

令和 4 年 5 月 17 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08678

研究課題名(和文) 移植時生検を用いたドナーの腎予後予測～超解像度顕微鏡を用いた病理学的因子の探索

研究課題名(英文) Estimation of renal outcome in kidney donors with renal biopsy

研究代表者

難波 倫子 (Tomoko, Namba)

大阪大学・医学系研究科・特任助教(常勤)

研究者番号：30734420

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：2010～2016年の生体腎移植ドナー195名を対象としたコホートで、アウトカムをCKD 3b到達とし、多変量ロジスティック解析でアウトカムに關与する臨床的因子を求めた。ROC曲線で感度・特異度の高い腎提供後30日目のeGFR低下率を求め、この指標が補正後もアウトカムを予測するかCox回帰で検証した。これらの解析の結果、腎提供後30日後のドナーeGFR低下率は長期の腎機能予測因子となり得ることを明らかとした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で得られた結果は、腎不全に至るリスクのあるドナーを腎提供直後に予測することが可能となり、以降のドナーのフォローを行う上で、診察間隔や腎不全のリスクに対する管理など臨床的に実際的な情報を与えるという点で、非常に有用な結果であったと考える。また、eGFRという日常的に測定するデータを用いた予測であることから、簡便で実用的であるともいえる。

研究成果の概要(英文)：We enrolled 195 living donors of kidney transplantations conducted between 2010 and 2016 in two facilities. Outcome of this study was reaching eGFR less than 45 mL/min/1.73m² within 4 years after donation. To explore the cut-off point of eGFR reduction rate at 30 days after donation (POD30 eGFR reduction) predicting the outcome with the highest Youden Index, receiver operating characteristic (ROC) analyses were performed followed by multivariate logistic regression analyses. As a time to event analyses, we employed a Cox regression model adjusting for sex, age, eGFR at baseline. The results of these analyses indicate that eGFR reduction rate at 30 days after donation may be a good predictor of long-term renal function among kidney donors.

研究分野：腎移植

キーワード：腎移植 生体腎ドナー 腎予後 eGFR低下率 末期腎不全

1. 研究開始当初の背景

末期腎不全治療の中でも腎移植は、生命予後および医療経済学的側面においても有益な点が多く優れた治療法であるしかし、移植医療はドナーがあつてこそ成立するにもかかわらず、世界的に見ても慢性的なドナー不足が続いている。本邦では、年間約 1600 例の腎移植の 90%近くを生体腎移植が占めている。2014 年には生体ドナー適応ガイドラインが制定され、基本的な適応を超えたマージナルドナーについても定義されている。慢性的なドナー不足によりマージナルドナーは今後増加することが予想されるが、マージナルドナーは通常ドナーに比べて腎不全に至るリスクが高いと考えられる。現行のマージナルドナーの定義はエビデンスに基づいたものではないため、新たなエビデンスに基づいたマージナルドナーの基準の設定が必要であると考えられた。

2. 研究の目的

本研究の目的は本邦におけるドナーの腎予後を明らかとするとともに、ドナーの腎予後予測因子を臨床的データおよび移植時生検標本を用いて探索を行うことである。さらに、現在のマージナルドナーの基準が適正であるか検討するに加え、エビデンスに基づくマージナルドナーの定義を再確立したい。

本研究では臨床データを用いたリスク評価モデルを創出することで、マージナルドナーの新基準を作成し、術前に高い感度で腎提供後のドナーの末期腎不全リスクを評価できるか検討したい。また、移植時生検の標本を用いることで、このリスク評価モデルの感度をより向上するような病理学的な因子を探索することなどを研究の目的とした。

