

201015043A

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おける適応外使用免疫抑制薬の
有効性・安全性の検証と治療法の確立を目指した多施設共同臨床研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 吉川 徳茂

平成 23 (2011) 年 4 月

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おける適応外使用免疫抑制薬の
有効性・安全性の検証と治療法の確立を目指した多施設共同臨床研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 吉川 徳茂

平成 23 (2011) 年 4 月

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おける適応外使用免疫抑制薬の有効性・安全性の検証と治療法の確立を目指した多施設共同臨床研究」

研究構成員

2011/2/10

| | | | 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 | ijima@med.kobe-u.ac.jp |
| 分担研究者 | | | 本田 雅敬 | 東京都立小児総合医療センター | 副院長 | masahonda@amy.hi-ho.ne.jp |
| 分担研究者 | | | 中村 秀文 | 国立成育医療研究センター臨床研究センター治験推進室 | 室長 | nakamura-hd@ncchd.go.jp |
| 分担研究者 | | | 中西 浩一 | 和歌山県立医科大学小児科 | 講師 | knakanis@wakayama-med.ac.jp |
| 分担研究者 | | | 石倉 健司 | 東京都立小児総合医療センター腎臓内科・臨床試験科 | 医長 | kenzo@ii.e-mansion.com |
| 分担研究者 | | | 伊藤 秀一 | 国立成育医療研究センター腎臓・リウマチ膠原病科 | 医長 | ito-shu@ncchd.go.jp |
| 分担研究者 | | | 佐古まゆみ | 国立成育医療研究センター臨床研究センター治験推進室 | 研究員 | sako-m@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 | 小林 徳雄 | 王子総合病院小児科 | 主任科長 | kobaped@oijihosp.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_i16a@octv.ne.jp |
| 研究協力者 | 佐々木グループ | 研究責任医師 | 齋田 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 | 熊谷 直憲 | 東北大学病院小児科 | 助教 | nkumagai-npr@umin.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@yoshida-hosp.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 | 菅野 晶夫 | 埼玉厚生病院小児科 | 医員 | k-akio@m7.dion.ne.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 | sp895x9@trad.ocn.ne.jp |
| 研究協力者 | 鈴木グループ | 研究責任医師 | 高野 恵 | 公立相馬総合病院小児科 | 科長 | kei-1972@lapis.plala.or.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@ig7.so-net.ne.jp |
| 研究協力者 | 鈴木グループ | 研究責任医師 | 高野 恵 | 南相馬市立総合病院小児科 | 科長 | kei-1972@lapis.plala.or.jp |
| 研究協力者 | 鈴木グループ | 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 | | 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 | 金本 勝義 | 国立千葉東病院小児科 | 副院長 | k.katsuy@cehpnet.com |

