

2024 年度

JSN 公的研究班研究成果合同発表会

プログラム・抄録集

2025 年 1 月 26 日(日)

東京科学大学

鈴木章夫記念講堂

一般社団法人 日本腎臓学会

2024 年度

JSN 公的研究班研究成果合同発表会

**2024 年度  
JSN 公的研究班 研究成果合同発表会  
プログラム**

- 10:00(10 分) 日本腎臓学会理事長挨拶、ご来賓挨拶(厚生労働省)
- 10:10(110 分) 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)  
「難治性腎障害に関する調査研究」  
研究代表者:猪阪善隆(大阪大学大学院医学系研究科腎臓内科学)
- 12:00(60 分) 休憩
- 13:00(40 分) 厚生労働行政推進調査事業費補助金(腎疾患政策研究事業)  
「腎疾患対策検討会報告書に基づく対策の進捗管理および新たな対策の提言に資するエビデンス構築」  
研究代表者:柏原直樹(川崎医科大学)
- 厚生労働科学研究費補助金(腎疾患政策研究事業)  
「腎疾患対策検討会報告書に基づく慢性腎臓病(CKD)対策の推進に資する研究」  
研究代表者:岡田浩一(埼玉医科大学腎臓内科)
- 13:40(10 分) 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)  
「小児腎領域の希少・難治性疾患群の全国診療・研究体制の構築」  
研究代表者:石倉健司(北里大学医学部小児科学)
- 13:50(10 分) 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)  
「オールジャパン体制による IgG4 関連疾患の診断基準並びに診療指針の確立を目指す研究」  
研究代表者:川野充弘(金沢医科大学血液免疫内科学)
- 14:00(10 分) 厚生労働科学研究費補助金(腎疾患政策研究事業)  
「ライフスタイルに着目した慢性腎臓病(CKD)対策に資する研究」  
研究代表者:中川直樹(旭川医科大学内科学講座循環器・腎臓内科学分野)
- 14:10(10 分) 厚生労働科学研究費補助金(腎疾患政策研究事業)  
「慢性腎臓病(CKD)患者に特有の健康課題に適合した多職種連携による生活・食事指導等の実証研究」  
研究代表者:要 伸也(吉祥寺あさひ病院/杏林大学)
- 14:20(10 分) ご来賓挨拶(AMED)
- 14:30(10 分) 日本医療研究開発機構 ムーンショット型研究開発事業  
「病院を家庭に、家庭で炎症コントロール」  
研究代表者:南学正臣(東京大学大学院医学系研究科腎臓・内分泌内科)

- 14:40(10分) 日本医療研究開発機構 ムーンショット型研究開発事業  
「ミトコンドリア先制医療」  
研究代表者:阿部高明(東北大学大学院医工学研究科・医学系研究科)
- 14:50(10分) 日本医療研究開発機構 予防・健康づくりの社会実装に向けた研究開発基盤整備  
事業(ヘルスケア社会実装基盤整備事業)  
「慢性腎臓病の発症・進展に関するヘルスケアサービスやデジタル技術介入の提言に  
資するエビデンスの構築」  
研究代表者:猪阪善隆(大阪大学大学院医学系研究科腎臓内科学)
- 15:00(10分) 日本医療研究開発機構 革新的先端研究開発支援事業  
研究開発領域「生体組織の適応・修復機構の時空間的解析による生命現象の理解  
と医療技術シーズの創出」(AMED-CREST)  
「腎臓病において組織障害と修復を制御する微小環境の解明と医学応用」  
研究代表者:柳田素子(京都大学医学研究科腎臓内科学、京都大学ヒト生物学高等  
研究拠点)
- 15:10(5分) 閉会の挨拶

## 抄録による発表

1. 厚生労働行政推進調査事業費補助金（腎疾患政策研究事業）  
「データベースを活用した慢性腎臓病(CKD)の診療実態把握と最適化を目的とした体制構築」  
研究代表者: 柏原直樹(川崎医科大学)
2. 日本医療研究開発機構 腎疾患実用化研究事業  
腎疾患に対する独創的な病態解明研究  
「腎臓オルガノイドを用いた腎線維化修飾遺伝子の探索」  
研究代表者: 須佐紘一郎(東京科学大学大学院医歯学総合研究科腎臓内科学分野)
3. 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業  
希少難治性疾患の克服に結びつく病態解明研究分野  
「IgA 腎症ワクチン開発を目指した IgA 自己抗体の産生機構の解明  
-高深度メタゲノムデータを用いた常在細菌とメサンギウム自己抗原との分子模倣の探索-」  
研究代表者: 鈴木祐介(順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科学)
4. 日本医療研究開発機構 腎疾患実用化研究事業  
「ヒト腎臓病における3次リンパ組織の役割の解明と治療介入対象としての蓋然性の検討」  
研究代表者: 柳田素子(京都大学医学研究科腎臓内科学、京都大学ヒト生物学高等研究拠点)
5. 日本医療研究開発機構 腎疾患実用化研究事業  
(腎臓をターゲットにした画期的治療法の開発)  
「急性腎障害に対するメガリン拮抗剤の開発」  
研究代表者: 斎藤亮彦(新潟大学大学院医歯学総合研究科腎研究センター機能分子医学講座)
6. 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業  
希少難治性疾患の克服に結びつく病態解明研究分野  
「先天性腎性尿崩症と分類不能型免疫不全症に共通する LRBA 依存性膜輸送機構の解明」  
研究代表者: 安藤史顕(東京科学大学腎臓内科)
7. 日本医療研究開発機構 再生医療実現拠点ネットワークプログラム  
再生・細胞医療・遺伝子治療研究開発課題(非臨床 PoC 取得研究課題)  
「段階的体制臓器補完による網羅的慢性腎不全の抜本的治療法の開発」  
研究代表者: 横尾 隆(東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科)
8. 日本医療研究開発機構 再生医療実現拠点ネットワークプログラム  
再生・細胞医療・遺伝子治療研究開発課題(基礎応用研究課題)  
「発生学的ニッチと人為的遺伝子改変を用いたヒト iPS 細胞からの臓器の再生」  
研究代表者: 長船健二(京都大学 iPS 細胞研究所)
9. 日本医療研究開発機構 腎疾患実用化研究事業  
「ポドサイト DNA 損傷に起因する病原性メモリーT 細胞を標的にした治療法開発」  
研究代表者: 林 香(慶應義塾大学医学部 腎臓内分泌代謝内科)

- 10, 日本医療研究開発機構 革新的先端研究開発支援事業  
研究開発領域「マルチセンシングネットワークの統合的理解と制御機構の解明による革新的医療技術開発」(PRIME)  
「様々なストレス・刺激により活性化される神経回路を介した腎保護・抗炎症メカニズムの解明」  
研究代表者: 田中真司(東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科)
- 11, 日本医療研究開発機構 腎疾患実用化研究事業  
腎臓をターゲットにした画期的治療法の開発  
「TRPC3/6 を標的とした難治性かつ進行性腎疾患に対する新規治療薬開発」  
研究代表者: 山本毅士(大阪大学大学院医学系研究科腎臓内科学)
- 12, 日本医療研究開発機構 再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラム  
疾患特異的 iPS 細胞を用いた病態解明・創薬研究課題  
「特殊な変異を持つ多発性嚢胞腎患者由来の腎臓オルガノイドを用いた早期発症嚢胞の再現」  
研究代表者: 西中村 隆一(熊本大学発生医学研究所)
- 13, 日本医療研究開発機構 臨床研究・治験推進研究事業  
患者のニーズに応える医薬品開発に資する臨床研究・治験の推進  
「ネフローゼ型膜性腎症に対するリツキシマブの検証的医師主導治験の実施」  
研究代表者: 丸山彰一(名古屋大学腎臓内科)
- 14, 日本医療研究開発機構 腎疾患実用化研究事業  
疾患基礎研究プロジェクト、生活習慣病分野  
「AMPK シグナルを基軸とした尿細管上皮細胞修復障害の解明と治療戦略」  
研究代表者: 菊池寛昭(東京科学大学病院血液浄化療法部)
- 15, 日本医療研究開発機構 腎疾患に対する独創的な病態解明研究  
「グルコース応答性転写因子 ChREBP をターゲットとした糖尿病性腎臓病の新規治療戦略の開発」  
研究代表者: 菅原 明(東北大学大学院医学系研究科)
- 16, 日本医療研究開発機構 腎疾患実用化研究事業  
腎疾患に対する独創的な病態解明研究  
「不良細胞外小胞を標的とした慢性腎臓病と腎性老化現象の病態解明」  
研究代表者: 萬代 新太郎(東京科学大学腎臓内科)
- 17, 日本医療研究開発機構 革新的先端研究開発支援事業  
「根本的な老化メカニズムの理解と破綻に伴う疾患機序解明」研究開発領域(PRIME)  
「腎臓 DNA 損傷を起点としたクローン性造血がもたらす老化メカニズムの解明」  
研究代表者: 林 香(慶應義塾大学医学部 腎臓内分泌代謝内科)
- 18, 日本医療研究開発機構 革新的先端研究開発支援事業  
「ストレスへの応答と疾病発症に至るメカニズムの解明」研究開発領域(PRIME)  
「ストレスと臓器線維化をつなぐエネルギー恒常性機構破綻の病態解明と臨床応用」  
研究代表者: 蘇原映誠(東京科学大学腎臓内科)

- 19, 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業  
希少難治性疾患に対する画期的な再生・細胞医療・遺伝子治療の実用化に関する研究分野  
「IgA 腎症の根治を目的とした遺伝子治療技術の開発」  
研究代表者: 臼井丈一(筑波大学医学医療系 腎臓内科学)
- 20, 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業  
診療に直結するエビデンス創出研究分野  
「C3 腎症の診断・治療アルゴリズム策定に資するエビデンス構築」  
研究代表者: 猪阪善隆(大阪大学大学院医学系研究科腎臓内科学)
- 21, 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業  
診療に直結するエビデンス創出研究分野  
「難治性の希少腎疾患に対する治療最適化に向けた研究開発」  
研究代表者: 丸山彰一(名古屋大学大学院医学系研究科・腎臓内科)
- 22, 日本医療研究開発機構 ゲノム医療実現バイオバンク利活用プログラム  
(ゲノム医療実現推進プラットフォーム・先端ゲノム研究開発)  
多因子疾患研究(若手育成)  
「トランスオミクス解析による慢性腎臓病診療変革への挑戦」  
研究代表者: 平川陽亮(東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科)
- 23, 日本医療研究開発機構 革新的先端研究開発支援事業インキュベータタイプ(LEAP)  
「三次リンパ組織を対象とした腎臓病治療法および診断法の開発」  
研究代表者: 柳田素子(京都大学医学研究科腎臓内科学、京都大学ヒト生物学高等研究拠点)
- 24, 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業  
希少難治性疾患の診療に直結するエビデンス創出研究(エビデンス創出・小児)  
「小児ネフローゼ症候群における抗ネフリン抗体研究」  
研究代表者: 堀之内 智子(神戸大学小児科)
- 25, 日本医療研究開発機構 再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラム  
再生・細胞医療・遺伝子治療研究開発課題(非臨床 PoC 取得研究課題)  
間葉系幹細胞治療用中空糸膜カラムの実用化  
研究代表者: 古橋和拡(名古屋大学腎臓内科)

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
「難治性腎障害に関する調査研究」  
疾患登録・調査研究分科会

【研究代表者】

猪阪 善隆 大阪大学大学院医学系研究科腎臓内科学

【責任研究分担者】

丸山 彰一 名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学

【研究分担者】

旭 浩一 岩手医科大学 医学部内科学講座 腎・高血圧内科分野  
清水 章 日本医科大学大学院医学研究科 解析人体病理学  
杉山 斉 川崎医科大学総合医療センター内科  
廣村 桂樹 群馬大学大学院医学系研究科腎臓・リウマチ内科  
木村 友則 大阪大学大学院医学系研究科 腎臓内科学

【研究協力者】

二宮 利治 九州大学大学院医学研究院衛生・公衆衛生学分野  
西 慎一 服部病院腎臓内科・透析センター  
川端 雅彦 富山県立中央病院内科（腎臓・高血圧）  
齋藤 尚二 日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院 腎臓内科  
佐々木 環 川崎医科大学医学部 腎臓・高血圧内科学  
鶴屋 和彦 奈良県立医科大学腎臓内科学  
安達 政隆 熊本大学病院 腎・血液浄化療法センター  
上條 祐司 信州大学医学部附属院 血液浄化療法部・腎臓内科  
香美 祥二 徳島大学病院  
幡谷 浩史 東京都立小児総合医療センター 総合診療科  
吉川 徳茂 社会医療法人愛仁会 高槻病院 臨床研究センター  
深澤 雄一郎 市立札幌病院 病理診断科  
岡 一雅 兵庫県立西宮病院 病理診断科  
上田 善彦 獨協医科大学埼玉医療センター 病理診断科  
北村 博司 国立病院機構千葉東病院 臨床病理診断部  
後藤 眞 新潟大学院医歯学総合研究科 腎膠原病内科学分野  
中川 直樹 旭川医科大学・内科学講座 循環器・腎臓内科学分野  
伊藤 孝史 帝京大学ちば総合医療センター 第三内科（腎臓内科）  
内田 俊也 帝京平成大学ヒューマンケア学部 柔道整復学科  
古市 賢吾 金沢医科大学医学部腎臓内科学



中屋 来哉	岩手県立中央病院 腎センター腎臓リウマチ科
池内 秀和	群馬大学大学院医学系研究科 腎臓・リウマチ内科学
平和 伸仁	横浜市立大学附属市民総合医療センター血液浄化療法部/腎臓・高血圧内科
重松 隆	りんくう総合医療センター 腎臓内科
深川 雅史	東海大学医学部腎内分泌代謝内科
駒場 大峰	東海大学医学部 内科学系 腎内分泌代謝内科学
田村 功一	横浜市立大学医学部循環器・腎臓・高血圧内科学
荻野 大助	山形大学医学部小児科
鈴木 泰平	昭和大学医学部内科学講座腎臓内科学部門
森 泰清	大阪府済生会泉尾病院 腎臓内科
中野 敏昭	九州大学病院 腎疾患治療部
寺田 典生	高知大学医学部 内分泌代謝・腎臓内科学
伊藤 恭彦	愛知医科大学腎臓・リウマチ膠原病内科、経営戦略推進本部
石倉 健司	北里大学医学部小児科学
後藤 芳充	日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院 小児腎臓科
藤田 直也	あいち小児保健医療総合センター 腎臓科
宮崎 真理子	東北大学大学院医学系研究科腎・高血圧・内分泌分野
塚本 達雄	田附興風会医学研究所北野病院 腎臓内科
正木 崇生	広島大学病院 腎臓内科
片山 鑑	三重大学医学部附属病院 血液浄化療法部
鈴木 祐介	順天堂大学大学院医学研究科 腎臓内科学
柴垣 有吾	聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科
西野 友哉	長崎大学病院腎臓内科
坪井 直毅	藤田医科大学医学部腎臓内科学

## 【抄録】

### ○背景・目的

わが国における難治性腎疾患のうち重点疾患を中心とした実態を腎臓病総合レジストリー（J-RBR/J-KDR）及び全国アンケート調査を用いて調査した。

### ○方法

2018年1月16日から2024年9月30日までに腎臓病総合レジストリーの新システムに登録された32,063件と、2007年1月から2018年1月までに旧システムに登録された36,577例の解析結果と比較した。

### ○結果

新システムによる登録数は70-79歳が最も多く、重点疾患であるIgA腎症7,183例(28.3%)、IgA血管炎805例(3.2%)、ネフローゼ症候群（NS）6,097例(24.0%)、急速進行性腎炎症候群（RPGN）は2,511例(9.2%)であった。COVID-19のワクチン接種が開始された2021年4月前後でIgA腎症や血管炎症候群の診断割合に大きな変化は見られなかった。

旧システムでは、IgA 腎症 9,769 例(30.4%)、IgA 血管炎 995 例(3.1%)、NS7,968 例(24.8%)、RPGN2,128 例(6.6%)であった。概ね新旧システムで同等であったが、IgA 腎症は旧システムでやや多く、RPGN は新システムの方がやや多い結果であった。旧システム登録の年齢分布は 60-69 歳が最も多く年次経過で高齢化傾向がみられた。腎生検時の eGFR は経年的に低下傾向がみられ、腎生検症例の高齢化が影響してきていることが窺われる。

NS については、新システム登録 6,097 例のうち、一次性 NS(IgA 腎症は除く)は 3,681 例(60.4%)であり、旧システム(62.4%)と同等だった。一次性 NS の内訳は、新システムでは微小変化型 46.9%、膜性腎症 38.3%、巣状分節性糸球体硬化症 11.0%、膜性増殖性糸球体腎炎 3.9%であった。一方、旧システムでは、微小変化型 43.6%、膜性腎症 39.8%、巣状分節性糸球体硬化症 11.3%、膜性増殖性糸球体腎炎 5.2%であり、膜性増殖性糸球体腎炎が減少傾向であった。RPGN については、新システム登録 2,511 例の内訳は、顕微鏡的多発血管炎 1,032 例(41.1%)、抗糸球体基底膜(GBM)病 102 例(4.1%)、IgA 腎症 285 例(11.4%)、IgA 血管炎 92 例(3.7%)、旧システム登録 2,128 例の内訳は、MPO-ANCA 陽性腎炎 1,181 例(55.5%)、抗 GBM 病 114 例(5.4%)、IgA 腎症 150 例(7.0%)、IgA 血管炎 47 例(2.2%)であった。

#### ○考察とまとめ

旧システムによる過去 10 年間の解析結果と新システムによる 7 年間の解析結果の比較で、人口動態の変化による重点疾患の構造変化が再確認された。また、新システムでは臨床情報や病名登録方法が明確化されたことによる変化も確認された。今後も腎臓病総合レジストリーの新登録システムを用いたデータ収集を進め、より精度の高い調査研究を行う予定である。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

「難治性腎障害に関する調査研究」

IgA 腎症ワーキンググループ

【研究代表者】

猪阪 善隆 大阪大学大学院医学系研究科腎臓内科学

【研究分担者】

鈴木 祐介 順天堂大学大学院医学研究科 腎臓内科学

横尾 隆 東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科

【研究協力者（五十音順）】

青木 良輔 順天堂大学大学院医学研究科 腎臓内科学

市川 大介 聖マリアンナ医科大学 腎臓・高血圧内科

伊藤 孝史 帝京大学ちば総合医療センター 第三内科（腎臓内科）

上田 裕之 東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科

漆原 真樹 徳島大学大学院医歯薬学研究部 小児科学

片渕 律子 豊資会加野病院 腎臓内科/国立病院機構福岡東医療センター 腎臓内科

川村 哲也 東京慈恵会医科大学

菊池 正雄 宮崎大学医学部附属病院 血液浄化療法部

木原 正夫 順天堂大学大学院医学研究科 腎臓内科学

小池 健太郎 東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科

坂口 涼子 東京慈恵会医科大学 病理学講座

眞田 覚 JCHO 仙台病院 腎センター内科

柴田 孝則 昭和大学医学部 腎臓内科

島 友子 和歌山県立医科大学 小児科

清水 昭博 東京慈恵会医科大学附属柏病院 腎臓・高血圧内科

清水 章 日本医科大学 解析人体病理学

城 謙輔 東京慈恵会医科大学 病理学講座

白井 小百合 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院 腎臓・高血圧内科

鈴木 仁 順天堂大学大学院医学研究科 腎臓内科学

高橋 和男 藤田医科大学医学部 生体構造学

坪井 伸夫 東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科

富野 康日己 医療法人社団 松和会

仲谷 慎也 大阪公立大学大学院医学研究科 代謝内分泌病態内科学

中西 浩一 琉球大学大学院医学研究科 育成医学（小児科）講座

西川 正子 東京慈恵会医科大学 臨床研究支援センター

西野 友哉 長崎大学病院 腎臓内科

二瓶 義人	順天堂大学 医学部内科学教室 腎臓内科学講座
橋口 明典	慶應義塾大学医学部 電子顕微鏡研究室
幡谷 浩史	東京都立小児総合医療センター 総合診療科
平野 景太	東京慈恵会医科大学附属第三病院 腎臓・高血圧内科
深尾 勇輔	順天堂大学 医学部内科学教室 腎臓内科学講座
福田 顕弘	大分大学医学部 内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学講座
藤垣 嘉秀	帝京大学医学部 内科学講座
藤元 昭一	宮崎大学医学部医療環境イノベーション講座
本間 志功	東京慈恵会医科大学 病理学講座
松崎 慶一	北里大学医学部 公衆衛生学
三浦 健一郎	東京女子医科大学 腎臓小児科
宮崎 陽一	東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科
牟田 久美子	長崎大学病院 腎臓内科
森山 能仁	東京医科大学 腎臓内科
安田 隆	秋葉原いずみクリニック
安田 宜成	岐阜大学大学院医学系研究科 心腎呼吸先端医学講座・腎臓内科
横手 伸也	川口市立医療センター 腎臓内科

## 【抄録】

### 1. IgA 腎症の腎病理所見と予後の関連に関する前向きコホート研究 (J-IGACS)

透析導入リスク群(RG)と1次エンドポイントである血清Crの1.5倍化との関連を、腎生検時の臨床因子、初期治療及び各重症度を調整因子としたCox多変量解析にて検討した結果では、Crの1.5倍化のハザード比(HR)は最軽症群をreferenceとすると重症度が上がる毎に有意な上昇を認めた。2次エンドポイントである蛋白尿、血尿の寛解においてもRG重症度が上がると有意に蛋白尿寛解率が低下することが示された。また、臨床的重症度、組織学的重症度においてもRGと同様の結果が得られた。以上より日本予後分類の妥当性が示された。この結果をClin Kidney J. 2023 Nov 27;17(1):sfad294.へ報告した。治療法に関する検討においては、背景因子による多項ロジスティック回帰式で扁摘併用ステロイド療法群、ステロイド単独療法群、非ステロイド療法群の3群の傾向スコアを算出した。そのスコアを基にoverlap-weighting法で3群に重み付けを行い3群の背景因子を均一に揃えた。そこで3群と1次エンドポイントとの関連性を解析したところ、非ステロイド療法群に比してステロイド療法は良好な腎予後と関連したが、扁摘併用ステロイド群は非ステロイド療法群のみならず、ステロイド単独療法群に比しても良好な腎予後と関連することが判明した。以上よりIgA腎症に対するステロイド療法ならびに扁摘ステロイド療法の有用性が示された。この結果をSci Rep. 2023 Oct 27;13(1):18455へ報告した。病理学的検証としてOxford分類と日本分類の比較について解析中である。また、同コホートを使用した二次研究が開始されており、複数の課題において解析が進行中である。

## 2. IgA 腎症の治療法と予後に関する後方視的多施設大規模研究

データベースのクリーニングを行い、1,065 例を特定し、傾向スコア解析を用いて種々の治療介入による予後の差異を検討した。その結果、口蓋扁桃摘出術は血清 Cr1.5 倍化リスク軽減と相関していた (HR 0.34; 95% CI, 0.13-0.77; P=0.009) ことを、JAMA Network Open (2019; 2(5):e194772)で報告した。

その後公募した二次研究は、現段階では 13 研究が採択されており、IgA 腎症研究協力者の森山らの論文 (Impact of the number of steroid pulses in tonsillectomy combined with steroid pulse therapy: a nationwide retrospective study in Japan. Clin Exp Nephrol. 2021;25:19-27)、白井らの論文 (Prognostic factors of IgA nephropathy presenting with mild proteinuria at the time of diagnosis (a multicenter cohort study). Clin Exp Nephrol. 2023; 27: 340-348.)、武曾らの論文 (Analysis of the impact of obesity on the prognosis of IgA nephropathy according to renal function and sex. Clin Exp Nephrol 2024. Online ahead of print) が掲載された。今後さらに二次公募を行い、二次研究を推進していく。

## 3. IgA 腎症における病理組織分類 (Oxford 分類) を用いた予後予測モデルの構築 ～国際共同研究～

IgA 腎症における病理組織所見は診断の根幹をなし、病理組織所見によって潜在的なリスクの検討が可能となる。以前は再現性と外的妥当性の高い病理組織分類は存在しなかったが、近年報告された Oxford 分類は再現性が高く、腎機能の進展に対しては腎機能、血圧、尿蛋白とは独立した因子でありこれらの問題点を解決し得ると考えられている。

2015 年 4 月にカナダの Daniel Cattran らにより、Oxford 分類を元にした予後予測モデルを構築し、複数のコホート研究において検証を行うという国際共同研究への参加協力が本 WG に要請された。健診システムが整備されたわが国における IgA 腎症には、発症早期かつ軽症な段階で診断される患者が多く、扁桃・ステロイドパルス療法などの積極的治療により尿所見が寛解に至る症例が多いことなど、諸外国とは違ったユニークな背景と特徴がある。このため、本国際共同研究に参加することで、IgA 腎症患者の病態を幅広い視点から捉え、病態に見合った有効な治療法の開発に貢献できることが期待される。

