

201324079B

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）

腎・泌尿器系の希少難治性疾患群に関する調査研究

平成 24-25 年度 総合研究報告書

研究代表者 飯島 一誠

平成 26(2014)年 4 月

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）

腎・泌尿器系の希少難治性疾患群に関する調査研究

研究班構成員

	氏名	所属	職名
研究代表者	飯島 一誠	神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野	教授
研究分担者	森貞 直哉	神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野 こども急性疾患学部門	特命講師
	中西 浩一	和歌山県立医科大学小児科	講師
	関根 孝司	東邦大学医学部小児科	教授
	塚口 裕康	関西医科大学第2内科	講師
	貝藤 裕史	神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野	特定助教
	五十嵐 隆	国立成育医療研究センター	総長
	竹村 司	近畿大学小児科小児腎臓病学	教授
	四ノ宮 成祥	防衛医科大学校分子生体制御学講座	教授
	小崎 健次郎	慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター	教授
	仲里 仁史	熊本大学大学院生命科学研究部小児科学分野	准教授
	野津 寛大	神戸大学医学部附属病院小児科	助教
研究協力者	石森 真吾	加古川西市民病院小児科	医師
	橋本 総子	神戸大学大学院医学研究科	大学院生
	庄野 朱美	神戸大学大学院医学研究科	医学研究員

	國島 伸治	独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター高度診断研究部	室長
	栗原 秀剛	順天堂大学大学院医学研究科解剖学・生体構造科学分野	先任准教授
	松永 達雄	独立行政法人国立病院機構東京医療センター臨床研究 センター聴覚障害研究室	室長
	伊藤 秀一	独立行政法人国立成育医療研究センター腎臓・リウマ チ・膠原病科	医長
	加藤 光広	山形大学医学部附属病院小児科	講師
	大坪 裕美	神戸大学医学部附属病院小児科	医員
	三浦 健一郎	東京大学医学部附属病院小児科	特任講師
	杉本 圭相	近畿大学医学部小児科	講師
	松尾 洋孝	防衛医科大学校分子生体制御学講座	講師
	崎山 真幸	防衛医科大学校分子生体制御学講座	研究科生
	米田 香織	熊本大学医学部附属病院小児科	医員
	江良 拓実	熊本大学発生医学研究所幹細胞誘導分野	教授

目 次

I. 総合研究報告	
腎・泌尿器系の希少難治性疾患群に関する調査研究	----- 1
飯島一誠	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- P-1
III. 研究成果の刊行物・印刷	----- P-3

I. 総合研究報告書

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
総合研究報告書

腎・泌尿器系の希少難治性疾患群に関する調査研究

研究代表者 飯島一誠

神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野教授

研究の要旨

希少難治性腎・泌尿器系疾患群（以下、本疾患群）は、包括的な遺伝子診断ネットワークがないために、正確な診断を受けていない患者が多数存在し、その病態は不明な点が多く、原因遺伝子不明な疾患も存在し、大半は有効な管理・治療法がない。本研究班では、本疾患群の①全国疫学調査、②新規原因遺伝子同定、③包括的な遺伝子診断ネットワークの構築、④遺伝子型—表現型関連解析等の病態解析、⑤各疾患の iPS 細胞作製等を行うことで、その病態を解明し治療法開発につなげることを目的とする。

