

令和 5 年度

JSN 公的研究班研究成果合同発表会

令和5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)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) 厚生労働行政推進調査事業費補助金(難治性疾患政策研究事業)
「指定難病の普及・啓発に向けた包括的研究」
研究代表者:和田隆志(金沢大学 事務局)
- 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)
「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)
- 14:00(10分) 厚生労働省臨床効果データベース整備事業
研究代表者:南学正臣(一般社団法人日本腎臓学会 理事長)
- 14:10(10分) ご来賓挨拶(AMED)

- 14:20(10分) 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
「難治性腎障害の重症化要因の解析と治療法最適化を実現するためのリアルワールドデータ/ICT技術を活用したエビデンス創出」
研究代表者: 柏原直樹(川崎医科大学 腎臓・高血圧内科学)
- 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
「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)
- 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研究科 腎臓内科学)
- 15:00(10分) 日本医療研究開発機構 再生医療実用化研究事業 多能性幹細胞(iPS/ES細胞)、体性幹細胞等を用いて、再生医療等安全性確保法に従って実施する臨床研究
「無血清培地で培養した間葉系幹細胞を用いた腎線維化抑制療法に関する研究開発」
研究代表者: 中島歩(山梨大学大学院総合研究部医学域 腎臓内科学)
- 15:10(5分) 閉会の挨拶

抄録による発表

- 1、 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)
「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(杏林大学医学部 腎臓・リウマチ膠原病内科)
- 2、 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) 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(適応・修復 研究開発領域)
「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)
- 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
「遺伝性腎線維化症ネフロン癆の病態解明と新規治療法開発」
研究代表者: 蘇原映誠(東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 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 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(東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 腎臓内科学分野)
- 5、 日本医療研究開発機構 再生医療実用化研究事業 多能性幹細胞(iPS/ES細胞)、体性幹細胞等を用いて、再生医療等安全性確保法に従って実施する臨床研究
「重症下肢虚血に対する脱分化脂肪細胞(DFAT)を用いた細胞治療の実用化」
研究代表者: 松本太郎(日本大学医学部 細胞再生・移植医学分野)
- 6、 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
「難治性腎疾患の疾患・重症度分類の再定義に向けた研究開発」
研究代表者: 丸山彰一(国立大学法人東海国立大学機構 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)
- 7、 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(学校法人順天堂 順天堂大学 大学院医学研究科腎臓内科学)
- 8、 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)
- 9、 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)
- 10、 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(東京医科歯科大学 腎臓内科)

- 11、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」
研究代表者:横尾 隆(東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科)
- 12、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)
「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)
- 13、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(学校法人慶應義塾 慶應義塾大学医学部 腎臓内分泌代謝内科)
- 14、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)
- 15、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)
- 16、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)

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 医学系研究科病態内科学講座腎臓内科学
旭 浩一 岩手医科大学 医学部内科学講座 腎・高血圧内科学分野
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・特任部長
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病院 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・部長
後藤 眞 新潟大学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	地方独立行政法人 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
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
黒木 亜紀	昭和大学医学部内科学講座 腎臓内科学部門 / 横浜総合病院腎センター
森 泰清	大阪府済生会泉尾病院 腎臓内科
中野 敏昭	九州大学大学院 総合コホートセンター
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）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2023年10月31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27,581件のうち、移植腎を除く初回腎生検例21,448例につき解析し、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。

2023年11月から日本腎臓学会認定教育施設の教育責任者が在籍する715診療科を対象に2021年度分の重点疾患新規受療患者数ならびに腎生検年間実施数等のアンケート調査を実施した。

○結果

新システムによる登録数は、重点疾患であるIgA腎症6,076例(28.3%)、IgA血管炎695例(3.2%)、ネフローゼ症候群(NS)5,200例(24.2%)、急速進行性腎炎症候群(RPGN)は2,112例(9.8%)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 10,605 例 (31.4%)、IgA 血管炎 1,082 例 (3.0%)、NS 8,703 例 (23.8%)、RPGN 2,297 例 (6.3%) 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。

IgA 腎症については、20 ~ 40 歳代の割合が多いが、50 歳以上の割合が年々増加している。しかしながら、腎生検時の eGFR で CKDstage1 と stage2 の割合は年々減少がみられ、腎生検の適応が変化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 5,200 例のうち、一次性 NS(IgA 腎症は除く) は 3,177 例 (61.1%) 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 38.1%、巣状分節性糸球体硬化症 10.8%、膜性増殖性糸球体腎炎 3.6% であった。一方、旧システムでは、微小変化型 44.7%、膜性腎症 38.8%、巣状分節性糸球体硬化症 11.2%、膜性増殖性糸球体腎炎 5.3% 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 2,112 例の内訳は、顕微鏡的多発血管炎 901 例 (42.7%)、抗糸球体基底膜 (GBM) 病 88 例 (4.2%)、IgA 腎症 218 例 (10.3%)、IgA 血管炎 84 例 (4.0%)、旧システム登録 2,297 例の内訳は、MPO-ANCA 陽性腎炎 1,187 例 (51.5%)、抗 GBM 病 117 例 (5.1%)、IgA 腎症 163 例 (7.1%)、IgA 血管炎 50 例 (2.2%) であった。

全国アンケート調査は例年通り進めており、現在結果集計中である。

○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 6 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（難治性疾患等政策研究事業）
「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

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

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 医療法人豊資会 加野病院

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 解剖学Ⅱ講座

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

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
服部 元史	東京女子医科大学 腎臓小児科
平野 景太	足利赤十字病院 内科
深尾 勇輔	順天堂大学大学院医学研究科 腎臓内科学
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 医学科血液・血管先端医療学講座
本田 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附属第三病院 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	吉祥寺あさひ病院 内科
安田 宜成	名古屋大学大学院医学系研究科 CKD 先進診療システム学寄附講座

【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。以上より本予後分類の妥当性が示された。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。病理学的検証では Oxford 分類の構成因子と治療法、臨床因子の関連について示し、PLoS One. 9;17(9):e0268731. へ報告した。

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、1065 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) と、同じく IgA 腎症研究協力者の白井らの論文 (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.) 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 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, Papatotiriou 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を検討している。

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

IgA 血管炎は腎生検組織上、IgA 腎症に酷似しているが、臨床的には皮膚の白血球破砕性血管炎、炎症性多関節炎、腹部腸間膜血管炎などの腎外症状を呈する。IgA 血管炎の腎外性徴候は軽度で、自然軽快することがほとんどである。これに対し腎症状は重症で、発症時に免疫抑制治療を必要とすることも多く、IgA 腎症と区別がつかない慢性糸球体腎炎として持続する可能性も高い。このように IgA 血管炎の長期の腎予後は不均一性であるが IgA 血管炎の腎予後予測モデルは確立されたものがない。IgA 血管炎の腎生検組織像は IgA 腎症に極めて類似しているため、IgA 腎症において疾患活動性の組織学的評価を行うために使用する Oxford 分類を IgA 血管炎の腎生検組織においても使用することが出来るのではないかと考えられる。

IgA 腎症の腎予後予測モデルが IgA 血管炎にも適用できることが証明されれば、エビデンスの少ない IgA 血管炎診療の手引きとなり、ひいては IgA 血管炎の腎予後を改善させる可能性がある。2017 年 8 月、人種、地域を問わず実臨床で使用できる IgA 腎症に関する腎予後予測モデルが IgA 血管炎患者にも適応拡大できるか否かを明らかにすることを目的とした国際共同研究が本 WG に紹介され、わが国による本研究への参加・協力が要請された。

2017 年 10 月 5 日に国立病院機構福岡東医療センターで本研究の研究計画を倫理委員会に通し、11 月に本 WG のメンバーに参加を呼び掛けた。計 7 施設（宮崎大学、順天堂大学、東京慈恵会医科大学、大阪市立大学、島根大学、聖マリアンナ大学、福岡東医療センター）が参加し全施設で倫理委員会への申請は完了した。日本から登録した成人 IgA 血管炎は計 76 例であった。2021 年 4 月時点で、腎生検標本の Virtual slides は病理班（責任者：Dr Mark Haas）での解析が終了し、臨床 Data と病理 Data が併合された。その後、解析責任者の Dr Sean Barbour らによって解析され、2023 年 6 月最終解析結果を踏まえた論文の初稿が完成し、共著者へ公開されコメントが求められた。11 月中旬現在、CJASN へ投稿された原稿を Revision 中である。

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、およ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計画した。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。現在解析は終了し、論文投稿中である。

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。

1990年代に難病の疫学班が行った全国疫学調査では、全国の医療機関から無作為抽出した病院が対象となった。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)は近年も同様の手法によって様々な難病の実態を解明している。一方で、全国疫学調査は主にアンケート形式で行われており、対象となった医療機関の負担が大きいことも指摘されている。本研究課題においては、全国調査の方法などを検討し、実施可能性などを検討する。

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」
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 斉 川崎医科大学総合医療センター 内科

要 伸也 杏林大学 第一内科

塚本 達雄 財) 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

悴田 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。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。また、バイオマーカーの予備検討、治療効果判定基準の検証、CKD への移行、長期予後等の把握のために JRBR を用いた新たな後ろ向き・前向きコホート研究を計画している。
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。本年度は RemIT-JAV-RPGN で集積した生体試料を用い、尿 VCAM-1、ICAM-1 と腎組織との関連性を検討した。その結果、尿 VCAM-1、ICAM-1 は間質病変との関連性が高く、尿 VCAM-1/尿 Cr で小/最小動脈炎の有無を、尿 VCAM-1/尿 ICAM-1 で IF/TA の重症度を評価できることが示唆された。これらと、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 バイオマーカー尿 CD11b、CD163 の臨床的意義を検討するため、RPGN 症例の前向きコホート研究、New J-RPGN-CS の計画を進めた。
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、論文発表している（Yamagata K. Clin Exp Nephrol 2018、Kaneko S. Clin Exp Nephrol 2022）。今年度は 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、82.7%、2 年腎生存率は 68.7、75.4、76.7、73.4、78.2、79.5% といずれも統計学的に有意に改善傾向にあったが（ $p < 0.01$ for trend）、その改善は早期発見例

の増加によるもので、治療開始時 $\text{cre} > 3\text{mg/dl}$ の腎機能低下例においては腎予後の改善は見られていない。また、ANCA 関連 RPGN 症例 1,221 例でも同様の傾向にあった。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ていない。

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平成 27～29 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 例であり、その内訳は MPO-ANCA 単独陽性 249 例、PR3-ANCA 単独陽性 13 例、抗 GBM 抗体単独陽性 117 例、その他 61 例、記載なし 4 例であった。MPO-ANCA 単独陽性例では、平均年齢 67.3 歳、性別男性 96、女性 153 例、CKD ステージ G4 最多 96 例。治療実施頻度に関して、副腎皮質ステロイド 98.3%、ステロイドパルス 33.6%、シクロホスファミド 6.8%、リツキシマブ 1.7%、血漿交換療法 4.9% であった。74.5% がステロイド単独投与であった。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 92.1%、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 80.9% 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に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を獲得するための新たなコホート研究を計画、次年度以降検討していく予定である。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
「難治性腎疾患に関する調査研究」
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 リウマチ・腎臓内科

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

岩野 正之 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

黒木 亜紀 昭和大学医学部内科学講座 腎臓内科学部門 / 横浜総合病院 腎センター

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 杏林大学医学部 腎臓・リウマチ膠原病内科

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
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 腎臓内長
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

【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。さらに、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。

<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4年度までに8本の論文を発表してきたが、今年度は一次性NS（微小変化型を除く）における、レニン・アンジオテンシン系阻害薬（RASi）の新規開始と初回の完全寛解について解析を行い、RASiは、一次性膜性腎症（MN）において、初回の完全寛解導入のための補助療法として有効であることを報告した（Shimizu S, et al. CEN, 2023）。

<研究2>新規ネフローゼ研究の立ち上げ

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。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の指定難病概要の修正案を提案した。

<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、新規登録患者の受付は終了し、順調に治験を進めている。

<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、これらについて解析を行った (Nakagawa N, et al. CEN, 2022)。新規発症 6 例、再発 21 例を確認し、年齢は 60 歳以上が 48% を占めたが、全年齢層に認め、性別では男性が 56%、女性が 44% であった。新規発症・再発ともワクチン接種後 1 週間以内に認めた症例が約半数を占めた。原疾患は微小変化型ネフローゼ症候群 (MCNS) が最も多かったが、MN、IgA 腎症、C3 腎症も認めた。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ている。

<研究6> 臨床調査個人票データの活用

2015 年から 2018 年の間に一次性 NS として申請された 6036 例の臨床調査個人票データを厚生労働省から提供を受け、各疾患の年齢分布、CKD 重症度分類、および治療歴等の解析を行った (Nakagawa N, et al. Sci Rep, 2023)。まず、臨床調査個人票データの妥当性を検討するために、J-RBR や J-NSCS のデータと比較し、年齢別原因疾患の割合がほぼ同等であることが確認できた。MCNS 3,394 人 (56.2%)、巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) 677 人 (11.2%)、MN 1,455 人 (24.1%)、その他 510 人 (8.5%) であった。MN 患者は MCNS および FSGS 患者より高齢であった (それぞれ 67 歳、42 歳、47 歳)。ステロイド依存性 NS または頻回再発 NS は、MCNS、FSGS、MN 患者のそれぞれ 70.2%、40.5%、24.6% に認められた。一方、ステロイド抵抗性 NS は MCNS、FSGS、MN 患者のそれぞれ 6.4%、36.0%、37.9% にみられた。MCNS、FSGS、MN 患者の現在の経口プレドニゾロン使用率 (平均使用量) はそれぞれ 87.2% (21.2 mg/日)、80.9% (20.0 mg/日)、77.5% (18.8 mg/日) であった。また、NS 患者に対する治療薬に関するガイドライン遵守率について、ステロイドとシクロスポリンの併用について診療の質評価指標 (Quality Indicator: QI) 調査を行った。

さらに、一次性 MPGN についても解析を行った (Nakagawa N, et al. CEN, 2023)。一次性 MPGN 患者 258 人のうち、NS が 199 人、非 NS が 59 人であった。発症時年齢の中央値は、NS の患者が非 NS の患者よりも高く (45 [24-63] 歳 vs 35 [14-53] 歳; $P = 0.010$)、経口プレドニゾロンの使用率は、非 NS の患者よりも NS の患者で有意に高かった (73.9% vs 59.3%; $P = 0.032$)。

<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。これらの検討を行うために JNSCS の固定データの提供を行い、すでに一部は論文化された。また、一部の研究については詳細なデータを抽出したのち、データ提供を行う。

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、臨床調査個人票データベースを用いて一次性 NS および一次性 MPGN の診療実態調査および QI 調査を行った。AMED 研究「難治性腎疾患の疾患・重症度分類の再定義に向けた研究開発」（代表者：丸山彰一先生）研究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 順天堂大学医学部附属練馬病院 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
嶋津 啓二 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
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
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
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

【抄録】

常染色体顕性多発嚢胞腎 (Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: ADPKD) はトルバプタンの登場により腎機能低下を抑制する治療が可能となった。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てきた。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おり、医療者および患者に対する様々な情報が錯綜している。われわれは本邦における多発性嚢胞腎難病臨床調査個人票の集計から診療ガイドライン遵守率を確認し、本邦の脳動脈瘤スクリーニングの実際、CKD G4 までのトルバプタン投与が G5 における腎機能低下にどのように影響するか検討した。

- ① 多発性嚢胞腎難病臨床調査個人票による診療ガイドライン遵守率の検討：2015～2016年の新規登録3,7688例、2017年更新登録2,085例を検討した。高血圧患者は全体の85.8%であり、92.3%は降圧療法を受けていた。年齢別の降圧療法施行率は、50歳未満では新規登録群89.7%に対して、更新登録群93.7%と有意に改善した。また、CKD G1-2期群では、新規登録群82.8%に対して、更新登録群89.6%と有意に改善した。しかし、高血圧患者の降圧目標達成率は39.8%にすぎず、特に50歳未満(38.0%)、CKD G3b以上(37.5%)はいずれも40%未満であり達成率が低かった。またトルバプタン使用例は、2015～2016年の新規登録群13.2%に対して、2017年更新登録群60.6%と有意に増加した。年齢、CKD stageに関わらず増加していた。
- ② 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全国62施設から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23.4/1000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%)、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%。平均動脈瘤径3.4mm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。
- ③ 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。トルバプタン投与群のCKD G5以降の腎機能低下速度中央値は $-4.2\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ であり非投与群の $-3.7\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ と比べて有意差を認めなかった($P > 0.05$)。

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。

本邦の移行期医療の対象となる主な疾患はIgA腎症、ネフローゼ症候群、先天性腎尿路異常（congenital anomalies of the kidney and urinary tract: CAKUT）である（Hattori M, et al. Clin Exp Nephrol 2016）。そこで、本研究では、CAKUTの移行期医療支援ガイドの作成をめざす。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、協議のうえ移行期医療支援ガイドのコンテンツを確定した。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む。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を実施中である。このうち、CAKUT に関する情報を解析し、その結果も上記の移行期医療支援ガイドに盛り込む予定である。

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」
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 医学部腎臓内科学
古市 賢吾 金沢医科大学 医学部腎臓内科学
鈴木 仁 順天堂大学附属浦安病院 腎・高血圧内科
臼井 丈一 筑波大学 医学医療系腎臓内科学
和田 健彦 虎の門病院 腎センター内科
西尾 妙織 北海道大学病院 内科Ⅱ

【研究協力者】

IgA 腎症 GL-WG

(作成パネル)

青木 良輔 順天堂大学
片瀨 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
平野 景太 足利赤十字病院
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	順天堂大学附属練馬病院
松崎 慶一	北里大学
李 明峰	順天堂大学附属江東高齢者医療センター
渡邊 詩香	聖マリアンナ医科大学

RPGN GL-WG

佐田 憲映	高知大学
川嶋 聡子	杏林大学
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
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
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
鵜田 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
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。（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）初年度である令和5年度においては、成田班から引き継いだアンケート論文を出版し、またリアルワールドデータベースを用いたQI調査に取り組んだ。また診療ガイドライン作成組織（統括委員会、作成グループ（パネリスト）、SRチーム）の選定を行ない、各GLのSCOPE、CQ案およびBQ案を作成した。年度末までに相互査読とブラッシュアップの末にCQを確定する予定である。

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）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・呼吸・神経病態内科学分野
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 腎臓内科学
寺田 典生 高知大学医学部 内分泌代謝・腎臓内科
栞原 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 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・衛生学
酒井 謙 東邦大学医学部 腎臓学講座
要 伸也 杏林大学医学部 腎臓・リウマチ膠原病内科
和田 健彦 虎の門病院 腎センター内科
成田 一衛 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 慎吾	京都大学医学研究科 人間健康科学系専攻 臨床系医療科学講座
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、平成30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。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。

(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。R3 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有効性を実証し、CKD の至適集学的治療として発信し、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 測定の保険収載をめざす。

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盤を構築する。

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等を公開した。これにより、本邦の CKD の現況の“見える化”が可能となった。

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）
「指定難病の普及・啓発に向けた包括的研究」

【研究代表者】

和田 隆志 金沢大学 事務局

【研究分担者】

千葉 勉 京都大学医学研究科 消化器内科学
福井 亮 東京慈恵会医科大学 医学部
飯野 ゆきこ 自治医科大学 医学部
加藤 光広 昭和大学 医学部
小崎 健次郎 慶應義塾大学 医学部
佐々木 秀直 国立大学法人北海道大学 大学院医学研究院
千原 和夫 社会医療法人愛仁会明石医療センター 糖尿病・内分泌内科
塚本 達雄 公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院
医学研究所 内分泌・代謝・腎臓研究部
戸田 達史 国立大学法人東京大学 医学部附属病院脳神経内科
直江 知樹 国立病院機構名古屋医療センター
中村 公俊 熊本大学 大学院生命科学研究部
中村 誠 神戸大学 大学院医学研究科
難波 栄二 鳥取大学 研究推進機構
錦織 千佳子 神戸大学 大学院医学研究科
平井 豊博 京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科学
松田 秀一 京都大学大学院医学研究科
宮坂 信之 東京医科歯科大学 医歯学総合研究科 膠原病・リウマチ内科学
安井 秀樹 浜松医科大学 医学部附属病院臨床研究センター
山科 章 桐生大学 医療保健学部 / 桐生大学短期大学部 看護学科
大木 隆生 東京慈恵会医科大学 医学部外科学
大竹 明 埼玉医科大学 小児科・ゲノム医療科
越坂 理也 千葉大学医学部附属病院 糖尿病・代謝・内分泌内科
佐藤 晃一 富山市立富山市民病院 腎臓内科
野田 龍也 公立大学法人奈良県立医科大学 医学部
原 章規 金沢大学 医薬保健研究域医学系
古澤 嘉彦 武田薬品工業 ジャパンメディカルオフィス
村山 圭 順天堂大学 小児科
盛一 享徳 国立成育医療研究センター 研究所 小児慢性特定疾病情報室
山野 嘉久 聖マリアンナ医科大学 医学部
湯淺 貴博 金沢大学 附属病院医療安全管理部
横手 幸太郎 千葉大学 大学院医学研究院
宮 冬樹 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター

【研究協力者】

山下 英俊	山形市保健所 保健総務課
味原 さや香	埼玉医科大学 小児科・ゲノム医療科
荒尾 正人	埼玉医科大学 小児科
木村 友則	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 難治性疾患研究開発・支援センター
坂手 龍一	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 難治性疾患研究開発・支援センター
志食 絵理	埼玉医科大学 ゲノム医療科
鶴岡 恵	埼玉医科大学 ゲノム医療科
武者 育麻	埼玉医科大学 小児科・ゲノム医療科
八木下 尚子	聖マリアンナ医科大学 医学研究科（難病治療研究センター）
山岡 紳介	金沢大学 附属病院経営企画部

【抄録】

平成 27 年 1 月に施行された「難病の患者に対する医療等に関する法律」（難病法）に基づき、指定難病患者への医療費助成等が実施されている。現在 338 疾病にまで指定難病は増加したが、指定難病の申請率が想定を下回っている等、必ずしも普及・啓発が十分とはいええない現状がある。また、指定難病の選定の公平性および疾患群間の診断基準や重症度分類の整合性や公平性が担保されていないこと、指定難病患者データベース（以下、DB という。）が研究へ十分に利活用されていないこと等が問題点として指摘されている。これを受け、「指定難病の普及・啓発に向けた統合研究」班（平成 30 年度～令和 2 年度、研究代表者 和田隆志）（以下、前和田班）では、(1) 最適な普及・啓発の推進、(2) 公平性を担保した施策の継続、(3) 効果的な DB の研究応用のための方策を討議することを目的とし検討を行った。本研究班では、前和田班の研究成果をさらに発展させるべく、①基盤分科会、②情報促進化分科会の 2 つの分化会で構成し検討を行った。円滑な指定難病制度の運用、指定難病の申請率の向上および指定難病のデータ収集の効率化による研究の促進等を目的とし、①指定難病制度の運用に係る基盤構築、②指定難病制度に係る情報化促進のための方策を討議した。具体的には、①前和田班で分類した疾患群分類毎に、共通の重症度分類の設定ができるか検討を行った。特に、14 疾患群のうち、共通項がくりやすい疾患群、学問的に裏打ちされた重症度分類が既に存在する疾患群である循環器疾患（NYHA 分類）、腎・泌尿器科疾患（CKD 分類）、消化器疾患から検討を開始し、他疾患群についても検討をおこなった。また、難病情報センター・ホームページの「病気の解説（一般利用者向け）」「よくある質問」の改訂作業の協力を行った。②前和田班で実施した金沢大学附属病院における医療システムの試験的な改良の効果の検討および検証的研究による指定難病 DB の有用性の確認、諸外国における希少疾患・難病医療の制度・体制・運用等に関して情報の整理を実施した。これらの検討の結果が活用されることにより、①各指定難病疾患群間での整合性、公平性の向上、②指定難病制度の普及、効果的なデータの収集・評価による研究開発の促進等の成果を期待する。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
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
野津 寛大 神戸大学大学院医学研究科 内科系講座小児科
森貞 直哉 神戸大学大学院医学研究科 内科系講座小児科
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
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
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
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
奥田 雄介 北里大学医学部 小児科学
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および HNF1 β 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。

- ・各指定難病の診断基準・重症度分類の改訂を行った。
- ・小児腎領域の希少・難治性疾患および小児 CKD の調査研究を立案し、現在倫理委員会に申請している。とくに本年は QOL、一括倫理審査、EDC 等の対応状況に関する、各施設の実態調査を行う。
- ・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を実施した。
- ・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 合併例の実態調査を行った。
- ・小児特発性ネフローゼ症候群のレジストリー化／EDC 構築を行い、患者登録を開始した。
- ・日本腎臓学会や日本小児腎臓病学会と連携し、3 疾患（先天性低異形成腎、ロウ症候群、バーター症候群）の指定難病疾病追加の申請を行った。
- ・小児腎領域難病診療に関する普及啓発のセミナーを岡山県および愛知県の小児科、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。

- Potter 症候群の新生児期の予後とその予測因子に関して、論文化し投稿した。
(Nishi K, et al. Perinatal outcome of renal oligohydramnios and megacystis: A retrospective study over 21 years)

厚生労働省臨床効果データベース整備事業

【研究代表者】

南学 正臣 一般社団法人日本腎臓学会 理事長

【抄録】

日本腎臓学会（JSN）は医療情報学会の協力を得て、平成26年度本事業に採択され、CKD患者に関する包括的データベースを構築した（J-CKD-DB）。CKDを18歳以上、eGFR60ml/min/1.73m²未満または蛋白尿（+）以上と定義し、該当例を自動抽出するアルゴリズムを構築した。電子カルテから、SS-MIX2、MCDRSを活用して、診療情報を自動収集し、入力負荷を最小化した。2014年度単年度で14万8千人超のDBを構築した。以後、経年的にデータを収集し縦断的DBに拡充した（J-CKD-DB Ex）。J-CKD-DB Exには38万人超のデータが収集され、さらに拡充している。

一方で、CKD定義を上記としたために、以下の重要疾患が収集できないことが課題であった。①微量アルブミン尿（早期DKD）、②血尿のみ陽性例（IgA腎症等の腎炎）、③18歳未満の小児腎臓病患者、④腎不全リスクを有する遺伝性疾患（多発性嚢胞腎、ファブリー病）等である。J-CKD-DBでは蛋白尿陽性（+以上）のみを収集しており、早期DKD例は収集できない。また慢性腎炎の最多疾患であるIgA腎症の60-80%は血尿単独陽性である。

J-CKD-DBに収集できていない患者集団（①-④）のデータを収集し、DB（J-EarlyCKD-DB）を構築する。両DBを連結・統合解析し、悉皆性の高い、かつ発症早期から進行期まで縦断解析可能なものとする。J-CKD-DBの登録基準外を対象とするため、両DBは重複しない。JSN内には、理事長直轄重点事業として腎臓病データベース委員会が設置されており、本事業にあたる。

腎臓病の適切な診療の普及、予後改善を介して本邦の腎臓病診療の向上、健康寿命延伸に貢献することが目標である。

	J-CKD-DB 平成26年度	J-EarlyCKD-DB（令和5年申請）
対象疾患	18歳以上 eGFR<60, 蛋白尿(+)<	J-CKD-DBの登録基準外の腎臓病 ①早期糖尿病関連腎臓病(微量アルブミン尿期) ②血尿陽性例(蛋白尿陰性) IgA腎症等 ③小児腎臓病(18歳未満) ④腎症発症前の多発性嚢胞腎、ファブリー病
データ入力/収集	SS-MIX2を介した自動入力	SS-MIX2を介した自動入力
特徴・課題	【特徴】 ・進行したCKDに限定(eGFR<60, 蛋白尿(+)<) ・成人(18歳以上) 【課題】 ・早期腎臓病は含まれない ・血尿単独例は含まれない ・成人のみ ・非CKD例を含まず(多発性嚢胞腎、ファブリー病)	【特徴】 ・J-CKD-DBの登録基準に合致しない以下の患者群 ①微量アルブミン尿期糖尿病(早期糖尿病関連腎臓病) ②血尿単独例 ③18歳未満も収集 ④腎合併症、腎不全リスクの高い代表的遺伝性腎疾患(多発性嚢胞腎、ファブリー病)で腎症未発症例
対象規模	全国で1300万人(参加施設数に依存)	①早期糖尿病関連腎臓病 約250万人 ②IgA腎症3.3万人 ③小児腎臓病 2.9人/小児10万人 ④多発性嚢胞腎3.1万人、ファブリー病 1万人

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
「難治性腎障害の重症化要因の解析と治療法最適化を実現するための
リアルワールドデータ / ICT 技術を活用したエビデンス創出」

【研究代表者】

柏原 直樹 川崎医科大学 腎臓・高血圧内科学

【研究分担者】

大友 孝信 川崎医科大学 分子遺伝医学
成田 一衛 新潟大学 大学院医歯学総合研究科 腎・膠原病内科学
岡田 浩一 埼玉医科大学 腎臓内科
鈴木 祐介 順天堂大学大学院医学研究科 腎臓内科学
矢野 裕一郎 滋賀医科大学 NCD 疫学研究センター 最先端疫学部門
猪阪 善隆 大阪大学大学院医学系研究科 腎臓内科学

【抄録】

<背景>

本邦では現時点で、約 34 万人が透析療法を受け、毎年 4 万人が透析に移行する。透析原因疾患からみると、糖尿病性腎臓病（DKD：42%）を除くと、慢性腎炎（16.3%）、腎硬化症、多発性嚢胞腎（2.6%）、急速進行性腎炎（1.6%）と続く。慢性腎炎の主体は IgA 腎症（3 万 5 千人）であり、多発性嚢胞腎（ADPKD）も 3 万人を超える。診療ガイドライン作成過程では、臨床課題（CQ: Clinical Question）を設定し、文献を網羅的に検索し、エビデンスの強さ（エビデンスグレード）に基づき、推奨の強さ（推奨レベル）を決定する。ランダム化比較試験（RCT）のエビデンスレベルが高いとされるが、RCT 実施は容易ではない。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。

<目的>

難治性腎障害に属する疾患群（IgA 腎症、多発性嚢胞腎、アルポート症候群等）は、希少であるがために診療ガイドラインに資するエビデンス構築が困難である。難治性腎障害を対象として、リアルワールドデータ（RWD）を活用してその実態、治療実態を解析、精緻な予後予測を可能とし、診療に直結するエビデンスを創出し、難病克服を実現することを目的とする。診療録（電子カルテ）から直接生成する RWD に基づく持続的かつ自立的（低負荷）エビデンス創出システム / プラットフォームの構築が可能となる。

<研究内容>

慢性腎臓病データベース（J-CKD-DB/J-CKD-DB-Ex）を活用する。本 DB は電子カルテ（EHR）から CKD 該当例を自動判別し診療情報を抽出し構築した RWD である。J-CKD-DB には 14 万 8183 人のデータが収集されており、縦断的 DB である J-CKD-DB-

Ex には 312,839 件の CKD 患者データが収集されている。

- 1) IgA 腎症の予後規定因子として血尿の意義を検討した。Trajectory 解析により血尿の推移を 4 つのパターンに分類することができた。これらの血尿の変化のパターンが腎機能予後と関連することが判明した。尿潜血持続的高値群ではハザード比 2.59 (95% CI, 1.48to 4.51) と高リスクであることが判明した。血尿は腎予後と相関しないとされてきたが、その変化を含めて腎予後を予測する重要な因子であることが明らかとなった (Yano Y, Kashihara N et al Nephrology (Carlton). 2023 Oct 23 doi: 10.1111/nep.14250.)。
- 2) 難治性ネフローゼ症候群を対象として、ガイドライン（ネフローゼ症候群ガイドライン 2014）の遵守率を解析している。難治性ネフローゼ症候群の治療に推奨されている免疫抑制剤の使用率を検討したところ 4 割強に止まっていた。またタンパク尿陽性のネフローゼ症候群患者に対して推奨されている RAS 阻害薬の使用に関しても 5 割程度となっている。このようにガイドラインで推奨されている治療が必ずしも遵守されていないことがわかった。現在、その詳細な背景因子を精査し論文投稿準備中である。
- 3) CKD 合併ファブリ病患者の臨床実態を解析した。本データベースより CKD 患者を母体とした時の CKD 合併ファブリ病患者の有病率を出すことができた。また酵素補充療法の使用が半数にとどまることもわかってきた。さらにタンパク尿を有するファブリ病患者においても RAS 阻害薬の使用が限定されていることから、CKD としての治療が十分周知されていない可能性が示唆された。本研究結果は現在論文投稿中である (in revision)。
- 4) J-CKD-DB を用いた腎臓病領域における指定難病（希少疾患）での CKD 重症度分類の臨床的意義の検討：慢性腎臓病の重症度分類が予後に相関する事は周知の事実である。しかしながら指定難病のような希少疾患においてその重症度分類が妥当であるかは検討できていない。前述したように様々な指定難病が本データベースで解析可能でありその重症度分類と予後との関連を検討する。現在データを抽出済みで解析中である。

上記研究課題を遂行することで難治性腎障害領域における臨床課題（CQ）に解答を与える新規エビデンスを継続的に創生する。またガイドラインで推奨する治療法の効果、薬剤効果・安全性を実臨床で検証することが可能となる。すなわち、ガイドライン自体の評価が可能となる。

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

【研究分担者・研究協力者】

山内 敏正 東京大学大学院医学系研究科
岩部 美紀 東京大学大学院医学系研究科
岩部 真人 日本医科大学大学院医学研究科
岸 暁子 東京大学大学院工学系研究科
Thomas Svensson 神奈川県立保健福祉大学 ヘルスイノベーション研究科
田畑 仁 東京大学大学院工学系研究科
山原 弘靖 東京大学大学院工学系研究科
関野 正樹 東京大学大学院工学系研究科
伏見 幹史 東京大学大学院工学系研究科
野地 博行 東京大学大学院工学系研究科
皆川 慶嘉 東京大学大学院工学系研究科
蔵野 信 東京大学大学院医学系研究科
大江 和彦 東京大学大学院医学系研究科
脇 嘉代 東京大学大学院医学系研究科
河添 悦昌 東京大学大学院医学系研究科
松山 裕 東京大学大学院医学系研究科
鄭 雄一 東京大学大学院工学系研究科
池浦 富久 東京大学大学院工学系研究科
西 裕志 東京大学大学院医学系研究科
三村 維真理 東京大学医学部附属病院
平川 陽亮 東京大学医学部附属病院
砂金 秀章 東京大学医学部附属病院
関 倫久 東京大学医学部附属病院

【抄録】

本研究では、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、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最終的に構築することで、慢性疾患に対する「誰でもどこでもアクセスできる」革新的遠隔医療を実現させる。現在は、メディカルネットワーク構築に繋がる各要素技術の基礎研究を遂行し、社会実装に向けた臨床研究の準備を行っている。具体的には、炎症の学術的な理解を再構

築し「制御された炎症」と「制御されていない炎症」を評価するための炎症性バイオマーカーを明らかにして、個人毎に炎症の状態の特徴付け、さらに社会実装を見据えた分かりやすい炎症の指標を作成する。さらに、基礎医学的知見に基づいて、家庭での日常生活の中で炎症を制御するための革新的研究を行っている。炎症の制御を可能とする生理活性物質および炎症マーカーの探索、そのマーカーを遠隔で低コストかつ非侵襲的に評価するデジタルバイオアッセイ技術や超高感度体ガスセンシング等の技術開発を行うとともに、炎症を制御する手段として電気刺激や磁気刺激デバイスによる制御された炎症の惹起法を開発している。

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 東北大学大学院医工学研究科・医学系研究科

【抄録】

日本は世界に類を見ない高齢化が進んでおり我が国においては健康寿命を延ばすことが個人の生活の質の低下を防ぐのみならず社会的負担を軽減する観点からも重要である。

人類は体を大きくし、二足歩行をするためミトコンドリアという α プロテオバクテリア由来の共生体を細胞内に獲得し、莫大な ATP を産生することで生物の頂点に立ったとされる(リン・マーギュリスの連続細胞内共生説)。一方で、細胞内に獲得したミトコンドリアは ATP を産生する過程で常に酸化ストレスを発生し自分自身にダメージを与え、その延長に加齢の誘導と個体の寿命が決定される。この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。

本年度は総数 850 名の食道癌、膵癌、大腸癌、ALS、IBS(過敏性腸症候群)、ミトコンドリア病患者のうち7割の検体がバイオバンクに格納された。また阿部 PM 外来の高血圧、糖尿病、腎臓病患者 100 名のミトオミックスと全ゲノム解析が終了した。現在それらの統合作業が進められている。

またこれまで非臨床試験をもとに PM が開発したミトコンドリア病治療薬 MA-5 の健常人に対する安全性と薬物動態試験を行う第 I 相臨床試験が終了した。既に PMDA 事前面談が終了し、対面助言を予定している。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る予定である。

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、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、システム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る。また、日本糖尿病学会や日本高血圧学会、日本腎臓学会会員に対して、CKDの発症・進展予防のための利活用している、あるいは今後利活用したいヘルスケアサービスやデジタル技術についてアンケート調査を行う。また、これらの事業者や利用者等に対して、現状の問題点や利活用するうえでのハードルについて意見聴取する。システムティックレビュー結果が出た段階で、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意見交換を行い、これらの結果についても指針に掲載するとともに、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 再生医療実用化研究事業
多能性幹細胞（iPS/ES 細胞）、体性幹細胞等を用いて、
再生医療等安全性確保法に従って実施する臨床研究
「無血清培地で培養した間葉系幹細胞を用いた腎線維化抑制療法に関する研究開発」

【研究代表者】

中島 歩 山梨大学大学院総合研究部医学域 腎臓内科学

【研究分担者・研究協力者】

正木 崇生 広島大学病院 腎臓内科

石内 直樹 広島大学大学院医系科学研究科 幹細胞応用医科学

東 幸仁 広島大学 原爆放射線医科学研究所

高橋 信也 広島大学大学院医系科学研究科 外科学

上田 恵子 神戸医療産業都市推進機構医療イノベーション推進センター

【抄録】

慢性腎臓病が腎不全に至る過程に共通する病態は線維化であり、炎症細胞浸潤の遷延が線維化を進行させることから、線維化の抑制とともに炎症細胞浸潤を沈静化させる新規の治療法開発が望まれてきた。間葉系幹細胞（MSC）は抗炎症作用と抗線維化作用を有しており、慢性腎臓病の腎機能低下を抑制する新規の治療法として期待できる。研究代表者らは、無血清培地を基礎培地として低酸素環境での培養を加え、投与直後から強い抗炎症作用と抗線維化作用を発揮する MSC の培養法を確立した。本研究開発で、特定細胞加工物の非臨床試験を完成させ、慢性腎臓病患者に対する臨床研究を実施する。

同意が得られた手術患者から提供を受けた廃棄予定の脂肪組織を用いて、特定細胞加工物の製造方法を確立し、特定細胞加工物の規格・品質管理に使用する規定値を設定した。臨床研究と同等の細胞数・細胞濃度で投与した特定細胞加工物の有効性を確認するとともに、軟寒天コロニー形成試験、核型分析試験、免疫不全マウスを用いた一般毒性試験を実施して、本特定細胞加工物に造腫瘍性および毒性影響は認めないことを確認した。また、多数の MSC を血管内に投与する際に懸念される細胞塞栓・血栓形成について、肺梗塞を生じない最大投与細胞数を確認するとともに、臨床研究で使用するヘパリンの投与量を決定した。現在、臨床研究「慢性腎臓病患者の腎不全への進行抑制を目的とする無血清培地で培養した自家脂肪由来間葉系幹細胞の移入療法（PREMISE trial）jRCTb060220083」を開始している。

日本における透析導入患者数は年間 4 万人に達しているが、その平均年齢は 71 歳と高齢化が進んでいる。高齢になるにつれて代謝が低下すると、少ない残腎機能でも透析導入を回避できる。将来的には腎不全に至る可能性の高い慢性腎臓病患者に対しても、本研究提案の MSC 療法を実施することで、腎機能の低下率を緩やかにして、腎不全に至る時期を遅らせることで、透析導入患者を減少させることが期待できると考えられる。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
「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 杏林大学医学部 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 医学部 腎臓高血圧内分泌内科学

金崎 啓造 島根大学 第一内科学

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

内田 明子 聖隷佐倉市民病院 看護部

竹内 裕紀 東京医科大学 薬剤部

【抄録】

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、これらは担当医師だけでは対処が難しく、看護師・管理栄養士・薬剤師等との多職種連携が必須となる。現在、看護師・管理栄養士・薬剤師が取得できる腎臓病療養指導士の育成が進みつつあるが、どのような療養指導が有効かは不明である。本研究の目的は、前研究班で得られた多職種連携の実証研究結果をもとに、効果的な介入方法を明らかにし、標準的な多職種による教育プログラムを開発・普及することである。

具体的な研究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：ワーキンググループにて、前研究班の実証研究をもとにした追加解析・二次調査案について検討を行った。今後は具体的な研究計画を策定後、協力施設を募り、追加研究を進めてゆく。
- 2) 多職種人材の教育プログラムの作成：実証研究の参加施設から介入方法と教育資料の収集を進めている。今後は、1) の有効な介入方法の分析結果も踏まえつつ、多職種による効果的な標準教育プログラムを開発してゆく予定である。
- 3) マニュアル作成と有効活用の推進：2) で作成した教育プログラムを普及させる。前研究班で作成した「CKD ケアのための多職種連携マニュアル」や「腎臓病療養指導士のための CKD 指導ガイドブック」にもこれを反映させるようにする。
- 4) ホームページ等による成果の公表：得られた成果・コンテンツをホームページ等で公表することにより、全国的な周知と普及を目指す。
- 5) 課題解決のための戦略案策定；以上 1) ～ 4) をもとに、課題解決へ向けた戦略案を策定する。

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)
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 (適応・修復 研究開発領域)
「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）。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。

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
「遺伝性腎線維化症ネフロン癆の病態解明と新規治療法開発」

【研究代表者】

蘇原 映誠 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 腎臓内科学

【研究分担者・研究協力者】

内田 信一 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 腎臓内科学

須佐 紘一郎 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 腎臓内科学

森 崇寧 東京医科歯科大学病院 血液浄化療法部

菊池 寛昭 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科、
茨城県腎臓疾患地域医療学講座

安藤 史顕 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 腎臓内科学

萬代 新太郎 東京医科歯科大学病院 血液浄化療法部

鈴木 健文 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 腎臓内科学

【抄録】

ネフロン癆は、末期腎不全となり透析を必要とする遺伝性腎疾患であり、現在、特異的な治療法はない。小児末期腎不全の原因として最多の遺伝性腎疾患である上、成人末期腎不全患者の0.5%を占めていると最近報告され、その病態解明と治療法開発がより強く求められている。最近、我々は遺伝子診断された成人ネフロン癆患者のコホート研究を行い、ネフロン癆患者の腎臓組織の解析により、ネフロン癆が筋線維芽細胞の過剰な増殖と集積を起こす線維化症であることが強く示唆された。本研究課題ではネフロン癆の病態解明と新規治療法開発を目指す。

2年経過し、NPHP1欠損iPS細胞由来腎臓オルガノイドを完成させ、NPHP1欠損によって線維化を誘導する条件を発見し、その治療薬スクリーニングを行い、重要シグナルを確認した。これらのNPHP1ネフロン癆疾患モデルに加えて、我々のネフロン癆患者レジストリの腎臓検体を活用し、網羅的解析などを用いて線維化に関わるシグナル変容の同定を進め、ネフロン癆で腎線維化を促進するシグナルの同定を行なっている。また、臨床応用可能なアデノ随伴ウイルスを用いたNPHP1蛋白補充システムを様々な血清型で樹立した。現在、様々なモデルでの応用が可能か検討していく。

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 東京医科歯科大学 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 東京医科歯科大学病院 血液浄化療法部
内田 信一 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 腎臓内科学分野
蘇原 映誠 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 腎臓内科学分野
鈴木 健文 東京医科歯科大学 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ている。

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/ α -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進めている。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。

現在、これらの結果により得られたいくつかの候補遺伝子や蛋白が真の線維化増悪に関わる因子であるのかを検証している。また、実際にどのように線維化を修飾するのかについても、機序の解明を進めている。さらに、そこに関与するシグナル系を標的とした治療的応用が可能であるかについても検討中である。

日本医療研究開発機構 再生医療実用化研究事業
多能性幹細胞 (iPS/ES)、体性幹細胞等を用いて、
再生医療等安全性確保法に従って実施する臨床研究
「重症下肢虚血に対する脱分化脂肪細胞 (DFAT) を用いた細胞治療の実用化」

【研究代表者】

松本 太郎 日本大学医学部 細胞再生・移植医学分野

【研究分担者・研究協力者】

加野 浩一郎 日本大学生物資源科学部 応用生物科学科

田中 正史 日本大学医学部 心臓血管外科学分野

藤田 英樹 日本大学医学部 臨床研究センター

副島 一孝 日本大学医学部 形成外科学分野

李 予昕 日本大学医学部 細胞再生・移植医学分野

檜村 勉 日本大学医学部 形成外科学分野

風間 智彦 日本大学医学部 細胞再生・移植医学分野

谷口 哲也 日本大学医学部 数学分野

【抄録】

間葉系幹細胞 (MSC) は比較的少量の骨髓液や脂肪組織から培養調製でき、移植安全性が高いため、様々な疾患に対する治療用細胞ソースとして期待されている。一方、MSC はヘテロな細胞集団で、その品質は個体差が大きく、特にドナーの年齢や糖尿病などの基礎疾患の影響を受けやすいことが明らかになっている。したがって末梢動脈疾患のように高齢者に多く糖尿病を高頻度に合併する疾患に対する自家細胞治療を考えた場合、患者を選ばず安定した性能を示す MSC を製造する技術が望まれる。我々の研究グループでは、成熟脂肪細胞を天井培養することにより得られる脱分化脂肪細胞 (Dedifferentiated fat cell: DFAT) に着目し、研究を行ってきた。DFAT は成熟脂肪細胞に由来する細胞であるにもかかわらず、高い細胞増殖能と MSC に類似した多能性を獲得しており、induced MSC とも呼べる細胞である。DFAT はドナーの年齢や基礎疾患に影響されず、10 mL 以下の脂肪組織から高純度 (99.9% 以上) の MSC 様細胞を大量調製できるといった特長を有することから、MSC が抱える「品質のばらつき」といった問題点を解消し、低コストで実用性の高い治療用ドナー細胞となりえると考えている。DFAT は VEGF や HGF などの血管新生因子を豊富に分泌し、微小血管のみならず側副血管の発達を促進させることにより、安定した高い血流改善効果を示す。現在、AMED 再生医療実用化研究事業の支援を受け、重症下肢虚血患者を対象に自家 DFAT 虚血筋肉内投与による First-in-Human 臨床研究を実施している。令和 2 年 5 月に細胞移植を行った第 1 例目の被験者 (74 歳・女性・Rutherford 5) は、令和 3 年 5 月に移植後 52 週間の観察期間が終了した。安全性に関しては、観察期間中細胞移植に関わる有害事象は認められなかった。有効性に関しては、皮膚潰瘍サイズが 10mm から 1mm とほぼ上皮化に至るまで縮小し、血流評価では ABI、

TcPO₂ の有意な増加が認められた。虚血性疼痛の評価では、疼痛 VAS スケール、6 分間歩行試験にて著明な改善が認められた。令和 4 年 8 月に細胞移植を行った第 2 症例の被験者（80 歳・女性・Rutherford 4）は、令和 5 年 7 月に移植後 52 週間の観察期間が終了した。安全性に関しては、全観察期間を通じて細胞移植に伴う有害事象は認められなかった。有効性に関しては、移植後 12 週より虚血性疼痛が消失し、持続的な重症下肢虚血離脱に至るといった高い治療効果が認められた。第 3 症例の被験者（69 歳・男性・Rutherford 5）は、令和 5 年 11 月に被験者登録を行い、12 月に細胞移植を行う予定である。このようにハイリスクな患者に対しても DFAT 移植は安全で高い有効性を示すといった結果が得られている。本研究により患者の年齢や基礎疾患に影響されず、低コストで実用性の高い血管再生細胞治療の普及に寄与することが期待される。

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
「難治性腎疾患の疾患・重症度分類の再定義に向けた研究開発」

【研究代表者】

丸山 彰一 国立大学法人東海国立大学機構 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

【研究分担者】

石本 卓嗣 学校法人愛知医科大学 医学部腎臓・リウマチ膠原病内科
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
坪井 直毅 学校法人藤田学園 藤田医科大学医学部腎臓内科学
秋山 真一 国立大学法人東海国立大学機構 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
平山 明由 学校法人慶應義塾 慶應義塾大学大学院政策・メディア研究科
加藤 規利 国立大学法人東海国立大学機構 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
松本 雅則 公立大学法人奈良県立医科大学 附属病院中央診療施設輸血部

【研究協力者】

山本 陵平 国立大学法人大阪大学 キャンパスライフ健康支援センター保健管理部門
高橋 篤史 国立大学法人大阪大学 医学部附属病院血液浄化部
土井 洋平 国立大学法人大阪大学 医学部附属病院腎臓内科
斎藤 輪太郎 学校法人慶應義塾 慶應義塾大学政策・メディア研究科
久保 政之 公立大学法人奈良県立医科大学 附属病院中央診療施設輸血部

【抄録】

難治性腎疾患は、原因が不明で、正確な診断法や治療法が確立されていない腎疾患群である。難治性腎疾患の高精度な新規診断法の確立が切望されている。本研究代表者らは、これまでの難治性腎疾患の診断法に関する研究を通じて、有望な新興バイオマーカーや新規検査法を用いることで疾患・重症度分類の解像度を高められることを突き止めた。すなわち、主に臨床的所見や病理学的所見に基づいて構築された従来 of 疾患・重症度分類に、新興バイオマーカー検査から得られる分子病態学的所見を追加して解析すると、診断の解像度が向上して、従来、単一とされていた疾患の中に混在している様々な病型を検出できるようになった。この発見は、既存の疾患・重症度分類の解像度が十分でないことを顕在化させ、難治性腎疾患を克服するには、新しい評価指標を加えた「疾患・重症度分類の再定義」が治療選択・予後推定により有用であるとの着想に至った。

本研究開発課題では、難治性腎疾患のなかでも、本研究開発代表者らが有望なバイオマーカーを開発している①膜性腎症、②ループス腎炎、③非典型溶血性尿毒症症候群

(aHUS) を対象にして、新興バイオマーカーや新規検査法に基づいた疾患・重症度分類の再定義に資するエビデンスの創出に取り組んだ。将来的には、再定義された疾患・重症度分類に基づいた診療ガイドラインの改訂と普及を目指した。

本研究開発課題は、名古屋大学にて運用中の3つの疾患登録レジストリー（日本ネフローゼ症候群バイオマーカー研究（J-MARINE）、名古屋大学腎臓病総合レジストリー（N-KDR）、aHUS 全国調査研究）を研究基盤として、疾患ごとに次の新興バイオマーカーおよび新規検査法に基づいた疾患・重症度分類の再定義に資する研究開発を進めてきた。①膜性腎症：ポドサイト抗原（PLA2R、THSD7A、ENO1、SOD2、AR、NEL1）に対する自己抗体。②ループス腎炎：尿中代謝物 CU040。③ aHUS：ヒツジ赤血球溶血試験、マウス血管内皮細胞株を用いた新規補体機能検査。

