

福田顕弘助教（腎臓内科） 第11回中塚医学賞（生命科学・医学専門分野）受賞  
 「糖尿病性腎症における尿沈査中ポドサイト mRNA 排泄量の早期および予後予測バイオマーカーとしての有用性」

この度、第11回中塚医学賞を受賞させていただきました。  
 受賞論文の内容につきまして概要を解説させていただきます。

（主論文）

Urinary podocyte mRNAs precede microalbuminuria as a progression risk marker in human type 2 diabetic nephropathy.

Scientific Reports; 10, 18209, 2020

（副論文）

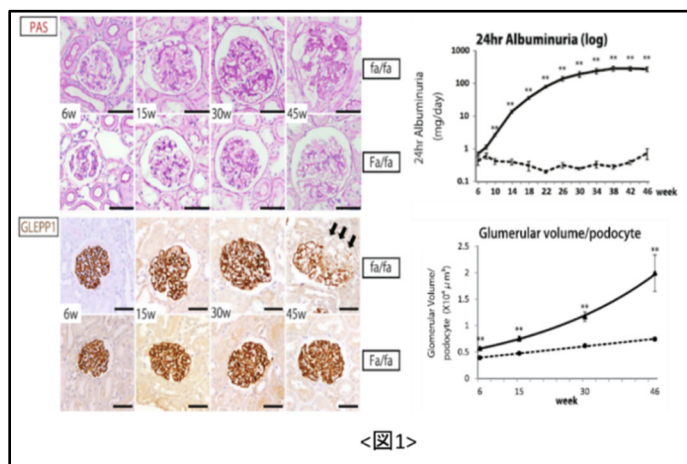
Podocyte hypertrophic stress and detachment precedes hyperglycemia or albuminuria in a rat model of obesity and type2 diabetes-associated nephropathy.

Scientific Reports; 9, 18485, 2019

糖尿病性腎症は、新規透析導入患者のみならず、累積血液透析患者数でも第1位となり10年以上経過していますが、腎症進展メカニズムは確立されていません。多くの糸球体疾患では、ポドサイト障害の持続に伴うポドサイトの脱落が糸球体硬化の主因と考えられていますが、糖尿病性腎症においても進展にポドサイト障害が関与していることが報告されています。

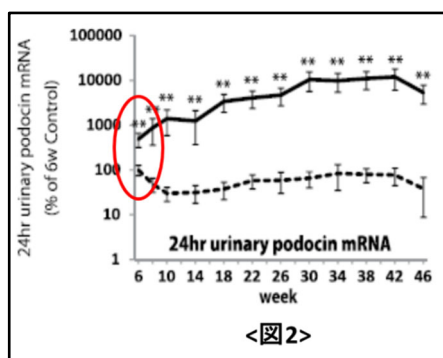
生活習慣病に関連した腎症モデルと想定される Tg ラットモデル（ポドサイトのみ mTOR pathway 下流の 4-EBP1 のリン酸化が起こらない Tg ラットモデル）を使用し、腎症の進展は糸球体肥大に対してポドサイトの肥大が追い付かなくなり、その結果ポドサイトの脱落が生じ腎症の進展に至ることを以前に報告しました（JASN 2012）。

肥満や2型糖尿病に伴う腎症進展も同様の機序が考えられ、肥満2型糖尿病ラットモデルである Zucker diabetic fatty ラットを用いて検討を行いました。同ラットモデルにおいても、腎症の進展とともに糸球体肥大とポドサイト肥大のミスマッチが顕著となり、糸球体肥大およびそれに伴うポドサイト障害はアルブミン尿、高血糖



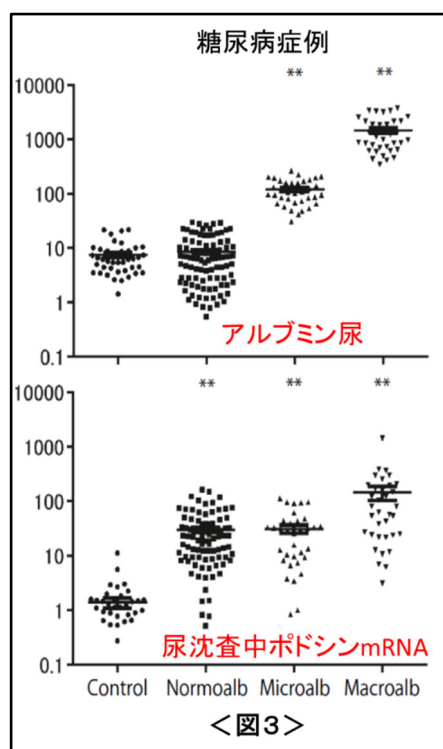
出現前より存在することを明らかとしました (図1)。

さらに尿沈査中ポドサイト (ポドシン) mRNA 排泄量がアルブミン尿出現前より上昇していること、また観察期間を通じて持続して上昇していることを示し、同マーカーが糖尿病性腎症の早期及び病態進展をモニターできるバイオマーカーとして有用であることも動物モデルで明らかとしました (図2)。

