

公募助成「CKD（慢性腎臓病）病態研究助成」研究サマリー

研 究 名	尿レクチンアレイ完全自動化システムによる 糖尿病関連腎臓病進展予測モデルの構築
所 属 機 関	岡山大学 学術研究院医療開発領域 腎臓・糖尿病・内分泌内科
氏 名	三瀬 広記
当科を主幹とする多施設共同糖尿病コホート研究(<i>U-CARE Study</i>)において保管されている観察時の尿を用いて尿中糖鎖プロファイルを行い、10 年以上の長期観察期間中の腎予後、糖尿病網膜症の進展、心血管イベントとの関連を調べることで糖尿病合併症進展バイオマーカーを探索するとともに、糖尿病モデルマウスの腎組織中の糖鎖病態を明らかにすることを目的として研究を行った。 U-CARE 研究の長期観察による Validation Study において、腎予後に優位に関連していた尿中糖鎖は ABA, ACA, Jacalin が認識・結合する T-antigen と SNA, SSA が認識・結合する Sialyl-Tn であり、U-CARE Study 1 で示した 4 年間の観察期間で有意であった尿中糖鎖の長期腎予後との関連が確認された。同様に、CVD 発症に関連する尿中糖鎖は UDA や Calsepa であり、伸長不全型の N 型糖鎖が検出され、5 年間の観察期間で同定されたこれらの尿中糖鎖の長期 CVD イベントとの関連が確認された。観察開始時に糖尿病網膜症を有していなかった 441 名の 2 型糖尿病患者において、多変量 COX 回帰分析を行った結果、観察開始時の年齢、性別、糖尿病罹病期間、HbA1c で補正しても SNA, SSA が認識する Sialyl-Tn と UDA, Calsepa が認識する伸長不全 N 型糖鎖は有意に網膜症発症に関連していた。従って、網膜症発症には DKD 進展と CVD 発症に共通した機序が関わっていると推察された。 次に、DKD 進展(糖尿病患者の腎予後)に関連していたのは伸長不全型の O 型糖鎖であったため、この機序を探索するために腎組織中の糖鎖解析を行った。DKD マウスのポドサイトと尿細管における O 型糖転移酵素の網羅的遺伝子解析を行ったところ、Tn-antigen から Core3➡4 へ伸長するのに必要な糖転移酵素の発現が極めて低く、主として Core1➡2 と伸長することが分かった。また、CD1 background の <i>Lepr^{db/db}</i> マウスの腎尿細管において、<i>Gcnt1</i> や <i>C1galt1c1</i> の発現量が低下しており、O 型糖鎖伸長不全に合致する糖転移酵素の発現変化であった。 さらに、血中および尿中 O 型糖鎖(SNA, ABA, ACA, Jacalin 結合糖鎖)と DKD 腎病理学的所見との関連を評価したところ、血中糖鎖は関連していなかったが、尿中糖鎖は糸球体病変、尿細管間質病変進展と関連していた。動脈硬化病変進展と血中・尿中糖鎖は関連していなかった。今後、血液中の糖鎖解析や、シングルセル糖鎖・RNA シーケンスの結果を解析して、腎細胞中のより詳細な糖鎖病態を明らかにしていく。	