登録期間中 (2015 年 10 月～2016 年 3 月末) に計 7 施設 (順天堂大、久留米大、慈恵医大、藤田保健衛生大、聖マリアンナ医大、宮崎大、名古屋大) から 636 例の登録を行った。日本からの登録症例を含む 3,927 例によって Oxford 分類を用いた腎生検 5 年後における予後予測モデルについて構築・検証が行なわれた。結果は JAMA Internal Medicine 誌に掲載され (Barbour SJ, Coppo R, Zhang H, et al. JAMA Intern Med. 2019 Jul 1;179(7):942-952.) 他、腎生検から 60 ヶ月後までの eGFR 50% 減少リスクについて計算可能なツールが QxMD に掲載されている (<https://qxcalc.app.link/igarisk>)。また、諸外国から検証がなされている (Zhang Y et al. Kidney Int Rep. 2020, Papasotiriou M et al. Front Med (Lausanne). 2022, Ouyang Y et al. Front Immunol. , 2021 他)。現在、日本から提出したデータについて再解析を行い、本邦の治療実態と合わせた予測モデルのアップデート及び JIGACS における検証を進めている。

#### 4. 標準化された項目を用いた統合型 IgA 腎症データベースの構築にむけた研究

厚生労働省難治性腎疾患 IgA 腎症 WG はこれまでのべ約 3,000 例を対象としたデータ収集を行っているが、各コホート研究の観察項目は標準化されておらず、統合されたデータベースは存在しない。本研究では多施設共同研究のデータを基盤とし、観察項目、収集方法などを標準化した統合型データベースを構築するための研究である。

これまでの取り組みを通じ「データベース統合スキーム」を確立し、技術的に統合は可能となった。また、データベースを統合する際の問題点や技術的な工夫について JMIR Medical Informatics 誌に報告した(Matsuzaki K, et al. JMIR Med Inform. 2023 Sep 14. Epub ahead of print.)。今後は、実データの活用指針などの整備と共に、レジストリへの発展・確立を目指したプラットフォームの構築を目指す。

#### 5. IgA 血管炎の腎予後予測モデル構築のための国際多施設共同研究背景

背景：IgA 血管炎における腎症状は合併頻度が高く、腎生検組織上、IgA 腎症に酷似している。Oxford 分類である MEST-C スコアは IgA 腎症の腎予後予測に有用であるが、IgA 血管炎でも MEST-C スコアが腎予後予測に有用であるか否かは大規模コホートで検討されていない。

方法：23 施設（日本 8 施設、アメリカ合衆国 5 施設、イタリア 5 施設、ドイツ 2 施設、中国 1 施設、フランス 1 施設、フィンランド 1 施設）から集められた IgA 血管炎 369 例（小児 262 例、成人 99 例）の腎生検標本が 3 人の病理医によりスコア化された。MEST-C スコアと腎生検時の eGFR や尿蛋白との相関を解析した。ほとんどの症例（309 例、86%）が免疫抑制療法をうけていたため、腎予後に影響を及ぼす因子についてはこれらの症例を用いた。latent class mixed models を用いて経過中の eGFR の軌道を評価した。観察期間の中央値は 2.7 年であった（四分位 1.2-5.1 年）。eGFR の軌道と臨床病理パラメータとの関係はロジスティックモデルで解析した。

結果：M, E, T, C スコアは腎生検時の eGFR または尿蛋白と相関していた。Latent class mixed model では 2 つのパターンの eGFR の軌道が同定された。一つは eGFR が初めに上昇し、その後低下するパターン（class 1, 91 例）で、もう一つは eGFR が安定しているパターン（class 2, 218 例）であった。Class 1 は腎予後不良（eGFR の 30%以上の低下または腎不全までの期間）と関係していた（ハザード比 5.84; 95% confidence interval, 2.37 to 14.4）。MEST-C scores に関しては、多変量解析で class 1 と関係していたのは E 1 のみであった。class 1 と関係していた他の因子として 18 歳以下、男性、腎生検時の eGFR 低値、腎外皮膚外病変があげられた。活動性病変のない線維性半月体は class 2 と関係していた。

結論：免疫抑制療法を受けた IgA 血管炎の腎予後は臨床所見と E 1 スコアと線維性半月体によって規定されていた。これらの病変は the International Study of Diseases of Children classification には採用されておらず、IgA 腎症の Oxford 分類が IgA 血管炎の腎予後予測にも有用であることが明らかになった。

## 6. COVID-19 ワクチン接種と肉眼的血尿の関連についての前向き観察研究

COVID-19 ワクチン接種後に肉眼的血尿を呈する症例が、世界的に多数報告されている。機序並びに安全性も不明である。そのため、糸球体腎炎(特に IgA 腎症)患者における肉眼的血尿出現の病態解明、及びワクチンの安全性の確認を目的に、全国 22 施設で多施設共同前向き観察研究を行った。COVID-19 ワクチン接種後肉眼的血尿症例の、6 ヶ月の経時的臨床データの収集、血液・尿検体採取、バイオマーカーの評価、腎生検病理所見の評価等を行った。ワクチン接種後の肉眼的血尿は、IgA 腎症患者に多く、女性優位の偏りが存在すること、腎機能の変化は一過性であることを明らかになった。本研究は今年度に Kidney360 に論文は受理された。

## 7. 全国疫学調査に向けた体制構築

1995 年に厚生省進行性腎障害調査研究班と「難病の疫学班」が協力し第 1 回全国調査を実施、1994 年における IgA 腎症の年間受療者数は 24,000 例 (95%CI 21,000-27,000)と推計された。2003 年にも同様の調査が実施され、2002 年における IgA 腎症の年間受療者数は 33,000 例 (95%CI 28,000-37,000)と推定された。2011 年には進行性腎障害に関する調査研究(松尾班)疫学・疾患登録分科会が全国疫学アンケート調査を実施し、IgA 腎症の発症率を 10 万人当たり 3.9~4.5 人/年と推定している。これらの調査結果は IgA 腎症の疫学データとして様々な箇所でも引用されているが、10 年余に渡って疫学調査が行われていないことから、2020 年代における年間受療者数・発症率などの解明は急務と考えられる。

我々は難病疫学研究ネットワーク(代表:大阪公立大学公衆衛生学 福島 若葉教授)と連携し、全国の医療機関から無作為抽出した病院を対象に、アンケート方式での調査を企画した。既に対象施設のリストアップ・調査フォームの作成などは済んでおり、2024 年末からの調査開始を予定している。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

「難治性腎障害に関する調査研究」

急速進行性糸球体腎炎ワーキンググループ

【研究代表者】

猪阪 善隆 大阪大学大学院医学系研究科腎臓内科学

【研究分担者】

山縣 邦弘 筑波大学医学医療系腎臓内科学

坪井 直毅 藤田医科大学医学部腎臓内科学

【研究協力者】

杉山 齊 川崎医科大学総合医療センター内科

要 伸也 吉祥寺あさひ病院／杏林大学

塚本 達雄 田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科

武曾 恵理 京都華頂大学現代家政学部・食物栄養学科

星野 純一 東京女子医科大学腎臓内科

和田 隆志 金沢大学

佐藤 壽伸 東北医科薬科大学病院腎臓・内分泌内科

平山 浩一 東京医科大学茨城医療センター腎臓内科

中田 純一郎 順天堂大学医学部腎臓内科

横尾 隆 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科

湯澤 由紀夫 藤田医科大学医学部腎臓内科学

旭 浩一 岩手医科大学内科学講座腎・高血圧内科分野

升谷 耕介 福岡大学医学部腎臓・膠原病内科学

菊池 正雄 宮崎大学附属病院血液浄化療法部

平和 伸仁 横浜市立大学附属市民総合医療センター血液浄化療法部・腎臓内科

鈴木 智 亀田総合病院腎臓高血圧内科

湯村 和子 東北医科薬科大学病院

伊藤 孝史 帝京大学ちば総合医療センター第三内科

鶴屋 和彦 奈良県立医科大学腎臓内科学

岩野 正之 福井大学医学部病態制御医学講座腎臓病態内科学領域

佐田 憲映 高知大学医学部臨床疫学講座

岩田 恭宜 金沢大学附属病院感染制御部腎臓内科

俣田 亮平 新潟大学腎臓内科学

前田 佳哉輔 名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学

石本 卓嗣 愛知医科大学腎臓・リウマチ膠原病内科

長谷川 みどり 藤田医科大学医学部腎臓内科学



西野 友哉	長崎大学病院腎臓内科
水井 理之	大阪大学大学院医学系研究科腎臓内科学
金子 修三	板橋中央総合病院腎臓内科
臼井 丈一	筑波大学医学医療系腎臓内科学

## 【抄録】

### 【背景・目的】

診療ガイドラインの普及と改正による適切な診療の提言を行うためのエビデンスを創出することを目的とし、急速進行性糸球体腎炎（rapidly progressive glomerulonephritis、以下 RPGN）に関する 3 つのコホート研究を解析、新たなコホート研究を計画している。

### 【方法】

1. JKDR/JRBR の RPGN 臨床病理学的検討、JKDR/JRBR 後ろ向きコホート研究の計画
2. New J-RPGN-CS の計画
3. 全国 RPGN アンケート調査の解析
4. 臨床個人調査票を用いた RPGN 症例の疫学調査

### 【結果】

1. 2022 年の RPGN 症例は JKDR/JRBR 登録全 4,530 例中 383 例、8.5%、JRBR 初回腎生検（移植腎生検を除く）中 9.6%であり経年的に増加傾向にある。現在 2023 年登録症例のデータ更新を進めている。すでに結果を報告している 2007-2017 年の旧登録フォームの横断的データ解析結果の論文作成中である。引き続き経年的に調査を進めていく予定である。
2. 疾患パラメーターを組み合わせた ANCA 関連 RPGN の病態特異的な非観血的診断法の確立を目指し、ANCA 関連 RPGN の尿バイオマーカー探索を進めている。本研究班では昨年度 RemIT-JAV-RPGN と藤田医科大学が収集した生体試料を用い、尿 VCAM-1、ICAM-1 と腎組織との関連性を示したが、本年度は尿 ICAM-1/と治療反応性と腎複合アウトカムに与える影響を検討した。B スプラインを使用した線形混合モデルを用いて eGFR の推移推定を行ったところ、尿 VCAM-1/尿 ICAM-1 比が高値であるほどベースライン eGFR が低値であり、治療後の eGFR の改善度が高いことが示唆された。尿 VCAM-1/尿 ICAM-1 比を高値群/低値群に 2 群化した上で、死亡、透析導入、ベースライン eGFR から 30%以上低下を含む複合アウトカムの発生を、共変量にベースライン eGFR、年齢、性別を加えた Cox 比例ハザードモデルを使用し検討したところ、尿 VCAM-1/尿 ICAM-1 比 高値群は有意にハザード比が小さいことが示された。両検討結果から、尿 VCAM-1/尿 ICAM-1 比 高値の症例はベースラインにおける eGFR は低値であるものの、治療反応性は相対的に良好であり、積極的治療対象となる可能性が示唆された。また、AMED「難治性の希少腎疾患に対する治療最適化に向けた研究開発」（研究代表者：名古屋大学丸山彰一）のもと、ネフローゼ疾患だけでなく RPGN も含めた疾患レジストリー（J-MARINE2）が計画され、生体試料採取時期を含む登録 RPGN 症例の収集項目の選定を行なった。今後、本レジストリーでの前向き収集検体を用い、成田班研究期間で同定した糸球体炎症特異的な ANCA 関連 RPGN バイオマーカーである尿 CD11b、CD163 に、上述の VCAM-1、ICAM-1 を加え、各々の臨床的意義を検討する予定

である。

3. 1989-2015年のRPGN症例2,793例、内訳A群(1989-1998年)883例、B群(1999-2001年)322例、C群(2002-2008年)566例、D群(2009-2011年)1,021例、E群(2012-2015年)1,386例の5群間で、年代とともに生命予後は有意に改善傾向にあるものの、腎予後は改善に乏しいことを示してきた(Yamagata K. Clin Exp Nephrol 2018、Kaneko S. Clin Exp Nephrol 2022)。昨年度に続きF群(2016-2019年)1,660例の解析を進めた。RPGN全体のA-F群の2年生存率は72.0、72.9、77.7、83.0、84.9、83.5%、2年腎生存率は68.7、75.4、76.7、73.4、78.2、78.4%といずれも統計学的に有意に改善傾向にあった( $p < 0.01$  for trend)。また、ANCA関連RPGN症例1,221例でも同様の傾向にあった。腎予後の改善は早期発見例の増加によるもので、治療開始時  $cre > 3\text{mg/dl}$  の腎機能低下例においては腎予後の改善は認めなかった。RPGN治療指針初版で作成された臨床重症度分類は近年のF群においても生存に関して層別化が可能であった。抗GBM抗体型RPGN105例に関しては、調査開始以来近年まで腎生存率に改善が認められなかった。
4. 臨床調査個人票のデータクリーニング後に提供を受けた2015~2017年の220急速進行性糸球体腎炎、221抗GBM腎炎の臨床調査個人票(新規申請の者)データベースの症例数は444例、クリーニング後362例であり、その内訳はMPO-ANCA単独陽性200例、PR3-ANCA単独陽性9例、抗GBM抗体単独陽性98例、その他48例であった。新規症例を選択するためにMPO-ANCA単独陽性、抗GBM抗体単独陽性のうち発症年と申請年が同一の症例を抽出したところ、各々96例、55例であった。MPO-ANCA単独陽性例では、平均年齢70.7歳、性別男性39、女性57例、CKDステージG5最多41例。治療実施頻度に関して、副腎皮質ステロイド100%、ステロイドパルス84.4%、シクロホスファミド20.0%、リツキシマブ6.7%、血漿交換療法5.4%であった。抗GBM抗体陽性例では、大半がCKDステージG5に該当。治療実施頻度に関して、副腎皮質ステロイド88.9%、ステロイドパルス51.7%、シクロホスファミド20.2%、血漿交換療法81.1%であった。課題3の全国アンケート調査とのデータ比較の論文化を進めている。

#### 【考察】

RPGNは最も予後不良な腎難病である。過去の研究成果にもとづき、高齢者に過度の免疫抑制療法を行わないことを提言してきたこと、保険収載項目の追加等が好影響し、経年的に生命予後は改善してきた。一方で、高度腎不全で発見される患者への対策、維持期の再発や発症の高齢化の影響等による末期腎不全に至る患者の透析導入回避のためのより具体的な対策を立てる必要がある。中でも近年はANCA関連RPGN腎不全例での腎予後の改善が認められていないこと、抗GBM抗体型RPGNは早期発見、早期治療介入が実現しておらずその腎生存率は改善していないことが重要な課題である。抗GBM抗体型RPGNは、2016年度に血漿交換が保険収載されたものの、高度腎不全での受診が大半であることに変化がなく、血漿交換を含む現状の集学的治療法では限界がある可能性がある。これらの課題の克服を目指し更なる疫学情報を獲得するための新たなコホート研究を計画していく。また、本研究班の共通課題である長期予後や有病率の把握のための新たな調査研究を検討していく。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

「難治性腎障害に関する調査研究」

ネフローゼ症候群ワーキンググループ

【研究代表者】

猪阪 善隆 大阪大学大学院医学系研究科腎臓内科学

【研究分担者】

中川 直樹 旭川医科大学内科学講座 循環器・腎臓内科学分野

新沢 真紀 大阪大学キャンパスライフ健康支援・相談センター

【研究協力者】

西尾 妙織 北海道大学病院 血液浄化部

松木 孝樹 旭川医科大学内科学講座 循環器・腎臓内科学分野

今田 恒夫 山形大学大学院医学系研究科 公衆衛生学・衛生学講座/腎臓膠原病内科

佐藤 壽伸 東北医科薬科大学医学部 統合腎不全医療寄附講座

（兼）東北医科薬科大学病院 腎臓・内分泌内科

宮崎 真理子 東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座腎・高血圧・内分泌分野

成田 一衛 新潟県健康づくり・スポーツ医科学センター

藤本 圭司 金沢医科大学医学部腎臓内科学

和田 隆志 金沢大学

遠山 直志 福井大学学術研究院医学系部門医学領域 腎臓病態内科学分野

風間 順一郎 福島県立医科大学医学部 腎臓高血圧内科学講座

山縣 邦弘 筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学

南学 正臣 東京大学大学院医学系研究科内科学専攻・器官病態内科学講座・腎臓内科学  
分野

西 裕志 東京大学医学部附属病院・腎臓内分泌内科

星野 純一 東京女子医科大学腎臓内科学

和田 健彦 虎の門病院腎センター内科

澤 直樹 虎の門病院分院腎センター

鈴木 仁 順天堂大学医学部附属浦安病院腎・高血圧内科

鈴木 泰平 昭和大学医学部内科学講座腎臓内科学部門

柴田 茂 帝京大学医学部内科学講座

市川 大介 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科

小泉 賢洋 東海大学医学部内科学系 腎内分泌代謝内科学

要 伸也 吉祥寺あさひ病院／杏林大学

川上 貴久	杏林大学医学部腎臓・リウマチ膠原病内科
川口 武彦	国立病院機構 千葉東病院 腎臓内科
伊藤 孝史	帝京大学ちば総合医療センター第三内科(腎臓内科)
廣村 桂樹	群馬大学大学院医学系研究科腎臓・リウマチ内科学分野
岡田 浩一	埼玉医科大学腎臓内科
長谷川 元	埼玉医科大学総合医療センター腎・高血圧内科
岩下 山連	埼玉医科大学総合医療センター腎・高血圧内科
長井 幸二郎	静岡県立総合病院腎臓内科
安田 日出夫	浜松医科大学第一内科
丸山 彰一	名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学講座腎臓内科学
安藤 昌彦	名古屋大学医学部附属病院先端医療・臨床研究支援センター
秋山 真一	名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科
水野 正司	名古屋大学大学院医学系研究科 腎不全システム治療学寄附講座・腎臓内科
齋藤 尚二	日本赤十字社愛知医療センター 名古屋第二病院腎臓内科
湯澤 由紀夫	藤田医科大学
林 宏樹	藤田医科大学医学部腎臓内科学
柳田 素子	京都大学大学院医学研究科腎臓内科学
猪阪 善隆	大阪大学大学院医学系研究科腎臓内科学
松井 功	大阪大学大学院医学系研究科腎臓内科学
山本 陵平	大阪大学キャンパスライフ健康支援・相談センター保健管理部門
津田 昌宏	大阪公立大学大学院医学研究科代謝内分泌病態内科学
木村 友則	大阪大学大学院医学系研究科腎臓内科学
塚本 達雄	公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科
林 晃正	大阪急性期・総合医療センター腎臓・高血圧内科
楠 康生	市立豊中病院 腎臓内科
後藤 俊介	神戸大学大学院腎臓内科
鶴屋 和彦	奈良県立医科大学腎臓内科学
荒木 信一	和歌山県立医科大学腎臓内科学講座
長洲 一	川崎医科大学腎臓・高血圧内科学
杉山 斉	川崎医療短期大学医療介護福祉学科
田邊 克幸	岡山大学病院血液浄化療法部
神田 武志	島根大学医学部附属病院・腎臓内科
脇野 修	徳島大学医学部腎臓内科
寺田 典生	高知大学医学部内分泌代謝・腎臓内科学講座 (第二内科)
祖父江 理	香川大学医学部附属病院腎臓内科
升谷 耕介	福岡大学医学部腎臓・膠原病内科学講座
中野 敏昭	九州大学病院腎疾患治療部

深水 圭 久留米大学医学部内科学講座腎臓内科部門  
黒木 裕介 福岡東医療センター腎臓内科  
西野 友哉 長崎大学病院腎臓内科  
菊池 正雄 宮崎大学医学部腎臓内科

## 【背景】

ネフローゼ症候群（NS）は腎臓病の中でも最も治療が困難な疾患群である。しかし、その原因は十分解明されておらず、治療法も確立していない。また日本における NS の実態も明らかでなかった。本研究グループでは、日本腎臓病レジストリー（J-KDR）の二次研究として 2009 年から日本ネフローゼ症候群コホート研究（JNSCS）を立ち上げ、J-RBR と患者背景を比較することにより JNSCS の外的妥当性を確認し、免疫抑制療法の地域差、予後について解析を行ってきた。当初予定した 5 年間の追跡を 5 年間延長した JNSCS-Ex 研究をさらに 5 年間延長する計画、さらに後ろ向きコホートを追加する計画を進めている。また、希少疾患レジストリーとして膜性増殖性糸球体腎炎（MPGN）について臨床的特徴を検討するとともに、C3 腎症についても補体学会と連携しながら登録を進めている。さらに、NS・C3 腎症に関する複数の AMED 研究とも連携を進めている。

## <研究 1> JNSCS のアウトカム

57 施設から 400 名の患者登録を行い、有効症例 396 症例のうち、腎生検前に治療開始となった症例、同意書紛失症例などを除いた 374 名の一次性 NS を解析対象とし、5 年間のデータを固定し解析を行った。2023 年度までに 9 本の論文を発表してきた。また、2023 年度より、倫理審査を大阪大学の一括審査へ移行し、「JNSCS に既に同意されている患者のフォローアップデータのみならず、貴施設において 2009-2012 年に腎生検を行い新たに原発性ネフローゼ症候群と診断された症例を前向きあるいは後ろ向き登録する」こととし、現在各施設より該当患者の登録および当該データ（電子カルテの薬剤コード(YJ コード・薬価基準収載医薬品コードなど)、検査コード(JLAC10・院内コード)) の抽出作業を進めている。

## <研究 2> MPGN/C3 腎症コホート研究

NS をきたす希少疾患についてもレジストリー登録を行うこととし、一次性 MPGN および C3 腎症について補体学会と連携し登録を進めている。また J-RBR を用いた一次性 MPGN の臨床診断の年齢群間比較では、20 歳未満では慢性腎炎症候群を呈することが多く、逆に 65 歳以上の高齢者では NS を呈することが多いことが明らかとなった（Nakagawa N, et al. PLoS One, 2021）。これらのデータをもとに、MPGN の指定難病の修正案を提案し、2024 年改定の臨床個人調査票では、病理所見は坂口分類を用いず、光学顕微鏡所見、電子顕微鏡所見（I/II/III 型）等を用いること、重症度分類に関してはネフローゼ症候群という条件が削除となり、蛋白尿が 0.5g/gCre 以上の患者が対象となり CKD 重症度分類ヒートマップで評価することに変更された。

### <研究 3>コホートメーカーの開発

電子カルテから直接データを抽出するシステムであるコホートメーカーを開発した。各施設での試験運用の準備を進めている。

### <研究 4>成人発症頻回再発型/ステロイド依存性 NS 患者に対するリツキシマブの医師主導治験

成人発症頻回再発型/ステロイド依存性 NS 患者に対するリツキシマブ治療に関する医師主導治験を 2020 年 9 月より開始し、ランダム化比較試験のキーがオープンされた結果、NS の累積再発率はプラセボ群 (21 例/34 例) と比して、リツキシマブ投与群 (4 例/32 例) は低かった。また再発した症例のうち同意を得た患者 23 名がリツキシマブ投与を受けたが、1 名が再発した以外は、治験期間中再発を認めなかった。アメリカ腎臓学会で発表し、論文化を進めている。

### <研究 5>コロナワクチンと NS 発症・再発

COVID-19 ワクチン接種と NS 新規発症・再発について日本腎臓学会評議員 581 名 (382 施設) を対象とした Web アンケート調査を行った。27 例の新規発症・再発を認め、報告した (Nakagawa N, et al. CEN, 2022) が、2023 年 10 月より調査期間を延長した再アンケート調査を進めアンケートを実施し、新たに 14 症例が追加された。性別に差はなく、年齢は 60-70 代以降に多いが、全年齢層に認めた。3 回目以降のワクチン接種でも 7 例に蛋白尿を認めた。蛋白尿は半数以上が接種後 1 週間以内に発現し、ネフローゼ症候群レベルの蛋白尿は約 7 割であった。主な治療はステロイドの開始であった。クレアチニンの上昇は 35%に認めたが、透析を要した症例はなかった。14 例の内 8 例がその後 COVID-19 に罹患し、うち半数は尿所見・腎機能の増悪を認めた。アンケート参加の先生方に対してワクチンの追加接種の推奨に関して質問したところ、各 6 例ずつ「どちらでもない」、「推奨しない」との回答があった。現在論文化を進めている。

### <現在進行中の研究>

#### ① JNSCS データを用いた臨床研究の募集

JNSCS データを用いた臨床研究の募集を行い、(1)日本 MPGN コホート研究、(2)FSGS の病理所見と治療反応性・予後に関する検討、(3)若年層ステロイド感受性 MCNS/FSGS に関するコホート研究、(4)ステロイド治療による糖尿病の新規発症ならびに遷延化に関する検討、(5)MN における寛解後のステロイド薬・免疫抑制薬による維持療法に関する検討、(6)正常血圧一次性 NS における RASi の処方実態と腎アウトカムとの関連性、(7)JRBR を利用したわが国における FSGS variant の予後、(8)MN の予後に関する観察研究、(9)機械学習による難治性 NS のクラスタリングと特徴抽出、(10)MN に対する Ponticeli レジメン治療についての二次調査、(11)NS における Selectivity Index の治療反応予測因子としての有用性。すでに 9 本は論文化された。

#### ② JNSCS-Ex

各施設で当初予定した5年間の追跡をさらに5年間延長する倫理申請については承認され、現在10年後のデータクリーニング中である。さらに5年間延長する倫理申請も腎臓学会で承認されており、今後計15年間の追跡調査を行う。さらに後ろ向きコホートを追加し、Web上でのデータベース構築を進め、各施設からの症例登録を進めている。