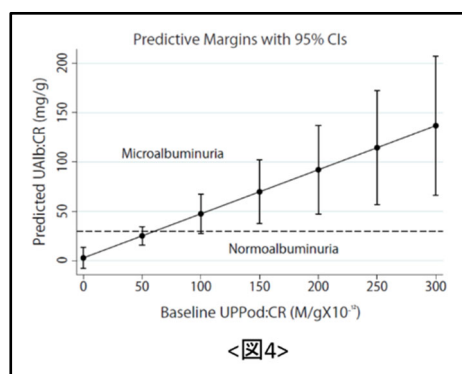


糖尿病性腎症を早期発見し早期に治療介入することが重症化予防に重要です。糖尿病性腎症の早期診断に用いられる微量アルブミン尿は陰性でも糸球体障害が進行している症例が存在するため、微量アルブミン尿より精度の高い早期診断法の開発が求められています。

動物実験の結果を踏まえて、尿沈査中ポドサイト (ポドシン) mRNA 排泄量(U-pod mRNA)が微量アルブミン尿よりも有用なバイオマーカーとなる可能性が示唆されました。それを検証するために、糖尿病 165 症例 (正常アルブミン尿 94 例、微量アルブミン尿 36 例、顕性蛋白尿 35 例) の前向きコホート研究 (4 年間) を行いました。正常アルブミン尿群ではすでに U-pod mRNA は対象コントロールと比較して有意に増加し (図3)、微量アルブミン尿より早期の診断マーカーとしての有用性が示唆されました。



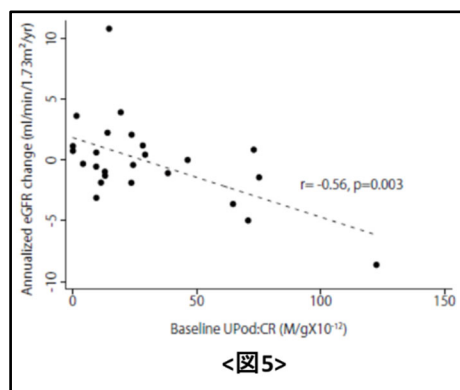
さらに同マーカーが糖尿病性腎症進展を予測する因子となるかどうかを検討しました。予後予測因子として登録時の U-pod mRNA と尿中アルブミン排泄量を用い、1年間の e-GFR 3ml/min/1.73m<sup>2</sup>以上の低下を腎アウトカムとして解析を行いました。単変量、多変量解析いずれにおいても、U-pod mRNA は尿中アルブミン排泄量と同等に eGFR 低下の予測因子となりえる結果を得ました。



さらに正常アルブミン尿群において、baseline の

U-pod mRNA 高値は 4 年後のアルブミン尿出現に関連し (図 4)、また正常アルブミン尿かつ正常腎機能群 (e-GFR>80ml/min/1.73m<sup>2</sup>) においてはアルブミン尿ではなく U-pod mRNA が eGFR 低下、つまり腎症進展を予測するマーカーとなり得るという結果を得ました (図 5)。

本研究により、動物モデル・臨床症例いずれにおいても尿沈査中ポドシン mRNA 排泄量が、糖尿病性腎症患者において早期診断および進展予測可能なバイオマーカーとなりうるということが明らかとなりました。



<図 5>

### 福田コメント：

本論文は私が宮崎大学時代に行っていた研究に加えて、大分大学での症例も加えて論文化したもので、動物モデルから臨床に繋げるトランスレーショナルリサーチです。この研究を論文化するには 5-6 年かかりましたが、研究が形となりこのような伝統ある素晴らしい賞をいただくことができ、諦めずにやって良かったと安堵しております。

今後は、同バイオマーカーを一般臨床でも使用できるものとして確立させ、糖尿病の早期診断のみならず、進展予測を可能とする臨床パラメータを組み合わせたスコアリングシステムの構築、最終的には糖尿病性腎症による透析導入患者をゼロすることを目標としており、まずはより多くの症例のデータベース作成より開始していきたいと考えています。

この場をお借りして柴田教授を始め、本研究にご協力いただいた大分大学内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学講座、宮崎大学腎臓内科、ミシガン大学腎臓内科の先生方に感謝申し上げます。ありがとうございました。



### HIRO'S EYE

腎臓内科・助教 福田顕弘先生

第 11 回中塚医学賞 (生命科学・医学専門分野) 受賞

「糖尿病性腎症における尿沈査中ポドサイト mRNA 排泄量の早期および予後予測バイオマーカーとしての有用性」

糸球体ポドサイトに着目して、尿中ポドシン mRNA が尿中アルブミンより早期の腎障害のバイオマーカーとなることを、肥満 2 型糖尿病モデルラット (Zucker diabetic fatty ラット) で証明し、2 型糖尿病を含むヒトの尿検体を用いて 2 つの論文でその有用性を証明した研究が評価されたものです。臨床医が行う研究としては、基礎研究の結果を臨床に生かす模範的なトランスレーショナルリサーチを腎臓内科医として時間をかけて成し遂げたもので、

大変評価されるべき内容です。 私が本講座に着任して以来、最初の中塚医学賞受賞でありとても嬉しく思います。現在、大学院生として研究をしている人やまだ研究をしたことがない人も、今回の福田先生の受賞が良い刺激となって、今よりもっと研究が活性化することを期待しています。今後は、腎臓内科と内分泌糖尿病内科が連携して、今回の受賞内容である尿中ポドサイト mRNA を用いた糖尿病性腎臓病進展の早期発見を行い、SGLT2 阻害薬、MR 拮抗薬などの早期治療介入による腎アウトカムの改善に関して、大分県内の多施設共同研究を立ち上げて糖尿病性腎症重症化予防推進に講座全体で一致団結して向き合っていきたいと思います。

(柴田洋孝)