

令和 6 年 5 月 30 日現在

機関番号：37111

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K10487

研究課題名(和文)最終糖化産物(AGEs)の慢性腎臓病に対する影響を解明する -疫学的視点より-

研究課題名(英文)The effect of advanced endglycation end-products on chronic kidney disease

研究代表者

伊藤 建二(Ito, Kenji)

福岡大学・医学部・准教授

研究者番号：00580234

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)：終末糖化産物(AGEs)の一つであるペントシジン(Pent)は、慢性腎臓病(CKD)患者において、生存率、心血管疾患、骨代謝異常などに関与するが、早期CKD患者における血糖と腎機能の関連に関する報告は少ない。今回、血清Pent濃度はeGFRの低下に伴って優位に上昇することを示した。また、HbA1c高値は血清Pent濃度の上昇に有意に関与しない一方で、腎機能低下によるは有意であり、オッズ比は1.58(95%信頼区間1.31-1.91)であった。以上より、早期CKD患者において、腎機能低下が血清Pent濃度に与える影響は、HbA1cより大き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

筆者らは、進行した腎不全患者において、血糖よりも腎機能低下による影響が大きいAGEsがあることを報告してきたが、正常ないしは軽度の腎機能障害患者において、CKDがペントシジン濃度に与える影響に関する知見は少なかった。今回の研究により、血中ペントシジン濃度に与える影響は、HbA1cよりも腎機能低下の影響が大きいことが解明された。血中ペントシジン濃度は生存率、心血管疾患、骨代謝異常などに関与することが知られており、腎保護の重要性が改めて明らかになった。さらに、今後、腎不全におけるAGE産生経路についてより研究を深めることにより、CKD患者の予後改善へつなげる第一歩となる研究であったと考える。

研究成果の概要(英文)：Pentosidine, a representative AGE, is reported to be involved in all-cause mortality, incidence of cardiovascular diseases, and abnormal bone metabolism in patients with chronic kidney disease (CKD) and likely a beneficial biomarker. To determine valuable insights on the role of AGEs in patients with normal or mild renal dysfunction, we collected the 3-year data from the annual health check-ups, and cross-sectional analysis was conducted on the relationship between serum pentosidine and renal function. Serum Pentosidine level was significantly increased with decreasing eGFR. Furthermore, estimated GFR decline has statistically significant relationship with higher pentosidine concentration and the odds ratio (95% confidence interval) was 1.58 (1.31-1.91). Conversely, HbA1c was not a significant factor. Therefore, serum concentration of pentosidine has a strong relationship with renal function from early stage rather than diabetes mellitus.

研究分野：腎臓内科

キーワード：ペントシジン CKD

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) ISSA-CKD project

現在われわれは、長崎県壱岐市の協力のもと、CKD 予防事業の一環として同市の特定健診のデータを用いた疫学研究を遂行中である (Iki Epidemiological Study of Atherosclerosis and Chronic Kidney Disease (ISSA-CKD) Project)。

(2) 慢性腎臓病(CKD)と最終糖化産物(AGEs)

腎臓においても、AGEs の沈着が加齢による効果や萎縮による腎機能障害に関与すると考えられる。AGEs には腎臓から排泄されるものも存在するため、CKD においては排泄障害によって血漿中の濃度が増加しうる。しかし、下記の表 1 に示したように、AGEs の産生は酸化反応において亢進し、CKD 環境における酸化ストレスが、高血糖でなくても AGEs 産生を亢進すると考えられる。実際に我々が入院加療した CKD 患者を対象とした研究でも、血清中の N⁻-(carboxymethyl) lysine (CML) や N⁻-(5-hydro-5-methyl-4-imidazolone-2-yl)-ornithine (MGH1) などが増加しており、これらは糖尿病の有無や GA 値よりも推算糸球体濾過量 (eGFR) の低下や高血圧との関与が大きい事を報告した (Ito K et al. Clin Exp Nephrol. 2016)。これらが腎機能予後に影響することは想像に難くないが、検討は十分ではない。

上記検討においては、CML、MG-H1 とともに eGFR 低下とともにその血中濃度が上昇していたが、それぞれの値と GA や糖尿病の有無に関しては相関がなかった。そして、CML には高血圧が、MG-H1 には腎機能の低下が有意に相関していた。CML、MG-H1 のどちらもカルボニル化合物から産生される AGEs であるが、CML が様々なカルボニル化合物から産生される一方、MG-H1 のほとんどは MGO に由来する。また、ペントシジン(Pent)は、慢性腎臓病(CKD)患者において、生存率、心血管疾患、骨代謝異常などに関与するとされている。しかし、それぞれ、正常ないしは早期の腎障害患者における動態および影響は、十分な検討がされていない。

