

令和 3 年 6 月 15 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K08979

研究課題名(和文) 糖尿病性腎症におけるアミノ酸光学異性体発現の臨床的意義

研究課題名(英文) Clinical significance of chiral amino acid analysis in diabetic nephropathy/diabetic kidney disease

研究代表者

清水 美保 (SHIMIZU, Miho)

金沢大学・保健管理センター・助教

研究者番号：10547136

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、糖尿病性腎症/糖尿病性腎臓病における末期腎不全の代替エンドポイント、組織機能連関と予後、生体サンプルにおけるアミノ酸光学異性体測定の意義を検討した。顕性アルブミン尿例における1～2年間で30%以上の推算糸球体濾過量低下は、透析導入リスクの増加と関連していた(Clin Exp Nephrol 2018;22:377-387)。高血圧の予後への影響に腎の細動脈内膜肥厚(J Diabetes Investig 2019;10:1041-1049)、ヘモグロビン低値の予後への影響に間質線維化・尿細管萎縮が関連していた。さらに、生体サンプルにおけるアミノ酸光学異性測定の臨床的意義が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、糖尿病性腎症/糖尿病性腎臓病の臨床評価に有用な代替エンドポイント、組織機能連関が腎・心血管・生命予後に及ぼす影響に加えて、生体サンプルにおけるアミノ酸光学異性体測定の臨床的意義が示された。本研究の成果が、糖尿病性腎症/糖尿病性腎臓病の腎病変進展抑制ならびに予後改善に繋がることが期待される。

研究成果の概要(英文)：Analysis of the association between estimated glomerular filtration (eGFR) rate and albuminuria at baseline or during follow-up and risk of end-stage kidney disease showed the utility of eGFR slope in type 2 diabetes with diabetic nephropathy/diabetic kidney disease as a surrogate endpoint for the renal outcome. Analyses of renal structural-functional relationships and outcomes showed that the impact of hypertension and renal arteriosclerosis on renal and cardiovascular outcomes and the impact of low hemoglobin level and interstitial fibrosis/tubular atrophy on renal outcome and mortality in type 2 diabetes with biopsy-proven diabetic nephropathy. Furthermore, the clinical significance of chiral amino acid analysis in type 2 diabetes with diabetic nephropathy/diabetic kidney disease was suggested.

研究分野：腎臓内科学

キーワード：糖尿病性腎症 糖尿病性腎臓病 アミノ酸光学異性体

## 研究課題名：糖尿病性腎症におけるアミノ酸光学異性体発現の臨床的意義

### 1. 研究開始当初の背景

糖尿病性腎症/糖尿病性腎臓病は、腎機能予後のみならず、心血管疾患の発症や生命予後の観点からも、慢性腎臓病において最も重要な疾患の一つである。研究代表者は、糖尿病性腎症合併を病理診断された2型糖尿病例を対象として、その臨床・病理学的特徴と長期予後を検討し、顕性アルブミン尿などの臨床所見に加えて、腎病変が腎・心血管・生命予後に関連することを報告してきた (Shimizu M, et al. Diabetes Care 2013; 36: 3655-3662, Clin Exp Nephrol 2014; 18: 305-312)。一方、糖尿病に伴う腎障害例では、腎病理所見を反映するバイオマーカーの探索も求められている。近年、アミノ酸光学異性体の分析が可能となり、病態マーカーとしての有用性が期待されている。我々は、急性腎障害例におけるD-セリンの血中濃度と腎機能指標との関連を報告している (Nakade Y, Shimizu M, et al. JCI Insight 2018; 3: e97957)。

### 2. 研究の目的

本研究では、糖尿病性腎症/糖尿病性腎臓病の臨床評価に有用な代替エンドポイント、組織機能連関が腎・心血管・生命予後に及ぼす影響に加えて、生体サンプルにおけるアミノ酸光学異性体測定の意味を臨床的意義を検討した。

### 3. 研究の方法

#### (1) 末期腎不全の代替エンドポイントに関する検討

2型糖尿病に伴う糖尿病性腎症/糖尿病性腎臓病(病理診断例に限定しない) 456例を対象として、ベースラインより1年間または2年間の推算糸球体濾過量(glomerular filtration rate: GFR)低下率ならびに顕性アルブミン尿の寛解と透析導入リスクとの関連を検討した。

#### (2) 組織機能連関と予後に関する検討

金沢大学ならびに関連病院で腎生検を施行され、糖尿病性腎症合併を病理診断された2型糖尿病 185例を対象として、「腎生検時の高血圧」と「腎組織における細動脈内膜肥厚」が腎・心血管予後に及ぼす影響を検討した。

金沢大学ならびに関連病院で腎生検を施行され、糖尿病性腎症合併を病理診断された2型糖尿病 233例を対象として、腎生検時のヘモグロビン値と関連する病理所見、ならびに「腎生検時のヘモグロビン値」と「間質線維化・尿管萎縮(interstitial fibrosis and tubular atrophy: IFTA)」が腎・生命予後に及ぼす影響を検討した。

#### (3) 生体サンプルにおけるアミノ酸光学異性体測定の意味に関する検討

金沢大学ならびに関連病院にて同意を得られた腎障害例を対象として、生体サンプルにおけるアミノ酸光学異性体測定の意味を臨床的意義を検討した。

### 4. 研究成果

#### (1) 末期腎不全の代替エンドポイントに関する検討

顕性アルブミン尿例における1~2年間で30%以上の推算GFR低下は透析導入リスクの増加と関連していた。一方、顕性アルブミン尿の寛解と透析導入リスクの低下との関連は、ベースラインの推算GFRならびに尿蛋白量で補正するとその有意性が消失し、さらなる検討が必要と考えられた。以上の成績を、学会発表(第60回日本糖尿病学会年次学術集会、第60回日本腎臓学会学術総会)ならびに学術論文(Shimizu M, et al. Clin Exp Nephrol 2018;22:377-387)等で報告した。

#### (2) 組織機能連関と予後に関する検討

腎・心血管イベント発症率は、細動脈内膜肥厚を認めない群では高血圧の有無による差を認めなかったが、細動脈内膜肥厚を認める群では高血圧例で高率であった。細動脈内膜肥厚を認めない正常域血圧例を対照としたCox回帰分析では、細動脈内膜肥厚を認めない高血圧例ではリスク増加を認めなかったが、細動脈内膜肥厚を認める群では、腎複合イベント発症について正常域血圧例で3.2倍/高血圧例で5.0倍、心血管イベント発症について正常域血圧例で6.1倍/高血圧例で10.0倍のリスク増加を認めた。これらのリスク増加の有意性は、降圧薬およびレニン-アンジオテンシン系阻害薬使用の有無を含めた臨床・病理所見の調整後にも認められた。以上の成績を、学会発表(第61回日本腎臓学会学術総会、第48回日本腎臓学会西部学術大会、第66回日本透析医学会学術集会・総会)ならびに学術論文(Shimizu M, et al. J Diabetes Investig 2019;10:1041-1049)等で報告した。

腎生検時のヘモグロビン値と最も関連する病理所見として、IFTAの進展が抽出された。また、ヘモグロビン低値の腎複合イベント発症ならびに総死亡に対するリスク増加が、IFTA高度例ではIFTA軽度例に比して顕著に認められた。以上の成績を、学会発表(第63回日本腎臓学会学術

