

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 28 日現在

機関番号：11501

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22790778

研究課題名（和文）

尿プロテオーム解析による慢性腎臓病の機序と進行リスクの疫学的検討

研究課題名（英文） The relation between the pattern of urine proteome and renal parameters

研究代表者

池田 亜美（IKEDA AMI）

山形大学・医学部・助教

研究者番号：50536985

研究成果の概要（和文）：慢性腎臓病の病態解明と進行リスクの評価に尿プロテオーム解析が有用かどうか、検診を受診した一般住民と当院加療中の CKD 患者を対象として解析し腎予後を追跡調査した。CKD 患者では、尿プロテオームのピークパターンが尿蛋白の程度、腎の障害部位と関連した。検診サンプルでは、尿プロテオームパターンは 1 年後の腎機能変化と関連を示した。尿プロテオーム解析は、腎生検不能例や健診などマススクリーニングにも応用可能と思われる。

研究成果の概要（英文）：To clarify the clinical utility of urine proteome in renal diseases, we investigate the relation between the pattern of urine proteome and renal parameters in health checkup participants and patients with renal diseases. The urine specimens of renal diseases showed the 0-8 peaks in proteome pattern and the number of proteome peak was increased along with the increase in urine protein excretion. The range of highest peak in proteome pattern was related with the renal histological changes. The 1-year decrease in estimated GFR (mL/min/1.73m²) was larger in groups with 10-40k peak and 60-80k peak, compared with no peak group. The urine proteome pattern is related with renal parameters, and could be a useful renal index in clinical practice.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2011 年度	1,800,000	540,000	2,340,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・腎臓内科学

キーワード：尿プロテオーム、慢性腎臓病、腎予後マーカー、一般住民

1. 研究開始当初の背景

早期の慢性腎臓病（CKD）の指標として蛋白尿が重要であるが、尿中蛋白プロファイルの詳細な解析（尿プロテオーム解析）はなされておらず、その臨床的意義には不明な点が多い。

CKD 患者は末期腎不全、心血管イベントの高リスク群であり、その早期発見、治療が望まれる。早期 CKD の指標として蛋白尿が重要であり、尿蛋白、特に尿アルブミンの程度が予後と関連することが報告されている。しかし、日本人一般住民における我々の検討では、腎機能低下者の約 80%はアルブミン尿を伴わず（文献 1）、尿蛋白陽性者の約 15%は尿アルブミンが正常範囲であったことから、尿中にアルブミン以外の蛋白が存在し、腎障害と関連していることが推測された（文献 2）。

我々は尿細管障害の指標である尿 $\beta 2$ ミクログロブリン（ $\beta 2\text{MG}$ ）について検討したところ、尿 $\beta 2\text{MG}$ 高値は一般住民の約 12.5%と高頻度に見られ、その分布はアルブミン尿陽性と独立していた（文献 3）。さらに、尿蛋白の組合せと腎予後の関連の検討で、尿アルブミンと $\beta 2\text{MG}$ が共に高値である群は、単独高値群に比して、腎機能低下速度が 10 倍以上であること（両者高値群 -9.0 vs. 単独高値群 -0.6 ml/min/1.73m²/年）を明らかにした（文献 4）。以上のことから、尿蛋白の詳細な解析が CKD の評価に有用と考えられた。近年、質量分析計の発展により、詳細な尿プロテオーム解析が可能となった。この方法は、新たな視点からの CKD の病態解明、より正確な予後評価、未知の腎予後マーカーの検出につながる可能性がある。

2. 研究の目的

早期の慢性腎臓病（CKD）の指標として蛋白尿が重要であるが、尿中蛋白プロファイルの

詳細な解析（尿プロテオーム解析）はなされておらず、その臨床的意義には不明な点が多い。本研究では、慢性腎臓病の病態解明と進行リスクの評価に尿プロテオーム解析が有用か検討する。

