

令和6年6月12日

各報道機関文教担当記者 殿

慢性腎臓病の治療法開発に向けて D-アラニン製剤の健康成人における動態と安全性を確認

金沢大学附属病院感染制御部（腎臓・リウマチ膠原病内科学）の大島恵特任准教授、検査部の中出祐介副臨床検査技師長、医薬保健研究域医学系（腎臓・リウマチ膠原病内科学）の岩田恭宜教授、和田隆志学長らは、KAGAMI株式会社との共同研究にて、腎臓病への臨床応用に向けて開発された **D-アラニン（※1）製剤の健康成人における動態と安全性を確認** しました。

慢性腎臓病（CKD, chronic kidney disease）は、腎機能の低下または蛋白尿などで示される腎障害が3ヶ月以上持続する疾患です。国内のCKD患者数は約1,330万人（成人の8人に1人）と推計され、進行すると、透析や腎移植を要する末期腎不全に至るほか、心疾患の合併や死亡のリスクとなることから、CKDの進行を予防するための治療法開発が求められています。近年の分析技術の向上により、アミノ酸は光学異性体であるD体とL体に識別し測定することが可能となりました。本研究グループはこれまでの研究で、マウスに腎障害を起こすと、D-アミノ酸の中でも特に血液中のD-アラニン濃度が増加し、またマウスにD-アラニンを摂取させると腎機能の悪化が抑えられることを見出しました。そこで本研究では、D-アラニンの含有量が規定された経口製剤を開発し、世界で初めて腎機能の低下のない健康成人において、D-アラニンの反復摂取による体内のアミノ酸の代謝と安全性を検討しました。その結果、D-アラニンの反復摂取により、血液中のD-アラニン濃度が増加し維持されることと、腎機能への影響を含めたD-アラニン製剤の安全性を確認しました。

これらの知見は将来、アミノ酸をターゲットにしたCKDの治療法開発などの臨床応用への発展が期待されます。

本研究成果は、2024年5月22日に米国科学誌『*Current Developments in Nutrition*』に掲載されました。

【研究成果の概要】

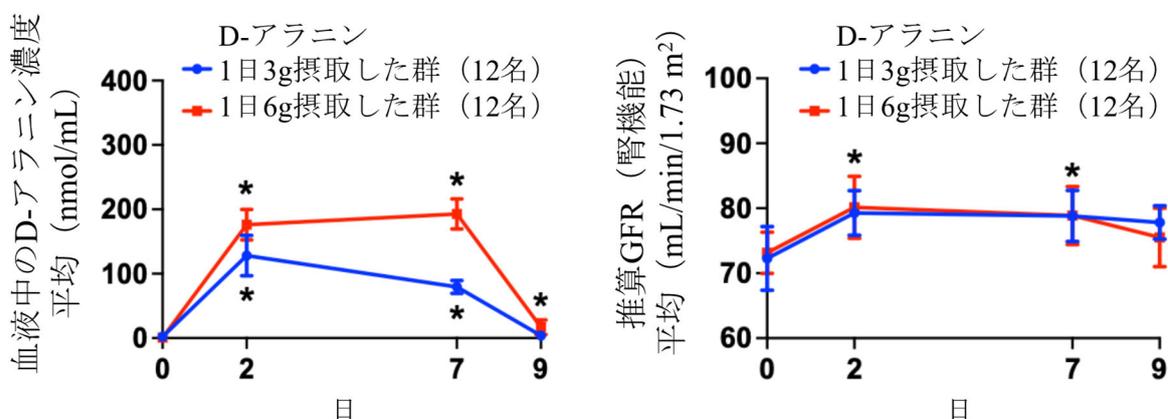
近年の分析技術の向上により、アミノ酸は光学異性体である D 体と L 体に識別し測定することが可能となりました。これまでの研究で、マウスに腎障害を起こすと、D-アミノ酸の中でも特に血液中の D-アラニン濃度が増加することや、マウスに D-アラニンを摂取させると、腎機能の悪化が抑えられることを見出しました（特許第 7364166 号）。一方で、ヒトにおける D-アラニン摂取の効果は明らかになっていません。

