

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 飯田 倫理
学位 博士 (医学)
学位記番号 新大院博 (医) 第 1119 号
学位授与の日付 令和5年3月23日
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当
博士論文名 Urinary A- and C-megalin predict progression of diabetic kidney disease: an exploratory retrospective cohort study.
(尿中 A-, C-メガリンの糖尿病性腎臓病患者における腎予後予測性の検討: 探索的後ろ向きコホート研究)

論文審査委員 主査 教授 曾根 博仁
副査 教授 猪又 孝元
副査 准教授 山本 卓

博士論文の要旨

目的:

糖尿病性腎臓病 (Diabetic Kidney Disease: DKD) は末期腎不全の主要な原因疾患であり、アルブミン尿は DKD の主要なバイオマーカーとして知られている。しかし、2 型糖尿病患者の中にはアルブミン尿の増加を認めずに腎機能が低下する症例も多く存在することが知られており、DKD の発症・進展のメカニズムも十分に解明されていない。近位尿細管は腎臓における代謝を司る主要な部位であり、近位尿細管上皮細胞の代謝負荷とその異常は DKD の発症に関連すると考えられている。

近位尿細管エンドサイトーシス受容体であるメガリンは、細胞外ドメイン型 (A-メガリン) と全長型 (C-メガリン) の 2 つの形態で尿中に排泄される。申請者らはこれまでに横断的研究において、DKD の進行に伴って、尿中 C-メガリンの排泄が増加することを報告してきた。今回申請者らは、より簡便に測定するための尿中 A-メガリンの新規測定法 (還元法) を開発した。このため、従来法 (加熱処理) と還元法で測定された尿中 A-メガリンの比較を行うとともに、尿中メガリン濃度が DKD の進行における独立した予後バイオマーカーとして使用できるかどうかを検討した。

方法:

新潟大学医歯学総合病院 腎・膠原病内科外来に通院する成人 2 型糖尿病患者 34 名より同意を得て尿検体を採取した。尿検体を還元法ならびに従来法で処理を行い、A-メガリン/クレアチニン (Cr) をサンドイッチ ELISA で測定し、比較検討した。

次に同院同科に通院する成人 2 型糖尿病患者のうち、2007 年~2011 年に同意を得て随時尿を収集された 191 名を対象に検討を行った。ベースラインの尿中 A-および C-メガリン/Cr 値は申請者らが開発したサンドイッチ ELISA により測定された。ベースラインから 1 年おきに収集された臨床検査データを後ろ向きに解析し、血清 Cr 値から推定糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate: eGFR) を算出した。得られた eGFR の経時的な変化率との関連について一般化推定式を用いて解析した。患者は、受信者動作特性

(Receiver Operating Characteristic: ROC) 曲線から得られた2種類の尿中メガリンの最適なカットオフ値に基づいて、高値群と低値群に分類された。また、2種類の尿中メガリン/Cr 値の中央値においても高値群と低値群に分類を行い、同様の解析を行った。追加の解析として、2種類の尿中メガリン/Cr 値がいずれも高値群に属する群とそれ以外の群についても eGFR の変化率との関連を検討した。

結果：

還元法で測定された A-メガリン/Cr は従来法と強い相関を認めた ($r = 0.91$, $P < 0.001$)。191 名のうち 3 名を除外した 188 人の 2 型糖尿病患者を後ろ向きに解析した。ベースライン値による横断的検討では A-メガリン/Cr は eGFR や尿中 N-アセチル- β -D-グルコサミニダーゼ (NAG) /Cr と相関を認め、C-メガリン/Cr は尿中アルブミン/Cr (ACR)、 α 1-ミクログロブリン (α 1-MG) /Cr、 β 2-ミクログロブリン (β 2-MG) /Cr、NAG/Cr と相関を認めた。A-メガリン/Cr がカットオフ値より高値であった群および C-メガリン/Cr が高値の群の 1 年間あたりの eGFR 変化率は、それぞれ低値群より -0.904 および -0.749 ml/min/1.73 m²/year 急峻であった。この傾向は A-メガリン/Cr と C-メガリン/Cr の中央値で 2 群化した場合でも同様であった。さらに、A-メガリン/Cr と C-メガリン/Cr がともに高い群では、eGFR 変化率は他の群よりも -1.888 ml/min/1.73 m²/year 急峻であった。これらの結果は既知の尿中バイオマーカー (ACR、 α 1-MG/Cr、 β 2-MG/Cr、NAG/Cr) で調整しても有意であった。

結論：

還元法は従来法と比較して尿中 A-メガリン/Cr を簡便に測定する方法として有用と考えられた。尿中 A-メガリン/Cr および C-メガリン/Cr は ACR、 α 1-MG/Cr、 β 2-MG/Cr、NAG/Cr などの他の尿中バイオマーカーとは独立して、2 型糖尿病患者の eGFR 低下を予測する新規バイオマーカーとなる可能性がある。申請者らによる過去の基礎研究の内容や、横断解析の結果からは尿中 A-および C-メガリンは異なる機序で尿中に排泄されている可能性があり、尿中 A-および C-メガリン/Cr を組み合わせて測定することで、より強力な DKD 進行予測因子として機能することが期待される。

審査結果の要旨

近位尿管エンドサイトーシス受容体であるメガリンは、細胞外ドメイン型 (A-メガリン) と全長型 (C-メガリン) の 2 つの形態で尿中に排泄される。尿中 A-メガリンの新規測定法 (還元法) を開発し、従来法 (加熱処理) と還元法で測定された尿中 A-メガリンの比較を行うとともに、尿中メガリン濃度が DKD の進行における独立した予後バイオマーカーとして使用できるかどうかを検討した。その結果、還元法は従来法と比較して尿中 A-メガリン/Cr を簡便に測定する方法として有用と考えられた。尿中 A-メガリン/Cr および C-メガリン/Cr は ACR、 α 1-MG/Cr、 β 2-MG/Cr、NAG/Cr などの他の尿中バイオマーカーとは独立して、2 型糖尿病患者の eGFR 低下を予測する新規バイオマーカーとなる可能性があることが判明した。

尿中 A-および C-メガリンは異なる機序で尿中に排泄されている可能性があり、尿中 A-および C-メガリン/Cr を組み合わせて測定することで、より強力な DKD 進行予測因子として機能することが期待される点に学位論文としての価値を認める。