3. 研究の方法

臨床データを用いた解析と移植時生検を用いた検討の 2 種類の方法でドナー予後に関連する因子の探索を行った。

臨床データは、2010 年 4 月から 2016 年 10 月までに生体腎移植を行った症例を対象に、ドナーコホートを確立する。具体的な抽出データは、術前データとしてドナーの性別、続柄、年齢、グラフト採取側、身長、体重、BMI、GFR(イヌリンクリアランス)、eGFR、HbA1c、血圧(収縮期・拡張期)、糖尿病の有無、高血圧の有無、降圧剤の数、術後データとして、通院毎の血清クレアチニン、eGFR、血圧(収縮期・拡張期)、降圧剤の有無、検尿所見(蛋白、潜血)、術後 1 年目の GFR(イヌリンクリアランス)を含む。予後解析には以下の 3 項目をアウトカムとして設定する。 . 術後 eGFR の推移、 . 蛋白尿の出現、 . 高血圧の出現もしくは増悪。 の術後 eGFR の推移については混合効果モデルを用いて、 , は生存時間解析を用いて、それぞれマージナルドナーとの関連について評価を行うこととした。

移植時生検を用いた検討では、移植時生検がドナー腎の状態を反映したものであることを踏まえて、移植時の阻血による虚血負荷による影響を免疫染色にて評価することとした。具体的には腎臓におけるオートファジーの役割に着目し、ドナー腎でのオートファジー活性がドナーの腎予後を予測するか評価することとした。さらに移植時生検を用いた検討として、超解像度顕微鏡を用いて虚血の際に傷害を受ける近位尿細管細胞のミトコンドリアに着目し、その形態変化を評価することとした。

4 . 研究成果

臨床データの解析については、多変量解析では腎提供後 30 日後の eGFR 低下率と移植前 eGFR が 4 年間での CKD 3b 到達と有意に関連した [OR;1.49 (95%CI 1.27-1.76) per 1%、0.69 (0.61-0.78) per 1mL/min/1.73m²] 。ROC 解析の結果、腎提供後 30 日後の eGFR 低下率のカットオフは 38.2%であった (感度 72%、特異度 43%)。ドナーを腎提供後 30 日後の eGFR 低下率 40%で 2 群に分けると、40%以上低下した群では 40%未満の群に比べ腎提供後 3 および 4 年目の eGFR が有意に低かった。Cox 回帰においても、腎提供後 30 日後 eGFR 低下率と移植前 eGFR は、CKD 3b に到達するリスクと関連した [HR;1.09 (95%CI 1.05-1.13) per 1%、0.91 (0.89-0.93) per 1mL/min/1.73m²]。これらの結果より、腎提供後 30 日後のドナー eGFR 低下率は長期の腎機能予測因子となり得ると考えられた。

病理データについては、現在検討中である。当初の仮説の証明のために、異なる分子を対象にした検討を行うことや、臨床データとの関連を改善するために、症例数の追加や観察期間の延長などを行いながら、さらに検討を進めていきたい。

本研究で得られた結果は、腎不全に至るリスクのあるドナーを腎提供直後に予測することが可能となり、以降のドナーのフォローを行う上で、診察間隔や腎不全のリスクに対する管理など臨床的に実質的な情報を与えるという点で、非常に有用な結果であったと考える。また、eGFR という日常的に測定するデータを用いた予測であることから、簡便で実用的であるともいえる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

大阪大学腎臓内科ホームページ http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/kid/kid/index.html

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
研究分担者	猪阪 善隆 (Isaka Yoshitaka) (00379166)	大阪大学・医学系研究科・教授 (14401)	
研究分担者	野々村 祝夫 (Nonomura Norio) (30263263)	大阪大学・医学系研究科・教授 (14401)	
研究分担者	高畠 義嗣 (Takabatake Yoshitsugu) (30403075)	大阪大学・医学系研究科・講師 (14401)	
研究分担者	今村 亮一 (Imamura Ryoichi) (40456976)	大阪大学・医学系研究科・准教授 (14401)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究分担者	濱野 高行 (Hamano Takayuki) (50403077)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・教授 (23903)	
研究分担者	松井 功 (Matsui Isao) (60456986)	大阪大学・医学系研究科・助教 (14401)	
研究分担者	加藤 大悟 (Kato Taigo) (70648021)	大阪大学・医学系研究科・助教 (14401)	
研究分担者	阿部 豊文 (Abe Toyofumi) (90750894)	大阪大学・医学系研究科・助教 (14401)	

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