

自主創造
日本大学HARVARD
MEDICAL SCHOOLJoslin
Diabetes

糖尿病性腎症の悪化の原因となるたんぱく質を発見 ～増加する透析患者数、医療費の抑制に光明～

日本大学医学部附属板橋病院 腎臓高血圧内分泌内科の小林洋輝(こばやしひろき)助教(筆頭著者)と、ハーバード大学医学校 ジョスリン糖尿病センターの Andrzej S. Krolewski 教授(研究責任者)らの研究グループは、糖尿病の合併症の一つである糖尿病性腎症の患者において、人工透析導入の原因となる末期腎不全の発症に関連するたんぱく質を発見することに成功しました。

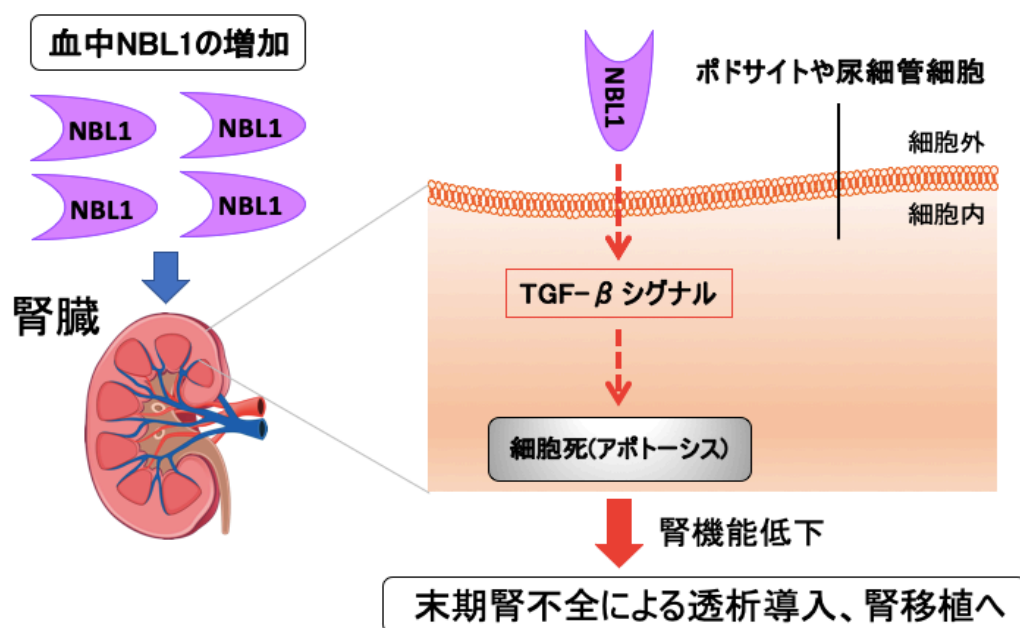
本研究を報告した論文は2022年8月10日(米国東部時間午後2時)に *Science Translational Medicine* 誌 (Impact factor: 19.359)に掲載されました。

【 本研究のポイント 】

- ✓我が国において、糖尿病性腎症が末期腎不全(注1)の主たる原因になっている。
- ✓糖尿病性腎症の病態に関与するといわれる TGF- β シグナル(注2)の関連蛋白質を患者の血液サンプルを用いて網羅的に測定し、将来の末期腎不全の発症リスクが高い患者群で上昇している蛋白質として NBL1 (Neuroblastoma suppressor of tumorigenicity 1)の同定に成功した。
- ✓細胞実験によって NBL1 が腎臓を構成する細胞の一つであるポドサイトや尿細管細胞に障害を与えることを明らかにした。
- ✓今後、NBL1 を標的とした治療を開発することで末期腎不全の発症リスクを低下させることが期待できる。

(注1)末期腎不全：腎臓の働きが極度に低下し、生命を維持する上で人工透析療法や腎移植を必要とする状態

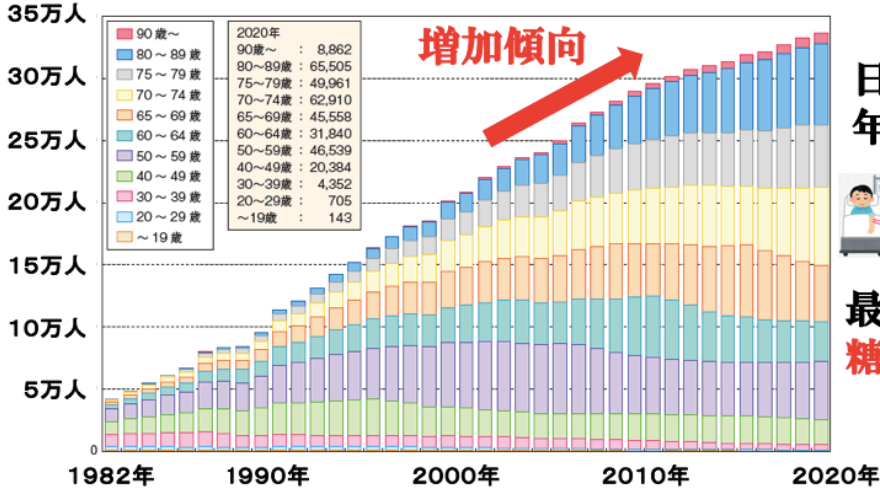
(注2)TGF- β シグナル：腎機能低下の主因である腎臓の線維化において中心的な役割を担うメディエーター



