

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

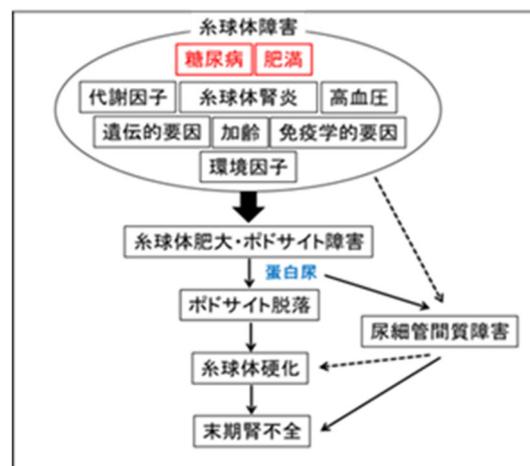
Akihiro Fukuda<sup>1,2,5,6</sup>, Akihiro Minakawa<sup>2</sup>, Masao Kikuchi<sup>2</sup>, Yuji Sato<sup>2</sup>, Masanao Nagatomo<sup>3</sup>, Shuji Nakamura<sup>3</sup>, Tetsu Mizoguchi<sup>4</sup>, Naoya Fukunaga<sup>1</sup>, Hirotaka Shibata<sup>1</sup>, Abhijit S. Naik<sup>5</sup>, Roger C. Wiggins<sup>5,7</sup> & Shouichi Fujimoto<sup>2,4,7</sup>

論文内容：

糖尿病性腎症を原疾患とする新規血液透析導入患者の数は増え続けており、患者の生活の質（QOL）維持や医療経済上も深刻な問題となっています。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、糖尿病性腎症をコントロールすることは透析導入患者を減らす上で喫緊の課題です。そのためにも、糖尿病性腎症を早期発見し早期に治療介入することは極めて重要です。

現在、糖尿病性腎症の早期診断法として日常診療で用いられている微量アルブミン尿は、結果が陰性であっても、糸球体障害が進行している症例が存在することが知られており、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。また、糖尿病性腎症は病期が進行するに伴い死亡リスクが増加することも明らかとなっており、進展予測可能なバイオマーカーの開発も同時に求められています。

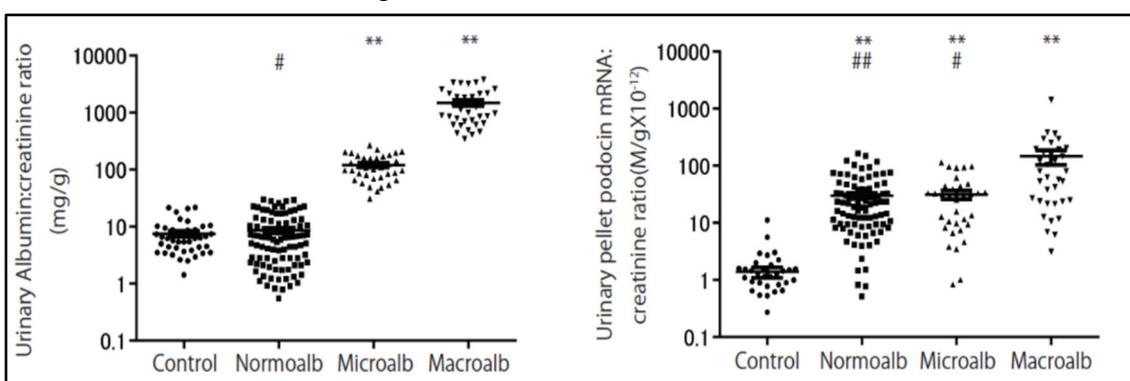
糖尿病性腎症を含む多くの腎臓疾患の進展は大部分が糸球体障害によるものであり、糸球体硬化の進行の結果として末期腎不全に至ると考えられています。近年では、様々な原因によって引き起こされるポドサイト障害の持続に伴うポドサイトの脱落が糸球体硬化の主因と考えられており **<Podocyte depletion 仮説, Fig 1>**、我々は糖尿病の動物モデルを用いて糖尿病性腎症においても同様の進展機序が成立することを報告しました (Sci Rep 2019)。



<Fig 1>

ポドサイトは糸球体の基底膜の上皮側に存在し、ポドサイトが障害され脱落すると尿中に検出されるため、ポドサイト関連分子の尿中バイオマーカーとしての有用性が示唆されています。我々は糸球体障害ラットモデルにおいて、ポドサイト特異的 mRNA（ポドシン）の尿沈渣中排泄量が糸球体疾患の活動性を評価できるバイオマーカーとして有用であることを以前に報告しました。さらに同マーカーが臨床的にも有用であることを IgA 腎症症例や ANCA 関連腎炎において報告しています。

