

フェニル硫酸が糖尿病性腎臓病の新規原因物質であることを発見
腸内細菌酵素を投薬ターゲットとする新規治療法の開発へ

東北大学、岡山大学の研究グループは、フェニル硫酸が糖尿病性腎臓病の原因因子かつ予測マーカーとなり得ることを明らかにした。動物実験および臨床研究での検証によって、ヒトには無い腸内細菌の酵素をターゲットとした安全な糖尿病性腎臓病の治療可能性を明らかにした画期的研究であり、腎不全患者の治療による透析導入数が減少し、医療経済的にも貢献することが期待される。

本研究成果は、2019年4月23日にNature Communications 誌（電子版）に掲載された。

研究グループは、ヒトの腎臓毒素排泄を模した遺伝子改変ラット（SLCO4C1 ラット）を用いて、糖尿病性腎臓病の発症時に蓄積し、その排泄を促すことで病気の進行が抑えられる代謝物を網羅的に探索した。その結果糖尿病性腎臓病による腎障害に関わる重要な代謝物質として、フェニル硫酸（PS）を同定した（図1）。

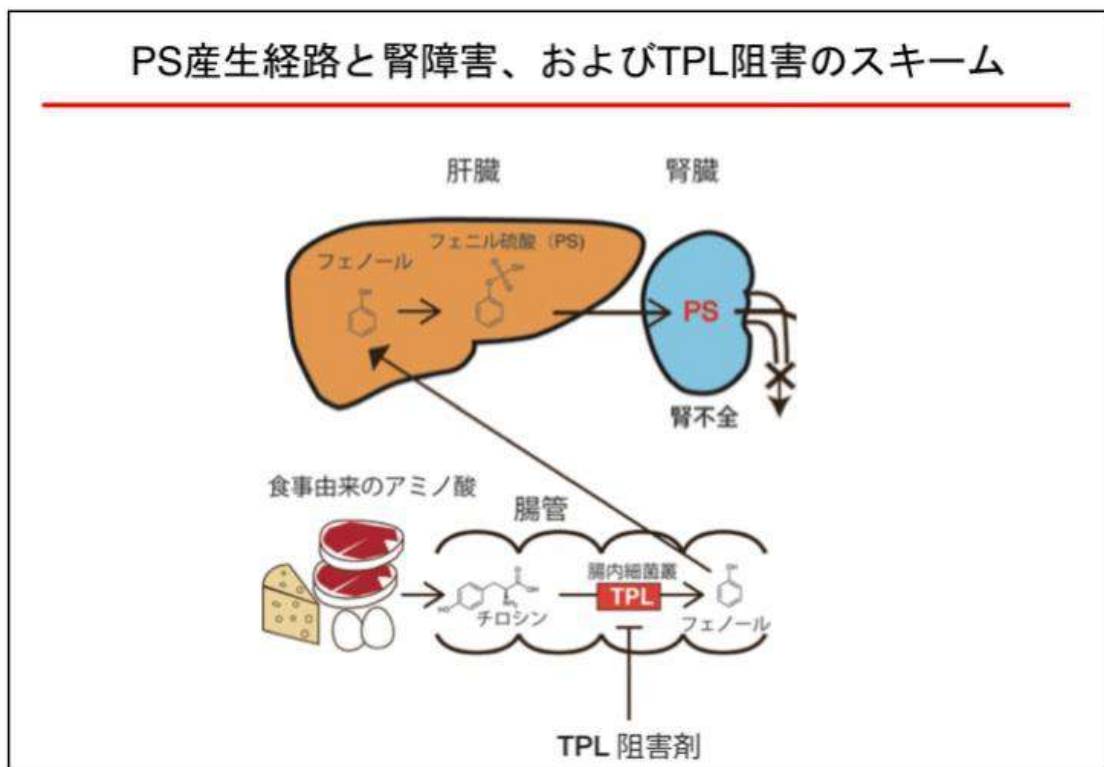



図1. 食事から摂取するチロシンを原料にフェニル硫酸（PS）が産生されるまでの経路、および腎臓でのポドサイト障害、TPL 阻害剤の作用点。

実際の糖尿病患者（362人）の臨床データ（U-CARE研究）と血中フェニル硫酸の関係を追跡調査したところ、フェニル硫酸は糖尿病患者で高く、その値はアルブミン尿に比例すること（図2）、また、糖尿病性腎臓病患者のなかでも治療において重要な介入時期とされている微量アルブミン尿期の患者では、フェニル硫酸が腎機能や血糖と独立して2年後のアルブミン尿増悪と相関する因子であることが明らかにした。これらのことから、フェニル硫酸が糖尿病性腎臓病の原因物質である共に、新たな予測因子となる事が明らかとなった。

PSはアルブミン尿（ACR）と有意に相関する

PSを目的変数とした重回帰分析の結果

	95%CI		p
 Log ACR	0.009	0.146	0.028
年齢	-0.0001	0.018	0.053
性別	-0.333	0.038	0.119
BMI	-0.032	0.013	0.395
収縮期血圧	-0.009	0.003	0.337
HbA1c	-0.138	0.040	0.280
Log eGFR	-0.758	0.058	0.093

年齢、性別、BMI、血圧、HbA1c、腎機能（eGFR）はアルブミン尿増悪の危険因子として知られている既知因子

図 2. フェニル硫酸と臨床パラメータとの関連。

さらに、フェニル硫酸を低下させる事がアルブミン尿や腎機能の改善をもたらすかどうか検討した。糖尿病モデルマウスに TPL 阻害剤（2-AZA-チロシン、2-AZA）を経口投与した結果、糖尿病モデルマウスの血中フェニル硫酸濃度が下がり、アルブミン尿が減少した。さらに、腎不全マウスに 2-AZA を投与したところ、血中フェニル硫酸濃度が下がったと同時に腎不全が改善する事を明らかにした。この結果は TPL 阻害剤が糖尿病性腎臓病だけでなく腎不全においても有効な治療法である事を示唆した。

本研究はフェニル硫酸が糖尿病性腎臓病の原因かつ増悪因子であり、糖尿病性腎臓病の治

療にはフェニル硫酸の測定、その原料となる摂取タンパク質の栄養指導、プレバイオティクス・プロバイオティクスによる腸内細菌叢のコントロール、TPL 阻害剤の使用など異なる治療法を組み合わせた対策を行うことによって、フェニル硫酸を低減させることが不可欠であるという新しい治療概念を示した。

(日文全文 https://www.tohoku.ac.jp/japanese/tohokuuniv-press_Abe_190424_Final.pdf)

文 JST 客观日本编辑部