

総説 (教授就任記念講演)

糖尿病性腎症から慢性腎臓病治療への新規治療戦略

脇野 修

徳島大学大学院医歯薬学研究部腎臓内科学分野

(令和5年3月22日受付) (令和5年4月24日受理)

はじめに

近年、糖尿病性腎症に対する新たな治療戦略として SGLT2阻害薬が脚光を浴びている。本薬剤は今まで腎臓病領域では不可能であった、透析、腎不全の進行、腎臓による死亡などのハードエンドポイントを抑制した薬剤である。この治療薬の開発とともに、糖尿病性腎症における尿細管の意義が注目されてきた。本稿では私の進めてきた尿細管を中心とした糖尿病性腎症の病態生理に関する研究とともにさらに昨年より糖尿病性腎症に使われるようになったミネラルコルチコイド受容体拮抗薬とそれにかかわる私の研究を述べる。

1. 糖尿病性腎症における Sirt1 遺伝子 尿細管・糸球体 連関

この30年でわれわれが扱うべき腎臓病が様変わりしてきた。30年前、私が医学生であった頃は末期腎不全、透析導入の原因疾患として慢性腎炎が主体であった。しかし、その治療戦略が確立し、学校検尿の普及と相まって慢性腎炎による透析導入は年々減少している。その一方で、糖尿病による透析導入の患者が次第に増加し、1989年にはその割合は慢性腎炎によるものを凌駕した。その後増加の一途をたどってきたが、近年は頭打ちとなっている。その一方、この5年は腎硬化症による導入が増加している。腎硬化症は高血圧、動脈硬化を原因とする腎臓の傷害でこの糖尿病性腎症、腎硬化症はいわば、加齢に伴い罹患が増加する加齢性疾患といえる(図1)。また生活習慣病に伴う腎障害といえる。こうした疾患の背景に加齢に伴う NAD (nicotinamide adenine dinucleotide) の体内での枯渇があることが指摘されている。NAD の枯渇は体内、臓器のエネルギー利用障害

とともに NAD 依存性脱アセチル化酵素である Sirtuin の活性低下を引き起こす。Sirtuin は長寿遺伝子として有名であり、その哺乳類で最も重要とされている Sirt1 が脱アセチル化する標的の転写因子は各臓器に存在し多彩である。おもに糖・脂質、エネルギー代謝に重要な遺伝子の発現を調節する。腎臓ではわれわれは以前 Foxo3a の核内移行を Sirt1 が促進させ Foxo3a の下流にあるカタラーゼの発現を亢進させることを明らかにした¹⁾。この腎臓における作用は近位尿細管細胞を用いた検討であり同部位での Sirt1 の働きの重要性が示唆された。近位尿細管は糸球体に直結しておりここでは再吸収が非常に活発に行われている。このためエネルギー獲得や活発な ATP 産生が必要で Sirt1 の重要性が示唆される。そして Sirt1 はエネルギー代謝の Master gene であるから血行動態や免疫異常ではなく代謝異常が主役の腎障害における重要性が示唆された。すなわちエネルギー代謝の破綻である糖尿病における腎障害すなわち、糖尿病性腎症に対する効果を遺伝子改変マウスを用いて検討した²⁾。近位尿細管特異的 Sirt1 過剰発現マウス (TG マウス) は近位尿細管に特異的に発現する sodium/phosphate transporter NptII のプロモーターを用い作成した。これらの遺伝子改変マウスおよび通常マウスにストレプトゾトシン (STZ) を投与し糖尿病を誘発し、糖尿病性腎症を誘発させた。まず通常マウスに STZ を投与し、糖尿病腎症における Sirt1 の発現の変化を検討したところ Sirt1 の発現は STZ 投与 8 週で既に低下しており、24 週でさらに低下を認めた。一方で糸球体の Sirt1 は 24 週頃より低下を認めた。8 週はまだ糸球体病変であるアルブミン尿の認めない時期でありその時期より近位尿細管では Sirt1 の発現が低下していた。TG マウスに対しても STZ 誘発糖尿病による腎障害に与える影響を検討した。TG マウスでは 24 週においても近位尿細管の Sirt1 の発現