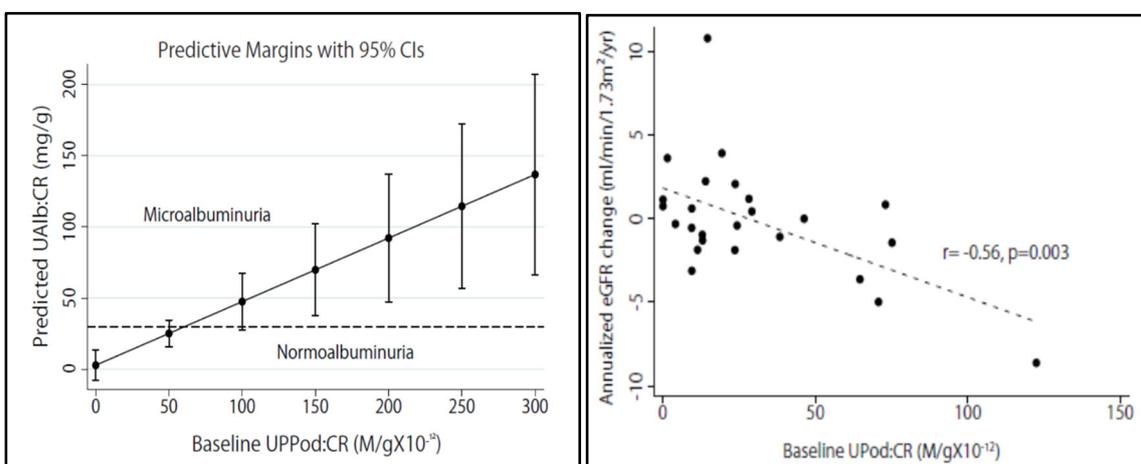
本論文では、糖尿病性腎症症例において正常アルブミン尿群ですでに尿沈渣中ポドシン mRNA 排泄量は増加しており、微量アルブミン尿より早期の診断マーカーとして有用であることが示唆されました <Fig 2>。



<Fig 2>

また、正常アルブミン尿群 (n=75) で解析すると、baseline の尿沈渣中ポドシン mRNA 排泄量は 4 年後の尿中アルブミン排泄量と関連があること <Fig 3>、

さらに、正常アルブミン尿群を 3 群に分け、最も腎機能の良い群 (n=25, mean eGFR = 84 ± 11.7 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) で解析すると、baseline の尿沈渣中ポドシン mRNA 排泄量は eGFR 低下と相関を認め、予後予測因子となるという結果を得ました <Fig 4>。



<Fig 3>

<Fig 4>

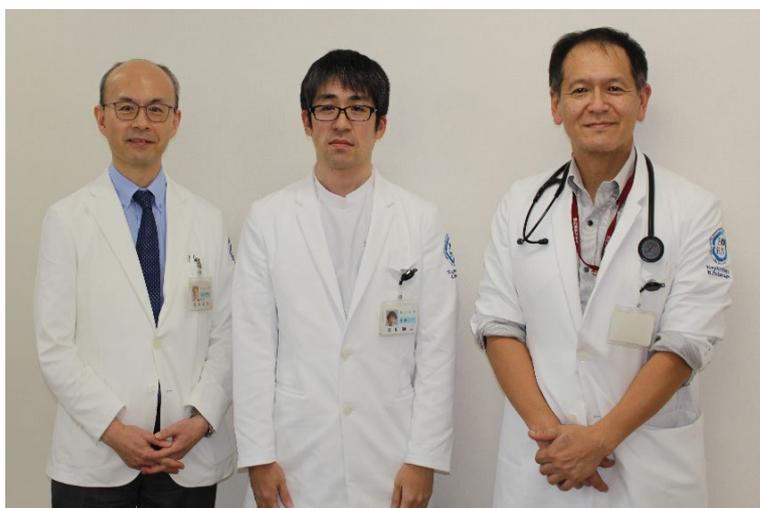
本研究により、尿沈査中ポドシン mRNA 排泄量が、糖尿病性腎症患者において早期診断および進展予測可能なバイオマーカーとなりうる可能性が明らかとなりました。

今後は、同バイオマーカーを臨床応用し、糖尿病の早期診断および進展予測を可能とすること、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、より多くの症例、長期 follow を行い有用性の検証を行いたいと考えています。

#### 福田コメント：

本研究は私が宮崎大学時代に行っていた研究ですが、糖尿病症例と Control 症例の年齢に差があることを指摘されておりました。今回、福長先生、柴田教授のご助言をいただき、南海医療センターの健診の方の尿を収集させていただくことができ、年齢を揃え、無事に論文化することができました。

宮崎大学時代よりご指導いただいている藤元教授、佐藤先生、糖尿病症例の尿をご提供いただいた平和台病院（宮崎市）の長友院長、中村理事長、Control の尿を収集させていただいた南海医療センター健康管理センター長の溝口先生、最後になりましたが私が留学していたミシガン大学の Roger Wiggins 教授には研究のデザインや論文校正などご指導いただきました。本研究にご協力いただいた先生方にはこの場を借りて感謝申し上げます。ありがとうございました。



写真右から、福長直也先生、福田顕弘先生、柴田洋孝。

#### HIRO'S EYE

腎臓内科助教 福田顕弘先生／腎臓内科学内講師 福長直也先生

この研究は、宮崎大学医学部血液・血管先端医療学（藤元昭一教授）、ミシガン大学（Roger C.Wiggins 教授）との共同研究。

透析導入最多の原疾患である糖尿病性腎症において、正常アルブミン尿の症例における早期リスクマーカーとして、尿中 podocin/Cr mRNA の有用性をヒト尿検体にて検証に成功し



た画期的な研究。 福田先生は宮崎大学から当科へ入局してくれて、元々行っていたポドサイト研究をモデル動物で機序を研究し、今回の論文では実際に糖尿病患者とコントロール患者で証明したものが **Sci Rep** に掲載されたのは大変価値があります。当院で始まったばかりの「糖尿病性腎症重症化予防専門外来」にも早速取り入れることで当院独自の臨床研究腎臓内科のこれからの研究の大きな柱となるに発展させてください。 (柴田洋孝)