| | | | | | | |
|-------|----------|--------|----------|-------------------------|-------|---|
| 研究協力者 | グループリーダー | 研究責任医師 | 粟津 縁 | 慶応大学小児科 | 講師 | awazu@sc.itc.keio.ac.jp |
| 研究協力者 | 栗津グループ | 研究責任医師 | 高橋 弘剛 | 都立大塚病院小児科 | 部長 | takahasi-o@ohtsuka-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 | | 研究責任医師 | 長谷川 慶 | 東邦大学医療センター大森病院小児科 | 助教 | keih@med.toho-u.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 | 国立成育医療研究センター腎臓・リウマチ膠原病科 | 医員 | 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 | 医長 | 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 | 医長 | 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 | 副部長 | 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 | 副院長 | tsuchiya@fa.mbn.or.jp |
| 研究協力者 | 亀井グループ | 研究責任医師 | 元吉 八重子 | 東京医科歯科大学小児科 | 助教 | yaeko-m@jc4.so-net.ne.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 | 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 | 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 | 原 聡 | 順天堂大学浦安病院小児科 | 助教 | shara@juntendo.ac.jp |
| 研究協力者 | 大友グループ | 研究責任医師 | 木下 恵司 | 埼玉県越谷市立病院小児科 | 部長 | kinoshitakeiji@hotmail.co.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 | 井上 由香 | 東部地域病院小児科 | 医員 | yukakoekoasa@hotmail.co.jp |
| 研究協力者 | グループリーダー | 研究責任医師 | 坂井智行(06) | 東京都立小児総合医療センター腎臓内科 | 医員 | tomoyuki_sakai@tmhp.jp |
| 研究協力者 | グループリーダー | 研究責任医師 | 濱田陸(05) | 東京都立小児総合医療センター腎臓内科 | | riku_hamada@tmhp.jp |
| 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 | 上原 朋子 | 埼玉社会保険病院小児科 | | tomoko07292001@yahoo.co.jp |
| 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 | 安藏 慎 | 川崎市立川崎病院 | 部長 | anzo@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 | 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 | 原田グループ | 研究責任医師 | 中村 智子 | 小田原市立病院 小児科 | 上級医長 | tink524@abcx4.so-net.ne.jp |
| 研究協力者 | 原田グループ | 研究責任医師 | 町田 裕之 | 神奈川県立足柄上病院 | | helmet@nyc.ocn.ne.jp |
| 研究協力者 | 原田グループ | 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 | 原田グループ | 研究責任医師 | 齋藤 千穂 | 済生会横浜市南部病院 | | saitouc@nanbu.saiseikai.or.jp |
| 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 | 村林 督夫 | 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 | ktsuzuki@nuas.ac.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 | 森 夕起子 | 福井赤十字病院小児科 | 副部長 | shounika@fukui-med.jrc.or.jp |
| 研究協力者 | 森グループ | 研究責任医師 | 徳力 周子 | 福井大学医学部附属病院 | 助教 | shu@u-fukui.ac.jp |
| 研究協力者 | 森グループ | 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 | 森グループ | 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 正朗 | 長浜赤十字病院 | 部長 | nikochin@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 | 松村 英樹 | 市立枚方市民病院 | 医長 | hideki.twmu@gmail.com |
| 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 | 副院長 | jintarow@hoshigaoka-hp.com |
| 研究協力者 | 中島グループ | 研究責任医師 | 西屋 克己 | 奈良県立医科大学附属病院小児科 | 助教 | nishiya@naramed-u.ac.jp |
| 研究協力者 | 中島グループ | 研究責任医師 | 福田 和由 | 県立奈良病院小児科 | 部長 | kfukuda@naramed-u.ac.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 | 平 康二 | 市立奈良病院小児科 | 部長 | k-taira@nara-jadecom.jp |
| 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 | 副院長 | kinoshit@ari.bekkoame.ne.jp |
| 研究協力者 | 中島グループ | 研究責任医師 | 濱田 匡章 | 八尾市立病院小児科 | 医長 | hamad-th@umin.net |
| 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 | 医長 | 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 香土 | 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 勝輔 | 箕面市立病院 | 主任部長 | 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 | taiizuka@wakayama-med.ac.jp |
| 研究協力者 | 中西グループ | 研究責任医師 | 大石 興 | 国保橋本市民病院小児科 | 医長 | sei-gen@brown.plala.or.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 | 井上 美保子 | 日赤和歌山医療センター 小児科 | 医師 | mihoney23@hotmail.com |
| 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 | akaimitsu@rinku.zaq.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.ecnet.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 | kamikami613@hotmail.com |
| 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 | 濱平 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 | 綾 邦彦 | 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科小児医科学 | 助教 | kuniaya@cc.okayama-u.ac.jp |
| 研究協力者 | | 研究責任医師 | 大田 敏之 | 県立広島病院小児腎臓科 | 主任部長 | t-ohata@hph.pref.hiroshima.jp |
| 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 | 地方独立行政法人 大牟田市立病院 | 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 | 岩元 二郎 | 飯塚病院 | 部長 | jiwamotchi1@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 | 助教 | tsu-tsum@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 | 国立病院機構小倉医療センター | 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 | 国立療養所医療センター小児科 | 医長 | satot-sms@umin.ac.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@mailserver.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 | 准教授 | 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 | | | 戸川 寛子 | 和歌山県立医科大学小児科 | 助教 | togawah@wakayama-med.ac.jp |
| JSKDC事務局責任者 | | | 中西 浩一 | 和歌山県立医科大学小児科 | 講師 | knakanis@wakayama-med.ac.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 | 栗原 雅明 | NPO日本臨床研究支援ユニット | | kuri@crsu.org |
| データセンター | 宮本 直美 | NPO日本臨床研究支援ユニット | | miyamoto@crsu.org |
| JSKDC04、05試験の統計責任者 | 斉藤 真梨 | 国立成育医療研究センター臨床研究センター臨床研究推進室 | | saito-mr@nochd.go.jp |
| JSKDC06試験の統計責任者 | 金子 徹治 | 横浜市立大学医学研究科臨床統計学・疫学 | | tkaneko@yokohama-cu.ac.jp |
| 会計責任者 | | 中谷 勝也 | 和歌山県立医科大学企画課 | 主任 nakatani@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 |

| | | | | |
|--------|--|-------|---------------------------------------|---------------------------------|
| オブザーバー | | 猪股 悟志 | アステラス製薬株式会社プロダクトマーケティング部免疫アレルギー領域グループ | satoshi.inomata@jp.astellas.com |
| オブザーバー | | 井上 直樹 | 旭化成ファーマ株式会社医薬学術部学術育薬第一グループ | inoue.nb@om.asahi-kasei.co.jp |

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おける適応外使用免疫抑制薬の有効性・安全性の
検証と治療法の確立を目指した多施設共同臨床研究-----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. 小児全身性エリテマトーデスにおけるステロイドとミゾリビンの併用療法の
有効性と安全性の検討:多施設共同ランダム化比較試験-----16
本田雅敬
3. ネフローゼ症候群の発症とT細胞機能異常-----19
飯島一誠
4. 薬剤の用量と安全性の検討、臨床試験体制整備のアドバイス-----26
中村秀文
5. 小児ネフローゼ症候群における適応外使用免疫抑制薬の有効性・安全性の
検証と治療法の確立を目指した多施設共同臨床研究----31
中西浩一
6. 小児ネフローゼ症候群に対するシクロスポリン (マイクロエマルジョン製剤)
による治療に関する研究----35
石倉健司
7. リツキシマブを使用した小児難治性ネフローゼ症候群患者の本邦実態調査-----39
伊藤秀一
8. 小児ネフローゼ症候群における適応外使用免疫抑制薬の有効性・安全性
の検証と治療法の確立を目指した多施設共同臨床研究-----42
佐古まゆみ

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

V. 資料

1. JSKDC05 研究実施計画書2.0-----S1
2. JSKDC06 研究実施計画書2.2-----S59

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おける適応外使用免疫抑制薬の有効性・安全性の検証
と治療法の確立を目指した多施設共同臨床研究

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おいて再発防止の目的で広く適応外使用がおこなわれている、高用量ミゾリピン、タクロリムス治療の有効性と安全性を検証、適応承認のためのエビデンスを収集し、治療法を確立する。

研究者らは平成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一般小児科医も参加した小児腎疾患拡大臨床試験ネットワークを構築し、臨床試験を実施している。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、この拡大臨床試験ネットワークを活用する。

平成22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。4月、旭化成ファーマ（ミゾリピン）とアステラス製薬（タクロリムス）に試験薬の提供を依頼した。タクロリムス治療については、アステラス製薬と医療用医薬品製造販売業公正取引協議会の審査により、11月に試験薬の提供が許可され、12月から「頻回再発型小児ネフローゼ症候群を対象としたタクロリムス治療とシクロスポリン治療の多施設共同非盲検ランダム化比較試験」を開始した。高用量ミゾリピン治療については、先行研究の結果により初発時のプレドニゾン投与法を決めるために先行研究の目標症例数が集まった10月に中間解析を行い高用量ミゾリピン試験の研究実施計画書を確定した。2月に旭化成ファーマと医療用医薬品製造販売業公正取引協議会の審査により、試験薬の提供が許可され、3月より「初発寛解後早期に再発する小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群患者を対象とした再発時標準治療（プレドニゾン治療）と高用量ミゾリピン併用治療の多施設共同オープンランダム化比較試験」を開始した。

本研究は当初計画どおり順調にすすんでいる。

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
東京都立小児総合医療センター副院長
飯島一誠
神戸大学医学部小児科特命教授
中村秀文
国立成育医療センター治験管理室長
中西浩一
和歌山県立医科大学小児科講師
石倉健司
東京都立小児総合医療センター腎臓内科
医長
伊藤秀一
国立成育医療センター腎臓科医長
佐古まゆみ
国立成育医療センター治験管理室医師

A. 研究目的

日本では、年間約1300人のネフローゼ患児が新規発症例として報告されている。90%はステロイドに反応するステロイド感受性ネフローゼであるが、40-50%は再発をくりかえし（頻回再発型ネフローゼ）、長期入院の主要原因疾患となっている。

初発時ステロイド治療による寛解後早期に再発する患者は、頻回再発型に移行するリスクが高く、再発を防止する目的で、免疫抑制薬ミゾリピンの適応外使用が行われている。さらに移植等で承認されている用量では効果が不十分なために高用量が使用されている。

頻回再発型ネフローゼにおいて、再発防止の目的で免疫抑制薬が用いられ、わが国

ではシクロスポリンが第一選択薬として使用されている。しかし、2年間のシクロスポリン治療中に、50%が再発し、わが国ではこのようなシクロスポリン無効例にタクロリムスが適応外使用されている。タクロリムスは、腎移植後の免疫抑制薬として効果と安全性の面から第一選択薬となっており、コ克蘭レビューは「頻回再発型ネフローゼにおいてタクロリムスとシクロスポリンのランダム化比較試験を行うべきである」と結論している(2009)。

本研究では、小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群において再発防止の目的で広く適応外使用がおこなわれている、高用量ミゾリビン、タクロリムス治療の有効性と安全性を検証、適応承認のためのエビデンスを収集し、治療法を確立する。

初回再発の患者の多くは、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を活用し、症例数の確保に努める。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質化と医療レベルの向上にも貢献する。

B. 研究方法

小児ステロイド感受性ネフローゼにおいて再発防止の目的で、適応外使用がおこなわれている、高用量ミゾリビン、タクロリムス治療の有効性と安全性を検証するために以下の2試験を実施する。

A) 初発寛解後早期に再発するネフローゼにおける高用量ミゾリビン治療

1. 試験名

初発寛解後早期に再発する小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群患者を対象とした再発時標準治療(プレドニゾン治療)と高用量ミゾリビン併用治療の多施設共同オープンランダム化比較試験

2. 目的

初発寛解後早期に再発する小児ネフローゼ患者を対象としたオープンランダム化並行群間比較試験によって、高用量ミゾリビ

ン併用治療が標準治療(再発時プレドニゾン治療)に対して頻回再発抑制効果が優性であることを検証する。

主要評価項目: 頻回再発までの期間

副次評価項目: 無再発期間, 再発回数, ステロイド総投与量, 有害事象発現割合等

3. 対象

小児ステロイド感受性ネフローゼ患者(発症年齢が2歳以上11歳未満)のうち、発症6ヶ月以内に再発しステロイド感受性を示す患者。

4. 試験治療

登録された患者に対し、ランダム化割付結果に従い、標準治療群(再発時プレドニゾン治療群)または高用量ミゾリビン併用群の試験治療を行う。

5. 目標症例数と試験実施予定期間

(1) 目標症例数: 120例(高用量ミゾリビン併用群60例, 標準治療群60例)。(2) 登録予定期間: 2011年2月~2015年1月(4年間)

(3) 試験実施予定期間: 2011年2月~2017年1月(6年間)

B) 頻回再発型ネフローゼにおけるタクロリムス治療

1. 試験名

頻回再発型小児ネフローゼ症候群を対象としたタクロリムス治療とシクロスポリン治療の多施設共同非盲検ランダム化比較試験

2. 目的

頻回再発型ネフローゼの小児患者を対象に、タクロリムス治療とシクロスポリン治療との間でランダム化に基づく有効性と安全性の比較検討を行い、研究グループ内での標準治療法の決定を行う。

主要評価項目: 無再発期間

副次評価項目: 頻回再発までの期間, 再発回数, ステロイド総投与量, 有害事象発現割合等

3. 対象

頻回再発型ネフローゼの小児患者。

4. 試験治療

登録された患者に対し、ランダム化割付

結果に従い、タクロリムス治療またはシクロスポリン治療の試験治療を行う。

5. 目標症例数と試験実施予定期間

(1) 目標症例数：120例（タクロリムス群60例，シクロスポリン群60例）

(2) 登録予定期間：2010年12月～2014年11月（4年間）

(3) 試験実施予定期間：2010年12月～2018年11月（8年間）

（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權の擁護

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。おこりうる利益相反については十分に説明する（「厚生労働研究における利益相反の管理に関する指針」（H20.3.31 発））

III. 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に努める。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。患者に生じた健康被害への対応として研究組織賠償責任保険に加入した（「臨床研究に関する倫理指針」H21.4.1施行）

C. 結果と考察

申請者は平成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一般小児科医も参加した小児腎疾患拡大臨床試験ネットワークを構築し、臨床試験を実施している。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、この拡大臨床試験ネットワークを活用する。

平成22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。

4月、旭化成ファーマ（ミゾリビン）とアステラス製薬（タクロリムス）に試験薬の提供を依頼した。また、事務局から各施設への試験薬搬送方法、各施設での試験薬管理・患者への試験薬提供方法等の試験薬提供体制を確立する準備を開始し、11月に試験薬提供体制を確立した。

タクロリムス治療については、アステラス製薬と医療用医薬品製造販売業公正取引協議会の審査により、11月に試験薬の提供が許可され、12月から「頻回再発型小児ネフローゼ症候群を対象としたタクロリムス治療とシクロスポリン治療の多施設共同非盲検ランダム化比較試験」を開始した。現在までに23施設で倫理委員会の承認を得ている。

高用量ミゾリビン治療については、先行研究の結果により初発時のプレドニゾン投与法を決めるために先行研究の目標症例数が集まった10月に中間解析を行い高用量ミゾリビン試験の研究実施計画書を確定した。2月に旭化成ファーマと医療用医薬品製造販売業公正取引協議会の審査により、試験薬の提供が許可され、3月より「初発寛解後早期に再発する小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群患者を対象とした再発時標準治療（プレドニゾン治療）と高用量ミゾリビン併用治療の多施設共同オーブ

ンランダム化比較試験」を開始した。

D. 結論

本研究は当初計画どおり順調にすすんでいる。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

英文論文

1. Tanaka Y, Yoshikawa N, Hattori S, Sasaki S, Ando T, Ikeda M, Honda M, Japanese Study Group for Renal Disease in Children. Combination therapy with steroids and mizoribine in juvenile SLE: a randomized controlled trial. *Pediatr Nephrol* . 25:877-882, 2010
2. Coppo. R, Troyanov. S, Camilla R, Hogg. R. J, Cattran. D. C, Cook H T, Feehally. J, Roberts. I. S. D, Amore. A, Alpers. C. E, Barratt. J, Berthoux F, Bonsib S, Bruijn J. A, D' Agati V, D' Amico G, Emancipator. S. N, Emma F, Ferrario F, Fervenza. F. C, Florquin. S, Fogo. A. B, Geddes. C. C, Groene. H. J, Haas. M, Herzenberg. A. M, Hill. P. A, Hsu. S. I, Jennette. J. C, Joh K, Julian. B. A, Kawamura T, Lai. F. M, Li. L. S, Li. P. K, Liu. Z. H, Mezzano. S, Schena. F. P, Tomino. Y, Walker. P. D, Wang. H, Weening. J. J, Yoshikawa. N, Zhang. H. The Oxford IgA nephropathy clinicopathological classification is valid for children as well as adults. *Kidney Int* 77:921-927, 2010
3. Shima Y, Nakanishi K, Kamei K, Togawa T, Nozu K, Tanaka R, Sasaki S, Iijima K, Yoshikawa N. Disappearance of Glomerular IgA Deposits in Childhood IgA Nephropathy showing Diffuse Mesangial Proliferation after Two Years of Combination/Prednisolone Therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Jul 2. [Epub ahead of print]
4. Ishikura K, Yoshikawa N, Hattori S, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Matsuyama T, Yata N, Ando T, Honda M; for Japanese Study Group of Renal Disease in Children. Treatment with microemulsified cyclosporine in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*, 25:3956-62, 2010
5. Togawa H, Nakanishi K, Mukaiyama H, Hama T, Shima Y, Sako M, Miyajima M, Nozu K, Nishii K, Nagao S, Takahashi H, Iijima K, Yoshikawa N. Epithelial-to-mesenchymal transition in cyst-lining epithelial cells in an orthologous PCK rat model of autosomal-recessive polycystic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010 Nov 17. [Epub ahead of print]
6. Kanda K, Nozu K, Kaito H, Iijima K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Ninchoji T, Hashimura Y, Matsuo M, Moritz ML. The relationship between arginine vasopressin levels and hyponatremia following a percutaneous renal biopsy in children receiving hypotonic or isotonic intravenous fluids. *Pediatr Nephrol*, 26:99-104, 2011
7. Kuroi A, Imanishi T, Suzuki H, Ikejima H, Tsujioka H, Yoshikawa N, Akasaka T. Clinical characteristics of patients with kawasaki disease and levels of peripheral endothelial progenitor cells and blood monocyte subpopulations. *Cir J*, 74:2720-2725, 2010
8. Nozu K, Iijima K, Kanda K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Satomura K, Kaito H, Hashimura Y, Ninchoji T, Komatsu H, Kamei K, Miyashita R, Kugo M, Ohashi H, Yamazaki H, Mabe H, Otsubo A, Igarashi T, Matsuo M. The

Pharmacological Characteristics of Molecular-Based Inherited Salt-Losing Tubulopathies. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Sep 1. [Epub ahead of print]

9. Ninchoji T, Kaito H, Nozu K, Hashimura Y, Kanda K, Kamioka I, Shima Y, Hamahira K, Nakanishi K, Tanaka R, Yoshikawa N, Iijima K, Matsuo M. Treatment strategies for Henoch-Schönlein purpura nephritis by histological and clinical severity. *Pediatr Nephrol*. [in press]

和文論文

1. 吉川徳茂：IgA 腎症-病態の理解と治療の進歩 小児 IgA 腎症治療におけるエビデンスの集積と今後の課題, *Nephrology Frontier* 9(1) : 39-44, 2010
2. 中西浩一, 吉川徳茂：腎・尿路疾患の処方「IgA 腎症・紫斑病性腎炎」、小児科臨床 63(4) : 707-713, 2010
3. 中西浩一, 吉川徳茂：Alport 症候群, 第 53 回日本腎臓学会記念誌 腎臓学の歴史を築いた人々 発行者 榎野博史, pp20-21, 社団法人 日本腎臓学会, 東京, 2010
4. 中西浩一, 吉川徳茂：在宅自己腹膜灌流法, 小児在宅医療支援マニュアル 改訂 2 版 船戸正久, 高田哲編, pp86-94, メディカ出版, 大阪, 2010
5. 島友子, 中西浩一, 吉川徳茂：IgA 腎症：巣状メサンギウム増殖型, 小児科臨床ピクシス 22 小児のネフローゼと腎炎 総編集 五十嵐隆, 専門編集 伊藤秀一, pp86-89, 中山書店, 東京, 2010
6. 中西浩一, 吉川徳茂：IgA 腎症：びまん性メサンギウム増殖型. 小児科臨床ピクシス 22 小児のネフローゼと腎炎 総編集 五十嵐隆, 専門編集 伊藤秀一, pp90-93, 中山書店, 東京, 2010
7. 戸川寛子, 中西浩一, 吉川徳茂：急速進行性糸球体腎炎, 小児科臨床ピクシス 22 小児のネフローゼと腎炎 総

編集 五十嵐隆, 専門編集 伊藤秀一, pp108-111, 中山書店, 東京, 2010

8. 中西浩一, 吉川徳茂：IgA 腎症, 小児の治療指針 2010 年版 小児科診療増刊 73(増刊号) : pp 682-684, 2010
9. 吉川徳茂：小児頻回再発型・ステロイド依存症ネフローゼ症候群に対する治療戦略は?, EBM 小児疾患の治療 2011-2012 監修 五十嵐隆, pp459-464, 中外医学社, 東京, 2011

2. 学会発表 国際学会

1. Shima Y, Nakanishi K, Kamei K, Togawa H, Nozu K, Tanaka R, Sasaki S, Iijima K, Yoshikawa N. Factors for proteinuria disappearance after 2-yr combination/prednisolone therapy in severe childhood IgA nephrology, ISN Nexus Symposium, Kyoto, Japan, 2010
2. Shima Y, Nakanishi K, Togawa H, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N. Natural remission rate and prognostic factors in childhood IgA nephropathy with minimal change or focal mesangial proliferation. 15th International Pediatric Nephrology Association, New York, USA, 2010
3. Hamasaki Y, Yoshikawa N, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Ito S, Matsuyama T, Ishikura K, Kaneko T, Honda M. Dependency on Immunosuppressants in Children with Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome after Cyclosporine and Steroid Therapy. 43th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Denver, USA, 2010.
4. Ishikura K, Yoshikawa N, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Ito S, Matsuyama T, Yata N, Ando T, Honda M. Long-Term Morbidity in Children with Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome after a Randomized Controlled Trial with Cyclosporine.

43th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Denver, USA, 2010.

5. Togawa H, Nakanishi K, Mukaiyama H, Hama T, Shima Y, Miyajima M, Nozu K, Takahashi H, Nagao S, Iijima K, Yoshikawa N. Epithelial-to-Mesenchymal Transition (EMT) in cpk Mouse, a Model of ARPKD. 43th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Denver, USA, 2010.
6. Shima Y, Nakanishi K, Togawa H, Mukaiyama H, Hama T, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N. Prognostic Factors in Childhood IgA Nephropathy with Focal Mesangial Proliferation Treated with Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors. 43th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Denver, USA, 2010.
7. Iijima K, Oka M, Hashimura Y, Yasufumi O, Kaito H, Sado Y, Yan K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Nagasako H, Nozu K, Matsuo M. Clinical and Immunohistochemical Analyses of Japanese Families with Genetically-Defined Autosomal-Recessive Alport Syndrome. 43th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Denver, USA, 2010.

国内学会

1. 中西浩一, 吉川徳茂: シンポジウム「小児薬物療法の最近の話題: 臨床研究の成果と課題」 エビデンスに基づく小児 IgA 腎症治療ガイドラインと今後の課題, 第 113 回日本小児科学会学術集会, 岩手, 2010
2. 中西浩一, 吉川徳茂: ワークショップ「腎疾患における遺伝子異常解明の現状と展望」 Alport 症候群と遺伝性ネフローゼ症候群, 第 53 回日本腎臓学会学術総会, 神戸, 2010
3. 吉川徳茂: ワークショップ「難治性ネ

フローゼ症候群の実際と新たな試み」小児難治性ネフローゼ症候群の治療, 第 40 回日本腎臓学会西部学術大会, 広島, 2010

- G. 知的所有権の出現登録状況
なし

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。カルシウムチャネルであるTRPC6の遺伝子変異により常染色体優性の巣状糸球体硬化症が発症することが知られ、また後天性のネフローゼ症候群においてもその発現が亢進していることが報告されている。本研究ではTRPC6の活性制御機構を明らかにし、疾患原因となる変異体とそのカルシウムチャネル活性を上昇させるメカニズムを明らかにした。本研究成果は遺伝性および特発性ネフローゼ症候群発症機序の解明の端緒となることが期待される。

A. 研究目的

長年糸球体濾過機構の主体は基底膜とされ、そのチャージバリアとサイズバリアの機能障害が蛋白尿発症に寄与していると考えられていた。しかし近年の分子生物学的手法の進歩に伴い、先天性ネフローゼ症候群や家族性糸球体硬化症の原因分子（Nephrin、Podocin、Neph1、CD2AP 等）が同定され、それらがいずれも糸球体上皮細胞(podocyte)に存在することから、podocyte が濾過機構の焦点として注目されることになった。

Podocyte は足突起を伸ばし糸球体毛細血管を取り囲み、足突起間の接着構造はスリット膜と呼ばれる。Nephrin は Finnish 型先天性ネフローゼ症候群(生後2年以内に腎不全に至る重度のネフローゼ症候群)の原因として同定された分子であるが、このスリット膜を構成する主成分である。現在では Nephrin は単なる接着分子としてのみならず、細胞内にシグナルを伝えるシグナル受容体であることも明らかとなり、スリット膜が様々なシグナルの platform として働いていると考

えられている。さらに最近では podocyte のシグナル伝達においては、スリット膜分子のチロシンリン酸化がその機能制御の上で重要な役割を果たしていることも分かっている。

TRPC6 は 2005 年にその異常で家族性巣状糸球体硬化症が起こると報告された、スリット膜に存在する 6 回膜貫通型 Ca チャネルである。TRPC6 のチャネル活性と病態との関係については、これらの文献で報告された 6 家系の内、3 家系ではチャネル活性が増大していることや、後天性ネフローゼ症候群において TRPC6 の発現が亢進していることから、Ca シグナルの増大が病態と関わっていることが示唆されている。しかしながら前述の 6 家系の内、残りの 3 家系ではチャネル活性に変化を認めず、チャネル活性単独では病態を説明できない。一方で TRPC6 のチャネル活性はチロシンリン酸化によって制御されていることが知られている。

これらの知見に基づき、本研究では TRPC6 のチロシンリン酸化がスリット膜との結合や膜移行、Ca シグナルに変化を与え、病態発症に関わっている可能性について検証した。

B. 研究方法

(a) リン酸化 TRPC6 結合蛋白質の解析

リン酸化した TRPC6 ペプチドをビーズに固着化し、HEK293T 細胞 lysate と incubate し、結合蛋白質を SDS-PAGE、銀染色した。リン酸化したペプチドに特異的に結合する蛋白質について、ゲルから切り出し、トリブシン処理を行い、質量分析計で解析した。

(b) ビオチン化による細胞膜に発現する TRPC6 の定量化

培養細胞に、細胞表面を Sulfo-NHS-SS-Biotin (Pierce) / PBS で incubate し、10 mM グリシン含有 PBS で 3 回洗浄した後に、Lysis buffer で溶解した。遠心分離の後ビオチン化蛋白質を streptavidin-beads で回収し、ウエスタンプロットで解析した。

(c) 細胞内 Calcium 濃度 $[Ca^{2+}]$ の測定

カバーガラス上で育てた細胞に 4 mM Fura-2/AM を反応させ Ca^{2+} 測定を行った。得られたイメージは CCD カメラにて記録した。

C. 結果

(i) PLC- γ 1 は TRPC6 のリン酸化依存的な活性化に必要である

TRPC チャネルの活性化メカニズムの 1 つとして膜移行が考えられていること、チロシンリン酸化が TRPC6 のチャネル活性を増大させることから、TRPC6 のチロシンリン酸化が膜移行を促進させるか検討した。

細胞を EGF で刺激することにより、細胞膜上に発現する TRPC6 が刺激 1 分後から増加した。この膜移行は PP2(Src family tyrosine kinase(SFK)阻害薬)によって抑制されることから、SFK が介していると考えられた。変異体を用いた解析により TRPC6 の細胞内領域に存在する 23 個のチロシンのうち、TRPC6 Y284 のリン酸化が膜移行に必須であることが分かった(Figure 1)。

以上の結果を受け、リン酸化した TRPC6 Y284 に結合し膜移行を促進する

蛋白が存在する可能性を検証した。TRPC6 Y284 周囲のペプチド (リン酸化したものと非リン酸化のもの) を用意し、*in vitro binding assay* を行い、結合蛋白質の同定を試みた。その結果分子量 140,000 の蛋白がリン酸化 Y284 ペプチドに特異的に結合し、この蛋白を PLC- γ 1 と同定した (Figure 2)。変異体を用いた解析により Y31F 変異では結合が大幅に減弱し、Y31 と Y284 を共に変異させた場合は結合が消失することから、PLC- γ 1 は Y31 と Y284 の 2 つのアミノ酸部位で結合することが明らかになった。リン酸化特異的抗体を用いた実験から、これらの二つのチロシン残基がラット単離糸球体で一部リン酸化を受けていることも明らかになった。PLC- γ 1 をノックダウンすることにより TRPC6 の膜移行が抑制されることから、PLC- γ 1 のリン酸化 TRPC6 への結合がその膜移行に必要なことが示唆された。

(ii) TRPC6 のチャンネル抑制に働く Nephrin

TRPC6 はスリット膜の構成成分であり、他の構成蛋白との結合が TRPC6 の膜移行に影響を与える可能性を検討した。免疫沈降実験および pull down 実験によりスリット膜主要構成成分である Nephrin がリン酸化 TRPC6 と特異的に結合すること、この結合には TRPC6 の Y284 のリン酸化が関与することがわかった (Figure 3)。またこの結合に必要な Nephrin の細胞内領域のアミノ酸を同定した。

PLC- γ 1 と Nephrin が TRPC6 の同じチロシン残基 (Y284) と結合することから、

TRPC6 との結合においてそれぞれが拮抗する可能性を考え、Nephrin の TRPC6-PLC- γ 1 結合への影響を調べたところ、Nephrin を共発現した場合 TRPC6-PLC- γ 1 結合が消失し、TRPC6 の膜移行およびチャンネル活性は抑制された (Figure 4)。このことから Nephrin が TRPC6-PLC- γ 1 結合を阻害することで TRPC6 の膜移行を抑制すると考えられた。

(iii) TRPC6 チャンネル活性を抑制する Nephrin Peptide の開発

これらの結果を受け、TRPC6 との結合部位からなる Nephrin 細胞内領域のペプチドが Nephrin と同様に TRPC6 を抑制的に制御する可能性を検証した。

TRPC6 との結合部位からなる Nephrin ペプチドとそれに加えその前後の配列からなる複数のペプチド、および結合部位の逆配列のペプチドを用意し、これらのペプチドを HEK293T 細胞内に導入し、TRPC6 の膜移行への影響を解析した。その結果 2 種類のペプチドにおいて TRPC6 の膜移行が抑制された (Figure 5)。

ポリアルギニン は細胞膜透過ペプチドの 1 つとして知られており、この付加により目的の蛋白やペプチドを効率的に細胞内に導入することができる。そこで効率的に Nephrin ペプチドを培養 podocyte 細胞内に導入するために、ポリアルギニン (11R) を Nephrin ペプチドに付加したこのペプチドを培養糸球体上皮細胞と反応させたところ、ポリアルギニンを付加した Nephrin ペプチドがほぼ 100% の効率で細胞内に導入され、このペプチドは

TRPC6 のリン酸化依存的な膜移行を抑制し、そのチャネル活性を抑制した。

(iv) TRPC6 の FSGS 変異は Nephrin による抑制効果を免れる

FSGS で報告されているいくつかの TRPC6 変異(P112Q、R895C、E897K)ではチャネル活性が増大する一方で、活性の変わらない変異(N148S、S270T、K874X)も存在し、チャネル活性と病態との関係は不明な部分が多い。そこで podocyte 特有の TRPC6 制御機構が存在すると仮説を立てた。

FSGS 変異体(P112Q、N148S、S270T、K874X、R895C、E897K)と Nephrin との結合実験を行ったところ、K874X を除く5つの変異で Nephrin との結合が低下していた(P<0.001)。次に FSGS 変異 TRPC6 と PLC- γ 1 の結合に対する Nephrin の抑制効果を調べたところ、wild type と比べ Nephrin は変異 TRPC6-PLC- γ 1 結合を阻害しなかった。また Nephrin による TRPC6 の膜移行への影響を解析したところ、Nephrin は wild type TRPC6 のリン酸化依存的膜移行を抑制するのに対し、全ての FSGS 変異 TRPC6 の膜移行を抑制しなかった。

最後に Fyn 依存的 TRPC6 チャネル活性化に対する Nephrin の影響を TRPC6 FSGS 変異を用いて解析した。膜移行実験と合致して、Nephrin は全ての変異 TRPC6 の活性化を抑制できなかった(Figure 6)。

これらの検討から PLC- γ 1 と Nephrin による TRPC6 の制御機構が podocyte に存在し、TRPC6 の過剰な膜発現とチャネル活性化が FSGS 患者において生じてい

ることが示唆された(Figure 7)。

D. 考察

糸球体上皮細胞スリット膜の構成因子である Nephrin が 10 年ほど前に同定されて以来、次々にスリット膜の分子構造が明らかになり、さらに近年ではそのリン酸化等の修飾によるダイナミックな変化が蛋白尿の発症と関与していることがわかってきた。今回の研究によりスリット膜のリン酸化を介した Ca²⁺チャネルの動的な変動が蛋白尿の発症に関与する可能性が示唆された。この成果は現在そのほとんどが不明であるネフローゼ症候群の主な発症機序の解明につながると期待される。また TRPC6 Ca²⁺チャネルの新規抑制剤の開発は蛋白尿/ネフローゼ症候群の特異的な治療に直接結びつく可能性を有している。

E. 結論

蛋白尿のバリアーであるスリット膜構成成分 TRPC6 のリン酸化による膜移行、活性化メカニズムを見だし、その活性を抑制するペプチドの開発を行った。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およびその治療法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

発明: Ca²⁺ チャネル制御分子 (TRPC6) の膜移行を阻害することによってそのチ