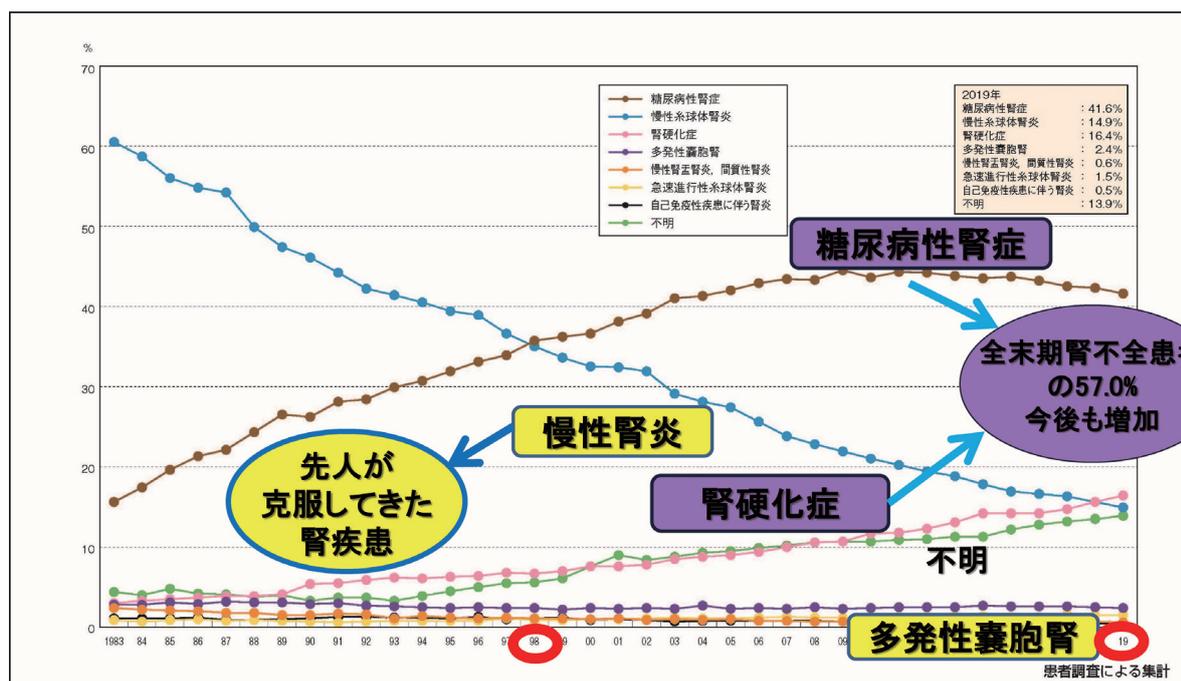


図1 年別透析導入患者の主要原疾患の割合推移
 『一般社団法人日本透析医学会「わが国の慢性透析療法の現況（2019年12月31日現在）」』

は保たれていた。そこでアルブミン尿を検討したところ、近位尿細管のみに Sirt1 を過剰発現したものの、野生型で認められるアルブミン尿が認められなかった。糸球体の分子変化を microarray で検討したが、さまざまな遺伝子の中でわれわれは STZ 投与で上昇し、TG マウスで発現低下する Claudin-1 遺伝子を発見した。Claudin-1 の podocyte に対する影響を検討する目的で、Claudin-1 の発現ベクターを培養ポドサイト遺伝子導入したところ、podocyte のアルブミン透過性を制御する蛋白である Podocin および synaptopodin といった蛋白の発現の低下が認められた。その結果 *in vitro* で測定するアルブミンの透過性が Claudin-1 の過剰発現で亢進した。以上の結果より糖尿病では早期より近位尿細管で Sirt1 の発現が低下するとその変化が podocyte に波及し podocyte の Sirt1 の発現が低下し、Podocyte の Sirt1 の発現の低下はその下流の Claudin-1 の発現を上昇させアルブミン尿を引き起こしたことが考えられた。この関連は尿細管からポドサイトへの Communication の存在が示唆され、尿細管・糸球体連関として報告した³⁾(図2)。

