

糖尿病と腎臓を考える

神戸地区学術講演会

日時 2015年 **7月16日**(木) 19:00~21:00

会場 神戸メリケンパークオリエンタルホテル 4F『銀河』
神戸市中央区波止場町5-6 Tel.078-325-8111

製品紹介19:00~19:10 日本イーライリリー株式会社

特別講演Ⅰ 19:10~20:00

座長 社会医療法人神鋼記念会 神鋼記念病院 糖尿病・代謝内科 科長
竹田 章彦 先生

演題 『 **糖尿病性腎症と戦う** 』

演者 金沢医科大学 糖尿病・内分泌内科学 准教授
金崎 啓造 先生

特別講演Ⅱ 20:00~21:00

座長 神戸大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌内科 講師
坂口 一彦 先生

演題 『 **尿細管におけるSGLT2の働きおよび
最新の知見について** 』

演者 慶應義塾大学医学部 腎臓・内分泌・代謝内科 准教授
脇野 修 先生

※会終了後に懇親会を予定しております

ご講演抄録

【特別講演Ⅰ】『糖尿病性腎症と戦う』

金沢医科大学 糖尿病内分泌内科学 准教授 金崎啓造 先生

糖尿病腎症(腎症)が透析導入原疾患第一位となつて久しい。また、糖尿病症例の高齢化や腎機能障害症例の増加、非典型的な腎機能急速悪化症例の存在など、多彩な症例を如何に管理していくのか、臨床的に明確な答えは未だにない。現状の糖尿病をベースとした末期腎不全-透析患者の増加を鑑みるに、腎機能の改善-保持を目的とした新規治療戦略の開発が必要であり、その為には、腎症における腎線維化機構について理解を深める必要がある。

我々は線維化の機構の中で内皮細胞由来の間葉系細胞への分化機構である endothelial mesenchymal transition(EndMT)に注目し検討を行っている。最近5年間の検討から、我々が治療に用いてきたレニン-アンジオテンシン系阻害薬、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬とアンジオテンシンII受容体拮抗薬の間においてさえ、抗EndMT効果に重要な差が存在する可能性がある事が明らかとなった。また近年、2型糖尿病症例の約70%に処方されているdipeptidyl peptidase (DPP)-4 阻害薬にも内因性抗線維化機構誘導を介した抗EndMT効果があることが明らかとなってきた。ただし、これらの薬物による抗EndMT-線維化抑制効果は、ACE阻害薬においてはアンジオテンシン非依存的経路、DPP-4阻害薬においてもインクレチンホルモン作用とは独立した分子機構である事が考えられた。

現時点で、我々は腎症の予後を根本的に改善する魔法の薬や奇跡の治療法を利用可能な訳ではない。腎症を克服する為には既存の治療のみに満足する事なく、新たな治療戦略を生み出す基礎研究-臨床研究を引き続き実施する地道な努力の継続が必要である。

【特別講演Ⅱ】『尿細管におけるSGLT2の働きおよび最新の知見について』

慶應義塾大学医学部 腎臓内分泌代謝内科 准教授 脇野 修 先生

糖尿病性腎症は1998年より新規透析導入原因腎疾患の第一位となり、その意味で糖尿病性腎症は腎臓病医療の中心であり続けている。糖尿病性腎症の診療の困難な点はその発症機構や進展機序は多岐にわたるにもかかわらず、臨床的早期の評価がアルブミン尿でしか評価されないことが一つの原因である。糖尿病性腎症の進行や重症度は近年腎病理所見の重要性が示唆されている。さらにその過程で従来の糸球体病変のみならず、間質尿細管の病変にも注意すべきと考える。

腎不全への進行は一般に尿細管病変の程度に相関することも指摘され、尿細管の機能、構造変化への理解が重要と思われる。しかも尿細管の機能異常は糸球体病変に影響を与えることも以前より知られている。近位尿細管に発現するトランスポーターである Sodium-Glucose Co-transporter (SGLT)は糸球体で濾過された糖を再吸収する。その阻害薬は尿からの糖の喪失を亢進させ、血糖降下に働き、近年血糖降下薬をして臨床応用されている。糖尿病においてはこのSGLTのアイソフォームの一つであるSGLT2の発現が上昇しておりその糖再吸収の亢進がsodium再吸収の亢進につながり、尿細管・糸球体フィードバックの抑制を来し糖尿病の過剰濾過につながる事が仮定されている。

また最近我々はNAD依存性脱アセチル化酵素であるSirt1の糖尿病性腎症発症抑制における意義を報告した(Nat Med 2013)。糖尿病においては近位尿細管におけるSGLT2の活性化による細胞内糖負荷がSirt1の発現が低下につながり、腎症発症に深くかかわると考えられた。したがってSGLT2の抑制はSirt1低下を阻止し腎保護に働くことが考えられる。

今回我々は糖尿病性腎症のSirt1低下は、SGLT2を介して流入した糖と、更に糖新生で細胞内でも作られる糖の2者が悪循環を来たして生じることを明らかとした。一方SGLT2阻害剤は悪循環を断ち腎保護に働く可能性が示唆された。我々のデータも含め最近の腎臓におけるSGLT2阻害薬の意義について述べたいと思う。