

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2809 号

Plasma D-asparagine and D-/L-serine ratio correlate with kidney function and detect chronic kidney diseases in children

血漿 D-アスパラギンおよび D-/L-セリン比は腎機能と相関し、小児の慢性腎臓病を検出する

森下 俊真 (もりした としまさ)

博士 (医学)

#### 論文内容の要旨

小児慢性腎臓病 (CKD) は世界的に増加傾向にある。先天性の原疾患が多く罹病期間が長くなることから、早期診断と治療介入が重要であり正確な小児の腎機能評価が不可欠となるが、既存の腎機能マーカーは体格や投与薬剤に影響を受けるため臨床的に評価が困難な場面も多い。アミノ酸の光学異性体のうち D-アスパラギン (Asn) や D-セリン (Ser) はイヌリンと挙動が類似し、成人の糸球体濾過量を反映するバイオマーカーとして着目されているが小児における有用性は知られていない。

本研究では体格変動のある小児を対象とし D-アミノ酸やその関連パラメーターが腎機能と相関するか、CKD 診断に有用かを検討することを目的とした。更にマウスで腎機能と D-アミノ酸異常の因果関係を明らかにし、ステロイド投与による影響を検討した。統計法はスピアマンの順位相関係数、単回帰分析を用い、 $P < 0.05$  を有意とした。

順天堂大学医学部附属病院の外来を受診した小児 CKD12 名 (7 名が先天性異常、5 名が周産期異常が原因) と対照群 15 名の 2 群から血液と尿を採取しアミノ酸光学異性体を二次元 HPLC 法にて分離定量した。血漿 D-Asn と D-/L-Ser 比は、クレアチニン (Cre) 及びシスタチン C (CysC) と正の相関を認めた ( $P < 0.001$ ,  $R^2 > 0.5$ )。また血漿 D-/L-Ser 比は感度 85.7%・特異度 91.7%と良好に CKD を検出できた。一方で血漿 D-Asn と D-/L-Ser 比は体格との相関は認めなかった。

発達期の C57BL/6 マウスに右腎摘と虚血再灌流障害を行い腎機能障害マウスを作成し、体液中のアミノ酸光学異性体を分析した。腎機能障害により有意に血漿 D-Asn と D/L-Ser 比が上昇し Cre 及び CysC と正の相関を認めた ( $P < 0.001$ ,  $R^2 > 0.5$ )。また発達期の C57BL/6 マウスにデキサメサゾン (Dex) を 3 日間腹腔内投与し 24 時間後に得られた体液中のアミノ酸光学異性体を分析した。Dex により血中 CysC は有意に上昇したが、血漿 D-Asn と D/L-Ser 比は影響を受けなかった ( $P = 0.55$ ,  $P = 0.44$ )。

本研究で血漿 D-Asn と D/L-Ser 比が腎機能と強い相関を示し、CKD 検出に有用であることを小児で初めて明らかにした。これらの体内指標は、体格やステロイド投与の影響を受けないため、今後さらに大規模な臨床研究を行い小児腎機能評価での有用性を明らかにしていきたい。