

内因性抗線維化ペプチド AcSDKP の臨床応用への基盤研究

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏名	ニッタ キョウコ 新田 恭子
所属等	金沢医科大学 糖尿病・内分泌内科学 助教（平成 30 年 12 月退職）
プロフィール	金沢医科大学医学部医学科卒業後、社会人大学院生として金沢医科大学大学院医学研究科生命医学専攻内分泌代謝制御学に入学、大学院での研究中に内因性抗線維化ペプチド N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline (AcSDKP)に出会い、現在に至るまで AcSDKP の基礎研究から臨床応用できる可能性をテーマに取り組んでいる。

1. 研究の概要

AcSDKPは、抗線維化・抗増殖・抗炎症・抗アポトーシス・血管新生作用を有し優れた臓器保護効果をもたらすペプチドである。申請者は動物実験において、AcSDKP経口投与での血中・尿中のAcSDKP濃度が一過性に上昇すること、AcSDKP経口投与が皮下・静脈投与と同様の抗線維化効果を得られることを、組織レベル・分子レベルで証明し報告している。AcSDKPの分子機構の解明や、糖尿病腎症の進行防止を臨床に応用するために、ヒトでの血中・尿中AcSDKPの濃度と腎機能評価の指標の相関について検討を行う。

2. 研究の動機、目的

臨床で AcSDKP が腎機能予測なバイオマーカーとして有用かどうか検討する。また、AcSDKP が現在特異的治療薬の存在しない糖尿病腎の線維化を標的とした治療薬となるか検討する。

3. 研究の結果

我々の研究室では既に、動物実験において腎線維化が尿中 AcSDKP 濃度低下と相関関係にあることを、組織レベル・分子レベルで解析・報告している (Srivastava et al, Scientific Reports 2016)。また、線維化を惹起しやすいマウスではストレプトゾトシン誘導糖尿病マウスでは尿中 AcSDKP 濃度が低下し、線維化をきたしにくいマウスではストレプトゾトシン誘導糖尿病マウスでも尿中 AcSDKP 濃度が普通であることを見出した。人においても尿中 AcSDKP が腎機能予測のバイオマーカーになるのではという着想を得、ヒトにおいても AcSDKP が抗線維化ペプチドとして腎に対し保護効果を発揮していると仮説し、2 型糖尿病腎症 1 期 21 名を対象に AcSDKP と腎機能との関連を検討した。

尿アルブミン陰性、eGFR30ml/min/1.73mm²以上(糖尿病腎症 1 期相当)21 人という少ない症例ながら、早朝第一尿 AcSDKP/尿クレアチニン比、もしくは、空腹時血中 AcSDKP 濃度の低値群では高値群に比し有意に eGFR 低下速度が速いことが～4 年間の解析で明らかとなった。研究成果は、Clinical and Experimental Nephrology, Original article, First Online: 04 April 2019 に、N-Acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline is a potential biomarker of renal function in normoalbuminuric diabetic patients with eGFR \geq 30 ml/min/1.73 m²という論文として掲載された。

糖尿病腎症は尿アルブミンと eGFR にて病期が決定されるが、尿アルブミン増加を呈していない腎症 1 期症例の腎機能低下の予測因子として有用なバイオマーカーは存在しない。腎機能が低下する前の、腎症 1 期に AcSDKP にて腎機能低下が予測できれば、早期からの腎保護に特化した集学的治療を開始できる可能性があると考ええる。

4. これからの展望

今後さらに大規模のサンプルでの解析結果を検討していく予定である。

5. 社会に対するメッセージ

我が国の透析導入原因第一位は、糖尿病腎症である。血糖だけでなく血圧・脂質などの多角的治療介入により、糖尿病腎症で透析導入する人は横ばいになってはきたものの、未だ進行した腎症を止めることは難しい。早期発見・早期治療に勝る治療はないのが現状である。糖尿病腎症は尿アルブミンと eGFR にて病期が決定されるが、尿アルブミン増加を呈していない腎症 1 期症例の腎機能低下の予測因子として有用なバイオマーカーは存在しない。腎機能が低下する前の、腎症 1 期に AcSDKP で腎機能低下が予測できれば、早期からの腎保護に特化した集学的治療を開始できる可能性があると考ええる。今後も症例数を増やし、実臨床に役立つ研究を続けていきたいと考えている。