研究班のホームページ (<http://www.med.kobe-u.ac.jp/sgridk/>) を開設し、医療機関から遺伝性腎疾患の臨床的事項に関する相談や遺伝子解析依頼を受け付け、本研究班メンバーによる遺伝子解析ネットワークによる遺伝子解析を行った。実際、小児腎臓専門医のみならず腎臓内科医からも多数の依頼を受けたが、CAKUT とアルポート症候群に関する相談及び遺伝子解析依頼が最も多く、これまでの累計でそれぞれ 150 例を超える相談、遺伝子解析を行った。また、腎・泌尿器系の希少遺伝性疾患の 79 個の原因遺伝子に関して、次世代シーケンサーを用いて蛋白コーディング全領域を網羅的に解析するシステムの設計・構築を行った。本研究班では、アルポート症候群、Bartter/Gitelman 症候群、尿細管性アシドーシスの全国疫学調査を行った。アルポート症候群については、診断精度向上を目指した新たな診断基準を作成、全国 2,000 か所以上に及ぶ医療機関を対象としたアンケート調査を行い本邦における患者数（医療受療者数）を確定診断例で 897 人（95%信頼区間 740—1060 人）、疑い例を含めると 1182 人（95%信頼区間 980—1380 人）と推定した。Bartter/Gitelman 症候群の患者数（医療受療者数）は、それぞれ 207 人（95%信頼区間 170—250 人）及び 358 人（95%信頼区間 300—420 人）、尿細管性アシドーシスの患者数（医療受療者数）は 189 人（95%信頼区間 150—230 人）と推定した。また、各研究分担者により、各疾患の遺伝子型—表現型関連に関する多くの知見が得られた。なかでもアルポート症候群及び Epstein 症候群に関しては、明らかな遺伝子型—表現型の関連が見いだされた。アルポート症候群では、ミスセンス変異やインフレーム欠失・重複変異等の non-truncating 変異は、ナンセンス変異やフレームシフト変異等の truncating 変異に比して比較的予後良好であり、将来、リードスルー療法やエクソスキッピング療法等の分子治療法の応用も期待される。Galloway-Mowat 症候群の原因遺伝子及び腎性低尿酸血症の新規原因遺伝子に関しては、次世代シーケンサーを用いたエクソーム解析などの最新の手法を用いて候補遺伝子を同定した。さらに、これまで Galloway-Mowat 症候群、アルポート症候群、4p monosomy、先天性ネフローゼ症候群の iPS 細胞を作成することに成功しており、現在、6 疾患について iPS 細胞樹立準備中である。Galloway-Mowat 症候群に関しては、神戸大学、熊本大学、慶応大学の共同研究として、iPS 細胞から神経系細胞に分化させ、形態や機能異常について検討中である。

分担研究者

森貞直哉

神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野
こども急性疾患学部門特命助教

中西浩一

和歌山県立医科大学小児科講師

関根孝司

東邦大学大橋病院小児科教授

塚口裕康

関西医科大学第2内科講師

野津寛大

神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野
助教

貝藤裕史

神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野
特定助教

五十嵐隆

国立成育医療研究センター総長

竹村司

近畿大学小児科教授

四ノ宮成祥

防衛医科大学校分子生体制御学講座教授

小崎健次郎

慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター教授

仲里仁史

熊本大学大学院生命科学研究部小児科学分野准教授

A. 研究目的

希少難治性腎・泌尿器系疾患群（以下、本疾患群）は、遺伝的要因によって発症する予後不良な疾患群であり、①先天性腎尿路奇形症候群、②希少難治性糸球体疾患、③希少難治性尿細管疾患に分類され、末期腎不全に至るものが多く、成長・発達障害、難聴等の腎外症状を呈することもある。本研究班は、これまで本疾患群を研究してきた研究者を網羅し、本邦におけるこれらの疾患研究を

集約する。本研究では、①各疾患の全国疫学調査、②新規原因遺伝子同定、③包括的な遺伝子診断ネットワークの構築と遺伝子型—表現型関連解析等を行い、これを基盤として、④各疾患の iPS 細胞を作製し、それをを用いた病態解明により、最終的に治療薬開発につなげることを目指す。

本疾患群は、腎不全の原因として重要であるにも関わらず、その多くは一般医家の認識は低く、我が国の患者数さえ明らかになっていないものも多い。

本疾患群は、腎臓の発生や機能に関わる遺伝子変異によって生じるが、包括的な遺伝子診断ネットワークがないために、正確な診断を受けていない患者が多数存在する。さらに、本疾患群の多くは、遺伝子型と表現型の関連を含め、その病態に関しては不明な点が多く、原因遺伝子が不明な疾患も存在し、その大半は有効な管理・治療法がない。

上記の問題点を速やかに解決することは、我が国の厚生労働行政にとって喫緊の課題であり、その必要性は極めて高い。

本研究班の特徴は、個々に本疾患群の研究を進めてきた世界的研究実績を持つ研究グループを統合し、ネットワークを構築することにある。

B. 研究方法

本研究の対象疾患とその担当は以下のとおりである。

① 先天性腎尿路奇形症候群

BOR 症候群、Renal-coloboma 症候群、Townes-Brocks 症候群：森貞

② 希少難治性糸球体疾患

Alport 症候群：中西、野津

Epstein 症候群：関根

Galloway-Mowat 症候群：塚口

Fibronectin 腎症：貝藤、飯島

③ 希少難治性尿細管疾患

尿細管性アシドーシス、Dent 病、Lowe 症候群：
五十嵐
ネフロン癆：竹村
腎性低尿酸血症（尿酸トランスポーター異常症）：
四ノ宮
Batter/Gitelman 症候群：貝藤

