

201024155A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

腎性尿崩症の実態把握と診断・治療指針
作成

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 神崎 晋

平成23(2011)年5月

目 次

I. 総括研究報告	
平成22年度総括研究報告	----- 1
神崎 晋	
II. 分担研究報告	
1. 本邦における腎性尿崩症の発生頻度、	----- 23
成因、合併症に関する疫学調査：	
平成22年度アンケート調査結果	
岡田晋一	
2. 本邦における腎性尿崩症の診断方法	----- 31
花木啓一	
3. 本邦腎性尿崩症患者における	----- 37
抗利尿ホルモンV2受容体遺伝子、	
アクアポリン2遺伝子異常変異解析	
難波栄二	
4. 腎性尿崩症一大家系における	----- 40
抗利尿ホルモンV2受容体遺伝子解析	
根東義明	
5. 腎性尿崩症の急性合併症の検討：	----- 46
水分摂取量低下に起因する高Na血症	
神崎 晋	
6. 母体へのアンギオテンシン受容体	----- 55
拮抗薬投与によりACEI/ARB fetopathyを	
発症した児の実態調査	
五十嵐 隆	
III. 参考資料	
1. 一次アンケート	----- 65
2. 二次アンケート	----- 66
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 73
V. 研究成果の刊行物・別刷	----- 79

I 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
腎性尿崩症の実態把握と診断・治療指針作成
総括研究報告書

腎性尿崩症の実態把握と診断・治療指針作成に関する研究

研究代表者	神崎 晋	鳥取大学医学部周産期・小児医学分野	教授
研究分担者	岡田晋一	鳥取大学医学部周産期・小児医学分野	講師
	花木啓一	鳥取大学医学部保健学科	教授
	難波栄二	鳥取大学生命機能研究支援センター	教授
	五十嵐隆	東京大学大学院医学系研究科	教授
	根東義明	日本大学医学部社会医学系医療管理学分野	教授

研究要旨

前年度にアンケート調査した学会に加えて、本年度は腎性尿崩症を診察していると思われる日本神経学会、日本小児泌尿器科学会、日本泌尿器科学会を対象にアンケート調査を行い、わが国の腎性尿崩症の頻度、治療法、遺伝子変異、合併症および予後について検討し、以下の結果を得た。

1. 追加アンケート調査で、14例の腎性尿崩症が確認され、リチウム製剤内服に起因するものが2例報告されていた。先天性でも成人期に診断された症例もみられた。治療薬ではサイアザイド系利尿薬の使用が多く、有効性も高かった。14例中7例に腎泌尿器系の合併症を認め、精神発達遅滞が3/14(21%)に見られた。

2. 腎性尿崩症10例で遺伝子検索を施行し、5例にV2R遺伝子の異常が見出された。水チャンネルであるAQP2遺伝子の異常は見出されなかった。

3. 腎性尿崩症を呈する一大家系において、第2膜貫通領域に存在する85番目のアミノ酸AspがAsnに変異するD85Nの遺伝子変異が同定された。加えて、臨床的に明らかな多飲・多尿を呈する女性患者の中に、遺伝学的にD85N/Wildのヘテロ接合体ではなく、D85Nホモ接合と考えられる変異を同定した。

4. アンケート調査の腎性尿崩症 169 例の検討で、本症の診断は、水制限試験とデスマプレシン負荷試験の併用によりなされている症例が多い。検査所見では、血漿浸透圧、血清 Na には先天性、二次性とで有意な差はみられなかったが、尿浸透圧と血漿 AVP 値は両者の間に有意の差がみられた。

5. 腎性尿崩症では、水分摂取が困難あるいは制限される場合、健常人に比べて極めて早期に脱水とそれに伴う高 Na 血症をきたす（高張性脱水）。高 Na 血症は、錯乱、神経筋の興奮、痙攣、また昏睡など重篤な中枢神経障害をきたすので、患者・家族および担当医は、本症の水分摂取量低下が極めて危険で、緊急に対処すべきことを熟知する必要がある。

6. 2004 年から 2010 年までの 7 年間に発生した ARB による ACEI/ARB fetopathy の症例数は合計で 28 例に及んでおり、毎年 4 例の発症頻度であった。さらに、カンデサルタンレキシチル（プロプレス®）により ACEI/ARB fetopathy を発症した 9 例中 3 例に腎性尿崩症が発症した。

A. 研究目的

腎性尿崩症は、抗利尿ホルモン V2 受容体 (V2R) あるいはそれ以降の異常により、抗利尿ホルモンの作用が発揮できず、多尿をきたす疾患である。先天性の腎性尿崩症は、新生児期の不明熱・痙攣（高 Na 血症）、就学後も持続する多尿あるいは夜尿、知的発達障害及び成長障害、多尿による水腎症・水尿管・膀胱尿管逆流および腎機能低下（腎不全）などを介して生涯にわたる QOL 低下を招く難病である。さらに、心因性多飲あるいは夜尿症と診断されている典型的な症状を伴わない軽症例も見出され、遺伝子診断を含めた慎重な診断が必要となっている。

本研究の目的は、わが国における腎性尿崩症の実態を把握し、治療指針を作成することである。しかし、現在ま

で、わが国の腎性尿崩症について、その頻度や合併症について包括的に検討した報告はない。私達は、前年度にアンケート調査した学会に加えて、本年度は腎性尿崩症を診察していると思われる日本神経学会、日本小児泌尿器科学会、日本泌尿器科学会を対象にアンケート調査を行い、わが国の腎性尿崩症の頻度、治療法、遺伝子変異、合併症および予後について検討した。

B. 研究方法

新たに日本神経学会、日本小児泌尿器科学会、日本泌尿器科学会会員を対象にアンケート調査した。アンケートは前年度と同じ内容と方法で、一次アンケートとして全会員に症例の有無を問うアンケート用紙（添付したアンケート用紙 1）を配布した。症例ありと回答した会員に詳細な質問事項を

掲載した二次アンケート用紙（添付したアンケート用紙2）を送付した回収された二次アンケート用紙をもとに、わが国の腎性尿崩症について、頻度、治療法、遺伝子変異および合併症について解析を行った（花木、岡田、神崎担当）。

アンギオテンシン変換酵素阻害剤あるいはアンギオテンシン受容体拮抗薬の母体による胎児病（腎性尿崩症を含む）は医薬品医療機器情報提供ホームページから、腎性尿崩症の合併症については医学中央雑誌から検索した（五十嵐、神崎担当）。

今回使用した一次および二次アンケート調査は、鳥取大学医学部倫理委員会の承認を得た上で施行した。また鳥取大学および東北大学で行ったV2R 遺伝子解析はそれぞれの大学の倫理委員会の承認を得て施行した（根東、難波担当）。

C. 研究結果

1. 発生頻度、成因、合併症に関する疫学調査：平成22年度アンケート調査（岡田担当）

日本神経学会会員、日本泌尿器学会指導施設および日本小児泌尿器科学会評議員を対象に二次アンケートで確認された腎性尿崩症は14例で、先天性が9例で、二次性が4例、不明が1例であった。二次性のうち、リチウム製剤内服に起因するものが2例報告された。腎性尿崩症14例の発症年齢は、1歳未満が最も多く5例であったが、先天性であっても成人期以降の

診断例も認められた。二次性は1例を除き成人期に診断されていた。

14例報告された腎性尿崩症の治療の内訳は、サイアザイド系利尿薬：9例、塩分制限：6例、デスマプレシン：6例、非ステロイド性消炎鎮痛薬（NSAIDs）：2例、プロスタグランディン合成阻害薬（インドメタシン）：3例にそれぞれの薬剤が使用されていた。無治療は3例であった。治療の有効性は、治療反応性有りの症例がそれぞれ、サイアザイド系利尿薬：6例（6/9=67%）、塩分制限：3例（3/6=50%）、デスマプレシン：1例（1/6=17%）、非ステロイド性消炎鎮痛薬：1例（1/2=50%）、プロスタグランディン合成阻害薬（インドメタシン）：2例（2/3=67%）であった。

合併症は、腎泌尿器系で水腎症6/14例（43%）で最も高く、水尿管3/14例（21%）、膀胱尿管逆流1/14例（7%）であった。それに伴う腎機能障害は1/14（7%）であった。腎泌尿器系以外の合併症としては、精神発達遅滞が3/14（21%）で、そのうち1例は重度遅滞であった。その他、てんかんの合併例が1例認められた。

2. 遺伝子変異の検討（根東、難波担当）

平成22年度に腎性尿崩症の遺伝子検索の依頼を受けた10例を解析した。同一家系の検体が2家系であった。発端者はすべて男児であり、同一家系例は、男児発端者、両親、姉であり、他の一家系は男児発端者と母で検索

を行った。

抗利尿ホルモン V2 受容体遺伝子 (AVPR2)の解析の結果、AVPR2 の全欠失、R202C、W200X、V88M の変異が見出された。AVPR2 の全欠失の症例の母の遺伝子解析では遺伝子変異は検出されなかった。また、W200X の症例では母に W200X 変異をヘテロ接合で認めたが、父、姉には遺伝子変異は認められなかった。AQP2 遺伝子変異を認めた症例はなかった(難波)。

バゾプレシン 2 受容体 (V2R) の異常による女性腎性尿崩症患者は、X 染色体の不活化で説明されてきた。今回、女性患者を含む腎性尿崩症一大家系を解析した。V2R 遺伝子の解析の結果、発端者とその祖母 (II-3) 及び発端者の従兄弟 (IV-4) とその祖母 (II-7) で、複数回諸外国で報告されている 85 番目のアミノ酸 D (GAC) → N (AAC) の点変異を認めた。母 (III-1) と母方叔母 (III-7) は D85N/Wild のヘテロ接合だった。この変異によって、新規制限酵素認識部位 XcmI が生じることを利用して遺伝子変異の再確認を行った。直接シーケンス法の結果と同じく、発端者 (IV-2) とその祖母 (II-3) 及び発端者の従兄弟 (IV-4) とその祖母 (II-7) では制限酵素 XcmI で完全に消化され、二本の (419bp と 120bp) バンドを示していた。従って、発端者の祖母 (II-3) と発端者の祖母 (II-7) は、この変異のホモ接合体であることが確認された。ヘテロ接合である母 (III-1) と母方叔母 (III-7) では、正常アレルは制限酵素 XcmI 認識部位を

持たないので、三本のバンド (539bp, 419bp と 120bp) を示した (根東)。

3. 本邦における腎性尿崩症の診断法 (花木担当)

本年度は平成 23 年 1 月 6 日までに回収された二次アンケートに記載された 122 例を対象に診断法について解析した。

最も多い診断法は、水制限試験とデスマプレシン負荷試験の併用で、50/122 例が選択していた。また、デスマプレシン負荷試験が行われていた症例は 122 例中 101 例であり、残りの 21 例はデスマプレシンの反応性について評価されていなかった。負荷試験を行わず、血漿抗利尿ホルモン (AVP)、血清 Na、尿浸透圧、血漿浸透圧などの検査所見のみで診断されていた症例は 169 例中 47 例であった。デスマプレシンにて尿浸透圧の上昇があり、部分型と回答あるいは疑われた症例は 6 例であった。また、診断時に頭部 MR を行われた例は 169 例中 84 例で、そのうち、T1 強調画像で下垂体後葉の高信号消失所見を認めたのは 24/84 例であった。

診断時の検査所見では、腎性尿崩症例全例で、尿浸透圧の低下、血漿浸透圧の高値、血清 Na の高値、血漿 AVP の著明高値を示した。先天性と二次性との血漿浸透圧、血清 Na に有意な差はみられなかったが、尿浸透圧は有意に先天性が低値で、血漿 AVP 値は有意に先天性が高値を示した。

4. 急性合併症：水分摂取量低下に起因する高 Na 血症（神崎担当）

症例 1

12 歳 4 ヶ月男児

新生児期に腎性尿崩症と診断され、クロルサイアザイドと KCl にて、次いでスピノラクトンを追加されて加療されていた。血清 Na 値は 140~143 mEq/L、K は 3.2~3.4 mEq/L 程度に維持され、尿量の減少を認めるも効果は不十分で、多尿が持続していた。来院当日朝から流行性嘔吐症に罹患、嘔吐が出現し、水分の経口摂取が困難となったため、同日午後を受診した。尿量の減少は認めず、多尿は持続していた。来院時、体重減少（発症前 36.8 kg → 34.9 kg）を認めたが、明かな脱水所見は認めなかった。しかし、血清電解質は Na 162 mEq/L、K 4.07 mEq/L、Cl 125.9 mEq/L で、高 Na、Cl 血症を示した。

症例 2

(<http://www.ops.dti.ne.jp/~boolin-k/>)

15 歳男児

事故で手首を複雑骨折した。直に全身麻酔で手術したが、その直後から意識障害、痙攣をきたした。脱水の補正が出来ないまま 9 時間後に自己呼吸が出来なくなり、数日後に死亡した。医師から病因として、1) 電解質のバランスがくずれたことにより、脳浮腫を脳へ血液が回らなくなった、2) 電解質のバランスがくずれたのは脱水状態により、Na・K 等の正常関係が著しく損なわれたためと説明されている。

症例 3（Owada M et al. Internal Medicine 41(2):119,2002）

47 歳男性

幼児期より認められている多飲と高血圧を主訴に受診した。遺伝子検索で、抗利尿ホルモン V2 受容体の G107 から C112 までの 6 アミノ酸が欠失していることが明かとなり、腎性尿崩症と診断された。24 時間連続血圧モニタリングを行ったところ、一般の本態性高血圧の患者に比較して、血圧の変動が大きく、時々著名な血圧の低下を示す時期が見られた。その繰り返す一過性の血圧低下は水分摂取量低下（脱水）の時期と一致した。すなわち、水分摂取量の低下が、循環血液量の減少、次いで血圧低下をきたしたと考えられたと考察している。

5. 母体へのアンギオテンシン受容体拮抗薬投与により ACEI/ARB fetopathy を発症した児の実態調査（五十嵐担当）

医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載されている「副作用が疑われる症例報告」から、2004 年から 2010 年までの ACEI/ARB fetopathy およびそれに起因すると腎性尿崩症と推定される患者数と妊娠中に服用した薬剤について調査した。

1) アンギオテンシン変換酵素阻害薬（ACEI）による ACEI/ARB fetopathy の症例

2004 年から 2010 年にかけて報告症例を見いだすことができなかった。

2) アンギオテンシン受容体拮抗薬

(ARB) による ACEI/ARB fetopathy の症例

2004 年から 2010 年にかけて ACEI/ARB fetopathy を発症した症例はバルサルタン (ディオバン[®]) 16 例、カンデサルタンレキシチル (プロプレス[®]) 9 例、オルメサルタンメドキシセル (オルメテック[®]) 1 例、ロサルタンカリウム・ヒドロクロロチアジド合剤 (プレミエント[®]) 2 例であった。

2004 年から 2010 年までの 7 年間に発生した ARB による ACEI/ARB fetopathy の症例数は合計で 28 例に及んでおり、毎年 4 例の発症頻度であった。さらに、カンデサルタンレキシチル (プロプレス[®]) により ACEI/ARB fetopathy を発症した 9 例中 3 例に腎性尿崩症が発症した。

D. 考察

1. 生頻度、成因、合併症に関する疫学調査：平成 22 年度アンケート調査

平成 23 年度に日本神経学会会員、日本泌尿器学会指導施設および日本小児泌尿器科学会評議員を対象に施行した第 2 次アンケートを中心に解析した。

報告された腎性尿崩症患者の内訳は、昨年度と同様に先天性が多く、1 歳未満での発症がほとんどであった。しかし、乳児期に発症しているにもかかわらず、診断は成人期以降の症例もあり、家族歴の聴取が必要と考えられた。二次性腎性尿崩症の原因はリチウム製剤によるものが半数であり、今後もしリチウム製剤を使用する医師など

に啓発が必要である。

腎性尿崩症の治療では、昨年度の検討と同様にサイアザイド系利尿薬が投与されている症例が多く、その反応性も 67% が有効であった。デスマプレシンが使用されていた症例は少なかったが、高容量での使用では有効との報告もあり、一度は投与すべきと考えられる。

腎性尿崩症の多尿を改善に著効を示す治療法が無い場合、長期間にわたる多尿の腎・尿路系への影響が危惧されていたが、今回の調査でも、半数の患者に腎・尿路系の合併症が認められた。また、腎機能障害を呈した症例が 1 例存在していた。多尿に対する治療法あるいは自己導尿など腎・尿路系の負担を軽減する方法の普及が急務と思われる。一方、腎泌尿器合併症の精査を行っていない症例もあり、腎性尿崩症への腎泌尿器合併症の頻度の高さを考えると、精査の必要性の啓発を行う必要がある。

先天性の腎性尿崩症では、新生児期に脱水さらに高 Na 血症を来し、痙攣が初発症状の事もしばしばある。また、頭蓋内石灰化をきたす症例もあり、中枢神経系の合併症が危惧されてきた。今回の調査でも、約 2 割 (3 例) に精神発達遅滞が認められ、そのうち 1 例は重度遅滞であった。疾患の本態から中枢神経病変を生じないはずの本症で、約 21% にも精神発達遅滞が報告されているのは、本症の初期、特に新生児期で適切な初期治療が行われていないことを意味する。本症の十分な認

知と治療指針の周知にむけて、さらなる啓発が必要であることが明らかになった。

2. 遺伝子変異の検討

膜7回貫通型受容体である V2R では、膜貫通部位に多く遺伝子異常が認められると報告されている。今回の検討では膜貫通部位の変異はミスセンス変異 V88M 1例のみであった。この変異は Bichet らにより報告されている変異であった (Am J Hum Genet 55:278,1994)。またこの変異はアンケート調査で多く報告された D85N 変異と近い部位の変異であるが機能異常の差についての詳細は不明である。

今回検索を行った例も含めわが国の V2R 遺伝子異常は、ミスセンス変異が多く、機能解析はほとんどなされていない。症例によっては抗利尿ホルモンが有効な症例もあり、有効例では V2R の機能がある程度保たれているものと思われる。今後、変異と機能障害の程度の関連性の検討が必要と思われる。

X 染色体連鎖劣性遺伝形式の疾患では、X 染色体不活化パターンは保因者女性の発症に深くかかわっている。通常、正常遺伝子発現を欠く男性患者が典型的な症状を示し、正常遺伝子発現量が半減している保因者女性が臨床的には無症状である。今回、解析を行った6名のうち IV-2 と IV-4 の男性患者と III-1 と III-7 の女性保因者は、前述の説明に合致する症例と考えられた。しかしながら、II-3 と II-7 の

女性は臨床的に多飲・多尿を認める患者であり、かつ遺伝子解析結果で男性患者と同じ遺伝子変異、即ちホモ接合体異常、を持っていた。発端者の母方曾祖父母がいとこ婚で、曾祖父は多飲多尿の症状を有していたことが判明している。残念ながら、曾祖父母は既に他界しており、今回の研究では血液尿検査や遺伝子解析を行うことができなかった。しかし、曾祖父母の5人の子供のうち4人で多飲・多尿の症状を認め、解析を行えた2人の女性患者で男性患者と同じ遺伝子変異が発見されたことを考え合わせると、曾祖父が D85N ヘミ接合で曾祖母が D85N/Wild ヘテロ接合だった可能性が高いと推察された。

3. 本邦における腎性尿崩症の診断法

今年度のアンケート調査結果は、昨年度と同様に、診断では腎性尿崩症の約80%が先天性であり、二次性の中ではリチウム投与後が多かった。炭酸リチウムはうつ病や躁うつ病に使用され、その添付文書に腎性尿崩症は有害事象として既に記載されている。その発生頻度は不明であったが、今回の調査から炭酸リチウムに起因する腎性尿崩症の頻度がまれでないことが明らかとなり、今後啓発が必要と考えられた。

腎性尿崩症の診断は、水制限試験とデスモプレシン負荷試験の併用によるものが最多であった。多飲、多尿をきたす疾患から腎性尿崩症を診断するためには水分制限試験の施行が必

要であり、また、中枢性尿崩症と腎性尿崩症とを鑑別するためには、抗利尿ホルモンの作用を検討するデスマプレシン負荷試験が必要である。上記のアンケート調査結果はそれを反映していると考えられるが、先天性腎性尿崩症は新生児期早期に発症することも多く、新生児期に水分制限試験を行うことは脱水症発症の危険を伴うため新生児期の診断方法については検討が必要である。また、負荷試験を行うことは患者にも負担があり、検査所見のみで診断されている症例があることはやむを得ないことである。先天性の腎性尿崩が疑われる症例においては倫理的配慮が必要であるが、負荷試験を行わずに遺伝子診断を考慮してもよいかもしれない。以上を踏まえての診断基準の作成は平成 23 年度の報告書で記載予定である。

診断時の検査所見では、抗利尿ホルモンの腎での作用低下から多尿、尿浸透圧の低下、高張性脱水そして血漿浸透圧の上昇という腎性尿崩症の発症機序を表していた。興味深いことに、尿浸透圧は先天性が低値であり、また血漿 AVP 値は逆に先天性が高値であった。これらは遺伝子異常により発症する先天性腎性尿崩症の方が、二次性より多尿などの症状が強いことを示すと考えられた。この結果から血清 Na と血漿 AVP の値と詳細な病歴聴取から先天性、二次性腎性尿崩症の鑑別が可能となるかもしれない。

4. 急性合併症：水分摂取量低下に起

因する高 Na 血症

腎性尿崩症には抗利尿ホルモン（デスマプレシン）投与の効果は得られず、その治療には従来からサイアザイド系利尿薬やインドメタシンの投与が推奨されている。しかし、これらの薬剤では十分な尿量減少が困難な症例が多く存在することはよく知られている。尿量の減少が十分得られないため、本疾患では多尿により、水腎症・水尿管をはじめとする尿路系合併症が高頻度に認められる。

年長児以降は、渴中枢を刺激することにより多尿として喪失した水分量を多飲で補い、循環血液量の減少と高 Na 血症を予防している。経口水分摂取が困難あるいは制限される場合、健常人に比べて極めて早期に脱水とそれに伴う高 Na 血症をきたす（高張性脱水）。高 Na 血症の主な徴候は、細胞内から高浸透圧環境である細胞外液へと水分が移行した結果、脳細胞収縮による中枢神経系機能不全に起因するといわれている。錯乱、神経筋の興奮、痙攣、または昏睡が起こることがあり、重度の高 Na 血症で死亡した患者には皮質下やクモ膜下の出血を伴う脳血管障害および静脈血栓症がしばしばみられる。

私達が経験した症例 1 では、朝から水分摂取が困難になり、午後には既に 5% 程度の脱水症と高 Na 血症の状態をきたしていた。また、Owada らが報告した症例 3 の様に、腎性尿崩症では、普通の生活をしている場合でも、水分摂取が遅れると循環血液量の減

少（脱水）とその結果としての血圧低下をきたす。このように、腎性尿崩症では短期間の水分摂取量の低下により、容易に高張性脱水をきたすことを、銘記すべきと思われる。

症例2は患者家族のホームページからの引用で詳細は不明であるが、全身麻酔下での手術のために、自立的な経口水分摂取が制限された結果、高Na血症を来し、不幸な転帰に至った症例と思われる。

腎性尿崩症においては、水分摂取量の低下が、容易に高張性脱水を引き起こし、重篤な中枢神経系障害・後遺症あるいは死の転帰をとることを、患者・家族および担当医が熟知する必要があると思われる。更に、本疾患の高張性脱水症に対する輸液療法を確立する必要がある。

5. 母体へのアンギオテンシン受容体拮抗薬投与により ACEI/ARB fetopathy を発症した児の実態調査

医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載されている「副作用が疑われる症例報告」で報告された ACEI/ARB fetopathy の症例の多くは新生児期までの記述であり、乳児期以降の患児の状態は記載されていない。従って、今回集計された ACEI/ARB fetopathy 28 症例のうちカンデサルタンレキシチル（ブロプレス®）による3例のみに腎性尿崩症が生じたのではなく、他の ARB にて発症した ACEI/ARB fetopathy 症例で乳児期まで生存し得た患者では腎性尿崩症を発

症している可能性が考えられる。

ACEI や ARB あるいは ARB と利尿薬の合剤は妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には禁忌であり、添付文書にも記載されている。しかしながら、現実には毎年医薬品医療機器総合機構に過去毎年4例の ACEI/ARB fetopathy 症例が報告されていた。そのうち、新生児期の急性腎不全を乗り切った症例には、乳児期以降に腎性尿崩症が残存する。ACEI/ARB fetopathy による腎性尿崩症は動物実験から、薬剤により腎乳頭の形成が不十分となり、その結果髄質の高浸透圧環境を形成する機構が構築されず、集合管における尿濃縮能が高度に障害されることが明らかになっている。すなわち、本症における腎性尿崩症は腎機能低下と共に永続的な障害である。さらに、本症に見られる腎性尿崩症は抗利尿ホルモンやヒドロクロロチアジドなどの薬物治療に対する反応性が悪いことが特徴である。

現在、わが国の婦人の妊娠年齢の高齢化が進行している。妊娠年齢の高齢化に伴い、妊娠の際に糖尿病や高血圧の治療を受けている女性が増加している。内科医と産婦人科医との連携不足により婦人が妊娠中に ACEI/ARB を服用することがないよう、連携を密にすると共に、ACEI/ARB の胎児毒性について国民への啓発活動が求められる。

E. 結論

1. 追加アンケート調査で、14例の腎

性尿崩症が確認され、リチウム製剤内服に起因するものが2例報告されていた。先天性でも成人期に診断された症例もみられた。治療薬ではサイアザイド系利尿薬の使用が多く、有効性も高かった。14例中7例に腎泌尿器系の合併症を認め、精神発達遅滞が3/14(21%)に見られた。

2. 腎性尿崩症 10例で遺伝子検索を施行し、5例にV2R遺伝子の異常が見出された。水チャンネルであるAQP2遺伝子の異常は見出されなかった。

3. 腎性尿崩症を呈する一大家系において、第2膜貫通領域に存在する85番目のアミノ酸AspがAsnに変異するD85Nの遺伝子変異が同定された。加えて、臨床的に明らかな多飲・多尿を呈する女性患者の中に、遺伝学的にD85N/Wildのヘテロ接合体ではなく、D85Nホモ接合と考えられる変異を同定した。

4. アンケート調査の腎性尿崩症169例の検討で、本症の診断は、水制限試験とデスマプレシン負荷試験の併用によりなされている症例が多い。検査所見では、血漿浸透圧、血清Naには先天性、二次性とで有意な差はみられなかったが、尿浸透圧と血漿AVP値は両者の間に有意の差がみられた。

5. 腎性尿崩症では、水分摂取が困難あるいは制限される場合、健常人に比べて極めて早期に脱水とそれに伴う

高Na血症をきたす(高張性脱水)。高Na血症は、錯乱、神経筋の興奮、痙攣、また昏睡など重篤な中枢神経障害をきたすので、患者・家族および担当医は、本症の水分摂取量低下が極めて危険で、緊急に対処すべきことを熟知する必要がある。

6. 2004年から2010年までの7年間に発生したARBによるACEI/ARB fetopathyの症例数は合計で28例に及んでおり、毎年4例の発症頻度であった。さらに、カンデサルタンレキシチル(プロプレス®)によりACEI/ARB fetopathyを発症した9例中3例に腎性尿崩症が発症した。

F. 健康危険情報

1. アンギオテンシン受容体阻害薬(ARB)によるACEI/ARB fetopathyの症例数は2004年から2010年までに28例に及んでおり、妊娠中にACEI/ARBを服用することがないように、ACEI/ARBの胎児毒性について国民への啓発活動が求められる。

2. 腎性尿崩症では水分摂取が困難な場合、健常人に比べて極めて早期に脱水とそれに伴う高Na血症をきたし(高張性脱水)、重篤な中枢神経障害を来し、死亡をきたすことがある。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 神崎 晋:第10章内分泌疾患 C. 甲状腺疾患、pp. 232-236、標準小児

- 科学 第7版、監修 森川昭廣、編集 内山 聖・原 寿郎・高橋孝雄、医学書院、東京、2010
- 2) 神崎 晋: 第11章内分泌疾患、H. 糖尿病代謝異常、pp. 259-264、標準小児科学 第7版、監修 森川昭廣、編集 内山 聖・原 寿郎・高橋孝雄、医学書院、東京、2010
- 3) 神崎 晋: 23. 小児疾患 先天性甲状腺機能低下症 (クレチン症)、pp. 1207-1208、今日の治療指針 TODAY'S THERAPY 2011、総編集 山口 徹、北原光夫、福井次矢、医学書院、東京、2011
- 4) 神崎 晋: 第1章 成長・発達 A 身体発育、pp. 2-5、小児臨床栄養学、編集 児玉浩子、玉井 浩、清水俊明、診断と治療社、東京、2011
- 5) Okuno K, Takashima K, Kanai K, Ohashi M, Hyuga R, Sugihara H, Kuwamoto S, Kato M, Sano H, Sairenji T, Kanzaki S, Hayashi K. Epstein-Barr Virus Can Infect Rabbits by the Intranasal or Peroral Route: An Animal Model for Natural Primary EBV Infection in Humans. *J Med Virol.* 82:977-986, 2010
- 6) Okada S, Saito M, Kinoshia Y, Satoh I, Kawaba Y, Hayashi A, Oite T, Sato K, Kanzaki S. Effects of cyclohexenonic long-chain fatty alcohol in type2 diabetic rat nephropathy. *Biomedical Research.* 31:219-230, 2010
- 7) Iitsuka T, Murakami J, Nagata I, Kanzaki S, Shiraki K. Epidemiological survey of Japanese children infected with hepatitis B and C viruses. *Hepatol Res.* 40:878-886, 2010
- 8) 神崎 晋, 宮原直樹, 西村 玲. フローチャートでみる私の処方 IV. 内分泌疾患の処方 思春期早発症・遅発症。小児科臨床、63:845-851, 2010
- 9) 田中敏章, 伊藤純子, 神崎晋, 島津章, 田中弘之, 寺本明, 永井敏郎, 長谷川奉延, 羽二生邦彦, 藤田敬之助, 堀川玲子, 向井徳男, 和田尚弘, 横谷進. 奇形症候群と低身長—Prader-Willi 症候群と Noonan 症候群を中心に—。日本成長学会雑誌、16:23-29, 2010
- 10) 遠藤有里, 櫻井由美, 木村真司, 石原千絵子, 鈴木康江, 南前恵子, 長石純一, 神崎晋, 花木啓一. 胎児期・新生児期の体重増加量と周産期指標の関連。小児保健研究、69:373-379, 2010
- 11) 橋田祐一郎, 上山潤一, 佐野仁志, 奥野啓介, 呉 彰, 辻 靖弘, 西川健一, 神崎 晋. 非血縁者間臍帯血移植で救命しえた治療抵抗性ランゲルハンス細胞組織球症の乳児例。日本小児血液学会雑誌、24:144-149, 2010
- 12) 花木啓一, 宮原直樹, 西村 玲, 鞆嶋有紀, 長石純一, 神崎 晋. 【最新成長障害の診かたと対応】奇形症候群と低身長 Prader-Willi 症候群と Noonan 症候群を中心に。小児内科、

- 42:587-591, 2010
- 13) Luan Z, Higaki K, Aguilar-Moncayo M, Li L, Ninomiya H, Nanba E, Ohno K, García-Moreno MI, Ortiz Mellet C, García Fernández JM, Suzuki Y. A Fluorescent sp2-iminosugar with pharmacological chaperone activity for gaucher disease: synthesis and intracellular distribution studies. *Chembiochem.* 11:2453-2464, 2010.
- 14) Li L, Higaki K, Ninomiya H, Luan Z, Iida M, Ogawa S, Suzuki Y, Ohno K, Nanba E. Chemical chaperone therapy: Luciferase assay for screening of β -galactosidase mutations. *Mol Genet Metab.* 101:364-369, 2010.
- 15) Morita T, Ashida A, Fujieda A, Hayashi A, Meda A, Ohta K, Shimizu M, Sekine T, Igarashi T, Tamai H, Wakiguchi H: Four cases of postrenal renal failure induced by renal stone associated with rotavirus infection. *Clin Nephrol* 73: 398-402, 2010
- 16) Mizuno Y, Tsuchida S, Kakiuchi S, Ishiguro A, Goishi K, Kamei Y, Kanamori Y, Yamazaki Y, Sekine T, Igarashi T: Case report: Prenatal intervention for severe anterior urethral valve. *Pediatr Inter* 52: e92-e95, 2010
- 17) Sekine T, Konno M, Sasaki S, Moritani S, Miura T, Wong WS, Nishio H, Nishiguchi T, Ohuchi MY, Tsuchiya S, Matsuyama T, Kanegane H, Ida K, Miura K, Harita Y, Hattori M, Horita S, Igarashi T, Saito H, Kunishima S: Patients with Epstein-Fechtner syndrome owing to MYH9 R702 mutations develop progressive proteinuric renal disease. *Kidney Int* 78: 207-214, 2010
- 18) 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, Heidelberg, 2009
- 19) 五十嵐隆 : ACEI/ARB fetopathy、腎と透析 68: 1043-1045, 2010
- 20) 五十嵐隆 : Hospital acquired hyponatremia、腎と透析 69:11-12, 2010
- 21) 五十嵐隆 : 腎疾患と電解質異常をきたす疾患の遺伝子学、最新医学 65:2069-2080, 2010
- 22) 五十嵐隆 : 尿細管機能評価法、腎臓 33:91-97, 2010
- 23) 五十嵐隆 : 小児腎疾患の臨床、診断と治療社、改訂第4版、東京、2010
- 24) 五十嵐隆 : Dent 病患者の初めての記載者、pp46-47、第53回日本腎臓病学会学術総会記念誌「腎臓学の歴史を気づいた人々」、槇野博史編著、日本腎臓学会、東京、2010
2. 学会発表
- 1) Kawashima Y : Apolipoprotein E

- deficiency abrogates insulin resistance in a mouse model of type 2 diabetes mellitus. In International Symposium on Pediatric Endocrinology Official ICE2010 Satellite Symposium, 2010年3月31日-4月1日、東京都
- 2) 長田郁夫, 村上 潤, 飯塚俊之, 神崎 晋。鳥取県における新生児聴覚スクリーニングの現状：行政との連携を含めた検討、第113回日本小児科学会学術集会、2010年4月23日-4月25日、岩手県。
 - 3) 呉 彰、佐野仁志、奥野啓介、上山潤一、西川健一、神崎 晋。同種骨髄移植後重症急性 GVHD に対し E t a nercept を使用した再発急性リンパ性白血病の1例、第113回日本小児科学会学術集会、2010年4月23日-4月25日、岩手県。
 - 4) 船田裕昭、宮原史子、松下博亮、西村 玲、中川ふみ、堂本友恒、美野陽一、長田郁夫、梶 俊策、神崎 晋。トリソミー18児の生命予後の推測に有用と考えられる因子の検討、第113回日本小児科学会学術集会、2010年4月23日-4月25日、岩手県。
 - 5) 鞆嶋有紀、宮原直樹、西村 玲、長石純一、花木啓一、福嶋俊明、檜垣克美、高橋伸一郎、神崎 晋。IGF-1受容体内在化低下によりSGA性低身長を呈したIGF-1受容体遺伝子異常症の1家系、第113回日本小児科学会学術集会、2010年4月23日-4月25日、岩手県。
 - 6) 村上 潤, 坂田晋史, 飯塚俊之, 長田郁夫, 神崎 晋。鳥取県におけるC型肝炎ウイルス陽性妊婦の経年的推移と母子感染危険因子の検討、第113回日本小児科学会学術集会、2010年4月23日-4月25日、岩手県。
 - 7) 倉信裕樹、佐野仁志、堂本友恒、中川ふみ、呉 彰、船田裕昭、上山潤一、長田郁夫、神崎 晋。早発黄疸をきたし、遺伝子解析を行ったピルビン酸キナーゼ異常症の1例、第113回日本小児科学会学術集会、2010年4月23日-4月25日、岩手県。
 - 8) 橋田祐一郎, 田本直弘, 佐野仁志, 奥野啓介, 呉 彰, 上山潤一, 神崎 晋, 畑田智子, 高野周一, 清水法男。小腸腸間膜から発生した巨大脂肪芽腫の1女児例、第113回日本小児科学会学術集会、2010年4月23日-4月25日、岩手県。
 - 9) 奥野啓介, 長石純一, 呉 彰, 上山潤一, 神崎 晋。高IgM症候群との鑑別を要した代理によるミュンヒハウゼン症候群疑いの1例、第113回日本小児科学会学術集会、2010年4月23日-4月25日、岩手県。
 - 10) 神崎 晋。SGA性低身長症のGH治療に関する国内の情報、nordiscience forum 2010、2010年6月5日、京都府。
 - 11) 松下博亮, 坂田晋史, 宮原史子, 美野陽一, 中川ふみ, 堂本友恒, 船田裕昭, 村上 潤, 長田郁夫, 神崎 晋, 梶 俊作。肝障害・難治性下痢を契機に発見されたミトコンドリア呼吸鎖異常症 (Complex I 欠損) の1例、第46回日本周産期・新生児医学会総会及び学術集会、2010年7

- 月 11 日-7 月 13 日、兵庫県。
- 12) 堂本友恒, 坂田晋史, 宮原史子, 松下博亮, 美野陽一, 中川ふみ, 船田裕昭, 長田郁夫, 神崎 晋。全身性リンパ異形成と診断した 1 例、第 46 回日本周産期・新生児医学会総会及び学術集会、2010 年 7 月 11 日-7 月 13 日、兵庫県。
- 13) Kawashima Y, Okada S, Botsubo T, Miyahara N, Nishimura R, Nagaiishi J, Hanaki K, Kanzaki S. Mutated IGF-I receptor (D1105E) extinguish autophosphorylation: A family of short stature born intrauterine growth retardation bearing a novel missense mutation of the IGF I receptor. The Endocrine Society's 92nd Annual Meeting, 2010 年 6 月 19 日-6 月 22 日、Sandiego、California.
- 14) 花田卓也、岡田晋一、河場康郎、神崎 晋。低出生体重が原因と考えられる慢性腎不全の双胎例、第 45 回日本小児腎臓病学会学術集会、2010 年 7 月 2 日-7 月 3 日、大阪府。
- 15) 船田 裕昭、坂田晋史、倉信裕樹、美野陽一、橋田祐一郎、辻 靖博、神崎 晋。母体への薬剤投与歴のない胎児動脈管早期収縮・閉鎖の 3 症例、第 46 回日本小児循環器学会総会・学術集会、2010 年 7 月 7 日-7 月 10 日、千葉県。
- 16) 村上 潤, 宮原直樹, 松下博亮, 船田裕昭, 飯塚俊之, 長田郁夫, 神崎 晋, 梶 俊策。難治性下痢・胆汁うっ滞を契機に発見されたミトコンドリア呼吸鎖異常症 (Complex I) の 1 例、第 27 回日本小児肝臓研究会、2010 年 7 月 24 日-7 月 25 日、千葉県。
- 17) 岡田晋一、長田郁夫, 花木啓一, 神崎 晋。低出生体重児の腎機能フォローの必要性を考える～低出生体重が腎機能低下の原因と考えられた症例より～、第 57 回日本小児保健学会、2010 年 9 月 16 日-9 月 18 日、新潟県。
- 18) 上山潤一, 呉 彰, 佐野仁志, 奥野啓介, 神崎 晋。c-kit 変異を伴う AML1/ETO 陽性の治療抵抗性 AML に対する Dasatinib の使用経験、第 72 回日本血液学会学術集会、2010 年 9 月 24 日-9 月 26 日、神奈川県。
- 19) Kawashima Y. Mutated IGF-I receptor (D1105E) extinguish autophosphorylation: A family of short stature born intrauterine growth retardation bearing a novel missense mutation of the IGF I receptor, The 5th International Congress of the GRS and IGF Society, 2010 年 10 月 3 日-10 月 7 日、New York.
- 20) 花木 啓一、小児肥満症治療の展望、第 31 回日本肥満学会、2010 年 10 月 1 日-10 月 2 日、群馬県。
- 20) 村上 潤, 飯塚俊之, 長田郁夫, 梶俊策。2 回の生体肝移植後に再々発した原発性硬化性胆管炎の 1 例、第 37 回日本小児栄養消化器肝臓学会、2010 年 10 月 9 日-10 月 10 日、香川県。
- 21) 鞆嶋有紀, 岡田晋一, 母坪智行, 木下朋絵, 藤本正伸, 宮原直樹, 西村玲, 長石純一, 花木啓一, 神崎 晋。

- IGF-I受容体自己リン酸化障害によりSGA性低身長を呈したIGF-I受容体遺伝子異常症の1家族、第44回日本小児内分泌学会学術集会、2010年10月7日-10月9日、大阪府。
- 22) 宮原直樹、河場康郎、藤本正伸、西村 玲、鞆嶋有紀、長石純一、花木啓一、神崎 晋。不適切な食物制限に起因すると思われるビタミンD欠乏症くる病の幼児例、第4回日本小児内分泌学会学術集会、2010年10月7日-10月9日、大阪府。
- 23) 西村 玲、藤本正伸、宮原直樹、船田裕昭、鞆嶋有紀、長石純一、花木啓一、神崎 晋。胆汁うっ帯を呈し、治療に難渋しているDonohue症候の1例、第44回日本小児内分泌学会学術集会、2010年10月7日-10月9日、大阪府。
- 24) 藤本正伸、宮原直樹、西村 玲、河場康郎、花田卓也、鞆嶋有紀、岡田晋一、長石純一、花木啓一、神崎晋。腎性尿崩症の実態把握・治療指針についてアンケート結果の報告、第44回日本小児内分泌学会学術集会、2010年10月7日-10月9日、大阪府。
- 25) 花田 卓也、岡田晋一、河場康郎、北本晃一、神崎 晋、林 篤、梶俊策、杉本守治、瀧 正史。扁桃摘出術を施行した小児期発症IgA腎症30例の検討、第27回中国四国小児腎臓病学会、2010年10月10日、広島県。
- 26) 今本 彩、村上 潤、橋田祐一郎、奥野啓介、倉信裕樹、長田郁夫、梶俊策、飯塚俊之、神崎 晋。生体肝移植後に合併、再発した原発性硬化性胆管炎の1例、第62回中国四国小児科学会第19回中国四国保健学会合同学会、2010年10月23日-10月24日、広島県。
- 27) 田本直弘、田村明子、星加忠孝。長引く喘鳴：診断に難渋したLPAslingの一例、第62回中国四国小児科学会第19回中国四国保健学会合同学会、2010年10月23日-10月24日、広島県。
- 28) 西村 玲、藤本正伸、宮原直樹、船田裕昭、鞆嶋有紀、長石純一、花木啓一、神崎 晋。IGF-Iにて加療したDonohue症候群の1例、第62回中国四国小児科学会第19回中国四国保健学会合同学会、2010年10月23日-10月24日、広島県。
- 29) 藤本正伸、今本 彩、橋田祐一郎、花田卓也、神崎 晋。右前腕熱傷後に急速な経過で多臓器不全・ショックを来したMRSAによるToxic shock syndrome(TSS)の1例、第62回中国四国小児科学会第19回中国四国保健学会合同学会、2010年10月23日-10月24日、広島県。
- 30) 倉信裕樹、坂田晋史、宮原直樹、橋田祐一郎、美野陽一、船田裕昭、上山潤一、神崎 晋、上松一永。周期的な発熱・紅斑を主訴としMEVF遺伝子変異を認めた地中海熱の非典型例、第62回中国四国小児科学会第19回中国四国保健学会合同学会、2010年10月23日-10月24日、広島

- 県。
- 31) 長田郁夫, 坂田晋史, 宮原史子, 松下博亮, 美野陽一, 堂本友恒, 中川ふみ, 三浦真澄, 船田裕昭, 神崎晋。地方における周産期(新生児)専門医研修取得状況及び問題点、第55回日本未熟児新生児学会・学術集会、2010年11月5日-11月7日、兵庫県。
- 32) 宮原史子, 後藤 保, 坂田晋史, 松下博亮, 美野陽一, 堂本友恒, 三浦真澄, 船田裕昭, 長田郁夫, 神崎 晋。当院で経験した母児間輸血症候群の3例、第55回日本未熟児新生児学会・学術集会、2010年11月5日-11月7日、兵庫県。
- 33) 美野陽一, 坂田晋史, 宮原直樹, 松下博亮, 堂本友恒, 船田裕昭, 長田郁夫, 神崎 晋。生後2週目に重症黄疸を呈し、eosin-5'-maleimideを用いた赤血球膜band3定量法にて診断しえた遺伝性球状赤血球症の早産児例、第55回日本未熟児新生児学会・学術集会2010年11月5日-11月7日、兵庫県。
- 34) 堂本友恒, 宮原史子, 松下博亮, 美野陽一, 船田裕昭, 長田郁夫, 神崎晋。アルドステロン高値を呈した晚期循環不全の2例、第55回日本未熟児新生児学会・学術集会2010年11月5日-11月7日、兵庫県。
- 35) 神崎 晋。副甲状腺の基礎と臨床、第7回東海小児内分泌セミナー、2010年11月20日、愛知県。
- 36) 伊藤善也、神崎晋。成長ホルモン分泌不全性低身長症とターナー症候群に対する成長ホルモン療法の短期的・長期的治療効果：小慢事業登録データを用いた解析、第21回日本成長学会学術集会、2010年11月13日、東京都。
- 37) 西村直子、遠藤有里、南前恵子、木村真司、高梨都、堀川玲子、田中敏章、有阪治、神崎晋、花木啓一。低身長児が自分の身長に抱くイメージと心理社会的適応の関連—対面式イメージ身長法と従来法の比較、第21回日本成長学会学術集会、2010年11月13日、東京都。
- 38) 佐野 仁志、奥野啓介、呉 彰、上山潤一、神崎 晋。NECO-95-J治療を行った骨肉腫10例の検討、第52回日本小児血液学会総会ならびに第26回日本小児がん学会学術集会、2010年12月17日-12月19日、大阪府。
- 39) 呉 彰、佐野仁志、奥野啓介、上山純一、神崎 晋。骨髄移植後に著明な低ナトリウム血症を来し、Renal Salt-Wasting Syndromeと考えられた1例、第52回日本小児血液学会総会ならびに第26回日本小児がん学会学術集会、2010年12月17日-12月19日、大阪府。
- 40) 神崎 晋。副甲状腺の基礎と臨床、第7回東海小児内分泌セミナー、2010年11月20日、愛知県。
- 41) 五十嵐隆：小児の輸液療法：新たな視点からの見直し、第10回和歌山小児腎臓病研究会、2010年2月4日、和歌山県
- 42) 五十嵐隆：小児の輸液療法：新た

- な視点からの見直し、神戸小児腎臓病研究会、2010年2月20日、兵庫県
- 43) 五十嵐隆：小児の輸液療法：新たな視点からの見直し、台東小児科医学会、2010年2月23日、東京都
- 44) 五十嵐隆：検尿のすすめ：子どもの尿からわかること、岡山小児科医学会、2010年9月26日、岡山県
- 45) 五十嵐隆：小児の輸液療法：新たな視点からの見直し、札幌市小児科医学会、2010年11月20日、北海道
- 46) Yutaka Harita, Shoichiro Kanda, Takashi Sekine, Takafumi Inoue, Seisuke Hattori, Takashi Igarashi: Phosphorylation-mediated signaling in glomerular podocyte and its implication in the pathogenesis of proteinuria. Pediatric Academic Societies Annual Meeting, 2010年5月2日、バンクーバー(カナダ)
- 47) 張田豊、松長敦子、神田祥一郎、鶴見晴子、関根孝司、五十嵐隆、服部成介、栗原秀剛：新規スリット膜構成分子 SIRP-alpha は Nephtrin と結合し、そのリン酸化を負に制御する、日本腎臓学会、2010年6月17日、兵庫県
- 48) Yutaka Harita, Matsunaga Atsuko, Haruko Tsurumi, Shoichiro Kanda, Takashi Sekine, Takashi Igarashi, Hidetake Kurihara: Role of a novel slit diaphragm component, SIRPa, as a Nephtrin-interacting protein. International Pediatric Nephrology Association, 2010年9月1日、ニューヨーク(米国)
- 49) Shoichiro Kanda, Yutaka Harita, Takashi Sekine, Yoshio Shibagaki, Takashi Igarashi, Takafumi Inoue, Seisuke Hattori: Phosphorylation-dependent membrane insertion and activation of TRPC6 is regulated by a balance between Nephtrin and PLC- γ 1. 6th Asian Society for Pediatric Research, 2010年4月17日、台北(台湾)
- 50) Shoichiro Kanda, Yutaka Harita, Takashi Sekine, Yoshio Shibagaki, Takashi Igarashi, Takafumi Inoue, Seisuke Hattori: The regulatory mechanism of TRPC6 activation by FSGS-causing mutations, Korea-Japan The 8th Pediatric Nephrology Seminar 2010, 2010年5月28日、慶州(中国)
- 51) Shoichiro Kanda, Yutaka Harita, Takashi Sekine, Yoshio Shibagaki, Takashi Igarashi, Takafumi Inoue, Seisuke Hattori: The role of the tyrosine phosphorylation of TRPC6 in proteinuric kidney diseases, The 15th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, 2010年9月1日、ニューヨーク(米国)
- 52) 神田祥一郎、張田豊、関根孝司、柴垣芳夫、五十嵐隆、服部成介：ネフローゼ症候群発症における TRPC6 活性化メカニズムの解析、第53回日本腎臓学会学術総会、2010年6月16日、兵庫県
- 53) 神田祥一郎、張田豊、関根孝司、柴垣芳夫、五十嵐隆、服部成介：ネ