

令和 6 年 6 月 24 日現在

機関番号：84404

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K16539

研究課題名(和文) 糖尿病性腎臓病予測マーカー探索：超精密血糖変動評価、エクソソーム解析を含めた検討

研究課題名(英文) Search for predictive markers of diabetic kidney disease

研究代表者

肥塚 諒 (Koezuka, Ryo)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・医師

研究者番号：90791864

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は2型糖尿病患者における糖尿病性腎臓病(DKD)の発症進展に関わる危険因子を明らかにし、DKD予測マーカーを探索することを目的とした。我々は過去にABI低値とeGFRとの相関や血漿BNP軽度上昇と腎機能悪化の相関を報告しており、他施設からはNT-ProBNPが腎障害、心血管イベントと相関するとの報告がある。今回、我々の研究で血漿BNP高値が腎イベント(Cre1.5倍化)と関係し、入院前後の心エコー所見で左房径拡大(LAD>37)があると腎イベントのリスクが高くなることが明らかとなった。また同じデータベースを用いた研究で網膜症、腎症があるとHFpEF発症リスクが高いことが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の後ろ向き観察研究にて、血漿BNP高値や心エコーでLAD高値がDKDの発症・進展に関係することが明らかとなった。

今後、現在行っている前向き観察研究によりこれらの関係性をより明確とし、血糖変動やHDL引き抜き能、尿エクソソームとeGFR変化率との相関を明らかにするため研究を進めている。

COVID-19の流行により新規コホートの症例登録は現在目標登録数の92%と遅れているが、血糖変動、HDL引き抜き能、尿エクソソームとeGFR変化率、尿糸球体障害マーカー、尿管障害マーカーとの関係性を調査した臨床研究はまだ少なく、学術的・社会的意義を有すると考える。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to identify risk factors associated with the development and progression of diabetic kidney disease(DKD) in patients with type 2 diabetes and to explore predictive markers of DKD. We have previously reported the correlation between low ABI and eGFR, and between mildly elevated plasma BNP and worsening renal function. Other centers have reported that NT-ProBNP correlates with renal impairment and cardiovascular events. In the present study, our study revealed that high plasma BNP levels were associated with renal events (Cre1.5times increase), and that echocardiographic left atrial diameter enlargement (LAD>37) was associated with an increased risk of renal events. A study using the same database was also able to show that the presence of retinopathy and nephropathy was associated with a higher risk of developing HFpEF.

研究分野：内科学一般関連

キーワード：糖尿病性腎臓病 心障害マーカー 心エコー指標

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

糖尿病による透析患者は増加しており、糖尿病は透析導入疾患の第1位を占める。糖尿病患者の腎機能悪化には、アルブミン尿や蛋白尿を呈する糖尿病腎症のみならず、加齢や高血圧を背景とした動脈硬化、脂質異常症も関与すると推測されており、超高齢化を向かえている本邦において糖尿病性腎臓病(DKD)が注目されている。

しかし、現在のDKD治療は厳格な血糖管理、レニンアンジオテンシン系阻害薬を中心とした降圧療法しか確立しておらず、また腎機能悪化の予知マーカーで確立したものは尿アルブミン排泄しかない。糖尿病患者の透析導入阻止には、新たなマーカーが必要である。

2. 研究の目的

近年HDLの質的機能異常すなわちマクロファージからのコレステロール引抜能低下が冠動脈疾患のリスクであることが明らかにされている。しかし、HDLのコレステロール引抜能、抗酸化能、抗炎症作用が糖尿病患者の腎機能に与える影響を検討した縦断研究は存在しない。我々は国立循環器病センター研究所と協力し、HDL引抜能や抗酸化能、抗炎症作用を測定する系を有し、他施設で評価困難なHDL機能と糖尿病腎症の関係を評価できる。

また血糖変動は冠動脈疾患のリスクであることが知られているが、血糖変動と糖尿病性腎臓病について検討した報告は十分でない。新たに開発されたDEXCOM G6は、これまでの測定器に比べ測定精度が高く、MARD(Mean absolute relative difference)、MAGE(Mean Amplitude Glycemic excursions)など様々な指標を求めることができる。エクソソームは、各細胞においてエンドサイトーシスを介して細胞外へ放出される脂質二重膜小胞であり、その内部にタンパク質、RNAなどを内包している(J Cell Biol. 2013)。

近年、血液、尿中のエクソソームが測定可能となり、がんなど様々なバイオマーカー探索が行われている。今回の研究では、糖尿病患者における持続血糖測定、HDL機能評価、尿エクソソーム解析を行い、糖尿病腎症悪化の新規バイオマーカーの開発を行う。

