

令和 6 年 6 月 13 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K07797

研究課題名（和文）低酸素誘導分子に着目した糖尿病性腎臓病機序解明-SGLT2阻害からのアプローチ

研究課題名（英文）Elucidation of Mechanism of Diabetic Kidney Disease by Focusing on Hypoxia-Inducing Molecules - Approach from SGLT2 Inhibition

研究代表者

榎野 久士 (Makino, Hisashi)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・医長

研究者番号：80399609

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）：本研究は微量アルブミン尿期の糖尿病性腎臓病（diabetic kidney disease; DKD）を対象にSGLT2阻害薬を用いた介入により、尿アルブミン排泄の変化、低酸素誘導因子の変化を明らかにすることにより、DKDの初期の腎低酸素の意義を明らかにするものである。被験者集団はプラセボ群で年齢 70.3 ± 9.5 歳、HbA1c $7.20 \pm 0.82\%$ 、エンパグリフロジン群で年齢 71.0 ± 8.1 歳、HbA1c $7.01 \pm 0.68\%$ と2群間で差はなかった。今後尿アルブミン排泄量、低酸素誘導分子の変化を明らかにし、尿サンプルのエクソソーム解析を行ない、新規の糖尿病性腎臓病進展関連因子の解析を行っていく。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究においてDKD進展における特に低酸素状態に伴う進展因子を明らかにする。このことによりSGLT2阻害薬のDKD改善メカニズムを明らかにし、さらにDKDの新たな治療ターゲットの同定、DKD進展ハイリスク集団の同定につながる早期DKDバイオマーカーの開発へとつなげる。SGLT2阻害薬のDKD進展抑制を腎低酸素障害の観点から尿エクソソーム解析した研究はこれまでなく、本研究の知見によりDKDによる透析導入患者の減少にむけた新たな診断、治療法の開発を可能とする。

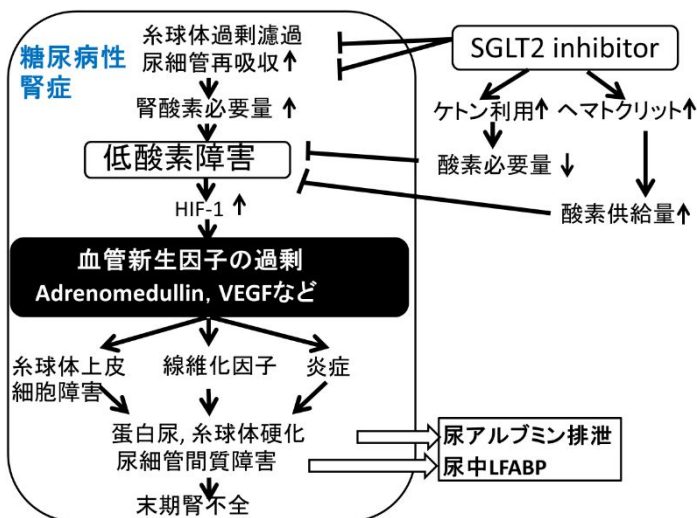
研究成果の概要（英文）：This study will clarify the significance of renal hypoxia in the early stages of DKD by identifying changes in urinary albumin excretion and hypoxia-inducible factors following SGLT2 inhibitor intervention in diabetic kidney disease (DKD) with microalbuminuria. The subject population was 70.3 ± 9.5 years of age and HbA1c $7.20 \pm 0.82\%$ in the placebo group and 71.0 ± 8.1 years of age and HbA1c $7.01 \pm 0.68\%$ in the empagliflozin group, with no differences between the two groups. In the future, we will clarify changes in urinary albumin excretion and hypoxia-inducing molecules, perform exosome analysis of urine samples, and analyze new factors related to the progression of diabetic kidney disease.

研究分野：内分泌・代謝学

キーワード：糖尿病性腎臓病 低酸素障害

1. 研究開始当初の背景

糖尿病をもとにする腎不全は、我が国における透析導入原因疾患の1位を占め、その進展阻止は急務であるが、現在も有効な治療法が開発されていない。糖尿病における腎障害進展において糸球体上皮細胞障害、メサンギウムの増加による蛋白尿、糸球体硬化が引き起こされ腎機能が低下し最終的に腎不全に至るとされる。しかし近年この典型的な経過をたどらずに腎不全に陥る糖尿病患者が多く存在することが明らかとなっている。このことから従来の糖尿病性腎症に加えこれらの非典型的な糖尿病による腎障害患者も含め DKD とする概念が提唱されている。近年臨床的に使用されている SGLT2 阻害薬は大規模臨床研究により、糖尿病患者の心血管イベント抑制のみならず末期腎不全発症を予防できることが示された (Zinman B et al. NEJM 2015)。しかしこの薬剤の DKD 予防メカニズムは未だ不明であり、これを解明することが新たな DKD 治療ターゲットの開発につながると考えられる。一方、糖尿病により糸球体過剰濾過や尿細管での糖の再吸収の増加による腎の必要酸素量が増大していることから DKD の進展には腎内小血管の動脈硬化性変化による腎糸球体、尿細管の慢性低酸素状態が重要である。実際、申請者も糖尿病モデルマウスにおいて腎糸球体で Hypoxia Inducible Factor-1(HIF-1) や angiopoietin like protein-2 (ANGPTL-2) などの低酸素により誘導される分子が増加することを見だしている (Makino et al. Diabetes 2006)。SGLT 阻害薬はヘマトクリットの上昇を介した酸素運搬能の改善、糸球体過剰濾過の是正・尿細管の仕事量の減少による腎組織の酸素必要量の低下、ケトン体増加による低酸素でのエネルギー効率の改善がおこることが想定されており、実際我々は、心臓において SGLT2 阻害薬による左室拡張能改善とケトン体増加が関連することを報告している (Tochiya et al. 2019) 従ってこの薬剤による DKD 進展抑制作用に腎組織において誘導される低酸素関連分子の過剰を是正することが想定されるが、まだ詳細は不明である。