(3) FESTA project

われわれは、ISSA-CKD 研究と同時に、福岡県福岡市城南区および同県那珂川市での健康診断のデータを利用した横断研究である、福岡動脈硬化疫学研究 (FESTA: Fukuoka Epidemiological Study of Atherosclerosis)も遂行中であった。

2. 研究の目的

CKD 患者における高血糖や糖尿病の影響以外での AGEs の構成の変化を明らかにする。加えて、それらの物質(過去の検討では MG-H1 はその主要候補になると考えていたが、研究予算の関係でペントシジンへ変更した)が、実際に腎機能の悪化や尿蛋白増加といった CKD の予後に関与する因子に關与するかどうかを明らかにする。以上の結果から、将来的に新たな治療ターゲットや予後予測のバイオマーカーとして利用されるに至ることを期待した。

3. 研究の方法

当初、縦断的解析の可能な ISSA-CKD 研究の血清を用いて研究を行う予定であったが、COVID-19 の流行により血清の取得が予定通りに進まず、研究の遂行が困難であった。そのため、同様にわれわれが行っている研究であり、横断研究しかできないものすので過去に血清を収集することができていた FESTA 研究のデータを元に、解析を行うこととした。

対象は、2019 年 2 月から 2022 年 11 月までの間に、福岡県福岡市城南区ならびに同県那珂川市で健康診断を受診した 40 歳以上の男女のうち、福岡動脈硬化疫学研究 (FESTA: Fukuoka Epidemiological Study of Atherosclerosis)への参加同意が得られた 825 名 (平均年齢 64.0±9.4 歳、男性 379 名(45.9%))。保存しておいた血清を用いて血清 Pent 濃度および CML 濃度を測定し、腎機能による違いを検討した。また、血清 Pent 濃度が最も高値の四分位群 (高値群) とそれ以外 (低値群) の二群に分け、それぞれの患者背景および血液・尿検査所見を比較するとともに、多重ロジスティック解析を用いて血清 Pent 高値に影響を与える因子を検討した。

4. 研究成果

(1) 血清 Pent 濃度の中央値 (四分位範囲) は、eGFR>90 で 16.3 (12.7-20.2)ng/dL、eGFR60-89 で 17.9 (14.3-21.9)ng/mL、eGFR30-59 で 20.6 (16.0-25.6)と、eGFR の低下に伴って有意に上昇した(p for trend <0.001、eGFR の単位は mL/min/1.73m²) (図 1)。一方で、CML 濃度に関しては、腎機能との相関がなかった(図 2)。

図1. 血中ペントシジン濃度と腎機能

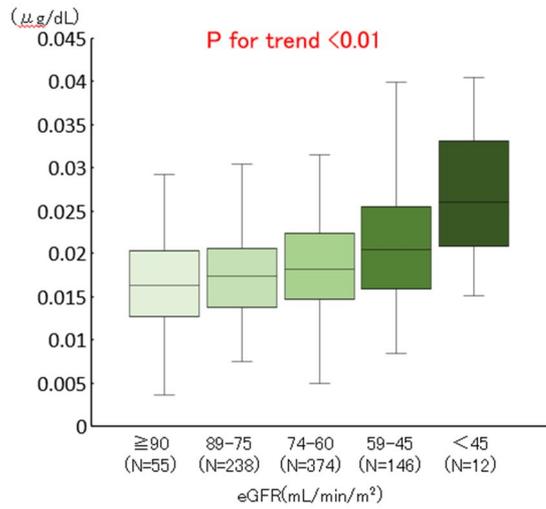
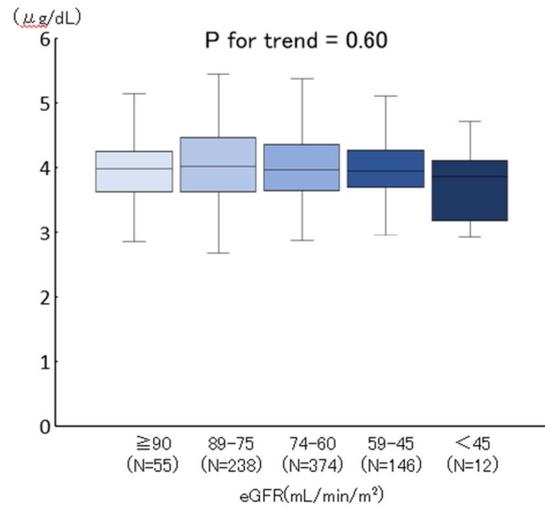


