

201324036B

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

進行性腎障害に関する調査研究

(H23-難治-一般-033)

平成 23-25 年度 総合研究報告書

研究代表者 松尾 清一

平成 26 (2014) 年 4 月

目 次

I. 総合研究報告	
進行性腎障害に関する調査研究	1
II. 班員名簿	113
III. 研究成果の刊行物・別刷	119
IV. 資料	363

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

進行性腎障害に関する調査研究

総合研究報告書

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業））
総合研究報告書

「進行性腎障害に関する調査研究」

研究代表者

松尾 清一 名古屋大学大学院医学系研究科・腎臓内科・教授

研究分担者

川村 哲也 東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科・准教授
鈴木 祐介 順天堂大学医学部・腎臓内科・准教授
城 謙輔 仙台社会保険病院・病理部・主任部長
山縣 邦弘 筑波大学医学医療系臨床医学域・腎臓内科学・教授
杉山 斉 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・慢性腎臓病対策腎不全治療学・教授
今井 圓裕 名古屋大学大学院医学系研究科・腎臓内科・特任教授
丸山 彰一 名古屋大学大学院医学系研究科・腎臓内科・准教授
南学 正臣 東京大学大学院医学系研究科・腎臓内科学分野・教授
堀江 重郎 帝京大学医学部・泌尿器科・教授
奴田原 紀久雄 杏林大学医学部・泌尿器科・教授
横山 仁 金沢医科大学医学部・腎臓内科学・教授
渡辺 毅 福島県立医科大学・腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科学・教授
長田 道夫 筑波大学医学医療系・腎・血管病理学・教授
安藤 昌彦 名古屋大学医学部附属病院 先端医療・臨床研究支援センター・准教授
木村 健二郎 聖マリアンナ医科大学・腎臓・高血圧内科・教授
湯澤 由紀夫 藤田保健衛生大学医学部・腎内科・教授
有村 義宏 杏林大学・第一内科・教授
西 慎一 神戸大学大学院医学研究科腎臓内科・腎・血液浄化センター・特命教授
成田 一衛 新潟大学大学院医歯学総合研究科・内部環境医学講座・教授
猪阪 善隆 大阪大学大学院・老年・腎臓内科学・准教授
横尾 隆 東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科・教授
佐藤 和一 名古屋大学大学院医学系研究科・腎臓内科・講師

研究要旨

我が国は世界でも有数の腎不全大国であり、透析患者数は世界でもトップレベルである。透析医療に要する費用は国民総医療費の4%以上を占め、総額1兆数千億円と医療経済への影響も大きい。本研究班が対象とする進行性腎障害、特に重点4疾患（IgA腎症、急速進行性糸球体腎炎、難治性ネフローゼ症候群、多発性嚢胞腎）は透析に至る重要な原疾患となっている。しかし、当該4疾患は、原因解明や治療法の確立が十分進んでいるとは言えない。

本研究の目的は対象4疾患の標準的な診断法および治療法を確立し、国際的な比較によりその効果を検証し、それを普及させることである。この目的を達成するために効率的な研究組織を構築して運営し、その成果を政策提言や双方向的な情報発信を通して社会に還元しようとする、我が国では極めて独創性の高い特色ある研究と言える。

我々はこれまでに、ウェブを活用した腎疾患登録システムを日本腎臓学会との連携で立ち上げ、前向き観察研究（二次研究）を進めてきた。具体的な研究の目標は、対象4疾患について、①これまでの研究で確立したウェブ疾患登録のシステムの強化と精緻化、②Mindsの作成手順に則った形での診療ガイドラインの公表と臨床現場への還元、③二次研究の（中間）解析結果公表、④病因・病態の解明に関する研究成果の臨床応用、⑤遺伝子試料の収集と有効利用の促進、を行うとともに、⑥研究成果を、社会・患者と双方向的に共有するための啓発活動（ホームページの充実など）を行い、⑦過去3年間の研究から得られた研究成果をもとに国際的なベンチマーキングを通じて、リサーチクエスションの立案と政策提言を行うことである。

当研究班では日本腎臓学会との連携の下、ウェブによる疾患登録システム（J-RBR/J-KDR）を構築した（H Yokoyama, Clin. Exp. Nephrol. 2012, H Yokoyama, Clin. Exp. Nephrol. 2012 in press, H Sugi

yama, Clin. Exp. Nephrol. 2011)。これにより、当該4疾患に関して多施設共同前向き観察研究や介入研究が可能となった。現在までに、腎臓病総合レジストリー（J-KDR）の登録患者数は22,000例を超えている。この3年間では、特にレジストリーを基にした4疾患の前向き観察研究（二次研究）が大きく進展した。症例登録は順調に進み、途中解析では本邦における各疾患の実態が示された。さらに複数の介入研究（RCT）が実施され、平成25年度にはIgA腎症の扁桃摘パルスに関するRCTの結果を公表した。

診療ガイドラインについては、Mindsの推奨する手順に従いガイドライン作成体制の構築を行い、日本腎臓学会のCKDガイドライン作成委員会と協力する形で、対象4疾患のガイドラインの改訂を行った。さらに国際ベンチマーキングのためにKDIGOとの共同でネフローゼ症候群の治療に関する国際カンファレンスを開催した。

以上のように、本調査研究は順調に進んでおり、当初の目標はほぼ達成される見込みである。本研究の成果により、今後対象とする4疾患に関する診断法・治療法が確立され、その普及が図られることが期待される。

A. 研究目的

我が国は世界でも有数の腎不全大国であり、透析患者数は世界でもトップレベルである。透析医療に要する費用は国民総医療費の4%以上を占め、医療経済への影響も大きい。本研究班が対象とする進行性腎障害も透析に至る重要な原疾患となっている（日本透析医学会誌 2011）。これらは原因や治療法が確立されておらず、実態の把握、病態解明、診療ガイドラインの作成及び普及が喫緊の課題である。近年特に、各国における臨床研究が国際ネットワークとして編成され、世界的な規模での連携と治療ガイドライン作りが進められている。我が国もこのような潮流に遅れることなく、国際ベンチマークを通じてさらに臨床研究を推進する必要がある。

これまでに当研究班では日本腎臓学会との連携の下、ウェブによる疾患登録システム

（J-RBR/J-KDR）を構築した（H Yokoyama, Clin. Exp. Nephrol. 2012, H Yokoyama, Clin. Exp. Nephrol. 2012 in press, H Sugiyama, Clin. Exp. Nephrol. 2011）。これにより、当該4疾患に関して多施設共同前向き観察研究が可能になった。この3年間では前回の3年間で明らかになったリサーチクエスチョンに答えるため、二次研究としての各疾患のコホート研究ならびに介入研究（RCT）の推進を図った。さらにMindsが推奨する手法に従い、診療ガイドラインの改訂を行い、国際ベンチマーキングとしてKDIGOカンファレンスを行った。

（倫理面への配慮）

研究課題毎に当該研究機関において、必要な倫理上の手続き（倫理委員会への申請、承認）、臨床治験委員会（IRB）への申請・承認を得ることを研究開始の条件とした。研究の過程でプロトコル変更などがあった場合も、同様の手続きをおこなうことにした。これらのチェックは、組織図で記載し、「研究管理推進委員会」で事前に確認することとした。

病態解明のための基礎研究において動物実験を必要とする場合は、動物の愛護及び管理に関す

る法律（昭和48年法律第105号。以下「動物愛護法」という。）、実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準（平成18年環境省告示第88号。以下「飼養保管基準」という。）、各研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針及び動物実験の適正な実施に向けたガイドラインに基づき必要な倫理上の手続き（倫理委員会への申請、承認）を経て、安全に施行した。ヒト遺伝情報解析に関しては、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成13年3月29日文科省・厚生労働省・経済産業省、平成16年12月28日全部改正、平成17年6月29日一部改正）に沿って、倫理的配慮のもとに行った。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末梢血からDNAを抽出・保存した。これらのヒト由来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、各大学内で定められた個人識別情報管理者が厳重に管理した。

B. 研究方法

研究班全体の方法

（1）研究の推進体制

本研究の目的を達成するために8つの分科会をおいた。分科会には、それぞれ1~3名の分担研究者（うち1名は責任分担研究者）と数~十数名の研究協力者をおいた。腎疾患総合レジストリー（J-KDR/J-RBR）の充実化を図り、二次研究となる重点4疾患の臨床研究の基礎を築いた。

研究を円滑かつ効率的に進めるために、研究代表者・各分科会責任分担研究者・臨床疫学者・事務局からなる研究管理推進委員会を組織した。予め定めた研究計画の進捗状況のチェック・倫理審査面での手続きの妥当性のチェック・分科会へのサポートを行うとともに、社会への情報発信についても事務局を通じてこれを企画・実行した。疫学者による臨床研究プロトコルの確認ならびに研究支援も行っている。本研究班で明確にできなかった課題を班内外の専門家の意見を広く聴取しリサーチクエスチョンとして抽出した。

なお、本研究で得られたデータベースおよび研究基盤は日本腎臓学会などの学術団体や公的研

究機関と連携して有効活用に努めていく。

(2) 分担研究項目間の関連

疫学・疾患登録分科会が管理・運営する登録システム(J-KDR/J-RBR)は重点4疾患の分科会(IgA腎症分科会、急速進行性糸球体腎炎分科会、難治性ネフローゼ症候群分科会、多発性嚢胞腎分科会)が行う臨床研究(二次研究)の基礎となる。

診療ガイドライン作成分科会は、臨床的エビデンスの収集と吟味の過程で国際ベンチマーキングを行い、リサーチクエスションの提言を行う。そのリサーチクエスションは他の分科会での研究課題として検討される。また、各分科会で得られた臨床研究の結果は、わが国からのエビデンスとしてガイドライン作成に取り入れる。

生体試料活用分科会と病因・病態解明分科会は、重点4疾患に関する遺伝子解析と基礎的な検討を行う。臨床検体を要する研究は、J-KDR/J-RBRを活用する。

研究管理推進委員会は以上の研究を総合的に管理・サポートすることで研究の質を担保するとともに、研究班全体の方向性を明確にする役割を担う。

各分担研究項目の研究方法の概要

<IgA腎症分科会>

① IgA腎症の腎病理所見と予後の関連に関する前向きコホート研究(J-IGACS)

対象は腎生検にて新たにIgA腎症と診断された症例で、10年以上の前向き研究で解析、新たな予後分類を図る。

1次評価項目は透析導入および血清Crの100%増(但し、20歳未満ではeGFRの50%減)の複合エンドポイントとする。

② IgA腎症に対する扁桃摘出術とステロイドパルス療法の有効性に関するランダム化比較試験

腎生検でIgA腎症と診断され、尿蛋白1.0-3.5g/日かつ血清Cr 1.5mg/dl以下の患者を対象としA群(扁桃摘出術・ステロイドパルス併用群)とB群(ステロイド単独群)に割り付けた。一次評価項目は、一日尿蛋白排泄量の変化率、顕微鏡的血尿の改善度、尿所見(尿蛋白/尿潜血)の正常化(臨床的寛解)率とし、治療開始後12ヶ月の時点で、上記項目を2群間で比較した。

③ IgA腎症の寛解・再燃に関する意識調査

IgA腎症の「臨床的寛解」についての明確な定義はなされていないため、312施設へのアンケートをもとに、日本腎臓学会評議員よりパブリックコメントを収集した。

④ IgA腎症の治療法と予後との関連に関する後方視的な多施設大規模研究

2002年より2004年までの3年間に参加施設において初回の腎生検によりIgA腎症と診断された18歳以上を対象とした、後ろ向き研究。現在1103例の登録がある。主要エンドポイントは血清Crの1.5倍化と末期腎不全、副次的エンドポイントは血清Crの2倍化、心血管系疾患による入院、末期腎不全、死亡とし順次解析をする。

⑤ 腎生検によらない非侵襲的IgA腎症診断スコアリングシステムの構築に向けた研究

腎生検患者を対象とし、糖鎖異常IgA1、糖鎖異常IgA1免疫複合体、糖鎖異常IgA1特異的IgAを用いた、腎生検によらない新たなIgA腎症診断スコアリングシステムを開発する。

⑥ 最適な治療法選択のためのIgA腎症の活動性評価に向けた基礎研究

IgA腎症患者に対するステロイドパルス治療前後における糖鎖異常IgA1、IgA-IgG免疫複合体、糖鎖異常IgA1特異的IgAの測定を行い、治療による変化を検証する。

<急速進行性糸球体腎炎分科会>

① 前向き観察研究

前向き観察研究として、急速進行性糸球体腎炎の発症率および予後に関する観察研究(JRPGN-CS)、ANCA関連血管炎・急速進行性糸球体腎炎の寛解導入治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究(RemIT-JAV-RPGN)、JKDR/JRBR登録RPGN症例の臨床病理所見の解析を実施している。

② MPO-ANCA関連血管炎の再発抑制へのミゾリビンの有効性検討の前向き試験(MARPGN Study)

ANCA関連血管炎寛解維持療法に対するミゾリビンの臨床試験を実施している。

③ GBM抗体型RPGNの疫学調査

RPGNの腎予後・生命予後の改善を目的とし、抗GBM抗体型RPGNの疫学二次調査(平成21、22年度一次調査分92例)を実施している。

<難治性ネフローゼ症候群分科会>

① 日本ネフローゼ症候群コホート研究(JNSCS)

平成22年12月に症例登録(416例)が完了している。今回は平成24年12月までにデータ収集が完了した症例(57施設における396名の一次性ネフローゼ症候群)について調査し、各病型における治療法の実態と予後を解析する。

② 我が国における特発性膜性腎症患者における抗ホスホリパーゼA2受容体(PLA2R)自己抗体の保有率と膜性腎症モデルマウスの構築

膜性腎症の原因として国際的に注目される抗PLA2受容体抗体が特発性膜性腎症のバイオマーカーとして使用できる環境を創るとともに、膜性腎症の病態を解明することを目的に、日本の特発性膜性腎症での陽性率の決定と、ヒトPLA2Rトランスジェニックマウスによる膜性腎症モデルマウスの構築を行った。

③ 膜性腎症関連遺伝子の探索

膜性腎症患者および健常人の検体を採取し、PLA2RおよびHLA-DQ、DR抗原遺伝子のSNPを中心とした遺伝子解析を行う。

④ 特発性膜性腎症に対する大量ガンマグロブリン療法(HIGHNESS)

特発性膜性腎症に対するガンマグロブリン治療研究(RCT)を実施する。

⑤ 巣状分節性糸球体硬化症における可溶性ウロキナーゼ受容体の意義に関する研究

血清suPARを測定し、巣状糸球体硬化症(FSGS)のバイオマーカーとしての意義を検討する。

<多発性嚢胞腎分科会>

① 肝嚢胞に関する QOL 調査

巨大肝嚢胞を有する 44 例を対象に、QOL 低下の実態を把握することを目的に調査した。

② ADPKD に対する動脈塞栓療法の臨床試験

ADPKD における TAE のエビデンスに基づく治療方法の確立およびガイドラインへの収載を目的に、マイクロコイル、エタノール、液状塞栓物質、血管塞栓ビーズを用いた治療を検討した。

③ 多発性嚢胞腎患者全国登録による多施設共同研究 (J-PKD レジストリー研究)

PKD 症例の治療実態、腎機能・容積、合併症を前向きに検討する

④ ADPKD における基礎研究

ADPKD に対するレニン阻害薬 (DRI) の効果の検討及び、脳動脈瘤合併 ADPKD 症例の血管内皮で特異的に発現する分子の検索を行った。

⑤ マルチスライス CT (MDCT) 画像を用いた ADPKD の腎容積および嚢胞容量に関する臨床研究
客観的および定量的な腎容積および腎嚢胞容積測定方法の確立するために、MDCT を用いた腎測定専用画像認識エンジンを開発する。

⑥ ADPKD における 150-water PET を用いた血管内皮機能障害の検討

血圧・腎機能正常の ADPKD 患者における血管内皮および平滑筋の機能を 150-water PET を用いて評価する。

<疫学・疾患登録分科会>

① 高齢者腎臓病の調査研究

腎臓病総合レジストリーに 2007 年より 2013 年 5 月までに登録された 22,000 例より 20,913 例を抽出し、高齢者 (65 歳以上) および年齢層別 (20 歳未満, 20 歳-65 歳未満) の疾病構成とその臨床指標を検討した。さらに登録における臨床病理学所見と重点疾患の疫学調査を実施した。

② 全国疫学アンケートと DPC データベースを利用した患者数調査

日本腎臓学会指定研修施設の教育責任者の属する 516 診療科、それ以外に腎臓専門医が在籍する 82 診療科、小児腎臓病学会評議員が在籍する 44 診療科、日本泌尿器科学会の教育基幹施設に所属する 794 診療科の合計 1747 診療科を対象にアンケート調査を行い、進行性腎障害、長期治療依存 NS の実態把握を行った。

<診療ガイドライン作成分科会>

日本腎臓学会で改訂作業が進行中の「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン」と連動して、IgA 腎症、ネフローゼ症候群、急速進行性糸球体腎炎、多発性嚢胞腎の 4 疾患の診療ガイドラインを作成する。

共通の章立:

1. 疾患概念・定義 (病因・病態生理): 記述式
2. 診断 (症候学・症状・検査所見): 記述式
3. 疫学・予後 (発生率・有病率・治療成績): 記述式
4. 治療・合併症対策: CQ 形式

<生体試料活用分科会>

家族性 IgA 腎症のゲノム解析

腎生検で IgA 腎症と診断された複数の症例を含む 28 家系を対象とした。中規模の 3 家系 (N_001, N_025, T_001) については、Affymetrix SNP Array 6.0 を用いて SNP タイピングを行い、全ゲノム領域の連鎖解析を行った。また、家系内の罹患者および非罹患者を対象としてエクソーム解析を行った。次世代シーケンサーで得られた配列情報からフィルタリング (アレル頻度が 0.3~0.7、1000 genome DB での頻度が 1%以下、アミノ酸が非同義置換となる) を行い、IgA 腎症の発症に関連する変異を選別した。日本人エクソーム DB の HGVD における変異の頻度と比較した。

<腎臓再生・病態解明分科会>

ネフローゼ症候群や多発性嚢胞腎の原因遺伝子のノックアウトマウスなどを用いて、各疾患における病因・病態を解明し、新規治療法を探るとともに、腎線維化における上皮間葉形質転換の定量的評価モデルの作成や脂肪由来幹細胞を用いた急速進行性糸球体腎炎への治療法の開発を行った。また、間葉系幹細胞を用いた腎臓再生法が、長期透析患者由来成体幹細胞でも、再性能を維持しているか確認した。さらに、疾患とエピゲノムの関係を検討し、病態の新しい側面を創出する。加えて iPS 細胞を用いた再生医療を開発するために発生過程を再現した腎細胞への分化誘導法の確立を検討した。

C. 研究結果

<IgA 腎症分科会>

① 前向きコホート研究 (J-IGACS)

平成 26 年 2 月 18 日現在で、倫理委員会または治験審査委員会 (IRB) による本研究のプロトコールの承認を得た施設は 50 施設、登録症例は 926 例である。

1. 透析導入リスク群別にみた各種治療法の比較
透析導入リスクの分類が可能であった 366 例を対象に、生検後 1 年以内に行われた治療内容をリスク群別に比較したところ、扁桃+ステロイドパルス療法およびパルスを含むステロイド単独療法は低リスク群 (138 例) で 25%と 16%、中等リスク群 (132 例) で 30%と 30%、高リスク群 (67 例) で 28%と 30%、超高リスク群 (29 例) で 34%と 31%に施行されていた。

2. 透析導入リスク群、臨床的重症度、組織学的重症度別にみた腎予後の比較
血清 Cr が基礎値の 1.5 倍に達した症例は低リスク群で 1 例 (0.8%)、中等リスク群で 1 例 (0.8%)、高リスク群で 4 例 (6.2%)、超高リスク群で 8 例 (27.6%) であった。血清 Cr の 1.5 倍化をエンドポイントとした累積イベント発生率には 4 群間で有意差が認められた。血清 Cr が基礎値の 2 倍に達した症例は低、中等、高リスク群には無く、超高リスク群で 4 例 (13.8%) であった。同様に、臨床的重症度 (C-Grade) および組織学的重症度

(H-Grade) 別に、血清 Cr1.5 倍化の累積イベント発生率を比較したところ、G-Grade3 群間および H-Grade4 群間にそれぞれ有意差が認められた。

一方、2 次エンドポイントのひとつである尿蛋白の寛解 (0.3g/g or 未満) の累積イベント発生率を透析導入リスク群、G-Grade、H-Grade 別に比較したところ、いずれの分類においても群間に有意差が認められた。

② 扁摘とステロイドパルス併用療法の無作為比較試験

扁摘パルス RGT の対象症例のうち、腎生検組織標本および治療後 12 ヶ月目の尿所見の評価が可能であった 59 例 (扁摘パルス群 26 例、パルス単独群 33 例) を対象とした。臨床的寛解を示した症例は、組織学低重症度 (HG) I では A 群 14 例中 5 例 (36%)、B 群 16 例中 7 例 (44%) と有意差はなかったが HG II 以上では A 群 13 例中 8 例 (62%)、B 群 16 例中 1 例 (6%) と両群に有意差を認めた (p=0.001)。

③ IgA 腎症の寛解・再燃に関する意識調査

寛解アンケートでは、184 施設 (59.2%) から有効回答が得られた。血尿については潜血 (-) もしくは沈渣赤血球が 5 未満/視野、蛋白尿は蛋白定性 (-) ~ (±) もしくは蛋白定量 0.2 g/day 以下/未満が、それぞれ 6 ヶ月間で連続 3 回認めた場合をそれぞれの寛解基準とするべきという回答が最も多かった。

④ IgA 腎症の治療法と予後との関連に関する後方視的な多施設大規模研究

全国 40 施設より 1119 症例が登録された時点で、十分なデータの揃った 1082 症例を解析した。治療方法は、扁摘パルス 153 例 (14.1%)、パルス 124 例 (11.5%)、経口 PSL213 例 (19.7%)、保存治療 592 例 (54.7%) であった。観察期間の中央値は 6.3 年で、この期間に血清 Cr の 1.5 倍化は 114 例 (10.5%) に見られ、扁摘パルス 5 例 (3.3%)、パルス 19 例 (15.3%)、経口 PSL16 例 (7.5%)、そして保存治療 74 例 (12.5%) であった。既知の予後規定因子で調整した Cox 比例ハザードモデルでは、扁摘パルスに比してパルス 3.14 (P=0.025)、経口 PSL2.01 (P=0.174)、そして保存治療 5.42 (<0.001) のハザード比であった。

⑤ 腎生検によらない非侵襲的 IgA 腎症診断スコアリングシステムの構築に向けた研究

全国 12 施設から登録目標症例数 500 例を上回る 677 例が登録された。現在データを解析中である。

⑥ 最適な治療法選択のための IgA 腎症の活動性評価に向けた基礎研究

全国 12 施設から 210 症例 (登録目標症例数 250 例) が登録された。現在データを解析中である。

<急速進行性糸球体腎炎分科会>

① 前向き観察研究

RemIT-JAV-RPGN は平成 23 年度より症例登録を開始し、平成 25 年 12 月 31 日で登録終了し、目標症例 250 例を大きく上回る 326 例の ANCA 関連血管炎が登録された。現在、登録時データ、腎組織所見の解析を進めている。

JRPGN-CS (登録 29 例中の ANCA 陽性 RPGN 25 例) は 5 年間の経過観察を継続している。JKDR/JRBR で平成 19-24 年度に登録された RPGN 症例の臨床病理所見の解析を行った。登録 15,297 例中 996 例、6.5% が RPGN であり、うち 60.8% が病理所見として半月体形成性壊死性糸球体腎炎を呈し、MPO-ANCA 陽性 RPGN 49.0%、PR3-ANCA 陽性 RPGN 2.5%、抗 GBM 抗体型 RPGN 4.4% と 3 疾患で 55.9% を占めていた。原疾患別に臨床所見 (腎機能、尿蛋白等) を比較検討している。

② MPO-ANCA 関連血管炎の再発抑制へのミゾリビンの有効性検討の前向き試験 (MARPGN Study)

MARPGN study は平成 23 年 12 月末に 58 例 (投与群 29 例、非投与群 29 例) の登録が終了し、平成 24 年 12 月で全登録症例の追跡が終了した。結果として、ミゾリビン投与・非投与による再発率に差は認めなかったが、ミゾリビン投与群の臨床背景としてステロイド投与量が少量の傾向が示された。また、腎機能障害時における安全なミゾリビン投与量が示された。

③ GBM 抗体型 RPGN の疫学調査

本邦の抗 GBM 抗体型 RPGN において、その疾患発症は稀であること (全国年間新規受療者数推定 100 例前後)、腎予後は依然として不良であること (初期治療中の腎死頻度 80%)、肺病変と生命予後との関連性があること (肺胞出血、肺異常陰影症例の予後不良) を明らかにした。

<難治性ネフローゼ症候群>

① 日本ネフローゼ症候群コホート研究 (JNSCS)

412 例のネフローゼ症候群患者が登録され追跡調査が行われた。途中解析の結果では、微小変化型ネフローゼ症候群は 2 か月以内に完全寛解に至る症例が多いが、再発率も高いことが確認された。膜性腎症は治療に反応するのに時間がかかり、6 ヶ月では 47% しか寛解しなかったが、1 年後においても 70% しか寛解しなかった。FSGS は海外においては難治性であるといわれるが、わが国では 1 年で 69% が完全寛解に至り、治療反応性は比較的良好であった。

日本における診療実態が明らかになった。微小変化型 NS (MCD) 163 例は世界最大のコホートである。感染症が臨床的に重要なアウトカムの一つかもしれない。ステロイド治療開始後の完全寛解予測因子は腎機能である。IMN 159 例は世界第 3 位の規模のコホート研究である。他国に比較して年齢が高い。ステロイド・免疫抑制薬の投与率 (約 85%) が高い。FSGS 37 例の完全寛解率は他国に比較して非常に高い。

② 我が国における特発性膜性腎症患者における抗ホスホリパーゼ A2 受容体 (PLA2R) 自己抗体の保有率と膜性腎症モデルマウスの構築

本研究は、本邦で 100 名超の規模で特発性膜性腎症患者の抗 PLA2R 自己抗体保有率を調査した初めての研究である。その結果、日本人特発性膜性腎症患者の抗 PLA2R 自己抗体保有率は、腎糸球体ライセートを抗原として測定した場合では 49% で、HEK293 細胞で調製したリコンビナント PLA2R を抗原として測定した場合は 44% であった (n=102)。

日本人における抗 PLA2R 抗体陽性率は世界的に見て低い傾向を示すことが明らかとなった。

またヒト PLA2R をポドサイト特異的に発現するトランスジェニックマウスの作成に成功し、特発性膜性腎症の病態形成機序の解明に向けた基盤ツールが整備された。

日本の膜性腎症患者における PLA2R 抗体の役割を明らかにするためには、今後抗体の有無あるいは抗体価と臨床的な特徴（患者背景や予後）との関連を検討していく必要がある。

③膜性腎症関連遺伝子の探索

総計 90 例の IMN 患者から DNA を採取し解析した。罹患者 92 サンプルで 1,346 の SNV が認められ、そのうち 73 は新規変異であった。これら新規変異のうち、6 カ所は 92 サンプルで 10%以上の頻度を有していた。日本人集団を用いた case-control study で既報の rs2187668 に有意差は認められなかった。弱い LD ($R^2=0.33-0.75$) にある複数の SNP で有意差が認められた。

今後さらに検体数を増やすとともに、HLA 遺伝子解析を進めて、臨床経過との関連を明らかにしていく予定である。

④特発性膜性腎症に対する大量ガンマグロブリン療法 (HIGHNESS)

12 施設で倫理委員会の承認を得て研究が開始され、これまでに 4 症例が登録されている。現在は、登録を中止し、プロトコルを再検討中である。すでに登録された症例については観察を続行している。

⑤巢状分節性糸球体硬化症における可溶性ウロキナーゼ受容体の意義に関する研究

FGSs およびその他の腎炎症例から血清および尿を採取し、suPAR を ELISA で測定し、その臨床的意義につき解析した。血清 suPAR 濃度は eGFR と逆相関を示した。正常腎機能の糸球体疾患患者において疾患群間に suPAR 濃度の差は認められなかった。血清 suPAR 値は、FGSs と MCD を鑑別するために有用なマーカーとは言えないと結論した。

<多発性嚢胞腎分科会>

① 肝嚢胞に関する QOL 調査

対象群 54 例、コントロール群 57 例の登録が終了した。登録時 QOL 調査では、包括的 QOL ($p=0.0018$)、肝特異的 QOL ($p<0.0001$) とともに肝嚢胞割合が大きくなると QOL が有意に低下した。

② ADPKD に対する動脈塞栓療法の臨床試験

5 例全例に安全に施行できた。総肝容積、肝嚢胞容積、腹部膨満感は 5 例中 3 例で著明に低下した。

③ 多発性嚢胞腎患者全国登録による多施設共同研究 (J-PKD レジストリー研究)

年齢中央値 52 歳。合併症では肝嚢胞は 230 例 (91.3%)、脳動脈瘤 47 例 (19.1%) に認めた。平均血圧 126.1/77.4mmHg、平均 s-Cr1.70mg/dl、平均 eGFR49.3ml/min/1.73m²、平均腎容積 1503.6ml であった。

④ ADPKD における基礎研究

肝嚢胞に対しては降圧剤によって差を認めなかったが、腎嚢胞は DRI のみがコントロールと比べて有意に縮小し、腎機能も DRI のみが有意に改

善した。

⑤ マルチスライス CT (MDCT) 画像を用いた ADPKD の腎容積および嚢胞容量に関する臨床研究 MDCT より 3D 再構築モデルを作成した。

⑥ ADPKD における 150-water PET を用いた血管内皮機能障害の検討

ADPKD 患者において安静時心筋血流量 (MBF) が有意に高い。また ADPKD 患者において寒冷昇圧試験に差がなく冠血流予備能の低下を認めた。

<疫学・疾患登録分科会>

① 高齢者腎臓病の調査研究

I. レジストリー登録例の検討：年齢層別内訳および腎生検実施率をみると若年 2,851 例 (腎生検施行 89.6%)、非高齢者成人 13,030 例 (腎生検施行 91.9%)、高齢者 5,023 例 (腎生検施行 88.2%) と高齢者は全体の 24.1% を占めた。主な臨床症候群の内訳は、慢性腎炎症候群 9,648 例 (47.8%)、ネフローゼ症候群 4,648 例 (23.0%)、急速進行性腎炎症候群 (RPGN) 1,176 例 (5.8%) であった。また、IgA 腎症が 5,678 例 (28.1%) であり、重点疾患が約 55% を占めた。

II. 腎生検例における重点疾患の頻度：非高齢者では慢性腎炎症候群が腎生検例の約 55% を占め、特に重点疾患である IgA 腎症が 35.7% であった。一方、高齢者では、この比率が 11.2% へ低下するとともにネフローゼ症候群と RPGN が腎生検例でもそれぞれ 34.2%、14.5% を占めていた。

III. 重点疾患別の検討：1) IgA 腎症 5,678 例では、年齢層が進むほど腎機能低下とともに尿蛋白の増加と血清アルブミン値の低下が示された。2) RPGN 1,176 例：高齢者が 709 例 (60.3%) であり、非腎生検例では、腎機能低下、特に G5 ステージが 63% を占めた。3) ネフローゼ症候群 4,648 例：膜性腎症 (MN) 1,441 例 (34.6%)、微小変化型ネフローゼ症候群 (MCNS) 1,234 例 (29.7%)、巢状分節性糸球体硬化症 (FGSs) 657 例 (15.8%)、膜性増殖性糸球体腎炎 (MPGN) 418 例 (10.1%) であった。高齢者の占める割合は、MN 762 例 (52.9%)、MCNS 229 例 (18.6%)、FGSs 159 例 (24.2%)、MPGN 175 例 (41.9%) であり、どの病型でも高齢者では、尿蛋白量の増加と低アルブミン血症が著明であった。

IV. 高齢者ネフローゼ症候群の予後調査：65 歳以上の高齢者一次性ネフローゼ症候群主要 3 疾患 54 例 (MN 29 例、MCNS 19 例、FGSs 6 例) の予後は、完全寛解 39 例 (72.2%)、不完全寛解 I 型 42 例 (77.8%) と良好であったが、死亡 2 例 (3.7%)、入院を必要とする感染症 4 例 (7.4%)、新規糖尿病薬 10 例 (18.5%)、悪性腫瘍 2 例 (3.7%) を認めた。

② 全国疫学アンケートと DPC データベースを利用した患者数調査

日本腎臓学会研修施設における 2007-2012 年度の新規受療患者推計数の経年推移は IgA 腎症の減少傾向が示唆される一方、RPGN の増加傾向が持続していた。

<診療ガイドライン作成>

Minds の推奨する手順に従いガイドラインを作成した。治療に関してはアルゴリズムも作成を試みた。平成 25 年 9 月 9 日～10 月 13 日の間に

査読（指定査読者と指定学会）意見とパブリックコメントを得た。簡略版の英文化も進めている。

現在、当該4疾患のガイドラインの最終稿を調整中で、平成26年3月には公表予定である。

下記に概要を記す。

4 疾患の共通の章立：

1. 疾患概念・定義（病因・病態生理）：記述式

2. 診断（症候学・症状・検査所見）：記述式

3. 疫学・予後（発生率・有病率・治療成績）：記述式

4. 治療・合併症対策：CQ形式

＜生体試料活用分科会＞

家族性IgA腎症を対象とした連鎖解析から候補遺伝子座として4領域が報告されているが、責任遺伝子は未だ同定されていない。家族性IgA腎症には遺伝的異質性が指摘されており、複数の疾患感受性遺伝子が存在することが示唆されているが、今回の家族性IgA腎症のエクソーム解析により、EEA1は家族性IgA腎症の発症に関与する感受性遺伝子の一つであると考えられた。

＜腎臓再生・病態解明分科会＞

シナプス小胞分子であるSV2Bのノックアウトマウスを作成し、機能解析を行い、スリット膜分子の発現低下・局在変化、蛋白尿増加などを確認した。BrdUの長期ラベリング法により近位尿細管のほとんどがBrdU標識され、腎線維化を誘導するとその一部は間質へ移行し、 α -SMA陽性の筋線維芽細胞へ形質転換することを確認した。多発性嚢胞腎の原因遺伝子フィブロシチンのKOマウス等を用いて、嚢胞形成・線維化・高血圧という症候がSmurf1, 2, などのE3 ligase familyを介したvesicle traffickingの異常という概念で説明できることを確認した。進行性腎障害のモデルである抗GBM型腎炎に低血清培養脂肪組織由来幹細胞(LASC)を経静脈的投与し、腎機能、尿蛋白量および病変糸球体での半月体形成率に有意な改善効果が認められ、そのメカニズムとして、LASCはIL-10を高頻度に分泌する免疫抑制性マクロファージを誘導することが確認できた。透析患者由来幹細胞は健常者由来細胞と比較し分化能、増殖能、老化進行度は同等であったが、PCAFが明らかに低下しており低酸素刺激に対する反応性も障害されていることが判明し、腎臓再性能が劣っていることが示唆された。H4K20アセチル化は糖尿病性腎症や片腎摘モデルにおいても観察されること、H4K20がアセチル化されると、多くの転写因子の結合を阻害するが、唯一NRSFのみ結合が促進され、細胞肥大との関連が示唆された。ヒトiPS細胞から腎臓を派生させる胎生組織である中間中胚葉の高効率分化誘導法を確立した。さらに、それらの中胚葉細胞から尿細管細胞や尿管様構造を形成させることが可能であった。

D. 考察

＜IgA腎症分科会＞

①前向きコホート研究(J-IGACS)

平均31~34ヶ月の追跡期間において、血清Cr値の50%増加の発生率、蛋白尿寛解および臨床的

寛解の発生率には、いずれも4つのリスク群の間で有意差がみられたことから、本リスク分類の妥当性が示唆された。今後、症例登録数の増加及び追跡期間の延長により、予後分類の妥当性を明らかにできるものと思われる。

②扁桃とステロイドパルス併用療法の無作為比較試験

治療12ヶ月後の臨床的寛解に関してHGII以上では扁桃パルス群がパルス単独群に比べ有意に治療効果が良好であったことから、組織学的障害度の高い症例における扁桃+ステロイドパルス併用療法の優位性が示唆された。

③IgA腎症の寛解・再燃に関する意識調査

蛋白尿の寛解に関する従来の報告として、Reichら、およびHwangらはIgA腎症患者において尿蛋白が0.3g/日未満にコントロールされた場合長期腎予後が良好であったことを明らかにしている。また、本邦のネフローゼ症候群診療指針においては、尿蛋白0.3g/日未満が「完全寛解」の定義として定められているが、諸外国で行われている臨床試験における完全寛解の基準は試験によって異なり、尿蛋白0.2g/日以下としている試験と0.3g/日(アルブミン200mg/日)未満としている試験とがある。これらを考えると、本邦において「蛋白尿の陰性化基準」のコンセンサスは形成されていないものの、他疾患との整合性も考慮し、良好な腎予後を予想できる最小レベルの尿蛋白量という点でカットオフ値を0.3g/日未満と定義する。しかし、このカットオフ値については、今後予定している大規模コホート研究において検証する必要がある。

④IgA腎症の治療法と予後との関連に関する後方視的な多施設大規模研究

IgA腎症の治療法として扁桃パルスの優位性が示唆された。今後、現在登録されている1175例について、多数の因子を加味した詳細な検討を行う必要がある。

⑤腎生検によらない非侵襲的IgA腎症診断スコアリングシステムの構築に向けた研究

登録された670例のデータを解析中であり、その結果を用いて非侵襲的IgA腎症診断スコアリングを確立し、バリデーションの必要がある。

⑥最適な治療法選択のためのIgA腎症の活動性評価に向けた基礎研究

210症例(登録目標症例数250例)のデータを解析中し、IgA腎症の活動性評価に向けた基礎研究を行う必要がある。

＜急速進行性糸球体腎炎分科会＞

RPGNの診療指針の作成・検証の結果、わが国のRPGN診療は確実な進歩を遂げていることが判明する一方、診療指針のエビデンスレベル、寛解維持療法の確立、抗GBM抗体型RPGNの予後改善等幾つかの課題が浮き彫りとなっている。

RPGN症例の大半を占めるANCA関連血管炎について、難治性血管炎研究班と共同で前向き研究(RemIT-JAV-RPGN)の登録が平成25年12月で終了した(平成25年12月16日現在、すでに目標登録症例数を達成している)。RemIT-JAV-RPGNとJRPNG-CSの追跡結果から、全国アンケート調査結

果を元に作成した「RPGNの診療指針」の妥当性を前向きに検証するとともに、初期治療法、寛解維持療法、再燃時治療法、腎病理評価、合併症評価、生体試料バンクの作成など多くの課題に対応する予定であり、ANCA陽性RPGNの標準的な診療法の確立のためのエビデンス作出に大きく寄与する可能性が高い。

JKDR/JRBRは本邦初の全国規模の腎生検レジストリーであり、JKDR/JRBRを用いたRPGN症例の解析は、本邦のRPGN症例の病理像を明らかとする貴重な検討である。

本邦でのRPGNの特徴に合わせた独自の有効かつ安全な寛解維持療法の開発は急務である。MARPGN studyの成果に基づき、わが国のRPGN症例で使用頻度の高い免疫抑制薬ミゾリピンの腎機能障害症例に対する安全かつ有効な投与方法の確立が期待され、高い社会的貢献に値すると思われる。

<難治性ネフローゼ症候群>

<考察>

わが国のNSの診療実態が明らかとなった。同時に新たな課題が見えてきた。今後は病型別に新規前向きおよび後ろ向きコホートを立ち上げることを検討する。また海外の報告との比較を通して、日本のNSの治療における課題も明らかになってきた。それを解決するために、介入試験が必要である。NSの病因は依然明らかではない。PLA2ARやsuPARを含め、病因に関しては更なる研究を要する。

<多発性嚢胞腎分科会>

① 肝嚢胞に関するQOL調査

登録時調査では、肝嚢胞増大とともに包括的および肝特異的QOLが低下した。今後3年間の追跡調査で肝嚢胞増大に伴う個々の症例でのQOLの変化を明らかにしていく。

② ADPKDに対する動脈塞栓療法の臨床試験

今回の新規塞栓物質も含めて、肝・腎それぞれのTAEに対して標準化が必要である。

③ 多発性嚢胞腎患者全国登録による多施設共同研究(J-PKDレジストリー研究)

今後J-PKD登録症例の追跡調査とともに、QALY評価による治療に対する費用効用分析も行っていく。

④ ADPKDにおける基礎研究

ADPKDの嚢胞容積増大に腎内RAS系の関与が示唆された。

⑤ マルチスライスCT(MDCT)画像を用いたADPKDの腎容積および嚢胞容量に関する臨床研究

今後ソフトの開発を進め、簡便正確に腎容積および腎嚢胞容積測定を可能にする。

⑥ ADPKDにおける150-water PETを用いた血管内皮機能障害の検討

ADPKD患者において安静時心筋血流量(MBF)が有意に高いことから交感神経の活性化が示唆された。

<疫学・疾患登録分科会>

① 高齢者腎臓病の調査研究

高齢者は、より糸球体係蹄障害が進行した状態で登録されていた。今後、超高齢者を含む重点疾患の実態を把握する事により、高齢者腎臓病の早期発見・治療を念頭に置いた腎疾患診断・診療指針の検討が必要と考えられた。

② 全国疫学アンケートとDPCデータベースを利用した患者数調査

DPCデータベースを利用した患者数調査においては、退院患者数のカバー率などからの入院患者数推定は可能であるが、病名抽出条件の設定は難しいことがわかった。入院日数、血液浄化療法、併発症などの情報から難治例や重症例などの診療実態把握が可能と考えられた。

疫学調査から示唆された患者数動向とその要因をJ-RBR/J-KDR、DPC等の調査手法により相互補完しながら検証し、継続的に観察すべきと考えられた。

<診療ガイドライン作成>

日本腎臓学会の「CKD診療ガイドライン」の改訂作業と連動する形で、順調に当該4疾患の診療ガイドライン作成を進行させることができた。

さらに平成25年度には、国際的な診療ガイドラインを作成しているKDIGOとの合同カンファレンスを開催し、国際ベンチマーキングを行った。

<生体試料活用分科会>

家族性IgA腎症を対象とした連鎖解析から候補遺伝子座として4領域が報告されているが、責任遺伝子は未だ同定されていない。家族性IgA腎症には遺伝的異質性が指摘されており、複数の疾患感受性遺伝子が存在することが示唆されているが、今回の家族性IgA腎症のエクソーム解析により、EEA1は家族性IgA腎症の発症に関与する感受性遺伝子の一つであると考えられた。

<腎臓再生・病態解明分科会>

本研究で観察された進行性腎障害における病態メカニズムの解明とともに、新規治療薬の開発につながると考えられた。

E. 評価

(1) 達成度について

当初の計画は概ね予定通り達成された。以下に各研究の達成度を記す。

<IgA腎症分科会>

前向きコホート研究(J-IGACS)への登録症例は平成26年2月18日現在で926例であり、目標の1000例はほぼ達成できる見通しが立っている。今後10年にわたって経過を追っていく予定である。

後方視的な多施設大規模研究は目標1000例に対して、全国40施設より1119症例が登録され、目標は達成された。腎生検によらない非侵襲的IgA腎症診断スコアリングシステムの構築に向けた研究も、平成25年10月31日時点で、全国12施設から登録目標症例数500例を上回る670例が登録された。最適な治療法選択のためのIgA腎症の活動性評価に向けた基礎研究に関しては、平成25年10月31日時点で、全国12施設から210症

例（登録目標症例数 250 例）が登録され、予定通り順調に進んでいる。その他の臨床研究に関しても、概ね予定通り達成された。

＜急速進行性糸球体腎炎分科会＞

RemIT-JAV-RPGN は平成 23 年度より症例登録を開始し、平成 25 年 12 月 31 日で登録終了し、目標症例 250 例を大きく上回る 326 例の ANCA 関連血管炎が登録された。

MARPGN study は平成 23 年 12 月末に 58 例（投与群 29 例、非投与群 29 例）の登録が終了し、平成 24 年 12 月で全登録症例の追跡が終了した。目標症例数には到達しなかったが、研究は予定通り完遂され、一定の結論を得た。

＜難治性ネフローゼ症候群＞

日本ネフローゼ症候群コホート研究（JNSCS）には目標（400 例）を上回る 412 例のネフローゼ症候群患者の登録が達成された。追跡調査も順調に進行している。100 例を超える本邦の膜性腎症患者の PLA2R 抗体を測定し、その保有率を明らかにすることに成功した。ヒト PLA2R をポドサイト特異的に発現するトランスジェニックマウスの作成は達成された。疾患惹起試験は現在準備を進めている。膜性腎症関連遺伝子の探索は、一次目標の 50 例を上回る 90 例の DNA 収集が終了し、解析がなされた。現在、二次目標に向けて検体収集を進めている。特発性膜性腎症に対する大量ガンマグロブリン療法（HIGHNESS）は目標症例数を達成していない。その理由として、一次性と二次性の鑑別が困難であること、保存的治療で経過を見ることの妥当性が明らかでないことなどが挙げられる。現在は一旦登録を中止し、プロトコルを再検討中である。巣状分節性糸球体硬化症における可溶性ウロキナーゼ受容体の意義に関する研究は結論を得ることができ当初の目標は達成された。その成果は英文論文として公表された。

＜多発性嚢胞腎分科会＞

ADPKD 患者を対象とした肝嚢胞に関する QOL 調査は対象群 54 例、コントロール群 57 例と予定以上の症例数登録が終了し、現時点での目標は達成された。今後、追跡調査を進めて行く予定である。ADPKD における腎容積と QOL 研究に関しては、予定通りの症例数を登録し観察が終了、論文化し、達成された。常染色体優性多発性嚢胞腎（ADPKD）に対する動脈塞栓療法（TAE）の臨床試験（有効性と安全性の検証）の立ち上げは達成された。現在までに 5 例の登録がある。J-PKD コホート研究は、登録期間が終了し予定数を超える 271 症例が登録され、目標は達成された。今後当初の研究計画に沿って観察研究を続けていく。ADPKD に対するレニン阻害薬の効果がモデル動物を用いた実験で確認され、目標は達成された。その他の研究に関しても、概ね予定通り進化した。

＜疫学・疾患登録分科会＞

腎臓病総合レジストリー（J-RBR）を用いた高齢者腎臓病の調査研究は予定通り達成された。全国疫学アンケートと DPC データベースを利用した

患者数調査により、患者数が推定され、目標は達成された。

＜診療ガイドライン作成＞

日本腎臓学会と連動して、IgA 腎症、ネフローゼ症候群、急速進行性糸球体腎炎、多発性嚢胞腎の 4 疾患の診療ガイドラインの作成は予定通り進んでいる。期間内に完了する予定である。

＜生体試料活用分科会＞

家族性 IgA 腎症のゲノム解析は予定通り研究が遂行され、目標はほぼ達成された。

＜腎臓再生・病態解明分科会＞

研究は一定の成果を得ている。当初の目標はほぼ達成されている。

(2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

日本腎臓学会と連携して構築したレジストリーを基盤として、現在は多くの二次研究が進行している。すべての研究は、研究管理推進委員会が総合的に管理・サポートすることで高い学術性を維持している。その結果、診療に還元できるエビデンスが得られつつある。

本研究は国際的なベンチマークを行うことも大きな目標として掲げ、実践している。IgA 腎症に関しては、日本独自の予後分類だけでなく、国際的な Oxford 分類との比較も行っている。今後、日本分類の優位性を世界に向けて発信することができれば、国際的な IgA 診療の発展に寄与するものと期待される。ネフローゼ症候群に関しては、JNSCS にてわが国の実態が欧米と大きく異なることが明らかになっている。一方、韓国とは診療実態が近いことから、今後アジアを含む国際的な研究に発展させていく予定である。

社会的な意義としては、日本腎臓学会および関連他学会と連携してエビデンスに基づくガイドラインを作成していることが大きい。平成 26 年 3 月末に 4 疾患すべてのガイドラインが完成予定であるが、今後はその普及活動を行い、社会に貢献していく予定である。またガイドラインは英語に翻訳し、世界に向けて成果を発信していく。

(3) 今後の展望について

腎疾患総合レジストリーは継続していく予定であるが、今後は予後が追跡できる形に発展させる計画である。さらに、遺伝子を含む生体試料収集ができる新規レジストリーを構築する予定である。

ガイドラインを作成する作業の中で、多くの課題（リサーチクエスション）が明らかになった。こうした課題を解決するために、二次研究（コホート研究および介入研究）を行い、その結果を次期ガイドラインの改訂（3 年毎）に取り入れていくという形で研究を進めて行く予定である。

また、作成したガイドラインを普及させることで社会に還元していく活動も行っていく。さらに英語翻訳版を公表することで、国際的な対話が可能となり、その結果、本研究がさらに発展するも

のと期待される。

生体試料の収集も進めているが、今後の研究成果は4疾患の診断や予後分類に役立つものと期待される。また、生体試料の解析により、病態解明を進めていく予定である。

なお、本研究で得られたデータベースおよび研究基盤は日本腎臓学会などの学術団体や公的研究機関と連携して有効活用に努めていく。

(4) 研究内容の効率性について

研究を円滑かつ効率的に進めるために、研究代表者・各分科会責任分担研究者・臨床疫学者・事務局からなる研究管理推進委員会を組織した。予め定めた研究計画の進捗状況のチェック・倫理審査面での手続きの妥当性のチェック・分科会へのサポートを行うとともに、社会への情報発信についても事務局を通じてこれを企画・実行した。疫学者による臨床研究プロトコルの確認ならびに研究支援も行っている。本研究班で明確にできなかった課題を班内外の専門家の意見を広く聴取しリサーチクエストンとして抽出した。その結果は、次年度以降の研究につなげる予定である。

E. 結論

本研究では、対象4疾患（IgA腎症、急速進行性糸球体腎炎、難治性ネフローゼ症候群、多発性嚢胞腎）に関して、診断法・治療法を確立し、その普及を図ることを目的として研究計画を立案したが、概ね計画通りに進行した。特に、J-KDR/J-RBRの二次研究である前向き観察研究、さらに前向き介入研究は概ね順調に進んでいる。今後有意義な結果が得られることが大いに期待される。得られた知見をもとに今後国際ベンチマーキングを行うことで、さらなる課題が抽出されるものと考えられる。また、診療ガイドラインの作成過程を通して現在の診療における課題が浮き彫りにされ、今後の研究の方向性を決めるうえで有用な道標になると期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Imai E, Yasuda Y, Horio M, Shibata K, Kato S, Mizutani Y, Imai J, Hayashi M, Kamiya H, Oiso Y, Murohara T, Maruyama S, Matsuo S. Validation of the equations for estimating daily sodium excretion from spot urine in patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. 15(6):861-7. 2011
2. Li PK, Chow KM, Matsuo S, Yang CW, Jha V, Becker G, Chen N, Sharma SK, Chittinandana

A, Chowdhury S, Harris DC, Hooi LS, Imai E, Kim S, Kim SG, Langham R, Padilla BS, Teo BW, Togtokh A, Walker RG, Wang HY, Tsukamoto Y; Asian Forum for Chronic Kidney Disease Initiatives. Asian chronic kidney disease best practice recommendations: positional statements for early detection of chronic kidney disease from Asian Forum for Chronic Kidney Disease Initiatives (AFCKDI). *Nephrology (Carlton)*. 16(7):633-41. 2011

3. Sugiyama H, Yokoyama H, Sato H, Saito T, Kohda Y, Nishi S, Tsuruya K, Kiyomoto H, Iida H, Sasaki T, Higuchi M, Hattori M, Oka K, Kagami S, Nagata M, Kawamura T, Honda M, Fukasawa Y, Fukatsu A, Morozumi K, Yoshikawa N, Yuzawa Y, Matsuo S, Kiyohara Y, Joh K, Taguchi T, Makino H; Committee for Standardization of Renal Pathological Diagnosis and Working Group for Renal Biopsy Database, Japanese Society of Nephrology, Tokyo, Japan. Japan Renal Biopsy Registry: the first nationwide, web-based, and prospective registry system of renal biopsies in Japan. *Clin Exp Nephrol*. 15(4):493-503. 2011
4. Akizawa T, Makino H, Matsuo S, Watanabe T, Imai E, Nitta K, Ohashi Y, Hishida A; Chronic Kidney Disease Japan Cohort Study Group. Management of anemia in chronic kidney disease patients: baseline findings from Chronic Kidney Disease Japan Cohort Study. *Clin Exp Nephrol*. 15(2):248-57. 2011
5. IgA腎症診療指針—第3版—日腎会誌 2011; 53:123-135
6. 城謙輔, 片渕律子, 久野敏, 清水章, 橋口昭典. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 進行性腎障害に関する調査研究班報告 IgA腎症分科会 IgA腎症診療指針—第3版—補追 IgA腎症組織アトラス. 日腎会誌; 53:655-666, 2011
7. Yamagata K, Usui J, Saito C, Yamaguchi N, Hirayama K, Mase K, Kobayashi M, Koyama A, Sugiyama H, Nitta K, Wada T, Muso E, Arimura Y, Makino H, Matsuo S. ANCA-associated systemic vasculitis in Japan: clinical features and prognostic changes. *Clin Exp Nephrol* 2012 in press
8. Ozaki S, Atsumi T, Hayashi T, Ishizu A, Kobayashi S, Kumagai S, Kurihara Y, Kurokawa MS, Makino H, Nagafuchi H, Nakabayashi K, Nishimoto N, Suka M, Tomino

- Y, Yamada H, Yamagata K, Yoshida M, Yumura W. Severity-based treatment for Japanese patients with MPO-ANCA-associated vasculitis: the JMAAV study. *Mod Rheumatol*. 2011 in press
9. Sugiyama H, Yokoyama H, Sato H, Saito T, Kohda Y, Nishi S, Tsuruya K, Kiyomoto H, Iida H, Sasaki T, Higuchi M, Hattori M, Oka K, Kagami S, Nagata M, Kawamura T, Honda M, Fukasawa Y, Fukatsu A, Morozumi K, Yoshikawa N, Yuzawa Y, Matsuo S, Kiyohara Y, Joh K, Taguchi T, Makino H; Committee for Standardization of Renal Pathological Diagnosis and Working Group for Renal Biopsy Database, Japanese Society of Nephrology, Tokyo, Japan.: Japan Renal Biopsy Registry: the first nationwide, web-based, and prospective registry system of renal biopsies in Japan. *Clin Exp Nephrol*. 2011 Aug;15(4):493-503
 10. 武曾惠理: ネフローゼ症候群診療指針 厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班 難治性ネフローゼ症候群分科会 日本腎臓学会学会誌 53(2): 78-122. 2011
 11. 武曾惠理、齊藤喬雄、腎と脂質研究会: 難治性ネフローゼ症候群に対するLDLアフェレンシスの前向きコホート研究 (POLARIS 調査) 報告—LDL-A 治療終了直後の有効率のFGS症例の解析 第22回腎と脂質研究会報告 *Ther Res* 31(9):1245-1251. 2010
 12. The relationship between renal volume and renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease. Tokiwa S, Muto S, China T, Horie S. *Clin Exp Nephrol*. 2011;15:539-45.
 13. Tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: three years' experience. Higashihara E, Torres VE, Chapman AB, Grantham JJ, Bae K, Watnick TJ, Horie S, Nutahara K, Ouyang J, Krasa HB, Czerwiec FS; TEMPOFormula and 156-05-002 Study Investigators. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:2499-507.
 14. Fedeles SV, Tian X, Gallagher AR, Mitobe M, Nishio S, Lee SH, Cai Y, Geng L, Crews CM, Somlo S. A genetic interaction network of five genes for human polycystic kidney and liver diseases defines polycystin-1 as the central determinant of cyst formation. *Nat Genet*. 2011;43:639-47.
 15. 武藤 智、堀江重郎. 特集 全身性疾患と腎障害 多発性嚢胞腎診療ガイドライン. 総合臨床. 2011; 1315-9.
 16. 武藤 智、堀江重郎. 腎臓内科学 多発性嚢胞腎の新しいガイドライン. 医学のあゆみ. 2011;865-6.
 17. Miura T, Goto S, Iguchi S, Shimada H, Ueno M, Nishi S, Narita I: Membranoproliferative pattern of glomerular injury associated with complement component 9 deficiency due to Arg95Stop mutation. *Clin Exp Nephrol* 15: 86-91, 2011
 18. Yokoyama H: Clinicopathological insights into lupus glomerulonephritis of Japanese and Asians. *Clinical Exp Nephrol*. 15 : 321-330. 2011
 19. 横山 仁: 膜性腎症の疫学: 腎臓病総合レジストリーの解析から. 日本腎臓学会学会誌 53 : 677-683. 2011.
 20. Sugiyama H, Yokoyama H, Sato H, Saito T, Kohda Y, Nishi S, Tsuruya K, Kiyomoto H, Iida H, Sasaki T, Higuchi M, Hattori M, Oka K, Kagami S, Kawamura T, Takeda T, Hataya H, Fukasawa Y, Fukatsu A, Morozumi K, Yoshikawa N, Shimizu A, Kitamura H, Yuzawa Y, Matsuo S, Kiyohara Y, Joh K, Nagata M, Taguchi T, Makino H. Japan Renal Biopsy Registry and Japan Kidney Disease Registry: Committee Report for 2009 and 2010. *Clin Exp Nephrol*. 2012 in press
 21. Yokoyama H, Sugiyama H, Sato H, Taguchi T, Nagata M, Matsuo S, Makino H, Watanabe T, Saito T, Kiyohara Y, Nishi S, Iida H, Morozumi K, Fukatsu A, Sasaki T, Tsuruya K, Kohda Y, Higuchi M, Kiyomoto H, Goto S, Hattori M, Hataya H, Kagami S, Yoshikawa N, Fukasawa Y, Ueda Y, Kitamura H, Shimizu A, Oka K, Nakagawa N, Ito T, Uchida S, Furuichi K, Nakaya I, Umemura S, Hiromura K, Yoshimura M, Hirawa N, Shigematsu T, Fukagawa M, Hiramatsu M, Terada Y, Uemura O, Kawata T, Matsunaga A, Kuroki A, Mori Y, Mitsuiki K, Yoshida H. Renal disease in the elderly and the very elderly Japanese: analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). *Clin Exp Nephrol*. 16(6):903-20. 2013
 22. Iimuro S, Imai E, Watanabe T, Nitta K, Akizawa T, Matsuo S, Makino H, Ohashi Y, Hishida A; for the Chronic Kidney Disease Japan Cohort Study Group. Clinical Correlates of Ambulatory BP Monitoring among Patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 in press

23. Nitta K, Iimuro S, Imai E, Matsuo S, Makino H, Akizawa T, Watanabe T, Ohashi Y, Hishida A. Risk factors for increased left ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. 2013 in press
24. 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* 2012 in press
25. Takahashi H, Ishii H, Aoyama T, Kamoi D, Kasuga H, Ito Y, Yasuda K, Tanaka M, Yoshikawa D, Maruyama S, Matsuo S, Murohara T, Yuzawa Y. Association of Cardiac Valvular Calcifications and C-Reactive Protein With Cardiovascular Mortality in Incident Hemodialysis Patients: A Japanese Cohort Study. *Am J Kidney Dis*. 61(2):254–61. 2013
26. Horio M, Imai E, Yasuda Y, Watanabe T, Matsuo S. Performance of GFR equations in Japanese subjects. *Clin Exp Nephrol*. In press.
27. Imai E, Yasuda Y, Matsuo S. A Decade After the KDOQI CKD Guidelines: A Perspective From Japan. *Am J Kidney Dis*. 60(5):729–30. 2012
28. Katsuno T, Ozaki T, Saka Y, Furuhashi K, Kim H, Yasuda K, Yamamoto T, Sato W, Tsuboi N, Mizuno M, Ito Y, Imai E, Matsuo S, Maruyama S. Low serum cultured adipose tissue-derived stromal cells ameliorate acute kidney injury in rats. *Cell Transplant*. 22(2):287–97. 2013
29. Horio M, Imai E, Yasuda Y, Watanabe T, Matsuo S; Collaborators Developing the Japanese Equation for Estimated GFR. GFR Estimation Using Standardized Serum Cystatin C in Japan. *Am J Kidney Dis*. 61(2):197–203. 2013
30. Takahashi R, Ito Y, Takahashi H, Ishii H, Kasuga H, Mizuno M, Suzuki Y, Yuzawa Y, Maruyama S, Murohara T, Imai E, Matsuo S. Combined values of serum albumin, C-reactive protein and body mass index at dialysis initiation accurately predicts long-term mortality. *Am J Nephrol*. 2012;36(2):136–43.
31. Kawamura T, Joh K, Okonogi H, Koike K, Utsunomiya Y, Miyazaki Y, Matsushima M, Yoshimura M, Horikoshi S, Suzuki Y, Furusu A, Yasuda T, Shirai S, Shibata T, Endoh M, Hattori M, Akioka Y, Katafuchi R, Hashiguchi A, Kimura K, Matsuo S, Tomino Y, Study Group SI. A histologic classification of IgA nephropathy for predicting long-term prognosis: emphasis on end-stage renal disease. *J Nephrol*. In press.
32. Tatematsu M, Yasuda Y, Morita Y, Sakamoto I, Kurata K, Naruse T, Yamamoto R, Tsuboi N, Sato W, Imai E, Matsuo S, Maruyama S. Complete remission within 2 years predicts a good prognosis after methylprednisolone pulse therapy in patients with IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol*. In press.
33. Yamagata K, Usui J, Saito C, Yamaguchi N, Hirayama K, Mase K, Kobayashi M, Koyama A, Sugiyama H, Nitta K, Wada T, Muso E, Arimura Y, Makino H, Matsuo S. ANCA-associated systemic vasculitis in Japan: clinical features and prognostic changes. *Clin Exp Nephrol*. 2012;16(4):580–8.
34. Horio M, Yasuda Y, Kaimori J, Ichimaru N, Isaka Y, Takahara S, Nishi S, Uchida K, Takeda A, Hattori R, Kitada H, Tsuruya K, Imai E, Takahashi K, Watanabe T, Matsuo S. Performance of the Japanese GFR equation in potential kidney donors. *Clin Exp Nephrol*. 2012;16(3):415–20.
35. Okada R, Yasuda Y, Tsushita K, Wakai K, Hamajima N, Matsuo S. Glomerular hyperfiltration in prediabetes and prehypertension. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(5):1821–5.
36. Yamamoto J, Sato W, Kosugi T, Yamamoto T, Kimura T, Taniguchi S, Kojima H, Maruyama S, Imai E, Matsuo S, Yuzawa Y, Niki I. Distribution of hydrogen sulfide (H₂S)-producing enzymes and the roles of the H₂S donor sodium hydrosulfide in diabetic nephropathy. *Clin Exp Nephrol*. 17(1):32–40. 2013
37. Okumura N, Hayashi M, Imai E, Ishii H, Yoshikawa D, Yasuda Y, Goto M, Matsuo S, Oiso Y, Murohara T. Effects of carperitide on contrast-induced acute kidney injury with a minimum volume of contrast in chronic kidney disease patients. *Nephron Extra*. 2(1):303–10. 2012
38. Infantile immunoglobulin A nephropathy showing features of membranoproliferative

- glomerulonephritis. Infantile immunoglobulin A nephropathy showing features of membranoproliferative glomerulonephritis. *Tohoku J Exp Med.* 2012;228(3):253-8.
39. Kawamura T, Usui J, Kaseda K, Takada K, Ebihara I, Ishizu T, Iitsuka T, Sakai K, Takemura K, Kobayashi M, Koyama A, Kanemoto K, Sumazaki R, Uesugi N, Noguchi M, Nagata M, Suka M, Yamagata K. Primary membranoproliferative glomerulonephritis on the decline: decreased rate from the 1970s to the 2000s in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2012 in press
 40. Higashihara E, Horie S, Muto S, Mochizuki T, Nishio S, Nutahara K. Renal disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin Exp Nephrol.* 2012; 16: 622-8.
 41. Kaimori JY, Ichimaru N, Isaka Y, Hashimoto F, Fu X, Hashimura Y, Kaito H, Iijima K, Kyo M, Namba T, Obi Y, Hatanaka M, Matsui I, Takabatake Y, Okumi M, Yazawa K, Nonomura N, Rakugi H, Takahara S *Clin Exp Nephrol. Case Reports* 2012 Dec 09.
 42. Kimura T, Takabatake T, Takahashi A, Isaka Y. Chloroquine in Cancer Therapy: A Double-Edged Sword of Autophagy. *Cancer Res.* 73: 3-7, 2013
 43. Muso E, Endo T, Itabashi M, Kakita H, Iwasaki Y, Tateishi Y, Komiya T, Ihara T, Yumura W, Sugiyama T, Joh K, Suzuki K. Evaluation of the newly proposed simplified histological classification in Japanese cohorts of myeloperoxidase-anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis in comparison with other Asian and European cohorts. *Clin Exp Nephrol.* In press
 44. Kawamura T, Yoshimura M, Miyazaki Y, Okamoto H, Kimura K, Hirano K, Matsushima M, Utsunomiya Y, Ogura M, Yokoo T, Okonogi H, Ishii T, Hamaguchi A, Ueda H, Furusu A, Horikoshi S, Suzuki Y, Shibata T, Yasuda T, Shirai S, Imasawa T, Kanozawa K, Wada A, Yamaji I, Miura N, Imai H, Kasai K, Soma J, Fujimoto S, Matsuo S, Tomino Y; The Special IgA Nephropathy Study Group. A multicenter randomized controlled trial of tonsillectomy combined with steroid pulse therapy in patients with immunoglobulin A nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2014 in press.
 45. Wada T, Nangaku M, Maruyama S, Imai E, Shoji K, Kato S, Endo T, Muso E, Kamata K, Yokoyama H, Fujimoto K, Obata Y, Nishino T, Kato H, Uchida S, Sasatomi Y, Saito T, Matsuo S. A multicenter cross-sectional study of circulating soluble urokinase receptor in Japanese patients with glomerular disease. *Kidney Int.* 2014;85(3):641-8.
 46. Saito T, Iwano M, Matsumoto K, Mitarai T, Yokoyama H, Yorioka N, Nishi S, Yoshimura A, Sato H, Ogahara S, Shuto H, Kataoka Y, Ueda S, Koyama A, Maruyama S, Nangaku M, Imai E, Matsuo S, Tomino Y; The Refractory Nephrotic Syndrome Study Group. Significance of combined cyclosporine-prednisolone therapy and cyclosporine blood concentration monitoring for idiopathic membranous nephropathy with steroid-resistant nephrotic syndrome: a randomized controlled multicenter trial. *Clin Exp Nephrol.* 2013 [Epub ahead of print]
 47. Nagaya H, Kosugi T, Maeda-Hori M, Maeda K, Sato Y, Kojima H, Hayashi H, Kato N, Ishimoto T, Sato W, Yuzawa Y, Matsuo S, Kadomatsu K, Maruyama S. CD147/basigin reflects renal dysfunction in patients with acute kidney injury. *Clin Exp Nephrol.* 2013 [Epub ahead of print]
 48. Shinjo H, Sato W, Imai E, Kosugi T, Hayashi H, Nishimura K, Nishiwaki K, Yuzawa Y, Matsuo S, Maruyama S. Comparison of Kidney Disease: Improving Global Outcomes and Acute Kidney Injury Network criteria for assessing patients in intensive care units. *Clin Exp Nephrol.* 2013 [Epub ahead of print]
 49. Tsuboi N, Maruyama S, Matsuo S, Imai E. A ray of light in the dark: alternative approaches to the assessment and treatment of ischemic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2014 29(2):228-31.
 50. Miyazaki Y, Kawamura T, Joh K, Okonogi H, Koike K, Utsunomiya Y, Ogura M, Matsushima M, Yoshimura M, Horikoshi S, Suzuki Y, Furusu A, Yasuda T, Shirai S, Shibata T, Endoh M, Hattori M, Akioka Y, Katafuti R, Hashiguchi A, Kimura K, Matsuo S, Tomino Y. Overestimation of the risk of progression to end-stage renal disease in the poor prognosis' group according to the

- 2002 Japanese histological classification for immunoglobulin A nephropathy. *Clin Exp Nephrol*. 2013 [Epub ahead of print]
51. Suzuki Y, Matsuzaki K, Suzuki H, Sakamoto N, Joh K, Kawamura T, Tomino Y, Matsuo S. Proposal of remission criteria for IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol*. 2013 [Epub ahead of print]
 52. Matsuzaki K, Suzuki Y, Nakata J, Sakamoto N, Horikoshi S, Kawamura T, Matsuo S, Tomino Y. Nationwide survey on current treatments for IgA nephropathy in Japan. *Clin Exp Nephrol*. 2013;17(6):827-33.
 53. Furuhashi K, Tsuboi N, Shimizu A, Katsuno T, Kim H, Saka Y, Ozaki T, Sado Y, Imai E, Matsuo S, Maruyama S. Serum-starved adipose-derived stromal cells ameliorate crescentic GN by promoting immunoregulatory macrophages. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(4):587-603.
 54. Sugiyama H, Yokoyama H, Sato H, Saito T, Kohda Y, Nishi S, Tsuruya K, Kiyomoto H, Iida H, Sasaki T, Higuchi M, Hattori M, Oka K, Kagami S, Kawamura T, Takeda T, Hataya H, Fukasawa Y, Fukatsu A, Morozumi K, Yoshikawa N, Shimizu A, Kitamura H, Yuzawa Y, Matsuo S, Kiyohara Y, Joh K, Nagata M, Taguchi T, Makino H; Committee for Standardization of Renal Pathological Diagnosis; Committee for Kidney Disease Registry; Japanese Society of Nephrology. Japan Renal Biopsy Registry and Japan Kidney Disease Registry: Committee Report for 2009 and 2010. *Clin Exp Nephrol*. 2013;17(2):155-73.
 55. Kawamura T, Joh K, Okonogi H, Koike K, Utsunomiya Y, Miyazaki Y, Matsushima M, Yoshimura M, Horikoshi S, Suzuki Y, Furuhashi A, Yasuda T, Shirai S, Shibata T, Endoh M, Hattori M, Katafuchi R, Hashiguchi A, Kimura K, Matsuo S, Tomino Y; Study Group Special IgA Nephropathy. A histologic classification of IgA nephropathy for predicting long-term prognosis: emphasis on end-stage renal disease. *J Nephrol*. 2013;26(2):350-7.
- 2. 学会発表**
1. 難治性ネフローゼ症候群・診断治療の新たな試み：今井圓裕、秋山真一、丸山彰一。第40回日本腎臓学会西部学術大会（広島）、2011年10月9日
 2. 難治性ネフローゼ症候群：JNSCS 研究からの提言：今井圓裕、山本陵平。第54回日本腎臓学会学術総会（横浜）2011年6月16日
 3. 川村哲也。IgA 腎症前向きコホート研究が目指すもの。委員会企画 3 腎臓病総合レジストリー。第54回日本腎臓学会学術総会2011。
 4. Muto S, Tokiwa S, Nagae M, China T, Kumamoto T, Koseki T, Yoshii T, Saito K, Isotani S, Yamaguchi R, Ide H, Horie S. The relationship between renal volume and renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease. *American Society of Nephrology* 2011. Philadelphia, PA. 2011/11/8-13
 5. Muto S, Tokiwa S, Nagae M, China T, Kumamoto T, Koseki T, Yoshii T, Saito K, Isotani S, Yamaguchi R, Ide H, Horie S. The relationship between renal volume and renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease. *FASEB summer research conference Polycystic kidney disease: from Bench to Bedside*. Vermont Academy. 2011/6/26-7/1.
 6. Goto S, Tsukaguchi H, Wada M, Narita I: Genome-wide linkagescan of Japanese families with IgA nephropathy. *American Society of Nephrology Kidney Week*. 2011. 11. 8-11. 13, Philadelphia, USA
 7. 『Low serum cultured adipose-derived mesenchymal stem cells, but not bone-marrow derived mesenchymal stem cells, ameliorate rat crescentic glomerulonephritis by functional polarization of macrophages into immunoregulatory phenotype, Kazuhiro Furuhashi*, Asuka Shimizu, Naotake Tsuboi, Hangsoo Kim, Takayuki Katsuno, Takenori Ozaki, Waichi Sato, Enyu Imai, Seiichi Matsuo and Shoichi Maruyama : ASN Kidney Week (2011. 11. 8-13, Philadelphia, U. S. A)
 8. 厚生労働省進行性腎障害に関する調査研究：松尾 清一。第55回日本腎臓学会学術総会（横浜）、2012年6月3日
 9. 膜性腎症の抗原 PLA2R の測定方法の開発：秋山真一。第55回日本腎臓学会学術総会（横浜）、2012年6月1日
 10. JNSCS の結果から見える一次性ネフローゼ症候群の疫学：山本陵平、今井圓裕、横山仁、松尾清一。第55回日本腎臓学会学術総会（横浜）、2012年6月1日
 11. 抗 PLA2R 自己抗体測定用 E L I S A の開発：秋山真一、丸山彰一、松尾清一、今井圓裕。第

- 55 回日本腎臓学会学術総会（横浜）、2012 年 6 月 1 日
12. 我が国における IgA 腎症の寛解・再燃に対する意識調査～厚生省腎障害研究班 IgA 腎症分科会：松崎慶一、鈴木祐介、鈴木仁、坂本なほ子、柳川宏之、堀越哲、川村哲也、松尾清一、冨野康日己。第 55 回日本腎臓学会学術総会（横浜）、2012 年 6 月 3 日
 13. Pozzi 治療後 2 年以内に尿異常が消失すれば腎障害進行抑制が期待できる：立松美穂、坂本いずみ、榊原雅子、草深裕光、安田宜成、丸山彰一、倉田圭、成瀬友彦、松尾清一。第 55 回日本腎臓学会学術総会（横浜）、2012 年 6 月 3 日
 14. 多施設 PD 合同レジストリーにおける残存腎機能に関連する因子の検討：杉山斉、森永裕士、伊藤恭彦、鶴屋和彦、吉田寿子、丸山弘樹、後藤眞、中山昌明、中本秀友、榎野博史、松尾清一。第 57 回日本透析医学会学術集会（札幌）、2012 年 6 月 22 日
 15. ANCA 陽性急速進行性糸球体腎炎の透析導入後にヘパリン起因性血小板減少症(HIT)を合併した 2 例：坪井直毅、坂まりえ、増田智広、加納康子、佐藤和一、丸山彰一、伊藤恭彦、今井圓裕、松尾清一。第 57 回日本透析医学会学術集会（札幌）、2012 年 6 月 22 日
 16. M Harigai, H Sakae, H Dobashi, K Sada, K Yamagata, J Usui, H Sugiyama, Y Okada, Y Arimura, S Matsuo, H Makino. Observational Cohort Study of Remission Induction Therapy in Japanese Patients with ANCA-associated Vasculitis and Rapidly Progressive Glomerulonephritis (RemIT-JAV-RPGN). The Asia Pacific Meeting of Vasculitis and ANCA Workshop 2012(AP-VAS) Tokyo 2012. 03. 28-31
 17. K Matsuzaki, Y Suzuki, T Kawamura, H Suzuki, N Sakamoto, H Yanagawa, S Horikoshi, S Matsuo, Y Tomino. Nation-Wide Consciousness Investigation on the Clinical Remission of IgA Nephropathy in Japan. 45rd Annual Meeting of The American Society of Nephrology. San Diego, USA. 2012. 10. 30-11. 4.
 18. S Akiyama, T Ozaki, S Maruyama, H Yokoyama, Gerard J. Lambeau, David J. Salant, S Matsuo, E Imai. Prevalence of Autoantibody against PLA2R1 in Patients with Membranous Nephropathy in Japan. 45rd Annual Meeting of The American Society of Nephrology. San Diego, USA. 2012. 10. 30-11. 4.
 19. Hi Sugiyama, Y Ito, K Tsuruya, H Yoshida, H Maruyama, S Goto, M Nakayama, H Nakamoto, H Morinaga, S Matsuo, H Makino. Prospective Multicenter Cohort Study of the Effect of Residual Renal Function on Clinical Parameters in Patients with Peritoneal Dialysis: PDR-CS. 45rd Annual Meeting of The American Society of Nephrology. San Diego, USA. 2012. 10. 30-11. 4.
 20. M Tagawa, T Hamano, N Fujii, E Imai, T Akizawa, K Nitta, T Watanabe, S Matsuo, H Makino, S Iimuro, Y Ohashi, A Hishida. Practice Patterns of Treatment of Hyperuricemia and Predictors of Serum Uric Acid Level in Japanese Patients with Chronic Kidney Disease. 45rd Annual Meeting of The American Society of Nephrology. San Diego, USA. 2012. 10. 30-11. 4.
 21. M Horio, E Imai, Y Yasuda, T Watanabe, S Matsuo. GFR Estimating Equations Based on Standardized Serum Cystatin C. 45rd Annual Meeting of The American Society of Nephrology. San Diego, USA. 2012. 10. 30-11. 4.
 22. 厚生労働省進行性腎障害に関する調査研究：松尾 清一。第 56 回日本腎臓学会学術総会（東京）、2013 年 5 月 12 日
 23. CD147 はループス腎炎の重症度を反映する：前田 麻友子。第 56 回日本腎臓学会学術総会（東京）、2013 年 5 月 10 日
 24. 日本の膜性腎症患者における抗 PLA2R 自己抗体の陽性率：秋山 真一。第 56 回日本腎臓学会学術総会（東京）、2013 年 5 月 11 日
 25. 膜性腎症の抗 PLA2R 抗体と予後規定因子が寛解導入に与える影響：武藤 玲子。第 56 回日本腎臓学会学術総会（東京）、2013 年 5 月 11 日
 26. The Nationwide Retrospective Cohort Study in IgA Nephropathy in Japan: Takashi Yasuda, PhD, Yoshinari Yasuda, PhD, Sachiko Ohde, Osamu Takahashi, Tetsuya Kawamura, Seiichi Matsuo. KidneyWeek2013. Atlanta, U. S. A., November 2013
 27. Adverse Events Associated with Immunosuppressive Therapy and Tonsillectomy in IgAN: The Nationwide Retrospective Cohort Study in IgAN in Japan: Yoshinari Yasuda, Takashi Yasuda, Sachiko Ohde, Osamu Takahashi, Tetsuya Kawamura, Seiichi Matsuo. KidneyWeek2013. Atlanta, U. S. A., November 2013
 28. Serum Beta-2 Microglobulin Significantly Predicts Survival in Association with the Residual Renal Function in Japanese

Patients on Peritoneal Dialysis - A Prospective Multicenter Cohort Study (PDR-CS): Hiroshi Morinaga, Hitoshi Sugiyama, Yasuhiko Ito, Kazuhiko Tsuruya, Hisako Yoshida, Hiroki Maruyama, Shin Goto, Tomoya Nishino, Hiroyuki Terawaki, Masaaki Nakayama, Hidetomo Nakamoto, Seiichi Matsuo, Hirofumi Makino. KidneyWeek2013. Atlanta, U. S. A., November 2013

29. CD147 Ameliorates Lupus Nephritis through the Regulation of Helper T Cell 17 Differentiation: Kayaho Maeda, Tomoki Kosugi, Waichi Sato, Hiroshi Kojima, Yuka Sato, Mayuko Maeda, Shoichi Maruyama, Seiichi Matsuo. KidneyWeek2013. Atlanta, U. S. A., November 2013
30. Resistance to Immunosuppressive Therapy in Patients with Primary Nephrotic Syndrome: Japan Nephrotic Syndrome Cohort Study (JNSCS): Ryohei Yamamoto, Shoichi Maruyama, Hitoshi Yokoyama, Seiichi Matsuo, Enyu Imai. KidneyWeek2013. Atlanta, U. S. A., November 2013
31. Molecular Characteristics of Anti-PLA2R IgG in Japanese Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy: Shin' ichi Akiyama, Enyu Imai, Seiichi Matsuo, Shoichi Maruyama. KidneyWeek2013. Atlanta, U. S. A., November 2013
32. Circulating suPAR in Japanese Patients with Glomerular Diseases: A Multicenter Cross-Sectional Study: Takehiko Wada, Masaomi Nangaku, Shoichi Maruyama, Enyu Imai, Kumi Shoji, Sawako Kato, Tomomi Endo, Eri Muso, Kouju Kamata, Hitoshi Yokoyama, Keiji Fujimoto, Yoko Obata, Tomoya Nishino, Hideki Kato, Shunya Uchida, Yoshie Sasatomi, Takao Saito, Seiichi Matsuo. KidneyWeek2013. Atlanta, U. S. A., November 2013

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

1. 特許第 4502570 号: 2010. 4. 30~2022. 9. 24
名称: 遺伝子多型解析を用いた IgA 腎症診断および IgA 腎症診断用キット: 権利者: (株)東

洋紡ジーンアナリス、下条文武、発明者: 下条文武、成田一衛

2. 『脂肪組織由来多分化能幹細胞を含有する細胞製剤』尾崎武徳、安田香、丸山彰一、山本徳則、後藤百万、松尾清一、北川 雄: 名古屋大学、出願 2008-528826、国際 PCT/JP2007/065431
3. 『脂肪組織由来間葉系肝細胞を含有する免疫抑制剤及びその用途』丸山彰一、尾崎武徳、坂洋祐、古橋和弘、坪井直毅: 名古屋大学、出願 2009-233991、国際 PTC/JP2010/064682 (WO)
4. 特許第 4502570 号: 2010. 4. 30~2022. 9. 24
名称: 遺伝子多型解析を用いた IgA 腎症診断および IgA 腎症診断用キット. 権利者: (株)東洋紡ジーンアナリス、下条文武 発明者: 下条文武、成田一衛

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業））
分担研究報告書

IgA 腎症分科会

責任研究分担者

川村 哲也 東京慈恵会医科大学 臨床研修センター 腎臓・高血圧内科 教授

分担研究者

鈴木 祐介 順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科学 准教授
城 謙輔 仙台社会保険病院病理部 部長

研究協力者

石村 栄治 大阪市立大学大学院医学研究科腎臓病態内科学 准教授
伊藤 孝史 島根大学医学部腎臓内科 診療教授
内田 俊也 帝京大学医学部内科 教授
遠藤 正之 東海大学医学部腎代謝内科 准教授
小倉 誠 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科 准教授
香美 祥二 徳島大学医学部小児科 教授
片瀨 律子 福岡東医療センター内科 部長
木村健二郎 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科 教授
坂本なほ子 国立成育医療センター研究所成育疫学研究室 室長
佐藤 光博 仙台社会保険病院腎センター内科 部長
柴田 孝則 昭和大学医学部腎臓内科 教授
清水 章 日本医科大学解析人体病理学 教授
白井小百合 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科 講師
鈴木 仁 順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科学 助教
坪井 伸夫 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科 講師
富野 康日己 順天堂大学医学部腎臓内科 教授
橋口 明典 慶應義塾大学医学部病理学 助教
幡谷 浩史 東京都立小児総合医療センター腎臓内科 医長
服部 元史 東京女子医科大学腎臓小児科 教授
久野 敏 福岡大学医学部病理学 准教授
堀越 哲 順天堂大学医学部腎臓内科 准教授
西野 友哉 長崎大学医学部第二内科 講師
松島 雅人 東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター臨床疫学研究室 教授
宮崎 陽一 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科 准教授
安田 隆 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科 准教授
安田 宜成 名古屋大学腎臓内科 CKD 地域連携システム寄附講座 准教授
横尾 隆 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科 教授
吉川 徳茂 和歌山県立医科大学小児科 教授
吉村 光弘 公立能登総合病院内科 院長