

腎臓病の診断に有用な D-アミノ酸 (D-セリン) を発見

～慢性腎臓病の原因となる疾患(原疾患)の診断への応用、人工透析導入の抑制への期待～

▶ 本研究成果のポイント

- ✓ 日本人の約1千万人、世界の8.5億人が罹患している慢性腎臓病は、生活習慣病や加齢、自己免疫性疾患や難病などの原疾患^{※1}により発症しますが、その診断には腎臓から組織を採取する腎生検が必要でした。
- ✓ 今回、D-アミノ酸^{※2}の一つであるD-セリンの血液中と尿中の量を同時に測定することが、慢性腎臓病の原疾患の診断に有用である可能性が示されました。
- ✓ 本技術を応用し、腎生検なしに慢性腎臓病の原疾患を診断することで、原疾患を含めた早期の適切な治療が可能となり、人工透析導入の抑制などが期待されます。

▶ 概要

医薬基盤・健康・栄養研究所 KAGAMI プロジェクト 木村友則プロジェクトリーダー(兼、難治性疾患研究開発・支援センター長)と部坂篤 研究調整専門員らは、大阪急性期・総合医療センター(奥嶋拓樹医員、岩田真幸医員、林晃正主任部長)、大阪大学腎臓内科(猪阪善隆教授ら)との共同研究により、これまで腎生検でしか診断できなかった、慢性腎臓病の原疾患診断に、体中に微量に存在する D-アミノ酸である D-セリンが有用なマーカーとなることを発見しました。

本研究では、血液中と尿中の D-セリンを測定することで、腎臓病の原因を簡便に診断することができ、発症のメカニズム解明、新規治療法開発、腎臓病の精密医療(プレジジョンメディスン)^{※3}などを通じた人工透析導入患者数の抑制に期待が持たれます。また、腎臓病を併発しやすい糖尿病や高血圧を始めとした生活習慣病、心不全や心筋梗塞などの循環器疾患などの予後の改善も期待されます。

本研究成果は、3月25日に「Clinical and Experimental Nephrology」誌のオンライン版で公開されました。

➤ 研究の背景

慢性腎臓病は世界的な問題であり、日本においては人口の 1 割、世界では 8.5 億人が慢性腎臓病であると推定されています。腎臓病が進行すると心不全、心筋梗塞を代表とする循環器疾患など致死性疾患の合併症のリスクが上昇し、その治療も必要となります。また、最終的に血液、腹膜透析療法や腎臓移植が必要になりますが、日本の現状として毎年 3 万人以上の慢性腎臓病患者に透析療法が導入され、30 万人を超える透析患者がいます(図1)。透析療法は患者の生活の質を大きく落とすものであり、また医療費を切迫する問題でもあります。慢性腎臓病は様々な原因によって腎臓がダメージを受けた状態ですが、その原因(原疾患)によって治療法が変わります。そのため、腎臓病の原疾患を早期に診断し、適切に治療することが極めて重要な課題であります。現在のところ、慢性腎臓病の原疾患の診断には腎臓の一部を採取する生検しかありません。

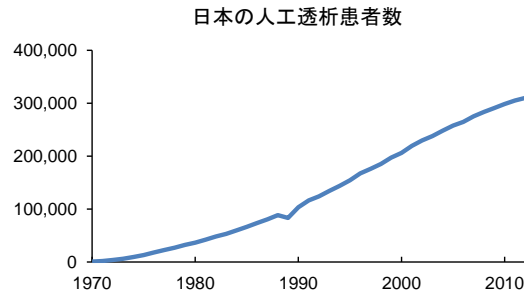


図1. 増加を続ける人工透析患者数は社会、医療、経済上の大きな問題となっている。

一方で、アミノ酸には L 体と D 体のキラルアミノ酸(鏡像異性体^{※4})のアミノ酸、図2)が存在します。体内には L 体しか存在しないと長い間考えられていましたが、我々は体内にごく少量の D-アミノ酸が存在し、腎臓病と深い関係があることを発見してきました。しかし、腎臓病の様々な原疾患を見分けることは依然として課題として残っていました。そこで、D-アミノ酸と腎臓病の関係に着目し、D-アミノ酸によって腎臓病の原因を診断できないか検討しました。

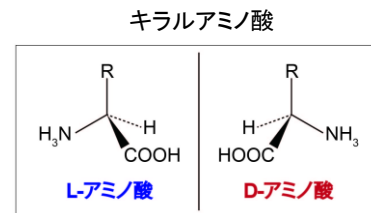


図2. キラルアミノ酸。アミノ酸には鏡像異性体(L 体と D 体)が存在するが、性質は異なる。生体には L-アミノ酸しかないと長らく考えられていた。

➤ 研究の成果

研究グループは、慢性腎臓病患者と健康な人の血中と尿中の D-アミノ酸を、世界で最も正確に、かつ感度よく、D-アミノ酸を測定できるシステムである 2 次元 HPLC システム^{※5} を利用して検討しました。その結果、血液と尿の D-セリン測定によって、慢性腎臓病の原疾患の特徴を捉えることができることが判明しました。各疾患ごとに D-セリンの特徴があり、特に、全身性エリテマトーデスでは強い相関性が見られ、診断に有用であることが判明しました(図3)。

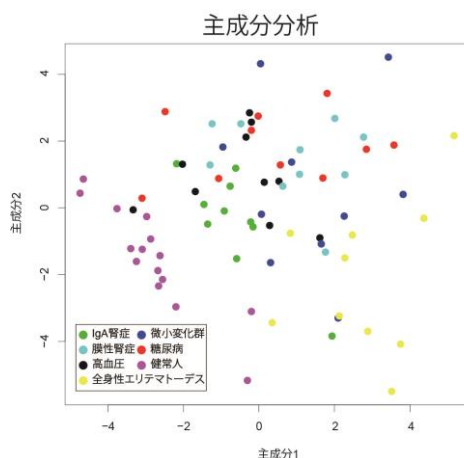


図3. D-セリンによる腎臓病の原疾患の評価。血液と尿の D-セリンのデータを活用して主成分分析^{※6} を用いて検討した。これにより、健康人と腎臓病患者の特徴が明確に異なることが判明。中でも、全身性エリテマトーデス(黄色)は、健康人(紫色)と D-セリンの特徴が大きく異なり、D-セリンと相関性があることが判明した(図は論文の図を一部改編して引用)。

本研究は、これまで腎臓の一部を採取しないとできなかった腎臓病の原疾患の診断に有用である可能性が示されました。これは、腎臓病の確定診断を補助することにつながり、診療において重要な情報をもたらします。これまでD-セリンは、慢性腎臓病の診断や腎臓機能推定、腎臓病の予後予測にも有用と判明していましたが、今回の発見により、D-セリンを測定すれば腎臓病を包括的に評価することができるようになります(図4)。

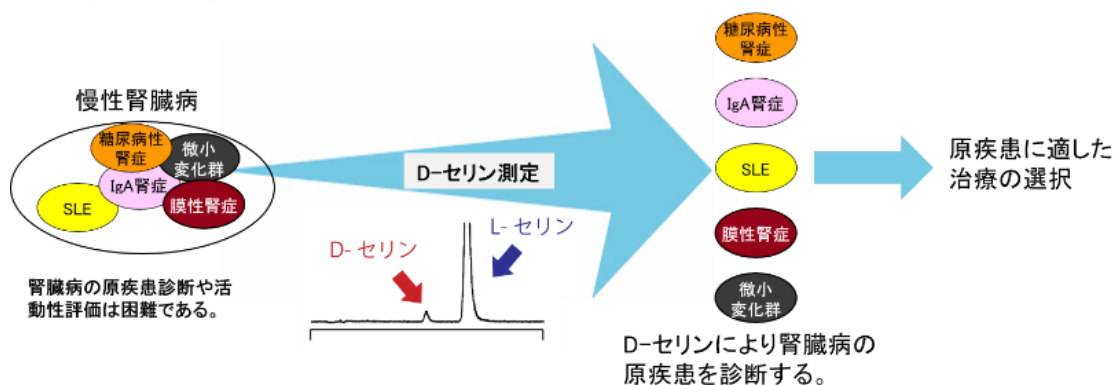


図4. 慢性腎臓病の原疾患の判定にD-セリン測定が有用であり、これにより原疾患に適した治療の選択が可能になる。

➤ 研究の意義(社会に与える影響)

慢性腎臓病と透析療法は世界的に社会、医療、経済上の大きな問題となっています。本技術を応用することにより慢性腎臓病の原疾患を診断し、適切に治療することで進展を抑制できれば、透析患者数を減少させ、さらに早期治療に集中するという、医療の最適化を達成することが期待できます。さらには、D-セリンを用いて患者に合わせた精密医療(プレジジョンメディシン)を提供すること、腎臓病の新たなメカニズムに迫ることで新規治療薬の開発にもつながることが期待されます。

➤ 特記事項

本研究成果は、3月25日(木)に、「Clinical and Experimental Nephrology」オンライン版に掲載されました。

論文タイトル: Intra-body dynamics of D-serine reflect the origin of kidney diseases.

著者: Hiroki Okushima, Yukimasa Iwata, Atsushi Hesaka, Eri Sugimori, Tatsuhiko Ikeda, Maiko Nakane, Masashi Mita, Terumasa Hayashi, Yoshitaka Isaka, Tomonori Kimura

掲載雑誌情報: Clinical and Experimental Nephrology 2021.

➤ 問い合わせ先

医薬基盤・健康・栄養研究所 KAGAMI プロジェクト

木村友則

〒567-0085 大阪府茨木市彩都あさぎ7丁目6番8号

Tel: 072-641-9811

E-mail: t-kimura※nibiohn.go.jp (※に@を入力して送信願います。)

➤ 用語解説

※1 腎臓病の原疾患

腎臓病は、生活習慣病や加齢、自己免疫性疾患や難病などが原因で発症します。腎臓病を引き起こす疾患を腎臓病の原疾患と呼びますが、原疾患によって治療法が異なるので、原因をしっかりと特定することが重要です。これまで原疾患の診断には、腎臓の一部を取ってくる腎生検が必要でしたが、これには出血などのリスクを伴うため、必要な症例でしか検討されていません。

※2 D-アミノ酸

アミノ酸はタンパク質の構成要素であり、ほとんどのアミノ酸にはキラル体(鏡像異性体)である L-アミノ酸、D-アミノ酸が存在する。しかし、自然界に存在するアミノ酸は、ほとんどが L-アミノ酸のみである。最近の技術の進歩により、自然界にも D-アミノ酸がごく微量存在し、様々な生理活性を持つことが分かってきた。今回注目している D-セリンは L-セリンのキラル体である。

※3 精密医療(プレジジョンメディスン)

患者の個人差に合わせて最適な医療を提供すること。多くは遺伝子診断による情報に基づいて行われることを指していたが、体内の代謝物はその時々での体内の状態を反映していることから、正確な代謝物測定は、さらに高度な精密医療(プレジジョンメディスン)を提供する可能性がある。

※4 キラル体(鏡像異性体)

3次元の物体などが、その鏡像と重ね合わせることが出来ない性質を持つ物質。つまり、鏡に映った際に、違うものとして見える物質のこと。例えば、L-アミノ酸は、鏡に映すと別の物質である D-アミノ酸として見えるが、L-アミノ酸、D-アミノ酸は、お互いがキラル体である。

※5 2次元 HPLC システム

2つの種類の高速度液体クロマトグラフィー(high performance liquid chromatography, HPLC)をつなぎ合わせたシステム。従来の HPLC システムや質量分析器では十分に分けて検出することのできなかつた生体のキラルアミノ酸を、精密に測定することができるシステムである。

※6 主成分分析

多種類のデータ(臨床検査値、D-セリン濃度、身長・体重などの身体所見等)の持つ特徴を、より少数の主成分という指標に要約する分析手法。疾患間の関係の近さや、疾患の特徴を表す因子の同定などに活用される。