

**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」**  
**糖尿病性腎症の病期分類ならびに病態の解析分科会**

**【分担研究責任者】**

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

**【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

鈴木 芳樹 新潟大学保健管理センター 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

**【研究協力者】**

横山 宏樹 自由が丘横山内科クリニック 院長

馬場園哲也 東京女子医科大学糖尿病センター 講師

原 茂子 虎ノ門病院腎センター

守屋 達美 北里大学病院内分泌代謝内科 准教授

荒木 信一 滋賀医科大学医学部附属病院腎臓内科 助教

井関 邦敏 琉球大学医学部附属病院血液浄化療法部 准教授

中村 裕之 金沢大学医薬保健研究域医学系環境生態医学・公衆衛生学 教授

二宮 利治 九州大学病院 腎・高血圧・脳血管内科 臨床 助教

**【課題】 糖尿病性腎症の病期分類ならびに病態の解析に関する研究**

**【最終目標】** 臨床病態を反映する病期分類を目指して 基礎的データを検討・提供し具体的な提言を行うことを目標としている。

**【背景・目的】** 本分科会では、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

**【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、本邦における糖尿病性腎症の全体像をとらえる事とした。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、糸球体濾過量（GFR）の経時的な進展、死亡率および心血管イベントが重要と考え、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研究とし、解析を行うこととした。

**【結果】** 各施設での倫理審査の上、症例登録を進めている。現在、3施設より登録された1203例に関して、上記の解析を行った。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1.6g/gCr、血清クレアチニン0.85mg/dlであり、平均観察期間は3.6年であった。

腎機能・蛋白尿に従い層別化して、今後、観察開始時点でのeGFR $\geq$ 60ml/min/1.73m<sup>2</sup>、尿中アルブミン定量 $<$ 30mg/gCrを基準群として腎予後・心血管イベント・総死亡について検討することとした。対象患者のうち基準群は533例と約半数であった。今回注目する各群の内訳は、腎機能低下（eGFR $<$ 60）で正常アルブミン尿群、および微量アルブミン尿群はそれぞれ203例および118例であった。一方、顕性蛋白尿で、eGFR 60~90の群、およびeGFR $>$ 90の群はそれぞれ10例および4例であった。観察期間中に認めた心血管イベントは15例、総死亡数は8例と少なかった。

**【考察】** 正常腎機能を基準群として、腎機能・蛋白尿に従い層別化した。今後、症例の蓄積に伴いハザード比を算出し、より詳細な検討を行う予定である。

**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」**  
**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**

**【分担研究者】**

湯澤由紀夫 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  
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】**

山本 格 新潟大学大学院医歯学総合研究科附属腎研究施設構造病理学分野 教授  
森 潔 京都大学大学院医学研究科内科学講座内分泌代謝内科 特定准教授

本研究では、糖尿病性腎症に関する「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。平成22年度は、「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。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用い、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を作成中である。最終的には、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、既報のマーカー及び個別研究を中心に網羅的に検索されている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。

現在進行中の個別研究は、以下のとおりである。

金沢大学・篁俊成先生：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・安部秀斉先生：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・湯澤由紀夫：糖尿病性腎症患者の尿サンプルを用いた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た。さらにこの中の8代謝物がeGFR とよく相関し、1代謝物は腎機能の低下とともに減少する新しいタイプのマーカーである。複数を組み合わせた腎予後推定パネル作成を目指している。

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。

**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」**  
**糖尿病性腎症に対する新規治療法の開発分科会**

**【分担研究者】**

古家 大祐 金沢医科大学内分泌代謝制御学 教授  
和田 隆志 金沢大学医薬保健研究域医学系血液情報制御学 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

**【研究協力者】**

四方 賢一 岡山大学病院新医療研究開発センター 教授  
深水 圭 久留米大学医学部内科学講座腎臓内科部門 准教授  
原 章規 金沢大学附属病院救急部 特任助教

本研究では、4種類の異なる新規糖尿病性腎症治療薬の効果や、今後の臨床応用の可能性について検討している。

**カロリー制限模倣薬レスベラトロールの糖尿病性腎症に対する効果**

**古家 大祐**

糖尿病性腎症の新規治療法の開発に関して、カロリー制限模倣薬レスベラトロールの糖尿病性腎症に対する効果を、2型糖尿病モデルマウスにおいて検討した。8週間のレスベラトロール投与によって、酸化ストレスの減弱と腎障害の改善がみられ、その分子機構がMn-SOD活性の維持を介することが明らかとなった。レスベラトロールによって、腎臓においてはカロリー制限模倣によってみられるAMPK-SIRT1活性化がみられず、組織特異的な作用があることも明らかとなった。今後、カロリー制限模倣としての新たな治療手段として、「たんぱく質制限」と「アミノ酸バランス」の腎保護効果を検討していく。

**糖尿病性腎症に対する新規治療薬としてのGLP-1受容体作動薬の有効性の検討**

**四方 賢一**

糖尿病性腎症に対する新規治療薬を開発する目的で、1型糖尿病モデルラットにGLP-1受容体アゴニストExendin-4を投与して、その腎保護効果を検討した。Exendin-4は糖尿病ラットにおけるアルブミン尿の増加、糸球体肥大、メサンギウム領域の増大、糸球体内マクロファージの浸潤、ICAM-1、IV型コラーゲン発現を有意に抑制した。さらに、exendin-4は、Nox-4の糸球体内発現、8-OHdGの糸球体内発現と尿中排泄を有意に減少させるとともに、NF-kBの活性を有意に抑制した。in vitroの検討では、培養マクロファージ（THP-1細胞）と、培養ヒト糸球体内皮細胞にGLP-1受容体の発現を確認した。Exendin-4は、高血糖刺激によるTHP-1細胞からのTNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ の産生を有意に抑制した。また、exendin-4は、TNF- $\alpha$ 刺激による培養ヒト糸球体内皮細胞のICAM-1の発現を有意に抑制した。これらのexendin-4の効果は、GLP-1受容体拮抗剤の添加により消失した。Exendin-4は、糖尿病ラットにおいて、血糖降下作用とは独立して、抗炎症作用を介した腎保護効果を示した。これらの結果より、GLP-1受容体作動薬の糖尿病性腎症に対する有用性が強く示唆される。

## 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

和田 隆志・原 章規

臓器線維化と密接に関連する骨髄由来細胞，CD45/type I collagen (COL1) 二重陽性細胞はケモカイン・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CD45/COL1二重陽性細胞の制御による糖尿病性腎症の治療の可能性を検討した。

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。ヒト末梢血より分離・培養したCD45/COL1二重陽性細胞を高糖培養した結果，I型コラーゲンおよびTGF- $\beta$ 1のmRNA発現が濃度および時間依存性に亢進した。高糖下のCD45/COL1二重陽性細胞にはCCR2が発現することが確認された。高糖下のMCP-1刺激により，I型コラーゲンおよびTGF- $\beta$ 1のmRNA発現はさらに亢進した。CCR2阻害薬を添加した結果，I型コラーゲンおよびTGF- $\beta$ 1のmRNA発現はいずれも低下した。以上より，骨髄由来細胞の制御を介した糖尿病性腎症に対するCCR2阻害薬の有効性が示唆された。現在は同薬剤の臨床試験への応用を検討している。

## 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

Advanced glycation end products (AGEs) の蓄積や生物化学的反応が糖尿病性腎症の発症、進展に重要な働きをしていることが報告されており、AGEと特異的に、かつ強力的に結合するAGEs-DNA aptamerを糖尿病モデル動物に投与して、糖尿病性腎症への有効性を検討した。2型糖尿病モデルKK-Ay/Taマウスを腎障害（結節性病変）、尿中アルブミンが出現すると思われる16週令まで観察した。8週令のマウスにControl-aptamer、AGE-aptamerを浸透圧ポンプにて持続的に投与し、16週まで観察しsacrificeした。尿中アルブミン排泄、糸球体障害に対するAGE-aptamerの効果を検討した。AGE-aptamerの投与により、KK-Ay/Taマウスにおける尿中アルブミン排泄、腎機能障害は有意に改善した。さらに、PAS染色、マッソントリクローム染色における評価では、糖尿病由来メサンギウム基質の増加、糸球体肥大がAGE-aptamer投与により完全に抑制された。以上より、AGEs aptamerは糖尿病性腎症新規治療薬として有用である可能性があり、今後はヒトへの応用について検討していく予定である。

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 23 年度 第 1 回班会議

プログラム

日時：平成 23 年 5 月 8 日（日）14：00～16：00  
場所：八重洲富士屋ホテル 3 階 赤松の間

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 23 年度 第 1 回班会議 プログラム  
平成 23 年 5 月 8 日 (日)

1. 挨拶 14 : 00～14 : 05  
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の現状報告と今後 14 : 05～14 : 15  
清水 美保
  
  - II. 「糖尿病性腎症の病期分類ならびに病態の解析」分科会 活動予定と報告 14 : 15～15 : 35  
羽田 勝計  
古市 賢吾
  
  - 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 15 : 35～15 : 45  
湯澤 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 15 : 45～15 : 55  
奥田 誠也
  
3. 事務連絡  
今後の予定 15 : 55～16 : 00

## 尿検体収集を伴った糖尿病性腎症レジストリーの運用

全体研究として、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糖尿病性腎症レジストリーを平成21年度より運営している。非腎生検例も含め、早期腎症から進行した腎症までを対象とし、本邦の糖尿病性腎症の全体像を表すデータ基盤を作成する事を目標としている。プロトコルを日本腎臓学会のホームページに掲載し、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いる。

平成23年4月末現在で、295例が登録された。登録時の年齢は平均66.1歳（36-93歳）、糖尿病歴は平均14.5年（0-50年）であった。血清クレアチニン値は平均1.35 mg/dl（0.38-7.46）、血清総蛋白値は平均6.9g/dl（4.3-8.9）、血清アルブミン値は平均3.9g/dl（1.4-6.1）、血清総コレステロール値は平均173.2mg/dl（65-370）、HbA1c値は平均6.8%（4.2-12.6）であった。蛋白尿に関しては、正常アルブミン尿が35.5%、微量アルブミン尿が24.9%、顕性蛋白尿が39.6%であり、ネフローゼ症候群は14.3%であった。このうち13例が腎生検されており、162例で尿検体の収集が行われている。

経時的なデータの登録も順次進んでおり、6ヶ月目として62例、12ヶ月目として11例の登録を得ている。事務局から毎月登録の進捗状況をNews letterで発信していることに加え、“追跡データの登録お願い”のメールも運用されている。

本研究で収集されたデータ及び検体を用いて、病期分類の分科会およびバイオマーカーの分科会で得られた成果の検証を行う予定である。



糖尿病性腎症の病期分類ならびに病態の解析

旭川医科大学	羽田 勝計
岡山大学	槇野 博史
自治医科大学	草野 英二
新潟大学	鈴木 芳樹
福島県立医科大学	佐藤 博亮

本年度は、1) 最終目標である、病期分類の改訂にむけた基礎的データを検討すること、2) 簡便で病態・予後が分か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する。そのために、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、JDNCs）
  - ②長期観察されたコホート研究の解析（事前登録前向き研究）
  - ③文献的解析（メタ解析）
  - ④腎生検標本を含めた解析
- を進め、具体的成果を得る。

現在、①全国規模の糖尿病性腎症レジストリー（前向き研究）には、295 例の登録が行われており、順次登録数が増加している。②長期観察されたコホート研究の解析（事前登録前向き研究）では、7 施設より、2904 例の解析可能な症例データを得た。③文献的解析（メタ解析）に関しては、6520 本の論文より、解析可能な論文の選定を進め、メタ解析を進めている。また、④226 例の腎生検標本と臨床データを収集し、臨床病理学的な検討を進めている。

提言にむけて、現在の病期分類の問題点を明らかにする必要がある。その問題点に対して、現在までに収集・解析したデータより検討を行い、提言を作成する。本年度中には、その提言とともに、本邦の病態をより反映し、国際的にも整合性のある病期分類案を提示する事を目標とする。

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

藤田保健衛生大学	湯沢由紀夫
徳島大学	安部秀斉
金沢大学	篁俊成

平成23年度全体研究

「既報の尿バイオマーカー群による複数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パネル化モデルの作成、新規尿バイオマーカー候補の絞り込み」

1：名古屋大学糖尿病尿サンプル200名（境界型・1期～4期）の既報の尿バイオマーカー（CCN2, Collagen IV, AGT, MCP-1, L-FABP）測定：96穴ELISAシステム

2：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た、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（CCN2, Collagen IV, AGT, MCP-1, L-FABP）のデータと1のデータの比較検討

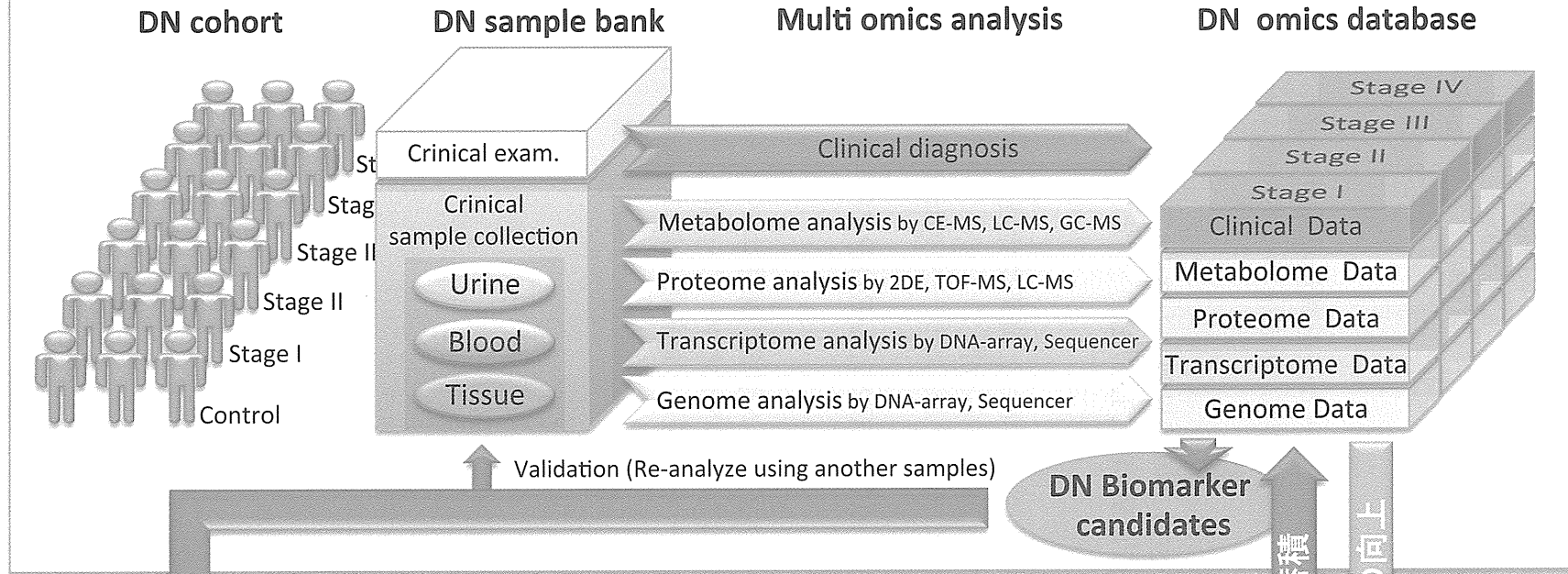
3：200症例のCCN2, Collagen IV, AGT, MCP-1, L-FABPのデータを用いたパネルモデルの作成

4：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山本格教授のプロテオーム解析から有望な尿マーカーを選定し、最終的には10種類以下のマーカー候補に絞り込む。

抗体作成候補物質の絞り込み

全体の流れは、別図参照

# Develop the new diagnostic biomarkers for DN



# Develop the new diagnosis tools for DN

## New Diagnostic Biomarkers for DN

[Targets]	[Methods]
Metabolites	High-performance CE-MS
Peptides, Proteins	ELISA based $\mu$ TAS chip
mRNA, miRNA	DNA microarray
Genome DNA	
	Next Generation DNA Sequencer

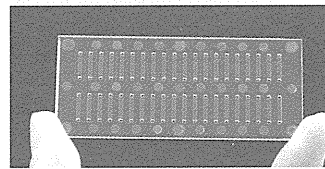


図1 免疫分析チップ

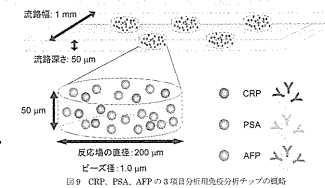
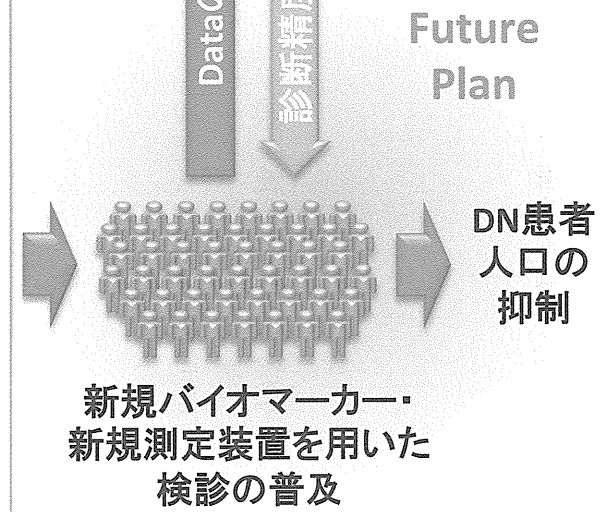


図2 CRP、PSA、AFPの3項目分析用免疫分析チップの概略



## 糖尿病性腎症に対する新規治療法の開発

久留米大学 奥田 誠也  
金沢医科大学 古家 大祐  
金沢大学 和田 隆志

糖尿病性腎症新規治療薬の開発研究として、ミトコンドリア機能改善薬、ケモカイン受容体(CCR2)阻害薬、メタロチオネイン制御薬、AGEs-DNA aptamer の4研究が進行中であり、それぞれ有用性を検討している。今年度の研究の目的、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。

### 糖尿病腎症に対するミトコンドリア制御をターゲットとした治療法の確立 (金沢医科大学 古家大祐)

#### 1. 研究の目的

代謝異常である糖尿病あるいは加齢による虚血応答の破綻が、ミトコンドリア機能不全に起因している可能性が示唆されてきた。そこで、本研究では、ミトコンドリア制御手段とし mTOR 依存性にオートファジーを誘発する小分子化合物を用い、糖尿病腎症においてミトコンドリア制御が可能か、また腎障害が改善されるかを検討する。さらに、腎抽出蛋白のプロテオーム解析を行い、オートファジーに関わる標的分子の同定を目指す。

#### 2. 期待される成果

本研究成果によって、既存の治療薬の新たな作用の解明と糖尿病腎症の克服に繋がる。さらに、オートファジーに関わる新たな標的分子は新規治療薬の開発に繋がる。

#### 3. 進捗状況

既に、加齢および高カロリー食によって48時間絶食後のオートファジー系が破綻していることを見出している。今後はその異常が糖尿病状態においても生じていることを確認する。

### 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, CD45/type 1 collagen (COL1) 二重陽性細胞はケモカイン・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 CD45/COL1 二重陽性細胞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展抑制につながる。

### 3. 進捗状況

これまでのマウス1型糖尿病性腎症モデルおよびヒトCD45/COL1二重陽性細胞を用いた検討の結果、CD45/COL1二重陽性細胞の制御を介した糖尿病性腎症に対するCCR2阻害薬の有効性が示唆された。本年度は、2型糖尿病モデルマウス(db/db)におけるCCR2阻害薬の腎機能、蛋白尿および腎組織所見に対する有効性を検討する。腎機能として糸球体濾過量を評価し、蛋白尿は尿中アルブミン排泄量で評価する。腎病理学的には糸球体硬化・間質線維化の半定量的評価に加えて、CD45/COL1二重陽性細胞およびマクロファージ数を検討する。

#### 糖尿病性腎症におけるメタロチオネインの発現の検討 (岡山大学 四方賢一)

##### 1. 研究の目的

メタロチオネインは、1957年にMargoshesとValleeによってウマの腎臓からカドミウムを結合するタンパク質として発見された、金属結合性のタンパク質である。分子中に最大7-12個の重金属イオンを結合できることから、必須微量元素の恒常性維持あるいは重金属元素の解毒の役割を果たしていると考えられている。また、抗酸化性タンパク質としても注目されている。メタロチオネイン-Iから-IVまでの4種のアイソフォームが存在し、メタロチオネイン-Iおよびメタロチオネイン-IIはほとんどの臓器で発現しているが、特に肝臓、腎臓、小腸および膵臓で多く発現している。現在までに、糖尿病性腎症におけるメタロチオネインの発現パターンや詳細な局在は未だ報告がなく、これらを明らかにすることを目的とする。

##### 2. 期待される成果

糖尿病状態で腎臓組織は強い酸化ストレスにさらされるが、抗酸化作用をもつメタロチオネインの発現を明らかにすることにより、糖尿病性腎症における生体防御機構を解明し、酸化ストレスに対する新しい治療法を開発する。

##### 3. 進捗状況

SDラットにストレプトゾトシンを投与し、1週、2週、8週の時点で腎臓を摘出し、免疫組織化学にてメタロチオネインの発現変化を検討している。また、内皮細胞、ポドサイトや尿細管上皮細胞などに対する抗体と二重染色を行うことで、腎臓における局在を明らかにする。

#### 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とその受容体であるRAGEの発現調節は糖尿病性腎症の発症進展に重要であるが、現在までいくつかAGE阻害剤の報告はあるものの、臨床応用されるまでには至っていない。今回我々はAGEs-DNA aptamerの投与が新規糖尿病性腎症治療薬になりうるかを目的として検討している。

##### 2. 期待される成果

AGEs-DNA aptamerを投与することにより、AGEs蓄積の減少とともに糖尿病性腎症由来尿中アルブミン排泄、糸球体硬化が改善すれば、新規糖尿病性腎症治療薬として臨床応用出来る可能性がある。

### 3. 進捗状況

2型糖尿病マウスに対する AGEs-DNA aptamer の投与は、糸球体における AGE 蓄積の軽減とともに、尿中アルブミン排泄、糸球体硬化を有意に改善させることが示された。本年度は、AGEs-DNA aptamer の AGE 形成抑制・除去に働く機序・詳細なメカニズムを、メサンギウム細胞を用いて *in vitro* にて解明していく。今後の目標としては、ヒトへの臨床応用となる。今回の結果から、AGEs-DNA aptamer の投与は、糖尿病性腎症の発症進展を改善しうる可能性が期待される。Aptamer は安価に大量に作製できるため、経済的にも有用である。Aptamer のヒトへの投与は、他の疾患にてすでに応用されているが、特に重篤な副作用もなく、AGEs-DNA aptamer も安全に使用できる可能性がある。

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  
「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 23 年度 第 1 回分科会会議

プログラム

日時：平成 23 年 5 月 9 日（月）14：00～16：00  
場所：品川イーストワンタワー 小会議室Ⅲ

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 23 年度 第 1 回分科会会議 プログラム  
平成 23 年 5 月 9 日 (月)

1. 挨拶  
14 : 00～14 : 05  
研究代表者 和田 隆志  
14 : 05～14 : 15  
分科会長 羽田 勝計
2. 討議
  - I. 本年度の活動予定  
14 : 15～15 : 15
  - II. 討議  
15 : 15～
3. 事務連絡



糖尿病性腎症の病期分類ならびに病態の解析

旭川医科大学	羽田 勝計
岡山大学	榎野 博史
自治医科大学	草野 英二
新潟大学	鈴木 芳樹
福島県立医科大学	佐藤 博亮

本年度は、1) 最終目標である、病期分類の改訂にむけた基礎的データを検討すること、2) 簡便で病態・予後が分か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する。そのために、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、JDNCs）
  - ②長期観察されたコホート研究の解析（事前登録前向き研究）
  - ③文献的解析（メタ解析）
  - ④腎生検標本を含めた解析
- を進め、具体的成果を得る。

現在、①全国規模の糖尿病性腎症レジストリー（前向き研究）には、295 例の登録が行われており、順次登録数が増加している。②長期観察されたコホート研究の解析（事前登録前向き研究）では、7 施設より、2904 例の解析可能な症例データを得た。③文献的解析（メタ解析）に関しては、6520 本の論文より、解析可能な論文の選定を進め、メタ解析を進めている。また、④226 例の腎生検標本と臨床データを収集し、臨床病理学的な検討を進めている。

提言にむけて、現在の病期分類の問題点を明らかにする必要がある。その問題点に対して、現在までに収集・解析したデータより検討を行い、提言を作成する。本年度中には、その提言とともに、本邦の病態をより反映し、国際的にも整合性のある病期分類案を提示する事を目標とする。

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  
「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 23 年度 第 2 回分科会会議

プログラム

日時：平成 23 年 8 月 19 日（金）15:30～17:00  
場所：日内会館 4 階 C 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 23 年度 第 2 回分科会会議 プログラム  
平成 23 年 8 月 19 日 (金)

1. 挨拶

15 : 30～15 : 35

研究代表者 和田 隆志

15 : 35～15 : 45

分科会長 羽田 勝計

2. 討議

I. 本年度の活動予定

15:45～16 : 30

II. 討議

16 : 30～

3. 事務連絡

糖尿病性腎症の病期分類ならびに病態の解析

旭川医科大学	羽田 勝計
岡山大学	槇野 博史
自治医科大学	草野 英二
新潟大学	鈴木 芳樹
福島県立医科大学	佐藤 博亮

本年度は、1) 最終目標である、病期分類の改訂にむけた基礎的データを検討すること、2) 簡便で病態・予後が分か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する。そのために、

- ①全国規模の糖尿病性腎症レジストリー（前向き研究、JDNCS）
  - ②長期観察されたコホート研究の解析（事前登録前向き研究）
  - ③文献的解析（メタ解析）
  - ④腎生検標本を含めた解析
- を進め、提言案をまとめる。

現在、①全国規模の糖尿病性腎症レジストリー（前向き研究）には、321例の登録が行われている。さらなる登録数増加を促進させる。②長期観察されたコホート研究の解析（事前登録前向き研究）では、9施設より、3299例の解析可能な症例データを得た。③文献的解析（メタ解析）に関しては、のべ6546の論文より、解析可能な32の論文の選定を進め、メタ解析を行った。また、④226例の腎生検標本と臨床データを収集し、臨床病理学的な検討を進めている。

現在の病期分類の問題点を明らかにし、その問題点に対して、現在までに収集・解析したデータより検討をおこなった。病態をより反映し、国際的にも整合性のある病期分類作成にむけて、提言案を作成する。