### ③ pJNSCS

FSGS や MCD について、病理組織学的評価を行う。

### ④ JNSCS-In

JNSCS に参加した NS 患者のうち、同意を得られた患者について、腎生検検体における遺伝子発現やゲノムデータ、腎生検病理組織の人工知能解析など詳細なデータを収集するとともに、バイオマーカー探索を行う臨床研究の倫理申請を行った。

## 【考察】

わが国の NS 患者において、寛解率や再発率、末期腎不全移行率や死亡リスク、寛解や再発のリスク因子等を検討した。現在、JNSCS の倫理申請を大阪大学の中央一括審査へ移行し、解析を15年間観察する JNSCS-Ex 研究を開始しており、さらに電子カルテからデータを直接引き出すシステムを構築し、JNSCS-In, pJNSCS など新規コホートを予定している。また、希少疾患レジストリとしてMPGN/C3腎症についても新規登録を進めている。さらに、AMED 研究「難治性の希少腎疾患に対する治療最適化に向けた研究開発」(研究代表者:丸山彰一)、  
「ネフローゼ型膜性腎症に対するリツキシマブ(遺伝子組換え)の有効性及び安全性を検証する多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験」(研究代表者:丸山彰一)、  
「C3腎症の診断・治療アルゴリズム策定に資するエビデンス構築」(研究代表者:猪阪善隆)とも連携を進めている。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

「難治性腎障害に関する調査研究」

多発性嚢胞腎ワーキンググループ

【研究代表者】

猪阪 善隆 大阪大学大学院医学系研究科腎臓内科学

【研究分担者・研究協力者】

武藤 智 順天堂大学 泌尿器科  
星野 純一 東京女子医科大学 腎臓内科  
望月 俊雄 PKD 腎臓内科クリニック  
石川 英二 済生会松阪総合病院 腎臓センター  
片岡 浩史 東京女子医科大学 腎臓内科  
河野 春奈 順天堂大学 泌尿器科  
瀬田 公一 京都医療センター 腎臓内科  
土谷 健 東京女子医科大学 腎臓内科  
中西 浩一 琉球大学大学院医学研究科育成医学（小児科）講座  
西尾 妙織 北海道大学病院 内科Ⅱ  
花岡 一成 東京慈恵会医科大学 総合診療内科  
堀江 重郎 順天堂大学 泌尿器科  
内山 清貴 慶応義塾大学 腎臓内分泌代謝内科  
甲斐 平康 筑波大学医学医療系 腎臓内科学  
北川 聡 大阪府済生会中津病院 腎臓内科  
諏訪部 達也 虎の門病院腎臓センター 内科  
関根 章成 虎の門病院腎臓センター 内科  
仲谷 慎也 大阪公立大学大学院医学研究科 代謝内分泌病態内科学  
日高 寿美 湘南鎌倉総合病院 腎臓病総合医療センター  
潮 雄介 東京女子医科大学 腎臓内科  
三浦 健一郎 東京女子医科大学 腎臓小児科  
倉重 眞大 東京慈恵会医科大学葛飾医療センター 腎臓・高血圧内科  
島田 陽介 順天堂大学 情報センター本部 電子医療情報管理学的研究室  
林 宏樹 藤田医科大学医学部 腎臓内科  
眞部 俊 東京女子医科大学 腎臓内科  
小椋 雅夫 国立成育医療研究センター 腎臓・リウマチ・膠原病科  
市川 大介 聖マリアンナ医科大学 腎臓・高血圧内科  
渡辺 博文 新潟大学大学院医歯薬学総合研究科 腎・膠原病内科  
八反田 文彦 北海道大学病院 内科Ⅱ  
森山 智文 久留米大学医学部内科学講座 腎臓内科部門



島袋 渡	琉球大学大学院医学研究科 育成医学(小児科)講座
片山 鑑	三重大学医学部附属病院 血液浄化療法部
藤丸 拓也	聖路加国際病院 腎臓内科
木村 僚喜	順天堂大学 泌尿器科
森岡 史行	大阪公立大学大学院医学研究科 代謝内分泌病態内科学
湊口 俊	藤田医科大学医学部腎臓内科学

### 【抄録】

常染色体顕性多発嚢胞腎 (Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: ADPKD) はトルバプタンにより腎機能低下速度抑制が可能となった。常染色体潜性多発嚢胞腎 (Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease: ARPKD) は生後早期の致死的な疾患であると考えられてきたが、最近では適切な管理により長期生存が可能となった。しかし、いずれの疾患も現状では本邦における様々なエビデンスが不足している。

- ① 本邦のADPKD患者における脳動脈瘤の発症と、脳動脈瘤スクリーニングの実態を明らかにするために、アンケート調査による疫学研究を行い3,245例の解答が得られた。平均年齢49.2歳。男性1,536人(47.3%)。脳動脈瘤家族歴あり643人(19.8%)。観察期間中央値53か月であった。脳動脈瘤発生率24.3/1000人・年、脳動脈瘤破裂発生率3.2/1000人・年であった。未破裂脳動脈瘤発生部位は中大脳動脈が最も多く21.3%、一般の前交通動脈とは異なる結果であった。形状は嚢状が最も多く52.2%。単発は74.6%であった。未破裂脳動脈瘤に対する治療例は31.0%。クリッピング70.3%、コイル塞栓20.9%であった。一般的に脳動脈瘤に対する治療は瘤径5mm以上と言われているが、今回の検討では、<3mm 5.2%、3-5mm 28.7%、>5mm 53.6%と5mm未満でも治療頻度が高かった。動脈瘤破裂は109例に認め、死亡例は5例(4.5%)であった。脳動脈瘤家族歴あり群は、なし群と比べて年齢が有意に若く(あり群平均46.2歳、なし群平均48.8歳、 $P<0.01$ )、未破裂動脈瘤発症率(あり群33.4/1000人・年、なし群19.7/1000人・年、 $P<0.01$ )及び動脈瘤破裂発症率(あり群5.43/1000人・年、なし群1.87/1000人・年、 $P<0.01$ )が有意に高かった。
- ② トルバプタン投与のCKD G5以降における影響を検討するために、トルバプタン投与群と非投与群におけるCKD G5以降の腎機能低下速度を検討した。全国16研究参加施設にて2014年5月から2019年9月に診療を受けたCKD G5期のADPKD患者を対象とした後ろ向き観察研究を行った。患者総数143名(男性82名、女性61名)。G4期までのトルバプタン投与群腎機能低下速度中央値は-3.7 ml/min/1.73m<sup>2</sup>であった。CKD G5期以降トルバプタン投与群腎機能低下速度中央値は-3.9 ml/min/1.73m<sup>2</sup>であったのに対して、非トルバプタン投与群腎機能低下速度中央値は-5.2 ml/min/1.73m<sup>2</sup>であり、G4期トルバプタン投与時と比べてG5期以降トルバプタン中止後、eGFR低下速度は有意に増悪した( $p = 0.006$ )。
- ③ ADPKDにおいて、食事療法の重要性が認識されており、カロリー制限食やケトン体食などが試されている。そのきっかけは動物モデルで、カロリー制限食をしたところ、大幅に腎容積増大が抑制されたことである。人間のADPKD患者では、body mass index (BMI)が小さいほど、ADPKDの疾患進行速度が遅くなることが報告されている。そこで今回われわれはBMIがADPKDの進行速度に及ぼす影響について、米国と日本の国際比

較研究を行った。United States Renal Data System (USRDS)と日本透析医学会Renal Data Registry (JRDR)のRRT導入時のデータを用いた横断研究を行った。対象は2006年1月～2007年12月に米国か日本で腎代替療法導入となった患者であり、RRT導入時の年齢・BMIを、国ごと、人種ごとに比較検討した。症例数はUSRDS 2,528例、JRDR 1,086例であった。RRT導入時に日本人は、米国人と比べて、BMIが平均5.8kg/m低く、年齢は約5歳高齢であった。BMIと年齢は逆相関し、BMIは年齢に対して有意な予測因子であった。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
「難治性腎障害に関する調査研究」  
移行ワーキンググループ

【研究代表者】

猪阪 善隆 大阪大学大学院医学系研究科腎臓内科学

【研究分担者・研究協力者】

三浦 健一郎 東京女子医科大学腎臓小児科  
井上 勉 埼玉医科大学腎臓内科  
佐藤 裕之 東京都立小児総合医療センター泌尿器科・臓器移植科  
堀田 記世彦 北海道大学病院泌尿器科  
山本 泉 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科  
石倉 健司 北里大学医学部小児科学  
昆 伸也 北里大学医学部小児科学  
寺野 千香子 あいち小児保健医療総合センター腎臓科  
原田 涼子 東京都立小児総合医療センター腎臓・リウマチ膠原病科  
西 健太郎 国立成育医療研究センター腎臓・リウマチ・膠原病科  
石塚 喜世伸 東京女子医科大学腎臓小児科

【抄録】

移行 WG では、これまでの松尾・丸山班、成田班で得られた成果にもとづき、さらに小児期発症慢性腎疾患の移行期医療を推進するため、移行期医療の啓発・普及、診療体制の整備に取り組んでいる。

これまでに「小児慢性腎疾患患者における移行医療についての提言」（2015年3月）、「思春期・青年期の患者のためのCKD診療ガイド」（2016年10月）、「腎疾患の移行期医療支援ガイド—IgA腎症・ネフローゼ症候群—」（2019年7月）、「思春期・青年期の患者のための末期腎不全（ESKD）診療ガイド」（2023年3月）を刊行してきた。

本研究班では、本邦の移行期医療の対象となる疾患としてIgA腎症、ネフローゼ症候群に次いで多い先天性腎尿路異常（congenital anomalies of the kidney and urinary tract: CAKUT）を取り上げ、移行期医療支援ガイドの作成を行っている。成人診療科医師、小児科医師、看護師など移行期医療に携わるメディカルスタッフを対象とし、ベッドサイドなど診療の現場で役立つようにする。この目的のため、移行 WG は日本腎臓学会、日本小児腎臓病学会、日本小児泌尿器科学会を代表するメンバーで構成し、執筆を行っている。疫学、診断、予後、治療と管理のほか、具体的な移行の進め方の説明、患者・家族への病気と治療法の説明や移行準備評価チェックリストなどの具体的な支援ツールも盛り込んでいる。また、厚生労働行政推進調査事業費補助金 腎疾患政策研究事業「腎疾患対策検討会報告書に基づく対策の進捗管理および新たな対策の提言に資するエビデンス構築」（柏原班：移行 WG 服部元史、

石倉健司) と連携し、成人期に達した小児期発症慢性腎疾患患者の成人医療への移行 (transition) に関する実態把握のための調査研究の結果も盛り込んでいる。CAKUT の特性を踏まえた移行期医療の現状と求められる方向性を呈示することで、CAKUT 患者の円滑な成人移行の促進に貢献したい。

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)  
「難治性腎障害に関する調査研究」  
ガイドライン作成分科会

【研究代表者】

猪阪 善隆 大阪大学大学院医学系研究科腎臓内科学

【研究分担者】

岡田 浩一 埼玉医科大学  
古市 賢吾 金沢医科大学  
鈴木 仁 順天堂大学附属浦安病院  
臼井 丈一 筑波大学  
和田 健彦 虎の門病院  
西尾 妙織 北海道大学

【研究協力者】

IgA 腎症 GL-WG

(作成パネル)

青木 良輔 順天堂大学  
片渕 律子 医療法人豊資会加野病院  
菊池 正雄 宮崎大学  
小松 弘幸 宮崎大学  
後藤 眞 新潟大学  
島 友子 和歌山県立医科大学  
清水 昭博 東京慈恵会医科大学附属柏病院  
清水 章 日本医科大学  
高橋 和男 藤田医科大学  
鳥越 健太 長崎大学  
中西 浩一 琉球大学  
西野 友哉 長崎大学  
橋口 明典 慶應義塾大学  
平野 景太 東京慈恵会医科大学附属第三病院  
福田 顕弘 大分大学  
三崎 太郎 聖隷浜松病院  
森山 能仁 東京医科大学  
和田 幸寛 北里大学  
豊田 歩夢 順天堂大学附属浦安病院

(SR チーム)

石田 真美	京都府立医科大学
市川 大介	聖マリアンナ医科大学
岡部 匡裕	東京慈恵会医科大学
木原 正夫	順天堂大学
小池 健太郎	東京慈恵会医科大学
佐々木 峻也	東京慈恵会医科大学
韓 蔚	聖マリアンナ医科大学
深尾 勇輔	順天堂大学
松崎 慶一	北里大学
李 明峰	順天堂大学附属浦安病院
渡邊 詩香	聖マリアンナ医科大学

## RPGN GL-WG

(統括委員)

佐田 憲映	高知大学
川嶋 聡子	杏林大学

(作成パネル)

宮脇 義亜	岡山大学
中沢 大悟	北海道大学病院
板橋 美津世	東京都健康長寿医療センター
金子 修三	板橋中央総合病院
川口 隆久	川崎市立川崎病院
竹内 陽一	前橋赤十字病院
吉田 和史	筑波大学

(SR チーム)

西岡 典宏	京都大学
大島 恵	金沢大学
未海 美穂	京都大学
楠 加奈子	北海道大学病院
橋本 征治	東京都健康長寿医療センター
安野 江美	板橋中央総合病院
落合 彰子	宮崎大学
菊池 調	岩手医科大学
内田 貴大	東京医科大学八王子医療センター
上田 瞳	帝京大学ちば総合医療センター
船越 雄大	帝京大学ちば総合医療センター
山本 伸也	京都大学
谷口 圭祐	京都大学

(事務局)

野口 和之 筑波大学  
高橋 真由美 筑波大学

ネフローゼ症候群 GL-WG

(作成パネル)

石本 卓嗣 愛知医科大学  
中屋 来哉 岩手県立中央病院  
川口 武彦 国立病院機構千葉東病院  
小泉 賢洋 東海大学  
祖父江 理 香川大学  
清水 さやか 認定NPO法人 健康医療評価研究機構 (iHope International)  
栗田 宜明 福島県立医科大学  
田中 知美 ネフローゼ症候群患者会  
伊達 尚江 ネフローゼ症候群患者会  
鶴田 光晴 ネフローゼ症候群患者会

(SR チーム)

佐々木 彰 京都大学  
小口 英世 東邦大学  
谷澤 雅彦 聖マリアンナ医科大学  
西脇 宏樹 昭和大学藤が丘病院  
辻本 康 おく内科・在宅クリニック  
小田 康弘 東京大学  
田邊 淳 国立病院機構千葉東病院  
大庭 悠貴 虎の門病院分院  
杉原 晋之介 慶應義塾大学  
尾関 貴哉 名古屋大学  
笠井 里奈 名古屋大学  
山本 恵理子 名古屋大学  
高上 紀之 東邦大学  
田上 玄理 愛知医科大学  
宮岡 良卓 東京医科大学  
大西 啓右 香川大学  
大江 佑治 東北大学  
吉田 舞 東北大学

PKD GL-WG

仲谷 慎也 大阪公立大学

武藤 智	順天堂大学
星野 純一	東京女子医科大学
望月 俊雄	PKD 腎臓内科クリニック
石川 英二	済生会松阪総合病院
片岡 浩史	東京女子医科大学
河野 春奈	順天堂大学
瀬田 公一	京都医療センター
土谷 健	東京女子医科大学
中西 浩一	琉球大学
花岡 一成	東京慈恵会医科大学
堀江 重郎	順天堂大学
三戸部 倫大	竹田総合病院
内山 清貴	国際医療福祉大学
甲斐 平康	筑波大学
嶋津 啓二	大阪府済生会中津病院
諏訪部 達也	虎の門病院
関根 章成	虎の門病院
日高 寿美	湘南鎌倉総合病院
潮 雄介	東京女子医科大学
三浦 健一郎	東京女子医科大学
倉重 眞大	東京慈恵会医科大学
島田 陽介	順天堂大学
林 宏樹	藤田医科大学
眞部 俊	東京女子医科大学
佐藤 舞	国立成育医療研究センター
市川 大介	聖マリアンナ医科大学
渡辺 博文	新潟大学
八反田 文彦	北海道大学
森山 智文	久留米大学
島袋 渡	琉球大学
片山 鑑	三重大学
藤丸 拓也	聖路加国際病院
木村 僚喜	順天堂大学

### 【抄録】

猪阪班難治性腎疾患診療ガイドライン（GL）作成分科会では、3年間の研究期間で、最新のエビデンスを取り込んで、4つの難治性腎疾患に関するエビデンスに基づく診療 GL2026 の改



訂・出版を行う。その際、GL2014 及び GL2020 における推奨内容について、前身である成田班で明らかとなった Evidence (Guideline)-Practice gap を最小化すべく、日本の診療実態も加味して、ゼロベースでの見直しを行う。(例) 特発性膜性腎症に対するステロイド単独療法、顕微鏡的多発血管炎に対する血漿交換療法など) 研究班第 2 年度である 2024 年度においては、各診療ガイドライン作成ワーキンググループ内の SR チームが中心となって、昨年度に策定した CQ に対して 2023 年 12 月 31 日を締め切りとしたシステマティックレビューに取り組んだ。本年度末までにエビデンス総体に基づいた推奨文を確定する予定である。またネフローゼ症候群および IgA 腎症に関しては、リアルワールドデータベース (J-CKD-DBEx) を用いた QI 調査に取り組んだ。

厚生労働行政推進調査事業費補助金（腎疾患政策研究事業）

「腎疾患対策検討会報告書に基づく対策の進捗管理および  
新たな対策の提言に資するエビデンス構築」

（研究代表者 柏原直樹）

厚生労働科学研究費補助金（腎疾患政策研究事業）

「腎疾患対策検討会報告書に基づく慢性腎臓病（CKD）対策の推進に資する研究」

（研究代表者 岡田浩一）

【研究代表者】

柏原 直樹 川崎医科大学  
岡田 浩一 埼玉医科大学 腎臓内科

【研究分担者】

中川 直樹 旭川医科大学 内科学講座 循環器・腎臓内科学分野  
和田 淳 岡山大学学術研究院医歯薬学域 腎・免疫・内分泌代謝内科学  
内田 治仁 岡山大学学術研究院医歯薬学域 CKD・CVD 地域連携包括医療学  
向山 政志 熊本大学大学院生命科学研究部  
寺田 典生 高知大学医学部内分泌代謝・腎臓内科  
栗原 孝成 熊本大学大学院生命科学研究部 腎臓内科学  
西尾 妙織 北海道大学病院 リウマチ・腎臓内科  
若杉 三奈子 新潟大学 臓器関連学寄附講座  
丸山 彰一 名古屋大学大学院医学系研究科 腎臓内科学  
山縣 邦弘 筑波大学医学医療系臨床医学域 腎臓内科学  
古波蔵 健太郎 琉球大学病院 血液浄化療法部  
森下 義幸 自治医科大学附属さいたま医療センター 総合医学第1講座（腎臓内科）  
上條 祐司 信州大学医学部附属病院 腎臓内科  
今澤 俊之 国立病院機構千葉東病院 腎臓内科  
服部 元史 東京女子医科大学病院 腎臓小児科  
石倉 健司 北里大学医学部小児科学  
横尾 隆 東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科  
福井 亮 東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科  
旭 浩一 岩手医科大学 内科学講座 腎・高血圧内科分野  
田村 功一 横浜市立大学医学部 循環器・腎臓・高血圧内科学  
今田 恒夫 山形大学大学院医学系研究科 公衆衛生学  
酒井 謙 東邦大学医学部 腎臓学講座  
要 伸也 吉祥寺あさひ病院／杏林大学  
和田 健彦 虎の門病院 腎センター内科

後藤 眞	新潟大学医歯学総合研究科 腎・膠原病内科学
南学 正臣	東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科
深水 圭	久留米大学医学部 内科学講座 腎臓内科部門
猪阪 善隆	大阪大学大学院医学系研究科 腎臓内科学
福間 真悟	広島大学大学院医系科学研究科 疫学・疾病制御学
西山 成	香川大学医学部 薬理学
祖父江 理	香川大学医学部 循環器・腎臓・脳卒中内科学

## 【抄録】

本邦の腎疾患対策をさらに推進するために、2018年7月「腎疾患対策検討会報告書～腎疾患対策の更なる推進を目指して～」が、全国自治体、関係団体に広く発出された。

同報告書には「慢性腎臓病（CKD）を早期に発見・診断し、良質で適切な治療を早期から実施・継続することにより、CKD重症化予防を徹底するとともに、CKD患者（透析患者及び腎移植患者を含む）のQOLの維持向上を図る」ことを目標として、「普及啓発」、「地域における医療提供体制の整備」、「診療水準の向上」、「人材育成」、「研究開発の推進」の5本柱に実施すべき取組が整理された。また、2028年までに年間新規透析導入患者数を35,000人以下に減少させるという成果目標（KPI）も設定された。

本研究では、同報告書の5課題実現・社会実装のための具体的な計画・方法の立案、評価・進捗管理の方法開発を行う。全国各地の腎疾患対策を評価・分析し、課題抽出、新たな対策立案のPDCAサイクルを回し、継続的に腎疾患対策が実現する体制を構築することを目的とする。2023年には中間評価が実施され、健診受診や保健指導、かかりつけ医への受診勧奨等を引き続き実施するとともに、健診後の受診の必要性について普及啓発を行い、適切なタイミングで検査・治療を行うために、専門医療機関とかかりつけ医機の連携を推進していくことなどの腎疾患対策の取組の重要性が再確認された。また評価指標の開発の必要性などが指摘された。

### 1. 普及、啓発：

#### (1) 普及啓発資材の利活用・新たな開発

これまでに作成された資材の有効利用を推進し、また必要に応じて新たに作成する。

#### (2) CKD診療ガイドライン、紹介基準、標準治療の普及率、均霑化率の評価、普及啓発活動の評価

普及、均霑化を阻害する要因を抽出し、解決策を考案する。普及啓発活動の実施数、CKDの重要性の認知度の評価を都道府県、市町村レベルで実施する。CKD対策部会の各ブロック長（分担研究者）・各都道府県責任者（研究協力者）による腎臓専門医、かかりつけ医、行政と連携した普及啓発活動の推進と有効例の情報公開を行う。

### 2. 診療連携体制構築：

(1) 腎専門医、かかりつけ医、行政との連携体制構築を推進する。各地の診療連携体制構築の実態を調査、把握する。

ブロック長、各都道府県責任者を中心に、かかりつけ医と腎臓専門医・連携協力医との連携体制構築を推進する。その際、定点観測地域（旭川、千葉、岡山、熊本）を中心に、その他のエリアの取り組みの優れた点、問題点・改善点を研究班で検討し、PDCA サイクルを回す。適宜、行政による CKD 診療連携構築モデル事業の申請および糖尿病性腎症重症化予防プログラムとの相乗りを目指す。成果は HP 上でデータベースとして年度ごとに公開する。行政担当者とブロック長・各都道府県責任者との意見交換会を開催し、CKD 診療連携体制構築の重要性と近隣地域の好事例の情報共有を行う。

(2) 好事例横展開：連携体制構築の先進好事例を把握し、モデルとして定式化し、横展開を図る。地域の医療資源に最適化した連携モデルを図示化し、提示する。都市部モデル、地域モデル等。連携体制構築未実施地域においても、連携体制構築に着手できるようにマニュアル的な手順書を作成する。好事例を構造化した CKD 診療連携プログラムや連携パスを HP で公開する。

(3) 検診結果に基づく保健指導、受診勧奨の推進

健診結果に基づく受診勧奨、保健指導の実態を、各地の行政、「保健活動を考える自主的研究会」等と連携して調査を実施し、保健師の CKD 対策への積極的な参画を推進する。

### 3. 診療水準の向上：

(1) 移行期医療（トランジション）

小児期発症患者の成人医療への移行に関する実態把握及び、円滑な移行支援策を構築する。

(2) 高齢 CKD 患者、透析・移植後患者の QOL 維持向上

高齢者 CKD 診療における論点整理を行い、提言を作成する。2021 年度中の AMED 事業として、高齢腎不全患者を対象とした CKM ガイドが作成された。このガイドの普及も図る。

(3) AMED 研究班と連携し、J-CKD-DB-Ex を用いて、CKD 診療ガイドラインに示された標準治療の集学的効果を実証し、その普及を促進する。

(4) 難治性腎疾患の診療レベルの向上・均霑化

難治性腎疾患療養ガイドを作成し、普及を図る。

(5) 尿中アルブミンの測定診療報酬化

保険診療上、尿中アルブミン定量（UAE）は「糖尿病又は糖尿病性早期腎症患者であって微量アルブミン尿を疑うもの（糖尿病性腎症第 1 期又は第 2 期）に対して行った場合に、3 か月に 1 回に限り」算定できる。しかし諸外国では、CKD 全般で測定可能である。CKD の定義、重症度分類も国際的には UAE でなされるが、本邦では、UAE の代替として尿中蛋白排泄量（UPE）を採用せざるを得ない。CKD 診療実態の国際比較のためにも、非糖尿病 CKD においても UAE が測定できる環境にする必要がある。UAE 測定の意義を整理（文献的考察）、費用対効果分析等を実施し、UAE 測定の保険収載を目指す。

### 4. 人材育成：

看護師/保健師、管理栄養士、薬剤師等の人材を育成し、CKD 診療に携わる医療従事者数の増加を図る。

### 5. 研究の推進：研究開発・国際比較

(1) AMED、厚労省等の公的研究の CKD 関連研究をとりまとめ、本邦の CKD 関連研究の

現況と経年変化が把握できる環境を整備する。

(2) 海外の CKD 診療体制、ESRD・腎代替療法（RRT）の実態の調査を行う。

(3) 疫学調査

特定健診データ、各地のコホート研究、NDB データ等の複数のソースを解析して、CKD の有病率を測定する。同一方法で CKD 有病率の経年変化を解析しうる基板を構築する。

## 6. 情報発信、広報

研究班の成果を HP で公開し、各地の腎臓専門医数・療養指導士数の推移、性別の新規透析導入患者数の推移を公開した。これにより、本邦の CKD の現況の“見える化”が可能となった。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
「小児腎領域の希少・難治性疾患群の全国診療・研究体制の構築」

【研究代表者】

石倉 健司 北里大学医学部小児科学

【研究分担者】

上村 治 一宮医療療育センター 小児科  
服部 元史 東京女子医科大学医学部 腎臓小児科  
中西 浩一 琉球大学 大学院医学研究科育成医学（小児科）  
丸山 彰一 名古屋大学 大学院医学系研究科・腎臓内科  
濱崎 祐子 東邦大学医学部 腎臓学講座  
伊藤 秀一 横浜市立大学大学院医学研究科 発生成育小児医療学  
森貞 直哉 神戸大学大学院医学研究科  
野津 寛大 神戸大学大学院医学研究科  
張田 豊 東京大学医学部附属病院 小児科  
濱田 陸 東京都立小児総合医療センター 腎臓・リウマチ膠原病科  
原田 涼子 東京都立小児総合医療センター 腎臓・リウマチ膠原病科  
郭 義胤 福岡市立こども病院 腎疾患科  
三浦 健一郎 東京女子医科大学医学部 腎臓小児科  
竹内 康雄 北里大学医学部腎臓内科学  
土田 聡子 秋田赤十字病院 第二小児科  
長岡 由修 札幌医科大学 医学部小児科学講座  
奥田 雄介 北里大学医学部小児科学  
佐藤 舞 国立成育医療研究センター 腎臓・リウマチ・膠原病科  
西 健太郎 国立成育医療研究センター 腎臓・リウマチ・膠原病科  
菊永 佳織 北里大学医学部小児科学  
金子 徹治 東京都立小児総合医療センター 臨床試験科

【抄録】

本研究は「小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の発展」に続き小児腎領域の難病の全国診療・研究体制を構築する。対象疾患は小児期に発症する以下の指定難病と小児慢性特定疾病及び類縁疾患である。

- ・アルポート症候群（指定難病告示番号 218）
- ・ギャロウェイ・モワト症候群（219）
- ・エプスタイン症候群（287）
- ・ネイルパテラ症候群／LMX1B 関連腎症（315）

- ・ネフロン癆 (335)
- ・先天性腎尿路異常 (低・異形成腎等)
- ・バーター／ギッテルマン症候群
- ・ロウ症候群
- ・小児特発性ネフローゼ症候群 (微小変化型)
- ・先天性ネフローゼ症候群 (フィンランド型)、乳児ネフローゼ症候群
- ・WT1 腎症 (びまん性メサンギウム硬化症、巣状分節性糸球体硬化)
- ・常染色体優性 (顕性) 尿細管間質性腎疾患及び HNF1  $\beta$  関連疾患
- ・慢性尿細管間質性腎炎
- ・鰓耳腎症候群 (指定難病告示番号 190。宇佐美班と協力し腎疾患、腎予後に関する研究支援。)

これらを主たる対象として関連学会や研究班と連携し以下をすすめる。

1. 診断基準・重症度分類の改訂
2. Minds 準拠の診療ガイドラインや患者向けガイドの作成、改訂と普及、既存のガイドラインの活用状況の調査
3. 全国疫学調査で実態が把握された小児腎領域難病のレジストリーの構築、活用や J-RBR との連携
4. 小児 CKD コホート (2010 年に確立) の追跡、活用
5. 小児成人移行期医療の推進
6. 全国の研究者・専門医・非専門医等を対象とした難病情報の普及啓発活動
7. 小児腎領域難病患者の QOL 評価の実施と普及・啓発

本年度の主な進捗は以下の通りである。

- ・研究班が扱うロウ症候群が新規指定難病となり (告示番号 348)、臨床調査個人票の作成や難病情報センター (ウェブサイト) への情報提供を行なった。
- ・研究班が扱う疾患のうち、ギャロウェイ・モワト症候群及びネイルパテラ症候群/LMX1B 腎症に関して診断基準及び重症度分類の改訂を行った。
- ・小児腎領域の希少・難治性腎疾患及び小児 CKD の調査研究を立案し、研究計画書を作成の上倫理委員会への申請手続き (中央一括審査) を進めた。
- ・厚生労働行政推進調査事業費補助金 (腎疾患政策研究事業) 「腎疾患対策検討会報告書に基づく対策の進捗管理及び新たな対策の提言に資するエビデンス構築」研究班 (研究代表者柏原直樹) に協力し、小児 CKD 患者の移行期医療に関する全国実態調査結果を解析した。
- ・日本医療研究開発機構 再生医療実現拠点ネットワークプログラム「段階的胎生臓器補完による網羅的慢性腎不全の抜本的治療法の開発」研究班 (研究代表者横尾隆) に協力し、胎児の重症 CAKUT 合併例の実態調査の結果を論文化した。 (Nishi K, Ishikura K, et al. J Pediatr. 2024;273:114151. doi:10.1016 /j. jped. 2024. 114151)

- ・小児特発性ネフローゼ症候群レジストリー（JP-SHINE Registry）の参加施設拡大を行った。
- ・小児腎領域難病診療に関する普及啓発のセミナーを鹿児島市及び旭川市の小児科、小児腎臓専門医らと連携して開催した。各地区で、ガイドラインの活用状況の調査と並行して、普及啓発を行った。



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
「オールジャパン体制による IgG4 関連疾患の診断基準並びに  
診療指針の確立を目指す研究」

【研究代表者】

川野 充弘 金沢医科大学 血液免疫内科学

【研究分担者】

秋山 光浩 慶應義塾大学医学部 リウマチ・膠原病内科  
池浦 司 関西医科大学内科学第三講座  
石川 秀樹 京都府立医科大学大学院医学研究科  
井上 大 金沢大学附属病院 放射線科  
岩崎 栄典 慶應義塾大学医学部 消化器内科  
内田 一茂 高知大学 教育研究部医療学系臨床医学部門  
笠島 里美 金沢大学医薬保健研究域保健学系 病態検査学  
河内 泉 新潟大学大学院医歯学総合研究科  
菅野 敦 自治医科大学附属病院 消化器・肝臓内科  
児玉 裕三 神戸大学大学院医学研究科 内科学講座消化器内科学分野  
佐藤 啓 愛知医科大学病理診断学講座  
佐藤 康晴 岡山大学学術研究院保健学域 分子血液病理学  
妹尾 浩 京都大学医学研究科 消化器内科学講座  
高橋 裕樹 札幌医科大学医学部 免疫・リウマチ内科学  
高比良 雅之 金沢大学附属病院 眼科  
竹島 健 和歌山県立医科大学内科学第一講座  
田中 良哉 産業医科大学医学部第1内科学講座  
田中 篤 帝京大学医学部 内科学講座  
田ノ上 史郎 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 疫学・予防医学分野  
坪井 洋人 筑波大学医学医療系 膠原病リウマチアレルギー内科学  
仲瀬 裕志 札幌医科大学医学部消化器内科学講座  
中山田 真吾 産業医科大学医学部第1内科学講座  
能登原 憲司 倉敷中央病院病理診断科  
半田 知宏 京都大学大学院医学研究科 呼吸不全先進医療講座  
正宗 淳 東北大学大学院医学系研究科 消化器病態学分野  
松井 祥子 富山大学保健管理センター  
水島 伊知郎 金沢大学 腎臓・リウマチ膠原病内科  
森山 雅文 九州大学大学院歯学研究院 口腔顎顔面病態学講座  
山田 和徳 金沢医科大学 医学教育学  
山本 元久 東京大学医科学研究所 附属病院アレルギー免疫科

吉藤 元

京都大学 大学院医学研究科

【研究協力者】

赤水 尚史	和歌山県立医科大学医学部 第一内科
浅田 全範	大阪赤十字病院 消化器内科
安積 淳	神戸海星病院眼科
網谷 英介	東京大学医学部附属病院 循環器内科
伊佐山 浩通	順天堂大学大学院医学研究科消化器内科学
伊澤 淳	信州大学医学部保健学科
石坂 信和	社会福祉法人同愛記念病院健診センター
井戸 章雄	鹿児島大学(兼)鹿児島大学大学院医学総合研究科
糸井 隆夫	東京医科大学消化器内科
伊藤 栄作	新百合ヶ丘総合病院 血管外科
伊藤 鉄英	国際医療福祉大学 福岡山王病院 肝胆膵内科・神経内分泌腫瘍センター
伊藤 哲也	長野赤十字病院 消化器内科
乾 和郎	山下病院消化器内科
井上 嘉乃	産業医科大学医学部第1内科学講座
上野 貴雄	金沢大学附属病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科
上原 剛	信州大学医学部病態解析診断学
臼井 嘉彦	東京医科大学臨床医学系眼科学分野
乳原 善文	虎の門病院分院 腎センター内科
梅原 久範	市立長浜病院診療局
梅田 雅孝	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
梅村 武司	信州大学医学部内科学第二教室消化器内科
大島 浩一	国立病院機構岡山医療センター眼科
太田 正徳	信州大学医学部内科学第2
太田 優	慶應義塾大学医学部 眼科学教室
大原 弘隆	名古屋市立大学医学部附属西部医療センター
岡崎 和一	関西医科大学 香里病院
岡澤 成祐	富山大学附属病院 第一内科
小川 葉子	慶應義塾大学/新宿シティ眼科
小澤 真希子	松本歯科大学病院 内科
尾山 徳秀	長岡赤十字病院眼科/新潟大学医歯学総合病院眼科/うおぬま眼科
折口 智樹	長崎大学生命医科学域保健学系
笠島 史成	国立病院機構金沢医療センター 心臓血管外科
勝間田 敬弘	大阪医科薬科大学 医学部外科学講座胸部外科学教室
鎌田 研	近畿大学医学部消化器内科
神澤 輝実	地方独立行政法人東京都立病院機構 東京都立駒込病院

亀倉 隆太	札幌医科大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座
川 茂幸	松本歯科大学歯学部内科学
川上 純	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
川原 寛之	金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科
河邊 顕	国立病院機構小倉医療センター消化器内科
神田 真聡	札幌医科大学医学部免疫・リウマチ内科学
菊田 和宏	東北大学大学院医学系研究科消化器病態学
北川 和子	金沢医科大学眼科学教室
木下 学	旭川医科大学脳神経外科
木下 秀文	関西医科大学泌尿器外科学
木下 允	大阪大学神経内科
木村 理	山形大学医学部外科学第一講座
吉良 潤一	九州大学・国際医療福祉大学大学院
久保 智史	産業医科大学医学部分子標的治療内科学講座
窪田 賢輔	横浜市立大学附属病院内視鏡センター
栗田 裕介	横浜市立大学医学部肝胆膵消化器病学
黒瀬 望	独立行政法人国立病院機構金沢医療センター臨床検査科
洪 繁	慶応義塾大学医学部坂口記念システム医学講座
後藤 浩	東京医科大学臨床医学系眼科学分野
小松 雅宙	信州大学医学部附属病院 呼吸器・感染症・アレルギー内科
小森 隆弘	金沢大学附属病院放射線科
小山 貴	倉敷中央病院放射線診断科
近藤 悟	金沢大学附属病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科
佐伯 敬子	長岡赤十字病院内科
坂本 瑞樹	九州大学大学院歯学研究院 口腔顎顔面病態学講座
佐野 貴紀	東北大学大学院医学系研究科消化器病態学分野
澤 直樹	虎の門病院分院 腎センター内科
塩川 雅広	京都大学医学研究科消化器内科学講座
塩見 英之	兵庫医科大学消化器内科肝胆膵内科
下瀬川 徹	みやぎ県南中核病院企業団
嶋田 正吾	東京大学医学部附属病院 心臓外科
島津 章	社会医療法人誠光会 淡海医療センター 先進医療センター
清水 宏	新潟大学脳研究所病理学
清水 真弓	九州大学病院口腔画像診断科
鈴木 茂伸	国立がん研究センター中央病院眼腫瘍科
須原 正光	国際医療福祉大学三田病院血管外科
瀬戸口 京吾	地方独立行政法人東京都立病院機構 東京都立駒込病院膠原病科
曾我部 由香	三豊総合病院眼科

鷹取 元	金沢大学附属病院 内視鏡センター
高野 賢一	札幌医科大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座
高橋 正明	信州大学医学部附属病院放射線科
高橋 裕	奈良県立医科大学糖尿病・内分泌内科学講座
高山 敬子	東京女子医科大学消化器内科
高山 利夫	東京大学医学部附属病院血管外科
滝川 一	帝京大学医療技術学部
滝川 哲也	東北大学大学院医学系研究科消化器病態学分野
田妻 進	JR 広島病院
田中 啓一郎	福島県立医科大学
谷口 義典	高知大学医学部附属病院 第二内科/リウマチセンター
千葉 勉	関西電力病院
柘植 俊介	金沢大学附属病院 腎臓・リウマチ膠原病内科
辻 英貴	がん研究会有明病院眼科
辻 喜久	札幌医科大学総合診療医学講座
寺尾 知可史	理化学研究所生命医科学研究センターゲノム解析応用研究チーム
堂本 裕加子	日本医科大学付属病院病理診断科
土橋 章	香川大学医学部附属病院 膠原病・リウマチ内科
豊田 圭子	東京慈恵会医科大学附属病院第三病院 放射線部
内藤 格	名古屋市立大学医学部附属みどり市民病院 消化器内科
中沢 貴宏	名古屋市立大学消化器代謝内科
長澤 将	東北大学病院 腎臓・高血圧内科
中島 衡	医療法人相生会本部
中村 晃	信州大学
中村 誠司	九州大学大学院歯学研究院
中村 好一	自治医科大学
錦織 亜沙美	岡山大学学術研究院保健学域 分子血液病理学
西野 隆義	東京女子医科大学八千代医療センター内視鏡科
西原 永潤	医療法人神甲会隈病院
西村 義人	Department of Medicine, John A. Burns School of Medicine, University of Hawai'i
西村碧フィリーズ	岡山大学学術研究院保健学域 分子血液病理学
西山 進	倉敷成人病センター 診療部リウマチ科
野村 英樹	金沢大学附属病院総合診療科
長谷川 功	岡山大学病院 総合内科・総合診療科
濱岡 祥子	やわたメディカルセンター/金沢大学医薬保健研究域医学系眼科
濱野 英明	長野県立木曽病院
林 宏樹	藤田医科大学病院 腎臓内科
氷見 徹夫	札幌禎心会病院聴覚・めまい医療センター

平野 賢二	東京高輪病院消化器内科
平山 雅敏	慶應義塾大学医学部 眼科学教室
廣岡 芳樹	藤田医科大学 医学部医学科消化器内科学講座
廣川 満良	医療法人神甲会隈病院病理診断科
藤田 充	新座志木中央総合病院消化器内科
藤永 康成	信州大学医学部画像医学教室
藤森 尚	九州大学病院肝臓・膵臓・胆道内科
古川 徹	東北大学大学院医学系研究科病態病理学分野
蛇澤 晶	国立病院機構東京病院 臨床研究部
本谷 雅代	手稻溪仁会病院消化器内科
前原 隆	九州大学病院顎口腔外科
正木 康史	金沢医科大学医学部血液免疫内科学
柁木 喜晴	札幌医科大学医学部消化器内科学講座
増田 充弘	神戸大学大学院医学研究科消化器内科
松田 文彦	京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センター
松原 優里	獨協医科大学 公衆衛生学講座
松本 康	国立病院機構金沢医療センター 心臓血管外科
真鍋 徳子	自治医科大学総合医学第一講座放射線科
三木 幸雄	大阪公立大学大学院医学研究科放射線診断学・IVR 学
水野 伸匡	愛知県がんセンター中央病院消化器内科部
三森 経世	医療法人財団康生会 たけだ膠原病リウマチクリニック
三宅 隼人	京都府立医科大学 消化器内科
宮澤 正樹	金沢大学附属病院 消化器内科
三好 広尚	藤田医科大学ばんだね病院消化器内科
森景 則保	山口大学医学部附属病院
八木 邦公	金沢医科大学医学教育学講座・生活習慣病センター・ゲノム医療センター
安田 一朗	富山大学第三内科（消化器内科）
柳田 素子	京都大学医学研究科腎臓内科学
山口 泉	京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センター
山野 高弘	金沢医科大学 血液免疫内科学
山本 智支	藤田医科大学ばんだね病院消化器内科
山本 洋	信州大学医学部内科学第一教室
吉田 仁	昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門
早稲田 優子	福井大学医学系部門内科学(3)分野
渡邊 智裕	近畿大学医学部消化器内科
渡邊 貴之	飯山赤十字病院 消化器科

【抄録】

### <研究班のこれまでの成果と目的>

IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) は、高 IgG4 血症と臓器への IgG4 陽性形質細胞浸潤を特徴とする全身疾患である。代表的罹患臓器として膵臓、涙腺・唾液腺、後腹膜、腎臓があり、診断が遅れると膵炎による糖尿病や間質性腎炎による腎機能低下などの恒久的臓器障害に繋がり患者負担は著しい。

2009 年度の研究班は「疾患病名統一」と「包括診断基準策定」を実現し、次の研究班では臓器別 7 分科会を設置して多くの関連学会と連携した活動を行なった。その成果は包括基準を補うための臓器別診断基準に結実し、本疾患概念は一般臨床医の間に急速に普及し 2015 年度に難病指定された。その後、診断基準の検証と改訂を行い、患者レジストリを開始するとともに、専門外の医師が専門家への紹介を判断するための診療ガイドランス作成を進めてきた。

今回の研究班では、従来の臓器別分科会を 6 つに統合してスリム化し、臓器別分科会の横のつながりを促進するために分科会横断的な 1) レジストリ活用委員会、2) 診療ガイドランス作成委員会、3) 患者会支援委員会、4) 疾患活動性策定委員会、5) 診断基準検証・統合委員会を新設することにより、臓器間でバランスのとれた診断法と全ての臓器病変に共通して適応できる統一的な治療法を確立することを目的とした。

### <患者レジストリデータの集積と活用（患者レジストリ活用委員会）>

患者レジストリは現時点で 947 名まで登録された。このデータを活用するため、本委員会にて、優先的解析テーマを議論しながら、二次利用を目的としてデータを解析するシステムを構築した。最初の成果として、わが国における IgG4-RD の臨床像を明らかにする目的で、2019 年 12 月から 2024 年 2 月 16 日までに登録された 808 例を解析した。その結果、我が国での IgG4-RD の臓器別病変の頻度の実態や、それぞれの臓器の画像所見の特徴などが明らかになった。

### <診療ガイドランス・ガイドラインの作成（診療ガイドランス作成委員会）>

IgG4-RD では、治療薬は今のところ糖質コルチコイドしかなく、治療に関するエビデンスはほとんどないため、専門外の医師が診断・治療決定のために専門家への紹介を判断するための診療ガイドランス作成を進めてきた。2024 年 7 月に完成し、各関連学会にパブリックコメントを依頼し、最終版が確定した。

### <患者会活動推進と市民公開講座企画（患者会支援委員会）>

前研究班により、梅原久範班員を中心に患者会が組織され、2021 年 12 月に第一回 IgG4-RD 患者会 Web 会議が行われた。2024 年 3 月には、日本 IgG4 関連疾患学会に合わせて第二回 IgG4 関連疾患市民公開講座を行なった。更に、患者会のホームページの開設を支援し、日本 IgG4-RD 学会学術集会にあわせて市民公開講座を定期的に開催するシステムを確立した。2024 年 11 月 24 日には、第一回 Web 患者会総会を行った。

### <疾患活動性指標の検討と策定（疾患活動性策定委員会）>

それぞれの臓器別に、「0 点：病変がない（または消失）、1 点：病変は存在するが治療は不要、2 点：グルココルチコイドなどの治療が必要、3 点：緊急的な治療が必要」に重み付けして臓器別の点数を合計することにより、疾患活動性の指標とする新しい指標を作成した。今

後、国際的な指標である IgG4-RD responder index と比較しながら実臨床での有用性を検討する。

#### <診断基準の検証と改訂（診断基準検証・統合委員会）>

改訂包括診断基準 2020 と ACR/EULAR IgG4-RD 分類基準との比較検討を行い、臓器別診断基準の補助がなくてもより多くの症例が包括診断基準で診断できるようにするために、新しい包括診断基準の作成作業を行った。レジストリで登録された IgG4-RD 症例を用いて新基準の感度を検討し、臓器別分科会で集めた mimicker を用いて特異度の検討を行った（現在、検討作業中）。

厚生労働科学研究費補助金（腎疾患政策研究事業）  
「ライフスタイルに着目した慢性腎臓病（CKD）対策に資する研究」

【研究代表者】

中川 直樹 旭川医科大学 内科学講座 循環器・腎臓内科学分野

【研究分担者・研究協力者】

柏原 直樹 川崎医科大学  
岡田 浩一 埼玉医科大学 腎臓内科  
要 伸也 吉祥寺あさひ病院／杏林大学  
酒井 謙 東邦大学医学部 腎臓学講座  
猪阪 善隆 大阪大学大学院医学系研究科 腎臓内科学  
須賀 万智 東京慈恵会医科大学 環境保健医学講座  
福井 亮 東京慈恵会医科大学・腎臓・高血圧内科  
祖父江 理 香川大学医学部 循環器・腎臓・脳卒中内科学  
内田 明子 医療法人社団クレド・さとうクリニック  
石川 祐一 茨城キリスト教大学 生活科学部食物健康科学科  
高井 奈美 名古屋大学医学部附属病院  
水野 智博 藤田医科大学医学部 薬物治療情報学

【抄録】

本邦の腎疾患対策をさらに推進するために、2018年7月「腎疾患対策検討会報告書～腎疾患対策の更なる推進を目指して～」が、全国自治体、関係団体に広く発出された。同報告書には「CKD患者（透析患者及び腎移植患者を含む）のQOLの維持向上を図る」ことを一つの目標としているが、その達成のためには、治療と仕事の両立支援（以下「両立支援」という）も重要である。「働き方改革」の実行計画の中で「病気の治療と仕事の両立」が柱となっているが、厚生労働省が公表している「事業場における治療と仕事の両立支援のためのガイドライン」及び「企業・医療機関連携マニュアル」には、CKD患者（透析患者及び腎移植患者を含む）に関する留意事項は含まれていない。

勤労世代におけるCKD重症化や透析導入及び腎移植による透析離脱は、患者本人に加えて家族の生活、また社会的生産にも影響を及ぼすため、本研究では特に労働に及ぼす影響について着目し、多職種連携や二人主治医制（かかりつけ医等と腎臓専門医療機関等の担当医間の連携診療体制）の下、事業場とも連携することにより患者が主体的に継続できる効果的なCKD対策の立案、両立支援にあたっての留意事項などを示した企業・医療機関連携マニュアル及び患者向け治療と仕事の両立お役立ちノートの作成を目指す。

それぞれの研究計画を遂行するため、具体的には以下に取り組む。

1. 勤労世代の生活・就労等の実態調査



CKD 患者（透析患者及び腎移植患者を含む）の疾患やその治療が就労に及ぼす影響の現状、通院状況、治療内容などをアンケート調査する。アンケートの内容は、班会議において分担者で討議して決定する。過去の就労に関する実態調査を検索し、課題を抽出する。これらの情報を活用し、マニュアル作成や療養指導の改善に役立てる。

CKD 患者への就労に関する文献調査・アンケート調査では、血液透析患者の就労実態調査では、生産年齢人口で 37.5%、全体で 66.1%が就労しておらず、腎移植患者の実態調査では、回答者の 59%が就労していなかった。CKD 患者向けの就労支援資材では、保存期 CKD 患者向けの情報が不足していることが明らかとなった。

## 2. 企業・医療機関向けの治療と仕事の両立支援のためのマニュアルの作成

CKD 患者（透析患者及び腎移植患者を含む）の特性、治療と就労の両立支援に当たっての留意事項を明示し、CKD 患者の両立支援手法の確立により、企業や医療機関が「主治医と産業医の連携」を含めた取り組みを具体的に例示することで、CKD 患者の就労支援に繋がる企業・医療機関との連携を促進し、CKD 重症化予防にも貢献することを目指す。

## 3. 患者・家族向けの治療と仕事の両立お役立ちノート作成

本研究で作成する「治療と仕事の両立お役立ちノート」は、保存期 CKD 患者においては適切な管理により CKD ステージの進行を遅らせ、なるべく長い間、社会参加が可能な状態を維持し、透析患者・腎移植患者の社会参加を可能にするツールとして活用され、CKD 患者（透析患者及び腎移植患者を含む）の就労者数増加や復職率向上に寄与することを目指す。

研究の実施経過：CKD 患者の就労に関する実態調査を行い、治療と仕事の両立に関する手引き作成のための課題を抽出した。CKD の基礎知識と両立支援の留意事項をまとめ、具体例を提示し、復職・新規就労に有用な制度を取りまとめ方針について議論し、企業・医療機関連携マニュアルの作成を進めている。このマニュアルが活用されることにより、CKD 患者（透析患者及び腎移植患者を含む）の就労支援に繋がり、就労者数増加や復職率向上に寄与することを期待する。

厚生労働科学研究費補助金（腎疾患政策研究事業）  
「慢性腎臓病 (CKD) 患者に特有の健康課題に適合した多職種連携による  
生活・食事指導等の実証研究」

【研究代表者】

要 伸也 吉祥寺あさひ病院／杏林大学

【研究分担者】

柏原 直樹 川崎医科大学腎臓・高血圧内科学  
岡田 浩一 埼玉医科大学医学部  
猪阪 善隆 大阪大学大学院医学系研究科  
阿部 雅紀 日本大学腎臓高血圧内分泌内科学分野  
金崎 啓造 島根大学内科学講座（内科学第一）  
内田 明子 クレドさとうクリニック/千葉県看護協会  
石川 祐一 茨城キリスト教大学生生活科学部食物健康科学科  
竹内 裕紀 東京医科大学薬剤部

【研究協力者】

櫻田 勉 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科  
今村 吉彦 日産玉川病院透析センター  
八田 告 八田医院

【抄録】

（研究目的）

CKD の重症化予防の基本は生活習慣の適正化と治療目標の遵守であるが、目標の達成には医師とメディカルスタッフの多職種連携が必須となる。しかしながら、多職種連携の有効性や具体的にどのような療養指導が有用かは不明のままである。本研究の目的は、前研究班（2020～2022 年度）で得られた多職種介入実証研究の成果（Abe M, et al. Clin Exp Nephrol 2023; Front Endocrinol 2023, Kidney Res Clin Pract 2023）等をふまえて、多職種連携における効果的な介入方法・対象を明らかにし、標準的な教育プログラムを開発・普及することである。

（研究内容と進捗状況）

具体的な全体計画と進捗状況は以下の通りである。

- 1) 多職種連携のエビデンス構築の継続・発展：昨年度より本研究班及び多施設研究 WG にて追加解析・追加調査の検討を進め、本年度より追加解析を開始している。具体的には、収集データをもとに、①どのような患者群に有効であったか？（介入時の尿蛋白量、介入前の  $\Delta eGFR$  と効果との関連）、②介入後早期に効果を予測する因子はない

か？（介入後早期の尿蛋白減少度と腎機能改善度、尿蛋白減少以外の介在因子の検討）、③施設による効果の違いと関連因子、③経済効果、④その他（教育入院と外来指導との比較、CKD 重症度分類オレンジゾーンの患者に対する効果（とくに G3bA1）、などの解析が進行中である。さらに、追加調査として、①血圧, UA, LDL-C などの項目を収集し、遵守率との関係を明らかにする、②多職種介入の長期効果を明らかにする、ことを計画しており、そのための準備を進めている。

- 2) 多職種による教育プログラムの開発と普及： 多施設研究の参加施設より多職種介入の方法・資材を収集した。今後は、教育プログラム作成WGにて、有効な介入方法を分析し、1) の追加解析・追加調査で得られた結果も反映しつつ、効果的な教育プログラムを作成し、来年度中に多職種教育に関する標準化プログラムを開発することを目指す。
- 3) 最終的には、1) 2) の成果を踏まえて、前研究班で作成した「多職種連携マニュアル」の改訂を目指すとともに、ホームページ等でこれらの普及を図り、課題解決のための戦略案を作成してゆく予定である。

日本医療研究開発機構 ムーンショット型研究開発事業  
「病院を家庭に、家庭で炎症コントロール」

**【研究代表者】**

南学 正臣 東京大学大学院医学系研究科 腎臓・内分泌内科

**【研究分担者・研究協力者】**

平川 陽亮 東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科

三村 維真理 東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科

西 裕志 東京大学大学院医学系研究科 腎臓・内分泌内科

他

**【抄録】**

**【目的】**

誰でもどこでも必要な医療を受けることができる社会を実現するためには、国民の健康寿命に対する脅威の中心である生活習慣病の発症原因を炎症と捉え、その予防・制御を医学+エンジニアリング(センシング技術、情報処理技術)によって可能とし、「病院を家庭に、家庭で炎症コントロール」が可能となるメディカルネットワークを構築することが必要である。従来、炎症は、望ましくない病的な状態を表すものと捉えられてきた。しかし本来、急性炎症は生体にとって不可欠な防御反応であり、生体が正常な状態ならば、原因が取り除かれれば炎症は抑制される。本研究では、睡眠・食事・運動・ストレスといった日々の生命活動に対する生体反応として炎症を位置づけ、生体を防御する急性炎症や生体に良い効果を与える運動などの「制御された炎症」と、慢性炎症に代表される「制御されていない炎症」の2方向からなるという新しい捉え方に基づいて、炎症の学術的な理解を再構築する。炎症を制御する手段としては、電気刺激デバイス、磁気刺激デバイスや運動模倣薬による「制御された炎症」の惹起法を開発し、運動の機会を確保できない「運動弱者」も含めた全ての国民がソリューションを享受できる社会の実現を目指し併せて炎症マーカーとなる体ガスの探索と同定においては、腎不全患者の皮膚ガス・尿臭測定、肥満/運動モデルマウスの血中ガス、筋サルコペニアモデルラットの呼気ガス、心不全患者の皮膚ガスの Metabolome 解析を行い新たな診断方法を確立する。

**【方法】**

運動は筋収縮にトリガーされた炎症制御媒介分子の放出・吸収であると捉え、身体機能に制約を受けず、運動と等価な効果を得られる技術を開発することを目指す。特に電氣的・磁氣的技術に注目し、末梢への刺激によって運動を模擬し、炎症の制御が可能であることを示す。物理刺激は時間的・空間的な制御性が高い特徴を有する一方で、電氣的・磁氣的刺激と炎症との関係は未解明の部分が多い研究領域であるため、細胞や動物を対象とした基礎研究から開始し、ヒトへの応用も見据えたデバイスの研究開発へつなげる。刺激による運動の模擬と炎症の制御に関する基礎検討として、不動化によってサルコペニアに陥ったラット後肢に連日の電氣的・磁氣的刺激を与え、それが筋肉の量や質を変化させる可能性とその作用機序を明らかにする。

## 【結果】

電氣的・磁氣的な刺激によって炎症を制御する技術の原理実証を行い、動物実験の評価系を構築し、初期結果を蓄積した。ラットの後肢の不働化によってサルコペニアが生じるモデルを対象として、まずはこれらの動物で下肢の筋重量が減少することを確認した。磁気刺激を与えて運動を模擬し、骨格筋の重量や形態、筋力を評価したところ、刺激によって筋萎縮が軽減されることを示唆する結果が得られた。骨格筋サンプルからメタボローム解析を行ったところ、筋萎縮が誘導されるとグルタチオン代謝が低下するとともに、磁気刺激により筋萎縮が抑制されるとプリン代謝が亢進する可能性を示す結果が得られた。また、動物の呼気ガスを採取し、ガスクロマトグラフィ質量分析によって成分を分析したところ、特にアセトンの濃度が筋萎縮によって減少し、磁気刺激を与えると増加する傾向が示された。この結果から、アセトンは制御された炎症を特徴づけるガス成分の候補の一つになり得るとの結果を得た一方、体ガス測定と疾患のモニタリングから尿毒症に関して高感度で p-クレゾール等に対して、センサ応答が確認され新たな診断の可能性が示された。

日本医療研究開発機構 ムーンショット型研究開発事業  
「ミトコンドリア先制医療」

【研究代表者】

阿部 高明 東北大学大学院医工学研究科・医学系研究科

【抄録】

ミトコンドリアは生体の細胞内エネルギー産生の90%以上を担いその機能異常はATPの減少により様々な病態を引き起こす。ミトコンドリア病と聞くと小児に好発する疾患

(MELAS、Leigh脳症など)を思い浮かべるが(狭義のミトコンドリア病)、難聴、ALS、アルツハイマー病、パーキンソン病、うつ病、過敏性腸症候群、癌、腎疾患などでもミトコンドリアの異常が報告されている。これらの疾患は一義的には病因遺伝子や酵素異常がその本態であるが、病態の進展の過程でミトコンドリアの機能異常が関与していると考えられ、ミトコンドリア機能の改善が病勢の予後に影響する可能性が示唆される(広義のミトコンドリア病)。従って低下したミトコンドリア機能を回復させることこそがQOLを維持した健康寿命をもたらす“セントラルドグマ”である。しかしミトコンドリア機能の低下を早期に診断しどのように治療するかという点は未だ解決されていない。その理由としてミトコンドリア機能低下の原因の多様性、診断の困難性、決定的治療薬の不在などが挙げられる。

本研究では

1. 癌患者(450人)、うつ病(150人)、過敏性腸症候群(150人)、ミトコンドリア病(50人)、ALS(30人)患者、東北大学病院腎臓高血圧内科外来患者(150人)由来の呼気、血液、尿、糞便のメタボローム解析、糞便メタゲノム解析、血中ミトコンドリア解析、全ゲノム解析を統合して疾患とミトコンドリアの関連を解明する“ミトオミックス”、
2. ミトコンドリア治療薬・食品・リハビリの開発、
3. ミトコンドリアセンサー開発

の3つの柱から構成されており、小児のミトコンドリア病だけでなく多く疾患の中にミトコンドリア機能異常が存在する事を確認し、新たな疾患概念を確立するとともにその治療戦略をたてる“ミトコンドリア先制医療”を日本から世界に創出することを目的としている。本年度は東北大学病院等から既に738名の患者がリクルートされ、これらの患者から提供された各種検体を用いてマルチオミックス解析実施、それぞれの疾患において特徴のある代謝物や腸内細菌を見出した。疾患とマルチオミックスデータの関係について検討を進めるためにマルチオミックスデータと臨床データを東北メディカルメガバンク統合臨床データベースに格納した。成果を社会実装するためのPersonal Health Record (PHR)アプリケーションの開発をしている。

また申請者はATP産生を促進する新規合成インドール化合物MA-5を見だし、ミトコンドリア病細胞の生存率を改善し、細胞内ATPを増加する一方で酸化ストレスは減少すること、ミトコンドリア病モデルマウスでも短命なマウスの寿命延長効果を示した。MA-5はミトコンドリアの蛋白質に結合してATP産生を増加させる全く新しい機序による治療薬であ

り、現在 8 件(5 ヶ国各国移行終了)の特許と 3 件の出願が完了した。MA-5 は 90 名のミトコンドリア病患者細胞の 95%に有効であり、ミトコンドリア病マーカーGDF-15 がその効果判定に有用である。MA-5 はこれまでに AMED の支援で GMP レベル化合物を合成し、各種薬理試験、動態試験がなされ、First in Human 試験 (FIH 試験) の実施に向けた非臨床安全性試験 (GLP) が終了し、AMED ムーンショットプログラムの支援によって昭和大学臨床薬理研究所でミトコンドリア病治療薬 MA-5 の医師主導第 I 相試験—健康成人を対象とした MA-5 を単回投与及び反復投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を検討—を実施・完了した。MA-5 の第 II 相試験については当初 AMED ムーンショットプログラムのほか AMED 臨床研究・治験推進研究事業 (2024 年度~2026 年度の 3 年間) の追加支援を受け、既に PMDA 事前面談が終了した。2024 年秋に行われる対面助言では非臨床試験の評価並びに第 II 相試験の対象疾患と試験デザインをすりあわせ、2025 年からの臨床試験開始を予定している。

センサー開発においては異なる原理によるミトコンドリアマーカーの測定系開発を行い、人工尿を用いた検討が完了した。現在実際のヒト尿を用いた検討を進めている。また尿の濃度補正をするセンサーを開発した。さらに磁気ナノ粒子を用いて口腔内微生物測定に十分な感度を持つ原理検証機を開発した。

本研究はミトコンドリアを制御して単にミトコンドリア病の治療薬を目指すのみならず、フレイルを抑制し健康寿命の延長を測るとともにミトコンドリア機能異常によって引き起こされる加齢、CKD、糖尿病、心臓病、神経変性疾患、がんなどに対し“医学的”に介入して医療を提供するとともにミトコンドリア医療の学問体系の構築を目指す。

日本医療研究開発機構 予防・健康づくりの社会実装に向けた研究開発基盤整備事業  
(ヘルスケア社会実装基盤整備事業)

「慢性腎臓病の発症・進展に関するヘルスケアサービスや  
デジタル技術介入の提言に資するエビデンスの構築」

【研究開発代表者】

猪阪 善隆 大阪大学大学院医学研究科 腎臓内科学

【研究開発分担者】

柏原 直樹 川崎医科大学 腎臓・高血圧内科学  
南学 正臣 東京大学 医学部附属病院  
岡田 浩一 埼玉医科大学 医学部  
丸山 彰一 名古屋大学 大学院医学系研究科  
中島 直樹 九州大学 メディカル・インフォメーションセンター  
脇 嘉代 東京大学 医学部附属病院 企画情報運営部  
山本 陵平 大阪大学 キャンパスライフ健康支援・相談センター  
坂口 悠介 大阪大学 大学院医学系研究科  
神田 英一郎 川崎医科大学 医学部

【抄録】

糖尿病・高血圧患者の行動変容を促すことにより、非CKD患者のCKD発症予防、あるいはCKD合併患者のCKD進展予防というアウトカム改善が期待できる非薬物療法の介入手法に関するエビデンスを調査・整理し、その結果に基づいて日本腎臓学会による指針を提案する。糖尿病患者や高血圧患者のうち、非CKD患者のCKD発症予防、あるいはCKD合併患者のCKD進展予防というアウトカム改善が期待できる、身体活動や運動、喫煙やアルコール、睡眠などのライフスタイル、食事療法、体重管理などの非薬物療法から重要臨床課題を選定する。さらに、それら重要臨床課題を担当するリーダー、サブリーダーを選定し、彼らとともにそれぞれの重要臨床課題についてCQを選定する。選定されたCQについて、PICOを作成し、それぞれのPICOに対して検索式を決定し、システマティックレビュー論文、RCT、non-RCT、観察研究の順に検索を進めた。システマティックレビューをまとめ、非薬物療法に関する指針のなかで、ヘルスケアサービスやデジタル技術を用いた非薬物療法について提案を行う。



日本医療研究開発機構 革新的先端研究開発支援事業 (AMED-CREST、PRIME)  
研究開発領域「生体組織の適応・修復機構の時空間的解析による  
生命現象の理解と医療技術シーズの創出」 (AMED-CREST)  
「腎臓病において組織障害と修復を制御する微小環境の解明と医学応用」

【研究代表者】

柳田 素子 京都大学医学研究科腎臓内科学、京都大学ヒト生物学高等研究拠点

【研究分担者・研究協力者】

菅波 孝祥 名古屋大学環境医学研究所分子代謝医学分野免疫代謝学

榎本 篤 名古屋大学大学院医学研究科総合医学専攻腫瘍病理学

杉浦 悠毅 京都大学大学院医学研究科附属がん免疫総合研究センターマルチオミクスプラットフォーム

村川 泰裕 理化学研究所生命医科学研究センター、京都大学ヒト生物学高等研究拠点

【抄録】

腎臓の障害と修復の詳細な制御機構は未解明である。腎障害の主座である近位尿細管とそれをとりまく細胞間相互作用がユニークな「微小環境」を形成することで、組織リモデリングが制御される。本提案では、この「微小環境」に焦点をあてて、腎臓の障害修復を司る細胞動態と分子機構を解明し、腎臓病の診断・治療の基盤知識を得ることを目標としている。

高齢個体では急性腎障害の慢性期に、ケモカイン産生性線維芽細胞のもとにリンパ球が集簇し、三次リンパ組織と呼ばれる異所性リンパ組織を形成することを研究代表者は以前報告した (佐藤 JCI Insight 2016)。本課題では、三次リンパ組織の客観的な評価法であるステージ分類を確立し、そのステージがヒトでも腎障害度を反映することを見出した (佐藤 Kidney Int 2020)。加えて、拒絶のない移植腎でも高率に三次リンパ組織が形成され、進行し三次リンパ組織の存在が腎予後不良因子であることを見出した (李、佐藤 J Am Soc Nephrol 2022)。さらに、加齢に伴い増加する老化関連 T 細胞と老化関連 B 細胞 (ABC) が腎三次リンパ組織内部に蓄積し、CD153-CD30 経路を介して相互作用することで、三次リンパ組織の形成を促進し、腎予後を増悪させることを見出した (佐藤 J Clin Invest 2022)。ヒトでも CD153 発現 T 細胞や CD30 発現 ABC が確認されたことから、CD153-CD30 経路を標的とした高齢者の腎臓病の治療開発が期待される。さらに、本年度、三次リンパ組織を有する高齢障害腎のシングルセル解析を行い、三次リンパ組織内部で過剰に産生される炎症性サイトカインが近位尿細管上皮細胞や線維芽細胞などの腎実質細胞の炎症形質を増悪させ、腎修復を妨げるという三次リンパ組織の腎障害メカニズムを報告した (好川 J Am Soc Nephrol 2023)。

一方で、急性腎障害の急性期には、死細胞センサーの Mincle を発現するマクロファージが壊死尿細管を取り囲み、Crown-like structure (CLS) という微小環境を形成することで、腎障害の慢性化に寄与することを班内の菅波らが明らかにしている (J Exp Med 2020)。

我々は、生体内の細胞内 ATP 濃度を 1 細胞レベルで可視化する **Ateam** マウスを確立しており、急性腎障害におけるエネルギー動態の可視化に成功している（山本 *J Am Soc Nephrol* 2020）。また、本年、同マウスの **slice culture** 系を立ち上げ、腎臓の全域の ATP 濃度可視化を可能にした（山本 *Kidney Int* 2023）。今後、腎臓内の微小環境におけるエネルギー動態が適応と修復に果たす役割についても明らかにしていく予定である。

さらに、線維芽細胞の亜集団が繰り返しエリスロポエチン産生を担うこと、腎臓病の過程で **myofibroblast** へと形質転換するとエリスロポエチン産生能を失うが、腎修復に伴い、エリスロポエチン産生能が回復することを見出した（金子 *Kidney Int* 2022）。さらに班内の榎本らは **Meflin** 陽性線維芽細胞が線維化抑制作用をもつ亜集団であることを見出し、報告している（*Sci Rep* 2022）。このように本課題では線維芽細胞においても様々な亜集団が見いだされた。

本課題では、今後も、腎臓病における微小環境の形成メカニズムと、その微小環境が腎臓の障害・修復に与える影響について解析を進めることで、ヒト腎臓病の理解につなげることを目指す。

末筆になるが、本課題にご支援いただいている AMED の皆様、いつもご指導いただいている吉村昭彦先生、横溝岳彦先生に心より御礼申し上げます。

厚生労働行政推進調査事業費補助金（腎疾患政策研究事業）  
「データベースを活用した慢性腎臓病（CKD）の診療実態把握と  
最適化を目的とした体制構築」

【研究代表者】

柏原 直樹 川崎医科大学

【研究分担者・研究協力者】

岡田 浩一 埼玉医科大学 腎臓内科  
猪阪 善隆 大阪大学大学院医学系研究科 腎臓内科学  
伊藤 孝史 帝京大学ちば総合医療センター 第三内科学講座  
中川 直樹 旭川医科大学 内科学講座 循環器・腎臓内科学分野  
矢野 裕一朗 順天堂大学医学部 総合診療科学講座  
福岡 真悟 広島大学大学院医系科学研究科 疫学・疾病制御学

【抄録】

<背景>

生活習慣病の増加、高齢化を背景に慢性腎臓病 CKD が増加（1300-1400 万人）している。CKD は末期腎不全のみならず心血管病の危険因子でもあり、国民の健康寿命を毀損する重大な病態である。

2018 年、厚生労働省内に腎疾患対策検討会が構築され報告書が発出された。全体目標として、「CKD を早期に発見・診断し、良質で適切な治療を早期から実施・継続することにより、CKD 重症化予防を徹底するとともに、CKD 患者（透析患者及び腎移植患者を含む）の QOL の維持向上を図る」とされ、KPI として 2028 年までに、年間新規透析導入患者数を 35,000 人以下に減少させる、が設定された。2023 年、中間評価が実施された。5 年で新規透析導入患者数が 5%以上減少を達成した都道府県数は 12 道県あった。年齢階級別新規透析導入率は、80 歳代～男性では増加しているものの、男女ともに若い世代（～70 歳代）で減少し、新規透析導入患者の平均年齢は、年々高くなる傾向が見られた。CKD 重症化抑制に一定の成果があることが判明した。しかしながら、日本全国における 新規透析導入患者数は 40,511 人（2021 年）であり、現時点では KPI の 35,000 人は達成できていない。「透析導入患者数は人口構造の変化の影響を受けることを踏まえ、性・年齢階級別の人口の変化の影響を調整した予測透析導入患者数との比較や年齢階級別での透析導入率の変化を指標とした評価を行う」とされた。

<目的>

腎疾患対策を有効に進めていくためには、CKD の実態、診療実態に関する詳細なデータ収集及びその経時的解析を行い、進捗を管理し、その都度課題を抽出・解決できる仕組みを構

築する必要がある。現状では、全国状況を俯瞰し、評価できる包括的なデータベース及び運用システムは構築されていない。

そこで本研究では、

- 1) 日本における CKD の実態・診療実態に関する既存のデータベース等を整備、拡充する。研究目的に最適なデータベースを選定する。
- 2) 選定したデータベースを用いて CKD の実態・診療実態を解析する。
- 3) ガイドラインの遵守率及び遵守することで予後が改善されるかを検証可能なシステムを構築し、さらなるエビデンスも構築できる継続的・円環的な系とする。
- 4) 解析結果を広く開示し、関係者・国民が共有できるシステムを構築する。
- 5) データベースの持続的な運用及び利活用が可能となるシステムを構築する。
- 6) 検討会で設定した全体目標、個別目標をアウトカムとして、効果を測定するための指標を策定し、図式化したロジックモデルを構築する。
- 7) 次期腎疾患対策検討会における CKD 対策の政策立案で活用可能な資料を準備する。

以上によって CKD の実態・診療実態の“見える化”が可能となり、CKD 対策の政策立案、次期腎疾患検討会で活用可能な資料を準備する。診療の質の向上と腎臓病重症化抑制に貢献することを目標とする。

腎疾患に関する複数の全国的データベースが構築されている。CKD に関しては J-CKD-DB、腎生検患者情報については J-RBR が代表的である。前者は電子カルテ情報から直接生成される DB であり、情報の正確性、粒度は極めて高く、収集が容易であるため現場への負荷は小さい。一方でカルテ上のテキスト（病歴、症状等）情報が収集できない、大学病院に限定されている、等の課題がある。

J-RBR (Japan Renal Biopsy Registry) は全国の腎生検データを収集する DB であり、全生検例の約 20% が収集されている。毎年新規に 4,500 例以上が登録され、総登録数は 63,000 例を超え、世界的に見ても最大規模の腎生検データベースである。しかしながら、精緻な臨床データが付随しておらず、活用用途は限定される。

全国規模の大規模な診療 DB として NDB (National Data Base) が構築された。大規模かつ網羅的な DB である。しかしながら、取得可能な検査値の種類は限定され、やはり用途は限定的である。

これらの既存の国内大規模データの特徴、限界を理解し、解析目的に応じたデータベースを選定し、本邦の CKD 及び CKD 診療実態を精緻に解析する。ガイドラインが推奨する良質な診療、標準治療の遵守率、均霑化率を評価する方法論も確立し、診療の質の向上を目標とする。また、データベースの持続的な運用、拡充及び利活用が可能となるシステムの構築も目指す。PDCA サイクルを回し、持続的かつ円環的に CKD 診療実態把握、診療の質向上が可能となるシステムを構築する。

日本医療研究開発機構 腎疾患実用化研究事業  
腎疾患に対する独自の病態解明研究  
「腎臓オルガノイドを用いた腎線維化修飾遺伝子の探索」

【研究代表者】

須佐 紘一郎 東京科学大学 大学院医歯学総合研究科 腎臓内科学分野

【研究分担者・研究協力者】

森 崇寧 東京科学大学病院 血液浄化療法部  
内田 信一 東京科学大学 大学院医歯学総合研究科 腎臓内科学分野  
蘇原 映誠 東京科学大学 大学院医歯学総合研究科 腎臓内科学分野  
菊池 寛昭 東京科学大学病院 血液浄化療法部  
鈴木 健文 東京科学大学 大学院医歯学総合研究科 腎臓内科学分野

