

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

多発性嚢胞腎分科会

責任研究分担者

堀江重郎 順天堂大学・泌尿器科・教授

研究分担者

奴田原紀久雄 杏林大学・泌尿器科・教授

研究協力者

石村栄治 大阪市立大学・腎臓内科・准教授
鶴屋和彦 九州大学・腎臓内科・准教授
長船健二 京都大学 iPS 細胞研究所増殖分化機構研究部門・准教授
香村衛一 千葉東病院・泌尿器科・医長
武藤 智 帝京大学・泌尿器科・准教授
土谷 健 東京女子医科大学・腎臓内科・教授
望月俊雄 東京女子医科大学・腎臓内科・講師
花岡一成 東京慈恵会医科大学・腎臓・高血圧内科・講師
乳原善文 虎の門病院分院・腎臓内科・部長
安藤昌彦 名古屋大学医学部附属病院 先端医療・臨床研究支援センター・准教授
成田一衛 新潟大学・第2内科・教授
西尾 妙織 北海道大学・第2内科・助教
の村信介 三重大学・腎臓内科・准教授
中西浩一 和歌山県立医科大学・小児科・講師
福田 敬 国立保健医療科学院・研究情報支援研究センター・上席主任研究官

研究要旨

【背景・目的・方法】

1. 「多発性嚢胞腎患者全国登録による多施設共同研究」(J-PKD レジストリー研究): 前向きコホート研究
2. ADPKD 患者を対象とした肝嚢胞に関する QOL 調査: 多施設共同前向き観察研究
3. ADPKD の包括的遺伝子変異の検索
4. ADPKD における基礎研究
ADPKD モデルマウスを用いた腎内 RAS 関与についての検討
ADPKD 患者由来 iPS 細胞を用いた新規疾患モデルの作製
5. ADPKD セミナー: ADPKD 専門医の育成と、新規薬物療法に対する啓蒙
6. ADPKD に対する動脈塞栓療法 (TAE) 臨床試験: TAE のエビデンスに基づく治療方法の確立

【結果及び考察】

1. 271 例が登録された。平均クレアチニン値 1.70mg/dl、平均 eGFR 値 49.3ml/min/1.73 m²であった。
2. 対象群 54 例、コントロール群 57 例の登録が終了した。FANLTC (p=0.0499) FACT-Hep (p<0.0001) いずれも対象群とコントロール群の間で有意差を認めた。
3. サンガー法で 134 家系中 108 例 (83.2%) に遺伝子変異を同定した。78 例/108 例は新規遺伝子変異であった。
4. ADPKD における基礎研究
腎嚢胞は DRI のみがコントロールと比べて有意に縮小し、腎機能も DRI のみが有意に改善した。
ADPKD 患者皮膚から iPS 細胞が樹立可能であった。
5. 28 名が参加し 2014/2/115,16 の 2 日間、東京で行った。計 11 のセッションに加えて、患者会からも参加いただきご講演いただいた。
6. 腎・肝 TAE とともに、その対象、手技や方法、塞栓物質、合併症の管理などは統一されていない。

A . 研究目的

1. 「多発性嚢胞腎患者全国登録による多施設共同研究」(J-PKD レジストリー研究): PKD 症例の治療実態、腎機能・容積、合併症を前向きに検討する。
2. 常染色体優性多発嚢胞腎(ADPKD)患者を対象とした肝嚢胞に関する QOL 調査: 巨大肝嚢胞を有する ADPKD 症例における QOL 低下の実態を把握することを目的とする。
3. ADPKD の包括的遺伝子変異の検索: ADPKD 責任遺伝子 *PKD1*、*PKD2* の変異は表現型と密接な関係にあることが知られているが、特に *PKD1* では巨大な遺伝子であることや複製領域を持つことから、遺伝子変異解析を困難にしている。本研究では本邦の ADPKD 症例の遺伝子変異を明らかにする。
4. ADPKD における基礎研究
ADPKD モデルマウスを用いた降圧薬投与実験及び腎内 RAS 関与についての検討: ADPKD モデル動物に対する DRI の腎嚢胞抑制効果を検討する。また ADPKD に対する DRI の降圧効果、腎機能保護作用、腎容積に対する影響を検討する。
ADPKD 患者由来 iPS 細胞を用いた新規疾患モデルを作製する。
5. ADPKD セミナー: ADPKD 専門医の育成と、新規薬物療法に対する啓蒙
6. ADPKD に対する動脈塞栓療法の臨床試験(有効性と安全性の検証): ADPKD における TAE のエビデンスに基づく治療方法の確立およびガイドラインへの掲載を目的とする。

B . 研究方法

1. 多施設共同中央登録による前方向コホート研究であり 2.5 年の登録期間が 2012 年 6 月に終了した。追跡期間は最終登録後 5 年、2017/6/30 までである。
2. 適格基準: CT もしくは MRI で、肝嚢胞が肝実質の 25%以上であると主治医が判断した ADPKD 症例。
除外基準: 肝切除あるいは肝移植手術施行例、20 歳未満。
多施設共同前向き観察研究(現在 6 施設、登録数 64 例)(疫学分科会との共同研究)
 - ・ マッチング方法 (frequency matching、年齢・性別・CKD ステージを考慮)
 - ・ QOL 調査内容 (調査票、調査時期、郵送方式の採用)
 - ・ エンドポイントの定義 (総合点数、各下位尺度点数)
 - ・ サンプルサイズ計算 (肝嚢胞占拠割合による QOL スコア差の効果量を仮定)

- ・ 共変量の選定 (QOL 評価時点、評価時点と直近の肝嚢胞占拠割合の交互作用、性別、年齢、CKD ステージ)
 - ・ 統計解析計画作成 (線形混合モデル)
 - ・ UMIN 臨床試験登録 (受付番号 R000009467、試験 IDUMIN000008039)
- FACT-Hep 及び FANLTC 調査票を用いた多施設共同前向き観察研究。肝嚢胞の肝全体に対する占拠率 25%以上の群の QOL 低下を 25%以下の群と 3 年間比較する。
- 2013 年 6 月 30 日: 登録期間終了
2016 年 6 月 30 日: 追跡期間終了
- ・ 目標症例数
対象群 (肝嚢胞占拠割合 25%以上) 40 例
コントロール群 (肝嚢胞占拠割合<25%) 40 例
3. ADPKD の包括的遺伝子変異の検索: 慈恵医大病院および関連病院の ADPKD 症例 180 例に対してサンガー法を用いてその遺伝子変異を検索した。
 4. *Pkd1lox-lox*・*Mx1 Cre* マウスにアムロジピン、オルメサルタン、アリスキレンを投与し、嚢胞形成に与える影響をみる。また血圧、腎嚢胞、腎機能、肝嚢胞に対する効果を比較する。
ADPKD 患者由来の iPS 細胞を作製する。
 5. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業研究班の研究分担者・協力者の施設より参加者を募り、本分科会で行った。
 6. 第 42 回日本腎臓学会東部学術大会にてシンポジウム「多発性嚢胞腎における腎動脈・肝動脈塞栓療法の有用性と今後の展望」を開催し問題点を確認した。

(倫理面への配慮)

本研究は厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」を順守して行った。研究 1,2 は、治療介入を一切行わない「観察研究」であるが、前向き研究であり、患者への研究に関する説明と患者の自由意思による。登録時に連結可能な患者識別番号を、各施設で決定して付与し、記入する。この患者識別番号は当該施設においてのみ連結可能であり、各施設で責任を持って管理した。

C . 研究結果

1. 271 例が登録された。男性 95 例 (35%)、女性 176 例 (65%)、平均年齢 52.4 歳。家族歴あり 191 例 (70%)、なし 21 例 (8%)、不明 59 例 (22%)。合併症では肝嚢胞は 230 例 (85%)、脳動脈瘤 47 例 (17%)、心臓弁膜症 63 例 (23%) を認めた。降圧療法は 216 例 (80%) に対して行われ、RAA 系阻害薬は 205 例 (76%) に投与されていた。収縮期血圧 126.1 ± 14.1 mmHg、拡張期血圧、 77.4 ± 10.9 mmHg であった。検査所見では、

クレアチニン値 1.7 ± 1.6 mg/dl、eGFR 値 49.3 ± 27.4 ml/min/ 1.73 m²、両腎容積 1503.6 ± 1025.1 ml であった。登録時 eGFR は腹囲 (R2=0.059082、p=0.0014)、両腎容積 (R2=0.255351、p<0.0001)、収縮期血圧 (R2=0.048493、p=0.0003)、血清尿酸値 (R2=0.369167、p<0.0001)と有意に逆相関し、血清Hb値 (R2=0.261425、p<0.0001)、血清Hct値 (R2=0.253074、p<0.0001)、血清alb値 (R2=0.080838、p<0.0001)と有意に相関した。

2. 対象群 54 例、コントロール群 57 例の登録が終了した。登録時 QOL 調査では FACT-Hep 55.8 ± 11.1 点 (0-72 点)、FANLTC 72.6 ± 13.9 点 (0-104 点) であった。FANLTC (p=0.0499)、FACT-Hep (p<0.0001) いずれも対象群とコントロール群の間で有意差を認めた。

3. 134 家系中 108 例 (83.2%) に遺伝子変異を同定した。

- PKD1: 88 (42 truncated, 12 splicing, 29 missense, 5 in-frame)
- PKD2: 24 (17 truncated, 3 splicing, 3 missense, 1 large deletion)
- 78 例/108 例は新規遺伝子変異であった。

年間 eGFR 変化量は PKD1 変異群 -3.25 ± 2.15 ml/min/year に対して PKD2 変異群 -2.08 ± 1.15 ml/min/year と、有意 (P<0.01) に PKD1 変異群の方が eGFR 年間低下量が大きかった。

4. アリスキレン投与にて有意に嚢胞形成が抑えられた。オルメサルタン、アリスキレン投与にて腎臓の線維化を抑制できた。アリスキレンのみで腎内 RAS を抑制できた。

ADPKD 患者皮膚から iPS 細胞が樹立可能であった。

5. 28 名が参加し 2014/2/115,16 の 2 日間、東京で行った。一部の参加予定者が豪雪のため上京できなかった。計 11 のセッションに加えて、患者会からも参加いただきご講演いただいた。また新規治療の適応についてグループディスカッションも行った。

6. 第 42 回日本腎臓学会東部学術大会 シンポジウム「多発性嚢胞腎における腎動脈・肝動脈塞栓療法 (TAE) の有用性と今後の展望」

マイクロコイルを用いた腎 TAE (虎の門病院腎センター) 末梢枝をコイルで置き換えるように塞栓することが効果的であり、近位部を残すことが、2 回目の手技をも考慮し必要である。処置前に腎容積と比べて 3 か月後 70.3 ± 13.8 、6 か月後 59.4 ± 14.0 、1 年後 53.9 ± 13.1 (P<0.0001) と有意に縮小した。また腹囲も処置前と比べて 3 か月後 -10.5 ± 4.5 、6 か月後 -11.8 ± 5.5 、1 年後 -12.6 ± 4.9 (P<0.0001) と有意に縮小した。加えて TAE 後に血清アルブミ

ン値が処置前 2.94 ± 0.36 、3 か月後 3.17 ± 0.32 、6 か月後 3.30 ± 0.32 、1 年後 3.37 ± 0.28 (P<0.0001) と有意に増加したことから栄養状態の改善にもなると考えられた。

エタノールを用いた腎 TAE (北海道大学病院放射線科) 治療前を 100 とすると、3 か月後 60.9、6 か月後 47.3、1 年後 39.8、2 年後 29.2 と縮小した。

液状塞栓物質 (NBCA) を用いた腎 TAE (京都第一赤 放射線科) TAE 前 10,601ml が 1 年後 6,489ml、4,157ml が 2,020ml と縮小した。

マイクロコイルを用いた肝 TAE (虎の門病院腎センター)

血管塞栓ビーズを用いた肝 TAE (川崎医科大学放射線科)

D. 考察

1. 今回のコホート研究では、CKD stage III の症例が最も多かった。また、登録時 eGFR は腹囲、両腎容積、収縮期血圧、血清尿酸値と有意に逆相関し、血清 Hb 値、血清 Hct 値、血清 alb 値と有意に相関した。今後、これらの症例を追跡することで、PKD 患者の治療実態、腎機能の推移、合併症の発症など病態を明らかにしていく。

2. FANLTC、FACT-Hep の 2 つの QOL 指標において

- 年齢および CKD ステージ間で包括的および肝特異的 QOL に差を認めない
- 肝嚢胞の占拠率が高いと QOL が低い

本邦の PKD コホート研究である J-PKD では、ADPKD の 85% の症例に肝嚢胞を認める。FANLTC、FACT-Hep の 2 つの QOL 指標において、今後縦断的な変化を観察していく予定である

3. 今回の検討ではサンガー法で 83.2% に遺伝子変異の同定が可能であった。今後次世代遺伝子解析も含めた検討が必要である。

4. 嚢胞増悪には腎内 RAS 系の関与が示唆される。アリスキレンには嚢胞抑制効果がある可能性がある。

今後、ADPKD 患者皮膚から樹立した iPS 細胞の分化誘導を検討する。

5. ADPKD は本邦で約 30,000 人の患者数が予想される、最も頻度が高い遺伝性腎疾患である。地域格差なく、現状でのベストの医療サービスを患者さんに提供するためには、さらに多くの専門医育成が急務である。

6. 腎・肝ともに TAE を行う施設および患者数は増加傾向にあるが、その対象、手技や方法、塞栓物質、合併症の管理などは統一されていない。放射線科 (IVR: Interventional Radiology 学会) と泌尿器科、腎臓内科との連携が重要である。今後の問題点として、施設間で大きく異なる手技・資材 (塞栓物質) の標準化、今後、

新規塞栓物質も含めて、肝・腎それぞれのTAEに対して標準化が必要である。現在のコイル、エタノールなどに加えて、新しい塞栓物質(接着剤など)の適応も検討する、データベースの共有、保険適応の地域差の解消

E . 結論

1. J-PKD コホート研究を通してPKDの自然史を解明していく
2. ADPKDにおける包括的および肝特異的QOLは肝嚢胞占拠率の増大に伴って悪化した。今後、縦断的研究により肝嚢胞とQOLの変化を追跡検討していく予定である。
3. 本邦のADPKD患者における変異と表現型について確立していく必要があると考えられる。
4. ADPKDの嚢胞増悪には腎内RAS系の関与が示唆され、今後アリスキレンの嚢胞抑制効果を検証する必要性が示された。
ADPKD患者皮膚からiPS細胞が樹立可能であった。今後、ADPKDに関する基礎研究ではトランスレーショナル研究も活発化していく。
5. ADPKD専門医育成目的のセミナーは有用である。
6. ADPKDに対するTAEの有効性と安全性の検証から、治療の標準化へ向け、多領域の治療医が関与することが重要と考えられた。

G . 研究発表

1 . 論文発表

1. Higashihara E, Nutahara K, Okegawa T, Shishido T, Tanbo M, Kobayasi K, Nitadori T. Kidney volume and function in autosomal dominant polycystic kidney disease. Clin Exp Nephrol. 2014 Feb;18(1):157-65.
2. Hirano K, Kawamura T, Tsuboi N, Okonogi H, Miyazaki Y, Ikeda M, Matsushima M, Hanaoka K, et al. The predictive value of attenuated proteinuria at 1 year after steroid therapy for renal survival in patients with IgA nephropathy. Clin Exp Nephrol. 2013; 17: 555-62.
3. Muto S, Sugiura SI, Nakajima A, Horiuchi A, Inoue M, Saito K, Isotani S, Yamaguchi R, Ide H, Horie S. Isomorphic red blood cells using automated urine flow cytometry is a reliable method in diagnosis of bladder cancer. Int J Clin Oncol. 2013 Oct 9. [Epub ahead of print]
4. Tambo M, Okegawa T, Shishido T, Higashihara E, Nutahara K. World J Urol. 2013 Sep 15. [Epub ahead of print]

5. Higashihara E, Horie S, Muto S, Mochizuki T, Nishio S, Nutahara K. Renal disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. Clin Exp Nephrol. 2012; 16: 622-28.
6. Tokiwa S, Muto S, China T, Horie S. The relationship between renal volume and renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease. Clin Exp Nephrol. 2011; 15: 539-45/

2 . 学会発表

1. Muto S, Mochizuki T, Tsuchiya K, Nishio S, Hanaoka K, Tsuruya K, Ishimura E, Narita I, Kamura K, Ubara Y, Ando M, Nutahara K, Horie S. The compiling data at the time of enrollment in J-PKD registry. 46th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Nov.7-Nov.10, 2013 in Atlanta, USA.
2. Osafune K. Directed Differentiation of iPS Cells toward Kidney Fates. American Society of Nephrology. Kidney Week 2013, Georgia World Congress Center, Atlanta, GA. November 9, 2013.
3. Horie S, Muto S, Mochizuki T, Tsuchiya T, Nishio S, Hanaoka K, Tsuruya K, Ishimura E, Narita I, Kamura K, Ubara Y, Nutahara K. The compiling data at the time of enrollment in J-PKD registry. World Congress of Nephrology 2013, 2013/5/31-6/4, Hong Kong, China.
4. Shima Y, Nakanishi K, Hama T, Mukaiyama H, Togawa H, Sato M, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N. Crescentic IgA Nephropathy (C-IgAN) in Children. 46th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Nov.7-Nov.10, 2013 in Atlanta, USA. JASN 24:818A
5. Hama T, Nakanishi K, Mukaiyama H, Togawa H, Sato M, Shima Y, Miyajima M, Nozu K, Nagao S, Takahashi H, Iijima K, Yoshikawa N. Smad3 Phosphorylated at Both Linker and COOH-Terminal Regions in Cyst-Lining Epithelia in cpk Mouse, a Model of ARPKD. 46th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Nov.7-Nov.10, 2013 in Atlanta, USA. JASN 24:303A
6. Yoshikawa N, Nakanishi K, S Oba M, Sako M, Ohashi Y, Iijima K for Japanese study group of kidney disease in children (JSKDC). Increased Duration and Dose of

- Prednisolone (PSL) Treatment Does Not Reduce Relapses in Childhood Nephrotic Syndrome. 46th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Nov.7-Nov.10, 2013 in Atlanta, USA. JASN 24:3B
7. Kaito H, Nozu K, Oka M, Morisada N, Ninchoji T, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K. Natural History and Protein Expression Pattern in Autosomal Recessive Alport Syndrome Based on the Comprehensive Strategy for Genetic Analysis. 46th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Nov.7-Nov.10, 2013 in Atlanta, USA. JASN 24:524A
 8. Ninchoji T, Kaito H, Nozu K, Hama T, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K. Investigation of Principal Mechanism for Renal Sodium Retention in Children with Idiopathic Nephrotic Syndrome. 46th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Nov.7-Nov.10, 2013 in Atlanta, USA. JASN 24:829A
 9. Kumagai Y, Ueda H, Nakanishi K, Yoshikawa N, Kurayama R, Yan K, Ashida A, Yamamoto D, Nagata M, Fujimaru R. Tri-Allelic Inheritance of NPHS1 Gene in Infantile-Onset Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. 46th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Nov.7-Nov.10, 2013 in Atlanta, USA. JASN 24:608A
 - Nakanishi K, Iijima K, Ishikura K, Hataya H, Nakazato H, Sasaki S, Honda M, Yoshikawa N. Two-Year Outcome of the ISKDC Regimen and Frequent-Relapsing Risk in Children with Idiopathic Nephrotic Syndrome. 15th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, Shanghai, China, Aug. 30-Sep. 3, 2013
 10. Shima Y, Nakanishi K, Mukaiyama H, Hama T, Togawa H, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N. The relationship between timing of renal biopsy and pathological variables of the Oxford classification (Ox) in childhood IgA Nephropathy. 15th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, Shanghai, China, Aug. 30-Sep. 3, 2013
 11. Mukaiyama H, Nakanishi K, Hama T, Togawa H, Shima Y, Iijima K, Yoshikawa N. Mutation analysis in Japanese patients with congenital and infantile nephrotic syndrome. 15th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, Shanghai, China, Aug. 30-Sep. 3, 2013
 12. Hama T, Nakanishi K, Mukaiyama H, Sato M, Togawa H, Shima Y, Miyajima M, Takahashi H, Nagao S, Iijima K, Yoshikawa N. Possible contribution of fibrocytes to renal fibrosis in cpk mouse, a model of ARPKD. 15th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, Shanghai, China, Aug. 30-Sep. 3, 2013
 13. Sako Nakamura M, Iijima K, Saito Oba M, Honda M, Nakamura H, Nagata M, Ohashi Y, Nakanishi K, Yoshikawa N. Cyclosporine C2 monitoring for the treatment of frequently relapsing nephrotic syndrome in children: A multicenter randomized trial. 15th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, Shanghai, China, Aug. 30-Sep. 3, 2013
 14. Toyohara T, Yamagishi Y, Mae S, Inoue T, Araoka T, Kasahara T, Yamanaka S, Nakajima H, Osafune K. Development of differentiation methods from human iPSCs/ESCs into nephron progenitor cells. 11th Annual Meeting, International Society for Stem Cell Research. Boston Convention and Exhibition Center, Boston, MA, USA. June 14, 2013.
 15. Muto S, Koja M, Nakajima A, Horiuchi A, Inoue M, Nagae M, China T, Koseki T, Tokiwa S, Yoshii T, Saito K, Hisasue S, Isotani S, Yamaguchi R, Ide H, Horie, S. Screening for Bladder Cancer with the Automated Urine Flow Cytometer. The 45th American Society of Nephrology 2012. San Diego, CA. 2012/10/30-11/4.
 16. Ishimori S, Kaito H, Otsubo H, Hashimoto F, Ninchoji T, Kamioka I, Shima Y, Hamahira K, Nakanishi K, Tanaka R, Yoshikawa N, Iijima K. Clinicopathological characteristics and kidney outcome of childhood-onset lupus nephritis with acute kidney injury: from the multicenter study in Japan. The 45th ESPN Annual Meeting, September 6th - 8th 2012, Krakow, Poland
 17. Yuko Shima, Koichi Nakanishi, Taketsugu Hama, Hironobu Mukaiyama, Hiroko Togawa,

