

2025 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

2026 年 2 月 1 日(日)

東京科学大学  
歯学部特別講堂

一般社団法人 日本腎臓学会

2025 年度

JSN 公的研究班研究成果合同発表会

**2025 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)      昼食
- 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)に対する地域における診療連携体制構築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(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)
- 14:00(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(杏林大学腎臓・リウマチ膠原病内科)
- 14:10(10 分)      ご来賓挨拶(AMED)
- 14:20(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科学/内分泌内科学)
- 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  
「ミトコンドリア先制医療」  
研究代表者:阿部高明(東北大学)

14:40(10 分) 日本医療研究機構 革新的先端研究開発支援事業 インキュベートタイプ(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)

14:50(10 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. 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)
3. 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)
4. 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「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」ソロタイプ(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)
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  
「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)
6. 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)
7. 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)
8. 日本医療研究開発機構 腎疾患実用化研究事業  
「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研究科)
9. 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)

- 10, 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(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)
- 11, 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)
- 12, 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)
- 13, 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業  
「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)
- 14, 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)
- 15, 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)
- 16, 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)
- 17, 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: 古橋和弘(名古屋大学腎臓内科)
- 18, 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  
「細胞老化機構に着目した慢性腎臓病の病態解明と治療応用」  
研究代表者: 南 聡(大阪大学大学院医学系研究科遺伝学)

- 19, 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  
「細胞老化と代謝を標的とした慢性腎臓病に対する包括的病態解明」  
研究代表者: 森 雄太郎(東京科学大学大学院医歯学総合研究科腎臓内科学分野)
- 20, 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  
「慢性腎臓病発症・進展予防に向けたデジタル行動変容エビデンス創出プラットフォームの開発」  
研究代表者: 福岡真悟(広島大学大学院医系科学研究科疫学・感染症制御学/京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻)
- 21, 日本医療研究開発機構 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業  
生活習慣病の病態解明およびシーズ探索・同定研究  
「マルチオミクス解析による糖尿病関連腎臓病における糖鎖病態の解明と新規治療標的の探索」  
研究代表者: 三瀬広記(岡山大学学術研究院医療開発領域 腎臓・糖尿病・内分泌内科)
- 22, 日本医療研究開発機構 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業  
生活習慣病の病態解明およびシーズ探索・同定研究  
「脂肪毒性のメカニズム解明を通じた、肥満関連疾患に対するオートファジー創薬基盤の確立」  
研究代表者: 南 聡(大阪大学大学院医学系研究科遺伝学)
- 23, 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業  
ゲノム・データ基盤分野 希少難治性疾患のリアルワールドデータ利活用によるエビデンス創出研究(RWD)  
「難治性腎疾患を対象とした大規模リアルワールドデータを活用した診療の質向上に資する診療エビデンス創出」  
研究代表者: 柏原直樹(川崎医科大学)
- 24, 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業  
希少難治性疾患の克服に結びつく病態解明研究分野  
「IgA 腎症ワクチンの創薬コンセプト証明-分子模倣機序責任細菌の治療標的妥当性の検証-」  
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)
- 25, 日本医療研究開発機構 疾患特異的 iPS 細胞を用いた病態解明・創薬研究課題  
(疾患特異的 iPS 細胞利活用促進のための共同研究課題)  
「iPS 細胞を用いた小児特発性ネフローゼ症候群の NPHS1 リスクアレルに関する病態機序解明研究」  
研究代表者: 堀之内智子(神戸大学小児科)
- 26, 日本医療研究開発機構 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)  
「大型動物の体内環境を用いたヒト iPS 細胞から臓器の再生」  
研究代表者: 長船健二(京都大学 iPS 細胞研究所)

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

【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  
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

【研究協力者】

木村 友則 大阪大学大学院医学系研究科 腎臓内科学  
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病院 血液浄化療法部・腎臓内科  
香美 祥二 徳島大学病院・小児科  
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 国立病院機構千葉医療センター千葉東病院 臨床病理診断部  
山本 卓 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 第三内科学講座（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
村津 淳	独立行政法人りんくう総合医療センター 腎臓内科
荒木 信一	和歌山県立医科大学腎臓内科学
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・ 附属市民総合医療センター
荻野 大助	山形大学医学部小児科
鈴木 泰平	昭和医科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
堀野 太郎	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 健康管理センター
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）およ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2025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36,365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41,040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8,831例(28.4%)、IgA血管炎1,007例(3.2%)、ネフローゼ症候群(NS)7,348例(23.6%)、急速進行性腎炎症候群(RPGN)は3,092例(9.9%)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が、IgA 血管炎は COVID-19 流行後から 10 歳未満の診断数が減少していた。

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 7,348 例のうち、一次性 NS(IgA 腎症は除く)は 4,430 例(60.3%)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 47.6%、膜性腎症 38.3%、巣状分節性糸球体硬化症 10.7%、膜性増殖性糸球体腎炎 3.5%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 3,092 例の内訳は、顕微鏡的多発血管炎 1,223 例(39.6%)、抗糸球体基底膜(GBM)病 124 例(4.0%)、IgA 腎症 360 例(11.4%)、IgA 血管炎 107 例(3.5%)、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 8 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 順天堂大学医学部内科学教室腎臓内科学講座

市川 大介 聖マリアンナ医科大学 腎臓・高血圧内科

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（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

佐々木 峻也 東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科

眞田 覚 JCHO 仙台病院 腎センター内科

柴田 孝則 昭和医科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 研究推進センター

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 病理学教室
幡谷 浩史	東京都立小児総合医療センター 腎臓・リウマチ膠原病科
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	長崎大学医学部医学科先端医育センター
森山 能仁	東京医科大学 腎臓内科
安田 隆	成瀬腎クリニック
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、初期治療およ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桃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、扁桃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桃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実施し、最終的に 1,065 例を特定した。傾向スコア解析を用いて、各種治療介入による予後の差異を検討した結果、口蓋扁桃摘出術が血清クレアチニン (Cr) 1.5 倍化リスクの軽減と有意に相関していることを報告した (HR 0.34; 95% CI 0.13–0.77;  $P=0.009$ , *JAMA Network Open* 2019; 2(5): e194772)。

この成果を基盤として公募された二次研究は、これまでに 14 課題が採択されている。そのうち、2024 年度までに 5 編の研究論文が掲載された (①Moriyama T, *Clin Exp Nephrol.* 2021;25:19–27、②Shirai S, *Clin Exp Nephrol.* 2023;27:340–348、③Torikoshi K, Muso E, *Int Urol Nephrol.* 2024;56:3389–3396、④Ariyasu Y, Muso E, *Clin Exp Nephrol.* 2024;28:1155–1167、⑤Komatsu H, *Clin Exp Nephrol.* 2024;28:1272–1281)。

さらに 2025 年度には新たに 3 編の論文が掲載された (⑥Hirano K, *J Nephrol.* 2025;38:1573–1582、⑦Kataoka H, *Nephrol Dial Transplant.* 2025; Online ahead of print、⑧Saito T, Shibata T, *Clin Exp Nephrol.* 2025; Online ahead of print)。残る 6 課題についても現在、医学誌への投稿が進行中である。

## 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 3927 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.) た他、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および 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. 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、Web アンケート方式での調査を企画した。2024 年末から調査を開始し、2025 年 10 月に調査の完了を予定している。

#### 6. IgA 腎症におけるサロゲートマーカーの妥当性の評価

近年、慢性腎臓病におけるサロゲートエンドポイントとして eGFR スロープの有効性が確立されている。また、IgA 腎症においてはベースラインから 6~12 か月時点の蛋白尿変化量で定義される初期蛋白尿減少の有用性も報告されているが、本邦 IgA 腎症患者を対象とした検証は十分ではない。本研究では、多施設共同 IgA 腎症コホート研究(J-IGACS)のデータを用い、代表的治療であるステロイドの投与について、各サロゲートエンドポイントに基づく治療効果の一貫性を検討した。その結果、ステロイド治療群では腎複合エンドポイントの発症率が低く、eGFR 低下は緩徐であり、蛋白尿減少も大きいことが示され、複数のエンドポイントにおいて一貫した治療効果が確認された。本研究成果は *Kidney International Reports* に報告した (accepted; [<https://doi.org/10.1016/j.ekir.2025.09.002>])。さらに、同コホートを用いた追加解析により、蛋白尿減少が腎複合エンドポイント発症リスクの低下および eGFR スロープ改善と関連することを明らかにし、現在論文投稿中である。これらの研究

成果により、本邦における IgA 腎症臨床試験におけるサロゲートエンドポイントの有用性が支持された。

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」  
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】

臼井 丈一 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 杏林大学医学部/吉祥寺あさひ病院

塚本 達雄 財) 田附興風会医学研究所北野病院保険管理センター

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学

和田 隆志 金沢大学

佐藤 壽伸 東北医科薬科大学医学部腎不全医療寄付講座

平山 浩一 東京医科大学茨城医療センター腎臓内科

山田 耕嗣 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

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学講座（腎臓内科）

鶴屋 和彦 奈良県立医科大学腎臓内科学

遠山 直志 福井大学学術研究院腎臓病態内科学

佐田 憲映 高知大学医学部臨床疫学講座

岩田 恭宜 金沢大学腎臓・リウマチ膠原病内科学

俣田 亮平 新潟大学大学院医歯学総合研究科腎・膠原病内科

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
川嶋 聡子	杏林大学腎臓・リウマチ膠原病内科
板橋 美津世	東京都健康長寿医療センター腎臓内科・透析科
海老 原至	水戸済生会総合病院腎臓内科
金子 修三	板橋中央総合病院腎臓内科
中島 健太郎	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）に関する複数のコホート研究を解析するとともに、AMED 課題と連携する新たなコホート研究を計画、開始している。

### 【方法】

1. JKDR/JRBR の RPGN 臨床病理学的検討
2. 新規コホート研究 J-MARINE2 研究（AMED 課題との連携）
3. 全国 RPGN アンケート調査
4. 臨床個人調査票を用いた RPGN 症例の疫学調査
5. 長期予後調査（追加課題）

### 【結果】

1. 2024 年の RPGN 症例は JRBR 登録（初回生検）4,366 例中 490 例、11.2%であり経年的に増加傾向にある。現在 2025 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。日本腎臓学会レジストリー委員会と共同で、調査を継続していく予定である。
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。本研究班では一昨年度 RemIT-JAV-RPGN と藤田医科大学腎疾患コホート（F-KDR）で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、昨年度は尿 ICAM-1/と治療反応性と腎複合アウトカムとの関連性を示した。本年度は F-KDR に登録された経時的臨床情報を用いて患者予後に関する検討を行った。30%以上の eGFR 低下、腎代替療法導入、死亡からなる複合アウトカム発生に関し、ベースライン、治療 3 ヶ月後、6 ヶ月後のそれぞれにおいて CKD 重症度毎（G1+G2, G3, G4, G5）に層別化し、Kaplan-Meier 曲線を作成したところ、治療 3 ヶ月で予後が CKD 重症度で明確に分別された。また、複合アウトカムの発生に寄与する因子として、治療開始後 6 ヶ月後に CKDG5 であること、尿蛋白・クレアチニン比（UPCR）が 1.0 以上であることが明らかとなった。RemIT-JAV-RPGN は尿蛋白の定量化情報を欠くため、ベースライン、治療 3, 6, 12 ヶ月後の蛋白尿定性評価（-, 1+, 2+および 3+）により予測 eGFR 値を評価したところ、6, 12 ヶ月後に尿蛋白が高度（2+および 3+）である場合には、48 ヶ月後の eGFR が低下していることが明らかとなった。以上から、ANCA 関連 RPGN においては、寛解

導入治療後もタンパク尿が持続している場合に予後が悪化することが示唆された。今後は、診断時だけでなく寛解維持期においても疾患活動性の評価と治療強度の設定に有用な診断法の開発が求められる。また他の腎疾患と同様に CKD 期における支持療法の重要性も示唆された。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) が計画された。生体試料採取時期を含む登録 RPGN 症例の収集項目選定、本研究班事務局である名古屋大学分担研究者により作成された REDCap をプラットフォームとした EDC 作成を経て、本年 10 月 1 日から本システムを用いた RPGN 患者登録が開始となった。