本研究は以下の 5 つの柱からなる。

- ① 全国疫学調査（未実施の疾患のみ）
- ② 新規原因遺伝子同定
- ③ 包括的な遺伝子診断ネットワークの構築
- ④ 各疾患の遺伝子型—表現型関連等の病態解析
- ⑤ 各疾患の iPS 細胞の作製・病態解明

<全国疫学調査>（中西，貝藤，五十嵐）

BOR 症候群、Epstein 症候群、Galloway-Mowat 症候群は、平成 23 年度以前に既に患者数調査等の疫学研究は終了しており、本研究班では、アルポート症候群、Batter/Gitelman 症候群及び尿細管性アシドーシス全国疫学調査を行った。また、アルポート症候群については、診断精度の向上をめざし新たな診断基準を策定した。

<新規原因遺伝子の同定>（各研究者）

原因遺伝子が不明な Galloway-Mowat 症候群や既知の遺伝子以外の原因遺伝子が存在すると考えられる腎性低尿酸血症に関しては、複数の家系を対象としたゲノムワイド連鎖解析、homozygosity mapping、CNV 解析やエクソーム解析などのあらゆる解析方法を用いて、原因遺伝子の同定を試みた。

<包括的な遺伝子診断ネットワークの構築>（飯島，森貞，小崎）

原因遺伝子が不明な Galloway-Mowat 症候群以外の疾患に関しては、包括的な既知の原因遺伝子診断ネットワークを構築した。具体的には、本研究班のホームページを立ち上げ、このホームページを通じて、本研究班の対象疾患に関する情報提供、遺伝子解析依頼の受付を一括して行った。このホームページは日本小児腎臓病学会等の関連ホ

ームページとリンクさせることで、容易に本疾患群の診療を行っている一般医家へ周知できると考えている。

全国の医療機関で本疾患群が疑われ、遺伝子解析に同意が得られた患者は、依頼元施設で匿名化を行った後ホームページを通じて事務局（神戸大学）に解析依頼を行い、その後、事務局が患者情報および検体を受付け、事務局から疾患担当の各施設に検体を送付し解析を行った。

<遺伝子型—表現型関連解析を含む各疾患病態解析>（各研究者）

本研究が対象とする疾患群は遺伝子型と表現型の関連は不明なものが多く、遺伝子診断ネットワークを利用して症例集積を図り、各疾患における遺伝子型—表現型関連解析を行った。

<各疾患の iPS 細胞作製>（仲里）

仲里は熊本大学発生医学研究所 幹細胞誘導分野の江良拓実教授（本研究班研究協力者）との共同研究で、すでに Galloway-Mowat 症候群の iPS 細胞を作成した実績があり、それ以外の本研究対象疾患患者から iPS 細胞を作成した。

各疾患より樹立した iPS 細胞から腎間葉前駆細胞や神経系細胞に分化を試み、各疾患の病態解明・治療薬開発を目指した。

<倫理面への配慮>

本研究を含めた遺伝子研究計画書「腎疾患における原因遺伝子の検索」は、平成 16 年 12 月 5 日、三省合同の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に準拠した神戸大学医学倫理委員会において承認された。また、本研究を含む研究課題「先天性腎尿路奇形の疾患遺伝子及び疾患感受性遺伝子同定研究」は、平成 21 年 1 月 22 日、神戸大学大学院医学研究科遺伝子解析研究倫理審査委員会において承認された。また、その他の疾患群に関しても、各研究施設の倫理審査委員会で承認済みである。

なお、患者数調査に関しても、実施前に実施責任者の施設にて倫理委員会での審査を受けており、

「アルポート症候群の発症頻度等の全国調査」に関しては、平成 24 年 12 月 4 日に和歌山県立医科大学倫理委員会で承認された。「Bartter 症候群・Gitelman 症候群の発症頻度等の全国調査」及び「尿細管性アシドーシスの全国疫学調査」についても、それぞれ、神戸大学及び東京大学の倫理委員会で承認された。

C. 研究結果

研究班全体としての研究成果

<全国疫学調査>

本研究班では、「アルポート症候群の発症頻度等の全国調査」「Bartter 症候群・Gitelman 症候群の発症頻度等の全国調査」「尿細管性アシドーシスの全国疫学調査」を行った。

全国の約 2,300 施設に対してアンケート用紙を配布し、回収した。大規模な調査にもかかわらず、50%程度の回収率が得られた。我が国におけるアルポート症候群の患者数（受療者数）は、確定診断例で 897 人（95%信頼区間 740—1060 人）、疑似例を含めると 1182 人（95%信頼区間 980—1380 人）であった。

尿細管性アシドーシスの患者数（受療者数）は、189 人（95%信頼区間 150—230 人）であった。

Bartter 症候群及び Gitelman 症候群の患者数（受療者数）は、それぞれ 207 人（95%信頼区間 170—250 人）及び 358 人（95%信頼区間 300—420 人）であった。

それぞれの疾患の詳しい解析結果については、各分担研究項目に記す。

<包括的な遺伝子診断ネットワークの構築>

平成 24 年 9 月 24 日に研究班のホームページ (<http://www.med.kobe-u.ac.jp/sgrid/>) を開設し、医療機関からの遺伝性腎疾患の遺伝子解析依頼や臨床的事項に関する相談の受付を開始した。このホームページは日本小児腎臓病学会ホームページでも情報公開されており、同学会員への周知を行っている。実際、小児腎臓専門医のみならず

腎臓内科医からも相談を受けるとともに、本研究班メンバーにより多数の遺伝子解析がなされており、本ホームページを介した遺伝性腎疾患相談及び遺伝子解析ネットワークが形成された。CAKUT 及びアルポート症候群に関する依頼が最も多く、これまでの累計で、ともに 150 例を超える依頼を受けた。なお、本ホームページには一般の方向けのページもあり、腎臓や遺伝子に関する基礎知識や、本研究班が対象とする疾患について詳しい説明が記載されている。

研究分担者の小崎らは、腎・泌尿器系の希少遺伝性疾患の 79 個の原因遺伝子に関して、次世代シーケンサーを用いて蛋白コーディング全領域を網羅的に解析するシステムの設計・構築を行った。

医療機関からの遺伝性腎疾患の遺伝子解析依頼や臨床的事項に関する相談ができる体制を構築したことは、臨床的、社会的に非常に大きな意義がある。将来は、このような体制を日本小児腎臓病学会内に設け、本事業を継続していきたいと考えている。

<遺伝子型—表現型関連解析を含む各疾患病態解析>

先天性腎尿路奇形においては、array 解析により発見された種々の欠失が原因となることが示唆された。また、アルポート症候群、Epstein 症候群、Fibronectin 腎症、ネフロン癆、尿細管性アシドーシス、Gitelman 症候群等において、遺伝子型と表現型の関連に関する解析が行われた。これらの遺伝子型と表現型の関連に関する解析は、世界的にもあまり行われておらず、学術的意義は非常に大きい。詳細は、各分担研究項目に記す。

<各疾患の iPS 細胞作製>

これまで、Galloway-Mowat 症候群、Alport 症候群、4p monosomy、先天性ネフローゼ症候群患者からの iPS 細胞も樹立した。現在、6 疾患について iPS 細胞樹立準備中である。このような腎・泌尿器系の希少難治性疾患群からの iPS 細胞作成は、世界的にもほとんどなされておらず、極めて独創

的な研究であり、学術的意義は大きい。なお、最近、腎発生の専門家である熊本大学：西中村教授のグループが iPS 細胞から糸球体や尿細管を含む 3 次元腎組織への分化誘導に成功しており、今後、西中村教授らのグループとの共同研究を推し進めて行く予定である。

Galloway-Mowat 症候群に関しては、研究分担者である仲里、米田ら(熊本大学小児科)により、すでに複数のクローンが作成されている。

Galloway-Mowat 症候群では大脳皮質ニューロンにも異常があると考えられることから、iPS 細胞から大脳皮質ニューロンへ分化誘導し、疾患特異的な異常を検討することで、病態の本質に迫ることができると考えられる。そこで研究代表者(飯島)および分担者(塚口、仲里、米田)が共同で、平成 24 年度再生医療の実現化プロジェクト・疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究・「疾患特異的 iPS 細胞技術を用いた神経難病研究」(代表者：慶應義塾大学医学部 生理学教室教授 岡野栄之)の中での分担研究課題「Galloway-Mowat 症候群の患者 iPS 細胞を用いた新しい診断・治療開発」を提案し採択され、現在、iPS 細胞から神経系細胞に分化させ、形態や機能異常について検討中である。

各分担研究項目の成果

1. 先天性腎尿路奇形 (森貞)

対象を non-syndromic CAKUT, syndromic CAKUT にわけ、血液検体からゲノムを抽出し解析に使用した。解析方法は直接シーケンス法、MLPA 法、アレイ CGH 法、次世代シーケンサーを用いた。症例は 151 家系で、non-syndromic 67 家系、syndromic 84 家系であった。もっとも多く変異が同定されたのは EYA1 で、全例 branchio-oto-renal 症候群であった。その他 PAX2, HNF1B 変異などが同定されている。アレイ CGH 解析、次世代シーケンサー解析でもそれぞれ 4 例ずつ変異が同定できている。われわれの研究では、現在のところ 36 家系の原因遺伝子が同定されており、変異同定率