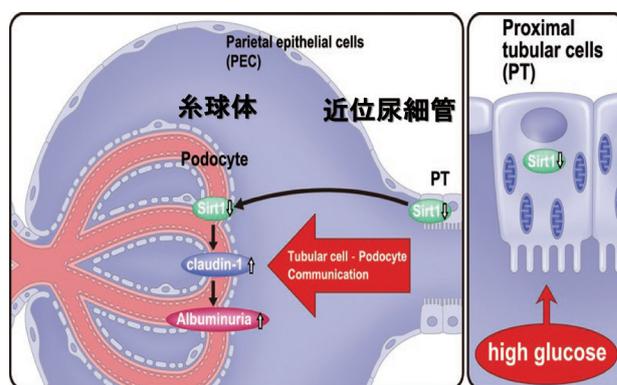


図2 糖尿病性腎症における尿細管・糸球体連関

2. 近位尿細管の代謝に対する治療戦略 SGLT2阻害薬

これまで近位尿細管の機能破綻は糖尿病性腎症の発症機序として重視されていなかった。図3は糖尿病、特に2型糖尿病の腎障害の進行を示したものである。糖尿病と診断されたのち5年ぐらい経過するとアルブミン尿が認められ腎症が発症し、しばらくアルブミン尿が30-300mg/g.creat 認められる早期腎症の時期が認められる。その後アルブミン尿が300mg/g.creat 以上となり、尿蛋白自体も試験紙で陽性となりこの時期が顕性腎症という

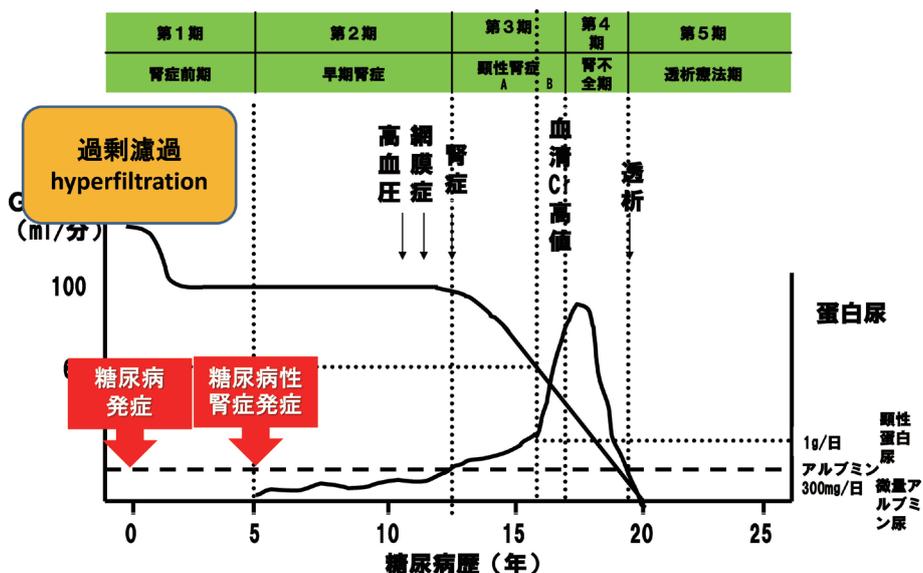


図3 2型糖尿病における糖尿病性腎症の臨床経過

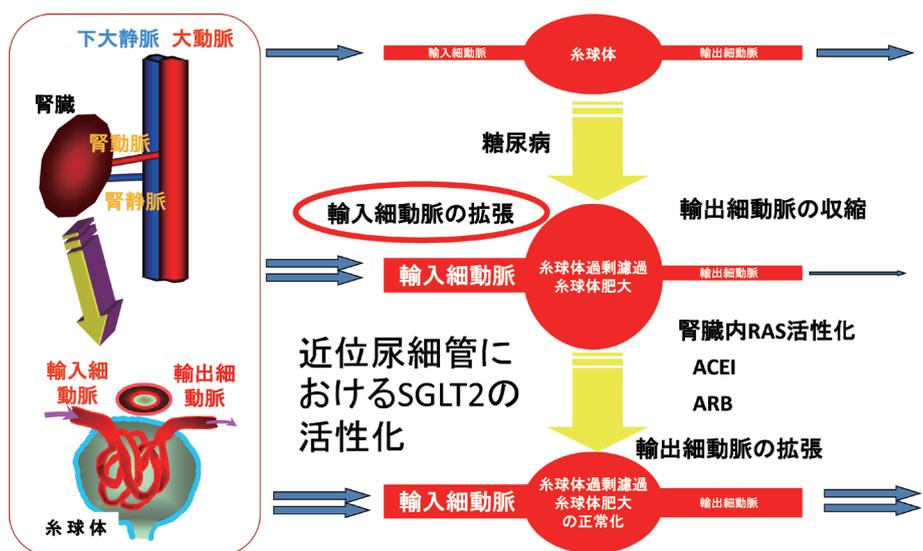


図4 糸球体過剰濾過
糖尿病では輸入細動脈の拡張が存在する

時期となる。その頃より腎機能の指標である糸球体濾過量（GFR）が低下し始め腎不全期となり最終的には血液透析へと移行する。この図における初期のアルブミン尿発症の前の段階ではGFRが正常より高い過剰濾過という状態となっている。図4は腎臓の糸球体での濾過を模式した図であるが、正常の糸球体と比べ糖尿病の糸球体では輸入細動脈が拡張しており、さらに輸出細動脈が収縮しているということが知られている。その結果糸球体への血流が過剰となり濾過も過剰となる過剰濾過とい