総会、第 65 回日本透析医学会学術集会・総会、第 35 回日本糖尿病合併症学会・第 26 回日本糖尿病眼学会総会) 等で報告した。

( 3 ) 生体サンプルにおけるアミノ酸光学異性体測定の意義に関する検討  
生体サンプルにおけるアミノ酸光学異性体測定が、病理学的知見とも関連して臨床的意義を有する可能性が示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Shimizu M, Furuichi K, Toyama T, Funamoto T, Kitajima S, Hara A, Ogawa D, Koya D, Ikeda K, Koshino Y, Kurokawa Y, Abe H, Mori K, Nakayama M, Konishi Y, Samejima KI, Matsui M, Yamauchi H, Gohda T, Fukami K, Nagata D, Yamazaki H, Yuzawa Y, Suzuki Y, Fujimoto S, Maruyama S, Kato S, Naito T, Yoshimura K, Yokoyama H, Wada T	4. 巻 22
2. 論文標題 Decline in estimated glomerular filtration rate is associated with risk of end-stage renal disease in type 2 diabetes with macroalbuminuria: an observational study from JDNCS	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clin Exp Nephrol	6. 最初と最後の頁 377-387
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-017-1467-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakade Y, Iwata Y, Furuichi K, Mita M, Hamase K, Konno R, Miyake T, Sakai N, Kitajima S, Toyama T, Shinozaki Y, Sagara A, Miyagawa T, Hara A, Shimizu M, Kamikawa Y, Sato K, Oshima M, Yoneda-Nakagawa S, Yamamura Y, Kaneko S, Miyamoto T, Katane M, Homma H, Morita H, Suda W, Hattori M, Wada T	4. 巻 3
2. 論文標題 Gut microbiota-derived D-serine protects against acute kidney injury	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 e97957
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.97957	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shimizu M, Furuichi K, Toyama T, Funamoto T, Kitajima S, Hara A, Iwata Y, Sakai N, Takamura T, Kitagawa K, Yoshimura M, Kaneko S, Yokoyama H, Wada T	4. 巻 10
2. 論文標題 Association of renal arteriosclerosis and hypertension with renal and cardiovascular outcomes in Japanese type2 diabetes patients with diabetic nephropathy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Diabetes Investig	6. 最初と最後の頁 1041-1049
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.12981	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 清水美保、遠山直志、原章規、古市賢吾、和田隆志
2. 発表標題 2型糖尿病に伴う糖尿病性腎症の末期腎不全発症に関連する代替エンドポイントの検討：JDNCSの解析
3. 学会等名 第60回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 清水美保、遠山直志、原章規、古市賢吾、和田隆志
2. 発表標題 2型糖尿病に伴う糖尿病性腎症の末期腎不全発症に関連する代替エンドポイントの検討：JDNCsの解析
3. 学会等名 第60回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 清水美保、古市賢吾、和田隆志
2. 発表標題 よくわかるシリーズ4「DKDと腎病理」
3. 学会等名 第61回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 清水美保、古市賢吾、和田隆志
2. 発表標題 シンポジウム3「DKDの基礎と臨床の進歩 DKDにおける臨床と病理の相互理解」
3. 学会等名 第48回日本腎臓学会西部学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 清水美保、遠山直志、北島信治、坂井宣彦、古市賢吾、北川清樹、和田隆志
2. 発表標題 糖尿病性腎症の腎・心血管予後に高血圧と細動脈内膜肥厚が及ぼす影響
3. 学会等名 第62回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水美保、遠山直志、北島信治、原章規、岩田恭宜、坂井宣彦、北川清樹、和田隆志
2. 発表標題 糖尿病性腎症における貧血ならびに間質線維化・尿細管萎縮と腎・生命予後との関連
3. 学会等名 第31回日本糖尿病性腎症研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水美保、小倉央行、佐藤晃一、宮川太郎、北島信治、遠山直志、原章規、岩田恭宜、坂井宣彦、和田隆志
2. 発表標題 糖尿病性腎症の腎・心血管予後に高血圧と細動脈内膜肥厚が及ぼす影響
3. 学会等名 第23回日本心血管内分泌代謝学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水美保、北島信治、遠山直志、原章規、岩田恭宜、坂井宣彦、和田隆志
2. 発表標題 糖尿病性腎症における貧血ならびに間質線維化・尿細管萎縮と腎・生命予後との関連
3. 学会等名 第63回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 清水美保、北島信治、遠山直志、原章規、岩田恭宜、坂井宣彦、和田隆志
2. 発表標題 糖尿病性腎症による腎複合イベント発症例の生命予後に、貧血と腎間質線維化・尿細管萎縮が及ぼす影響
3. 学会等名 第65回日本透析医学会学術集会・総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 清水美保、北島信治、遠山直志、小倉央行、佐藤晃一、宮川太郎、原章規、岩田恭宜、坂井宣彦、古市賢吾、和田隆志
2. 発表標題 2型糖尿病に伴う糖尿病性腎症の腎・生命予後に貧血と腎間質線維化・尿細管萎縮が及ぼす影響
3. 学会等名 第35回日本糖尿病合併症学会・第26回日本糖尿病眼学会総会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計6件

1. 著者名 清水美保、和田隆志	4. 発行年 2017年
2. 出版社 一般社団法人 日本腎臓学会	5. 総ページ数 91
3. 書名 日本腎臓学会誌 第59巻 第2号 糖尿病性腎症の疫学・病態 (pp.43-49)	

1. 著者名 清水美保	4. 発行年 2018年
2. 出版社 日本医事新報社	5. 総ページ数 177
3. 書名 腎硬化症の早期診断と治療 (和田隆志、湯澤由紀夫 (編)) 糖尿病性腎症と腎硬化症 (pp.108-121)	

1. 著者名 和田隆志、岡田美保子、柏原直樹、桑原篤憲、合田朋仁、清水美保、古市賢吾、星野純一、三瀬広記、山内真之、湯澤由紀夫	4. 発行年 2019年
2. 出版社 東京医学社	5. 総ページ数 80
3. 書名 糖尿病性腎症病期分類に基づいた腎病理診断の手引き (和田隆志、湯澤由紀夫、乳原善文、古市賢吾 (編))	

1. 著者名 清水美保、和田隆志	4. 発行年 2019年
2. 出版社 一般社団法人 日本内科学会	5. 総ページ数 203
3. 書名 日本内科学会雑誌 第108巻 第5号 DKDの病理学的特徴 (pp.907-915)	

1. 著者名 清水美保	4. 発行年 2020年
2. 出版社 日本医事新報社	5. 総ページ数 316
3. 書名 CKD・AKI診療 ガイドラインの内側と外側 (成田一衛 (編)) 糖尿病性腎臓病 (DKD) とは (pp.165-172)	

1. 著者名 Miho Shimizu, Takashi Wada	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 190
3. 書名 Diabetic Kidney Disease (Takashi Wada, Kengo Furuichi, Nooki Kashihara (Eds.)) The Japanese registries of diabetic nephropathy/diabetic kidney disease (pp.15-29)	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------