

平成 22 年 6 月 2 日現在

研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2008～2009
 課題番号：20790418
 研究課題名（和文）
 肥満に伴う慢性腎臓病の早期診断指標としてのシスタチン C の有用性と心腎連関
 研究課題名（英文）
 Cystatin C as a useful biomarker for cardiovascular disease and chronic kidney disease in obesity and cardio-renal interaction
 研究代表者
 真嶋 隆文（MAJIMA TAKAFUMI）
 独立行政法人国立病院機構（京都医療センター 臨床研究センター）・臨床研究企画運営部・研究員
 研究者番号：80470186

研究成果の概要（和文）：

本研究は、肥満/メタボリック症候群（MetS）にて、血清・尿中シスタチン C（Cys-C）ともに尿中アルブミンと有意な相関を認め、尿中 Cys-C は MetS の危険因子重積度や動脈硬化指標と有意な相関を認めた。減量治療や降圧薬・ARB 投与により、腎糸球体・尿管障害指標の中でも、特に尿中 Cys-C の有意な改善を認めた。以上より、肥満/MetS に伴う CKD 進展に尿管障害の関与も考えられ、Cys-C は肥満・MetS の CKD 及び CVD リスク指標として有用であることが示された。

研究成果の概要（英文）：

This study demonstrates that serum cystatin C (S-CysC), a marker of glomerular filtration rate, and urinary CysC (U-CysC), a marker of renal tubular dysfunction, reflects renal dysfunction, the severity of MS, and arterial stiffness in obesity and MS patients. The data of this study suggest that S-CysC and U-CysC is a useful biomarker for evaluating and managing the CVD and CKD risks in patients with obesity and MS.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2009 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：境界医学・病態検査学

キーワード：医療・福祉、内科、臨床、肥満症、慢性腎臓病

1. 研究開始当初の背景

内臓肥満を基盤としたメタボリックシンドローム（MetS）は、致命的動脈硬化性疾患の高リスク群である。また中程度の腎機能障

害や尿蛋白などの慢性腎臓病（CKD）も、末期腎不全発症進展のリスクのみならず、心血管病（CVD）発症進展の重要な危険因子であり、今年 CKD ガイドラインが提唱され社会的にも

重要視されている。このCKDとCVDの関連(心腎連関)の発症の共通の疾患母体として肥満/MetSが挙げられる。糖尿病は人工透析導入の原因の第一位であり、高血圧や脂質代謝異常も腎障害に寄与する。肥満自体も腎障害の原因となり、肥満関連糸球体障害(ORG)と提唱されている。以上、MetSの構成因子各々が、CVDと共にCKD発症に関連する。米国NHANESⅢ調査や久山町の報告でも、MetSではCKD発症リスクが2-3倍高いと報告され(Am J Kidney Dis. 2006)、肥満/MetSに伴うCKD発症の早期予知指標の確立は急務であるが、未だ確立していない。

今日まで実地臨床では、蛋白尿特に尿中微量アルブミン(Alb)が、糸球体障害指標として糖尿病性腎症の病期分類にも汎用されている。しかし、微量Alb尿を認めてもその後GFR低下が認められない例や、逆に微量アルブミン尿を認めなくともその後GFRが著しく低下する例が多く存在する。また尿中微量Alb測定は、測定の信頼性やシステム間のばらつきが問題視されている。

一方最近、鋭敏な新規腎機能指標として血清シスタチンC(S-Cys-C)が注目されている。非糖鎖のアミノ酸120残基からなる塩基性低分子蛋白:Cys-Cは、全身の有核細胞で産生され体内における細菌・ウイルスの増殖抑制や炎症性細胞由来のCystein protease inhibitorを抑制して、生体防御を行う。Cys-Cは、腎糸球体基底膜を自由に通り、99%以上が近位尿細管から再吸収されるため、主に糸球体機能異常を反映する。血清クレアチニン(Cre)は、GFR 40ml/min以下で上昇するが、S-Cys-CはGFR 70ml/min以下で上昇し早期の腎機能低下を捉えられ、GFRマーカーとして優れている。更に、S-Cys-Cは血清Creやe-GFRよりも、一般住民や腎臓病における総死亡率やCVDによる死亡率と強い関連が認められている。しかし、肥満やMetSにおけるS-Cys-Cの病態意義の詳細や有用性は未だ検討されていない。