3. F 群の結果を論文報告した (参考文献 1)。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、F 群 (2016-2019 年) 1,660 例の解析を行い、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。抗 GBM 抗体型 RPGN 105 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ていない。
4. MPO-ANCA 陽性 RPGN、抗 GBM 抗体陽性 RPGN の初期治療時臨床病理所見、治療内容の解析結果を論文報告した (参考文献 2)。臨床調査個人票のデータクリーニング後症例数は 362 例であり、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。
5. ワーキンググループ内の複数施設共同で 10 年間の長期予後を確認するための後ろ向きコホート研究を開始した。2013-2014 年発症の新規 RPGN 症例 100 例の集積を目標に症例登録作業を進めている。今年度内の成果報告を予定している。

### 【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、H28 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、更なる疫学情報の獲得、重症度や治療効果予測判定のためのバイオマーカー探索、サロゲートエンドポイント策定を目的とした新たなコホート研究を推進していく必要がある。

#### 【参考文献】

1. K. Nakajima, S. Kaneko, J. Usui, N. Tsuboi, H. Sugiyama, S. Maruyama, Y. Isaka, I. Narita, K. Yamagata: Temporal changes of the life and renal prognoses of patients with rapidly progressive glomerulonephritis in Japan, 1989–2019. *Clinical and Experimental Nephrology* 29(7): 937–952, 2025.
2. J. Usui, T. Kimura, K. Yamagata, K. Nakajima, S. Kaneko, K. Sada, N. Tsuboi, H. Okada, K. Hiromura, Y. Isaka, I. Narita: Status of initial treatment for rapidly progressive glomerulonephritis in Japan: Analysis of a personal clinical records database. *Clinical and Experimental Nephrology* 29(8): 1095–1101, 2025.

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 腎不全医療寄附講座  
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  
山本 卓 新潟大学大学院医歯学総合研究科 腎・膠原病内科学  
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  
臼井 丈一 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  
眞部 俊 東京女子医科大学腎臓内科学  
関 桃子 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 昭和医科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 医療法人社団東仁会吉祥寺あさひ病院  
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	国立病院機構千葉医療センター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学講座(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
前嶋 明人	埼玉医科大学総合医療センター腎・高血圧内科
高橋 駿介	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
林 宏樹	藤田医科大学医学部腎臓内科学
梅田 良祐	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健康管理センター
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
堀野 太郎	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

## 【抄録】

## 【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。令和 5 年度までに 9 本の論文を発表してきた。また、令和 5 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。2025 年 5 月末時点で 675 症例が登録されている。

## <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。登録開始より 5 年以内（第 1 期：2017 年 8 月～2022 年 8 月）の 169 例においては、臨床診断の半数が慢性腎炎症候群であった。C3 腎症 140 例のうち C3 腎炎が 93%、デンスデポジット病（DDD）が 7%であった。

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＞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。本研究論文は、2025 年 11 月 5 日 JAMA に掲載された。

### ＜現在進行中の研究＞

#### ① pJNSCS

FSGS や MCD について、病理組織学的評価を行う。

#### ② 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」（代表者：丸山彰一先生）、「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」（代表者：丸山彰一先生）、「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」（代表者：猪阪善隆先生）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 腎臓センター
片岡 浩史	東京女子医科大学 腎臓内科学
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
西尾 妙織	北海道大学病院血液浄化部
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	国際医療福祉大学 腎臓内科
甲斐 平康	筑波大学医学医療系茨城県地域臨床教育センター 腎臓内科
北川 聡	大阪府済生会中津病院 腎臓内科
諏訪部 達也	虎の門病院分院 腎センター 内科
関根 章成	虎の門病院腎センター 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 腎臓内科学
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腎臓・高血圧内科
島田 陽介	順天堂大学大学院 感染制御科学講座
林 宏樹	藤田医科大学 腎臓内科
眞部 俊	東京女子医科大学 腎臓内科学
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	北海道大学病院血液浄化部
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 腎臓内科

## 【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り、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 臨床個人調査票を用いた「深層学習を応用した難治性腎疾患の階層化に関する研究」

本邦の指定難病における臨床個人調査票を用いた「深層学習を応用した難治性腎疾患の階層化に関する研究」を報告する。本邦の難病基準該当ADPKD症例において、合併症は、脳動脈瘤18.5%、脳出血5.4%、心弁膜疾患11.1%、肝嚢胞86.1%、腎臓痛29.7%、尿路もしくは嚢胞感染の既往20.5%、大腸憩室17.3%に認められた。腎予後はCKD stage、尿蛋白レベル、CKD heat map category、Mayo分類と有意に相関した。脳動脈瘤頻度はCKS G4,5がG1,2と比べて1.52倍 ( $p=0.020$ )、脳出血頻度はCKS G4,5がG1,2と比べて1.66倍 ( $p<0.001$ ) 高かった。

### ② 本邦のADPKD患者における脳動脈瘤スクリーニングの実態調査

本邦のADPKD患者における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・年であり、海外と比べても明らかに頻度が高い。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。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、 $P<0.01$ )、未破裂脳動脈瘤発症率(あり群33.4/1000人・年、なし群19.7/1000人・年、 $P<0.01$ )およ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。

### ③ ADPKDおよびARPKDにおける診断基準改訂

本邦のPKD診断は、30年近く前に厚生省班会議により作成された独自の診断基準が用いられてきた。しかし、①最も多い遺伝性腎疾患であり、さらに原因遺伝子が同定されているながら、診断における遺伝子診断の基準が明らかで無い、②現在の診断基準で使われている嚢胞個数は、一部に明確な根拠 (エビデンス) が無い、③家族内発生が確認されていない場合の「15 歳以下」、「16 歳以上」で診断基準を分ける根拠 (エビデンス) が無い、④鑑別すべき疾患病名が現在の医療に適さない、などが長年にわたり指摘されてきた。そのため、今回われわれは以下に該当する新規診断基準を作成した。①診

断基準に遺伝子診断を加える、②ADPKDに対するグローバル診断基準と合致させるために、KDIGO 2025 ADPKD診断基準に沿わせる、③鑑別すべき疾患を現在の医療に適した病名に変更した。詳細について報告する。

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」  
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・腎移植科  
堀田 記世彦      北海道大学大学院医学研究院 腎泌尿器外科  
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      北里大学医学部小児科学  
原田 涼子        東邦大学医学部医学科小児科学講座  
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      千葉県こども病院腎臓科

【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、日常診療における円滑な移行に役立つようにする。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を招集して執筆し、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だ。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引用し、具体的な記載を行った。本ガイドが移行期医療に携わるメディカルスタッフの有用なツールとなり、CAKUT 患者の円滑な成人移行に貢献することを期待する。

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」  
ガイドライン作成分科会

【研究代表者】

猪阪 善隆 大阪大学

【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 信楽園病院  
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  
橋本 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
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	群馬大学
吉田 和史	筑波大学

(SR 委員)

西岡 典宏	杏林大学
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 国立病院機構千葉メディカルセンター 千葉東病)  
小泉 賢洋 東海大学  
祖父江 理 香川大学  
清水 さやか 一般社団法人 PeDAL 研究部門  
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  
鍋田 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 横浜総合病院  
西脇 宏樹 昭和医科大学藤が丘病院  
小田 康弘 Washington University  
田邊 淳 国立病院機構千葉メディカルセンター 千葉東病院  
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 済生会横浜市東部病院  
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  
大庭 悠貴 虎の門病院分院  
杉原 晋之介 慶應義塾大学  
高見 礼示 昭和医科大学藤が丘病院  
辻本 康 おく内科・在宅クリニック

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 および 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。研究班第3年度である2025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(WG)内のSRチームが中心となって、昨年度に実施したシステマティックレビューの結果を踏まえ、各CQに対して推奨案を作成し、またテキストを執筆した。作成WG間でクロスチェックののち、ブラッシュアップしてドラフトを完成した。ドラフトを出版社によりPDF化の後、関連学会学術委員会による査読とパブコメ募集を実施し、コメント対応の後に2025年度末までに完成の予定である。

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）に対する地域における  
診療連携体制構築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・研究協力者】

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療開発領域  
古波蔵 健太郎 琉球大学病院 血液浄化療法部  
森下 義幸 自治医科大学内科学講座腎臓内科学分野  
上條 祐司 信州大学医学部附属病院 腎臓内科  
今澤 俊之 順天堂大学大学院医学研究科・難治性疾患診断・治療学講座/腎臓内科学講座  
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  
猪阪 善隆 大阪大学大学院医学系研究科 腎臓内科学  
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  
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  
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

岩田 恭宜	金沢大学大学院腎臓・リウマチ膠原病内科学
安田 日出夫	浜松医科大学医学部 内科学第一講座
横井 秀基	熊本大学大学院生命科学研究部 腎臓内科学
古市 賢吾	金沢医科大学 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（腎臓内科）
西尾 妙織	北海道大学病院 血液浄化部
若杉 三奈子	新潟大学 臓器関連学寄附講座
浅沼 克彦	千葉大学大学院医学研究院 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
丸山 彰一	名古屋大学大学院医学系研究科 腎臓内科学
脇野 修	徳島大学医学部腎臓内科
栗原 孝成	熊本大学大学院生命科学研究部 腎臓内科学
山本 直子	川崎医科大学附属病院健康診断センター

## 【抄録】

本邦の腎疾患対策をさらに推進するために、2017年12月より、厚生労働省健康局「腎疾患対策検討会」において検討が重ねられた。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。これにより1）CKD重症化を防止し、新規透析導入患者を減少させ、2）さらに、CKD患者（透析患者及び腎移植患者を含む）のQOLの維持向上を図る体制を構築する。2023年10月に中間評価を受審した。評価内容を反映させる。

2022～2024年度の厚生労働省政策研究班「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」（代表：柏原直樹）、「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」（代表：岡田浩一）をさらに推し進めるものである。具体的には、以下に取り組む。

## 1. 普及、啓発

### (1) 普及啓発資材の開発

国民、医療者を対象に早期からの受診の重要性、CKD早期発見、受診勧奨、専門医受診に資

する資料を作成する。勤労世代へのアプローチを強化のため、既存資料を再編集し、情報発信を強化した。

(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（ガイドライン過多、負担感、専門医数不足など）を明らかにし、次年度以降の改善対策案を考案する。

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。早期受診の必要性を啓発する。

## 2. 地域における診療連携体制構築

(1)医療機関間の紹介基準等の普及及び連携強化

- 各地の診療連携体制構築の実態を継続的に調査、把握し、補強。医療機関間の紹介基準等の普及及び連携強化
- 医療機関に対する早期診断・早期治療の必要性の普及・啓発
- 腎臓専門医療機関と CKD 診療に関するかかりつけ医機能を有する医療機関の連携強化に資する連携パスの活用

(2)医療機関に対する早期診断・早期治療の必要性の普及・啓発

(3)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。

(4)腎臓専門医療機関と CKD 診療に関するかかりつけ医機能を有する医療機関の連携強化：協力医（連携医）制度の構築

(5)健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、保健指導の実態を調査する。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する。

## 3. 診療水準の向上

CKD 患者の治療と仕事の両立支援の取組、各種ガイドライン等の普及、各地域における腎臓病療養指導士等の活動内容等の好事例の横展開に尽力する。

(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。「おしっこ（尿）と腎臓の不思議」（2021 年度本研究班成果）、「腎疾患の移行期医療支援ガイドーIgA 腎症・微小変化型ネフローゼ症候群ー」（2019 年度「難治性腎障害に関する調査研究」成果）

(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 ガイドが作成される。このガイドの普及も図る。

### (3) 難治性腎疾患の診療レベルの向上・均霑化

難治性腎疾患の研究動向の把握：厚労省研究班との連携

### (4) 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。費用対効果分析等を実施し、non-DM CKD への拡大に向けた追加解析も設計中である。「測定が患者アウトカムに与える効果」を誰にでも分かる形で示すことで、UAE 測定の保険収載をめざす。

(5) 地域における腎臓病・透析医療の継続性を担保するために、遠隔医療等の方法論を開発  
高齢化は医療者にも及んでいる。高齢化率の高い地域は同時に医療者の高齢化も進んでいる。医療機関の承継者不足により医療活動の制限、閉院事例も少なくない。特に透析医療の場合は、患者の移動が容易でないことから、遠隔医療を含めた新たな対策法の立案が喫緊の課題である。

### (6) 災害・感染症パンデミックに対する腎臓病診療、患者のレジリエンス強化のための方策の開発

日本は、地震、水害等の天災による大きな被害を定期的に経験している。気候変動はそのリスクをさらに増大させている。加えて新型コロナウイルス感染症は、今後も地球規模の新興感染症のパンデミックリスクが存在することの警鐘となった。腎臓病患者（透析患者、移植後患者を含む）は、これら災害に対して脆弱（vulnerable）であり、人的被害を最小化するために、医療体制、感染予防策の強化等、腎臓病診療の強靱化・レジリエンス強化が必要である。具体的な方策を開発する。

## 4. 人材育成

(1) 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。

(2) 腎臓専門医が少ないエリアにおける腎臓病療養指導士等の CKD に関する基本的な知識を有する看護師/保健師、管理栄養士、薬剤師等のメディカルスタッフの育成・配置のための方法を開発する。

(3) 多職種による療養指導のための標準化ツールの普及をはかる。

### (4) [CKD 診療協力医・連携医（仮称）]の新設

腎臓専門医とかかりつけ医の連携をさらに強化するために、かかりつけ医の中に CKD 診療に一定の理解と経験を有する医師に協力医・連携医になっていただき、良質な腎臓病診療の普及を加速する。

## 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整備を進めている。

(2)海外の CKD 診療体制、ESRD・腎代替療法（RRT）の実態調査、国際比較を実施し、相対評価を推進していく。

### (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盤を構築する。

### (4)腎疾患対策の効果のより適切な評価方法の確立

### (5)CKD 患者データベース（J-CKD-DB）等を活用した研究を進める。

## 6. 情報発信、広報

研究班の成果を HP 等で効率よく、発信できる基盤を整備する。研究班 HP で公開した GFR スロープ計算ツールの利用拡大、臨床評価への導入が期待される。

**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      東邦大学医療センター大森病院 小児科  
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）

- ・ロウ症候群（348）
- ・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
- ・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症）
- ・常染色体優性（顕性）尿細管間質性腎疾患および 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. 小児腎領域難病患者の QOL 評価の実施と普及・啓発
7. 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

本年度の主な進捗は以下の通りである。

- ・研究班が扱う疾患のうち、ギャロウェイ・モワト症候群およびネイルパテラ症候群/LMX1B 腎症に関して、昨年に引き続き診断基準および重症度分類の改訂を行った。
- ・ギャロウェイ・モワト症候群、エプスタイン症候群に関して難病情報センターウェブサイトの改訂を行った。
- ・小児腎領域の希少・難治性腎疾患および小児 CKD の調査研究を立案し、研究計画が倫理委員会で承認され（中央一括審査）研究を開始した。
- ・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」研究班（研究代表者柏原直樹先生）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の解析をすすめた。さらにこの結果を基に、「標準化された移行期プログラムの作成に関する研究」を開始した。
- ・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（研究代表者横尾隆先生）に協力し、胎児の重症 CAKUT 合併例の解析を進めた。
- ・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い、現在 40 施設に達した。



- ・小児腎臓病患者の QOL 評価のための多施設共同横断研究を立案し、研究計画が倫理委員会で承認され（中央一括審査）研究を開始した。
- ・小児腎領域難病診療に関する普及啓発のセミナーを松本市および秋田市の小児科、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（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      国立大学法人旭川医科大学   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   高齢者医療センター
岡田 浩一	埼玉医科大学   腎臓内科
要 伸也	杏林大学、吉祥寺あさひ病院
酒井 謙	東邦大学医学部   腎臓学講座
猪阪 善隆	国立大学法人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	国立大学法人香川大学医学部   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】**

本邦における腎疾患対策のさらなる推進を目的として、2018年7月に「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～」が全国の自治体および関係団体に向けて発出された。同報告書では、「CKD患者（透析患者および腎移植患者を含む）のQOLの維持・向上を図る」ことが目標の一つとして掲げられているが、その達成には、治療と仕事の両立支援（以下「両立支援」）の充実が不可欠である。「働き方改革」の実行計画においても「病気の治療と仕事の両立」が主要な柱とされているが、厚生労働省が公表する「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」および「企業・医療機関連携マニュアル」には、CKD患者に特化した留意事項は盛り込まれていない。

CKDの重症化、透析導入、腎移植による透析離脱は、患者本人のみならず家族の生活や社会的生産性にも影響を及ぼすことから、本研究では特に労働への影響に着目した。多職種連携および二人主治医制（かかりつけ医と腎臓専門医療機関の担当医による連携診療体制）のもと、事業場との協働を通じて、患者が主体的に治療と就労を継続できる効果的なCKD対策の立案を行った。さらに、両立支援における留意事項を整理した企業・医療機関連携マニュアル、および患者・企業向けの「治療と仕事の両立お役立ちツール」を作成した。以下に具体的な取り組みを示す。

**1. 勤労世代における生活・就労等の実態調査**

(1) 2023年10月から11月にかけて、NPO法人日本移植者協議会の会員664名に対し、生

活・就労等に関するアンケート調査を郵送で実施し、146 件（22.0%）の回答を得た。公益社団法人日本透析医学会血液透析患者実態調査検討ワーキンググループによる『2021 年度血液透析患者実態調査報告書』の就労状況と比較した結果、透析患者の就労率が 28%であったのに対し、腎移植患者は 41%と高く、特に 65 歳以下の男性では 80%を超える高い割合を示した。腎移植後患者は ADL に優れ、就労状況も良好である一方、正規雇用の少なさや通院の困難さといった課題も認められた。これらの結果から、生体腎移植は特に 65 歳以下の世代において、就労面に適した腎代替療法であると考えられる。また、腎移植後レシピエントの高齢化に伴い、生活支援を要する患者の割合が透析患者に近づいていることも明らかとなった（Sofue T, et al. Clin Exp Nephrol. 29(9):1286-1293, 2025）。

(2) 勤労世代 33,000 人の健診データを用いて、尿蛋白のレベル別に 10 年間の後ろ向きフォローを行い、eGFR の急速な低下および eGFR<45 の発生をアウトカムとして検討した。ベースライン時の尿蛋白の有無により腎障害の発症率に有意差が認められた。産業保健担当者が陽性反応・陽性判定を受けた労働者のリストを作成し、記載者に対して再検査や受診等の必要な措置を適時に講じることの重要性が示唆された（Suka M, et al. Clin Exp Nephrol. 2025. Online ahead of print）。

## 2. 企業・医療機関向けの両立支援マニュアルの作成

CKD 患者（透析患者および腎移植患者を含む）の特性や両立支援における留意事項を明示し、企業・医療機関が「主治医と産業医の連携」を含めた具体的な支援手法を実践できるよう、以下の構成でマニュアルを作成した（日本腎臓学会 HP に掲載予定）。

- ・ 基礎編：慢性腎臓病（CKD）に関する基礎知識、両立支援における留意事項
- ・ 事例編：保存期 CKD、血液透析（HD）、腹膜透析（PD）、腎移植後の各事例において、治療と仕事の両立に必要な書式（勤務情報提供様式、主治医意見書様式、両立支援プラン／職場復帰支援プランの作成例）を例示した。

本マニュアルは、CKD 患者の就労支援に資する企業・医療機関の連携を促進し、CKD の重症化予防にも貢献することが期待される。

## 3. 患者・家族向け「治療と仕事の両立お役立ちツール」の作成

企業の健康管理担当者および透析クリニックを主な対象とし、簡便かつ実用的な「治療と仕事の両立お役立ちツール」を作成した。保存期 CKD、透析、腎移植患者が適切な管理により CKD ステージの進行を抑制し、可能な限り長期間にわたり社会参加を維持できるよう支援するものである。本ツールは、透析・腎移植患者の社会参加促進、就労者数の増加、復職率の向上に寄与することが期待される。

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 杏林大学腎臓・リウマチ膠原病内科

【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：本研究班および多施設研究 WG にて追加解析・追加調査の検討を行った。その結果、①多職種介入により、糖尿病・非糖尿病の CKD の G3b 以上、オレンジゾーン以上の CKD 患者において介入効果が見られた。ステージ G3bA1 でも有効であった。②介入効果は、介入前の eGFR スロープが大きいほど強い傾向があ

った。③一方、介入効果はベースラインの蛋白尿量とは無関係であった。経済効果についても検討中である。

- 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。その後、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、多職種教育に関する標準化プログラムを作成している。具体的には、CKD 療養指導におけるリスク評価方法、標準的な指導計画書と多職種教育プログラムを作成し、今年度中の指導マニュアル完成を目指している。最終的には、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提言する予定である。

**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 腎臓内科学/内分泌内科学

**【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。この研究の中で、非侵襲的な検査である生体ガスの測定による疾患診断において、腎臓病患者の生体ガス測定を行うことで臨床的に意味のある結果が得られつつあるため、今回は生体ガス測定を中心に報告する。

**【方法】**

**1. 運動による炎症制御**

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。

**2. 生体ガスによる慢性腎臓病関連病態の検出**

末期腎不全の診断方法として、古くから尿毒症臭として『嗅診』が行われているが、その定量化として、透析導入時の末期腎不全症例の皮膚から採取された揮発性物質と、コントロールとして腎機能が正常な症例の皮膚から採取された揮発性物質を GC/MS で測定し比較を行う。また、CKD 症例において、尿から得られる揮発性物質を測定し、生体パラメータや使用薬剤との相関を解析する。

## 【結果】

### 1. 運動による炎症制御

ラットの後肢の不動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。ここに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。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。

### 2. 生体ガスによる慢性腎臓病関連病態の検出

末期腎不全症例の皮膚ガスでは、健常者と比して benzaldehyde と undecanal が有意に検出されているとともに芳香族やアルデヒドの検出が多く、尿毒症臭を構成する物質群と考えられた。また、尿ガスにおいては生体パラメータと尿からの揮発性物質の関連は見いだせなかったものの、SGLT2 阻害薬内服により尿中の揮発性ケトン体が増えるとする結果が得られ、尿ガス分析が新たな代謝解析のツールとなりうることが示された。今後、より範囲を広げ生活習慣病一般として解析を進める予定である。

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

【研究代表者】

阿部 高明 東北大学

【研究分担者・研究協力者】

中山 昌明 聖路加国際病院  
横尾 隆 東京慈恵会医科大学  
真田 覚 地域医療機能推進機構仙台病院  
乳原 善文 虎の門病院  
小松田 敦 秋田大学、雄勝中央病院  
浅沼 克彦 千葉大学医学部附属病院  
鈴木 佑介 順天堂大学  
今田 恒夫 山形大学  
風間 順一郎 福島県立医科大学  
並びに各施設で治験を行って頂いた先生方

【抄録】

研究目的:

慢性腎臓病（CKD）は世界的に大きな健康課題であり、新規腎保護戦略の創出が求められている。便秘は CKD 進行の独立した危険因子とされる一方、下剤が腎保護薬として機能するかその機序は十分解明されていない。本研究班はクロライドチャネル・アクチベーターである慢性便秘症治療薬ルビプロストンの腎保護効果と、その背景にある腸内細菌叢を介した機序の解明を目的とした。

研究内容:

2016-2019 年に、中等度～重度 CKD（ステージ IIIb-IV、eGFR 25-45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）の日本人患者 118 例を対象に、第 II 相・多施設共同・ランダム化二重盲検プラセボ対照試験を実施した。臨床試験登録番号：UMIN000023850。被験者はプラセボ、ルビプロストン 8 μg/日、16 μg/日の 3 群に割り付け、24 週間投与した。腎機能（eGFR 変化）、尿毒素、その他の腎関連バイオマーカーを評価した。加えて、血液・尿・便検体を用いた探索的マルチオミクス解析（n=46）により、腸内細菌叢とポリアミン代謝の変化を統合解析した。

主要成果:

主要評価項目の尿毒素低下は明確でなかった一方で、副次評価項目としての腎機能低下は抑制された〔24 週後 eGFR 変化量: プラセボ -1.55 (95%CI -2.83 ～ -0.27) mL/min/1.73 m<sup>2</sup>、16 μg 群 +0.37 (95%CI -0.70 ～ 1.44) mL/min/1.73 m<sup>2</sup>、群間比較 p=0.0457〕。安全性では下痢が 14%でみられたが中止は 1 例のみで、全体として忍容性は良好であった。マルチオミクス解析では、ルビプロストン投与により腸内細菌叢が変容し、ポリアミン生合成に関与す



る酵素遺伝子 *aguA* (agmatine deiminase) の増加と、血中スペルミジン上昇が示唆された。細胞実験での検証ではスペルミジンが腎近位尿細管細胞のミトコンドリア機能を改善しうることを確認した。これらの結果から腸-ポリアミン-ミトコンドリア連関を介した腎保護機序が支持された。

#### 今後の展望:

本試験は 24 週間・第 II 相・副次評価項目に基づく結果であり、さらなる検証が必要である。現在対象患者層 (CKD 重症度、腸内環境プロファイル等) の層別化等を行い、最適な第 III 相試験のデザインを策定中である。また腎疾患にとどまらず、ミトコンドリア障害を共通機序とする他疾患への応用可能性についても、前臨床モデルから検討を進める。

#### 結語:

ルビプロストンは腸内細菌叢とポリアミン代謝の調節を介してミトコンドリア機能を改善し CKD の腎機能低下を抑制しうる可能性を示した。腸-ポリアミン-ミトコンドリア連関は CKD における新規治療標的として有望である。

#### 論文

Watanabe S. et al.

Lubiprostone in Chronic Kidney Disease: Insights into Mitochondrial Function and Polyamines from a Randomized Phase 2 Clinical Trial.

*Science Advances* 2025 Aug 29;11(35):eadw3934. doi: 10.1126/sciadv.adw3934. Epub 2025 Aug 29

#### AMED の支援

- ・ 橋渡し C 東北大学課題 (C35)
- ・ AMED 創薬基盤推進研究事業 (JP22ek0210133)
- ・ AMED ムーンショット (JP24zf0127001)

日本医療研究機構 革新的先端研究開発支援事業 インキュベートタイプ (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 京都大学大学院医学研究科 腎臓内科学

【研究分担者・研究協力者】

齋藤 満 秋田大学医学部附属病院、血液浄化療法部

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

【抄録】

研究目的

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となっている。進行すると末期腎不全に至るが、現在の治療法は末期腎不全への進行を完全には防ぐことができない。代表者は、慢性腎臓病が進行すると腎臓内に三次リンパ組織が形成され、その解消が腎機能と腎組織障害を改善させることを見出しており、三次リンパ組織は、腎疾患の新規治療標的として有望であると考えられる。本研究課題では、三次リンパ組織を対象とした治療法と診断法を確立し、臨床応用することを目指す。

研究内容・進捗

本研究課題では、以下の6研究項目に取り組んでいる。

**1. 治療法の確立：**代表者はすでに三次リンパ組織を標的とした治療標的分子を複数同定している。本課題ではそれらを標的とした薬剤を開発し、実用化へ向けて進めている。

**2. 診断法の確立：**三次リンパ組織検出のためには腎生検が必要だが侵襲を伴う。本課題では、高精度かつ簡便なバイオマーカーを選別し、前述の治療薬のコンパニオン診断薬および治療効果判定薬として商品化することを目指す。本年には尿中グルタチオンがIgA腎症の三次リンパ組織のバイオマーカーになることを報告した(J Am Soc Nephrol 2025)。

**3. 対象疾患の確定：**各種腎疾患における三次リンパ組織と腎予後の関連を検証することで、治療対象となる疾患群を定義する。代表者は多岐にわたる腎疾患で三次リンパ組織が形成されることを見出しており、多施設共同研究により、各腎疾患での三次リンパ組織の臨床的意義を解析している。

**4. ヒト腎組織における標的細胞の同定と制御シグナルの検証：**ヒトの三次リンパ組織形成において重要な役割を担う、SAT細胞とABCに相当する細胞を同定し、それらの相互作用の重要性を検証する。また、他の細胞間シグナルを網羅的に同定し、治療標的のバックアッププランとする。現在、三次リンパ組織が形成された摘出腎から血球を単離し、シングルセル網羅的遺伝子発現解析を行い、各細胞群の形質について解析中である。

**5. 三次リンパ組織形成群に対する前向き臨床試験：**代表者は三次リンパ組織形成群に対して追加治療を行う前向き臨床試験を実施する。すでに pilot study は完了している。

**6. 他疾患への展開：**他臓器に三次リンパ組織を形成する疾患群に対して前述の診断法・治療法を応用し、病態進展に及ぼす影響を検証する。すでに複数の他臓器疾患について解析を行い、腎三次リンパ組織との共通性を見出している。

現在、各項目について順調に進捗している。

**厚生労働科学研究費補助金（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（1,300-1,400 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。

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
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
妹尾 浩	京都大学医学研究科 消化器内科学講座
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
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
浅井 一樹	慶應義塾大学眼科
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
荒瀬 吉孝	東海大学医学部内科学系消化器内科学
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 正穂	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
潟沼 朗生	札幌医科大学医学部内科学講座消化器内科学分野
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

川上 裕次郎	札幌医科大学医学部内科学講座消化器内科学分野
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
菅野 敦	自治医科大学附属病院 消化器・肝臓内科
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
佐藤 康晴	岡山大学学術研究院保健学域 分子血液病理学
眞田 創	加賀市医療センター
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
高橋 裕樹	札幌医科大学医学部 免疫・リウマチ内科学
田上 瑞記	大阪公立大学視覚病態学
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
竹内 由利子	山口大学器官病態外科学
田妻 進	JR広島病院
田中 篤	帝京大学医学部 内科学講座
田中 啓一郎	福島県立医科大学
田中 良哉	産業医科大学医学部第1 内科学講座
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
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
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
中島 勇魚	高知大学眼科
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	手稲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
松梨 敦史	京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学
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
室 慶直	名古屋大学医学部附属病院皮膚科
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
吉川 敦子	神戸海星病院眼科
吉田 仁	昭和医科大学医学部内科学講座消化器内科学部門
吉見 竜介	横浜市立大学医学部血液・免疫・感染症内科学
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脾臓、涙腺・唾液腺、後腹膜、腎臓があり、診断が遅れると脾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大きな患者負担となる。

研究班は2012年に「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、2025年9月までに1,007名が登録された。レジストリデータ活用のため、本委員会にて、優先度の高い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2019年12月から2024年2月までに登録された808例を解析し、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を明らかにした。

### <診療ガイドンス・ガイドラインの作成（診療ガイドンス作成委員会）>

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ンスを作成した。2025年7月に完成し、8月に冊子体を班員および日本IgG4関連疾患学会の学会員に配布した。9月にホームページに入手方法を紹介し、広く普及させるためのシステムを構

築した。

#### ＜患者会活動推進と市民公開講座企画（患者会支援委員会）＞

2025年3月には、日本IgG4関連疾患学会学術集会に合わせて第三回IgG4関連疾患市民公開講座を神戸で開催した。患者会のホームページの運営を支援し、会員数は133名となった。

#### ＜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、感度を高めた改訂包括診断基準2025を作成した。従来の基準と比べて特異度には変化がなかった。各学会のパブリックコメントを終え、投稿準備中である。

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（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 株式会社 RACTHERA 再生・細胞医薬事業戦略担当

【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。有効性検証では、移植胎仔総排泄腔を融合させ尿のリザーバーとして活用する方法を開発し、これにより1日100mL程度の尿を排出させることに成功し、300グラム程度のラットであれば自己腎がなくても長期間生命を維持できる機能を獲得させることが確認され報告した。現在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している。

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「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」ソロタイプ（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 東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科

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

垣脇 宏俊 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

川村 万里子 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

Zou Wei 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（刺激、抑制）が急性腎障害にどのような影響を与えるか、検証を進めている。また、様々なストレスが神経系を介して腎保護効果を発揮することを見出し、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行っている。

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・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

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 University of Pennsylvania, 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て、CKD 患者は増加傾向にあり、その抑制には難治性かつ進行性腎疾患に対する新規治療法の開発が急務である。我々はこれまで、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・糖尿病が腎病態形成に与える影響を解析してきた。これらの病態では、脂肪酸毒性やミトコンドリア障害に対抗するためにオートファジーが活性化する一方、リソソーム酸性化障害によるリン脂質蓄積が進み、拡張した不全リソソームが集積する結果、オートファジーが停滞する。この現象を“Autophagic Stagnation”と定義し、高齢者 AKI や糖尿病関連腎臓病（DKD）の予後不良に共通する病態基盤として提唱している。

一方、TRP チャネルは脂質膜上で外界シグナルを感知するカチオンチャネル群であり、なかでも TRPC3/6 チャネルは  $\text{Ca}^{2+}$  流入を介して多様な臓器障害に関与することが知られている。近年、我々を含む研究から、糸球体疾患や DKD における TRPC6 の病的意義が明らかとなっているが、TRPC を標的とした腎疾患治療薬の開発は未だ十分でない。TRPC3/6 はポドサイトのみならず尿細管にも発現し、腎障害時に過剰活性化することが報告されている。TRPC3/6 dual 阻害剤 L862 は、動態・安全性・選択性に優れ、肺高血圧症適応で非臨床試験が進行しており、first in human 試験への課題は認められていない。

本研究では、①ネフローゼ症候群ラット、②シスプラチン誘発 AKI および AKI-to-CKD 移行マウス、③DKD モデルを用いて、傷害細胞における TRPC3/6 過剰活性の病的意義と L862 による阻害効果の細胞・分子基盤を解明することを目的とした。

(1) ネフローゼ症候群に対する L862 の作用と分子・細胞レベルの基盤研究

PAN 腎症ラットにおいて、L862 の低用量（1・3 mg/kg）でも蛋白尿抑制およびポドサイト保護効果が得られ、尿細管領域でも顕著な組織学的改善を認めた（これまで 10 mg/kg）。TRPC3/6 はメガリンと部分的に一致し、糸球体のみならず近位尿細管での発現が確認された。

さらに、FSGS 様変異を導入した TRPC6 遺伝子改変ポドサイトおよびマウスを用いた解析でも L862 の保護効果が再現され、TRPC3/6 阻害の普遍的有効性が示唆された。

## **(2) 急性腎障害および慢性線維化移行に対する L862 の有効性検証**

シスプラチン AKI および AKI-to-CKD モデルを用いて L862 の有効性を検証した。摂食不良を回避するためゾンデ投与による経口投与を 3 週間行ったところ、生存率の改善傾向が得られた。IRI（腎虚血再灌流）40 分 AKI-to-CKD 移行モデルでは、若齢マウス（2–3 カ月齢）で改善傾向、成熟マウス（6 カ月齢）では有意な腎保護効果が得られた。一方、近位尿細管特異的オートファジー不全マウスでは改善がみられず、L862 の効果が部分的にオートファジー改善に依存することが示唆された。

## **(3) TRPC3/6 とオートファジーに着目した病態解明**

シスプラチン AKI マウスにおいて、オートファジー停滞が確認されたが、L862 投与によりオートファジーおよびリソソーム機能が改善した。TFEB 発現が関与する可能性を考え検討中である。さらに、シングルセル RNA-seq 解析にて、シスプラチン AKI における傷害尿細管 TRPC3 発現上昇を明らかにした。これらの結果は、L862 による TRPC3/6 抑制がリソソーム機能改善およびオートファジー回復を介して腎保護作用を発揮する可能性を示している。

## **(4) DKD に対する L862 の有効性とヒトへの展開**

DKD モデルマウスを用い、L862 と SGLT2 阻害薬ダパグリフロジン（DAPA）の併用試験を実施した。尿アルブミンに有意差はなかったが、WT1 染色にてポドサイト減少の軽減傾向がみられ、腎機能、尿細管障害、線維化の改善傾向を認めた。DKD では TRPC6 のみならず TRPC3 の発現も上昇しており、TRPC3/6 dual 阻害の有効性が示唆された。また、RNA-seq 解析により炎症性経路や NF- $\kappa$ B シグナルの抑制が確認された。

以上の成果から、TRPC3/6 dual 阻害剤 L862 は、糸球体および近位尿細管を標的とし、オートファジー・リソソーム機能を改善することで腎障害の進行を抑制する新たな治療戦略となり得ることが明らかとなった。今後は、病態依存的な標的細胞特異性の解明とともに、臨床応用に向けた安全性・有効性評価を進める予定である。



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 和弘	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・呼吸・神経病態内科学
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げたいと考えている。

【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。2025 年 10 月 8 日までに、二重盲検期に 66 例、非盲検期に 34 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

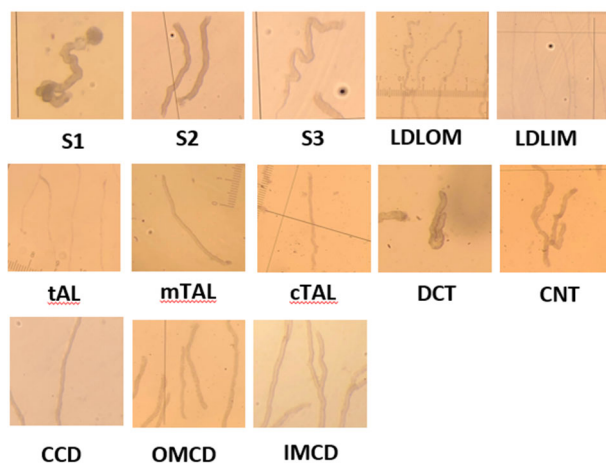
【抄録】

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 シグナルがどの様に尿細管の分化・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。2025 年は尿細管単離の実験系系の確立に成功し、単離尿細管マルチオミクスの解析

を進めている。また、有望な治療ターゲットとなる尿細管部位の特定にも成功している。今後は CKD における新しい疾患概念の確立と、新規治療法の開発を目指して行く。

末筆になるが、本課題にご支援いただいている AMED の皆様、PS/PO の先生方に心より御礼申し上げる。



日本医療研究開発機構 腎疾患実用化研究事業  
「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研究科

岡本 好司          東北大学病院

島田 洋樹          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、およ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（国際特許取得）。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 シークエ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 シーケ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。

昨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ために ChREBP flox マウスと近位尿細管特異的 Cre 発現マウスである Ndr1-CreERT2 マウスとの交配を行い目的のマウス系統を樹立中である。また、D-532 投与による DKD 改善マウスの腎サンプルを用いた RNA シーケンス解析とともに、より細胞レベルでの詳細な遺伝子発現解析を行うために初代培養尿細管細胞を用いた RNA シーケンスも同時並行して実施中である。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 ChREBP を標的とした 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】

吉岡 耕太郎 東京科学大学国際医工共創研究院 核酸・ペプチド創薬治療研究センター  
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  
稲葉 俊介 東京科学大学大学院腎臓内科学分野  
鈴川 礼奈 東京科学大学大学院腎臓内科学分野  
関谷 久輝 東京科学大学大学院腎臓内科学分野  
西田 淳子 東京科学大学大学院腎臓内科学分野

【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 つの研究開発項目を進めている。項目(1)で CKD モデル動物の腎内 EV の内包物と局在、分泌制御機構と制御分子群を検証した。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ている。特に、患者の血液中の循環 EV の microRNA（miRNA）のプロファイルを明らかにし、得られたデータに対し機械学習のアルゴリズムを用いて、複数の miRNA を用いた将来的な腎臓病進展、心血管病や死亡の予測式を樹立した（Journal of the American Heart Association 2025）。この診断技術に関する特許を国内出願完了し、PCT 出願予定である。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を同定し始めており、配列、化学修飾の最適化と POC 取得、特許出願を並行して進めている。

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（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

【研究分担者・研究協力者】

研究参加者

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

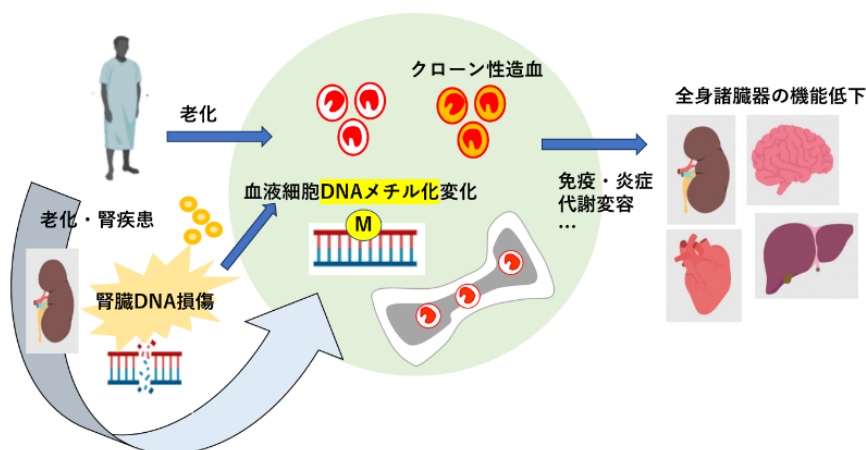
戸田 匡太郎 慶應義塾大学医学部 腎臓内分泌代謝内科

【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、およ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。今年度の研究により、ポドサイトにおける DNA 損傷は造血幹細胞老化、ミエロイドシフトを惹起したが、近位尿細管上皮細胞の DNA 損傷は造血幹細胞の有意な変化を惹起しなかった。本研究により、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 史顕 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

【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。今期においては、ヒト iPS 細胞から作製した腎オルガノイドモデルを用い、動物モデルでは再現が難しかった、指定難病である遺伝性腎線維化症ネフロン癆の疾患モデルを構築し、Hippo シグナルの異常な活性化が腎臓に線維化をもたらす病態生理を明らかにした。さらに、このモデルを用いて新規治療薬候補を抽出した (Stem Cell Res Ther. 2025)。これまで有効な治療法が存在しなかったネフロン癆研究に大きな意義を持つと同時に、腎臓における線維化シグナルの一つを明らかにした。さらに、既に臨床で利用されている薬剤の有効性が確認されており、早期の社会実装につながる可能性を示唆した。

**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	筑波大学附属病院・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
磯山 茂美	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	東京大学医学研究所
余語 孝夫	東京大学医学研究所
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	順天堂大学医学部 内科学教室・腎臓内科学講座
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
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ラズムを維持できる、という革新的技術を活用する。

2 年目である今年度は、IgA 腎症モデルマウスのゲノム編集 HSC の長期培養系や凍結保存技術の確立、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  
「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  
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や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
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	藤田医科大学医学部腎臓内科学
平山 明由	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 和弘	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 保健体育科学センター

【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およ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およ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?」および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、再燃およ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、末梢血の白血球およ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】

aHUS 全国調査研究のほか、2019年度よりAMED事業にてネフローゼをきたす5疾患を対象として臨床情報・血漿・尿を登録するJ-MARINEレジストリを構築し、微小変化型ネフローゼ症候群(MCD)202例、巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)28例、膜性増殖性糸球体腎炎13例、膜性腎症(MN)196例、ループス腎炎(LN)69例の計508例の登録を完了し、フォローアップ中である。検体はループス腎炎の尿中CD11bやネフローゼ疾患のネフリン抗体測定に活用されている。既存コホートのRPGN症例の解析によりバイオマーカー層別化の重要性が判明し、ループス腎炎及びRPGNの2疾患を対象として臨床情報・血漿・尿を登録するJ-MARINE2を2025年10月より全46施設において開始した。

上記CQ2において、ステロイド依存MCD患者の末梢血T細胞のシングルセルRNA解析により、代謝リプログラミングがリツキシマブ治療応答性を規定することを発見し、論文投稿中である。これは従来の血清・尿バイオマーカー中心アプローチと一線を画し、マルチオミクス統合解析による個別化治療発展に資する。今後解析対象とする白血球検体としてMCD18例、FSGS4例、MN19例、RPGN13例、LN8例、TMA1例を保存してある。ほか、抗PLA2R抗体、尿中CU040、プレセプシンやヒツジ溶血性試験の有用性も検証し、診断・層別化・予後予測の信頼性を向上させた。

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 横浜市立大学先端医科学研究センター  
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 千葉大学大学院医学研究院先端データ医科学

【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。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 抗体と遺伝素因の連関解析
- 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、また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 を行うとともに、CKD 及び UACR に対するメタ GWAS

を施行し、それぞれ2、1、4個の新規座位を同定した。また日欧での UMOD/PDILT 領域の差がスプライシングを介して eGFR へ関与する可能性や、シスタチン C の高低が因果的に eGFR<sub>cre</sub> に関与する可能性を見出し、遺伝研究及びデータベース研究の両面からその確からしさを探索している、またヒト検体における 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が進行中である。

- ② 研究計画立案、倫理申請、共同研究契約を経て、遺伝背景の明らかな血尿症例に対して抗メサングウム IgA を測定予定である。
- ③ 倫理承認、データ配置を受け、AMED データ利活用プラットフォームの全ゲノムデータの解析を開始している。
- ④ 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解析を行った。慢性腎臓病と遺伝的に相関する各種疾患を描出した他、高血圧と悪性腫瘍の関連などを副次的に探索予定である。
- ⑤ 代謝物である SDMA が貧血と相関することを確認し、また SDMA に関する単塩基多型が慢性腎臓病症例でも SDMA の血中濃度と相関することを明らかにした。



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 国立健康危機管理研究機構  
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（*Pediatr Nephrol* 2023）。

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。病理組織学的な検討（Ichikawa et al *Clin Exp Nephrol*. 2025）を行ったところ、活動期の

特発性ネフローゼ症候群(INS) 26 例のうち 21 例(81%)において、ネフリンと IgG の共局在が確認された。寛解期の INS、遺伝性ネフローゼ症候群、ループス腎炎や膜性腎症、IgA 腎症など他の腎疾患ではネフリンと IgG の共局在は認められず、活動期の INS に特異的な所見であることが明らかになった。寛解期の INS では、活動期に見られたネフリンと IgG の共局在は消失する傾向にあり、疾患活動性との相関が示唆された。一部の症例では、近位尿細管上皮細胞にもネフリンと IgG の共局在が認められ、糸球体以外での存在も示された。

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、成人検体 30 例の解析も終了した。2025 年 10 月 1 日時点で小児ネフローゼ症候群患者 111 人、220 検体の収集を完了し、100 検体の循環抗ネフリン抗体測定が完了している。小児初発 INS において、抗ネフリン抗体は約 90%で陽性となる可能性を見出し、ステロイド治療反応性などの臨床転機との関連を解析中である。

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 和弘 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 腎臓内科学者  
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治験を開始した（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ており、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（Nature 2025）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。

#### <進捗状況>

GMP 基準に適合した培養液の決定し、セルバンクの構築を開始した。RNA-seq、Xenium を用いて Mode of action を発見し、品質保証マーカーの一つを確立した。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。RNA-seq、Xenium の解析結果から、流体培養の際により細胞の治療効果を高めることができる拡大培養培地の検討を進めている。

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  
「細胞老化機構に着目した慢性腎臓病の病態解明と治療応用」

【研究代表者】

南 聡 大阪大学大学院医学系研究科遺伝学

【抄録】

【研究目的と内容】

本研究は、加齢に伴う臓器恒常性の破綻と慢性腎臓病（CKD）の発症機構を、1細胞マルチオーム解析およびリソソーム内容物解析を用いて明らかにすることを目的とする。特に、細胞老化と臓器機能低下の関係性を、細胞種ごとの階層的解析によって解明し、細胞老化の理解ならびにその介入法の確立を目指す。

従来の老化研究はバルクレベルの解析に依存しており、細胞間の不均一性や局所環境の影響を十分に捉えられていなかった。そこで本研究では、各細胞のエピゲノム状態と転写活性を同時に解析する1細胞マルチオーム解析（scRNA-seq + scATAC-seq）を用い、高解像度での老化機構の解明を試みる。

加えて、リソソームの破綻が尿細管細胞老化を促進するという代表者自らの知見に基づき、リソソームに蓄積する老化関連分子の実体解明にも取り組む。特に、近年開発したリソソーム迅速単離法（LysoIP）を用い、老化尿細管細胞に特異的なリソソーム内容物をプロテオーム・メタボローム解析により網羅的に解析する予定である。

これにより、老化細胞の形成と維持に関与する運命決定因子や分子ネットワークを同定し、新たな治療標的の提案が可能となる。得られた知見はCKDの病態理解および創薬への貢献が期待される。

【進捗状況】

現在、マウスCKDモデル腎を用いたscRNA-seq解析を実施し、細胞老化に伴って発現変化する細胞種特異的な転写プロファイルを取得している。これらのデータから、特に近位尿細管細胞において、炎症・線維化・代謝異常に関与するdriving遺伝子群の候補が同定されつつある。これらの候補因子については、現在培養尿細管細胞を用いて、siRNAノックダウンや過剰発現による機能的スクリーニングを並行して進めており、老化促進または抑制に寄与する分子の絞り込みを行っている。

また、scRNA-seqに加えて、エピゲノム情報を加えた1細胞マルチオーム解析（scRNA-seq + scATAC-seq）の実装に向けた条件検討を進めており、ライブラリー調製手技や細胞分離工程の最適化を完了しつつある。特に腎組織から高品質な細胞核を安定して取得するためのプロトコル確立に注力しており、今後数ヶ月以内にマルチオーム解析に着手する予定である。

さらに、尿細管細胞老化に伴うリソソーム異常の評価を目的として、リソソーム内容物の迅速単離法（LysoIP法）の条件検討も並行して行っており、リソソームの純度の向上を確認している。今後は、老化尿細管細胞由来リソソームの内容物を質量分析により網羅的に解析

し、老化尿細管細胞特異的に変動するリソソーム因子の特性を明らかにする予定である。これら一連の解析を統合することで、尿細管細胞老化の成立と維持に関与する分子基盤を描き出し、将来的な CKD 介入の礎を築くことを目指している。

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  
「細胞老化と代謝を標的とした慢性腎臓病に対する包括的病態解明」

【研究代表者】

森 雄太郎 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】

梶 弘和 東京科学大学総合研究院生体材料工学研究所診断治療システム医工学分野  
三宅 健介 東京科学大学総合研究院

【抄録】

本研究の目的は、慢性腎臓病 (CKD) の共通病態を解明して創薬を行うことである。

CKD は、体内の老廃物と不要な水分を尿として排泄する腎臓の機能が慢性的に悪化する疾患であり、放置すれば腎機能の廃絶・尿毒症から死に至りえる致死性疾患である。糖尿病や高血圧症、脂質異常症といった生活習慣病の結果として発症し、国内では最低 1,340 万人の罹患者がいる新たな国民病である。CKD が悪化して腎機能が廃絶した場合、透析などの腎代替療法が生命維持のために必要である。維持透析療法は、患者本人の生活の質を悪化させるだけでなく、投入されている医療費は年間 1 兆 6 千億円に上る。CKD は医療と経済に跨る問題であるが、未だに完全な病態解明はおろか、腎機能を改善させる薬剤の開発もなされていない。

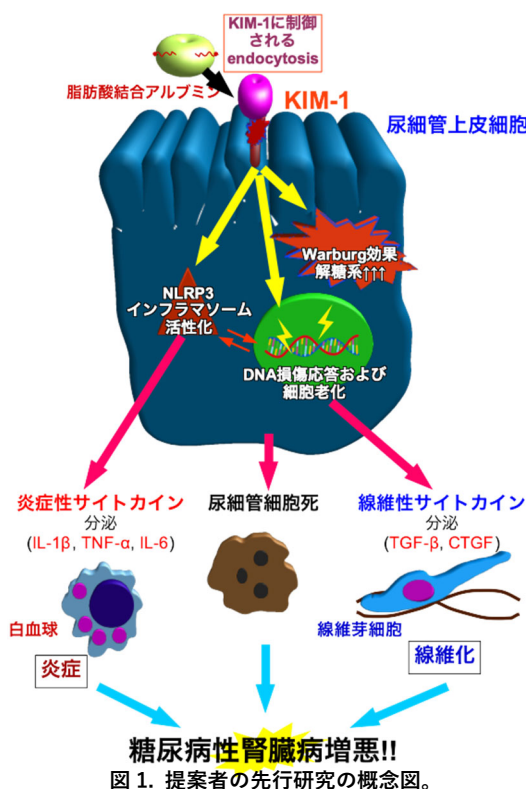


図 1. 提案者の先行研究の概念図。

研究開発代表者は先行研究の中で、CKD の最大の原因疾患である糖尿病性腎臓病の病態メカニズムの主要部分を解明し候補治療薬を同定した (Mori Y, et al. Cell Metab 33: 1042–1061, 2021)。その中で、糖尿病性腎臓病を中心とした CKD の尿細管上皮細胞ではミトコンドリア機能低下と嫌氣的糖代謝活性化 (Warburg 効果)、および DNA 損傷を契機として細胞老化が起きていることを明らかにした (図 1)。尿細管上皮細胞は糖尿病の比較的早期に脂質受容体 KIM-1 という分子を介して原尿中に大量に含まれている脂肪酸結合アルブミンを取り込み、前述の様に Warburg 効果と、最終的には細胞老化を起こす。その結果、細胞老化随伴分泌現象 (SASP) という現象により、周囲に炎症と線維化を惹起することが病態であることを明らかにした。また、この研究の中で、ヒトの摘出腎から腎上皮初代培養細胞を樹立し、

それを三次元展開することで、世界で初めて成人のヒト腎臓尿細管を再現する尿細管オルガノイドを開発することにも成功した。

提案者は、現在健常腎、軽症 CKD 腎、末期腎不全腎由来の細胞を合計 22 例保有しており、その全例でオルガノイド化に成功している。CKD には様々な原疾患が存在するが、最終的には尿細管周囲に炎症と線維化が起きるため、線維化が CKD の final common pathway と呼ばれ、共通の機序が機能しているとされている。この共通機序を探るため、健常腎由来のオルガノイドと末期腎不全腎由来のオルガノイドに対しシングルセル RNA-seq 解析で比較したところ、末期腎不全腎由来のオルガノイドで増加している細胞集団がいくつか見られた。特に増加の著しかった細胞集団では PDK4 という遺伝子が多量に発現していた。先行研究においては、PDK4 は癌細胞などで見られる前述の Warburg 効果のトリガーとなることが知られている（生理的には TCA サイクルへの脂肪酸量を調整しており、その活性化で嫌氣的解糖系の活性化つまり Warburg 効果が起きる）。一方で PDK4 の抑制によりこの final common pathway である線維化を抑制できるという報告が存在する。また、KIM-1 を発現した尿細管上皮細胞は、マクロファージと似た性質を獲得することが報告されており、マクロファージにおいては Warburg 効果の抑制により、炎症性サイトカインの分泌を抑制できる。マクロファージの Warburg 効果にも PDK4 の活性化が強く関わっている。

研究開発者は、細胞レベルで尿細管上皮細胞への KIM-1 の発現自体がミトコンドリア機能低下と糖代謝活性化という Warburg 効果を引き起こすことを明らかにしているが、なぜそのような現象が生じるかは明らかでない。また、CKD における尿細管上皮細胞の Warburg 効果にどのような生理学的意義があるのかも明らかでない。老化した尿細管上皮細胞が、炎症・線維化の惹起以外にどのような性質を持っているのかも明らかでない。また、ヒトの加齢をも絡んだ細胞老化を、マウスで模倣することは容易ではない。

本研究では KIM-1 からの脂肪酸結合アルブミンの取り込みにより PDK4 が活性化され、Warburg 効果が生じ、それが細胞老化の炎症性・線維性サイトカイン産生状態の維持に強く関わっていると仮説を立てる（図 2）。この仮説に則り、KIM-1 の発現から PDK4 を介してつながる尿細管上皮細胞の Warburg 効果の CKD における病態生理学的意味づけと、KIM-1 を介して進行する細胞老化についての関係の解明を行うことを目的とする。マウスによる加齢・細胞老化の再現の限界を克服するため、我々は同時に史上最も CKD を忠実に模倣する、CKD 患者の腎臓由来の腎臓模倣システム（腎臓 MPS）の開発に着手している。提案者が発見した KIM-1 阻害薬 TW-37 と、すでに肝疾患の治療薬として実用化もなされている

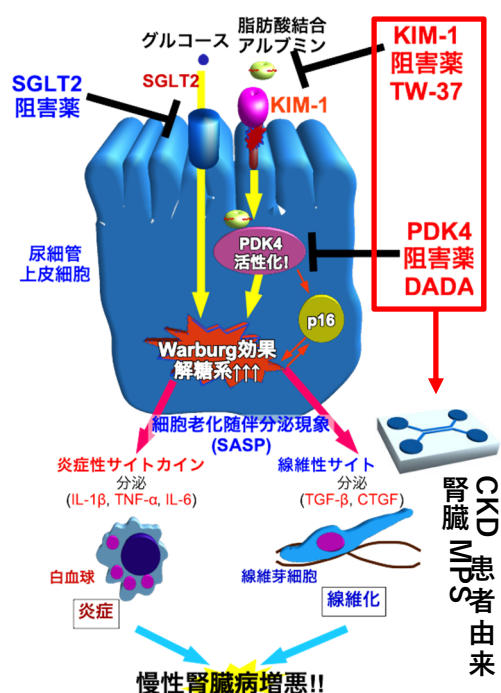


図 2. KIM-1 阻害薬と PDK4 阻害薬が CKD の新薬となり得ることを、新規開発の CKD 患者由来腎臓 MPS を用いて証明する。



PDK4 阻害薬の双方の組み合わせにより、マウスだけでなく腎臓 MPS をも用いることで、CKD 治療薬としての非臨床 Proof of Concept を取得する（図 2）。健常腎・CKD 腎由来の腎臓 MPS に対してシングルセル RNA-seq も実施する。

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  
「慢性腎臓病発症・進展予防に向けたデジタル行動変容エビデンス創出プラットフォームの  
開発」

【研究代表者】

福間 真悟 広島大学大学院医系科学研究科 疫学・感染症制御学  
京都大学大学院医学研究科 人間健康科学系専攻

【研究分担者・研究協力者】

杉山 文 広島大学大学院医系科学研究科 疫学・感染症制御学  
秋田 智之 広島大学大学院医系科学研究科 疫学・感染症制御学  
田栗 正隆 東京医科大学 データサイエンス  
比良野 圭太 京都大学大学院医学研究科 人間健康科学系専攻

【抄録】

本研究は、慢性腎臓病（CKD）の発症および進展予防を目的として、生活行動の変容を科学的に検証し、その成果を社会実装につなげることを目指すものである。AMED、日本腎臓学会が作成した CKD 行動変容指針に示される複数のヘルスケアアクション（運動、食事、体重管理、喫煙、服薬遵守など）に対応する包括的な行動変容エビデンスを創出することを目的とする。

本研究では、Personal Health Record（PHR）基盤と連携し、PHR 利用行動から生活行動変化、さらに健康アウトカム（腎機能指標、受診・服薬状況など）に至る因果経路を、リアルワールド下での無作為化比較試験（リアルワールド RCT）によって検証する PHR 基盤「Pep Up」を活用し、コミットメント、モニタリング、フィードバック、インセンティブを組み合わせたデジタル行動変容介入を実装する。取得された大規模リアルワールドデータに対し因果推論手法を応用し質の高い介入効果推定を行う。これにより、PHR を媒介とした生活行動変化が CKD 発症や進展に与える影響を定量的に明らかにする。

本研究により、CKD 予防における行動変容介入の有効性に関するエビデンスが蓄積されるだけでなく、PHR 基盤を活用した介入設計・実装の汎用モデルが確立されることが期待される。さらに、本モデルは糖尿病、肥満、循環器疾患など他の非感染性疾患（NCD）にも応用可能であり、個別化された行動支援の社会実装に資するスケーラブルな仕組みとして展開が見込まれる。（研究期間：2025 年 9 月～2028 年 3 月）

日本医療研究開発機構 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業  
生活習慣病の病態解明およびシーズ探索・同定研究  
「マルチオミクス解析による糖尿病関連腎臓病における  
糖鎖病態の解明と新規治療標的の探索」

【研究代表者】

三瀬 広記 岡山大学 学術研究院医療開発領域 腎臓・糖尿病・内分泌内科

【研究分担者】

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  
中司 敦子 岡山大学 学術研究院医療開発領域 腎臓・糖尿病・内分泌内科  
田邊 克幸 岡山大学 学術研究院医療開発領域 血液浄化療法部  
大西 康博 岡山大学 学術研究院医歯薬学域 慢性腎不全総合治療学講座  
田原 稔久 岡山大学 岡山大学病院 腎臓・糖尿病・内分泌内科  
田中 佑 岡山大学 岡山大学病院 腎臓・糖尿病・内分泌内科  
荒木 元朗 岡山大学 学術研究院医歯薬学域 腎泌尿器科学  
西村 慎吾 岡山大学 学術研究院医療開発領域 低侵襲治療センター  
鈴木 穰 東京大学 大学院新領域創成科学研究科  
平林 淳 東海国立大学機構 名古屋大学 糖鎖生命コア研究所  
工藤 崇 筑波大学 医学医療系 解剖学発生学研究室  
舘野 浩章 産業技術総合研究所 細胞分子工学研究部門

【研究協力者】

齊藤 佐代子 産業技術総合研究所 細胞分子工学研究部門  
Anh Dinh 産業技術総合研究所 細胞分子工学研究部門  
Sunanda Keisham 産業技術総合研究所 細胞分子工学研究部門

【抄録】

本研究開発では、糖尿病関連腎臓病（DKD）マウスにおけるシングルセル糖鎖・RNA シーケンス、ヒト DKD における空間プロテオゲノミクスとグライコームマッピングの統合解析を行うことによって DKD 腎組織中の糖鎖病態を解明し、糖鎖という観点からの新規治療標的を探索することを主目的としている。また、先行研究（*Diabetes Care*. 2018;41:1765-1775）で示した伸長不全型 O 型糖鎖（DKD 関連糖鎖）の尿中排泄の意義を探索するために、特定の糖転移酵素ノックアウトマウスにおける尿中糖鎖排泄の解析や腎生検で診断されたヒト DKD における尿中 DKD 関連糖鎖と腎病理学的進行との関連も評価する。さらに、DKD 関連糖鎖をリガンドとして認識する分子 *X* に注目し、*X* のノックアウトマウスを用いて *X* の機能解析を行うことも目的としている。

以上の検証を通じて、糖鎖という観点からの新規 DKD 進展機序が明らかになるとともに、*X*

という既存の薬剤や既報にない DKD の新規治療標的が同定されることで、DKD による新規透析導入患者数の減少につながることを期待できる。

本事業は 2025 年 8 月末に契約開始となったため、本抄録作成時点でまだ有意な進捗を認めていない。現在、本年度のマイルストーンである尿中 DKD 関連糖鎖の意義探索としてのヒト DKD およびドナー腎における尿中糖鎖解析を行っている。

日本医療研究開発機構 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業  
生活習慣病の病態解明およびシーズ探索・同定研究  
「脂肪毒性のメカニズム解明を通じた、肥満関連疾患に対する  
オートファジー創薬基盤の確立」

【研究代表者】

南 聡 大阪大学大学院医学系研究科遺伝学

【抄録】

【研究目的と内容】

近年、世界的に肥満患者の増加が深刻な課題となっており、特に発展途上国や小児期での肥満症の増加は、社会・経済に大きな影響を及ぼしている。肥満は糖尿病、認知症、がん、心血管疾患など多様な生活習慣病のリスクを高め、健康寿命の短縮や生活の質の低下を招くため、その克服は喫緊の課題である。

肥満関連疾患の進展には、過剰な飽和脂肪酸によって引き起こされる脂肪毒性 (lipotoxicity) が中心的役割を果たすとされるが、その分子機構は未解明の部分が多い。代表者はこれまでの研究により、細胞内老廃物の分解システムであるオートファジーが脂肪毒性を緩和し、リソソーム障害がその調節不全と細胞老化の引き金となることを明らかにしてきた。

しかし、飽和脂肪酸がどのようにリソソームを傷害し、それがどのように細胞老化や疾患進展を促すかという詳細な分子機構は解明されていない。現在のオートファジー活性化薬は主にオートファゴソーム形成を標的としており、リソソーム障害そのものへのアプローチは不十分である。副作用や効果の限界を克服するには、病態特異的かつ分子機構に根ざした新たな創薬戦略が求められる。

そこで本研究では、飽和脂肪酸によるリソソーム障害がオートファジー調節不全および細胞老化を引き起こすメカニズムを解明し、それに基づく新規治療法の開発を目指す。具体的には、オートファジーと細胞老化を可視化できる蛍光プローブを用いた CRISPR-Cas9 全遺伝子スクリーニングを通じて、障害の原因となる分子を網羅的に同定する。

同定された候補因子に対しては、ノックダウン・ノックアウト細胞を用いた機能解析を行い、その役割を明らかにする。さらに、代表者が開発したリソソーム迅速単離マウス (LysolIP マウス) を活用し、リソソーム内容物のプロテオーム・リピドーム・メタボローム解析を行うことで、肥満時におけるリソソーム障害の実体を明らかにする。

これらの統合的解析を通じて、リソソーム障害に伴う細胞内シグナル変化や老化促進経路を体系的に解明し、得られた知見をもとに、リソソーム恒常性を回復させる新規治療標的分子の創出を目指す。本研究は、肥満関連疾患の分子病態に基づく根本的な治療法の確立に寄与し、健康長寿社会の実現に資する創薬基盤の構築を目指すものである。

【進捗状況】

現在、オートファジーおよび細胞老化を指標とした CRISPR-Cas9 スクリーニングを実施中であり、飽和脂肪酸によるリソソーム障害および細胞老化の双方に関与する候補遺伝子群の

抽出を進めている。スクリーニングの最終解析段階に向けて、遺伝子ノックアウト細胞による機能検証実験も順次着手している。

また、リソソーム迅速単離法 (LysoIP) の条件最適化を進めており、主要マーカー (LAMP1、Cathepsin D) を指標に、純度の高いリソソーム分画の単離に成功しつつある。この高純度リソソーム画分を用いて、飽和脂肪酸負荷時のリソソーム内部成分変化の網羅的解析を進めている。

今後は、リソソーム内で変動する脂質およびタンパク質群を同定し、それらが細胞老化やオートファジー異常の発端となるかを検証する予定である。これらの成果を統合することで、肥満関連疾患の発症メカニズムを分子レベルで明確化し、病態特異的な創薬戦略の確立を目指している。

日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業  
ゲノム・データ基盤分野 希少難治性疾患のリアルワールドデータ利活用によるエビデンス  
創出研究（RWD）

「難治性腎疾患を対象とした大規模リアルワールドデータを活用した  
診療の質向上に資する診療エビデンス創出」

【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  
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  
鈴木 祐介 順天堂大学大学院医学研究科 腎臓内科学  
矢野 裕一朗 順天堂大学大学院医学研究科 総合診療科学

【抄録】

＜研究の背景＞

国内では、腎不全のため約 34 万人が透析療法を受け、毎年 4 万人が新規に透析に移行する。透析医療に要する医療費は 1 兆 7,000 億円を超え、医療財政に大きな負荷を加えている。腎不全予備群である慢性腎臓病（Chronic Kidney Disease: CKD）は約 2,000 万人に上る。透析原因疾患としては生活習慣病対策が進み、糖尿病性腎臓病は減少に転じているものの（42%→38%）、慢性腎炎（主体は IgA 腎症 14%）、多発性嚢胞腎、急速進行性腎炎（1.6%）等の指定難病（難治性腎疾患）が常時、一定の割合を占める。難治性腎疾患は稀少疾患でもあり、治療薬の開発は進んでいない。

厚生労働省難治性疾患政策研究事業として、「難治性腎障害に関する調査研究班（代表：猪阪善隆）」が設置され、IgA 腎症、ネフローゼ症候群、急速進行性糸球体腎炎（RPGN）等、分科会を設定している。これら疾患を対象に「エビデンスに基づく診療ガイドライン」が作成され、3 年毎に改訂している。

ガイドライン作成過程では、臨床課題（CQ: Clinical Question）を設定し、網羅的に文献検索し、エビデンスの強さに基づき、推奨レベルを決定する。ランダム化比較試験（RCT）はエビデンスレベルが高いが、その実施は費用・時間面から容易ではない。それ故、ガイドラインで推奨しうる CQ は限定的にならざるを得ない。とりわけ希少難治性疾患では、RCT によるエビデンス構築は容易ではない。

＜目的＞

難治性腎障害に属する疾患群（IgA 腎症、ネフローゼ症候群、RPGN 等）は、希少であり、RCT 実施によるエビデンス構築が極めて困難である。難治性腎障害を対象として、大規模リア

ルワールドデータ（RWD）を活用して、①診療実態を解析、精緻な予後予測を可能とし、②RCTを補完しうるエビデンスを創出し、③診療ガイドラインに反映させる。さらに④ガイドラインの妥当性を検証する方法論を確立し、難病克服を実現することを目的とする。

### <方法の概略>

電子カルテから直接生成するリアルワールドデータ（RWD）である J-CKD-DB-Ex を活用する。これを母体として、IgA 腎症、ネフローゼ症候群、RPGN を対象とした疾患別 DB を構築している。また難治性腎疾患に分類される他の腎臓病の有病率も調査する。

#### 1) IgA 腎症

- ・標準的腎保護療法は IgA 腎症の予後を改善するか？（RAS 阻害薬、SGLT2 阻害薬）
- ・ガイドライン遵守率と診療実態調査、ガイドライン遵守は IgA 腎症の予後を改善するか？
- ・タンパク尿減少は IgA 腎症のサロゲートエンドポイントとなりえるか？

#### 2) 急速進行性糸球体腎炎（RPGN）（ANCA 血管炎、顕微鏡的多発血管炎）

- ・ガイドライン遵守率と実態調査
- ・ANCA 抗体価とその変動は腎予後に影響するか？
- ・Trajectory 解析による腎予後規定因子の同定

#### 3) 難治性ネフローゼ症候群

- ・ガイドライン遵守率（免疫抑制剤の使用など）と治療実態調査（RAS 阻害薬、SGLT2 阻害薬）
- ・タンパク尿の重症度は腎機能予後と関連するか？

本 DB は電子カルテ上で CKD 該当例を自動判別し、臨床情報（検査値、処方内容等）を一挙に収集するものであり、研究者への負荷は最小化されている。全国 21 大学病院が参画し、2014 年から縦断的にデータを収集し、2023 年末時点で 45 万 9,000 人以上のデータを収集している。

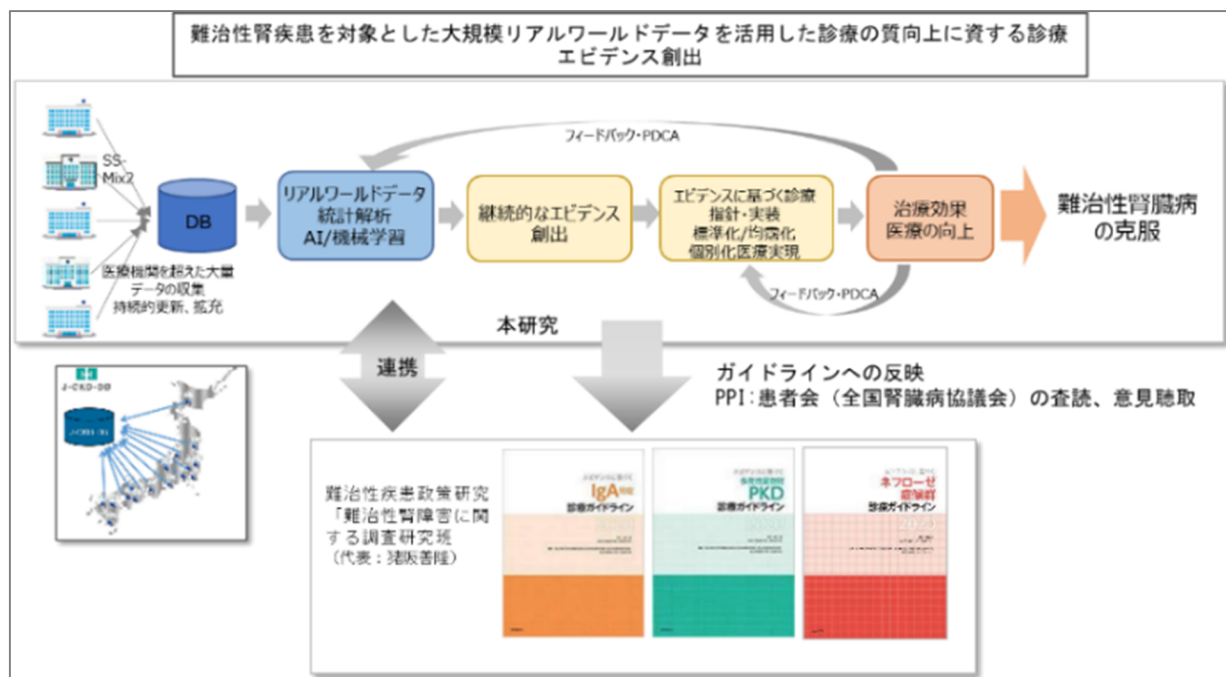
4) 難治性腎疾患の有病率、基本情報解析：その他の難治性腎疾患の有病率、患者特性等を解析する。多発性嚢胞腎、アルポート症候群、膜性腎症、巣状分節状糸球体硬化症等。

### <想定される結果>

電子カルテから直接生成するリアルワールドデータ（RWD）に基づく持続的かつ自立的（低負荷）難治性腎疾患データベースの構築が可能となる。RCT 実施が困難な希少疾患に対して、RWD に基づくリアルワールドエビデンス（RWE）を構築し、ガイドラインに反映させることが可能となる。希少難治性疾患の診療の質向上、医療最適化に資する医療ビッグデータの活用法を提示できる。

既に IgA 腎症において蛋白尿 30%以上の減少のサロゲートエンドポイントとしての妥当性を検証し論文投稿中である。またネフローゼ症候群である FSGS および MPGN に関しても同様の検討をおこなっている。





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  
「IgA 腎症ワクチンの創薬コンセプト証明  
-分子模倣機序責任細菌の治療標的妥当性の検証-」

【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  
青木 良輔 順天堂大学 医学部内科学教室・腎臓内科学講座  
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  
森 一祥 順天堂大学 大学院医学研究科腎臓内科学  
門多 のぞみ 順天堂大学 大学院医学研究科腎臓内科学  
小菅 恵理子 順天堂大学 大学院医学研究科腎臓内科学  
池田 尚基 順天堂大学 大学院医学研究科腎臓内科学  
林崎 良英 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  
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  
津本 浩平 東京大学 大学院工学系研究科  
伊藤 沙衣 東京大学 大学院工学系研究科

【抄録】

IgA 腎症は、腎糸球体メサンギウム領域に IgA 抗体が沈着する原発性糸球体腎炎である。病態に未解明な点が多いため、根治治療法がなく、本邦ではいまだに末期腎不全の主要原疾患となっている難病である。

最近我々は、IgA 腎症根治に関わる全く新しい創薬標的を見出した。患者の血清に腎糸球体メサンギウム細胞に対する IgA 型自己抗体(抗メサンギウム IgA 抗体)が存在することを見出し、この抗体が IgA 腎症病態の 1st hit を形成することを報告した(Suzuki, et al. Sci. Adv. 2023)。AMED 難治性疾患実用化研究事業 病態解明研究(2022-2024 年度 研究代表 鈴木祐介)を通して、世界最高深度の口腔内細菌メタゲノム解析と、IgA 患者扁桃より樹立した 150

のリコンビナント抗体を用いたマルチスクリーニング解析を行った結果、抗メサングウム IgA 抗体を分子模倣の機序を介して誘導する口腔内細菌「X 属 Y 種菌」を同定することに成功した。この結果をふまえて我々は、X 属 Y 種菌を標的とした「IgA 腎症ワクチン」を、本症の革新的根治治療法として着想した。本研究では、先行研究で得られた知見を拡大・発展させ、X 属 Y 種菌の治療標的としての妥当性を検証し、IgA 腎症ワクチンの創薬コンセプトを証明することで、本ワクチンの開発をさらに具体化させることを目的とする。本研究は、以下の A-C の課題で構成される。

#### **研究 A: gddY マウスを用いた X 属 Y 種菌の病原性の証明**

X 属 Y 種菌を野生型マウスに免疫、もしくは無菌環境 (Germ Free: GF) で飼育した gddY (GF-gddY) マウスに定着させ、IgA 腎症発症の有無・程度により、その病原性を証明する。同時に、X 属 Y 種菌を含む IgA 腎症患者の口腔内細菌を定着させたノトバイオート gddY マウスから、X 属 Y 種菌を除去した場合に、腎炎の改善がみられるかも確認する。さらに、分子模倣蛋白を欠損する X 属 Y 種菌を作成し、GF-gddY マウスに定着させ、IgA 腎症の発症の有無を検証する。

#### **研究 B: 次世代抗体工学を用いた分子模倣機序解明**

メサングウム抗原と X 属 Y 種菌標的タンパクの構造類似性、および抗メサングウム IgA 抗体と認識エピトープの結合ダイナミクスを、物理化学的解析手法や分光学的解析手法を組み合わせ、アミノ酸残基レベルで多角的に精密解析することで、分子模倣機序を micro な視点から明らかにする。

#### **研究 C: ワクチン治療対象患者の検出法の開発**

X 属 Y 種菌の全ゲノムデータと、我々がすでに有している多数の臨床検体を用いて、唾液中の X 属 Y 種菌を、1step な迅速 PCR により検出する方法を確立する。この検出法は、尿所見異常者における IgA 腎症スクリーニング、さらには、これまでの腎生検に依存した診断法とは全く異なる本症の超低侵襲診断法に繋がる可能性が高い。

本年度は研究 A を開始し、概ね予定通りに研究は進捗している。本研究の成果は、IgA 腎症ワクチン実用化の礎となる。本ワクチンによる予防医療・根治治療が現実化すれば、将来的に IgA 腎症を原因する末期腎不全患者が劇的に減少することが期待される。

日本医療研究開発機構 疾患特異的 iPS 細胞を用いた病態解明・創薬研究課題  
(疾患特異的 iPS 細胞利活用促進のための共同研究課題)  
「iPS 細胞を用いた小児特発性ネフローゼ症候群の NPHS1 リスクアレルに関する  
病態機序解明研究」

【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  
高里 実 理化学研究所生命機能科学研究センター  
人見 祐基 福島県立医科大学  
中山 真紀子 国立健康危機管理研究機構  
佐藤 健吾 東京科学大学生命理工学院

【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)。その NPHS1 のリスクハプロタイプには synonymous variant (アミノ酸の変化を伴わないエクソン内のバリエーション) が含まれた。東アジア人データをわずかしかなかった欧米のデータベースを用いた解析では、当該バリエーションは腎組織における eQTL (Expression-Quantitative Trait Locus : 発現量の形質遺伝子座)ではないことが判明した。一方、NPHS1 リスクハプロタイプを持つサンプルはアレル特異的発現が有意に認められ、リスクハプロタイプ由来の mRNA 発現が低下しているということが明らかになった (Kidney Int 2020)。しかし、その機序や病的意義は依然不明であり、ゲノムワイド有意であった NPHS1 領域の SNPs について改めて機能検証を行ったところ、やはり NPHS1 領域の synonymous variant が機能的に重要なバリエーションの候補として残り、in silico 解析 (RNAfold) にてリスクハプロタイプにおいては mRNA の二次構造が変化する可能性が示唆された。

NPHS1 は上述の通りネフリンをコードする遺伝子であるが、腎糸球体に存在するポドサイト特異的に発現しており、その発現量の低下によりスリット膜の機能が損なわれうる。現時点でネフリンを発現するポドサイトの培養系は確立されておらず、一般的な細胞系を用いた NPHS1 のバリエーション機能解析は困難である。また、小児 NS では大多数は腎生検を施行しない上、腎生検によって得られる腎組織もごく微量であり、十分な生体由来の腎組織を得ること

が出来ない。これらの状況を踏まえ、本研究において我々は iPS 細胞由来の腎オルガノイドを活用した *NPHS1* のバリエーションの機能解析を実施する。

現時点で、当該 *NPHS1* リスクハプロタイプを null, hetero, homo で有する SSNS 患者由来 iPS 細胞を複数樹立し、腎オルガノイドへの分化誘導も試みている。 1) 患者由来 iPS 細胞や適宜 Prime editing 技術により当該バリエーションをノックインした iPS 細胞を分化誘導して作成した腎オルガノイドからポドサイトを単離 2) *NPHS1* mRNA の RNAseq や qPCR による *NPHS1* mRNA の発現量やスプライシングパターンの詳細な解析 3) *NPHS1* mRNA の in silico 二次構造予測や SHAPE 法を用いた Wet & Dry 解析による二次構造の決定、4) リボソーマルプロファイリングによる *NPHS1* mRNA からネフリン蛋白への翻訳レベルの精密な推測を行い、当該 *NPHS1* バリエーションが *NPHS1* mRNA の発現量、スプライシングや二次構造に与える影響及びネフリン蛋白への翻訳に与える影響を明らかにする。それより、NS 発症ならびにポドサイト障害・腎機能への影響を評価する足掛かりとする予定である。

日本医療研究開発機構 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）  
「大型動物の体内環境を用いたヒト iPS 細胞から臓器の再生」

【研究代表者】

長船 健二 京都大学 iPS 細胞研究所

【研究分担者】

森中 紹文 リジェネフロ株式会社

【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深刻なドナー臓器不足の問題が依然として存在し、iPS 細胞を用いた解決が期待されています。演者らの最終目標は、ブタなどの大型動物の体内環境を用いて iPS 細胞から作製した臓器を移植する再生医療の開発です。具体的には、遺伝子改変によって膵臓や腎臓が形成されないブタに、臓器形成を促進する遺伝子改変を施したヒト iPS 細胞由来の膵および腎前駆細胞（膵臓と腎臓のもとになる細胞）を移植することで、ブタの体内でヒトの膵臓と腎臓の作製を目指しています。その目標に向けて、本研究課題では、ブタ幹細胞から膵および腎前駆細胞を作製し、ブタ体内の膵臓と腎臓に細胞移植する技術を確立します。さらに、その技術を用いて、ヒト iPS 細胞由来の膵および腎前駆細胞をブタ体内の膵臓と腎臓に移植を行い、効率的にヒトとブタのキメラ臓器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、遺伝子改変ブタを用いて、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。