

**令和 4 年度**

**JSN 公的研究班研究成果合同発表会**

令和4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:成田一衛(新潟大学大学院 腎・膠原病内科学)
- 12:00(60分) 昼食
- 13:00(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(金沢大学大学院 腎臓内科学)
- 13:10(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・難治性疾患群の診療・研究体制の発展」  
研究代表者:石倉健司(北里大学医学部 小児科学)
- 13:20(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)
- 13:30(10分) ご来賓挨拶(AMED)
- 13:40(15分) 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事業 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  
「精緻な疾患レジストリーと遺伝・環境要因の包括的解析による糖尿病性腎臓病、慢性腎臓病の予後層別化と最適化医療の確立」  
研究代表者:柏原直樹(川崎医科大学 腎臓・高血圧内科学)
- 13:55(10分) 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  
「糖尿病性腎症、慢性腎臓病の重症化抑制に資する持続的・自立的エビデンス創出システムの構築と健康寿命延伸・医療最適化への貢献」  
研究代表者:柏原直樹(川崎医科大学 腎臓・高血圧内科学)

- 14:05(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)
- 14:15(10分) 日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業  
「早期の慢性腎臓病治療薬開発に関する臨床評価ガイドラインの策定に関する研究」  
研究代表者: 南学正臣(東京大学大学院医学系研究科 腎臓・内分泌内科)
- 14:25(10分) 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 糖鎖異常関連疾患の克服研究分野  
「糖鎖異常関連疾患に関する体外診断用医薬品のシーズ探索研究(糖鎖検査ステップ0)」  
研究代表者: 和田 淳(岡山大学 腎・免疫・内分泌代謝内科学)
- 14:35(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)
- 14:45(5分) 閉会の挨拶

## 抄録による発表

- 1、厚生労働行政推進調査事業費補助金(腎疾患政策研究事業)  
「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 腎臓・高血圧内科学)
- 2、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」(R4～6年)  
研究代表者: 岡田浩一(埼玉医科大学 腎臓内科)
- 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  
疾患特異的iPS細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム  
「疾患特異的iPS細胞を用いた遺伝性腎疾患の病態解明拠点」  
研究代表者: 西中村隆一(熊本大学発生医学研究所)
- 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) 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  
「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(京都大学大学院医学研究科 腎臓内科学、京都大学ヒト生物学高等研究拠点)
- 5、日本医療研究開発機構 再生医療実用化研究事業 産学が連携して再生医療等製品の開発を目指す研究  
「iPS細胞由来腎前駆細胞を用いた慢性腎臓病に対する細胞療法の製造法開発と非臨床試験実施」  
研究代表者: 長船健二(京都大学iPS細胞研究所)
- 6、日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 希少難治性疾患の克服に結びつく病態解明研究分野  
「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)
- 7、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)
- 8、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(広島大学大学院医系科学研究科 幹細胞応用医科学共同研究講座)
- 9、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)
- 10、日本医療研究開発機構 医療機器開発推進研究事業  
「COVID-19感染症患者に対するSARS-catchカラムに関する研究開発」  
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)

- 11、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)
- 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)
- 13、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(京都大学大学院医学研究科 腎臓内科学、京都大学ヒト生物学高等研究拠点)
- 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)  
「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)
- 15、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 東京医科歯科大学病院)
- 16、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)
- 17、日本医療研究開発機構 再生医療実現拠点ネットワークプログラム 再生・細胞医療・遺伝子治療研  
究開発課題(基礎応用研究課題)  
「発生学的ニッチと人為的遺伝子改変を用いたヒトiPS細胞からの臓器の再生」  
研究代表者:長船健二(京都大学iPS細胞研究所)
- 18、日本医療研究開発機構 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)



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】

成田 一衛 新潟大学大学院 腎・膠原病内科学

【研究分担者】

丸山 彰一 名古屋大学（統括責任者）  
横山 仁 金沢医科大学（登録調査）  
旭 浩一 岩手医科大学（全国アンケート調査）  
長田 道夫 筑波大学（病理診断調査）  
服部 元史 東京女子医科大学（小児科調査）  
安藤 昌彦 名古屋大学（疫学）

【研究協力者】

疾患登録・腎病理診断調査：佐藤 博 JR 仙台病院、他 37 名  
全国アンケート：渡辺 毅 福島労災病院、他 1 名

【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2021年11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17,263件のうち、移植腎を除く初回腎生検例12,534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。

2022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718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3,502例(27.9%)、IgA血管炎445例(3.6%)、ネフローゼ症候群(NS)3,033例(24.2%)、急速進行性腎炎症候群(RPGN)は1,218例(9.7%)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%)、NS8,703例(23.8%)、RPGN2,297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3,033例のうち、一次性NS(IgA腎症は除く)は1,861例(61.4%)であり、旧システム(62.4%)と同等だった。一次性NSの内訳は、新システムでは微小変化型48.6%、膜性腎症37.5%、巣状分節性糸球体硬化症10.1%、膜性増殖性糸球体腎炎3.8%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、新旧システムで同等であった。RPGNについては、新システム登録1,218例の内訳は、顕微鏡的多発血管炎509例(41.8%)、抗糸球体基底膜(GBM)病49例(4.0%)、IgA腎症120例(9.9%)、IgA血管炎46例(3.8%)、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%)、紫斑病性腎炎(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4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」  
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

【研究代表者】

成田 一衛 新潟大学大学院 腎・膠原病内科学

【研究分担者】

木村 友則 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

【研究協力者】

丸山 彰一 名古屋大学 腎臓内科学 教授  
鈴木 祐介 順天堂大学 腎臓内科学 教授  
中川 直樹 旭川医科大学 内科学 講師  
山縣 邦弘 筑波大学 腎臓内科学 教授  
猪阪 善隆 大阪大学 腎臓内科学 教授  
武藤 智 順天堂大学 泌尿器科学 特任教授  
廣村 桂樹 群馬大学 腎臓・リウマチ内科学  
岡田 浩一 埼玉医科大学 腎臓内科学  
古市 賢吾 金沢医科大学 腎臓内科学  
和田 健彦 東海大学 腎内分泌代謝内科  
鈴木 仁 順天堂大学 腎臓内科学  
臼井 丈一 筑波大学 腎臓内科学  
西尾 妙織 北海道大学 腎臓内科

【抄録】

「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」

わが国の指定難病において作成が進められている、臨床調査個人票を基にした指定難病患者データベース（難病データベース）を活用し、難治性腎障害の多様な病態を人工知能（AI）による深層学習、クラスター解析などを用いて検討している。IgA 腎症、ネフローゼ症候群、急速進行性糸球体腎炎（全身性血管炎を含む）、多発性嚢胞腎、全身性エリテマトーデスに伴うループス腎炎を対象に、平成 27 年度～ 30 年度の臨床調査個人票、計 10 万人規模のデータを取得し、データチェックとキュレーションを行った。また、新規登録の全身性エリテマトーデスの 1,655 症例に対し機械学習を行い、腎障害に関連するプロフィールを検討した。これにより、抗 DNA 抗体価高値、抗核抗体価低値、溶血性貧血陽性と相関する腎病変が存在することを検出した。さらに、JNSCS 研究班との連携により、難治性ネフローゼ症候群の自然歴において機械学習を行い、治療経過の特徴を分離することができた。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
「難治性腎疾患に関する調査研究」  
IgA 腎症ワーキンググループ

【研究代表者】

成田 一衛 新潟大学大学院 腎・膠原病内科学

【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）】

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 島根大学医学部附属病院 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 / 国立病院機構福岡東医療センター

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 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 腎臓内科
藤垣 嘉秀	帝京大学医学部 内科学講座
藤元 昭一	宮崎大学医学部 医療環境イノベーション講座
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
柳川 宏之	順天堂大学大学院医学研究科 腎臓内科学
青木 良輔	順天堂大学大学院医学研究科 腎臓内科学

## 【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)

臨床的重症度 (CG)、組織学的重症度 (HG) および透析導入リスク群 (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 CG、HG、RG の全てにおいて最軽症群を 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寛解においても CG、HG、RG の全てにおいて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。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。この治療群と腎予後との関連性は高度血尿例で強調される傾向が認められた。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、特に血尿を呈する急性病変を有する症例に対する有用性が示された。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)。JAMA Network Open (2019; 2(5):e194772) に掲載された。その後公募した二次研究のうち、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.) が Clin Exp Nephrol (2021;25:19-27) に掲載された。今後二次研究をさらに推進していく。

### 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、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。

現時点で、統合の手順 (「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、実在するデータ構造を参考とし、データベースを統合する際の問題点や工夫についての論文投稿を予定している。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

IgA 腎症は 20 年以上の経過で約 4 割が末期腎不全に至る予後不良の疾患である。このため、医師・患者双方にとって正確な予後および治療効果の予測を行うことが必要であり、特にステロイド治療を行う場合については重要と考えられる。しかし、現時点で報告のある予測モデルは血圧や蛋白尿について 2 年間の観察期間が必要であることなどから、診断時の意思決定に用いることは困難である。

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。この 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ことを目的として、“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”と題した国際共同臨床研究が実施されている。

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、2022 年 11 月 2 日の Hybrid meeting において解析結果の中間報告がなされた。解析結果の概要は次の通り。

## Baseline の所見

症例は 361 例、成人（18 歳より大）99 例、小児（18 歳以下）262 例

平均フォローアップ期間は 32 か月（成人 40、小児 30 か月）、年齢の中央値は 10 歳（成人 45 歳、小児 8 歳）、腎外・皮膚外症状は 71%（成人 52、小児 79%）にみられた。

腎生検時の eGFR の中央値は 103ml/min/1.73m<sup>2</sup>（成人 88、小児 110）、腎生検時一日尿蛋白（BSA で補正）の中央値は 3g（成人 1.3、小児 4.1）、腎生検後の免疫抑制療法は 86%（成人 81、小児 87%）に施行されていた。Oxford 分類の内訳は次の通り。M1（36%；成人 10、小児 46）、E1（70%；成人 62、小児 74%）、S1（49%；成人 54、小児 47）、T1 または T2（4%；成人 10、小児 2）、C1（44%；成人 43、小児 44）、C2（12%；成人 11、小児 13）。係蹄壊死は 4.4%（成人 5.1、小児 4.2）、TMA は 1.4%（成人 1、小児 1.5）にみられた。

