

総合研究奨励賞 (結城賞)



三瀬 広記

略 歴

- 2001年 3月 香川県立高松高等学校 卒業
2002年 4月 岡山大学医学部医学科 入学
2008年 3月 岡山大学医学部医学科 卒業
2008年 4月～2010年 3月 岡山赤十字病院 臨床初期研修医
2010年 4月～2011年 3月 虎の門病院 内科後期レジデント
2011年 4月～2015年 3月 虎の門病院 腎センター・リウマチ膠原病内科 医員
2015年 4月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学博士課程 入学
2015年 4月～2018年 3月 岡山大学病院腎臓・糖尿病・内分泌内科 医員 (2016年 4月～2017年 3月は除く)
2018年 4月～2月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学 非常勤研究員
2018年 9月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学 博士課程 早期卒業
2019年 3月～ 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学 客員研究員
2019年 3月～ 国立療養所 邑久光明園 内科医師

研究論文内容要旨

近年、糖尿病および糖尿病合併症の発症や進展に糖鎖異常が関与していることや、腎組織上の糖鎖異常が、構造・機能変化を介して腎機能悪化やアルブミン尿 (UACR) 増加に寄与することが報告されている。また、糖鎖構造は複雑であるためこれまで測定が困難であったが、今回用いたレクチンアレイにより糖鎖の定量化がハイスループットに行えるようになった。そこで、岡山県内8施設における675名の2型糖尿病患者において、45種類の異なる特異性をもったレクチンに結合する糖鎖の尿中排泄量と腎予後との関連を検討した。

アウトカムはベースラインからの30% eGFR declineまたは末期腎不全による腎代替療法開始とした。中央値4.0年の観察期間中に63人がアウトカムを発症した。全患者におけるベースラインのUACRの中央値は17.3 (mg/gCr, IQR: 7.8-71.1) であった。単変量と、ベースラインのUACRやeGFRで調整した多変量Cox回帰モデル双方においてアウトカムに有意に関連していた尿中糖鎖を認識するレクチンは、SNA (多変量Cox回帰モデルにおけるHR: 1.42 [95%CI: 1.14-1.76])、RCA120 (1.28 [1.01-1.64])、DBA (0.80 [0.64-0.997])、ABA (1.29 [1.02-1.64])、Jacalin (1.30 [1.02-1.67])、ACA (1.32 [1.04-1.67]) であった。SNA、RCA120、DBAに結合する特異的糖鎖はそれぞれSia α 2-6Gal/GalNAc、Gal β 1-4GlcNAc、GalNAc α 1-3GalNAcであり、ABA、Jacalin、ACAに共通する特異的結合糖鎖はGal β 1-3GalNAcであった。また、これら6種類の尿中糖鎖排泄量をUACRやeGFRなどで成るモデルに加えることでアウトカムの予測能は有意に向上した (Net reclassification improvement: 0.51 [95%CI: 0.22-0.80], relative integrated discriminating improvement: 0.18 [0.01-0.35], Akaike information criterion 296→287)。

以上の結果より、2型糖尿病患者における尿中Sia α 2-6Gal/GalNAc、Gal β 1-4GlcNAc、GalNAc α 1-3GalNAc、Gal β 1-3GalNAc排泄量は有用な腎予後予測因子となり得ると考えられた。これらの糖鎖は全てO型糖鎖の伸長反応不全によって生成されていると推測され、O型糖鎖修飾における異常が糖尿病腎症の新たな進展機序になる可能性が示唆された。また、尿中糖鎖排泄は腎組織における糖鎖修飾の違いや変化を反映している可能性があるため、糖尿病腎症のヒト腎生検組織を用いた糖鎖修飾に関する更なる研究が必要であると考え、現在鋭意研究を進めている。