3. 研究の方法

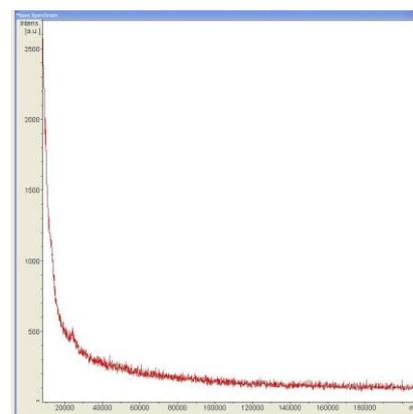
対象は 2003 年に住民健診を受診した山形県高島町一般住民 500 人と当院加療中の CKD 患者 200 人。質量分析計 (MALDI-TOF Mass spectrometer) を用いて尿プロテオーム解析を行い、腎予後を追跡調査する。本研究では、腎疾患の有無、原疾患別の尿プロテオームパターン類似点・相違点などについて検討する。

4. 研究成果

1) 健常者、CKD 患者の尿プロテオームパターン

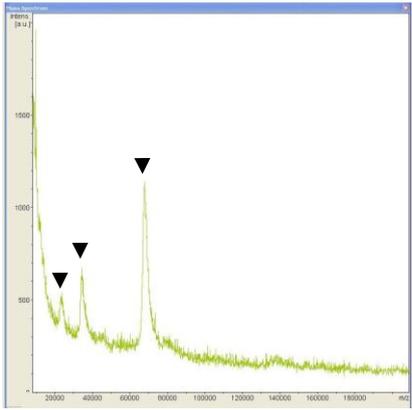
現在まで、健常者、種々の CKD 患者 50 例の尿プロテオーム解析を行った。代表的な例を下記に示す。プロテオームパターンは疾患毎に大きく異なることが示唆された。

A) 健常者：明らかなピークなし



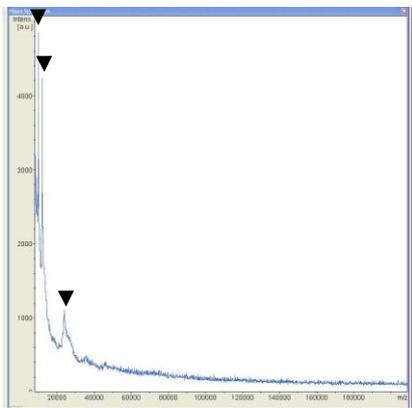
20k 60k 10k 14k 分子量

B) IgA 腎症



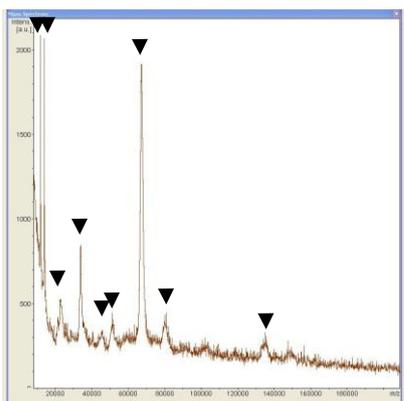
20k 60k 10k 14k 分子量

C) 急性尿細管壊死



20k 60k 10k 14k 分子量

D) 糖尿病性腎症

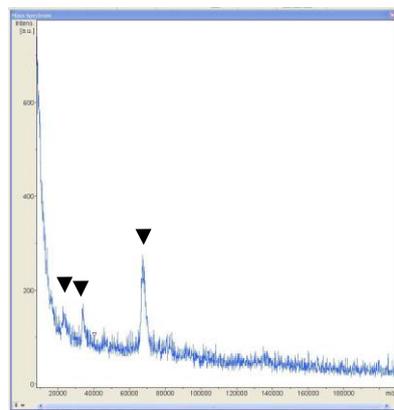


20k 60k 10k 14k 分子量

2) 高島検診での尿プロテオームパターン

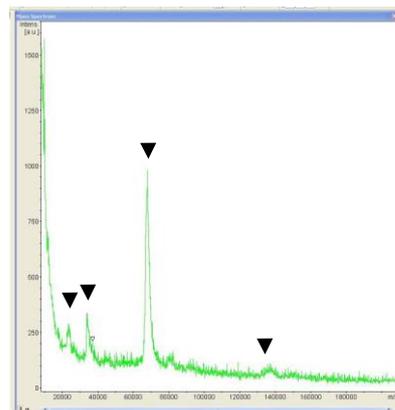
尿中 β 2MG が高いかどうか、その 1 年後の eGFR の変化の大きさによりプロテオームが異なるかどうか、について検討した結果である。E は尿 β 2MG 低値でその後 1 年間の eGFR 低下が小さい人、F は尿中 β 2MG が高値でその後 1 年間の eGFR 低下が大きい人である。尿中 β 2MG が高値の場合、尿蛋白のピークが複数存在するようであり、検診のサンプルにも応用可能であることが示唆され、今後有用な予後予測の指標となる可能性がある。

E)



20k 60k 10k 14k 分子量

F)



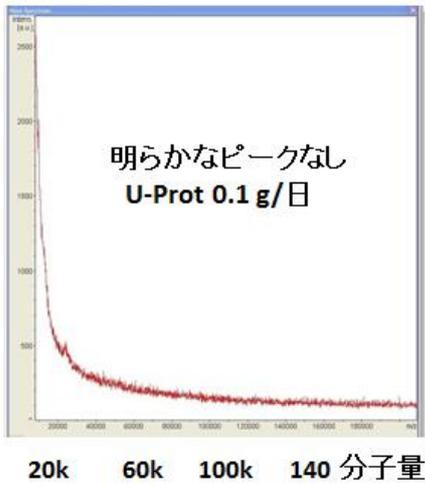
20k 60k 10k 14k 分子量

3) CKD 患者の尿プロテオームパターン

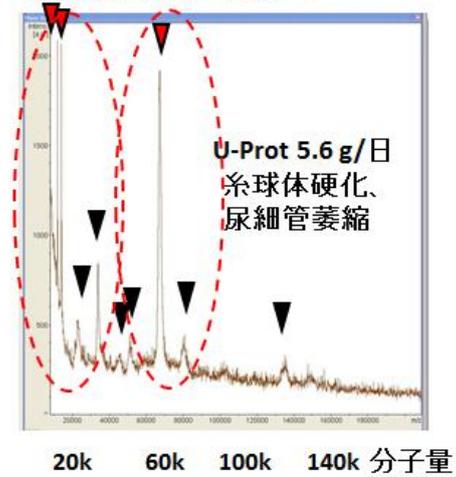
腎疾患患者では 10k-20k m/z 領域に 0-8 個のピークを認め、尿蛋白量増加とともにピーク数は増加した。最大のピークは、主に糸球体

