

氏 名	宮 澤 伊都子
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	博 士 第 6 5 9 号
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
学 位 授 与 年 月 日	平 成 2 4 年 3 月 9 日
学 位 論 文 題 目	Association between serum soluble TNF $\alpha$ receptors and renal dysfunction in type 2 diabetic patients without prteinuria  (蛋白尿を呈さない2型糖尿病患者における血中可溶型 TNF 受容体濃度と腎機能低下の関連)
審 査 委 員	主 査 教 授 杉 原 洋 行 副 査 教 授 遠 山 育 夫 副 査 教 授 清 水 猛 史

## 論文内容要旨

※整理番号	664	(ふりがな) 氏 名	みやざわ いっこ 宮澤 伊都子
学位論文題目	Association between serum soluble TNF $\alpha$ receptors and renal dysfunction in type 2 diabetic patients without proteinuria (蛋白尿を呈さない2型糖尿病患者における血中可溶性 TNF 受容体濃度と腎機能低下の関連)		
【目的】	<p>糖尿病状態において惹起される慢性的な微小炎症(microinflammation)が、血管合併症の発症・進展に關与する可能性が多く動物実験により示唆されている。その機序として、持続的な高血糖状態により、種々のサイトカインの産生が亢進し、慢性的に微小な炎症が惹起され臓器障害につながる可能性が考えられている。炎症性サイトカインの1つである腫瘍壊死因子(TNF<math>\alpha</math>)は、腎糸球体メサンギウム細胞や尿細管細胞において、接着因子等の発現を亢進させ、炎症細胞の浸潤を促進することにより細胞障害を惹起し、糖尿病の細小血管合併症である腎症の発症・進展に關与する可能性が動物実験等で示されている。しかし TNF<math>\alpha</math>は、血中での半減期が短く不安定であり、その血中濃度は炎症状態を正確に反映しない可能性があり、臨床応用する上での問題点とされる。TNF<math>\alpha</math>には2つの細胞膜受容体が存在する他に、血中に可溶性 TNF 受容体1および2(sTNFR1およびsTNFR2)が存在する。これら可溶性受容体は半減期が長く、その血中濃度は TNF<math>\alpha</math>濃度とよく相関し、TNF<math>\alpha</math>により惹起される炎症状態をより正確に反映することが報告されている。これまでに白人1型糖尿病患者を対象とした断面研究で可溶性 TNF 受容体濃度とアルブミン尿との関連、腎機能との関連が報告されたが、日本人2型糖尿病患者での検討、また縦断研究による可溶性 TNF 受容体濃度の予知因子としての可能性を検討した報告はない。そこで蛋白尿を呈さない日本人2型糖尿病患者において、可溶性 TNF 受容体濃度と5年間の腎機能の変動との相関について検討を行った。</p>		
【方法】	<p>対象は2001年および2006年に当院経過外来を受診した蛋白尿を呈さない日本人2型糖尿病患者168名(正常アルブミン尿期126名、微量アルブミン尿期42名)。観察開始時の保存血清を用いsTNFR1およびsTNFR2濃度をELISA法にて測定した。主要評価項目は日本腎臓学会が推奨する日本人の推定GFR算出式にて算出された5年間の推定糸球体濾過率(eGFR)の変化率とした。2群間の比較にはt検定または</p>		

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。  
 2. ※印の欄には記入しないこと。

Mann-whitney U 検定、3 群間の比較には Tukey-Kramer HSD 検定または Kruskal Wallis 検定を用いた。sTNFR1 および sTNFR2 濃度と関連する因子は Spearman の順位相関係数を用いて検討した。eGFR の変化率に関連する因子の同定には多変量重回帰分析を用い、25%以上の eGFR 低下率を示した症例のオッズ比の算出には多変量調整ロジスティック回帰分析を用いた。さらに男女別に同様の関連について解析を行った。

#### 【結果】

観察開始時の sTNFR1 濃度と sTNFR2 濃度の間には、有意な正の相関関係を認めた ( $r=0.57$ ,  $p<0.0001$ )。sTNFR1 濃度と sTNFR2 濃度は共に、年齢、糖尿病罹病期間、観察開始時の eGFR と相関し、特に eGFR とは強い負の相関を認めた (sTNFR1 :  $r=-0.49$ , sTNFR2 :  $r=-0.53$ )。sTNFR1 および sTNFR2 のそれぞれの中央値で対象患者を 2 群に分けた検討では、観察開始時の eGFR はそれぞれの高値群で低値群に比べ有意に低値であった。さらに sTNFR1 と sTNFR2 の 2 因子の組み合わせ (共に低値群、sTNFR1 あるいは sTNFR2 の一方のみが高値群、共に高値群の 3 群) による観察開始時の eGFR は、共に高値群が他の 2 群に比べ最も低値を示した。5 年間の eGFR 変化率をこの 3 群間で比較すると、共に高値群では他の 2 群に比べ有意に GFR 低下率が大きく、25%以上 eGFR が低下した症例のオッズ比は 4.0 (95% CI:1.2-13.2) であった。男女別の検討ではこれらの関連は女性においてのみ有意に認められた。

