症の病態・予後を包括的に解析する予定である。

このうち、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。

#### 分科会：診療水準向上にむけた重症度評価法の開発

糖尿病性腎症および腎硬化症を背景にした腎疾患の増加が社会的にも重大な問題となっている。しかし、これら疾患には、統一された病理診断基準および評価法が存在しない。そこで、本研究班では、腎生検および臨床情報を用いて、病理診断基準案の作成と、診断のフローチャートを作成する事を目標とした。本年度は、研究計画書を作成し、各施設で承認を得ると共に、病理評価の基準案を作成した。その際、診断の助けになるような組織図も作った。この基準を用いて、金沢大学の糖尿病性腎症 30 例、腎硬化症 24 例の検討を行い、腎機能や予後に関与する因子が確認された。今後、より多くの症例での結果を用いて組織の評価を行うと共に、臨床情報と合わせて、病理診断基準案の作成と、診断のフローチャートを作成する。

#### 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

##### 全体研究

本分科会の最終目標は、既存のマーカーに加え、現在網羅的に検索中のマーカー群から有望な候補を絞り込み、糖尿病性腎症の早期診断・治療に貢献可能な臨床的に有用なバイオマーカーの提唱を行うことである。

今回の後ろ向き研究では、尿中 L-FABP、アルブミン、NAG とともに、CKD の予後を反映する優れたバイオマーカーであることが示された。特に、尿中 L-FABP は感度・特異度共に高かった。ハザード比は尿アルブミンが最も高かった。今後は、感度・特異度ともにより高く予後を判定するために、これらのバイオマーカーの組み合わせ(パネル化)を検討する必要がある。また、疾患別の

検討も今後必要である。そのためには、参加施設を増やしてより多数例で検討する必要がある。

##### 個別研究

##### ①メタボローム解析

メタボローム解析により、新規バイオマーカー候補となる 19 代謝物を同定した。今後はこのうち複数の代謝物を組み合わせることでより診断精度の高いバイオマーカーセットを模索していく予定である。

##### 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、その分子機序は不明な点が多かった。また、ポドサイトの脱落は不可逆的な変化であるため、それよりも早い段階での細胞障害をとらえる方法もなかった。今回、得られた尿中分子マーカーである PDETFs の分子動態を解析することで、こうした不明なメカニズムが徐々に明らかになると考えられる。また、ヒトでは、血糖だけでなく、血圧・高タンパク食・脂質異常症・薬剤など、さまざまなストレスにより複合的にポドサイト障害が進行すると考えられるため、ヒト尿による PDETFs の定量化を可能とし、経時的な変化を解析することで、慢性的な糖尿病によるポドサイト障害の評価が可能になるものと考えられる。

## E. 結論

本研究において、糖尿病性腎症の腎症前期から顕性腎症にいたる幅広い病期例を対象とし、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が拡充し経年的にデータ蓄積が行われている。

糖尿病性腎症ならびに腎硬化症の腎病理診断基準案と臨床で用いる診断フローチャートの作成は診療の水準向上に寄与する。今後、評価項目及びスコアを用いて各施設保有の標本評価を行い、研究計画書

に従って臨床データとともに収集・解析を行う。それらの結果を基に、糖尿病性腎症および腎硬化症の病理診断基準案を作成すると共に、診断のためのフローチャートを作成する。

さらに、既存のマーカーに加え、現在網羅的に検索中のマーカー群から有望な候補を絞り込み、糖尿病性腎症の早期診断・治療に貢献可能な臨床的に有用なバイオマーカー候補を示したと考えている。

今後、これらの成果を通じて、本邦における糖尿病性腎症ならびに腎硬化症の病態解明、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、独創性、公共性の高い研究を展開しえた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Ito M, Sugihara K, Asaka T, Toyama T, Yoshihara T, Furuichi K, Wada T, Asano M. Glycoprotein Hyposialylation Gives Rise to a Nephrotic-Like Syndrome That Is Prevented by Sialic Acid Administration in GNE V572L Point-Mutant Mice. PLoS ONE 7, 1-13, 2012
- 2) Hara A, Sakai N, Wada T. Pathogenesis of diabetic complications through bone marrow-derived cells Journal of Wound Technology 15, 12-13, 2012
- 3) Wada T, Shimizu M, Toyama T, Hara A, Kaneko S, Furuichi K Clinical impact of albuminuria in diabetic nephropathy. Clin Exp Nephrol 16, 96-101, 2012
- 4) Furuichi K, Kokubo S, Hara A, Imamura R, Wang Q, Kitajima S, Toyama T, Okumura T, Matsushima K, Suda T, Mukaida N, Kaneko S, Wada T. Fas ligand has a greater impact than TNF- $\alpha$  on apoptosis and inflammation in ischemic acute kidney injury. Nephron Extra 2, 27-38, 2012
- 5) Kokubo S, Sakai N, Furuichi K, Toyama T, Kitajima S, Okumura T, Matsushima K, Kaneko S, Wada T. Activation of p38 mitogen-activated protein kinase promotes peritoneal fibrosis by regulating fibrocytes. Perit Dial Int 32, 10-19, 2012
- 6) Wada T, Hara A, Arimura Y, Sada K, Makino H, and the Research Group of Intractable Vasculitis, Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan. Risk factors associated with relapse in Japanese patients with microscopic polyangiitis. J Rheumatol 39, 545-541, 2012
- 7) Shimada I, Iwata C, Taga S, Teramachi H, Nomura M, Miyamoto K, Tsuciya H, Wada T, Kimura K, Matsushita R. Enhanced renal clearance of vancomycin in rats with carcinogen-induced osteosarcoma. Anticancer Res 32, 823-829, 2012
- 8) Iwata Y, Boström EA, Menke J, Rabacal WA, Morel L, Wada T, Kelley VR. Aberrant macrophages mediate defective kidney repair that triggers nephritis in lupus-susceptible mice. J Immunol 188, 4568-4580, 2012
- 9) Yamagata K, Usui J, Saito C, Yamaguchi N, Hirayama K, Mase K, Kobayashi M, Koyama A, Sugiyama H, Nitta K, Wada T, Muso E, Arimura Y, Makino H, Matsuo S. ANCA-associated systemic vasculitis in Japan: clinical features and

