

201316001A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業
(腎疾患対策研究事業)

糖尿病性腎症ならびに腎硬化症の診療水準向上と
重症化防止にむけた調査・研究(H24-難治等(腎)-一般-001)

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 和田隆志

平成26(2014)年3月

目次

I. 総括研究報告

- 糖尿病性腎症ならびに腎硬化症の診療水準向上と重症化防止にむけた調査・研究 …………… 1
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

II. 全体研究報告

【全体研究：糖尿病性腎症症例のレジストリーの運用】

1. 尿検体収集を伴った糖尿病性腎症レジストリーの運用 …………… 17
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

III. 分担研究報告

【分科会：診療水準向上にむけた重症度評価法の開発】

1. 糖尿病性腎症ならびに腎硬化症の診療水準向上と重症化防止にむけた調査・研究 …………… 23
湯澤 由紀夫 藤田保健衛生大学医学部腎内科学
2. 糖尿病性腎症ならびに腎硬化症の診療水準向上と重症化防止に関する研究 …………… 28
鈴木 芳樹 新潟大学保健管理センター
3. 腎臓病総合レジストリーの構築とその解析：糖尿病性腎症と糖尿病合併腎臓病 …………… 30
横山 仁 金沢医科大学医学部腎臓内科学

【分科会：早期診断ならびに重症化防止のためのバイオマーカー開発】

1. 「早期診断ならびに重症化防止のためのバイオマーカー開発」分科会 全体研究
～多施設共同研究～ …………… 37
木村 健二郎 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科
2. 「早期診断ならびに重症化防止のためのバイオマーカー開発」分科会 各個研究 …………… 41
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
3. 「早期診断ならびに重症化防止のためのバイオマーカー開発」分科会 各個研究 …………… 44
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

IV.研究成果の刊行に関する一覧	47
V.研究成果の刊行物・別刷	49
VI.プログラム・抄録集	197

総括研究報告書

厚生労働省科学研究費補助金（腎疾患対策事業）
総括研究報告書

研究代表者

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

研究分担者

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
北村 博司 国立病院機構千葉東病院臨床研究センター腎病理研究部
木村 健二郎 聖マリアンナ医科大学 腎臓・高血圧内科
佐藤 博 東北大学大学院薬学研究科臨床薬学分野
鈴木 芳樹 新潟大学保健管理センター
羽田 勝計 旭川医科大学内科学講座病態代謝内科学分野
槇野 博史 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学
松尾 清一 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
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
湯澤 由紀夫 藤田保健衛生大学医学部腎内科学

研究協力者

荒木 信一 滋賀医科大学内科学講座（糖尿病・腎臓・神経内科）
井関 邦敏 琉球大学医学部附属病院血液浄化療法部
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
上杉 憲子 筑波大学医学医療科 腎血管病理
上田 善彦 獨協医科大学越谷病院 病理部
乳原 善文 虎の門病院分院 腎センター内科・リウマチ膠原病科
古波蔵 健太郎 琉球大学大学院医学研究科 循環器・腎臓・神経内科学講座
古家 大祐 金沢医科大学糖尿病・内分泌内科学
四方 賢一 岡山大学病院新医療研究開発センター
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
中山 昌明 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
西 慎一 神戸大学大学院医学研究科腎臓内科学部門
西野 友哉 長崎大学病院 第二内科
馬場園 哲也 東京女子医科大学糖尿病センター
原 茂子 原プレスセンタークリニック
久野 敏 福岡大学医学部 病理学教室
古市 賢吾 金沢大学附属病院血液浄化療法部
森 潔 京都大学大学院医学研究科・内分泌代謝内科
守屋 達美 北里大学医学部内分泌代謝内科学
山縣 邦弘 筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学
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

研究要旨

新規透析導入の原疾患として糖尿病性腎症、腎硬化症が増加しており、これら疾患の予後改善が求められている。本研究では、糖尿病性腎症ならびに腎硬化症の診療水準向上、重症化予防、予後改善にむけて、1)糖尿病性腎症レジストリーの拡充と解析、2)糖尿病性腎症、腎硬化症の重症度を反映する病理診断指針案の作成、3)バイオマーカーの臨床研究、基盤研究の推進を行うことである。本研究の全体研究として、尿検体収集を伴った糖尿病性腎症レジストリーを構築し、その拡充を進めている。本レジストリー（JDN-CS）は日本腎臓学会が推進している腎臓病総合レジストリーシステムと関連し、平成25年12月末現在、575例が登録された。また、尿検体収集例は321例であった。さらに241例の経時データが登録された。今後も症例登録、データの集積を継続し、本邦の糖尿病性腎症の病態解析、予後評価を引き続き行う予定である。また、本年度は、レジストリー登録例の尿検体を、バイオマーカーの validation に用いた検討も行った。さらに、糖尿病性腎症、腎硬化症の重症度を反映する病理診断指針案と臨床的診断フローチャートを作成することを目標としている。平成24年度に決定した病理評価項目およびスコア案を用いて両疾患の病理評価と予後との関連を検討した。これら診断基準を用い、現在までに集積した12施設、糖尿病性腎症230例および腎硬化症177例（合計407例）のデータを解析したところ、腎機能や予後に関与する因子が複数確認された。今後、より多くの症例での結果を用いて組織の評価を行うと共に、最終的に腎予後と関連し、重症度を反映する病理診断指針案と臨床的診断のフローチャートを作成する。

本研究では、体外診断薬として公式に承認を受けている尿中L-FABP、アルブミンおよびNAGを用いて、早期診断および重症化防止に有用なバイオマーカーおよびその最適な組み合わせを見出すことを目指している。聖マリアンナ医科大学と金沢大学の患者情報および検体を用いて後ろ向きに検討した結果、観察開始時の尿中L-FABPは、複合エンドポイント（脳卒中、心筋梗塞、手術が必要なASO、透析導入、死亡）発症のROC曲線下面積（AUC）が、他のマーカーと比べ、最も大きく、予後予測の感度（82%）・特異度（72%）共に高かった。その結果をうけ、バイオマーカーの推移と複合エンドポイント発症との関係を検討した。その結果、尿中L-FABPの変化は、他のマーカーに比べ、エンドポイント発症をより正確に反映していた。さらに、糖尿病性腎症の評価のためのバイオマーカー開発の基盤研究を継続して行った。尿メタボローム解析（名古屋大学）、尿エクソゾーム解析（徳島大学）が進行している。前者では、すでに糖尿病性腎症を鑑別する19の血清代謝物を同定した。後者では、尿中エクソソームの解析により、podocyte-derived signal transduction factors (PDSTFs)を見出し、その簡便な測定法を構築している。

A. 研究目的

本邦における新規透析導入患者のうち、糖尿病性腎症が44.1%、高血圧、高齢化を背景とした腎硬化症が12.3%を占めてい

る。したがって、両疾患の克服は国民の強い願いであり、医学的、社会的、医療経済ならびに厚生労働行政の喫緊の課題である。本研究の最終目的は、糖尿病性腎症レジストリーの充実、糖尿病性腎症、