一方、尿中シスタチンC(U-Cys-C)は、2MGやU-NAGと同様に尿細管障害を反映する。最近、尿細管障害がCKDの進展・予後のみならず、腎糸球体機能障害の早期段階から関与している可能性が示されている(Kidney Int 62:1628, 2002)。最近U-Cys-CやU-Cys-C/Cre比(UCCR)の糸球体高血圧

及び尿細管間質病変の検知における有用性が報告されている(Clin Chim Acta 323:121, 2002)。しかし、今まで尿細管障害の原因及び悪化因子など詳細な発症機序は不明であり、尿細管障害に焦点を当てた特異的な検査法や治療薬は少なく、新規指標の有用性の確立が望まれる。特に肥満/MetSに伴うCKD発症進展におけるU-Cys-Cの病態意義についても検討されていない。

現在、CVDとCKDを病態基盤として予測できる機序として、耐糖能障害・高血圧・脂質代謝異常やインスリン抵抗性、アディポサイトカイン、血管内皮障害等の複合的な関与が示唆されているが、MetSを基盤とした心腎連関の詳細は不明であり、その発症進展機序の解明と予知指標の確立は重要である。

2. 研究の目的

今回、肥満/MetSにおけるCys-C等の腎機能指標とCVDリスクを追跡検討することにより、

- (1) 肥満/MetSにおける心腎連関の関与する危険因子とCys-C等の腎機能指標との関連
- (2) 肥満/MetSに伴うCKD発症進展のメカニズムの解明(糸球体障害と尿細管障害の関与)
- (3) 減量や生活習慣病薬の治療効果指標としての各腎機能指標の有用性

を臨床研究・動物・細胞実験にて明らかにし、CKD発症進展早期診断・治療指標の確立を目指す。

3. 研究の方法

京都医療センター及び関連施設における肥満・MetSの多施設共同前向きコホート集団を対象とし、腎機能関連指標(U-Alb, S・U-CysC)の定期的測定を柱とし、MetS・CVDリスクとU-Alb, S・U-CysCとの関連の登録時における横断的検討と登録3, 6ヶ月, 1, 3年後における減量・薬物治療経過における各指標の変化の関連についての縦断的検討を行う。

- (1) 登録対象: BMI 25以上の肥満症(20歳以上80歳未満): 目標症例数800例
- (2) 治療指針: 食事・運動及び薬物療法(ARB, TZDs, スタチン, EPAなど): 日本動脈硬化学会などの各診療ガイドラインに準拠する。
- (3) 観察ポイント: (登録時、登録3, 6ヶ月, 1, 3年後) 下記の評価項目を測定。
- (4) 評価項目: ①身体組成、②MetSの有無、③CKDの有無・stage分類、④代謝関連指標、⑤腎機能指標(血清BUN, Cre, 尿中Alb, Cre, eGFR, S-CysC, U-CysC)
- ⑥アディポサイトカイン(レプチン、アディポネクチン、TNF- α)など
- ⑦血管内皮障害指標(ADMA)、炎症指標(hsCRP)、酸化ストレス(oxLDL)、動脈硬化関連指標(PAI-1, MCP-1、接着因子)、
- ⑧動脈硬化関連生理機能検査(baPWV, CAVI、IMT)
- ⑨各経過時における予後: 経過観察時の総死亡、腎障害・心血管病発症及び進展
- (5) データの解析: (登録時の横断解析及び観察ポイント時の縦断解析)