J-MARINE は、膜性腎症などネフローゼ症候群の原因となる疾患について、日本全国の参加施設から診断時～治療中の診療情報と検体を経時的に収集している前向きレジストリーである。疾患活動性を経時的に評価することが可能で、寛解後の再発も追える点に強みがある。現時点で、全国の60施設から計398症例が登録され経時的な検体収集を継続中である。J-MARINE の症例などに登録された症例を用いた各疾患の検討ではこれまでに次の主たる成果が得られた。①膜性腎症の検討ではポドサイト細胞表面抗原に対する自己抗体は膜性腎症の亜型分類に、抗 PLA2R 抗体の分子内エピトープ拡散は重症度分類にそれぞれ寄与し、同細胞内抗原に対する自己抗体は疾患・重症度分類に寄与しない結果を得た。② ループス腎炎患者に特異的な尿中代謝物 CU040 は同疾患の疾患分類に寄与することを確認した。③ aHUS は急性期の診断に難渋する事が多く、2020年より名古屋大学 aHUS 疾患事務局を立ち上げ診療相談を受けるとともに、ヒツジ赤血球溶血試験等の補助診断を提供し、希少疾患としての aHUS の臨床状況を探ってきた。現在までに252症例の相談を受け、311件の溶血試験を行ってきた。

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 学校法人順天堂 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 学校法人順天堂 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 学校法人順天堂 順天堂大学 医学部内科学教室・腎臓内科学講座

岩崎 裕幸 学校法人順天堂 順天堂大学 大学院医学研究科腎臓内科学

青木 良輔 学校法人順天堂 順天堂大学 大学院医学研究科腎臓内科学

荻原 慶 学校法人順天堂 順天堂大学 大学院医学研究科腎臓内科学

濱口 翔 学校法人順天堂 順天堂大学 大学院医学研究科腎臓内科学

森 一祥 学校法人順天堂 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 国立研究開発法人理化学研究所・生命医科学研究センター

増岡 弘晃 国立研究開発法人理化学研究所・生命医科学研究センター

緒方 勇亮 国立研究開発法人理化学研究所・生命医科学研究センター

黒川 李奈 国立研究開発法人理化学研究所・生命医科学研究センター

進藤 智絵 国立研究開発法人理化学研究所・生命医科学研究センター

甲斐田 薫 国立研究開発法人理化学研究所・生命医科学研究センター

田野倉 真紀 国立研究開発法人理化学研究所・生命医科学研究センター

北村 大介 学校法人東京理科大学 研究推進機構生命医科学研究所

東山 瑞希 学校法人東京理科大学 大学院生命科学研究科

【抄録】

IgA 腎症は、腎糸球体メサンギウム領域への 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。未治療の場合約 4 割が末期腎不全に移行する予後不良の疾患であるが、詳細な病態が不明であることから、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。そのため、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变化が起こることが、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、細胞骨格形成蛋白である β 2 スペクトリンが、メサングウム細胞表面に発現し、かつこれを標的自己抗原とした IgA 型の自己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。この自己抗体は、扁桃粘膜に常在するある特定の細菌によって分子模倣機序を介して産生されることが示唆されたことから、我々は、「自己抗体を誘導する扁桃細菌を標的としたワクチン」という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、自己抗体誘導扁桃細菌を高深度メタゲノム解析により同定し、扁桃常在細菌とメサング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】

β 2 スペクトリンと分子模倣を生じさせる扁桃細菌を検出するために、 β 2 スペクトリン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。慢性扁桃炎患者および IgA 腎症患者の扁桃より、約 1200 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 300 のリコンビナント抗体を作成した。現在、この抗体の中から、 β 2 スペクトリンを認識するクローンを選定している。一方、血清抗 β 2 スペクトリン IgA 抗体が陽性となる IgA 腎症患者は、約 3 割である (ELISA 法) ことが明らかになったが、この事実から我々は、IgA 腎症における自己抗原はひとつではないことを仮説した。本年度は、この仮説を検証し、 β 2 スペクトリンとは異なる分子を IgA 腎症の自己抗原として同定し、さらにこの自己抗原に対する IgA 型の自己抗体が、口腔内の細菌によって誘導されることを、モデルマウスを用いた検証により証明した。本結果は現在論文投稿中である。また、慢性扁桃炎患者と IgA 腎症患者から唾液を採取し、高深度のメタゲノム解析を用いて本唾液中に含まれる口腔内細菌の解析を開始している。今後、扁桃より作成したリコンビナント抗体を用いて、IgA 型自己抗体を誘導する責任細菌を同定していく。

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、本年、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、これまで、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。

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

【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

後藤 佐和子 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 公立大学法人横浜市立大学 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 などの体外循環治療に関連して発症）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（特許取得）。

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開発に着手している。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を行っている。またクライオ電子顕微鏡によるメガリンの立体構造解析に基づき、インシリコ解析によるアプローチにも取り組んでいる。

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 東京医科歯科大学 腎臓内科

【研究分担者・研究協力者】

藤木 珠美 東京医科歯科大学 腎臓内科

原 悠 東京医科歯科大学 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 AKAPs と PKA の結合の組み合わせを評価し、FMP-API-1/27 が LRBA と PKA との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。そこで、2023 年度に *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、脱水時にバゾプレシンの刺激が入ると、AQP2 が PKA によってリン酸化され、瞬時にリサイクリングエンドソームから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* をノックアウトすると SPAK キナーゼの発現量が低下し、尿から塩を再吸収するのに必要な $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ 共輸送体を活性化できないことを明らかにした。特に低塩食負荷時には尿中への塩の排泄量を適切に減らせないため、塩不足に陥り血圧が低下した。今後、LRBA による水・体液恒常性維持機構を明らかにし、その知見を LRBA 欠損症の治療法開発へと応用していく。

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】

（参加者多数にて各施設一名のみ記載）

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

岩井 聡美 北里大学 獣医学部

村山 嘉延 日本大学 工学部

池内 真志 東京医科歯科大学 生物材料工学研究所

井上 誠 住友ファーマ 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抑えられることを証明した。そこでこの特性を最大限に活用し、段階的にヒト部分を増加させることにより、より生体適合性のある複雑な腎臓の三次元構造を再現し尿排泄能などの腎機能を獲得した腎臓を再生することを目指す。段階的に“異種体制臓器移植（第一世代）”→“ネフロン前駆細胞置換（第二世代）”→“ネフロン前駆細胞＋間質前駆細胞置換（第三世代）”の順番でヒト部分を増やしていく。今年度は第一世代の実用化に向けて、異種胎仔腎臓移植の有用性と安全性について検証している。

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）

「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】

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移植用の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。

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 学校法人慶應義塾 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 国立大学法人東京工業大学 技術創成研究院

竹馬 俊介 学校法人慶應義塾 慶應義塾大学医学部 微生物免疫学教室

橋口 明典 学校法人慶應義塾 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（J Clin Invest 2014, Kidney Int 2015）。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を見出した（Cell Rep 2019, Sci Rep 2020, Sci Rep 2020）。更に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）。

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）を用いて、ポドサイトに NKG2D リガンドが発現していること、末梢血においてポドサイト DNA 損傷マウスと同様にメモリー CD8T 細胞が増加していることを確認し、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。

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

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 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

【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 チャン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ンネル群であり、中でも TRPC3/6 チャンネルは Ca^{2+} や 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、③ DKD 進行抑制効果の確立を目指す。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、全く新しい治療薬としての L862 の有効性を実証し、企業連携へ道筋をつける。

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 (未発表)。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世界に先駆けてヒト 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・呼吸・神経病態内科学

岩田 恭宜 金沢大学 感染制御部

【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とする。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。そして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]

治験実施に向け各種手順書等を整備や体制を構築し、全薬工業と治験のための契約を締結した上で、EDC構築を構築後、治験届を提出した。その後名古屋大学も含め、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の手続きやSMOとの契約の手続きを行った。各施設においてIRB申請を進めた。IRBの手続きと治験届の完了をした施設から患者の組入れを開始している。2023年10月末までに、11例が登録されている。