



令和3年4月27日

報道機関 各位

熊本大学
金沢大学
東海大学

糖尿病性腎臓病の新たな早期診断マーカーを発見

【ポイント】

- 糖尿病性腎臓病の進行に伴い、血清中に存在するアルブミン^{*1}の酸化修飾体「システイン付加アルブミン（酸化型アルブミン）^{*2}」の値が上昇することを発見しました。
- 現在の診断マーカーとして頻用される尿中アルブミン^{*3}に比べて、酸化型アルブミンは、より早期の腎病態を反映する可能性を見いだしました。
- 酸化型アルブミンが高値を示す患者では腎病態進行が早いことが示され、病態進行の予測マーカーとしても利用可能であることが示されました。
- 本測定は糖尿病性腎臓病の早期診断のための新たな診断マーカーとして活用されることが期待されます。

【概要説明】

熊本大学大学院生命科学研究部 渡邊博志准教授、今福匡司博士（現：和歌山県立医科大学助教）、丸山徹教授らの研究グループは、同大学院生命科学研究部 鬼木健太郎准教授、猿渡淳二教授、医療法人社団陣内会・陣内病院 陣内秀昭院長（熊本大学薬学部臨床教授）、吉田陽博士、医療法人社団松下会・あけぼのクリニック 松下和孝理事長、田中元子副院長（熊本大学薬学部臨床教授）、金沢大学 和田隆志理事・副学長（腎臓内科学）、東海大学医学部腎内分泌代謝内科 深川雅史教授らとの共同研究により、糖尿病性腎臓病における新たな早期診断マーカーとしての血清中「システイン付加アルブミン（酸化型アルブミン）」を発見しました。現在の診断マーカーとして頻用される尿中アルブミンに比べて、血清中の酸化型アルブミンは、より早期の腎病態を反映することに加えて、その上昇の程度が腎病態進行を予測する診断マーカーに成り得ることを示しました。今後、糖尿病性腎臓病の早期診断のための新たな診断マーカーとして酸化型アルブミンが活用されることが期待されます。なお、本研究成果は米国糖尿病学会誌「**Diabetes Care**」に令和3年4月26日（月）午前11時（米国東部標準時）付で掲載されました（日本時間4月27日（火）午前0時）。本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金の支援を受け

て実施したものです。

【説明】

[背景]

糖尿病性腎臓病は糖尿病の三大合併症の一つであり、現在わが国の透析導入原因疾患の第1位を占めます。糖尿病性腎臓病が進行するとその予後を改善することは難しく、出来る限り早期診断を行い、適切な治療介入を行うことが重要です。これまでに糖尿病性腎臓病の診断には、尿中のタンパク質である尿中アルブミン測定が用いられてきました。一方で、特に2型糖尿病に由来する糖尿病性腎臓病には、アルブミン尿陰性例も多数含まれることが明らかになっており、このような複雑多様な病態に対して、新たな早期病態診断マーカーの開発が求められてきました。

[研究の内容]

本研究では、257例の2型糖尿病患者の腎病態進行と血清アルブミンの翻訳後修飾^{*4}体との関連について評価しました。血清アルブミンは半減期が約20日であり、体内環境に応じてさまざまな化学修飾（翻訳後修飾）を受けることが知られています。今回は質量分析装置を用いて、5種の翻訳後修飾体（図1）を測定しました。その結果、糖尿病性腎臓病の進行に伴い、1分子のアルブミンに対して1分子のシステインが付加した酸化修飾体「システイン付加アルブミン（酸化型アルブミン）」の値が上昇することを発見し、酸化型アルブミンが腎病態の診断マーカーとなることを示しました（図2）。また、現在の診断マーカーとして頻用される尿中アルブミンに比べて、酸化型アルブミンは、より早期の腎病態を反映する可能性を見いだしました。さらには酸化型アルブミンが高値を示す患者では2年後の腎病態進行が早いことも示され、酸化型アルブミンは腎病態の進行を予測可能な診断マーカーとしても利用可能であることが示されました（図3）。

[成果]

本研究は、酸化型アルブミンが糖尿病性腎臓病の早期診断と早期治療介入のための新たな診断マーカーとして応用可能であることを示したものです（図4）。

[展開]

酸化型アルブミン測定は、現在のゴールドスタンダードとして頻用される尿中アルブミン測定に比べても早期の腎病態を反映する可能性が示されました。特に、2型糖尿病患者に由来する腎臓病ではアルブミン尿陰性例も多数含まれることから、血清中の酸化型アルブミンは糖尿病性腎臓病における新たな診断マーカーとしての活用が期待されます。

