

200918001A

厚生労働科学研究研究費補助金  
医療技術実用化総合研究事業

小児ネフローゼ症候群に対する初期治療確立を目指した  
多施設共同臨床研究と拡大臨床試験体制整備

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 吉川 徳茂

平成 22 (2010) 年 4 月

# 目 次

## 研究構成員

### I. 総括研究報告

- 小児ネフローゼ症候群に対する初期治療確立を目指した  
多施設共同臨床研究と拡大臨床試験体制整備-----1  
吉川徳茂

### II. 分担研究報告

1. ネフローゼ症候群の分子病態の解析-----7  
五十嵐隆
2. 頻回再発型ネフローゼ症候群の小児における  
シクロスポリン依存性に関する研究-----14  
本田雅敬
3. 頻回再発型への移行を抑制するための免疫抑制薬併用療法  
に関する考察-----16  
飯島一誠
4. 薬剤の安全評価と臨床試験体制整備のアドバイス-----26  
中村秀文

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表-----P1

### IV. 研究成果の刊行物・別刷-----P3

## 研究構成員



厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）

「小児ネフローゼ症候群に対する初期治療確立を目指した多施設共同臨床研究と拡大臨床試験体制整備」班

研究構成員

2010/2/1

			氏名	所属	役職	メールアドレス
主任研究者			吉川 徳茂	和歌山県立医科大学小児科	教授	nori@wakayama-med.ac.jp
分担研究者			五十嵐 隆	東京大学小児科	教授	iga7400@mxq.mesh.ne.jp
分担研究者			飯島 一誠	神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野こども発育学部門	特命教授	ijjima@med.kobe-u.ac.jp
分担研究者			本田 雅敬	都立清瀬小児病院	副院長	masahonda@amy.hi-ho.ne.jp
分担研究者			中村 秀文	国立成育医療センター治験管理室	室長	nakamura-hd@ncchd.go.jp
研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	佐々木 聡	北海道大学病院小児科	講師	sasak002@med.hokudai.ac.jp
研究協力者	佐々木グループ	研究責任医師	山田 豊	函館中央病院小児科	副院長	shonika@rose.ocn.ne.jp
研究協力者	佐々木グループ	研究責任医師	永島 哲郎	釧路赤十字病院小児科	副院長	chosan@kushiro.jrc.or.jp
研究協力者	佐々木グループ	研究責任医師	内藤 広行	王子総合病院小児科	主任医長	naito-h@ojihosp.or.jp
研究協力者	佐々木グループ	研究責任医師	植竹 公明	帯広厚生病院小児科	部長	okh_il6a@octv.ne.jp
研究協力者	佐々木グループ	研究責任医師	斎田 吉伯	北見赤十字病院小児科	副部長	syounika_ikyoku@kitami.jrc.or.jp
研究協力者		研究責任医師	森本 哲司	東北大学病院小児科	助教	tmori@mail.tains.tohoku.ac.jp
研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	池住 洋平	新潟大学医歯学総合病院小児科	講師	ikezumi@med.niigata-u.ac.jp
研究協力者	池住グループ	研究責任医師	柳原 俊雄	新潟県立吉田病院小児科	診療部長	yana@yhp-unet.ocn.ne.jp
研究協力者	池住グループ	研究責任医師	大久保総一郎	新潟済生会第二病院小児科	部長	okubo@ngt.saiseikai.or.jp
研究協力者	池住グループ	研究責任医師	渡辺 徹	新潟市民病院小児科	副部長	twata@hosp.niigata.niigata.jp
研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	鈴木 順造	福島県立医科大学病態機能学領域	教授	jun@fmu.ac.jp
研究協力者	鈴木グループ	研究責任医師	鈴木 重雄	大原総合病院小児科		s_shigeo@nifty.com
研究協力者	鈴木グループ	研究責任医師	弓削田英知	日赤福島病院小児科	科長	ikyoku10@fukushima-med-jrc.jp
研究協力者	鈴木グループ	研究責任医師	佐久間弘子	星総合病院小児科	科長	roko-pop@gaea.ocn.ne.jp
研究協力者	鈴木グループ	研究責任医師	佐藤 知子	寿泉堂総合病院小児科	科長	t.sato@jusendo.or.jp
研究協力者	鈴木グループ	研究責任医師	塚越 哲	公立岩瀬病院小児科	副院長	cabu1230@kcd.biglobe.ne.jp
研究協力者	鈴木グループ	研究責任医師	根本 健二	白河厚生総合病院小児科	科長	nemoken@fmu.ac.jp
研究協力者	鈴木グループ	研究責任医師	渋川 靖子	塙厚生病院小児科	医員	yshibu1975@yahoo.co.jp
研究協力者	鈴木グループ	研究責任医師	長澤 克俊	竹田総合病院小児科	科長	sp895xt9@trad.ocn.ne.jp
研究協力者	鈴木グループ	研究責任医師	片寄 雅彦	公立相馬総合病院小児科	科長	kmasa@fmu.ac.jp
研究協力者	鈴木グループ	研究責任医師	鈴木保志朗	磐城共立総合病院小児科	医員	hoshi@moon.email.ne.jp
研究協力者	鈴木グループ	研究責任医師	大西 周子	公立藤田総合病院小児科	科長	o-nrk@jg7.so-net.ne.jp
研究協力者	鈴木グループ	研究責任医師	高橋 垂依	南相馬市立総合病院小児科	科長	ai@fmu.ac.jp
研究協力者		研究責任医師	小林 靖明	足利赤十字病院小児科	部長	y.kobayashi@ashikaga.jrc.or.jp
研究協力者		研究責任医師	大和田葉子	獨協医科大学病院小児科	講師	y-ohwada@dokkyomed.ac.jp
研究協力者		研究責任医師	藤永周一郎	埼玉県立小児医療センター腎臓科	科長	f_shuich@d2.dion.ne.jp
研究協力者		研究責任医師	倉山 英昭	国立千葉東病院小児科	副院長	kurayamh@chibae.hosp.go.jp
研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	粟津 緑	慶応大学小児科	講師	awazu@sc.itc.keio.ac.jp
研究協力者	粟津グループ	研究責任医師	高橋 弘剛	都立大塚病院小児科	部長	takahasi-o@oh-tsuka-hospital.toshima.tokyo.jp
研究協力者		研究責任医師	高橋 昌里	駿河台日本大学病院小児科	部長	shori@med.nihon-u.ac.jp
研究協力者		研究責任医師	服部 元史	東京女子医科大学腎臓小児科	教授	hattori@kc.twmu.ac.jp
研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	亀井 宏一	国立成育医療センター	腎臓科	kamei-k@ncchd.go.jp

研究協力者	亀井グループ	研究責任医師	川野 豊	横浜市立みなと赤十字病院小児科	部長	kawanoyutaka@mbj.ocn.ne.jp
研究協力者	亀井グループ	研究責任医師	宮田 理英	東京北社会保険病院	小児科	r-miyata@tokyokita-jadecom.jp
研究協力者	亀井グループ	研究責任医師	太田 正康	取手協同病院小児科	部長	fuemiyasu@k7.dion.ne.jp
研究協力者	亀井グループ	研究責任医師	大森 多恵	都立墨東病院	小児科	QWT04303@nifty.ne.jp
研究協力者	亀井グループ	研究責任医師	黒澤 信行	土浦協同病院小児科	医員	nbyk.1621@hotmail.co.jp
研究協力者	亀井グループ	研究責任医師	下田 益弘	武蔵野赤十字病院	小児科	shimoda@musashino.jrc.or.jp
研究協力者	亀井グループ	研究責任医師	土屋 史郎	草加市立病院	小児科	tsuchiya@fa.mbn.or.jp
研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	三浦 健一郎	東京大学医学部小児科	助教	miuped@yahoo.co.jp
研究協力者	三浦グループ	研究責任医師	生井 良幸	太田西の内病院小児科	部長	namai@ohta-hp.or.jp
研究協力者	三浦グループ	研究責任医師	稲富 淳	焼津市立総合病院小児科	医員	inachan-ky@umin.ac.jp
研究協力者	三浦グループ	研究責任医師	林 良樹	青梅市立病院小児科	部長	yhayashi@dk9.so-net.ne.jp
研究協力者	三浦グループ	研究責任医師	寺川 敏郎	都立府中病院小児科	医長	tel0460@fuchu-hp.fuchu.tokyo.jp
研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	大友 義之	順天堂大学附属練馬病院小児科	専任准教授	kids.dr@d2.dion.ne.jp
研究協力者	大友グループ	研究責任医師	染谷朋之介	順天堂大学附属順天堂医院小児科	助教	t-some@med.juntendo.ac.jp
研究協力者	大友グループ	研究責任医師	有井 直人	順天堂大学附属静岡病院小児科	講師	n_arii@d1.dion.ne.jp
研究協力者	大友グループ	研究責任医師	大日方 薫	埼玉県越谷市立病院小児科	部長	pe001@mhp.koshigaya.saitama.jp
研究協力者	大友グループ	研究責任医師	大山 昇一	済生会川口総合病院小児科	部長	pediatr@saiseikai.gr.jp
研究協力者	大友グループ	研究責任医師	中島 泰子	東部地域病院小児科	医員	yasuko-k@zd5.so-net.ne.jp
研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	石倉 健司	清瀬小児病院腎臓内科	医長	kenzo@ii.e-mansion.com
研究協力者	石倉グループ	研究責任医師	松山 健	福生病院	副院長	matsuyama@fussahp.jp
研究協力者	石倉グループ	研究責任医師	番場 正博	横須賀共済病院	診療部長	masabamba@msn.com
研究協力者	石倉グループ	研究責任医師	荒木 清	埼玉社会保険病院	部長	
研究協力者	石倉グループ	研究責任医師	若木 均	横浜市民病院	医員	Hitoshiwakaki@aol.com
研究協力者	石倉グループ	研究責任医師	長 秀男	川崎市立川崎病院	部長	hcho@kmh.gr.jp
研究協力者	石倉グループ	研究責任医師	上牧 勇	国立埼玉病院	医長	ikami@wakho.hosp.go.jp
研究協力者		研究責任医師	伊藤 秀一	国立成育医療センター腎臓科	医長	ito-shu@ncchd.go.jp
研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	原田 知典	横浜市大市民総合医療センター		haradat@mbd.ocn.ne.jp
研究協力者	原田知典グループ	研究責任医師	中村 智子	小田原市立病院 小児科		tink524@abox4.so-net.ne.jp
研究協力者	原田知典グループ	研究責任医師	奥山 健一	神奈川県立足柄上病院		kaiseishonika@gmail.com
研究協力者	原田知典グループ	研究責任医師	小林 慈典	国立横浜医療センター		y-koba@wb3.so-net.ne.jp
研究協力者	原田知典グループ	研究責任医師	佐藤 厚夫	藤沢市民病院		satouatsuo@mac.com
研究協力者	原田知典グループ	研究責任医師	成相 昭吉	横浜南共済病院小児科	部長	ym-ped@seaple.icc.ne.jp
研究協力者	原田知典グループ	研究責任医師	後藤 晶子	済生会横浜市南部病院		
研究協力者		研究責任医師	新村 文男	東海大学医学部専門診療学系小児科	准教授	fumio@is.icc.u-tokai.ac.jp
研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	和田 尚弘	静岡県立こども病院腎臓内科	医長	nwada@sch.pref.shizuoka.jp
研究協力者	和田グループ	研究責任医師	白井 眞美	磐田市立総合病院小児科	部長	masami.shirai@nifty.com
研究協力者	和田グループ	研究責任医師	武藤 庫参	市立島田市民病院小児科	部長	kmutoh@municipal-hospital.shimada.shizuoka.jp
研究協力者	和田グループ	研究責任医師	池谷 健	藤枝市立総合病院	診療部長	ped@hospital.fujieda.shizuoka.jp
研究協力者	和田グループ	研究責任医師	宇佐美 等	沼津市立病院新生児科	部長	sq50103@shizuoka.qq-net.jp
研究協力者	和田グループ	研究責任医師	鶴田 悟	静岡市立静岡病院小児科	科長	crane-ind@umin.ac.jp
研究協力者	和田グループ	研究責任医師	水野 義仁	県西部浜松医療センター小児科	科長	mizuno-yoshihito@nifty.com
研究協力者	和田グループ	研究責任医師	深澤ちえみ	富士宮市立病院小児科	科長	c.fukasawa@za.tnc.ne.jp
研究協力者		研究責任医師	都築 一夫	社会保険中京病院小児科	部長	kazuo_tsuzuki@chukyo-hosp.jp
研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	上村 治	あいち小児保健医療総合センター	内科部長	o_uemura@hkg.odn.ne.jp
研究協力者	上村グループ	研究責任医師	後藤 芳充	名古屋第二赤十字病院第三小児科	副部長	ygotoh@nagoya2.jrc.or.jp
研究協力者	上村グループ	研究責任医師	藤田 直也	聖隷浜松病院小児科	医長	fujita708@hkg.odn.ne.jp
研究協力者	上村グループ	研究責任医師	金原 有里	豊橋市民病院小児科	医師	parakiti@pc4.so-net.ne.jp
研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	太田 和秀	国立金沢医療センター小児科	部長	kohta@kinbyou.hosp.go.jp
研究協力者	太田グループ	研究責任医師	清水 正樹	金沢大学医学部附属病院	助教	mshimizu@ped.m.kanazawa-u.ac.jp
研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	塚原 宏一	福井大学医学部附属病院小児科	副部長	htsuka@fmsrsa.fukui-med.ac.jp

研究協力者	塚原グループ	研究責任医師	森 夕起子	福井赤十字病院小児科	医員	shounika@fukui-med.jrc.or.jp
研究協力者	塚原グループ	研究責任医師	安藤 徹	市立敦賀病院小児科	部長	ts242048@ton21.ne.jp
研究協力者	塚原グループ	研究責任医師	芥川 宏	兵庫県立塚口病院小児科	部長	Hiroshi_Akutagawa@pref.hyogo.lg.jp
研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	澤井 俊宏	滋賀医科大学小児科	助教	sawai@belle.shiga-med.ac.jp
研究協力者	澤井グループ	研究責任医師	野村 康之	滋賀県立小児保健医療センター	非常勤医師	y-nomura@mx.biwa.ne.jp
研究協力者	澤井グループ	研究責任医師	岩井 勝	近江草津徳州会病院	部長	m-saru@rc4.so-net.ne.jp
研究協力者	澤井グループ	研究責任医師	成宮 成朗	長浜赤十字病院	部長	nikoch@hotmail.com
研究協力者	澤井グループ	研究責任医師	中嶋 敏宏	大津市民病院	部長	MXG01365@nifty.com
研究協力者	澤井グループ	研究責任医師	西澤嘉四郎	近江八幡市立総合医療センター	部長	nishizawa@kenkou1.com
研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	西田真佐志	京都府立医科大学 小児内科	講師	mnishida@koto.kpu-m.ac.jp
研究協力者	西田グループ	研究責任医師	川勝 秀一	京都市立病院 小児科	部長	hkawakatu@hosp.city.kyoto.jp
研究協力者	西田グループ	研究責任医師	石田 宏之	松下記念病院 小児科	部長	ishida.hiroyuki002@jp.panasonic.com
研究協力者	西田グループ	研究責任医師	森本 佳子	社会保険京都病院 小児科	部長	yoshimor@leto.eonet.ne.jp
研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	芦田 明	大阪医科大学小児科	講師	ped006@poh.osaka-med.ac.jp
研究協力者	芦田グループ	研究責任医師	川村 尚久	大阪労災病院	副部長	k-crimson@orh.go.jp
研究協力者	芦田グループ	研究責任医師	田辺 卓也	市立枚方市民病院	主任部長	tanabemapa@pop01.odn.ne.jp
研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	中島 充	星ヶ丘厚生年金病院小児科	主任部長	jintarow@hoshigaoka-hp.com
研究協力者	中島グループ	研究責任医師	福田 和由	奈良県立医科大学附属病院小児科		kfukuda@naramed-u.ac.jp
研究協力者	中島グループ	研究責任医師	平 康二	県立奈良病院小児科	部長	pediatr@m3.kcn.ne.jp
研究協力者	中島グループ	研究責任医師	高塚 英雄	県立三室病院小児科	医長	mimurohp@viola.ocn.ne.jp
研究協力者	中島グループ	研究責任医師	鈴木 博	市立奈良病院小児科		penpens4@gmail.com
研究協力者	中島グループ	研究責任医師	木下 清二	東大阪市立総合病院小児科	主任部長	kinoshit@ari.bekkoame.ne.jp
研究協力者	中島グループ	研究責任医師	上田 卓	八尾市立病院小児科	部長	yao7017@city.yao.osaka.jp
研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	里村 憲一	大阪府立母子保健総合医療センター 腎・代謝科	主任部長	satomrak@mch.pref.osaka.jp
研究協力者	里村グループ	研究責任医師	松岡 太郎	市立豊中病院小児科	主任部長	tarochan@chp.toyonaka.osaka.jp
研究協力者	里村グループ	研究責任医師	田中 真也	兵庫県立西宮病院小児科		shinya-t@bca.bai.ne.jp
研究協力者	里村グループ	研究責任医師	田尻 仁	大阪府立急性期・総合医療センター小児科	主任部長	tajiriji@gh.pref.osaka.jp
研究協力者	里村グループ	研究責任医師	志水 信彦	市立堺病院小児科	部長	noshimizu-npr@umin.ac.jp
研究協力者	里村グループ	研究責任医師	松崎 香士	市立吹田市民病院小児科	主任部長	matsuzaki357@hotmail.co.jp
研究協力者	里村グループ	研究責任医師	山本 勝久	箕面市立病院		dr-katz@jt8.so-net.ne.jp
研究協力者		研究責任医師	金子 一成	関西医科大学小児科学講座	教授	kanekok@takii.kmu.ac.jp
研究協力者		研究責任医師	住本 真一	大阪赤十字病院 小児科	副部長	sumimoto@osaka-med.jrc.or.jp
研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	中西 浩一	和歌山県立医科大学小児科	講師	knakanis@wakayama-med.ac.jp
研究協力者	中西グループ	研究責任医師	飯塚 忠史	和歌山県立医科大学紀北分院小児科	院長	taizuka@wakayama-med.ac.jp
研究協力者	中西グループ	研究責任医師	大石 興	国保橋本市市民病院小児科	医長	sei-gen@river.sannet.ne.jp
研究協力者	中西グループ	研究責任医師	山家 宏宣	公立那賀病院小児科	科長	h-yamaga@naxnet.or.jp
研究協力者	中西グループ	研究責任医師	青柳 憲幸	和歌山労災病院小児科	第2小児科部長	nry-aoyagi@wakayamah.rofuku.go.jp
研究協力者	中西グループ	研究責任医師	吉田 晃	日赤和歌山医療センター第一小児科	副部長	jxmc423@yahoo.co.jp
研究協力者	中西グループ	研究責任医師	重里 敏子	海南市民病院小児科	医長	jurimh@iris.eonet.ne.jp
研究協力者	中西グループ	研究責任医師	岩橋 誠司	国保日高総合病院小児科	部長	mag02745@nifty.ne.jp
研究協力者	中西グループ	研究責任医師	紀平 省悟	有田市立病院小児科	医長	skihira@wcsnet.or.jp
研究協力者	中西グループ	研究責任医師	宮脇 正和	社会保険紀南病院小児科	部長	miyawaki1@excite.co.jp
研究協力者	中西グループ	研究責任医師	眞砂 州宏	新宮市立医療センター小児科	部長	kmanago@hsp.shingu.wakayama.jp
研究協力者	中西グループ	研究責任医師	赤井美津代	阪南市立病院小児科	部長	akimitsu@ybb.ne.jp
研究協力者	中西グループ	研究責任医師	宮下 律子	泉大津市立病院小児科	副院長	m_director@hosp-ozu-osaka.jp
研究協力者	中西グループ	研究責任医師	西野 昌光	高槻病院小児科	小児科部長	m-nishino@ajk.takatsuki-hp.or.jp
研究協力者	中西グループ	研究責任医師	秦 大資	北野病院小児科	部長	shomu@kitano-hp.or.jp
研究協力者	中西グループ	研究責任医師	後藤 幹生	岸和田市民病院	部長	mikio@g.email.ne.jp
研究協力者	中西グループ	研究責任医師	港 敏則	公立豊岡病院小児科		to-minato@ares.eonet.ne.jp
研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	貝藤 裕史	神戸大学大学院内科系研究科小児科	助教	hkaitoh@med.kobe-u.ac.jp

研究協力者	貝藤グループ	研究責任医師	太田 國隆	六甲アイランド病院	医長	ped_sanda@hotmail.com
研究協力者	貝藤グループ	研究責任医師	木花 咲子	小野市民病院	医長	konosaku39@yahoo.co.jp
研究協力者	貝藤グループ	研究責任医師	神岡 一郎	加古川市民病院	医長	ichirok@estate.ocn.ne.jp
研究協力者	貝藤グループ	研究責任医師	山根 正之	済生会兵庫県病院	医長	genzou@db3.so-net.ne.jp
研究協力者		研究責任医師	田中亮二郎	兵庫県立こども病院腎臓内科	部長	ryojiro@sannet.ne.jp
研究協力者		研究責任医師	浜平 陽史	姫路赤十字病院第一小児科	副部長	hamahira68@hotmail.com
研究協力者		研究責任医師	桑門 克治	倉敷中央病院	部長	kk7898@kchnet.or.jp
研究協力者		研究責任医師	香美 祥二	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部発生発達医学講座分野小児医学分野	教授	kagami@clin.med.tokushima-u.ac.jp
研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	伊藤 雄平	久留米大学医療センター	教授	yuheito@med.kurume-u.ac.jp
研究協力者	伊藤雄平グループ	研究責任医師	市川光太郎	北九州市立八幡病院小児科	副院長	ichiqq@yahoo.co.jp
研究協力者	伊藤雄平グループ	研究責任医師	村上義比古	大牟田市立総合病院	部長	syonika03@ghp.omuta.fukuoka.jp
研究協力者	伊藤雄平グループ	研究責任医師	岩本 二郎	飯塚病院	小児センター長	jiwamotoh1@aih-net.com
研究協力者	伊藤雄平グループ	研究責任医師	西山 亨	済生会日田病院小児科	部長	toolu333@saiseikai.hita.oita.jp
研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	郭 義胤	福岡市立こども病院・感染症センター 腎疾患科	部長	y_kaku@nifty.com
研究協力者	郭グループ	研究責任医師	堤 康	九州大学病院小児科	助手	tsu-tsum@pediatr.med.kyushu-u.ac.jp
研究協力者	郭グループ	研究責任医師	兼光 聡美	国家公務員共済組合連合会 千早病院小児科	部長	satomi@pediatr.med.kyushu-u.ac.jp
研究協力者	郭グループ	研究責任医師	亀崎健太郎	国立小倉病院小児科	医長	bowiee@mvf.biglobe.ne.jp
研究協力者		研究責任医師	波多江 健	福岡赤十字病院第2小児科	部長	hatae.k@fukuoka-med.jrc.or.jp
研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	大塚 泰史	佐賀大学医学部附属病院	医員	ootsuka2@yahoo.co.jp
研究協力者	大塚グループ	研究責任医師	市丸 智浩	佐賀県立病院好生館小児科	部長	ichimaru-t@koseikan.jp
研究協力者	大塚グループ	研究責任医師	高柳 俊光	国立佐賀病院	第一診療部長	toshi-t@po.bunbun.ne.jp
研究協力者	大塚グループ	研究責任医師	佐藤 忠司	国立嬉野医療センター小児科	医長	satot@uresino.go.jp
研究協力者	大塚グループ	研究責任医師	野原 薫	唐津赤十字病院小児科	部長	nohara@mai.server.med.kyushu-u.ac.jp
研究協力者	大塚グループ	研究責任医師	力武 典子	佐賀社会保険病院小児科	部長	sagasb@po.bunbun.ne.jp
研究協力者		研究責任医師	仲里 仁史	熊本大学附属病院	講師	hnakazat@fc.kuh.kumamoto-u.ac.jp
研究協力者		研究責任医師	古瀬 昭夫	熊本赤十字病院小児科		a-furuse@kb4.so-net.ne.jp
研究協力者		研究責任医師	島子 敦史	鹿児島市立病院小児科	医師	scotch@ruby.ocn.ne.jp
研究協力者	病理		長田 道夫	筑波大学大学院人間総合科学研究科医学系分子病理	教授	nagatam@md.tsukuba.ac.jp
研究協力者	内科		川村 哲也	東京慈恵会医科大学附属第三病院	准教授	kawatetu@coral.ocn.ne.jp
研究協力者	事務局		中西 浩一	和歌山県立医科大学小児科	講師	knakanis@wakayama-med.ac.jp
研究協力者	事務局		佐古まゆみ	成育医療センター	研究員	sako-m@ncchd.go.jp
データセンター			大橋 靖雄	NPO日本臨床研究支援ユニット	理事長	ohashi@epistat.m.u-tokyo.ac.jp
データセンター			塚田 暁子	NPO日本臨床研究支援ユニット		tsukada@crsu.org
会計責任者			山本 誠之	和歌山県立医科大学企画課	主任	y-seishi@wakayama-med.ac.jp
研究班事務			佐貫 礼子	和歌山県立医科大学小児科教授室		jskdc@wakayama-med.ac.jp
			福井 直仁	JSKDCデータセンター NPO法人日本臨床研究支援ユニット データセンター		fukui@crsu.org

# I. 総括研究報告



厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）  
総括研究報告書

小児ネフローゼ症候群に対する初期治療確立を目指した多施設共同臨床研究と  
拡大臨床試験体制整備

研究代表者 吉川徳茂 和歌山県立医科大学小児科教授

研究要旨

本研究では、小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群に対する初期治療法のエビデンスを確立するために、プレドニゾロン2ヶ月（国際法）と6ヶ月（長期法）投与の多施設共同ランダム化比較試験を実施している。

初発時の小児ネフローゼ症候群患者の多くは、腎臓専門医でない一般小児科医により治療されるため、一般小児科医も参加した拡大臨床試験ネットワークの構築が必要である。

平成21年度（3年目）：12月31日現在、登録症例数は188例になり順調に進行している。登録症例数が250例に近づいた時点で、有効性と安全性について中間解析を行う予定である。9月に実施したセントラルモニタリングの結果、的確に安全管理された質の高い臨床試験であることが明らかになった。

本研究は当初計画どおり順調にすすんでおり、的確に安全管理された質の高い臨床試験である。

分担研究者

五十嵐隆

東京大学医学部小児科教授

本田雅敬

東京都立清瀬小児病院副院長

飯島一誠

国立成育医療センター腎臓科医長

中村秀文

国立成育医療センター治験管理室長

人患者では国際法は長期投与法と同等の有効性がある可能性がある。

本研究では、小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群に対する初期治療法のエビデンスを確立するために、プレドニゾロン2ヶ月（国際法）と6ヶ月（長期法）投与の多施設共同ランダム化比較試験を実施する。

初発時の小児ネフローゼ症候群患者の多くは、腎臓専門医でない一般小児科医により治療されるため、一般小児科医も参加した拡大臨床試験ネットワークの構築が必要である。一般小児科医の臨床試験への参加は、EBMの浸透と普及に貢献し、小児腎臓病患者に対する治療の均等化と医療レベルの向上にも貢献すると考えられる。

研究者は平成15年度から臨床研究を推進し、小児腎臓病領域における質の高いエビデンス収集のための臨床試験ネットワークを構築し、質の高い臨床試験を実施している。本研究ではそのノウハウを小児腎疾患拡大臨床試験ネットワークの構築に活用する。

A. 研究目的

小児ネフローゼ症候群の初期治療として、1960年代に国際小児腎臓病研究班が合意提唱した2ヶ月のプレドニゾロン治療（国際法）が広く行われてきたが、再発が多く、ステロイドの長期投与が行われている。しかし、長期投与による副作用は大きな問題であり、コクランレビューも「適切にデザインされた十分に有効なランダム化比較試験が必要である」と述べている。

わが国の国際法の成績は、海外の国際法より良く、長期投与法とも遜色なく、日本

## B. 研究方法

本研究では仮説「小児ネフローゼ症候群の初期治療として、再発と副作用の面から、国際小児腎臓病研究班の提唱した2ヶ月のプレドニゾン投与が妥当である」のもとに、わが国の初期治療状況から、プレドニゾン2ヶ月と6ヶ月投与の比較試験を実施する。

1. 課題名：初発小児特発性ネフローゼ症候群患者を対象としたプレドニゾン国際法（2ヶ月投与）と長期投与法（6ヶ月投与）の有効性と安全性の多施設共同オープンランダム化比較試験

2. 治療計画：登録された患者は以下の試験治療がおこなわれる（図1）。

A. 短期投与群：プレドニゾン2ヶ月投与（国際法）

60 mg/m<sup>2</sup>/日4週間、

40 mg/m<sup>2</sup>/2日4週間

B. 長期投与群：プレドニゾン6ヶ月投与

60 mg/m<sup>2</sup>/日4週間、

60 mg/m<sup>2</sup>/2日4週間、

45 mg/m<sup>2</sup>/2日4週間、

30 mg/m<sup>2</sup>/2日4週間、

15 mg/m<sup>2</sup>/2日4週間

7.5 mg/m<sup>2</sup>/2日4週間

3. 対象：1-15歳のネフローゼ症候群初発症例で治療開始3週間以内にステロイド感受性とした患者

4. 有効性評価項目

主要評価項目：頻回再発までの期間

副次的評価項目：無再発期間、再発率、ステロイド総投与量、有害事象発現割合

ステロイド感受性ネフローゼ症候群の初期治療の目的は、頻回再発への移行を回避することであり、主要評価項目を頻回再発までの期間とした。

5. 目標患者数：各群125例、計250例

国際法が長期投与法に対して、主要評価項目について非劣性であることを検証するために必要な症例数は、申請者らが実施した柴苓湯併用下のランダム化比較試験（日腎誌1998）の結果を元に設計した。ハザード比のマージンを1.3とし、ハザード比

=1を有意水準片側5%、検出力80%で検証するには、両群合わせて250例が必要である。

6. 中間解析：試験開始後1年ごとに、主要評価項目と安全性評価項目に関する中間解析を行う。

7. 参加施設数：159施設

（倫理面への配慮）

各研究施設の倫理委員会の承認を得てから施行する。特に以下の点に配慮して研究を行う。

I. 研究等の対象となる個人の人権の擁護：本研究の結果を医学雑誌等に発表する場合、患者名の暗号化を行うなどプライバシー保護には十分な留意を行い、各患者個人の結果に関しては一切公表しない。また、同意による研究開始後も患者自らの意志により研究を中止することは可能であり、研究中止後も患者個人に対し一切の不利益を生じないように努める。

II. 研究等の対象となる者に理解を求め同意を得る方法：患者さんへの「治療研究についての説明書」を用いて説明を行い、書面にて同意を得ることにより統一された説明の施行と同意の承諾に努める。また保護者のみならず可能な限り患者本人にも説明を行い、ICH E-11 及びヘルシンキ宣言に則りインフォームドアセント（口頭又は文書）の取得も行う。

III. 研究等により生じる個人への不利益並びに危険性：治療中は定期的に腎機能、健康状態等必要な検査を行い、担当医師も副作用には十分注意をし、より細やかな対応を図ることにより事前に危険性を察知することに努め、患者個人に対し不利益や危険が生じないよう努める。不利益や危険が生じた場合、早期に研究を中断し、不利益や危険に対し対応を行う。重篤な有害事象の発生時は、直ちに主任研究者、分担研究者に報告しその評価を行い、試験の中止を含めた対応を検討し、必要であれば家族に対する説明も行う。

### C. 結果と考察

本研究では症例数の確保が重要課題である。症例数確保のために、一般小児科医も参加した拡大臨床試験ネットワークを構築し、参加施設を当初計画の60施設から159施設にふやした。その結果年間100例の患者登録が見込まれるが、症例数確保に3年、試験期間が2年のため試験完了までに5年は必要である。

平成19年度（初年度）：研究実施計画書等は完成していたので、5月に第1回班会議を開催し、研究計画等を説明した。各施設の倫理委員会の承認を得て、9月より試験を開始した。症例数を確保するために、参加施設を当初計画の60施設から159施設にふやした。

平成20年度（2年目）：4月に実施したアンケート調査では、一般小児科医による、患者の本研究参加への、同意取得率は約50%と高く（通常は30%位）専門医による取得率と同程度であった。

平成21年度（3年目）：12月31日までに、139施設で倫理委員会の承認を得、188例が試験を開始している。9月には登録患者の適格性や有害事象の発生に関してセントラルモニタリングを実施した。平成19年9月から登録を開始し163例の登録があった（国際法82例、長期法81例）。不適格症例の登録は0例であった。プロトコル治療中患者数は119例、プロトコル治療中止患者数は42例、登録後除外患者数2例であった。プロトコル治療中止患者42例中、31例は試験治療中の頻回再発（主要評価項目は頻回再発までの期間）によるもの、3例はステロイド抵抗性によるもの、6例は患者からの試験治療中止の申し出によるものであった。有害事象をきたした患者数は62例（38%）で、2例で高度のGPT上昇を認めたが、他の症例の有害事象は軽度又は中等度であった。有害事象緊急報告が1例あったが、原疾患（ネフローゼ症候群）の再発に伴う症状と考えられ、試験薬（プレドニゾロン）や試験によるものとは考えられなかった。プロトコル逸脱患者が3例あった。

### D. 結論

本研究は当初計画どおり順調にすすんでおり、的確に安全管理された質の高い臨床試験である。

### E. 健康危険情報

なし

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

#### 英文論文

1. Shima Y, Nakanishi K, Togawa H, Obana M, Sako M, Miyawaki M, Nozu K, Iijima K, Yoshikawa N. Membranous nephropathy associated with thyroid-peroxidase antigen. *Pediatr Nephrol*, 24:605-608, 2009
2. Nakanishi K, Iijima K, Ishikura K, Hataya H, Awazu M, Sako M, Honda, Yoshikawa N. for the Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group. Efficacy and safety of lisinopril for mild childhood IgA nephropathy: a pilot study. *Pediatr Nephrol*, 24:845-849, 2009
3. Togawa H, Nakanishi K, Shima Y, Obana M, Sako M, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N. Increased chymase-positive mast cells in children with crescentic glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol*, 24:1071-1075, 2009
4. Cattran. D. C, Coppo. R, Yoshikawa. N, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int* 76:534-545, 2009
5. Roberts. S. D, Cook. H. T, Yoshikawa. N., et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney International* 76:546-556, 2009
6. Nozu. K, Iijima. K, Kawai. K, Nozu. Y, Nishuda. A, Takeshima. Y, Fu. X. J, Hashimura. Y, Kaito. H, Nakanishu. K, Yoshikawa. N, Matsuo M. In vivo and in vitro splicing assay of SLC12A1 in an antenatal salt-losing tubulopathy patient with an intronic mutation. Springer. Published online: 10 June

- 2009
7. Nakanishi K, Yoshikawa N. Immunoglobulin a Nephropathy. In "Pediatric Nephrology 6<sup>th</sup> edition" (Ed. ) Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, pp 758-781, Springer, Berlin Heidelberg, 2009
  8. Hamasaki Y, Yoshikawa N, Hattori S, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Matsuyama T, Ishikura K, Yata N, Kaneko T, Honda M; Japanese Study Group of Renal Disease. Cyclosporine and steroid therapy in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 24(11):2177-2185, 2009
  9. Nozu K, Krol RP, Nakanishi K, Yoshikawa N, Nozu Y, Ohtsuka Y, Iijima K, Matsuo M: Detection by multiplex ligation-dependent probe amplification of large deletion mutations in the COL4A5 gene in female patients with Alport syndrome. *Pediatr Nephrol.* 24(9):1773-1774, 2009
  10. Hashimura Y, Nozu K, Kanegane H, Miyawaki T, Hayakawa A, Yoshikawa N, Nakanishi K, Takemoto M, Iijima K, Matsuo M: Minimal change nephrotic syndrome associated with immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome. *Pediatr Nephrol.* 24(6):1181-1186, 2009,
  11. Nozu K, Iijima K, Nozu Y, Ikegami E, Imai T, Fu XJ, Kaito H, Nakanishi K, Yoshikawa N, Matsuo M. A deep intronic mutation in the SLC12A3 gene leads to Gitelman syndrome. *Pediatr Res.* 66(5):590-593, 2009
- 和文論文
1. 吉川徳茂:小児ネフローゼ症候群, 今日の治療方針—私はこう治療している 2009:1029-1030, 医学書院, 東京, 2009
  2. 吉川徳茂:小児ネフローゼ症候群治療ガイドライン. Annual Review 腎臓 2009:251-257, 中外医学社, 東京, 2009
  3. 吉川徳茂, 中西浩一, 伊藤秀一, 関根孝司:CKD 診療ガイド. 小児内科 41:203-206, 東京医学社, 東京, 2009
  4. 中西浩一, 吉川徳茂:ACEI/ARB/抗アルドステロン薬—腎保護を目的に. 小児内科 41:266-269, 東京医学社, 東京, 2009
  5. 中西浩一, 吉川徳茂:多発性嚢胞腎. 小児内科 40:887-891, 東京医学社, 東京, 2008
  6. 吉川徳茂:エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009, 日本腎臓学会編集, 学術委員会副委員長, 東京医学社, 東京, 2009
  7. 中西浩一, 吉川徳茂:小児科領域のRPGN, 日腎会誌 51(2):102-106, 日本腎臓学会, 東京, 2009
  8. 吉川徳茂:総説 エビデンスに基づく小児IgA腎症治療, 日本小児科学会雑誌 113(8):1205-1211, 日本小児科学会, 東京, 2009
  9. 吉川徳茂:急性進行性糸球体腎炎, 初学者から専門医までの腎臓学入門改訂第2版, 東京医学社, 東京, 2009
  10. 中西浩一, 吉川徳茂:FSGSの移植と再発治療 FSGSの基礎と臨床. 日本小児腎不全学会雑誌 27(8), 17-18, 2007
  11. 中西浩一, 吉川徳茂:血清クレアチニン値・尿素窒素の異常[小児] 腎・泌尿器疾患診療マニュアル 小児から成人まで 生涯教育シリーズ 73 日本医師会雑誌特別号, 136(S2), S80-S81, 2007
  12. 中西浩一, 吉川徳茂:髄質嚢胞腎 腎・泌尿器疾患診療マニュアル 小児から成人まで 生涯教育シリーズ 73 日本医師会雑誌特別号 136(S2), S264-S265, 2007
  13. 中西浩一, 吉川徳茂:ARPKD. "Annual Review 腎臓 2007" 御手洗哲也, 東原英二, 秋澤忠男, 五十嵐隆, 金井好克編, pp233-240, 中外医学社, 東京, 2007
  14. 中西浩一, 吉川徳茂:腎・尿路疾患-ABCと新たな展開 III. 腎炎の病態と治療: IgA腎症 小児科診療 71(2), 233-238, 2008
  15. 中西浩一, 吉川徳茂:急性糸球体腎炎. 講義録小児科学 佐地勉, 有阪治, 大澤真木子, 近藤直実, 竹村司編, pp627-629, メジカルビュー社, 東京, 2008
  16. 中西浩一, 吉川徳茂:紫斑病性腎炎. 講義録小児科学 佐地勉, 有阪治, 大澤真木子, 近藤直実, 竹村司編, pp630-635, メジカルビュー社, 東京, 2008
  17. 中西浩一, 吉川徳茂:IgA腎症, 非IgA型腎症. 講義録小児科学 佐地勉, 有阪治, 大澤真木子, 近藤直実, 竹村司編, pp633-632, メジカルビュー社, 東京, 2008,



図 1

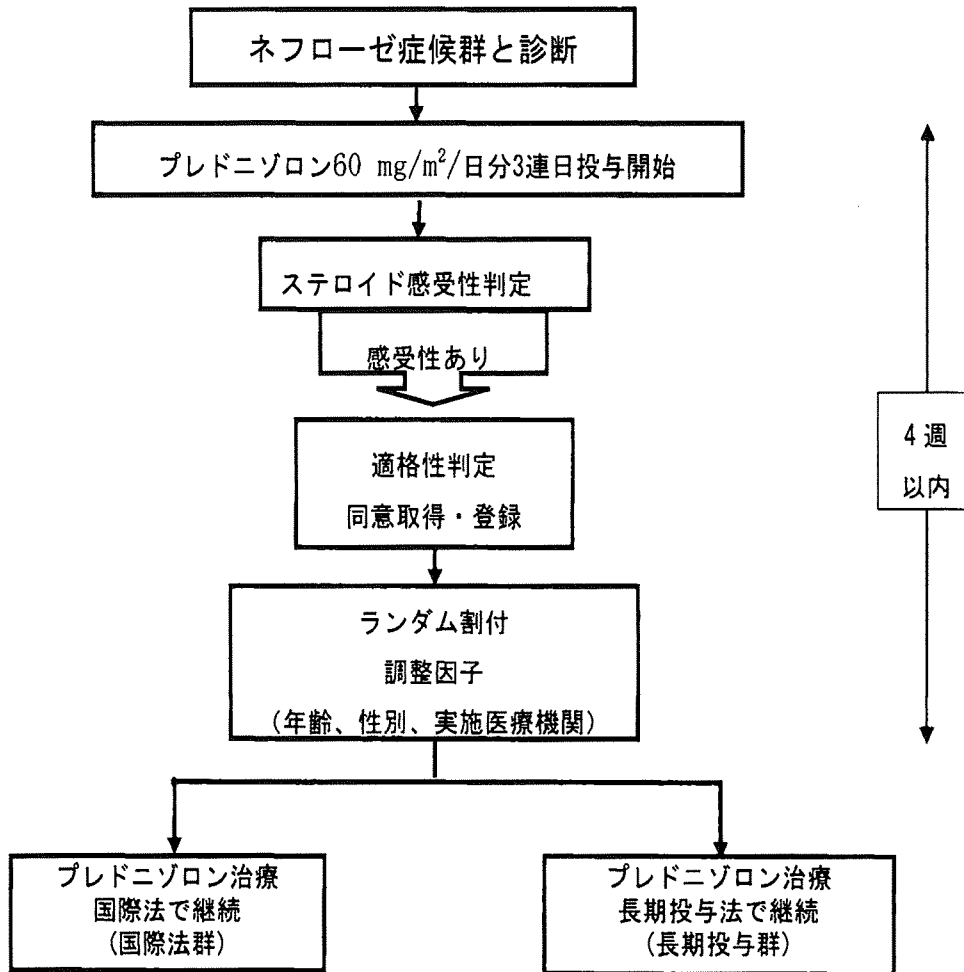
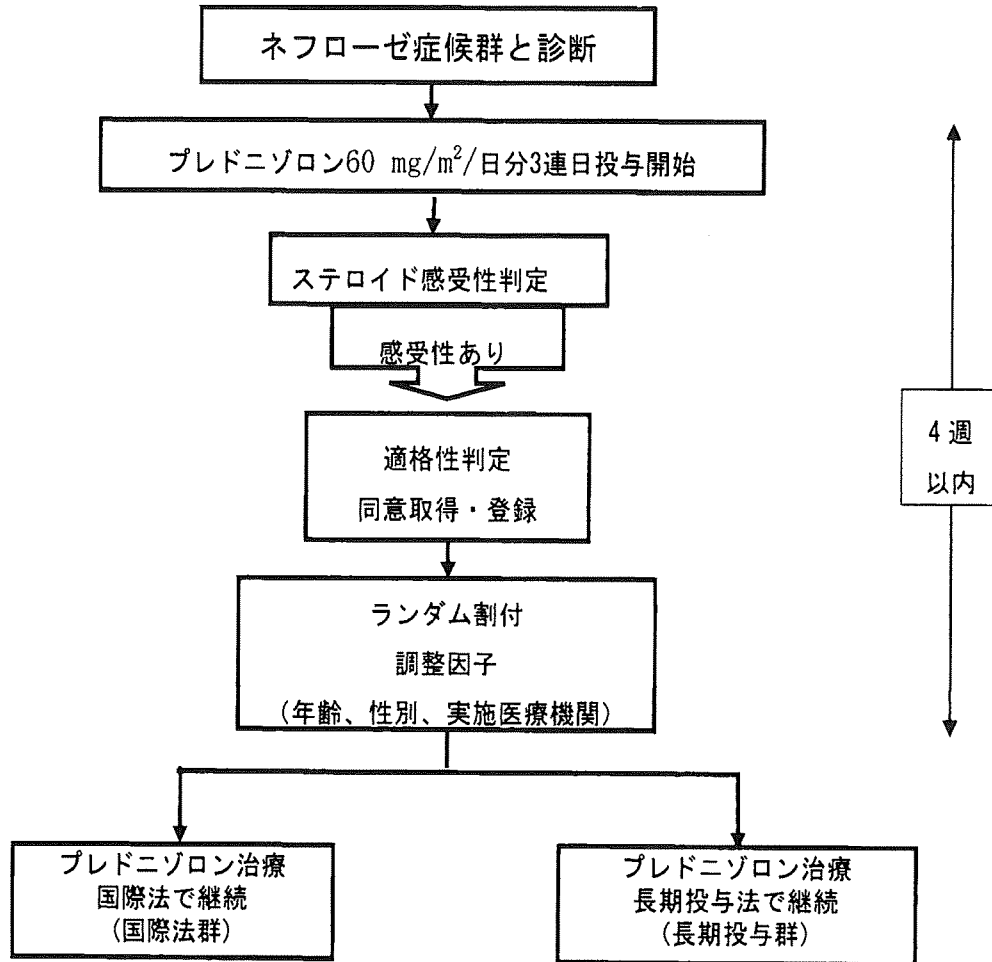


図 1



## II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）  
小児ネフローゼ症候群に対する初期治療確立を目指した多施設共同臨床研究と  
拡大臨床試験体制整備  
分担研究報告書

（主任研究者 吉川徳茂 和歌山県立医科大学小児科教授）

「ネフローゼ症候群の分子病態の解析」

分担研究者 五十嵐 隆

所属および役職：東京大学大学院医学系研究科小児医学講座小児科 教授  
（共同研究者 張田豊）

研究要旨

蛋白尿発症の要因として糸球体上皮細胞間接着構造であるスリット膜の機能不全が注目を集めている。小児ネフローゼ症候群に対しての初期治療の確立を目指すにあたり、ネフローゼ症候群発症機序についての分子レベルでの解析を試みた。本研究により、糸球体上皮細胞の傷害時にNephrin等のスリット膜蛋白質の細胞内領域がリン酸化を受け、その下流でカルシウムシグナル等の多くのシグナル伝達を制御する事が明らかとなった。本研究成果は特発性ネフローゼ症候群発症機序の解明の端緒となる事が期待される。

A. 研究目的

1999年以降、遺伝性ネフローゼ症候群の発症に関与する分子群（Nephrin, podocin,  $\alpha$ -actinin-4等）について多くの知見が得られ、その結果糸球体上皮細胞、特に細胞間接着装置であるスリット膜の詳細な構造と、蛋白尿抑制におけるきわめて重大な役割が知られるようになってきた。一方、小児ネフローゼ症候群の大半を占める「特発性ネフローゼ症候群」の分子病態はいまだに不明である。

Nephrinはスリット膜を形成する一回膜貫通型の膜蛋白質であり、Nephrinの細胞外領域で形成される構造が濾過バリアーの主要な枠組みを構成している。近年、

Nephrinが腎発達期および蛋白尿発症モデル動物でその細胞内領域がチロシンリン酸化を受ける事が報告され、Nephrin蛋白質の修飾により糸球体上皮細胞の骨格構造の変化を来す事が知られるようになってきている。これまでに私どもは同様にスリット膜蛋白質のNephrinのリン酸化の機能解析を行い、Nephrinのリン酸化が細胞内シグナルを制御することを見いだしている。本研究は、糸球体において蛋白漏出のバリアー機能の一端を担っていると考えられているNephrinのシグナル分子としての役割を詳細に解析し、その機能を明らかにすること、さらに蛋白尿の発症との関連を明確にする事を目的と



した。

## B. 研究方法

### 1. Nephrin 細胞内領域のリン酸化の解析

Nephrin 細胞内領域においてリン酸化を受けるチロシン残基を同定するため、*in vitro* でリン酸化を受けた Nephrin の細胞内蛋白をトリプシンで消化し、質量分析装置 (MALDI-TOF 法) を用いて解析した。

### 2. リン酸化 Nephrin の下流でのシグナル伝達の解析

リン酸化された Nephrin に糸球体発現蛋白および培養細胞可溶化物を添加し、リン酸化特異的に結合する蛋白の同定を試みた。

### 3. ネフローゼ発症モデル動物における Nephrin および Neph1 リン酸化の意義の解析

ヒトネフローゼ症候群類似モデルとして知られる PAN 腎症およびプロタミン硫酸腎症において、蛋白尿発症と Nephrin リン酸化との関連を解析した。

(研究の倫理面への配慮)

現時点では本研究は、*in vitro* および実験動物を用いた解析を行っている段階である。動物実験は定められている研究倫理指針に従った。

### 4. Nephrin リン酸化の機能解析 - Nephrin-PLC $\gamma$ 結合による Ca シグナルの制御機構の解析

リン酸化 Nephrin の結合蛋白とその結合部位により、非結合変異体を使用した機能解析を行った。NephripY1204 に結合する PLC- $\gamma$ 1 の下流でのカルシウム濃度の変化を蛍光色素 (Pericam) を用いたイ

メージングで解析した。

## 5. 糸球体におけるリン酸化蛋白質の網羅的解析

糸球体上皮細胞におけるチロシンリン酸化蛋白質を精製し、質量分析器を用いて網羅的に解析した。

## C. 結果

### 1. Nephrin リン酸化の解析 (別添図 1)

Nephrin の細胞内領域を *in vitro* でリン酸化し、そのリン酸化チロシン残基を同定したところ、Y1204, Y1228 など強くリン酸化されるチロシン残基のほか、多くのチロシンがリン酸化される可能性が示唆された(図 1-A)。また質量分析を用い、リン酸化 Nephrin に特異的に結合する蛋白質として PLC- $\gamma$ 1 を同定した(図 1-B)。PLC- $\gamma$ 1 は糸球体では糸球体上皮細胞に非常に高発現していた。PLC- $\gamma$ 1 はその SH2 ドメインを介して Nephrin の Y1204 のリン酸化に特異的に結合する事が明らかになった(図 1-C)。

Nephrin リン酸化の下流を検討するため、Nephrin の細胞内領域と CD8 の細胞外領域を融合させたキメラ蛋白を発現する系を作製し、抗 CD8 抗体を作用させることにより融合蛋白をクラスタリングし、Nephrin の細胞内領域を特異的にリン酸化させるに成功した。この系を用いる事で Nephrin pY1204 の特異的なリン酸化を介して Nephrin の近傍に PLC- $\gamma$ 1 がリクルートされること(図 2-A)、また NephrinY1204 のリン酸化により PLC- $\gamma$ 1 が活性化される事(図 2-B)を PLC- $\gamma$ 1 のリン酸化特異的抗体を用いて明らかにした。

さらにカルシウムイメージングの手

法を用いて Nephrin クラスタリング時の細胞内カルシウム濃度の変化を観察したところ、Nephrin pY1204 のリン酸化の下流で PLC- $\gamma$ 1 の活性化により細胞内 ER および細胞外の両者からカルシウム流入が起こり、カルシウム濃度が増大する事、すなわち Nephrin のリン酸化が糸球体上皮細胞のカルシウムシグナルと直接関係する事が明らかになった(図 2-C)。

これらの Nephrin シグナルが *in vivo* の蛋白尿発症と関係しているかどうかを調べるためネフローゼ発症モデル動物(プロタミン硫酸腎症)での解析を行い、糸球体上皮細胞傷害時に Nephrin Y1204 の著明なリン酸化、および PLC- $\gamma$ 1 の細胞膜へのリクルート、さらに PLC- $\gamma$ 1 の活性化が起こっている事を見いだした(図 2-D)。

## 2, スリット膜リン酸化蛋白質の網羅的解析

糸球体におけるチロシンリン酸化蛋白質を網羅的に解析し、Nephrin, Neph1, FAK1, paxillin のリン酸化を見だし、そのリン酸化されるチロシン残基を同定した。また膜蛋白質である SHPS-1 を新規の糸球体リン酸化蛋白質と同定した。

### D. 考察

1999 年以降、遺伝性ネフローゼの責任遺伝子が次々に明らかにされている。その結果、多くの責任遺伝子の産物である蛋白質群は糸球体上皮細胞の足突起間のスリット膜の構成因子、あるいは足突起の細胞骨格の構成因子である事が明らかになった。先天性ネフローゼ症候群の原

因遺伝子はこれまでの既知の遺伝子変異でその三分の二までが説明される。一方、小児ネフローゼ症候群の原因の大半(80%程度)は特発性ネフローゼ症候群であるが、その病因・病態は未だ明らかではなく、小児腎臓病学に残された大きな課題である。

今回の研究は、糸球体において蛋白濾過障壁となっているスリット膜蛋白質の Nephrin が、スリット膜での構造蛋白質としてのみならず、スリット膜-上皮細胞複合体におけるシグナル伝達に働いていることが明らかにした。

今回の研究は、スリット膜分子が濾過フィルターとしての構造としての役割だけではなく、細胞内シグナルを幅広く制御する事を示すもので、シグナル伝達機構の破綻がネフローゼ発症の病態を説明しうる可能性を示唆している。

最近では同じくスリット膜に存在する TRPC6 というカルシウムチャンネルの活性型変異により糸球体硬化症が発症する事が明らかになっており、今回明らかにしたカルシウムシグナルの上流としての Nephrin のリン酸化は幅広い糸球体上皮細胞傷害でのメカニズムで生じている可能性も示唆される。現在 TRPC6 についてもリン酸化を介したシグナル伝達に関して検討中である。また、新規糸球体上皮細胞発現分子である SHPS-1 について現在スリット膜複合体との関係を含めてその機能を解析中である。

今後はスリット膜における細胞内シグナル伝達系の詳細をさらに明らかにし、特異的なシグナル伝達系の修飾による蛋白尿発症抑制の可能性につき、さらなる

検討を行う。

#### E. 結論

蛋白尿のバリアーであるスリット膜構成成分のリン酸化を見だし、さらにその細胞内シグナル伝達系への影響について詳細について解析した。本研究成果は、特発性ネフローゼ症候群を含む蛋白尿症候群における蛋白尿発症メカニズムの解明を大きく進展させる可能性を有している。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 知的所有権の出現登録状況

なし。

#### H. 研究発表

##### 論文発表

1. Sekine T, Konno M, Sasaki S, Moritani S, Miura T, Wong WS, Nishio H, Nishiguchi T, Yoshinari M, Tsuchiya S, Matsuyama T, Kanegane H, Ida K, Miura K, Harita Y, Igarashi T, Hattori M, Horita S, Saito H, Kunishima S. Renal manifestations, progression and pathological findings in patients with R702 mutations in MYH9. *Kidney Int.* 2010 in print
2. Harita Y, Kurihara H, Kosako H, Tezuka T, Sekine T, Igarashi T, Ohsawa I, Ohta S, Hattori S. Phosphorylation of Nephtrin Triggers Ca<sup>2+</sup> Signaling by Recruitment and Activation of Phospholipase C- $\gamma$ 1. *J Biol Chem.* 284:8951-62, 2009
3. Miura K, Sekine T, Iida A, Takahashi K, Igarashi T: Salt-losing nephrogenic diabetes insipidus caused by fetal exposure to angiotensin receptor blocker. *Pediatr Nephrol* 24: 1235-1238, 2009
4. Igarashi T: Fanconi syndrome, pp1039-1068, *Pediatric Nephrology* six edition, vol 1, Edited by Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Springer-Verlag, Berlin, Heiderberg, 2009
5. Igarashi T: *Pediatric Nephrology around the world, Japan*, pp1951-1954, vol 2, Edited by Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Springer-Verlag, Berlin, Heiderberg, 2009
6. 松山健、清水マリ子、五月女友美子、田中百合子、浦清、山内邦昭、北川照男、伊藤雄平、五十嵐隆：学校検尿システムにおける潜血反応のカットオフ値の検討、*小児科臨床* 62: 1085-1089, 2009
7. 三浦健一郎、関根孝司、西村力、金森豊、長田道夫、五十嵐隆：生直後に多発性嚢胞および著明な水尿管を呈し、1ヶ月後には嚢胞の消退傾向をみた obstructive renal dysplasia と考えられる1例、*発達腎研究会誌* 17: 13-15, 2009

##### 総説論文

1. 五十嵐隆：特発性尿細管性蛋白尿症 (Dent 病)、*小児内科* 41: 534-538, 2009
2. 五十嵐隆：小児の経静脈療法：新たな視点からの検討、*香川県小児科医会会誌* 30: 31-35, 2009
3. 五十嵐隆：Dent 病、*小児科 (増刊号)* 50: 933-938, 2009
4. 五十嵐隆：遠位尿細管性アシドーシスと NH<sub>3</sub> 代謝、*腎と透析* 67: 57-60, 2009

5. 五十嵐隆：乳幼児の腎臓病、保育界 10 月号: 52-54, 2009
6. 榎野博史、渡辺毅、飯野靖彦、五十嵐隆：わが国の CKD 対策の嚴重と課題、日医雑誌 138: 1501-1514, 2009
7. 五十嵐隆：学校検尿の現状と今後の課題、日医雑誌 138: 1574-1576, 2009
8. 五十嵐隆：子どもの尿からわかること、日本小児科医会会報 38:102-104, 2009
9. 五十嵐隆：溶血性尿毒症症候群、p114-115、目で見る小児救急、五十嵐隆編、文光堂、東京、2009
10. 五十嵐隆：急性糸球体腎炎、p273-274、現場で役立つ小児救急アトラス、内山 聖、安次嶺馨編集、西村書店、新潟、2009
11. 五十嵐隆：爪膝蓋骨症候群、p367-370、専門医のための腎臓病学 第 2 版、下条文武監修、内山聖、富野康日己、今井裕一編集、医学書院、東京、2009
12. 五十嵐隆：Dent 病、p549-553、専門医のための腎臓病学 第 2 版、下条文武監修、内山聖、富野康日己、今井裕一編集、医学書院、東京、2009
13. 三浦健一郎、五十嵐隆：Gitelman 症候群、p553-555、専門医のための腎臓病学 第 2 版、下条文武監修、内山聖、富野康日己、今井裕一編集、医学書院、東京、2009
14. 五十嵐隆：Fanconi 症候群、p325-328、エキスパートのための腎臓内科学、富野康日己編著、中外医学社、東京、2009
15. 五十嵐隆：Dent 病、p329-331、エキスパートのための腎臓内科学、富野康日己編著、中外医学社、東京、2009
16. 五十嵐隆：Gitelman 症候群、p332-333、エキスパートのための腎臓内科学、富野康日己編著、中外医学社、東京、2009

学会発表

1. Kanda S, Harita Y, Sekine T, Igarahi T, Hattori S: Phosphorylation- dependent surface expression of TRPC6 by PLCg is negatively regulated by Nephtrin. ASN(American Society of Nephrology)Renal Week 2009, 2009 年 9 月、サンディエゴ(米国)
2. Harita Y, Matsunaga A, Tsurumi H, Kanda S, Sekine T, Igarashi T, Hattori S, Kurihara H: SIRPα Co-Localizes with Nephtrin at Podocyte Slit Diaphragm, and Modulates Nephtrin Tyrosine Phosphorylation. ASN(American Society of Nephrology)Renal Week 2009, 2009 年 9 月、サンディエゴ(米国)
3. Igarashi T : Molecular pathogenesis of primary renal tubular acidosis、The 44<sup>th</sup> European Society of Pediatric Nephrology, 2009 年 9 月、バーミンガム (連合王国)
4. Igarashi T : Molecular pathogenesis of primary renal tubular acidosis、Korean Society of Pediatric Nephrology, 2009 年 9 月、ソウル (大韓民国)