【 日本における透析医療の現状 】

透析患者数

日本における慢性透析患者数の推移



日本の透析医療費は
年間総額**1.57兆円**



最大の原因疾患として
糖尿病性腎症が41%

厚生労働省保健局

我が国の慢性透析療法の現況. 透析会誌. 2021;54:611-657.

【 研究内容 】

糖尿病の合併症である糖尿病性腎症は、高血糖により腎臓が破壊され腎機能が低下していく疾患であり、最終的には人工透析や腎移植を要する末期腎不全へと移行します。現在、日本の人工透析医療費は年間総額1.5兆円を超えており、その原疾患として糖尿病性腎症がおよそ40%以上を占め、従って糖尿病性腎症の病態解明、及び治療法の開発が喫緊の課題になっております。

本研究では米国ジョスリン糖尿病センターに通院する糖尿病患者、及び米国アリゾナ州に住むピマインディアンの糖尿病患者の合計 754 人を対象に、腎機能が保たれている段階での患者の血液検体を使用して TGF- β シグナルに関連する 25 種類の蛋白質を測定しました。その結果、10 年以内に末期腎不全に至っていた患者では、同期間で末期腎不全に至らなかった患者群と比較して、血中 NBL1 (Neuroblastoma suppressor of tumorigenicity 1) が上昇していることが明らかになりました。

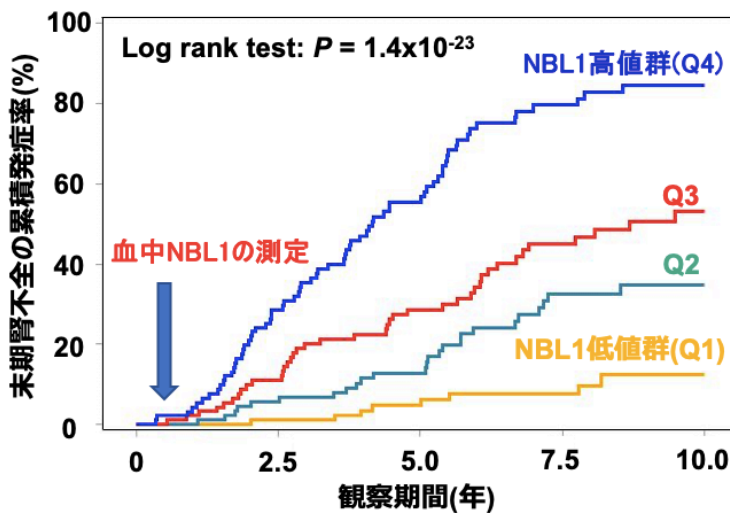


図. Baselineでの血中NBL1の濃度を四分位(Q1-Q4)で分けると、その濃度が高値の群ほど将来の末期腎不全の発症率が高くなる。

さらに、糖尿病性腎症患者の血中 NBL1 濃度と腎組織の障害の程度との相関関係について解析したところ、血中 NBL1 濃度とポドサイト(注3)の障害や腎線維化(注4)の所見と強い相関関係を認め、NBL1 の発現量が腎組織障害の程度に影響を与えている可能性が示唆されました。

Spearman 相関係数

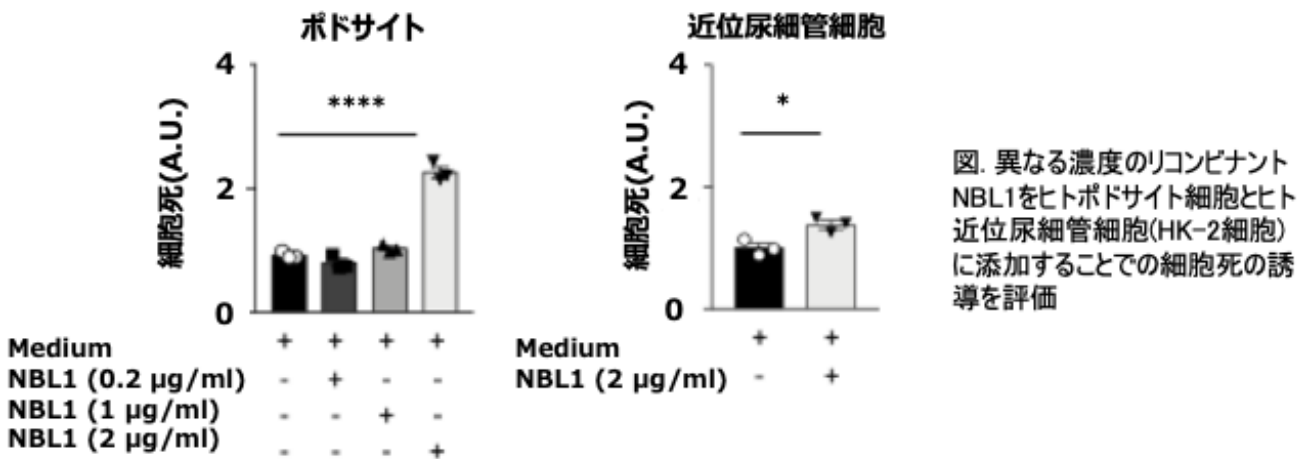
Kidney structural lesions		NBL1
ポドサイト障害	糸球体におけるポドサイトの容積率 (%)	-0.34***
	糸球体におけるポドサイトの数 (N)	-0.26**
腎線維化	間質領域の容積率 (%)	0.39***