#### 【考察】

蛋白尿を呈さない日本人 2 型糖尿病患者では、sTNFR1 濃度と sTNFR2 濃度の両方が高値の症例群で、共に低値群あるいは一方のみが高値の症例群よりも 5 年間の腎機能低下が促進していた。その機序等は不明なものの、sTNFR1 濃度と sTNFR2 濃度の両方を測定することが、将来、腎機能低下が促進されるリスクの高い症例を同定するのに有用である可能性を示唆している。また、この関連性は女性にのみ認められ、男性では同様の傾向を示すものの統計学上有意ではなかった。これまでに、慢性炎症による動脈硬化の進展、耐糖能、脂肪毒性などの点において性差が存在することが報告されており、TNF $\alpha$  による炎症状態に性差がある可能性が考えられるが、有意ではないが男性も同様の傾向を示しており、性差についてはさらに検討が必要である。

#### 【結論】

sTNFR1 濃度ならびに sTNFR2 濃度高値が、女性の 2 型糖尿病患者における早期腎機能低下の予測因子となる可能性が示唆された。

## 学位論文審査の結果の要旨

整理番号	664	氏名	宮澤 伊都子
論文審査委員			
<p>(学位論文審査の結果の要旨) (明朝体 11ポイント、600字以内で作成のこと。)</p> <p>糖尿病による腎機能低下は増加の一途をたどっているが、特に蛋白尿を伴わずに早期に腎機能低下を来す症例の存在が近年注目され、そのような症例を早期に治療するために、腎機能低下の予測因子の解明が求められている。この研究では糖尿病での微小炎症に関与するとされる腫瘍壊死因子 (TNF<math>\alpha</math>) に注目し、その可溶性受容体 (sTNFR1 と sTNFR2) の血中濃度によって間接的に評価される TNF<math>\alpha</math> 濃度と推定糸球体濾過率 (eGFR) の 5 年間の低下率との関係を、蛋白尿を呈さない 2 型糖尿病患者で調べ、以下の点を明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 観察開始時では sTNFR1 と sTNFR2 のいずれの濃度も eGFR と有意に逆相関した。</li> <li>2) 5 年間の eGFR の低下率と有意に相関したのは sTNFR1 と sTNFR2 のいずれの濃度も中央値以上である場合のみで、その場合、eGFR が 25% 以上低下するリスクはその他の場合の 4 倍であった。</li> <li>3) 以上の有意な関係は女性にのみみられた。</li> <li>4) 以上から、sTNFR の濃度高値が女性の 2 型糖尿病における早期腎機能低下の予測因子となる可能性がある。</li> </ol> <p>本論文は 2 型糖尿病における腎機能低下の予測因子について、長期前向き経過観察症例に基づく縦断的研究により、新しい知見を与えたものであり、最終試験として論文内容に関連した試問を受け合格したので、博士 (医学) の学位論文に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(総字数 583 字)</p> <p style="text-align: right;">(平成 24 年 1 月 23 日 )</p>			

## 最終試験の結果の要旨

整理番号	664	氏名	宮澤 伊都子
論文審査委員			
<p>(最終試験の結果の要旨)</p> <p>最終試験において以下の試問を行なった。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. 今回の対象症例において、TNF<math>\alpha</math>の高値を示すことが知られている他臓器の炎症性疾患の合併例が含まれていたかどうか。</li><li>2. どの程度の炎症でsTNFRの高値が検出されるのか。</li><li>3. sTNFRはTNF<math>\alpha</math>活性をどの程度反映しているのか、受容体誘導能にかかわる遺伝的素因を反映している可能性について。</li><li>4. 腎機能低下によるクリアランスの遅延がsTNFRの高値に関与している側面について。</li><li>5. 脳や心の血管合併症とsTNFRとの関連について。</li><li>6. CRP等、他の炎症マーカーと腎機能低下との関係について。</li><li>7. TNF<math>\alpha</math>、sTNFRの産生細胞について。</li><li>8. リスク予測に基づいて、どのような方法で腎機能低下の予防につながる介入ができるのか。</li></ol> <p>上記にいずれの質問に対しても的確な解答が得られた。</p> <p style="text-align: right;">(平成24年 1月23日)</p>			