## 主な解析内容

① **病変診断の再現性の検討**：3 人の病理医による各病変診断の再現性を検討した。

管内細胞増多を示す糸球体の%、分節性硬化を示す糸球体の%、全節性硬化を示す糸球体の%、%表示した間質線維化 / 尿細管委縮はゼロが多く IRR の評価は不可であった。E score、S score は IRR がそれぞれ 0.586、0.442 であり、診断再現性は中等度であったが、その他の病変の診断再現性は良好 (IRR0.61-0.80) あるいは極めて良好 (0.81-1.00) であった。

② **病変と腎生検時の eGFR と尿蛋白の相関**

慢性病変（動脈内膜肥厚、硝子様変化、線維性半月体、全節性硬化糸球体）と C スコアが eGFR と逆相関し、急性病変（M スコア、係蹄壊死、M、E、C）は尿蛋白と正相関、慢性病変は尿蛋白と逆相関していた。

③ **病変、臨床所見が腎予後に及ぼす影響**

eGFR 減少または末期腎不全をアウトカムとすると、イベント数が少ないため腎生存率の評価が出来なかった。また eGFR の推移が直線的でなかったため eGFR slope での評価もできなかった。またほとんどの症例は免疫抑制療法をうけていたため、腎予後については eGFR 改善群と不変群に分けて解析した。

1) **eGFR 改善群と不変群の腎生検所見、腎生検時の臨床所見の比較**

eGFR 改善群は、小児例、皮膚外腎外症状を有する症例、発症から腎生検までの期間が短い症例、腎生検前に免疫抑制療法を受けた症例、腎生検時の eGFR が低い症例、腎生検時の尿蛋白が多い症例、M1、E1 を呈する症例であった。すなわち活動性の高い症例であった。これに対し、eGFR 不変群は慢性期の症例で、発症から腎生検までの期間が長い症例、S1、線維性半月体を呈する症例であった。C スコアと T1/T2 には両群で差はなかったが病変頻度が低いいため、結論を出すことができないと思われた。

2) **eGFR 改善と関連する因子：ロジスティックモデルによる多変量解析**

すべての因子をいれたロジスティックモデルでは eGFR 改善に有意に関連した因子は、小児、男性、腎外皮膚外症状で、eGFR 不変に有意に関連した因子は線維性半月体、腎生検時の eGFR であった。E score と C score は関連するためモデルから C score を除

外すると E score は eGFR 改善と有意な関連を示した。

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

COVID-19 ワクチン接種後に肉眼的血尿を呈する症例が、世界的に多数報告されている。機序並びに安全性も不明である。そのため、糸球体腎炎（特に IgA 腎症）患者における肉眼的血尿出現の病態解明、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、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開始している。現在登録期間は終了しており、6 ヶ月のフォローが終了した時点で順次解析等を進めていく予定である。

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】

成田 一衛 新潟大学大学院 腎・膠原病内科学

【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

新田 孝作 東京女子医科大学 第四内科

和田 隆志 金沢大学 腎臓内科学

佐藤 壽伸 東北医科薬科大学病院

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 慢性腎臓病病態治療学講座

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 島根大学 腎臓内科

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

金子 修三 板橋中央病院 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4つのコホート研究を解析している。

### 【方法】

1. JKDR/JRBR の RPGN 臨床病理学的検討：JKDR/JRBR に登録された RPGN 症例の解析。
2. RemIT-JAV-RPGN：2011年より開始となった2研究班（進行性腎障害研究班、難治性血管炎研究班）共同の ANCA 血管炎・RPGN 症例の大規模な前向きコホート（RemIT-JAV-RPGN、全国48施設）、目標症例数300例、24カ月観察予定。腎組織スライド、尿、血清検体の収集による検体バンク化。
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. 2007～2017年の RPGN 症例は JKDR/JRBR 32,453 例中 2,143 例、6.6% であり、うち 51.8% が MPO-ANCA 陽性、54.5% が ANCA 関連腎炎、63.4% が半月体形成性壊死性糸球体腎炎、CGA 分類ヒートマップ上 92.5% が高リスク群（赤）に該当した。現在10年間の成果の論文化を進めている。2018年から新登録フォームに移行し登録状況の評価が行われている。最新の2021年の登録症例中398例、9.7%がRPGNであり、RPGN 症例の登録数は年々増加傾向にある（2007-2021年全体平均7.2%）。
2. 321例が登録され（うちRPGN171例53.3%）、すでに24カ月のフォローが終了している。基盤論文として腎病理組織解析（Yamagata K. Clin Exp Nephrol 2018）を論文化した。両研究班にて複数の二次研究が進行中であり、高齢患者における治療関連障害（Sada KE. Arthritis Res Ther 2020）、尿中バイオマーカー CD11b、CD163（Yokoe Y. Nephrol Dial Transplant 2021）、初期治療（Watanabe H. Mod Rheumatol 2020）等の成果が発表されている。本コホートを含めた ANCA 関連血管炎コホートを用いた 2022ACR/EULAR 新分類基準の評価の結果、分類不能型が減少、顕微鏡的多発血管炎の増加（多発血管炎性肉芽腫症の減少）が確認された（論文投稿中）。
3. 1989～2011年の RPGN 症例 2,782 例、内訳 Group A（1989-1998年）883例、Group B（1999-2001年）322例、Group C（2002-2008年）566例、Group D（2009-2011年）1021例の4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）。今年度はE群（2012-2015年）1386例の集計成果が論文化された（文献1）。RPGN 全体の2年生存率は72.0、72.9、77.7、83.0、84.9%、2年腎正論率は68.7、75.4、76.7、73.4、78.2%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 1066 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 E 群においても生存、腎生存ともに層別化が可能であった。ANCA 関連 RPGN 症例での臨床重症度パラメーター毎の比例ハザード解析から  $SCr > 3mg/dL$  の腎不全例の腎予後の改善が認められていないことが確認された。抗 GBM 抗体型 RPGN 群 88 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。今年度、F 群（2016-2019 年）のアンケート調査が計画、開始されている。

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。

#### 【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、現在では生命予後は大きく改善している。一方で、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がおり、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 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、そして抗 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全く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、高度腎不全での受診が大半であり、H28 年度に血漿交換療法が保険収載されたものの積極的な治療が実施しにくい現場の状況も推察される。現在解析中の各コホート研究の成果に基づいた新たな課題を解決するために、そして将来のオーファンドラッグ開発を視野に入れ、次年度以降に新たな前向きコホート研究の開始を検討している。

#### 【参考文献】

1. Kaneko S, et al. Epidemiology and temporal changes in the prognosis of rapidly progressive glomerulonephritis in Japan: a nationwide 1989-2015 survey. Clin Exp Nephrol 26(3): 234-246, 2022.

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】

成田 一衛 新潟大学大学院 腎・膠原病内科学

【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

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

【研究協力者】

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

横山 仁 金沢医科大学医学部 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

升谷 耕介 福岡大学医学部 腎臓・膠原病内科学

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腎・膠原病・内分泌内科学分野

杉山 斉 川崎医科大学総合医療センター 内科

和田 隆志 金沢大学

深水 圭 久留米大学医学部 腎臓内科

鶴屋 和彦 奈良県立医科大学 腎臓内科学

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

山縣 邦弘 筑波大学医学医療系臨床医学域 腎臓内科学

風間 順一郎 福島県立医科大学医学部 腎臓高血圧内科学

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

市川 大介 聖マリアンナ医科大学 腎臓高血圧内科

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

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

塚本 達雄 公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院 腎臓内科

新田 孝作 東京女子医科大学

岩野 正之	福井大学 腎臓内科
林 晃正	大阪急性期・総合医療センター 腎臓・高血圧内科
長井 幸二郎	静岡県立総合病院 腎臓内科
武田 朝美	名古屋第二赤十字病院 腎臓内科
竹治 正展	市立豊中病院 腎臓内科
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
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
藤垣 嘉秀	帝京大学医学部 内科学講座
伊藤 孝史	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
西 慎一	神戸大学大学院 腎臓内科腎・血液浄化センター
西尾 妙織	北海道大学病院 リウマチ・腎臓内科
西 裕志	東京大学医学部附属病院 腎臓内分泌内科
澤 直樹	虎ノ門病院分院 腎センター
柏原 直樹	川崎医科大学 腎臓・高血圧内科学
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
鈴木 仁	順天堂大学医学部附属浦安病院 腎・高血圧内科
廣村 桂樹	群馬大学医学部附属病院 腎臓・リウマチ内科学
黒木 裕介	福岡東医療センター 腎臓内科
安田 日出夫	浜松医科大学第一 内科
荒木 信一	和歌山県立医科大学 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
和田 健彦	東海大学医学部内科学系 腎代謝内科学
川口 武彦	国立病院機構千葉東病院 腎臓内科
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
中野 敏昭	九州大学大学院医学研究院附属総合コホートセンター
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
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
田邊 克幸	岡山大学病院 血液浄化療法部
新沢 真紀	大阪大学大学院医学系研究科 腎臓内科学

## 【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と言える。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、2010年12月末までに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名の一次性ネフローゼ症候群を解析対象とし、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についても検討した。さらに、予後についても解析を行った。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、登録を進めることとした。また、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年間延長する計画を進めている。

### <研究1> JNSCS のアウトカム

374名の一次性ネフローゼ症候群を解析対象とし、5年間のデータを固定し、解析を行った。MCD + FSGSを対象として寛解までの期間と再発リスクを検討したところ、ステロイド感受性の高い患者では、寛解までの期間が再発の予測因子として同定された(Yamamoto R, et al. J Nephrol, 2022)。MCDを対象として検討した解析では、免疫抑制療法前の血清アルブミン $\leq 1.5$ 、eGFR $\geq 60$ の症例は早期寛解が得られるが再発とは関連しないことを報告した(Yamamoto R, et al. Sci Rep, 2022)。MCDを対象として免疫抑制療法開始後2か月時点のAKI・eGFRと寛解について解析し、AKI stage2以上、eGFR $<60$ は寛解率が低いことを報告した(Yamamoto R, et al. KI Reports, 2022)。また、機械学習による難治性ネフローゼ症候群のクラスタリングと特徴抽出を行った(Kimura T, et al. CEN, 2022)。

### <研究2>新規ネフローゼ研究の立ち上げ

ネフローゼ症候群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、MPGNについて解析を行った。J-RBRに登録された腎生検26,535例のうち、MPGNは593例(2.2%)であった。成人MPGNの半数が二次性のMPGNであった。成人の原発性MPGNにおいて予後規定因子を重回帰分析により検討したところ、収縮期血圧、尿蛋白量、血清コレステロール値が予後規定因子であった。成人の原発性MPGNにおいて、臨床診断の年齢群間比較を行ったところ、20歳未満においては、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ネフローゼ症候群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の指定難病の概要の修正案を提案した。また、ネフローゼ症候群をきたす希少疾患レジストリとして、C3腎症に関しても補体学会と連携し、登録を進めている。

### <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。まもな

く各施設に提供いただけるような状況となっている。

#### <研究4>成人発症頻回再発型 / ステロイド依存性ネフローゼ症候群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 / ステロイド依存性ネフローゼ症候群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月より臨床治験を開始し、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>コロナワクチンとネフローゼ症候群発症・再発

COVID-19 ワクチン接種とネフローゼ症候群新規発症・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、85% がファイザーの RNA ワクチン接種者であった。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が、接種後 3-4 週間で発症した症例も約 30% に認めた。2 回目接種後の出現が 67% で、原疾患は微小変化型ネフローゼ症候群が最も多かったが、膜性腎症、IgA 腎症、C3 腎症でも認めた。5 例で一過性・軽度の血清クレアチニン上昇を認めたが、重篤な腎機能障害は認めなかった。

#### <研究6>臨床個人票データの活用

まず、臨床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。また、ネフローゼ症候群患者に対する治療薬に関する QI 調査を行った。

#### <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) 日本膜性増殖性糸球体腎炎コホート研究、(2) 巣状分節性糸球体硬化症の病理所見と治療反応性・予後との関連についての検討、(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) 膜性腎症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) 正常血圧一次性ネフローゼ症候群における ACE 阻害薬 / ARB 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巣状分節性糸球体硬化症の variant の予後、(8) 膜性腎症の予後に関する観察研究、(9) 機械学習による難治性ネフローゼ症候群のクラスタリングと特徴抽出、(10) 膜性腎症に対する Ponticeli レジメンの治療についての二次調査、(11) JNSCS 利用したネフローゼ症候群における Selectivity Index の治療反応予測因子としての有用性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。

## ③ pJNSCS

FSGS や MCD について、病理組織学的評価を行う。

## ④ 指定難病のデータベースを用いた研究

ネフローゼ症候群患者の指定難病のデータベースを用い、臨床情報から次元圧縮を行い、重要な因子をあぶりだし、疾患層別化を行う研究に着手した。

## ⑤ JNSCS-In

JNSCS に参加したネフローゼ症候群患者のうち、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】

わが国のネフローゼ患者において、ネフローゼ症候群患者の寛解率や再発率、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 について論文報告を行ったが、C3 腎症についてもレジストリ登録を開始し、順次解析を行った。COVID-19 ワクチンとネフローゼ症候群新規発症・再発に関するアンケート調査を行うとともに、臨床個人票を用いた QI 解析も行った。成人発症難治性ネフローゼ症候群患者に対するリツキサンの投与に関する臨床研究についても順調に症例登録を行った。今年度より新規に採択された 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】

成田 一衛 新潟大学大学院 腎・膠原病内科学

【研究分担者・研究協力者】

武藤 智 順天堂大学 泌尿器科  
星野 純一 東京女子医科大学 腎臓内科  
望月 俊雄 PKD 腎臓内科クリニック  
石川 英二 済生会松阪総合病院 腎臓センター  
片岡 浩史 東京女子医科大学 腎臓内科  
河野 春奈 順天堂大学 泌尿器科  
瀬田 公一 京都医療センター 腎臓内科  
土谷 健 東京女子医科大学 腎臓内科  
中西 浩一 琉球大学大学院医学研究科 育成医学（小児科）講座  
西尾 妙織 北海道大学病院 内科Ⅱ  
花岡 一成 東京慈恵会医科大学 総合診療内科  
堀江 重郎 順天堂大学 泌尿器科  
内山 清貴 慶応義塾大学 腎臓内分泌代謝内科  
甲斐 平康 筑波大学医学医療系 腎臓内科学  
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  
真壁 志帆 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  
大塚 忠司 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

## 【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：2015～2018年の新規4,628例、更新6,193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35歳未満84.7%、35歳以上50歳未満90.5%、50歳以上75歳未満94.4%、75歳以上97.9%と高齢者ほど施行率が高かった。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、トルバプタン適応例は全体の51.3%であり使用率は58.0%であった。年齢別では、35歳未満50.6%、35歳以上50歳未満58.3%、50歳以上75歳未満53.7%、75歳以上52.8%と、35歳以上50歳未満が最も多かった。CKD区分ではG1 44.1%、G2 43.2%、G3a 61.5%、G3b 56.7%、G4 59.5%であり、G3aよりも腎機能が低下した症例の頻度が高かった。脳動脈瘤はADPKDの合併症の一つだが、今回の検討では69.3%に対してスクリーニングMRAが行われていた。脳動脈瘤発生率リスク因子を検討すると、50歳未満では高血圧症例の方が脳動脈瘤発生率が高く、50歳以上では女性の方が脳動脈瘤発生率が高かった。
- 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1,360例の解答が得られた。平均年齢47.3歳。男性607人(44.6%)。脳動脈瘤家族歴あり297人(21.8%)。観察期間中央値58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1.61/1000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(33.2%)、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3.1mmであった。未破裂脳動脈瘤に対する治療例は32.3%。クリッピング74.6%、コイル塞栓16.4%であった。一般的に脳動脈瘤に対する治療は瘤径5mm以上と言われているが、今回の検討では、<3mm 37.9%、3-5mm 25.3%、>5mm 10.8%と5mm未満でも治療頻度が高かった。
- 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。患者総数188名(男性109名、女性78名)。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-4.0であり非投与群の-3.9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」  
Transition ワーキンググループ

【研究代表者】

成田 一衛 新潟大学大学院 腎・膠原病内科学

【研究分担者】

服部 元史 東京女子医科大学 腎臓小児科

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

【研究協力者】

芦田 明 大阪医科薬科大学 小児科

佐古 まゆみ 国立成育医療センター 臨床試験推進室

岡本 孝之 北海道大学病院 小児科

西尾 妙織 北海道大学病院 内科学Ⅱ

堀田 紀世彦 北海道大学病院 泌尿器科

三浦 健一郎 東京女子医科大学 腎臓小児科

花房 規男 東京女子医科大学 血液浄化療法科

石田 英樹 東京女子医科大学 移植管理科（泌尿器科）

濱崎 裕子 東邦大学 腎臓学講座（小児科）

酒井 謙 東邦大学 腎臓学講座（内科）

青木 裕次郎 東邦大学 腎臓学講座（泌尿器科）

平野 大志 東京慈恵会医科大学 小児科

山本 泉 東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科

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

武田 朝美 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

渡井 至彦 日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院 移植外科

西山 慶 九州大学病院 小児科

中野 敏昭 九州大学病院 腎・高血圧・脳血管内科

岡部 安博 九州大学病院 臨床腫瘍外科

西村 勝治 東京女子医科大学 精神医学講座

井上 永介 昭和大学総括研究推進センター

【抄録】

小児期に発症した慢性疾患患者の成人医療へのスムーズな移行のために、移行期医療の啓発と普及がきわめて重要である。腎疾患領域では2011年に国際腎臓学会および国際小児腎臓学会から共同提言が発表され、各国の事情に合わせた移行期医療のための基本指針が示された（Kidney Int 2011; 80: 704-707）。

わが国では、2014年5月より、難治性疾患政策研究事業の難治性腎疾患に関する調査研究（研究代表者：松尾清一、丸山彰一）の主要研究項目の一つとして移行期医療がとりあげられ、2015年3月に「**小児慢性腎臓病患者における移行医療についての提言**」が公表（日腎会誌 2015; 57: 789-803）、**国内の移行期医療に関する実態調査**（Clin Exp Nephrol, 2016;20: 918-925）、2016年10月に「**思春期・青年期の患者のためのCKD診療ガイド**」が作成された（日腎会誌 2016; 58: 1095-1233）。

2017年5月からの難治性疾患政策研究事業の難治性腎障害に関する調査研究（研究代表者：成田一衛）においても移行期医療が継続課題となり、「**小児慢性腎臓病患者における移行医療についての提言**」と「**思春期・青年期の患者のためのCKD診療ガイド**」の認知度・理解度・活用度に関するアンケート調査（日腎会誌 2018; 60: 972-977）、小児科と成人診療科における両疾患の診療ガイドラインの認知度と活用状況に関するアンケート調査（日腎会誌 2019; 61: 51-57）を経て、「**腎疾患の移行期医療支援ガイド-IgA腎症・微小変化型ネフローゼ症候群-**」が作成され（東京医学社、2019年）、その後公表された（日腎会誌 2021; 63: 1-135）。

2020年5月からの難治性疾患政策研究事業の難治性腎障害に関する調査研究（研究代表者：成田一衛）においても移行期医療が継続課題となり、今回は、1) 小児期に腎代替療法を開始した症例の長期的なアウトカム（医学的、社会的、心理・精神的）の実態調査（後ろ向き観察研究と前向き横断研究）を実施し、そして実態調査結果も含めて2) 小児期に腎代替療法を開始した症例を対象とした実践的な移行期医療支援ガイドを作成した。実態調査のうち、**小児期腎代替療法導入患者の長期的な医学的・社会的アウトカムに関する調査（後ろ向き観察研究）**では、小児期腎代替療法導入患者において、長期的な医学的アウトカムは比較的良好であるが、社会的アウトカムには多くの課題があることが示された（論文投稿中）。**小児期に腎代替療法を導入した思春期・若年成人患者のうつとQOLの調査（前向き横断研究）**では、小児期に腎代替療法を導入した思春期・若年成人患者においてうつ状態の頻度が高いことが明らかとなった（論文投稿中）。そして、小児期に腎代替療法を開始して成人期に至る患者の移行期医療に係わる全ての医療スタッフ（成人診療科医師、小児科医師、精神科医師、看護師、ソーシャルワーカー、臨床心理士など）を読者対象とした「**思春期・青年期の患者のための末期腎不全診療ガイド**」を作成した（2023年1月に公表予定）。

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」  
診療ガイドライン分科会

【研究代表者】

成田 一衛 新潟大学大学院 腎・膠原病内科学

【研究分担者】

分科会責任者：岡田 浩一 埼玉医科大学 腎臓内科

分科会副責任者：古市 賢吾 金沢医科大学 腎臓内科

IgA 腎症ガイドラインワーキンググループ：鈴木 仁 順天堂大学 腎臓内科

急速進行性糸球体腎炎ガイドラインワーキンググループ：臼井 丈一 筑波大学医学医療系 腎臓内科

ネフローゼ症候群ガイドラインワーキンググループ：和田 健彦 東海大学 腎内分泌代謝内科

多発性嚢胞腎ガイドラインワーキンググループ：西尾 妙織 北海道大学病院 内科Ⅱ 腎臓内科

【研究協力者】

IgA 腎症ガイドラインワーキンググループ：

菊池 正雄 宮崎大学医学部 腎臓内科

小池 健太郎 東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科

小松 弘幸 宮崎大学医学部 医療人育成支援センター

高橋 和男 藤田医科大学医学部 解剖学Ⅱ

松崎 慶一 京都大学環境安全保健機構健康管理部門 / 附属健康科学センター

急速進行性糸球体腎炎ガイドラインワーキンググループ：

川嶋 聡子 杏林大学 腎臓・リウマチ膠原病内科

佐田 憲映 高知大学医学部 臨床疫学講座

宮脇 義重 岡山大学大学院 腎・免疫・内分泌代謝内科学

中沢 大悟 北海道大学病院 内科Ⅱ

ネフローゼ症候群ガイドラインワーキンググループ：

石本 卓嗣 愛知医科大学 腎臓・リウマチ膠原病内科

中屋 来哉 岩手県立中央病院 腎臓・リウマチ科

川口 武彦 国立病院機構千葉東病院 腎臓内科

祖父江 理 香川大学医学部 循環器・腎臓・脳卒中内科

清水 さやか 認定NPO法人健康医療評価研究機構（iHope International）研究事業部

佐々木 彰 株式会社麻生 飯塚病院 腎臓内科 / 臨床研究支援室

栗田 宜明 福島県立医科大学 臨床疫学分野  
斎藤 尚二 名古屋大学 腎臓内科  
西堀 暢浩 名古屋大学 腎臓内科  
大江 佑治 東北大学 腎・高血圧・内分泌分野  
吉田 舞 東北大学 腎・高血圧・内分泌分野  
小泉 賢洋 東海大学 腎内分泌代謝内科  
西脇 宏樹 昭和大学藤が丘病院 内科（腎臓）  
宮岡 良卓 東京医科大学 腎臓内科

多発性嚢胞腎ガイドラインワーキンググループ：

西尾 妙織 北海道大学病院 内科Ⅱ  
仲谷 慎也 大阪市立大学大学院医学研究科 代謝内分泌病態内科学  
石川 英二 三重大学医学部附属病院 血液浄化療法部・腎臓内科  
金子 佳賢 新潟大学大学院医歯学総合研究科 腎・膠原病内科学  
河野 春奈 順天堂大学大学院医学系研究科 泌尿器外科学講座  
瀬田 公一 京都医療センター 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  
花岡 一成 東京慈恵会医科大学 総合診療内科  
三戸部 倫大 竹田総合病院 腎臓内科  
土谷 健 東京女子医科大学 腎臓内科  
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  
日高 寿美 湘南鎌倉総合病院 腎臓病総合医療センター  
真壁 志帆 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  
林 宏樹 藤田医科大学医学部 腎臓内科学  
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  
星野 純一 東京女子医科大学 腎臓内科  
市川 大介 聖マリアンナ医科大学 腎臓・高血圧内科  
堀江 重郎 順天堂大学大学院医学系研究科 泌尿器外科学講座  
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

## 【抄録】

当分科会は3年間の研究期間で、難病ガイドラインの新規改訂ではなく、2020年に出版された難病4疾患ガイドラインの普及を介して難病治療の標準化を目指し、またガイドラインの臨床現場での普及・遵守率や問題点などの検証を行い、次期改訂に参考となるエビデンスを得ることを目標とする。

2022年度の進捗として以下のものをあげる。

### 1. CKD 診療ガイドライン 2023 改訂準備への協力

改訂準備中のCKD診療ガイドライン2023の第17章「指定難病によるCKD発症/進展の予防」の最終稿を完成し、現在パブリックコメント募集のために公開中である。

### 2. 難病ガイドライン 2014、2017、2020 の推奨に関する QI 調査

難病4疾患ガイドラインで継続的に推奨されている標準治療に関して、臨床個人調査票データベースおよびJ-CKD-DBExを用いたQI調査に着手した。

臨個票データベースを用いる QI 調査：

- 1) RPGN：MPO-ANCA 陽性例 (n=249) におけるシクロホスファミド使用割合は3.4%、リツキシマブ使用割合は1.7% (CKD ステージ内訳、G3b n=4, G4 n=6, G5 n=10) で、血漿交換の実施割合は4.9% (CKD ステージ G3a n=2, G4 n=4, G5 n=6) であった。
- 2) PKD：昨年度に報告したデータについて、現在、論文作成中である。

J-CKD-DBEx を用いる QI 調査：

#### 1) ネフローゼ症候群：

**CQ：**微小変化型ネフローゼ症候群に対するシクロスポリンは尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか？

**推奨：**微小変化型ネフローゼ症候群に対するシクロスポリンとステロイドの併用は、ステロイド抵抗性あるいは再発例において尿蛋白減少に有効であり推奨する。

に関して、記述研究として対象者のうち、シクロスポリンが処方されているものの割合を、分析的研究として完全寛解 (尿蛋白定量 < 0.3 g/日) までの期間を検討する。

**CQ：**レニン・アンギオテンシン (RA) 系阻害薬はネフローゼ症候群の尿蛋白減少に対し推奨されるか？

**推奨：**RA系阻害薬は高血圧を合併するネフローゼ症候群において、尿蛋白減少効果があり推奨する。ただし、高血圧がないネフローゼ症候群に対して有効かどうかは明らかでない。

に関して、記述研究として対象者のうち、RA系阻害薬が処方されているものの割合を、分析的研究として完全寛解 (尿蛋白定量 < 0.3 g/日) までの期間を検討する。

以上について、IRB申請を済ませてデータベース解析に着手している。

#### 2) IgA 腎症：ネフローゼ症候群に関する調査終了後に着手する。

### 3. 難病ガイドライン 2020 の普及度に関する WEB アンケート

難病4疾患ガイドライン 2017 の普及度に関する WEB アンケートに引き続き、2020 年版ガイドラインについて普及度に関する WEB アンケートを腎臓専門医を対象に実施した。その内、ネフローゼ症候群に関しては、第 65 回日本腎臓学会学術総会にて発表した。(以下に抄録を提示する。) 現在、各難病診療ガイドラインに関して論文投稿準備中である。

**演題名：**一次性ネフローゼ症候群の診療実態—診療ガイドラインに関する腎臓専門医アンケート調査—

**背景：**「ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2020」が 2020 年 8 月に発行された。その普及度や次回改訂への知見を得ることを目的として診療実態を調査した。

**方法：**2021 年 11 月～12 月、腎臓専門医を対象として、ウェブアンケートにて同ガイドラインの臨床的クエスチョン (CQ) の推奨に関連する診療行動を調査した。

**結果：**45 都道府県 310 施設に勤務する 434 人から回答を得た。一次性膜性腎症を疑う腎生検不能例での抗 PLA2R 抗体測定 (CQ1) について、179 人 (41.2%) が実施しないと回答し、理由として「原資の確保困難」が最多 (63.1%) であった。微小変化群でのシクロスポリン併用療法 (CQ2) は、二回目再発時には 400 人中 300 人 (75.0%) が行うと回答した。ステロイド抵抗性の一次性巣状分節性糸球体硬化症でのシクロスポリン使用 (CQ3) は、387 人中 323 人 (83.7%) が実施すると回答した。一次性膜性腎症の初回治療での免疫抑制薬 (ステロイド以外) の使用 (CQ4) は、403 人中 137 人 (34.0%) が実施すると回答した。

**結論：**ガイドラインの推奨・治療アルゴリズムに合致した回答結果であった。さらなる日本発のエビデンスや保険適用の検討の必要性が示唆された。

### 4. 難病療養ガイド 2022 の作成準備

難病 4 疾患ガイドライン 2020 の推奨に沿った、患者・家族向けの平易な療養ガイドの作成に着手し、現在、最終稿を作成中である。

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 金沢大学大学院 腎臓内科学

【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

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 誠 神戸大学 大学院医学研究科

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

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 独立行政法人国立病院機構金沢医療センター 腎膠原病内科

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 千葉県こども病院 代謝科

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

湯浅 貴博 金沢大学 附属病院

横手 幸太郎 千葉大学 大学院医学研究院

【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
村井 英継	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
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 つの分科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た。現在、他疾患群についても検討をおこなっている。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から患者の福音につながることを期待したい。

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

【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 センター長  
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）講座  
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 内科系講座小児科  
野津 寛大 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  
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・研究体制の確立（H29- 難治等（難）- 一般 -039）」をより発展させる。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）（および常染色体優性尿細管間質性腎疾患）
- ・先天性腎尿路異常
- ・先天性ネフローゼ症候群
- ・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
- ・ロウ症候群
- ・鰓耳腎症候群（指定難病告示番号 190。当研究では、直接の対象疾患とせず、宇佐美班に協力し腎疾患、腎予後に関する研究支援を行う。）

これらを主たる対象として、日本腎臓学会、日本小児腎臓病学会、日本小児科学会等と連携し

1. 学会承認された診断基準・重症度分類の改訂と普及
2. 学会承認のもと作成される、エビデンスに基づいた診療ガイドラインや患者向けガイドの編集、改訂と普及
3. 全国疫学調査で実態が把握された疾患のコホート・レジストリー構築と予後調査
4. 小児慢性腎臓病コホート（2010年に確立）の継続
5. 小児成人期移行医療（トランジション）プログラムの確立を行う。

さらに新たに、神奈川県と秋田県をモデル地区として研究を実践する。行政と連携し、地域での指定難病等の診療の問題点、各種ガイドライン等の普及の実態、詳細な予後を明らかにし、トランジションプログラムを確立する。

昨年度からの主な進捗は以下の通りである。

- ・小児腎領域の希少・難治性腎疾患の8疾患に関して本年度も発見動機と予後、腎外症状に関する調査を立案し、現在倫理委員会申請中である。本年度はWT1異常症（Denys-Drash症候群やFrasier症候群等）に関する調査を行う。
- ・平成22年度から開始した小児慢性腎臓病患者（小児CKD）のコホート研究を継続し、腎代替療法や予後の調査を行う。本研究も現在倫理委員会申請中である。さらに新たにこれらのコホートを用い、小児CKDのQOL調査を立案中である。
- ・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」研究班（研究代表者柏原直樹先生）に協力し、小児CKD患者の移行医療に関する全国実態調査を立案した。
- ・本医療研究開発機構 再・医療実現拠点ネットワークプログラム「段階的胎・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立案した。
- ・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、現在研究計画書が倫理委員会で審査中である。
- ・小児腎領域難病診療に関する普及啓発のセミナーを新潟地区と連携して開催した。また東京地区でも、日本小児CKD研究会を開催した。
- ・新生児CAKUT患者の透析導入に関する全国調査を行い、論文化した。

(Nishi K, et al. Early predictive factors for progression to kidney failure in infants with severe congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Pediatr Nephrol.* 2022)

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 聖隷佐倉市民病院 看護部

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

竹内 裕紀 東京医科大学 薬剤部

**【抄録】**

（研究の目的）

本研究の目的は、わが国における、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とチーム医療による CKD 療養指導の実態を把握した上で、多職種連携による CKD 療養指導の有効性と有効な運用方法を実証研究によって示し、エビデンスに基づいた課題解決への提言を行うことである。具体的には、1) 多職種連携の実態調査と取りまとめ、2) 多職種連携の有効性に関するエビデンス実証研究の実施、3) ホームページによる成果の公表、4) 課題解決への提言の作成、5) マニュアルの作成と普及、の大きく5つの課題に取り組む。最終的には、多職種連携の強化による治療目標の達成率向上、さらに CKD 重症化予防と QOL 改善を目指す。

（進捗状況）

1) CKD における多職種連携の実態調査と取りまとめ（一次調査）

多職種連携の実態を把握するため、令和2年3月日本腎臓学会認定教育施設および腎臓病療養指導士を対象としたアンケート調査を行った。

A) 教育認定施設向けのアンケート

対象は日本腎臓学会認定教育施設 704 施設、アンケート回収率は 40.9% であった。腎臓病療養指導士 43.8% であった。その結果、75% の認定施設では多職種による CKD 療養指導が実施されていた。さらに、40% の施設で何らかの効果検証を行っており、30% で学会・研究会発表を行っていた。評価項目としては、教育前後の GFR 変化が最も多く（30.1%）、蛋白尿減少効果（23.9%）、減塩持続効果（15.3%）、理解度チェック（12%）などが評価されていた。生命予後の評価施設は 5.7% にとどまった。また、約 60%

の施設から、二次調査への協力の意向が示された。

#### B) 腎臓病療養指導士向けのアンケート

腎臓病療養指導士の3職種（看護師、薬剤師、管理栄養士）別にチーム医療および腎臓病療養指導士の実態についてのアンケートを行った。対象は2020年までに腎臓病療養指導士の資格を取得した1,456名である。アンケート回収率は43.8%であった。その結果、75%の認定施設では多職種によるCKD療養指導が実施され、看護師の78%、管理栄養士の48%が多職種によるCKD療養指導に関わっていることが明らかとなった。資格取得により活動範囲が広がったとの意見が多かったが、人員不足、活動の場が少ない、診療報酬による評価がされていない、などの課題も明らかとなった。

### 2) 多職種連携の有効性に関するエビデンス構築研究（二次調査）

1-A)の実態調査の結果をふまえ、多職種連携のエビデンス実証研究の立案・準備を進めた。具体的には、さまざまな多職種介入による評価指標の変化を見ることとし、以下の項目について回答を依頼した。2022年3月末までに24施設から回答があり、3079名の患者を対象とした、多職種介入の前後比較を行った。結果は、多職種介入前後で、ステージG3～G5に至るまで、糖尿病の有無にかかわらずeGFRスロープの減少が見られ、腎生存率は多職種介入群で有意に高かった。職種数では5職種が効果が最も高く、入院が外来よりもより良好な結果であった。

### 3) 多職種連携に関する既存のエビデンス集積

多職種連携に関するCQが、「CKD診療ガイドライン2018」に1つ、改訂中のCKD診療ガイドラインに1つ、「CKD保存期ケアガイド2021」に2つ、「CKDステージG3b～5診療ガイドライン2017」に1つあり、これらの文献データベースおよびハンドサーチにより、合計48文献（うち11本は本邦より）を抽出した。

### 4) マニュアルの作成

チーム医療に基づいたCKD療養指導の在り方を総括したマニュアルの作成中である。

### （結 論）

CKD患者における多職種による療養指導の有効性が明らかになった。最終的には、これらの実態調査とエビデンス集積の結果を踏まえ、今年度中に多職種連携の在り方に関するマニュアルの作成と課題解決への提言を行い、これを公開するとともに、診療報酬加算に繋げることを目指す。

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事業  
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  
「精緻な疾患レジストリーと遺伝・環境要因の包括的解析による  
糖尿病性腎臓病、慢性腎臓病の予後層別化と最適化医療の確立」

【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】

南学 正臣 東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科

山本 雅之 東北メディカル・メガバンク機構

小柴 生造 東北メディカル・メガバンク機構

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

和田 隆志 金沢大学

柳田 素子 京都大学大学院医学研究科 腎臓内科学

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

丸山 彰一 名古屋大学大学院医学系研究科 腎臓内科

中野 敏昭 九州大学大学院医学研究院 附属総合コホートセンター

鶴屋 和彦 奈良県立医科大学 腎臓内科学講座

横尾 隆 東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科

岡田 浩一 埼玉医科大学病院 腎臓内科

田村 功一 横浜市立大学大学院医学研究科 循環器・腎臓・高血圧内科学

【抄録】

＜背景＞

腎臓病の発症、重症化には、遺伝的要因に加えてライフスタイル・環境要因が複雑に関与する。正確な予後予測法、治療法開発のためには、ゲノム解析とオミックス解析、精緻な臨床情報の統合解析が必要となる。

＜目的＞

ゲノム情報に基づき糖尿病性腎臓病（DKD）、CKD・腎硬化症の予後・重症化を精緻に予測・層別化する指標の確立、最適化した治療法を構築し、腎不全への進行阻止を実現することを目標とする。目的：①オールジャパン体制で、ゲノム、血液、尿の生体試料を収集し、高品質な統合的バイオバンクを構築する。②ゲノム解析、オミックス解析結果と精緻な臨床情報を統合解析し、予後予測法、新規治療法開発に繋げる。

＜研究内容＞

1) 全国規模腎臓病バイオバンクの構築：J-Kidney-Biobank

ゲノム、血液、尿試料からなる統合的バイオバンクを東北メディカルメガバンク（ToMMo）

内に構築した。手順書を作成し、検体採取、分離、運搬、保管を高度に標準化した。ISO 基準を満たす高品質な本邦初の全国規模腎臓病バイオバンクとなった。生体資料に精緻な臨床情報を紐づけし、統合解析を可能にするため、包括的腎臓病データベースである J-CKD-DB を活用した。J-CKD-DB では SS-Mix2 標準化ストレージを採用し、検査値 (JLAC10 コード)、処方 (HOT コード)、病名 (ICD10)、患者基本情報を標準化し格納した。

2022 年 12 月時点で 2500 以上の検体を収集し、拡充中である。

## 2) ゲノム解析、メタボローム解析

収集ゲノム検体を用いて、約 2500 例の SNP 解析 (ジャポニカアレイ)、600 例の血漿メタボローム解析が終了した。ToMMo の地域住民コホート調査 (宮城) の参加者約 13,000 人分のデータを統合し、メタ解析を実施した。CKD の有無、eGFR および尿中アルブミン / クレアチニン比に関する GWAS (ゲノムワイド関連解析) を実施した。その結果、12 番染色体の BRAP など、ヨーロッパ系集団を主体とする先行研究でも同定されていた遺伝子のほか、これまで報告されていない遺伝子も新たに検出された。これらは日本人集団特有の遺伝因子が腎機能に関係している可能性が示唆された。また、eGFR 低下と UACR 上昇に関連する遺伝子が異なり、これら二つの病態には異なる遺伝的機序が関係している可能性も示された (J Hum Genet. 2022 Nov 21. doi: 10.1038/s10038-022-01094-1)。

さらに以下の課題に取り組み研究を遂行中である。①日本人における腎機能低下速度に関わる遺伝素因の同定およびその影響度の検討 (九州大学)、② GWAS による血清リン濃度を規定する遺伝因子の探索 (慈恵会医科大学)、③糖尿病性腎臓病の phenotype と関連する遺伝子多型 (名古屋大学)、④日本人集団における CKD 合併高血圧症のゲノムワイド関連解析 (横浜市立大学)。

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  
「糖尿病性腎症、慢性腎臓病の重症化抑制に資する持続的・自立的エビデンス  
創出システムの構築と健康寿命延伸・医療最適化への貢献」

【研究代表者】

柏原 直樹 川崎医科大学 腎臓・高血圧内科学

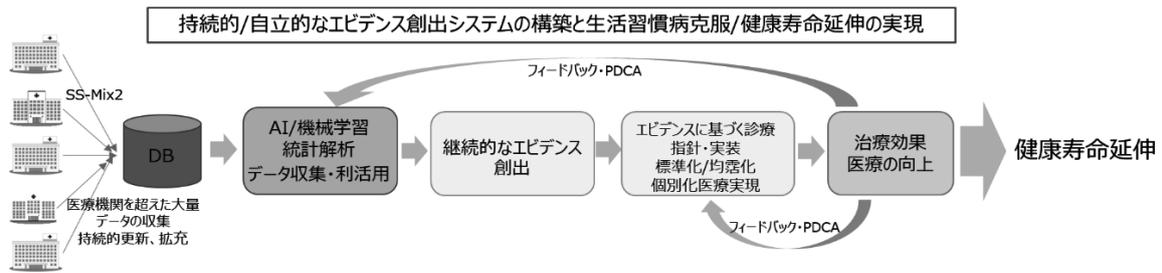
【研究分担者】

南学 正臣 東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科  
植木 浩二郎 国立国際医療研究センター 研究所糖尿病研究センター  
中島 直樹 九州大学大学病院 メディカル・インフォメーションセンター  
中野 敏昭 九州大学大学院医学研究院 附属総合コホートセンター  
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  
和田 隆志 金沢大学  
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  
鶴屋 和彦 奈良県立医科大学 腎臓内科学講座  
田村 功一 横浜市立大学 大学院医学研究科 循環器・腎臓・高血圧内科学  
丸山 彰一 名古屋大学大学院医学系研究科 腎臓内科学  
岡田 浩一 埼玉医科大学病院 腎臓内科  
横尾 隆 東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科  
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  
神田 英一郎 川崎医科大学  
片岡 浩巳 川崎医療福祉大学 医療福祉マネジメント学部／医療技術学部

【抄録】

診療ガイドライン作成上、最もエビデンス度の高い知見は RCT あるいはそのメタ解析されている。しかしながら、臨床現場で生成する無数の clinical question に RCT を実施することは不可能である。実臨床データ (real world data:RWD) 解析により生まれる real world evidence(RWE) が補完的に機能することが判明している。本邦の腎臓病 RWD—DB として、診療録データから ICT 技術を活用して自動生成する慢性腎臓病データベースを構築した (J-CKD-DB 14 万 8000 人)。J-CKD-DB を活用し、縦断データベースである J-CKD-DB-Ex も構築した。現在 10 施設 25 万人の CKD データベースとなり、なお拡充中である。これを活用できる高効率解析手段を確立し、科学的根拠に基づくエビデンスを持続的に提供できるシステム・プラットフォームを構築する。

複数の RCT により SGLT2 阻害薬の腎保護効果が示された。日本人集団の多様な層 (年齢、腎機能等) においても外挿可能であることを、J-CKD-DB-Ex を用いて検証した (Diabetes Care. 2021 Nov;44(11):2542)。本 DB が RWE 生成のエンジンとして機能しうることの Proof of Evidence (POC) を得た。以下の個別研究を実施中である。



- 1) 「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018」を基にした診療実態解明と腎予後への影響：埼玉医科大学 岡田浩一
- 2) 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常（CKD-MBD）と腎機能進行の関係：九州大学 中野敏昭
- 3) J-CKD-DB-Ex を用いた SGLT2 投与後の BNP の変化、およびその変化に影響を与える因子の検討：横浜市立大学 田村功一
- 4) 慢性腎臓病における検査値変動の腎予後予測因子としての有用性の検討：岡山大学 和田淳
- 5) 我が国における慢性腎臓病（Chronic Kidney Disease：CKD）患者の薬剤性腎障害：J-CKD-DB-Ex 二次研究：名古屋大学 丸山彰一
- 6) HIF-PHi の腎保護作用についてのリアルワールドデータ解析：東京大学 南學正臣

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 埼玉医科大学病院 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

【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 251,728 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, 1.48 to 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。
- 2) 難治性ネフローゼ症候群を対象としとして、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。その他、以下の課題についても解析中である。
- 3) 潰瘍性大腸炎患者の治療薬剤による腎機能障害の違い：東京大学 南学正臣
- 4) 腎臓学会主導の包括的データベース（J-CKD-DB-Ex）を用いた IgA 腎症患者における腎予後規定因子の検討：滋賀医科大学 矢野裕一郎
- 5) 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：金沢大学 和田隆志

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 医薬品等規制調和・評価研究事業  
「早期の慢性腎臓病治療薬開発に関する臨床評価ガイドラインの策定に関する研究」

【研究代表者】

南学 正臣 東京大学大学院医学系研究科 腎臓・内分泌内科

【研究分担者・研究協力者】

朝倉 渡 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構  
猪阪 善隆 大阪大学 腎臓内科  
井関 邦敏 名嘉村クリニック 臨床研究支援センター  
板野 精之 川崎医科大学 腎臓・高血圧内科学  
植木 浩二郎 国立国際医療研究センター 糖尿病研究センター  
碓井 知子 東京大学 保健・健康推進本部  
岡田 浩一 埼玉医科大学 腎臓内科  
柏原 直樹 川崎医科大学 腎臓・高血圧内科学  
神田 英一郎 川崎医科大学 腎臓内科  
菅原 有佳 東京大学 腎臓・内分泌内科  
鈴木 祐介 順天堂大学 腎臓内科  
田中 基嗣 新潟大学 臨床研究推進センター  
友利 浩司 埼玉医科大学 腎臓内科  
西村 理明 東京慈恵会医科大学 糖尿病・代謝・内分泌内科  
濱野 高行 名古屋市立大学 腎臓内科  
深水 圭 久留米大学 腎臓内科  
松下 邦洋 Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health Department of Epidemiology  
和田 淳 岡山大学 腎臓・糖尿病・内分泌内科  
綿田 裕孝 順天堂大学 代謝内分泌内科  
渡辺 裕輔 埼玉医科大学国際医療センター 腎臓内科

【抄録】

本研究では、腎領域における慢性疾患を対象に、日本人コホートのデータを解析・利用し、日本腎臓学会と日本糖尿病学会が密接に協力し、レギュラトリーサイエンスの立場からも十分な検証を行い、新たに開発される薬剤の承認審査が更に適切かつ迅速に行えるようになるための治療薬の臨床評価ガイドラインの策定を目指した。

本研究における各データベースを用いた観察研究の結果等を踏まえると、早期 CKD (DKD を含む) を対象とした臨床試験では、eGFR slope をサロゲートエンドポイントとして使用することが可能な場合もあるが、そのカットオフ値については、最新のエビデンス、原疾患、対象集団や薬物の特性等も踏まえ、慎重に検討する必要がある。

試験対象が比較的均一な集団（例：比較的狭い範囲の eGFR を有する集団、慢性糸球体腎炎で組織型や進行度が明らかになっている集団 etc.）であり、かつ、薬物の効

果が年余に亘って一定であることが想定される場合には、サロゲートエンドポイントとして eGFR slope を用い得る可能性がある。eGFR slope は、投与初期に eGFR が低下する (initial drop) のある薬物の場合も含めて、一般的には薬物投与開始時からの total slope を想定している。eGFR slope の設定の妥当性等については薬物の特性に応じて検討する必要がある。また、eGFR slope は、早期 CKD の病態も考慮し、少なくとも 2 年以上の観察期間に基づき評価することが望ましい。eGFR slope のカットオフ値の具体的な設定には十分な検討が必要であり、一般的にはカットオフ値が大きいほど、得られるエビデンスはより強固になる。eGFR slope のカットオフ値として欧米における議論において提言された  $0.5 \sim 1.0 \text{ mL/min/1.73m}^2 \text{ per year}$  を超える eGFR slope を用いることが可能な場合もあるが、ベースラインの eGFR 値によっては、これらの slope 値が個体内変動の範囲である可能性も考えられる。検証仮説の設定においては原疾患や薬物の特性等に応じた指標を用いることが必要とされるため、薬事承認を目的とした臨床試験（治験）の場合は、試験計画（eGFR slope の使用やそのカットオフ値を含む）やその結果解釈について、医薬品医療機器総合機構（PMDA）と協議することを強く推奨する。

蛋白尿／アルブミン尿：UACR  $30 \text{ mg/gCr}$  以上の患者において 2 年間程度でベースラインから 30% 以上の減少が一つの目安となることも示唆されているが、一般的にはカットオフ値が大きいほど、得られるエビデンスはより強固になる。検証仮説の設定においては薬物の特性に応じた指標を用いることが必要とされるため、薬事承認を目的とした臨床試験（治験）の場合は、試験計画（UACR の使用やそのカットオフ値を含む）やその結果解釈について、医薬品医療機器総合機構（PMDA）と協議することを強く推奨する。

日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業  
糖鎖異常関連疾患の克服研究分野  
「糖鎖異常関連疾患に関する体外診断用医薬品のシーズ探索研究」  
(糖鎖検査ステップ0)

【研究代表者】

和田 淳 岡山大学 腎・免疫・内分泌代謝内科学・教授

【研究分担者・研究協力者】

杉山 斉

内田 治仁 学術研究院医歯薬学域・教授

田邊 克幸 岡山大学 血液浄化療法部・講師

大西 康博 学術研究院医歯薬学域・助教

吉田 道弘 岡山大学・岡山大学病院新医療研究開発センター・教授

【抄録】

岡山大学病院の腎生検で確定診断された種々の腎疾患について、45種類のレクチンを用いた尿レクチンアレイ解析法からIgA腎症の診断に特異的な糖鎖プロファイルを検出する3種類のレクチンを同定した。後方視的に尿レクチンアレイを施行し、蛍光シグナル強度データの統計解析を実施して、IgA腎症に特異的な糖鎖プロファイリングを明らかにし、IgA腎症を鑑別するために必要な尿レクチンの選定および診断アルゴリズムの構成と診断閾の特定を行なった（後ろ向き Extant 研究）。腎生検症例493例（IgA腎症157例、正常腎ドナー4例）について、「IgA腎症」と「その他のすべての腎臓病」との鑑別診断モデルを探索・評価するために、ロジスティック回帰モデルにより45種類レクチンの絞り込み、選択されたモデルでROC解析を実施した。「いずれかの単一レクチン＋血尿＋蛋白尿＋IgA値」における最大ROC-AUC値はACA（0.799）、ABA（0.795）、MAH（0.795）であった（Onishi Y et al. Am J Nephrol. 2021 Dec 29:1-11.）。

さらに「後ろ向き Extant 研究」の結果をもって、ACA, ABA, MAHの3つのレクチンを選択したが、ACAが測定精度高くまた単一で3つのレクチンを組み合わせた場合と同等の診断能を有することから IgA腎症診断キット製品版の仕様をACA単独で確定した。「中央西日本臨床研究コンソーシアム」の参加施設から腎生検を多く施行している15病院において、腎生検を施行された症例に対して前向きに製品版の尿レクチンアレイを施行し、後ろ向き研究で構成した診断アルゴリズムの診断精度の評価とアルゴリズムの最終化を行ない、本検査法の体外診断薬としての有用性を検証中である（前向き Extant 研究）。「前向き Extant 研究」は令和元年1月から12月の研究期間内に414症例の組み入れを終了した。さらにIgA腎症以外の腎生検において頻度の少ない疾患（微小変化ネフローゼ症候群、膜性腎症、糖尿病性腎症、ループス腎炎、ANCA関連血管炎、高血圧性腎硬化症）の尿レクチンアレイを用いた体外診断薬の開発に必要な患者数を確保するために令和2年度に「Extant-2研究」を開始している。「前向き Extant 研究」と「Extant-2研究」を統

合したものを「INSPIRE 研究」と呼称しており、2022 年 8 月 31 日時点で、INSPIRE 研究で 1132 例、Extant-2 研究で 504 例の同意を取得した。

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

【研究代表者】

阿部 高明 東北大学大学院医工学研究科・医学系研究科

【抄録】

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 $\alpha$ 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)、IBS(150 人)、ミトコンドリア病(50 人)、ALS(30 人)のミトオミックス、2. ミトコンドリア治療薬・食品・リハビリ開発、3. ミトコンドリア・菌センサー開発、4. 基本原理の探求の柱から構成されており、多くの一般的な疾患にミトコンドリア機能異常が存在する事を確認し、新たな疾患概念と治療戦略をたてる“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 850 名の患者からゲノム、血液、尿、糞便、呼気検体を効率的かつ統合的に収集するバイオバンクシステムが 2021 年 9 月から本格稼働し食道癌、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検体が格納された。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を行った。健康ボランティアの検体収集も開始した。さらにオミックスデータ、診療データを収載する統合臨床データベースの開発を行うとともに ToMMo5 万人全ゲノム解析のミトコンドリアゲノムデータと付随する情報の統合データベースの構築を行った。データ共有に関して、国際研究コミュニティ GA4GH や米国医療情報学会関係者と連携しフレームワークの策定と実装を行った。

また、PM が開発したミトコンドリア病治療薬 MA-5 の第 I 相臨床試験が開始された。第 1 相臨床試験は、4 容量の単回試験終了高濃度 3 容量を 1 週間内服する反復試験からなるが本年度は単回試験が終了し反復試験に移行した。今後、PMDA 相談を行い次に行う第 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治療を行う学問体系を構築して行く。

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 腎臓・高血圧内科学

【研究分担者】

岡田 浩一 埼玉医科大学病院 腎臓内科  
中川 直樹 旭川医科大学 内科学講座 循環・呼吸・神経病態内科学分野  
伊藤 孝史 島根大学医学部附属病院 ワーキング・イノベーションセンター  
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  
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 東海大学医学部 内科学系 腎代謝内科学  
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  
福岡 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) 普及啓発資材の開発

国民、医療者を対象にCKD早期発見、受診勧奨、専門医受診に資する資材を作成する。

#### (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。

### 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。

(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。

#### (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：

#### (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

難治性腎疾患療養ガイドを作成する。

### (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。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 等で効率よく、発信できる基盤を整備する。

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」  
（R4～6年）

**【研究代表者】**

岡田 浩一 埼玉医科大学 腎臓内科

**【研究分担者・研究協力者】**

柏原 直樹 川崎医科大学 腎臓・高血圧内科  
伊藤 孝史 島根大学 腎臓内科  
中川 直樹 旭川医科大学 腎臓内科  
西尾 妙織 北海道大学病院 リウマチ・腎臓内科  
旭 浩一 岩手医科大学 腎・高血圧内科  
山縣 邦弘 筑波大学医学医療系 腎臓内科  
南学 正臣 東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科  
福井 亮 東京慈恵会医科大学 腎臓内科  
今澤 俊之 国立病院機構千葉東病院 腎センター  
成田 一衛 新潟大学 腎・膠原病内科  
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 腎臓内科  
猪阪 善隆 大阪大学 腎臓内科  
和田 淳 岡山大学 腎・免疫・内分泌代謝内科  
内田 治仁 岡山大学  
寺田 典生 高知大学 腎臓内科  
向山 政志 熊本大学 腎臓内科  
深水 圭 久留米大学 腎臓内科  
栞原 孝成 熊本大学 腎臓内科  
要 伸也 杏林大学 腎臓・リウマチ膠原病内科

**【抄録】**

本研究では、先行研究である「慢性腎臓病（CKD）に対する全国での普及啓発の推進、地域における診療連携体制構築を介した医療への貢献」を引き継ぎ、腎疾患政策研究班（研究代表：柏原直樹）、日本腎臓学会、日本腎臓病協会のCKD対策部会と連携し、腎疾患対策検討会報告書に基づいたCKD対策の社会実装を推進する。具体的には各都道府県におけるCKD対策を経年的にプロセス・アウトカム評価し、改善点を検討してPDCAサイクルを回し、またCKD診療連携体制の好事例（定点観測地域など）を積極的に横展開することで、全国レベルでのCKD対策を推進することを目的とする。これによりCKD重症化を予防して新規透析導入患者数を減少させ、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。

## 1) 普及、啓発

(1) 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

(2) 普及啓発資材の利活用の推進と新たな開発

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) 診療連携体制構築

(1) 地域の実情に即した CKD 診療連携体制の構築

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) 紹介基準・連携パスの普及

「かかりつけ医から腎臓専門医・腎臓専門医療機関への紹介基準」や各エリアで使用中的紹介基準、連携パスの利活用を推進する。

(3) 行政、保健師による検診結果に基づいた受診勧奨・保健指導の推進

CKD の早期発見・早期治療、健康日本21に沿った保健指導の実施を推進する。

(4) 診療連携体制の好事例の横展開支援

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) 診療水準の向上

病診連携体制を通して、ガイドラインに沿った標準医療の提供を図る。また AMED 研究班と連携し、J-CKD-DBEx を用いて、相加・相乗作用のある標準治療の組み合わせを創出し、CKD の至適集学的治療として発信し、普及を促進する。

## 4) 人材育成

CKD 診療に長けた看護師 / 保健師、管理栄養士、薬剤師等の人材を育成し、彼らの腎臓病療養指導士の取得を促進し、CKD 診療連携体制への参画を推進する。特に専門医不在のエリアにおける腎臓病療養指導士の充足を目指す。また適切な腎代替療法選択の促進のために、腎代替療法専門指導士制度と連携し腎臓病療養指導士の SDM への関わりを深める。

## 5) 研究開発

CKD 対策支援のために、CKD 患者数の概算（1,329 万人）の見直しを引き続き行う。また各エリアの取り組み（腎臓専門医や連携協力医、腎臓病療養指導士の所在）や成果（新規透析導入患者数）の 2020 年までの年次推移をデータベースとして公開し、年度ごとに更新する。

R4 年度は1)～5) の情報を収集しつつ、公開用のホームページの制作に着手した。

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  
疾患特異的 iPS 細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム  
「疾患特異的 iPS 細胞を用いた遺伝性腎疾患の病態解明拠点」

**【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】**

甲斐 広文 熊本大学大学院生命科学研究部

長船 健二 京都大学 iPS 細胞研究所

布施 広光 京都大学 iPS 細胞研究所

**【抄録】**

Finland 型先天性ネフローゼ症候群は、糸球体ポドサイトのろ過膜を構成するネフリンの変異によって、出生時から激しい蛋白尿を呈する常染色体劣性の遺伝性糸球体疾患である。常染色体優性多発性嚢胞腎は、PKD1/2 の変異によって尿細管・集合管が拡張して嚢胞を形成し腎不全を呈する遺伝性疾患である。アルポート症候群は IV 型コラーゲン (COL4A3/4/5) の変異によって、糸球体基底膜の異常から腎不全を呈する主に X 染色体連鎖型の遺伝病である。我々は、これまでにヒト iPS 細胞から腎臓オルガノイドを作製する技術を開発してきた (Cell Stem Cell 2014 & 2017, Cell Rep 2020)。そこで本研究は、疾患 iPS 細胞由来の腎臓オルガノイドを用いて上記3つの遺伝性腎疾患の発症メカニズムを解明し、スクリーニング系を構築して創薬に向けた研究拠点を形成することを目的とする。

ネフローゼ症候群においては、患者由来 iPS 細胞からネフロンオルガノイドを作製し、変異ネフリンの細胞膜移行障害による糸球体ろ過膜の形成不全を再現した (Stem Cell Reports 2018)。多発性嚢胞腎に関しては、ゲノム編集による PKD1 欠損 iPS 細胞あるいは点変異を有するヘテロ患者由来 iPS 細胞からネフロン及び集合管オルガノイドを作製して嚢胞形成を再現した (J Am Soc Nephrol 2020)。アルポート症候群も疾患 iPS 細胞から腎臓組織を誘導できている。並行して iPS 細胞由来のネフロン前駆細胞あるいは尿管芽 (集合管の前駆細胞) の増幅法 (Stem Cell Reports 2019, Cell Rep 2020) や、糸球体の選択的誘導法も開発しており (J Am Soc Nephrol 2019)、これらの技術も併用してメカニズムの解析を行っている。さらに多発性嚢胞腎を3疾患の先行モデルとして、企業の連携・支援を得て 3D スクリーニング系の構築を進めている。

日本医療研究開発機構 革新的先端研究開発支援事業 (AMED-CREST)  
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  
「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】

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 慶應義塾大学医学部 医化学教室

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】

腎臓の障害と修復はダイナミックに制御されているが、そ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が障害されると、近位尿細管をとりまく細胞間相互作用が動的に変化し、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、腎臓の障害と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。

急性腎障害の慢性期には、障害腎の血管周囲にリンパ球が集簇し、ケモカイン産生性線維芽細胞とともに三次リンパ組織を形成することを以前に報告した (佐藤 JCI Insight 2016)。本課題では、三次リンパ組織の質的な評価法であるステージ分類を確立するとともに、そのステージが腎障害や炎症を反映することを見出した (佐藤 Kidney Int 2020)。加えて、拒絶のない移植腎のプロトコール腎生検においても高率に三次リンパ組織が形成すること、6ヶ月・12ヶ月腎生検で進行した三次リンパ組織が存在すると5年後の腎予後が悪いことを見出した (李、佐藤 J Am Soc Nephrol 2022)。加えて、加齢に伴い増加する老化関連 T 細胞 (SAT 細胞) と老化関連 B 細胞 (ABC) という2種類のリンパ球が腎臓の三次リンパ組織内部で相互作用し、三次リンパ組織の形成を促進することを見出した (佐藤 J Clin Invest 2022)。さらに、その相互作用分子として CD153-CD30 経路を同定し、この経路を遮断することで三次リンパ組織が誘導されなくなり、腎臓の組織修復が促進され予後が改善することも明らかにした。これらの細胞および分子はヒトの病態でも確認されたことから、CD153-CD30 経路を標的とした治療法は高齢者の腎臓病の回復を促す可能性が期待される。

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、同マウスを用いて急性腎障害におけるエネルギー動態を可視化するこ

ともにも成功している（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。

さらに本年は、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 再生医療実用化研究事業  
産学が連携して再生医療等製品の開発を目指す研究  
「iPS 細胞由来腎前駆細胞を用いた慢性腎臓病に対する細胞療法の  
製造法開発と非臨床試験実施」

**【研究代表者】**

長船 健二 京都大学 iPS 細胞研究所

**【研究分担者・研究協力者】**

荒岡 利和 京都大学 iPS 細胞研究所

**【抄録】**

本研究課題では、ヒト iPS 細胞から作製した腎臓のもとになる胎児期の腎前駆細胞を慢性腎臓病 (chronic kidney disease; CKD) 患者の腎臓に特殊な器具 (細胞移植デバイス) を用いて移植する新規の細胞療法の開発を行います。そして、腎臓の障害を治療し CKD の進行を抑制することで、CKD 患者の透析療法への導入を遅らせることを目指します。その実現のために、本事業においては、①ブタなどの大動物を用いた細胞移植デバイスの動作性と安全性の確認、移植方法の確立、②機器を用いた拡大培養を含む腎前駆細胞の製造プロセス開発とスケールアップ、③非臨床安全性試験、を実施します。本事業の終了後に、移植腎に発症する CKD を対象疾患として細胞移植の臨床試験開始を目指します。そして、臨床 POC 取得後に、より患者数の多い一般の CKD 患者に対する臨床試験へと展開を行います。

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

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

柳 智貴 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 腎臓内科学

中野 雄太 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 腎臓内科学

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。

1年経過し、我々はCRISPRの新技术によりNPHP1完全欠損マウスとNPHP1欠損iPS細胞を完成させた(*In Vitro Cell Dev Biol Anim.* 2022)。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  
柳 智貴 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ている。線維化領域を可視化するための fibronectin/  $\alpha$ -SMA プロモーターで蛍光発色するレポーターを作製し、COL1A1 についても蛍光発色レポーターを作製中である。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 細胞を作製した。次に、この NPHP1 改変 iPS 細胞にこの線維化レポーターを導入し、そこから分化誘導した腎臓オルガノイドを用いて、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。スクリーニングに使用する FACS 等の条件検討を進め、候補遺伝子の絞り込みを目指す。さらに、別のアプローチである 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開始している。これらにより得られた候補遺伝子が真の線維化修飾遺伝子であるかを検証していきたい。

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 広島大学大学院医系科学研究科 幹細胞応用医科学共同研究講座

【研究分担者】

正木 崇生 広島大学病院 腎臓内科

石内 直樹 広島大学病院 腎臓内科

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、障害組織に遷延する炎症細胞浸潤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、臨床研究に使用する特定細胞加工物の非臨床試験を完成させ、第二種再生医療等に該当する臨床研究を実施する。

現在までの進捗状況としては、同意が得られた予定手術患者の皮下脂肪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。さらに、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、非臨床試験（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、多数の間葉系幹細胞を血管内に投与する際に懸念される細胞塞栓・血栓形成については、肺梗塞を生じない最大投与細胞数について検討した後に、本臨床研究で計画するヘパリン前投与の有効性を確認した。

「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)」の実施にあたっては、令和 4 年 10 月に特定認定再生医療等委員会の承認が得られており、近日中に被験者のリクルートメントを開始する予定である。

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

河野 通成 日本大学医学部 心臓血管外科学分野

【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、TcPO<sub>2</sub> 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 月には第 2 例目の被験者（80 歳・女性）に細胞移植を実施し、令和 4 年 9 月に移植 4 週後の観察を行っている。これまでに有害事象は認められず、疼痛スケールの改善や TcPO<sub>2</sub> の低下といった有効性が認められている。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 医療機器開発推進研究事業  
「COVID-19 感染症患者に対する SARS-catch カラムに関する研究開発」

【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】

内山 昭則 大阪大学大学院医学研究科 集中治療部

武田 吉人 大阪大学大学院医学研究科 呼吸器内科

山田 知美 大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部データセンター

高橋 篤史 大阪大学大学院医学研究科 腎臓内科学

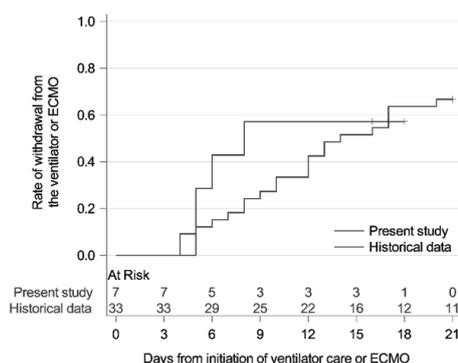
高畠 義嗣 大阪大学大学院医学研究科 腎臓内科学

井田 伸夫 東レ株式会社

【抄録】

世界中で新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）感染症が蔓延し、多くの死亡例が発生しており、その治療方法やワクチンの開発が進められている。SARS-CoV-2 ウイルスはヒトアンジオテンシン変換酵素 2 (ACE2) を受容体として結合することにより、細胞内へ侵入することがすでに知られている。我々は、この受容体を吸着カラムへ結合させることにより、新たなウイルス吸着療法を開発できると考え、カラムの研究開発を行った。その結果、すでに市販され臨床現場で使用されているエンドキシン吸着カラム（トレミキシン）を改良し、ACE2 のペプチダーゼドメイン (PD) ペプチドを固定することにより、SARS-CoV-2 ウイルスを吸着できる新たな吸着カラムの作製に成功した。エンドキシン吸着カラムはウイルス吸着能を認めなかったが、作成したカラムは 65% ウイルス吸着することが確認できた。

我々が作製したウイルス吸着カラムを使用した特定臨床研究を行い、阪大病院に入院したヒストリカルコホートと比較を行い、右図に示したように、早期に人工呼吸器からの離脱できることが確認できた (Isaka et al. CEN 2022)



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の疾患・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む。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す。

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を研究基盤として、疾患ごとに下記の新興バイオマーカーおよび新規検査法の診断性能について評価・検証を進めている。

- (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。

これまでの検討の結果、(1) では PLA2R 抗体の高感度測定法の開発に取り組み検出感度を10倍以上に高めることができた。その結果、従来法では見落としていた症例を PLA2R 関連膜性腎症として鑑別できるようになった。PLA2R 以外の抗原に対する自己抗体の測定法を開発し、測定精度の検証と患者検体の測定に着手した。(2) では CU040 測定法のアップデートとプロファイリング解析が進んだ。(3) ではヒツジ赤血球溶血試験による補体活性化評価法の有用性検証が進んだ。全国より aHUS の相談のあった100例全てにおいて溶血試験を行った。臨床情報（臨床経過、採血データ）や、全症例ではないが遺伝学的検査の結果と照らし合わせる事ができる、日本でも類を見ない TMA 患者 (aHUS および二次性 TMA) のコホートを構築した。

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

「IgA 腎症ワクチン開発を目指した IgA 自己抗体の産生機構の解明

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

【研究代表者】

鈴木 祐介 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

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

【抄録】

IgA 腎症は、腎糸球体メサングウム領域への IgA 沈着をもって定義される、世界で最も頻度の高い原発性糸球体腎炎である。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 が存在(ときに増加)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  $\beta$  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、糖鎖修飾異常に加えた IgA 分子の自己抗体化が、IgA 腎症発症・進展の本質であることを見出した。さらに、患者扁桃リンパ球を用いた検証の結果、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。これらのことから我々は、「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、この 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という革新的技術を用いて同定し、扁桃常在細菌とメサンギウム自己抗原との免疫交差が、本症の自己抗体産生機序であることを証明する。その成果は、既存の IgA 腎症診療におけるパラダイムシフトが期待される。

本年度は、 $\beta$  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の、交差反応抗体を作成することを目的とする。IgA 腎症患者扁桃より抗  $\beta$  2 スペクトリン IgA 抗体を産生する B 細胞を単離し、シングルセルレパトア解析を行う。この結果を用いて、リコンビナント抗体を作成し、 $\beta$  2 スペクトリンを認識するクローンを選定する。現在蛍光標識をしたリコンビナント  $\beta$  2 スペクトリンの作成が完了しており、これを用いた IgA 腎症患者扁桃のリンパ球のフローサイトメトリー解析を行っている。

## 日本医療研究開発機構 腎疾患実用化研究事業

### 「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】

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】

申請者は、急性腎障害が回復せず、慢性腎臓病へと移行する (AKI to CKD transition) メカニズムに注目し、高齢個体の急性腎障害後には、腎臓にリンパ節に類似した構造物である「3次リンパ組織」が形成され、炎症性微小環境として働くことで腎障害の修復が妨げられることを見出した (JCI Insight 2016)。申請者はさらに、3次リンパ組織はヒト腎においても組織障害と炎症を反映する組織マーカーとして有用であることを報告し、客観的解析のためのステージ分類を確立した (Kidney Int 2020)。加えて、移植腎のプロトコール腎生検では、移植1ヶ月後には約半数の症例で3次リンパ組織を形成し、1年後には19%の症例で「進行した3次リンパ組織」を形成すること、この群は Banff 分類とは独立した群であり、5年後の腎予後が顕著に悪いことを報告した (J Am Soc Nephrol 2022)。さらに本年、加齢に伴って出現する、老化関連 T 細胞 (SAT 細胞) と老化関連 B 細胞 (ABC) が3次リンパ組織特異的に存在し、3次リンパ組織形成を担うこと、その2者間の CD153-CD30 シグナルが3次リンパ組織形成に必須であること、CD30 欠損マウスや CD153 欠損マウスでは3次リンパ組織が形成されず、腎機能低下が進行しないことを報告した (J Clin Invest 2022)。この結果は、3次リンパ組織形成が腎臓病の進展に寄与することを示すものである。

本研究では、これらの知見をヒト腎臓病の治療法開発につなげるために、

- ① 具体的な治療介入方法の確立、
- ② マウスで観察した細胞・分子群のヒト腎臓病における確認、
- ③ 3次リンパ組織を標的とした治療法が有効と思われるヒト腎臓病の同定を目指す。

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に取り込まれて急性腎障害を引き起こすことを、シラスタチンがメガリン拮抗薬として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いる。私たちはさらに、メガリンを介するシスプラチンによる腎障害をシラスタチンによって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（特許出願済）。現在、PMDA の事前面談を経て、シラスタチン単剤の臨床開発に向けたレギュラトリーサイエンスを進めている。

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も着手している。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うことを予定している。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を基としたインシリコ解析や、シラスタチンの構造展開などのストラテジーも検討中である。

日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業  
希少難治性疾患の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 東京医科歯科大学病院

【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。

我々は、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、本研究においては、先天性腎性尿崩症と免疫不全症に共通する膜輸送機構とその破綻病態を解明する。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する。

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

【研究代表者】

横尾 隆 東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科

【研究分担者・研究協力者】

（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 生体材料工学研究所

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。それぞれの段階の再生医療等製品と対応する対象疾患を設定しそれぞれ PoC を取得して実臨床応用を目指し大型動物を用いた検証を開始している。

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

**【研究代表者】**

長船 健二 京都大学 iPS 細胞研究所

**【研究分担者】**

遊佐 宏介 京都大学医生物学研究所

荒岡 利和 京都大学 iPS 細胞研究所

**【抄録】**

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

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

【研究開発代表者】

猪阪 善隆 大阪大学大学院医学研究科 腎臓内科学

【研究開発分担者】

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

【抄録】

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