

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：糖尿病性腎症の進展予防にむけた病期分類-病理-バイオマーカーを統合した診断法の開発

2. 研究開発代表者： 和田隆志（金沢大学医薬保健研究域医学系）

3. 研究開発の成果

増加する糖尿病性腎症の克服は医学的、社会的、医療経済、厚生労働行政の喫緊の課題である。本研究では、1) 病態、予後を包括的に解析可能な糖尿病性腎症例の本邦におけるデータベースの構築と運用、2) 臨床病期と連関する腎病理の検討および国際比較、3) 診断と予後推定のためのバイオマーカーシーズ開発、臨床応用を推進し、診療水準の向上、予後改善、発症、進展予防にむけた基盤研究を進める。

### 尿検体収集を伴った糖尿病性腎症レジストリーの拡充と継続

2009年より開始された「糖尿病性腎症例を対象とした予後、合併症、治療に関する観察研究（JDN-CS）」の運用を引き継ぎ、日本腎臓学会腎臓病総合レジストリーと密接に連携して、長期に利用可能なデータベースとして整備した。幅広い病期の症例と、尿検体ならびに腎生検例が含まれることが特徴である。現在、621例が登録されており、551例の追跡データも登録された。また、腎生検施行は60例、尿検体収集は421例であった。中間解析では、透析導入関連因子、心血管イベント発症関連因子の検討結果が示された。さらに、本レジストリー登録例の尿検体を用いたバイオマーカー候補の検証を開始した。検体を有する本レジストリーは、バイオマーカーシーズ探索と検証が同時に行える独自性、優位性の高い研究基盤である。実際、本レジストリー検体を研究班内で共有し、シーズ探索、検証に用いている。

### 臨床病期と連関する腎病理の確立と国際比較

これまで612例の病理所見および臨床データが得られ世界最大規模の腎生検コホートが確立された。解析の結果、早期から特異的に見られる「糸球体門部小血管増生」などの病変、腎複合イベントや総死亡に関連する特徴的な病理所見も示された。さらに、早期腎症の腎病理所見検討のために糖尿病背用例の腎癌非癌部の解析・検討を開始した。

一方、国際比較については Tervaert 分類との比較を行っている。日本分類における独自項目の一部は腎予後関連因子であることが明らかになった。これらの所見に基づいて、両病理分類を総合的に比較検討するために、日本分類の病理スコアリングシステム作成を開始した。最終的に、糖尿病性腎症の臨床病期分類-病理-バイオマーカーを統合した診断法を確立する事を目的とする。

### 早期診断と進展予防のためのバイオマーカー開発

バイオマーカー開発では、腎生検と同様に早期診断、特異診断、予後診断が可能なバイオマーカー確立を目指す。

糖尿病性腎症のステージ鑑別を可能にする血液中代謝物バイオマーカーに関する研究開発では、4因子によるステージ鑑別能の有用性が示され、知財化も進めている。一方、尿中のメタボローム解析でも、腎症の鑑別に有用な候補代謝物群を同定した。現在、知財化を目指した検証と出願準備作業に着手している。

尿 L-FABP を用いた検討では、既存の糖尿病腎症コホートを用いた尿 L-FABP の長期腎・心血管・生命予後との関連に関する論文を発表した。また、顕性腎症期の糖尿病腎症の病理所見と尿 L-FABP 値を比較検討した。

尿中エクソソームに関する解析では、尿検体から抽出した尿中エクソソーム内での発現量と腎生検組織における局在と発現量の相関を明らかにした。また、少量尿サンプルからの抽出法を開発した。これらにより、尿中エクソソームの腎予後予測に関する有用性を示し、国際特許を公開した。

抗 EPO 受容体抗体およびアミノ酸光学異性体に関して予後との検討を進めた。抗 EPO 受容体抗体の検討では、抗体は腎死の独立した危険因子であった。また、病理所見との関連では、抗体陽性群では腎間質炎症の程度が大きかった。アミノ酸異性体についても予後との関連について検討を開始した。

以上、レジストリー継続とその経時的尿検体を用いたシーズ探索とその検証、病期分類-病理診断-新規バイオマーカーを統合した診断法開発を進めている。