

第2章 バイオマーカー

2-1 腎臓疾患治療におけるバイオマーカーの現状

2012年度のCKDの将来動向調査にて実施したアンケート結果から、CKDの早期診断につながるバイオマーカーや疾患活動性の指標となるバイオマーカーの開発が重要であることを報告した。そこで本節では、CKDにおけるバイオマーカー開発研究の将来動向に焦点を当て、現在の課題を明確にして、今後の進むべき方向性を明らかにすべく、以下の3つの項目について調査を実施した。

- 1) 既存および新規バイオマーカー
- 2) 画像診断
- 3) バイオマーカーの保険適用取得

1) 既存および新規バイオマーカー

現在、腎臓疾患領域で簡便に測定できるバイオマーカーとして、蛋白尿や血清クレアチニンが用いられている。また、糖尿病患者において早期腎症の発見に有用であるとして、微量アルブミン尿の測定が保険適用されている。しかし、これらのバイオマーカーは腎臓疾患の活動性や予後を精度よく予測するまでには至っていない。蛋白尿が認められるCKD患者でも一向に病態の進行が見られなかったり、急激に病態が進行する例があるなど、その有用性については見解が分かれている。

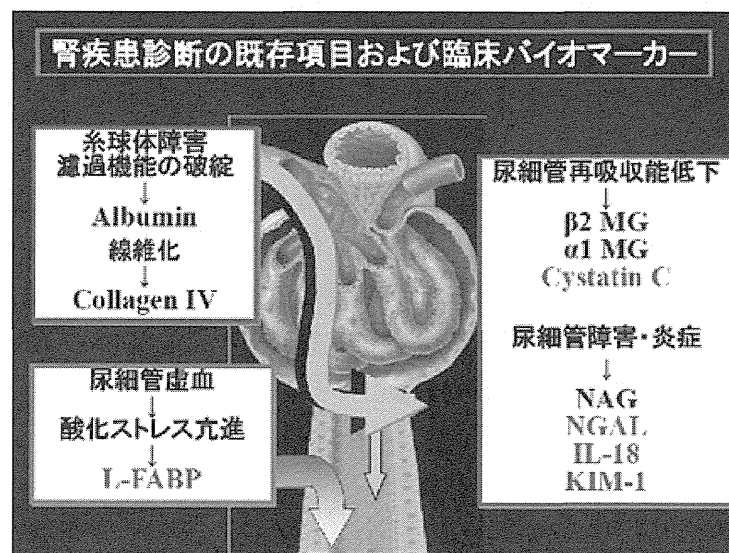
新薬の治験を実施する場合、FDAや日本の規制当局（厚生労働省、PMDA）は、新規腎臓疾患治療薬承認の条件として、生命予後の改善を示すために、血清クレアチニンの2倍化、末期腎不全への進行、および死亡等の複合エンドポイントを指標として腎予後の改善効果を示すことを要求している。このような条件をクリアするには、長期間かつ大規模な試験が必要となり、一層治療薬の開発が難しくなることから、腎臓の病態進行を真に反映する新規バイオマーカーの開発が切望されている。

近年着目されている尿中のバイオマーカーとしては、図表2-1-1に示すようにL-FABP、Cystatin C、NGAL、IL-18、KIM-1等が挙げられている。いずれも尿細管の機能異常ないしは障害のマーカーであり、AKIに関する研究が多く、急性期腎臓疾患のマーカーとして知られている。これらのうち、L-FABPは2011年に国内の保険適用を取得しており、今後のエビデンスの蓄積が期待される。また、新規あるいは既存の複数のバイオマーカーを組み合わせてパネル化し、複合的に得られる情報から腎臓疾患の診断や予後予測の精度を向上させる試みも行われている。尿中バイオマーカーのパネル化については、有用とする研究結果も出てきているが、精度が格段に向上するところまでは至っていないようである。

近年、診断薬を指標に、適切な薬物を適切な患者さんに投与する個別化医療が、がん治療などにおいて進められている。遺伝子情報を活用して特定の薬物で効果のある患者層を選別し、各々の遺伝子変異に適合する薬物が選択され投与されている。一方、腎臓疾患は、先天的な要因よりも後天的な環境因子による影響が大きいと一般に考えられており、腎臓

疾患における個別化医療実現のハードルは高い。

図表 2-1-1 臨床バイオマーカー



出典：聖マリアンナ医科大学 菅谷 健 先生 勉強会資料

2) 画像診断

主に腎炎などを原因とする腎臓疾患では、確定診断のために腎生検が実施される。しかし、腎生検は侵襲的な検査という点で安全性面でのリスクがあり、同一患者への複数回の施行も難しいため、確定診断後の病態推移の検査には向かない。また、多発性嚢胞腎や片腎の患者など、腎生検を行えない患者も少なからず存在している。昨年度の調査では、腎生検の安全上の懸念を指摘する意見が多く、腎生検を代替する非侵襲的な診断指標の確立を望む意見も多かった。画像診断技術は非侵襲的で短期間に複数回の施行も可能であり、病態の進行に関する情報を入手することが可能となれば、腎臓疾患治療における意義も大きいと考えられる。

画像診断の例として以下の研究が進められている¹⁾。

- functional MRI :

主に腎臓の低酸素状態や線維化に関する情報や、腎臓の状態に関する情報

- 3DCT :

3次元画像化による腎血管病変部の立体表示などのイメージング

- 腎血流ドプラ :

超音波ドプラ法による腎血流の定性的評価、病変部の観察

- 核医学検査 :

放射性同位元素を用いて腎腫瘍、腎梗塞、腎嚢胞など腎臓の状態を観察

¹⁾ 腎臓 Vol.36 No.1 2013 「最近の腎尿路画像検査」

3) バイオマーカーの保険適用取得

慢性腎臓病の治療水準を向上させるため、疾患の活動性を反映するバイオマーカー、そして透析導入など腎臓疾患の予後を精度よく予測できるバイオマーカーが求められている。このようなバイオマーカーが確立されることで、病態把握と治療効果の定量化が可能となり、治療への取り組みが充実し、新薬開発への促進力となるとともに、CKD 概念の一層の普及、浸透が図られるという正のサイクルが回ると考えられる。しかし、実際に臨床現場において使用されるバイオマーカーを開発し、保険適用を取得するには、新薬の開発と同様に臨床におけるエビデンスを示すことが必要となる。昨年度のアナケートでも、バイオマーカーの測定費用の公的負担や国からの研究費助成など経済的なサポートを望む声が多く、様々な解決すべき課題が残されている。

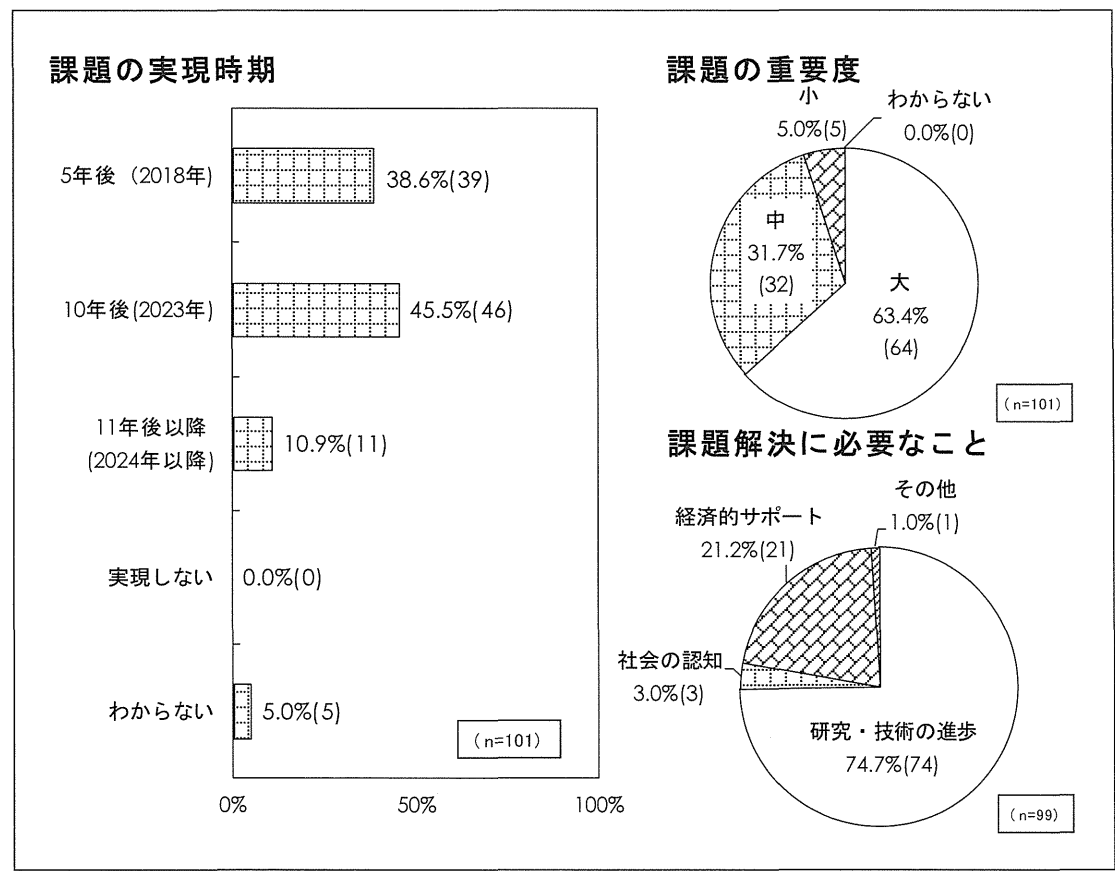
2-2 バイオマーカーに関するアンケート結果

【課題1-1】CKDの疾患活動性を反映する新規バイオマーカーが開発され、臨床試験のサロゲートマーカーとして治療薬開発にも活用される

【集計結果概要】

本課題は新規バイオマーカーの開発とその治療薬開発への活用について問うものであり、課題の実現時期は、「5年後：38.6%」と「10年後：45.5%」の回答を合わせると84.1%と近い将来の実現が期待されており、「実現しない」との回答は0%であった。重要度を「大」とする回答は63.4%、「中」の回答は31.7%であり、重要であるとの回答が大半を占めた。課題解決に必要なこととして、「研究・技術の進歩」とした回答が74.7%と高かったが、「経済的サポート」の回答も21.2%と他の課題に比較して多く、研究の支援が求められている。

図表 2-2-1 【課題1-1】集計結果



【自由記述（回答の理由、自由意見）】

<新規バイオマーカーの開発を期待する>

- ・ 現在、腎機能や腎臓障害度を類推する適切なマーカーはないため、新規バイオマーカーの開発は、慢性腎臓病の早期発見、疾患活動性の評価、適切な加療法の決定などにとっても重要だと考えられる
- ・ IgA 腎症の患者さんの生命予後が透析後も極めて良好であることを考えると、全身血管合併症のない腎臓病では、あまり死亡リスクの絶対値は上がらないと思われる。FDA も厚生労働省も生命予後を変えるデータを示さないと新薬を承認しない方針で、これだと 10 年後でも新薬は出て来ないと思われる。透析導入時期を予見できる、腎機能悪化速度の新規マーカーが必要である
- ・ クレアチニン（シスタチン C）と蛋白尿（アルブミン尿）のみで、CKD を評価するのには限界を感じている
- ・ CKD でも一定期間進行しない方、また進行しない期間があることをしばしば経験する。尿蛋白や尿中アルブミンのみでは不十分な事は明らかで、なんらかのマーカーが必要である

<課題が大きい>

- ・ 真のサロゲートマーカーになるには、現状のアルブミンと同じだけの年月をもってフォローしなければならない。よってマーカー候補はすぐに見つかっても、確立した地位を占めるには数十年かかる
- ・ CKD のバイオマーカーはいまだに GFR 指標である sCr、cystatin-c、そしてアルブミン尿に勝るものが見つかっていない。AKI については様々なバイオマーカーが報告されているが、その有効性は十分に検証されていない。また保険採用された L-FABP は多くの施設で外注検査とされており、迅速な臨床への feedback は困難である
- ・ CKD の多様性に対応ができるかが問題
- ・ 高額な検査費用がかかるバイオマーカーがどんどん増えても、その効果よりも医療費の増加の問題の方が大きいのではないか
- ・ 大規模なコホート研究、介入研究に対する費用の捻出が重要

【考察・まとめ】

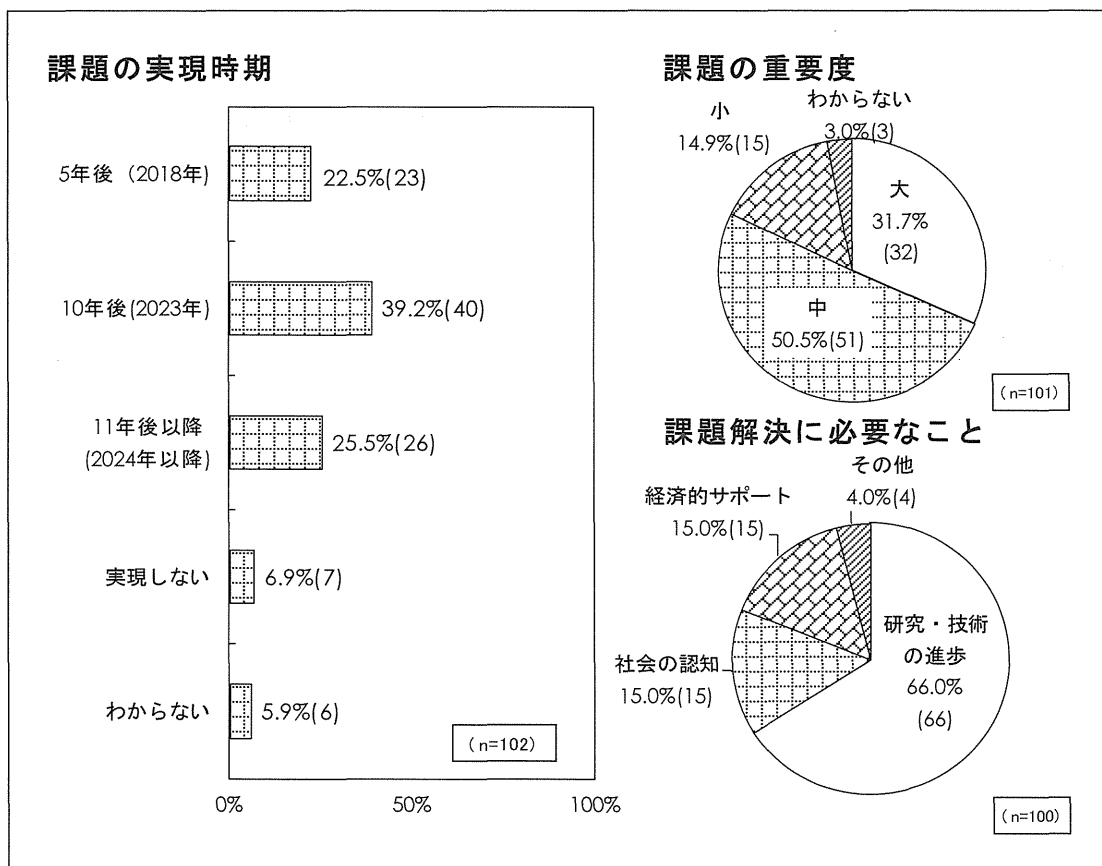
疾患活動性を真に反映するバイオマーカー開発の重要性が、非常に高いと認識されている。新規バイオマーカーの基礎研究、および開発のための経済的なサポートを求める意見も多かった。その実用化については、5 年後あるいは 10 年後を見込んでいる回答が多い。このことは、現在有用性が報告されている新規バイオマーカーが、そのまま実用化されることを期待していると推察される。疾患の予後を予測できるようなバイオマーカーとして確立するには、イベントスタディが必要であり、相当な年月が必要と考えられる。しかし、予後予測可能なバイオマーカーが確立されれば、治験期間も短くなり、創薬研究が格段に進展することが期待される。

【課題 1－2】 遺伝子解析の進展により、遺伝子検査が疾患の診断や治療方針のバイオマーカーとして実用化する

【集計結果概要】

本課題は遺伝子検査の実用化について問うものであり、課題の実現時期については、「5年後」が22.5%、「10年後」が39.2%の回答であった。一方、重要度を「大」とする回答は31.7%であり、遺伝子情報を用いた診断や治療が重要との認識はあまり高くなかった。課題解決に必要なこととして、「研究・技術の進歩」とした回答が66%と高かった。また「社会の認知」が15%あり、遺伝情報の取扱いに関して社会的なコンセンサス（国民の理解）が十分には得られていないと捉えられていることが伺われた。

図表 2－2－2 【課題 1－2】 集計結果



【自由記述（回答の理由、自由意見）】

＜遺伝子解析による研究を推進すべき＞

- ・ 遺伝子解析が比較的簡単に調べられる世の中となった昨今、これを腎臓病学の中に取り入れていくことはとても重要かつ有意義だと思われる
- ・ アフリカ系アメリカ人における APOL-1 のように、日本人における腎臓疾患発症に関する遺伝的リスクに関する評価が望まれる

- PKD や Alport 症候群、家族性の FSGS など様々な遺伝性疾患が腎領域に含まれる。また透析家族歴、糖尿病性腎症の家族歴などより、疾患感受性遺伝子の存在は確実である。しかし、本分野の学術成果は不十分であり、臨床への応用はなされていない。海外の GWAS 研究で見出された SNP は日本人において検証されていない。このため本分野でも迅速な対策が必要である。SNP などの遺伝子変異は生涯変化しないことから、あらかじめ自身の CKD リスクを知り、生活習慣病の予防などに取り組むことが重要である。また、薬剤性腎障害にかかわる遺伝子型に関する研究も促進すべきである
- 東北メディカルメガバンク事業のような健常人コホートを正常コントロールパネル（日本人の標準ゲノム）を用いて、正しい診断に基づく疾患ゲノムコホートと適切な介入研究が重要である。今までのような外国人のデータを参照するようなことでは日本の医療は TPP 時代に守れないので、バンキング事業のような地道な事業にきちんと予算措置をするべきで、日本の財産とする認識が必要である

<遺伝子診断は課題が多い>

- 最近では遺伝子の各々の変異などの先天的要因が生活習慣病、CKD などの後天性疾患におよぼす影響は小さいと考えられている
- 遺伝的腎臓疾患の大半は幼少期までに発症する。成人発症型の遺伝性腎臓疾患は、環境要因の影響を強く受けており、遺伝情報が臨床判断上有用となる症例は少ないと予想される
- 多発性嚢胞腎以外に透析患者さんの家族内集積は少なく、腎臓病には食事や（未同定の）感染症の影響が大きいと思われる
- 腎臓疾患の場合、進行もゆっくりであり、環境要因が相対的に大きい
- 治療抵抗性の鑑別など非常に重要な課題であるが、患者サンプルの確保、解析のための莫大な費用が問題と思う
- 遺伝子診断できても、それをどう活用するか、また遺伝子診断に対する国民の理解がどこまで行えるか

【考察・まとめ】

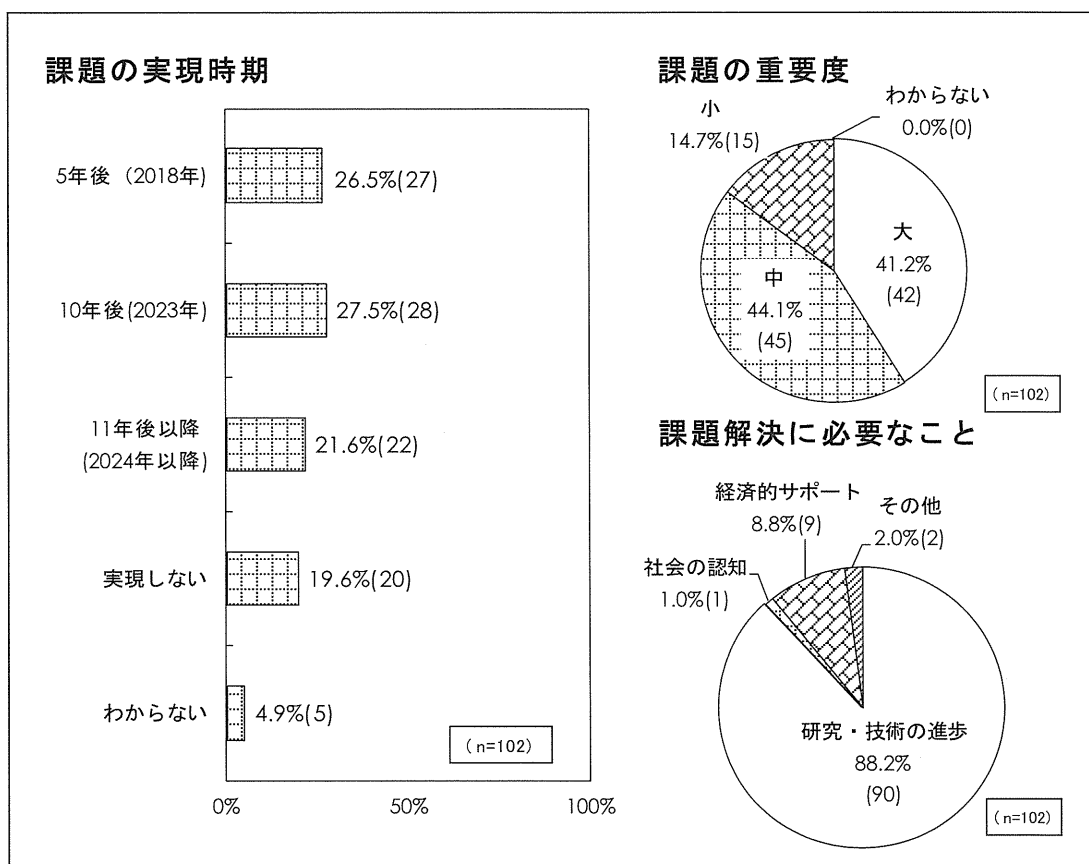
本課題では、腎臓疾患治療における遺伝子解析結果の治療への応用、実用化について意見を収集した。その結果、遺伝子解析研究から新しい治療法や治療標的の発見研究につながるの期待が大きいのは、一部の腎臓疾患に限られると考えられていることが推察された。その理由として、CKD は糖尿病、高血圧、肥満など生活習慣病が原因となっている疾患が多く、遺伝子変異など先天的な異常よりも、環境因子による影響が大きいとの考えがある。しかしながら、十分かつ適切な研究が行われているとは言えず、議論すべきデータも少ないことから、今後新たな進展を期待する意見も多い。網羅的な大規模研究を行うための研究費用のサポートが不足しているとの意見もみられた。

【課題 1－3】CT や MRI などの画像診断技術の進歩により、腎生検でしか得られなかった情報が画像診断により取得可能となり、腎臓疾患の診断・治療において実用化される

【集計結果概要】

本課題は腎生検の代替手段としての画像診断の実用化可能性を問うものであり、課題の実現時期は、「5 年後：26.5%」と「10 年後：27.5%」の回答を合わせると 54%と、約半数の回答者が近い将来の画像診断の実用化を期待していた。一方「実現しない」との回答も 19.6%と少なからずあった。重要度を「大」とする回答は 41.2%、「中」と回答した 44.1%とほぼ同数であった。課題解決に必要なこととして、「研究・技術の進歩」とした回答が 88.2%と非常に高く、画像診断機器の技術革新への要望が高いことが示された。

図表 2－2－3 【課題 1－3】集計結果



【自由記述（回答の理由、自由意見）】

<重要であり推進すべきとの意見>

- ・ 非侵襲的な検査で診断できることは、臨床的に有用性が高いと思われる
- ・ 腎生検にとってかわることはないにしても、近い将来、MRI にて尿細管間質障害や血

管病変の評価ぐらいまでは可能ではないかと考えている

- ・ 腎間質線維化評価ができれば、予後予測に有用と考える
- ・ 基本的に腎生検で診断可能なのはネフローゼ症候群、糸球体腎炎であり、頻度的には減少傾向である。一方、現在増加傾向にあり社会的問題ともなっている糖尿病性腎症、腎硬化症、虚血性腎症などは腎生検が行われることは非常に少なく、他の正確な診断法の開発が待たれる状況である。診断法が確立されれば診療ガイドラインの作成もなされ、CKD の全般的な診療水準の向上→透析導入患者の減少にも結びつくと考えられる
- ・ CKD の治療方針決定のために重要視される検査として、腎生検以外の画像診断が開発されれば、腎臓学は更に進歩し、社会的認知度も向上すると思う

<技術的な課題が大きいとの意見>

- ・ 非侵襲的診断が可能になるので非常に重要であるが、組織・細胞レベルまでの情報が得られるようになるためには革新的な進歩が必要であると考え
- ・ 腎病変の首座である糸球体のサイズは 0.1mm くらいであり、多光子顕微鏡などによる光学的薄切技術を用いない限り、意味のある情報は得られない
- ・ 最終的に組織診断があつて、治療決定のための診断がされている。腎生検にとって代わる画像が 100%というわけにはいかないと思う。非侵襲的診断は非常に重要な課題である。もし画像で腎炎の鑑別を行うのであれば、今までの組織診断からの予後や治療のエビデンスを放棄して、新たに画像から得られる所見を元にした予後判定、治療法の選択方法を一から確立していく必要がある。このためには、画像診断法が確立してから、これまでの腎生検が成し遂げてきたものと同じだけの年月をかけて患者さんをフォローしていく必要がある。あくまでも腎生検の適応があるか否かぐらいの、無駄な腎生検をなくすぐらいの目的であれば、実用的かもしれないが、確定診断が腎生検である以上それも一患者さんにしては受け入れがたいかもしれない

<他の診断方法との比較意見>

- ・ 画像検査よりは、血液検査での診断方法の進歩の方が可能性が高いと思う
- ・ 画像診断による腎臓疾患特定は尿バイオマーカーよりも難しいと予想される。現状ではいかなる腎臓疾患でも最終的に進行すれば多発性嚢胞腎と糖尿病性腎症を除いて全て萎縮腎となり、萎縮腎では腎生検不能となってしまうと診断不能である。この現状を打開するには CT や MRI ではなく、超音波の方が現実的だと思われる。欧州では尿バイオマーカー開発が活発に行われ、追従して国内でも一部の機関において研究されている。画像診断よりもこのようなバイオマーカーが先に開発されてしまうと画像診断に頼る意味合いは薄れ、開発からも撤退してしまうことが予想される。大発見がない限り実現しないと予想する

【考察・まとめ】

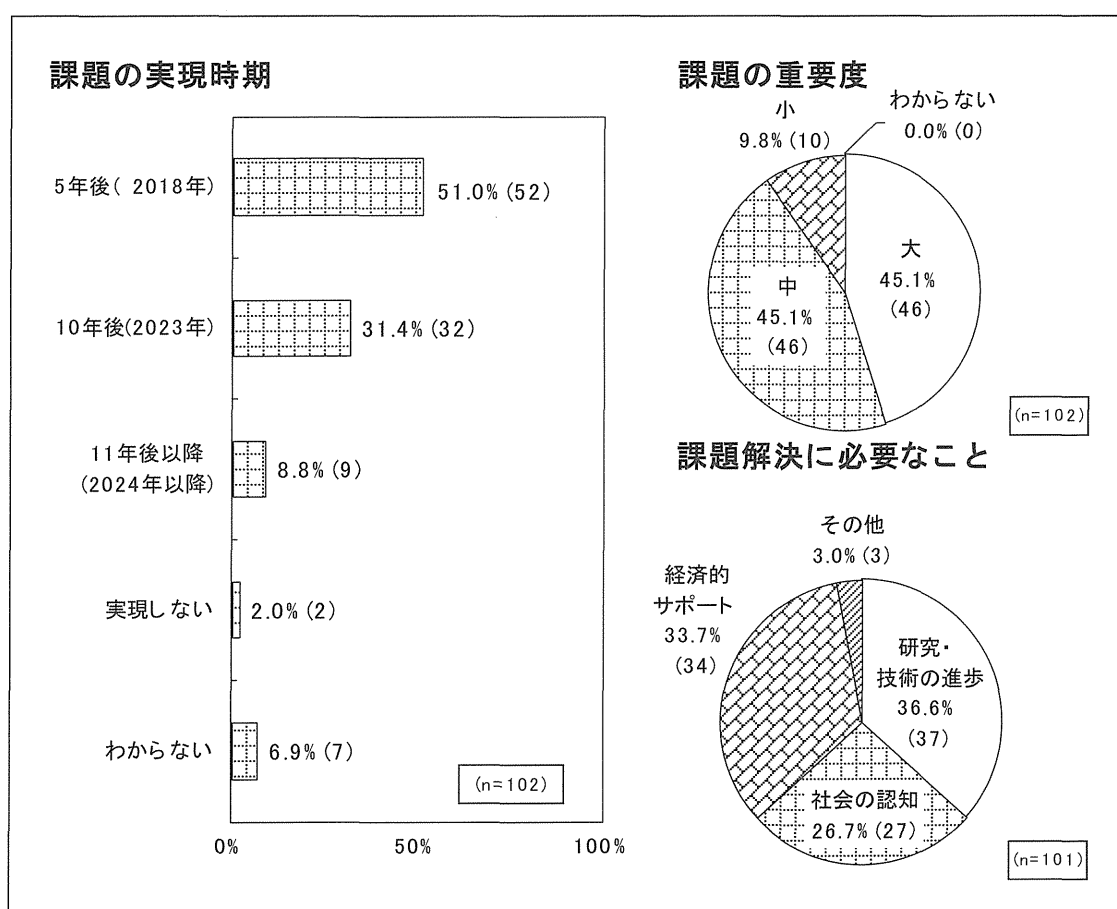
今回のアンケートの結果、課題の重要度は「中」との回答が最も多かった。自由意見の内容から、腎生検に取って代わるような画像診断マーカーの開発は技術的にも困難であること、腎生検から得られる情報は豊富であり、全ての情報を画像から得ることは難しいとの認識が主流と考えられる。「実現しない」との回答が約 20%あったが、これも腎生検に完全に取りって代わることは不可能という意見と思われる。一方で、画像解析能力の革新的な進歩に期待する意見もあった。実用性を鑑み、腎生検のサポート的な情報を得る、腎生検を適用できない患者のための診断方法や、不必要な腎生検を行わなくて済むようになることを期待する意見など様々であり、画像診断の実用化に対する考え方が専門医において一定なものではないことも推察された。また、侵襲の少ない検査方法として画像診断にこだわる必要は無く、他のバイオマーカーの確立により、疾患の活動性を評価することが出来るようになるのではないかと意見もあった。

【課題 1－4】保険適用を取得したバイオマーカーが増加し、活用される

【集計結果概要】

本課題はバイオマーカーの保険適用について問うものであるが、課題の実現時期は、「5年後」が51%と半数を上回った。重要度を「大」とする回答は45.1%、「中」とした回答が45.1%であった。課題解決に必要なことは、「研究・技術の進歩」とした回答が36.6%と最も高いが、「経済的サポート」の回答も33.7%であり、診療コストが増加することへの課題を解決することが重要との意見が多かった。

図表 2－2－4 【課題 1－4】集計結果



【自由記述 (回答の理由、自由意見)】

<バイオマーカーの保険適用取得を推進>

- ・ 既に複数のバイオマーカーが見出されており、大規模での検証が求められる
- ・ 肝機能検査に比べて、腎機能の検査項目は少な過ぎる。新規血液・尿バイオマーカーを積極的に承認して、その結果をもとに腎臓病に対する新しい考え方を生み出して行く必

要がある

- ・ 現在、開発が進行している
- ・ 腎機能ではなく、腎障害を反映する尿中新規バイオマーカーが数個同定されている。PMDA や厚生労働省が、腎機能が悪化する前に腎障害のみが検出される「subclinical acute kidney injury」の概念を理解し、新規バイオマーカーの保険収載、臨床研究を積極的に支援する体制が望まれる

<保険適用承認のための課題>

- ・ バイオマーカーが増加することは良いが、各々のマーカーに対し、臨床的に明確な意義を確認すべきと思う
- ・ バイオマーカーの増加は診断確定のためには有用であるが、その分、診療コストが増加すると考えられる
- ・ 幅広く保険適用を取得したバイオマーカーが増加し、活用されるためには、経済的サポートにより、一般診療での使用を広く推進していくことが重要と考えられる
- ・ バイオマーカーが有益かどうかをきちんと評価するには健常人コホートと組み合わせ、どれぐらいの危険度であるかを評価し、そのマーカーの有用性に基づいて保険収載すべきである。バイアスのあるコントロールを使わずに、RCT（Randomized Controlled Trial）で評価したマーカーのみを収載すべきである

【考察・まとめ】

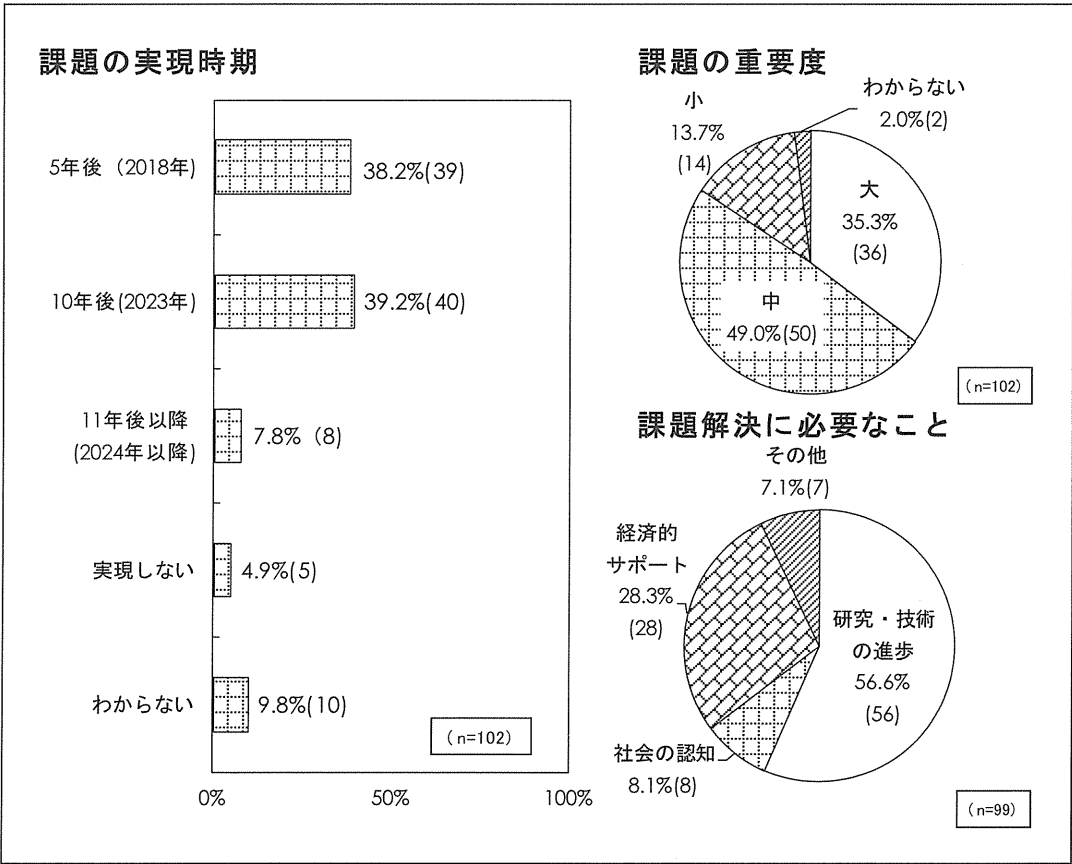
アンケート結果から、現在、研究・開発が進行している候補因子があり、それらのうちで5年あるいは10年以内に実用化が見込まれるものがあるものと推察された。これまで腎臓病領域において保険収載されている検査項目は少なく、腎臓疾患の診断や治療を向上させるためにより多くの指標を必要としているのは事実である。しかしながら、保険収載され、広く一般診療に活用された場合に経済的な負担が発生する点が危惧されている。そのためには臨床的に明確な意義を示すことが必要である。また、社会的にその必要性が認知されるよう世論に働きかけることも重要と思われる。

【課題 1－5】CKD または AKI において、バイオマーカーのパネル化による診断が実用化される

【集計結果概要】

本課題はバイオマーカーのパネル化の実用化を問うものであり、課題の実現時期は、「5年後：38.2%」と「10 年後：39.2%」となっており、実用化が見込まれていることが推察された。一方、課題の重要度では「中」とした回答が 49%と最も高かった。課題解決に必要なこととして、「研究・技術の進歩」とした回答が 56.6%と高かったが、「経済的サポート」の回答が 28.3%であり、研究の支援を求める回答も多かった。

図表 2－2－5 【課題 1－5】集計結果



【自由記述（回答の理由、自由意見）】

＜パネル化の実用化に期待＞

- ・ 現在は蛋白尿や血尿でしか腎障害の有無をスクリーニングできない。しかし、今後は各種腎臓疾患の活動性を反映する尿中バイオマーカーを同定し、その組み合わせによりどのような病態が腎臓内で生じているのかを推測できるようにする必要があると思う
- ・ パネル化されれば簡単である
- ・ バイオマーカー活用の普遍化に期待したい

- ・ AKI の早期発見パネルはとても重要。しかし、現場で、すぐに検査結果が得られなければ有用性は低下する
- ・ 臨床研究によるエビデンスの蓄積が必要であり、経済的支援を要する

＜パネル化は不必要＞

- ・ 虚血、線維化、炎症など観察したい項目に適したバイオマーカーは 1 つでよい。中途半端なバイオマーカーを寄せ集めても、そのパネル化の結果を診断や治療に反映させることは、アルゴリズム的に不可能
- ・ CKD や AKI を一つの病態をもった疾患として考える事が誤り

【考察・まとめ】

バイオマーカーのパネル化により疾患状態をより詳細に把握することが可能となれば、病態の進行予測などにおいて非常に有用な手段になると期待される。近い将来に実用化されると予測している回答は多かったが、本課題が重要との回答は約 3 割と少なかった。バイオマーカーのパネル化の具体的なメリット、臨床的な意義を示していくことが必要である。

2-3 バイオマーカー開発の今後の展望

腎臓病のバイオマーカー開発について複数の専門家にヒアリングを行い、得られた情報をもとに、(1) バイオマーカーの研究開発と実用化、(2) 画像診断の活用、(3) バイオマーカーの保険適用取得の課題と対策について考察した。

(1) バイオマーカーの研究開発と実用化

1) 既存のバイオマーカー活用に関して

これまで多くのバイオマーカー探索研究が行われてきたが、糸球体障害のマーカーとしては尿中アルブミンを凌ぐ新規バイオマーカーが見出されていない。一方、尿中アルブミン量の測定は糖尿病性腎症（1～2 期）においてのみ保険適用が認められている。糖尿病性腎症は現在透析導入原因のトップであることから、その重要性を鑑み、早期腎症のうちから微量アルブミン尿を頻回に測定することで病態をしっかりと把握し、より良いコントロールを目指すべきとの意見がある。また、高血圧患者においても微量アルブミン尿がCKDの独立したリスク因子であることが報告されており²⁾、検証が求められている。そこで、尿中アルブミンをバイオマーカーとして、早期腎症の寛解あるいは顕性腎症への進展抑制を示し、その結果として、透析移行などの末期腎不全への移行を抑制するエビデンスを示すことが必要と考える。しかし、現在尿中アルブミン量の測定は3ヶ月に1回という保険適用上の制限があることや、大規模な前向き試験を実施するには新規治療薬の開発とセットで進めることが必要であることなど課題は多い。尿中アルブミン量の測定について、より低いコストで測定回数を増やすような取り組みが必要と考えられる。保険点数を減らすことに関しては病院経営の立場からの反論もあると思われるが、大局的な見地から見直し、費用対効果を検証すべきである。

2) L-FABP

国内で薬事承認を取得し保険収載となった L-FABP の対象疾患は、 $eGFR \geq 60$ の継続的に治療を受けている糖尿病患者、糸球体腎炎などの慢性腎臓病が疑われる患者、AKI が確立されていない患者、薬剤性腎障害の患者、敗血症の患者、多臓器不全の患者等とされている。L-FABP の保険適用の承認は、バイオマーカー研究で前向きコホート試験を行い測定価値を示した点で、非常に価値のある前例となる。

L-FABP の臨床開発には約6年間で費やしている。当時は前向きコホート研究を4年も行うというのは診断薬の開発では過去に前例がなく、リスクが大きいとの反対意見も多かったが、4年間のコホート研究を確実に実施し、結果を示したことによって承認取得に至っ

²⁾ Intern Med. 2013;52 (4) :425-30. Epub 2013 Feb 15.

The clinical applicability of albuminuria testing in Japanese hypertensive patients: the AVA-E study. Tani Y, Nakayama M, Kanno M, Kimura H, Watanabe K, Tanaka K, Hayashi Y, Asahi K, Iseki K, Watanabe T.

たとのことである。日本発のバイオマーカーとして、むしろ早い段階で保険収載されることになったと思われる。

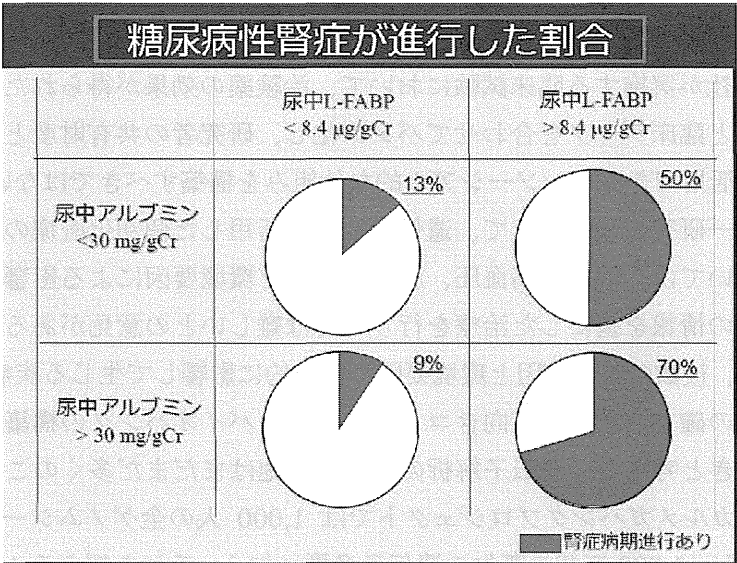
L-FABP を開発された聖マリアンナ医科大学 菅谷 健 先生によれば、尿中バイオマーカーは、臨床現場で採尿後に時間を置いても分解されないことが必要である。また臨床において汎用されるためには、病態との関係性を示すメカニズムがある程度解明されていることも必要である。単に病態の進行度と相関しているだけでは、信頼して使用することは出来ない。今後の課題としては、L-FABP を測定する目的、臨床的な意義をより明確にすることにあると考えられ、そのためには基礎と臨床の両面からの更なる研究が必要とのことである。例えば、基礎研究において、L-FABP は過酸化脂質が結合すると非常に大きな構造変化を起こすことがコンピュータのシミュレーションで分かっており、将来、酸化型 L-FABP が測定可能となれば、その臨床的意義が判明すると期待されている。また、保険適用によるスケールメリットを生かして、より大規模の多施設・長期コホート試験を産官学協力体制により推進し、世界に通用するエビデンスを日本から世界へ向け発信することが重要と考えられる。

3) 尿中バイオマーカーのパネル化

新しいバイオマーカーや従来のものを上手く組み合わせて疾患活動性や予後の予測、あるいは新薬開発のための指標として検討するため、日本腎臓学会において「尿中バイオマーカーのパネル化に関する小委員会」が設置されている。

比較的初期の糖尿病性腎症を対象とした研究において、糸球体障害マーカーとして尿中アルブミンを、尿細管障害マーカーとして L-FABP を指標に解析した結果、尿中アルブミンと尿中 L-FABP がともに高値を示す群では、70%の患者で病態の進行が認められた（図表 2-3-1）。

図表 2-3-1 糖尿病性腎症が進行した割合



出典：聖マリアンナ医科大学 菅谷 健 先生 勉強会資料

尿中アルブミンと L-FABP を組み合わせることで、糸球体障害と尿細管障害の 2 つの視点から評価することによってハイリスク患者の予測精度の向上が期待される。これら糸球体障害と尿細管障害の 2 つの指標を組み合わせることで活用することにより、糖尿病性腎症患者を対象とした治験において病態が進行する群をエンロールすることが出来れば、新規の薬物や治療法の効果を短期間で評価することが可能となり、成功確率の向上も期待できる。バイオマーカーのパネル化の候補に挙がっているこれらの因子はもともと AKI の研究から見出されてきており、その組み合わせによるパネル化の評価も多くは AKI で研究されている。しかしながら、現時点で劇的に診断精度が改善されるような結果は得られていないようである。

バイオマーカーのパネル化実用化にあたっては、既存のバイオマーカーについて更に深掘りする研究を進めることが重要であると考えられる。アルブミン尿をいかに簡便、迅速かつ低コストで測定するにはどうすべきか、L-FABP はどの患者さんのどの病態ステージで測定することが臨床的な意義があるのか等、基礎と臨床の両面からより詳細な研究を進めることが重要と考える。

4) 新規バイオマーカーの探索

新規バイオマーカー探索のための一つ的手段としてバイオバンクの活用が考えられる。研究者が独自にバイオバンクを立ち上げようとした場合、臨床サンプルの搬送、保管・維持、解析など全てをこなすにはリソース不足が予想される。そこで、無作為にサンプルを集めるのではなく、効率を考慮し、目的をフォーカスしたレジストリー研究のような形式が望ましいと考えられる。また別の課題として、倫理規定やコンプライアンスを順守するために、規制をクリアする必要もある。このような課題を解決するためにも、より機能的、かつより広く研究者が活用可能なバイオバンクを整備することを目的として、厚生労働省または文部科学省などの支援のもと、公的な研究機関が中心となってその構築にあたるのが効率的と思われる。

また、製薬会社が実施する臨床試験において、治験薬の効果が得られた場合も得られない場合も、検体と臨床データを合わせてバンク化し、研究者の共有財産として産学双方で必要な研究者が活用できるコンソーシアム的な仕組みを構築すべきではないだろうか。

バイオマーカー研究の一つとして、遺伝子情報を活用した個別化医療の研究がある。腎臓疾患領域においては、糖尿、高血圧、脂質異常など環境要因による影響が大きく、先天的な遺伝子異常の情報を基にした治療を行うことは難しいとの意見がある。しかし、そうであるからこそ、複数の遺伝要因と環境要因が複合的に影響して生じる疾病の病因解明や、予防法・治療法の確立のための前向きコホート研究とバイオバンクの構築が必要であり、チャレンジすべきと考える。遺伝子解析の研究の余地はまだまだ多くのことが残されている。東北メディカルメガバンクプロジェクトでは 1,000 人の全ゲノムシーケンスの解析を約半年で完了し、1,300 万個の既知の遺伝子多型に加え、それを超える 1,500 万個以上の

新規の遺伝子多型を収集している。今後、広くライフサイエンス系研究者が利用できるようにデータベースとして公開する予定でもある。単に慢性腎臓病だけでなく、その背景に潜む生活習慣病と併せて解析を進め、詳細に検討することによって、より多くの腎臓病患者に関連する特定の遺伝子を同定できるのではないだろうか。海外ではアフリカ系アメリカ人で腎不全リスクが白人の 4 倍高いことが知られており、その原因としてアポリポ蛋白質 L1 をコードする遺伝子 APOL-1 の変異が報告されている。海外の研究で見出された SNP は日本人においてほとんど検証されておらず、今後の研究が必要であることは言うまでもないが、一方で、日本人あるいはアジア系に特有な疾患関連遺伝子が今後見出されることを期待したい。

（２） 画像診断の活用

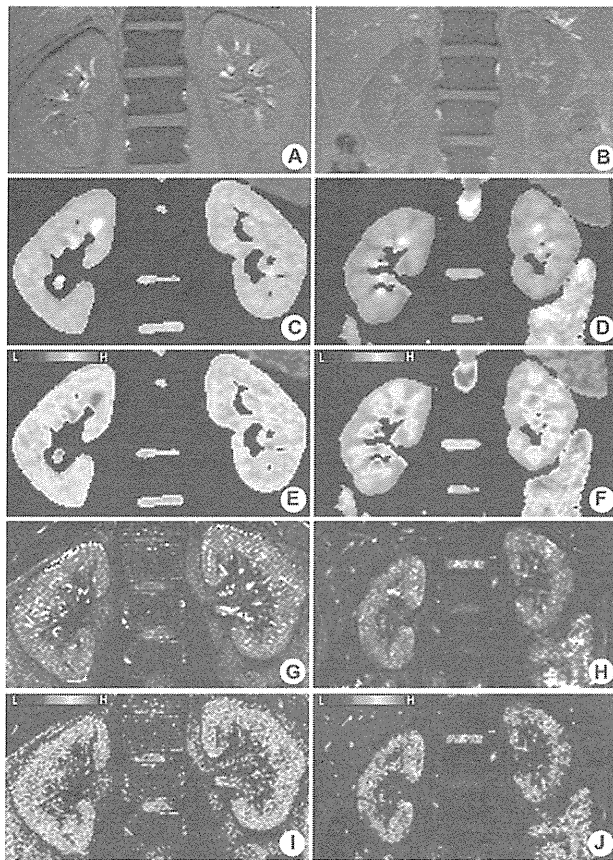
腎臓病領域における画像診断技術の中でも、今回の調査では昨年度のアンケート結果で期待度が比較的高かった MRI に着目し、特に functional MRI の将来の可能性について考察した。腎臓病変を組織化学的に評価する観点では、MRI の解像度には限界があり、腎生検のように糸球体腎炎などの確定診断には使用できない。一方、腎生検も腎臓病理の詳細な検討には有用であるが、検査した時点での病態や進行度しか示しておらず、得られる情報からその後の病態の進行を予測することは難しい。

本課題では当初、画像診断による情報がどれだけ腎生検で得られる情報をカバーできるか、という視点が含まれていた。しかし、専門家のヒアリングから画像診断の活用法について認識を改める必要があることが分かった。

1) functional MRI の有用性

BOLD (Blood oxygenation level-dependent) -MRI では、酸化型ヘモグロビンと還元型ヘモグロビンの磁化率の違いによって、腎組織中の慢性的な低酸素／虚血状態の評価が、DW (diffusion weighted) -MRI では、水分子のランダムな動きの差異を画像化することで、腎臓の線維化の状態を評価することが出来る。図表 2-3-2 では健常者と 40 歳の女性の CKD 患者の腎臓の MRI 画像を示している。この画像において、BOLD-MRI では低酸素の指標として T2*値が算出され、DW-MRI では線維化の指標として ADC (apparent diffusion coefficient) 値が算出される。

図表 2-3-2



BOLD- and DW-MRI of kidneys. Representative magnetic resonance images of a 37-year-old healthy male volunteer (A, C, E, G, and I) and a 40-year-old female chronic kidney disease patient with chronic glomerulonephritis (B, D, F, H, and J) without diabetes. (A and B) Coronal proton density-weighted half-Fourier single-shot fast spin echo images. (C through F) Apparent diffusion coefficient (ADC) maps. (G through J) T2* maps. In E, F, I, and J, pseudo-color has been applied to accurately discriminate the difference between the ADC/T2* values of C, D, G, and H, respectively.

For example, blue represents the areas of lowest T2* values and oxyhemoglobin levels, whereas green, yellow, and red, in that order, represent increasing T2* values and higher oxyhemoglobin levels on the colored T2* map. (Inoue T. JASN 2011;22:1429-1434)

1 型糖尿病の患者では、糸球体障害だけでなく尿細管障害が非常に早く現れることが報告されている。その組織学的な特徴は、尿細管の虚血性の変化である。従って、糖尿病性腎症は早期から糸球体病変が知られる特徴的な疾患だが、尿細管虚血が原因のイベントも起き始めていることが示唆され、functional MRI で得られた情報によって解明される可能性がある。

このような低酸素と線維化の評価技術は、既にfunctional MRIの活用が進んでいる肝臓や脳において検証されている。更にその他の項目についても腎臓への応用が考えられており、腎臓領域でも研究が進めば、diffusion tensor imagingによる尿細管萎縮など微細構造の変化や、arterial spin labelingによる腎血流量測定など³⁾、多くの情報を得ることが期待される。

非侵襲的な診断指標は、息の長い病態を辿る慢性糸球体腎炎や糖尿病性腎症の診断に有用であり、尿中バイオマーカー等と同様に経時的に測定して疾患の進行予測が可能となる。早期腎症から MRI 画像を経時的に解析することによって、腎機能が落ちる前に糸球体や尿細管の障害を診断することも期待できる。また、AKI 発症時の DW-MRI 検査から、腎機能

³⁾ 井上勉ら、「ファンクショナル MRI」腎臓 Vol.36 No.1 2013, 22-27

低下（eGFR）と腎の線維化（ADC）に相関は認められなかったが、その後、線維化がマイルドな症例では予後が良く、シビアな症例では予後が悪いことが観察された。更に、MRI はプロトンだけでなく、 ^{23}Na を画像化することで、皮質表層から髓質深層に向かって Na 濃度が段階的に上昇する様子を捉えることができる。例えば、虚血による尿細管障害を反映する変化を観察した結果が報告されている。今後検証すべきことは多いが、腎臓病において様々な診断が可能となることが期待される。

現在普及している 3 テスラの MRI 装置で、上記の腎臓の低酸素状態と線維化は評価可能である。将来、解像度が向上した 7 テスラの MRI が実用化されれば、糸球体を画像として捉えることが可能となり、腎生検を行わなくとも残存糸球体の数を計測することも可能となる。腎生検を行えない患者でも多くの情報を得ることができる有用なツールになると考えられる。

2) functional MRI の課題

画像解像度を更に向上させる必要がある。画像を 1 日または 1 週間後に測定した時の誤差は 5%前後であり、臨床応用という点では改善が必要と思われる。

MRI 装置はかなり普及してきたが、1 回の測定費用が高額であるため保険適用が必須と考えられる。経時的に測定するためには医療費の負担が大きくなり、費用対効果に見合うことの説明が必要となる。

functional MRI はまだ研究の黎明期にあり、腎臓領域ではほとんど研究が行われておらず世界的に見ても研究報告が少ない。その理由の一つに、MRI の取扱いには専門技術が必要のため、腎臓専門医と MRI 技師、開発機器メーカー等とのコラボレーションが必須という点があるが、コラボが容易で、他領域の研究者と研究目的を共有できる環境にある研究者はごく一部に限られているのではないだろうか。

functional MRI は、腎臓の虚血や線維化の評価、機能的および形態学的な評価を経時的に実施することが出来るため、バイオマーカーとして治療薬の治療介入後の効果判定に有用であると思われる、効率的な医薬開発にも貢献することが期待される。腎生検と同等の病理学的情報が得られるわけではないが、疾患の活動性を経時的に観察できる全く新しい指標として学際的にも確立されるよう多くの研究者の参入を期待したい。

今回取り上げなかった画像診断技術についても、腎臓以外での疾患領域の技術の進歩を取り入れることにより、腎臓分野への応用や、更なる技術革新が進むことを期待したい。

（３） バイオマーカーの保険適用取得の課題と対策

1) 研究者側の課題

大学において盛んに研究されているのは非臨床でのバイオマーカーの探索であり、候補を見出した後、実用化するための開発まで考えている研究者は少ない。米国 NIH では、2004 年にバイオマーカーの開発の流れを示した（図表 2-3-3）。実際は、開発候補が見出されてか