

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  
「糖尿病性腎症の病期分類ならびに病態の解析」分科会

平成 22 年度 第 1 回分科会会議

プログラム

日時：平成 22 年 4 月 9 日（金）18：00～19：30  
場所：ベルサール八重洲

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  
「糖尿病性腎症の病期分類ならびに病態の解析」分科会

平成 22 年度 第 1 回分科会会議 プログラム  
平成 22 年 5 月 6 日 (木)

1. 挨拶  
18 : 00 ~ 18 : 05  
研究代表者 和田 隆志

18 : 05 ~ 18 : 15  
分科会長 羽田 勝計

2. 討議

I. コホートを用いたメタ解析の概要  
18 : 15 ~ 18 : 25  
古市 賢吾

II. 登録の実際

18 : 25 ~ 18 : 35  
二宮 利治

III. 討議

18 : 35 ~

3. 事務連絡

今後の予定

次回班会議; 日時 : 6 月 16 日 (水) 13 時 30 分 ~ 17 時  
場所 ; 日本腎臓学会総会、会場内

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 22 年度 第 2 回班会議

プログラム

日時：平成 22 年 6 月 16 日（水）15：00～17：00  
場所：神戸国際会議場 会議室 403

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 22 年度 第 2 回班会議 プログラム  
平成 22 年 6 月 16 日 (水)

1. 挨拶 15 : 00～15 : 10  
研究代表者 和田 隆志
  
2. 活動計画
  - I. 全体研究：糖尿病性腎症レジストリー構築 15 : 10～15 : 30  
古市 賢吾
  
  - II. 「糖尿病性腎症の病期分類ならびに病態の解析」分科会 活動予定 15 : 30～16 : 00  
羽田 勝計
  
  - III. 「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 活動予定 16 : 00～16 : 30  
湯沢 由紀夫
  
  - IV. 「糖尿病性腎症の新規治療法の開発」分科会 活動予定 16 : 30～17 : 00  
古家 大祐
  
3. 事務連絡  
今後の予定

## 尿検体収集を伴った糖尿病性腎症レジストリーの運用

増加の一途をたどる透析患者の増加に対して、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透析導入患者を減らすことは喫緊の課題である。本事業の全体研究では、糖尿病性腎症レジストリーの構築と運用により、診断および治療に対す総合的なシステムの構築を目指して取り組んでいる。

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、本邦のデータ基盤を作成する事としている。その際、尿検体の保存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、二次研究という形で運営している。

3回の全体会議を経て、プロトコールを作成し、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。このプロトコー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され、条件付き承認となった。登録は始まったばかりではあるが、平成22年5月末までに糖尿病性腎症症例登録システム（JDN-CS）に67例登録されておりシステムが順調に稼働する事が確認された。平成22年度には登録を一層推進し、本レジストリーにて得られたデータを本邦の実態把握のためのデータベースシステムとして確立することを目指す。

## 糖尿病性腎症の病期分類ならびに病態の解析

平成 21 年度から引き続き、①全国規模の糖尿病性腎症レジストリー（前向き研究）ならびに全国にすでに存在する②長期観察されたコホート解析（メタ解析）をすすめる。平成 22 年度第 1 回分科会にて、解析のハードエンドポイント確認、データ入力しーとの整備がされた。②の試験デザインは、多施設共同による事前登録のコホート研究とし、既存のデータ、前向きデータ収集および新規登録も可能にすることとした。統計解析は 協力研究者である金沢大学公衆衛生学教室中村教授に助言頂く。現時点で本邦を代表するコホートが参加し、メタ解析と経時的予後分析を目指している。平成 22 年度には、各コホートからのデータ収集、メタ解析を進めていく予定である。 検討課題としては、特に臨床的に頻度が高く、CKD 分類と糖尿病性腎症病期分類から病態・予後が十分理解されていない下記の症例である。

① 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

② ステージ 1、2 で顕性腎症例の予後と合併症

最終目標として、病期分類の改訂にむけた基礎的データを検討・提供し、より臨床病態を反映する病期分類を目指して具体的な提言を行うこととする。

## 糖尿病性腎症の評価のためのバイオマーカー開発に関する研究

全世界で糖尿病性腎症ならびにそれに起因する透析患者が増加の一途をたどっており、本邦においても、糖尿病性腎症は 1998 年以降、慢性血液透析導入の原因疾患の第 1 位となっている。糖尿病ならびにその合併症の克服は厚生労働行政、医学的、社会的ならびに医療経済上の重要な課題である。現在、糖尿病性腎症には「尿中アルブミン」を指標とする早期診断基準と病期分類がある。しかし、「尿中アルブミン」については、日内変動・腎機能低下との相関性など問題点も多い。さらに、糖尿病性腎症は患者特有の環境因子や遺伝的素因などの影響を受けて病態が形成され、炎症、凝固、線維化形成などの複合要因の相互関与が報告されているため、単一のマーカーによる評価の限界も指摘されている。本研究では、「より早期の診断」・「予後推定」・「治療効果判定」・「新たな病気分類を可能」とするバイオマーカーの探索、及びパネル化モデルの提言を目的としている。和田班全体の研究目標として、「糖尿病性腎症の疾患登録及び尿検体の収集」が掲げられており、本分科会としては、バイオマーカーのソースを尿検体に限定して「尿中アルブミン」をしのぐバイオマーカー群の検索とパネル化モデルの提言を最終目標とする。

平成 21 年度は、全体研究として、「既報の尿バイオマーカー候補群の選定と複数のマーカーを微量な尿サンプルで同時に測定可能なシステム開発」としての臨床研究プロトコルを作成し、臨床研究倫理委員会の承認を得た。既報の尿バイオマーカーは、市販のルートで抗体購入が可能な CCN2, Collagen IV, AGT, MCP-1, L-FABP を最終候補として選定した。平成 22 年度以降は、個別研究（ゲノム・トランスクリプトーム解析、尿中エクソゾーム解析、尿メタボローム解析）により網羅的に検索されたバイオマーカー群及び研究協力者の山本格教授のプロテオーム解析（日本腎臓学会尿バイオマーカー委員会：委員長）から有望なマーカーを 100 種類以内を選定し、最終的には 10 種類以下のマーカー群に絞り込む。同時に現在開発中の多因子を同時に検索可能な新たなアッセイ系プラットフォームにこれらの候補マーカー群を導入し、既報のマーカーに網羅的に検索されたバイオマーカー群を加えた、新たなパネル化モデルを作成する。