病変を伴う例では 60-80k m/z 領域に、尿細管障害例では 10-40k m/z 領域にあり、プロテオームパターンと腎障害部位は関連した。

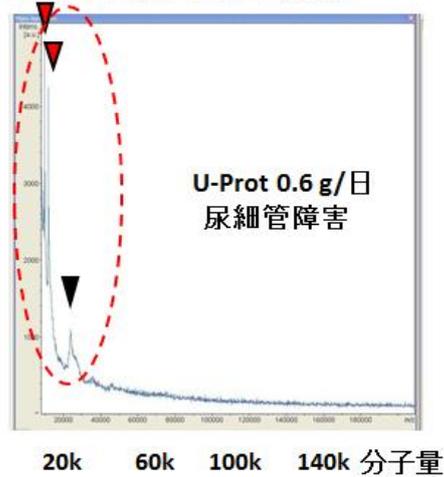
G) 健常者



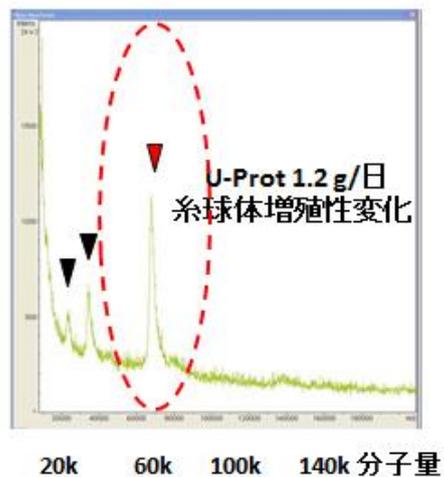
J) 糖尿病性腎症



H) 急性尿細管壊死

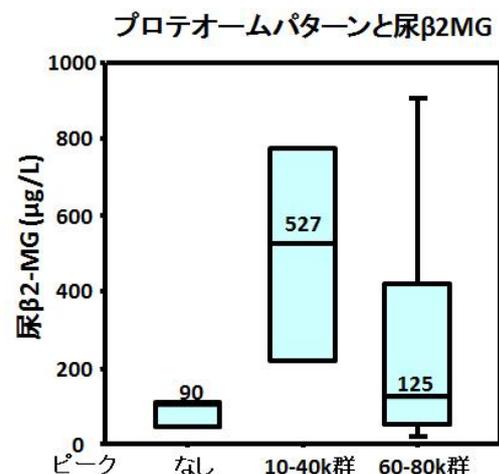
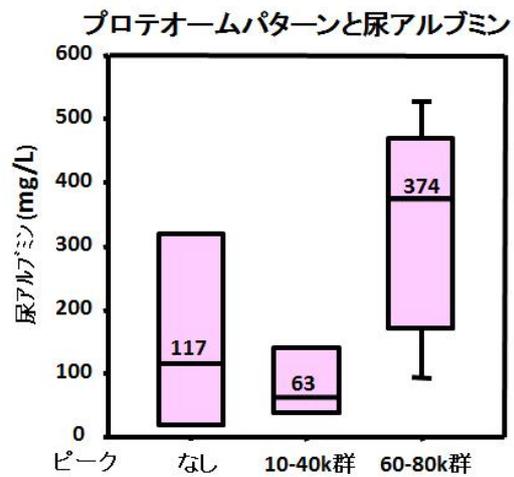


I) IgA腎症



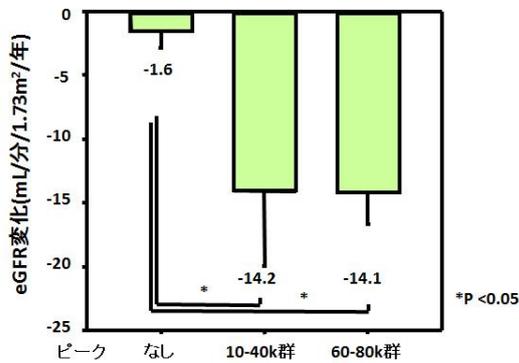
4) 尿プロテオームパターンと尿アルブミン・β2MG

検診サンプルにおいて尿中アルブミン濃度は 60-80k ピーク群、尿 β2MG 濃度は 10-40k ピーク群で高値であった。



5)尿プロテオームパターンと1年間の腎機能変化

検診受診者の1年間の eGFR 低下は、無ピーク群と比較し、60-80k 群、10-40k 群で有意に大きかった。



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計2件)

- ① 池田亜美、尿プロテオームパターンと腎疾患指標との関連、第54回日本腎臓学会学術総会、2011年6月16日、横浜市 パシフィコ横浜
- ② 池田亜美、The relation between the pattern of urine proteome and renal parameters. ERA-EDTA(European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association),2011年6月24日、プラハ チェコスロバキア

6. 研究組織

(1)研究代表者

池田 亜美 (IKEDA AMI)
山形大学 医学部 助教
研究者番号：50536985