そこで本研究では、D-アラニンの含有量が規定された経口製剤を開発し、世界で初めて腎機能の低下のない健康成人において、7 日間の D-アラニンの反復摂取による体内のアミノ酸の代謝と腎機能の変化、安全性を検討しました（試験 ID : UMIN000051466）。本研究では 24 名の健康成人の参加者を、D-アラニンを 1 日 3g 摂取する群（12 名）と 1 日 6g 摂取する群（12 名）に無作為に振り分けて行いました。その結果、血液中の D-アラニン濃度は両方の群で、摂取 2 日目には著しく増加し、摂取中の 7 日間は維持されることが明らかになりました（図左）。また腎機能（推算糸球体濾過量 GFR, glomerular filtration rate）は両方の群で、D-アラニンの摂取中は基準範囲内で増加する傾向を示しました（図右）。研究の参加者全員が摂取を完了し、日常生活が制限されたり入院治療が必要となる程度の副作用は見られませんでした。以上のことから、D-アラニンの反復摂取により、健康成人において血液中の D-アラニン濃度が増加し維持されることと、腎機能への影響を含めて、D-アラニン製剤の忍容性が高いことを確認されました。

【今後の展開】

現在、同じ D-アラニン製剤を用いて、CKD 患者における D-アラニンの摂取による腎機能の変化と安全性を検討する臨床試験を進めています（jRCTs041230148）。これらの知見は将来、アミノ酸をターゲットにした CKD の治療法開発などの臨床応用への発展が期待されます。

本研究は、KAGAMI 株式会社との共同研究により実施されました。



* 摂取前より統計学的に有意な変化を認めた (P < 0.05)

図 : D-アラニン摂取による血液中の D-アラニン濃度と腎機能の変化

【掲載論文】

雑誌名 : *Current Developments in Nutrition*

論文名 : Effects of D-alanine intake on amino acid metabolism and kidney function in healthy adults: A multicenter, randomized pilot study

(健康成人における D-アラニン摂取のアミノ酸代謝と腎機能に及ぼす影響 : 多施設共同無作為化パイロット試験)

著者名 : Megumi Oshima, Tadashi Toyama, Tatsuhiko Toyama, Yusuke Nakade, Toshiaki Tokumaru, Keisuke Sako, Sho Kajikawa, Daiki Hayashi, Hajime Sanada, Takahiro Yuasa, Akihiko Koshino, Keisuke Horikoshi, Taichiro Minami, Shunsuke Tsuge, Akira Tamai, Shiori Nakagawa, Ryo Nishioka, Takeshi Zoshima, Kiyooki Ito, Shinji Kitajima, Ichiro Mizushima, Akinori Hara, Norihiko Sakai, Miho Shimizu, Masashi Mita, Yasunori Iwata, Takashi Wada

(大島恵, 遠山直志, 遠山龍彦, 中出祐介, 徳丸季聡, 迫恵輔, 梶川尚, 林大輝, 眞田創, 湯浅貴博, 越野瑛久, 堀越慶輔, 南太一朗, 柘植俊介, 玉井亨, 中川詩織, 西岡亮, 蔵島乾, 伊藤清亮, 北島信治, 水島伊知郎, 原章規, 坂井宣彦, 清水美保, 三田真史, 岩田恭宜, 和田隆志)

掲載日時 : 2024 年 5 月 22 日にオンライン版に掲載

DOI : 10.1016/j.cdnut.2024.103787

URL : <https://doi.org/10.1016/j.cdnut.2024.103787>

【用語解説】

※1 : D-アラニン

タンパク質を構成する 20 種類のアミノ酸の一つである L-アラニンの光学異性体で、腸内細菌の代謝物や発酵食品などに比較的多く含まれる成分です。これまでのアラニンの情報のほとんどは、光学異性体を識別しないアラニン、あるいは L-アラニンに基づいていました。一方で近年の分析技術の向上により、ヒトの体内にも D-アラニンが存在することが明らかになり、さまざまな生体機能との関連について研究が進められています。

【本件に関するお問い合わせ先】

■研究内容に関すること

金沢大学附属病院感染制御部 特任准教授
大島 恵 (おおしま めぐみ)

TEL : 076-265-2499

E-mail : moshima@staff.kanazawa-u.ac.jp

■広報担当

金沢大学附属病院総務課調査・広報係
岡部 聖 (おかべ たかし)

TEL : 076-265-2000 (内線 7423)

E-mail : hptyousa@adm.kanazawa-u.ac.jp