

200936158A

厚生労働科学研究研究費補助金
難治性疾患克服研究事業 研究奨励分野

鰓弓耳腎 (BOR) 症候群の発症頻度調査と
遺伝子診断法の確立に関する研究

平成 21 年度 研究報告書

主任研究者 飯島 一誠

平成 22 (2010) 年 4 月

厚生労働科学研究研究費補助金

難治性疾患克服研究事業 研究奨励分野

鯉弓耳腎（BOR）症候群の発症頻度調査と遺伝子診断法の確立に関する研究

研究班構成員

	氏名	所属	職名
主任研究者	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
分担研究者	奥山 虎之	国立成育医療センター臨床検査部	部長
	伊藤 秀一	国立成育医療センター腎臓科	医長
	松永 達雄	（独）国立病院機構東京医療センター臨床研究 センター耳鼻咽喉科	室長
	野津 寛大	神戸大学医学部附属病院小児科	助教
研究協力者	大橋 靖雄	東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻 疫学保健学講座	教授
	川戸 美由紀	藤田保健衛生大学医学部衛生学講座	助教
	貝藤 裕史	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	特命助教
	森貞 直哉	福岡県済生会八幡総合病院小児科	医長

目 次

I. 総括研究報告	
鰓弓耳腎 (BOR) 症候群の発症頻度調査と遺伝子診断法の確立に関する研究	1
飯島一誠	
II. 分担研究報告	
1. 遺伝診療的観点からの鰓弓耳腎 (BOR) 症候群の発症頻度調査と遺伝子診断法の確立に関する研究	12
奥山虎之	
2. 小児腎臓学的観点からの鰓弓耳腎 (BOR) 症候群の発症頻度調査と遺伝子診断法の確立に関する研究	14
伊藤秀一	
3. 耳鼻科的観点からの BOR 症候群の発症頻度調査と診療体制モデル構築に関する研究	17
松永達雄	
4. <i>EYAI</i> 遺伝子変異の網羅的解析手段の確立	23
野津寛大	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	P-1
IV. 研究成果の刊行物・印刷	P-3
V. 資料	S-1
別添 1, 別添 2	

- I. 総括研究報告
- II. 分担研究報告

平成21年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

鰓弓耳腎（BOR）症候群の発症頻度調査と遺伝子診断法の確立に関する研究

主任研究者 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

研究要旨

鰓弓耳腎（Branchio-oto-renal (BOR)）症候群は、頸瘻・耳瘻孔・外耳奇形などの鰓原性奇形、難聴、腎尿路奇形を3主徴とする症候群である。BOR症候群の欧米での頻度は4万人に1人とされ、小児高度難聴の2%を占めるとされているが、わが国における患者数は不明である。BOR症候群は常染色体優性遺伝形式をとり、*EYA1* 遺伝子変異が約40%の頻度で認められるが、直接シーケンス法で検出できる *EYA1* 変異は60-70%にとどまる。また、半数以上の症例では原因遺伝子は依然として不明である。

本研究では、我が国における BOR 症候群の患者数推定のために、全国の1,715施設にアンケート用紙を送付し、820施設（47.8%）から回答を得た。集計患者の全報告数は102例であったが、診断基準を満たさない症例や調査期間外の最終受診例を除外した85例を対象とし、我が国における患者数（受領者数）を推計したところ、250人（95%信頼区間170-320人）という結果を得た。

我々は、これまで21家系26例のBOR症候群及びBOR症候群類似病態の*EYA1* 遺伝子解析を行い、9家系14例の変異を同定した。このうち1例では、Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)法を導入することによって直接シーケンス法では検出できないエクソンレベルの欠失を検出することに成功しており、簡便で変異検出頻度の高い*EYA1* 遺伝子診断法の開発に成功した。

分担研究者

奥山虎之

国立成育医療センター臨床検査部部長

伊藤秀一

国立成育医療センター腎臓科医長

松永達雄

（独）国立病院機構東京医療センター臨床研究センター耳鼻咽喉科室長

野津寛大

神戸大学医学部附属病院小児科助教

A. 研究目的

鰓弓耳腎（Branchio-oto-renal (BOR)）症候群は、頸瘻・耳瘻孔・外耳奇形などの鰓原性奇形、難聴、腎尿路奇形を3主徴とする症候群である。BOR症候群の欧米での頻度は4万人に1人とされ、小児高度難聴の2%を占めるとされているが、我が国における患者数は明らかではない。

BOR症候群は常染色体優性遺伝形式をとり、*EYA1* 遺伝子変異が約40%の頻度で認められるが、直接シーケンス法で検出できる *EYA1* 変異は

60-70%にとどまり改良の余地がある。また、半数以上の症例では原因遺伝子は依然として不明である。

BOR症候群は先天性難聴や小児期腎不全の重要な原因であり、小児科医、耳鼻咽喉科医、遺伝専門医らによる総合的な医療を要するが、わが国では、その診療体制は確立されていない。本研究の目的は、①わが国におけるBOR症候群の患者数を把握すること、②簡便で変異検出頻度の高い*EYA1*遺伝子診断法の開発すること、③BOR症候群新規原因遺伝子を同定すること、④BOR症候群診療体制モデルを構築することである。

B. 研究方法

1) わが国における BOR 症候群の患者数把握

我が国における BOR 症候群の患者数推定のために、1) 全国の 200 床以上の病院（一般施設）に勤務する小児科医と耳鼻咽喉科医、2) 日本小児腎臓病学会評議員と小児病院（特別施設）に勤務する腎臓専門医及び耳鼻咽喉科医を対象に、①過去 3 年間に診療した BOR 症候群患者の有無、②患者の生年月、③性別、④主な症状、⑤家族歴の有無、⑥最終受診日についてアンケート調査した（別添 1 参照）。アンケート調査及びその結果解析は、東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻疫学保健学講座大橋靖雄教授、藤田保健衛生大学医学部衛生学川戸美由紀助教、NPO 法人日本臨床研究支援ユニットの協力を仰いだ。

2) 簡便で変異検出頻度の高い *EYA1* 遺伝子診断法の開発

BOR 症候群では、*EYA1* 遺伝子変異が約 40%の頻度で認められるが、直接シーケンス法で検出できる *EYA1* 変異は 60-70%であり、残りの 30-40%はエクソン単位の欠失、重複などの大きな遺伝子変異である。このような大きな遺伝

子変異を検出するためには Real time PCR、Southern analysis、FISH などの方法を用いる必要があるが故に、遺伝子検査としての一般化が困難であった。

我々は、これまで、エクソン単位の欠失や重複を簡便に検出できる Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) 法や半定量 PCR 法、あるいは末梢血単核球や尿中落下細胞を用いた mRNA レベルの解析法をバーター症候群やアルポート症候群などの遺伝性疾患の診断に応用しており、同様の方法を *EYA1* 遺伝子診断に導入した。

3) BOR 症候群新規原因遺伝子の同定

腎尿路奇形では、*EYA1* 以外にも *TCF2* などで遺伝子の全欠失を含む大きな変異が高頻度に認められることが知られている。また、monosomy や trisomy 等の染色体異常に高率に腎尿路奇形が合併することもよく知られた事実であり、腎や耳の発生に関与する遺伝子コピー数の異常が BOR 症候群発症に関与している可能性が高いと考えられる。最近、遺伝子コピー数の異常に copy number variation (CNV) が関与することが報告され注目を集めている。我々は、最近、ゲノムワイド CNV array を用いて、腎尿路奇形のひとつである多嚢胞性異形成腎 (MCDK) の発症に CNV が関与することを明らかにしており（投稿中）、この方法を BOR 症候群の新規原因遺伝子同定に応用する。

4) BOR 症候群診療体制モデルの構築

国立成育センターと東京医療センターを中心として、小児科医（小児腎臓病専門医）、耳鼻咽喉科医、遺伝専門医による総合的な診療体制モデルを構築する。具体的には、鰓原性奇形・難聴患者の腎尿路奇形スクリーニング及び腎尿路奇形患者の聴カスクリーニングシステムを確立し、BOR 症候群に対する遺伝相談体制を整備する。

C. 研究結果

1) わが国における BOR 症候群の患者数把握

(1) 患者数推計の枠組み

推計する数＝定めた期間内に対象施設で診療を受けた患者数。

ここで、期間＝3 年間

対象施設＝病床数が 200 床以上の全国の病院の小児科と耳鼻咽喉科、 および、特別施設（小児腎臓評議員・小児病院の腎臓科と遺伝科など、今回とくに調査対象とした施設）

(2) 調査対象施設の補足

発送した施設は 1710 施設、未発送の 5 施設から回収があった。

この 5 施設は特別施設層に加えた。

(3) 診断基準の判定

(家族歴無 or 不明)+(主症状 3 つ以上)

(家族歴無 or 不明)+(主症状 2 つ以上)+(副症状 2 つ以上)

(家族歴有)+(主症状 1 つ以上)

*「家族歴不明で主症状 1 つ」などの場合は判定不能とした。

(4) 集計患者数

全報告数→102 例

診断基準を満たし、調査期間内に最終受診をしている→82 例

診断基準を満たさない、もしくは調査期間外の最終受診→17 例

判定不能→3 例

*以後の集計は判定不能の症例を含めた 85 例を対象とした。

(5) 推計の前提

1) 対象施設以外の患者数は 0。

すなわち、一般診療所や病床数が 200 床未満の病院（特別施設を除く）には、患者は受診していない。仮に、対象施設のすべてから回収率 100%で患者数が報告されれば、その合計した患者数が真の患者数と見なす。

2) 調査対象施設は対象施設の中から無作為に選定。

すなわち、対象施設のうち、調査対象にした施設の平均患者数は、対象施設全体の平均患者数と同じと期待できる。

3) 回答は調査対象施設の中から無作為に回収。すなわち、回答ありの施設の平均患者数は、調査対象施設の平均患者数と同じと期待できる。

(6) 推計の方法

以上の前提の元で、患者数別の回収施設数が多項超幾何分布に従うことを利用。

調査対象施設の全国施設数に対する抽出率と調査対象施設における回収率とを用いて、施設の層ごとに患者数を推計。95%信頼区間は近似的に求めた。

施設の層：200 床以上の病院の耳鼻咽喉科／200 床以上の病院の小児科／特別施設

200 床以上の病院の耳鼻咽喉科／200 床以上の病院の小児科の全国の施設数は、2005 年医療施設調査から得た。

(7) 結果

調査による報告数 85 人(最小数)

有効数字 2 桁程度とすると、推定値は 250 人 (95%信頼区間 170-320 人)

解析の詳細は別添 2 参照。

2) 簡便で変異検出頻度の高い EYA1 遺伝子診断法の開発

我々は、これまで 21 家系 26 例の BOR 症候群及び BOR 症候群類似病態の EYA1 遺伝子解析を行い、9 家系 14 例の変異を同定した。このうちの 1 家系では、直接シーケンス法では変異を検出できず、MLPA 法で exon 5 から 7 までのヘテロ接合体広範囲欠失を検出した（図 1 ①）。次に欠失の break point の検索を行ったところ、exon4 の途中から exon 7 にかけてレトロポゾンである LINE1 配列の挿入を認めた（図 1 ②）。さらに、末梢血から単離した mRNA レベルでの

解析を行ったところ、変異アレルにおいては exon 3 から exon 8 への skipping が生じていることが明らかになった。以上より、本患者は *EYA1* 遺伝子の一部が LINE1 に置換しているため BOR 症候群を発症したと考えられる。

MLPA 法や mRNA レベルでの解析法を導入することで、簡便で変異検出頻度の高い *EYA1* 遺伝子診断法が開発できたと考える。

3) BOR 症候群新規原因遺伝子の同定

我々は、Agilent genome-wide CNV 400k array を用いて先天性腎尿路奇形に特有の CNV 構造異常を呈する領域の同定に成功しており、今後、BOR 症候群の患者 DNA を収集し、*EYA1* 遺伝子変異を認めない症例に関して、同様の手法で患者特有の CNV 構造異常を呈する領域を同定し、その領域内あるいはその領域近傍の遺伝子の構造や機能解析を行い、BOR 症候群新規遺伝子同定につなげる予定である。

4) BOR 症候群診療体制モデルの構築

アンケート調査で抽出できた BOR 症候群の患者さんや家族を対象に二次調査を行い、本症候群患者の病態や診療上のニーズを正確に把握した上で、国立成育センターと東京医療センターを中心として、小児科医（小児腎臓病専門医）、耳鼻咽喉科医、遺伝専門医や小児精神科、臨床心理士やケースワーカーなども参加し、家族とともども早期から心理面のサポートも行える総合的な診療体制モデルを作る予定である。

D. 考察

BOR 症候群は先天性の難聴や小児期腎不全の重要な原因であり、小児科医、耳鼻咽喉科医、遺伝専門医らによる総合的な医療を要するが、わが国では、その患者数すら明らかではなかった。本研究において、我が国における患者数が初めて把握できたことの意義は大きい。日本人 BOR 症候群患者の数を、文献のデータを基に予

測すると、日本人の出生数は年間 109 万人、高度難聴の発生率は出生 1000 人に 1 人、BOR 症候群は小児高度難聴の 2% という数値から、年間 22 人の BOR 症候群患者が発生していることになる。10 年で 220 人の患者が発生することになるので、それと比較すると今回のアンケートから推測された現在のわが国の BOR 患者の総数 250 人はかなり少ない。

また BOR 症候群は 40000 人に 1 人という欧米の文献データもあり、日本人の人口 12777 万人からは約 3,000 人の本症候群患者が推測されるが、この数値と比較してもかなり少ない。

今回の調査での患者数が文献データを基に算出した数値より少ない理由としては、第一に患者数の予測に用いた文献データの数値（出生数、高度難聴の発生率、BOR 症候群の小児高度難聴での頻度、人口における頻度）が正しくない可能性がある。日本人の出生数、高度難聴の発生率の出生 1000 人に 1 人という数値は、実際に日本人で検証されておりほぼ正確である。一方、小児高度難聴の 2% および人口 40000 人に 1 人が BOR 症候群というデータは、欧米での調査結果であり、日本人ではこれより低い可能性が考えられる。

第 2 の理由として、今回の調査は実際に診療を現在受けている人数から推測した数字であり、診療を受けていない BOR 症候群の患者が相当数いて、その数が今回の総患者数に反映されていないため、調査による患者数が少なく算出された可能性が考えられる。BOR 症候群は、腎障害のない B0 症候群の例も多く、その場合、医療機関との関わりは補聴器の調整が主たる目的になるが、補聴器を医療機関以外の機関（町の補聴器屋など）で行う患者も多く、医療機関の診療されていない患者も相当数存在する。したがって診療を受けていない BOR 症候群患者も含めると実際の患者数はより多い可能

性が考えられる。この点を明らかにするために
は小児の高度難聴と BOR 症候群の発症に関する
コホート研究が必要である。

本症候群では、先天性の難聴のために学校や
社会における生活に支障をきたすことも少なく
ない。したがって、早期の補聴器装着や人工
内耳などによる QOL の改善や社会生活への適応
促進が必要である。また、本症候群の腎尿路奇
形には、腎低形成/異形成などのように高率に
腎不全に進行するものも多い。したがって、早
期に腎機能障害進行防止対策をとることが必
要である。すなわち、早期発見・早期治療が非
常に重要である。しかし、我が国の小児科医や
耳鼻咽喉科医の大半は、本症候群の存在すら知
らない状況であったために、本症候群患者の早
期発見・早期治療は困難であった。今回、本研
究で、全国の小児科医、耳鼻咽喉科医にアンケ
ート調査を行ったことにより、一般の小児科医
や耳鼻咽喉科医の本症候群に対する認識を高
め、本症候群の治療上重要な早期発見・早期治
療の促進につながったと考えられる。

本症候群は遺伝性疾患であり確定診断には
遺伝子診断が必要である。また、遺伝子変異を
明らかにすることは遺伝相談上も有用である
が、これまでの遺伝子診断法では変異検出率は
必ずしも高いものではなかった。この点におい
ても、今回、本研究において、直接シーケン
ス法に加えて MLPA 法を導入し簡便で変異検出
頻度の高い *EYA1* 遺伝子診断法が開発された意
義は大きい。また、今回のアンケート調査で、
遺伝学的に確定診断がなされていない症例を
多数把握することができ、これらの症例を対象
に、今回開発した変異検出頻度の高い方法を用
いて *EYA1* 遺伝子診断を行うことで、我が国の
BOR 症候群における *EYA1* 遺伝子変異の頻度や特
徴をさらに詳細に解析することが可能となっ
た。さらに、*EYA1* や *SIX1* などの既知の遺伝子

変異を認めない症例も多数存在すると予想さ
れるが、それらの症例を対象に BOR 症候群の新
規原因遺伝子同定研究を遂行することが可能
になる。すなわち、遺伝学的にも非常に重要な
成果を得られる基盤ができたことになり学術
的な意義も非常に大きい。

今回のアンケート調査により、一般の小児科
医や耳鼻咽喉科医の BOR 症候群に対する認識が
高まったとはいえ、本症候群の早期発見・早期
治療のためには、本症候群に関する啓発活動
を継続的に行う必要があると考えられる。今後、
本研究班の構成メンバーが中心となり、学会・
論文発表あるいはパンフレットや Web などを通
じて、「我が国の BOR 症候群の患者数、病態や
診断基準及び遺伝子診断を含めた診断法」など
の情報提供を継続的に行う予定である。

さらに、*EYA1* 遺伝子変異を認めない症例を対
象として、ゲノムワイド CNV 解析法により遺伝
子コピー数の異常を検出し、本症候群の新規原
因遺伝子を同定し、新規原因遺伝子も含めた本
症候群の系統的遺伝子診断システムを確立し
たい。

現時点では、本症候群の難聴に対して、手術
による聴覚の改善は困難であり、補聴器を生後
早期に開始することが良好な言語発達のため
に重要である。聴覚以外は健康な多くの難聴児
と異なり、本症候群の患児は外見上の奇形があ
り、腎臓に問題がある場合もあり、また難聴の
レベルも軽度—中等度の場合が多いことから、
必ずしも言語訓練を積極的に継続していない
場合が多いと思われる。そして難聴者の社会で
はなく、普通学校から一般社会へ進む場合が多
く、障害のハンディキャップを周囲には気づか
れずに、自身で抱えこんでいる場合が多い。今
後、今回のアンケート調査で把握できた本症候
群患者やその主治医に対する二次調査を行い、
上記のような心理的な問題も含む診療上の問

題点や患者のニーズを明らかにする予定である。その上で、それらの問題点を解決すべく、国立成育医療センターと東京医療センターを中心として、小児科、耳鼻咽喉科、遺伝診療科だけでなく、小児精神科、臨床心理士やケースワーカーなども参加し、家族ともども早期から心理面のサポートも行える診療体制モデルを作りたい。

E. 結論

我が国における BOR 症候群の患者数推定のために、全国の 1,715 施設にアンケート用紙を送付し、820 施設 (47.8%) から回答を得た。集計患者の全報告数は 102 例であったが、診断基準を満たさない症例や調査期間外の最終受診例を除外した 85 例を対象とし、我が国における患者数 (受領者数) を推計したところ、250 人 (95%信頼区間 170-320 人) という結果を得た。Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) 法や mRNA レベルの解析法を導入することによって、簡便で変異検出頻度の高い EYA1 遺伝子診断法の開発に成功した。

F. 健康危険情報

該当する情報はない。

G. 知的所有権の出現登録状況

なし

H. 研究発表

1. 論文発表

1. 飯島一誠. 難治性ネフローゼ症候群へのリツキシマブ療法『ここまできた注目の小児科臨床ガイド 小児科専門医のための生涯教育ナビゲータ』日本小児科学会教育委員会 pp130-136, 2009
2. 飯島一誠. 小児期ネフローゼ症候群の特徴.

日本内科学会雑誌 98: 998-1004, 2009

3. 飯島一誠. TP[総蛋白質]『新しい小児の臨床検査基準値ポケットガイド』田中敏章編, じほう, pp34-35, 2009
4. 飯島一誠. ALB[アルブミン]『新しい小児の臨床検査基準値ポケットガイド』田中敏章編, じほう, pp36-37, 2009
5. 野津寛大, 飯島一誠. Na[ナトリウム]『新しい小児の臨床検査基準値ポケットガイド』田中敏章編, じほう, pp70-71, 2009
6. 野津寛大, 飯島一誠. Cl[クロール]『新しい小児の臨床検査基準値ポケットガイド』田中敏章編, じほう, pp72-73, 2009
7. 野津寛大, 飯島一誠. K[カリウム]『新しい小児の臨床検査基準値ポケットガイド』田中敏章編, じほう, pp74-75, 2009
8. 飯島一誠. 小児の血管性紫斑病 (アレルギー性紫斑病, アナフィラクトイド紫斑病, ヘノッフ・シェーンライン紫斑病)『今日の治療指針 私はこう治療している』山口徹・北原光夫・福井次矢編, 医学書院, pp1117-1118, 2010
9. 神田杏子, 野津寛大, 飯島一誠, 松尾雅文. Bartter 症候群と Gitelman 症候群についての最近の知見-利尿剤負荷試験にて判明したこと『Annual Review 腎臓 2010』御手洗哲也・東原英二編, 中外医学社, pp72-77, 2010
10. 中山真紀子, 野津寛大, 飯島一誠. TCF2 遺伝子異常と先天性腎尿路奇形『Annual Review 腎臓 2010』御手洗哲也・東原英二編, 中外医学社, pp212-218, 2010
11. 飯島一誠. 【分子標的治療】分子標的治療薬を用いた治療法の現状と問題点 難治性ネフローゼ症候群. 小児科 50(12):2021-2028, 2009
12. 兵頭洋二, 石村武志, 竹田雅, 貝藤裕史, 神田杏子, 野津寛大, 三宅秀明, 田中一志, 武中篤, 飯島一誠, 藤澤正人. 当院にて 2007

- 年以降に経験した小児献腎移植の4例. 日本小児腎不全学会雑誌 29:198-200, 2009
13. 白川利彦, 亀井宏一, 伊藤秀一, 松岡健太郎, 佐古まゆみ, 島友子, 中西浩一, 長田道夫, 吉川徳茂, 飯島一誠. 生体腎移植直後に再発したが、寛解導入しえた FSGS の5歳女児例. 日本小児腎不全学会雑誌 29:175-178, 2009
14. 島友子, 中西浩一, 渋谷昌一, 戸川寛子, 尾鼻美奈, 野津寛大, 貝藤裕史, 飯島一誠, 吉川徳茂. 運動後急性腎不全 (ALPE) を呈し PRES (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome) を合併した腎性低尿酸血症の1例. 日本小児腎不全学会雑誌 29:120-121, 2009
15. 橋村裕也, 野津寛大, 忍頂寺毅史, 貝藤裕史, 中西浩一, 吉川徳茂, 飯島一誠, 松尾雅文. 溶血性尿毒症症候群発症8年後より高度蛋白尿を呈し、糸球体硬化および著明な間質の線維化を認めた1例. 日本小児腎臓病学会雑誌 22(2):183-187, 2009
16. 橋村裕也, 野津寛大, 神田杏子, 早川晶, 竹島泰弘, 金兼弘和, 宮脇利男, 飯島一誠, 松尾雅文. IPEX 症候群と腎疾患. 日本小児腎臓病学会雑誌 22(2):131-135, 2009
17. 神田杏子, 野津寛大, 橋村裕也, 飯島一誠, 松尾雅文. 偽性低アルドステロン症 I 型. 日本小児腎臓病学会雑誌 22(2):123-125, 2009
18. 平本龍吾, 松本真輔, 江口広宣, 三好義隆, 小森功夫, 秋草文四郎, 柴田佐和子, 亀井宏一, 飯島一誠. リツキシマブ投与3ヵ月後に無顆粒球症を呈したステロイド依存性頻回再発型ネフローゼ症候群の7歳男児例. 日本小児腎臓病学会雑誌 22(2):97-101, 2009
19. Nakanishi K, Iijima K, Ishikura K, Hataya H, Awazu M, Sako M, Honda M, Yoshikawa N. Efficacy and safety of lisinopril for mild childhood IgA nephropathy: a pilot study. *Pediatr Nephrol* 24(4):845-849, 2009
20. 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(5):1071-1075, 2009
21. 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
22. Kamei K, Ito S, Nozu K, Fujinaga S, Nakayama M, Sako M, Saito M, Yoneko M, Iijima K. Single dose of rituximab for refractory steroid-dependent nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 24(7):1321-1328, 2009
23. Nozu K, Iijima K, Kawai K, Nozu Y, Nishida A, Takeshima Y, Fu XJ, Hashimura Y, Kaito H, Nakanishi 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. *Hum Genet* 126(4):533-538, 2009
24. 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
25. 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

26. Kanda K, Nozu K, Yokoyama N, Morioka I, Miwa A, Hashimura Y, Kaito H, Iijima K, Matsuo M. Autosomal dominant pseudohypoaldosteronism type 1 with a novel splice site mutation in MR gene. *BMC Nephrol* 14:10:37, 2009
27. Kaneko K, Tanaka S, Hasui M, Nozu K, Krol RP, Iijima K, Sugimoto K, Takemura T. A family with X-linked benign familial hematuria. *Pediatr Nephrol* 25(3):545-548, 2010
28. Kaito H, Kamei K, Kikuchi E, Ogura M, Matsuoka K, Nagata M, Iijima K, Ito S. Successful treatment of collapsing focal segmental glomerulosclerosis with a combination of rituximab, steroids and ciclosporin. *Pediatr Nephrol* 2009 Dec 22. [Epub ahead of print]
29. Prytuła A, Iijima K, Kamei K, Geary D, Gottlich E, Majeed A, Taylor M, Marks SD, Tuchman S, Camilla R, Ognjanovic M, Filler G, Smith G, Tullus K. Rituximab in refractory nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010 Mar;25(3):461-468
30. Morisada N, Rendtorff ND, Nozu K, Morishita T, Miyakawa T, Matsumoto T, Hisano S, Iijima K, Tranebjærg L, Shirahata A, Matsuo M, Kusuha K. Branchio-oto-renal syndrome caused by partial EYA1 deletion due to LINE-1 insertion. *Pediatr Nephrol* 2010 Feb 4. [Epub ahead of print]
31. Nakayama M, Nozu K, Goto Y, Kamei K, Ito S, Sato H, Emi M, Nakanishi K, Tuchiya S, Iijima K. *HNF1B* Alterations Associated with Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract. *Pediatr Nephrol*, in press

2. 学会発表

1. 野津寛大, Krol Rafal, 神田杏子, 橋村裕也, 中西浩一, 吉川徳茂, 飯島一誠, 松尾雅文. X染色体連鎖型アルポート症候群の分子遺伝学的検討. 第112回日本小児科学会学術集会, 2009
2. 飯島一誠. シンポジウム1「ネフローゼ症候群研究の新たな展開」小児ネフローゼ症候群における治療開発研究の進歩(リツキシマブ医師主導治験も含めて). 第52回日本腎臓学会学術総会, 2009
3. 島友子, 中西浩一, 戸川寛子, 尾鼻美奈, 野津寛大, 飯島一誠, 田中亮二郎, 佐々木聡, 吉川徳茂. 重症小児IgA腎症における治療後腎IgA沈着消失の臨床病理学的意義. 第52回日本腎臓学会学術総会, 2009
4. 矢田菜穂子, 上村治, 本田雅敬, 秋岡祐子, 粟津緑, 飯島一誠, 池住洋平, 石倉健司, 伊藤秀一, 北山博嗣, 佐古まゆみ, 関根孝司, 永井琢人, 幡谷浩史, 藤田直也, 松山健山, 山田拓司, 大橋靖雄. 日本小児腎臓病学会小児CKD対策小委員会:小児CKD全国実態調査. 第52回日本腎臓学会学術総会, 2009
5. 戸川寛子, 中西浩一, 島友子, 佐古まゆみ, 宮嶋正康, 野津寛大, 飯島一誠, 吉原大輔, 長尾枝澄香, 吉川徳茂. ヒトARPKD相同遺伝子ラットモデルにおける尿細管部位特異的の嚢胞形成. 第52回日本腎臓学会学術総会, 2009
6. 野津寛大, 貝藤裕史, 神田杏子, 橋村裕也, 飯島一誠, 松尾雅文, 中西浩一, 吉川徳茂. X染色体連鎖型アルポート症候群(XLAS)の分子遺伝学的検討. 第52回日本腎臓学会学術総会, 2009
7. 亀井宏一, 伊藤秀一, 貝藤裕史, 佐古まゆみ, 中山真紀子, 大塚泰史, 松村英樹, 服部元史, 飯島一誠. リツキシマブ療法を施行したステロイド抵抗性ネフローゼの臨床的検討. 第52回日本腎臓学会学術総会, 2009
8. 橋村裕也, 神田杏子, 野津寛大, 飯島一誠, 松尾雅文. 等張性輸液は手術後の低ナトリウム(Na)血症を防止する. 第52回日本腎臓学会学術総会, 2009

9. 貝藤裕史, 亀井宏一, 菊池絵梨子, 小椋雅夫, 佐古まゆみ, 野津寛大, 藤永秀一郎, 飯島一誠, 伊藤秀一. 小児ネフローゼ症候群患者におけるリツキシマブ血中濃度と投与後再発についての検討. 第44回日本小児腎臓病学会学術集会, 2009
10. 島友子, 中西浩一, 戸川寛子, 尾鼻美奈, 野津寛大, 飯島一誠, 田中亮二郎, 佐々木聡, 吉川徳茂. 重症小児IgA腎症における治療反応性規定因子. 第44回日本小児腎臓病学会学術集会, 2009
11. 沢登恵美, 海野杏奈, 金井宏明, 松下香子, 杉田完爾, 東田耕輔, 野津寛大, Rafal P Krol, 飯島一誠. COL4A5遺伝子に9塩基の欠失を有しGBMに4型コラーゲン α 5鎖の正常の発現を認めたX染色体連鎖型アルポート症候群男児例. 第44回日本小児腎臓病学会学術集会, 2009
12. 神田杏子, 野津寛大, 橋村裕也, 三輪明弘, 森岡一朗, 横山直樹, 飯島一誠, 松尾雅文. NR3C2遺伝子変異に伴いmRNAにsplicing異常を認めたにも関わらず軽症であった偽性低アルドステロン症1型の親子例. 第44回日本小児腎臓病学会学術集会, 2009
13. 橋村裕也, 野津寛大, 神田杏子, 早川晶, 竹島泰弘, 飯島一誠, 松尾雅文, 中西浩一, 吉川徳茂. IPEX症候群に微小変化型ネフローゼ症候群を合併した1症例. 第44回日本小児腎臓病学会学術集会, 2009
14. 矢田菜穂子, 上村治, 本田雅敬, 秋岡祐子, 粟津緑, 飯島一誠, 池住洋平, 石倉健司, 伊藤秀一, 北山博嗣, 関根孝司, 永井琢人, 幡谷浩史, 藤田直也, 松山健, 大橋靖雄. 日本小児腎臓病学会小児CKD対策小委員会小児CKD全国実態調査. 第44回日本小児腎臓病学会学術集会, 2009
15. 貝藤裕史, 亀井宏一, 小椋雅夫, 菊池絵梨子, 松岡健太郎, 飯島一誠, 伊藤秀一. リツキシマブの投与でステロイド感受性が改善したCollapsing FSGSの1例. 第44回日本小児腎臓病学会学術集会, 2009
16. Krol Rafal, Nozu Kandai, Nakanishi Koichi, Yoshikawa Norishige, Iijima Kazumoto, Matsuo Masafumi. X染色体連鎖型アルポート症候群の男性患者における糸球体基底膜4型コラーゲン α 5鎖陽性例の検討. 第44回日本小児腎臓病学会学術集会, 2009
17. 亀井宏一, 伊藤秀一, 貝藤裕史, 佐古まゆみ, 中山真紀子, 大塚泰史, 松村英樹, 服部元史, 飯島一誠. リツキシマブ療法を施行したステロイド抵抗性ネフローゼの臨床的検討. 第44回日本小児腎臓病学会学術集会, 2009
18. 平本龍吾, 松本真輔, 江口広宣, 小森功夫, 柴田佐和子, 亀井宏一, 飯島一誠. リツキシマブ投与3カ月後に無顆粒球症を呈したステロイド依存性頻回再発型ネフローゼ症候群の7歳男児例. 第44回日本小児腎臓病学会学術集会, 2009
19. 大塚泰史, 岡政史, 酒井菜那, 佐藤忠司, 濱崎雄平, 青木茂久, 久野敏, 飯島一誠, 中山真紀子, 亀井宏一. 免疫抑制療法に効果がなく遺伝子検査より診断したWT1異常症の1例. 第44回日本小児腎臓病学会学術集会, 2009
20. 野津寛大, 野津圭美, 齋木加代子, 西田篤文, 貝藤裕史, 神田杏子, 橋村裕也, 中西浩一, 吉川徳茂, 河井和夫, 竹島泰弘, 飯島一誠, 松尾雅文. 遺伝性腎疾患におけるintron内の変異に伴う病気発症メカニズム解明のためのin vivoおよびin vitroの実験系の確立. 第44回日本小児腎臓病学会学術集会, 2009
21. 戸川寛子, 中西浩一, 島友子, 佐古まゆみ, 宮嶋正康, 野津寛大, 飯島一誠, 吉原大輔, 長尾枝澄香, 吉川徳茂. ARPKD相同遺伝子ラットモデルの尿細管上皮細胞における上皮間葉移行(EMT). 第44回日本小児腎臓病学会学術集会, 2009
22. 飯島一誠. 教育講演「小児ネフローゼ症候群」. 第39回日本腎臓学会東部学術大会, 2009
23. 飯島一誠. ワークショップ「小児と成人の腎疾患」小児ネフローゼ症候群の治療法. 第39回日本腎臓学会西部学術大会, 2009
24. 島友子, 中西浩一, 戸川寛子, 野津寛大, 飯島一誠, 吉川徳茂. 運動後急性腎不全とPRES(Posterior reversible encephalopathy syndrome)の合併を反復した腎性低尿酸血症の1例. 第39回日本腎臓学会西部学術大会, 2009
25. 野津寛大, 貝藤裕史, 橋村裕也, 忍長寺毅史, 飯島一誠, 松尾雅文, 中西浩一, 吉川徳茂. 遺伝性腎疾患におけるintron内の変異に伴う病気発症メカニズム解明のための実験系

の確立. 第 39 回日本腎臓学会西部学術大会, 2009

26. 橋村裕也, 忍長寺毅史, 貝藤裕史, 野津寛大, 飯島一誠, 中西浩一, 吉川徳茂, 松尾雅文. 腎不全に至ったステロイド感受性微小変化型ネフローゼ症候群の1例. 第 39 回日本腎臓学会西部学術大会, 2009

27. Ito S, Kamei K, Kaito Y, Sako M, Nakayama M, Iijima K. Rituximab for Multi-Drug Resistant Nephrotic Syndrome in Children. American Society of Nephrology 2009 Annual Meeting, 2009

28. Ishikura K, Yoshikawa N, Hattori S, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Matsuyama T, Yata N, Ando T, Honda M. Cyclosporine Dependency in Children with Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome. American Society of Nephrology 2009 Annual Meeting, 2009

29. Nozu K, Iijima K, Kaito H, Hashimura Y, Ninchoji T, Nakanishi K, Yoshikawa N, Matsuo M. A Deep Intronic Mutation in the SLC12A3 Gene Leads to Gitelman Syndrome. American Society of Nephrology 2009 Annual Meeting, 2009

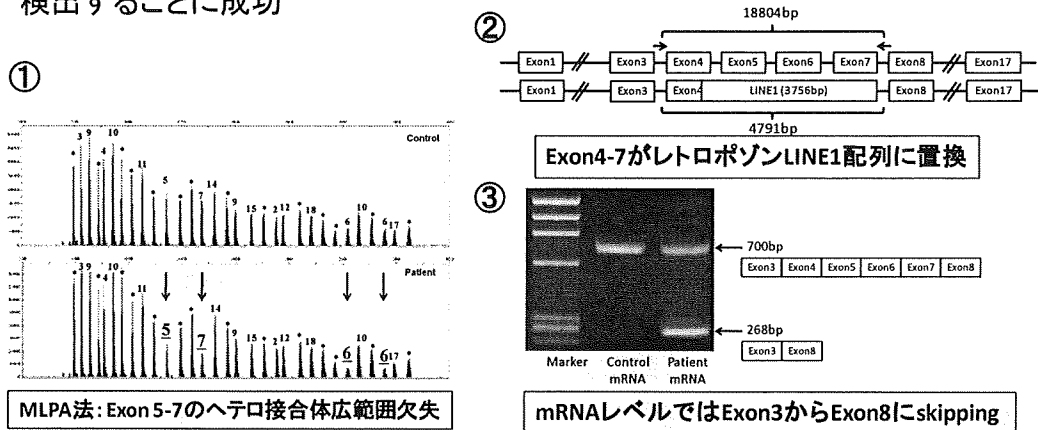
30. Shima Y, Nakanishi K, Togawa H, Obana M, Nozu K, Iijima K, Tanaka R, Sasaki S, Yoshikawa N. Factors for Proteinuria Disappearance after 2-yr Combination/Prednisolone Therapy in Severe Childhood IgA Nephropathy. American Society of Nephrology 2009 Annual Meeting, 2009

31. Kaito H, Nozu K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K, Matsuo M. Investigation of Molecular Background for Patients with Exercise-Induced Acute Renal Failure. American Society of Nephrology 2009 Annual Meeting, 2009

32. Togawa H, Nakanishi K, Shima Y, Sako M, Miyajima M, Nozu K, Iijima K, Yoshihara D, Nagao S, Yoshikawa N. Snail Is Involved in Epithelial-to-Mesenchymal Transition (EMT) in Cyst-Lining Epithelial Cells in PCK Rat. American Society of Nephrology 2009 Annual Meeting, 2009

図1. 簡便で変異検出頻度の高いEYA1遺伝子診断法の開発

21家系26例のBOR症候群及びBOR症候群類似病態のEYA1遺伝子解析を行い、9家系14例の変異を同定
 うち1例では、Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)法を導入することによって直接シーケンス法では検出できないエクソンレベルの欠失を検出することに成功



(Pediatr Nephrol 2010 Feb 4. [Epub ahead of print])

遺伝診療的観点からの鰓弓耳腎(BOR)症候群の発症頻度調査と
遺伝子診断法の確立に関する研究

研究分担者 奥山虎之
国立成育医療センター臨床検査部長

研究要旨

BOR症候群 7 例についてEYA1遺伝子を解析し、5 例で遺伝子異常を見出した。ナンセンス変異 2 例、スプライス変異 2 例、一塩基置換 1 例であった。BOR-related conditions 8 例の候補遺伝子とされる SIX1 遺伝子の変異解析も行ったが、遺伝子変異は検出できなかった。

A. 研究目的

BOR 症候群は、片方の *EYA1* 遺伝子の異常によりハプロ不全を生じる常染色体優性遺伝性疾患である。日本人患者の変異に関する情報は限られている。本研究の目的は、BOR 症候群患者の *EYA1* 遺伝子を解析し、その変異の有無を解析することである。

B. 研究方法

対象：BOR 症候群 7 例と BOR-related conditions 8 例の合計 15 例を対象に *EYA1* 遺伝子の全エクソンおよびエクソンイントロン部の領域の塩基配列をダイレクトシーケンス法で解析した。また、*EYA1* 遺伝子に変異が同定されなかった症例においては、*SIX1* の変異解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究計画は、施設の倫理委員会の承認を得てから行った。

C. 研究結果

EYA1 遺伝子解析の結果では、BOR 症候群 7 例中 5 例において病因と考えられる変異が検出された。その他の症例では *EYA1* および *SIX1* 遺伝子に変異は検出されなかった。同定された *EYA1* 遺伝子の変異の内訳はナンセンス変異 2 例：497T>A, Y163X と 1107T>A, Y370X、スプライス受容部位の異常 2 例：IVS9-2A>G と IVS14-1G>A、この症例

の BO 症候群を呈する家族例でも同様の変異が認められた。一塩基置換：952G>T、この変異はアミノ酸の置換は来たさないサイレント変異であったが、エクソン 10 最初のコドンに位置することから、スプライスの異常が生じることが考えられた。患者の皮膚繊維芽細胞より RNA 抽出を行い、*EYA1* 遺伝子の RT-PCR を行った結果、

エクソン 10 の欠損が認められた。この症例の母および双子の兄では同じ変異を認めたが Phenotype は BO であった。

D. 考察

この結果より、本研究の BOR 症候群における *EYA1* 遺伝子変異の検出率はおよそ 71% と推測できる。変異が検出されなかった症例については他の遺伝子の関連性などが考えられる。また、BO/BOR 症候群は *EYA1* 遺伝子のハプロ不全により引き起こされることが知られている。今回解析された、双子の兄弟例では *EYA1* 遺伝子に同じ遺伝子型 952G>T 変異を認めたが、表現型はそれぞれ BOR と BO 症候群で異なっていた。これらの結果は、腎の異常は *EYA1* 遺伝子型のみによるものではなく他の遺伝子異常および多型の多因遺伝子の関与が考えられる。また、BOR-related conditions の症例では *EYA1* および *SIX1* 遺伝子のどちらにも変異が検出されなかったこ

とから、他の病因遺伝子異常に起因すると考えられる。今後は症例数を増大し、従来使用されていたシーケンス法に加えて、大きな遺伝子の欠失や増幅も検出できる Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) 法や copy number variation (CNV) array を用いた新規原因遺伝子の同定が必要であると考えられた。

E. 結論

本研究における BOR 症候群の *EYAI* 遺伝子変異は 71%であった。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表 該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。） 該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

小児腎臓学的観点からの鰓弓耳腎（BOR）症候群の遺伝子診断法の確立と
診療体制モデル構築に関する研究

分担研究報告書

分担研究者 伊藤秀一 国立成育医療センター腎臓科医長

研究要旨

鰓弓耳腎（Branchio-oto-renal (BOR)）症候群は、頸瘻・耳瘻孔・外耳奇形などの鰓原性奇形、難聴、腎尿路奇形を3主徴とする症候群である。BOR症候群の欧米での頻度は4万人に1人とされ、小児高度難聴の2%を占めるとされているが、わが国における頻度は不明である。本研究では全国1715施設、うち小児科828施設および耳鼻咽喉科887施設に患者の有無とその臨床症状に関するアンケート調査を実施した。その結果、小児科施設から42名、耳鼻咽喉科施設から49名の報告が得られた。主症状の陽性頻度について解析を行うと、腎奇形については耳鼻咽喉科からの報告が小児科からの報告の半数以下と少なく、外耳、中耳、内耳奇形については小児科からの報告が耳鼻科からの報告の半数以下と少なかった。すなわち、相互の科で非専門分野の合併症の見落としがある可能性が危惧された。今後の二次調査でこの問題点をさらに検証し、本症の診療体制モデルの立案を目指す。

A. 研究目的

わが国におけるBOR症候群の患者数把握と主要症状の一次調査を実施し、本症の患者数の推定と診療の現状を把握する。その結果をもとに二次調査を行い、新たな診療体制モデルの立案を目指す。

B. 研究方法

全国1715施設、うち小児科828施設および耳鼻咽喉科887施設を対象に、患者の有無とその臨床症状に関するアンケート調査を実施した。その結果をもとに、小児科、耳鼻科における報告された臨床症状の差異とその原因について考察を行っ

た。本研究を含めた研究計画は、国立成育医療センター、神戸大学の倫理審査委員会において承認済みである。

C. 研究結果

報告患者の内訳を表1に示した。患者数の報告は小児科、耳鼻科ともに、それぞれ42名、49名とほぼ同数であった。また女兒の報告が男児の2倍であった。

第二鰓弓奇形、難聴、耳小窩、耳介奇形などについては両科の間で差異は認めなかった。しかし、腎奇形の報告は小児科報告例中の42.9%で認めたのに対し、耳鼻咽喉科報告例中では18.4%にと

どまった。一方、外耳、中耳、内耳の奇形については、耳鼻咽喉科報告例中では、それぞれ26.5%、46.9%、44.9%であったのに対し、小児科報告例中では、11.9%、

14.3%、11.9%と明らかに少なかった。

表1：報告患者の内訳

小児科施設からの報告を小児科群、耳鼻咽喉科施設からの報告を耳鼻咽喉科群と分類した。

	性別		主な症状								
	男	女	第2鰓弓奇	難聴	耳小窩	耳介奇形	腎奇形	外耳道奇形	中耳奇形	内耳奇形	副耳
小児科群(名)(群中の%)	12	30	20(47.6)	34(81.0)	9(21.4)	15(35.7)	18(42.9)	5(11.9)	6(14.3)	5(11.9)	6(14.3)
耳鼻咽喉科群(名)(群中の%)	17	32	32(40.5)	46(93.9)	13(26.5)	20(40.8)	9(18.4)	13(26.5)	23(46.9)	22(44.9)	3(6.1)
合計(%)	29	62	52(57.1)	80(87.9)	22(24.2)	35(38.5)	27(29.7)	18(19.8)	29(31.9)	27(29.7)	9(9.9)

D. 考察

本症の予後を決定づける因子は、腎機能障害と難聴である。そのため、本症の患者が受診する可能性が高い診療科である小児科と耳鼻咽喉科の2科を対象に調査をした。

難聴については両科とも報告頻度の差を認めなかったが、耳鼻咽喉科からの腎奇形の報告は小児科からの報告の半分以下であった。その可能性として以下の理由が考えられた。

- ① 耳鼻咽喉科医の間で BOR の腎病変合併について良く知られていないため、小児科に併診を行っていない。
- ② 小児の血清 Cr の正常値は年齢により異なり、乳児や幼児では低値となる。しかしこの事実が耳鼻咽喉科医や一般小児科医の間でも認識不足なため、腎奇形が見逃されている。
- ③ 耳鼻咽喉科医から併診された小児科医が小児腎臓専門医でないため正確

な腎病変の評価がなされていない。実際、本症を報告した小児科施設には、小児腎臓専門医が常駐している事が多いことが判明した。

逆に、小児科からの外耳、中耳、内耳奇形の報告は耳鼻咽喉科からの報告の半分以下であり、小児科医の耳鼻咽喉科への紹介不足や、耳鼻咽喉科医の本症への知識不足が考えられた。

本症においては先天性の比較的高度の難聴のため学校や社会における生活に支障をきたすことも少なくない。したがって、早期の補聴器装着や人口内耳などによるQOLの改善や社会生活への適応促進が必要である。また、本症候群の腎尿路奇形には、腎低形成/異形成など高率に腎不全に進行するものも多く、早期に腎機能障害進行防止対策をとることが必要である。

今後、二次調査に際して、腎奇形や外・中・内耳奇形の有無を再確認する予定である。その結果を考慮し、本症の診療体制モデルの立案を目指す。

E. 結論

本症については、小児科医、耳鼻咽喉科医ともに非専門分野の合併症の見落としがある可能性が高く、現時点での本症の診療体制は不十分な可能性が高い。早期発見・早期治療開始を目指した診療体制の確立が急務である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. Ito S, Harada T, Nakamura T, Imagawa T, Nagahama K, Sasaki T, Fujinaga S, Aihara Y, Yokota S: Mizoribine for renal sarcoidosis: effective steroid tapering and prevention of recurrence. *Pediatr Nephrol.*24:411-414,2009
2. Ito S, Tsutsumi, A Inaba A, Machida H, Harada T, Aihara Y, Yokota S. Efficacy of mycophenolate mofetil for steroid and cyclosporine resistant MPGN type I. *Pediatr Nephrol.* 24:1593-4,2009
3. Kamei K, Ito S, Nozu K, Fujinaga S, Nakayama M, Sako M, Saito M, Yoneko M, Iijima K. Single dose of rituximab for refractory steroid-dependent nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2009 ; 24 : 1321-1328.

4. Kamei K, Ito S, Iijima K. Severe respiratory adverse events associated with rituximab infusion. *Pediatr Nephrol.* [Epub ahead of print]

5. Ichikawa K, Takeshita S, Ito S, Nezu A. Rasmussen syndrome combined with IgA deficiency and membranous nephropathy. *Pediatr Neurol.* 40:468-70,2009

6. Scientific Committee, Japanese Society of Nephrology. Evidence-based Practice Guideline for the Treatment of CKD. *Clin Exp Nephrol* 13:533-680,2009

6. 伊藤秀一. 小児 CKD の治療と管理. *Progress in Medicine* 29 ; 1955-1958,2009

7. 伊藤秀一. CKD 診療ガイドラインにおける小児のトピックス. *小児科臨床* 62; 1053-1058,2009

8. 吉川徳茂、伊藤秀一、石倉健二、野津寛大、池住洋平、中西浩一、関根孝司、CKD ガイドライン 小児の CKD の診断、小児の CKD の治療. 2009 日本腎臓学会

9. 伊藤秀一 他: 小児 CKD の診断. (日本腎臓学会編集) 編集エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009, 東京医学社 2009 ; 172-179

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得 特になし
2. 実用新案登録 特になし
3. その他 特になし