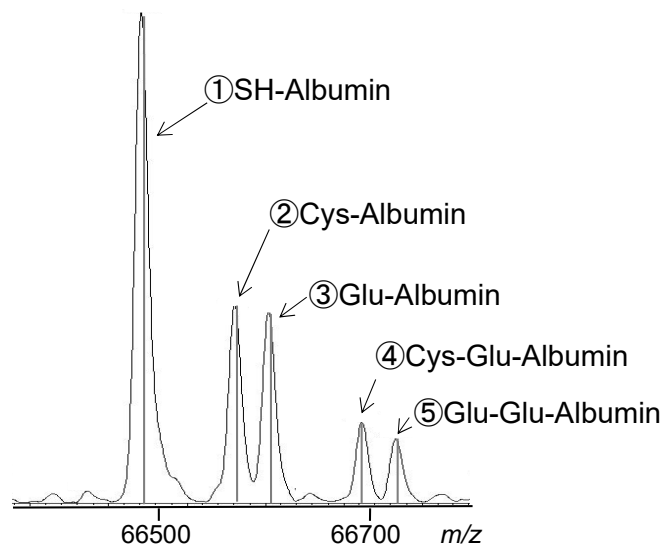


図 1. 糖尿病患者における血清中アルブミンの翻訳後修飾体の測定ピーク (質量分析装置を用いて測定)

①SH-Albumin (未修飾体)、②Cys-Albumin (システイン付加体：酸化型アルブミン)、③Glu-Albumin (糖付加体)、④Cys-Glu-Albumin (システインと糖の同時付加体)、⑤Glu-Glu-Albumin (2つの糖付加体)

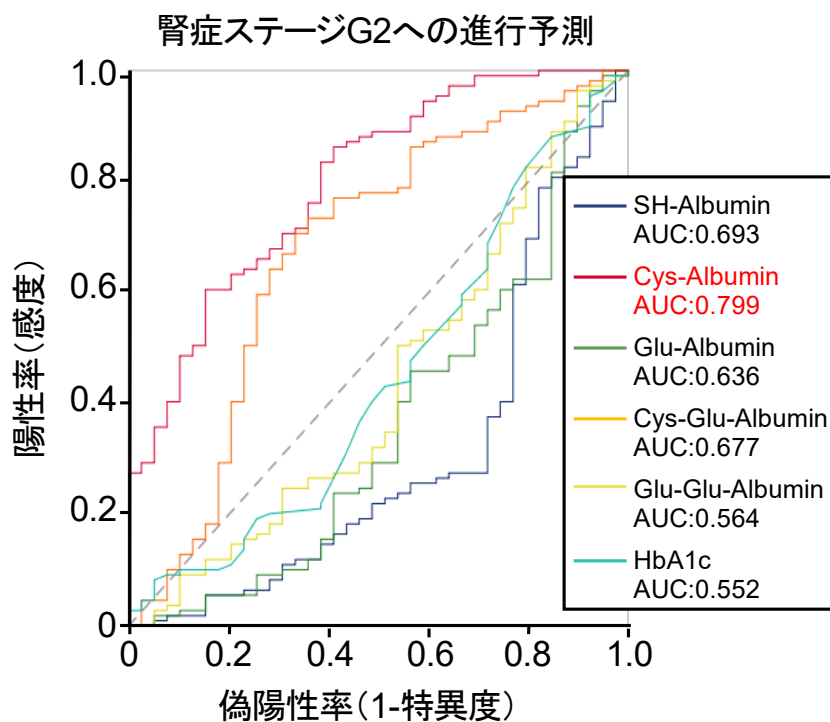


図 2. ROC 解析(腎症ステージ G2 への進行と各種アルブミン修飾体の関係) 各種血清アルブミン翻訳後修飾体の中でも Cys-Albumin (システイン付加体：酸化型アルブミン) が最も病態進行予測能が高い。(上記 ROC 解析で曲線が最も左上を通ると、陽性率が高く、偽陽性率が低い)

2年後の腎症ステージ進行予測(G2→G3a)