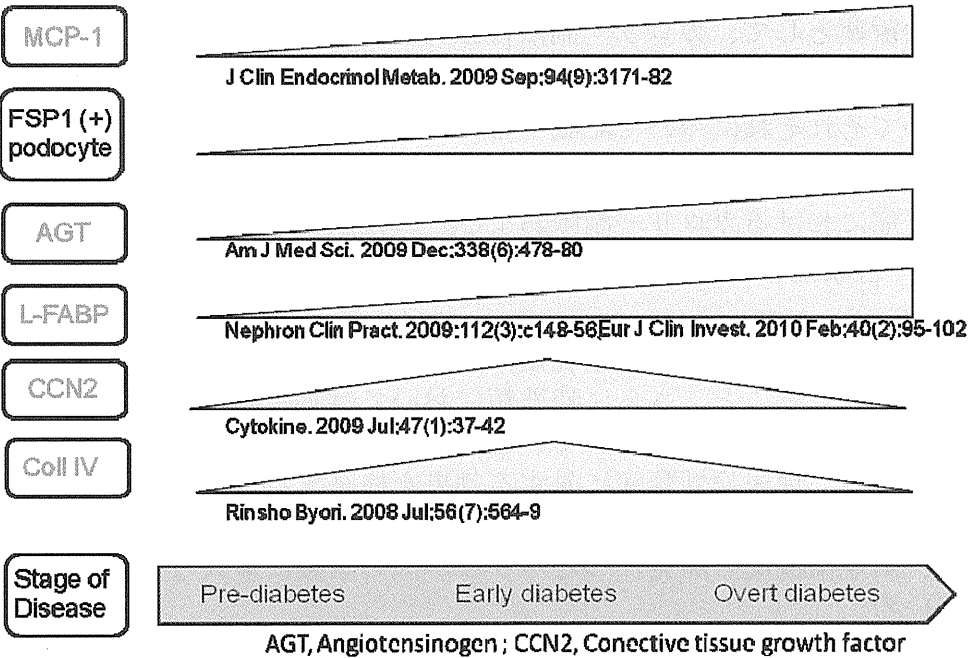
微小化学分析システム（ $\mu$ TAS, micro total analysis system）を応用した次世代型の臨床用バイオマーカー測定装置の開発については、多数ある  $\mu$ TAS の中から本研究目的に最適な分析プラットフォームの選定と、選定した  $\mu$ TAS を用いた患者尿サンプルの測定についてモデルバイオマーカーを用いたフィジビリティスタディに着手した。すなわち、本研究で求められる  $\mu$ TAS のスペックとして、複数のバイオマーカーを測定可能であること、微量な尿サンプルで測定可能であること、尿中の微量なバイオマーカーを検出可能な感度を有すること、臨床への応用展開を踏まえて簡便かつ安価な装置であること、などが挙げられる。このような観点から複数の  $\mu$ TAS を比較検討した結果、名古屋大学工学部の渡慶次学准教授が開発した流路型免疫分析チップが最適であると判断し、共同研究により糖尿病性腎症尿中バイオマーカー開発用の分析プラットフォーム。

を完成させる。

平成 23 年度以降は、はレジストリーを中心に得られたゴールデン尿サンプルを利用して、これらの最終候補の新規臨床検査診断法としての有用性を評価する予定である。

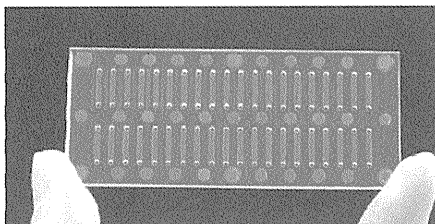
Urine sample

既報の尿中糖尿病性腎症バイオマーカー

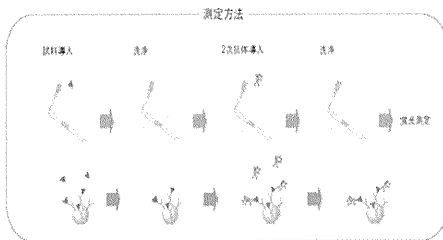


次世代型糖尿病性腎症検査デバイスの開発

流路型免疫分析装置



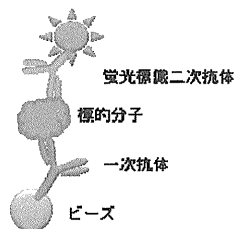
デバイス本体



アッセイ手順

モデル作製用  
標的バイオマーカー

- ✓AGT (Angiotensinogen)
- ✓CTGF (CCN2)
- ✓L-FABP
- ✓MCP-1
- ✓type-4 collagen  $\alpha 3$



検出原理



## 糖尿病性腎症に対する新規治療法の開発

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 古家大祐)

#### 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すこと、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。その分子機構として、ミトコンドリアに存在するMn-SOD活性の維持が重要であることの分子機構を見出した。その上流にSIRT1の活性が関与しているのか、またどのような分子が標的分子であるのかを解明したい。

### 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 原章規)

#### 1. 研究の目的

2型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。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

腎局所における炎症・免疫担当細胞制御の側面から 1 型および 2 型糖尿病性腎症に対する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研究を行うことを目的としている。現在、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。

### 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 深水圭)

#### 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

AGEs-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 を作成し浸透圧ポンプにて投与を行った。その結果、Ctrl-aptamer 投与群と比較し、AGE-aptamer は糖尿病由来尿中アルブミン排泄を有意に改善し、それは組織変化 (GSI) の改善を伴っていた。今後は蛋白、RNA 発現の解析と、ヒトへの投与を想定した DNA-aptamer の血中動態、代謝、副作用発現の検討を行う予定である。

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 22 年度 第 3 回班会議

プログラム

日時：平成 22 年 11 月 28 日（日）17：30～19：30  
場所：JR お茶の水駅前， 穂高ビル 2 階 会議室

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 22 年度 第 3 回班会議 プログラム  
平成 22 年 11 月 28 日 (日)

1. 挨拶 17 : 30～17 : 35  
研究代表者 和田 隆志
  
2. 活動計画
  - I. 全体研究：糖尿病性腎症レジストリー構築 17 : 35～17 : 50  
古市 賢吾
  
  - II. 「糖尿病性腎症の新規治療法の開発」分科会 活動報告 18 : 50～18 : 00  
奥田 誠也
  
  - III. 「糖尿病性腎症の病期分類ならびに病態の解析」分科会 活動報告 18 : 00～19 : 10  
羽田 勝計  
井関 邦敏  
遠山 直志
  
  - IV. 「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 活動報告 19 : 10～19 : 30  
安部 秀斉  
篁 俊成

## 全体研究抄録

### 尿検体収集を伴った糖尿病性腎症レジストリーの運用

古市 賢吾

糖尿病性腎症の前向きレジストリーを、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の二次研究という形で運営し、症例登録を進めている。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、本邦のデータ基盤を作成する事を目標としている。このプロトコー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、日本腎臓学会の倫理委員会、および各施設での倫理委員会での承認を受けて登録を行っている。登録促進のために、定期的にニュースレターを作成し、現状報告とさらなる登録のお願いを行ってきた。

平成 22 年 10 月末現在で、133 例が登録された。登録時の平均年齢は 58 歳 (36-83 歳)、糖尿病歴は平均 14 年 (0-50 年) であった。登録時の血清クレアチニンは 0.43-7.46 mg/dl、平均 1.47 mg/dl であった。eGFR (ml/min/1.73m<sup>2</sup>) による分類では、90 以上が 13%、90-60 が 38%、60-30 が 28%、30-15 が 9%、15 未満が 12% であった。HbA1c は、4.8-12.4%、平均 6.74% であった。蛋白尿に関しては、正常アルブミン尿が 36%、微量アルブミン尿が 19%、顕性蛋白尿が 29%、および、ネフローゼ症候群が 16% であった。

本レジストリーでは、経時的なデータの登録を行うことになっている。6ヶ月目の登録がすでに始まっており、14例の登録を得ている。事務局からの“6ヶ月目の登録お願い”のメールも運用が開始されている。

## 分科会抄録

### 糖尿病性腎症の病期分類ならびに病態の解析

羽田 勝計

井関 邦敏

遠山 直志

本分科会では、臨床病態を反映する病期分類を目指して具体的な提言を行うことを目標としている。そのために、多施設共同による事前登録のコホート研究を進めている。特に臨床的に頻度が高く、CKD分類と糖尿病性腎症病期分類から病態・予後が十分理解されていない下記の症例について検討を行うこととする。

①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

②ステージ1、2で顕性腎症例の予後と合併症

これまでに、各施設での倫理審査が承認されつつあり、症例登録が順次進んでいる。現在、3施設より登録された約1200例に関して、上記の解析を行っている。登録時の症例の背景は平均の年齢60.0歳、HbA1c 7.3%、アルブミン尿 73.8mg/gCr、蛋白尿 1.6 g/gCr、血清クレアチニン 0.85 mg/dlであり、平均観察期間は3.6年であった。

現在、専門家との共同解析を行っており、その結果について発表・討論したい。

## 糖尿病性腎症の評価のためのバイオマーカー開発に関する研究

湯澤 由紀夫  
安部 秀斉  
篁 俊成

全体研究として、「既報の尿バイオマーカー候補群の選定と複数のマーカーを微量な尿サンプルで同時に測定可能なシステム開発」としての臨床研究プロトコールを作成し、臨床研究倫理委員会の承認を得た。既報の尿バイオマーカーは、CCN2, Collagen IV, AGT, MCP-1, L-FABPを最終候補として選定した。名古屋大学工学部の渡慶次学准教授が開発した流路型免疫分析チップを用いて、糖尿病性腎症尿中バイオマーカー開発用の分析プラットフォームを作成中で、名古屋大学の尿サンプルを用いた上記5種類のマーカーによるパネルモデルについては、来年1月の報告会までに完成予定である。このため、今回の報告会は個別研究の進捗状況を中心に報告する予定である。

金沢大学・篁先生：ヒト末梢血における時計遺伝子の発現レベルが加齢、空腹時血糖値、腹囲、飲酒レベル、 $\gamma$ -GTPレベルと有意に関連することを示した (Chronobiol Int. 2010; J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2010)。包括的発現遺伝子解析から同定した肝臓由来ホルモン「セレノプロテインP」がインスリン抵抗性の原因となることを示した (Cell Metabolism 2010)

徳島大学・安部先生：腎生検にて診断が確定した患者尿を用いた尿中エクソゾームタンパク群の解析から、糖尿病性腎症の病態を反映するマーカーを選定し、全尿中での検出法に関しても検討中である。

藤田保健衛生大学・湯沢：メタボローム解析により、糖尿病性腎症に特異的な11個の代謝物を発見し、現在尿中候補物質の検討を行っている。

平成23年度以降は、個別研究(ゲノム・トランスクリプトーム解析, 尿中エクソゾーム解析, 尿メタボローム解析)により網羅的に検索されたバイオマーカー群及び研究協力者の山本格教授のプロテオーム解析から有望なマーカーを100種類以内に選定し、最終的には10種類以下のマーカー群に絞り込む。

## 糖尿病性腎症に対する新規治療法の開発

### AGEs-DNA aptamer による糖尿病性腎症進展抑制の可能性

奥田 誠也

深水 圭

#### 1. 研究の目的

AGEs-aptamer の投与により，2 型糖尿病マウスを使用し，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

AGEs-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

AGEs-aptamer を SELEX 法により作成し浸透圧ポンプにて投与を行った．その結果，Ctrl-aptamer 投与群と比較し，AGE-aptamer は腎機能，糖尿病由来尿中アルブミン排泄を有意に改善した (BUN; 33.1+/-12.6 vs 27.5+/-1.7 mg/dl,  $p < 0.05$ , Cr; 0.15+/-0.061 vs 0.09+/-0.003 mg/dl,  $p < 0.01$ , UAE; 709+/-43 vs 234+/-21 mg/mgCr,  $p < 0.01$ )．糸球体硬化については，glomerular sclerosis index (GSI)にて評価したが，AGEs-aptamer は有意に GSI を改善した．皮質における Receptor for AGEs (RAGE) の発現は，DM マウスにてに増強していたが，AGEs-aptamer それらは抑制された．16 週の時点では，明らかな副作用の発現等は確認出来なかった．今後は，血清 AGE の測定，免疫染色等を行い，AGEs-aptamer によって AGE 蓄積が改善しているか，その他の蛋白，RNA 発現について検討予定である．



**平成 22 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、治療標準化、  
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 23 年 1 月 30 日（日曜日）

於 一橋記念講堂

平成 22 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 23 年 1 月 30 日 (日曜日)  
於 一橋記念講堂

10:20~10:30 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)

10:30~14:50 「進行性腎障害に関する調査研究」研究成果発表

10:30~10:45	疫学調査分科会	渡 辺 毅
10:45~11:15	レジストリー分科会	横 山 仁 田 口 尚
11:15~11:55	IgA 腎症分科会	
	富 野 康 日 己	川 村 哲 也 城 謙 輔
11:55~12:25	急性進行性腎炎分科会	山 縣 邦 弘 槇 野 博 史

12:25~13:10 食事

13:10~13:40	難治性ネフローゼ症候群分科会	今 井 圓 裕 齊 藤 喬 雄
13:40~14:10	多発性嚢胞腎分科会	堀 江 重 郎 奴 田 原 紀 久 雄
14:10~14:25	遺伝子解析分科会	成 田 一 衛 湯 澤 由 紀 夫
14:25~14:35	総括	松 尾 清 一

14:35~14:40 事務局連絡

14:40~14:50 休憩

14:50~15:25 「CKD の早期発見、予防、治療標準化、進展阻止に関する調査研究」研究成果発表

14:50~14:55	班長挨拶	今 井 圓 裕
14:55~15:05	生活習慣病の CKD 発症への危険因子の同定	四 方 賢 一
15:05~15:15	腎硬化症の発生率の調査とその予防対策	富 田 公 夫
15:15~15:25	薬剤性腎障害の調査結果	細 谷 龍 男

15:25~16:10 「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

15:25~15:30	班長挨拶	和 田 隆 志
15:30~15:40	糖尿病性腎症レジストリー	古 市 賢 吾
15:40~15:50	糖尿病性腎症の病期分類と病態解析	羽 田 勝 計
15:50~16:00	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
16:00~16:10	糖尿病性腎症の新規治療法の開発	奥 田 誠 也

**平成22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 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・免疫・内分泌代謝内科学 教授

草野 英二 自治医科大学内科学講座腎臓内科学部門 教授

羽田 勝計 旭川医科大学内科学講座病態代謝内科学分野 教授

鈴木 芳樹 新潟大学保健管理センター 教授

古家 大祐 金沢医科大学内分泌代謝制御学 教授

佐藤 博亮 福島県立医科大学医学部腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科学講座 准教授

湯沢由紀夫 藤田保健衛生大学医学部腎内科 教授

安部 秀斉 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  
准教授

奥田 誠也 久留米大学医学部内科学講座腎臓内科部門 教授

篁 俊成 金沢大学医薬保健研究域医学系恒常性制御学 准教授

**【研究協力者】**

横山 仁 金沢医科大学腎臓機能治療学 教授

古市 賢吾 金沢大学附属病院血液浄化療法部 准教授

岩野 正之 奈良県立医科大学第一内科学 講師

**【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、運用と拡充を図り、本邦の糖尿病性腎症の臨床的基盤を整備する。

**【背景・目的】** 糖尿病とその代表的な合併症である糖尿病性腎症の克服は国民の強い願いであり、厚生労働行政の喫緊の課題である。本研究では、慢性腎臓病（CKD）の克服すべき最重要疾患である糖尿病性腎症の早期腎症を含めたレジストリーを構築し、コホートが形成する。このようなコホート形成は、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とした。その際、尿検体も保存することとした。レジストリーに関しては、日本腎臓学会の腎臓病総合レジストリーの二次研究という形とした。検体収集に関しては、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】** 各施設での倫理委員会の承認を得ると共に、日本腎臓学会の倫理委員会でも承認を得た。腎臓学会のホームページで広く周知し、登録促進も行っている。平成22年12月、現在143例の登録が行われた。現在の登録症例の平均年齢は58歳であり、平均糖尿病歴は14年である。アルブミン尿30mg/gCr未満が36%、30-300mg/gCrが19%、300mg/gCr以上が45%であり、そのうち16%は蛋白尿が3.5g/gCr以上であった。また、腎機能別では90ml/min/1.73m<sup>2</sup>以上が13%、60-90ml/min/1.73m<sup>2</sup>が38%、30-60ml/min/1.73m<sup>2</sup>が28%、15-30ml/min/1.73m<sup>2</sup>が9%、15ml/min/1.73m<sup>2</sup>未満が12%であった。すでに半年目の経過観察のデータ登録が随時行われている。また、登録促進のために、定期的なニュースレターを発行すると共に、経過観察の症例登録施設に対しては個別にデータ登録のお願いをメールで知らせるシステムも稼働している。

**【考察】** レジストリーの登録が順次進められ、早期腎症から、腎機能および蛋白尿が進んだ例まで、幅広い登録が得られた。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充実を図る予定である。