- Shingo Ishimori, Hiroshi Kaito, Ryojiro Tanaka, Kazumoto Iijima, Norishige Yoshikawa. Histological Predictors of Treatment Efficacy in Severe Childhood IgA Nephropathy (IgAN): Validation of the Oxford Classification of IgAN (Ox C). 45th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Nov.1-Nov.4, 2012 in San Diego, USA. JASN 23:193A
18. Taketsugu Hama, Koichi Nakanishi, Hironobu Mukaiyama, Hiroko Togawa, Yuko Shima, Masayasu Miyajima, Hisahide Takahashi, Shizuko Nagao, Kazumoto Iijima, Norishige Yoshikawa. Possible Contribution of Fibrocytes to Renal Fibrosis in Cpk Mouse, a Model of ARPKD. 45th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Nov.1-Nov.4, 2012 in San Diego, USA. JASN 23:596A
 19. Kenji Ishikura, Osamu Uemura, Shuichi Ito, Naohiro Wada, Motoshi Hattori, Yasuo Ohashi, Yuko Hamasaki, Ryojiro Tanaka, Koichi Nakanishi, Tetsuji Kaneko, Masataka Honda: The Pediatric-CKD Study Group in Japan. Progression to End-Stage Kidney Disease in Children with CKD: A Nation- Wide Cohort Study in Japan. 45th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Nov.1-Nov.4, 2012 in San Diego, USA. JASN 23:684A
 20. Yuya Hashimura, Kandai Nozu, Hiroshi Kaito, Hiromi Ohtsubo, Fusako Hashimoto, Shingo Ishimori, Takeshi Ninchoji, Naoya Morisada, Koichi Nakanishi, Norishige Yoshikawa, Kazumoto Iijima. Genetical and Clinical Aspects of X-Linked Alport Syndrome in Males with Positive Staining of the alpha5(IV) Chain. 45th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Nov.1-Nov.4, 2012 in San Diego, USA. JASN 23:33A
 21. Takeshi Ninchoji, Hiroshi Kaito, Kandai Nozu, Koichi Nakanishi, Norishige Yoshikawa, Kazumoto Iijima. Clinical Characteristics and Mutational Pattern of Genetically-Proven Gitelman's Syndrome. 45th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Nov.1-Nov.4, 2012 in San Diego, USA. JASN 23:437A
 22. Araoka T, Toyohara T, Shiota F, Mae SI, Kurose Y, Osafune K. Development of efficient induction methods from human iPSCs/ESCs into intermediate mesoderm by using low-molecular weight compounds. American Society of Nephrology. Kidney Week 2012, San Diego Convention Center, San Diego, CA. November 3, 2012 (Oral).
 23. Osafune K, Taura D, Shiota F, Sone M, Ameku T, Araoka T, Matsui S, Asaka I, Muso E, Koizumi A, Nakao K, Yamanaka S. Identification of novel biomarkers for vascular complications associated with autosomal dominant polycystic kidney disease using patient-specific iPSCs. American Society of Nephrology. Kidney Week 2012, San Diego Convention Center, San Diego, CA. November 1, 2012.
 24. Araoka T, Toyohara T, Shiota F, Mae SI, Kurose Y, Osafune K. Development of efficient induction methods from human iPSCs/ESCs into intermediate mesoderm by using low-molecular weight compounds. American Society of Nephrology. Kidney Week 2012, San Diego Convention Center, San Diego, CA. November 3, 2012.
 25. Osafune K, Taura D, Shiota F, Sone M, Ameku T, Araoka T, Matsui S, Asaka I, Muso E, Koizumi A, Nakao K, Yamanaka S. Identification of novel biomarkers for vascular complications associated with autosomal dominant polycystic kidney disease using patient-specific iPSCs. American Society of Nephrology. Kidney Week 2012, San Diego Convention Center, San Diego, CA. November 1, 2012.
 26. Osafune K, Taura D, Shiota F, Sone M, Numata T, Toyoda T, Ameku T, Asaka I, Muso E, Mori Y, Koizumi A, Nakao K, Yamanaka S. Identification of novel biomarkers for vascular complications associated with autosomal dominant polycystic kidney disease using patient-specific iPSCs. 10th Annual Meeting, International Society for Stem Cell Research. Pacifico Yokohama, Yokohama, Japan. June 15, 2012.
 27. Mae SI, 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 intermediate mesoderm from human iPSCs and ESCs. 10th Annual Meeting, International Society for Stem Cell Research. Pacifico

- Yokohama, Yokohama, Japan. June 15, 2012.
28. Araoka T, Toyohara T, Shiota F, Mae SI, Kurose Y, Ohta A, Yamanaka S, Osafune K. Development of efficient induction methods from human iPSCs/ESCs into intermediate mesoderm by using low-molecular weight compounds. 10th Annual Meeting, International Society for Stem Cell Research. Pacifico Yokohama, Yokohama, Japan. June 14, 2012.
 29. Kasahara T, Chikamoto H, Okita K, Asaka I, Hattori M, Osafune K. Modeling for autosomal recessive polycystic kidney disease using patient-specific iPSCs. 10th Annual Meeting, International Society for Stem Cell Research. Pacifico Yokohama, Yokohama, Japan. June 14, 2012.
 30. Ameku T, Araoka T, Taura D, Sone M, Niwa A, Sugamata R, Saito M, Asaka I, Muso E, Fukatsu A, Nakahata T, Nakao K, Suzuki K, Osafune K. Modeling vasculitis syndrome using microscopic polyangiitis (MPA)-specific iPSCs. 10th Annual Meeting, International Society for Stem Cell Research. Pacifico Yokohama, Yokohama, Japan. June 14, 2012.
 31. Tsuruya K, Yoshida H, Kitazono T: Possible contribution of anemia to brain atrophy in predialysis patients with chronic kidney disease. 45th Annual Meeting and Scientific Exposition of the American Society of Nephrology, San Diego, CA, USA, 2012 November. <poster>
 32. Tsuchiya K, Sugiura H, Nitta K et al. Assessment of anti-fibrotic effects of klotho with a high-throughput cell migration assay using scratch wound healing. The American Society of Nephrology 2012 San Diego
 33. Shiohira S, Tsuchiya K, Nitta K et al. Sphingosine 1-phosphate/sphingosine1-phosphate receptor 3, potential mediators of renal fibrosis, are assessed by siRNA and scratch assay. The American Society of Nephrology 2012 San Diego
 34. Kohei J, Tsuchiya K, Nitta K et al. NGAL and cystatin C elevations were associated with short term graft function in overweight recipients after kidney transplantation. The American Society of Nephrology 2012 San Diego
 35. Hara M, Ando M, Tsuchiya K, Nitta K et al. Proteinuria with increased serum hepcidin 25 level is a sign of poor prognosis in patients with non-Hodgkin lymphoma. The American Society of Nephrology 2012 San Diego
 36. Yanagisawa N, Ando M, Tsuchiya K, Nitta K et al. Low grade levels of albumin excretion should be considered significant in an HIV infected population. The American Society of Nephrology 2012 San Diego
 37. Morito T, Ando M, Tsuchiya K, Nitta K et al. Potentially existing tubular damage is associated with early emergence of acute kidney injury following hematopoietic stem cell transplantation. The American Society of Nephrology 2012 San Diego
 38. 15. Osafune K, Taura D, Shiota F, Sone M, Numata T, Toyoda T, Ameku T, Asaka I, Muso E, Mori Y, Koizumi A, Nakao K, Yamanaka S. Identification of novel biomarkers for vascular complications associated with autosomal dominant polycystic kidney disease using patient-specific iPSCs. 10th Annual Meeting, International Society for Stem Cell Research. Pacifico Yokohama, Yokohama, Japan. June 15, 2012.
 39. 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 intermediate mesoderm from human iPSCs and ESCs. 10th Annual Meeting, International Society for Stem Cell Research. Pacifico Yokohama, Yokohama, Japan. June 15, 2012.
 40. Araoka T, Toyohara T, Shiota F, Mae SI, Kurose Y, Ohta A, Yamanaka S, Osafune K. Development of efficient induction methods from human iPSCs/ESCs into intermediate mesoderm by using low-molecular weight compounds. 10th Annual Meeting, International Society for Stem Cell Research. Pacifico Yokohama, Yokohama, Japan. June 14, 2012.
 41. Kasahara T, Chikamoto H, Okita K, Asaka I, Hattori M, Osafune K. Modeling for autosomal recessive polycystic kidney disease using patient-specific iPSCs. 10th Annual Meeting, International

- Society for Stem Cell Research. Pacifico Yokohama, Yokohama, Japan. June 14, 2012.
42. 武藤 智. よくわかるシリーズ5「多発性嚢胞腎」. 多発性嚢胞腎に対するバソプレシンV2受容体拮抗薬. 第58回日本透析医学会学術集会・総会. 福岡2013/6/20-23
 43. 武藤 智, 望月俊雄, 土谷 健, 奴田原紀久雄, 西尾妙織, 花岡一成, 鶴屋和彦, 石村栄治, 成田一衛, 香村衛一, 乳原善文, 堀江重郎. 多発性嚢胞腎患者全国登録による多施設共同研究(J-PKDレジストリー研究)の登録時データの集計. 第56回日本腎臓学会学術総会. 東京. 2013/5/9-12.
 44. 前 伸一, 豊田 太郎, 荒岡 利和, 塩田 文彦, 豊原 敬文, 笠原 朋子, 小川 誠司, 山中 伸弥, 長船 健二. 「ヒトiPS細胞から三次元構造を有する後腎尿管芽への分化誘導法の確立」第56回日本腎臓学会学術総会. 東京国際フォーラム(東京). 2013年5月10日.
 45. 荒岡 利和, 豊原 敬文, 塩田 文彦, 前 伸一, 山中 伸弥, 長船 健二. 「ヒトiPS細胞から誘導された中間中胚葉の発生生物学的機能と分化機構の解析」第56回日本腎臓学会学術総会. 東京国際フォーラム(東京). 2013年5月10日.
 46. 笠原 朋子, 前 伸一, 近本 裕子, 沖田 圭介, 浅香 勲, 才津 浩智, 柳田 素子, 服部 元史, 長船 健二. 「ARPKD特異的iPS細胞の分化系を用いた腎嚢胞および肝線維症に対する新規疾患モデルの作製」第56回日本腎臓学会学術総会. 東京国際フォーラム(東京). 2013年5月10日.
 47. 武藤 智, 望月俊雄, 奴田原紀久雄, 安藤昌彦, 堀江重郎. ADPKDによる肝嚢胞患者を対象としたQOL調査. 第55回日本腎臓学会学術総会. 横浜. 2012/6/1-3.
 48. 武藤 智, 望月俊雄, 堀江重郎. 常染色体優性多発性嚢胞腎患者向け漫画パンフレットの作成. 第55回日本腎臓学会学術総会. 横浜. 2012/6/1-3.
 49. 長谷川詠子, 乳原善文, 澤 直樹, 山内真之, 平松里佳子, 今福 礼, 川田真宏, 三瀬広記, 住田圭一, 遠藤彰子, 早見典子, 諏訪部達也, 星野純一, 高市憲明, 黒田陽子, 大橋健一, 藤井文士. 腎障害を呈した抗リン脂質抗体症候群の検討. 第55回日本腎臓学会学術集会, 2012.6.1-3
 50. 遠藤彰子, 乳原善文, 住田圭一, 三瀬広記, 山野水紀, 早見典子, 諏訪部達也, 川田真宏, 今福 礼, 平松里佳子, 山内真之, 長谷川詠子, 澤 直樹, 星野純一, 高市憲明, 黒田陽子, 大橋健一. 腎小動脈の血管炎合併からみたANCA関連腎炎の検討. 第55回日本腎臓学会学術集会, 2012.6.1-3
 51. 川田真宏, 乳原善文, 星野純一, 今福 礼, 三瀬広記, 住田圭一, 平松里佳子, 山内真之, 早見典子, 長谷川詠子, 澤 直樹, 高市憲明, 大橋健一. 腎生検組織所見からみた原発性ALアミロイドーシスに対する自家末梢血幹細胞移植(SCT)を併用した大量メルファラン療法の治療効果の検討第55回日本腎臓学会学術集会, 2012.6.1-3
 52. 今福 礼, 乳原善文, 諏訪部達也, 遠藤彰子, 住田圭一, 長谷川詠子, 早見典子, 平松里佳子, 三瀬広記, 山内真之, 山野水紀, 星野純一, 澤 直樹, 高市憲明, 大橋健一. 扁桃摘除術を施行した腎不全合併IgA腎症の検討. 第55回日本腎臓学会学術集会, 2012.6.1-3
 53. 平松里佳子, 乳原善文, 伊藤明美, 諏訪部達也, 住田圭一, 山内真之, 長谷川詠子, 澤 直樹, 高市憲明. 10年以上の長期透析歴をもつ1型糖尿病患者における骨病変の検討. 第55回日本腎臓学会学術集会, 2012.6.1-3
 54. 飯島 崇, 乳原善文, 諏訪部達也, 早見典子, 住田圭一, 三瀬広記, 今福 礼, 川田真宏, 平松里佳子, 遠藤彰子, 山野水紀, 平松里佳子, 山内真之, 長谷川詠子, 星野純一, 澤 直樹, 高市憲明. 多発性嚢胞肝症例に対するウルソデオキシコール酸(UDCA)の治療の試み. 第55回日本腎臓学会学術集会, 2012.6.1-3
 55. 三瀬広記, 乳原善文, 諏訪部達也, 住田圭一, 今福礼, 川田真宏, 遠藤彰子, 山野水紀, 平松里佳子, 山内真之, 長谷川詠子, 早見典子, 星野純一, 澤 直樹, 高市憲明, 大橋健一. 腎生検にて診断された糖尿病性腎症の10年腎予後の検討. 第55回日本腎臓学会学術集会, 2012.6.1-3
 56. 住田圭一, 乳原善文, 三瀬広記, 今福 礼, 川田真宏, 山野水紀, 遠藤彰子, 早見典子, 諏訪部達也, 平松里佳子, 長谷川詠子, 山内真之, 星野純一, 澤 直樹, 高市憲明, 大橋健一. MPO-ANCA関連腎炎を合併した多発性嚢胞腎症例からの考察. 第55回日本腎臓学会学術集会, 2012.6.1-3
 57. 服部吉成, 乳原善文, 住田圭一, 早見典子, 諏訪部達也, 三瀬広記, 遠藤彰子, 平松里佳子, 山内真之, 長谷川詠子, 星野純一, 澤 直樹, 高市憲明, 森山 仁. 多発性嚢胞腎における膈ヘルニアの検討. 第55回日本腎臓学会学術集会, 2012.6.1-3
 58. 諏訪部達也, 乳原善文, 濱之上哲, 三瀬広記, 住田圭一, 早見典子, 星野純一, 平松里佳子, 山内真之, 長谷川詠子, 澤直樹, 高市憲明. ADPKD患者のQOL(quality of life)に及ぼす

- 腎TAEの治療効果についての研究．第55回日本腎臓学会学術集会，2012.6.1-3
59. 望月俊雄．ADPKDの管理．第55回日本腎臓学会総会．横浜．平成24年6月3日
 60. 望月俊雄．Ciliopathies; ciliaは細胞のconductor．第54回日本腎臓学会総会．横浜．平成23年6月15日
 61. 中島 晶子，武藤 智，杉浦 正一郎，堀内明，古謝 将之，井上 正浩，野間 康央，北村 香介，常盤 紫野，斎藤 恵介，吉井隆，磯谷 周治，井手 久満，山口 雷蔵，堀江 重郎．反復する嚢胞感染に対して術前検討用腎三次元立体モデルを作成し開窓術を行ったADPKD患者の一例．第43回日本腎臓学会東部学術大会．東京．2013/10/4-5.
 62. 望月俊雄．多発性嚢胞腎Update．第43回日本腎臓学会東部部会．東京．平成25年10月4日
 63. 井上正浩，斎藤恵介，吉井 隆，磯谷周治，久末伸一，井手久満，武藤 智，山口雷蔵，堀江重郎．分子標的薬投与後に腎機能障害を来した2例．第42回日本腎臓学会東部学術大会．新潟．2012/10/13-14.
 64. 磯谷周治，吉井 隆，小関達郎，井上正浩，永榮美香，知名俊幸，常盤紫野，斎藤恵介，久末伸一，井手久満，山口雷蔵，武藤 智，堀江重郎．経尿道の尿路結石砕石術（TUL）の腎機能に与える影響の検討．第42回日本腎臓学会東部学術大会．新潟．2012/10/13-14.
 65. 望月俊雄．多発性嚢胞腎：診断と治療．第42回日本腎臓学会東部部会．新潟．平成24年10月14日
 66. 香村衡一、大西哲郎．多発性嚢胞腎の腎摘除例の検討．第101回日本泌尿器科学会総会．北海道．2013/4/26
 67. 山口雷蔵，井上正浩，永榮美香，知名俊幸，小関達郎，常盤紫野，吉井 隆，斎藤恵介，磯谷周治，久末伸一，井手久満，武藤 智，堀江重郎．体外循環下に根治的腎摘除術+大静脈合併切除を施行した右腎癌の1例．第100回日本泌尿器科学会総会．横浜．2012/4/21-24.
 68. 中島 晶子，武藤 智，杉浦 正一郎，堀内明，古謝 将之，井上 正浩，野間 康央，北村 香介，常盤 紫野，斎藤 恵介，吉井隆，磯谷 周治，井手 久満，山口 雷蔵，堀江 重郎．反復する嚢胞感染に対して術前検討用腎三次元立体モデルを作成し開窓術を行ったADPKD患者の一例．第78回日本泌尿器科学会東部総会．東京．2013/10/17-19.
 69. 井上正浩，武藤 智，古謝将之，堀内 明，中島晶子，知名俊幸，小関達郎，常盤紫野，吉井 隆，斎藤恵介，久末伸一，磯谷周治，山口雷蔵，井手久満，堀江重郎．尿路上皮癌に対するシスプラチンによる抗癌化学療法における腎機能低下の予測因子の検討．第50回日本癌治療学会学術集会．東京．2012/10/25-27.
 70. 濱武継，中西浩一，向山弘展，佐藤匡，戸川寛子，島友子，宮嶋正康，高橋久英，長尾静子，飯島一誠，吉川徳茂 cpkマウス多発性嚢胞腎モデル腎線維化におけるfibrocyteの関与 第48回日本小児腎臓病学会学術集会，2013.6.徳島
 71. 長尾静子(枝澄香)，吉原大輔，釘田雅則，佐々木麻衣，堀江重郎，中西浩一，阿部高明，山口太美雄 テルミサルタンによるヒト常染色体劣性多発性嚢胞腎症オースログ遺伝子変異モデルにおける病態発現抑制効果 第48回日本小児腎臓病学会学術集会，2013.6.徳島
 72. 向山弘展，中西浩一，浜武継，戸川寛子，島友子，宮嶋正康，高橋久英，長尾枝澄香，飯島一誠，吉川徳茂．cpkマウスにおける部位特定のリン酸化Smad3の発現第47回日本小児腎臓病学会学術集会 2012年6月29～30日 東京
 73. <教育講演>中西浩一：織毛病 プロフェッショナル-5 第47回日本小児腎臓病学会学術集会 2012年6月29～30日 東京
 74. <講演>中西浩一：日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」について 学会主導企画2 第47回日本小児腎臓病学会学術集会 2012年6月29～30日 東京
 75. 浜武継，中西浩一，佐藤匡，向山弘展，戸川寛子，島友子，辻本弘，神波信次，吉川徳茂 常染色体劣性多発性嚢胞腎の鑑別を要した3例 第35回日本小児腎不全学会学術集会 2013, 10, 24, 郡山
 76. 中西浩一：ARPKDの病態・遺伝子診断 シンポジウム2 小児嚢胞性腎疾患の病因・病態の解明と診断・治療の進歩 座長兼任 第34回日本小児腎不全学会学術集会 2012年9月13～14日 洲本（兵庫県・淡路島）
 77. <特別講演>中西浩一：エビデンスに基づく小児腎臓病治療を目指して～JSKDCの歩み～第5回宮城小児腎・泌尿器研究会 2012年5月25日 仙台
 78. <特別講演>中西浩一：エビデンスに基づく小児腎臓病治療を目指して 第52回新潟腎臓懇話会 2012年6月14日 新潟
 79. 武藤 智、陸 彦、中島晶子、杉浦正一郎、古謝将之、堀内 明、野間康央、北村香介、常盤紫野、吉井 隆、斎藤恵介、磯谷周治、

- 井手久満、山口雷蔵、堀江重郎．ADPKD症例における尿中cAMP．第13回PKD研究会．東京．2013/11/30
80. 中島 晶子, 武藤 智, 杉浦 正一郎, 堀内明, 古謝 将之, 井上 正浩, 野間 康央, 北村 香介, 常盤 紫野, 斎藤 恵介, 吉井隆、磯谷 周治, 井手 久満, 山口 雷蔵, 堀江 重郎．反復する嚢胞感染に対して術前検討用腎三次元立体モデルを作成し開窓術を行ったADPKD患者の一例．第21回嚢胞性腎疾患研究会．東京．2013/9/21.
 81. 浜武継, 中西浩一, 向山弘展, 戸川寛子, 佐藤匡, 島 友子, 宮嶋正康, 野津寛大, 高橋久英, 長尾枝澄香, 飯島一誠, 吉川徳茂 cpkマウスARPKDモデルにおける病的Smad3リン酸化．第21回嚢胞性腎疾患研究会．東京．2013/9/21.
 82. 香村衛一．ADPKDにおける嚢胞減圧縮小治療の腎機能、高血圧、慢性疼痛への効果についての文献的考察．第21回嚢胞性腎疾患研究会．東京．2013/9/21
 83. 浜武継, 中西浩一, 向山弘展, 戸川寛子, 佐藤匡, 島 友子, 宮嶋正康, 野津寛大, 高橋久英, 長尾枝澄香, 飯島一誠, 吉川徳茂 cpkマウスにおける病的Smad3リン酸化 第22回発達腎研究会 2013.9. 14 高槻
 84. 中西浩一：遺伝性腎疾患のABC <特別講演> 第14回徳島県小児膠原病・腎疾患談話会 2013年4月10日 徳島
 85. <特別講演> 中西浩一：エビデンスに基づく小児腎臓病治療 Chiba Pediatric Nephrology Forum 2012年10月18日 千葉
 86. <特別講演> 中西浩一：遺伝性ネフローゼ症候群と多発性嚢胞腎 第22回北海道小児腎臓病研究会 2012年10月20日 札幌
 87. <特別講演> 中西浩一：アルポート症候群と多発性嚢胞腎 第11回弘前小児腎疾患フォーラム 2012年10月26日 弘前
 88. 長船 健二．「iPS細胞を用いた腎疾患治療法の開発」．第12回日本組織適合性学会近畿地方会．シンポジウム．大阪府赤十字血液センター（大阪）．2014年2月1日．
 89. 長船 健二．「疾患iPS細胞からの血管病モデル構築」．第21回日本血管生物医学会学術集会．シンポジウム基礎S-2「血管形成と幹細胞制御」千里阪急ホテル（大阪）．2013年9月26日．
 90. 長船 健二．「iPS細胞から機能的な腎組織と膵島組織の作製に向けた研究」．第49回日本移植学会総会．教育セッション1「iPS細胞による臓器の創出～心、肝、腎、膵島～」国立京都国際会館（京都）．2013年9月6日．
 91. 土井悦子, 小林真紀子, 今寿賀子, 前田敦子, 山田聖子, 松野敏宏, 乳原善文．当院透析患者のGNRIを用いた栄養評価, 第15回に本病態栄養学会学術集会, 2012. 1.14-15,
 92. 阿部雅弘、乳原善文、早見典子、三瀬広記、今福礼、川田真宏、住田圭一、山内真之、諏訪部達也、平松里佳子、長谷川詠子、星野純一、澤直樹、高市憲明．大橋健一．IVCYが著効したシェーグレン症候群に合併したクリオグロブリン血症の一例．第56回日本リウマチ学会学術集会, 2012.4.26-28,
 93. 今福 礼、乳原善文、早見典子、長谷川詠子、住田圭一、川田真宏、諏訪部達也、星野純一、平松里佳子、三瀬広記、山内真之、星野純一、澤 直樹、高市憲明．Tocilizumabが有効であった高度の関節破壊を伴う関節リウマチの姉妹例, 第56回日本リウマチ学会学術集会, 2012.4.26-28
 94. 三瀬広記、乳原善文、早見典子、今福礼、川田真宏、濱之上哲、住田圭一、諏訪部達也、星野純一、平松里佳子、長谷川詠子、山内真之、澤 直樹、大橋健一、藤井丈士、高市憲明．多剤併用療法を行うことで良好な治療経過が得られた難治性CNS Lupusの1例, 第56回日本リウマチ学会学術集会, 2012.4.26-28
 95. 山内真之、乳原善文、今福 礼、川田真宏、三瀬広記、住田圭一、平松里佳子、長谷川詠子、早見典子、諏訪部達也、星野純一、澤 直樹、高市憲明、大橋健一、藤井丈士、松田正之、池田修一．高血圧および慢性炎症により腎硬化症を呈したと考えられた家族性地中海熱患者の一例．第56回に本リウマチ学会学術集会, 2012.4.26-28
 96. 住田圭一、乳原善文、三瀬広記、濱ノ上哲、早見典子、諏訪部達也、星野純一、平松里佳子、長谷川詠子、山内真之、澤 直樹、高市憲明．腎障害を合併した関節リウマチ患者に対するトシリズマブの有効性と安全性．第56回に本リウマチ学会学術集会, 2012.4.26-28
 97. 早見典子、乳原善文、星野純一、諏訪部達也、住田圭一、遠藤彰子、三瀬広記、平松里佳子、山内真之、長谷川詠子、澤 直樹、高市憲明．関節リウマチ患者における膜性腎症の検討、ブシラミン膜性腎症とその他の膜性腎症との比較．第56回に本リウマチ学会学術集会, 2012.4.26-28
 98. 土谷良樹、乳原善文、諏訪部達也、住田圭一、早見典子、三瀬広記、今福 礼、川田真宏、遠藤彰子、山野水紀、平松里佳子、山内真之、長谷川詠子、星野純一、澤直樹、高市憲明．IgA腎症による維持透析の10年以上経過後に発症した潰瘍性大腸炎の2症例．第57回日本

- 透析医学会学術集会, 2012.5.22-24
99. 遠藤彰子, 乳原善文, 住田圭一, 三瀬広記, 山野水紀, 早見典子, 諏訪部達也, 川田真宏, 今福 礼, 平松里佳子, 山内真之, 長谷川詠子, 星野純一, 澤 直樹, 高市憲明, 大橋健一. 維持透析に至ったANCA関連腎炎14例の検討. 第57回日本透析医学会学術集会, 2012.5.22-24
 100. 佐藤朝日, 乳原善文, 川田真宏, 今福 礼, 三瀬広記, 遠藤彰子, 住田圭一, 早見典子, 諏訪部達也, 平松里佳子, 山内真之, 長谷川詠子, 田中希穂, 丸井祐二, 森山仁, 橋本雅司, 高市憲明, 富川伸二. 血液透析患者における下部消化管穿孔例の検討. 第57回日本透析医学会学術集会, 2012.5.22-24
 101. 山野水紀, 乳原善文, 諏訪部達也, 早見典子, 住田圭一, 遠藤彰子, 三瀬広記, 平松里佳子, 山内真之, 長谷川詠子, 星野純一, 澤直樹, 高市憲明. ADPKDに脳動脈瘤, ANCA関連急速進行性腎炎と急性大動脈解離を合併した一例. 第57回日本透析医学会学術集会, 2012.5.22-24
 102. 早見典子, 乳原善文, 丸井祐二, 諏訪部達也, 住田圭一, 三瀬広記, 遠藤彰子, 田中希穂, 平松里佳子, 山内真之, 長谷川詠子, 星野純一, 澤 直樹, 高市憲明, 富川伸二, 藤井丈士. 透析関連腎癌26例における画像評価と組織学的特徴の検討. 第57回日本透析医学会学術集会, 2012.5.22-24
 103. 住田圭一, 乳原善文, 三瀬広記, 山野水紀, 遠藤彰子, 早見典子, 諏訪部達也, 平松里佳子, 長谷川詠子, 山内真之, 星野純一, 澤 直樹, 高市憲明. 長期血液透析患者の死因に寄与する因子の検討. 第57回日本透析医学会学術集会, 2012.5.22-24
 104. 野中香苗, 乳原善文, 住田圭一, 長谷川詠子, 星野純一, 三瀬広記, 早見典子, 山内真之, 諏訪部達也, 澤 直樹, 高市憲明, 中山大子, 藤井丈士. 心臓弁置換術約2.5年にcalciphylaxisによる難治性多発性皮膚潰瘍を呈した1例. 第57回日本透析医学会学術集会, 2012.5.22-24
 105. 関根章成, 長谷川詠子, 乳原善文, 今福礼, 川田真宏, 三瀬広記, 遠藤彰子, 平松里佳子, 住田圭一, 山内真之, 早見典子, 諏訪部達也, 星野純一, 澤 直樹, 高市憲明, 河野 匡. APDにて増悪を認め胸腔鏡下横隔膜縫縮術にて治癒した横隔膜交通症の一例. 第57回日本透析医学会学術集会, 2012.5.22-24
 106. 三瀬広記, 乳原善文, 住田圭一, 濱之上哲, 早見典子, 諏訪部達也, 星野純一, 平松里佳子, 長谷川詠子, 山内真之, 澤 直樹, 橋本雅司, 藤井丈士, 笹野公伸, 高市憲明. 20年の長期血液透析経過中, 心性肥満, 低K血症と両側大腿骨頭壊死にてCushing症候群の診断に至った1例. 第57回日本透析医学会学術集会, 2012.5.22-24
 107. 諏訪部達也, 乳原善文, 三瀬広記, 住田圭一, 早見典子, 平松里佳子, 山内真之, 長谷川詠子, 星野純一, 澤 直樹, 高市憲明. ADPKDにおける嚢胞感染症. 第57回日本透析医学会学術集会, 2012.5.22-24
 108. 諏訪部達也, 乳原善文, 三瀬広記, 山野水紀, 遠藤彰子, 住田圭一, 早見典子, 平松里佳子, 山内真之, 長谷川詠子, 星野純一, 澤 直樹, 田中希穂, 富川伸二, 高市憲明. シンポジウム1, 透析医療と男女共同参画, 虎の門病院の現状. 第57回日本透析医学会学術集会, 2012.5.22-24
 109. 澤 直樹, 乳原善文, 高市憲明, 谷口修一. シンポジウム3, AKIと透析導入-そのタイミングを計る, 同種幹細胞移植周術期における血液浄化療法. 第57回日本透析医学会学術集会, 2012.5.22-24
 110. 喜多島出, 弘田 裕, 奥津一郎, 山本精三, 高市憲明, 乳原善文. 長期血液透析患者に伴う合併症と考えられた両側足根管症候群の2症例. 第57回日本透析医学会学術集会, 2012.5.22-24
 111. 松本優子, 浅沼克彦, 草場 岳, 鈴木 仁, 合田朋仁, 大澤 勲, 堀越 哲, 富野康日己, 乳原善文. 多発性嚢胞腎の経過中に臍ヘルニア嵌頓を発症した1例. 第57回日本透析医学会学術集会, 2012.5.22-24
 112. 田中希穂, 丸井祐二, 富川伸二, 乳原善文, 高市憲明. 心疾患を合併した生体腎移植の検討. 第57回日本透析医学会学術集会, 2012.5.22-24
 113. 石井弘章, 伊豫田誠子, 比毛 稔, 松野敏宏, 諏訪部達也, 乳原善文, 高市憲明, 石綿清雄. 多発性嚢胞腎への腎TAE施行後のドライウェイト評価におけるBIA法の有用性. 第57回日本透析医学会学術集会, 2012.5.22-24
 114. 佐藤希望, 伊豫田誠子, 岡田奈美, 小平桂, 塩野公子, 關谷 翔, 谷 久明, 松野敏宏, 石綿清雄, 乳原善文, 高市憲明. 蛍光顕微鏡を用いた蛍光染色法の評価. 第57回日本透析医学会学術集会, 2012.5.22-24
 115. 星野純一, 乳原善文, 高市憲明, UCLA MoInar Miklos, Kalantar-Zadeh Kamyar. 透析患者における新たな血糖値-HbA1c値相関モデルの検討. 第57回日本透析医学会学術集会, 2012.5.22-24
 116. 伊豫田誠子, 佐藤希望, 比毛 稔, 松野敏宏,

- 石綿清雄, 乳原善文, 高市憲明. 腎動脈塞栓法でCRP, 血小板の変化と抗凝固量の検討. 第57回日本透析医学会学術集会, 2012.5.22-24
117. 岡田奈美, 渋谷健一郎, 松野敏宏, 田中雅之, 石綿清雄, 乳原善文, 高市憲明. 透析患者急変対応(HDLS)コース—アナフィラキシー編. 第57回日本透析医学会学術集会, 2012.5.22-24
118. 比毛 稔, 石井弘章, 菊池 淳, 石綿清雄, 能美亜紀子, 乳原善文, 高市憲明. 透析室における災害訓練後に東日本大震災を経験して. 第57回日本透析医学会学術集会, 2012.5.22-24
119. 平松里佳子, 乳原善文, 住田圭一, 早見典子, 諏訪部達也, 山内真之, 長谷川詠子, 澤 直樹, 高市憲明, 喜多島出, 弘田 裕. 著明な異所性石灰化を呈した無形性骨症の1例. 第30回日本骨代謝学会, 2012.7.19-21
120. 江坂真理子, 濱之上哲, 乳原善文, 諏訪部達也, 三瀬広記, 住田圭一, 平松里佳子, 早見典子, 長谷川詠子, 山内真之, 星野純一, 澤直樹, 丸井祐二, 北島和樹, 田中希穂, 富川伸二, 高市憲明. 虎の門病院においてADPKD患者に導入した腹膜透析の現状. 第19回日本腹膜透析医学会学術集会総会, 2012.9.22-23
121. 諏訪部達也, 乳原善文, 三瀬広記, 住田圭一, 早見典子, 星野純一, 北島和樹, 丸井祐二, 平松里佳子, 山内真之, 長谷川詠子, 澤 直樹, 田中希穂, 富川伸二, 高市憲明. 12年間のCAPD療法後に生体腎移植を施行した14歳女児の1例. 第19回日本腹膜透析医学会学術集会総会, 2012.9.22-23
122. 関根章成, 長谷川詠子, 乳原善文, 今福礼, 川田真宏, 三瀬広記, 遠藤彰子, 平松里佳子, 住田圭一, 山内真之, 早見典子, 諏訪部達也, 星野純一, 澤 直樹, 高市憲明, 河野匡. APDにて増悪を認め胸腔鏡下横隔膜縫縮術にて治癒した横隔膜交通症の一例. 第19回日本腹膜透析医学会学術集会総会, 2012.9.22-23
123. 諏訪部達也. シンポジウム1 多発性嚢胞腎における腎動脈, 肝動脈塞栓療法(TAE)の有用性と今後の展望, 常染色体優性多発性嚢胞腎(ADPKD)患者の腫大腎に対する腎動脈塞栓術(TAE). 第42回日本腎臓学会東部学術大会, 2012.10.13-14
124. 星野純一. シンポジウム1 多発性嚢胞腎における腎動脈, 肝動脈塞栓療法(TAE)の有用性と今後の展望, 多発性嚢胞肝に対する肝動脈塞栓術の適応と今後の展望. 第42回日本腎臓学会東部学術大会, 2012.10.13-14
125. 阿部雅広, 乳原善文, 諏訪部達也, 三瀬広記, 浜之上哲, 住田圭一, 早見典子, 平松里佳子, 山内真之, 長谷川詠子, 星野純一, 澤 直樹, 高市憲明, 藤井丈士, 河野 匡. 不明熱の原因がPET-CTにて胸腺腫と診断された多発性嚢胞腎の1例. 第42回日本腎臓学会東部学術大会, 2012.10.13-14
126. 稲永淳一, 乳原善文, 諏訪部達也, 星野純一, 住田圭一, 三瀬広記, 浜之上哲, 早見典子, 平松里佳子, 山内真之, 長谷川詠子, 澤 直樹, 高市憲明, 大橋健一, 藤井丈士. 高度な肥満患者に発症した巣状糸球体硬化症の1例. 第42回日本腎臓学会東部学術大会, 2012.10.13-14
127. 遠藤彰子, 乳原善文, 三瀬広記, 住田圭一, 平松里佳子, 長谷川詠子, 山内真之, 早見典子, 諏訪部達也, 星野純一, 澤 直樹, 高市憲明, 松野直史, 和氣 敦, 大田泰徳. 透析導入期にEPO抵抗性貧血を来し血球貪食症候群を伴う赤芽球癆と診断された一例. 第42回日本腎臓学会東部学術大会, 2012.10.13-14
128. 遠藤彰子, 乳原善文, 住田圭一, 三瀬広記, 早見 典子, 諏訪部達也, 平松里佳子, 山内真之, 長谷川詠子, 澤直樹, 高市憲明, 黒田陽子*, 大橋健一, 藤井丈士, 平野資真. 腎内小動脈に高度の血管炎を認めたPR3-ANCA陽性granulomatosis with polyangiitisの一例. 第42回日本腎臓学会東部学術大会, 2012.10.13-14
129. 関根章成, 乳原善文, 澤 直樹, 三瀬広記, 川田真宏, 今福礼, 住田圭一, 諏訪部達也, 早見典子, 平松里佳子, 長谷川詠子, 星野純一, 松野敏宏, 和氣 敦, 大田泰徳, 高市憲明. 維持透析中に発症した慢性骨髄性白血病に対する第二世代チロシンキナーゼ阻害剤の治療経験. 第42回日本腎臓学会東部学術大会, 2012.10.13-14
130. 今福 礼, 乳原善文, 早見典子, 長谷川詠子, 澤 直樹, 星野純一, 住田圭一, 諏訪部達也, 平松里佳子, 三瀬広記, 山内真之, 高市憲明. 治療抵抗性の血小板減少症, 腎嚢胞感染に対して腎動脈塞栓術が有効であったSLE合併ADPKDの一例. 第42回日本腎臓学会東部学術大会, 2012.10.13-14
131. 坂本憲一, 乳原善文, 住田圭一, 浜之上哲, 今福 礼, 川田真宏, 三瀬広記, 諏訪部達也, 早見典子, 平松里佳子, 山内真之, 長谷川詠子, 星野純一, 澤 直樹, 大橋健一, 藤井丈士, 高市憲明. 多彩な蛍光所見を呈したAA-アミロイド腎症合併関節リウマチの一例. 第42回日本腎臓学会東部学術大会, 2012.10.13-14
132. 三瀬広記, 乳原善文, 濱之上哲, 住田圭一,

- 早見典子、諏訪部達也、星野純一、平松里佳子、長谷川詠子、山内真之、澤 直樹、大橋健一、藤井丈士、松本雅則、藤村吉博、高市憲明。壮絶な臨床経過と遺伝学的検索にて診断が確定した先天性TTP(Upshaw-Schulman症候群)の1例。第42回日本腎臓学会東部学術大会, 2012.10.13-14
133. 山野水紀、住田圭一、乳原善文、諏訪部達也、早見典子、三瀬広記、浜之上哲、平松里佳子、山内真之、長谷川詠子、星野純一、澤 直樹、高市憲明、木村哲也。Cefepime (マキシビーム) 投与中に意識障害を生じた透析患者の一例。第42回日本腎臓学会東部学術大会, 2012.10.13-14
134. 住田圭一、乳原善文、丸井祐二、三瀬広記、濱之上哲、早見典子、諏訪部達也、星野純一、平松里佳子、長谷川詠子、山内真之、澤 直樹、高市憲明、富川伸二、大橋健一。移植後の再発性腎炎にて確定したPGNMIDの一例。第42回日本腎臓学会東部学術大会, 2012.10.13-14
135. 早見典子、乳原善文、星野純一、諏訪部達也、住田圭一、三瀬広記、平松里佳子、長谷川詠子、山内真之、澤 直樹、高市憲明、田中希穂、丸井祐二、富川伸二。腎移植後に顕在化した抗リン脂質抗体症候群による血栓性微小血管障害 (TMA) の一例。第42回日本腎臓学会東部学術大会, 2012.10.13-14
136. 長谷川夕希子、住田圭一、乳原善文、諏訪部達也、三瀬広記、浜之上哲、平松里佳子、山内真之、長谷川詠子、星野純一、澤 直樹、高市憲明、大橋健一、藤井丈士。薬物治療がなされず高度の関節破壊を来した関節リウマチ患者に発症したANCA関連血管炎の1例。第42回日本腎臓学会東部学術大会, 2012.10.13-14
137. 土谷良樹、今瀬敦子、乳原善文、諏訪部達也、住田圭一、早見典子、星野純一、高市憲明、大橋健一、藤井丈士。血栓性微小血管障害症と悪性腎硬化症に加え肺出血を伴った高血圧性緊急症の一例。第42回日本腎臓学会東部学術大会, 2012.10.13-14
138. 飯島 崇、乳原善文、三瀬広記、浜之上哲、住田圭一、平松里佳子、山内真之、早見典子、長谷川詠子、諏訪部達也、星野純一、澤 直樹、谷口修一、大橋健一、藤井丈士、高市憲明。Retuximabを含む抗腫瘍剤に効かずtocilizumabが効果的であったAA-amyloid合併MCDの一例。第42回日本腎臓学会東部学術大会, 2012.10.13-14
139. 浜之上哲、乳原善文、諏訪部達也、住田圭一、三瀬広記、長谷川詠子、平松里佳子、山内真之、星野純一、澤 直樹、高市憲明、木脇圭一、大橋健一、藤井丈士。Tocilizumabが奏功した家族性地中海熱合併AA型アミロイドーシスの1例。第42回日本腎臓学会東部学術大会, 2012.10.13-14
140. 川田真宏、澤 直樹、乳原善文、今福 礼、三瀬広記、平松里佳子、住田圭一、長谷川詠子、山内真之、早見典子、諏訪部達也、星野純一、高市憲明、大橋健一。再燃時に経過中に半月体形成系球体腎炎と心筋障害を新規発症した好酸球性肉芽腫性多発血管炎の一例。第42回日本腎臓学会東部学術大会, 2012.10.13-14
141. 長船 健二。パイオニア-3「iPS細胞を用いた腎臓再生と新規疾患モデルの作製」。第47回日本小児腎臓病学会学術集会。都市センターホテル(東京)。2012年6月29日。(招待講演)
142. 長船 健二。シンポジウム1.腎臓を創る 乗り越えるべき課題とその方策「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。パシフィコ横浜(神奈川)。2012年6月1日。(招待講演)
143. 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る中間中胚葉への高効率分化誘導法の確立」。第55回日本腎臓学会学術総会。パシフィコ横浜(神奈川)。2012年6月1日。
144. 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。パシフィコ横浜(神奈川)。2012年6月1日。
145. 笠原 朋子、近本 裕子、沖田 圭介、浅香 勲、服部 元史、長船 健二。「常染色体劣性多発性嚢胞腎(ARPKD)」特異的iPS細胞を用いた病態解析研究」。第55回日本腎臓学会学術総会。パシフィコ横浜(神奈川)。2012年6月2日。
146. 天久 朝廷、荒岡 利和、田浦 大輔、丹羽 明、菅又 龍一、曽根 正勝、斎藤 潤、浅香 勲、武曾 恵理、深津 敦司、中畑 龍俊、中尾 一和、鈴木 和男、長船 健二。「顕微鏡的多発血管炎(MPA)」特異的iPS細胞の樹立と病態解析研究」。第55回日本腎臓学会学術総会。パシフィコ横浜(神奈川)。2012年6月3日。
147. 前 伸一、長船 健二。「ヒト多能性幹細胞から腎臓系譜に分化する中間中胚葉細胞の高効率な分化誘導法の確立」。日本組織培養学

