

慢性腎臓病の進行を促進する 薬剤等による腎障害の 早期診断法と治療法の開発



成 田 一 衛

Ichiei Narita

新潟大学医学部 腎・膠原病内科（第二内科）教授

Professor, Division of Clinical Nephrology and Rheumatology,
Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

Exploitation of early diagnosis and treatment
of drug-induced kidney injury that accelerates
the progression of chronic kidney diseases

Profile

1983年 新潟大学医学部医学科 卒業
1991年 アメリカ合衆国ユタ大学 腎臓病部門 研究員
2009年 新潟大学医学部 腎・膠原病内科（第二内科）
教授
専門領域：内科学一般、腎臓病学、腎不全医学、高血圧

1983 Graduation from Niigata University Medical
School
2011 Professor, Division of Clinical Nephrology and
Rheumatology, Niigata University Graduate
School of Medical and Dental Sciences

Abstract

薬剤の多くは腎排泄性であり、感染症や悪性疾患等の合併症を有することが多いCKD患者に対して、安全で有効な治療を提供することが困難である。一方、少なくとも全入院患者の1%前後が薬剤性腎障害であり、その半数以上が直接型腎障害、35%程度は不可逆性腎障害であると想定されている。また潜在的な薬剤性腎障害による既存のCKDの進行と腎不全の発生も多い。しかし正確な発症頻度や原因薬剤等の実態、対策のターゲットは不明である。またCKD患者に対する薬剤使用時の情報も不十分である。

以上より、薬剤性腎障害の克服を目的とした本研究を計画した。薬剤性腎障害の実態調査とCKDにおける薬剤使用のガイドライン作成と同時に、早期診断マーカーの同定を試みている。またこれらと併行して、臨床的に問題となること多い直接障害型の薬剤性腎障害の病態機序の解明と、それに基づいた治療実験を行った。特に尿細管細胞への薬剤取り込みを阻害するメガリン拮抗薬の効果を確認している。今後第一相臨床試験を行う。

It is hard to provide safe and effective treatments to CKD patients with reduced renal function accompanied by various common complications, such as infectious diseases and malignancies, because renal excretion pathway is essential for removal of many key drugs. Drug induced kidney injury (DKI) have been reported to occur in around 1% of all hospitalized patients, a half of them due to direct kidney toxicity of the drugs, and 35% irreversible. In addition, clinically occult DKI is thought to accelerate the progression of CKD to ESRD. However, there have never been actual epidemiological data and precise pathophysiology of DKI in Japanese CKD patients. The purposes of this project are, to clarify the incidence of DKI by the national registry data, to identify useful biomarker for DKI, and to establish the first guideline for preventing DKI in CKD. Concurrently, we have attempted to clarify the mechanisms of the direct type of kidney injury, and to develop a new measure to prevent DKI. In particular, we have found the efficacy of an agent, which antagonize megalin-mediated drug uptake into renal tubular cells in an animal model of DKI. Based on these, we will conduct the phase I trial in human.

慢性疼痛に対する 画期的核酸医薬の開発



横田 隆 徳

Takanori Yokota

東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科
脳神経病態学分野（神経内科学）教授

Professor, Department of Neurology and Neurological Science,
Tokyo Medical and Dental University

Development of innovative antisense drugs
for refractory chronic pain

Profile

1984年 東京医科歯科大学医学部卒業
1990年 東京医科歯科大学大学院医学研究科卒業
2009年 東京医科歯科大学 脳神経病態学分野 教授
2014年 東京医科歯科大学 脳神経病態学分野 主任教授

1984 M.D., Tokyo Medical and Dental University
1990 Ph.D., Graduate School of Medicine, Tokyo
Medical and Dental University
2009 Professor in Neurology, Tokyo Medical and
Dental University
2014 Senior Professor in Neurology, Tokyo Medi-
cal and Dental University

Abstract

全国ランダム抽出サンプルに対する疫学調査で慢性疼痛の有症率は15.4%となっていて、多くの国民が何らかの痛みを有している。特に外傷による脊髄・末梢神経損傷、脊椎変性疾患に伴う四肢、体幹の痛みは大きな苦痛に加えて日常・社会活動に影響を与え、難治例にも特効するバイオ医薬が望まれる。

研究代表者は1本鎖であるLNA/DNA gapmer アンチセンス核酸に相補鎖RNAをハイブリダイズさせ、RNase Hを利用して相補鎖を解離させる新規の核酸医薬である2本鎖オリゴヌクレオチド（ヘテロ核酸）を開発した（PCT/JP2012/083180）。ヘテロ核酸ではアンチセンス核酸主鎖の有効性に影響を与えることなく相補鎖側に誘導分子を結合することが可能で、ビタミンEをデリバリー分子に用いることにより（米国特許番号8507458）、肝臓では静脈投与で従来のアンチセンス核酸の20-300倍、VE-siRNAの約100倍と標的遺伝子抑制効果の飛躍的な上昇に成功した。

本研究計画では、一次求心性線維で発現する痛み受容体TRPファミリーを標的とし、神経障害性疼痛の介在分子となるTRPV1及びTRPA1を選択する。デリバリー内蔵型核酸医薬を用いて後根神経節を標的にすることで難治性疼痛に対する効果的な治療法を目的とした基盤技術を開発し、カニクイザルでの有効性・安全性確認を経て、ヒトへの臨床応用を実現化していく。

The prevalence of chronic musculoskeletal pain was 15.4% in Japan according to the cross-sectional study (Nakamura et al. JOS 2011). It has adverse effects on the social and daily life activities although they are visiting a medical institution. Therefore, further medical development is needed to treat refractory pain due to especially neurotrauma or degenerative spondylitis.

We developed DNA/RNA heteroduplex oligonucleotide (HDO) which contain chemically modified nucleotides, enable cleavage of the target mRNA by RNase H (PCT/JP2012/083180). Further, α -tocopherol was conjugated with HDO, resulting in high efficacy for gene silencing in vivo (Patent US850745, Nishina et al. Mol Ther Nucleic Acids 2015). The newly developed HDO exhibited 20-300 times decrease of the target gene compared to ordinary antisense oligonucleotide in mouse liver.

Pain related receptors/ion-channels has been identified as a crucial mediator of various pain conditions. Previously, we showed the contribution of TRPV1 to thermal hypersensitivity in neuropathic pain using target gene suppression of AAV9 administration (Hirai et al. Molecular Therapy 2014). In this program, we proposed that modified HDO could work in DRG or spinal cord as a non-viral gene delivery and a therapeutic approach for refractory pain. Further modification of the molecule design will help further potency and safety for the clinical application during the program.

自律神経障害性疼痛の 診断基準作成と新規治療法を 開発するための研究



池田 修一

Shuichi Ikeda

信州大学医学部脳神経内科、リウマチ・膠原病内科 教授、
医学部長

Professor, Dean at Shinshu Univ Sch Med, Neurology

Diagnostic criteria and new therapies for
autonomic neuropathic pain

Profile

1978年 信州大学医学部卒業

1998年 同第三内科 教授

専門領域: 神経内科、アミロイドーシス、末梢神経障害、
自律神経障害

1978 Graduated from Shinshu University School of
Medicine

1998 Professor, Department of Medicine (Neurology
and Rheumatology), Shinshu University
School of Medicine

Abstract

自律神経障害が四肢の難治性疼痛の原因となることは慢性複合性局所疼痛症候群 (CRPS) を代表として知られている。特に近年、子宮頸がん (HPV) ワクチン接種後の副反応として四肢の難治性疼痛が高頻度に報告されており、その病態はCRPSである。本研究では自律神経障害性疼痛の簡便・明瞭な診断基準の作成を行う。HPV ワクチン接種後の副反応については全国患者の登録を行い、詳しい実態調査、免疫調整療法の効果を検討する。

神経痛性筋萎縮症の診断ガイドラインは日本末梢神経学会の承認を得て、学会ホームページに掲載された。既存のCRPS診断ガイドラインの問題点を検討した。HPV ワクチン接種後の副反応患者は今年度、班全体で50名余を診察し、代表者の池田は昨年度から合計で82名の患者を診察して、症状の分析を行った。その結果、以下の2点が新たに判明した。i) 主症状であり、末梢性交感神経障害が関与していると推測される頭痛 (68%)、四肢の疼痛・振え (45%) は約80%の頻度で改善傾向がみられる、ii) 新たな症状として学習障害 (42%)、過眠症 (15%) がみられる。前者については9名で高次脳機能検査、脳SPECTを行い、脳内処理速度の著しい低下と前頭葉から側頭葉内側部の血流低下が判明した。四肢の疼痛、運動障害に対して免疫調整療法として、鹿大高嶋が血液浄化療法を10名に実施し、2名で著効が得られた。

Complex regional pain syndrome (CRPS) is characterized by persistent pain disproportionate to any inciting event and the presence of at least one sign of autonomic dysfunction. CRPS is frequently reported in adolescent Japanese girls after immunization with the human papillomavirus vaccine (HPV). During the past 1.5 year we examined 82 girls complaining various symptoms after HPV vaccination: headache, general fatigue, limb pain with coldness and weakness were common and these symptoms can be explained by abnormal peripheral sympathetic responses. Additionally, some of them suffered from cognitive dysfunction, showing decreased cerebral blood flow mainly in the frontal and temporal lobes. For these neurological manifestations immuno-modulating therapies including an immuno-adsorption have been trying, and a small number of the involved girls showed dramatic responses.

慢性痛に対する認知行動療法の普及と効果解明に関する研究



柴田 政彦

Masahiko Shibata

大阪大学大学院医学系研究科疼痛医学寄附講座 教授

Endowed Chair Professor

Dept. of Pain Medicine Osaka Univ. Graduate School of Medicine

The spread and effect elucidation research of cognitive-behavioral therapy for the chronic pain in Japan

Profile

1985年 大阪大学医学部卒業
1989年 佐賀医科大学麻酔科 助手
1993年 大阪大学医学部麻酔科 助手
2007年 現職

1985 Junior Resident of Anesthesiology in Osaka University Hospital
1989 Assistant professor of Anesthesiology in Saga Medical School
1993 Assistant professor of Anesthesiology in Osaka University Medical School
2007 Endowed professor of Pain Medicine Osaka Univ. Graduate School of Medicine

Abstract

背景：世界的に痛みによるコストはきわめて大きく米国では年間63.5兆円で精神科疾患をも上回るとされている。わが国ではその重要性はほとんど認識されておらず、効果につき高いエビデンスが確立されている認知行動療法（以下CBT）についてほとんど普及していない。

目的：まず産業界における慢性痛の実態調査を行い需要について調べ、CBTの普及のために資料作成とセミナーを開催し、人材の育成を行う。生物心理社会モデルでの慢性痛の診療を行う医療機関にてCBTを普及させ、その効果を解明することによって慢性痛に対するCBTが保険収載されるよう働きかける。

進捗：NCNPのCBTセンターにてCBT資料を作成中。今年3月末に完成予定。本年7月に第一回セミナーを開催計画。実施機関の絞込みを実施。CBTの効果判定は牛田班の開発したiPadを用いた共通質問表を使用。産業界における慢性痛の実態調査を開始し、就業状況、医療費データと照合し、慢性痛にかかっているコストを明らかにする。現在数百人規模の企業2社で実施中。研究代表者が以前の厚労科研で作成した痛みの教育コンテンツを充実させ、（歯科）医師、リハ療法士の改定と薬剤師、看護師用の新規開発を実施中。周術期におけるCBTの効果を人工股関節置換術及び腰椎椎弓切除術それぞれ100例を対象に検証する臨床計画を策定し倫理委員会に提出予定。

quality evidence in Western countries is not available.

Purpose:

[1] Surveillance of chronic pain in the industry and estimating the demand of CBT

[2] For spread of CBT for chronic pain we make plan for the teaching seminar using specific educational materials.

[3] The development of the educational contents about 'Pain' for health care provider and medical students using specific developed download system which work is continuous of our prior work (MHLW).

Progress:

[1] The teaching material of CBT for chronic pain will be accomplished until the end of this March.

[2] We made a plan to hold the first CBT seminar in this July.

[3] We evaluate the effect of CBT with a common questionnaire using iPad which Ushida group developed in the selected hospitals/clinics.

[4] We started the research of current situations about chronic pain in 2 companies with several hundreds of workers. We fixed the content of the questionnaire and proceedings of anonymous data collections.

[5] We set the research protocol for evaluating the effect of CBT on recovery after total hip replacements (100 cases) and the lumbar laminectomy (100 cases) just submitted for the Ethical Review Board.

Background:

The annual costs of pain are reported to be \$635 billion in the United States, however, this critical situation has not been generally recognized in Japan. We have few data about the costs of chronic pain. Cognitive-behavioral therapy (CBT) which has high

〔おわりに〕



葛原茂樹

Shigeki Kuzuhara

鈴鹿医療科学大学看護学部 教授

Professor, School of Nursing, Suzuka University of Medical Science

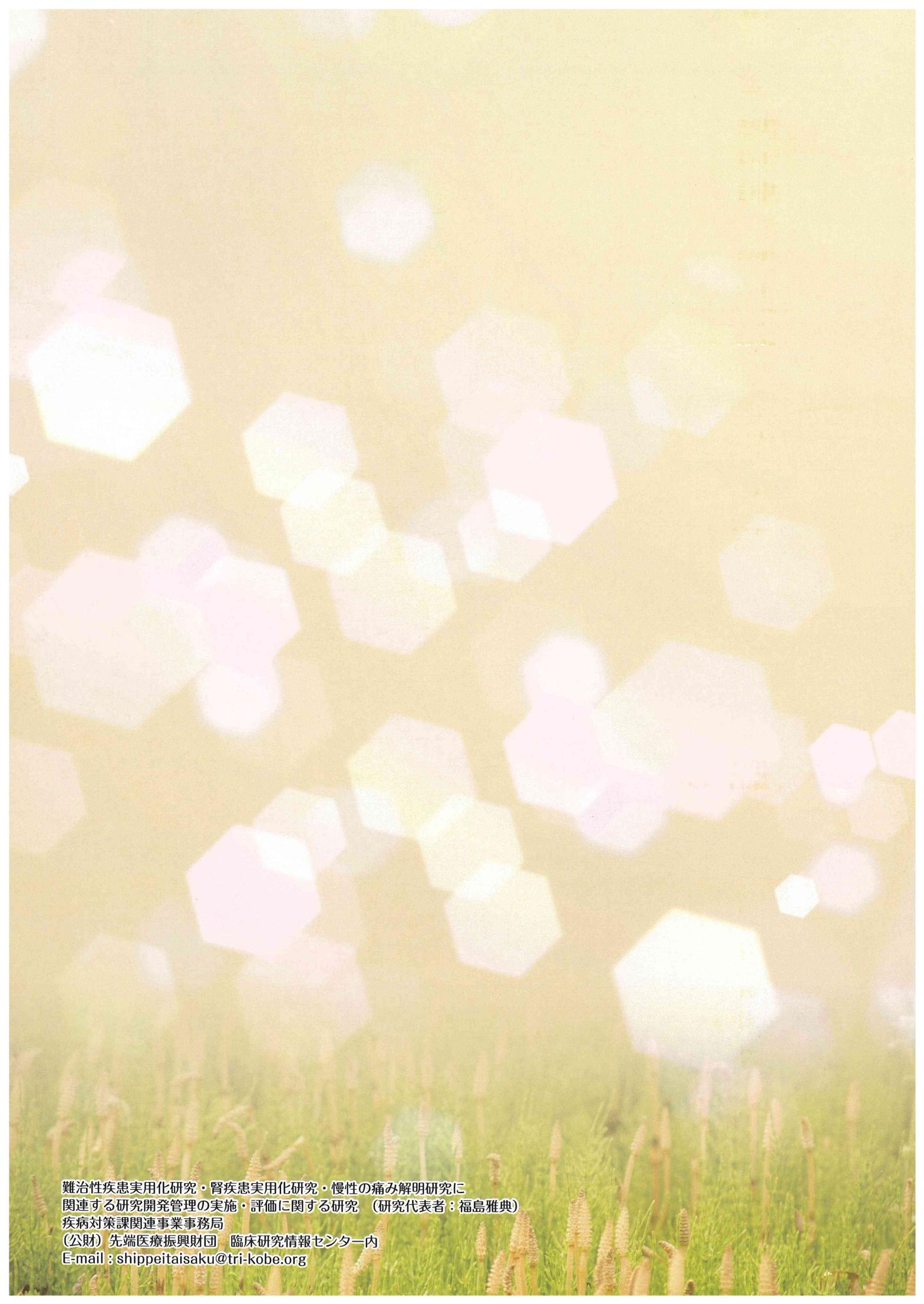
Message

本日の報告会では、厚生労働省科学研究・難治性疾患実用化研究事業126課題の全てについて、実際に見て聞いて質問していただく事を通して、研究の到達点と展望をご理解いただけたものと思います。新薬と再生医療材料、ロボットHALのような機器については臨床治験が始まっており、一部は既に臨床治験を終了し、医薬品や医療機器として認可されるところまでできています。本事業では、研究室で得られた成果を実際の臨床現場に遅滞なく届けることを合言葉に、出口の目標を定めて行程表を作成し、全研究者が目標に向かって邁進してまいりました。民間企業の参入が難しい難病克服事業において、国家の政策課題として取り組むことにより、アカデミア先導で着実に成果が上がってきていることを非常に嬉しく思います。

これまで厚生労働省主導事業として実施されてきた難治性疾患克服事業は、来年度からは独立行政法人・日本医療研究開発機構（AMED：Japan Agency for Medical Research and Development）の管轄となります。関係省庁の医学医療開発研究を束ね統合した事業として、統一かつ強力に難病制圧事業が展開されるものと期待しております。難病の原因と病態を解明し、実際にヒトの病気に有効な治療法を開発するためには、患者さんのご理解とご協力、国民の皆様のご支援が不可欠です。引き続き皆様のご支援をお願いいたします。

In today's conference, I believe that you have learned, by participating the symposium and discussion, the attainment and prospect of all the 126 adopted research subjects of the 3 projects of Health and Labour Sciences Research Program led by Specific Disease Control Division, MHLW. The IND trials (investigator-initiated trials for human testing) for new drugs development and medical devices such as Robot suit HAL are advancing, and some of them successfully completed and have obtained approval from the government as new drugs or medical devices. Our mantra is to deliver the achievement from the laboratory to actual clinical sites and patients without delay, by setting the exit goal, and managing its milestone strictly. Research and Development (R&D) on rare and intractable diseases have been burdened with a barrier for private enterprises to enter into its market, but R&D by academia leadership as a national endeavor has made up remarkable progress.

The Research Project on Practical Application for Rare/Intractable Diseases which has led by MHLW for the past years, will be transferred to AMED (Japan Agency for Medical Research and Development) from FY2015. We hope the Rare Disease Control Project will be accelerated by powerful leadership of AMED as an integrated program to tie medical R&D within related ministries. In order to clarify the cause and pathomechanism of rare diseases and to develop effective treatment for actual human diseases, understanding and cooperation of the patients and their family members, as well as support from the public is indispensable. We would deeply appreciate your active and continuous support.



難治性疾患実用化研究・腎疾患実用化研究・慢性の痛み解明研究に
関連する研究開発管理の実施・評価に関する研究（研究代表者：福島雅典）
疾病対策課関連事業事務局
（公財）先端医療振興財団 臨床研究情報センター内
E-mail : shippeitaisaku@tri-kobe.org