う現象が認められる。過剰濾過は糸球体への圧負荷を上昇させ、アルブミン尿を引き起こす。この過剰濾過において輸出細動脈の収縮は腎臓内のレニン・アンジオテンシン系の亢進によるものでこれまでアンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬を投与することにより輸出細動脈が拡張し過剰濾過が是正され糸球体障害が軽減させることが明らかになっている。その一方で輸入細動脈の拡張は近位尿細管に発現しているグルコーストランスポーター SGLT2の活性化が関与して

いる。糸球体から濾過された原尿中の糖は近位曲尿細管で90%が再吸収され、SGLT2がこれを担っている。糖尿病ではこのSGLT2が活性化しており、それが尿細管・糸球体フィードバックのメカニズムを介して輸入細動脈を拡張させている。従って、SGLT2の活性を阻害する薬剤は過剰濾過を抑制することになり、糸球体の傷害が軽減することができる。初めは血糖降下薬として開発されたSGLT2阻害薬は糖尿病の腎臓の傷害を抑制することが多くの臨床試験で明らかになった。CREDESCENCE試験はその一つでSGLT2阻害薬カナグリフロジンが腎臓に関する主要評価項目である末期腎不全への移行、血清クレアチニン値の2倍化、腎臓もしくは心疾患による死亡の複合エンドポイントをプラセボと比べて有意に抑制することが明らかとなった⁴⁾。そして2020年にはSGLT2阻害薬が非糖尿病性腎症の慢性腎臓病にも同様に有効であることがDAPA-CKD試験で証明された⁵⁾。この臨床試験ではSGLT2阻害薬ダパグリフロジンが糖尿病および非糖尿病CKD患者に対し、プラセボと比べ、50%以上のeGFRの低下、末期腎不全への移行(維持透析の開始、腎移植、eGFR<15)、腎臓もしくは心血管事故による死亡という複合エンドポイントを抑制することが証明された。現在SGLT2阻害薬は糖尿病に限らず、慢性腎臓病の治療薬として盛んに投与されている。

3. 糖尿病性腎臓病とMR拮抗薬

レニン・アンジオテンシン経路(RAS経路)は糖尿病で活性化しており、高血圧、腎障害に寄与することが知られていた。RAS阻害薬であるアンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬は糖尿病性腎症の第一選択薬である。この薬剤は1990年頃より処方され、その有効性が10年後の2000年代に徐々に現れ、先述のように現在糖尿病による透析導入の割合は頭打ちか低下傾向である。しかしRAS阻害薬使用により副腎皮質ホルモンであるアルドステロンの血中濃度が再上昇する現象が報告され、アルドステロン拮抗薬、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬(MRA)の糖尿病性腎症の治療薬としての意義が研究された。アルドステロンの作用は古典的には腎集合管上皮に対する作用、すなわちNaの再吸収の亢進が知られていたが、腎臓においては尿細管上皮細胞以外の細胞、podocyte、メサンジウム細胞、血管内皮細胞などにアルドステロンの受容体、ミネラルコルチコイド受容体が発現していることが明らか

かになり、腎障害へのアルドステロンの寄与が注目されてきた。そして近年FIDELIO-DKD試験でその効果が証明された⁶⁾。非ステロイド系のMRAであるフィネレノンがアルブミン尿以上を認める2型糖尿病性腎症患者の腎臓の主要評価項目である腎不全の発症、初期値からeGFR \geq 40%低下の持続、腎臓が原因の死亡の複合評価項目の発症をプラセボと比べ有意に抑制したことを明らかにした。われわれは、以前よりアルドステロンの糖尿病性腎症に限らない慢性腎臓病の進行に関与することを検証する臨床試験行っていた⁷⁾。まず腎臓病外来患者185名を3年間経過観察したところアルドステロン値が140pg/ml以上の患者ほど3年間のeGFRの低下速度が速いことが明らかとなった。われわれは、MRAの長期的な効果を検討するために、プラセボ群20名、ステロイド系のMRAであるエプレレノン群20名の無作為化試験を行った。3年間試験を行い、尿中たんぱく排泄量、尿中 α 1ミクログロブリン排泄量に関して有意な低下が認められた。しかもeGFRの低下もエプレレノンが有意に抑制することが明らかとなった。今後MRAもSGLT2阻害薬同様非糖尿病患者への効果が証明され、慢性腎臓病一般に処方されることが期待される。

4. おわりに一腎臓病の未来図一

これからの腎臓病の様相はどのようになるであろうか。全国的にもそしてこの徳島県でも糖尿病性腎症による透析導入は減少傾向にある。今後10年前から処方されてきたSGLT2阻害薬、昨年より処方されているMRAにより糖尿病性腎症による透析導入は益々減少傾向となるであろう。そして慢性腎炎のような減少速度をたどるのであろう(図5)。しかしながら、重要なことは導入患者総数の年次推移は総数横ばいであるということである。すなわち非糖尿病性腎症による導入が重要となってきている。腎硬化症がその一つで、こうした腎障害に対するSGLT2阻害薬、MRAの処方が重要と思われる。その一方で、原因不明の透析導入患者の数が漸増している。10年後の透析導入原因疾患は糖尿病、高血圧、腎炎などはっきりとした腎疾患の原因のわからないCKDが多くなるであろう。そして、こうしたCKDは健診で拾い上げるしかない(図6)。今回演者は徳島県慢性腎臓病(CKD)病診連携紹介基準を作成し、慢性腎臓病を拾い上げるシステムとして二次健診機関の設置が実現できるよう医師会、行政に働きかけている。腎不全、透析は患者の健康

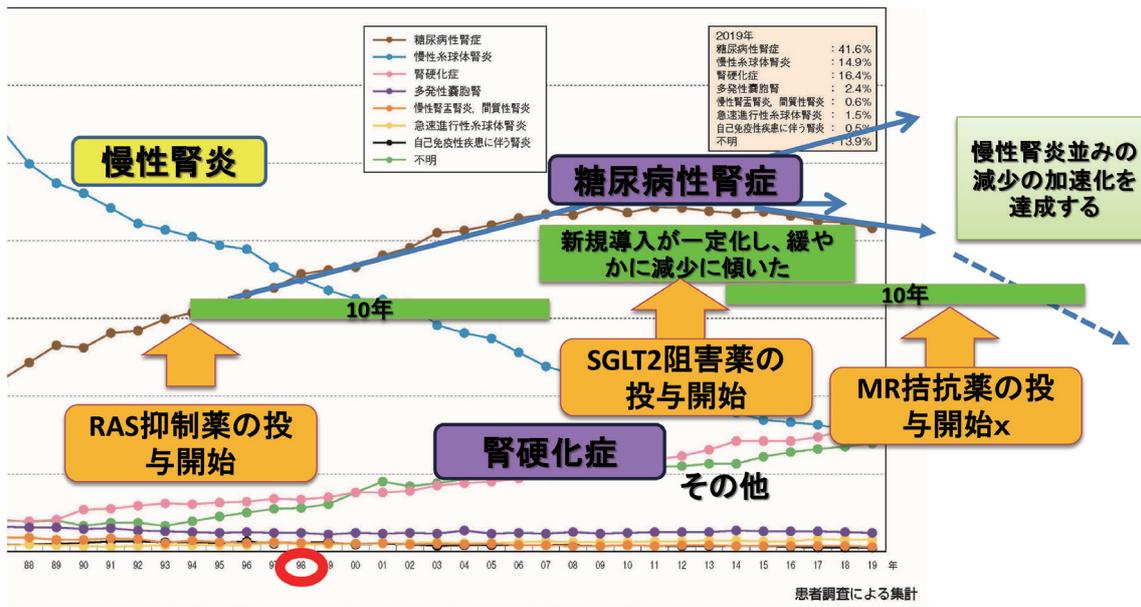


図5 年別透析導入患者の主要原疾患の割合推移
『一般社団法人日本透析医学会「わが国の慢性透析療法の現況（2019年12月31日現在）」』

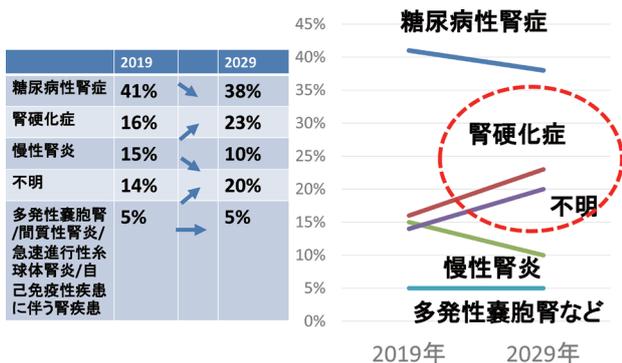


図6 10年後の透析導入原因疾患
糖尿病、高血圧、腎炎などはっきりとした腎疾患の原因のわからないCKDは健診で拾い上げるしかない

寿命、QOLを損なう高齢化の日本にとって重要な問題である。徳島県を中心にこうした将来を見据えた慢性腎臓病対策が展開できればと思っている。

文 献

1) Hasegawa, K., Wakino, S., Yoshioka, K., Tatematsu, S., *et al.*: Sirt1 protects against oxidative stress-induced renal tubular cell apoptosis by the bidirectional regulation of catalase expression. *Biochem Biophys Res Commun.*, **372**(1) : 51-6, 2008 Jul 18

2) Hasegawa, K., Wakino, S., Simic, P., Sakamaki, Y., *et al.*: Renal tubular Sirt1 attenuates diabetic albuminuria by epigenetically suppressing Claudin-1 overexpression in podocytes. *Nat Med.*, **19**(11) : 1496-504, 2013 Nov

3) Wakino, S., Hasegawa, K., Itoh, H.: Sirtuin and metabolic kidney disease. *Kidney Int.*, **88**(4) : 691-8, 2015 Oct

4) Perkovic, V., Jardine, M. J., Neal, B., Bompont, S., *et al.*: Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.*, **380** (24) : 2295-2306, 2019 Jun 13

5) Heerspink, H. J. L., Stefánsson, B. V., Correa-Rotter, R., Chertow, G. M., *et al.*: Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.*, **383** : 1436-46, 2020

6) Bakris, G. L., Agarwal, R., Anker, S. D., Pitt, B., *et al.*: Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.*, **383**(23) : 2219-2229, 2020 Dec 3

7) Minakuchi, H., Wakino, S., Urai, H., Kurokuchi, A., *et al.*: The effect of aldosterone and aldosterone blockade on the progression of chronic kidney disease : a randomized placebo-controlled clinical