図2. 血中CML濃度と腎機能



(2)血中 Pent 濃度を四分位に分け、最も高値である血中 Pent 濃度高値群とそれ以外の低値群に分類し、両者の背景を比較するとともに、多重ロジスティック解析で血清 Pent 高値に影響を与える因子を検討した。

患者背景を表1に示す。二群間比較において、ペントシジン高値群では、年齢、HDLが有意に高値を示した一方で、BMI、腹囲、eGFR、高感度CRP、TGが有意に高値を示した。

多重ロジスティック解析では、有意に Pent 濃度を上げる因子として年齢、eGFR 低下が検出された(表2)。オッズ比(95%信頼区間(CI))はそれぞれ、1.32(1.10-1.58)と1.58(1.31-1.91)であった。一方、HbA1cは有意な因子とはならず、肥満は Pent 濃度を低下させた(オッズ比0.41、95%CI 0.27-0.62)。

表1. 患者背景

	ペントシジン高値群 (N=206)	ペントシジン低値群 (N=619)	p値
年齢(歳)	66.8 ± 7.7	63.0 ± 9.7	<0.01
男性(%)	96 (46.7)	289 (45.7)	0.87
BMI(kg/m ²)	22.0 ± 3.1	23.0 ± 3.3	<0.01
腹囲(cm)	80.6 ± 9.3	83.6 ± 9.0	<0.01
収縮期血圧(mmHg)	125.4 ± 17.3	127.7 ± 16.9	0.10
拡張期血圧(mmHg)	73.1 ± 10.8	74.7 ± 11.0	0.08
eGFR(mL/min/1.73m ²)	66.8 ± 12.8	72.3 ± 13.2	<0.01
尿ACR(mg/gCr)	37.4 (21.4 - 81.1)	35.9 (19.0 - 85.4)	0.13
推定食塩摂取量(g/日)	9.0 ± 1.9	8.9 ± 2.0	0.82
推定K摂取量(mg/日)	3254 ± 769	3240 ± 789	0.82
高感度CRP(mg/dL)	0.029 (0.015 - 0.073)	0.042 (0.022 - 0.098)	<0.01
空腹時血糖(mg/dL)	98.4 ± 15.5	97.8 ± 18.1	0.68
HbA1c(NGSP, %)	5.74 ± 0.57	5.67 ± 0.59	0.18
TG(mg/dL)	81 (65 - 117)	102 (74 - 145.75)	<0.01
LDL(mg/dL)	129.9 ± 36.9	134.8 ± 32.0	0.09
HDL(mg/dL)	73.2 ± 18.9	66.8 ± 17.1	<0.01
ペントシジン(μg/mL)	0.026 (0.023 - 0.028)	0.016 (0.013 - 0.019)	<0.01
CML(μg/mL)	4.00 ± 0.51	4.02 ± 0.55	0.54

表2. 血中ペントシジン濃度に与える影響の検討(多重ロジスティック分析)

	univariable			multivariable		
	odds ratio	95% CI	P value	odds ratio	95% CI	P value
年齢(10歳ごと)	1.52	1.27 - 1.83	<0.01	1.42	1.12 - 1.72	<0.01
性別(男性)	1.04	0.76 - 1.42	0.83	1.25	0.89 - 1.75	0.20
CKD stage(stageごと)	2.01	1.46 - 2.78	<0.01	1.83	1.30 - 2.58	<0.01
HbA1c(NGSP)>6.5%	1.55	0.85 - 2.83	0.18	1.74	0.90 - 3.35	0.10
HDL<40mg/dL	0.59	0.20 - 1.75	0.345	0.80	0.24 - 2.64	0.71
高感度CRP(>25 th パーセンタイル)	0.66	0.45 - 0.97	0.03	0.64	0.43 - 0.98	0.04
TG>150mg/dL	0.54	0.35 - 0.84	<0.01	0.63	0.39 - 0.99	0.046
肥満(BMI>25kg/m ²)	0.47	0.30 - 0.74	<0.01	0.51	0.32 - 0.83	<0.01

