

重症薬疹における特異的 細胞死誘導受容体を ターゲットにした新規治療薬開発



阿部 理一郎

Riichiro Abe

北海道大学医学研究科 准教授

Associate Professor
Department of Dermatology
Hokkaido University Graduate School of Medicine

Development of new drug targeting
specific receptor for cell death

Profile

1994年 北海道大学医学部卒業
1994年 北海道大学医学部皮膚科研修医
1998年 米国Picower医学研究所
2000年 北海道大学医学部皮膚科医員
2002年 同 助手
2007年 同 講師
2010年 同 准教授
専門領域：重症薬疹

1994 Resident, Hokkaido University Graduate School of Medicine
1998 Research fellow, Picower Institute for Medical Research
2002 Instructor, Hokkaido University Graduate School of Medicine
2007 Assistant Professor, Hokkaido University Graduate School of Medicine
2010 Associate Professor, Hokkaido University Graduate School of Medicine

Abstract

重症薬疹（Stevens-Johnson症候群および中毒性表皮壊死症）は発症頻度は稀ながら（百万人あたり0.4～1.2人）、重篤な後遺症（失明などの眼症状など）を残し、時に致死的となる病態的には皮膚の広範な細胞死により発症するが、未だ発症病態は明らかでなく、また有効な治療法もない。我々は最近、表皮細胞に発現する受容体（formyl peptide receptor 1: FPR1）は疾患特異的に表皮細胞死（necroptosis）を誘導することを明らかにした。本研究課題において、我々が解明したこの細胞死機序に基づき、新規治療薬開発を行う。我々が同定した細胞死誘導受容体（FPR1）はGPCRに属したため、FPR1に対するアンタゴニストを化合物ライブラリーから探索するため、 β アレスチンおよびカルシウムスクリーニング系を、本年度確立した。現在スクリーニングを開始している。

Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) are rare, life-threatening mucocutaneous reactions characterized by extensive detachment of the skin. The incidences of SJS and TEN are rare (TEN: 0.4 to 1.2 cases per million). The eruptions can spread rapidly to the whole body within a day. Approximately 85% of patients have conjunctival lesions. Although high-dose corticosteroids, intravenous immunoglobulin (IVIG) and plasmapheresis have been attempted for treatment of SJS/TEN, the mortality rate is still high (TEN: 25%). We recently showed that keratinocyte death in SJS/TEN can be triggered by the interaction of annexin A1 and formyl peptide receptor (FPR) 1 and may contribute to the pathogenesis of SJS/TEN. Annexin acts on FPR1, located on the surface of the skin cells, to cause necroptosis, a programmed form of cell death. We aim to develop FPR1 antagonist for SJS/TEN therapy. To develop FPR1 antagonist, we have generated the screening system including β arrestin assay and calcium assay and have started the screening.

高IgE症候群の病因・病態解明と新規治療法開発



峯 岸 克 行

Yoshiyuki Minegishi

徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター 病態プロテオゲノム分野 教授

Professor, Division of Molecular Medicine, Institute for Genome Research, The University of Tokushima

Identification of molecular causes and mechanisms and development of new therapeutic approaches for Hyper-IgE syndrome

Profile

1986年 東京医科歯科大学医学部卒業 小児科学教室入局
 1994年 東京医科歯科大学大学院修了
 1996年 St. Jude Children's Research Hospital 博士研究員
 2003年 東京医科歯科大学大学院 免疫アレルギー学分野 准教授
 2012年 徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター 病態プロテオゲノム分野 教授
 専門領域: 臨床免疫学、小児科学

1986 Graduated from School of Medicine, Tokyo Medical and Dental University
 1994 Graduated from Graduate School, Tokyo Medical and Dental University
 1996 Postdoctoral Research fellow, St. Jude Children's Research Hospital
 2003 Associate Professor, Department of Immune Regulation, Graduate School, Tokyo Medical and Dental University
 2012 Professor, Division of Molecular Medicine, Institute for Genome Research, Tokushima University

Abstract

高IgE症候群は、出生直後に発症する重症のアトピー性皮膚炎、著しい高IgE血症、黄色ブドウ球菌感染症、骨粗鬆症を呈する難治性疾患である。早期から肺の器質的病変が進行し、特に肺嚢胞へのアスペルギルス感染症を契機として、20歳代で死亡する症例が多い。その主要な病因がSTAT3遺伝子のドミナントネガティブ変異であることを、我々が世界に先駆けて明らかにしたが、(1) STAT3に変異を有さない遺伝性高IgE症候群が多数存在し、(2) 病因が明らかにされた高IgE症候群においてもその病態形成機構はほとんど明らかにされておらず、(3) 対症療法以外の治療法は存在しない。そこで本研究では、この難病の残された病因を解明すること、さらに、STAT3変異で発症する高IgE症候群の病態形成機構を解明し、新規治療法を開発することを目的として研究を展開する。

我々は、原因不明の高IgE症候群患児のDNAサンプルを収集し、その全エクソン塩基配列を決定することにより、新規原因遺伝子を発見する。さらに、STAT3ドミナントネガティブ変異による高IgE症候群のモデル動物を樹立し、これを用いて病態形成機構、特に①高IgE血症、②アトピー性皮膚炎、③黄色ブドウ球菌感染症、④骨粗鬆症の発症メカニズムを解明し、それに基づいて新規治療ターゲットを発見する。さらに本症候群に対する新規治療法を開発する。

Hyper-IgE syndrome is a primary immunodeficiency disorder characterized by severe and early-onset atopic dermatitis, extremely high serum IgE levels, recurrent staphylococcal infections, and osteoporosis. We identified that dominant-negative mutations in the *STAT3* gene as a major molecular cause of the hyper-IgE syndrome. However, we have not identified causative genes in approximately 30 % of the patients, and our understanding of the molecular mechanism underlying this syndrome remains limited. Further, we have not developed a new therapeutic approach based on the knowledge that dominant negative mutations in the *STAT3* gene is responsible for this disorder.

To address these issues, we started to investigate new causative genes for hyper IgE syndrome using whole exome sequencing. We also established a mouse model of the hyper IgE syndrome to elucidate molecular mechanisms of hyper-IgE syndrome. Our current focuses are molecular mechanisms of (1) high serum IgE levels, (2) atopic dermatitis, (3) *Staphylococcus aureus* infections, and osteoporosis. We started to explore the possibility to develop a new therapeutic options to hyper-IgE syndrome.

IL-36RN 欠損症としての膿疱性乾癬に 対する革新的医薬品の開発に向けた 病態解明と診療（診断及び治療） ガイドラインの作成



杉浦 一 充

Kazumitsu Sugiura

名古屋大学大学院医学系研究科皮膚病態学 准教授

Associate Professor, Department of Dermatology, Nagoya University Graduate School of Medicine

Elucidation of pathomechanisms of pustular psoriasis as deficiency of interleukin-36 receptor antagonist, and establishment of guideline of the disease in order to develop innovative pharmaceutical agents for the disease

Profile

1994年 名古屋大学医学部卒
1999年 名古屋大学大学院修了 医学博士
2008年より 現職
専門領域：遺伝性皮膚疾患、乾癬、膠原病

Kazumitsu Sugiura graduated from Nagoya University in 1994. In 1999, he received his Ph.D. from the Department of Dermatology, Nagoya University Graduate School of Medicine. Since 2008 he has been an associate professor in that department.

Research interests : genodermatoses, psoriasis, and Rheumatic diseases

Abstract

【研究の目的と必要性】

本研究の目的は、難病である、IL-36RN欠損症としての膿疱性乾癬に対する革新的医薬品の開発に向けた病態解明と診療指針の作成である。私たちは、尋常性乾癬を伴わない汎発性膿疱性乾癬（GPP）の8割はIL-36RNの遺伝子（*IL36RN*）の欠損または変異（DITRA: deficiency of IL-36RN）が病因であることを世界に先駆けて明らかにした。しかし、病態解明と革新的医薬品の開発が課題として残っている。

【期待される成果】

診療指針の確立により、診療の均てん化と予後の飛躍的改善が見込まれる。モデルマウスを作成することで、病態解明が可能となる。モデルマウスの治療研究と、迅速*IL36RN*変異解析法は、新たな革新的医薬品の開発につなげることができる。

【本年度の成果】

迅速*IL36RN*変異解析法を確立しDITRAの診断に貢献し症例を累積110例集積させた。DITRAについての情報を報告した。新規病因遺伝子*LDHA*を同定した。ノックアウトマウスを作成した。このマウスを用いてモデルマウスを作成した。

【来年度以降の計画と目標】

モデルマウスの病態解析と治療研究を実施する。診療指針を確立する。迅速*IL36RN*変異解析法を医薬品にする。症例をさらに集積する。病態解明に関する画期的な発見と治療法開発に資するシーズの発見をめざす。

Objective and necessity of the study : Objective is the same as the title. We found majority of generalized pustular psoriasis (GPP) not accompanied by psoriasis vulgaris are caused by deficiency of interleukin-36 receptor antagonist (DITRA) for the first time. However, elucidation of pathomechanisms of it and development of innovative pharmaceutical agents for the disease are remained.

Expecting results: New guideline will improve medical care for the disease. Establishment of DITRA model mouse will enable us to elucidate pathomechanisms of DITRA. Treatment studies using DITRA mouse model and a rapid analysis method of *IL-36RN* mutations will lead to development of innovative pharmaceutical agents.

Results in 2014: We established the rapid analysis method of *IL36RN* mutations and accumulated totally 110 cases of GPP, published many clinical information of DITRA, reported a novel GPP causing gene *LDHA*, and have innovated a knock out mouse and a model mouse.

Plan and goal from 2015: We will perform analysis of pathomechanisms of the disease and treatment studies with the model mouse. We will establish guideline of the disease, make the rapid method to a pharmaceutical agent, and accumulate more DITRA cases. We will found pathomechanisms of the disease and seeds to lead innovative pharmaceutical agents.

網膜色素変性治療をめざした 経強膜ウノプロストン 徐放法の開発



阿部 俊明

Toshiaki Abe

東北大学大学院医学系研究科 教授

Professor, Clinical Cell Therapy, Tohoku University School of Medicine

Development of transscleral sustained Unoprostone release device for treatment of retinitis pigmentosa

Profile

1984年 新潟大学医学部卒業
1986年 東北大学医学部助手
1990年 米国国立衛生研究所留学
1996年 東北大学医学部講師
1998年 同 助教授
2002年 同 創生応用センター細胞治療分野 教授
専門領域: 眼科

1984 Niigata University School of Medicine
1986 Resident, Ophthalmology, Tohoku University School of Medicine
1990 Visiting Associate, National Eye Institute National Institute of Health
1996 Assistant professor, Ophthalmology, Tohoku University
1998 Associate professor, Ophthalmology, Tohoku University
2002 Professor, Clinical Cell Therapy, Tohoku University School of Medicine

Abstract

網膜色素変性症は遺伝性の難治性網膜変性疾患である。最近緑内障薬のウノプロストン点眼で網膜色素変性患者の進行抑制の可能性が報告された。しかし、点眼は眼内薬物移行性や服薬アドヒアランスの課題があるため、我々は眼内に手を付けない低侵襲な結膜下埋植型薬剤徐放システムの開発を行い、特許を取得した。本研究はウノプロストンを徐放するデバイス(URD)を作成し、非臨床POC取得を目指して薬効、毒性、薬物動態について評価した。デバイスはPEGとTEGDMを使用し、規格化した。エチレンオキサイドガス滅菌(加速試験)で6か月間安定であった。遺伝性網膜色素変性動物(ラット、ウサギ)で網膜変性抑制効果を認めた(網膜電図)。URD埋植後ウノプロストンは6か月間持続的に網膜/脈絡膜へ移行していることを確認した。URDの生物学的安全性試験(医療機器GLP)、2週間/13週間/24週間埋植毒性試験(医薬品GLP)は今年度内に終了予定である。非臨床試験の充足性と毒性試験デザインの妥当性についてPMDAの対面助言を実施した結果、ヒトの眼局所暴露量推定、URDの薬剤バーストの影響評価(GLP)、埋植URD摘出後のリスク評価(GLP)、URDの9-12か月埋植毒性試験(GLP)が今後の課題として残った。GMPデバイス作成のめどが立ったが、研究者、臨床研究推進センター、および企業と検討し、12ヶ月埋植の安全性評価を確認して治験に進むことになった。

Retinitis pigmentosa is one the devastating retinal diseases. Recent study showed Unoprostone eye drop may suppress the disease progress. However, delivering drugs to the retina at the deepest part of the eye is not easy. Now recently the drug is administered directly by injection or intraocular implant in the eye, there is a risk of side effects, such as infection. So we have developed a transscleral drug delivery system by using non-biodegradable device just put on sclera out of the eye. We can be able to perform sustained long-term administration of drugs to the retina by our device. This device is made from photopolymerized PEG and TEGDM. The device was stable until 6 months under the stressed condition. The device implantation suppressed the retinal degeneration progress by electroretinogram until 40 weeks after transplantation. Biological safety examination has been performed at 1, 3, 6 months and will finish at the end of this fiscal year under the GLP condition. By the discussion with PMDA, some additional examinations were required before FIH, such as local drug concentration at the local area, the effects in case of drug burst, risk evaluation after removal of the device, and 12-month biologically safety examination.

VCP阻害剤を用いた 眼難治疾患に対する 新規治療法開発



池田 華子

Development of neuroprotective treatment for incurable ocular diseases

Hanako Ikeda

京都大学臨床研究総合センター
網膜神経保護治療プロジェクト
准教授

Assistant Professor : Neuroprotective Treatment Project for Ocular Diseases at the Institute for Advancement of Clinical and Translational Science, Kyoto University

Profile

1999年京都大学医学部卒業、同眼科にて研修開始。理化学研究所発生再生科学研究所共同研究員、京都大学探索医療センター医員などを経て、2009年4月から京都大学眼科助教、2015年8月から同臨床研究総合センター網膜神経保護治療プロジェクト准教授。

MD from Kyoto University in 1999
Residency: Department of Ophthalmology, Kyoto University
Assistant Professor: Department of Ophthalmology, Kyoto University, from 2009
Associate Professor: Neuroprotective Treatment Project for Ocular Diseases at the Institute for Advancement of Clinical and Translational Science, Kyoto University, from 2014

Abstract

網膜や視神経における血流障害により引き起こされる虚血性眼疾患では、網膜内層障害により、重篤な視機能障害が永続する。発症早期に網膜保護治療を行うことが可能であれば、視機能改善が見込めるが、いまだ治療法は確立せず、また治療法研究の進展もない、希少難治疾患である。

我々はVCP蛋白のATPase阻害剤 (Kyoto University Substance, KUS) の開発に成功し、この阻害剤が細胞・網膜保護作用をもち、網膜変性抑制および視機能低下抑制効果があることを、種々の眼疾患動物モデルにて検証してきた。したがって、今まで全く治療法の存在しなかった、虚血性視神経症や網膜中心動脈閉塞症に対し、発症早期の視機能改善治療薬になる可能性が出てきた。

本研究では、これら疾患に対するKUS剤の医師主導治験 (第I相) を実施していくために必要な薬効薬理試験、安全性試験をはじめとした非臨床試験、疾患レジストリ構築、薬剤のGLP製造体制確立を行った。動物実験や臨床研究に関するプロトコルは各種ガイドラインを遵守しており、京都大学動物実験委員会、医の倫理委員会の承認を得て実施した。

本研究によって整った、非臨床試験データを基に、平成27年度以降、医師主導治験 (第I相) を実施していく予定である。希少疾患ゆえに、第I相試験では患者を対象とし、安全性を評価するとともに、視力改善効果も評価できるデザインを考えている。

Ischemic ocular diseases are rare diseases characterized by acute deterioration of visual function caused by ischemic damage in the inner retina. Although neuroprotective treatments at the onset of the disease may improve visual function, established treatments are not available and research aimed at developing treatments for these diseases is not progressing.

We have been developing Kyoto University Substances (KUSs) as inhibitors of VCP (valosin-containing protein) ATPase. KUSs have a protective effect on retinal cells in vitro and in animal models for ocular diseases. Therefore, KUSs may improve visual function in the acute phase of ischemic optic neuropathy and central retinal artery occlusion.

In this study, we have performed pharmacological and safety (under GLP) tests, developed systems for drug generation (under GLP, GMP), and generated a disease registry to prepare for the phase I investigator-initiated clinical trial. The animal experiments and clinical studies were conducted in accordance with appropriate guidelines and were approved by the Institutional Review Board of the Kyoto University Graduate School of Medicine.

With the pre-clinical data obtained in this study, we will plan to start an investigator-initiated clinical trial. Patients will be recruited for the trial and their visual function outcomes will be assessed.

重症多形滲出性紅斑の眼後遺症に対する 輪部支持型ハードコンタクトレンズの 臨床試験



外園 千恵

Chie Sotozono

京都府立医科大学大学院 視覚機能再生外科学 講師

Assistant Professor in the Department of Ophthalmology at
Kyoto Prefectural University of Medicine

**Clinical Trial of Limbal Rigid Contact
Lens in the Patients with Ocular Sequelae
Due to Stevens-Johnson Syndrome or Toxic
Epidermal Necrolysis**

Profile

1986年 京都府立医科大学卒業・同眼科学教室入局
1995年 同大学大学院医学研究科 修了
1999年 同大学医学部 眼科 講師
専門領域: 難治性角結膜疾患

Dr. Chie Sotozono graduated from the Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan in 1986. At present, Dr. Sotozono is an Assistant Professor in the Department of Ophthalmology at Kyoto Prefectural University of Medicine, and specializes in clinical research and severe ocular surface disorders.

Abstract

重症多形滲出性紅斑（Stevens-Johnson症候群および中毒性表皮壊死症）は、突然の高熱とともに皮膚・粘膜に発疹とびらんを生ずる全身性の皮膚粘膜疾患である。致死率が高く急性期には全身管理が主体となるが、救命しても高度の視力障害とドライアイが後遺症となり、社会復帰が困難となる。高度視力障害には、角膜混濁に加えて眼表面全体に及ぶ不正乱視、癒着が関与する。そこで我々は、独自にデザインしたハードコンタクトレンズ（輪部支持CL）を開発し、本疾患患者42例53眼を対象に先行臨床研究を実施、著しい視力改善とQOL改善を認めた。医薬品機構の薬事戦略相談を重ねた結果、薬事承認を目指して医師主導型治験を実施することとした。平成25年10月にプロジェクトチームを発足、研究計画書及び概要書を作成、平成26年1月に対面助言を実施し、京都府立医大と京都大学の二施設治験、目標症例数を10例、観察期間を13週と決定した。同年4月に治験届を提出、6月4日に第1症例を登録、12月16日に最終症例の観察を終了した。治験を中止した症例はなく、重篤な有害事象を生じた症例もなかった。平成27年1月にデータ固定を行い、治験の結果を解析中である。治験実施と並行して、京都府立医科大学の臨床研究体制の整備に向けて、支援部門の構築とその活動を開始した。また希少疾病用医療機器の申請を行い、平成26年12月に承認を得た。平成27年春に本医療機器を薬事申請する予定である。

Stevens-Johnson syndrome (SJS), and its severe variant, toxic epidermal necrolysis (TEN), are acute, life-threatening diseases of the skin and mucous membranes. The mortality rate at acute stage is high, but even if patient's life is saved, visual impairment and ocular discomfort continue throughout the life. Recently, we developed a new type of rigid contact lens (limbal CL) originally designed for SJS/TEN-associated ocular sequelae. In our previous study to evaluate the effects of limbal CL, marked improvement of visual acuity and quality of life was obtained in 42 SJS/TEN patients. After the consultation to PMDA, the details of clinical trial were determined. We started clinical trial of limbal CL in June 2014. Ten cases were enrolled; 8 cases in Kyoto Prefectural University of Medicine and 2 cases in Kyoto University. Thirteen weeks follow-up observations were done in all cases. It's expected to get the approval of manufacture and sale of this medical equipment in future.

角膜上皮幹細胞疲弊症に対する 自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の 多施設共同臨床試験



西田 幸二

Kohji Nishida

大阪大学大学院医学系研究科眼科学 教授

Professor and Chairman of the Department of Ophthalmology
Osaka University Graduate School of Medicine

Multicenter clinical study for limbal stem-cell deficiency using cultured oral mucosal epithelial cell sheet

Profile

角膜再生医療、角膜移植、幹細胞生物学を専門とし、体性幹細胞及び多能性幹細胞を用いた基礎研究、体性幹細胞を用いた臨床研究を積極的に行っている。

He is intensively engaged in basic and clinical research in the field of regenerative medicine for cornea.

Abstract

本事業では、我々が開発した自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の医師主導治験を実施し、安全性・有効性を検証する。本治療法は従来の他家角膜移植の問題点である拒絶反応とドナー不足を一挙に解決する画期的な方法として世界的に高く評価されている。これまでに複数の先行臨床試験を行ってきており、特に多施設共同臨床研究においては、細胞シートを移植施設外で製造・輸送した場合も含めた有効性・安全性を検証している。また大阪大学では先進医療Bとして実施した実績がある。

本治験の対象疾患は角膜上皮幹細胞疲弊症とし、本治療の有効性および安全性を評価する。治験実施機関は3施設を予定している。治験に用いる細胞シート製造は、株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング (J-TEC社) に委託し、治験薬GMP準拠で行う。

本研究での医師主導治験で得られた結果を基にした培養口腔粘膜上皮細胞シートの承認取得は、日本発のシートによる世界に先駆けた製品化となり、極めて画期的な成果となることが期待される。

In this project, we will conduct clinical trial of autologous oral mucosal epithelial cell sheet transplantation to verify the safety and efficacy of the treatment. Target disease of this trial is limbal stem-cell deficiency. Trial will be conducted in 3 facilities. Cell sheet would be cultivated in Japan Tissue Engineering Co., Ltd. (J-TEC Co., Ltd.), in GMP grade. This treatment has been the world acclaimed as a revolutionary therapy to solve two main problems of keratoplasty including rejection and donor shortage. We have already conducted clinical study using the cell sheet, and got preferable results.

If cultured autologous oral mucosal epithelial cell sheet is approved as regenerative cellular therapeutic product, it becomes a very major breakthrough in the field of regenerative medicine originally from Japan.

色素性乾皮症の iPS 細胞を用いた病態解明と治療法の開発



錦 織 千佳子

Chikako Nishigori

神戸大学皮膚科学分野 教授

Professor and Chairman of Dermatology at Kobe University

Elucidation of pathogenesis of xeroderma pigmentosum and development of its treatment using xeroderma pigmentosum(XP) iPS cells

Profile

1980年 神戸大学医学部卒業
 1987年～ 京都大学医学部助手
 1999年～ 講師
 2002年 助教授
 2003年 現職
 専門領域: 皮膚科学、光医学

She graduated from Kobe University in 1980 and was trained as a dermatologist at Kyoto University. She developed her interest in photobiology and DNA repair and studied on xeroderma pigmentosum under the supervision of Professor Takebe at Kyoto University.

Abstract

XP患者の治療や症状の軽減をめざし、病態解明により欠損する因子の補充、原因遺伝子産物の回復・導入の治療開発研究を実施した。XPの病態解明と治療法の開発の検証にXP-iPS細胞から標的臓器細胞へ分化させた疾患モデルを用いる。(i) 本研究で開発したFACSを用いたDNA損傷の半定量によるDNA修復能を43例に実施し、修復の低下を認めた28例のうち20例で責任原因遺伝子とその変異を同定した。8例についてNGSで解析中である。(ii) 4系統のXPiPS細胞を樹立し神経細胞への分化細胞を得た。今後XP-iPS細胞より分化した神経細胞や皮膚の細胞との発現解析と比較するためXP-A線維芽細胞にUVC (0.5 J/m²)を照射し発現解析を行なった。今後神経細胞や皮膚の細胞を用いた発現解析と比較する。(iii) 疾患モデルマウスに*in vivo*でXPA 遺伝子含有ベクターをHVJ envelopeを用いて経皮的に導入(特許第4906202号)したところ、紫外線DNA損傷量が減少し、組織学的な皮膚障害の改善がみられた。今後投与のタイミング、投与経路、長期照射による効果を確認する。(iv) XP-A細胞におけるread through効果を検討した。ゲンタマイシン500 μg/mlを3日処理にてXPAタンパクの回復と軽度の生存率の改善がみられたが、常用量の500倍であり実用化は難しいと判断した。

In order to cure or improve the disease burden of patients with XP, we are aiming at to develop therapeutic methods on the concept of supplying the defective materials in the patients, restoration of the gene expressions or induction of the gene into patients through the clarification of its pathogenesis. For this purpose we established XP-iPS cells and differentiated into the target organ cells to elucidate the pathogenesis and assess the effectiveness of the developed treatment. (i) By combination of a newly developed feasible method to semi-quantitate DNA damage with host cell reactivation assays and gene analyses, we identified gene alterations in 20 patients, which will be analyzed for genotype-phenotype assay. (ii) We established 4 XP-iPS cell strains and successfully differentiated XPiPS cells into nerve cells. (iii) We have introduced XPA gene using HVJ-envelope into XPA model mice by topical application and confirmed the decrease of UV induced DNA damage and improvement of UV induced skin injury. (iv) Treatment of XPA cells having a nonsense mutation with Gentamicin restored XPA protein and slight enhancement of UV survival probably via read through effects. However the dose exerting this effect was 500 μg/ml, which was too high for the clinical practice.

慢性腎不全診療最適化による 新規透析導入減少実現のための 医療システム構築に関する研究



山 縣 邦 弘

Kunihiro Yamagata

筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学 教授

Professor and Chairman, Department of Nephrology, Division of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, University of Tsukuba

Research on Ideal Treatment Methods for Prevention of Progression of Chronic Kidney Disease

Profile

1984年 筑波大学内科研修医
1990年 日立総合病院腎臓内科
1999年 筑波大学内科 講師
2001年 オレゴン大学分子生物学研究所 研究員
2001年 筑波大学臨床医学系内科 助教授
2006年 同 疾患制御医学専攻腎臓病態医学分野 教授

1984 Division of Internal Medicine, University of Tsukuba Hospital
1990 Division of Nephrology, Hitachi General Hospital
1999 Assistant Professor, University of Tsukuba
2001 Research Associate, University of Oregon
2001 Associate Professor, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba
2006 Professor of Medicine, Department of Nephrology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba

Abstract

慢性腎臓病（CKD）進行例に対しての有効な腎機能悪化抑制対策の確立は、着実かつ早期に新規透析導入減少を実現可能な方法と考えられる。本研究では、腎機能障害の進展したCKDステージG3b以降の患者の標準的治療法確立を目的に、日本腎臓学会、日本糖尿病学会、日本高血圧学会、日本臨床腎移植学会、日本老年医学会および日本透析医学会との連携のもと、人工透析への進展防止および適切な腎代替療法選択のための診療ガイドライン（GL）を作成した。

CKDステージG3b以降の患者の診療到達目標を各テーマ別に設定し、Minds診療GLに準じて、クリニカルクエスト（CQ）の策定を行った。これまでに各関連学会で作成されたGLを検証し、さらに新しいエビデンスの文献検索とシステムティックレビューを実施し、CQの推奨、説明を作成した。上記の関連学会からのコメントをGLへ反映し、平成27年3月に公表、出版する予定である。

CKDステージG3b以降の患者を対象とした診療GLは世界的にも存在しない。保存期慢性腎不全に対する特異的治療法についてはエビデンスレベルの低い項目が大半であり、今後は医療の質の検証や新たなエビデンスの集積を行い、新たな臨床研究・介入方法の提案を行うことで、さらにGLの改訂をはかり、国民の健康やQOL保持ならびに医療費抑制効果を実現することが求められる。

Reduction of renal function deterioration speed in progressed chronic kidney disease (CKD) is one of the most effective methods to achieve decrease in number of newly start dialysis patients in Japan. In this study, we made clinical guideline for the patients with CKD stage G3b or later to establish effective methods for retardation of renal function deterioration, and showing appropriate selection method of renal replacement therapy, based on Medical Information Network Distribution Service manual, under collaboration with The Japanese Society of Nephrology, The Japan Diabetes Society, The Japanese Society of Hypertension, The Japan Geriatrics Society, The Japanese Society for Dialysis Therapy, and The Japanese Society for Clinical Renal Transplantation.

This is the first clinical guideline for the patients with CKD stage G3b or later. However, quality of evidence in this field is not enough. In future, updated guideline is needed based on the validation of quality indicators, new and high quality evidences by conducting clinical trials. Finally, it is crucial to show ideal clinical practice pattern for CKD patients to keep higher quality of life and avoiding progression to ESKD.

新規消化管ペプチドグレリンによる 慢性腎臓病新規治療戦略の確立



伊藤 裕

Hiroshi Itoh

慶應義塾大学 教授

Professor in Keio University

The clinical trial of gut peptide ghrelin for
the novel strategy against chronic
kidney disease

Profile

1983年 京都大学 卒業
1989年 ハーバード大学 博士研究員
1990年 スタンフォード大学 博士研究員
2002年 京都大学 助教授
2006年 慶應義塾大学 教授 現在に至る
専門領域: 内分泌・代謝内科、血管生物学

1983 Graduate from Kyoto University,
1989 Research Fellow in Harvard Medical School
1990 Research Fellow in Stanford University
2002 Associate Professor in Kyoto University
2006 Professor in Keio University
Specialty: Endocrinology, Diabetology, Metabolism, Vascular
biology

Abstract

国民医療費の増加の一因である慢性腎臓病(CKD)に対し新たな病態の解明と治療戦略の構築が必要である。我々はエネルギー代謝異常という独自の視点から、CKDの新たな病態として腎性インスリン抵抗性症候群(RIRS)の概念を提唱した。このRIRSはミトコンドリア機能障害とエネルギーの利用障害を引き起こす。さらにCKDでは尿毒素蓄積による食思不振が重積し、エネルギー消耗状態である protein-energy wasting syndrome (PEW)に陥り、PEWはCKD進展に寄与する。このRIRSからPEWそしてCKDの進展に至る病態に対する治療法として消化管ペプチド、グレリンに注目した。我々はグレリンが腎障害を改善させることを動物実験で明らかにし、グレリンを新規CKD治療法へと臨床応用させ透析進行を予防することを目的とした研究を進めた。Phase I試験として非透析CKD患者6症例で安全性を確認した。グレリン持続点滴投与を行い血中濃度は腎機能に影響されないこと、有害事象も消化管の運動亢進症状以外認められないことを明らかとした。平成27年度から平成30年度までに投与用量調節のPhase II試験、有効性確認のPhase III試験を施行する予定である。本治療法の臓器治療から全身治療の方針はCKD治療のパラダイムシフトであり他に競合製品はない。しかもわが国で発見されたペプチドによる研究であり国際展開も有利である。

view and proposed the importance of CKD-induced systemic insulin resistant state that we originally denoted as "Renal Insulin Resistance Syndrome (RIRS)". The main outcomes of RIRS are mitochondria dysfunction and impairment of tissue glucose utilization. These conditions as well as uremic toxin accumulation cumulate in the energy wasting state, so-called "protein-energy wasting syndrome (PEW)". PEW contributes to the CKD progression. As a novel CKD treatment targeted to this wasting state, we focused on gut peptide, Ghrelin. After we demonstrated that Ghrelin ameliorated renal damages in mouse, we next performed the clinical trial to show the safety of Ghrelin as Phase I trial. We intravenously administered Ghrelin to 6 non-dialysis CKD patients and monitored its serum concentrations and adverse effects. We found out that serum levels of Ghrelin were not affected by the renal function and that hardly any adverse effects were observed except the increased bowel motility during the intravenous administration. We are now planning to perform Phase II trial and Phase III trial between 2015 and 2018. This treatment is the paradigm shift of CKD treatment from the organ-targeted therapy to that targeted to systemic metabolic disturbance. No similar treatment has been tested and other competitive treatments have been scarce thus far. Moreover, since Ghrelin was discovered in Japan, we have an advantage that the pathway to the global development is with little difficulties.

To stop the continuous growth in medical costs from chronic kidney disease (CKD), it is essential to elucidate the novel pathophysiology and to explore the treatment strategy. We have investigated the pathophysiology of CKD from metabolic point of