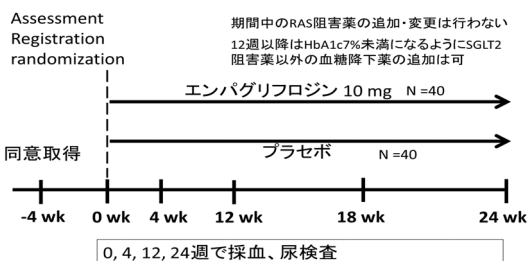


2. 研究の目的

そこで本研究において DKD 進展における特に低酸素状態に伴う進展因子を明らかにするため微量アルブミン尿を有する糖尿病患者を対象に SGLT2 阻害薬であるエンパグリフロジンによる介入を行い、介入前後において低酸素誘導因子であるアドレノメジュリン、ANGPTL-2、VEGF の変化を測定するとともに、尿のエクソソーム解析を行うことにより特に低酸素誘導分子に注目して新規バイオマーカー、治療ターゲットとなり得る microRNA を探索する。このことにより SGLT2 阻害薬の DKD 改善メカニズムを明らかにし、さらに DKD の新たな治療ターゲットの同定、DKD 進展ハイリスク集団の同定につながる早期 DKD バイオマーカーの開発へとつなげる。SGLT2 阻害薬の DKD 進展抑制を腎低酸素障害の観点から尿エクソソーム解析した研究はこれまでなく、本研究の知見により DKD による透析導入患者の減少にむけた新たな診断、治療法の開発を目指す。

3. 研究の方法

微量アルブミン尿期 (30-299 mg/gCr、推定 GFR 30 ml/min/1.73m² 以上) の 2 型糖尿病患者 80 名をエンパグリフロジン群、プラセボ群に 1:1 で割り付け、開始時、4 週後、12 週後、24 週後に尿アルブミン排泄、尿中 L-FABP 排泄を測定、開始時、24 週後に血清 VEGF、ANGPTL2、ANGPTL4、アドレノメジュリンを測定するとともに尿エクソソーム解析のため



のサンプルの採取をおこなった。

4. 研究成果

被験者の背景はプラセボ群で男性 76.9%、年齢 70.3 ± 9.5 歳、HbA1c $7.20 \pm 0.82\%$ 、BMI 26.25 ± 4.21 、エンパグリフロジン群で男性 80%、年齢 71.0 ± 8.1 歳、HbA1c $7.01 \pm 0.68\%$ 、BMI 25.21 ± 3.82 と 2 群間で差は認めなかった。高血圧合併率はエンパグリフロジン群 85%、プラセボ群 87% であった。RAS 阻害薬の使用頻度も両群で差を認めなかった。研究からの脱落は同意撤回により 1 名のみであった。今後、尿アルブミン排泄量、尿中 LFABP 排泄量の変化とともに低酸素誘導分子の変化をエンパグリフロジン群と対照群で比較する。また、尿アルブミン排泄量の変化、LFABP 排泄量の変化と低酸素誘導分子の変化量の相関を検討していく予定である。それとともに、開始時および 6 ヶ月後の尿サンプルのエクソソーム解析を行ない、新規の糖尿病性腎臓病進展関連因子の解析を行なう予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

| |
|---|
| 1. 発表者名 榎野久士、松原正樹、肥塚諒、椽谷真由、大畑洋子、玉那覇民子、野口倫生、富田努、笠間周、笠原正登、細田公則 |
| 2. 発表標題 SGLT2 阻害薬の早期糖尿病性腎症患者における尿アルブミン排泄と腎低酸素障害に与える影響：プロトコール |
| 3. 学会等名 第65回日本腎臓学会学術総会 |
| 4. 発表年 2022年 |

〔図書〕 計0件

〔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 |
|-------|--|--|----|
| 研究分担者 | 細田 洋司 (HOSODA HIROSHI) (40359807) | 国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・室長 (84404) | |
| 研究分担者 | 笠原 正登 (KASAHARA MASATO) (50393351) | 奈良県立医科大学・医学部・教授 (24601) | |
| 研究分担者 | 富田 努 (TOMITA TSUTOMU) (50402897) | 国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・室長 (84404) | |
| 研究分担者 | 孫 徹 (SON CHEOL) (60572287) | 国立研究開発法人国立循環器病研究センター・オープンイノベーションセンター・室長 (84404) | |

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 | 吉原 史樹 (YOSHIHARA FUMIKI) (70393220) | 国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・部長 (84404) | |

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 |
|---------|---------|
| | |