

Title	Renal handling of glycated albumin in non-insulindependent diabetes mellitus with nephropathy
Author(s)	車, 大平
Citation	大阪大学, 1991, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/37175">https://hdl.handle.net/11094/37175</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名・(本籍)	車 大 平
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 9685 号
学位授与の日付	平成3年3月26日
学位授与の要件	医学研究科 内科系専攻 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	Renal handling of glycated albumin in non-insulindependent diabetes mellitus with nephropathy (インスリン非依存性糖尿病患者における糖化アルブミンの尿中排泄)
論文審査委員	(主査) 教授 荻原 俊男 (副査) 教授 垂井清一郎 教授 志賀 健

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### (目 的)

糖尿病患者の血中及び組織蛋白は高血糖によりglycation (非酵素的糖化反応) が亢進しているため、荷電状態や構造に変化を生じると考えられている。このため血中及び組織蛋白のglycationは糖尿病合併症の原因のひとつと考えられている。糖尿病性腎症においては、腎糸球体基底膜等のglycationの亢進により、荷電状態や構造上の変化が生じ、charge selectivityやsize selectivityが障害されと考えられている。この為糖尿病性腎症の進展にともない、血中蛋白排泄の選択性が、荷電状態の差により変化する可能性が示唆されている。糖化アルブミンはアルブミンと分子量がほぼ等しく陰性に荷電しているため腎での蛋白排泄の選択性が解析に有用であると考えられる。本研究では糖化アルブミンに対するmonoclonal抗体を用いたenzyme immunoassay (E I A) 法を開発することにより、尿中糖化アルブミン (UGA) および血清糖化アルブミン (SGA) を測定し、糖尿病性腎症患者における糖化アルブミン排泄の選択性の変化に関する研究を行うことを目的とした。

#### (方 法)

外来通院中のインスリン非依存性糖尿病患者52名 (平均年齢 $56.1 \pm 1.8$ 才) および健常者23名 (平均年齢 $58.8 \pm 4.1$ 才) を対象に、空腹来院時尿中のアルブミン、尿中および血清糖化アルブミンを測定した。糖尿病患者を尿中アルブミン排泄率 (A I) により normoalbuminuria ( $A I < 30 \text{ mg/g creatinine}$ ) 群, microalbuminuria ( $30 < A I < 270 \text{ mg/g creatinine}$ ) 群, macroalbuminuria ( $A I > 270 \text{ mg/g creatinine}$ ) 群の3群に分け、糖化アルブミン排泄の選択性 (UGA/SGA) を比較検討した。また normoalbuminuria 群における糖化アルブミン排泄の選択性を詳細に検討するために、A I が健常

者群のA Iの平均+1SD以下(N1群)と平均+1SD以上(N2群)の2群に分けUGA/SGAを比較した。糖尿病患者の各群における血糖コントロールには有意な差はなかった。

糖化アルブミンの測定は、アフィゲルブルーにて精製した尿中および血清アルブミンを濃縮したのち、グリシトールリジンに対する monoclonal 抗体(OALM-10)をビチオン化しペルオキシダーゼで標識したアビジンとの結合を使ったE I A法で測定した。糖化アルブミンは単位アルブミン当りのグリシトールリジンのモル数で示した。

#### (成 績)

糖尿病患者における血清糖化アルブミン( $0.67 \pm 0.05 \text{ nmol/mg albumin}$ )は、健常者群( $0.26 \pm 0.02 \text{ nmol/mg albumin}$ )に比べ有意( $P < 0.01$ )に高値を示したが患者群間においては有意差がなかった。尿中糖化アルブミンはnormoalbuminuria群が健常者群, microalbuminuria群およびmacroalbuminuria群に比し有意に高い値を示した。尿中糖化アルブミンは血清糖化アルブミンと有意な相関を認めなかった。糖化アルブミン排泄の選択性を示すUGA/SGAは、健常者群で $4.40 \pm 0.48$ で糖尿病患者の各群に比し有意に高い値を示した。糖尿病患者におけるUGA/SGAは尿中アルブミン排泄率と負の相関( $r = -0.58, P < 0.01$ )を示し、尿中アルブミン排泄の増加とともに1に近づいた。健常者群, N1群, N2群のA Iの平均値はそれぞれ7.6, 6.2,  $22.0 \text{ mg/g creatinine}$ で、健常者群とN1群では有意差はなく、N2群では健常者及びN1群に比し有意にアルブミン排泄率は高かった。N1群のUGA/SGAは健常者群に比し有意に底値( $P < 0.05$ )を示し、またN2群のUGA/SGAはN1群に比し底値の傾向を示した。

#### (総 括)

1. 健常者およびインスリン非依存性糖尿病患者の血清および尿中糖化アルブミンをグリシトールリジンに対す monoclonal 抗体をつかったE I A法で測定し、糖尿病性腎症と糖化アルブミン排泄に対する選択性的変化について検討した。
2. 糖尿病患者における糖化アルブミン排泄に対する選択性は糖尿病性腎症の進展にともない低下する傾向にあり、macroalbuminuriaを呈する糖尿病性腎症のかなり進呈した患者においては糖化アルブミン排泄に対する選択性は消失していることが判明した。
3. アルブミン排泄率が健常者と差のない糖尿病患者においても既に糖化アルブミン排泄に対する選択性が低下している事実が判明した。

以上より、糖化アルブミン排泄の選択は、腎尿細管における糖化アルブミンの再吸収が関与すると考えられ、糖化アルブミン排泄の選択性の低下は糖尿病性腎症の進展にともなう糸球体基底膜の破綻により過剰アルブミンが濾過されている結果と考えられた。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は glucitolysine に対する monoclonal 抗体を用いた enzyme-immunoassay による糖化アルブ

ミン測定法を開発し、尿中および血清糖化アルブミンを測定することにより、糖尿病性腎症の発症進展に伴う、糖化アルブミン排泄の選択性的変化に関する研究を行うことを目的としたものである。この結果糖尿病患者における糖化アルブミン排泄に対する選択性は、腎症の進展に伴い低下する傾向にあり、顕性腎症の患者においては、この選択性は消失していることが判明した。またアルブミン排泄の増加を認めない糖尿病患者においても、既に糖化アルブミン排泄に対する選択性が低下している事実を明らかにし、糖化アルブミン排泄の選択性を測定することにより、従来の指標で捉えられない、より早期の糖尿病性腎症を捉えうる可能性が示唆された。

本研究は今後糖尿病性腎症の発症および進展に関する機序を解明する上において大きな意義を有し、学位に値するものと認める。