【抄録】

慢性腎臓病(CKD)には、共通現象として間質線維化等の尿細管間質病変があり、線維化は良い治療標的と考えられるが、その機序は十分に解明されているとは言い難い。NPHP1等の遺伝子変異により尿細管間質病変を呈する遺伝性腎疾患に着目すると、同一遺伝子異常を有しながら重症度の個人差が大きいことから、線維化の重症度に影響する修飾遺伝子(modifier gene)が存在している可能性がある。そのような修飾遺伝子が遺伝性でない一般的なCKDにおいても増悪因子として働いていることも考えられるが、既存の動物モデルや培養細胞系はスクリーニングに不向きであり、探索が困難であった。そこで本研究では腎臓オルガノイドを利用し、このような修飾遺伝子の同定を目指した。

まず、目的の修飾遺伝子を探索するためのスクリーニング系の構築を行った。線維化領域を可視化するための fibronectin/ $\alpha$ -SMA/COL1A1 プロモーターで蛍光発色するレポーターを作製した。また、線維化を容易に起こすような腎臓オルガノイドのモデルとして、上記の通り線維化を特徴とする遺伝子性腎疾患の原因遺伝子である NPHP1 を CRISPR-Cas9 システムにより改変した iPS 細胞も作製した。この NPHP1 改変 iPS 細胞や前述の線維化レポーターを利用して腎臓オルガノイドを作製し、線維化を亢進させるような修飾遺伝子を探索するスクリーニングを試みた。さらに、並行して NPHP1 改変動物モデルの解析から得られた候補遺伝子の線維化への関与についても検討を行った。

この進展の途上で、NPHP1 と複数の線維化シグナルとの関連可能性が明らかとなった。次に、それらが真の線維化増悪に関わる因子であるのかの検証を行った。さらに、このオルガノイドモデルを用いた検討で、この線維化を軽減させる効果を持つ治療薬候補も浮上した。また、NPHP1 と AMPK が結合することを発見し、NPHP1 が関与する線維化は AMPK を介するのではないかと仮説を立て、AMPK・ULK1 シグナルの解析を進めた。このシグナルの異常が腎線維化を増悪させることを示すデータも得ているため、このシグナルの構成分子である ULK1 が治療標的になり得ると考え、この視点による腎線維化治療のアプローチにつ

いても検討を行った。

今後、これら一連の研究をさらに発展させて、CKD の新たな治療法の開発に結び付けることを最終的な目標としたい。

日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業

希少難治性疾患の克服に結びつく病態解明研究分野

「IgA 腎症ワクチン開発を目指した IgA 自己抗体の産生機構の解明

-高深度メタゲノムデータを用いた常在細菌とメサングウム自己抗原との分子模倣の探索-

【研究代表者】

鈴木 祐介 順天堂大学 大学院医学研究科腎臓内科学

【研究分担者・研究協力者】

鈴木 仁 順天堂大学 大学院医学研究科腎臓内科学（医学部附属浦安病院）  
二瓶 義人 順天堂大学 医学部内科学教室・腎臓内科学講座  
岩崎 裕幸 順天堂大学 大学院医学研究科腎臓内科学  
青木 良輔 順天堂大学 大学院医学研究科腎臓内科学  
荻原 慶 順天堂大学 大学院医学研究科腎臓内科学  
濱口 翔 順天堂大学 大学院医学研究科腎臓内科学  
（兼）理化学研究所・生命医科学研究センター  
森 一祥 順天堂大学 大学院医学研究科腎臓内科学  
林崎 良英 株式会社ダナフォーム・順天堂大学 革新的医療技術開発研究センター  
須田 互 理化学研究所・生命医科学研究センター  
増岡 弘晃 理化学研究所・生命医科学研究センター  
緒方 勇亮 理化学研究所・生命医科学研究センター  
黒川 李奈 理化学研究所・生命医科学研究センター  
進藤 智絵 理化学研究所・生命医科学研究センター  
甲斐田 薫 理化学研究所・生命医科学研究センター  
田野倉 真紀 理化学研究所・生命医科学研究センター  
高木 美沙 理化学研究所・生命医科学研究センター  
北村 大介 東京理科大学 研究推進機構生命医科学研究所

【抄録】

IgA 腎症は、腎糸球体メサングウム領域への IgA 沈着をもって定義される、世界で最も頻度の高い原発性糸球体腎炎である。詳細な病態が不明であり、病態に基づく根治治療法が確立されず、本邦では指定難病に選定されている。現在でも本症を原因とした末期腎不全患者はあとをたたず、1兆4000億円を超える本邦年間透析医療費に甚大な影響を与えている。

本症で腎に沈着する IgA は、そのヒンジ部 O 結合型糖鎖に修飾異常を呈した IgA1 (galactose deficient IgA1: Gd-IgA1) であることが知られており、Gd-IgA1 は、患者血清でも増加していることから、長年腎炎惹起の主軸と考えられてきた。しかしながら近年、健常者血清にも、Gd-IgA1 が増加することが判明し、血清 Gd-IgA1 の増加のみでは腎炎の発症・進展を十分説明できないことが明らかになった。そこで我々は、Gd-IgA1 自体にさらなる質的変化が起こるこ

とが、病態の進展・慢性化の必要条件であると考え、これについて検討した。結果、メサンギウム細胞表面に発現する  $\beta 2$  スペクトリン及び CBX3 を標的自己抗原とした IgA 型の自己抗体 (抗メサンギウム IgA 抗体) が患者血清中に高頻度に検出されることを明らかにした。モデルマウスを用いた先行研究から、抗メサンギウム IgA 抗体は、口腔内細菌により、分子模倣機序を介して産生される可能性が示唆された。そこで我々は、「抗メサンギウム IgA 抗体を誘導する口腔内細菌を標的としたワクチン」という IgA 腎症の画期的治療法の開発を着想した。本研究の目的は、IgA 腎症ワクチン開発の礎を構築することにある。ゲノム生物学との異分野融合研究により、IgA 腎症患者における自己抗体誘導口腔内細菌を高深度メタゲノム解析により同定し、細菌とメサンギウム自己抗原との免疫交差が、本症の自己抗体産生機序であることを証明する。その成果は、既存の IgA 腎症診断・診療にパラダイムシフトを起こすことが期待される。

### 【進捗】

メサンギウム抗原と分子模倣を生じさせる口腔内細菌を同定するために、メサンギウム細胞を認識するリコンビナント抗体を IgA 腎症患者の扁桃 B 細胞より樹立することを計画した。慢性扁桃炎患者及び IgA 腎症患者の扁桃より、約 1000 個の IgA 陽性形質細胞を 1 細胞ずつ単離し、これらの重鎖・軽鎖の可変領域のシーケンスを行った。この情報を元に、約 170 のリコンビナント抗体を作成した。メサンギウム細胞を用いた cell based ELISA、Western blot、蛍光免疫染色の結果、これらのリコンビナント抗体のうち、4 クローンが (いずれも IgA 腎症患者由来)、メサンギウム細胞を認識することが明らかになった。この中で clone #9 は、CBX3 を認識することが判明した。Clone #9 は、CBX3 以外の自己抗原を認識しなかった。Clone #9 の可変領域には、多くの体細胞超変異 (SHM) が蓄積していたが、SHM を持たない同可変領域をもつ抗体を作成したところ、CBX3 への結合性が減弱したことから、clone#9 は SHM により抗原特異性を獲得していることが示唆された。バクテリアフローサイトメトリーの結果、clone#9 は、IgA 腎症患者の口腔内細菌に結合した。このことから、メサンギウム抗原と患者口腔内細菌が交差反応性 (分子模倣) を示すことが直接的に示された。今後、全ゲノムシーケンスを行い、この口腔内細菌を同定する。



## 日本医療研究開発機構 腎疾患実用化研究事業

### 「ヒト腎臓病における3次リンパ組織の役割の解明と治療介入対象としての蓋然性の検討」

#### 【研究代表者】

柳田 素子 京都大学医学研究科腎臓内科学、京都大学ヒト生物学高等研究拠点

#### 【研究分担者・研究協力者】

村川 泰裕 理化学研究所生命医科学研究センター、京都大学ヒト生物学高等研究拠点

#### 【抄録】

申請者らは、急性腎障害から慢性腎臓病への移行（AKI to CKD transition）のメカニズムに注目し研究を進め、高齢個体では腎障害後に三次リンパ組織と呼ばれる異所性のリンパ組織が形成され、慢性炎症・組織修復障害により慢性腎臓病移行の一因となりうることを見出した（JCI Insight 2016）。その後、ヒト高齢者腎の障害度と三次リンパ組織が腎障害マーカーとして有用であることや、客観的な評価指標として成熟度のステージ分類を報告した（Kidney Int 2020）。さらに、非拒絶の移植腎において成熟したステージの三次リンパ組織が腎予後不良因子であることを報告した（J Am Soc Nephrol 2022）。さらに、三次リンパ組織が形成された高齢マウス腎臓のシングルセル解析を行い、三次リンパ組織周囲に向炎症形質をもつ VCAM1 陽性障害近位尿細管が高頻度に存在すること、三次リンパ組織内で過剰に産生される炎症性サイトカインが障害近位尿細管の修復を阻害し、その向炎症形質を増強させ、炎症性微小環境を形成することを解明し、三次リンパ組織の腎障害メカニズムを報告した（J Am Soc Nephrol 2023）。腎三次リンパ組織の形成メカニズムの理解は不十分であったが、申請者は、加齢に伴い増加する老化関連 T 細胞（Senescence-associated T cell: SAT 細胞）と老化関連 B 細胞が三次リンパ組織内に蓄積し、両リンパ球間の CD153-CD30 経路を介した相互作用が三次リンパ組織の拡大・成熟に必要であることを見出した（J Clin Invest 2022）。申請者はこの CD153-CD30 経路は三次リンパ組織を形成する腎臓病において治療標的として有望であると考え、ヒト慢性腎臓病の治療につなげることを目的とし、研究を進めている。

申請者は、CD153 ノックイン(KI)マウス(CD153 遺伝子座にジフテリア毒素(DT)受容体と EGFP 遺伝子を KI したマウス) や抗 CD153 抗体を活用し、SAT 細胞の治療標的としての蓋然性を検証している。その他、複数の腎疾患の腎生検における三次リンパ組織と予後との関係を解析し、三次リンパ組織の血中/尿中バイオマーカー候補も複数同定している。

本研究では、今後も、ヒト腎臓病における三次リンパ組織の意義解明、そしてその治療法やバイオマーカーの開発を目指す。

末筆になるが、本課題にご支援いただいている AMED の皆様、いつもご指導いただいている PS の相川先生、P0 の内田先生、成田先生、西崎先生、濱野先生、宮崎先生に心より御礼申し上げます。

日本医療研究開発機構 腎疾患実用化研究事業  
(腎臓をターゲットにした画期的治療法の開発)  
「急性腎障害に対するメガリン拮抗剤の開発」

【研究代表者】

齋藤 亮彦 新潟大学大学院医歯学総合研究科 腎研究センター機能分子医学講座

【研究分担者】

細島 康宏 新潟大学大学院医歯学総合研究科 腎研究センター病態栄養学講座

蒲澤 秀門 新潟大学大学院医歯学総合研究科 腎研究センター病態栄養学講座

遠藤 多恵子 新潟大学大学院医歯学総合研究科 腎研究センター機能分子医学講座

西澤 知宏 横浜市立大学 大学院生命医科学研究科

【抄録】

近位尿細管上皮細胞のエンドサイトーシス機構は、腎臓病の発症・進展において、重要な病態経路を担うことが知られている。メガリン/LRP2は、近位尿細管腔側膜に高発現し、様々なタンパク質・ペプチド・薬剤等の取り込み・代謝に関わる巨大なエンドサイトーシス受容体である。

メガリンはビタミン代謝を含め生理的に重要な機能を担うが、私たちは、様々な腎毒性薬剤（アミノ配糖体、バンコマイシン、コリスチン、シスプラチンなど）がメガリンを介して腎臓に取り込まれ、急性腎障害を引き起こすことに対して、シラスタチンがメガリン拮抗剤として働いて、それを抑制することを明らかにした (Hori Y, et al. JASN 2017)。シラスタチンは元々腎臓のdehydropeptidase-I阻害薬として開発され、抗菌薬イミペネムとの合剤として長年臨床で使用されてきた。私たちはさらに、メガリンを介してシスプラチンによって引き起こされる腎障害をシラスタチンで抑制することにより、シスプラチンを増量して抗腫瘍効果を高めうることを動物実験で明らかにした (Arita M, et al. Sci Rep, 2021)。さらに動物実験で、シラスタチンはメガリンを介する溶血関連腎症（人工心肺やECMOなどの体外循環療法に関連して発症）(Goto S, et al. J Pathol, 2024)や横紋筋融解関連腎症の治療にも有効であることを突き止めた。

一方で、シラスタチンは元々メガリン拮抗剤として開発された薬剤ではなく、その薬理機序の詳細は不明であることから、私たちは、急性腎障害に対する新規のメガリン拮抗剤の探索に取り組んでいる。具体的には、メガリンと腎毒性リガンドの結合を阻害する薬剤の*in vitro* ハイスループットスクリーニングや、クライオ電子顕微鏡によるメガリンの立体構造解析 (Goto S, et al. PNAS 2024) に基づいた*in silico* スクリーニングによるアプローチを行っている。

日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業  
希少難治性疾患の克服に結びつく病態解明研究分野

「先天性腎性尿崩症と分類不能型免疫不全症に共通する LRBA 依存性膜輸送機構の解明」

【研究代表者】

安藤 史顕 東京科学大学 腎臓内科

【研究分担者・研究協力者】

藤木 珠美 東京科学大学 腎臓内科

原 悠 東京科学大学 腎臓内科

【抄録】

バゾプレシン/cAMP/Protein Kinase A (PKA) シグナルは、体内の水恒常性維持を担う AQP2 水チャネルを活性化し、腎臓集合管において尿を濃縮する。先天性腎性尿崩症は、バゾプレシン 2 型受容体の機能喪失型変異によりバゾプレシン刺激へ不応性となり、多尿をきたす疾患である。研究代表者は先天性腎性尿崩症の治療薬開発を進め、cAMP を介さずに PKA/AQP2 を直接的に活性化する低分子化合物 FMP-API-1/27 を発見した。FMP-API-1/27 には、PKA と PKA のアンカータンパクである A-kinase anchoring proteins (AKAPs) との結合を阻害する作用がある。50 種類以上の AKAP のうち、FMP-API-1/27 が LRBA-PKA 結合を特異的に阻害していることを明らかにした。

LRBA は T 細胞の活性調節に必要な CTLA4 受容体に結合し CTLA4 の vesicle recycling を制御している。LRBA は分類不能型免疫不全症の原因遺伝子として報告されており、病的変異により LRBA タンパクが不安定化し LRBA が欠乏すると、CTLA4 の膜輸送が障害され自己免疫性腸炎・自己免疫性血球減少・低ガンマグロブリン血症・リンパ増殖症などの臨床像を引き起こす。免疫学分野における LRBA 研究の進展を困難にしている要因として、*Lrba* ノックアウトマウスにはヒトと異なり免疫不全の表現型が存在せず、生体内の LRBA 機能を詳細に解析できないことが知られている。

研究代表者は、AQP2 の vesicle recycling 機構に LRBA が必須であり、*Lrba* ノックアウトマウスが多尿になることを明らかにした (*PNAS*. 2022)。次に *Lrba* ノックアウトマウスの腎臓における水と塩の制御機構の解析を進めた。水制御に関しては、LRBA-PKA 複合体と AQP2 水チャネルが腎臓集合管のリサイクリングエンドソームに局在することを明らかにした。バゾプレシン刺激に応じて LRBA-PKA 複合体が瞬時に AQP2 をリン酸化し、AQP2 が細胞膜へと輸送されることを報告した (*J Physiol*. 2023)。また塩制御に関しては、LRBA-SPAK 複合体が尿から塩を再吸収する Na<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup>共輸送体 (NCC) のリン酸化に必要であることを明らかにした。*Lrba* をノックアウトすると SPAK の局在に異常が生じ NCC がリン酸化されないため、特に低塩食負荷時には尿中への塩の排泄量を減らすことができず血圧が低下した。

LRBA は約 300 kDa の巨大アンカータンパクであり、種々のシグナル分子と相互作用する

ことで、CTLA4 受容体以外にも複数の受容体・チャンネルの膜輸送を制御していることが明らかになった。現在、LRBA 欠損症患者の免疫以外の表現型は知られておらず、今後レジストリ研究を開始し、その詳細を明らかにする。

日本医療研究開発機構 再生医療実現拠点ネットワークプログラム  
再生・細胞医療・遺伝子治療研究開発課題（非臨床 PoC 取得研究課題）  
「段階的体制臓器補完による網羅的慢性腎不全の抜本的治療法の開発」

【研究代表者】

横尾 隆 東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科

【研究分担者・研究協力者】

本多 新 自治医科大学 医学部先端医療技術開発センター

和田 誠司 国立成育医療研究センター

西中村 隆一 熊本大学 発生医学研究所

石倉 健司 北里大学 医学部

村山 嘉延 日本大学 工学部

池内 真志 東京科学大学 生物材料工学研究所

井上 誠 住友ファーマ 再生・細胞位薬事業戦略担当

【抄録】

我々はこれまで異種移植と再生医療の相互の欠点を補完しヒト臨床に対応できる成熟固形臓器を作出する異種再生医療という新しい概念を提唱し、これまで研究を進めてきた。その中で、血管付き成熟臓器の移植と比較し、胎仔臓器は著明に低免疫原性であり、かつ *in vivo* で成長する際に血管系はホスト側から侵入するため免疫拒絶に対し寛容となり、一部を *iPS* 細胞由来にすることによりさらに拒絶反応はさらに抑えられることを証明した。今年度はこの技術の一部を Potter 症候群のような胎生期に腎不全を発症する患児に対応できないか検討を重ねてきた。我々の行なってきた異種胎仔臓器移植の欠点は移植後成熟させるため、尿が得られるまで4週間必要となることである。つまり Potter 症候群の新生児に適応させるためには、出生4週間前の胎児に子宮内手術により移植する必要がある。したがってドナーはブタ胎仔腎臓でレシピエントはヒト胎児ということになる。我々はすでにブタ子宮内胎仔への移植技術を開発し出生時に尿の流出を得ることに成功した。今後実用化に向けて社会的コンセンサスを得るための活動を推進する予定である。

日本医療研究開発機構 再生医療実現拠点ネットワークプログラム  
再生・細胞医療・遺伝子治療研究開発課題（基礎応用研究課題）  
「発生学的ニッチと人為的遺伝子改変を用いたヒト iPS 細胞からの臓器の再生」

【研究代表者】

長船 健二 京都大学 iPS 細胞研究所

【研究分担者・研究協力者】

遊佐 宏介 京都大学医生物学研究所

荒岡 利和 京都大学 iPS 細胞研究所

【抄録】

1 型糖尿病に対する膵臓・膵島移植や慢性腎不全に対する腎移植にはドナー臓器不足の問題が依然として存在し、iPS 細胞を用いた再生医療による解決が期待されています。本研究課題では、ヒト iPS 細胞から作製した膵臓と腎臓のもとになる胎児期の膵前駆細胞と腎前駆細胞を用いて臓器としての膵臓と腎臓を作製する方法の開発を行います。具体的には、膵臓や腎臓が形成されない遺伝子改変マウスに、臓器形成を促進する遺伝子改変を行ったヒト iPS 細胞由来の膵および腎前駆細胞を移植することで、マウスの体内でヒトの膵臓と腎臓を作製する方法を開発します。本研究の成果をもとに、次の段階では、よりヒトに近い大きさの臓器を有するブタなどの大型動物を用いて、ヒト iPS 細胞からヒトサイズの膵臓と腎臓を作製する方法を開発し、1 型糖尿病患者への膵臓・膵島移植や慢性腎不全患者への腎移植に使用する臨床試験開始を目指します。

本年度までにマウス体内での臓器形成を促進する複数の候補因子を同定しました。また、マウス体内への膵および腎前駆細胞の移植法を開発しました。現在、ヒト iPS 細胞由来膵および腎前駆細胞を用いた膵臓および腎臓形成法の開発を目指しております。

日本医療研究開発機構 腎疾患実用化研究事業  
「ポドサイト DNA 損傷に起因する病原性メモリーT細胞を標的にした治療法開発」

【研究代表者】

林 香 慶應義塾大学医学部 腎臓内分泌代謝内科

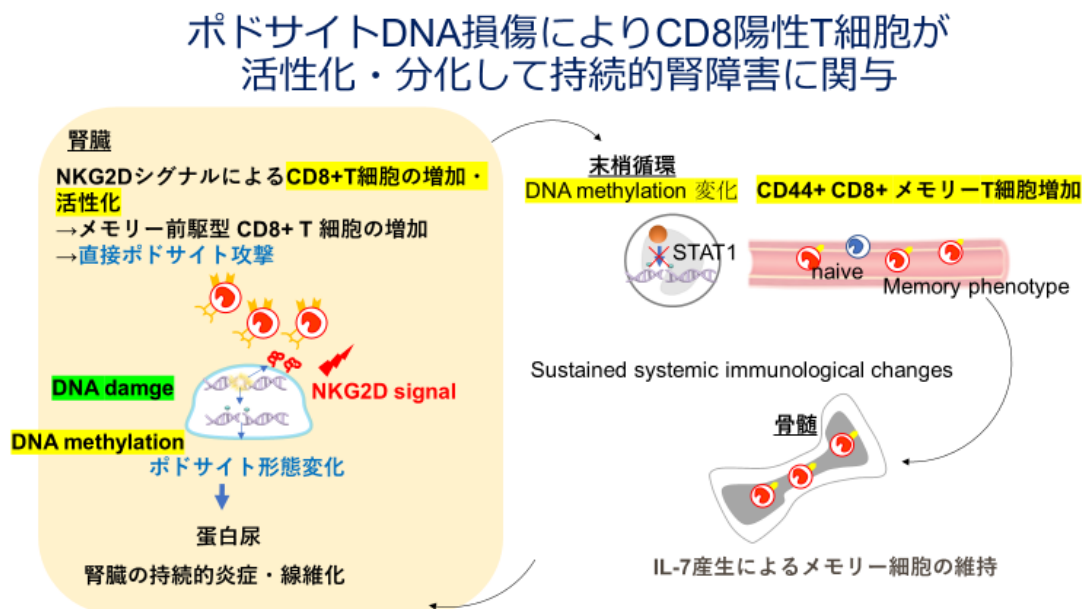
【研究分担者・研究協力者】

西山 伸宏 東京科学大学 技術創成研究院  
竹馬 俊介 慶應義塾大学医学部 微生物免疫学教室  
橋口 明典 慶應義塾大学医学部 病理学教室

【抄録】

○背景・目的

申請者はこれまで、慢性腎臓病の進展において、腎糸球体上皮細胞（ポドサイト）におけるエピゲノム変容の役割と治療標的となる可能性について検討してきた。更に、基本的には非分裂細胞であるポドサイトにおいて、エピゲノム変化を来す生体反応として、生命維持に必須である DNA 損傷修復機構が重要な役割を果たしていることに注目した。そしてポドサイト特異的に二本鎖 DNA 損傷を惹起するマウス（Podocin-Cre+ROSA26-STOP-I-PpoI）におけるシングルセル RNA-seq 解析の結果、NKG2D(+)/CD8(+)メモリーT細胞が病態において重要な役割を果たしている可能性を見出した（Cell Rep 2023、下図）。



以上の結果から、NKG2D シグナルを抑制することにより、持続的な腎臓組織障害サイクルを断ち切ることができれば、ポドサイトの DNA 損傷により加速する腎障害の新規治療標的になり得ると考え、腎症モデルマウスでその効果を検証することを目的とした。更に、東工大西山博士らとの共同研究により、先進的なナノ粒子技術を用いて腎集積性を高め、ポド

サイト-CD8T 細胞活性化部位特異的に作用し得る抗体フラグメントを作成し、副作用軽減を目指した治療法の開発を目指す。また、ヒトサンプルを用いて臨床データ、病理所見との相関を検討することにより、遊離 NKG2D リガンドの病勢マーカー、コンパニオン試薬としての可能性を検討することを目指す。

#### ○内容と進捗状況

マウス糖尿病性腎症モデル(db/db マウス、STZ 投与マウス)、アドリアマイシン腎症モデルにおいて抗体投与による尿蛋白抑制効果を認めた。また、腎集積性、ポドサイト-CD8T 細胞活性化部位への集積性を高めるため、抗体を Fab 化し腎臓に集積する機能性ポリマー(Angew. Chem. Int. Ed.2018) による修飾を行い、腎臓への集積性、ポドサイト到達性を検討中である。またクローン病に対して臨床試験が行われた NKG2D 抗体である Tesnatilimab を用いて、マウスモデルにおける効果を検証し、臨床応用への加速を目指す。

ヒトデータベースを用いた検討では、種々の糸球体疾患でリガンド発現が上昇していたが、自験例ヒト腎生検サンプルでは糖尿病性腎症でリガンド発現が増加しており、eGFR slope と関連していることが示された。また血中の遊離リガンドも測定可能であることを確認し、遊離リガンド量と 3 年間の eGFR slope が関連していることが示唆された。今後、eGFR 低下と腎における NKG2D リガンド発現、血清中の遊離リガンド発現の関連性について解析を進める予定である。



日本医療研究開発機構 革新的先端研究開発支援事業  
研究開発領域「マルチセンシングネットワークの統合的理解と制御機構の解明による革新的  
医療技術開発」(PRIME)

