

令和 2 年 6 月 2 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09711

研究課題名(和文)慢性腎臓病の進展・予後予測におけるTNFRの血中動態の解明

研究課題名(英文)Elucidation of blood kinetics of TNFR in the development/progression of chronic kidney disease

研究代表者

合田 朋仁 (Gohda, Tomohito)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：20365604

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：維持血液透析患者の血中TNF受容体(TNFR)濃度は予後予測に有用であったが、そのリガンドであるTNFは有用ではなかった。また、慢性腎炎(IgA腎症)患者では、ステロイド治療により血尿・蛋白尿を改善させるとともに、血中TNFR2値も低下させた。高脂肪食負荷肥満マウスにプログランリン(PGRN)をノックアウトさせると腎臓組織内におけるTNF、TNFR2など炎症性サイトカインのmRNA発現は上昇するも、それらの血中レベルは低下した。PGRNは臓器によって炎症・抗炎症と異なる作用を示す可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

末期腎不全患者において、血中TNFR濃度が高値の患者では、臨床因子とは独立して生命予後予測に有用であることを明らかにした。これまで腎機能(GFR)、蛋白尿以外に腎臓病患者の予後予測することは困難であった。本研究結果により、血中TNFRは保存期腎臓病患者の腎予後のみならず、末期腎不全患者の生命予後も予測できることを明らかにした。以上より、慢性腎臓病患者において本マーカーを測定することにより、患者のリスクを層別化することが可能となるため、臨床的意義は高いと思われる。

研究成果の概要(英文)：Circulating TNF receptor (TNFR) levels predict all-cause mortality in hemodialysis patients, but not their ligands [TNF, Progranulin (PGRN)]. Prednisolone treatment decreased circulating TNFR2 levels in addition to improvement of proteinuria and hematuria in patients with IgA nephropathy. Renal mRNA levels of TNF and TNFR2 were increased, but their circulating levels decreased in high-fat diet-fed PGRN knockout mice compared with their wild type mice. PGRN may show both inflammatory and anti-inflammatory effects depending on organ such as kidney and adipose tissue.

研究分野：腎臓病

キーワード：慢性腎臓病 糖尿病 炎症 TNF受容体 プログランリン 糖尿病性腎臓病 肥満

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

アルブミン尿は、糖尿病性腎症(以下、腎症)のみならず、全ての腎臓病において現在の腎機能状態・腎予後を予測するマーカーとして一般臨床で用いられている。しかし、腎症の進展経過が多様化していることが明らかになるに従い、アルブミン尿のみで腎予後(GFR低下)を予測することは困難になってきた。腎症患者の救済にとって、アルブミン尿とは独立した情報を提示できる新規マーカーの同定・確立は重要かつ喫緊の課題である。

この課題に際し申請者は、1型・2型の両糖尿病型、さらに早期～進行期に及ぶ腎症の広範囲な病期において血中TNF受容体(TNFR)濃度がアルブミン尿とは独立して腎予後予測に有用であることを報告した。また、IgA腎症患者の腎組織障害程度と血中TNFR濃度に強い関連性があることも発見した。本マーカーの特徴を踏まえると、次の適用拡張の可能性:

1) 糖尿病合併血液透析患者における予後予測にも有用

2) アルブミン尿と同様に腎予後予測のみならず、治療介入で変動するマーカー

を考慮した。これら仮説に対する答えがYesであれば、腎臓病診療において血中TNFRはアルブミン尿を凌駕するマーカーになる可能性がある。

加えて、臨床導入には本機序解明が欠かせない。申請者は、糖尿病モデルマウスを用い、腎症進展にはTNF-TNFR2を介した炎症が重要であることを報告した。ところが近年、TNFRのリガンドはTNF 以外にProgranulin (PGRN) も存在することが報告され、PGRN-TNFR経路を介した腎症のシグナル制御は、TNFRを応用する際の感度や安定性を規定する可能性がある。

2. 研究の目的

腎臓病患者の予後予測はアルブミン尿測定のみでは困難なため、新規マーカーにより病態との関与も明確にする必要がある。この課題に対して申請者は、『血中にある TNFR』が糖尿病患者の腎症進展予測や全死亡のみならず、IgA 腎症の組織障害重症度マーカーとしての有用性を立証した。

そこで本研究では、この血中 TNFR の活用範囲拡大を目指し、1) 血液透析患者における有用性検証、2) 治療に反応して変動するマーカーか否かの検証、3) 糖尿病性腎症発症・進展における TNFR の関与を解明する。特に3)は TNFR の新リガンド PGRN に着目し、糖尿病患者(血液・尿サンプル)および糖尿病と肥満の2種類のモデルマウスを用いて検証する。

3. 研究の方法

1. 透析患者を約5年間前向きに follow されているコホートの血清サンプルを用いて、TNF 関連マーカー(TNF、TNFR1、TNFR2)の測定を行う。これらのマーカーが全死亡や心血管イベント発症と関連するか解析する。
2. IgA 腎症患者においては、扁桃摘出+ステロイドパルス療法前後の血清・尿サンプルで TNF 関連マーカーの測定を行い、治療に伴いマーカー値が変動するか否か検証する。
3. 糖尿病患者の血清サンプルを用いて古典的 TNF 関連マーカー(TNF、TNFR1、TNFR2)と PGRN との関連性を検証する。
4. 高脂肪食負荷肥満 PGRN ノックアウトと野生型マウスの各種フェノタイプ(体重、蛋白尿など)のほか、腎組織における炎症関連因子の mRNA、蛋白発現を検証することにより、腎症進展に TNF pathway を介した炎症が関与しているか検証する。