慢性腎臓病が心血管疾患のリスクであり、HDL低下、LDL/HDL比上昇がCKDリスクとなることは知られており、我々は過去にABI低値と推定GFRの相関(J Atheroscler Thromb. 2013)、血漿BNP軽度上昇と腎機能悪化の相関を公表しているが、動脈硬化/心機能障害マーカー及び動脈硬化リスク因子と腎機能悪化との関連に関しては不明である。また血糖変動は虚血性心疾患のリスクであることは知られているが、血糖変動がDKDにどの程度影響を与えるかについては十分に明らかにされていない。HDL機能や心機能障害、動脈硬化がどのように糖尿病性腎臓病の進展に関与するかは十分解明されていない。

今回の研究では測定精度が高いDEXCOM G6を用いた動脈硬化進展に強く関与する血糖変動測定、HDLの質的機能評価、血管内皮機能、心障害マーカー、酸化ストレス、炎症マーカーと腎機能低下速度や尿アルブミン排泄、尿細管マーカーとの相関解明、尿エクソソーム解析による新規バイオマーカーの網羅的探索、動脈硬化指標及び心機能指標と腎機能低下との関連解明を行う。

HDL質的機能異常と糖尿病性腎臓病との関係性について検討した研究はまだなく、これまでの持続血糖測定器より正確に血糖変動を測定できるDEXCOM G6による血糖測定と糖尿病性腎臓病についての報告、尿エクソソーム解析に関する報告もほぼないため、先進的な研究といえる。本研究により、糖尿病性腎臓病のハイリスク群スクリーニング法を開発し、新たな腎症管理法を確立する。

3. 研究の方法

国立循環器病研究センター糖尿病・脂質代謝内科に2000年7月から2015年12月に入院した糖尿病患者のうち、入院時にeGFR 60-120ml/min/1.73m²と腎機能が保たれており、数年間の血液、尿検査をフォローした843名のデータベースを利用する。このデータベースにはBNP、心エコー所見(左室拡張能や左室肥大)、ABI、PWV、頸動脈エコー所見、内臓脂肪測定値が含まれており、これらとeGFR年率低下率の相関を解析し、腎機能悪化に関与する因子を明らかにする(後ろ向きコホートによる解析)。

また持続血糖変動(DEXCOM G6を使用)、HDLの質的機能評価、尿エクソソーム解析、心機能(左室拡張能や左室肥大)、血管内皮機能(エンドパッド)、心障害マーカー(高感度トロポニンT)、酸化ストレス(尿中8-OHdG)、血管内皮前駆細胞(CD34+細胞)、炎症マーカー(IL-6)などの検査を行った新規データベースを作成し(目標症例200)1年毎のeGFRの変化率や尿アルブミン排泄、尿細管マーカー(尿中LFABP)と、これらの因子の相関を解析する(前向き新規コホートの作成)。

血糖変動は測定精度が高く、様々な指標を評価可能なDEXCOM G6を使用する。HDLの質的機能評価は当センター研究所に所属し、脂質研究の第一人者である研究協力者の小倉とともに行う。今回の評価項目が腎機能と関連しなかった場合のため、サンプルをバイオバンクと連動させ、将来新たなマーカーを評価できるようにする。

4. 研究成果

本研究は2型糖尿病患者における糖尿病性腎臓病(DKD)の発症進展に関わる危険因子を明らかにし、DKD 予測マーカーを探索することを目的とした。我々は過去にABI 低値とeGFR との相関や血漿BNP 軽度上昇と腎機能悪化の相関を報告しており、他施設からはNT-ProBNP が腎障害、心血管イベントと相関するとの報告がある。今回、我々の研究で血漿BNP 高値が腎イベント(Cre1.5倍化)と関係し、入院前後の心エコー所見で左房径拡大(LAD>37)があると腎イベントのリスクが高くなることが明らかとなった。また同じデータベースを用いた研究で網膜症、腎症があるとHFpEF 発症リスクが高いことが明らかになった。

今回の後ろ向き観察研究にて、血漿BNP 高値や心エコーでLAD 高値がDKD の発症・進展に関係することが明らかとなった。

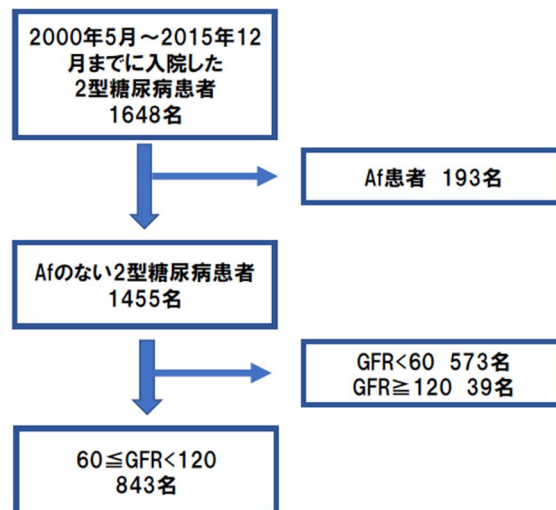
今後、現在行っている前向き観察研究によりこれらの関係性をより明確とし、血糖変動やHDL 引き抜き能、尿エクソソームとeGFR 変化率との相関を明らかとするため研究を進めている。

