

難治性疾患克服研究の対象となっている 1 2 1 疾患について

主任研究者； 富野 康日己

疾 患 名； 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

1. 初代研究班発足から現在までの間の研究成果について（特定疾患の研究班が独自に解明・開発し、本研究事業として公表したもの。なお、原則他の研究事業等に依存していないもの。）

（ 1 ）原因究明について（画期的又は著しく成果のあったもの）

	時期 及び 班長名（当時）	内容	備考
1	1996～2001年 堺秀人	難治性ネフローゼ症候群をきたすりボ蛋白糸球体症発症にはアポ蛋白 E 異常が関わることを示した。	Saito T, et al: Trends Cardiovasc Med12:67-70, 2002
2	1998～2001年 堺秀人	巣状糸球体硬化症の機序に糸球体上皮の転写異常が関与していることを示した。	Ohtaka A, et al: Am J Kidney Dis 39:475-485, 2002
3	2002～2004年 富野康日己	巣状糸球体硬化症などのネフローゼ症候群にはインターロイキンなどの細胞性免疫が関与していることを示した。	Matsumoto K, et al: Nephron 91:243-249, 2002

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

（ 2 ）発生機序の解明について（画期的又は著しく成果のあったもの）

	時期 及び 班長名（当時）	内容	備考
1	1992～1999年 黒川清～堺秀人	多発性嚢胞腎の本邦における P K D 1 と P K D 2 の頻度を調査した。世界的に有意な差がないことを明らかにした。	Higashihara E, et al: Kidney Int 47: 729, 1995 Mizoguchi M et al.: J Hum Genet 47: 51-54, 2002
2	1996～1998年 堺秀人	膜性腎症の進行因子として間質病変、とくにリンパ球浸潤が関与していることを示した。	Saito T, et al: Nephron 80:414-420, 1998
3	2002～2004年 富野康日己	膜性腎症の糸球体上皮沈着物の沈着形態が、疾患の進行に関与することを示した。	Yoshimoto K, et al: Kidney Int 65:148-153, 2004

4	2002～2004年 富野康日己	難治性ネフローゼ症候群をきたすようなループス腎炎では、糸球体異常がその進展と関係づけられることを示した。	Yokoyama H, et al: Kidney Int 66: 2382-2388, 2004
5	2000年 堺秀人	IgA腎症の尿細管間質障害の発症・進展に関する因子の解明	
6	2003年 富野康日己	メサンギウム増殖性腎炎におけるアンジオテンシンIIの役割	
7	2004年 富野康日己	可逆性メサンギウム増殖性腎炎におけるアンジオテンシンII阻害の役割	
8	2004年 富野康日己	IgA腎症における尿中IV型コラーゲンと予後分類の関連性	
9	2004年 富野康日己	腎炎増悪因子の検討	

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

(3) 治療法(予防法を含む)の開発について

ア 発症を予防し、効果があったもの

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	2002年 富野康日己	Pkd1はPKD1の Mausホモログである。Pkd1ホモ欠損 Maus胎児を妊娠した母親 Mausに pioglitazone や troglitazone を投与すると、胎児 Mausの嚢胞発生を抑制し、生存期間を延長させた。	Muto S et al. Hum Mol Genet 11,1731,2002
2	1996～2001年 堺秀人	ネフローゼ症候群をきたすような糖尿病性腎症や各種腎疾患でも、HCV感染症によるものがあり、感染予防の重要性を示した。	Ohta S, et al: Clin Exp Nephrol 1: 216-224, 1997. Soma J, et al: J Am Soc Nephrol 11: 690-699, 2000

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	1997年 堺秀人	IgA腎症におけるメサンギウム細胞および間質尿細管細胞の形質変換の意義とステロイド治療の効果について明らかにした。	

2	1998年 堺秀人	IgA腎症に対するステロイド治療の効果について経時的生検例の検討から明らかにした。	
3	1999年 堺秀人	2年間のステロイド治療後に活動性糸球体病変の再燃がみられたIgA腎症患者の臨床病理学的特徴について検討した。	
4	2001年 堺秀人	IgA腎症予後不良群におけるステロイド、ACE阻害薬、抗凝固薬、抗血小板薬による多剤併用療法の有効性について明らかにした。	
5	2002年 堺秀人	IgA腎症予後不良群におけるヘパリン・ワーファリンの腎保護効果について示した。	
6	2003年 富野康日己	IgA腎症に対するPSL治療のprospectiveおよびretrospective studyを行い有効性を示した。	
7	2003年 富野康日己	IgA腎症におけるステロイド療法適応基準を作成した。	
8	2003年 富野康日己	重症型小児IgA腎症の治療に関する研究を行った。	
9	2004年 富野康日己	小児IgA腎症における副作用のないカクテル治療を検討した。	
10	2004年 富野康日己	IgA腎症組織病変の臨床予後予測因子としての評価とそのステロイド治療による修飾に関する解析をした。	
11	2002年 富野康日己	多発性嚢胞腎患者において高血圧を有するADPKD患者にカルシウム拮抗薬と、アンジオテンシンII受容体拮抗薬を前向き無作為に投与し、アンジオテンシンII受容体拮抗薬投与群の方が腎機能悪化の程度が少なかった。	Nutahara K. Higashihara E et al. Nephron.Clin.Pract 99, 18-23, 2005
12	1996~2001年 堺秀人	膜性腎症で免疫グロブリン静注療法が有効であることを示した。	Yokoyama H, et al: Nephrol Dial Transplant 14: 2379-2386, 1999
13	1996~2001年 堺秀人	膜性腎症、巣状糸球体硬化症の全国調査から、ステロイド薬を中心とする免疫抑制療法による治療指針を示した。	堺秀人ほか：日腎誌 44:751-761,2002
14	2002~2004年 富野康日己	全国調査により世界でも類をみない膜性腎症約1000例を分析し、ステロイド薬単独でも効果があることを示した。	Shiiki H, et al; Kidney Int 65: 1400-1407,2004
15	1999~2001年 堺秀人	全国調査により集積された我が国のRPGN715例の解析結果を元に、「急速進行性糸球体腎炎の診療指針」を作成し刊行した。	

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

ウ その他根本治療の開発について

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	2002年 富野康日己	3多価不飽和脂肪酸であるEicosapentaic Acidが、抗炎症作用により多発性嚢胞腎の進行を抑制する可能性を検討した。	
2	1999～2001年 堺秀人	難治性ネフローゼ症候群に対してリンパ球除去療法が治療法となることを示した。	Yokoyama H, et al: Therapeutic Apheresis 6:167-173, 2002
3	2002～2003年 富野康日己	難治性ネフローゼ症候群を含む非糖尿病性腎疾患でアンジオテンシン II拮抗薬とACE阻害薬の併用の有効性を示した。	Nakao N, et al: Lancet 117-124, 2003

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

2. 「1」以外で、国内、国外を問わず、研究成果の現在の主な状況について

(1) 原因究明について(画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期	内容	文献
1	2000年	家族性IgA腎症の原因遺伝子として、6q22-23(IGAN1)が同定された。	Nat Genet: 2000
2	1994年	多発性嚢胞腎のPKD1遺伝子の部位と塩基配列を決定	Cell.77:881-894,1994
3	1996年	多発性嚢胞腎のPKD2遺伝子の部位と塩基配列を決定	Science.272: 1339-1342, 1996
4	2000年	多発性嚢胞腎においてPKD蛋白が繊毛と関係することを示唆。	J.Cell.Biol.151:709-718, 2000
5	1996年	巣状糸球体硬化症を引き起こす物質が、血中にあることが示唆され、同程のための研究が継続中である。	Savin, et al: N Engl J Med 334: 878, 1996
6	2000年	巣状糸球体硬化症における糸球体上皮障害を引き起こす物質の解明が多方面で行われ、同定された遺伝子もある。	Kaplan, et al: Nature Genet 24: 251, 2000
7	1990年	膜性腎症で悪性腫瘍の腫瘍抗原が原因となりうることを示されている。	Burstein et al: Am J Kidney Dis 22:5, 1993

(2) 発生機序の解明について(画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期	内容	文献
1	1995年	多発性嚢胞腎細胞はc-AMPによって増殖することを示した。	J.Clin.Invest. 95:195-202,1995
2	2000年	多発性嚢胞腎において、PKD1蛋白とPKD2蛋白は共同してCaチャンネルとして働くことを示した。	Nature.408: 990-994, 2000
3	2003年	多発性嚢胞腎において、c-AMPのPKD細胞増殖作用は、PKD細胞内Ca濃度低下が関与している。	Kidney Int.63:1983-1994, 2003
4	1990年	難治性ネフローゼ症候群には、各種糸球体透過性因子や凝固因子の関与が重要視されている。	Glasscock et al: J Am Soc Nephrol 14:541, 2003
5	1990年	大量の蛋白尿やその選択性の低下が、間質障害を介して進行に結びつくとされる。	Bazzi et al: Kidney Int 58:240, 2001
6	1988年	脂質異常の関与がネフローゼの発症機序にも関与するといわれている。	Wheeler et al: Am J Kidney Dis 23:331, 1994

(3) 治療法(予防法を含む)の開発について

ア 発症を予防し、効果があったもの

	時期	内容	文献
1	2003年	常染色体劣性多発性嚢胞腎の動物モデルであるPCKラットとpcyマウスにおいて、バゾプレシンV ₂ 受容体拮抗薬であるOPC-31260を投与すると嚢胞形成の抑制効果がみられた。	Gattone VH et al. Nature Med 9, 1223, 2003
2	2004年	常染色体優性多発性嚢胞腎の動物モデルであるPkd2 ^{-/tm1som} マウスにおいて、バゾプレシンV ₂ 受容体拮抗薬であるOPC-31260を投与すると嚢胞形成の抑制効果がみられ、腎機能も正常に保たれた。	Torres VE et al. Nature Med. 29, 2004

イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

	時期	内容	文献
1	1999年	アンジオテンシン変換酵素阻害薬は常染色体優性多発性嚢胞腎患者における差室肥大を著明に改善し、心不全での死亡率を減少させうる。	Ecdar T et al. Nephron Dial. Transplant 14, 1113, 1999
2	1996年	欧米で膜性腎症や巣状糸球体硬化症でシクロスポリンとステロイドの併用が有効とされ、現在も研究が継続中である。当研究班でも無作為対照試験に着手している。	Cattran et al: Kidney Int 59: 1484, 2001
3	1996年	膜性腎症にミコフェノール酸モフェチルとステロイドの併用が効果とされ、現在も研究が継続中である。わが国では、ミコフェノール酸モフェチルの適用がないため、同等の作用が期待されるミゾリピンの効果が報告されているが、十分な成績とはいえず、当研究班において無作為対照試験に着手している。	Miller et al: Am J Kidney Dis 36: 250, 2000
4	1996年	巣状糸球体硬化症の機序に関連して、高脂血症薬の効果が期待されているが、臨床試験による成果は十分でない。	Rayner et al: Clin Nephrol 46: 219, 1996
5	2002 ~ 2004年	平成15~16年度に再度の全国調査を行い、平成13年度に刊行した診療指針の効果の検証を行った。全国から総計1342例のRPGN症例が集積され、その結果近年の腎予後、生命予後の改善が認められた。	

ウ その他根本治療の開発について

	時期	内容	文献
1	1990年	わが国を中心に、巣状系球体硬化症への LDL アフェレシス療法の有効性が示されており、現在も研究が継続中である。	Muso,et al: Nephron 89: 408, 2001
2	1996年	従来 of 細胞毒性の強い免疫抑制薬に代わる薬剤の実用化が進められている。(シクロスポリン、ミゾリビンなど、前項を参照のこと)	

3.現時点において、次の事項について残された主要な課題及び今後の研究スケジュールについて

(1)原因の解明について

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	難治性ネフローゼ症候群での糸球体上皮・メサンギウム・内皮細胞などにおける責任遺伝子や転写因子の検討	有り	国内に研究施設との連携を諮る。
2	ネフローゼ症候群におけるアポ蛋白の検索	有り	リポ蛋白糸球体症などの検討を臨床的実験的に行う。
3	膜性腎症における責任抗原の検討	すべてではないが可能性はある	肝炎や腫瘍におけるネフローゼ症候群の検討を行う。

(2)発生機序の解明について

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	難治性ネフローゼ症候群における透過因子・凝固因子の検討	ある種のものについては可能性はある。	国内各施設と連携を諮る。
2	難治性ネフローゼ症候群における病理組織学的な面からの検討	有り	現在行われている研究を、腎臓学会、病理学会の検討と関連付ける。

(3)治療法(予防法を含む)の開発

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	多発性嚢胞腎における AVP 阻害薬の臨床応用	有り	大塚製薬の第 3 相試験が 2005 年度内開始
2	多発性嚢胞腎における EPA の有効性の検討	有り	2006 年度中に中間総括

3	多発性嚢胞腎における COX2 阻害薬の検討	不明	EPA の検討終了後の課題
4	難治性ネフローゼ症候群患者における、扁桃摘出術などのよる感染症の抑制	IgA 腎症では効果が示唆されており、細菌感染に関連して本症が発症する例では有効と考えられる。	IgA 腎症での成果をみて研究計画を考慮する
5	悪性腫瘍、肝炎などにおけるネフローゼの併発の予防	知識の向上により、早期発見が可能である	一般に広く事実を知らせる取り組みを行う
6	抗リウマチ薬など薬剤によるネフローゼ発症の予防	知識の向上により早期発見が可能である	一般に広く事実を知らせる取り組みを行う
7	IgA 腎症における扁桃摘出術とステロイドパルス療法の併用療法とステロイドパルス単独療法の腎保護効果に関する多施設共同ランダム化比較試験	有り	平成 17 年度より実施予定
8	IgA 腎症の腎病理所見と予後の関連に関する後ろ向き多施設共同研究	有り	平成 17 年度より実施予定
9	急速進行性糸球体腎炎診療指針にて提唱した各治療法の前向き試験	急速進行性腎炎の最適な治療法の確立が可能となる	平成 17 年以降

4. 重症化防止対策について

大多数の患者に対して外来通院によって症状のコントロールが可能な治療法（重症化防止のための治療法）の確立

	重症化防止のための治療法確立について解決すべき課題	5年以内に解決できる可能性	解決不可能な場合の理由	左記理由を解決していくスケジュール
1	多発性嚢胞腎における、降圧薬ARBのCCBに対する優位性を多数例でさらに検証する	困難	大多数の患者登録を行う予算がない、予算に理解を示す製薬会社が少ない、患者数が少ないので市場価値が少ない	なし
2	多発性嚢胞腎における、Tolvaptan(AVPのA ₂ 受容体拮抗薬)の可能性	有り		第2相2005年度内終了、第3相2005年度内開始
3	多発性嚢胞腎における、COX2阻害薬の検討	不明	未着手	
4	難治性ネフローゼ症候群におけるステロイドと免疫抑制薬の併用治療の確立	ある程度の成果が期待できる可能性は極めて高い。		現在、本研究班の研究の一環として、プレドニンとシクロスポリン、プレドニンとミゾリピンの併用による無作為対照試験を進行中である
5	難治性ネフローゼ症候群における抗高脂血症薬による治療法の確立	ある程度の成果が期待できる可能性は極めて高い		現在、腎と脂質研究会においてHMG-CoA還元酵素阻害薬投与の無作為対照試験が行われており、それとの連携を図る
6	難治性ネフローゼ症候群におけるACE阻害薬およびアンジオテンシンII受容体拮抗薬による治療の確立	ある程度の成果が期待できる可能性は極めて高い		本疾患のほか糖尿病性腎症やIgA腎症などにおける成果について、調査を行い検討する
7	難治性ネフローゼ症候群におけるLDLアフェレシス等のアフェレシス療法の確立	すでに一部では効果が明らかであり可能性は高い		難治性ネフローゼ症候群における実施記録の集積を行い検討する
8	アンジオテンシン受容体拮抗薬とACE阻害薬の腎保護作用に関する多施設共同ランダム化比較試験	有り		