「様々なストレス・刺激により活性化される神経回路を介した  
腎保護・抗炎症メカニズムの解明」

【研究代表者】

田中 真司 東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科

【研究分担者・研究協力者】

三谷 秀平 東京大学大学院医学系研究科内科学専攻・器官病態内科学講座・腎臓内科学  
分野

二島 伸明 東京大学大学院医学系研究科内科学専攻・器官病態内科学講座・腎臓内科学  
分野

山下 純平 東京大学大学院医学系研究科内科学専攻・器官病態内科学講座・腎臓内科学  
分野

鐵 クロヴィスマヌエル瑛世 東京大学大学院医学系研究科内科学専攻・器官病態内科学  
講座・腎臓内科学分野

【抄録】

急性腎障害は急激な腎機能低下を特徴とする症候群で、多種多様な臨床場面において生じ得る臓器障害であり、炎症が病態形成・進展に重要な役割を果たしている。入院患者の約10%、ICU患者の約半数が合併するとされる急性腎障害が、あらゆる症例の予後を悪化させることは数多くの疫学研究で報告されている。さらに急性腎障害を発症するとその後慢性腎臓病さらには末期腎不全に進展し得ることも大きな問題である。以上、急性腎障害は喫緊の臨床課題であるが、薬剤など特異的な治療法はいまだ存在せず、新たな治療戦略が求められている。

本研究開発課題では、神経系を中心に据えた、新たな急性腎障害の治療戦略を開発することを目的としている。腎臓を支配する神経は交感神経と感覚神経からなるが、腎神経の束の中では2種類の神経が混在しているため、それぞれの選択的な操作には工夫が必要である。腎臓感覚神経の選択的操作に向けて、腎臓感覚神経のラベリングにまず成功した。今後は腎臓感覚神経の選択的操作を進める予定である。また、様々なストレスが腎保護効果を有することを見出しており、関与する神経回路を含め、そのメカニズムについて検討を進めていく予定である。

日本医療研究開発機構 腎疾患実用化研究事業  
腎臓をターゲットにした画期的治療法の開発  
「TRPC3/6 を標的とした難治性かつ進行性腎疾患に対する新規治療薬開発」

【研究代表者】

山本 毅士 大阪大学大学院医学系研究科 腎臓内科学

【研究分担者】

猪阪 善隆 大阪大学大学院医学系研究科 腎臓内科学  
森 誠之 産業医科大学医学部医学科生命科学分野 生体物質化学  
永田 龍 大阪大学大学院薬学研究科 生物有機化学分野  
坂口 怜子 産業医科大学医学部医学科生命科学分野 生体物質化学  
中村 隼 大阪大学医学部附属病院 腎臓内科  
河合 秀亮 大阪大学医学部附属病院 腎臓内科

【抄録】

超高齢化や生活習慣病の長期化を背景とし、CKD・透析導入患者は依然増加し問題となっている。この増加を抑制するには、特に難治性かつ進行性の腎疾患に対する新規治療法の確立が急務である。我々は、近位尿細管のオートファジー・リソソーム系に着目し、腎老化・肥満・糖尿病などが腎臓病の病態形成に与える影響を研究してきた。腎老化や肥満関連腎臓病では、近位尿細管でミトコンドリア障害、脂肪酸毒性などに対抗すべくオートファジーは常時活性化しリソソームへ運ばれるリン脂質が増加する。しかし次第にリソソーム内酸性化が障害されリン脂質が蓄積し拡張した不全リソソームが集積し、結果としてオートファジーが停滞する。この病態は、高齢者のAKIに対する脆弱性やDKD 予後不良に共通する要因と考えられ、新しい腎病態形成機序として”Stagnation of autophagy”を提唱している。

一方、TRP チャネルは脂質膜上に存在する細胞外シグナルを検出するセンサーの役割を果たすカチオンチャネル群であり、中でも TRPC3/6 チャネルは  $\text{Ca}^{2+}$  や  $\text{Na}^{+}$  流入を生じる一方種々の臓器で病態形成に寄与する。近年、我々の研究を含む、家族性腎疾患や遺伝子改変動物の解析から、糸球体疾患やDKD における TRPC6 の病的意義が判明しているが、TRPC を標的とした腎疾患治療薬はこれまで十分に検証されていない。重要なことに、TRPC3/6 はポドサイトならびに尿細管に発現しており、病態発症に関与することが報告されている。この TRPC3/6 の dual 阻害剤である L862 は、物性・動態・安全性・選択性に優れ、肺高血圧症適応で非臨床試験を実施中であるが first in human 試験への課題はみられていない。

そこで本研究では、①ネフローゼ症候群ラットや、②シスプラチンによる AKI・低用量頻回シスプラチン投与による AKI to CKD マウスを用い、傷害を受けたポドサイトや近位尿細管細胞あるいは炎症細胞における TRPC3/6 過剰活性の病的意義と TRPC3/6 dual 阻害の役割、そしてその細胞生物学・分子生理学的基盤を追究し、L862 効果の機序を解明する。さらに、③DKD 進行抑制効果の確立を目指す。

本年度の進捗は以下の通りである。

1. PAN 腎症ラットにおける検証と *in vitro* 試験での薬効機序を検討中である。先行研究では、TRPC6 del/del ラットで蛋白尿の抑制は見られるものの腎腫大の改善は見られなかったが、L862 投与によって腎腫大が顕著に抑制されることが確認された。L862 (10mg/kg) は尿中タンパク排泄を有意に抑制し、低用量 (1・3mg/kg) でも検討中である。PAN 投与によるポドサイトの脱落と L862 による保護効果が確認され、*in vitro* 試験では L862 の直接的なポドサイト保護効果 (Ca 動態、細胞生存率など) も得られている。
2. シスプラチン AKI モデルにおいて L862 の腎障害抑制効果が確認され、現在、AKI マウスの検体を用いた詳細な機序解明を実施中である。これまでのところ、シスプラチン AKI モデルでオートファジー障害がみられる一方で、L862 投与によってオートファジーが改善するという仮説と一致する結果が得られている。
3. DKD マウスに対する L862±SGLT2 阻害薬投与実験の長期観察を実施中である。具体的には、ダパグリフロジン単独、L862 単独、2 剤併用による DKD 進行抑制効果を、db/db マウス長期飼育にて検討している。

以上により、傷害された細胞を特異的に標的とし、難治性腎疾患の進行を抑える新たな治療薬としての L862 の有効性が示されつつあり、企業との連携を視野に入れている。

日本医療研究開発機構 再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラム  
疾患特異的 iPS 細胞を用いた病態解明・創薬研究課題  
「特殊な変異を持つ多発性嚢胞腎患者由来の腎臓オルガノイドを用いた  
早期発症嚢胞の再現」

【研究代表者】

西中村 隆一 熊本大学 発生医学研究所

【研究分担者・研究協力者】

三浦 健一郎 東京女子医科大学 医学部

【抄録】

常染色体顕性多発性嚢胞腎 (ADPKD) は、PKD1/2 の変異によって集合管及び尿細管が徐々に拡張して成人期に嚢胞を呈する遺伝性疾患である。研究分担者の三浦が担当する患者は胎児期から多数の腎嚢胞を呈したため ADPKD ではないとされていたが、意外にも PKD1 の複合ヘテロ接合性ミスセンス変異であった (Kidney Medicine 2024)。2つのアレルのそれぞれに異なる点変異が入ることによって PKD1 活性が通常のヘテロ患者より大きく下がったと推測される。一方、研究代表者の西中村はヒト iPS 細胞から腎臓オルガノイド (糸球体や尿細管を含むネフロンオルガノイド) の作製を報告し、その後、集合管オルガノイドの作製法も開発した (Cell Stem Cell 2014, Cell Stem Cell 2017)。PKD1 変異を人為的に導入した iPS 細胞にこれらの方法を応用することで、尿細管及び集合管の両方から嚢胞を再現することに成功している (J Am Soc Nephrol 2020)。しかし患者由来のオルガノイドでは高効率に再現できないことが iPS 細胞研究のボトルネックになっていた。そこで本申請は PKD1 の複合ヘテロ変異という特殊な変異を持った患者由来の iPS 細胞から腎臓オルガノイドを誘導し、早期発症嚢胞を高頻度に再現することを目的とする。さらに、iPS 細胞を活用したことのない疾患研究者に iPS 細胞技術を移転して、共同研究体制を構築する。具体的には、1) 患者血液から iPS 細胞を樹立し、2) ネフロンオルガノイド及び集合管オルガノイドを誘導して早期嚢胞を高頻度に再現する。そして 3) 複合ヘテロ変異の片方あるいは両方をゲノム編集で修復して変異と嚢胞の相関を同定し、4) 嚢胞形成のメカニズムを明らかにする。本申請は PKD1 活性が絶妙に低いレベルにある患者細胞を用いることで、未だ達成されていない高頻度での患者由来嚢胞再現が期待できる。また臨床医への技術移転によって iPS 細胞研究の裾野を広げることになる。

日本医療研究開発機構 臨床研究・治験推進研究事業  
患者のニーズに応える医薬品開発に資する臨床研究・治験の推進  
「ネフローゼ型膜性腎症に対するリツキシマブの検証的医師主導治験の実施」

【研究代表者】

丸山 彰一 名古屋大学腎臓内科

【研究分担者・研究協力者】

田中 章仁 名古屋大学腎臓内科  
古橋 和拡 名古屋大学腎臓内科  
木下 文恵 名古屋大学先端医療開発部  
清水 忍 名古屋大学先端医療開発部  
猪阪 善隆 大阪大学腎臓内科  
草場 哲郎 京都府立医科大学腎臓内科  
深水 圭 久留米大学腎臓内科  
中野 敏昭 九州大学医学研究院附属総合コホートセンター  
鈴木 仁 順天堂大学医学部附属浦安病院腎臓内科  
片山 鑑 三重大学血液浄化療法部  
坪井 直毅 藤田医科大学腎臓内科  
柳田 素子 京都大学腎臓内科  
安田 日出夫 浜松医科大学第一内科  
中川 直樹 旭川医科大学内科学講座 循環器・腎臓内科学分野  
岩田 恭宜 金沢大学感染制御部  
田中 哲洋 東北大学腎臓内科  
横井 秀基 熊本大学腎臓内科

【抄録】

【研究目的】

ネフローゼ型膜性腎症のうち、特に大量のタンパク尿が持続する治療抵抗例の予後は不良であるが、タンパク尿を低下させることで、腎予後も改善することが知られているため、早急かつ効率的に寛解導入可能な治療が望まれている。今回、リツキシマブによる医師主導治験を実施し、その有効性を検証することで、製造販売承認申請に繋がりたいと考えている。

【内容】

- ▶ 試験デザインは多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験である。  
2023年6月～2026年12月の期間に医師主導治験として実施し、有効性及び安全性を確認する。また、二重盲検期が終了後、一定の条件を満たす場合は、実薬を投与する非盲検期も設けている。
- ▶ 主な選択基準（二重盲検期）

1. 同意取得時までには腎生検が実施され特発性膜性腎症と診断された患者
  2. 同意取得時までにはネフローゼ症候群と診断され、同意取得前の 12 週以内にステロイドや免疫抑制剤の治療を実施されていない患者
  3. スクリーニング時に随時尿で尿タンパク/尿クレアチニン比が 3.5g/gCr 以上の患者
  4. スクリーニング時に低アルブミン血症（血清アルブミンが 3.0g/dL 以下）の患者
  5. 同意取得時に 15 歳以上の患者
  6. 本治験について十分な説明を受けた後、患者本人の自由意思による文書同意が得られた患者（未成年の場合は代諾者からも同意を得る）
- 二重盲検期では、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 1,000mg を、あるいはプラセボを 2 週間間隔で 2 回点滴静注する。

➤ 評価項目

<主要評価項目>

26 週後に不完全寛解 I 型（ICR I）に至った患者の割合（完全寛解（CR）まで改善した患者を含む）

<副次評価項目>

1. 各時点における CR、ICR I、不完全寛解 II 型（ICR II）、無効（NR）又は部分寛解（PR）であった患者の割合
  2. CR、ICR I、ICR II 又は PR に至るまでの期間
- ただし、二重盲検期において、治験薬投与 26 週後時点の評価まで ICR II 又は無効のままであった被験者のうち、被験者の希望があり、治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した被験者については、再投与基準を満たすことを確認した上で、非盲検期に移行し、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 1,000mg を 2 週間間隔で 2 回点滴静注することも可能とする。

**【進捗状況】**

治験実施に向け、名古屋大学も含め、症例数の確保できそうな見通しのある大学病院と名古屋大学関連病院の合意を得て、IRB の手続きを進め、2023 年 5 月に治験届を提出し、6 月に 1 例目の登録を行った。2024 年 10 月 8 日までに、二重盲検期に 43 例、非盲検期に 13 例が登録されている。現時点で治験の継続に問題となるような有害事象は発生していない。

日本医療研究開発機構 腎疾患実用化研究事業  
疾患基礎研究プロジェクト、生活習慣病分野  
「AMPK シグナルを基軸とした尿細管上皮細胞修復障害の解明と治療戦略」

【研究代表者】

菊池 寛昭 東京科学大学病院 血液浄化療法部

【研究分担者・研究協力者】

蘇原 映誠 東京科学大学 大学院医歯学総合研究科 腎臓内科学  
須佐 紘一郎 東京科学大学 大学院医歯学総合研究科 腎臓内科学  
平川 晃弘 東京科学大学 大学院医歯学総合研究科 臨床統計学  
森 崇寧 東京科学大学病院 血液浄化療法部  
鈴木 健文 東京科学大学 大学院医歯学総合研究科 腎臓内科学  
杉本 麻里 東京科学大学 大学院医歯学総合研究科 歯周病学  
内田 信一 東京科学大学 大学院医歯学総合研究科 腎臓内科学

【抄録】

AMPK は細胞内のエネルギーレベル (AMP/ATP 比) を感知するエネルギーセンサー機能を持ち、低エネルギー状態 (AMP) を感知すると、エネルギー産生経路 (異化) を亢進し、細胞内エネルギー恒常性を維持する。近年、研究代表者らは、CKD モデルマウスを用いた検討から、AMP/ATP 比が上がるエネルギー枯渇状態であるにもかかわらず、AMPK が活性化されにくい現象、「AMPK の感受性障害」、が近位尿細管に起こる事を報告した。また、ULK1 (unc-51 like autophagy activating kinase 1) が直接 AMPK の AMP 感知部位である AMPK  $\gamma$  サブユニット (AMPK  $\gamma$ ) をリン酸化することで AMPK の AMP 感受性を調節するという新しいエネルギー恒常性維持機構を発見した。(ULK/AMPK シグナル)。また、尿細管に局在する NPHP1 の異常は CKD の原因となることが知られているが、この NPHP1 が AMPK と相互作用することも我々は発見している。これらの知見から、ULK, AMPK の正常な機能の喪失が、尿細管上皮細胞の障害に関与している可能性が強く示唆される。本研究では研究代表者が世界に先駆けて開発した、単離尿細管を用いた ATAC-seq, RNA-seq を用いて、ULK/AMPK シグナルがどのように尿細管の分化・修復障害に関与するのかを明らかにすることを目的とする。また、研究分担者が作製に成功した、NPHP1 完全欠損ヒト腎オルガノイドを用いて、尿細管上皮細胞傷害の機序を明らかにし、AMPK シグナルがヒト CKD の病態形成において、どのように関与しているかどうかを解明する。また、最終的に ULK1 をはじめとする AMPK シグナルを標的とした CKD の治療法開発を目指す。

日本医療研究開発機構 腎疾患に対する独創的な病態解明研究  
「グルコース応答性転写因子 ChREBP をターゲットとした  
糖尿病性腎臓病の新規治療戦略の開発」

【研究代表者】

菅原 明 東北大学大学院医学系研究科

【研究分担者・研究協力者】

横山 敦 東北大学大学院医学系研究科

岡本 好司 東北大学病院

鈴木 歩 東北医科薬科大学

【抄録】

本邦における糖尿病性腎臓病（DKD）の患者数は年々増加傾向にあり、2022年度では新規透析導入患者数の39.5%を占め高止まりしている。治療薬としては、現状ではレニン・アンジオテンシン系（RAS）阻害薬に加えてSGLT2阻害薬の処方が増加傾向であるがDKD患者数は年々増加し有病率の改善が認められていない。従って新規作用機序を持つDKD治療薬の創薬は、健康寿命の延伸・医療経済の両面から喫緊の課題である。

そこで我々は、新たなDKD新規創薬の標的としてグルコース応答性転写因子ChREBPに着目している。ChREBPは高血糖状態において活性化する転写因子であり、我々は以前に、腎組織においてChREBPが主に近位尿細管細胞に高発現することを見出している。さらに糖尿病モデルマウスの腎臓及び糖尿病患者の尿中落下上皮細胞ではChREBP標的遺伝子が高発現していることを報告している。

我々のこれまでの研究において、ChREBP遺伝子欠損マウスでは複数のDKDモデルにおいてDKD症状の改善が認められている。そこでChREBPはDKDの新規創薬標的であるとの仮説のもとChREBP活性の阻害剤を探索し、特異的ChREBP阻害剤D-532の取得に成功している（国際特許申請中）。D-532の経口投与により、複数のDKDモデルマウスにおいて、上記遺伝子欠損マウスと同様にDKD症状の改善が認められた。従って、ChREBPはDKDの発症に重要な因子であり新規創薬標的であるといえる。しかしながら、ChREBPによるDKD増悪の詳細な分子機序はまったく不明である。そこで本研究開発課題では、将来の抗ChREBP製剤開発のための分子基盤としてDKD病態における近位尿細管のChREBPの関与の全貌を明らかにすることを目的としている。

本研究開発課題では、まず近位尿細管特異的なChREBP遺伝子欠損マウスの作出を行い表現型解析することで近位尿細管細胞におけるChREBPの役割を解析する。具体的にはDKDモデルを作出し、DKD病態の種々のパラメーターの生化学的解析、病理組織学的解析を行う。また腎組織のRNAシーケンス解析を行うことで遺伝子発現レベルでのChREBPの影響を解析する。さらに、我々が独自に開発したChREBP阻害薬であるD-532投与によ



る DKD 改善マウスの腎サンプルを用いても同様に RNA シークエンス解析を行うことで、近位尿細管細胞における ChREBP 標的遺伝子の変動と DKD 病態との関係を解析する。

本年度開始した本研究課題では、目下のところ近位尿細管特異的な ChREBP 遺伝子欠損マウスの作出に着手するとともに、D-532 投与による DKD 改善マウスの腎サンプルを用いた RNA シークエンス解析を実施中である。本研究開発課題にて期待される成果は、糖尿病性腎臓病の発症分子機序・病態解明に繋がり、将来的には RAS/SGLT2 阻害薬とは異なる作用機序の DKD の新規創薬を行うための分子基盤となることが期待される。

日本医療研究開発機構 腎疾患実用化研究事業  
腎疾患に対する独創的な病態解明研究  
「不良細胞外小胞を標的とした慢性腎臓病と腎性老化現象の病態解明」

【研究代表者】

萬代 新太郎 東京科学大学腎臓内科

【研究分担者・研究協力者】

内田 信一	東京科学大学	大学院医歯学総合研究科医歯学系専攻	腎臓内科学分野
稲葉 俊介	東京科学大学	大学院医歯学総合研究科医歯学系専攻	腎臓内科学分野
鈴川 礼奈	東京科学大学	大学院医歯学総合研究科医歯学系専攻	腎臓内科学分野
吉岡 耕太郎	東京科学大学	大学院医歯学総合研究科医歯学系専攻	脳神経病態学分野
長谷川 嵩矩	東京科学大学	M&Dデータ科学センター	
田中 洋子	東京科学大学	M&Dデータ科学センター	

【抄録】

慢性腎臓病（chronic kidney disease、CKD）は国民の1,300万人以上、世界人口の8億人以上に発症し、心血管病や認知機能、骨格筋の機能低下を引き起こす（腎性老化）。しかしながら、CKDの病態そのものを治療可能な“最終共通経路”は未解明のまま、CKD診療は半世紀以上透析に支えられてきた。研究代表者はこれまで、腎不全環境下の臓器間相互作用を切り口に、“不良化”した小型細胞外小胞（small extracellular vesicles、EV）が重要な病的役割を担うことを示してきた。EVは全細胞が恒常的に分泌する40-150 nmの微粒子である。本研究は、疾患モデル動物と患者において、不良EVによる腎微小環境内の細胞間相互作用を解明し、治療可能な共通病態経路の解明と新しいクラスのCKD治療薬の創薬を目指す。

これを達成するために3つの研究開発項目に着手している。項目(1)でCKDモデル動物の腎内EVの内包物と局在、分泌制御機構と鍵分子群を検証し始めている。項目(2)で実際の患者における循環EV、腎内EVの内包物、制御分子群とその局在を解析し始めている。項目(3)では、核酸医薬を用いたEV制御のための治療薬シーズの同定を目指し、*in vitro*で有望な配列を複数入手し始めている。

【研究代表者】

林 香 慶應義塾大学医学部 腎臓内分泌代謝内科

【研究分担者・研究協力者】

菱川 彰人 慶應義塾大学医学部 腎臓内分泌代謝内科

中道 蘭 慶應義塾大学医学部 腎臓内分泌代謝内科

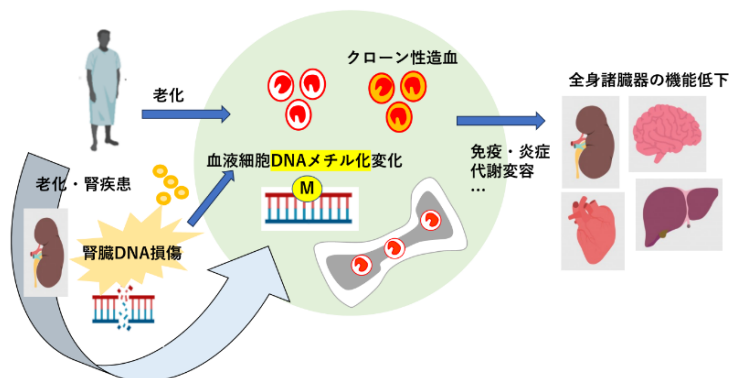
戸田 匡太郎 慶應義塾大学医学部 腎臓内分泌代謝内科

【抄録】

○背景・目的

腎臓の機能は加齢に伴い生理的に低下し、慢性腎臓病（CKD）は人口の高齢化を背景に顕著に増加している。一方で、最近機械学習を用いた検討により CKD や腎老化の存在が、全身の老化進行の大きなリスクであると指摘されているが、詳細なメカニズムは不明である。研究代表者は、最近ポドサイトにおける DNA 損傷蓄積が、DNA メチル化変化を介して免疫老化の表現型に類似した CD8T 細胞活性化・メモリー細胞分化をもたらすことを見出したことから、腎臓 DNA 損傷がクローン性造血（Clonal hematopoiesis : CH）の惹起あるいは増悪に関与することにより、他臓器の老化を促進させる可能性を想起した。本研究では、腎臓の DNA 損傷が造血幹細胞に作用して CH を惹起・促進するメカニズムを明らかにし、加齢性疾患の発症進展にどのように影響を及ぼすのかを明らかにすることにより、人口の高齢化を背景に増加している CKD や心血管疾患に対する新規治療戦略を開発することにある（図）。

腎DNA損傷を起点としたクローン性造血が全身老化進行に関与する可能性の検討



○内容と進捗状況

既に確立したポドサイトおよび近位尿細管上皮細胞に I-PpoI による non-mutagenic な二本鎖 DNA 切断を繰り返すマウスモデルを用いて、造血幹細胞の量的・質的变化による CH の

評価、造血幹細胞の DNA メチル化評価、心臓・肝臓・脾臓など他臓器における機能・炎症・老化の評価を行う。またポドサイトと尿細管で、DNA 損傷により全く異なる末梢血 DNA メチル化変化が惹起された結果に基づき、遺伝子特異的 DNA メチル化のメカニズムを検討する。更に腎臓特異的な現象なのか否かを検討するため、糖尿病における細小血管障害として腎症と共に合併症を呈する網膜、及び血管内皮細胞における DNA 損傷の惹起に続発した変化との比較検討を行う。本研究において、腎臓 DNA 損傷を起点として、CH が惹起あるいは促進されるメカニズムを明らかにすることにより、腎臓とどまらず、ある臓器の DNA 損傷が全身老化を進行させるメカニズムに関して、新たな視点を得られる可能性が期待される。

日本医療研究開発機構 革新的先端研究開発支援事業  
「ストレスへの応答と疾病発症に至るメカニズムの解明」研究開発領域 (PRIME)  
「ストレスと臓器線維化をつなぐエネルギー恒常性機構破綻の病態解明と臨床応用」

【研究代表者】

蘇原 映誠 東京科学大学腎臓内科

【研究分担者・研究協力者】

内田 信一 東京科学大学腎臓内科  
菊池 寛昭 東京科学大学腎臓内科  
須佐 紘一郎 東京科学大学腎臓内科  
森 雄太郎 東京科学大学腎臓内科  
安藤 史頭 東京科学大学腎臓内科  
萬代 新太郎 東京科学大学腎臓内科  
森 崇寧 東京科学大学腎臓内科  
鈴木 健文 東京科学大学腎臓内科  
杉本 麻里 東京科学大学歯周病科