腎硬化症の予後を反映する病理診断指針案、臨床的診断フローチャートの作成、バイオマーカー開発を通じて、診療水準向上から重症化予防、予後改善を目指すことである。

本研究では、1)糖尿病性腎症レジストリーの拡充と解析、2)糖尿病性腎症、腎硬化症の重症度を反映する病理診断指針案の作成、3)バイオマーカーの臨床研究、基盤研究の推進を行い、診療水準向上、重症化予防を行う。そして、最終的にこれら疾患の予後改善を目指す。平成25年度は、研究分担者10名、研究協力者23名とともに、日本腎臓学会、厚生労働省関連研究班と協調し、データベース推進、病理診断指針案作成にむけた評価項目決定とその検証、バイオマーカーの臨床研究の遂行を目的とした。

全体研究：尿検体収集を伴った糖尿病性腎症レジストリーの運用

糖尿病性腎症の克服にむけて、疫学、治療および予後を把握する必要がある。しかしながら、本邦では、糖尿病性腎症例の実態把握のための症例登録システム（レジストリー）が整備されておらず、病態の解析や予後調査は未だ不十分である。この課題を解決するために、本研究班では、平成21年度より開始された「糖尿病性腎症例を対象とした予後、合併症、治療に関する観察研究（Japan Diabetic Nephropathy Cohort Study（JDN-CS）」の運用を引き継ぎ、日本腎臓学会の腎臓病総合レジストリーと密接に連携して、長期に利用可能なデータベースとして持続的に拡充・整備している。

本レジストリーは、腎症前期から顕性腎症にいたる幅広い病期の糖尿病性腎症例を対象とし、尿検体の収集ならびに腎生検

例が含まれることを特色としている。この臨床・病理所見ならびに尿検体を用いて、本邦の糖尿病性腎症の病態、予後を検討した。

分科会：診療水準向上にむけた重症度評価法の開発

本分科会の目的は、糖尿病性腎症、腎硬化症の重症度を反映する病理診断指針案と臨床的診断フローチャート案を作成することである。

本分科会ではこれらの背景を踏まえ、種々の臨床背景をもつ患者に対して、臨床必要であると判断され、施行された腎生検および各種検査結果を用い、糖尿病性腎症および腎硬化症の進展機序の解明と予後解析を行う。

糖尿病性腎症および腎硬化症の進展機序を明らかにすることは、その進展を阻止する上で有益である。さらに、患者の生命予後の改善、透析医療に費やされている莫大な医療費の削減をはじめ国民の福祉向上に寄与する可能性があり、その社会貢献度は高いと考える。

分科会：早期診断ならびに重症化防止のためのバイオマーカー開発

1) 分科会全体研究

「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」・「新たな病期分類を可能」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」を最終目標とする。CKDの早期診断および疾患進行・予後予測に有用なバイオマーカーの開発が必要である。

本研究は、すでに体外診断薬として公式に承認を受けているバイオマーカーを用いて、糖尿病性腎症および腎硬化症の早期診断および重症化防止に有用なバイオマーカーおよびその最適な組み合わせを見出すことを目的とした。

2) 個別研究目的

①メタボローム解析

オミクス解析法のひとつであるメタボローム解析は、生体試料中の全代謝物（メタボローム）の変化をバイアスをかけずに一斉測定する網羅的解析手法である。キャピラリー電気泳動装置＋質量分析機（CE+MS）による細胞内の全イオン性代謝物（～1k Da）を網羅的かつ高速に直接定量する手法を用いた。本研究において、上記方法により糖尿病性腎症例の血清を用いて感度と特異度に優れた糖尿病性腎症診断のための新規血清バイオマーカーを探索することを目的とした。

②エクソゾーム解析

糸球体上皮細胞であるポドサイトは高度に機能が分化しており、増殖能を有さないため、種々のストレスを受けると細胞機能が低下し、不可逆的な腎機能低下が重症化し、やがて腎不全へ至る。このポドサイト内における障害を非侵襲的かつ継続的に評価するマーカーを同定し、ポドサイト障害の分子病態の解析とともに、侵襲性の高い腎生検によらない、診断かつ予後予測に有用な尿中バイオマーカー測定法を樹立することを目的とした。

B. 研究方法

本研究は班全体で行う全体研究と、研究班の目標にそった分担研究により構成される。

全体研究

尿検体収集を伴った糖尿病性腎症レジストリーの運用

平成 21 年度から尿検体収集を伴う糖尿病性腎症レジストリー（Japan Diabetic Nephropathy Cohort Study (JDN-CS)）を構築・運用し拡充を図っている。登録例の

データを長期に利用可能なデータベースとして整備する。本レジストリーは日本腎臓学会腎臓病総合レジストリーと密接に連携する。本レジストリーは、腎症前期から顕性腎症にいたる幅広い病期の糖尿病性腎症例を対象とし、尿検体の収集ならびに腎生検例が含まれることを特色としている。この臨床・病理所見ならびに尿検体を用いて、本邦の糖尿病性腎症の病態、予後を検討した。なお、対象は、20 歳以上で腎症発症前の糖尿病症例ならびに糖尿病性腎症第 1 期から第 5 期の症例とした。

検討項目を以下に記す。

1) 登録時および定期的観察点（半年から 1 年毎）において収集するデータ

患者年齢（生年）、性別、糖尿病歴（登録時）、腎生検日、身長、体重、BMI、血圧、網膜症、血圧、ヘモグロビン値、血清クレアチニン値、血清総蛋白値、血清アルブミン値、血糖値、ヘモグロビン A1c 値、総コレステロール値、LDL コレステロール値、HDL コレステロール値、中性脂肪値、尿クレアチニン値、尿蛋白値、尿アルブミン値、尿蛋白／尿クレアチニン比、尿アルブミン／尿クレアチニン比とした。なお、定期観察点のデータは、前後 2 週間以内のデータを登録可能とした。

2) 治療に関して収集するデータ

糖尿病治療薬、降圧薬、脂質異常症治療薬の投与の有無および種類

3) 生活習慣に関して収集するデータ
喫煙状況

4) 予後に関して収集するデータ

最終観察日、最終観察時の血清クレアチニン値、観察終了の理由、死因、透析導入（日）、心血管イベント（日、内容）

5) 尿サンプルの収集に関するデータ

各施設において、観察時に尿サンプルを収集した際には、採取方法と保存条件を記載する。収集された尿サンプルは、各施設で保管することとした。

分科会：診療水準向上にむけた重症度評価法の開発

本分科会では、主要評価項目（プライマリーエンドポイント）は、糖尿病性腎症および腎硬化症の腎予後に関する臨床病理学的因子の特定とし、副次的評価項目（セカンダリーエンドポイント）は、糖尿病性腎症および腎硬化症の心血管イベント、生命予後に関する臨床病理学的因子の特定とした。糖尿病性腎症と腎硬化症の診断指針案を作成するために、糖尿病性腎症および腎硬化症の病理標本を収集する。最終的には、これら標本および臨床データから糖尿病性腎症および腎硬化症の病理診断指針案を作成すると共に、診断のためのフローチャートを作成する。

（倫理面への配慮）

本研究にあたっては、ヘルシンキ宣言および文部科学省・厚生労働省・経済産業省の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、厚生労働省の「臨床研究に関する倫理指針」および文部科学省の「疫学研究に関する倫理指針」を遵守している。

分担研究者は、臨床研究のプロトコールを作成し、各施設の臨床研究倫理委員会の承認を受けた。

分科会：早期診断ならびに重症化防止のためのバイオマーカー開発

1) 分科会全体研究

対象患者：糖尿病性腎症および腎硬化症を含むCKDで聖マリアンナ医科大学または金沢大学附属病院に通院し、観察開始時および観察終了時の検体が保存されている外来患者である。これらの患者は、検体を他の研究に用いることについて文書で同意を得ている。

試験方法：後ろ向き研究

評価項目：1. 患者背景および過去に測定された臨床データ：年齢、性別、身長、体重、血圧、合併症、既往歴、現

病歴、投薬歴、血液生化学検査：血清クレアチニン 2. 新たに測定する尿パラメーター：L-FABP、アルブミン(定量)、N-アセチルグルコサミニダーゼ(NAG)、尿クレアチニン 3. 複合エンドポイント：透析導入、心血管イベント(脳卒中、心筋梗塞、手術の必要なASO)、死亡
検体測定施設：株式会社エスアールエル・八王子ラボ*で集中測定(*IS015189, CAP システムの精度管理・品質保証体制の整っている施設)

（倫理面への配慮）

聖マリアンナ医科大学および金沢大学が提供する患者の尿および臨床情報は、生命倫理委員会で承認された臨床研究に参加された被験者のものである。被験者は臨床情報や検体が他の研究に用いられることに文書で同意している(聖マリアンナ医科大学における臨床研究「慢性腎臓病における動脈硬化進行度の経時的観察研究」(承認番号：1156))。患者に新たな介入は行わない。

2) 個別研究

①メタボローム解析

78例の糖尿病性腎症患者(第1期20例、第2期32例、第3期以上26例)から血清を採取し、慶応義塾大学先端生命科学研究所のキャピラリー電気泳動時間飛行型質量分析(CE-TOFMS)装置を用いてメタボローム解析を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は名古屋大学倫理委員会の承認を得ている(承認番号：1135)。十分なインフォームドコンセントを行った後に文書で同意を得て血清を採取し保存した。試料や臨床情報に関する個人識別情報は、連結可能匿名化を行い、個人識別情報管理者が

嚴重に管理した。

②エクソゾーム解析

さまざまな腎疾患において重症化とともに、尿中にポドサイトが脱落することが知られている。本研究では、腎生検で確定診断のついた糖尿病性腎症患者において尿中エクソソームタンパクを抽出し、エクソソームに含まれるシグナル伝達分子のプロファイルの解析を行い、podocyte-derived signal transduction factors (PDSTFs)を同定する。これらの尿中バイオマーカーとしてのannotationを、同分子の腎における発現の局在と硬化の重症度による発現量の変化の解析を元に行い、ポドサイト障害の分子機構を明らかにすると同時に、糖尿病性腎症の重症化を反映する非侵襲的診断法を樹立する。また、同時に糖尿病モデルマウスを用いて、同マーカーの経時的な変化と治療効果に対する反応を解析する。

(倫理面への配慮)

本研究を含めた遺伝子研究計画書「進行性腎障害の遺伝子解析に関する臨床研究」は徳島大学医学部ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会にて承認されている。また「腎疾患の診断のための研究」は徳島大学病院臨床研究倫理審査委員会にて承認されている。検体の提供者、その家族・血縁者その他関係者の人権及び利益の保護の取扱いについては十分配慮し、必要に応じて遺伝相談室にて遺伝カウンセリングを提供する。動物実験については、徳島大

学動物実験指針および徳島大学動物実験委員会規則に従い、動物実験計画書は、徳島大学動物実験委員会より承認を受けている。

C. 研究結果

全体研究：尿検体収集を伴った糖尿病性腎症レジストリーの運用

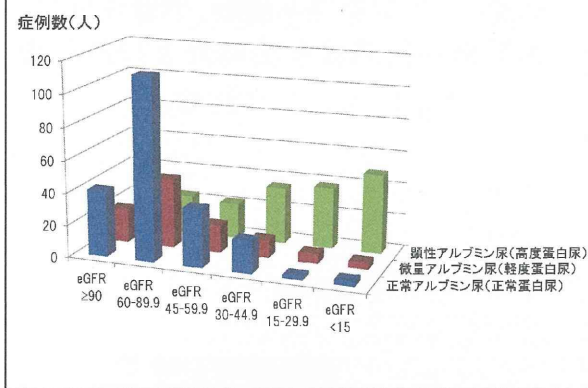
本研究計画は、平成21年7月に金沢大学医学倫理審査委員会にて承認された。研究計画書等は、日本腎臓学会のホームページに掲載し、本研究班の分担研究者および協力研究者の施設を中心に各施設の倫理委員会の承認を得て、登録を開始した。また、平成22年6月には、日本腎臓学会の倫理委員会においても承認され、独自に倫理委員会の組織を持たない、日本腎臓学会会員の施設においても、本レジストリーの登録に参加できる状況となった。

本研究を通じて、尿検体収集を伴う本レジストリー (JDN-CS) は、日本腎臓学会腎臓病総合レジストリーの二次研究として構築・拡充された。本レジストリーには、2013年12月末までに17施設から575例が登録された。登録症例の内訳は、腎症前期から顕性腎症まで幅広い病期の症例が登録されていることが確認された (図1、図2)。

図1. 登録時患者背景と血液検査所見 (n=575)

検査項目	n	値	範囲	単位
年齢	573	64.9 ± 11.1	(29 - 93)	歳
糖尿病罹病期間	508	14.1 ± 10.0	(1 - 50)	年
BMI	545	25.1 ± 4.8	(15.0 - 56.4)	kg/m ²
収縮期血圧	562	130.1 ± 18.3	(80 - 201)	mmHg
拡張期血圧	562	73.2 ± 11.8	(40 - 120)	mmHg
血清クレアチニン値	549	1.5 ± 1.5	(0.34 - 11.45)	mg/dl
血清総蛋白値	525	6.9 ± 0.7	(3.7 - 9.1)	g/dl
血清アルブミン値	508	3.9 ± 0.6	(1.4 - 6.1)	g/dl
総コレステロール値	420	184.7 ± 44.1	(65 - 370)	mg/dl
LDLコレステロール値	385	104.0 ± 31.9	(23 - 263)	mg/dl
HDLコレステロール値	500	51.1 ± 17.1	(20 - 160)	mg/dl
中性脂肪値	538	142.0 ± 91.6	(30 - 799)	mg/dl
血糖値	560	150.2 ± 59.8	(50 - 431)	mg/dl
ヘモグロビンA1c値	551	7.0 ± 1.4	(4.2 - 13.5)	%
ヘモグロビン値	546	12.8 ± 2.1	(6.2 - 19.1)	g/dl

図2. 登録時のアルブミン(蛋白)尿と推算GFR



本レジストリーは定期的な経過観察を行う計画となっており、2013年12月末までに241例の経時データが登録された。1年後ならびに2年後の時点では、観察開始時と比較して、腎機能や尿アルブミン(尿蛋白)には変化を認めなかった(図3)。イベント発生数は、透析導入が12例、心血管疾患発症が9例、死亡が0例であった。腎予後(透析導入)に関連する因子としては、ヘモグロビン低値、HDLコレステロール低値、non HDLコレステロール高値が抽出された(図4)。今後も経過観察のデータ集積を継続し、本邦の糖尿病性腎症の病態解析、予後評価を行う予定である。

図3. 1年後, 2年後の腎機能と尿アルブミン・尿蛋白には変化を認めなかった

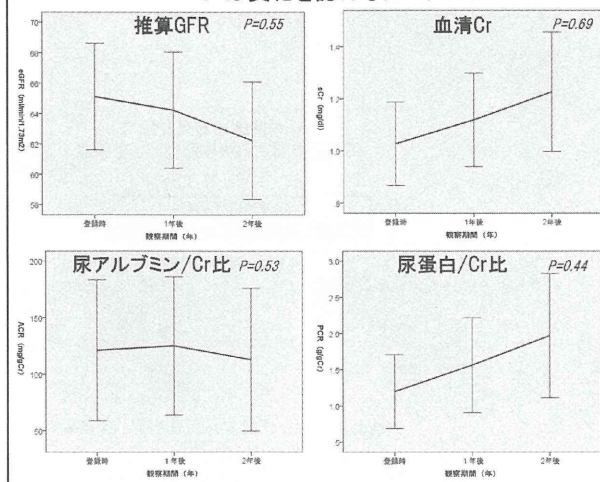


図4. ヘモグロビン低値, HDLコレステロール低値, non HDLコレステロール高値が腎予後(透析導入)に関連する因子であった

Parameters	HR	(95% CI)	p
ヘモグロビン低値 (<1g/dl)	2.39	(1.469 - 3.875)	<0.01
HDLコレステロール低値 (<1mg/dl)	1.11	(1.016 - 1.201)	<0.05
non HDLコレステロール高値 (>1mg/dl)	1.03	(1.015 - 1.048)	<0.01

※共変量:年齢, 性別, eGFR, 微量アルブミン尿(軽度蛋白尿), 顕性アルブミン尿(高度蛋白尿), 糖尿病発症期間, ヘモグロビンA1c, BMI, 収縮期血圧, 拡張期血圧, 総蛋白, non HDLコレステロール, HDLコレステロール, 中性脂肪, ヘモグロビン

このレジストリーは臨床的、疫学的ならびに病理学的な研究と密接に関連させ推進するものである。特に、腎生検施行例を含めてレジストリー登録例の尿検体を用いたバイオマーカーの validation を行っている。

分科会: 診療水準向上にむけた重症度評価法の開発

初年度である平成24年に、糖尿病性腎症ならびに高血圧性腎硬化症の評価項目を決定した(表1)。

糸球体病変に関しては、糖尿病性腎症に固有の病変を評価する項目(びまん性病変、糸球体基底膜二重化・内皮下腔開大、滲出性病変、結節性病変、メサンギウム融解・微小血管瘤および糸球体門部小血管増生)と糖尿病性腎症と糸球体硬化症共通の項目(全節性糸球体硬化、分節性糸球体硬化、虚脱・虚血性糸球体硬化、および糸球体肥大)を作成した(表1)。

間質、血管病変に関しては、糖尿病性腎症と糸球体硬化症で共通の項目のみとした。具体的な間質病変の評価項目は、間質線維化・尿細管萎縮(IFTA)および間質の細胞浸潤とし、血管病変の評価項目は細動脈硝子化、および動脈硬化とした(表1)。

それぞれの評価項目のスコアに代表的な画像を付け評価しやすいように工夫することにした。これにより、アトラスとしての機能ももたせることが可能となる。

表1

糖尿病性腎症評価項目		
病変部位	病理学的所見の評価項目	Score Scoreの定義
糸球体病変	びまん性病変(メサンギウム拡大・基底増加)	0-3 0:メサンギウムの拡大がほとんど無い。1:メサンギウムの拡大が毛細血管腔。2:メサンギウムの拡大が毛細血管腔。3:メサンギウムの拡大が毛細血管腔
	(糖尿病性腎症のみ)	0-3 最も所見の強い糸球体における二重化の有無(偽膜形成部分を除く) (0<10%)、(110-25%)、2 (25-50%)、3 (≥50%)
	浸出性病変	0-1 0 (GL): 1 (有り)
	結節性病変(結節性硬化)	0-1 0 (GL): 1 (有り) 全標本中(一カ所)でも有れば、有りとする。結節の大きさは問わない
	メサンギウム融解・微小血管病	0-1 0 (GL): 1 (有り)
糸球体病変	糸球体門部小血管増生	0-1 0 (GL): 1 (有り) 全標本中(一カ所)でも有れば、有りとする
	全腎性糸球体硬化	0-1 全糸球体数に占める全腎性糸球体硬化を認める糸球体数の割合
	分腎性糸球体硬化	0-1 全糸球体数に占める分腎性糸球体硬化を認める糸球体数の割合
(糖尿病性腎症、腎硬化症共通)	虚脱・虚血性糸球体硬化	0-1 全糸球体数に占める虚脱・虚血性糸球体硬化を認める糸球体数の割合
	糸球体肥大	0-1 250μm以上の糸球体 0 (GL): 1 (有り)
尿細管間質病変	尿細管硬化・尿細管萎縮 (IFTA)	0-3 0 (no IFTA): 1 (25%), 2 (25-50%), 3 (≥50%)
	間質の細胞浸潤	0-3 0 (no cell infiltration): 1 (25%), 2 (25-50%), 3 (≥50%)
血管病変	細胞膜硝子化	0-3 0 (硝子化なし): 1 (1個以上の細胞膜に部分的な硝子化)、2 (50%程度の硝子化)、3 (50%以上の硝子化または、部分的でも全腎性の硝子化)
	(糖尿病性腎症、腎硬化症共通)	0-2 0 (内臓肥厚なし): 1 (内臓肥厚があり内臓/中臓<1)、2 (内臓肥厚があり内臓/中臓≥1) 動脈硬化の評価にはEKG染色を加えることが望ましい

糖尿病性腎症の病理所見のうち、滲出性病変、メサンギウム融解、分節性硬化、IFTA、間質細胞浸潤は生検時および最終観察時のeGFRと相関した(表4)。

表4

予後に関連する病変は？
eGFRと相関する病理所見: 相関係数

糖尿病性腎症

黄色; p<0.01
淡黄色; p<0.05

滲出病変、メサンギウム融解、分節性硬化、IFTA、間質細胞浸潤が
腎生検時、長期観察時のeGFRと相関する

	びまん性病変	結節性病変	二重化	滲出病変	メサンギウム融解	血管増生	全腎性硬化	分腎性硬化	糸球体肥大	IFTA	細胞浸潤	硝子化	内臓肥厚
腎生検時	相関係数	-0.212	-0.275	-0.267	-0.408	-0.305	-0.230	-0.323	-0.284	-0.134	-0.415	-0.314	-0.286
	有意確率	0.003	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	<0.001	<0.001	0.059	<0.001	<0.001	<0.001
	N	199	199	199	199	199	199	199	199	199	199	199	199
1年目	相関係数	0.011	-0.151	-0.056	-0.344	-0.289	0.201	-0.080	-0.287	-0.048	-0.345	-0.225	-0.189
	有意確率	0.938	0.274	0.685	0.011	0.049	0.145	0.566	0.035	0.732	0.011	0.101	0.150
	N	54	54	54	54	54	54	54	54	54	54	54	54
最終観察時	相関係数	-0.090	-0.101	-0.123	-0.348	-0.220	0.111	-0.018	-0.270	-0.189	-0.235	-0.228	-0.134
	有意確率	0.414	0.356	0.282	0.001	0.043	0.310	0.871	0.012	0.068	0.030	0.036	0.222
	N	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85

生検時蛋白尿と相関する病理所見: 相関係数

	びまん性病変	結節性病変	二重化	滲出病変	メサンギウム融解	血管増生	全腎性硬化	分腎性硬化	糸球体肥大	IFTA	細胞浸潤	硝子化	内臓肥厚
腎生検時	相関係数	0.202	0.307	0.169	0.310	0.126	0.022	0.357	0.244	0.201	0.204	0.140	0.105
	有意確率	<0.001	<0.001	0.029	0.002	<0.001	0.107	0.779	<0.001	0.009	0.009	0.072	0.176
	N	166	166	166	166	166	166	166	166	166	166	166	166

4回のワーキングおよび4回の全体会議で議論された病理スコア表および臨床データ表に従い、現在までに12施設より糖尿病性腎症230例および腎硬化症177例(合計407例)のデータが集積した(表2-3)。

表2

登録症例数

	糖尿病	腎硬化	合計
千葉東	40	12	52
新潟大	34	16	50
長崎	17	20	37
琉球大	0	25	25
東北大	0	20	20
聖マリ大	10	10	20
名古屋大	9	7	16
金沢医大	6	5	11
筑波大	3	2	5
虎ノ門	3	0	3
藤田	2	2	4
金沢大	103	58	132
合計	230	177	407

表3

登録症例背景

	糖尿病		腎硬化症		p
	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	
観察期間(月)	76.3	74.3	58.7	66.8	0.046
年齢	56.2	12.0	54.7	13.7	0.014
身長	163.2	8.9	162.7	7.5	0.347
体重	63.8	13.6	68.4	13.1	0.762
BMI	24.1	4.4	25.9	4.4	0.674
収縮期血圧	144.3	20.9	137.5	19.0	0.293
拡張期血圧	79.6	11.9	80.5	14.5	0.016

表5

予後に関連する病変は？
eGFRと相関する病理所見: 相関係数

腎硬化症

黄色; p<0.01
淡黄色; p<0.05

IFTAと間質細胞浸潤が
腎生検時、長期観察時のeGFRと相関する

	全腎性硬化	分腎性硬化	糸球体肥大	IFTA	細胞浸潤	硝子化	内臓肥厚
腎生検時	相関係数	-0.311	-0.092	-0.072	-0.375	-0.392	-0.159
	有意確率	<0.001	0.282	0.403	<0.001	<0.001	0.084
	N	139	139	139	139	139	139
1年目	相関係数	-0.244	-0.183	-0.241	-0.195	-0.373	-0.343
	有意確率	0.085	0.188	0.089	0.17	0.007	0.014
	N	51	51	51	51	51	51
最終観察時	相関係数	-0.182	-0.218	-0.184	-0.373	-0.289	-0.288
	有意確率	0.228	0.107	0.171	0.004	0.029	0.044
	N	57	57	57	57	57	57

生検時蛋白尿と相関する病理所見: 相関係数

	全腎性硬化	分腎性硬化	糸球体肥大	IFTA	細胞浸潤	硝子化	内臓肥厚
腎生検時	相関係数	0.188	0.048	0.079	0.146	0.119	0.076
	有意確率	0.022	0.580	0.383	0.092	0.171	0.388
	N	135	135	135	135	135	135

観察期間中の透析導入、心血管イベント、総死亡は、糖尿病性腎症でそれぞれ18.0%、15.7%、5.6%、腎硬化症でそれぞれ2.0%、6.2%、0.7%であった。重回帰分析では、透析導入に対して基底膜二重化と糸球体肥大が、心血管イベントに対しては結節性病変が予後関連病理因子として挙げられた。しかし、ROC曲線の解析ではその影響は小さかった。そこで、その他の病理因子を組み合わせる予後を推測する病理スコアリングの試みを行っている。さらに、糖尿病性腎症ならびに腎硬化症に関して、臨床的に診断可能なフローチャート案を作成している。

分科会：糖尿病性腎症の評価のためのバイオマーカー開発

1) 分科会全体研究

対象患者は、210人で、原疾患は、高血圧および腎硬化症 137 (65%)、糸球体腎炎 36 (17%)、糖尿病性腎症 23 (11%)、その他 14 (7%)であった。平均観察期間は、4.1年で、観察開始から観察終了時までの総尿検体は、621検体であった。エンドポイントの発症は、29人であった。患者背景を下図に示す(表6)。

表 6

症例数, 人	210
尿検体数	621
性別 (男/女)	128/82
開始時年齢 mean ± SD median, 25-75% interquartile range	65.4 ± 11.6 67.0, 40 - 76
開始時 eGFR, ml/min/1.73m ²	51.7 ± 24.1 55.0, 42 - 78
期間, 年	4.1 ± 1.3 4.5, 3.2 - 5.2
尿蛋白量, g/gCr	0.7 ± 1.9 0.21, 0.11-0.62
エンドポイント	透析導入、 心血管イベント、死亡

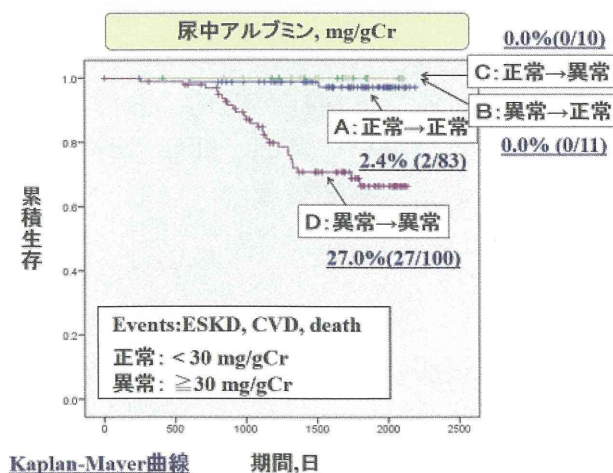
観察開始時と観察終了時のバイオマーカーの値の推移に応じて、患者を下記のA~Dの4群にわけた。エンドポイント発症頻度は、A群、B群、C群、D群の順に上昇することが予想される。

観察開始時 観察終了時

A群	正常値	正常値
B群	異常値	正常値
C群	正常値	異常値
D群	異常値	異常値

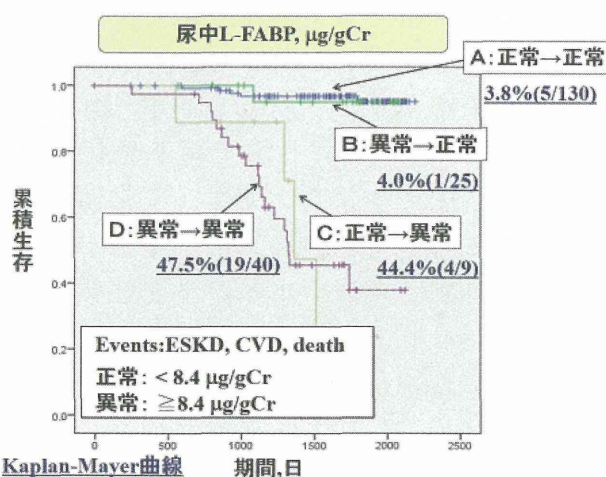
尿中アルブミンは、30mg/g.Cr をカットオフ値として使用した。A群：10人中2人(2.4%)、B群：11人中0人(0%)、C群：10人中0人(0%)、D群：100人中27人(27%)にエンドポイント発症が見られた。尿アルブミンでは、正常値から異常値になっても、エンドポイント発症は見られず、エンドポイント発症頻度は、B群=C群、A群、D群の順に上昇した。次にKaplan-Meier生存曲線を示す(図5)。

図 5



尿中 L-FABP は、8.4g/g.Cr をカットオフ値として使用した。A群：130人中 5人 (3.8%)、B群：25人中 1人(4%)、C群：9人中 4人(44.4%)、D群：40人中 19人(47.5%)にエンドポイント発症が見られた。エンドポイント発症頻度は、A群、B群、C群、D群の順に上昇した。尿中 L-FABP の変化は、腎予後、心血管イベント、死亡といった予後を正確に反映していた。下に Kaplan-Meier 生存曲線を示す(図 6)。

図 6



尿中 NAG は、7U/L をカットオフ値として使用した。A群：133人中 16人 (12%)、B群：34人中 7人(20.6%)、C群：18人中 1人(5.6%)、D群：19人中 5人(26.3%)にエンドポイント発症が見られた。尿中 NAG では、A群よりもC群のほうが、エンドポイント発症が低く、B群でもエンドポイント発症が高く観察された。エンドポイント発症頻度は、C群、A群、B群、D群の順に上昇した。

2) 個別研究

①メタボローム解析

糖尿病性腎症を鑑別するための代謝物バイオマーカーの探索では、昨年度にキャ

ピラリ電気泳動時間飛行型質量分析(CE-TOFMS)を用い、78例の糖尿病性腎症患者の血清代謝物から19の候補代謝物を同定した。特に本年度はバイオマーカーセットを解析した。未知の物質を含む5個の代謝物を採用した際、糖尿病性腎症診断におけるROC曲線のAUCは0.927であった。また4種類の既知の代謝物(aspartic acid, SDMA, azelaic acid, galactaric acid)のみを採用した場合も0.844という高いAUCが得られた。

②エクソゾーム解析

腎生検で確定診断のついた糖尿病性腎症患者の尿より、尿中エクソソームを採取し、臨床情報を元に、2-3年後の腎機能低下を予測しうる尿中バイオマーカーの探索を行い、複数の候補分子を得た。これらの尿中への発現は、後の腎機能低下をよく反映していた。組織における免疫組織学的な解析によっても、ポドサイトにおける発現低下が確認され、組織上の重症化と正の相関がみられた。

また、糖尿病モデルマウスを用いた経時的な解析では、PDSTFsの程度とアルブミン尿の程度は一致しなかった。PDSTFsの尿中排泄量が増加する個体では、生命予後が悪化していた。

なお、上記の成果は当初の予定通り、アウトリーチにて情報の発信を積極的に行った。特に、日本腎臓学会公開セッション、市民公開講座などにて情報を発信し、積極的に論文作成を行っている。

D. 考察

全体研究

尿検体収集を伴った糖尿病性腎症レジストリーの運用

本全体研究の取り組みにより、尿検体の

保存を含み、長期経過観察が可能な本邦の糖尿病性腎症レジストリーが構築されるとともにデータが経時的に蓄積しつつある。

症例登録は、当初の予定通り、腎症前期から顕性腎症にいたる幅広い病期の糖尿病性腎症の実態を把握する形で進められている。また、尿検体の保存も各施設で着々と進められた。このレジストリーの取組みを通じて、病態解明、予後改善や有効な治療法開発に向けた総合的なシステムの構築につながる可能性がある。今後もデータの集積を継続し、日本腎臓学会、関連学会と密接に連携し、本邦の糖尿病性腎症の病態解析、予後評価を行う予定である。とくに来年の最終年度では、本研究班の分担研究である病理学的な研究やバイオマーカー検索の研究と連携して、本邦の糖尿病性腎症の病態・予後評価を行うのである。

このうち、本レジストリーで収集された尿検体を用いて、既知、新規バイオマーカー候補の validation をすでに行っている。このように、当初のレジストリー構築の目的である予後が判明した検体を用いた validation も順調に進行している。

分科会：診療水準向上にむけた重症度評価法の開発

糖尿病性腎症および腎硬化症を背景にした腎不全の増加が社会的にも重大な問題となっている。しかし、これら疾患には、統一された病理診断指針および評価法が存在しない。そこで、本研究班では、腎生検および臨床情報を用いて、病理診断指針案の作成と、臨床的診断フローチャートを作成する事を目標とした。昨年度までに定義のついた病理所見評価基準とアトラスが作成された。今年度は、これらの基準に従って症例の収集と解析を進めた。症例数は、ほぼ当初の予定の各群 200 例、合計 400 例超の症例集積となっている。これらのデータ解析により、予後と関連する病理所見、それに影響する臨床指標が明らかに

された。今後、より多くの症例での結果を用いて組織の評価を行うと共に、臨床情報と合わせて、病理診断指針案の作成と臨床的診断フローチャートを作成する。

分科会：糖尿病性腎症の評価のためのバイオマーカー開発 全体研究

本分科会の最終目標は、既存のマーカに加え、現在網羅的に検索中のマーカー群から有望な候補を絞り込み、糖尿病性腎症の早期診断・治療に貢献可能な臨床的に有用なバイオマーカーの提唱を行うことである。

本研究では、尿中 L-FABP、尿中アルブミン、NAG とともに、正常値が持続した例は、もともと予後が良く、異常値が持続した例は、もともと予後が悪いことが示された。しかし、正常値→異常値、異常値→正常値と変化した群で、予後を正確に反映したマーカーは、尿中 L-FABP のみであった。今後、疾患別の解析や治療との関連についても、さらなる解析を行っていく必要がある。

個別研究

①メタボローム解析

メタボローム解析により、新規バイオマーカー候補となる 19 代謝物を同定した。糖尿病性腎症を鑑別するための代謝物バイオマーカーの探索では、今後、より診断精度の高いバイオマーカーセットを模索していく予定である。

②エクソゾーム解析

糖尿病によるポドサイトの障害は、腎生検を施行すると、腎症のかなり早期より認めるとの報告があるが、その分子機序はいまだ不明な点が多い。現在の腎機能検査では、これら早期のポドサイト障害をとらえることができない。また、ポ

ドサイトの脱落は不可逆的な変化であり、それよりも早い段階での細胞障害を非侵襲的にとらえる方法もなかった。エクソソームは細胞が受けたストレスの違いによって、異なるプロファイルのタンパク質を内含し、細胞より放出されることが確認された。今回、得られた尿中分子マーカーである PDSTFs の分子動態を解析することで、こうした不明なメカニズムが明らかになると考えられる。

また、糖尿病性腎症を発症している患者では、糖尿病だけでなく、高血圧・脂質異常症・肥満・加齢・多くの薬剤使用など、さまざまな要因が複合的にポドサイト障害に寄与していると考えられるため、ヒト尿による PDSTFs の定量化を可能とし、多くの患者における測定と臨床情報の経時的な解析によって、各リスクファクターのポドサイト障害の分子機構も明らかになるものと考えられる。

E. 結論

本研究において、糖尿病性腎症の腎症前期から顕性腎症にいたる幅広い病期例を対象とし、尿検体の収集を伴う、長期経過観察可能なレジストリーシステムが拡充し経年的にデータ蓄積が行われている。

糖尿病性腎症ならびに腎硬化症の腎病理診断指針案ならびに腎生検未施行例に対する臨床的診断フローチャートの作成は診療の水準向上に寄与する。今後、評価項目及びスコアを用いて、各施設から集積した標本の評価を行い、臨床データとともに解析を行う。それらの結果を基に糖尿病性腎症および腎硬化症の病理診断指針案を作成すると共に診断のためのフローチャートを作成する。

さらに、既存のマーカーに加え、現在、網羅的に検索中のマーカー群から有望な候補を絞り込み、糖尿病性腎症の早期診断・治療に貢献可能な臨床的に有用なバイ

オマーカーを示したと考えている。

今後、これらの成果を通じて、本邦における糖尿病性腎症ならびに腎硬化症の病態解明、予後改善、有効な治療法開発に向けた総合的なシステム構築につながることを期待され、今後も独創性、公共性の高い研究を展開していく。

F. 健康危険情報

無し

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hara A, Sakai N, Furuichi K, Sakai Y, Takeya M, Bucala R, Mukaida N, Takuwa Y, Matsushima K, Kaneko S, Wada T. CCL2/CCR2 augments the production of transforming growth factor-beta1, type 1 collagen and CCL2 by human CD45-/collagen 1-positive cells under high glucose concentrations. Clin Exp Nephrol 17, 793-804, 2013
- 2) Furuichi K, Shimizu M, Toyama T, Koya D, Koshino Y, Abe H, Mori K, Satoh H, Imanishi M, Iwano M, Yamauchi H, Kusano E, Fujimoto S, Suzuki Y, Okuda S, Kitagawa K, Iwata Y, Kaneko S, Nishi S, Yokoyama H, Ueda Y, Haneda M, Makino H, Wada T; Research Group of Diabetic Nephropathy, Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Japan Diabetic Nephropathy Cohort Study: study design, methods, and implementation. Clin Exp Nephrol 17, 819-826, 2013
- 3) Shimizu M, Furuichi K, Toyama T,

- Kitajima S, Hara A, Kitagawa K, Iwata Y, Sakai N, Takamura T, Yoshimura M, Yokoyama H, Kaneko S, Wada T and Kanazawa Study Group for Renal Diseases and Hypertension. Long-term outcomes of Japanese type 2 diabetic patients with biopsy-proven diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 36, 3655-3662, 2013
- 4) Toyama T, Furuichi K, Ninomiya T, Shimizu M, Hara A, Iwata Y, Kaneko S, Wada T. The impacts of albuminuria and low eGFR on the risk of cardiovascular death, all-cause mortality, and renal events in diabetic patients: meta-analysis. *PLoS ONE* 8, e71810, 2013
- 5) Wada T, Shimizu M, Yokoyama H, Iwata Y, Sakai Y, Kaneko S, Furuichi K. Nodular lesions and mesangiolysis in diabetic nephropathy. *Clin Exp Nephrol* 17, 3-9, 2013
- 6) Wada T, Haneda M, Furuichi K, Babazono T, Yokoyama H, Iseki K, Araki SI, Ninomiya T, Hara S, Suzuki Y, Iwano M, Kusano E, Moriya T, Satoh H, Nakamura H, Shimizu M, Toyama T, Hara A, Makino H; The Research Group of Diabetic Nephropathy, Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Clinical impact of albuminuria and glomerular filtration rate on renal and cardiovascular events, and all-cause mortality in Japanese patients with type 2 diabetes. *Clin Exp Nephrol*, 2013 in press
- 7) Shimizu M, Furuichi K, Yokoyama H, Toyama T, Iwata Y, Sakai N, Kaneko S, Wada T. Kidney lesions in diabetic patients with normoalbuminuric renal insufficiency. *Clin Exp Nephrol*, 2013 in press
- 8) Toyama T, Shimizu M, Furuichi K, Kaneko S, Wada T. Treatment and impact of dyslipidemia in diabetic nephropathy. *Clin Exp Nephrol*, 2013 in press
- 9) Iwakiri T, Fujimoto S, Kitagawa K, Furuichi K, Yamahana J, Matsuura Y, Yamashita A, Uezono S, Shima Y, Hisanaga S, Tokura T, Wada T, Kitamura K, Asada Y. Validation of a newly proposed histopathological classification in Japanese patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis. *BMC Nephrol* 14, 125, 2013
- 10) Kitagawa K, Furuichi K, Shinozaki Y, Toyama T, Kitajima S, Hara A, Iwata Y, Sakai N, Kaneko S, Wada T; Kanazawa Study Group for Renal Diseases and Hypertension. Long-term observations of clinicopathological characteristics and outcome of Japanese patients with pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *Clin Exp Nephrol* 17, 858-865, 2013
- 11) Higashimoto M, Sakai Y, Takamura M, Usui S, Nasti A, Yoshida K, Seki A, Komura T, Honda M, Wada T, Furuichi K, Ochiya T, Kaneko S. Adipose tissue derived stromal stem cell therapy in murine ConA-derived hepatitis is dependent on myeloid-lineage and CD4+ T-cell suppression. *Eur J Immunol* 43,

- 2956-2968, 2013
- 12) Nakade Y, Fujimura M, Ohkura N, Nakata M, Nanbu Y, Oe H, Horita H, Sakai Y, Wada T. Reversibility of the pulmonary function based on the partial flow-volume curve predicts the efficacy of bronchodilator therapy for treating chronic cough. *Intern Med* 52, 2017-2023, 2013
 - 13) Yamagata K, Usui J, Sugiyama H, Nitta K, Wada T, Muso E, Arimura Y, Koyama A, Makino H, Matsuo S. Clinical findings on ANCA-associated renal vasculitis from the Japan RPGN registry obtained via a questionnaire survey. *Clin Exp Nephrol* 17, 646-651, 2013
 - 14) Seki A, Sakai Y, Komura T, Nasti A, Yoshida K, Higashimoto M, Honda M, Usui S, Takamura M, Takamura T, Ochiya T, Furuichi K, Wada T, Kaneko S. Adipose tissue-derived stem cells as a regenerative therapy for a murine steatohepatitis-induced cirrhosis model. *Hepatology* 58, 1133-1142, 2013
 - 15) Sakai N, Chun J, Duffield JS, Wada T, Luster AD, Tager AM. LPA1-induced cytoskeleton reorganization drives fibrosis through CTGF-dependent fibroblast proliferation. *FASEB J* 27, 1830-1846, 2013
 - 16) Hashimoto S, Ogoshi K, Sasaki A, Abe J, Qu W, Nakatani Y, Ahsan B, Oshima K, Shand FH, Ametani A, Suzuki Y, Kaneko S, Wada T, Hattori M, Sugano S, Morishita S, Matsushima K. Coordinated changes in DNA methylation in antigen-specific memory CD4 T cells. *J Immunol* 190, 4076-4091, 2013
 - 17) Komura T, Sakai Y, Honda M, Takamura T, Wada T, Kaneko S. ER stress induced impaired TLR signaling and macrophage differentiation of human monocytes. *Cell Immunol* 282, 44-52, 2013
 - 18) Sagara A, Furuichi K, Sakai N, Hara A, Iwata Y, Matsushima K, Kaneko S, Wada T. Contribution of inflammation-associated bone-marrow-derived cells to kidney fibrosis. *Inflammation and Regeneration* 33, 90-95, 2013
 - 19) Sakai N, Andrew M. Tager Lysophosphatidic acid (LPA) signaling through LPA1 in organ fibrosis; A pathway with pleiotropic pro-fibrotic effects. *Inflammation and Regeneration* 33, 78-89, 2013
 - 20) Hara A, Furuichi K, Higuchi M, Iwata Y, Sakai N, Kaneko S, Wada T. Autoantibodies to erythropoietin receptor in patients with immune-mediated diseases: relationship to anaemia with erythroid hypoplasia. *Br J Haematol* 160, 244-250, 2013
- (このほか、各分担研究報告書を参照)
- ## 2. 学会発表
- 1) 和田隆志: 糖尿病性腎症とCKD重症度分類, 第47回糖尿病学の進歩2013
 - 2) 岩田恭宜・古市賢吾・和田隆志: ループス腎炎におけるCSF-1と免疫抑制性骨髄由来細胞の役割, 第57回日本リウマチ学会総会・学術集会

- 2013
- 3) 岩田恭宜・橋本真一・横田恭宣・古市賢吾・和田隆志：高糖刺激下での培養メサンギウム細胞における炎症関連遺伝子発現，第 56 回日本腎臓学会学術総会 2013
 - 4) 和田隆志：糖尿病性腎症-基礎と臨床-，第 56 回日本腎臓学会学術総会 2013
 - 5) 和田隆志：糖尿病性腎症ならびに腎硬化症の診療水準向上と重症化防止にむけた調査研究，第 56 回日本腎臓学会学術総会 2013
 - 6) 和田隆志：臨床化学が拓く新たな慢性腎臓病の研究と診療，第 53 回日本臨床化学会年次学術集会 2013
 - 7) 和田隆志：糖尿病性腎症における炎症の意義とその制御，第 28 回日本糖尿病合併症学会 2013
 - 8) 古市賢吾・舟本智章・北島信治・遠山直志・北川清樹・岩田恭宜・清水美保・和田隆志：糖尿病性腎症レジストリー Japan Diabetic Nephropathy Cohort Study (JDNCS) の集積と展開，第 28 回日本糖尿病合併症学会 2013
 - 9) 和田隆志：糖尿病性腎症と高血圧：病態と治療，第 43 回日本腎臓学会西部学術大会 2013
 - 10) 清水美保・遠山直志・坂井宣彦・和田隆志：2 型糖尿病に伴う糖尿病性腎症の長期予後に血圧値と腎病変が及ぼす影響，第 36 回日本高血圧学会総会 2013
 - 11) 古市賢吾・和田隆志：腎臓・尿路，第 60 回日本臨床検査医学会学術集会 2013
 - 12) 遠山直志・北島信治・北川清樹・岩田恭宜・清水美保・古市賢吾・和田隆志：糖尿病における脂質異常症の影響-メタ解析による検討-，第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会 2013
 - 13) 清水美保・遠山直志・北島信治・山端潤也・北川清樹・岩田恭宜・古市賢吾・徳原康哲・大川龍之介・矢富裕・和田隆志：糖尿病性腎症におけるリゾリン脂質産生酵素測定の意味，第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会 2013
 - 14) 清水美保・遠山直志・北島信二・岩田恭宜・坂井宣彦・古市賢吾・大川龍之介・矢富裕・和田隆志：糖尿病性腎症におけるリゾリン脂質産生酵素測定の意味，第 25 回日本糖尿病性腎症研究会 2013
 - 15) 岩田恭宜・橋本真一・横田恭宣・古市賢吾・和田隆志：高糖刺激下での培養メサンギウム細胞における炎症関連遺伝子発現の解析，第 25 回日本糖尿病性腎症研究会 2013
- (このほか、各分担研究報告書を参照)

市民公開講座

- 1) 公開セッション：公的班研究の現状と課題 第 56 回日本腎臓学会学術総会 2013 年 5 月 12 日
- 2) 市民公開講座 腎臓病・糖尿病ともに生きる 2013 年 9 月 29 日 朝日ホール (名古屋)
- 3) 公開セッション：公的班研究の現状と課題 第 57 回日本腎臓学会学術総会 2014 年 7 月 6 日 (予定)

成果発表会議

- 1) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業 合同研究成果発表会議 2014 年 1 月 26 日 一橋記念講堂 (学術総合センター)

H. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得

「急性腎障害の予後予測方法」、発明者：
古市賢吾、和田隆志、特願 2013-120285

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし