

表 7 2011-2013 年調査に 3 年連続回答した診療科の RPGN 新規受療患者数と年間腎生検施行数の年次推移

地域区分	診療科数	2010年度(2011年調査)		2011年度(2012年調査)		2012年度(2013年調査)	
		RPGN新規受療患者数	年間腎生検施行数	RPGN新規受療患者数	年間腎生検施行数	RPGN新規受療患者数	年間腎生検施行数
①北海道	3	15	158	11	132	24	133
②東北	6	49	725	65	621	93	660
③北関東	4	26	147	40	131	50	162
④南関東	18	76	987	79	902	90	904
⑤東海・甲信越	10	26	331	33	335	35	466
⑥近畿	12	32	399	28	403	33	372
⑦中国・四国	8	47	319	42	311	30	348
⑧九州・沖縄	7	33	289	21	279	35	302
全国計	68	304	3355	319	3114	390	3347

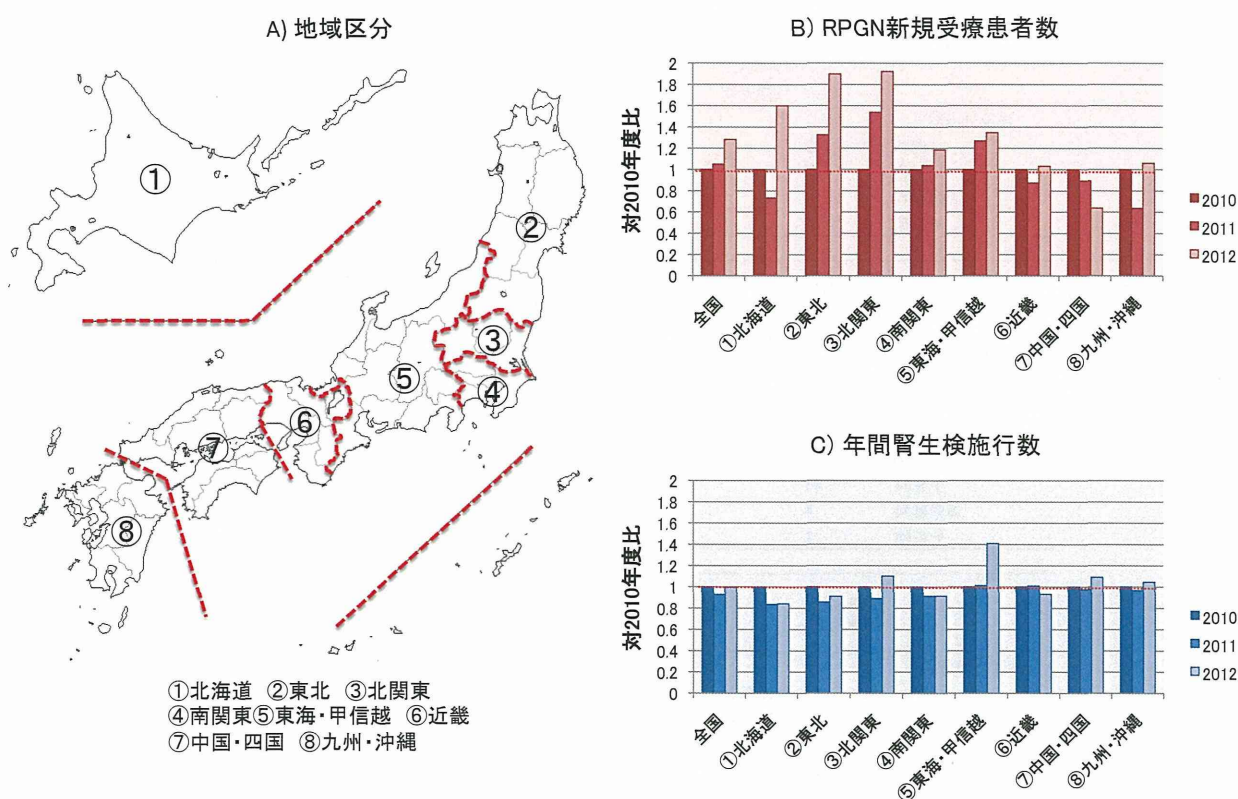


図 3 RPGN 新規受療患者の年次推移と地域差の検討 (2010 年度～2012 年度)

表 8-1 2012 年度 一次性 NS における長期治療依存型 NS(2013 年調査)

	有効回答 診療科数	(A)入院中・外来通院中の 一次性NS患者数	長期治療依存型NS	%対(A)
全	194	6635	2860	43.1
15歳以上	—	5529	2425	43.9
15歳未満	—	1106	435	39.3

表 8-2 2012 年度 診療科別、年齢別 長期治療依存型 NS(2013 年調査)

有効回答 診療科数	(A)入院中・外来通院中の 一次性NS患者数	長期治療依存型NS						
		(B)長期治療依存型 NS	%対(A)	15歳以上 %対(B)	15歳未満 %対(B)			
内科	129	5174	2260	43.7	2233	98.8	27	1.2
小児科	56	1414	584	41.3	177	30.3	407	69.7
泌尿器科	7	37	10	27.0	10	100.0	0	0.0
その他	2	10	6	60.0	5	83.3	1	16.7

表 8-3 2012 年度 長期治療依存型 NS の治療期間(診療科別、年齢別、病型別)(2013 年調査)

有効回答 診療科数	(A)長期 治療依存 型NS	治療期間						
		2年以上3年未満 %対(A)	3年以上5年未満 %対(A)	5年以上 %対(A)				
全回答診療科	157	2473	711	28.8	629	25.4	1133	45.8
	15歳以上	2095	575	27.4	523	25.0	997	47.6
	15歳未満	378	136	36.0	106	28.0	136	36.0
診療科内訳								
内科	106	1949	551	28.3	502	25.8	896	46.0
小児科	45	508	154	30.3	123	24.2	231	45.5
泌尿器科	4	10	5	50.0	1	10.0	4	40.0
その他	2	6	1	16.7	3	50.0	2	33.3

有効回答 診療科数	(B)MCNS %対(A)	治療期間							
		2年以上3年未満 %対(B)	3年以上5年未満 %対(B)	5年以上 %対(B)					
全回答診療科	157	1307	52.9	343	26.2	327	25.0	637	48.7
	15歳以上	1012	48.3	238	23.5	244	24.1	530	52.4
	15歳未満	295	78.0	105	35.6	83	28.1	107	36.3
診療科内訳									
内科	106	904	46.4	218	24.1	227	25.1	459	50.8
小児科	45	394	77.6	121	30.7	97	24.6	176	44.7
泌尿器科	4	4	40.0	3	75.0	0	0.0	1	25.0
その他	2	5	83.3	1	20.0	3	60.0	1	20.0

有効回答 診療科数	(C)MN %対(A)	治療期間							
		2年以上3年未満 %対(C)	3年以上5年未満 %対(C)	5年以上 %対(C)					
全回答診療科	157	657	26.6	228	34.7	186	28.3	243	37.0
	15歳以上	646	30.8	222	34.4	183	28.3	241	37.3
	15歳未満	11	2.9	6	54.5	3	27.3	2	18.2
診療科内訳									
内科	106	638	32.7	221	34.6	181	28.4	236	37.0
小児科	45	16	3.1	7	43.8	4	25.0	5	31.3
泌尿器科	4	2	20.0	0	0.0	1	50.0	1	50.0
その他	2	1	16.7	0	0.0	0	0.0	1	100.0

有効回答 診療科数	(D)その他 %対(A)	治療期間							
		2年以上3年未満 %対(D)	3年以上5年未満 %対(D)	5年以上 %対(D)					
全回答診療科	157	509	20.6	140	27.5	116	22.8	253	49.7
	15歳以上	437	20.9	115	26.3	96	22.0	226	51.7
	15歳未満	72	19.0	25	34.7	20	27.8	27	37.5
診療科内訳									
内科	106	407	20.9	112	27.5	94	23.1	201	49.4
小児科	45	98	19.3	26	26.5	22	22.4	50	51.0
泌尿器科	4	4	40.0	2	50.0	0	0.0	2	50.0
その他	2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

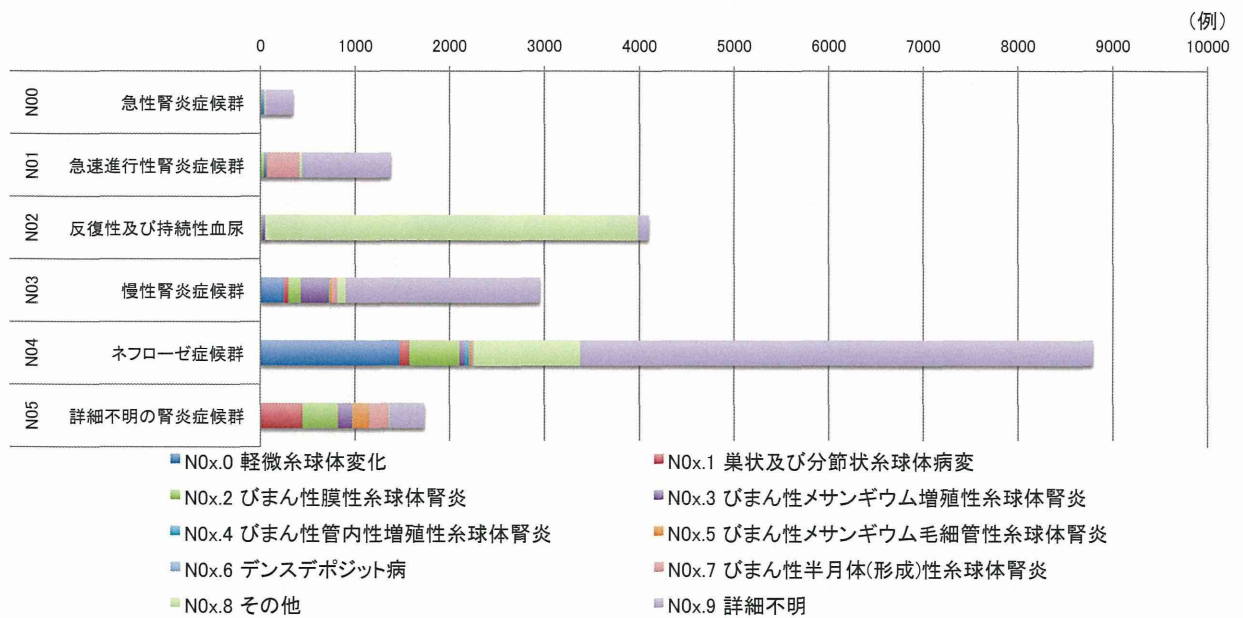


図4 糸球体疾患症候分類 (N00~04 (05)) と病理組織学的分類 (4 桁細目分類 : N0x. 1~9)

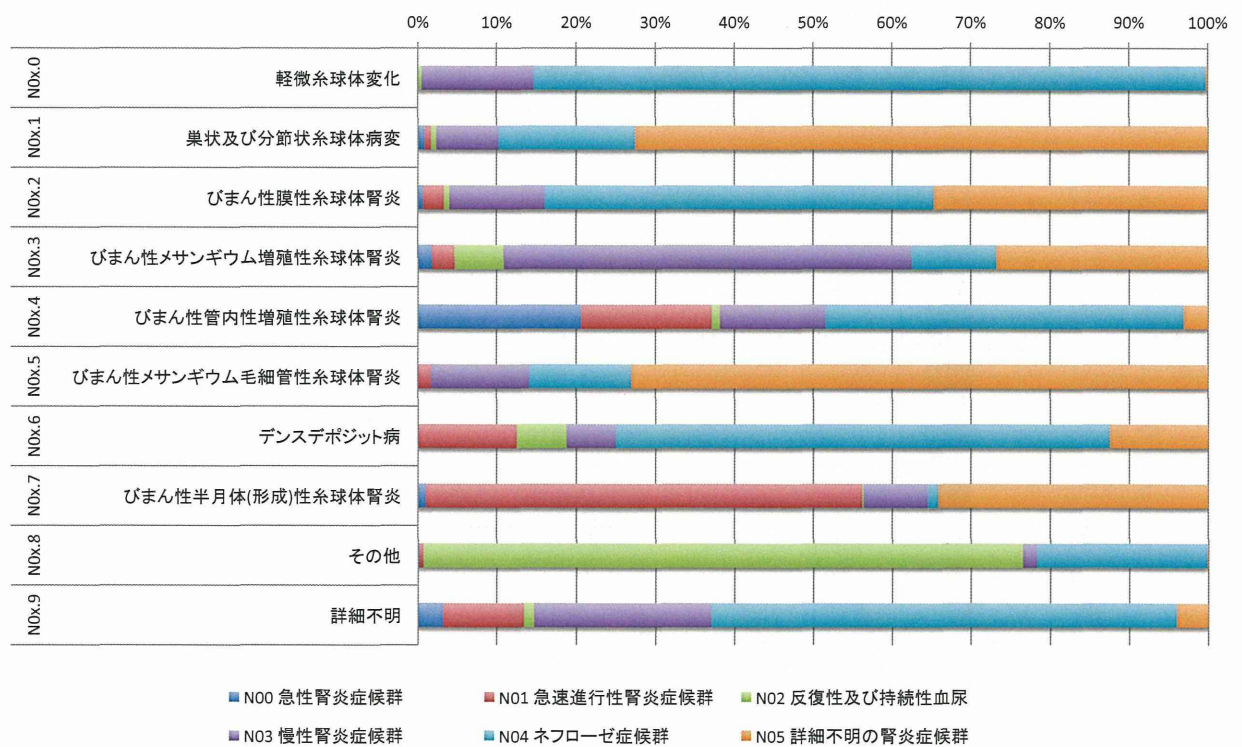


図5 病理組織学的分類 (4 桁細目分類 : N0x. 1~9) と糸球体疾患症候分類 (N00~04 (05))

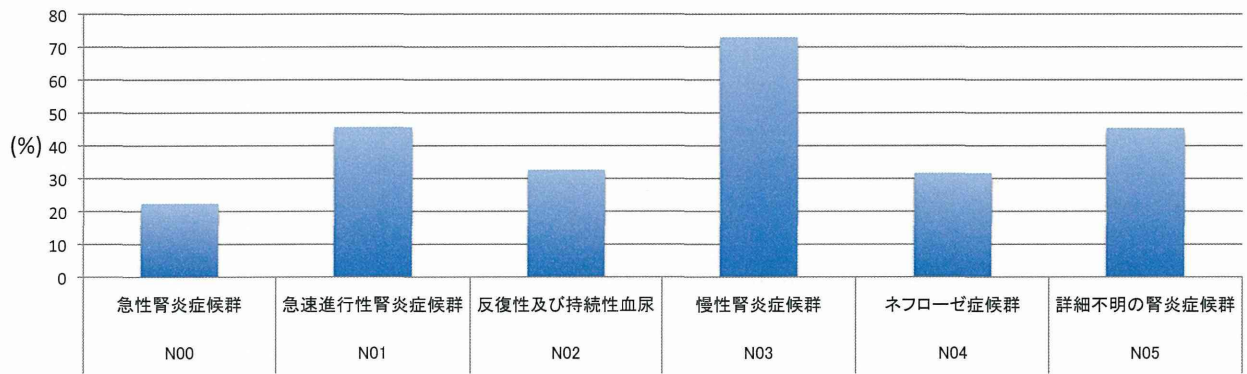


図 6-1 系球体疾患症候分類 (N00~04 (05)) と経皮的針生検 (コード D412) 施行率

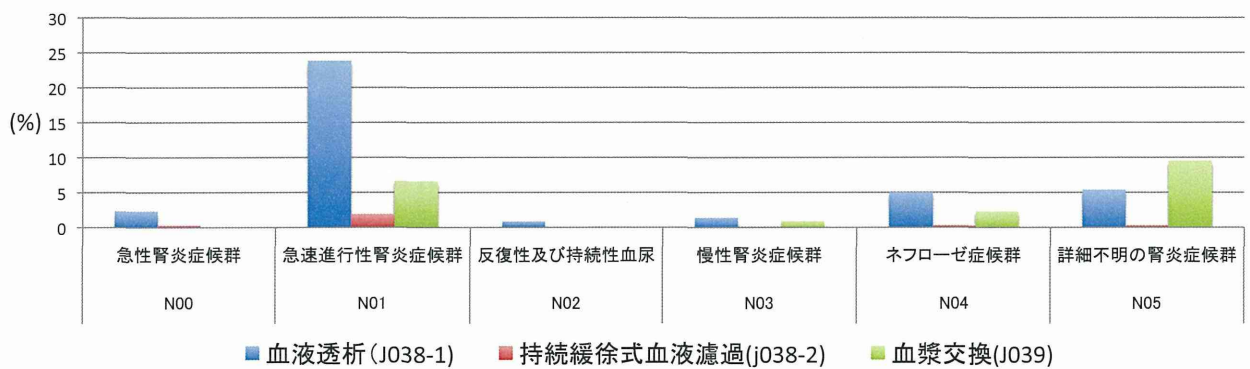


図 6-2 系球体疾患症候分類 (N00~04 (05)) と血液浄化療法 (コード J038-1, -2, J039) 施行率

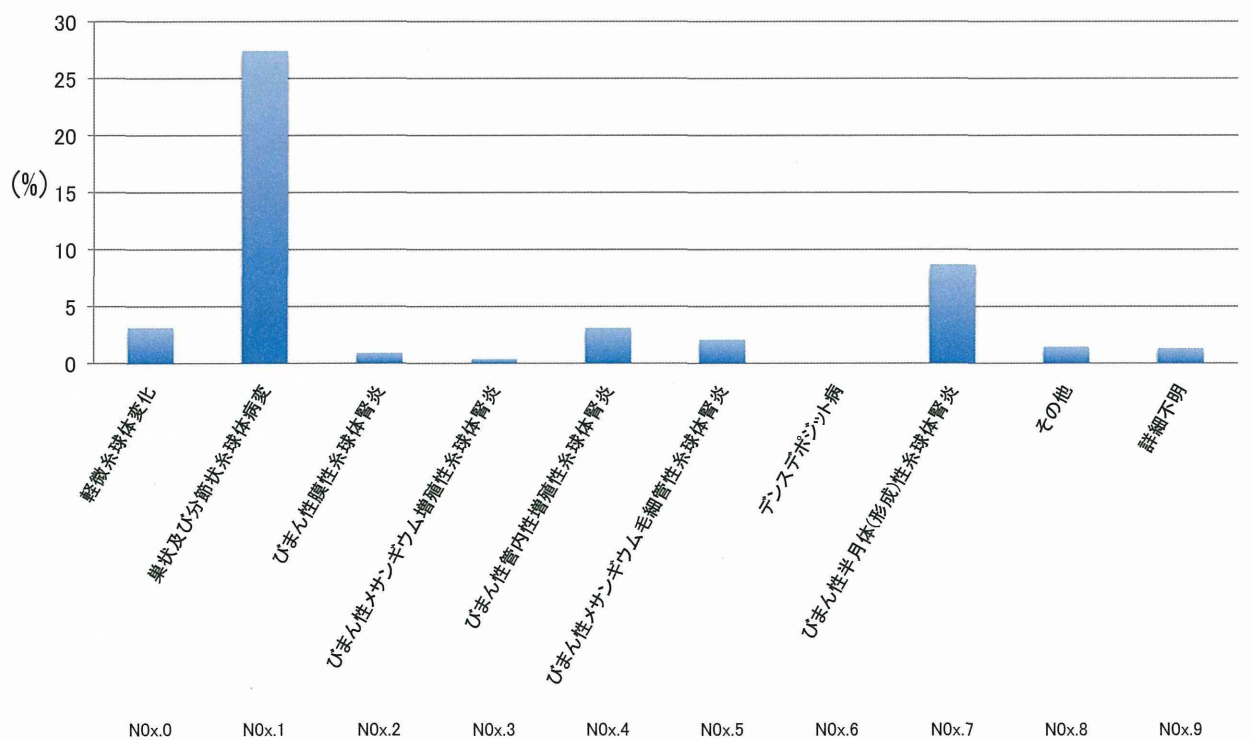


図 7 病理組織学的分類 (4桁細目分類: N0x.1~9) と血漿交換 (コード J039: PE, DFPP, LDL apheresis 含む) 実施率

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業））
分担研究報告書

腎臓再生・病態解明分科会

責任研究分担者

猪阪 善隆 大阪大学 老年・腎臓内科学内科学

研究分担者

横尾 隆 東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科

研究協力者

河内 裕 新潟大学 分子病態学

前嶋 明人 群馬大学 生体統御内科学

貝森 淳哉 大阪大学 先端移植基盤医療学

坪井 直毅 名古屋大学 腎臓内科学

長船 健二 京都大学 iPS 細胞研究所

研究要旨

腎臓再生・病態解明分科会では、IgA 腎症、急速進行性腎炎(RPGN)、難治性ネフローゼ症候群、および多発性嚢胞腎(PKD)における疾患の進行の分子メカニズムを解明するとともに、将来の治療の礎とすることを目的としている。さらに平成 25 年度からは腎臓再生に向けた研究も行っている。ネフローゼ症候群で消退するポドサイトのスリット膜構成機能分子の検討を行い、シナプス小胞分子(SV2B)、その関連分子群が蛋白尿発症と関連することを見出し、SV2B ノックアウトマウスを作成し、その解析を行った。label-retaining cell (LRC) が間質線維化の過程で Epithelial Mesenchymal Transition (EMT) に関与することを見出し、LRC を用いた EMT 抑制薬のスクリーニング法を確立するために、一側尿管結紮モデルを用いた EMT の定量的評価法を確立した。多発性嚢胞腎の原因遺伝子フィブロシチンの K0 マウス等を用いて、嚢胞形成・線維化・高血圧という症候が Smurf1, 2, などの E3 ligase family を介した vesicle trafficking の異常という概念で説明できることを確認した。RPGN モデルの抗 GBM 型腎炎に対して低血清培養脂肪組織由来幹細胞 (LASC) が有意な改善効果を示すとともに、その治療メカニズムとして、LASC は PGE2 および IL-6 を分泌することにより、IL-10 を分泌する免疫抑制性マクロファージを誘導することを確認した。腎臓の発生段階において、細胞増殖期から細胞肥大期への移行に伴い H4K20 のアセチル化(H4K20ac)が亢進すること、同じ変化が糖尿病性腎症や片腎摘モデルにおいても観察されることを見出した。また、その制御システムとして、H4K20ac により、多くの転写因子の結合を阻害するが、唯一 NRSF のみ結合が促進されることを見出した。腎臓の再生に向けた研究については、透析患者由来幹細胞は健常者由来細胞と比較し分化能、増殖能、老化進行度は同等であったが、PCAF が明らかに低下しており低酸素刺激に対する反応性も障害されていることが判明し、腎臓再性能が劣っていることを確認した。また、ヒト iPS 細胞から腎臓を派生させる胎生組織である中間中胚葉の高効率分化誘導法を確立するとともに、それらの中胚葉細胞から尿細管細胞や尿細管様構造を形成させる方法を確立した。以上、本研究は進行性腎障害における病態メカニズムを解明および治療法の開発につながると考えられた。

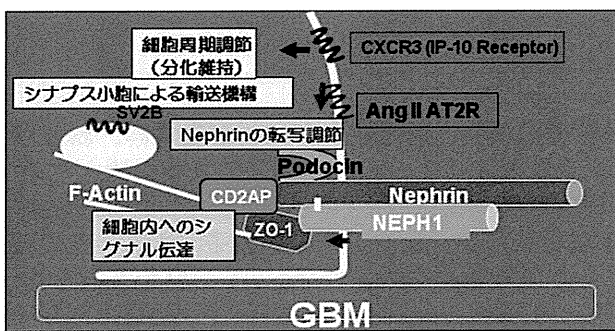
A. 研究目的

進行性腎障害に関する調査研究班では、IgA 腎症、急速進行性腎炎、難治性ネフローゼ症候群、多発性嚢胞腎に関し、主に臨床面からの研究を推進してきたが、病因・病態解明分科会では、これらの疾患に関して、基礎的な面から、疾患の進行の分子メカニズムを解明することにより、将来の治療の礎とすることを目的としている。平成 25 年からは、腎臓の再生に向けた研究を進めることとした。特に、IgA 腎症、急速進行性腎炎、難治

性ネフローゼ症候群、多発性嚢胞腎の病態の解明ならびに進展メカニズムを解明する上で、ポドサイト、メサンジウム細胞、尿細管細胞、線維芽細胞等、腎臓の構成細胞における分子機構・遺伝子発現の異常あるいはその形質転換が、細胞の形態変化、細胞死や異常な細胞増殖、炎症、線維化を引き起こすという観点に立脚し、各疾患における病因・病態を解明し、治療法を探ることを目的としている。このような病態進展に関わる分子メカニズムが明らかとなれば、原因遺伝子に立脚した

新規治療法や幹細胞治療・エピゲノムの観点からの治療などの開発につながると考えられる。さらに、腎臓再生における研究は、末期腎不全のために透析医療を余儀なくされている患者にとって光明となるはずである。

河内 裕 (新潟大学 分子病態学) は、スリット膜機能分子を標的とした新規治療法の開発を目指している。ポドサイトの細胞間接着装置であるスリット膜は、蛋白尿を防ぐための最終バリアとして機能しており、多くの糸球体疾患における蛋白尿はスリット膜の機能低下により発症すると考えられている。スリット膜の分子構造の全容を解明し、各種疾患での蛋白尿発症に関与する分子群を明らかにし、スリット膜分子を標的とした新規治療法を開発することを目的としている。



前嶋 明人 (群馬大学 生体統御内科学) は、腎線維化における Epithelial Mesenchymal Transition (EMT) のメカニズムを解明することを目的としている。腎間質線維化の過程において、尿細管上皮細胞が間葉系マーカーを発現し collagen を産生する myofibroblast に形質転換する EMT という現象が観察される。腎尿細管前駆細胞 (Label-retaining cells : LRCs) は、尿細管障害後の再生細胞の供給源であり、一方、線維化の過程では間質へ移行し、EMT に関与することをすでに報告している。この知見を応用して、本研究では In vivo で EMT を定量化可能なシステムを開発する。EMT を標的とした創薬へ応用し、腎線維化治療の発展につなげることを目的としている。

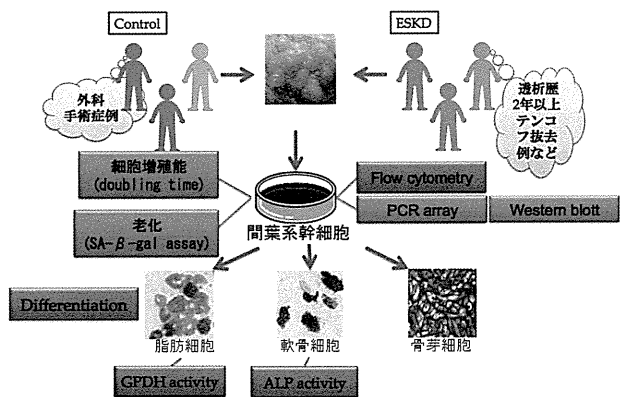
貝森 淳哉 (大阪大学 先端移植基盤医療学) は、多発性嚢胞腎の進展メカニズムを解明することを目的としている。多発性嚢胞腎の原因遺伝子 フィブロシチンの K0 マウスを用いて、多発性嚢胞腎の臨床徴候である細胞構造の変化、線維化および高血圧のメカニズムを解明することを目的としている。

坪井 直毅 (名古屋大学 腎臓内科学) は、低

血清培養脂肪組織由来幹細胞 (LASC) を用いた半月体形成性腎炎に対する治療応用と作用機序の解明を目的としている。

猪阪 善隆 (大阪大学 老年・腎臓内科学内科学) は、epigenetics から見た renal memory の可能性について検討することを目的としている。様々な疾患の発症進展において、環境や栄養状態が遺伝子、あるいはヒストンのアセチル化、メチル化をきたすことにより、遺伝子発現を変化させており、これを epigenetics と呼ぶ、このような環境因子もしくは栄養因子が epigenetic な変化をきたすことにより、腎障害の進展のみならず、合併症の発症にも関与するという仮説のもと、ヒストンのアセチル化、メチル化に対する抗体を用いて、腎臓の発生段階においてヒストン修飾に変化をきたす可能性を検討し、renal memory の可能性について検討を行うとともに、同じ変化が糖尿病性腎症や片腎摘モデルにおいても観察されるかなどを検討する。

横尾隆 (慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科) は、これまで発生中の胎仔の体内環境を用いてヒト間葉系幹細胞から一部の腎機能を獲得した臓器再生に成功している。今後透析患者を対象とした再生医療に展開することが最終目標となる。しかし、長期間尿毒素に暴露された環境下にあった透析患者体内の成体幹細胞は腎臓再性能が劣化している可能性がある。そこで本研究では、骨髄および脂肪由来間葉系幹細胞の長期尿毒素暴露の影響について健常者と比較検討することを目的としている。

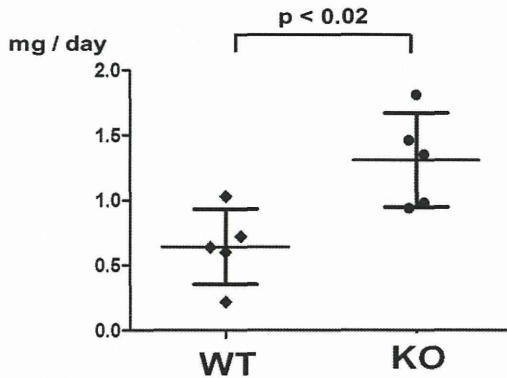


長船健二 (京都大学 iPS 細胞研究所) は、ヒト iPS 細胞から腎臓を再生するために、ヒト iPS 細胞から腎臓を派生させる胎生組織である中間中胚葉を高効率に分化誘導するための方策を検討した。

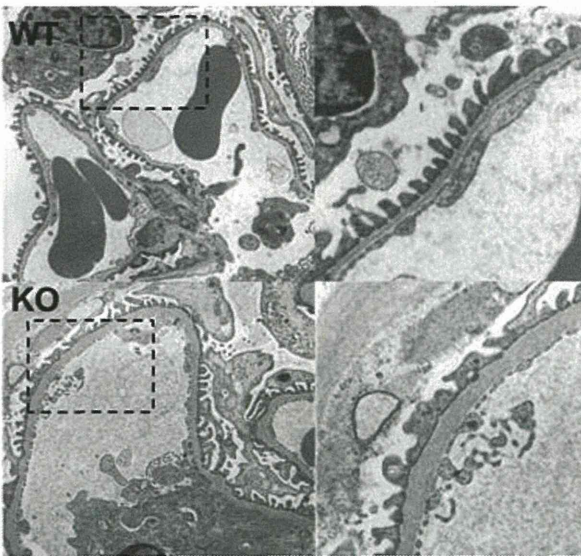
B. 研究方法、C. 研究結果

1. スリット膜機能分子を標的とした新規治療法の開発

SV2B ノックアウトマウスを作製し、その機能、ポドサイトの形態などを解析した。KO マウスでは、下記のように尿たんぱくの増加を認めた。



また、電子顕微鏡で確認したところ、KO マウスでは足突起幅の増加、基底膜の肥厚が観察された。



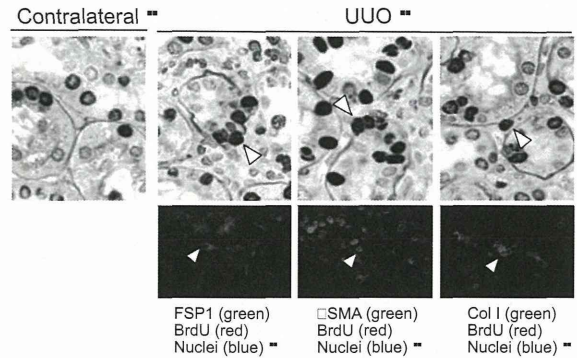
さらに、KO マウスの糸球体においてスリット膜機能分子である Nephrin, NEPH1, CD2AP の発現の低下、局在の変化が観察された。

また、SV2B KO マウスの糸球体で synaptotagimin などシナプス小胞関連分子のドッキングに関与する分子群の mRNA 発現の変化が確認されており、SV2B が関与するシナプス小胞様の輸送機構が糸球体バリア構造の維持に重要な役割を果たしていると考えられた。従って、小胞輸送関連分子は治療標的となり得ると考えられた。

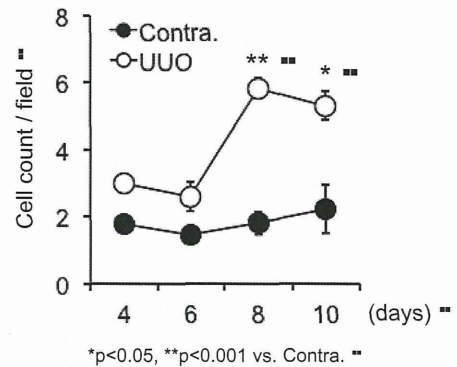
2. EMT、間質線維化メカニズムの解明

腎尿管前駆細胞 LRC の同定方法を応用して、

正常ラットに長期間 BrdU 標識を行い、その結果、近位尿管の多くが BrdU 陽性となった。一側尿管結紮 (UUO) 後、BrdU 陽性細胞の一部は尿管基底膜を逸脱して間質へ移動し、Myofibroblast マーカーを発現した。間質 BrdU 陽性細胞数は、UUO 後 8 日目に最大となった。



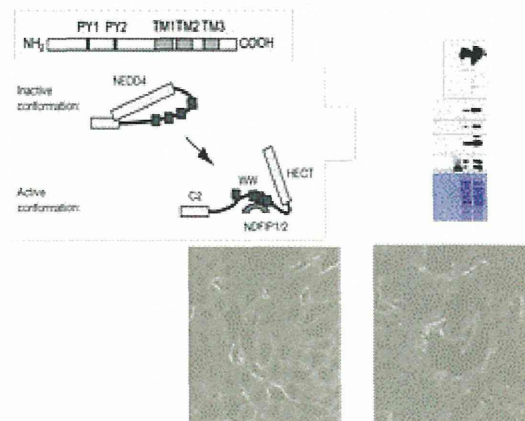
UUO後のEMT細胞数の推移



上記グラフのように間質へ移動する BrdU 陽性細胞数を定量することにより、EMT 定量化モデルを開発することができた。現在、新規 EMT 阻害薬のスクリーニングを進めている。

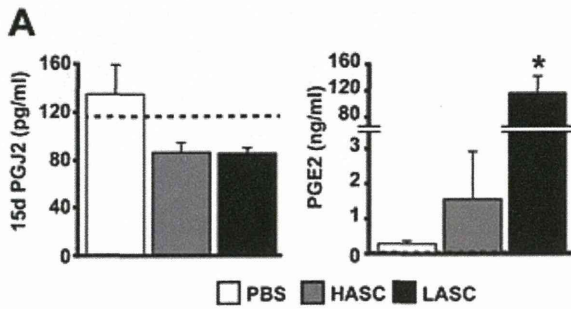
3. 多発性嚢胞腎の進展メカニズムの解明

常染色体劣性多発性嚢胞腎 (ARPKD) の原因遺伝子であるフィブロシチンは、ubiquitin E3 ligase family である Smurf1, Smurf2, NEDD4-2

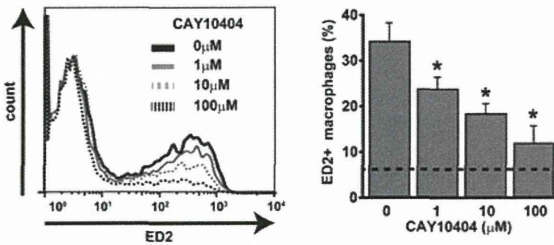


の輸送に関わることを明らかにしてきたが、その詳細を明らかにするために、Vesicle IP 及び Shotgun proteomic method によりフィブロシチン vesicle に含まれる蛋白分子の網羅的解析を行い、NEDD4 family E3 ligase family 制御因子である NDFIP2 を同定した。

すなわち、フィブロシチンは、ubiquitin E3 ligase family である Smurf1, Smurf2, NEDD4-2 の輸送を NDFIP2 を介して制御することにより、囊胞形成、線維化、高血圧の病態形成に関与することを明らかとした。



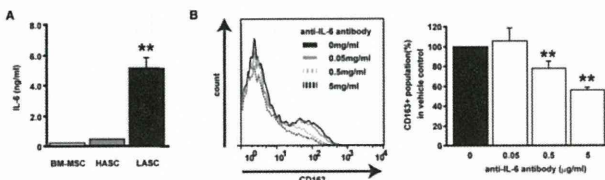
4. LASC を用いた半月体形成性腎炎に対する治療応用と作用機序の解明



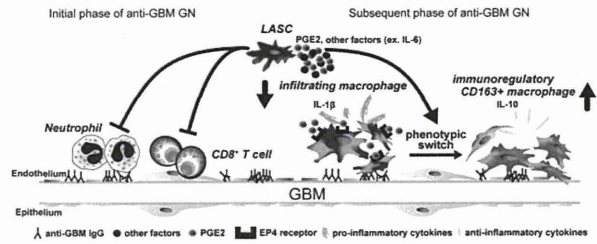
RPGN モデルである抗 GBM 型腎炎モデルに低血清培養脂肪組織由来幹細胞 (LASC) の治療メカニズムについて検討した。

LASC 単独培養上清内の PGE2 濃度は HASC に比し著明に上昇していることが明らかとなった。逆に、PGE2 阻害剤 (CAY10404) は、LASC によるラット腹腔内 Mφ の免疫抑制型細胞への形質転換を抑制することが確認できた。

LASC は IL-6 を高濃度に分泌するとともに、IL-6 中和抗体添加で LASC による免疫抑制型 Mφ への形質転換能は減弱することを明らかとした。



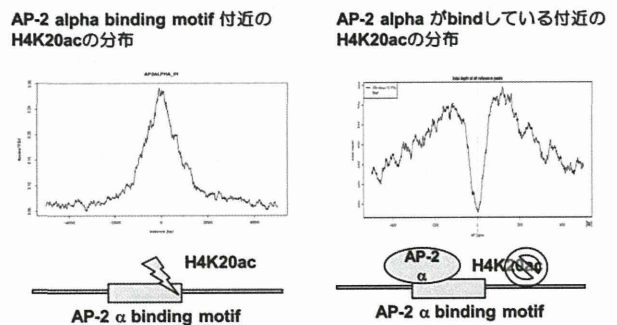
以上をまとめると、低血清培養脂肪組織由来幹細胞 (LASC) は自身の産生する PGE2、IL-6 依存的な IL-10 産生免疫抑制性 CD163+Mφ 誘導により抗 GBM 抗体型腎炎を改善すると考えられた。



今後、ANCA 関連腎炎などの RPGN 治療への臨床応用を目標に、ヒト LASC の安全性の高い培養法や治療プロトコール作成を進める。

5. epigenetics から見た renal memory の可能性
マウス出生後のヒストン修飾の変化を網羅的に検討し、生後 14 日目を境にヒストンアセチル化が亢進する H4K20 は、興味深いことに、通常ヒストンのアセチル化は発現が亢進している遺伝子の転写開始部位に多く存在するが、H4K20Ac は、発現が抑制されている遺伝子の転写開始部位と終止部位に存在していることが確認できており、その制御機構は他のヒストン修飾と異なっていることが明らかとなった。

そこで、次世代高速シーケンサーを用いて、motif 解析をおこなった。AP2-, C-Myc, STAT1, C-Jun, C-Fos 等ほとんどの transcription activator の転写因子結合領域において H4K20 のアセチル化が起こっているが、AP2-, C-Myc, STAT1, C-Jun, C-Fos の転写因子が結合している場合には、H4K20 のアセチル化が起こっていないことが確認できた。すなわち、これらの transcription activator の転写因子結合領域において H4K20 のアセチル化が起こると、転写因子が結合できなくなることが明らかとなった。しかし、転写因子の中で唯一 NRSF のみが、H4K20 のアセチル化が起こると、転写因子が結合できることが明らかとなり、H4K20 アセチル化による転写制御機構が明らかとなった。



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業））
分担研究報告書

診療ガイドライン作成分科会

責任研究分担者
木村 健二郎

聖マリアンナ医科大学・腎臓・高血圧内科・教授

研究分担者
湯澤 由紀夫
西 慎一
有村 義宏
堀江 重郎

藤田保健衛生大学医学部・腎内科学・教授
神戸大学大学院医学研究科腎臓内科・特命教授
杏林大学・腎臓・リウマチ・膠原病内科・教授
順天堂大学医学部・泌尿器科・教授

研究協力者

富田 亮
藤垣 嘉秀
片渚 律子
北村 博司
後藤 雅史
安田 隆
佐藤 光博
香美 祥二
漆原 真樹
小松 弘幸
山本 陵平
安田 宜成
原渚 保明
高原 幹
高橋 和男
武曾 恵理
藤元 昭一
長谷川 みどり
要 伸也
臼井 丈一
猪原 登志子
小林 正貴
板橋 美津世
北川 清樹
平橋 淳一
宇都宮 保典
西野 友哉
佐藤 壽伸
今田 恒夫
乳原 善文
岡田 浩一
甲斐 平康
清元 秀泰
後藤 眞
笹富 佳江
鶴屋 和彦
古市 賢吾
渡辺 裕輔
奴田原 紀久雄
花岡 一成
成田 一衛
土谷 健
望月 俊雄
香村 衡一
中西 浩一

藤田保健衛生大学医学部腎内科学
帝京大学医学部内科学講座
国立病院機構福岡東医療センター内科
国立病院機構千葉東病院臨床研究センター腎病理研部
京都大学環境安全保健機構健康科学センター予防医療学
聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科
仙台社会保険病院腎センター
徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部小児医学分野
徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部小児医学分野
宮崎大学医学部医学教育改革推進センター
大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学
名古屋大学医学系研究科循環器・腎臓・糖尿病（CKD）先進診療システム学寄附講座
旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学
旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学
藤田保健衛生大学医学部腎内科学
公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科
宮崎大学医学部医学科血液・血管先端医療学講座
藤田保健衛生大学医学部腎臓内科
杏林大学医学部第一内科
筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学
京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター・早期臨床試験部
東京医科大学茨城医療センター・腎臓内科
東京女子医大第四内科
独立行政法人国立病院機構金沢医療センター 腎・高血圧・膠原病内科
東京大学医学部腎臓内科
東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科
長崎大学医学部第二内科
仙台社会保険病院・腎センター
山形大学医学部内科学第一
虎ノ門病院 腎センター
埼玉医科大学病院腎臓病センター・腎臓内科
筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学
東北大学 東北メディカル・メガバンク機構 統合遠隔腎臓学分野
新潟大学医歯学総合研究科腎膠原病内科
福岡大学医学部腎臓膠原病内科学
九州大学大学院包括的腎不全治療学
金沢大学附属病院・腎臓内科
埼玉医科大学病院腎臓病センター・腎臓内科
杏林大学医学部泌尿器科学教室
東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科
新潟大学第二内科内部環境医学
東京女子医科大学腎臓内科
東京女子医科大学腎臓内科
千葉東病院泌尿器科
和歌山県立医科大学小児科

乳原 善文
の村 信介
西尾 妙織
武藤 智
石村 栄治
鶴屋 和彦
福岡 俊雄

虎ノ門病院分院腎センター
三重大学医学部附属病院血液浄化療法部
北海道大学医学部第二内科
帝京大学医学部泌尿器科
大阪市立大学大学院医学研究科腎臓病態内科学
九州大学大学院包括的腎不全治療学
倉敷中央病院 総合診療科

研究要旨

本分科会は、日本腎臓学会で改訂作業が進行中の「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン」と連動してIgA腎症、ネフローゼ症候群、急速進行性糸球体腎炎、多発性嚢胞腎の4疾患の診療ガイドラインを作成することを目的に活動した。本分科会で作成するガイドラインは幅広く疾患についてとりあげ、それぞれの疾患ごとに独立した冊子体として作成した。Mindsの推奨する手順に従いガイドライン作成体制の構築を行い、共通の章立てで原稿を作成した。治療に関してはアルゴリズムの作成を試みた。平成25年度は、4疾患のガイドラインの査読とパブリックコメント募集を行い、修正の上、平成26年2月9日に最終版のゲラの確認を行った。同時に4疾患のダイジェスト版、とその英語版も作成し確認した。3月に4疾患のガイドライン、ダイジェスト版および英訳全てを出版することができた。

A. 研究目的

現時点での各疾患における診療のエビデンスを明らかにし診療の質の均てん化をはかるために診療ガイドラインが各領域で作られている。本分科会では、IgA腎症、ネフローゼ症候群、急速進行性糸球体腎炎、多発性嚢胞腎の4疾患の診療ガイドラインを作成することを目的に活動した。

B. 研究方法

日本腎臓学会で改訂作業が進行中の「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン」と連動して各疾患の診療ガイドラインを作成する。そのため、「CKD診療ガイドライン」の改訂責任者である木村健二郎が診療ガイドライン分科会の責任者となっている。また、「CKD診療ガイドライン」の4疾患の章の責任者はガイドライン分科会の4疾患の責任者を同一とした。このように、「CKD診療ガイドライン」と分科会のガイドラインは完全に内容は齟齬のない形で作成する。しかし、「CKD診療ガイドライン」は主として治療に重点を絞って作成するのに対して、分科会のガイドラインは幅広く疾患についてとりあげ、それぞれの疾患ごとに独立した冊子体として作成する。

(倫理面への配慮)

診療ガイドラインの作成であり、個々の患者の臨床情報は扱わない。したがって、倫理的な問題は発生しない。

C. 研究結果

Mindsの推奨する手順に従いガイドライン作成体制の構築を行い、ガイドライン作成委員を決定した。日本腎臓学会の「CKD診療ガイドライン2013」は平成25年10月に出版された。それと連動する形で、本分科会のガイドラインも作成をすすめた。治療に関してはアルゴリズムも作成を試みた。9月9日から10月13日の間に査読(指定査読者および指定学会)を依頼し、また、日本腎臓学会会員に対してパブリックコメントを求めた。平成26年2月9日に最終版のゲラを確認した。同時に、ダイジ

ェスト版とその英訳も作成した。

3月に4疾患のガイドライン、それぞれのダイジェスト版および英訳を出版した。

4疾患の共通の章立:

1. 疾患概念・定義(病因・病態生理):記述式
2. 診断(症候学・症状・検査所見):記述式
3. 疫学・予後(発生率・有病率・治療成績):記述式
4. 治療・合併症対策:CG形式

D. 考察

当初の予定より数ヶ月遅れたが、日本腎臓学会の「CKD診療ガイドライン」の改訂作業と連動する形で、順調に診療ガイドラインの作成を行うことができた。

今後は、準備ができ次第、4疾患のガイドラインを日本腎臓学会の学会誌(JJN)とホームページに掲載する。また、ダイジェスト版の英訳は日本腎臓学会の欧文誌であるClinical Experimental Nephrologyに掲載する予定である。

E. 結論

IgA腎症、ネフローゼ症候群、急速進行性糸球体腎炎、多発性嚢胞腎の4疾患の診療ガイドラインの作成が日本腎臓学会の「CKD診療ガイドライン」の改訂版作成と連動して順調に遂行された。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

生体試料活用分科会

責任研究分担者

成田一衛 新潟大学・医歯学系・教授

研究協力者

後藤眞 新潟大学・医歯学系・講師

金子佳賢 新潟大学・医歯学系・助教

塚口裕康 関西医科大学・第二内科・講師

細道一善 国立遺伝学研究所・人類遺伝研究部門・助教

井ノ上逸朗 国立遺伝学研究所・人類遺伝研究部門・教授

研究要旨

IgA 腎症の発症機序に関する多くの研究により、IgA1 分子のヒンジ部糖鎖不全の関与など、徐々に明らかにされている点はあるが、その詳細は不明である。一方、IgA 腎症には家族内集積が認められ、発症には遺伝要因が関与していると考えられる。遺伝要因の関与が強いと考えられる家族性 IgA 腎症のゲノム解析により、効果サイズの大きいリスク遺伝子が同定され、IgA 腎症の疾患パスウェイが明らかになる可能性がある。

腎生検で IgA 腎症と確定診断された症例が 4 名存在する 1 家系（11 名の末梢血から DNA を抽出）を対象とした。エクソーム解析は IgA 腎症 4 名を含む 8 名を対象とした。ゲノムから全エクソン領域を濃縮し、高速シーケンサーを用いて全エクソン領域の塩基配列を決定した。IgA 腎症の発症に関連する 12 の variant の中で、EEA1 遺伝子変異は連鎖解析の結果と一致した。さらに追加の 27 家系における EEA1 遺伝子変異スクリーニングでは、4 家系に R1262W、1 家系に N1072K、1 家系に E1010G を認めた。日本人エクソームデータベース：HGVD と比較し、EEA1 変異は家族性 IgA 腎症で有意に多く認められた（オッズ比 2.9）。

A. 研究目的

本研究の目的は、家族性 IgA 腎症の疾患感受性遺伝子を同定し、それを通して本症の発症機序をより詳細に理解することである。腎生検で確定診断した IgA 腎症患者において、一見孤発例と思われる症例でも約 5-10% に尿異常や腎不全の家族歴が観察され、IgA 腎症の発症に遺伝要因が関与していることは明らかである。

家族性 IgA 腎症の原因を明らかにするために、多数の家系を対象とした連鎖解析が行われてきたが、現在までに責任遺伝子は同定されていない。近年、高速シーケンサーによる大量の遺伝子配列情報から家族性希少疾患を中心とした疾患遺伝子の解明が進んでいる。今回、家族性 IgA 腎症にもこの解析方法を試みた。

B. 研究方法

腎生検で IgA 腎症と確定診断された症例が 4 名存在する 1 家系（11 名の末梢血から DNA を抽出）を対象とした。Affymetrix Human Genome-Wide SNP Array 6.0 により SNP タイピングを行い、全ゲノ

ム領域の連鎖解析を行った。エクソーム解析は IgA 腎症 4 名を含む 8 名を対象とした。全エクソン領域の塩基配列を決定し、フィルタリング（アミノ酸が非同義置換となる、1000genomes での頻度が 1% 以下、観察されたアレル頻度が 0.3~0.7）により、IgA 腎症の発症に関連する variant を選別した。さらに選別された variant について、アミノ酸機能予測プログラムで評価し、家系内の segregation を確認した。

次に他の家系での検証のため、27 家系を対象として EEA1 遺伝子の変異スクリーニングを行い、変異を有する家系においては segregation を検討した。

（倫理面への配慮）

上記研究計画については新潟大学医学部遺伝子倫理審査委員会承認された（承認番号 554）。研究の対象となる方へはインフォームドコンセントを行い、同意を得た。検体は匿名化を行い、個人情報厳重に管理されている。

C. 研究結果

全ゲノム連鎖解析では、パラメトリック解析で LOD スコア > 1.0 を示す 9 領域が検出された。エクソーム解析では、全エクソンの配列情報からフィルタリングを行い、IgA 腎症患者にのみ共通して認められた 13 個の variant が選別された。この中で EEA1 p.F161Y は連鎖解析で LOD スコアが最も高い領域内に認められた。また家系内の罹患者・非罹患者において co-segregation が完全に一致した。さらに他の 27 家系について EEA1 遺伝子変異スクリーニングを行い、F161Y とは異なる変異 (R1262W, N1072K, E1010G) を 6 家系に認め、これらは浸透率を考慮して co-segregation を認めた。日本人エクソームデータベースと比較し、EEA1 遺伝子変異は家族性 IgA 腎症に有意に多く認められた (オッズ比 2.9)。

D. 考察

家族性 IgA 腎症を対象とした連鎖解析からいくつかの候補遺伝子座 (2q36、4q26-31、6q22-23、17q12-22) が報告されているが、責任遺伝子は未だ同定されていない。家族性 IgA 腎症には遺伝的異質性が指摘されており、複数の疾患感受性遺伝子が存在することが示唆されている。

近年、全ゲノム関連解析により IgA 腎症の関連遺伝子として HLA 領域を含めたいくつかの遺伝子が報告されているが、家族性 IgA 腎症に関わる遺伝子のリスクはさらに大きいと思われる。

今回の家族性 IgA 腎症 1 家系の解析では候補遺伝子変異の中で EEA1 p.F161Y が有力であると考えられ、さらに追加 27 家系のうち 6 家系に F161Y とは異なる変異を認めた。EEA1 がコードする蛋白は early endosome antigen 1 であり、初期エンドソームに相互作用するコイルドコイル蛋白である。初期エンドサイトーシス小胞間の融合からソーティングに必須である。IgA 分子のトランスサイトーシスにも関与しており、粘膜免疫異常から IgA 腎症の発症に関与する可能性がある。さらに機能解析を通じて、IgA 腎症の疾患感受性遺伝子の役割が明らかになることが期待される。

E. 結論

家族性 IgA 腎症の発症に関与する疾患感受性遺伝子を検出した。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Minako Wakasugi, Junichiro James Kazama, Masatomo Taniguchi, Atsushi Wada, Kunitoshi Iseki, Yoshiharu Tsubakihara, Ichiei Narita: Increased risk of hip

fracture among Japanese hemodialysis patients. *J Bone Miner Metab* 31:315-321, 2013

2. Minako Wakasugi, Junichiro James Kazama, Suguru Yamamoto, Kazuko Kawamura, Ichiei Narita: Cause-Specific Excess Mortality Among Dialysis Patients: Comparison With the General Population in Japan. *Ther Apher Dial* 17: 298-304, 2013
3. Hiroki Maruyama, Takuma Takata, Yutaka Tsubata, Ryushi Tazawa, Kiyoe Goto, Jun Tohyama, Ichiei Narita, Hidekatsu Yoshioka, Satoshi Ishii: Screening of male dialysis patients for fabry disease by plasma globotriaosylsphingosine. *Clin J Am Soc Nephrol* 4: 629-636, 2013
4. Takako Saeki, Mitsuhiro Kawano, Ichiro Mizushima, Motohisa Yamamoto, Yoko Wada, Hitoshi Nakashima, Noriyuki Homma, Yutaka Tsubata, Hiroki Takahashi, Tomoyuki Ito, Hajime Yamazaki, Takao Saito, Ichiei Narita: The clinical course of patients with IgG4-related kidney disease. *Kidney Int* 84, 826-833, 2013

2. 学会発表

1. Naofumi Imai, Shinichi Nishi, Yumi Ito, Kazuhiro Yoshita, Emiko Kono, Kaori Takahashi, Yuki Nakagawa, Kazuhide Saito, Kota Takahashi, Ichiei Narita: Pentraxin-3 (PTX3): The possibility of an available histological marker in acute renal allograft rejection. The 13th Congress of the Asian Society of Transplantation. 2013.09.02-09.06, Kyoto, Japan
2. Minako Wakasugi: A combination of healthy lifestyle factors is associated with a decreased incidence of chronic kidney disease: a population-based cohort study. The 13th Congress of the Asian Society of Transplantation. 2013.09.02-09.06, Kyoto, Japan
3. Suguru Yamamoto, Kentaro Omori, Koji Matsuo, Kazuko Kawamura, Minako Wakasugi, Hiroki Maruyama, Junichiro James Kazama, Ichiei Narita: Oral Activated Charcoal Adsorbent, AST-120, Induced Continuous Reduction of Protein-Bound Uremic Toxins in Maintenance Hemodialysis Patients: A Randomized Cross-Over Trial. American Society of Nephrology Kidney Week 2013. 2013.11.05-11.10, Atlanta, USA
4. Emiko Kono, Junichiro James Kazama, Michihiro Hosojima, Ichiei Narita: The

Formation Process of “White Kidney” in a Patient with Late Onset Primary Hyperoxaluria Type I. American Society of Nephrology Kidney Week 2013.

2013. 11. 05–11. 10, Atlanta, USA

5. Junichiro James Kazama, Emiko Kono, Michihiro Hosojima, Suguru Yamamoto, Kazuhide Saito, Ichiei Narita : Preoperative Recipient Parathyroid Function Affects Intratubular Calcification in Transplanted Kidney Grafts. American Society of Nephrology Kidney Week 2013. 2013. 11. 05–11. 10, Atlanta, USA
6. Ayako Wakamatsu, Asami Takasaki, Yuichi Takahashi, Yoshiyasu Fukusumi, Masayuki Tomita, Ichiei Narita, Hiroshi Kawachi : Calcineurin Is Mainly Localized at the Slit Diaphragm Area, and Its Altered Expression Precedes Proteinuria in Rat Nephrotic Syndrome Models. American Society of Nephrology Kidney Week 2013. 2013. 11. 05–11. 10, Atlanta, USA
7. Michihiro Hosojima, Shoji Kuwahara, Hideyuki Kabasawa, Hiroyuki Aoki, Reika Kaneko, Ichiei Narita, Akihiko Saito : Megalin-Mediated Mechanism of High Fat Diet-Induced Kidney Disease. American Society of Nephrology Kidney Week 2013. 2013. 11. 05–11. 10, Atlanta, USA
8. Hirofumi Watanabe, Shin Goto, Hiroki Maruyama, Ichiei Narita : p. E66Q Variant of α -Galactosidase A Does Not Affect the Progression of Chronic Kidney Disease. American Society of Nephrology Kidney Week 2013. 2013. 11. 05–11. 10, Atlanta, USA

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

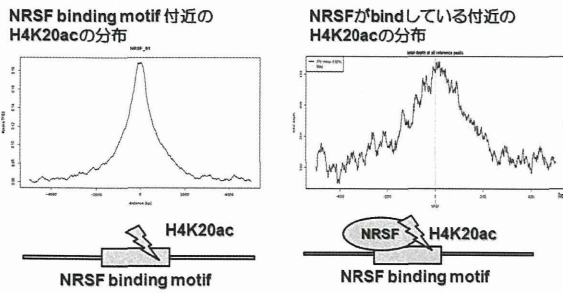
なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

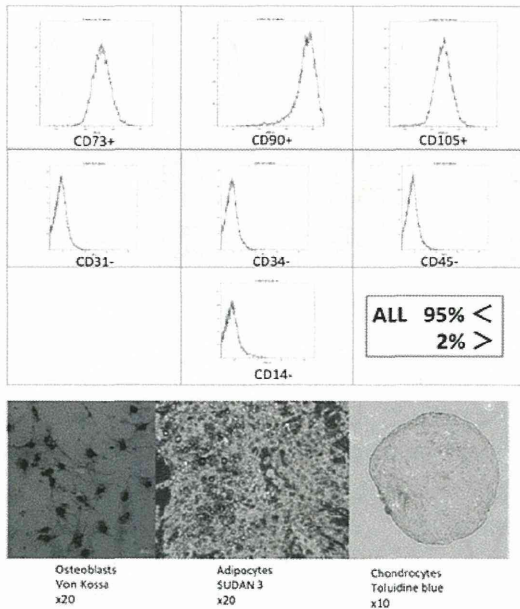
なし



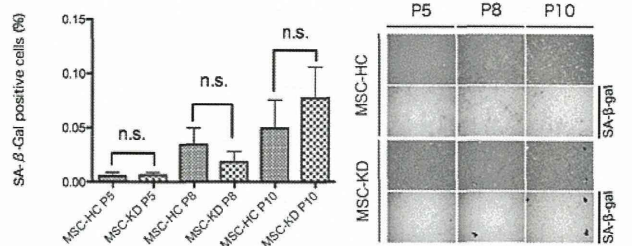
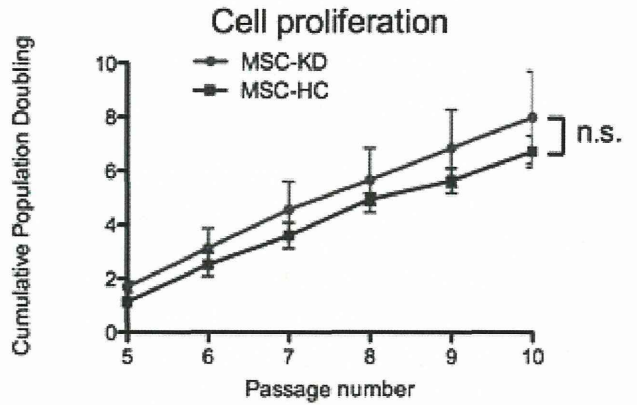
NRSF は心肥大に関与することも報告されており、H4K20Ac は遺伝子抑制的に作用し、何らかの細胞肥大とも関係があることが示唆された。

6. 透析患者由来幹細胞を用いた腎臓再生法の開発

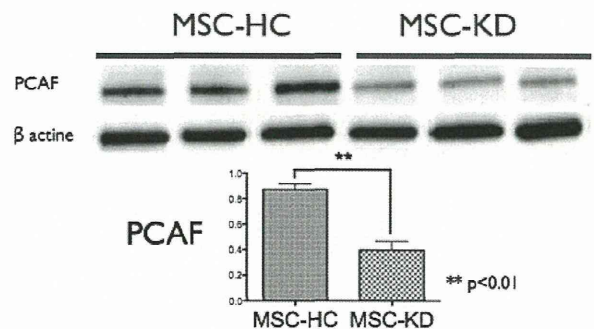
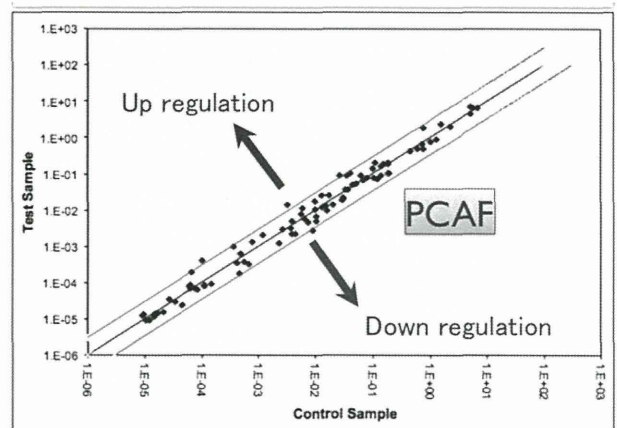
アデニン惹起慢性腎不全モデルラットの骨髄および脂肪から間葉系幹細胞を樹立し、健常ラットから採取した間葉系幹細胞を比較検討した。樹立した間葉系幹細胞は骨芽細胞、脂肪細胞、軟骨細胞への分化能や表面マーカーで有意な差はなく、また PCR アレイを用いた網羅的解析でも尿毒素暴露の有意な影響は確認されなかった。



そこで2年以上の透析歴のある慢性腎不全患者の脂肪より間葉系幹細胞を樹立し、腎機能正常の健常コントロールより採取した間葉系幹細胞と比較検討した。三胚葉系統への分化度、増殖能、老加速後は健常者由来細胞と有意差はなかった。

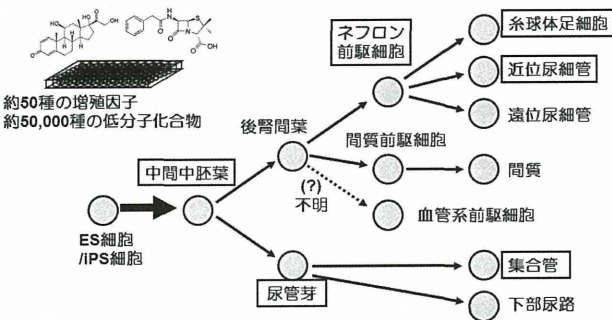


しかし PCR アレイを用いた網羅的解析で、PCAF のみが長期透析患者で抑制されていることが確認された。PCAF はヒストンのアセチル化を介して細胞死や血管新生に強く関与するため、腎臓再性能が現弱している可能性が高いと結論づけられた。

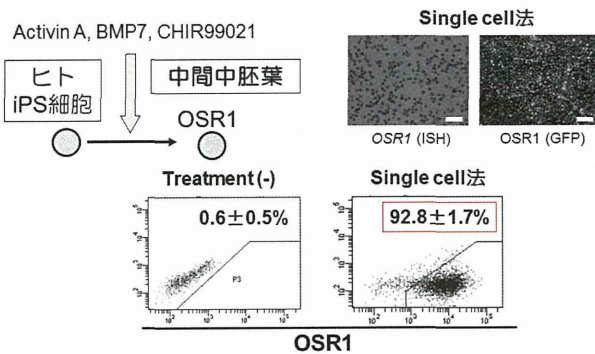


従って、今後透析患者の成体幹細胞を用いる場合、iPS細胞技術を用いた初期化が必要になると考えられ、透析患者由来 iPS細胞を樹立し、間葉系幹細胞へ分化誘導を始めている。

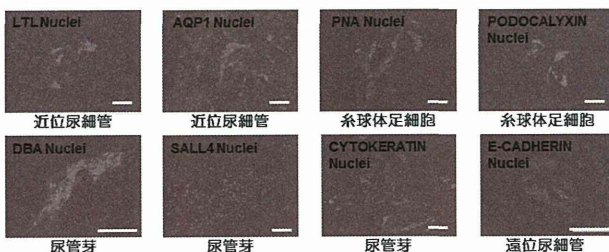
7. iPS細胞を用いた腎尿細管細胞の再生
iPS細胞を用いた腎臓再生を考えるうえで、腎臓の発生段階を模倣した戦略は有用である。iPS細胞から中間中胚葉を誘導し、さらに後腎間葉細胞を誘導し、ネフロン前駆細胞から各尿細管細胞もしくは糸球体足細胞を誘導することを目指した。これらの誘導剤を同定するために約50種の増殖因子、50,000種の低分子化合物のスクリーニングを行っている。



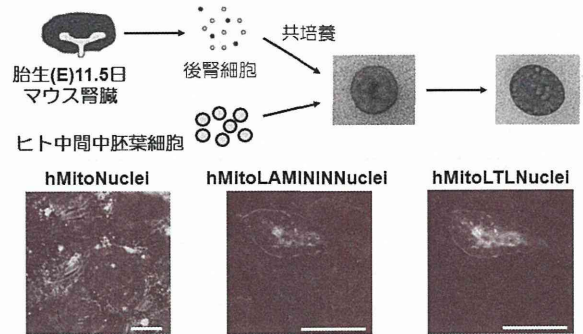
ヒト iPS細胞から ActivinA, BMP7, CHIR99021 を添加することにより OSR1 陽性中間中胚葉細胞を90%以上の高効率で誘導することに成功した。



ヒト iPS細胞から誘導した OSR1 陽性の中間中胚葉細胞は、長期培養することにより、近位尿細管細胞、足細胞、尿管芽、遠位尿細管細胞に分化することを確認し、ヒト iPS細胞由来の中間中胚葉細胞は胎児腎細胞や成体腎細胞への分化能を有することが確認できた。



また、ヒト iPS細胞から誘導した OSR1 陽性の中間中胚葉細胞を胎生 11.5 日令のマウスの後腎細胞と共培養することにより腎尿細管構造を再構築することも確認した。



D. 考察

本研究班は、IgA 腎症、急速進行性腎炎 (RPGN)、難治性ネフローゼ症候群、および多発性嚢胞腎 (PKD) における各疾患の進行の分子メカニズムを解明ならびに新規治療法の開発について、着実な成果を出すことができた。さらに、今後の腎臓の再生に向けた確実な成果が得られた。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Mishima K, Maeshima A, Miya M, Sakurai N, Ikeuchi H, Hiromura K, Nojima Y. Involvement of N-type Ca²⁺ Channels in Fibrotic Process of the Kidney in Rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 304: F665-673, 2013
- Katsuno T, Ozaki T, Saka Y, Furuhashi K, Kim H, Yasuda K, Yamamoto T, Sato W, Tsuboi N, Mizuno M, Ito Y, Imai E, Matsuo S, Maruyama S. Low serum cultured adipose tissue-derived stromal cells ameliorate acute kidney injury in rats. *Cell Transplant* 22: 287-297, 2013
- Kimura T, Takabatake T, Takahashi A, Isaka Y. Chloroquine in Cancer Therapy: A Double-Edged Sword of Autophagy. *Cancer Res.* 73: 3-7, 2013
- Kaimori JY, Ichimaru N, Isaka Y, Hashimoto F, Fu X, Hashimura Y, Kaito H, Iijima K, Kyo M, Namba T, Obi Y, Hatanaka M, Matsui I, Takabatake Y, Okumi M, Yazawa K, Nonomura N, Rakugi H, Takahara S. Renal transplantations from their parents to siblings with autosomal recessive Alport syndrome caused by a rearrangement in an intronic antisense Alu element in the

- COL4A3 gene led to different outcomes Clin Exp Nephrol. Case Reports 2: 98–101, 2013
5. Soetikno V, Sari FR, Sukumaran V, Lakshmanan AP, Harima M, Suzuki K, Kawachi H, Watanabe K. Curcumin decreases renal triglyceride accumulation through AMPK-SREBP signaling pathway in streptozotocin-induced type 1 diabetic rats. The Journal of Nutritional Biochemistry 24:796–802, 2013
 6. Soetikno V, Sari FR, Lakshmanan AP, Arumugam S, Harima M, Suzuki K, Kawachi H, Watanabe K. Curcumin alleviates oxidative stress, inflammation, and renal fibrosis in remnant kidney through the Nrf2-keap1 pathway. Mol Nutr Food Res. 57:1649–1659, 2013
 7. Wang-Rosenke Y, Khadzhynov D, Loof T, Mika A, Kawachi H, Neumayer HH, Peters H. Tyrosine kinases inhibition by Imatinib slows progression in chronic anti-thyl glomerulosclerosis of the rat. BMC Nephrol. 14: 223–235, 2013
 8. Babayeva S, Rocque B, Aoudjit L, Zilber Y, Li J, Baldwin C, Kawachi H, Takano T, Torban E. Planar cell polarity pathway regulates nephrin endocytosis in developing podocytes. J Biol Chem 288:24035–24048, 2013
 9. Lakshmanan AP, Harima M, Suzuki K, Soetikno V, Nagata M, Nakamura T, Takahashi T, Sone H, Kawachi H, Watanabe K. The hyperglycemia stimulated myocardial endoplasmic reticulum (ER) stress contributes to diabetic cardiomyopathy in the transgenic non-obese type 2 diabetic rats: a differential role of unfolded protein response (UPR) signaling proteins. Int J Biochem Cell Biol. 45:438–447, 2013
 10. Yamada A, Yokoo T, Yokote S, Yamanaka S, Izuhara L, Katsuoka Y, Shimada Y, Shukuya A, Okano HJ, Ohashi T, Ida H. Comparison of multipotency and molecular profile of MSCs between CKD and healthy rats. Hum Cell 2014 in press
 11. Furuhashi K, Tsuboi N, Shimizu A, Katsuno T, Kim H, Saka Y, Ozaki T, Sado Y, Imai E, Matsuo S, Maruyama S. Serum-Starved Adipose-Derived Stromal Cells Ameliorate Crescentic GN by Promoting Immunoregulatory Macrophages. J Am Soc Nephrol. 2013 Mar;24(4):587–603.
 12. Kojima H, Kosugi T, Sato W, Sato Y, Maeda K, Kato N, Kato K, Inaba S, Ishimoto T, Tsuboi N, Matsuo S, Maruyama S, Yuzawa Y, Kadomatsu K. Deficiency of growth factor midkine exacerbates necrotizing glomerular injuries in progressive glomerulonephritis. Am J Pathol. 182(2):410–9., 2013
 13. Tsuboi N, Maruyama S, Matsuo S, Imai E. A ray of light in the dark: alternative approaches to the assessment and treatment of ischemic nephropathy. Nephrol Dial Transplant. 29: 228–231, 2014
 14. Kim H, Mizuno M, Furuhashi K, Katsuno T, Ozaki T, Yasuda K, Tsuboi N, Sato W, Suzuki Y, Matsuo S, Ito Y, Maruyama S. Rat adipose tissue-derived stem cells attenuate peritoneal injuries in rat zymosan-induced peritonitis accompanied by complement activation. Cytotherapy. 2013 Dec 20. [Epub ahead of print]
 15. Maeda-Hori M, Kosugi T, Kojima H, Sato W, Inaba S, Maeda K, Nagaya H, Sato Y, Ishimoto T, Ozaki T, Tsuboi N, Muro Y, Yuzawa Y, Imai E, Johnson R, Matsuo S, Kadomatsu K, Maruyama S. Plasma CD147 reflects histological features in patients with lupus nephritis. Lupus. 2014 Jan 28. [Epub ahead of print]
 16. Mishima K, Maeshima A, Miya M, Sakurai N, Ikeuchi H, Hiromura K, Nojima Y. Involvement of N-type Ca²⁺ Channels in Fibrotic Process of the Kidney in Rats. Am J Physiol Renal Physiol 304(6):F665–73, 2013
 17. Mae S, Shono A, Shiota F, Yasuno T, Kajiwara M, Gotoda-Nishimura N, Arai S, Sato-Otubo A, Toyoda T, Takahashi K, Nakayama N, Cowan CA, Aoi T, Ogawa S, McMahon AP, Yamanaka S, Osafune K. Monitoring and robust induction of nephrogenic intermediate mesoderm from human pluripotent stem cells. Nat Commun 2013, Jan 22; 4: 1367.
 18. Araoka T, Mae S, Kurose Y, Uesugi M, Ohta A, Yamanaka S, Osafune K. Efficient and rapid induction of human iPSCs/ESCs into nephrogenic intermediate mesoderm using small molecule-based differentiation methods. PLoS One 2014; 9(1): e84881.

2. 学会発表
『国際学会』

1. Maeshima A, Miya M, Mishima K, Sakurai N, Ikeuchi H, Sakairi T, Kaneko Y, Hiromura K, Nojima Y. Majority of Proximal Tubular Cells in the Outer Medulla are Slow-cycling and Equally Contribute to Tubular Regeneration after Renal Ischemia. 10th International Society of Stem Cell Research 2012, Yokohama, 2012. 6. 13-16
2. Kazuhiro Furuhashi, Naotake Tsuboi, Asuka Shimizu, Hangsoo Kim, Takayuki Katsuno, Yousuke Saka, Takenori Ozaki, Waichi Sato, Enyu Imai, Seiichi Matsuo, Shoichi Maruyama, Low Serum Cultured Adipose-derived Mesenchymal Stem Cells Ameliorate Crescentic Glomerulonephritis by Functional Polarization of Macrophages into Immunoregulatory M2 Phenotype. The Asia Pacific Meeting of Vasculitis and ANCA Workshop 2012 (AP-VAS) Tokyo 2012. 03. 28-31
3. Shoichi Maruyama, Stem cell therapy using MSC from human adipose tissues. 49th ERA-EDTA CONGRESS Paris 2012. 5. 24-27
4. Shoichi Maruyama, Asuka Shimizu, Kazuhiro Furuhashi, Takenori Ozaki, Hang Su, Kim, Tomoko Abe, Takayuki Katsuno, Naotake Tsuboi, Seiichi Matsuo, Potential of Adipose-derived Stem Cells from Human/Rat/Mouse as a New Tool for The Treatment of Systemic Sclerosis. International Society for Stem Cell Research 10th Annual Meeting Yokohama 2012. 6. 13-16
5. Hangsoo Kim, Masashi Mizuno, Asuka Shimizu, Tomoko Abe, Kazuhiro Furuhashi, Takayuki Katsuno, , Kaoru Yasuda, Takenori Ozaki, Naotake Tsuboi, Shoichi Maruyama, Low Serum Cultured Adipose-derived Mesenchymal Stromal Cells Ameliorate Rat Model with Zymosan Induced Severe Peritonitis. International Society for Stem Cell Research 10th Annual Meeting Yokohama 2012. 06. 13-16
6. Kazuhiro Furuhashi, Naotake Tsuboi, Asuka Shimizu, Hangsoo Kim, Takayuki Katsuno, Yosuke Saka, Shoichi Maruyama, Low Serum Cultured Adipose-derived Mesenchymal Stem Cells Ameliorate Crescentic Glomerulonephritis by Functional Polarization of Macrophages into Immunoregulatory M2 Phenotype. International Society for Stem Cell Research 10th Annual Meeting Yokohama 2012. 06. 13-16
7. Hangsoo Kim, Masashi Mizuno, Kazuhiro Furuhashi, Takayuki Katsuno, Takenori Ozaki, Kaoru Yasuda, Waichi Sato, Naotake Tsuboi, Yasuhiko Ito, Enyu Imai, Shoichi Maruyama, Seiichi Matsuo, Low Serum Cultured Adipose-Derived Mesenchymal Stromal Cells Ameliorate Rat Model with Zymosan Induced Severe Peritonitis. ASN Kindey Week 2012 San Diego 2012. 10. 30-11. 04
8. Kazuhiro Furuhashi, Naotake Tsuboi, Hangsoo Kim, Takayuki Katsuno, Waichi Sato, Enyu Imai, Seiichi Matsuo, Shoichi Maruyama, Serum Starved Adipose-Derived Stromal Cells Ameliorate Rat Crescentic Glomerulonephritis by Promoting the Generation of M2 Immunoregulatory Macrophages. ASN Kindey Week 2012 San Diego 2012. 10. 30-11. 04
9. Kaimori J, Kakuta Y, Tsuda H, Hatanaka M, Obi Y, Rakugi H, Ishii M, Takahara S, Isaka Y, Multi-Photon Microscopy Based Kidney Live Imaging Identifies a Series of Micro-Circulation Changes in a Rat Acute Kidney Rejection Model. American Society of Nephrology. 2012 San Diego 2012. 10. 30-11. 04
10. Kimura T, Takabatake Y, Takahashi A, Namba T, Yamamoto T, Kaimori J, Matsui M, Kitamura H, Niimura F, Matsusaka T, Rakugi H, Isaka Y, Autophagy Protects Kidney from Metabolic Stress through the Maintenance of Metabolism in Mitochondria. American Society of Nephrology. 2012 San Diego 2012. 10. 30-11. 04
11. Takahashi Y, Tomita M, Yamazaki M, Takahashi A, Fukusumi Y, Kawachi H, Role of p38 MAPK Activation in the Slit Diaphragm Dysfunction and Proteinuria Caused by a Direct Stimulation to Nephrin, American Society of Nephrology. 2012 San Diego 2012. 10. 30-11. 04

12. Yamazaki M, Takahashi A, Takahashi Y, Fukusumi Y, Tomita M, Kawachi H, Glomerular expression of the components of renin-angiotensin system in rats with podocyte dysfunction., American Society of Nephrology. 2012 San Diego 2012. 10. 30-11. 04
 13. Yamanaka S, Yokote S, Izuhara L, Katsuoka YJ, Ogura M, Kawamura T, Yokoo T. Evaluation of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for kidney regeneration in long-term dialysis patients. American Society of Nephrology Kidney Week2013, Atlanta USA
 14. Fukui A, Matsumoto K, Yokoo T. Differentiation of human mesenchymal stem cells into the ureteric bud in chicken embryos. ISN Forefronts Symposium 2013 Florence Italy.
 15. Yamanaka S, Yokote S, Izuhara L, Katsuoka Y, Yamada A, Matsumoto K, Fukui A, Yokoo T. Evaluation of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for regeneration in long-term dialysis patients. SN Forefronts Symposium 2013 Florence Italy.
 16. Yokote S, Yamada A, Yamanaka S, Izuhara L, Katsuoka Y, Matsumoto K, Yokoo T. Comparison of multipotency for differentiation of MSCs from CKD rats. SN Forefronts Symposium 2013 Florence Italy.
 17. Masao Nakasatomi, Akito Maeshima, Keiichiro Mishima, Noriyuki Sakurai, Hidekazu Ikeuchi, Toru Sakairi, Yoriaki Kaneko, Keiju Hiromura, Yoshihisa Nojima. Quantitative evaluation of epithelial-mesenchymal transition during renal fibrosis in vivo. World Congress of Nephrology 2013. Hong kong 2013. 5. 31-6. 4
 18. Masao Nakasatomi, Akito Maeshima, Keiichiro Mishima, Noriyuki Sakurai, Hidekazu Ikeuchi, Toru Sakairi, Yoriaki Kaneko, Keiju Hiromura, Yoshihisa Nojima. A Simple Method for Detection of Epithelial-Mesenchymal Transition during Renal Fibrosis in Vivo. American Society of Nephrology 2013 Atlanta 2013. 11. 5-10
 19. Fukusumi Y, Takasaki A, Wakamatsu A, Takahashi Y, Miyauchi N, Tomita M, Kawachi H, Synaptic Vesicle Protein 2B Is Essential for Maintaining the Integrity of the Podocyte Slit Diaphragm; SV2B KO Mice Are Vulnerable to the Podocyte Injury, American Society of Nephrology. 2013 Atlanta 2013. 11. 07-11. 10
 20. Wakamatsu A, Takasaki A, Takahashi Y, Fukusumi Y, Tomita M, Narita I, Kawachi H, Calcineurin Is Mainly Localized at the Slit Diaphragm Area, and Its Altered Expression Precedes Proteinuria in Rat Nephrotic Syndrome Models, American Society of Nephrology. 2013 Atlanta 2013. 11. 07-11. 10
 21. Araoka T, Toyohara T, Shiota F, Mae SI, Kurose Y, Osafune K. Development of efficient induction methods from human iPSCs/ESC into intermediate mesoderm by using low-molecular weight compounds. American Society of Nephrology. 2012 San Diego 2012. 10. 30-11. 04
 22. Mae S, Shono A, Shiota F, Yasuno T, Kajiwarra M, Gotoda-Nishimura N, Arai S, Sato-Otubo A, Toyoda T, Takahashi K, Nakayama N, Cowan CA, Aoi T, Ogawa S, McMahon AP, Yamanaka S, Osafune K. Monitoring and robust induction of intermediate mesoderm from human iPSCs and ESCs. International Society for Stem Cell Research 10th Annual Meeting Yokohama 2012. 06. 13-16
 23. Araoka T, Toyohara T, Shiota F, Mae SI, Kurose Y, Ohta A, Yamanaka S, Osafune K. Development of efficient induction methods from human iPSCs/ESC into intermediate mesoderm by using low-molecular weight compounds. International Society for Stem Cell Research 10th Annual Meeting Yokohama 2012. 06. 13-16
- 『国内学会』
1. 古橋和拵、坪井直毅、清水明日花、金恒秀、勝野敬之、丸山彰一、松尾清一「脂肪由来間葉系幹細胞を用いた壊死性半月体形成性腎炎への新たな治療法の確立とその作用機序の解明」第55回日本腎臓学会学術総会 横浜 2012. 06. 02

2. 金恒秀、水野正司、古橋和拓、勝野敬之、安田香、尾崎武徳、坪井直毅、佐藤和一、今井圓裕、伊藤恭彦、松尾清一、丸山彰一「腹膜擦過後のZymosan投与により誘導される補体依存腹膜炎モデルに対する低血清培養脂肪由来間葉系幹細胞の有用性」第57回日本透析医学会学術集会 札幌 2012.06.22
3. 前嶋明人「腎再生医療の可能性と方向性」第11回腎保護・再生研究会、2012年7月13日
4. 前嶋明人「腎尿細管の修復・再生メカニズム」第16回腎間質研究会、2012年9月8日
5. 中里見征央、前嶋明人、野島美久「腎線維化におけるEpithelial-mesenchymal transition (EMT) の定量的評価法の検討」第2回氷川フォーラム2012年11月21日
6. 福住好恭、山崎美穂子、高橋 彩、富田雅之、河内 裕、「次世代シーケンサを用いたPAN腎症モデルにおける遺伝子発現の比較検討」、第55回日本腎臓学会学術総会、2012、横浜
7. 富田雅之、浅見浩史、望月悠里、柳村尚寛、渡辺光洋、福住好恭、山崎美穂子、高橋 彩、河内 裕、「スリット膜障害により誘導されるネフローゼモデルにおけるp38 MAPK 阻害剤の効果、作用機序の解析」第55回日本腎臓学会学術総会、2012、横浜
8. 山崎美穂子、高橋 彩、金子博司、福住好恭、富田雅之、河内 裕、「糸球体局所におけるRA系分子の発現—ポドサイト障害モデルでの検討—」第55回日本腎臓学会学術総会、2012、横浜
9. 河内 裕、「ARBのポドサイト保護作用」第35回IgA腎症研究会、2012、東京
10. 河内 裕、「糸球体上皮細胞(ポドサイト)障害による蛋白尿発症のメカニズム」第56回日本リウマチ学会、2012、東京
11. 横尾 隆：成体幹細胞由来EPO産生細胞による貧血再生療法の開発 シンポジウム10 腎性貧血を標的とした新しい創薬に向けて 第58回日本透析医学会学術集会・総会 2013 福岡
12. 横尾 隆：臨床応用に向けた腎臓再生研究。教育講演9 第58回日本透析医学会学術集会・総会 2013 福岡
13. 中里見征央、前嶋明人、三島敬一郎、櫻井則之、池内秀和、坂入徹、金子和光、廣村桂樹、野島美久「腎線維化におけるEMTの定量的評価法の確立」第56回日本腎臓学会学術総会 東京 2013.5.10-13
14. 中里見征央、前嶋明人、野島美久「腎線維化におけるEMTの定量的評価法の確立」第4回Front-J 2013 東京 2013.8.24
15. 中里見征央、前嶋明人 「腎線維化におけるEMTをIn vivoかつ定量的に評価する新規アプローチの開発」Kidney Summit 2013 東京 2013.12.21-22
16. 福住好恭、相馬彩子、高橋 彩、高橋雄一、富田雅之、河内 裕、「シナプス小胞分子SV2Bのポドサイト機能維持における役割—ノックアウトマウスを用いた解析—」、第56回日本腎臓学会学術総会、2013、東京
17. 鎌田悠志、高橋 彩、萱場睦、北澤幸奈、高橋雄一、高崎麻美、相馬彩子、金子博司、宮内直子、福住好恭、富田雅之、斎藤陽、河内裕、「ポドサイト機能維持におけるNeurologin-1の役割：巣状糸球体硬化症モデルでの検討」、第56回日本腎臓学会学術総会、2013、東京
18. 高橋 彩、相馬彩子、高崎麻美、高橋雄一、福住好恭、富田雅之、河内 裕、「ネフローゼ症候群モデルにおけるEndomucin発現動態の検討」、第56回日本腎臓学会学術総会、2013、東京
19. 高崎麻美、相馬彩子、高橋雄一、高橋 彩、金子博司、宮内直子、福住好恭、富田雅之、河内 裕、「TRPM4のポドサイトにおける発現様式、ネフローゼモデルにおける発現動態の検討」、第56回日本腎臓学会学術総会、2013、東京
20. 相馬彩子、高崎麻美、高橋雄一、高橋 彩、金子博司、福住好恭、富田雅之、河内 裕、「糸球体上皮細胞障害モデルにおけるCalcineurinの発現の解析」、第56回日本腎臓学会学術総会、2013、東京
21. 長船 健二「腎臓再生に向けたヒトiPS細胞から中間中胚葉への高効率分化誘導法の開発」第55回日本腎臓学会学術総会 横浜 2012.06.01
22. 荒岡 利和、豊原 敬文、塩田 文彦、前 伸一、黒瀬 裕子、太田 章、山中 伸弥、長船 健二「低分子化合物を用いたヒトiPS細胞から中間中胚葉への高効率分化誘導法の開発」第55回日本腎臓学会学術総会 横浜 2012.06.01
23. 前 伸一、庄野 朱美、塩田 文彦、小川 誠司、McMahon Andrew P.、山中 伸弥、長船 健二「ヒトiPS細胞から腎構成細胞に分化しう