図. ピマインディアンの糖尿病患者(n=105)の腎生検所見についての解析

*** $P < 0.0001$, ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$

- (注3)ポドサイト: 腎臓を構成する糸球体上皮細胞であり、尿を濾過する上で重要な役割を担っている。糖尿病性腎症の病初期ではポドサイトの障害が起きていることが既報の研究から明らかになっている。
- (注4)腎線維化: 細胞外基質の増多によって特徴付けられる状態で、腎臓において慢性的な組織障害に伴って現れる病態である。

続いて行った細胞実験では、ポドサイトや尿細管細胞に NBL1 を添加することでそれぞれの細胞のアポトーシス(細胞死)が誘導されることが明らかになりました。



以上、本研究で同定した血中 NBL1 が高値の糖尿病性腎症患者では将来の末期腎不全の発症リスクが高いことが明らかになりました。さらに細胞実験では NBL1 が腎臓の構成細胞であるポドサイトや近位尿細管細胞に対して障害を与えることが明らかになりました。

【 今後の展開 】

本研究で同定した NBL1 と腎疾患との関連についてはこれまで報告がありませんでした。その中で我々は①症例数の多さ、②長期の臨床経過情報、③網羅的な蛋白を対象、の観点から過去に例のない規模で糖尿病性腎症の血液検体を用いた蛋白測定、解析を行い、細胞実験と併せて NBL1 と腎障害との関連を世界で初めて明らかにしました。将来的には、NBL1 を標的とした糖尿病性腎症の治療薬が開発され、人工透析患者数の抑制につながることを期待されます。

【 原著論文 】

掲載誌: *Science Translational Medicine* (Impact factor: 19.359)

タイトル: Neuroblastoma suppressor of tumorigenicity 1 is a circulating protein associated with progression to end-stage kidney disease in diabetes

筆者: **Hiroki Kobayashi**, Helen C. Looker, Eiichiro Satake, Francesca D'Addio, Jonathan M. Wilson, Pierre Jean. Saulnier, Zaipul I. Md Dom, Kristina O'Neil, Katsuhito Ihara, Bozena Krolewski, Hannah S. Badger, Adriana Petrazzuolo, Domenico Corradi, Andrzej Galecki, Parker C. Wilson, Behzad Najafian, Michael Mauer, Monika A. Niewczas, Alessandro Doria, Benjamin D. Humphreys, Kevin L. Duffin, Paolo Fiorina, Robert G. Nelson, and Andrzej S. Krolewski

Funding: National Institutes of Health (NIH) (DK041526, DK110350 and DK126799) to A.S.K, the Novo Nordisk Foundation grant NNF14OC0013659 (PROTON) to A.S.K. The Uehara Memorial Foundation (Postdoctoral Fellowship), and the Japan Society for the Promotion of Science (Overseas Research Fellowship) to H.K. The Mary K. Iacocca Fellowship, the Sunstar Foundation, Japan (Hiroo Kaneda Scholarship) and the Foundation for Growth Science from Japan to E.S. American Diabetes Association (Clinical Science Award 1-08-CR-42) to R.G.N., by the Intramural Research Program of the NIH NIDDK to R.G.N., H.C.L., P.J.S., and by NIH DERC grant (P30 DK036836) to Joslin Diabetes Center, by the Fondazione Invernizzi to P.F., and F.D., the Italian Ministry of Health (RF-2016-02362512) to P.F., and the EFSD/JDRF/Lilly Programme 2019 to F.D.

【 問い合わせ先 】

— 本件に関するお問い合わせ先 —

■ 小林 洋輝(こばやし ひろき)

日本大学医学部 内科学系腎臓高血圧内分泌内科学分野

所在地: 〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町 30-1

TEL: 03-3972-8111 内線 8754

E-mail: kobayashi.hiroki@nihon-u.ac.jp (kobayashihiroki2@gmail.com)

※取材にお越しいただく際は、あらかじめ上記連絡先までご一報願います。

発信元：日本大学企画広報部広報課 〒102-8275 東京都千代田区九段南四丁目 8 番 24 号

TEL 03-5275-8132 FAX 03-5275-8321

<https://www.nihon-u.ac.jp>