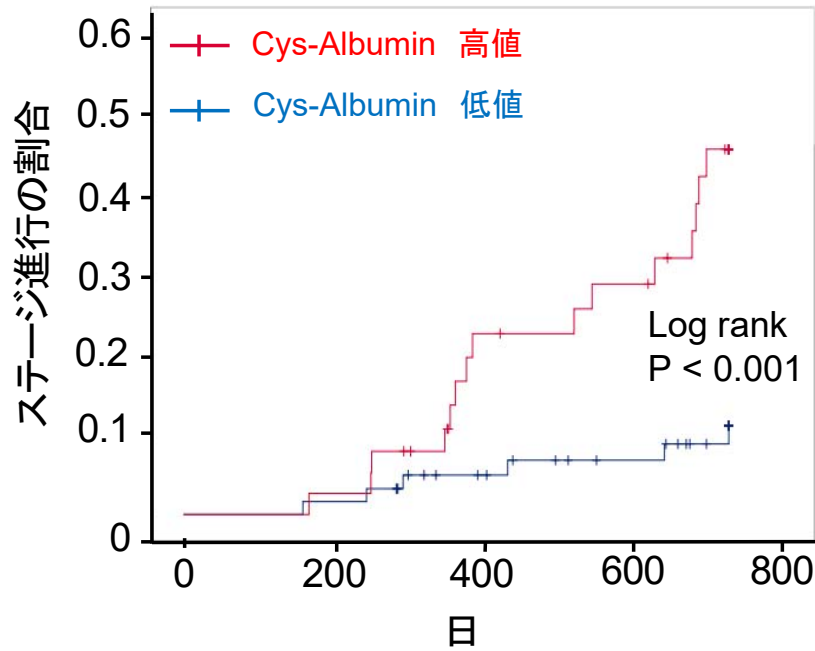


図 3. 酸化型アルブミンが高値を示すと2年後の腎症進行が早い。
Cys-Albumin (システイン付加体：酸化型アルブミン) が高値を示す患者では、2年後の腎症ステージ進行 (G2 から G3a) が早い。

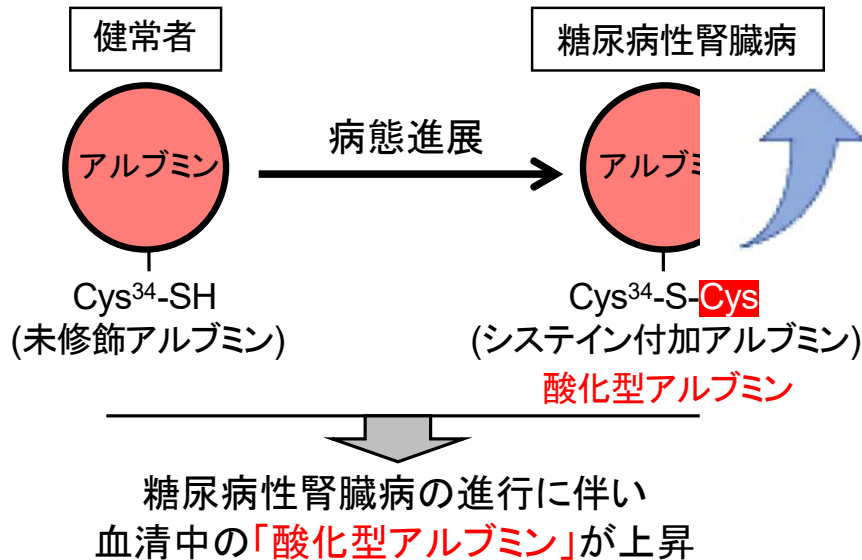


図 4. 「酸化型アルブミン」を糖尿病性腎臓病の早期診断マーカーとして応用

[用語解説]

*1 アルブミン (Albumin)

血清中に最も多く存在するタンパク質であり、血清中浸透圧の維持に加え、脂肪酸や薬物の血清中輸送担体として機能している。主に肝臓で産生されたのち血清中に分泌される。

*2 酸化型アルブミン (Oxidized albumin)

ここでは主に1分子のアルブミンに対して1分子のシステインが付加した酸化修飾体を指す。アルブミン分子上の34位のシステイン残基と1分子のシステインがジスルフィド結合したものを指す。

*3 尿中アルブミン (Urinary albumin)

尿タンパクの主成分であり、腎機能低下により濾過機能が正常にはたらかなくなると尿中排泄量が増大する。糖尿病性腎症の早期マーカーとして頻用される。

*4 翻訳後修飾 (Post-translational modification)

タンパク質は設計図であるDNAの転写・翻訳を経て生成されるが、その後、生理的に機能するためには化学修飾が必要な場合が多い。化学修飾には糖付加、酸化、カルバミル化などがあり、一例として、血清中糖化アルブミンはアルブミンの糖付加体であり、糖尿病患者の血糖コントロールの指標として実臨床で活用されている。

【論文情報】

論文名: "Cysteinylated albumin as a potential biomarker for the progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes"

(和訳) システイン付加アルブミン (酸化型アルブミン) は2型糖尿病患者における腎症進展の診断マーカーとなる

著者: Tadashi Imafuku, Hiroshi Watanabe[#], Kentaro Oniki, Akira Yoshida, Hiromasa Kato, Takehiro Nakano, Kai Tokumaru, Issei Fujita, Nanaka Arimura, Hitoshi Maeda, Yuki Sakamoto, Nozomi Kondo, Ayami Morita, Junji Saruwatari, Motoko Tanaka, Kazutaka Matsushita, Takashi Wada, Masafumi Fukagawa, Masaki Otagiri, Michael L. Fitzgerald, Hideaki Jinnouchi, and Toru Maruyama

掲載誌: **Diabetes Care** 2021;44:e1–e3 (米国糖尿病学会誌)

URL: <https://care.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/dc20-3003>

【お問い合わせ先】

熊本大学大学院生命科学研究部 (薬)

担当: 渡邊博志 (准教授)

電話: 096-371-4855

e-mail: hnabe@kumamoto-u.c.jp