以上、肥満・MetSに伴うU-Alb, S・U-CysCとCVDリスクとの関連を解析し(心腎連関)、更

に肥満・MetSに伴うCKD/CVD進行・発症の予知・治療指標としての有用性を検討する。また糖尿病・肥満モデルマウスにおいても、血清・尿中 CysC と心血管病リスクとの関連を検討する。

4. 研究成果

今回、国立病院機構ネットワークの肥満症多施設共同研究 (Japan Obesity & Metabolic Syndrome Study: JOMS) の BMI \geq 25 の肥満症 343 例 (平均 BMI 31) にて、肥満症・MetS において尿細管障害指標である尿中 Cys-C は、腎糸球体障害指標である尿アルブミン/クレアチニン比 (UACR) や血清 Cys-C と有意な相関が認められた。また、尿中 Cys-C と UACR のみ MetS の危険因子重積度や動脈硬化指標 (PWV・CAVI) と有意な相関を認められた (Figure 1, 2)。

Figure 1. S-CysC, UACR, UCCR と eGFR の関連

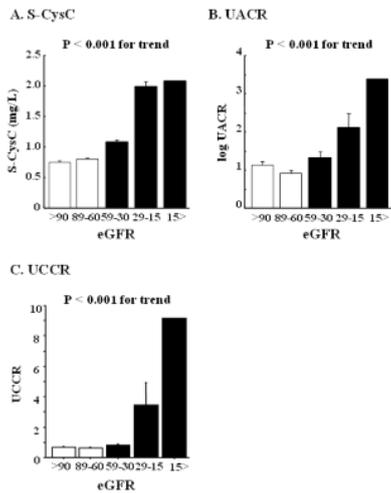
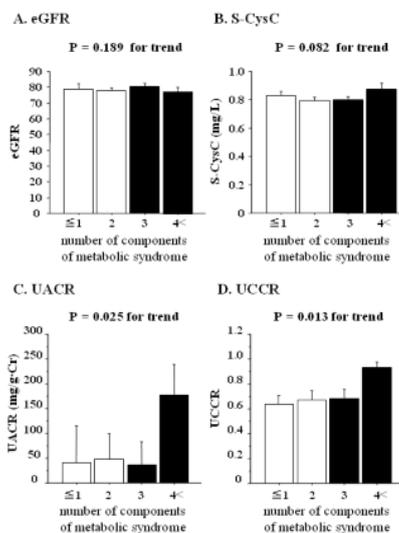
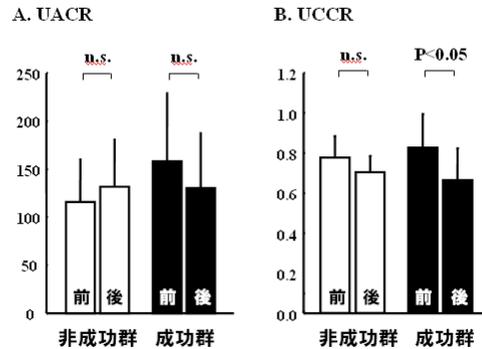


Figure 2. eGFR, S-CysC, UACR, UCCR と MetS 重症度との関連



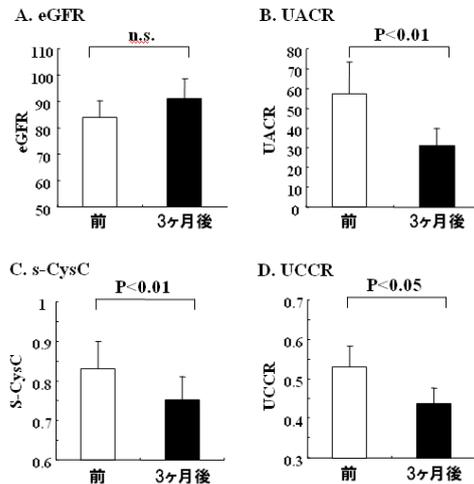
また 3 ヶ月間の減量治療により、UACR や血清 Cys-C、その他の尿細管障害指標 (尿中 NAG, 尿中 β 2 MG) には変化が認められなかったが、尿中 Cys-C のみ有意な低下を認めた ($0.83 \pm 0.17 \rightarrow 0.66 \pm 0.16$, $p < 0.01$) (Figure 3)。

