

令和 6 年 5 月 27 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K11599

研究課題名（和文）加齢や生活習慣による腎障害の病態解明に資する危険因子、生体マーカーの包括的検討

研究課題名（英文）Comprehensive study of risk factors and biomarkers that contribute to elucidation of the pathology of renal disorders due to aging and lifestyle

研究代表者

越坂 理也（Masaya, Koshizaka）

千葉大学・予防医学センター・准教授

研究者番号：30466700

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）：早期腎機能障害の予測危険因子の同定を目的として、日本人一般集団の特定健診データを分析した。複合エンドポイントは、ベースライン時にUACR 30mg/gCreの参加者については血清クレアチニン値の倍増、eGFRの30%低下、尿アルブミン/クレアチニン比（UACR）の30%上昇、ベースライン時にUACR <30mg/gCreの参加者については30mg/gCreへの進行など、6年間の腎機能障害の進行。結果、BMI、HbA1c、歩行習慣が腎機能障害の進行と有意に関連していた。結論として、BMIとHbA1cが高く、歩行習慣が少ないことは、一般集団においても早期の腎機能障害と関連していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

健診受診者における早期腎機能障害の予測危険因子を明らかとすることが出来た。これにより今後、より予防や介入が必要な受診者を早期に検出することが可能となる。また予測危険因子が、BMI、HbA1c、歩行習慣であったことより、介入可能な内容であり、より健診の意義を高めることができる。早期腎機能障害を予防することにより、医療費や医療資源の節約に繋がる。

研究成果の概要（英文）：To identify predictive risk factors for early renal dysfunction, we analyzed specific health examination data from the general Japanese population. The composite endpoint was progression of renal dysfunction over 6 years, including doubling of serum creatinine level, 30% and more decrease in eGFR, and 30% and more increase in urine albumin/creatinine ratio (UACR), for participants with UACR 30 mg/gCre and more at baseline. Progression to UACR 30 mg/gCre and more for participants with UACR <30 mg/gCre at baseline. Results, BMI, HbA1c, and walking habits were significantly associated with progression of renal dysfunction. In conclusion, higher BMI and HbA1c and less walking habits were associated with earlier renal dysfunction in the general population.

研究分野：糖尿病・代謝・内分泌内科学

キーワード：早期腎機能障害 予測危険因子 特定健診 BMI HbA1c 歩行習慣

1. 研究開始当初の背景

腎不全による死亡者数は近年増加傾向である。糖尿病性腎症や慢性腎臓病はそれ自体の進行が直接的な死亡リスクとなるだけでなく、虚血性心疾患や脳梗塞の発症などを通じて死亡リスクを上昇させるため、腎機能障害の進展予防は重要な課題である。

透析導入を防ぐためには、加齢や生活習慣に起因する腎機能障害の早期発見・治療が肝要だが、早期発見が困難であり、新たな手段が求められる。

腎症重症化予防の取り組みで得た過去データを用いて、各種危険因子を総合的に解析し、腎障害発症・進展の早期予測モデルとリスクシミュレータを開発する。

これにより早期に高リスク症例を検出し、臨床検体から DNA を抽出し、DNA 脱メチル化異常を利用した腎機能障害の早期生体マーカーを探索する。

より早期から高リスク症例を発見し、危険因子軽減により、腎機能悪化を防ぐため臨床応用を目指す。

危険因子の解析と生体マーカー探索により、エピジェネティクスの観点から、腎機能障害の病態解明する。

2. 研究の目的

腎不全や透析導入数を減じるには、早期に腎機能障害の発症・進展の予防が肝要である。近年、アルブミン尿の出現を認めずに、腎機能が急激に低下する症例 (Rapid Decliner) も増加し、アルブミン尿だけでは早期の腎機能障害を予見できない。さらに有用な生体マーカーがなく、予後予測が困難である。そこで、どのような背景や遺伝情報を持つ症例が Rapid Decliner になりうるのかを明らかにし、Rapid Decliner を同定する手段の確立を目指す。また患者背景と遺伝情報をもとに、有用なバイオマーカーを探索し、早期の腎障害の詳細な病態メカニズムを明らかにする。

加齢や生活習慣に起因する腎障害の病態解明のために、次の2点を本研究の目的とした。

危険因子に基づき腎機能低下を予測する予測モデルの確立および腎障害リスクシミュレータの開発

DNA 脱メチル化に基づく臨床検体を用いた生体マーカーの同定

3. 研究の方法

腎機能障害進展予防に早期から有用なリスク因子を同定するため、健常者を多く含む特定健康診査のデータを用いた後方視的検討を行った。

千葉県いすみ市の 2013 年の特定健康診査受診者のうち、eGFR 60mL/min/1.73m² 以上かつ 2019 年も受診した 1385 人を対象とした。2013 年と 2019 年を比較し、下記を腎機能障害進展の複合エンドポイントとして 2 群に分類し、2013 年の特定健康診査における検査結果や特定健康診査問診票の回答からリスク因子を解析した。

クレアチニン倍増

② eGFR 30%以上の低下

③ 尿中アルブミン 30mg/gCre 以上の者は30%以上の増加

あるいは、尿中アルブミン 30mg/gCre 未満の者は30mg/gCre 以上への増加

統計解析には、JMP® Pro ver. 15.0.0 を使用し、2群の差異に関しては Welch's t-test または Fisher の正確確率検定、相関関係に関しては Pearson の相関係数を用いた。統計学的有意差を認めた項目に関しては主成分分析、ロジスティック回帰分析を行った。

4. 研究成果

本研究の主な研究成果として、一般成人においても、BMI、HbA1c および歩行習慣が、早期腎機能障害と関連する可能性が示唆された。

	オッズ比 (95%CI)	P値
BMI (kg/m ²)	1.14 (1.07–1.24)	<0.001
HbA1c (%)	1.57 (1.24–1.98)	<0.001
歩行習慣	0.51 (0.33–0.80)	0.003

歩行習慣：日常生活で歩行又は同等の身体活動を1日1時間以上実施

このことから、腎機能障害が顕在化する前であっても、糖尿病や肥満、身体活動に注意する事が慢性腎臓病の予防に有効である可能性が示唆された。

検診受診者における早期腎機能障害の予測危険因子を明らかとすることが出来た。これにより今後、国内の特定健診において、より予防や介入が必要な受診者を早期に検出することが可能となる。また予測危険因子が、BMI、HbA1c、歩行習慣であったことより、介入可能な内容であり、より健診の意義を高めることができる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Koshizaka M, Ishibashi R, Maeda Y, Ishikawa T, Maezawa Y, Takemoto M, Yokote K.	4. 巻 13
2. 論文標題 Predictive model and risk engine web application for surgical site infection risk in perioperative patients with type 2 diabetes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Diabetol Int	6. 最初と最後の頁 657-664
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s13340-022-00587-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 Masaya Koshizaka, Yoshiro Maezawa, Yukari Maeda, Mayumi Shoji, Hisaya Kato, Hiyori Kaneko, et al.	4. 巻 12
2. 論文標題 Time gap between the onset and diagnosis in Werner syndrome: a nationwide survey and the 2020 registry in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Aging (Albany NY)	6. 最初と最後の頁 24940-24956
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.18632/aging.202441	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 Masaya Koshizaka, Ko Ishikawa, Ryoichi Ishibashi, Sho Takahashi, Kenichi Sakamoto, Hidetaka Yokoh, Yusuke Baba, Shintaro Ide, Kana Ide, Takahiro Ishikawa, Shunichiro Onishi, Kazuki Kobayashi, Minoru Takemoto, Takuro Horikoshi, Ryota Shimofusa, Yoshiro Maezawa, Koutaro Yokote	4. 巻 12
2. 論文標題 Comparison of Visceral Fat Reduction by Ipragliflozin and Metformin in Elderly Type 2 Diabetes Patients: Sub-Analysis of a Randomized-Controlled Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diabetes Ther	6. 最初と最後の頁 183-196
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s13300-020-00949-0	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 Masaya Koshizaka, Ko Ishikawa, Ryoichi Ishibashi, Yoshiro Maezawa, Kenichi Sakamoto, Daigaku Uchida, et al., PRIME-V study group	4. 巻 12
2. 論文標題 Effects of ipragliflozin versus metformin in combination with sitagliptin on bone and muscle in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: Subanalysis of a prospective, randomized, controlled study (PRIME-V study)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Diabetes Investig	6. 最初と最後の頁 200-206
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jdi.13340	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 該当する

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Masaya Koshizaka
2. 発表標題 Metabolome analysis of the effects by SGLT2 inhibitor ipragliflozin and metformin on human metabolites, and relationship with clinical data in a randomised controlled study
3. 学会等名 58th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ryo Terayama, Masaya Koshizaka, Takahisa Shibata, Toshiaki Ban, Yoshiro Maezawa, Koutaro Yokote
2. 発表標題 Predictive Risk Factors for Renal Dysfunction and Cardiovascular Disease: An Analysis Using Medical Checkup Data
3. 学会等名 American Diabetes Association (ADA) 80th Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 寺山 諒, 越坂 理也, 柴田 貴久, 伴 俊明, 前澤 善朗, 横手 幸太郎
2. 発表標題 特定健康診査データを用いたリアルワールドにおける心血管イベント・腎機能低下リスク因子の検討
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masaya Koshizaka, Ryoichi Ishibashi, Tomoki Ishikawa, Kazuo Goda, Jumpei Sato, Masaru Kitsuregawa, Koutaro Yokote, Naohiro Mitsutake
2. 発表標題 Glucagon-like peptide-1 receptor agonists reduce cerebral and cardiovascular events: real world analysis using the National Database of Japan
3. 学会等名 56th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 越坂 理也, 丸山 篤芳, 安楽 香奈子, 五十嵐 大輔
2. 発表標題 メディカルスタッフカンファレンス「労作時の息切れを主訴に来院した38歳男性」
3. 学会等名 第52回日本動脈硬化学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 越坂理也
2. 発表標題 新しい肥満治療の可能性を探る 肥満治療における薬物療法の現状と展望
3. 学会等名 第41回日本肥満学会・第38回日本肥満症治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ryoichi Ishibashi, Masaya Koshizaka, Tomoki Ishikawa, Naohiro Mitsutake, Jumpei Sato, Kazuo Goda, Masaru Kitsuregawa, Koutaro Yokote
2. 発表標題 Glucagon-like peptide-1 receptor agonists decrease cancer incidences in type 2 diabetes: a cohort study using the National Database of Health Insurance Claims of Japan
3. 学会等名 56th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (国際学会)
4. 発表年 2020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	竹本 稔 (Minoru Takemoto) (60447307)	国際医療福祉大学・医学部・主任教授 (32206)	

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	前澤 善朗 (Yoshiro Maezawa) (80436443)	千葉大学・大学院医学研究院・講師 (12501)	

	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 協力者	諒 寺山 (Ryo Terayama)	千葉大学大学院医学研究院・内分泌代謝・血液・老年内科学	

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