COVID-19 の流行により新規コホートの症例登録は現在目標登録数の92%と遅れているが、血糖変動、HDL 引き抜き能、尿エクソソームとeGFR 変化率、尿糸球体障害マーカー、尿細管障害マーカーとの関係性を調査した臨床研究はまだ少なく、学術的・社会的意義を有すると考える。

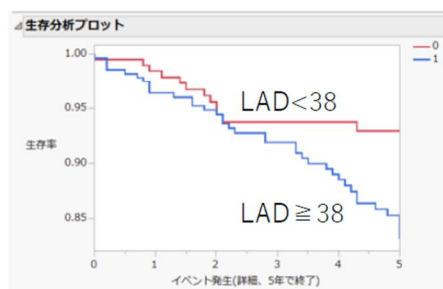
<研究方法>

2000年7月～2015年12月に当院糖尿病内科に入院した2型糖尿病患者1648名のうち、入院時eGFR 60-120ml/min/1.73m²と腎機能が保たれており、Afの既往のない患者843名を対象。

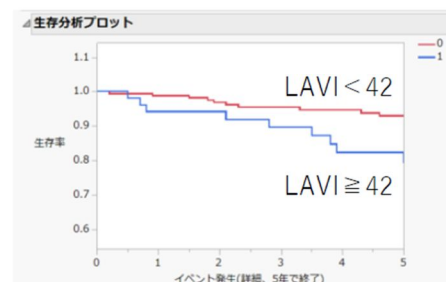
入院時の心エコー所見と腎イベント(Cre1.5倍化、GFR 30%低下)との相関を評価する。



多変量解析の結果(腎イベント) 年齢、性別、入院時A1c、入院時SBP、 入院時GFR、入院時logACRで調整



ログランク検定
P=0.0145



ログランク検定
P=0.0099

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 3件）

1. 著者名 Mayu Tochiya, Hisashi Makino, Tamiko Tamanaha, Yoko Omura-Ohata, Masaki Matsubara, Ryo Koezuka, Michio Noguchi, Tsutomu Tomita, Yasuhide Asaumi, Yoshihiro Miyamoto, Satoshi Yasuda, Kiminori Hosoda.	4. 巻 Apr;10(2)
2. 論文標題 Diabetic microvascular complications predicts non-heart failure with reduced ejection fraction in type 2 diabetes.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 ESC Heart Fail .	6. 最初と最後の頁 1158-1169
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/ehf2.14280	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 Masaki Matsubara, Hisashi Makino, Kazuo Washida, Miki Matsuo, Ryo Koezuka, Yoko Ohata, Tamiko Tamanaha, Kyoko Honda-Kohmo, Michio Noguchi, Tsutomu Tomita, Cheol Son, Michikazu Nakai, Kunihiko Nishimura, Yoshihiro Miyamoto, Masafumi Ihara, Kiminori Hosoda.	4. 巻 Nov;11(11)
2. 論文標題 A Prospective Longitudinal Study on the Relationship Between Glucose Fluctuation and Cognitive Function in Type 2 Diabetes: PROPOSAL Study Protocol.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diabetes Ther .	6. 最初と最後の頁 2729-2737
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s13300-020-00916-9	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 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 肥塚諒、竹川達也、椋谷真由、大畑洋子、玉那覇民子、野口倫生、榎野久士
2. 発表標題 血糖変動の評価指標と認知機能の関連解明のための前向き観察研究
3. 学会等名 2024年 日本糖尿病学会総会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 椋谷真由、榎野久士、玉那覇民子、大畑洋子、肥塚諒、野口倫生、富田努、宮本恵宏、細田公則
2. 発表標題 Progression of Diabetic Microvascular Complications Predicts Hospitalization for Non-HFrEF in Type 2 Diabetes Patients
3. 学会等名 2023年 日本循環器学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 榎野久士、小倉正恒、松尾美紀、肥塚諒、椋谷真由、大畑洋子、玉那覇民子、野口倫生、斯波真理子、細田公則
2. 発表標題 Association between HDL Function and Atherosclerosis in Patients with Type 2 Diabetes
3. 学会等名 2023年 日本循環器学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 榎野久士、小倉正恒、肥塚諒、松原正樹、椋谷真由、大畑洋子、玉那覇民子、野口倫生、斯波真理子、細田公則
2. 発表標題 2 型糖尿病患者におけるHDL のcholesterol efflux capacity と動脈硬化の関連
3. 学会等名 2023年 日本動脈硬化学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 椋谷真由、榎野久士、肥塚諒、大畑洋子、玉那覇民子、松原正樹、野口倫生、富田努、宮本恵宏、細田公則
2. 発表標題 2型糖尿病患者における心不全入院，特にNon-HFrEF入院と関連する因子としての糖尿病細小血管障害の意義について
3. 学会等名 2022年 日本糖尿病学会総会
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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------