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Ishida S, Kondo S, Funakoshi S, Abe M, Satoh A, Kawazoe M, Maeda T, Yoshimura C, Nishida Y, Tada K, Takahashi K, Ito K, Yasuno T, Kawanami D, Miura SI, Kodama S, Saku K, Mukobara S, Masutani K, Arima H.	4. 巻 46
2. 論文標題 Serum triglyceride levels and incidence of hypertension in a general Japanese population: ISSA-CKD study.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Hypertens Res.	6. 最初と最後の頁 1122-1131
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41440-023-01175-4	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 Kazuhiro Tada, Toshiki Maeda, Koji Takahashi, Kenji Ito, Tetsuhiko Yasuno, Shunsuke Funakoshi, Atsushi Satoh, Miki Kawazoe, Chikara Yoshimura, Shigeaki Mukoubara, Kosuke Masutani, Hisatomi Arima, Hitoshi Nakashima	4. 巻 25
2. 論文標題 Association between serum uric acid and new onset and progression of chronic kidney disease in a Japanese general population: Iki epidemiological study of atherosclerosis and chronic kidney disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clin Exp Nephrol	6. 最初と最後の頁 751-759
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10157-021-02042-7	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 -
1. 著者名 Kawano Kazumi, Ueno Tamami, Maeda Toshiki, Nohara Chihiro, Maki Kaori, Iwanaga Kazuyo, Morinaga Akiko, Funakoshi Shunsuke, Abe Makiko, Satoh Atsushi, Kawazoe Miki, Yoshimura Chikara, Takahashi Koji, Tada Kazuhiro, Ito Kenji, Yasuno Tetsuhiko, Mukobara Shigeaki, Kawanami Daiji, Masutani Kosuke, Arima Hisatomi	4. 巻 14
2. 論文標題 Relationship between abdominal circumference and the incidence of hyperuricemia in the general Japanese population	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4573
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-024-55008-6	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 Morinaga Akiko, Iwanaga Kazuyo, Maki Kaori, Ueno Tamami, Kawano Kazumi, Funakoshi Shunsuke, Yamanokuchi Toshitaka, Tsuji Masayoshi, Abe Makiko, Satoh Atsushi, Kawazoe Miki, Maeda Toshiki, Yoshimura Chikara, Takahashi Koji, Tada Kazuhiro, Ito Kenji, Yasuno Tetsuhiko, Kawanami Daiji, Masutani Kosuke, Arima Hisatomi	4. 巻 13
2. 論文標題 Association between serum ALT levels and incidence of new-onset diabetes in general population of Japanese: a longitudinal observational study (ISSA-CKD)	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 BMJ Open	6. 最初と最後の頁 e074007 ~ e074007
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjopen-2023-074007	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 Takahashi Koji, Nishida Yoshihiro, Yokota Soichiro, Tada Kazuhiro, Hiyamuta Hiroto, Ito Kenji, Yasuno Tetsuhiko, Maeda Toshihiko, Arima Hisatomi, Masutani Kosuke	4. 巻 48
2. 論文標題 Casual Serum Triglyceride Concentrations and New-Onset Chronic Kidney Disease in the General Japanese Population: The Iki City Epidemiological Study of Atherosclerosis and Chronic Kidney Disease Study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Kidney and Blood Pressure Research	6. 最初と最後の頁 495 ~ 504
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000530506	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 Okutsu Shota, Kato Yoshifumi, Takeoka Hiroaki, Funakoshi Shunsuke, Maeda Toshiki, Yoshimura Chikara, Kawazoe Miki, Satoh Atsushi, Tada Kazuhiro, Takahashi Koji, Ito Kenji, Yasuno Tetsuhiko, Fujii Hideyuki, Mukoubara Shigeaki, Saku Keijiro, Kodama Shohta, Kawanami Daiji, Masutani Kosuke, Arima Hisatomi et al.	4. 巻 13
2. 論文標題 Elevation in white blood cell count and development of hyper LDL cholesterolemia	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 8292
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-35436-6	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2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 高橋宏治、西田義弘、横田総一郎、多田和弘、伊藤建二、安野哲彦、前田俊樹、有馬久富、升谷耕介
2. 発表標題 一般住民における随時中性脂肪と慢性腎臓病新規発症との関連：ISSA-CKD研究
3. 学会等名 第65回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊藤建二、高橋宏治、多田和弘、前田俊樹、篠原由紀子、井上和、佐藤敦、阿部真紀子、吉村力、安野哲彦、有馬久富、升谷耕介
2. 発表標題 早期腎機能障害と高血糖が血中ペントシジン濃度に与える影響の検討
3. 学会等名 第34回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2024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	有馬 久富 (Arima Hisatomi) (20437784)	福岡大学・医学部・教授 (37111)	
研究分担者	升谷 耕介 (Masutani Kosuke) (30419593)	福岡大学・医学部・教授 (37111)	
研究分担者	前田 俊樹 (Maeda Toshiki) (50555555)	福岡大学・医学部・准教授 (37111)	
研究分担者	安野 哲彦 (Yasuno Tetsuhiko) (80551994)	福岡大学・筑紫病院・准教授 (37111)	

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