

課題番号 : 26指104  
研究課題名 : 糖尿病腎症の新規尿蛋白質マーカーに基づく診断・治療法の開発  
主任研究者名 : 鏑木康志  
分担研究者名 :

キーワード : 糖尿病腎症、バイオマーカー、プロテオーム、メタボローム  
研究成果 :

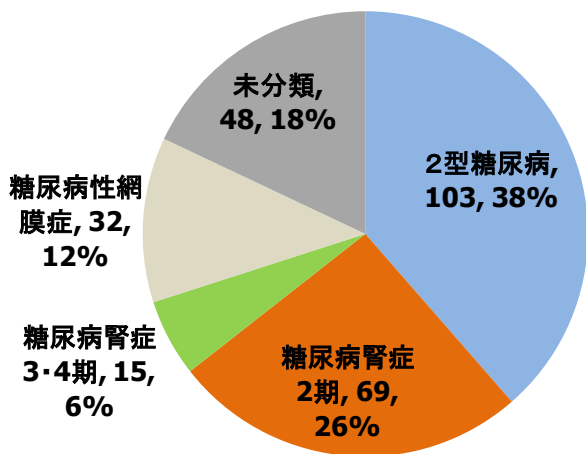
糖尿病を含む代謝疾患では、長期間代謝異常が持続すると、動脈硬化性疾患や糖尿病に特徴的な微細な血管の機能及び形態異常による糖尿病性細小血管症が生じ、進行すると重篤な合併症をきたす。これらの糖尿病性細小血管症は重篤な合併症が進行するまで自覚症状を伴わないことが多く、日常診療の現場でその病期や予後・進行性などを診断可能なバイオマーカーが開発できればその意義は高い。我々は糖尿病腎症を含む糖尿病性血管合併症を早期に発見、あるいは予見し、効果的な治療法を開発することを目的としたバイオマーカー開発に取り組むことを目的に、国立国際医療研究センター、JR東京総合病院、富山大学附属病院に通院する2型糖尿病患者1033名より血清、尿検体の収集、ならびに附随する臨床データを取得した。本研究の目的は、我々が先行研究にて行った2型糖尿病患者を対象とした血清、尿検体、ならびに附随する臨床データを用い、2型糖尿病、ならびに糖尿病性血管合併症を早期に発見、あるいは予見し、効果的な治療法を開発に貢献し得るバイオマーカーを探索することにある。本年度はこれらの収集検体を用いた解析により、1) 我々が定量プロテオミクス解析により見出したserine protease inhibitor A3 (SERPINA3)は2型糖尿病患者において有意に上昇しており、HbA1c、血清クレアチニンが独立した規定因子であること、2) 糖尿病腎症患者尿検体を用いた非標識定量プロテオーム解析により、これまで糖尿病腎症との関連が報告されていないタンパク質6種を含む16タンパク質が糖尿病腎症患者にて発現差異を認めること、を見出した。糖尿病腎症に関連する尿中タンパク質については糖尿病腎症の発症・進展の予測因子として、その検出方法を特許出願中である。また、それらの糖尿病腎症の発症・進展との関連を解析する目的で国立国際医療研究センター、JR東京総合病院、富山大学附属病院、国立病院機構千葉東病院に通院する2型糖尿病患者を対象にしたコホート研究を開始した。2015年3月末時点で集計した初年度検体収集数は全施設合計584検体であり、600~800名規模を目標とした血清・尿検体の収集、ならびに臨床情報を取得する体制を構築しつつある。

Subject No. : 26 指 104  
Title : Investigational Research of Biomarkers for Diabetic Kidney Disease  
Researchers : Yasushi Kaburagi  
Key word : Diabetic kidney disease, Biomarkers, Proteome, Metabolome  
Abstract :

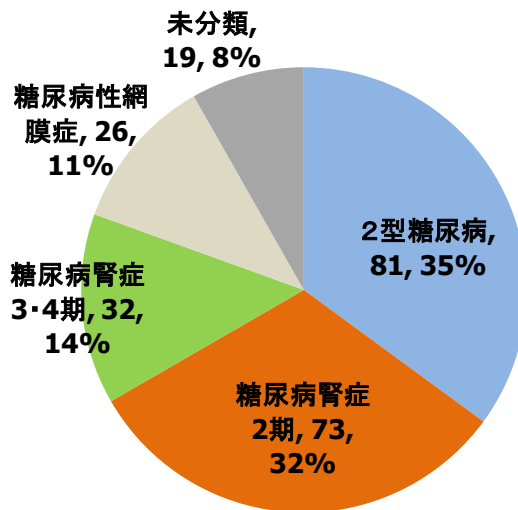
Over the last several years, type 2 diabetes mellitus (T2DM) has reached almost epidemic proportions all around the world. It is desirable to screen and start treating glucose-intolerant individuals as early as possible, since, even before the onset of diabetes, vascular lesions gradually develop with deterioration of glucose tolerance. Therefore, improved detection techniques and biomarkers are urgently needed across the entire spectrum of diabetes initiation and progression, which may enable development of specific drugs and early initiation of therapy. To identify alternative biomarkers with the potential for preclinical and clinical diabetes (and/or diabetic complications) assessment, we have previously performed proteomic analysis of differentially serum or urinary proteins. In the current study, we investigated a possible relevance of human SERPINA3, which have been previously identified in our serum proteomic analysis, in T2DM patients, and found that the serum SERPINA3 levels were significantly higher in T2DM group compared with those in healthy group. In the urinary proteome analysis as a tool for prediction of diabetic kidney disease, 16 urinary proteins have been found to be differentially excreted in the urine from T2DM patients with nephropathy. We also have started a prospective study to examine the association of the identified urinary proteins with the progression or regression of diabetic kidney disease. In the first year of the prospective study, we have enrolled sera and urine from 584 T2DM patients with or without nephropathy, and the study is going good so far.

# 糖尿病腎症コホート研究1年目収集検体 糖尿病性細小血管合併症患者の内訳(施設別)

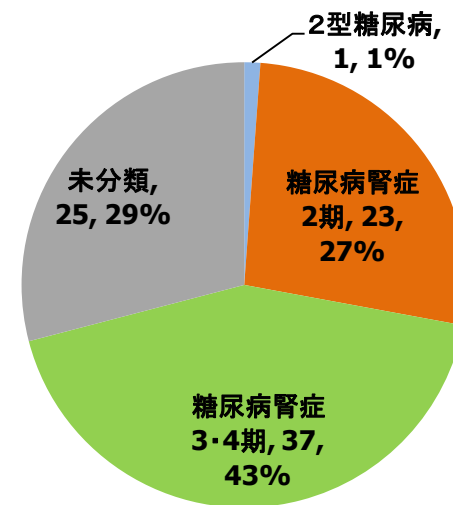
国立国際医療研究センター



JR東京総合病院



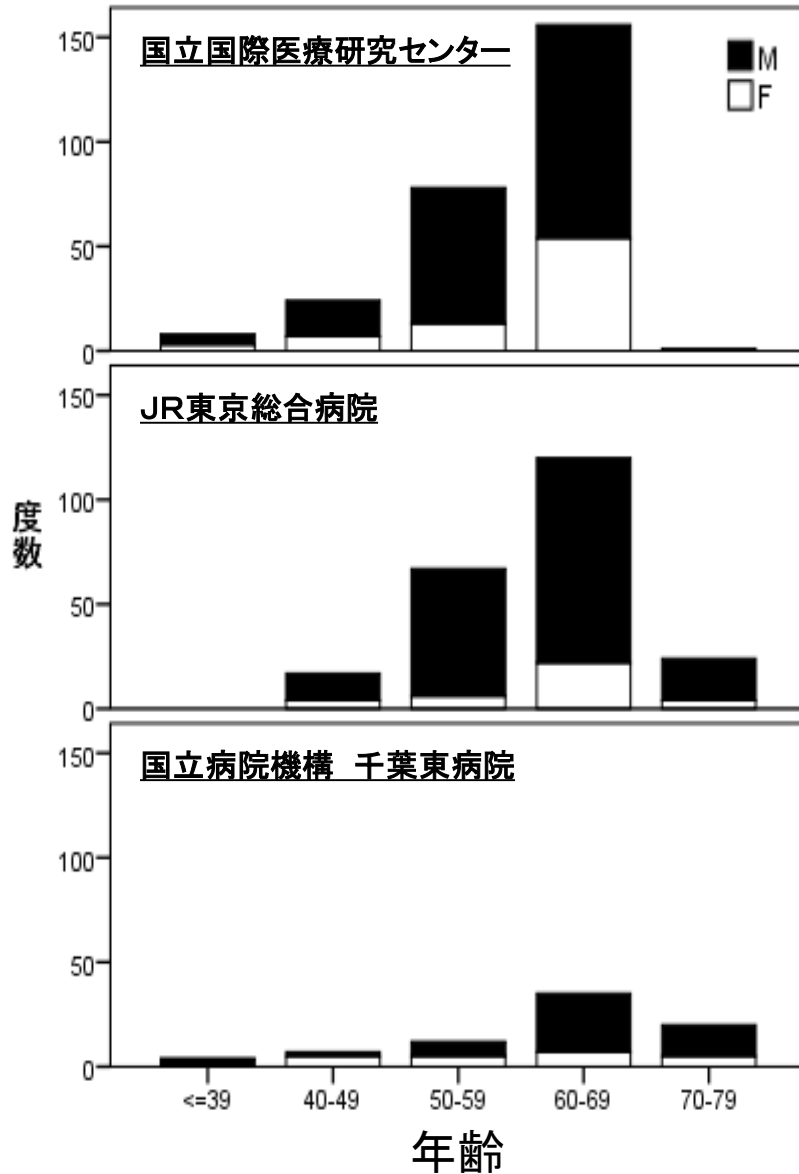
国立病院機構 千葉東病院



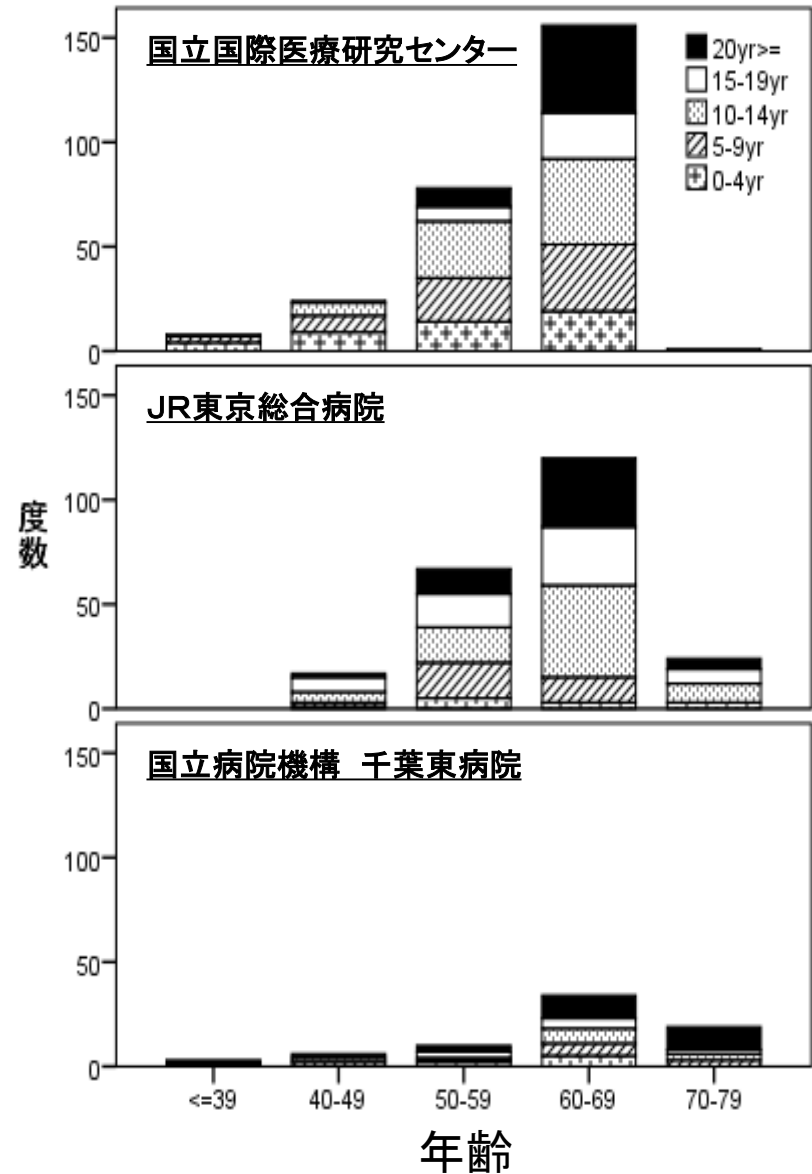
	NCGM	JR東京病院	千葉東病院	合計
2型糖尿病	103	81	1	185
糖尿病性網膜症	32	26	0	58
糖尿病腎症2期	69	73	23	165
糖尿病腎症3・4期	15	32	37	84
未分類	48	19	25	92
合計	267	231	86	584

# 糖尿病腎症コホート研究1年目収集検体の内訳(施設別)

## 性別



## 糖尿病罹病期間



研究発表及び特許取得報告について

課題番号： 26指104

研究課題名：糖尿病腎症の新規尿蛋白質マーカーに基づく診断・治療法の開発

主任研究者名： 鏑木康志

論文発表

論文タイトル	著者	掲載誌	掲載号	年
該当なし				

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
Serum leukocyte cell-derived chemotaxin 2 levels are decreased in patients with diabetic retinopathy.	Okumura A, Unoki-Kubota H, Matsushita Y, Shiga T, Yamamoto-Honda R, Kajio H, Noda M, Kaburagi Y.	第37回日本分子生物学会年会	横浜	2014. 11. 25-27
糖尿病腎症患者における尿中serine protease inhibitor A3濃度の検討.	久保田浩之, 高倉美智子, 高橋枝里, 岩田和希子, 本田律子, 志賀智子, 梶尾裕, 野田光彦, 鏑木康志.	第29回日本糖尿病合併症学会	東京	2014. 10. 3-4
Proteomic Analysis of Serum Proteins in LEA Rat, a New Rat Model of Nonobese Type 2 Diabetes Mellitus.	Takahashi E, Unoki-Kubota H, Shimizu Y, Okumura A, Okamura T, Noda M, Kaburagi Y.	American Diabetes Association 74th Scientific Sessions	San Francisco, CA, USA	2014. 6. 13-17
糖尿病腎症患者における血清可溶性LDL receptor relative with eleven binding repeats濃度の検討.	久保田浩之, 岩田和希子, 奥村彰規, 姜美子, 梶尾裕, 野田光彦, 鏑木康志.	第57回日本糖尿病学会年次学術集会	大阪	2014. 5. 22-24
血中タンパク質LECT2の糖尿病網膜症患者における血中濃度と網膜毛細血管内皮細胞への影響.	奥村彰規, 久保田浩之, 松下由実, 本田律子, 梶尾裕, 野田光彦, 鏑木康志.	第57回日本糖尿病学会年次学術集会	大阪	2014. 5. 22-24
非標識定量プロテオミクス法を用いた糖尿病腎症早期診断マーカーの探索.	高倉美智子, 久保田浩之, 本田律子, 梶尾裕, 野田光彦, 鏑木康志.	第57回日本糖尿病学会年次学術集会	大阪	2014. 5. 22-24
糖尿病モデルLEAラットの血清プロテオーム解析とヒト2型糖尿病患者における検討.	高橋枝里, 久保田浩之, 清水有紀子, 奥村彰規, 岡村匡史, 鏑木康志.	第57回日本糖尿病学会年次学術集会	大阪	2014. 5. 22-24

その他発表(雑誌、テレビ、ラジオ等)

タイトル	発表者	発表先	場所	年月日
該当なし				

特許取得状況について ※出願申請中のものは( )記載のこと。

発明名称	登録番号	特許権者(申請者) (共願は全記載)	登録日(申請日)	出願国
(糖尿病腎症の発症または発症リスクの検出方法及びキット)	PCT/JP2014/72184	鏑木康志, 久保田浩之, 高倉美智子	2014年8月25日	日本

※該当がない項目の欄には「該当なし」と記載のこと。

※主任研究者が班全員分の内容を記載のこと。