4. 研究成果

1. 319 人維持血液透析患者を前向きに平均(中央値)53 ヶ月間観察した。観察期間中に約 30% 弱にあたる 88 人が死亡した。観察開始時の血中 TNF 関連マーカーは互いに正の相関を認めた。特に血中 TNFR1 と TNFR2 は強い相関(相関係数 $r=0.81$)を認めた。観察開始時における各種 TNF 関連マーカー及び CRP は全て予後との関連性が認められた。しかし、年齢、血圧、心血管疾患既往歴など予後関連因子で補正すると血中 TNF 受容体(TNFR)濃度のみが予後予測に有用であった。よって、血中 TNFR 濃度の多寡は維持透析(末期腎不全)患者の予後予測に有用である。
2. IgA 腎症患者の治療前、扁桃摘出前、ステロイド治療後の血液サンプルを用いて血中 TNFR 濃度が変化するかの検証した。血尿・蛋白尿はステロイド治療後には有意に改善した。TNFR 濃度に関しては扁桃摘出術のみでは変動は認められなかった。また、ステロイド治療後には TNFR2 濃度は有意に改善したが、TNFR1 濃度は変化が認められなかった。よって、慢性腎炎患者ではステロイド治療で TNFR2 を低下させる可能性がある。
3. 594 人の 2 型糖尿病患者において血中 TNF 関連マーカー(TNF、TNFR1、TNFR2、PGRN)を測定した。全ての TNF 関連マーカーは腎機能と負相関を認めた。TNFR と比較して、そのリガンドである TNF、PGRN は腎機能との相関は弱かった。また、アルブミン尿が増加していない 2 型糖尿病患者においても血中 TNFR は腎機能と強い関連を認めることを明らかにした。
4. 高脂肪食負荷肥満マウスに PGRN をノックアウトすると野生型マウスと比較して体重は減少していた。腎臓組織内における TNF、TNFR2 などの炎症レベルは上昇していた。一方、それらの血中レベルは低下していた。よって、PGRN は臓器(腎臓あるいは全身)によって炎症・抗炎症と異なる作用を示す可能性が示唆された。

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 1件）

1. 著者名 Gohda T, Nishizaki Y, Murakoshi M, Nojiri S, Yanagisawa N, Shibata T, Yamashita M, Tanaka K, Yamashita Y, Suzuki Y, Kamei N	4. 巻 141
2. 論文標題 Clinical predictive biomarkers for normoalbuminuric diabetic kidney disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Diabetes Research and Clinical Practice	6. 最初と最後の頁 62～68
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.diabres.2018.04.026	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 Kamei N, Yamashita M, Nishizaki Y, Yanagisawa N, Nojiri S, Tanaka K, Yamashita Y, Shibata T, Murakoshi M, Suzuki Y, Gohda T	4. 巻 8
2. 論文標題 Association between circulating tumor necrosis factor-related biomarkers and estimated glomerular filtration rate in type 2 diabetes.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 15302
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-018-33590-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Murakoshi M, Gohda T, Sonoda Y, Suzuki H, Horikoshi S, Suzuki Y	4. 巻 21
2. 論文標題 Effect of tonsillectomy with steroid pulse therapy on circulating tumor necrosis factor receptors 1 and 2 in IgA nephropathy.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology	6. 最初と最後の頁 1068-1074
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10157-017-1408-7	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6件（うち招待講演 1件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 山岸宏子, 合田朋仁, 越田剛生, 足立恵理, 市川沙紀, 村越真紀, 亀井望, 鈴木祐介
2. 発表標題 2型糖尿病患者における血中TNF関連マーカーとeGFRの関連性
3. 学会等名 日本成人病学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 作間宏子, 合田朋仁, 足立恵理, 越田剛生, 村越真紀, 鈴木祐介, 山下芳典, 久保田益亘, 亀井望
2. 発表標題 腎機能正常の2型糖尿病における血中・尿中TNF受容体 (TNFRs: TNFR1, TNFR2) 濃度の意義
3. 学会等名 日本糖尿病性腎症研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 合田朋仁
2. 発表標題 糖尿病性腎臓病の進展を予測する血中可溶性TNF受容体の意義
3. 学会等名 日本腎臓学会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 亀井望, 合田朋仁
2. 発表標題 2型糖尿病患者における血中TNF関連マーカー (TNF , PGRN, TNFR1, TNFR2) と腎機能との関連
3. 学会等名 日本糖尿病学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 合田朋仁
2. 発表標題 末期腎不全患者における透析中の血圧変動と全死因死亡リスク
3. 学会等名 日本透析医学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 村越真紀, 合田朋仁, 苑田祐二, 市川沙紀, 鈴木仁, 堀越哲, 鈴木祐介
2. 発表標題 IgA腎症患者における扁桃摘出術 + ステロイドパルス療法が血清可溶性TNF受容体濃度に与える影響
3. 学会等名 日本腎臓学会総会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 和田隆志、飯田倫理、上杉憲子、岡田美保子、柏原直樹、悴田亮平、蒲澤秀門、桑原篤憲、桑原頌治、合田朋仁、後藤佐和子、古波蔵健太郎、齋藤亮彦、鮫島謙一、清水美保、古市賢吾、星野純一、細島康宏、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 72
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	

〔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
---------------------------	-----------------------	----