- prognostic changes. Clin Exp Nephrol 16, 580-588, 2012
- 10) Nakade Y, Fujimura M, Ohkura N, Okuizumi Y, Nakata M, Nanbu Y, Oe H, Horita H, Sakai Y, Wada T. Prediction Formula for Interrupter Respiratory Resistance in Healthy Japanese Adults. Rinsho Byori 60, 725-733, 2012
  - 11) Sagara A, Kitagawa K, Furuichi K, Kitajima S, Toyama T, Okumura T, Hara A, Sakai Y, Kaneko S, Wada T. Three cases of pneumatosis intestinalis presenting in autoimmune diseases. Mod Rheumatol 22, 610-615, 2012
  - 12) 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 16, 679-689, 2012
  - 13) Sakai Y, Tatsumi I, Higashimoto M, Seki A, Nasti A, Yoshida K, Kawaguchi K, Wada T, Honda M, Komura T, Kaneko S. Association of changes in the gene expression profile of blood cells with the local tumor inflammatory response in a murine tumor model. Biochem Biophys Res Commun 428, 36-43, 2012
  - 14) Shimizu M, Kuroda M, Sakashita N, Konishi M, Kaneda H, Igarashi N, Yamahana J, Taneichi H, Kanegane H, Ito M, Saito S, Ohta K, Taniguchi T, Furuichi K, Wada T, Nakagawa M, Yokoyama H, Yachie A. Cytokine profiles of patients with nterohemorrhagic Escherichia coli O111-induced hemolytic-uremic syndrome. Cytokine 60, 694-700, 2012
  - 15) Hara A, Furuichi K, Higuchi M, Iwata Y, Sakai N, Kaneko S, Wada T. Autoantibodies to erythropoietin receptor in patients with immune-mediated diseases: relationship to anaemia with erythroid hypoplasia. Br J Haematol 160, 244-250, 2013
  - 16) Wada T, Shimizu M, Yokoyama H, Iwata Y, Sakai Y, Kaneko S, Furuichi K. Nodular lesions and mesangiolysis in diabetic nephropathy. Clin Exp Nephrol 17, 3-9, 2013
  - 17) Furuichi K, Shimizu M, Toyama T, Koya D, Koshino Y, Abe H, Mori K, Satoh H, Imanishi M, Iwano M, Yamauchi H, Kusano E, Fujimoto S, Suzuki Y, Okuda S, Kitagawa K, Iwata Y, Kaneko S, Nishi S, Yokoyama H, Ueda Y, Haneda M, Makino H, Wada T, the Research Group of Diabetic Nephropathy, Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan: Japan Diabetic Nephropathy Cohort Study; study design, methods, and implementation. Clin Exp Nephrol (in press)
- (このほか、各分担研究報告書を参照)
- ## 2. 学会発表
- 1) 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: 2 型糖尿病に伴う糖尿病性腎症の臨床病理学的所見と予後に関する検討, 第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2012
  - 2) 和田隆志: 糖尿病性腎症の病態解析と予後規定因子, 第 55 回日本腎臓学会学術総会, 2012
  - 3) 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 55 回日本腎臓学会学術総会，2012

- 4) 和田隆志：慢性腎臓病(CKD)の進展にかかわる細胞群の制御機構ー糖尿病性腎症対策も視野に入れてー，第 1 回個別化医療をリードする育薬シンポジウム，2012
- 5) 和田隆志：糖尿病性腎症～あなたの腎臓を守りましょう～，市民公開講座～腎臓病・糖尿病とともに生きる～，2012
- 6) 和田隆志：糖尿病性腎症，第 42 回日本腎臓学会東部学術大会，2012
- 7) 古市賢吾・和田隆志：糖尿病性腎症の管理，第 42 回日本腎臓学会西部学術大会，2012
- 8) 和田隆志：糖尿病性腎症の進展とその予後，第 42 回日本腎臓学会西部学術大会，2012
- 9) 和田隆志：糖尿病性腎症における病態と予後，第 40 回ヒューマンサイエンス総合研究セミナー，2012
- 10) 和田隆志：糖尿病性腎症におけるリスクに基づく層別化，第 24 回日本糖尿病性腎症研究会，2012
- 11) 清水美保・遠山直志・古市賢吾・米村光弘・木田寛・和田隆志：高齢糖尿病性腎症例の臨床病理学的特徴，第 24 回日本糖尿病性腎症研究会，2012

(このほか、各分担研究報告書を参照)

#### 市民公開講座

- 1) 市民公開講座 腎臓病・糖尿病とともに生きる 2012 年 9 月 22 日 朝日ホール(名古屋)
- 2) 公開セッション:公的班研究の現状と課題 第 56 回日本腎臓学会学術総会 2013 年 5 月 12 日 (予定)

#### 成果発表会議

- 1) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業 合同研究成果発表会議 2013 年 1 月 27 日 一橋記念講堂 (学術

総合センター)

#### H. 知的所有権の出願・取得状況

##### 1. 特許取得

「糖尿病性腎症鑑別用マーカー及びその用途」、発明者：丸山彰一、ほか 7 名、特願 2012-171406.

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし