

201114030A

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23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 吉川 徳茂

平成 24 (2012) 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23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 吉川 徳茂

平成 24 (2012) 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

2012/2/9

			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	東京都立小児総合医療センター	副院長	mhond@fol.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@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	uetake@obihirokousei-hp.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_jkyoku@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	sp895xt9@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@cehpnnet.com

研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	栗津 緑	慶応大学小児科	講師	awazu@z3.keio.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@ohstuka-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	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	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	yukakoekoehasa@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@fussahsp.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	久保田 亘	横浜市立市民病院	医員	watakubo57@hotmail.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@knh.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@abox4.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.odn.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@minamikyousai.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	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	木村 祐次郎	兵庫県立塚口病院小児科		sakana-k@nifty.com
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	hikochu18@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	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	院長	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	narakukuda@mopera.net
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	院長	mimurochp@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	院長	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	院長	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	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	国保橋本市民病院小児科	院長	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	院長	jurimh@iris.eonet.ne.jp
研究協力者	中西グループ	研究責任医師	芳山 恵	国保日高総合病院小児科	院長	qmyyf306@ybb.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	院長	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@yahoo.co.jp
研究協力者	中西グループ	研究責任医師	杉本 卓也	新宮市立医療センター小児科	部長	tsugimoto_wakayam@hotmail.co.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	芥川 宏	岸和田市民病院	部長	hakutagawa@mbm.nifty.com

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		toshinori-minato@toyookahp-kumiai.or.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.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	jiwamotoh1@aih-net.com
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	井藤 奈央子	九州大学病院小児科	助教	naokoito@pediatr.med.kyushu-u.ac.jp
研究協力者	郭グループ	研究責任医師	堤 康	国立病院機構福岡東医療センター小児科	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	江島 多奉	北九州市立医療センター小児科	副部長	kazuneus@yahoo.co.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@mfv.biglobe.ne.jp
研究協力者		研究責任医師	白川 利彦	長崎大学病院小児科	助教	notshira@nifty.com
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-sms@umin.ac.jp
研究協力者	大塚グループ	研究責任医師	辻 功介	唐津赤十字病院小児科	部長	tsuji4649@mwe.biglobe.ne.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病院	准教授	kawatetu@coral.ocn.ne.jp
研究協力者			戸川 寛子	公立那賀病院小児科	助教	hirokohayash@nifty.com
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			下村 直子	NPO日本臨床研究支援ユニット		jskdc_admin@crsu.org
JSKDC04、05試験の統計責任者			斉藤 真梨	横浜市立大学附属市民総合医療センター 横浜市立大学 臨床統計学・疫学		mari@yokohama-cu.ac.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 直将	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. 小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群 (SRNS) に対して行った
多施設共同試験後の長期成績-----13
本田雅敬
3. 頻回再発型小児ネフローゼ症候群を対象としたシクロスポリン投与2時間後
血中濃度値による投与量調節法の多施設共同非盲検ランダム化比較試験
(JSKDC03)---15
飯島一誠
4. 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
とした標準治療(再発時プレドニゾロン治療)と標準治療+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 (JSKDC05)-----28
中西浩一
5. 小児ネフローゼ症候群に対するシクロスポリン使用の前向き臨床試験の2年間の
フォローアップ研究：シクロスポリン依存性とネフローゼ症候群再発のリスク---34
石倉健司
6. 当センターにおけるステロイド抵抗性ネフローゼ症候群45例の長期予後の検討---40
伊藤秀一
7. プロトコル検討-----45
佐古まゆみ
8. 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-----50
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

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。

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。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プンランダム化比較試験」を開始した。

平成23年度（2年目）：タクロリムス試験では、試験開始12ヶ月目までに、34参加施設で倫理委員会の承認を得、15症例が登録された。ミゾリビン試験では、試験開始11ヶ月目までに、33施設で倫理委員会の承認を得、8症例が登録された。

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、免疫抑制薬ミゾリビ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、コクランレビューは「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霑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3月~2015年2月(4年間)

(3) 試験実施予定期間: 2011年3月~2017年2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。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プン

ンランダム化比較試験」を開始した。

平成23年度（2年目）：タクロリムス試験では、試験開始12ヶ月目までに、34参加施設で倫理委員会の承認を得、15症例が登録された。ミゾリピン試験では、試験開始11ヶ月目までに、33施設で倫理委員会の承認を得、8症例が登録された。

H17-23年に実施した「頻回再発型ネフローゼ症候群のシクロスポリン試験（H15-小児-002）」では、登録開始から1年間で全参加施設が倫理委員会の承認を得、登録患者数は1年目必要症例数の17%、2年目23%、3年目43%、4年目17%（予定より早く終了）であった。

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. Shima Y, Nozu K, Nozu Y, Togawa H, Kaito H, Matsuo M, Iijima K, Nakanishi K, Yoshikawa N. Recurrent EIARF and PRES with Severe Renal Hypouricemia by Compound Heterozygous *SLC2A9* Mutation Pediatrics, 2011, 127:e1621-1625
2. Shima Y, Nakanishi K, Hama T, Mukaiyama H, Togawa H, Hashimura Y, Kaito H, Sako M, Iijima K, Yoshikawa N. Validity of the Oxford classification of IgA nephropathy in children. *Pediatr Nephrol*, in press
3. Hama T, Nakanishi K, Shima Y, Mukaiyama H, Togawa H, Tanaka R, Hamahira K, Kaito H, Iijima K, Yoshikawa N. Renal biopsy criterion in children with asymptomatic constant isolated proteinuria. *Nephrol Dial Transplant*, in press
4. 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*, 2011, 300:F511-520
5. 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*, 2011, 26:99-104
6. 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*, 2011, 26:563-569
7. Kamei K, Nakanishi K, Ito S, Saito M, Sako M, Ishikura K, Hataya H, Honda M, Iijima K, Yoshikawa N, for the Japanese pediatric IgA nephropathy treatment study group. Long-term results of a randomized controlled trial in childhood IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6:1301-1307
8. Sugiyama H, Yokoyama H, Sato H, Saito T, Kohda Y, Nishi S, Tsuruya K, Kiyomoto H, Iida H, Sasaki T, Higuchi M, Hattori M, Oka K, Kagami S, Nagata M, Kawamura T, Honda M, Fukasawa Y, Fukatsu A, Morozumi K, Yoshikawa N, Yuzawa Y, Matsuo S, Kiyohara Y, Joh K, Taguchi T, Makino H, committee for standardization of renal

pathological diagnosis and working group for renal biopsy database, Japanese society of nephrology, Tokyo, Japan. Japan renal biopsy registry: the first nationwide, web-based, and prospective registry system of renal biopsies in Japan. Clin Exp Nephrol, 2011, 15:493-503

和文論文

1. 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, 2011, pp459-464, 中外医学社, 東京
2. 吉川徳茂: 腎・泌尿器・生殖器疾患, 小児科学 改訂第 10 版 編集 五十嵐隆, 2011, pp779-812, 文光堂, 東京
3. 吉川徳茂: IgA 腎症の治療, 小児の薬物療法. "IgA 腎症診療マニュアル改訂第 3 版" 富野康日己編, 2011, pp202-216, 南江堂, 東京
4. 吉川徳茂: 免疫抑制薬の治療効果に関するエビデンスから, よい適応と考えられる症例を教えてください, IgA 腎症診療ガイド Q&A 監修 松尾清一, 編集 富野康日己, 川村哲也, 2011, pp109-111, 診断と治療社, 東京
5. 吉川徳茂: 小児の尿の異常(血尿・蛋白尿), 症状からアプローチするプライマリケア 監修 跡見裕, 磯部光章, 井廻道夫, 北川泰久, 北原光夫, 弓倉整, 編集 日本医師会学術企画委員会, 日本医師会雑誌, 2011, 140 特別号(2):356-359

2. 学会発表 国際学会

1. Yoshikawa N. IgA nephropathy. The 1st oriental congress of pediatrics, Shanghai, China, 2011.
2. Yoshikawa N. Treatment of IgA nephropathy in children. The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology, Fukuoka, Japan, 2011.
3. Kamei K, Nakanishi K, Ito S, Saito M, Sako M, Ishikura K, Hataya H, Honda M, Iijima K, Yoshikawa N. Long-term

effect of combination therapy in severe childhood IgA nephropathy: randomized, controlled trial. The 1st Global Congress for Consensus in Pediatrics & Child Health, Paris, France, 2011.

4. Shima Y, Nozu K, Togawa H, Kaito H, Iijima K, Matsuo M, Nakanishi K, Yoshikawa N.
5. Recurrent exercise-induced acute renal failure and PRES with severe renal hypouricemia by compound-heterozygous *SLC2A9* mutation. The 7th Congress of Asian Society for Pediatric Research, Denver, USA, 2011.
6. Mukaiyama H, Nakanishi K, Togawa H, Hama T, Shima Y, Iijima K, Yoshikawa N. *NPHS1* gene analysis in Japanese patients with congenital nephrotic syndrome. The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology, Fukuoka, Japan, 2011.
7. Kamei K, Nakanishi K, Ito S, Saito M, Sako M, Ishikura K, Hataya H, Honda M, Iijima K, Yoshikawa N. Effectiveness of combination therapy in severe childhood IgA nephropathy: long-term results of a randomized, controlled trial. The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology, Fukuoka, Japan, 2011.
8. Hama T, Nakanishi K, Mukaiyama H, Togawa H, Shima Y, Tanaka R, Hamahira K, Kaito H, Iijima K, Yoshikawa N. Renal biopsy criteria in children with asymptomatic constant isolated proteinuria. The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology, Fukuoka, Japan, 2011.
9. Shima Y, Nakanishi K, Mukaiyama H, Hama T, Togawa H, Kaito H, Hashimura Y, Iijima K, Yoshikawa N. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in children. The 11th Asian Congress of Pediatric

- Nephrology, Fukuoka, Japan, 2011.
10. Yoshizawa C, Ikeuchi Y, Kakegawa S, Kobayashi Y, Watanabe T, Tashiro M, Nakanishi K, Yoshikawa N, Gotoh Y. A case of congenital nephrotic syndrome carrying novel mutation of NPHS1 gene. The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology, Fukuoka, Japan, 2011.
 11. Ishimori S, Otsubo H, Hashimoto F, Hashimura Y, Kaito H, Morisada N, Yoshikawa N, Iijima K, Matsuo M. Clinical characteristics of silent lupus nephritis in children: a single center experience. The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology, Fukuoka, Japan, 2011.
 12. Iijima K, Sako Nakamura M, Saito M, Ohashi Y, Yoshikawa N. Cyclosporine C monitoring for frequent-relapsing nephrotic syndrome in children: A multicenter randomized controlled trial. 44th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Philadelphia, USA, 2011.
 13. Mukaiyama H, Nakanishi K, Hama T, Togawa H, Shima Y, Miyajima M, Takahashi H, Nagao S, Iijima K, Yoshikawa N. Acceleration of smad3 phosphorylation at linker regions via c-Jun NH2-terminal kinase (JNK) in cyst-lining epithelial cells in cpk mouse, a model of ARPKD. 44th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Philadelphia, USA, 2011.

国内学会

1. 吉川徳茂: シンポジウム「Late breaking clinical trial」 JSKDC: 小児ネフローゼ症候群臨床試験、第54回日本腎臓学会学術集会, 横浜, 2011
2. 吉川徳茂: 講演「腎臓病研究と私」, 第46回日本小児腎臓病学会学術集会, 福岡, 2011

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の初期治療を確立するため、ネフローゼ症候群の発症機序についての分子レベルでの解析を試みた。最近私共は膜蛋白質 SIRP α が糸球体濾過におけるサイズバリアーである糸球体上皮細胞間接着装置（スリット膜）に存在することを明らかにした。そこでSIRP α のスリット膜複合体形成および、ネフローゼ症候群発症における関与を明らかにするため、この分子の発現を発達腎及び先天性ネフローゼ症候群(CNS)などの小児腎疾患において解析した。その結果、SIRP α がスリット膜を構成する主要因子のNephrinと複合体を形成し、CNSにおけるスリット膜複合体形成不全に関与することが示唆された。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はさまざまなアダプタータンパク質と結合し、複合体を形成することで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。

SIRP α は骨髄細胞や神経細胞で発現が報告されている一回膜貫通蛋白であり、細胞外ドメインはさまざまなリガンドと結合することが知られている。細胞内領域には ITIM モチーフとして種間で保存されたチロシン残基を有し、そのリン酸化により細胞内にシグナルを伝達することが知られている。私たちは SIRP α が腎臓では糸球体上皮細胞に高発現し、スリット膜に局在することを既に報告している(Kurihara H, Harita Y, et al. Am J Physiology, 2010)。しかし現在のところ SIRP α のスリット膜複合体形成における役割や、そのネフローゼ症候群発症におけるスリット膜異常との関わりについては不明である。

本研究では SIRP α の発達腎における発現および先天性ネフローゼ症候群 (Congenital Nephrotic Syndrome: CNS) を含む小児疾患での発現を解析し、その役割を検討した。また生化学的に SIRP α が他のスリット膜構成因子と複合体を形成するかを検討した。

B. 研究方法

(a) SIRP α の発達腎における発現解析

新生児ラット腎において抗SIRP α 抗体

を用いた免疫組織染色によりその発現を解析した。

(b)小児腎疾患における SIRP α の発現解析

東京女子医科大学付属病院に入院し、病勢判断のために採取された腎生検組織を用い、SIRP α を含むスリット膜関連分子 (Nephrin, Podocin, Neph1, SIRP α , ZO-1)および遺伝性蛋白尿症候群発症関連分子 (MYH9, WT1, GLEPP1 や podocalyxin)の発現を解析した。疾患としては IgA 腎症、Alport 症候群および NPHS1 変異の明らかになっている CNS 二症例を対象とした。なお、すべての症例において保護者の同意を得て行った。

(c) SIRP α と複合体を形成する分子の同定

HEK293 細胞を用い、SIRP α および既知のスリット膜分子 (Nephrin, Podocin, TRPC6, Neph1)を発現させ、免疫沈降により結合実験を行った。

C. 結果

(i)SIRP α は発達早期より糸球体上皮細胞に発現する

ラット発達腎における解析では、SIRP α が S-shaped body stage において糸球体上皮細胞原基の細胞表面全体に発現し始め、その後スリット膜部位に局在を変化させた。この発現パターンは Nephrin が発達時に糸球体上皮細胞原基の基底膜側から発現するのとは対照的であった。(Figure1)

(ii)SIRP α は先天性ネフローゼ症候群において発現が消失する

ヒト腫瘍隣接部位の健常腎、IgA 腎症、Alport 症候群小児例、及び先天性ネフローゼ症候群患者における SIRP α の発現を解析した。ヒト腫瘍隣接部位の健常腎、IgA 腎症、Alport 症候群においては SIRP α の発現は足突起のパターンを示し Neph1 と共局在した。また Neph1, ZO-1, MYH9, WT1, GLEPP1 や podocalyxin の発現に関してもコントロールに比べ変化は見られなかった。一方で CNS 2 症例では Podocin は ZO-1 と共局在し両者の発現は比較的保たれていたが、Neph1 の染色性は確認できず、SIRP α は著明に低下し、Neph1 も対照群と比し減少していた。その他の上皮細胞分子の発現は保たれていた(Figure2)。このことから、SIRP α と Neph1 の発現は Neph1 の発現に依存することが明らかになり、CNS 発症においてスリット膜複合体形成不全が存在することが明らかになった。

(iii)SIRP α は Neph1 と複合体を形成する

これらの結果を受け、SIRP α がスリット膜構成分子と複合体を形成する可能性について検討した。HEK293 細胞に SIRP α および他のスリット膜分子を発現させ、免疫沈降により結合を解析した。その結果、SIRP α は podocin, TRPC6, Neph1 とは結合が認められなかったが、Neph1 と細胞内で結合することが明らかになった(Figure3)。

D. 考察

糸球体上皮細胞スリット膜の構成因子

である Neph1 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 SIRP α が新たなスリット膜構成因子であり、Neph1 と複合体を形成し、その発現と密接な関わりを持つことが示された。また SIRP α が腎の発達やネフローゼ発症に関与している可能性が示唆された。この成果はネフローゼ発症におけるスリット膜の形成不全のメカニズムの解明につながると期待される。

E. 結論

SIRP α は Neph1 と複合体を形成し、その発現の変化がネフローゼ症候群の発症と関与することが示唆された。

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

1. 論文発表

英文

- 1) Oki K, Takita J, Hiwatari M, Nishimura R, Sanada M, Okubo J, Adachi M, Sotomatsu M, Kikuchi A, Igarashi T, Hayashi Y, Ogawa S: IDH1 and IDH2 mutations are rare in pediatric myeloid malignancies. *Leukemia* 25: 1-3, 2011
- 2) Ikeda H, Shiojima I, Oka T, Yoshida M, Maemura K, Walsh K, Igarashi T, Komuro I:

- Increased Akt-mTOR signaling in lung epithelium is associated with respiratory distress syndrome in mice. *Mol Cell Biol* 31: 1054-1065, 2011
- 3) Mizuno Y, Takahashi K, Igarashi T, Saito M, Mizuguchi M: Congenital infection-like syndrome with intracranial calcification. *Brain & Develop* 33: 530-533, 2011
- 4) Takita J, Chen Y, Sanada M, Adachi M, Ohki K, Nishimura R, Hanada R, Igarashi T, Hayashi Y, Ogawa S: Aberrations of *NEGR1* on 1p31 and *MYEOV* on 11q13 in neuroblastoma. *Cancer Science* 102: 1645-1650, 2011
- 5) Miura K, Sekine T, Nishimura R, Kanamori Y, Yanagisawa A, Sakai K, Nagata M, Igarashi T: Morphological and functional analyses of two infants with obstructive renal dysplasia. *Clin Exp Nephrol* 15: 602-606, 2011
- 5) Kanda S, Harita Y, Shibagaki Y, Sekine T, Igarashi T, Inoue T, Hattori S. Tyrosine phosphorylation-dependent activation of TRPC6 regulated by PLC- γ 1 and nephrin: effect of mutations associated with focal segmental glomerulosclerosis. *Mol Biol Cell*. 22:1824-35, 2011
- 6) Hirata Y, Soekia T, Yamadaa H, Shiotac A, Shimabukuroc M, Sakaid Y, Nakayamae M, Matsumotoe K, Igarashi T, Sataa M: A synthetic prostacyclin agonist, ONO-1301, ameliorates ventricular remodeling after acute myocardial infarction via upregulation of HGF in rat. *Biomedicine & Aging Pathology* 1: 90-96, 2011
- 7) Nakamura Y, Awa S, Kato H, Ito YM, Kamiya A, Igarashi T: Model combining hydrodynamics and fractal theory for analysis of in vivo peripheral pulmonary and systemic resistance of shunt cardiac defects. *J Theoret Biology* 287: 64-73, 2011
- 8) Hattori S, Kanda S, Harita Y: Tyrosine kinase signaling in kidney glomerular podocytes. *J Signal Transduct*. 2011:31785, 2011
- 和文
- 1) 大澤源吾、五十嵐隆、伊藤貞、川口良人、菱田明、酒井紀：腎臓の研究、腎臓 33:237-252, 2011
- 2) 五十嵐隆:Dent 病、日腎会誌 53: 146-149, 2011
- 3) 五十嵐隆:慢性腎疾患をもつ子どもと学校教育、教育と医学 59: 100-108, 2011
- 4) 五十嵐隆:成人にまで持ち越す慢性疾患をもつ子どものためにどのような医療体制を整備するのか? 保健の科学 53: 508-511, 2011
- 5) 五十嵐隆: Children with special health care needs の成人への移行、日本医師会雑誌 140:1489, 2011
- 6) 神田祥一郎、張田豊: Ca²⁺シグナル異常による Podocyte 傷害メカニズムー新たな蛋白尿治療の開発に向けてー. 日本小児腎臓病学会雑誌 24: 13-23, 2011
- 7) 張田豊: Fanconi症候群. 新領域別症候群シリーズ 腎臓症候群 785-789, 2011
- 8) 張田豊: Luder-Sheldon症候群. 新領域別症候群シリーズ 腎臓症候群 798-799, 2011
- 9) 張田豊: ネフローゼ症候群と糸球体上皮細胞(ポドサイト). 総合臨床60: 781-782, 2011
2. 学会発表