

世界的な問題であり、日本においても人口の1割近くが慢性腎臓病であると推定され

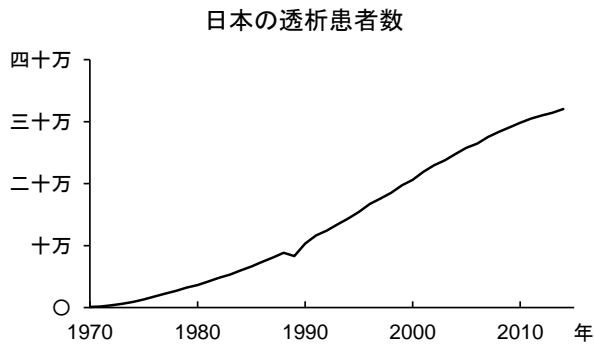


図 2. 増加を続ける透析患者数は社会、医療、経済上の大きな問題となっている。

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命的疾患の合併症のリスクが上昇し、合併症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、32 万人の透析患者がいます(図 2)。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。そのため、慢性腎臓病を進展させないことが極めて重要な課題であります。現在のところ、慢性腎臓病の予後を推定する有効な方法はありません。人口の1割を限られた医療費と数少ない腎臓内科医で治療することはできませんので、この医療資源を効率的に活用するには、どの患者に集中的に治療するか判定することが重要な問題でした。この問題を解決するには、患者の予後を予測できるバイオマーカーの同定が必要です。これまで各種バイオマーカーが探索されてきましたが、臨床的に十分な利用価値を持つものではありませんでした。バイオマーカーの探索は腎臓病のみならず、各種疾患において早期診断、予後予測のために探索がなされています。

一方で最近、微量な D-アミノ酸が体内に存在することが知られるようになってしまし

た。また、不思議なことに、腎臓には D-アミノ酸を分解する酵素 (D-アミノ酸酸化酵素) が存在することが、80 年以上前から知られていました。当時は、体内には D-アミノ酸が存在しないと考えられており、この酵素の存在意義は軽視されてきました。けれども、体内に D-アミノ酸が存在し、その分解に腎臓が関与していることから、研究者は、体内の D-アミノ酸の濃度を測定することで、これまで十分に予測できなかった慢性腎臓病患者のハイリスク群を選別できるのではないかと考え、メタボローム解析による検討を開始しました。

慢性腎臓病患者血中から 16 種類もの D-アミノ酸を検出しました。中でも興味深かったのは、D-セリンと D-アスパラギンによって腎臓病の進展速度を予測できたことです(図 3)。これまで L-体のアミノ酸

のみを測定してはできなかったことが、キラル選択的に測定することでできるようになった意義は大きい。各種疾患において、メタボロミクスを応用したバイオマーカーの探索はなされているが、キラル選択性に重点を置いたものはほとんどない。しかし、自然界に微量しか存在しないキラルアミノ酸の方が診断価値が高い可能性

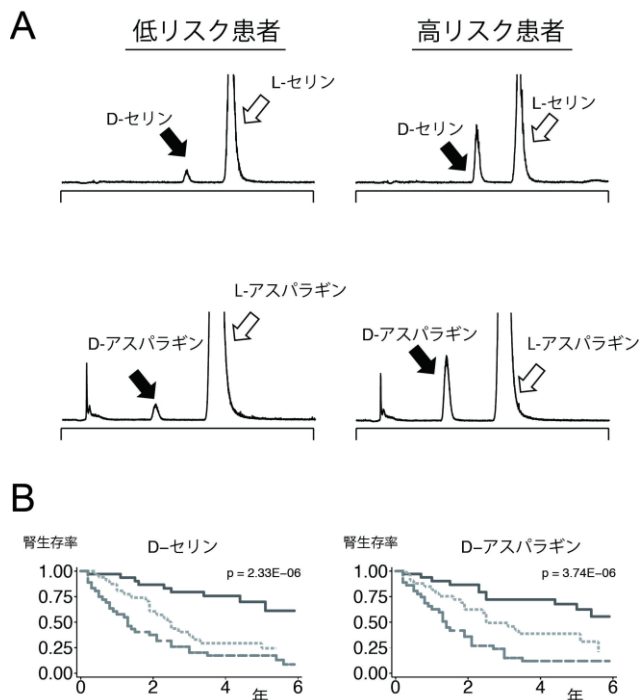


図 3. 慢性腎臓病の予後とキラルアミノ酸。(A)慢性腎臓病患者血中から D-アミノ酸を検出した。腎機能悪化のリスクが高い患者で濃度が高かった。(B)血中 D-アミノ酸濃度の違いにより腎臓病の予後を予測できた。

があるということは、キラル選択性がこれからのバイオマーカー探索の方向として重要であることも示しているのかもしれない。

この検討の過程で、D-アミノ酸の濃度は生活習慣病と関連している可能性もありました。そこで現在は対象疾患を広げ、キラルアミノ酸によって各種疾患の発症や予後を予測できないか検討しております。また、本研究期間におきまして、これまで研究して参りましたオートファジーと腎臓病、免疫に関する総説が受理されました。

これからも、生体に極微量しか存在しない D-アミノ酸を生体から発されている重要な情報と捉え、モニタリングすることで医療の質の向上を目指していきます。末筆ながら、本研究に助成を頂き、中山人間科学振興財団に感謝申し上げます。

参考文献

1. Kimura T, Hamase K, Miyoshi Y, Yamamoto R, Yasuda K, Mita M, Rakugi H, Hayashi T, Isaka Y: Chiral amino acid metabolomics for novel biomarker screening in the prognosis of chronic kidney disease. *Scientific Reports* 6: 26137, 2016
2. Kimura T, Isaka Y, Yoshimori T: Autophagy and kidney inflammation. *Autophagy* 2017 epub ahead of print