

SIRT1 をターゲットとした新たな糖尿病性腎症に対する創薬研究

金沢医科大学内分泌代謝制御学

古家 大祐

摂取エネルギー制限によって健康長寿が得られるのは、SIRT1 の活性化を介する恒常性の保持、特に腎機能低下阻止によるものであるとの仮説を立てた (図 1、図 2)。そこで、40% 摂取エネルギー制限と SIRT1 活性化薬であるレスベラトロール投与によって、糖尿病性腎症が改善するか否かを検討した (図 3)。CR により高血糖は正常に改善、一方、レスベラトロールによる血糖改善作用は軽度の改善にとどまっていたが、レスベラトロールは CR と同様に酸化ストレス (図 4)、尿アルブミン排泄 (図 5)、メサンギウム領域の拡大 (図 6) を改善した。以上の結果から、SIRT1 をターゲットとした糖尿病性腎症に対する新たな治療薬の可能性が示唆された (図 7)。

糖尿病性腎症に対する新規治療法の開発

骨髄由来細胞に作用するケモカイン受容体阻害薬の検討

原 章規¹, 和田 隆志²

¹金沢大学附属病院腎臓内科, ²金沢大学医薬保健研究域医学系血液情報統御学
同附属病院腎臓内科

糖尿病性腎症の成因に炎症(microinflammation)が関与することが判明しつつある。病理学的には、単球・マクロファージに代表される炎症・免疫担当細胞の浸潤を認めることを特徴とする。一方、我々は臓器線維化と密接に関連する新規骨髄由来細胞, fibrocyte がケモカイン・ケモカイン受容体を介して腎線維化に関与することを報告した。代表的なケモカイン・ケモカイン受容体である MCP-1/CCR2 を分子標的とする中和抗体やアンタゴニストを用いたこれまでの基礎的検討から、腎臓病の進展における MCP-1/CCR2 の重要性とその治療への可能性が注目されている。さらに我々の検討により、fibrocyte 上に CCR2 が発現することを確認している。

そこで本研究では、糖尿病性腎症モデルマウスを用いて、CCR2 阻害剤の作用機序とその有効性につき検討する。この際、CCR2 阻害剤の標的細胞として、単球・マクロファージならびに fibrocyte に着目している。腎局所における炎症・免疫担当細胞制御の側面から新規治療法の可能性を探り、将来の臨床応用・試験を視野に入れた基礎的な検討を行うことを目的とする。

厚生労働科学研究費補助金
腎疾患対策研究事業

糖尿病性腎症の病態解明と新規治療法確立のための評価法の開発

平成 21 年度 第 3 回班会議

プログラム

日時：平成 21 年 12 月 6 日（日）14：30～16：00
場所：ベルサール神田 Room4

研究代表者 和田 隆志

事務局 〒920-8640 金沢市宝町 13 番 1 号
金沢大学医薬保健研究域医学系
血液情報統御学

TEL：076-265-2499 FAX：076-234-4273

E-mail：lab-med@med.kanazawa-u.ac.jp

厚生労働省
糖尿病性腎症の病態解明と新規治療法確立のための評価法の開発

平成 21 年度 第 3 回班会議 プログラム
平成 21 年 12 月 6 日 (日)

1. 研究班の活動報告 14 : 30～14 : 40
研究代表者 和田 隆志

2. 研究報告と活動計画
 - I. 「糖尿病性腎症の評価のためのバイオマーカー開発」分科会
分科会報告 14 : 40～14 : 55
分科会長 湯澤 由紀夫

 - II. 「糖尿病性腎症の新規治療法の開発」分科会
分科会報告 14 : 55～15 : 10
分科会長 奥田 誠也

 - III. 全体研究：糖尿病性腎症レジストリー構築 15 : 10～15 : 25
古市 賢吾

 - IV. 「糖尿病性腎症の病期分類ならびに病態の解析」分科会
分科会報告 15 : 25～15 : 55
分科会長 羽田 勝計

3. 事務連絡
1月の成果発表会および今後の予定

1) 当研究班の全体目標

- ①糖尿病性腎症のレジストリーの構築と推進
- ②病期分類の改訂にむけた取り組み
- ③バイオマーカー、新規治療法の開発

2) 当研究班の活動と今後の予定

<全体研究>

糖尿病性腎症の尿検体収集を伴ったレジストリーの作成
JDN-CS の倫理委員会への申請と症例登録

初年度； 腎臓病総合レジストリーを用いた二次研究としての尿検体収集を伴った
糖尿病性腎症レジストリーの構築
2年目； レジストリーへの登録を促進
3年目； 登録症例を用いた解析

<各分科会>

1. 糖尿病性腎症の病期分類ならびに病態の解析

最終目標； 各コホートの基礎的データを検討・提供し、病期分類の改訂にむけた提言を行う。

初年度； 倫理委員会への申請と症例登録（継続）

既存のコホートを用いたメタ解析および前向き症例登録に向けたプロトコールの作成

2年目； 既存のコホートを用いたメタ解析とその評価
3年目； 前向き症例登録も含めた解析ならびに提言

2. 糖尿病性腎症の評価のためのバイオマーカー開発

最終目標； バイオマーカー等の数値を具体的に入れた新たな病期分類を作製することに寄与する基礎的データを提供し改訂にむけた提言を行う。

初年度； 各個研究によるシーズの検討

2年目； シーズの選択ならびに、班としての解析推進
3年目； バイオマーカーの提言に向けた検証と提言

3. 糖尿病性腎症の新規治療法の開発

新規治療法の開発を進め、新規治療法の臨床的有用性に関わる前臨床・臨床研究の準備等につなげる。

初年度； 各個研究によるシーズの検討

2年目 } シーズの選択と検証
3年目 } 前臨床研究の推進

糖尿病性腎症の評価のためのバイオマーカー開発

湯澤 由紀夫¹, 安部 秀斉², 篁 俊成³

¹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, ²徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部病態情報医学講座腎臓内科学分野, ³金沢大学医薬保健研究域医学系恒常性制御学

1. 研究の目的、必要性及び特色・独創的な点

次年度では、初年度に引き続きトランスクリプトーム解析（金沢大学）、尿中エクソゾームを用いた podocyte 関連タンパク解析（徳島大学）、メタボローム解析（名古屋大学）などの解析作業を推進して、本分科会の最終目標に合致するバイオマーカー候補を選出する。併せて、バイオマーカー診断法の実用化を踏まえて、採取が容易な尿・血清中の複数バイオマーカーのパネル化による診断能の向上や微小化学分析システム等を応用した簡便・高精度・高再現性なバイオマーカー測定装置の開発可能性についても検討する。

2. 期待される成果

これまで有効な診断法が無かった糖尿病性腎症に対して、最新の一斉分析技術を体系的に採用したことで、従来法よりも低コスト・短時間でバイオマーカー等の数値を具体的に入れた新たな病期分類を作製することに寄与する基礎データを提供することができる。その結果、日本人患者に最適化した診断法の開発および診断基準改訂に向けた提言が期待できる。その結果、早期診断・早期治療介入が現実的になり、国民の健康向上や医療費抑制に貢献できる。

3. 当初の研究計画に照らした本研究事業の進捗状況

トランスクリプトーム解析では、2型糖尿病患者の末梢血単核球(PBMC)に発現する遺伝子発現プロファイルが糖尿病に伴う病態を反映すること(BBRC 2007、*Diabetes in press*)を示した。この系を用いて、糖尿病腎症の病態と関連したPBMC発現遺伝子プロファイルと代謝パスウェイを探索予定である。尿中エクソゾーム解析では正常および腎機能低下を伴わない蛋白尿では検出されず、糖尿病性腎症において検出される候補タンパクを同定した。メタボローム解析では、尿中代謝産物の一斉解析に着手し、病態別および病期別代謝産物プロファイルの作製が進行中である。

糖尿病性腎症に対する新規治療法の開発

奥田 誠也

久留米大学医学部内科学講座 腎臓内科部門

糖尿病性新規治療薬として、カロリー制限模倣薬（スベラトロール）、ケモカイン受容体 (CCR2) 阻害薬、AGE-DNA aptamer について、研究の目的、期待される成果、進捗状況についてそれぞれについて記載する。

1) 糖尿病性腎症におけるカロリー制限およびその模倣薬の検討 (金沢医科大学、古屋大祐)

1. 研究の目的

カロリー制限は線虫からサルを含む哺乳類にいたるまで多くの生物種において寿命延長をもたらしていること、さらに哺乳類においては動脈硬化、悪性疾患などの発症予防効果を有することが知られている。そこで、我々はカロリー制限およびその模倣薬により、糖尿病性腎症に対する効果を検証することを目的とした。

2. 期待される成果

本研究成果は、新規治療薬の開発につながりわが国の医療に多大な貢献をするものと信じている。

3. 進捗状況

既に、軽度のカロリーあるいはその模倣薬であるレスベラトロールによって、糖尿病腎症モデルラットの腎障害が改善されることを見出しており、今後はその分子機構の解明と新たな標的分子の同定を目指している。

2) 骨髄由来細胞に作用するケモカイン受容体阻害薬の検討 (金沢大学、和田隆志)

1. 研究の目的

臓器線維化と密接に関連する骨髄由来細胞, fibrocyte はケモカイン・ケモカイン受容体を介して腎線維化に関与する。本研究では, CCR2 を介した fibrocyte ならびにマクロファージの制御による糖尿病性腎症の治療の可能性を検討する。

2. 期待される成果

腎局所における炎症・免疫担当細胞制御の側面から新規治療法の可能性が示される。それにより, 糖尿病性腎症による腎不全への進行抑制につながる

3. 進捗状況

マウス糖尿病性腎症モデルにおいて CCR2 阻害薬を投与した結果, 腎内 fibrocyte およびマクロファージ数が減少した。臨床的には腎機能およびアルブミン尿に改善傾向を認めた。

現在は同薬剤の前臨床試験への応用を検討している。

3) AGEs-DNA aptamer による糖尿病性腎症進展抑制の可能性 (久留米大学、奥田誠也)

1. 研究の目的

AGEs-aptamer の投与により、糖尿病性腎症が治療しうるかについて検討する。Aptamer を使用した糖尿病性腎症治療はいままで例がなく、独創的である。また、臨床応用できれば安価に作成でき、経済的にも有用である。

2. 期待される成果

AGE-aptamer の投与により、自然発症 2 型糖尿病モデルマウス (KKay/Ta) における尿中アルブミン排泄、腎臓における硬化像などが改善する可能性がある。

3. 進捗状況

AGE-aptamer を作成した。直接腹腔内に aptamer を投与すると、極度の下痢が生じたため、現在浸透圧ポンプを使用し投与を行っている。その結果、下痢はおきていない。また、血中におけるアプタマーの測定を PCR にて確認中である。さらに、RPTEC を使用した vitro の実験も同時進行している。

糖尿病性腎症の病態解明と
新規治療法確立のための評価法の開発

平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金
(腎疾患対策 研究事業)

第3回班会議

21年12月6日
ベルサーレ神田, room4

全体研究
糖尿病性腎症の尿検体収集を伴ったレジストリーの作成

糖尿病性腎症観察研究

腎臓病総合レジストリー

経過および現状



- 金沢大学での倫理委員会承認;平成21年7月22日
- 腎臓学会ホームページ上に研究計画書等掲載
- 各施設での倫理委員会申請中
- 腎臓学会倫理審査申請中(12月審議予定)

12月1日現在の登録件数;10例

J-RBR / J-KDR / 各種ファイルアップロード

確認

項目	登録者ID	アップロード日時	ファイル
1	00000001	2019/01/01	00000001
2	00000002	2019/01/01	00000002
3	00000003	2019/01/01	00000003
4	00000004	2019/01/01	00000004
5	00000005	2019/01/01	00000005
6	00000006	2019/01/01	00000006
7	00000007	2019/01/01	00000007
8	00000008	2019/01/01	00000008
9	00000009	2019/01/01	00000009
10	00000010	2019/01/01	00000010
11	00000011	2019/01/01	00000011
12	00000012	2019/01/01	00000012

登録

J-RBR / J-KDR / 各種ファイルアップロード (履歴一覧)

JDN-CS

尿収集の有無

ファイルを選択・アップロード

糖尿病性腎症の病期分類ならびに病態の解析

各コホートの基礎的データを検討し、病期分類の改訂にむけた提言を行う。

糖尿病罹病期間と糖尿病性腎症病期分類（アルブミン尿、蛋白尿による分類）およびCKD病期分類（GFRを主体とした分類）の関係を解析するとともに問題点を明らかにし、その整合性をはかる。

具体的検討項目

- CKD分類ステージ3で蛋白尿陰性及び微量アルブミン尿陽性症例の予後と合併症
- CKD分類 ステージ1、2で顕性腎症例の予後と合併症

主要評価項目（プライマリーエンドポイント）

- 1) 蛋白尿・アルブミン尿あるいは糸球体濾過量（GFR）による経時的な腎障害進展の評価
- 2) 病期別死亡
- 3) 心血管イベントなど、腎症以外の糖尿病合併症の発症

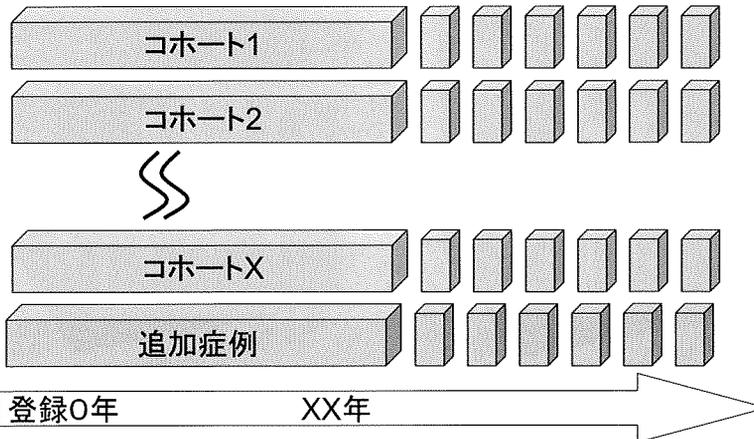
副次的評価項目（セカンダリーエンドポイント）

- 1) 腎機能障害進展に関するリスク因子解析
- 2) 治療目標達成度

糖尿病性腎症の病期分類ならびに病態の解析

各コホートの基礎的データを検討し、病期分類の改訂にむけた提言を行う。

事前登録前向き試験



参加予定の既存コホートと それぞれの予定規模（仮）

糖尿病データマネジメント研究会(JDDM)：

約3000例

東京女子医科大学：

約1000例

琉球大学：

約500例

滋賀医科大学：

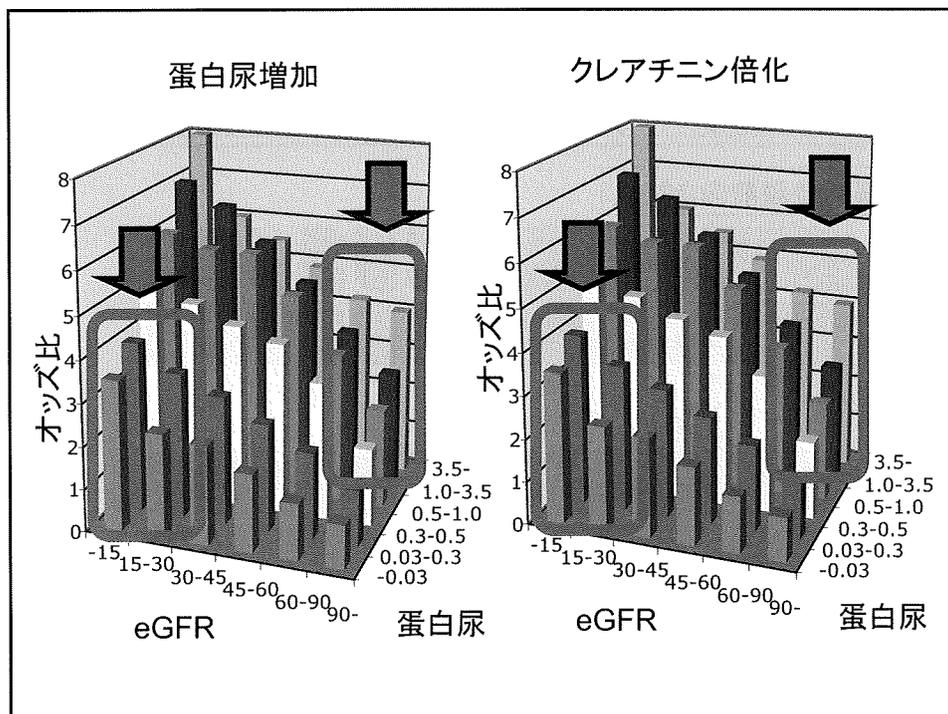
約200例

虎ノ門病院：

約100例

Japan Diabetes Complication Study (JDCS)：

現時点では不詳



因子, アウトカムおよび層別化の基準 (検討項目)

解析のための因子

登録時のeGFR(ml/min/1.73m²);
-90, 90-60, 60-45, 45-30, 30-15, 15-
検討項目;45は必要か
登録時の蛋白尿 (g/dl);
micro, normo, macro または
-0.03, 0.03-0.3, 0.3-1.0, 1.0-3.5, 3.5-
インスリン治療の有無

アウトカム

蛋白尿の増加 (g/dl); -0.5, 0.5-1.0, 1.0-3.0, 3.0-
クレアチニンの倍化またはeGFRの低下
イベント発生(心血管イベント, 透析導入, 個体死など)

層別化する因子

(アウトカムに与えるリスクが異なるかもしれない因子は層別化しておく)

性; 男, 女
年齢(歳); -40, 40-60, 60-80, 80-
HbA1c(%); -5.8, 5.8-6.5, 6.5-7.0, 7.0-8.0, 8.0-

クロス集計表

性別	1	1=男 2=女		Crの2倍化	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES
年齢	< 40			尿蛋白の増加量(+g/gCr)	< 0.5	>= 0.5	< 1.0	>= 1.0	< 3.0	>= 3.0	
HbA1c	>= 5.8	< 6.5									
登録時インスリン量			登録時尿蛋白(g/gCr)								
				登録時eGFR							
有	< 0.5	> 90			0	0	0	0	0	0	0
有	< 0.5	<= 90 > 60			0	0	0	0	0	0	0
有	< 0.5	<= 60 > 45			0	0	0	0	0	0	0
有	< 0.5	<= 45 > 30			0	0	0	0	0	0	0
有	< 0.5	<= 30 > 15			0	0	0	0	0	0	0
有	< 0.5				0	0	0	0	0	0	0
有	>= 0.5 < 1.0	> 90			0	0	0	0	0	0	0
有	>= 0.5 < 1.0	<= 90 > 60			0	0	0	0	0	0	0
有	>= 0.5 < 1.0	<= 60 > 45			0	0	0	0	0	0	0
有	>= 0.5 < 1.0	<= 45 > 30			0	0	0	0	0	0	0
有	>= 0.5 < 1.0	<= 30 > 15			0	0	0	0	0	0	0
有	>= 0.5 < 1.0				0	0	0	0	0	0	0
有	>= 1.0 < 3.5	> 90			0	0	0	0	0	0	0
有	>= 1.0 < 3.5	<= 90 > 60			0	0	0	0	0	0	0
有	>= 1.0 < 3.5	<= 60 > 45			0	0	0	0	0	0	0
有	>= 1.0 < 3.5	<= 45 > 30			0	0	0	0	0	0	0
有	>= 1.0 < 3.5	<= 30 > 15			0	0	0	0	0	0	0
有	>= 1.0 < 3.5				0	0	0	0	0	0	0
有	>= 3.5	> 90			0	0	0	0	0	0	0
有	>= 3.5	<= 90 > 60			0	0	0	0	0	0	0
有	>= 3.5	<= 60 > 45			0	0	0	0	0	0	0
有	>= 3.5	<= 45 > 30			0	0	0	0	0	0	0
有	>= 3.5	<= 30 > 15			0	0	0	0	0	0	0
有	>= 3.5				0	0	0	0	0	0	0
有	>= 3.5				0	0	0	0	0	0	0

事前登録前向き試験

倫理の問題

個別の研究で二次利用に関して同意がとられているか
施設により匿名化されたデータの取り扱いに差がある

1. 解析結果のみ送付の場合

メタ解析をするためには以下の4点が必須条件

1. オッズ比が'補正のかからない方法'で求められている
2. オッズ比の基準になる群の分布が分かる
3. 各群のnが分かる
4. 各群の平均が分かる

解析は単純である。

層別の解析ができない

2. 今回作成するExcelに入力し、集計結果であるクロス集計表が送付された場合

層別を含めた解析が可能である(層別データを後で統合する事は可能)
性、年齢、HbA1c等の層別因子での詳細な検討が可能となる
入力の手間がかかる

3. 新規症例追加

より多くの症例解析が可能である

平成 21 年度

**厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業・腎疾患対策研究事業**

「進行性腎障害に関する調査研究」

**「CKD の早期発見、予防、標準治療、
進展阻止に関する調査研究」**

**「糖尿病性腎症の病態解明と新規治療法
確立のための評価法の開発」**

研究成果発表会

平成 22 年 1 月 31 日（日曜日）

於 一橋記念講堂

平成 21 年度
厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業・腎疾患対策研究事業
合 同 発 表 会

平成 22 年 1 月 31 日 (日曜日)

於 一橋記念講堂

10:15~10:30 挨拶
中 田 勝 己 (厚生労働省健康局疾病対策課 課長補佐)
松 尾 清 一 (名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科)
槇 野 博 史 (日本腎臓学会理事長)

10:30~12:30 「進行性腎障害に関する調査研究」研究成果発表

10:30~10:50	疫学調査分科会		渡 辺 毅
10:50~11:10	疾患登録分科会	横 山 仁	田 口 尚
11:10~11:30	IgA 腎症分科会		
	富 野 康日己	川 村 哲 也	城 謙 輔
11:30~11:50	RPGN 分科会	山 縣 邦 弘	槇 野 博 史
11:50~12:10	難治性ネフローゼ分科会	今 井 圓 裕	斉 藤 喬 雄
12:10~12:30	多発性嚢胞腎分科会	堀 江 重 郎	奴田原 紀久雄

12:30~13:10 食事

13:10~13:20 最終年度に向けた今後の予定
松 尾 清 一

13:20~13:30 事務局連絡

14:00~15:00 「CKD の早期発見、予防、標準治療、進展阻止に関する調査研究」研究成果発表

14:00~14:05	班長挨拶		今 井 圓 裕
14:05~14:20	シスタチン C による GFR 推算式		堀 尾 勝
14:20~14:40	宮城良陵研究		中 山 昌 明
14:40~15:00	腎不全発症の地域差に関する研究		井 関 邦 敏

15:00~16:00 「糖尿病性腎症の病態解明と新規治療法確立のための評価法の開発」研究成果発表

15:00~15:05	班長挨拶		和 田 隆 志
15:05~15:15	糖尿病性腎症レジストリー		古 市 賢 吾
15:15~15:25	糖尿病性腎症の病期分類と病態解析		
		羽 田 勝 計	古 市 賢 吾
15:25~15:45	糖尿病性腎症の評価のためのバイオマーカー開発		湯 澤 由 紀 夫
15:45~16:00	糖尿病性腎症の新規治療法の開発		奥 田 誠 也

平成21年度厚生労働科学研究費補助金（腎疾患対策研究事業）

「糖尿病性腎症の病態解明と新規治療法確立のための評価法の開発」

全体研究

責任者	和田隆志	金沢大学医薬保健研究域医学系・血液情報統御学	教授
分担研究者	槇野博史	岡山大学	腎臓内科糖尿病内科 教授
	草野英二	自治医科大学	腎臓内科 教授
	羽田勝計	旭川医科大学	病態代謝内科 教授
	鈴木芳樹	新潟大学	腎臓病・糖尿病 教授
	古家大祐	金沢医科大学	内分泌内科 教授
	加藤哲夫	福島県立医科大学	腎臓内科 准教授
	湯沢由紀夫	名古屋大学	腎臓内科 講師
	安部秀斉	徳島大学	腎臓内科 講師
	奥田誠也	久留米大学	腎臓内科 教授
	篁 俊成	金沢大学	内分泌代謝内科 准教授
研究協力者	横山宏樹	自由が丘横山内科クリニック	
	馬場園哲也	東京女子医科大学	内科学（第三）講師
	原 茂子	虎ノ門病院	
	守屋達美	北里大学	内分泌代謝内科 准教授
	井関邦敏	琉球大学	血液浄化療法部 准教授

【課題】糖尿病性腎症症例のレジストリーの作成

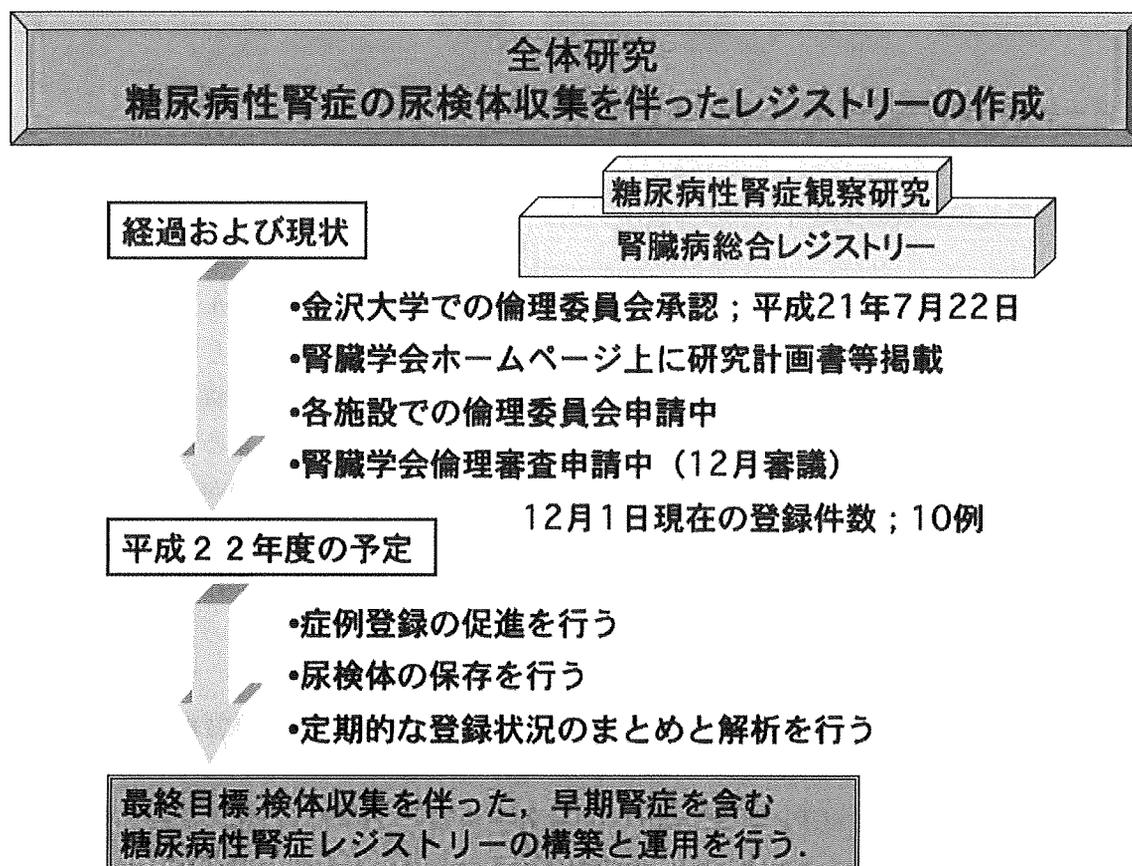
【最終目標】検体収集を伴った、早期腎症を含む糖尿病性腎症レジストリーの構築と運用を行う。

【背景・目的】増加の一途をたどる透析患者の増加は、我が国の医療における重要な問題の一つである。透析導入患者の4割以上を占め、透析導入の原疾患の第1位を占める糖尿病性腎症の病態解明は、透析導入患者を減らすための取り組みとして重要かつ喫緊の課題である。早期腎症を含めて糖尿病性腎症のレジストリーを構築することにより、コホートが形成されることは、有効な治療法開発にむけた総合的なシステムの構築につながる可能性がある。このことは将来的に糖尿病性腎症例の福音となり、透析医療に費やされている莫大な医療費の削減、生命予後の改善をはじめ国民の福祉向上に寄与する可能性がある。

【対象と方法】対象は、非腎生検例も含め、早期腎症から進行した腎症まで幅広く設定し、糖尿病性腎症の全体像をとらえる事とした。その際、尿検体の保存・集約システムをも構築し、糖尿病性腎症の臨床・研究の基盤を整備することとした。レジストリーに関しては、日本腎臓学会が構築・運営している、腎臓病総合レジストリーを用い、これの二次研究という形で運営する事とした。検体収集に関しては、現時点では測定項目が具体的でない事もあり、倫理的な観点から、各施設での検体管理とし、検体収集の状態および保存条件をレジストリー内で管理する事とした。

【結果】レジストリーの登録する情報内容、検体収集に関する倫理的な問題等に関して、委員間での頻繁なメール交換および3回の全体会議を経て、プロトコルを作成し、運営を開始した。平成21年7月22日に金沢大学での倫理委員会の承認を得た。このプロトコルを日本腎臓学会のホームページに掲載し、広く周知すると共に、各研究分担者および協力者においては、各施設での倫理委員会での倫理審査を進めている。同時に、平成21年12月開催の日本腎臓学会の倫理委員会でも審議いただいた。登録開始は始まったばかりではあるが、平成21年12月1日現在10例の登録が行われており、システムが順調に稼働する事が確認された。

【考察】今後の糖尿病性腎症の研究に有用な検体収集を伴ったコホートを構築し、運営を開始した。今後、本研究班の分担研究である、病期分類やバイオマーカー検索、および治療法開発の研究と連携して、本レジストリーが有効に活用されるよう運営を続ける予定である。



平成21年度厚生労働科学研究費補助金腎疾患対策研究事業
「糖尿病性腎症の病態解明と新規治療確立のための評価法の開発」
糖尿病性腎症の病期分類ならびに病態の解析 分科会 分担報告書

分担責任者	羽田勝計	旭川医科大学 病態代謝内科 教授
分担研究者	榎野博史	岡山大学 腎臓内科糖尿病内科 教授
	草野英二	自治医科大学 腎臓内科 教授
	鈴木芳樹	新潟大学 腎臓病・糖尿病 教授
	加藤哲夫	福島県立医科大学 腎臓内科 准教授
研究協力者	横山宏樹	自由が丘横山内科クリニック
	馬場園哲也	東京女子医科大学 内科学（第三） 講師
	原 茂子	虎ノ門病院
	守屋達美	北里大学 内分泌代謝内科 准教授
	井関邦敏	琉球大学 血液浄化療法部 准教授

【課題】 糖尿病性腎症の病期分類ならびに病態の解析

【最終目標】 病期分類の改訂にむけた提言を行うこと。

【背景・目的】 本分科会では、現在用いられている糖尿病性腎症病期分類（アルブミン尿、蛋白尿による分類）とCKD病期分類（GFRを主体とした分類）の関係を解析するとともに問題点を明らかにし、両者の整合性がとれた新たな糖尿病性腎症病期分類への改訂にむけた提言を行う事を目的としている。この目的を達するためには、種々の進行度の症例を長期に観察する事が必要である。本研究班では、この問題に対処するため全体研究として、日本腎臓学会の腎臓病総合レジストリーを用いた前向き研究を開始し、全国的な大規模コホートを作成すべく登録を開始した。しかし、長期の観察結果を得るには時間がかかるため、本分科会では全国に存在する長期に観察されたコホートの協力を得て、メタ解析を行う事もあわせて進める事を計画した。

【対象と方法】 対象は早期腎症から進行した腎症まで幅広く設定し、糖尿病性腎症の全体像をとらえる事とした。その中でも、CKD分類との接点なる、蛋白尿が陰性でeGFRが低下した症例、および蛋白尿が多いにも関わらずeGFRが保たれている症例の予後については、特に注目して解析することとした。病期分類を策定するに当たり、病期が反映すべき項目として、蛋白尿・アルブミン尿の進展および糸球体濾過量（GFR）の経時的な進展が基本であり、死亡率および心血管イベントや腎症以外の糖尿病合併症の発症も病期が適切に反映する必要があると考え、これらを主要評価項目とした。試験デザインとしては、多施設共同による事前登録のコホートスタディとし、1) 既存のデータ、2) 前向きなデータ収集、および3) 新規登録も可能にすることとした。倫理的な問題に関しては、各コホートの倫理委員会の判断を尊重する事とし、情報提出は少なくとも、匿名化された状態で提供いただく事とし、解析結果のみの提供でも可能とした。統計解析は 金沢大学医薬保健研究域医学系公衆衛生学教室、中村裕之教授に御指導頂く事とした。

【結果】現時点で、糖尿病データマネジメント研究会（JDDM）コホート、Japan Diabetes Complications Study（JDCCS）コホート、沖縄県コホート、虎ノ門検診コホート、東京女子医科大学コホート、および滋賀医科大学コホートの協力に関しての内諾を得た。また、頻繁なメール、数回の小ミーティングおよび3回の全体会議を経て、プロトコールを作成した。特に、情報提供に関する倫理的な問題には、十分な配慮を行う点は繰り返し議論した。同時にメタ解析を行うに当たり、中村裕之教授より専門的な立場から統計解析が可能になるように頻繁な指導を受けた。平成21年12月22日、金沢大学での倫理審査を受けた。できるだけ早急に情報提供施設にも倫理審査をお願いし、情報の提供をお願いし、メタ解析を進める予定である。

【考察】アルブミン尿、蛋白尿を基準に分類されている現行の糖尿病性腎症病期分類およびeGFRを基準に分類されているCKDステージ分類の両者の優れた点を統合した形の新規病期分類を策定する事を念頭において、解析を進める事とする。まずは、eGFRおよびアルブミン尿、蛋白尿に関するデータを収集し、腎症進展に与える影響について検討する予定である。

糖尿病性腎症の病期分類ならびに病態の解析

最終目標；各コホートの基礎的データを検討し、病期分類の改訂にむけた提言を行う。

糖尿病罹病期間と糖尿病性腎症病期分類（アルブミン尿、蛋白尿による分類）およびCKD病期分類（GFRを主体とした分類）の関係を解析するとともに問題点を明らかにし、その整合性をはかる。

多施設共同による事前登録のコホートスタディ（メタ解析）の作成

主要評価項目（プライマリーエンドポイント）

経時的な蛋白尿の増加スピード

経時的なeGFRの低下スピード

イベント発生（心血管イベント、透析導入、個体死など）

解析のための因子

登録時のeGFR、登録時の蛋白尿、インスリン治療の有無

層別化する因子

性、年齢(歳)、HbA1c (%)