Figure 3. 減量成功群と非成功群の UACR, UCCR の変化



また尿中 Cys-C の減少は BMI, HbA1c, and CAVI と有意な相関を認められた。更に降圧薬・ARB (candesartan) の 3 ヶ月間投与では、UACR、血清・尿中 Cys-C の有意な低下が認められた (Manuscript in preparation) (Figure 4)。

Figure 4. カンデサルタン投与による eGFR, S-CysC, UACR, UCCR の変化



以上より、肥満/MetS に伴う CKD 発症進展において、糸球体障害のみならず尿細管障害の関与が考えられた。尿中 Cys-C は動脈硬化や減量との関連も認められ、肥満・MetS における有意な CKD 及び CVD リスク指標としての可能性や新たな心腎連関進展の機序が示唆された。

以上の成績は、現在論文を Clinical Journal of American Society of Nephrology に投稿中である。

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)

[雑誌論文] (計 3 件)

- ① Satoh N, Shimatsu A, Kotani K, Himeno A, Majima T, Yamada K, Suganami T, Ogawa Y. Highly purified eicosapentaenoic acid reduces cardio-ankle vascular index in association with decrease in serum amyloid A-LDL in metabolic syndrome. Hypertens Res 32:1004-1008, 2009 査読有り
- ② Majima T, Shimatsu A, Komatsu Y, Satoh N, Fukao A, Ninomiya K, Matsumura T, Nakao K. Effects of risedronate or alfacalcidol on bone mineral density, bone turnover, back pain, and fractures in Japanese men with primary osteoporosis: results of a two-year strict observational study. J Bone Miner Metab 27:168-174, 2009 査読有り
- ③ Majima T, Shimatsu A, Komatsu Y, Satoh N, Fukao A, Ninomiya K, Matsumura T, Nakao K. Efficacy of risedronate in Japanese male patients with primary osteoporosis. Intern Med 47:717-723, 2008 査読有り

[学会発表] (計 3 件)

- ① 佐藤哲子、真嶋隆文、姫野亜紀裕、小谷和彦、加藤泰久、荒木里香、小山一憲、岡嶋泰一郎、田邊真紀人、大石まり子、菅原照、山田和範、服部正和、島津章：肥満症の減量成功率とその心腎連関改善効果－国立病院機構肥満症多施設共同研究 (JOMS) － 第 30 回日本肥満学会、2009. 10. 9～10、浜松
- ② 佐藤哲子、真嶋隆文、姫野亜紀裕、小谷和彦、加藤泰久、荒木里香、小山一憲、岡嶋泰一郎、田邊真紀人、大石まり子、菅原照、山田和範、服部正和、島津章：肥満症・メタボリック症候群における心血管病リスクと血清シスタチンC－国立病院機構肥満症多施設共同研究 (JOMS) － 第 52 回日本糖尿病学会、2009. 5. 21～24、大阪
- ③ 佐藤哲子、真嶋隆文、姫野亜紀裕、安藤理子、小谷和彦、加藤泰久、荒木里香、小山一憲、岡嶋泰一郎、田邊真紀人、大石まり子、山田和範、服部正和、島津章：肥満症における心血管病リスク指標としての酸化LDLの検討－国立病院機構多施設共同研究－ 第 81 回日本内分泌学会、2008. 5. 16～18、青森

[図書] (計 0 件)
[産業財産権]
○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

真嶋 隆文 (MAJIMA TAKAFUMI)

独立行政法人国立病院機構 (京都医療センター臨床研究センター)・臨床研究企画運営部・研究員

研究者番号：80470186

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：