【抄録】

エネルギー恒常性のマスタースイッチである AMPK が AMP 感知障害によって正しいエネルギー状態の把握ができないというエネルギー恒常性維持機構の破綻が慢性腎臓病(CKD)などの臓器線維化疾患で認められ、臓器線維化を誘導することを我々は報告した。CKD の増悪因子となる様々な疾患/環境ストレスで「AMPK の AMP 感知障害」は誘導される。最近、我々は複数の臓器線維化疾患で ULK1 発現/活性が低下することで AMPK の AMP 感受性が失われることを報告/確認した。しかし、「AMPK の AMP 感受性制御」という概念は新しく、その詳細な病態生理は不明である。本研究では、①:「AMPK の AMP 感知障害」を起こす環境/疾患ストレスの探求、②「AMPK の AMP 感知障害」が CKD などの臓器線維化を増悪させる機序解明、③: CKD の AMPK の AMP 感知不全を克服する新規治療法開発、を進め、これらを統合的に解明することで、エネルギー恒常性の破綻を軸とした新しい CKD 診療戦略、臓器線維化疾患の治療戦略を作り出したい。

日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業  
希少難治性疾患に対する画期的な再生・細胞医療・遺伝子治療の実用化に関する研究分野  
「IgA 腎症の根治を目的とした遺伝子治療技術の開発」

【研究代表者】

臼井 丈一 筑波大学医学医療系 腎臓内科学

【研究分担者・研究協力者】

山崎 聡 東京大学医科学研究所  
鈴木 祐介 順天堂大学大学院医学研究科 腎臓内科学  
錦井 秀和 筑波大学医学医療系 血液内科学  
高橋 真由美 筑波大学人間総合科学学術院・東京大学医科学研究所  
小林 真美 筑波大学医学医療エリア支援室  
醍醐 幹江 筑波大学医学医療エリア支援室  
廣近 玲 筑波大学医学医療エリア支援室  
ベッカーハンス 次郎 東京大学医科学研究所  
余語 孝夫 東京大学医科学研究所  
二瓶 義人 順天堂大学医学部 内科学教室・腎臓内科学講座  
青木 良輔 順天堂大学大学院医学研究科 腎臓内科学  
萩原 慶 順天堂大学大学院医学研究科 腎臓内科学  
濱口 翔 順天堂大学大学院医学研究科 腎臓内科学・国立研究開発法人理化学研究所  
森 一祥 順天堂大学大学院医学研究科 腎臓内科学

【抄録】

本研究は、血液領域で行われてきた造血幹細胞(HSC)におけるゲノム編集を用いた遺伝子治療を応用し IgA 腎症の根治を目指す疾患治療モデル実験である(再生等ステップ 0)。本研究では、まず IgA 腎症モデルマウス(ドナー)HSC におけるゲノム編集により、腎臓糸球体への沈着性を有さない改変 IgA 分泌 B 細胞を供給可能な HSC を作製する。これを IgA 腎症モデルマウス(レシピエント)に移植し、レシピエントの IgA 分泌 B 細胞を改変 B 細胞に置換することにより IgA 腎症の根治を目指している。本研究における HSC 移植の際には、培養環境開発により生体外でマウス HSC が大量に増幅可能であること、大量の自己 HSC 移植により放射線等の骨髄破壊的処置を行わずとも生着が可能、かつ連続投与により高いキメリズムを維持できる、という革新的技術を活用する。

1 年目である今年度は、IgA 腎症モデルマウスにおける HSC 分画の同定、分取増殖、移植法の確立、IgA 腎症モデルマウスのゲノム編集 HSC の長期培養系の確立、IgA 腎症モデルマウスへのゲノム編集 HSC 移植治療モデルの作製、解析を順次実施中である。IgA 腎症に対する根治治療を念頭に置いた遺伝子技術の開発を進めていく。

日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業  
診療に直結するエビデンス創出研究分野  
「C3 腎症の診断・治療アルゴリズム策定に資するエビデンス構築」

【研究開発代表者】

猪阪 善隆 大阪大学大学院医学研究科 腎臓内科学

【研究開発分担者】

丸山 彰一 名古屋大学 大学院医学系研究科  
中川 直樹 旭川医科大学 内科学講座 循環器・腎臓内科学分野  
水野 正司 名古屋大学 大学院医学系研究科  
清水 章 日本医科大学 大学院医学研究科  
澤井 俊宏 滋賀医科大学 医学部附属病院  
尾田 高志 東京医科大学 八王子医療センター  
奥田 雄介 北里研究所 北里大学医学部小児科学  
松井 功 大阪大学 大学院医学系研究科  
新澤 真紀 大阪大学 キャンパスライフ健康支援・相談センター

【抄録】

C3 腎症は遺伝的、もしくは後天的な補体系の異常により補体副経路の異常活性化を伴う糸球体疾患であり、障害部位により腎病理上の表現型や予後は不均一である。補体副経路を標的とした薬剤の C3 腎症患者への有効性及安全性を検討する臨床治験も行われているが、現時点では根本的な原因を標的とした治療薬は承認されていない。C3 腎症患者の個別医療には、C3 腎症患者の病態の指標となる因子の探索が必要である。

そこで、①日本膜性増殖性糸球体腎炎/C3 腎症コホート研究への患者登録を推進し、②コホートに登録された患者の血液・尿検体を用いた 1) 補体関連遺伝子および凝固・線溶系関連遺伝子解析(43 遺伝子)、2)ELISA パネル検査等を用いた補体活性化産物、関連自己抗体 (sC5b-9, C3, C4, C3a, C5a, H 因子、B 因子、C3 nephritic factor 等)解析、3)尿中補体活性化産物(sC5b-9 等)、尿蛋白等の解析と 4)臨床データ (尿蛋白、生化学検査、腎機能、治療内容、予後、腎生検病理所見など) の収集を行う、③コホートで収集したデータから予後や治療反応性に関連する因子を解析する。④J-RBR に登録された腎病理スライドを用いて改めて病理医による鑑別点を検討するとともに、deep learning による腎生検画像診断システムを開発する。⑤最終的に C3 腎症の診断・治療アルゴリズム策定に資するエビデンスを構築し、⑥C3 腎症を新規指定難病として提言し、ガイドラインへの反映を行う。

日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業  
診療に直結するエビデンス創出研究分野  
「難治性の希少腎疾患に対する治療最適化に向けた研究開発」

【研究代表者】

丸山 彰一 名古屋大学 大学院医学系研究科・腎臓内科

【研究分担者・研究協力者】

猪阪 善隆 大阪大学 大学院医学系研究科腎臓内科学  
廣村 桂樹 群馬大学 大学院医学系研究科・内科学講座・腎臓・リウマチ内科学分野  
中川 直樹 旭川医科大学 医学部  
臼井 丈一 筑波大学大学院 人間総合科学研究科 疾患医学専攻・腎臓内科学  
坪井 直毅 藤田学園藤田医科大学 医学部腎臓内科学  
平山 明由 慶應義塾慶應義塾大学 大学院政策・メディア研究科  
秋山 真一 名古屋大学 大学院医学系研究科病態内科学講座腎臓内科学  
古橋 和拓 名古屋大学医学部附属病院 腎臓内科  
加藤 規利 名古屋大学医学部附属病院 腎臓内科  
田中 章仁 名古屋大学医学部附属病院 腎臓内科  
尾関 貴哉 名古屋大学医学部附属病院 腎臓内科  
古志 衣里 名古屋大学 大学院医学系研究科 附属医学教育研究支援センター先端領域  
支援部門

【抄録】

【目的】

腎疾患の病態は極めて多彩であるために、一般的な治療指針のみでは対応しきれない難治例が存在し、難治例と判断するまでの標準治療期間中の病状悪化や、難治例に対する治療指針の未確立から、患者のQOL低下や医療財政面への逼迫が問題となっている。

そこで本研究開発代表者らは、現時点では疾患・病因分類目的に終始していたバイオマーカーの用途を病勢評価への活用へと広げることで病初期からの難治例の抽出を目指す。さらに従来凍結保存検体での解析が困難であった末梢血分画（単球やB細胞）も含め、劣化しやすいRNAなどの生体内の情報をも保持したまま任意の時期に解析することを可能にした独自の細胞保存技術を利用して、難治例における末梢血白血球及び血管内皮を保存するための検体収集レジストリを構築し、病勢や治療反応性にかかわる表面抗原や発現変動遺伝子の同定及び汎用化のための検討を行うことで、難治性の腎疾患患者に対する最適な治療法選別に資する研究を行う。

【概略】

一次性ネフローゼ症候群（膜性腎症・微小変化型ネフローゼ症候群・巣状分節性糸球体硬化症を含む）、急速進行性糸球体腎炎（RPGN）、抗糸球体基底膜腎炎、ループス腎炎、非典型溶



血性尿毒症症候群(aHUS)の各希少腎疾患について、以下の2つのCQを設定した。CQ1「標準治療に抵抗性または依存性を示す『難治性の希少腎疾患患者』を治療初期から抽出することは可能か?」及びCQ2「『難治性の希少腎疾患患者』に対する最適な治療法の選別は可能か?」である。まず前者について検証するために、患者生体試料に含まれる各種細胞特異的バイオマーカーを測定し、病勢、治療反応性、再燃及び腎予後予測に関する診断能について解析する。次に、後者について検証するために、難治性の腎疾患患者を抽出し、末梢血の白血球及び血管内皮細胞をセカンドライン治療の中経時的に保存しておき、フローサイトメトリーにより治療反応性に関わる重要な分画を同定し、必要な分画のシングルセル解析により治療に重要な遺伝子群を同定する。さらに、それらのスクリーニングのための汎用化の検討を行う。また、その注目遺伝子について、別プロジェクトの腎臓における空間トランスクリプトーム研究で検証する。これらの技術を結集し、本研究課題では、採血検査という低コストかつ低侵襲な手段によって、これまで明確な基準のなかった難治性の腎疾患患者を初期段階で抽出し、最適な治療法を選別できるようなエビデンスの創出を目指す。

### 【進捗】

MCDについては、6名検体のシングルセル解析がほぼ終了し、論文化を進めている。スクリーニングを汎用化するための末梢血の白血球及び血管内皮細胞検体は12例を収集した。また、J-MARINE研究対象者の抗ネフリン抗体の測定について手続きを進めている。

膜性腎症については11例の末梢血の白血球及び血管内皮細胞検体を収集した。

RPGNについては新規レジストリーであるJ-MARINE2(Japan bioMARKers In NEphrotic and NEphritic syndrome study)の倫理申請を進めている。同時に、計8例の末梢血の白血球及び血管内皮細胞検体を収集した。

ループス腎炎については4例の末梢血の白血球及び血管内皮細胞検体を収集した。

aHUSについては末梢血の白血球及び血管内皮細胞検体の収集対象となる症例はいなかった。

日本医療研究開発機構 ゲノム医療実現バイオバンク利活用プログラム  
(ゲノム医療実現推進プラットフォーム・先端ゲノム研究開発)  
多因子疾患研究 (若手育成)  
「トランスオミクス解析による慢性腎臓病診療変革への挑戦」

【研究代表者】

平川 陽亮 東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科

【研究分担者・研究協力者】

田口 慎也 横浜市立大学附属病院 血液浄化センター  
小林 洋輝 日本大学医学部 腎臓高血圧内分泌内科学分野  
二瓶 義人 順天堂大学 医学部内科学教室・腎臓内科学講座  
小柴 生造 東北大学 未来型医療創成センター  
長洲 一 川崎医科大学医学部 腎臓・高血圧内科学  
伊藤 薫 理化学研究所生命医科学研究センター 循環器ゲノミクス・インフォマティクス研究チーム

【抄録】

【背景】

慢性腎臓病(CKD)は多因子疾患であり、患者 QOL や医療費の負荷などの観点から重要な公衆衛生上の課題である。CKD の病態解明は未だ不十分であり、これは CKD の遺伝要因及び臨床病型の両側面からの解析が不足しているためである。この問題の解決のため、日本腎臓学会では GRIFIN 課題として本邦における糖尿病関連腎臓病及び腎硬化症症例のバイオバンク(J-Kidney-Biobank: JKB)形成及びジェノタイプングを施行し、日本人特異的な CKD 発症リスクアレルを同定した。この研究をさらに発展させ CKD の精密なリスク予測、疾患関連 SNP の機能的意義検討、ゲノム創薬などを介した、慢性腎臓病診療の変革と、特に東アジア人種における CKD 発症進展の特徴を解明したい。

【目的】

大規模バイオバンクの解析結果や公開データベースを活用したトランスオミクス解析にて、JKB の発展的な解析を行い、探索的な検討として CKD の全病期へのゲノム医療の展開、CKD のうち最大割合を占める難病である IgA 腎症の解析、また CKD に関連するレアバリエントの解析を行う。これらの結果から CKD へのリスク予測、ゲノム創薬の実装を促進するとともに CKD 発症進展の病態に迫る。

【研究内容】

- ① 東アジアメタ GWAS の施行と公開データベースとの統合解析
- ② IgA 腎症への先制医療開発としての、抗メサングウム IgA 抗体と遺伝素因の関連解析
- ③ 糖尿病関連腎臓病における腎臓病関連レアバリエントの頻度探索
- ④ ゲノム情報を用いた真の CKD 発症/進展リスク因子の探索

⑤ 尿毒素蓄積の個人差の遺伝要因の関連解析

**【進捗】**

①東アジアメタ GWAS として n=240,401 の eGFR に対するメタ GWAS を施行し、また対応する欧米人の要約統計量を合わせて解析し n=1,705,267 の eGFR メタ GWAS を施行した。全体数、東アジア人種の含有数ともに世界最大のメタ GWAS である詳細な検討により、特に UMOD/PDILT 領域について欧米人と東アジア人に大きな差異があることが判明した。また Transcriptome/Splicing transcriptome/proteome 解析による e/s/pQTL 効果と GWAS 要約統計量を統合した解析である TWAS/SWAS/PWAS 解析により、東アジア人と欧米人で共通、あるいは人種特異的に eGFR 低下に関与する遺伝子や血中蛋白を解明しつつある。一例として上記の UMOD/PDILT 領域の人種差は UMOD 遺伝子のスプライシングに関連していることを見出した。引き続きヒト検体における single cell RNA seq など様々な腎臓関連公開データの GWAS 要約統計量との結合解析に向けて準備を進めている。

④これまでに CKD との関連が示唆されている各種生活習慣、疾患、またそれに関連したバイオマーカーを調査し、東アジア人コホートにおける各形質の要約統計量を公開データベースより取得した。今後、各形質について Polygenic risk score (PRS) を作成し、PRS を操作変数とするメンデルランダム化解析にて、各形質と CKD の因果関係を検討する予定である。

②③⑤研究計画立案とともに倫理申請中である。

日本医療研究開発機構 革新的先端研究開発支援事業インキュベータータイプ (LEAP)  
「三次リンパ組織を対象とした腎臓病治療法および診断法の開発」

【研究代表者】

柳田 素子 京都大学医学研究科腎臓内科学、京都大学ヒト生物学高等研究拠点

【研究分担者・研究協力者】

菅波 孝祥 名古屋大学環境医学研究所

平原 潔 千葉大学大学院医学研究院免疫発生学

齋藤 満 秋田大学医学部附属病院血液浄化療法部

【プログラママネージャー】

鈴木 忍 京都大学成長戦略本部統括事業部

【抄録】

慢性腎臓病は成人の5人に1人が罹患する高頻度疾患であり、世界的な公衆衛生上の問題である。慢性腎臓病が進行すると末期腎不全に至るが、現在の治療法はその進行を完全に防ぐことはできない。SGLT2 阻害薬をはじめとした腎臓病治療戦略が注目を集めているが、その残余リスクは70%におよび、さらなる薬剤開発の必要性を示唆している。慢性腎臓病には多彩な腎疾患が包括されること、進行した慢性腎臓病に対する治療薬が存在しないことがその根本的な治療を困難にしている。

代表者は、三次リンパ組織が腎臓病横断的に形成されること、進行した腎臓病で形成され、その解消が腎機能と腎組織障害を改善することを見出している (JCI Insight 2016, Kidney Int 2020, J Am Soc Nephrol 2022, J Clin Invest 2022, J Am Soc Nephrol 2023, Nat Rev Nephrol 2023)。このことから、三次リンパ組織形成は腎臓病の final common pathway と考えられ、新規治療標的として有望である。さらに代表者は、臨床症例において、進行した三次リンパ組織の存在が腎予後不良と関連することを見出しており、その治療対象も明確である (J Am Soc Nephrol 2022)。代表者は、いったん形成された三次リンパ組織がステロイド投与によって消失する可塑性を持つことも確認している (Kidney Int 2020)。一方で、ステロイドは感染症、糖尿病などの副作用リスクなど、マイナス面が大きく、より特異的な治療法が期待される。以上のことから、本研究課題で確立する治療薬は、従来治療薬がなし得なかった「進行した腎臓病を腎疾患横断的に治療できる」可能性がある。

現時点で、三次リンパ組織を標的とした治療法は存在せず、独自性の高い治療薬を確立できる可能性が高い。代表者はすでに治療標的を複数同定し、その創薬戦略も確立しており、進捗が期待できる。さらに三次リンパ組織を検出する血中・尿中バイオマーカーも複数同定しており、前述の薬剤のコンパニオン診断薬および治療効果判定にも有用である。

三次リンパ組織は腎臓病以外にも自己免疫性疾患（全身性エリテマトーデス、関節リウマチ）、多発性硬化症、肝疾患、閉塞性肺疾患など多彩な疾患の病態進展に重要な役割を果たすことから、三次リンパ組織を標的とした診断・治療法の確立は、これらの疾患にも展開でき

る可能性が高い(Nat Rev Nephrol 2023)。本研究課題では、まず腎臓病に対して POC を得た後にこれらの疾患への治療応用展開を目指す。また、腎臓病とは逆に、複数種のがんにおいては、三次リンパ組織の形成が予後良好やチェックポイント阻害薬の有効性と関連することが知られており(Nat Rev Nephrol 2023)、三次リンパ組織の形成機構に関する知見はがんの進展抑制にも有用である可能性がある。

日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業  
希少難治性疾患の診療に直結するエビデンス創出研究（エビデンス創出・小児）  
「小児ネフローゼ症候群における抗ネフリン抗体研究」

【研究代表者】

堀之内 智子 神戸大学小児科

【研究分担者・研究協力者】

野津 寛大 神戸大学小児科

飯島 一誠 神戸大学小児科

長野 智那 神戸大学小児科

石倉 健司 北里大学小児科

猪阪 善隆 大阪大学腎臓内科

丸山 彰一 名古屋大学腎臓内科

中山 真紀子 国立国際医療研究センター ゲノム医科学プロジェクト

原田 周 シスメックス株式会社 中央研究所

【抄録】

我々は本邦の小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群（SSNS）患者を対象としたゲノムワイド関連解析（GWAS）を行い、免疫に関連する *HLA class II* と腎糸球体における尿蛋白防止機構として最も重要なスリット膜の主要構成蛋白であるネフリンをコードする *NPHS1* が疾患感受性遺伝子であることを世界で初めて明らかとし、それらの risk allele/haplotype も同定した（*J Am Soc Nephrol* 2018, *Kidney Int* 2020）。さらに、SSNS の国際 GWAS メタ解析で、*NPHS1* が東アジア人特有の疾患感受性遺伝子であることも明らかにした（*Nat Commun* 2023）。

SSNS の病因は長らく不明であったが、最近、ハーバード大学のグループやヨーロッパのグループが抗ネフリン抗体が NS 症候群やその疾患活動性と関連することを報告し注目を集めている（Watts et al. *J Am Soc Nephrol* 2022, Hengel et al. *NEJM* 2024）。我々はハーバード大学との共同研究で、神戸大学関連施設で管理中の小児 SSNS 患者（14 例）の 50% が抗ネフリン抗体陽性であることを報告したが（*Pediatr Nephrol* 2023）、我々が独自に開発した改良 ELISA 法では、同様のコホートでさらに高い割合（72%）で抗ネフリン抗体が陽性であり、腎病理でもネフリンと共局在する IgG（抗ネフリン抗体）を確認している。また、小児 NS の 10-20% を占めるステロイド抵抗性 NS の一部でも、抗ネフリン抗体が陽性であることも判明し（*ASN Kidney week 2024 Oral*）、本邦の小児 NS の多くの症例の病態に抗ネフリン抗体が関与する可能性があると考えている。

本研究では、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）「小児腎領域の希少・難治性疾患群の全国診療・研究体制の構築」（石倉班）が運営する小児特発性ネフローゼ症候群レジストリ（JP-SHINE study）及び成人 NS の全国的な研究グループ（J-MARINE study）等との連携のもと、全国から小児 250 例、成人 150 例程度の検体及び臨床情報を収集し、1）微

量検体を短時間に高感度で測定する全自動免疫測定装置（HISCL）による本邦の小児及び成人 NS 患者における抗ネフリン抗体陽性率、2）抗ネフリン抗体と疾患活動性・治療反応性、組織型やリンパ球サブセットとの関連、3）抗ネフリン抗体と *HLA* や *NPHS1* 領域の遺伝子型との関連、4）抗ネフリン抗体以外の自己抗体の探索及び病態との関連等について検討を行う。

現在、抗ネフリン抗体測定のための全自動免疫測定装置（HISCL）系はほぼ構築完了しており、2024 年度内の Validation を予定している。また、現時点で全国の小児腎専門施設 35 施設の倫理審査が完了し、2024 年 7 月より順次、小児初発 NS 検体の収集を開始した。2024 年 10 月 31 日現在、17 症例 29 検体を収集している状況である。

日本医療研究開発機構 再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラム  
再生・細胞医療・遺伝子治療研究開発課題（非臨床 PoC 取得研究課題）  
間葉系幹細胞治療用中空糸膜カラムの実用化

【研究代表者】

古橋 和拡 名古屋大学 腎臓内科

【研究分担者・研究協力者】

丸山 彰一 名古屋大学 大学院医学系研究科 腎臓内科学  
田中 章仁 名古屋大学 医学府附属病院 腎臓内科  
堀之内 明日花 名古屋大学 大学院医学系研究科 腎臓内科学  
渡辺 裕 名古屋大学 大学院医学系研究科 腎臓内科学  
高須 正規 岐阜大学 高等研究院  
増田 利明 ニプロ株式会社 総合研究所 兼 企画開発技術統括本部  
春原 隆司 ニプロ株式会社 国内事業部 透析・血液浄化商品開発・技術営業部  
竹内 誠亮 ニプロ株式会社 総合研究所 第一研究開発部  
山口 悟 ニプロ株式会社 国内事業部 透析・血液浄化商品開発・技術営業部

【抄録】

<目的>

集中治療室（ICU）患者においては3-5割が急性腎不全（AKI）を呈しており、AKIの合併は生命予後を規定する重要な因子であることが判明し、その重要性が認識されている（KDIGO AKI ガイドライン）。そのため、早期にAKIを診断し、介入することの重要性が認識され、多くの介入試験が実施されてきたが、AKIの進行抑制あるいは回復促進に作用する治療法は未だひとつもない（日本AKIガイドライン）。

これまで我々は、既存の治療法とは異なる新規治療の開発を目指し、独自の培養液で調整した脂肪組織由来幹細胞（ASC）を用いて、腎障害モデルに対する検討を進めてきた（J Am Soc Nephrol. 2013）。この研究をもとに2020年からは、難治性腎炎に対してASCを用いた世界初の医師主導試験を開始した（NCT04342325）。我々は、ASCは炎症が強ければ強いほど強い治療効果を示すことを見出し、ASCがICUにおけるAKIの病態を改善させることが期待される。しかし、循環動態が悪い際の経静脈的な細胞投与は細胞塞栓の危険がある。この問題を解決するため、自身のシェアストレスに関する研究から着想を得て、AMED再生医療実現拠点ネットワークプログラムの支援（2021年度—2023年度）により、既に細胞を投与しない新たな治療法システムとして間葉系幹細胞中空糸膜カラム（ASCカラム）の開発に成功し、ASCを直接体内に投与せずとも、ASC由来の組織修復因子・炎症制御因子を効率的に体内へ投与できる治療法の基盤を確立した。

有効性やその作用機序に関してはすでに小動物では確立しており、本課題では臨床試験を見据えた培養液の決定、カラムサイズの決定、製造工程の決定、使用体外循環時間の決定、品質保証メーカーの確立を行う。再生医療等製品と医療機器のコンビネーションプロダクトであるASCカラム



を、名古屋大学、岐阜大学、ニプロ、名大発ベンチャー、AMED との連携強化により早期の実用化につなげる。本研究で開発する ASC 治療用中空糸膜カラムは、より安全でより効果の高い MSC 治療を、より安くより多くの人に供給しうる新たな細胞治療装置として再生医療に新たなフィールドを形成する

#### <進歩状況>

GMP 基準に適合した培養液の検討を *in vitro* の検討から進めた。次に *in vitro* で絞り込んだ培養方法にて *in vivo* でその効果を評価する。製造工程についても、社会実装において最も効率的で汎用性の高い方法について議論を進めている。大動物において、カラムサイズ・細胞数の決定のための評価を進めている。品質保証マーカに関しては、新たに発見した作用機構からより詳細な分子レベルでの同定を RNA-seq、Xenium を用いて進めている。