The novel strategy to treat diabetic nephropathy and chronic kidney disease

Shu Wakino

Department of Nephrology, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan

SUMMARY

Diabetic nephropathy (DN) has been a leading cause of the initiation of dialysis in Japan. We have concentrated on the research on the pathogenesis of DN and focused on the relevant role of proximal tubular (PT) cells based on the concept that DN is a metabolic disease on the kidney. We have identified Sirtuin molecule that was shown to be related to the lifespan of various organisms as a player in the initiation of DN in the early stage before the onset albuminuria. We have established the working hypothesis “Tubular-glomerular interaction”. Another important molecule which draws an attention in this field is sodium-coupled glucose co-transporter 2 (SGLT2) which is expressed in PT and reabsorbs glucose from primary filtrate from the glomerulus. The recent clinical trials using SGLT2 inhibitor demonstrated the renoprotective effects on the DN as well as non-DN chronic kidney disease (CKD). At present, SGLT2 inhibitor can be prescribed for the treatment to DN as well as non-DN CKD. Finally, mineralocorticoid receptor (MR) antagonist (MRA) is another reagent for the treatment of DN. Non-epithelial cells in the kidney expresses MR such as mesangial cells, podocytes, or glomerular endothelial cells. Last year it was published that MRA can retard the progression of DN and reduced the renal specific outcomes. MRA, finerenone, became available for the treatment of DN. Before that we have reported that the high serum aldosterone levels are an independent risk factors for the progression of CKD and MRA can reduce eGFR decline of CKD patients. The future picture of kidney disease will change profoundly owing to the newly developed drug, such as SGLT2 inhibitor or MRA. I have now challenged to develop new health-care system for the identification of CKD patients at the early stage.

Key words : diabetic nephropathy, proximal tubules, SGLT2 inhibitor, mineralocorticoid receptor antagonist, health-care system