- 会第85回大会．京都大学百周年時計台記念館 百周年記念ホール（京都）．2012年5月17日．
148. 中沢大悟, 外丸詩野, 西尾妙織, 渥美達也, 笠原正典, 石津明洋: Abnormal conformation and impaired degradation of neutrophil extracellular traps (NETs) induced by propylthiouracil: Implication of disordered NETs in MPOANCA-associated vasculitis. 第41回日本免疫学会学術集会 2012年12月7日 神戸市
 149. 豊山貴之, 松岡奈央子, 山本準也, 佐藤亜樹子, 中沢大悟, 中垣祐, 石川康暢, 柴崎跡也, 西尾妙織: 当院におけるIgA腎症の扁桃摘出術+ステロイドパルス療法の治療成績. 第67回北海道臨床腎臓研究会 2012年11月9日 札幌市
 150. 松岡奈央子, 西尾妙織, 山本準也, 豊山貴之, 佐藤亜樹子, 中垣祐, 中沢大悟, 石川康暢, 柴崎跡也, 渥美達也: 道内の透析施設に対するC型慢性肝炎についてのアンケート調査結果. 第82回北海道透析療法学会学術集会 2012年11月4日 札幌市
 151. 山本準也, 中沢大悟, 塚口裕康, 松岡奈央子, 豊山貴之, 佐藤亜樹子, 中垣祐, 石川康暢, 柴崎跡也, 西尾妙織, 渥美達也: フォルミンINF2変異が同定された腎移植希望の家族性巣状糸球体硬化症 (FSGS) の1例. 第7回北海道腎カンファレンス 2012年10月19日 札幌市
 152. 松岡奈央子, 豊山貴之, 山本準也, 佐藤亜樹子, 中垣祐, 中沢大悟, 石川康暢, 柴崎跡也, 西尾妙織, 渥美達也: ステロイド治療中に急激な腎機能障害を認めた一例. 第42回日本腎臓学会東部学術大会 2012年10月14日 新潟市
 153. 山本準也, 石川康暢, 松岡奈央子, 豊山貴之, 佐藤亜樹子, 中垣祐, 中沢大悟, 柴崎跡也, 西尾妙織, 渥美達也: HIV感染を合併したHCV関連腎炎の1例. 第42回日本腎臓学会東部学術大会 2012年10月13日 新潟市
 154. 中沢大悟, 西尾妙織, 外丸詩野, 石津明洋: プロピルチオウラシルによるNeutrophil Extracellular Traps (NETs) の形成・分解障害はMPO-ANCA関連血管炎の病態機序に関与する. 第3回分子腎臓フォーラム 2012年9月1日 東京
 155. 豊山貴之, 佐藤亜樹子, 来海美穂, 中沢大悟, 中垣祐, 石川康暢, 柴崎跡也, 西尾妙織, 渥美達也: 二重濾過血漿交換療法を併用したIFN, リバビリン療法によってHCV-RNAの陰性化に成功した維持血液透析患者の一例. 第57回日本透析医学会学術集会・総会 2012年6月22-24日 札幌市
 156. 柴崎跡也, 豊山貴之, 佐藤亜樹子, 来海美穂, 中垣祐, 中沢大悟, 石川康暢, 西尾妙織: 嚢胞感染の診断にFDG-PET/CTが有用であった常染色体優性多発性嚢胞腎の1例. 第57回日本透析医学会学術集会・総会 札幌 2012年6月22日-24日
 157. 山本準也, 中沢大悟, 塚口裕康, 松岡奈央子, 豊山貴之, 佐藤亜樹子, 中垣祐, 石川康暢, 柴崎跡也, 西尾妙織, 渥美達也: フォルミンINF2変異が同定された腎移植希望の家族性巣状糸球体硬化症 (FSGS) の1例. 第263回日本内科学会北海道地方会 2012年6月16日 札幌市
 158. 石川康暢, 西尾妙織, 豊山貴之, 佐藤亜樹子, 来海美穂, 中垣祐, 中沢大悟, 柴崎跡也, 吉永恵一郎: 蛋白尿を伴う高血圧症患者における血管内皮機能の検討. 第55回日本腎臓学会総会 2012年6月3日 横浜市
 159. 佐藤亜樹子, 来海美穂, 豊山貴之, 中垣祐, 中沢大悟, 石川康暢, 柴崎跡也, 西尾妙織: 当院における保存期CKD患者に対するDarbepoetin Alfaの使用実態. 第55回日本腎臓学会学術総会 2012年6月2日 横浜市
 160. 中垣祐, 石川康暢, 柴崎跡也, 西尾妙織, 渥美達也: 常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) モデルマウスを用いた降圧薬投与実験及び腎内RAS関与についての解析. 第55回日本腎臓学会学術総会 2012年6月2日 横浜市
 161. 中沢大悟, 西尾妙織, 外丸詩野, 石津明洋: プロピルチオウラシルによる好中球細胞外トラップの形成・分解障害はMPO-ANCA関連血管炎を誘導する. 第55回日本腎臓学会学術総会 2012年6月2日 横浜市
 162. 来海美穂, 豊山貴之, 佐藤亜樹子, 中垣祐, 中沢大悟, 石川康暢, 柴崎跡也, 伊藤政典, 深澤雄一郎, 西尾妙織: 2型糖尿病腎症に対するIFN の役割について. 第55回日本腎臓学会学術総会 2012年6月2日 横浜市
 163. 豊山貴之, 石川康暢, 松岡奈央子, 山本準也, 佐藤亜樹子, 中垣祐, 中沢大悟, 柴崎跡也, 西尾妙織, 森田研, 野々村克也, 渥美達也: 周術期に苦慮したpreemptive腎移植の一例. 第81回北海道透析療法学会 2012年5月20日 旭川市
 164. 中沢大悟, 西尾妙織, 外丸詩野, 石津明洋: プロピルチオウラシルによるNETs (neutrophil extracellular traps) の形成および分解障害とMPO-ANCAの産生: MPO-ANCA関連血管炎の発症機序 第57回日本リウマチ学会総会・学術総会, 2012年4月20日 東

- 京
165. 山本準也, 中沢大悟, 塚口裕康, 松岡奈央子, 豊山貴之, 佐藤亜樹子, 中垣祐, 石川康暢, 柴崎跡也, 西尾妙織, 渥美達也: フォルミンINF2変異が同定された腎移植希望の家族性巣状糸球体硬化症(FSGS)の1例. 第8回北海道腎疾患を考える会 2012年5月12日 札幌市
 166. 豊山貴之, 佐藤亜樹子, 末海美穂, 中垣祐, 中沢大悟, 石川康暢, 柴崎跡也, 西尾妙織, 渥美達也: 原発性マクログロブリン血症による膜性増殖性糸球体腎炎の一剖検例. 第262回日本内科学会北海道地方会 2012年2月18日 札幌市
 167. 石川康暢, 柴崎跡也, 豊山貴之, 佐藤亜樹子, 末海美穂, 中垣祐, 中沢大悟, 森田研, 西尾妙織, 野々村克也: シンポジウム「酵素補充療法開始後に生体腎移植を施行したFabry病患者の経験」. 第45回日本臨床腎移植学会総会2012年2月2日 軽井沢町
 168. 香村衡一. 多発性嚢胞の腎摘除例の検討. 第20回嚢胞性腎疾患研究会. 2012.9.16, 東京
 169. 鶴屋和彦, 吉田寿子, 北園孝成: 国公立大学病院でのPD展開の効果と課題. 第18回日本腹膜透析医学会学術集会・総会, 徳島, 2012年11月. <シンポジウム>
 170. 鶴屋和彦, 藤元昭一, 井上亨: 透析患者の無症候性脳血管障害の総括~JSDT, 脳ドック, 脳卒中学会ガイドラインをふまえて. 第57回日本透析医学会学術集会・総会, 札幌, 2012年6月. <ワークショップ>
 171. 鶴屋和彦, 吉田寿子, 藤崎毅一郎, 北園孝成: 脳機能保護および脳萎縮予防からみた腎性貧血治療. 第57回日本透析医学会学術集会・総会, 札幌, 2012年6月. <シンポジウム>
 172. 鶴屋和彦, 吉田寿子, 川口淳, 藤崎毅一郎, 山田俊輔, 土本晃裕, 田中茂, 末廣貴一, 中野敏昭, 谷口正智, 北園孝成: 保存期慢性腎臓病患者における貧血の脳萎縮に及ぼす影響. 第55回日本腎臓学会学術総会, 横浜, 2012年6月. <口演>
 173. 鶴屋和彦, 北園孝成: ファブリー病腎移植患者の予後と酵素補充療法の意義. 第45回日本臨床腎移植学会, 軽井沢, 20
 174. 土谷ら. 非ホジキンリンパ腫患者における蛋白尿と生命予後との関連. 第55回日本腎臓学会学術総会 2012年6月2日 横浜市
 175. 潮平, 土谷ら. Sphingosine-1-phosphateレセプター3は腎臓に繊維化に重要である. 第55回日本腎臓学会学術総会 2012年6月2日 横浜市
 176. 原, 土谷ら. 高hepcidin血症はnon-Hodgkin lymphoma患者の生命予後と関連する. 第55回日本腎臓学会学術総会 2012年6月2日 横浜市
 177. 杉浦, 土谷ら. Klotho発現と腎線維化、TGFとの関連. 第55回日本腎臓学会学術総会 2012年6月2日 横浜市
 178. 森戸, 土谷ら. 同種造血細胞移植後の生着以前発症性急性腎障害と生命予後の関連. 第57回日本透析医学会学術集会 H24 6月 札幌
 179. 公平, 土谷ら. 腎移植ドナーの周術期に有用なバイオマーカーの検討. 第57回日本透析医学会学術集会 H24 6月 札幌
 180. 長船 健二. 「iPS細胞研究の臨床への応用 腎臓領域を中心に」. 日本表面科学会中部支部・平成24年度総会. 名城大学名駅サテライト(愛知). 2013年4月27日.
 181. 長船 健二. シンポジウム45 再生医学の現状と将来展望「iPS細胞技術を用いた腎疾患に対する再生医療と新規治療薬開発に向けた研究」. 第90回日本生理学会大会. タワーホール船堀(東京). 2013年3月29日.
 182. 長船 健二. パイオニア-3「iPS細胞を用いた腎臓再生と新規疾患モデルの作製」. 第47回日本小児腎臓病学会学術集会. 都市センターホテル(東京). 2012年6月29日.
 183. 長船 健二. シンポジウム1. 腎臓を創る乗り越えるべき課題とその方策「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. パシフィコ横浜(神奈川). 2012年6月1日.
 184. 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る中間中胚葉への高効率分化誘導法の確立」. 第55回日本腎臓学会学術総会. パシフィコ横浜(神奈川). 2012年6月1日.
 185. 長船 健二. 教育講演2「腎再生研究の進歩」. 第41回日本腎臓学会西部学術大会. あわぎんホール(徳島). 2011年9月30日.
 186. 長船 健二. シンポジウム1「iPS細胞の臨床応用を目指して」. 「iPS細胞技術を用いた腎臓再生医療の開発」. 第21回日本サイトメトリー学会学術集会. 京都市国際交流会館(京都). 2011年6月25日.
 187. 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. パシフィコ横浜(神奈川). 2012年6月1日.
 188. 笠原 朋子, 近本 裕子, 沖田 圭介, 浅香 勲,

服部 元史、長船 健二。「常染色体劣性多発性嚢胞腎(ARPKD)」特異的iPS細胞を用いた病態解析研究」。第55回日本腎臓学会学術総会。パシフィコ横浜(神奈川)。2012年6月2日。

189. 前 伸一、長船 健二。「ヒト多能性幹細胞から腎臓系譜に分化する中間中胚葉細胞の高効率な分化誘導法の確立」。日本組織培養学会第85回大会。京都大学百周年時計台記念館 百周年記念ホール(京都)。2012年5月17日。

190. 長船 健二。シンポジウムS-04 疾患特異的iPS細胞を用いた病態解明および治療法確立研究「患者由来iPS細胞を用いた嚢胞性腎疾患の解決に向けた研究」。第12回日本再生医療学会総会。パシフィコ横浜(神奈川)。2013年3月22日。

191. 29. 長船 健二。よくわかるシリーズ1。「iPS細胞」。第54回日本腎臓学会学術総会。パシフィコ横浜(神奈川)。2011年6月16日。

192. 長船 健二。「iPS細胞技術を用いた慢性腎臓病・糖尿病・肝不全に対する再生医療開発に向けた研究」。ミニシンポジウム4「内分泌代謝疾患と再生医療」。第84回日本内分泌学会学術総会。神戸国際展示場(兵庫)。2011年4月22日。

193. 田浦 大輔、小嶋 勝利、曾根 正勝、長船 健二、錦見 俊雄、園山 拓洋、本田 恭子、本間 康一郎、荒井 宏司、田村 尚久、中尾 一和。「ヒトES/iPS細胞からの血管細胞分化誘導システムの血管生理機構解明への応用」。第84回日本内分泌学会学術総会。神戸国際会議場(兵庫)。2011年4月23日。

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

疫学・疾患登録分科会

「高齢者腎臓病の調査研究：腎生検レジストリーを用いた検討及び疫学調査」

【研究分担者・研究協力者】

責任研究分担者

横山 仁 金沢医科大学医学部 腎臓内科学・教授

研究分担者

渡辺 毅 福島県立医科大学医学部 腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科学・教授

長田道夫 筑波大学医学医療系生命医科学域病理学（腎・血管病理学）・教授

研究協力者

佐藤 博 東北大学大学院 薬学研究科臨床薬学分野・教授

杉山 斉 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 慢性腎臓病対策腎不全治療学・教授

清原 裕 九州大学大学院医学研究院 環境医学分野・教授

西 慎一 神戸大学大学院腎臓内科 腎・血液浄化センター・特命教授

川端雅彦 富山県立中央病院内科（腎臓・高血圧）・内科部長

両角國男 名古屋第二赤十字病院・副院長

佐々木環 川崎医科大学医学部 腎臓・高血圧内科学・教授

鶴屋和彦 九州大学大学院 包括的腎不全治療学・准教授

江田幸政 仁誠会クリニック光の森・院長

樋口 誠 信州大学医学部附属院 血液浄化療法部・腎臓内科・准教授

清元秀泰 東北大学東北メディカル・メガバンク機構統合遠隔腎臓内科学分野・教授

服部元史 東京女子医科大学 腎臓小児科・教授

香美祥二 徳島大学医学部 小児科・教授

幡谷浩史 東京都立小児総合医療センター 腎臓内科・医長

吉川徳茂 和歌山県立医科大学 小児科・教授

深澤雄一郎 市立札幌病院 病理診断科・部長

岡 一雅 兵庫県立西宮病院 病理診断科・医長

上田善彦 獨協医科大学越谷病院 病理部・教授

北村博司 国立病院機構千葉東病院 臨床研究センター・部長

清水 章 日本医科大学 解析人体病理学・准教授

笹富佳江 福岡大学病院 腎臓・膠原病内科・准教授

後藤 眞 新潟大学院医歯学総合研究科 腎膠原病内科・講師

中川直樹 旭川医科大学・内科学講座 循環・呼吸・神経病態内科学分野・助教

伊藤孝史 島根大学医学部附属病院 腎臓内科・診療教授

内田俊也 帝京大学医学部・内科・教授

古市賢吾 金沢大学附属病院・腎臓内科（血液浄化療法部）・准教授

中屋来哉 岩手県立中央病院・腎臓内科・医長

廣村桂樹 群馬大学大学院医学系研究科・生体統御内科学・准教授

平和伸仁 横浜市立大学附属市民総合医療センター血液浄化療法部／腎臓・高血圧内科・准教授

重松 隆 和歌山県立医科大学 腎臓内科学・教授

深川雅史 東海大学医学部 腎内分泌代謝内科・教授

梅村 敏 横浜市立大学大学院医学研究科・病態制御内科学（循環器・腎臓内科学教室）・教授

平松 信 岡山済生会総合病院 腎臓病センター・副院長

上村 治 あいち小児保健医療総合センター・腎臓科・副センター長

山村 剛 国立病院機構北海道医療センター 腎臓内科・医長

萩野大助 山形大学医学部 小児科・助教

黒木亜紀 昭和大学医学部 内科学講座腎臓内科学部門・兼任講師
森 泰清 大阪府済生会泉尾病院 腎臓内科・部長
満生浩司 福岡赤十字病院 血液浄化療法内科・部長
寺田典生 高知大学医学部 内分泌代謝・腎臓内科学・教授
旭 浩一 福島県立医科大学医学部 腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科学・講師
井関邦敏 琉球大学医学部附属病院血液浄化療法部・部長
橋本英樹 東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻臨床疫学・経済学分野・教授
康永秀生 東京大学大学院医学系研究科 医療経営政策学講座・特任准教授

研究要旨

わが国において高齢者の増加とともに高齢者腎臓病の増加が予測されるが、その実態は未だ不明な点が多い。腎臓病総合レジストリー（以下、J-RBR/J-KDR）の臨床病理学的背景と疫学を調査した。20,913例を対象に、高齢者（65歳以上）および年齢層別（20歳未満、20歳-65歳未満）の疾病構成とその臨床指標を比較した。年齢層別と腎生検実施率は、若年2,851例（腎生検施行89.6%）、非高齢者成人13,030例（91.9%）、高齢者5,023例（88.2%）と高齢者が24.1%を占めた。高齢者の主な臨床症候群は、ネフローゼ症候群1,693例（33.7%）と急速進行性腎炎症候群709例（14.1%）であり、その半数を占めた。IgA腎症では、年齢層が進むほど腎機能低下とともに尿蛋白の増加と血清アルブミン値の低下が示された。急速進行性腎炎症候群（以下、RPGN）では、高齢者が60.3%を占め、非腎生検例でより腎機能低下がみられG5ステージが63%を占めた。ネフローゼ症候群における高齢者の割合は、膜性腎症762例（52.9%）、微小変化型ネフローゼ症候群229例（18.6%）、巣状分節性糸球体硬化症159例（24.2%）、膜性増殖性腎炎100例（46.1%）であり、いずれの病型においても進行していたが、その予後調査では、完全寛解39例（72.2%）、不完全寛解型42例（77.8%）と良好であったが、死亡や重症感染症の合併を認めた。さらに、80歳以上の超高齢者409例（2.8%；うち男206例、50.4%）では、277例（67.7%）に腎生検が実施されていた。その臨床診断は、ネフローゼ症候群164例（41.1%）、RPGN71例（17.3%）、慢性腎炎症候群58例（14.1%）であった。病因分類では、IgA腎症を除く原発性疾患105例（37.9%）、ANCA陽性腎炎34例（12.3%）、アミロイド腎20例（7.2%）、IgA腎症19例（6.9%）の比率が高かった。超高齢者でも重点疾患（ネフローゼ症候群、RPGN）が約6割を占めるとともにこの年齢でもIgA腎症が診断されていた。また、尿蛋白指標を尿蛋白・クレアチニン比(A)と一日尿蛋白量(B)との比(A/B)および体表面積補正を行わないGFRとの比でみると、比(A/B)は、20歳～60歳未満では、各年齢層で1.26～1.29であり、女性で高かった。さらに、男女ともに60歳以後にその乖離が拡大する一方、体表面積補正を行わないGFRとの比は、高齢者では20歳台に比し2.5～5倍の蛋白尿状態（より高度の障害）で登録されている事が示された。高齢者における重点疾患は、より進行した状態で登録されており、今後、その早期発見・治療を念頭に置いた腎疾患診断・診療指針を検討する必要があるものと考えられる。

A．研究目的

わが国では65歳以上の高齢化率は上昇しつつある。2009年には22.8%を記録し、2030年には31.6%になると推測されており、今後も高齢者腎臓病が増加することが予測される。しかし、わが国における高齢者腎臓病の実態は未だ不明な点が多い。今回、腎臓病総合レジストリー（以下、J-RBR/J-KDR）およびアンケートを用いて、高齢者腎臓病の臨床病理学的背景と重点疾患の疫学を若年者および非高齢成人と比較調査した。さらにJ-RBRデータの病理診断としての精度管理のために、入力の実整合性を調査した。

B．研究方法

腎臓病総合レジストリーに2007年より2013年5月までに登録された21,781例より20,913例を抽

出し、高齢者（65歳以上）および年齢層別（20歳未満、20歳-65歳未満）の疾病構成とその臨床指標を検討した（表1）。さらに登録における臨床病理学所見と重点疾患の疫学調査を実施した。

（倫理面への配慮）

レジストリー登録に際して、説明と書面による同意を取得した。

C．研究結果

レジストリー登録例の検討：
年齢層別内訳および腎生検実施率をみると若年2,851例（腎生検施行89.6%）、非高齢成人13,030例（腎生検施行91.9%）、高齢者5,023例（腎生検施行88.2%）と高齢者は全体の24.1%を占めるとともに腎生検実施率が低かった（表2）。

登録例全体の臨床診断における主な臨床症候群の内訳は、慢性腎炎症候群 9,648 例 (47.8%)、ネフローゼ症候群 4,648 例 (23.0%)、急速進行性腎炎症候群 1,176 例 (5.8%)、良性血尿症候群 578 例 (2.9%)、急性腎炎症候群 308 例 (1.5%) であり、病理診断において IgA 腎症が 5,678 例 (28.1%) であった。重点疾患が、登録例の約 57% を占めた。さらに、臨床症候群において、若年者では慢性腎炎症候群 1,463 例 (51.3%) とネフローゼ症候群 764 例 (26.8%) が主体である一方、高齢者ではネフローゼ症候群 1,693 例 (33.7%) と急速進行性腎炎症候群 709 例 (14.1%) が半数を占めた (表 3)。

腎生検例と非腎生検例の登録時腎機能を CKD ステージで比較すると、いずれの年齢層でも非腎生検例登録において CKD 分類は進んでおり、ステージ G4 以上の割合は、それぞれ若年者 2.6% vs. 4.5%、非高齢成人 12.9% vs. 27.0%、高齢者 30.9% vs. 50.3% であった。また、高齢者は、より進行したステージで対応されている事が確認された (表 4)。

・腎生検例における重点疾患の頻度：

非高齢者では慢性腎炎症候群が腎生検例の約 55% を占め、特に重点疾患である IgA 腎症が 35.7% であった。一方、高齢者では、この比率が 11.2% へ低下するとともにネフローゼ症候群と急速進行性腎炎症候群が腎生検例でもそれぞれ 34.2%、14.5% を占めていた (表 5)。以上より、腎生検実施の有無にかかわらず年齢層による重点疾患への対応を考慮する必要性が示された。

・重点疾患別の検討：

1) IgA 腎症 5,678 例：若年 912 例、非高齢者成人 4,269 例、高齢者 497 例が登録され、年齢層が進むほど腎機能低下とともに尿蛋白の増加と血清アルブミン値の低下が示された (表 6)。

2) 急速進行性腎炎症候群 1,176 例：高齢者が 709 例 (60.3%) であり、腎生検実施 1,063 例と非実施 36 例と登録例の 96.7% が腎生検実施例であった (表 7-1)。その比較において、非腎生検例では、腎機能低下、特に G5 ステージが 63% を占めた。また、血清アルブミン・コレステロール低値を示し、臨床的により進行した状態を示した (表 7-2)。この成績ならびに疫学調査から、実際にはレジストリーに登録されないより進行した本症候群例が推測された。

3) ネフローゼ症候群 4,648 例：腎生検は 4,159 例 (89.5%) に実施されており、組織診断された病型は、膜性腎症 1,441 例 (34.6%)、微小変化型ネフローゼ症候群 1,234 例 (29.7%)、巣状分節性系球体硬化症 657 例 (15.8%)、膜性増殖性系球体腎

炎 217 例 (5.2%) であった (表 8)。それぞれで高齢者の占める割合は、膜性腎症 762 例 (52.9%)、微小変化型ネフローゼ症候群 229 例 (18.6%)、巣状分節性系球体硬化症 159 例 (24.2%)、膜性増殖性系球体腎炎 100 例 (46.1%) であり、膜性腎症と膜性増殖性系球体腎炎で高率であった。非ネフローゼ症候群例を含めた解析では、いずれの病型においても、高齢者において尿蛋白の増加と低アルブミン血症が著明である一方、コレステロールの増加は非高齢成人と同等もしくは低値より、栄養面からも考慮する必要性が示唆された (表 8-2 ~ 8-5)。

・超高齢者腎臓病の特徴：

平成 24 年度調査の超高齢者 409 例 (2.8%；うち男 206 例 (50.4%)、腎生検 277 例 (67.7%)) における臨床診断は、ネフローゼ症候群 164 例 (41.1%)、急速進行性腎炎症候群 71 例 (17.3%)、慢性腎炎症候群 58 例 (14.1%)、高血圧に伴う腎障害 29 例 (7.1%) であった。

腎生検例において、ネフローゼ症候群と急速進行性腎炎症候群の比率が上昇し (表 9-1)、その病因分類では、IgA 腎症を除く原発性疾患 105 例 (37.9%)、ANCA 陽性腎炎 34 例 (12.3%)、アミロイド腎 20 例 (7.2%)、IgA 腎症 19 例 (6.9%) の比率が高かった (表 9-2)。重点疾患であるネフローゼ症候群、急速進行性腎炎症候群が約 6 割を占めるとともにこの年齢でも IgA 腎症が診断されていた。さらに、超高齢者腎臓病の臨床的背景をみると、CKDG3b 以上が 65.2%、尿蛋白 1g/日もしくは 1g・gCr 以上が、それぞれ 79.8%、80.7%、尿潜血 1+ 以上は 59.4% であった。

ネフローゼ症候群の定義で抽出した超高齢者ネフローゼ症候群 196 例 (うち男 91 例、46.4%；腎生検診断 160 例、81.6%) では、IgA 腎症を含む一次性が 48.5% (膜性腎症 25.0%、微小変化型 10.7%、巣状分節性系球体硬化症 7.7%)、次いでアミロイド腎 (9.7%)、糖尿病性腎症 (5.1%) と難治性疾患の比率が高かった。この内、腎生検で組織診断が確定した 160 例では、膜性腎症 28.1%、微小変化型 11.9%、アミロイド腎 11.9% とこの 3 疾患で半数を占めた (表 9-3)。なお、超高齢者ネフローゼ症候群の臨床指標 (138 例) では、65 歳未満 (1370 例)、65-79 歳 (893 例) と比較して、g・gCr 尿蛋白は最も大きい、一日定量尿蛋白は少なく、血清アルブミン値に差はなかった (Kruskal Wallis 検定、それぞれ $p=0.019$, $p<0.001$, $p=0.483$)。

また、臨床成績が解析可能であった超高齢者 RPGN 48 例 (うち男 22 例、45.8%；腎生検診断 38 例、79.2%) では、ANCA 陽性腎炎が 31 例 (64.6%) であり、77.1% が CKDG4 以上であった。

尿蛋白指標の年齢層別検討：

平成 24 年度調査の尿蛋白指標を尿蛋白・クレアチニン比(A)と一日尿蛋白量(B)との比(A/B)および体表面積補正を行なわないGFRとの比でみると、比(A/B)は 20 歳～60 歳未満では、各年齢層で 1.26～1.29 であり、女性で高かった(図 1)。さらに、男女ともに 60 歳以後にその乖離が拡大した。また、体表面積補正を行なわない糸球体濾過率(GFR)との比は、20 歳以後 80 歳台まで男女ともに直線的に増加し、高齢者では単位濾過率あたり 20 歳台に比し 2.5～5 倍の蛋白尿状態(より高度の障害)で登録されている事が示された(図 2, 3)。

高齢者ネフローゼ症候群の予後調査：

平成 19～22 年度に登録された 65 歳以上の高齢者一次性ネフローゼ症候群 438 例の後ろ向き調査により、回答が得られた 61 例(回収率 13.9%)について主要 3 疾患 54 例(膜性腎症 29 例、微小変化型ネフローゼ症候群 19 例、巣状分節性糸球体硬化症 6 例)を解析した(表 10-1)。その予後は、完全寛解 39 例(72.2%)、不完全寛解型 42 例(77.8%)と良好であった。とくに微小変化型ネフローゼ症候群では全例が完全寛解し、巣状分節性糸球体硬化症 5 例(83.3%)が不完全寛解型へと改善した。一方、死亡 2 例(3.7%)、入院を必要とする感染症 4 例(7.4%)、新規糖尿病薬 10 例(18.5%)、悪性腫瘍 2 例(3.7%)を認めた(表 10-2)。

病理診断標準化の問題点：

腎病理診断調査からは高齢者に高頻度にみられる腎硬化症は、原発性あるいは続発性腎疾患に併発することが多く、現在のレジストリシステムではその頻度が必ずしも正確には把握できない。今後は、腎硬化症の病理診断標準化を進めるとともに、病型診断、病因診断の区分けについて再度検討する必要があると考えられた。そのための登録診断・病名(案)を示す(図 4)。

重点疾患の疫学アンケート調査：

日本腎臓学会研修施設における 2007-2012 年度の新規受療患者推計数の経年推移は IgA 腎症の減少傾向が示唆される一方、RPGN の増加傾向が持続していた(別添報告参照)。

D. 考察

今回の検討では、各施設の腎生検適応など種々のバイアスがあり、その解釈に注意を要するが、高齢者腎臓病における重点疾患を中心とする腎生検は、より重度の症例に実施されていることが明らかとなった。さらに、非腎生検例では、腎機能低下がより進行した状態で登録されていた。

高齢者ネフローゼ症候群において、いずれの基礎疾患においても、臨床的に腎機能低下・低アルブミン血症・高度尿蛋白を示したが、治療反応性は保たれていた。一方、寛解に至る期間の遅延とともに感染症などの死亡に至る重篤な合併症に留意する必要がある。

さらに、糸球体からの蛋白漏出を評価する上で、高齢者において尿蛋白・クレアチニン比は、一日尿蛋白量と乖離することが判明した。これは筋肉量低下に伴う尿中クレアチニン量の低下により尿蛋白・クレアチニン比が過大評価された結果であると考えられる。一方、個々の糸球体からの蛋白漏出を考えた場合、これまでの指標では、腎機能低下(ネフロン数低下)あるいは尿細管よりのクレアチニン分泌の影響等による過小評価を考慮する必要がある。平成 24 年度に検討した体表面積を補正しない GFR 当たりの尿蛋白量は、年齢とともに増加した状態で腎生検が実施されていることが判明した。これまで生理的にもネフロン数が減少している(超)高齢者において、尿蛋白量を非高齢者と同じレベルで評価し、より糸球体係蹄障害が進行した状態で診断している可能性が改めて示唆された。今後、この点をより明確にすることにより、重点疾患を中心に高齢者腎臓病のより早期発見と治療が可能になると考えられる。

以上より高齢者は、より糸球体係蹄障害が進行した状態で登録されていた。今後、超高齢者を含む重点疾患の実態を把握する事により、高齢者腎臓病の早期発見・治療を念頭に置いた腎疾患診断・診療指針の検討が必要と考えられた。さらに、疫学調査から示唆された IgA 腎症の減少傾向および RPGN の増加傾向といった患者数動向とその要因を J-RBR/ J-KDR, DPC 等の調査手法により相互補完しながら検証し、継続的に観察すべきと考えられた。

E. 結論

今後、重点疾患を中心に(超)高齢者腎臓病の早期発見・治療を念頭に置いたわが国の(超)高齢者腎臓病診断・診療指針の作成が求められる。

G. 研究発表

発表誌名巻号・頁・発行年なども記入

1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) Yokoyama H, Taguchi T, Sugiyama H, Sato H; Committee for the Standardization of Renal Pathological Diagnosis and for Renal Biopsy and Disease Registry in the Japanese Society of Nephrology: Membranous nephropathy in Japan: analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). Clin Exp Nephrol. 2012;16(4):557-563.
 - 3) Yokoyama H, Sugiyama H, Sato H, Taguchi T, Nagata M, Matsuo S, Makino H, Watanabe T, Saito T, Kiyohara Y, Nishi S, Iida H, Morozumi K, Fukatsu A, Sasaki T, Tsuruya K, Kohda Y, Higuchi M, Kiyomoto H, Goto S, Hattori M, Hataya H, Kagami S, Yoshikawa N, Fukasawa Y, Ueda Y, Kitamura H, Shimizu A, Oka K, Nakagawa N, Ito T, Uchida S, Furuichi K, Nakaya I, Umemura S, Hiromura K, Yoshimura M, Hirawa N, Shigematsu T, Fukagawa M, Hiramatsu M, Terada Y, Uemura O, Kawata T, Matsunaga A, Kuroki A, Mori Y, Mitsuiki K, Yoshida H.: Renal disease in the elderly and the very elderly Japanese: analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). Clin Exp Nephrol. 2012; 16(6):903-920.
 - 4) 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, Kawamura T, Takeda T, Hataya H, Fukasawa Y, Fukatsu A, Morozumi K, Yoshikawa N, Shimizu A, Kitamura H, Yuzawa Y, Matsuo S, Kiyohara Y, Joh K, Nagata M, Taguchi T, Makino H; Committee for Standardization of Renal Pathological Diagnosis; Committee for Kidney Disease Registry; Japanese Society of Nephrology. Japan Renal Biopsy Registry and Japan Kidney Disease Registry: Committee Report for 2009 and 2010. Clin Exp Nephrol. 2013; 17(2):155-73.
 - 5) 横山仁：高齢者ネフローゼ症候群 日本内科学会雑誌 102：1172-1179, 2013.
 - 6) 杉山斉, 佐藤博, 上田善彦, 横山仁：患の疫学 (レジストリーから) 日本内科学会雑誌 102：1183-1191, 2013.
- その他の文献は別紙添付参照
- ## 2. 学会発表
- 1) 杉山斉, 横山仁, 田口尚：腎臓病総合レジストリー(J-RBR/J-KDR)の2010年次報告. 第54回日本腎臓学会学術総会(横浜, 2011.6)日本腎臓学会誌 53(3):310, 2011. (学会報告抄録)
 - 2) 横山仁, 杉山斉, 田口尚：腎臓病総合レジストリーの現状について. 第54回日本腎臓学会学術総会(横浜, 2011.6)日本腎臓学会誌 53(3):313, 2011. (学会報告抄録)
 - 3) 横山仁, 杉山斉, 佐藤博, 今井圓裕：CKDステージ5(保存期)の実態. 第56回日本透析医学会学術集会(横浜, 2011.6)日本透析医学会誌 44 suppl1:343, 2011. (学会報告抄録)
 - 4) 杉山斉, 横山仁, 田口尚：腎臓病総合レジストリー(J-RBR/J-KDR)の2011年次報告と2012経過報告. 第55回日本腎臓学会学術総会(横浜, 2012.6)日本腎臓学会誌 54(3):192, 2012. (学会報告抄録)
 - 5) 佐藤博, 横山仁, 杉山斉, 田口尚：二次研究の進捗状況：高齢者腎臓病および急速進行性腎炎症候群(RPGN)に関する報告. 第55回日本腎臓学会学術総会(横浜, 2011.6)日本腎臓学会誌 54(3):193, 2012. (学会報告抄録)
 - 6) 横山仁, 田口尚, 杉山斉, 榎野博史：腎臓病総合レジストリーの現状と今後の課題. 第42回日本腎臓学会西部学術大会 シンポジウム1「Registry研究の現状と課題」(2012年10月27日, 宜野湾市)日本腎臓学会誌 54(6):853, 2012. (学会報告抄録)
 - 7) 横山仁：膜性腎症：診断と治療. 第42回日本腎臓学会東部学術大会「教育講演7」(2012年10月13日, 新潟市)日本腎臓学会誌 54(6):707, 2012. (学会報告抄録)
 - 8) 横山仁：CKDとは何か-日本における課題. 平成24年度厚生労働科学研究費補助金 政策創薬マッチング研究事業:第40回ヒューマンサイエンス総合研究セミナー(2012年11月19日, 東京)
 - 9) 杉山斉, 佐藤博, 上田善彦, 横山仁：腎臓病総合レジストリー(J-RBR/J-KDR)の2012年次報告と経過報告. 日本腎臓学会学術総会・委員会報告:第56回日本腎臓学会学術総会, (東京, 2013.5), 日本腎臓学会誌,

55：272, 2013 .(学会報告抄録)

- 10) 横山仁：教育講演・臨床試験の実際．第 56 回日本腎臓学会学術総会（東京,2013.5）, 日本腎臓学会誌, 55：289, 2013 .(学会報告抄録)
- 11) 横山仁：教育講演・高齢者腎臓病：ネフローゼ症候群を中心に .第 43 回日本腎臓学会西部学術大会 ,(松山,2013.10), 日本腎臓学会誌, 55：1172, 2013 .(学会報告抄録)

H . 知的財産権の出願・登録状況

予定を含む

1 . 特許取得

なし

2 . 実用新案登録

なし

3 . その他

なし

平成 23-25 年度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）
「進行性腎障害に関する調査研究」疫学・疾患登録分科会報告書・図表

表 1：腎臓病総合レジストリー登録例の内訳

その内訳	例数	%
J-RBR	18,967	87.1
J-KDR	1,946	8.9
DM	401	1.8
CKD/CRF	466	2.1
AKI	1	.0
合計	21,781	100.0

J-RBR:腎生検登録, J-KDR:腎生検未施行の重点疾患登録, DM:糖尿病疫学調査登録, CKD/CRF:慢性腎臓病・腎不全調査登録, AKI:急性腎障害調査登録

表 2：解析対象症例：年齢層別分類

年齢層	腎生検別	例数	%
< 20	J-RBR	2554	89.6
	J-KDR	297	10.4
	合計	2851	100.0
20 - 64	J-RBR	11973	91.9
	J-KDR	1057	8.1
	合計	13030	100.0
65+	J-RBR	4438	88.2
	J-KDR	591	11.8
	合計	5029	100.0

J-RBR:腎生検登録, J-KDR:腎生検未施行の重点疾患登録

表 3：臨床症候群別解析症例：年齢層別分類

年齢層		ネフローゼ症候群	急速進行性腎炎症候群	急性腎炎症候群	慢性腎炎症候群	良性血尿症候群	IgA 腎症 (参考値)
< 20	例数	764	19	49	1463	120	912
	2,851 例	26.8%	0.7%	1.7%	51.3%	4.2%	32.0%
20 - 64	例数	2191	448	193	6729	400	4269
	13,030 例	16.8%	3.4%	1.5%	51.6%	3.1%	32.8%
65+	例数	1693	709	66	1456	58	497
	5,029 例	33.7%	14.1%	1.3%	29.0%	1.2%	9.9%
総計	例数	4648	1176	308	9648	578	5678
	20,910 例	23.0%	5.8%	1.5%	47.8%	2.9%	28.1%

表 4 : J-RBR/J-KDR における年齢層の腎機能分類 (慢性腎臓病ステージ G 分類)

	< 20				20 - 64				65+			
	J-RBR		J-KDR		J-RBR		J-KDR		J-RBR		J-KDR	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
CKD5	8	1.7	0	0	623	5.2	157	15.0	506	11.5	175	29.6
CKD4	4	.9	1	4.5	918	7.7	125	12.0	855	19.4	122	20.6
CKD3b	14	3.1	1	4.5	1587	13.4	122	11.7	945	21.4	123	20.8
CKD3a	25	5.5	1	4.5	2100	17.7	170	16.3	926	21.0	72	12.2
CKD2	63	13.8	2	9.1	4238	35.7	345	33.0	1018	23.1	93	15.7
CKD1	344	75.1	17	77.3	2406	20.3	125	12.0	160	3.6	6	1.0
合計	458	100.0	22	100.0	11872	100.0	1044	100.0	4410	100.0	591	100.0

J-RBR: 腎生検登録, J-KDR: 腎生検未施行の重点疾患登録

表 5 : 腎生検実施例における臨床症候群別解析症例: 年齢層別分類

年齢層		ネフローゼ症候群	急速進行性腎炎症候群	慢性腎炎症候群	IgA 腎症
< 20	例数	608	16	1397	912
	2,554 例	23.8%	0.6%	54.7%	35.7%
20 - 64	例数	2032	431	6562	4269
	11,973 例	17.0%	3.6%	54.8%	35.7%
65+	例数	1519	645	1377	497
	4,438 例	34.2%	14.5%	31.0%	11.2%
総計	例数	4159	1092	9336	5678
	18,965 例	21.9%	5.8%	49.2%	29.9%

表 6 : IgA 腎症の臨床指標: 年齢層別分類

IgA 腎症	< 20			20 - 64			65+			p 値
	例数	平均値	SD	例数	平均値	SD	例数	平均値	SD	
血清 Cr (mg/dl)	907	.66	.75	4260	1.01	.77	496	1.39	1.05	.000
eGFR 18 歳以上	230	109.07	22.16	4258	71.54	25.77	496	46.82	19.73	.000
血清総蛋白 (g/dl)	910	6.88	.66	4245	6.87	.67	492	6.72	.87	.013
血清 Alb (g/dl)	900	4.14	.55	4223	3.99	.52	492	3.57	.67	.000
尿蛋白定量 (g/日)	533	.68	1.46	3145	1.08	1.37	354	1.67	1.88	.000
尿蛋白/Cr 比	494	.79	1.32	2723	1.31	1.67	296	2.70	4.52	.000

表 7-1：急速進行性腎炎症候群の臨床指標：腎生検実施例と非実施例の比較

	J-RBR			J-KDR			p 値
	例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差	
性別 (男性, %)	1063	489 (46%)	-	36	16 (44%)	-	.649
身長 (cm)	1053	158.31	9.80	35	158.97	8.44	.857
体重 (kg)	1053	56.40	12.11	36	54.42	11.33	.283
BMI	1053	22.41	4.01	35	21.56	3.83	.056
尿蛋白定量 (g/日)	783	1.77	2.24	9	2.31	2.35	.193
尿蛋白/Cr 比	712	2.69	3.38	19	3.12	2.26	.917
血清 Cr (mg/dl)	1062	3.61	3.23	36	5.89	4.06	.001
eGFR18 歳以上	1051	23.46	19.69	36	13.35	11.71	.000
血清総蛋白 (g/dl)	1056	6.54	.95	36	6.23	.82	.728
血清 Alb (g/dl)	1053	3.03	.70	35	2.35	.41	.004
血清 Chol (mg/dl)	1004	184.21	53.06	36	158.75	49.52	.001
収縮期血圧	928	137.09	21.72	20	142.20	25.62	.700
拡張期血圧	928	76.53	13.68	20	77.00	13.94	.836
平均血圧	928	96.72	14.61	20	98.73	16.65	.801
HbA1c(NGSP)	627	6.00	.88	15	6.01	.80	.419

BMI:body mass index (kg/m²), Cr:クレアチニン, Alb:アルブミン, Chol:総コレステロール

表 7-2：急速進行性腎炎症候群における腎生検実施例と非実施例の CKD ステージ比較

	J-RBR		J-KDR	
	例数	%	例数	%
CKD5	445	41.2	51	63.0
CKD4	358	33.2	17	21.0
CKD3b	149	13.8	11	13.6
CKD3a	65	6.0	1	1.2
CKD2	48	4.4	0	.0
CKD1	14	1.3	1	1.2
合計	1079	100.0	81	100.0

表 8：ネフローゼ症候群における疾患別年齢層 (一次性 4 疾患の頻度)

一次性疾患	MN	MCNS	FSGS	MPGN	
< 20	例数	41	407	104	44
	%	2.8%	33.0%	15.8%	20.3%
20 - 64	例数	638	598	394	73
	%	44.3%	48.5%	60.0%	33.6%
65+	例数	762	229	159	100
	%	52.9%	18.6%	24.2%	46.1%
4159	総計	1441	1234	657	217
	%	34.6%	29.7%	15.8%	5.2%

表 8-1：ネフローゼ症候群における疾患別年齢層（腎生検時ネフローゼ状態のみ）

一次性ネフローゼ症候群		MN	MCNS	FSGS	MPGN
< 20	例数	37	407	102	41
	%	2.6%	33.0%	15.8%	20.1%
20 - 64	例数	621	598	387	72
	%	44.5%	48.5%	60.0%	35.3%
65+	例数	739	229	156	91
	%	52.9%	18.6%	24.2%	44.6%
総計 (%)		1397	1234	645	204

表 8-2：膜性腎症（非ネフローゼ状態を含む一次性疾患）

MN	< 20			20 - 64			65+			p 値
	例数	平均値	SD	例数	平均値	SD	例数	平均値	SD	
血清 Cr (mg/dl)	64	.63	.99	888	.83	.52	890	.99	.67	.000
eGFR 18 歳以上	8	122.30	29.81	887	78.55	26.03	890	61.24	21.46	.000
血清総蛋白 (g/dl)	64	6.18	.92	884	5.65	1.08	890	5.49	.94	.000
血清 Alb (g/dl)	64	3.53	.89	882	2.75	.87	884	2.52	.76	.000
尿蛋白定量 (g/日)	35	1.65	2.49	684	3.66	3.28	701	4.10	3.32	.000
尿蛋白/Cr 比	36	4.12	8.86	617	4.89	4.31	609	6.32	4.73	.000
血清 Chol (mg/dl)	64	210.63	65.79	878	284.47	105.04	870	286.66	94.01	.000

表 8-3：微小変化型ネフローゼ症候群（非ネフローゼ状態を含む一次性疾患）

MCNS	< 20			20 - 64			65+			p 値
	例数	平均値	SD	例数	平均値	SD	例数	平均値	SD	
血清 Cr (mg/dl)	406	.54	.34	598	.96	.68	229	1.37	1.29	.000
eGFR 18 歳以上	57	102.52	26.02	597	77.29	28.16	229	49.93	22.23	.000
血清総蛋白 (g/dl)	405	5.69	1.22	595	4.65	.86	229	4.91	.87	.000
血清 Alb (g/dl)	405	3.06	1.20	593	1.95	.81	225	1.88	.70	.000
尿蛋白定量 (g/日)	188	4.62	5.64	480	7.21	5.30	186	6.45	4.05	.000
尿蛋白/Cr 比	229	6.32	9.13	402	7.78	5.06	174	9.15	7.19	.000
血清 Chol (mg/dl)	405	303.49	145.55	590	411.99	131.65	226	380.91	124.10	.000

表 8-4：巣状分節性糸球体硬化症（非ネフローゼ状態を含む一次性疾患）

FSGS	< 20			20 - 64			65+			p 値
	例数	平均値	SD	例数	平均値	SD	例数	平均値	SD	
血清 Cr (mg/dl)	104	.66	.52	393	1.20	1.94	158	1.41	.71	.000
eGFR 18 歳以上	16	96.37	28.38	393	64.05	25.81	158	43.05	18.59	.000
血清総蛋白 (g/dl)	104	6.00	1.18	389	6.10	1.26	158	5.70	1.11	.000
血清 Alb (g/dl)	104	3.43	1.05	390	3.29	1.09	158	2.81	.95	.000
尿蛋白定量 (g/日)	43	4.39	7.57	298	3.11	3.05	133	4.30	3.82	.004
尿蛋白/Cr 比	70	8.16	15.86	255	3.46	3.34	97	6.77	5.51	.000
血清 Chol (mg/dl)	101	283.73	138.40	390	265.81	101.50	153	269.97	100.21	.788

表 8-5：膜性増殖性糸球体腎炎（非ネフローゼ状態を含む一次性疾患）

一次性 MPGN	< 20			20 - 64			65+			p 値
	例数	平均値	SD	例数	平均値	SD	例数	平均値	SD	
血清 Cr (mg/dl)	44	.83	1.43	73	1.27	.86	100	1.60	1.11	.000
eGFR 18 歳以上	2	105.25	5.87	73	59.46	27.48	100	39.00	17.81	.000
血清総蛋白 (g/dl)	44	5.91	.91	73	5.74	1.13	100	5.57	.83	.067
血清 Alb (g/dl)	43	3.39	.89	73	3.00	.79	100	2.75	.63	.000
尿蛋白定量 (g/日)	24	2.08	2.33	62	3.83	2.83	80	4.21	3.54	.000
尿蛋白/クレアチニン比	25	3.10	4.95	54	4.29	3.34	77	5.82	4.48	.000
血清 Chol (mg/dl)	44	224.05	80.98	72	236.31	80.35	96	227.46	67.56	.483

表 8-5 追加：膜性増殖性糸球体腎炎（一次性および二次性疾患を含む病理診断例）

MPGN	< 20			20 - 64			65+			p 値
	例数	平均値	SD	例数	平均値	SD	例数	平均値	SD	
血清 Cr (mg/dl)	53	.79	1.30	190	1.24	.79	175	1.56	1.08	.000
eGFR 18 歳以上	3	99.57	10.68	190	60.08	28.35	174	40.00	18.09	.000
血清総蛋白 (g/dl)	53	5.96	.94	189	5.78	1.19	175	5.67	.94	.067
血清 Alb (g/dl)	52	3.37	.87	190	2.84	.79	175	2.79	.65	.000
尿蛋白定量 (g/日)	26	1.93	2.30	153	3.88	2.97	132	3.91	3.35	.000
尿蛋白/Cr 比	32	2.94	4.50	137	4.47	3.46	124	5.48	4.42	.000
血清 Chol (mg/dl)	52	222.15	79.05	184	229.57	77.09	167	223.86	63.95	.508

表9-1: 超高齢者（80歳以上）における臨床診断

Frequency of classification of clinical diagnoses in the very elderly Japanese renal biopsied cases (≥ 80 y.o., 277 cases, 136 males and 141 females)

Clinical classification	n	%
Nephrotic syndrome	140	50.5
Rapidly progressive nephritic syndrome (RPGN)	54	19.5
Chronic nephritic syndrome	48	17.3
Renal disorder with collagen disease or vasculitis	12	4.3
Acute kidney injury (AKI)	6	2.2
Renal disorder with metabolic syndrome	4	1.4
Inherited renal disease	2	0.7
Acute nephritic syndrome (AGN)	2	0.7
Recurrent or persistent hematuria	1	0.4
Hypertensive nephropathy	1	0.4
Drug-induced nephropathy	1	0.4
Others	6	2.2
Total	277	100.0

表9-2：超高齢者（80歳以上）における病理組織診断
 Frequency of pathological diagnoses as classified by pathogenesis
 in the very elderly Japanese renal biopsied cases (≥ 80 y.o., 277 cases)

Pathological diagnosis	n	%
<i>Primary glomerular disease</i>	124	44.8
Primary glomerulonephritis (except for IgAGN)	105	37.9
IgA nephropathy (IgAGN)	19	6.9
<i>Secondary & hereditary glomerular diseases</i>	100	36.1
MPO-ANCA-positive nephritis	31	11.2
Amyloid nephropathy	20	7.2
Diabetic nephropathy	16	5.8
Hypertensive nephropathy	14	5.1
Infection-related nephropathy	5	1.8
Purpura nephritis	4	1.4
Lupus nephritis	4	1.4
PR3-ANCA-positive nephritis	3	1.1
Dense deposit disease (MPGN type II)	2	0.7
Anti-GBM-type nephritis	1	0.4
<i>Tubulointerstitial diseases</i>	16	5.8
Chronic tubulointerstitial lesions	6	2.2
Acute tubulointerstitial lesions	9	3.2
Acute tubular necrosis	1	0.4
<i>Others</i>	37	13.4
Total	277	100.0

*: glomerular basement membrane antibody

表9-3：超高齢者（80歳以上）ネフローゼ症候群における病理組織診断
 Etiology and pathology in the very elderly Japanese nephrotic syndrome cases (≥ 80 y.o., 160 cases)

<i>Primary nephrotic syndrome</i>	n	%
MN	45	28.1
MCNS	19	11.9
Focal segmental glomerulosclerosis	12	7.5
IgA nephropathy	7	4.4
MPGN type (I/III)	4	2.5
Mesangial proliferative glomerulonephritis	4	2.5
Crescentic glomerulonephritis	2	1.3
Endocapillary proliferative glomerulonephritis	2	1.3
Subtotal cases	95	59.4
<i>Secondary nephrotic syndrome except for IgA nephropathy</i>		
Amyloidosis	19	11.9
Diabetic nephropathy	10	6.3
Nephrosclerosis	4	2.5
MPO-ANCA-positive nephritis	3	1.9
Infection-related nephropathy	3	1.9
Lupus nephritis	1	0.6
Others	25	15.6
Subtotal cases	65	40.6
Total	160	100.0

Gender: 70 males, 90 females; primary including IgA nephropathy 37 males, 58 females; secondary 33 males, 32 females)

MCNS, minimal change nephrotic syndrome; MN, membranous nephropathy; MPGN, membranoproliferative glomerulonephritis

表 10-1：高齢者ネフローゼ症候群後ろ向き調査対象

高齢者ネフローゼ症候群調査とJRBR登録例との比較

原疾患 (IgA腎症を除く原発性疾患)	症例数 人(%)	性別 (F:M), 年齢 (範囲)
微小変化型ネフローゼ症候群 (MCNS)	19 (31.1)	11 : 8 (65 - 86)
膜性腎症 (MN)	29 (47.5)	16 : 13 (66 - 82)
巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS)	6 (9.8)	2 : 4 (70 - 81)
膜性増殖性糸球体腎炎(I型とIII型)	4 (6.6)	2 : 2 (66 - 76)
調査対象 (人(%))	61 (100)	女:男 = 31:30

日本腎臓学会の平成19～22年度のネフローゼ症候群症例の集積数は約2,500例。この内、1年以上の経過観察が可能と考えられる65歳以上の高齢者一次性ネフローゼが438例のデータを集積する。

原疾患 (IgA腎症を除く原発性疾患)	症例数 人(%)	腎生検時年齢 (平均値 (範囲))
微小変化型ネフローゼ症候群 (MCNS)	85 (19.4)	73.8 (65 - 85)
膜性腎症 (MN)	240 (54.8)	72.6 (65 - 88)
巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS)	45 (10.3)	73.6 (65 - 83)
膜性増殖性糸球体腎炎(I型とIII型)	37 (8.4)	72.6 (65 - 84)
メサンギウム増殖性糸球体腎炎	12 (2.7)	74.6 (65 - 87)
半月体形成性糸球体腎炎	9 (2.1)	72.9 (65 - 84)
管内増殖性糸球体腎炎	6 (1.4)	71.8 (65 - 87)
硬化性糸球体腎炎	1 (0.2)	77
その他	3 (0.7)	70.7 (66 - 77)
調査対象 (人(%))	438 (100.0)	男:女 = 226:212

表 10-2：高齢者ネフローゼ症候群後ろ向き調査における予後

高齢者ネフローゼ症候群調査:主要3疾患の比較

腎生検時所見	MCNS 19例	対象 (人)	MN 29例	対象 (人)	FSGS 6例	対象 (人)	合計 54例	対象 (人)
年齢 (歳)	77 (65 - 86)	19	72 (66 - 82)	29	77 (70 - 81)	6	74 (65 - 86)	54
男性 (人(%))	8 (42.1)	19	13 (44.8)	29	4 (66.7)	6	25 (46.3)	54
不完全寛解II型 (尿蛋白 < 3.5) (人(%))	19 (100.0)	19	27 (93.1)	29	5 (83.3)	6	51 (94.4)	54
不完全寛解型 (尿蛋白 < 1.0) (人(%))	19 (100.0)	19	18 (62.1)	29	5 (83.3)	6	42 (77.8)	54
完全寛解 (尿蛋白 < 0.3) (人(%))	19 (100.0)	19	16 (55.2)	29	4 (66.7)	6	39 (72.2)	54
再発 (尿蛋白 1.0) (人(%))	9 (47.4)	19	2 (6.9)	29	0 (0.0)	6	11 (20.4)	54
Cr1.5倍化あるいはESRD (人(%))	0 (0.0)	19	5 (7.2)	29	2 (33.3)	6	7 (13.0)	54
Cr2倍化あるいはESRD (人(%))	0 (0.0)	19	1 (3.4)	29	0 (0.0)	6	1 (1.9)	54
ESRD (人(%))	0 (0.0)	19	0 (0.0)	29	0 (0.0)	6	0 (0.0)	54
死亡 (人(%))	2 (10.5)	19	0 (0.0)	29	0 (0.0)	6	2 (3.7)	54
死因: 感染症 (人)	1							
その他 (人):	1							
入院を必要とする感染症 (人(%))	2 (10.5)	19	2 (6.9)	29	0 (0.0)	6	4 (7.4)	54
新規糖尿病に対して投薬加療の必要 (人(%))	3 (15.8)	19	5 (7.2)	29	2 (33.3)	6	10 (18.5)	54
悪性腫瘍の診断 (人(%))	1 (5.3)	19	1 (3.4)	29	0 (0.0)	6	2 (3.7)	54

図1

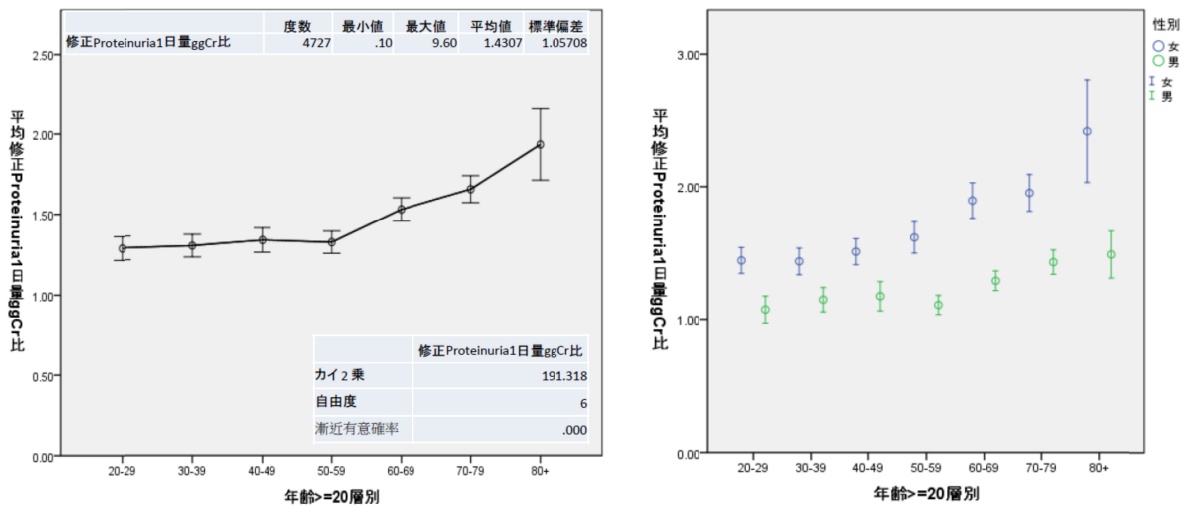


図1：尿蛋白・クレアチニン比と一日尿蛋白量の乖離

高齢者の尿蛋白指標を尿蛋白・クレアチニン比(A)と一日尿蛋白量(B)との比(A/B)で見ると、20歳～60歳未満では、1.26～1.29であったものが、60歳台1.46、70歳台1.61、80歳以後1.90とその乖離が拡大し、特に女性でこの乖離が大きい(Kruskal Wallis 検定、 $p<0.001$)。

図2

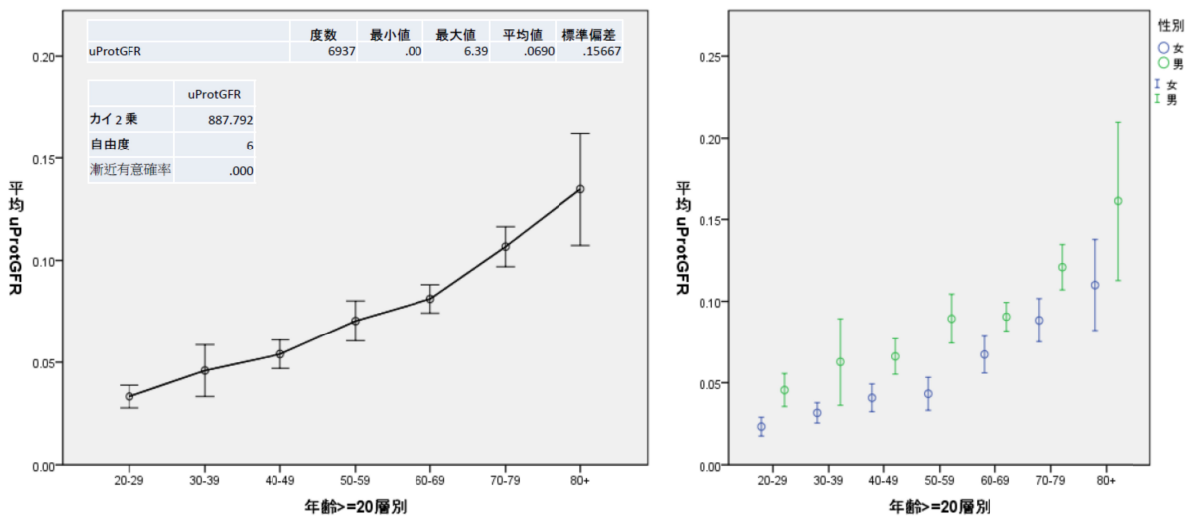


図2：糸球体濾過量当たりの蛋白漏出 (g/1440・mL)

GFRの低下している高齢者では、同じ尿蛋白量で評価すると糸球体濾過量当たりの蛋白漏出は、むしろ増加していることが推測される。一日定量(g/日)と比較すると男女ともに年齢層が進むにつれてより増加した。これは、高齢者ではより高度の糸球体障害で腎生検が実施されていることを示唆している(Kruskal Wallis 検定、 $p<0.001$)。

図3

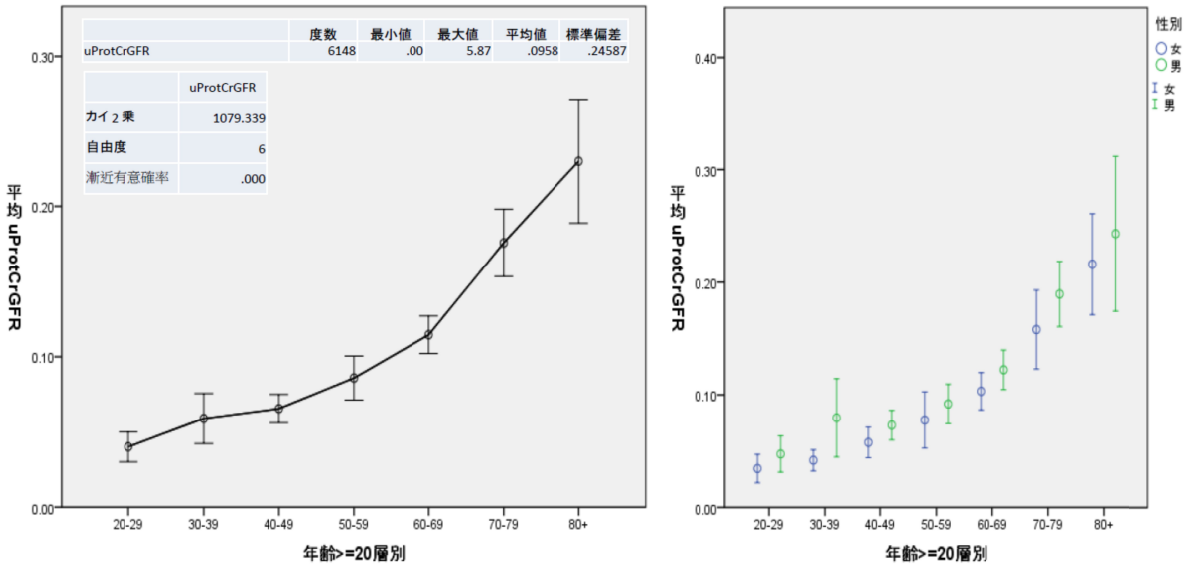


図3：糸球体濾過量当たりの蛋白漏出（g・分/gCr・mL）
糸球体濾過量当たりの蛋白漏出を尿蛋白（g・gCr）を比較すると一日尿蛋白定量と同じく，男女ともに年齢層が進むにつれてより増加した（Kruskal Wallis 検定， $p < 0.001$ ）。

「進行性腎障害に関する調査研究」
疫学・レジストリ分科会報告
最終病理診断

疾患別のPull down menuの例

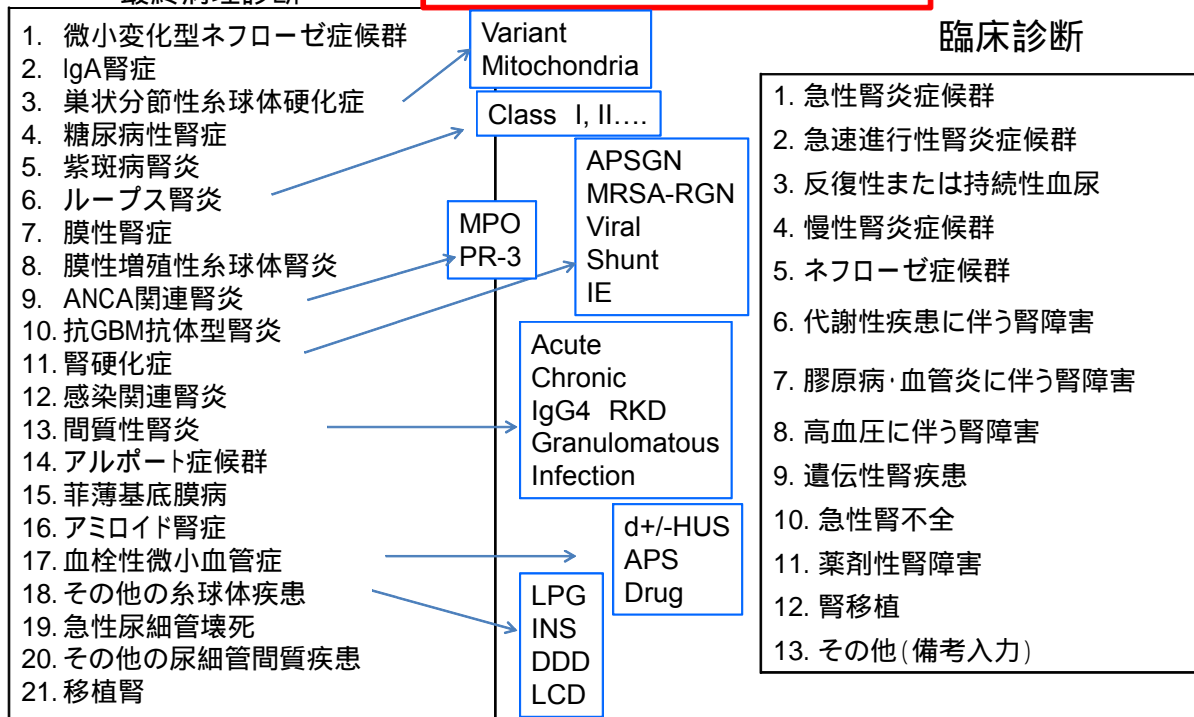


図4：病理診断標準化における登録診断・病名（案）

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
片淵 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
原淵 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、日本腎臓学会の「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン」の改訂作業と連動して、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。平成23年9月に第一回の分科会を開催した。そこで、作成方針として、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することとした。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するという特徴あるガイドラインとした。治療に関してはアルゴリズムも作成を試みた。平成25年9月9日から10月13日に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った。査読意見とパブリックコメントに従い、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した。

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。平成23年9月に第一回の分科会を開催した。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日第9回分科会にて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: CQ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

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、徐々に明らかになっている点はあるが、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。ゲノムワイド SNP アレイにより SNP タイピングを行い、SNP HitLink を用いて全ゲノム領域の連鎖解析を行った。パラメトリック解析では、LOD スコア > 1.0 を示す複数の領域が検出された。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。得られた配列情報からフィルタリングを行い、IgA 腎症の発症に関連する 12 の variant を選別した。中でも EEA1 遺伝子における変異は連鎖解析の結果と一致した。他の家族性 IgA 腎症 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）。

遺伝学的アプローチから家族性 IgA 腎症の発症に関わる効果サイズの大きいリスク遺伝子が同定され、IgA 腎症の発症メカニズムの解明につながると期待される。

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 腎症による腎不全で肉親をドナーとする腎移植を行うと、移植直前のドナー腎糸球体に 2 ~ 3 割ほどの頻度で IgA の糸球体沈着が観察される。IgA 腎症の発症に遺伝要因が関与していると考えられる根拠である。

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

最初に腎生検で 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。SureSelect によりゲノムから全エクソン領域を濃縮し、次世代シーケンサー HiSeq 2000 (illumina) を用いて全エクソン領域の塩基配列を決定した。得られた配列情報からフィルタリング（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）を行い、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で承認された(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 は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
5. Wakasugi M, Narita I, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, Fujimoto S, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T. Weight gain after 20 years of age is associated with prevalence of chronic kidney disease among Japanese women. *Clin Exp Nephrol* 16: 259-268, 2012
6. Nozawa Y, Sato A, Piao H, Morioka T, Narita I, Oite T. The effect of renal administration of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor or stable prostaglandin I2 analog on the progression of sclerotic glomerulonephritis in rats. *Clin Exp Nephrol* 16: 221-230, 2012

7. Takeyama A, Sato H, Soma-Nagae T, Kabasawa H, Suzuki A, Yamamoto-Kabasawa K, Hosojima M, Kaneko R, Higuchi F, Kaseda R, Ogasawara S, Narita I, Saito A. Megalin is downregulated via LPS-TNF-alpha-ERK1/2 signaling pathway in proximal tubule cells. *Biochem Biophys Res Com* 407: 108-112, 2011
8. Miura T, Goto S, Iguchi S, Shimada H, Ueno M, Nishi S, Narita I: Membranoproliferative pattern of glomerular injury associated with complement component 9 deficiency due to Arg95Stop mutation. *Clin Exp Nephrol* 15: 86-91, 2011
9. Koda R, Zhao L, Yaoita E, Yoshida Y, Tsukita S, Tamura A, Nameta M, Zhang Y, Fujinaka H, Sameh Madeldin, Bo Xu, Narita I: Novel expression of claudin-5 in glomerular podocytes. *Cell and Tissue Res* 343: 637-648, 2011
10. Ikezumi Y, Suzuki T, Karasawa T, Hasegawa H, Yamada T, Imai N, Narita I, Kawachi H, Polkinghorne KR, Nikolic-Paterson DJ, Uchiyama M: Identification of alternatively activated macrophages in new-onset paediatric and adult immunoglobulin A nephropathy: potential role in mesangial matrix expansion. *Histopathol* 58: 198-210, 2011
11. Sakamaki Y, Sakatsume M, Wang X, Inomata S, Yamamoto T, Gejyo F, Narita I: Injured kidney cells express SM22 (transgelin): Unique features distinct from a-smooth muscle actin (SMA). *Nephrology* 16: 211-218, 2011
12. Inomata S, Sakatsume M, Sakamaki Y, Wang X, Goto S, Yamamoto T, Gejyo F, Narita I: Expression of SM22 (transgelin) in glomerular and interstitial renal injury. *Nephron Exper Nephrol* 117: e104-e113, 2011
13. Iguchi A, Kazama J, Komatsu M, Kaneko Y, Iino N, Goto S, Narita I: Three cases of gastric antral vascular ectasia in chronic renal failure. *Nephrol and Urol* :15-19, 2011
- 2012 Bone and Kidney. 2012.09.20-09.23, Copenhagen, Denmark.
2. Michihiro Hosojima, Hideyuki Kabasawa, Yoshiaki Suzuki, Ichiei Narita, Akihiko Saito: Irbesartan decreases serum and urinary MCP-1 levels in patients with metabolic syndrome-related nephropathy. *ISN FOREFRONTS* 2012. 2012.10.04-10.07, San Diego, USA.
3. Takako Saeki, Mitsuhiro Kawano, Ichiro Mizushima, Motohisa Yamamoto, Yoko Wada, Tomoyuki Ito, Hajime Yamazaki, Hitoshi Nakashima, Takao Saito, Ichiei Narita : Long-Term Outcome of Patients with IgG4-Related Kidney Disease. *American Society of Nephrology Kidney Week* 2012. 2012.10.30-11.04, San Diego, USA.
4. Shin Goto, Kazuyoshi Hosomichi, Hiroyasu Tsukaguchi, Ichiei Narita : Exome Sequencing Identifies a Novel EEA1 Variant in Japanese Familial IgA Nephropathy. *American Society of Nephrology Kidney Week* 2012. 2012.10.30-11.04, San Diego, USA.
5. Takeshi Nakatsue, Hiroe Sato, Yoko Wada, Shuichi Murakami, Takeshi Kuroda, Masaaki Nakano, Ichiei Narita : Alphacalcidol May Lower Systolic Blood Pressure in Systemic Lupus Erythematosus : 8 Year Follow-Up Study. *American Society of Nephrology Kidney Week* 2012. 2012.10.30-11.04, San Diego, USA.
6. Narita I: Symposium: Membranoproliferative glomerulonephritis. *Advancement in Treatment of Nephrotic Syndrome*. 2011.6.14, Yokohama
7. Saito A, Ogasawara S, Kabasawa H, Hosojima M, Kaseda R, Takeda T, Suzuki Y, Narita I, Hirayama Y: Urinary full-length form of megalin is a novel biomarker for diabetic nephropathy. *7th International Congress on Uremia Research and toxicity*. 2011.5.12-5.14, Nagoya
8. Yamamoto S, Yancey PG, Ikizler TA, Jerome WG, Narita I, Linton MF, Fazio S, Kon V: Atheroprotective function of high density lipoprotein (HDL) is defective in end stage renal disease patients on hemodialysis (ESRD-HD). *American Society of Nephrology Kidney Week*. 2011.11.8-11.13, Philadelphia, USA
9. Ogasawara S, Hosojima M, Kaseda R, Narita I, Hirahara Y, Sekine S, Saito A: Significance of Urinary full-length and

2 . 学会発表

1. Junichiro James Kazama, Koda Ryo, Yamamoto Suguru, Minako Wakasugi, Ichiei Narita : Intact Parathyroid Hormone Assay Overestimates Parathyroid Function in Haemodialysis Patients under Cinacalcet Hydrochloride Therapy. *ISN Nexus Symposium*

3. その他 なし

- ectodomain forms of megalin in patients with type 2 diabetes mellitus. American Society of Nephrology Kidney Week. 2011.11.8-11.13, Philadelphia, USA
10. Tsuchida Y, Kaneko Y, Saito A, Yamamoto T, Narita I: Prolactin receptor was up-regulated in the proximal tubules of the kidney in the cardio-renal syndrome model mice. American Society of Nephrology Kidney Week.2011.11.8-11.13, Philadelphia, USA
 11. Goto S, Tsukaguchi H, Wada M, Narita I: Genome-wide linkagescan of Japanese families with IgA nephropathy. American Society of Nephrology Kidney Week. 2011.11.8-11.13, Philadelphia, USA
 12. Kazama J, Kaneko Y, Iino N, Goto S, Narita I: Emergent support for dialysis patients evacuated from the Northeast Japan earthquake disaster-lesson from previous earthquakes. American Society of Nephrology Kidney Week.2011.11.8-11.13, Philadelphia, USA
 13. Wakasugi M, Kazama J, Taniguchi M, Wada A, Iseki K, Tsubakihara Y, Narita I: Increased risk of hip fracture among hemodialysis patients masks the influence of ethnic difference. American Society of Nephrology Kidney Week.2011.11.8-11.13, Philadelphia, USA
 14. Kaneko Y, Tsuchida Y, Kazama J, Narita I: Interaction between RANK/RANKL positive macrophages infiltrating around the amyloid deposit in the yellow ligament and the osteoclasts in destructive spondyloarthropathy. American Society of Nephrology Kidney Week.2011.11.8-11.13, Philadelphia, USA

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

1. 特許第 4502570 号：2010.4.30～2022.9.24
名称：遺伝子多型解析を用いた IgA 腎症診断および IgA 腎症診断用キット
権利者：(株)東洋紡ジーンアナリス、下条文武
発明者：下条文武、成田一衛

2. 実用新案登録

なし

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

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

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

研究協力者 河内 裕 新潟大学 分子病態学

研究協力者 前嶋 明人 群馬大学 生体統御内科学

研究協力者 貝森 淳哉 大阪大学 先端移植基盤医療学

研究協力者 坪井 直毅 名古屋大学 腎臓内科学

研究協力者 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 KO 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。

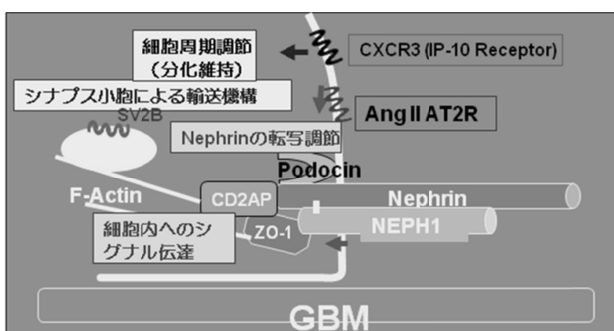
A. 研究目的

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。

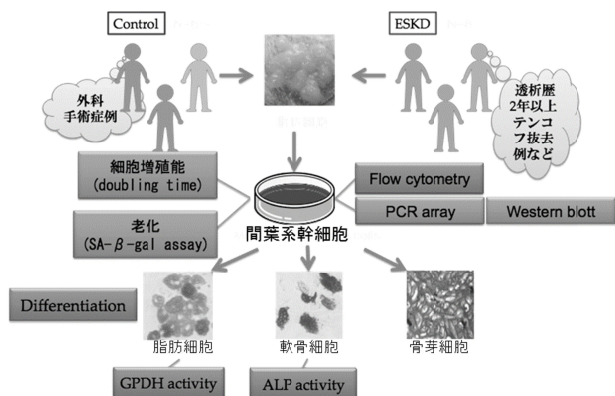
貝森 淳哉(大阪大学 先端移植基盤医療学)は、多発性嚢胞腎の進展メカニズムを解明することを目的としている。多発性嚢胞腎の原因遺伝子フィブロシチンの K0 マウスを用いて、多発性嚢胞腎の臨床徴候である細胞構造の変化、線維化および高血圧のメカニズムを解明することを目的としている。

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。

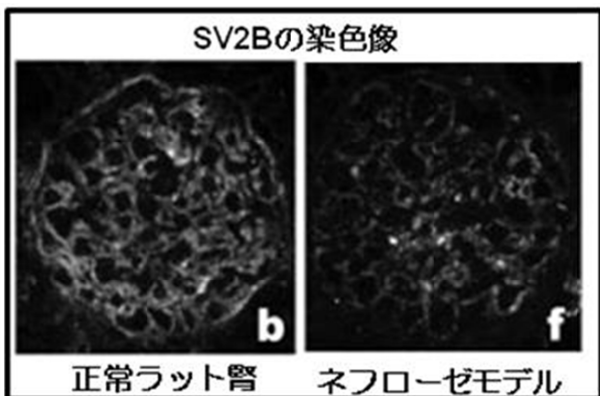


長船健二（京都大学 iPS 細胞研究所）は、ヒト iPS 細胞から腎臓を再生するために、ヒト iPS 細胞から腎臓を派生させる胎生組織である中間中胚葉を高効率に分化誘導するための方策を検討した。

B. 研究方法と結果

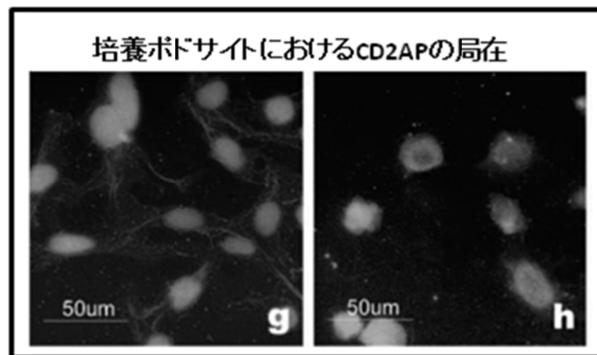
1. スリット膜機能分子を標的とした新規治療法の開発

ネフローゼ症候群モデルを用いて、蛋白尿発症時にポドサイトにおいて発現が低下する分子群を検討したところ、シナプス小胞分子(SV2B)、およびその関連分子群がポドサイトに発現していること、蛋白尿発症時、その発現が著明に低下していることを確認した。

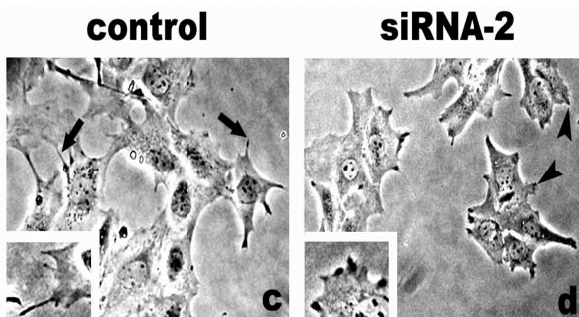


また、スリット膜機能分子の1つである CD2AP は、正常（無処理）培養ポドサイトでは突起部に観察される（写真左）が、siRNA により SV2B をノックダウンさせた細胞では、CD2AP は突起部での集積が認められない（写真右）。これらの分子群は、ポドサイトの機能維持、特にスリット膜の機能維持に重要な役割を果たしていることが確認

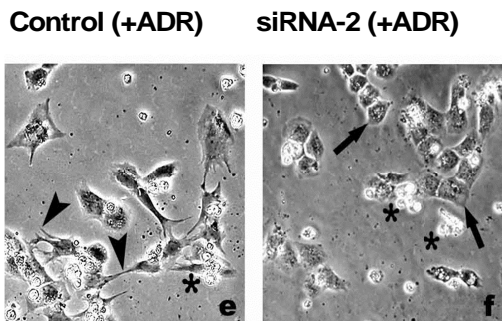
できた。



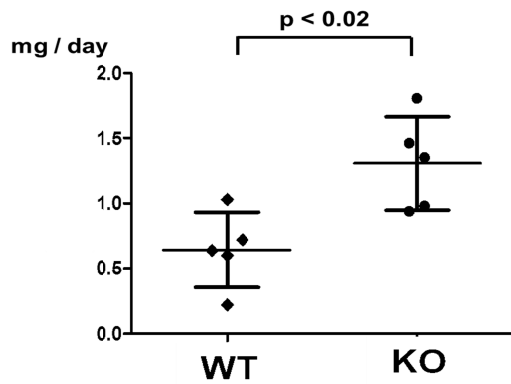
次に、ネフローゼ病態で発現が変化したシナプス小胞関連分子を siRNA 法によりノックダウンした培養ポドサイトの形態、スリット膜機能分子の発現、ポドサイト傷害に対する感受性の変化などについての解析を行った。下図のように、シナプス小胞分子の発現をノックダウンさせた細胞では突起が形成されないことが確認できた。



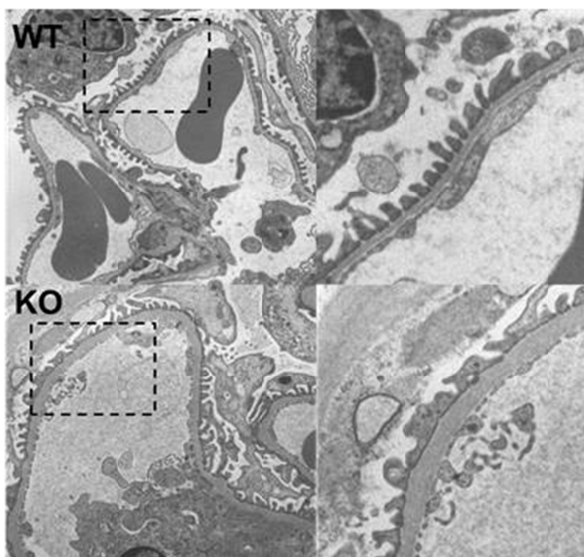
また、下図のように、シナプス小胞分子をノックダウンした細胞は、control 細胞には影響を与えない低量での Adriamycin 刺激で著しい形態変化を示すことが確認できた。



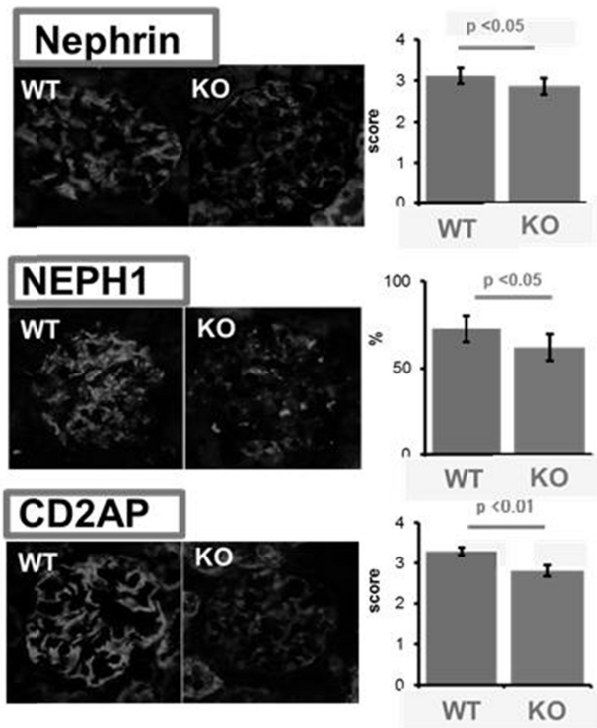
SV2B ノックアウトマウスを作製し、その機能、ポドサイトの形態などを解析した。KO マウスでは、下記のように尿たんぱくの増加を認めた。



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。



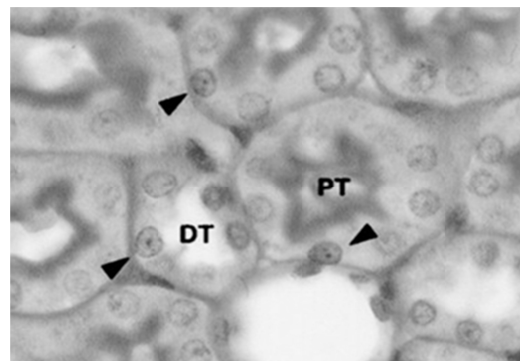
さらに、KO マウスの糸球体においてスリット膜機能分子である Nephtrin, NEPH1, CD2AP の発現の低下、局在の変化が観察された。



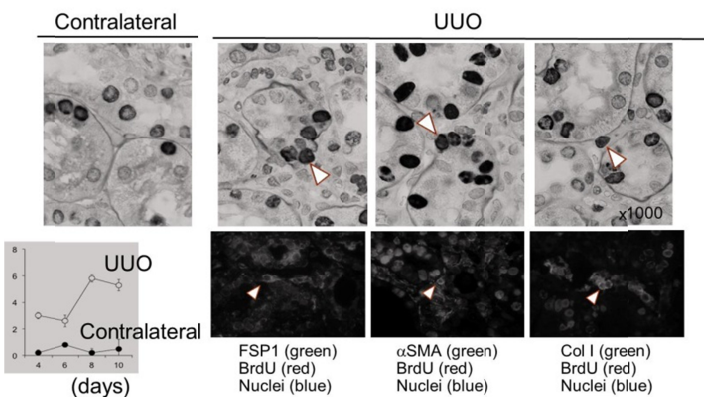
また、SV2B KO マウスの糸球体で synaptotagimin などシナプス小胞関連分子のドッキングに参与する分子群の mRNA 発現の変化が確認されており、SV2B が関与するシナプス小胞様の輸送機構が糸球体バリア構造の維持に重要な役割を果たしていると考えられた。従って、小胞輸送関連分子は治療標的となり得ると考えられた。

2. EMT、間質線維化メカニズムの解明

腎間質線維化の過程では、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。BrdU ラベリング法を用いて、分裂の非常に遅い細胞集団である Label-retaining cells (LRCs) を腎尿細管に同定することが可能である (下図矢頭)。



LRCs は腎障害後の再生過程で再生細胞の供給源であり、多分化能を有して様々なネフロンセグメントへ分化する、いわゆる腎尿管前駆細胞として機能することを既に報告している。さらに、LRCs は腎線維化過程で間質へ遊走し Myofibroblast へ形質転換することが判明していることから、この手法を応用することにより EMT を In vivo で定量的に評価することが可能と考えられた。まず正常ラットに長期間 BrdU 標識を行った。その結果、近位尿管の多くが BrdU 陽性となった。BrdU 標識したラットに一側尿管結紮 (UUO) により腎線維化を誘導したところ、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た。間質へ移動した BrdU 細胞の一部は Myofibroblast のマーカーや I 型コラーゲンを発現していた。間質 BrdU 陽性細胞数は、UUO 後 8 日目に最大となった。



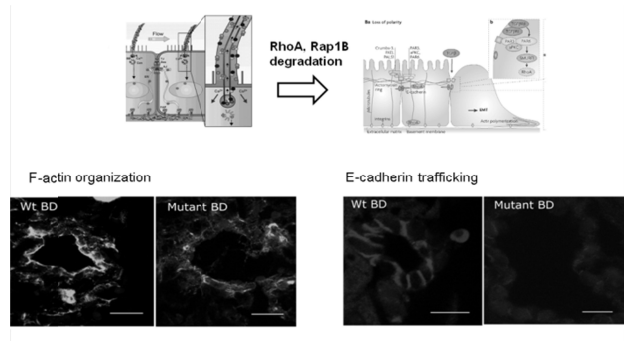
上記グラフのように間質へ移動する BrdU 陽性細胞数を定量することにより、EMT 定量化モデルを開発することができた。このモデルは EMT を標的とした腎線維化治療薬の開発 (創薬) に有用と考えられる。

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) は、妊娠後期あるいは出生直後から腎の多発性嚢胞を発症し、肺の低形成を伴う。成人になれば、高血圧症を発症するとともに、肝の線維症を伴う。これらの病変進展メカニズムを解明するために、ARPKD 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について検討をおこなった。

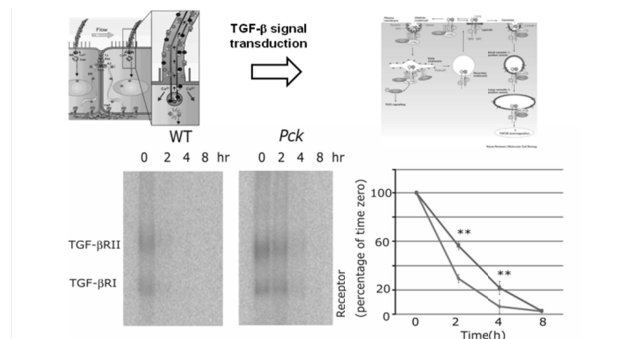
フィブロシチンは、ubiquitin E3 ligase

family である Smurf1, Smurf2 と結合し、それぞれ RhoA, Rap1B を制御していること、これにより F-actin を介した細胞骨格、E-cadherin を介した細胞接着に関与していることを明らかとした。

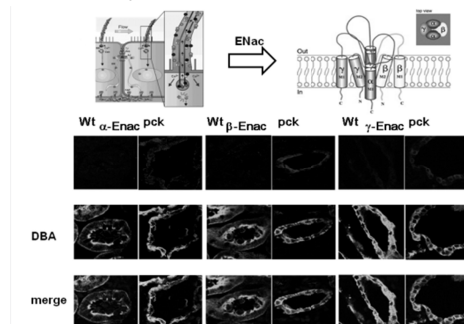


また、vesicle trafficking を制御することにより TGF- α シグナル伝達を調整することにより、腎臓や肝臓の線維化に関わることを明らかとした。

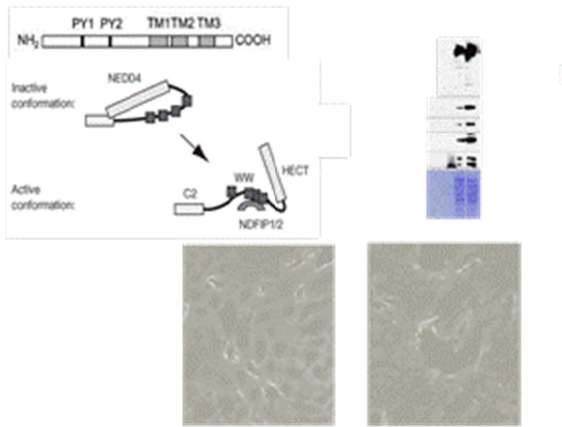
フィブロシチン K0 では、TGF- α 受容体が degradation が抑制されるために、TGF- α シグナル伝達が促進されるために線維化が進行することが明らかとなった。



尿管細胞においては、ENaC の vesicle trafficking を制御することにより高血圧症の発症にも関与していることを明らかとした。具体的には、K0 マウスでは α -, β -, γ -EnaC が持続的に発現するために、高血圧をきたすことを明らかとした。



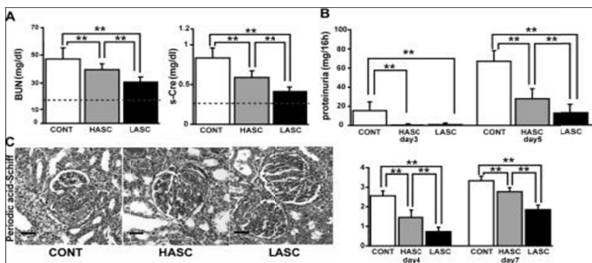
さらに、Vesicle IP 及び Shotgun proteomic method によりフィブロシチン vesicle に含まれる蛋白分子の網羅的解析を行い、NEDD4 family E3 ligase family 制御因子である NDFIP2 を同定した。



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、嚢胞形成、線維化、高血圧の病態形成に与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

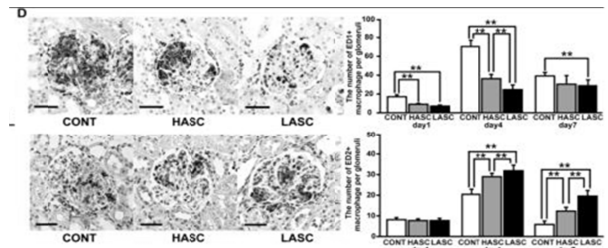
RPGN モデルである抗 GBM 型腎炎モデルに低血清培養脂肪組織由来幹細胞 (LASC) を経静脈的投与し、その効果を腎機能的解析および組織学的に検討したところ、抗 GBM 抗体投与後の 4 日間に渡り LASC を投与した群では、7 日目の腎機能(A)および尿蛋白量(B)や病変系球体での半月体形成率(C)に、有意な改善効果が認められた。



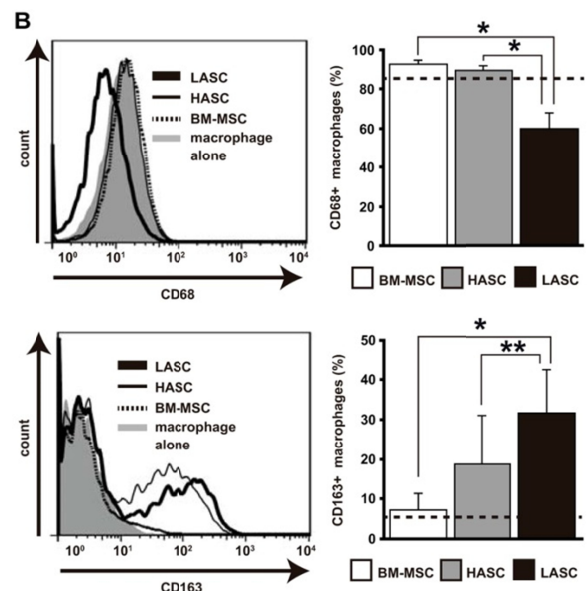
加えて病変系球体への白血球へのマクロファージ(M)について検討を行ったところ(D)、LASC 投与群では高血清培養脂肪組織由来幹細胞(HASC)やコントロール群に比べ、炎症性 ED1 陽性 M の減少を示すとともに、免疫調整性 ED2 陽性 M の増加を示した。一方、ED2 陽性 M の増加は骨髓

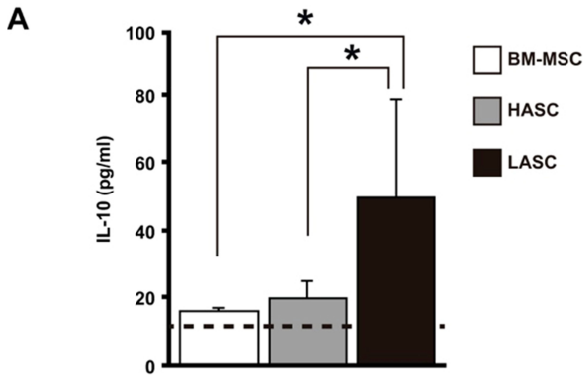
由来幹細胞ではほとんど認められなかった。

従って、LASC 投与により免疫調整型へ形質転換した M は、抗 GBM 抗体型腎炎における半月体形成に際し、抑制的に機能していると推測された。さらに LASC が直接的な免疫抑制型 M 誘導能を有するか、LASC とラット腹腔内 M の共培養系を用いて検討した。



LASC と M の共培養上清中には免疫抑制型サイトカイン IL-10 が有意に増加していた。また LASC と共培養された M 表面には、CD68 低下、CD163 増加がみられ、ED1 発現低下および ED2 発現上昇が HASC に比し有意にみられた。またこの効果は骨髓由来幹細胞では認められず、LASC 独自の特徴と考えられた。

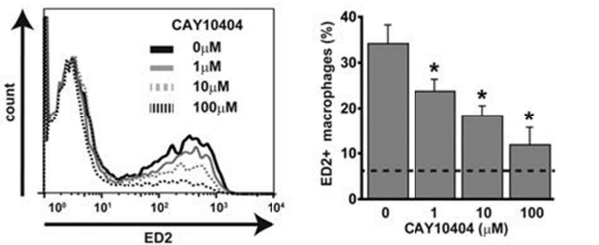
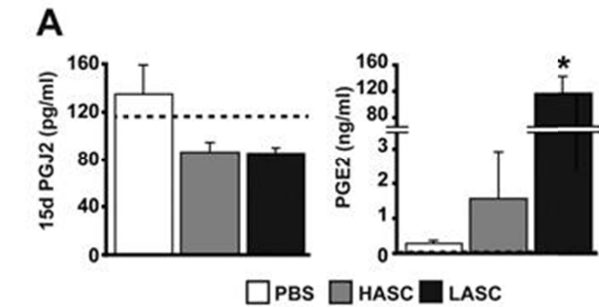




また共培養する LASC, M の比率を変えて行った実験により、1つの LASC はおよそ 200 倍数の M を有意に免疫調整型へ形質転換できることが示された。

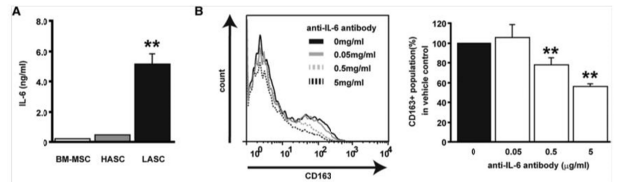
anti-GBM GN を惹起したラットに LASC を投与し、腎切片を M2 M マーカーである CD163、CD206 で共染色し、さらにそれぞれを細胞内 IL-10 と共染色したところ、LASC により誘導される CD163 陽性 M は、IL-10 を高濃度に分泌する免疫抑制性の M2 M であることが確認できた。

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 M 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。

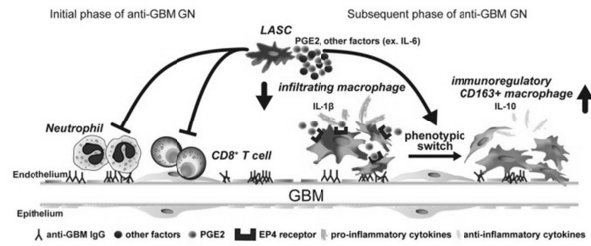


LASC は IL-6 を高濃度に分泌するとともに、IL-6 中和抗体添加で LASC による免疫抑制型 M への

形質転換能は減弱することを明らかとした。



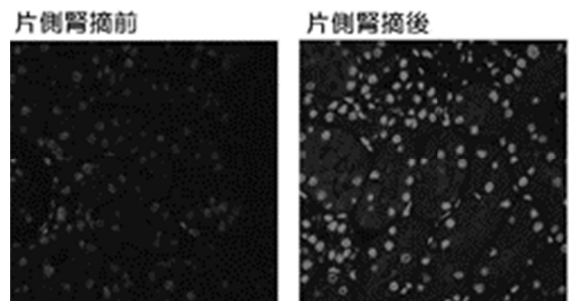
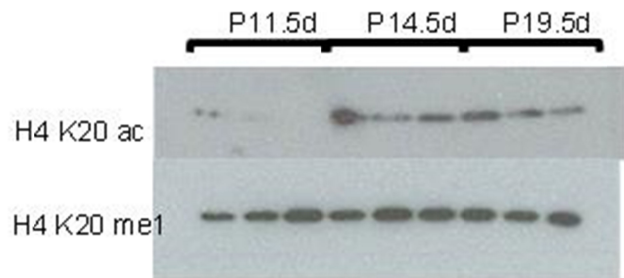
以上をまとめると、低血清培養脂肪組織由来幹細胞(LASC)は自身の産生する PGE2、IL-6 依存的な IL-10 産生免疫抑制性 CD163⁺M 誘導により抗 GBM 抗体型腎炎を改善すると考えられた。



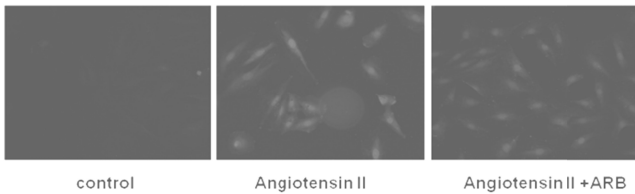
今後、ANCA 関連腎炎などの RPGN 治療への臨床応用を目標に、ヒト LASC の安全性の高い培養法や治療プロトコル作成を進める。

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 3 種類のヒストン修飾が変化することを見出した。

そのうちあるヒストン修飾 H4K20 のアセチル化は、糖尿病性腎症や片腎摘モデルにおいても尿細管細胞で亢進することを見出した



また、このヒストン修飾 H4K20 のアセチル化は、angiotensin II 添加により亢進し、ARB 同時添加により抑制されるなど、その制御機構も明らかになりつつある。

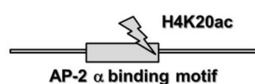
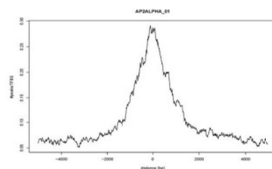


興味深いことに、通常ヒストンのアセチル化は発現が亢進している遺伝子の転写開始部位に多く存在するが、H4K20Ac は、発現が抑制されている遺伝子の転写開始部位と終止部位に存在していることが確認できており、その制御機構は他のヒストン修飾と異なっていることが明らかとなった。

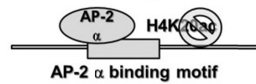
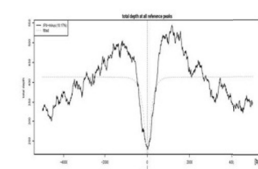
そこで、次世代高速シーケンサーを用いて、motif 解析をおこなった。

AP2- α 、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- α 、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。

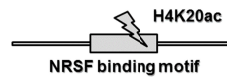
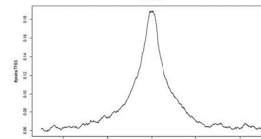
AP-2 alpha binding motif 付近の H4K20ac の分布



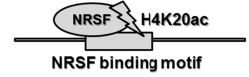
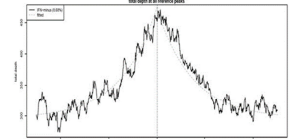
AP-2 alpha がbindしている付近の H4K20ac の分布



NRSF binding motif 付近の H4K20ac の分布



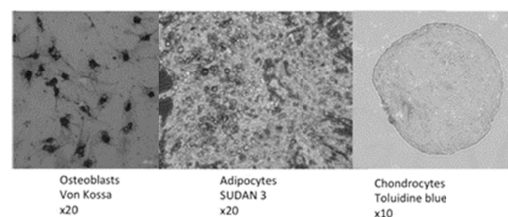
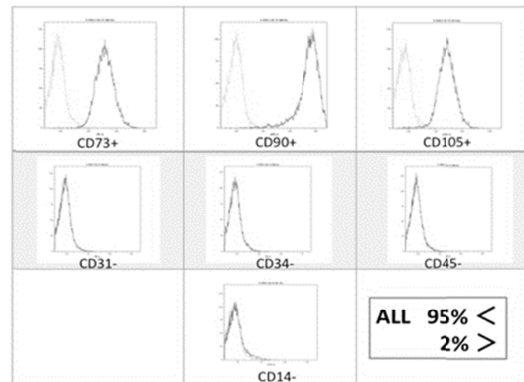
NRSF がbindしている付近の H4K20ac の分布



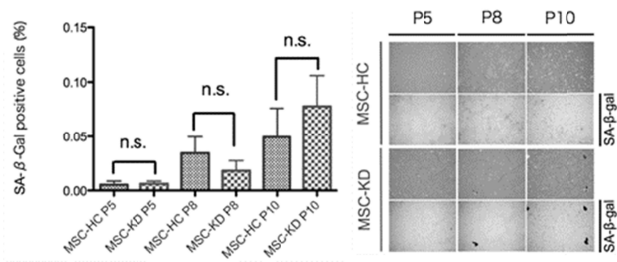
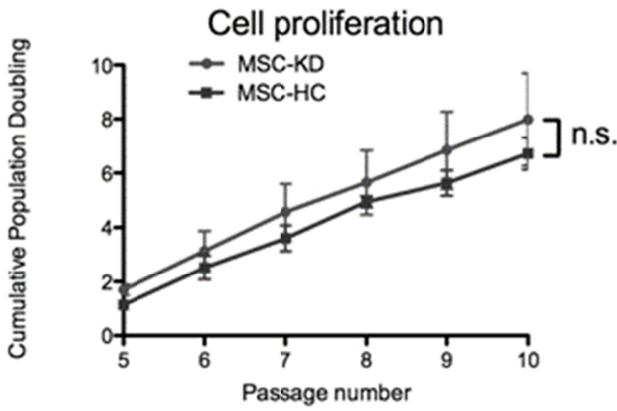
NRSF は心肥大に関与することも報告されており、H4K20Ac は遺伝子抑制的に作用し、何らかの細胞肥大とも関係があることが示唆された。

6. 透析患者由来幹細胞を用いた腎臓再生法の開発

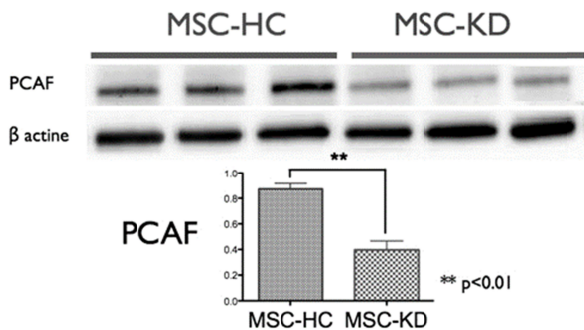
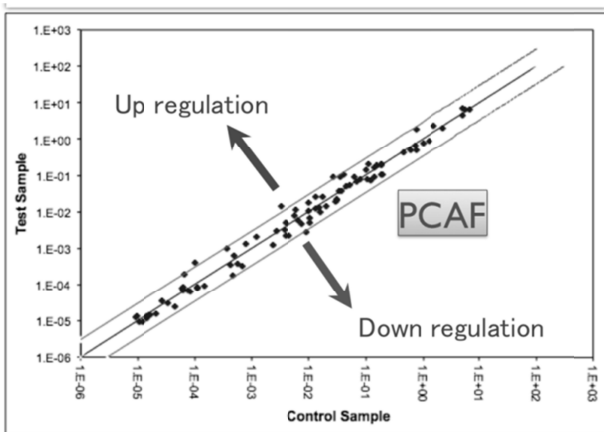
アデニン惹起慢性腎不全モデルラットの骨髄および脂肪から間葉系幹細胞を樹立し、健常ラットから採取した間葉系幹細胞を比較検討した。樹立した間葉系幹細胞は骨芽細胞、脂肪細胞、軟骨細胞への分化能や表面マーカーで有意な差はなく、また PCR アレイを用いた網羅的解析でも尿毒素暴露の有意な影響は確認されなかった。



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。



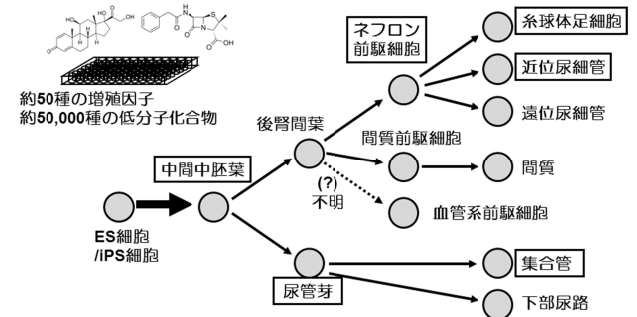
しかし PCR アレイを用いた網羅的解析で、PCAF のみが長期透析患者で抑制されていることが確認された。PCAF はヒストンのアセチル化を介して細胞死や血管新生に強く関与するため、腎臓再機能が現弱している可能性が高いと結論づけられた。



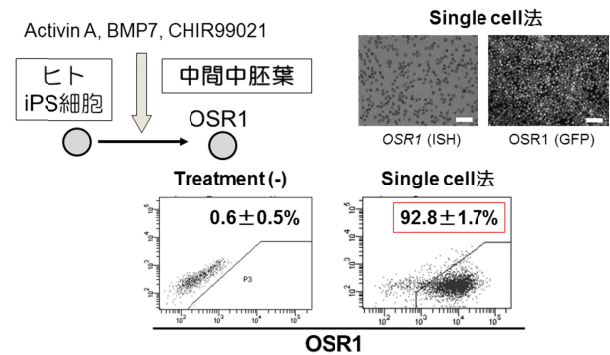
従って、今後透析患者の成体幹細胞を用いる場合、iPS 細胞技術を用いた初期化が必要になると考えられ、透析患者由来 iPS 細胞を樹立し、間葉系幹細胞へ分化誘導を始めている。

7. iPS 細胞を用いた腎尿管細胞の再生

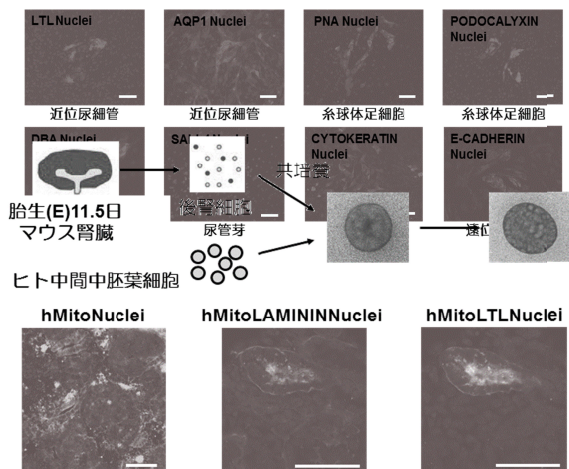
iPS 細胞を用いた腎臓再生を考えるうえで、腎臓の発生段階を模倣した戦略は有用である。iPS 細胞から中間中胚葉を誘導し、さらに後腎間葉細胞を誘導し、ネフロン前駆細胞から各尿管細胞もしくは糸球体足細胞を誘導することを目指した。これらの誘導剤を同定するために約 50 種の増殖因子、50,000 種の低分子化合物のスクリーニングを行っている。



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、近位尿管細胞、足細胞、尿管芽、遠位尿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。

C. 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。

D. 研究発表(論文・学会)

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 *A/u* element in the *COL4A3* gene led to different outcomes *Clin Exp Nephrol. Case Reports* 2: 98-101, 2013
- Sato A, Piao H, Nozawa Y, Morioka T, Kawachi H, Oite T. Local delivery of a direct renin inhibitor into the kidney ameliorates progression of experimental glomerulonephritis. *Clinical and Experimental Nephrology* 16:539-548, 2012
- Sofue T, Kiyomoto H, Kobori H, Urushihara M, Nishijima Y, Kaifu K, Hara T, Matsumoto S, Ichimura A, Ohsaki H, Hitomi H, Kawachi H, Hayden MR, Whaley-Connell A, Sowers JR, Ito S, Kohno M, Nishiyama A. Early treatment with olmesartan prevents juxtamedullary glomerular podocyte injury and the onset of microalbuminuria in type 2 diabetic rats. *Am J Hypertens.* 25: 604-11, 2012
- Toyama K, Morisaki H, Cheng J, Kawachi H, Shimizu F, Ikawa M, Okabe M, Morisaki T. Proteinuria in AMPD2-deficient mice. *Genes to Cells* 17:28-38, 2012
- Ramadan R, Faour D, Awad H, Khateeb E, Cohen R, Yahia A, Torgovicky R, Cohen R, Lazari D, Kawachi H, Abassi Z. Early treatment with everolimus exerts nephroprotective effect in rats with adriamycin-induced nephrotic syndrome. *Nephrology Dialysis Transplantation* 27:2231-2241, 2012
- 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
10. 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
 11. 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-thy1 glomerulosclerosis of the rat. *BMC Nephrol*.14:223-235, 2013
 12. 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
 13. 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
 14. Yamaguchi H, Suzuki K, Nagata M, Kawase T, Sukumaran V, Thandavarayan RA, Kawauchi Y, Yokoyama J, Tomita M, Kawachi H, Watanabe K, Yoneyama H, Asakura H, Takagi R. Irsogladine maleate ameliorates inflammation and fibrosis in mice with chronic colitis induced by dextran sulfate sodium. *Med Mol Morphol*. 45: 140-51, 2012
 15. Tanabe M, Shimizu A, Masuda Y, Kataoka M, Ishikawa A, Wakamatsu K, Mii A, Fujita E, Higo S, Kaneko T, Kawachi H, Fukuda Y. Development of lymphatic vasculature and morphological characterization in rat kidney. *Clin Exp Nephrol*. 16: 833-42, 2012
 16. 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
 17. 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.
 18. 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
 19. 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
 20. 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*. 16: 357-368, 2014
 21. 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]

22. 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
23. 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.
24. 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, 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 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. 古橋和弘、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、古橋和弘、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：巣状系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する中間中胚葉への高効率分化誘導法の確立」第55回日本腎臓学会学術総会 横浜 2012.06.01

E. 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