

海外留学助成 2018 – 生活習慣病領域 –

成果報告書 <概要>

施設・所属	Department of Pediatrics and Medicine, University of Minnesota
氏名	林 哲範
研究テーマ	糖尿病患者における体系的糖尿病性腎症進行促進因子の形態学的研究と新規バイオマーカーとの関連性

1. 概要の構成は自由ですが、留学成果報告として広報資料に掲載されます点をご留意ください
2. 研究目的、研究手法、研究成果など、一般の方にもわかりやすくしてください
3. A 4 1 ページでまとめてください（図表・写真などの添付を含む、日本語）

<研究目的>糖尿病は、世界的に末期腎疾患(ESKD)の主な原因となっている。1 型糖尿病(T1D)および 2 型糖尿病(T2D)患者では、血糖、血圧、脂質の管理が改善されたにもかかわらず、ESKD 発生率は依然として高いままである。以前の腎構造-機能関連研究では、糸球体基底膜(GBM)の肥厚、濾過面積の減少などの「古典的」糖尿病性腎疾患(DKD)の糸球体病変が、DKD の腎機能発現の大部分を占めていた。さらにポドサイトが糸球体の透過選択性を維持する上で重要な役割を果たしていることが知られている。Subpodocyte space(SPS)は、1950 年代に初めて GBM を覆っている足突起とポドサイト底面との間の空間として定義された。糸球体の残りの尿路空間は、ポドサイト間の空間である Inter-podocyte space(IPS)と、ボーマン嚢上皮細胞とポドサイトの間の空間である peripheral urinary space(PUS)に分けられる(図 1)。SPS によって覆われた GFB 面積は、ポドサイトの形態によって定義され、SPS 抵抗の作成に重要な役割を果たし、それにより単一ネフロン GFR に影響を与えることが示唆される。現在、SPS に関する研究は非常に少なく、SPS によって誘導される流動抵抗についてはほとんど知られていない。また、SPS の特性を定量化するための標準的な方法もない。特に糸球体疾患における SPS、IPS、PUS の変化についての知見がない。このため、我々の具体的な目的は DKD における SPS、IPS、PUS の特性を明らかにすることは、DKD 発症・進展のためにおける SPS、IPS、PUS の役割を明確し、新たな治療学的戦略への展開が期待される。

<研究方法> Photoshop を用いて SPS、IPS、PUS を同定しそれらの測定データと、臨床及び腎機能所見の関係性を検討する。本研究は Washington 大学病理学 Behzad Najafian の研究室との共同研究である。

<研究成果>

事前検討として、2 型糖尿病ピマインディアン 11 例(正常アルブミン尿期 3 例、微量アルブミン尿期 3 例、持続蛋白尿期 5 例)と、年齢をマッチさせた 5 人の健常対照者の糸球体を比較した。SPS、IPS、PUS を含む各尿路空間に接する GBM 体積と表面積が増加したが、SPS と IPS の表面密度は減少し、SPS ではその減少が顕著であった。

さらに、SPS に接する GBM 表面の割合が減少し、IPS に接する GBM の割合が増加していた。今後、SPS、IPS、PUS に関する他のパラメータを検討するとともに、1 型糖尿病患者での検討を進めている。

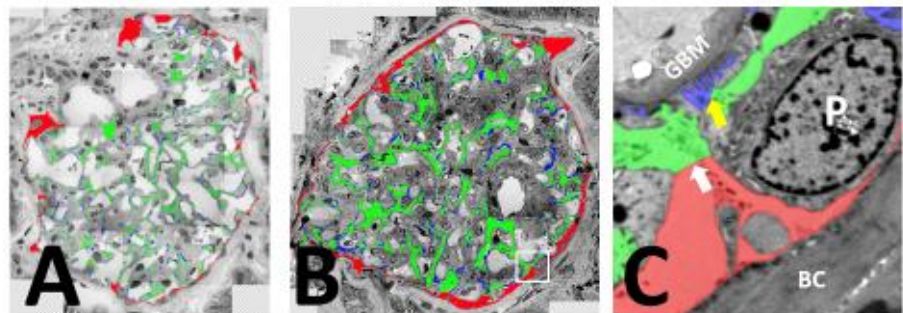


Fig. 1. Segmentation of SPS (blue), IPS (green) and PUS (red) in a normal glomerulus (A) and T1D DN (B). (C) is a magnified view of white square in (B). BC, Bowman's capsule; GBM, glomerular basement membrane; P, podocyte; yellow arrow=SPS exit pore into IPS; white arrow=IPS exit pore into PUS.