は 25.2%である。このうち non-syndromic CAKUT は 10 家系で変異同定率 14.9%、syndromic CAKUT では 29 家系で変異同定であった。CAKUT には多数の遺伝子が関与していると考えられるため、アレイ CGH や次世代シーケンサーによる網羅的解析は非常に有用となりうると考えられる。

2. アルポート症候群 (中西、野津)

診断精度向上を目指した新たなアルポート症候群診断基準を作製した。

<アルポート症候群診断基準>

- 必須項目に加えて副項目の 1 項目以上を満たすもの。参考所見があればさらに診断が確実になる。
- 必須項目のみで副項目がない場合、参考項目が 2 つ以上あれば本症候群と診断する。
- 必須項目のみで家族が本症候群と診断されている場合は「疑い例」とする。
- 無症候性キャリアは副項目の IV 型コラーゲン所見(II-1 か II-2)1 項目のみで診断可能である。

I 必須項目：

I-1 持続的血尿

II 副項目：

II-1 IV 型コラーゲン遺伝子変異注 1)

II-2 IV 型コラーゲン免疫組織化学的異常注 2)

II-3 糸球体基底膜特異的電顕所見注 3)

III 参考項目：

III-1 腎炎・腎不全の家族歴

III-2 両側感音性難聴

III-3 特異的眼所見注 4)

III-4 びまん性平滑筋腫症

注 1) IV 型コラーゲン遺伝子変異：COL4A3 または COL4A4 のホモ接合体またはヘテロ接合体変異、または COL4A5 遺伝子のヘミ接合体(男性)またはヘテロ接合体(女性)変異をさす。

注 2) IV 型コラーゲン免疫組織化学的異常：IV 型コラーゲン $\alpha 5$ 鎖は糸球体基底膜だけでなく皮膚基底膜にも存在する。抗 $\alpha 5$ 鎖抗体を用いて免疫染色をすると、正常の糸球体、皮膚基底膜は線状

に連続して染色される。しかし、X連鎖型アルポート症候群の男性患者の糸球体、ボーマン嚢、皮膚基底膜は全く染色されず、女性患者の糸球体、ボーマン嚢、皮膚基底膜は一部が染色される。常染色体劣性アルポート症候群では $\alpha 3$ 、 4 、 5 鎖が糸球体基底膜では全く染色されず、一方、ボーマン嚢と皮膚では $\alpha 5$ 鎖が染色される。注意点は、上述は典型的パターンであり非典型的パターンも存在する。また、全く正常でも本症候群は否定できない。

注 3) 糸球体基底膜の特異的電顕所見：糸球体基底膜の広範な不規則な肥厚と緻密層の網目状変化により診断可能である。良性家族性血尿においてしばしばみられる糸球体基底膜の広範な菲薄化も本症候群においてみられ、糸球体基底膜の唯一の所見の場合があり注意を要する。この場合、難聴、眼所見、腎不全の家族歴があればアルポート症候群の可能性が高い。また、IV型コラーゲン所見があれば確定診断できる。

注 4) 特異的眼所見：前円錐水晶体 (anterior lenticonus)、後嚢下白内障 (posterior subcapsular cataract)、後部多形性角膜変性症 (posterior polymorphous dystrophy)、斑点網膜 (retinal flecks) など。

更に診断基準の各項目および調査した臨床的重要項目の該当率を詳細に解析し、本疾患の現状を明らかにした。本疾患の中心的遺伝形式であるX連鎖型について述べると、遺伝子解析されている症例が31.2%で、IV型コラーゲンの蛋白異常を免疫染色により確認されている症例が65.8%であった。一方、腎生検による古典的糸球体基底膜の電子顕微鏡所見の確認は48.7%のみの症例でなされており、分子生物学的診断項目の重症性が明らかになった。難聴や特徴的眼病変の合併率は低く、これらの項目が参考にはなるが診断にはあまり寄与していないことが判明した。

日本国内の症例を集積し網羅的に遺伝子診断を

行った結果、X染色体連鎖型アルポート症候群患者の中に、非典型的にIV型コラーゲン $\alpha 5$ 鎖 ($\alpha 5(IV)$)の発現を認める症例が29%存在した。そのため、 $\alpha 5(IV)$ 陽性群と陰性群の2群に分けて、臨床のおよび分子生物学的特徴につき検討を行った結果、陽性群では有意に臨床症状が軽症であり、また陽性群においてはCOL4にtruncating-mutationを認めなかった。これまでも $\alpha 5(IV)$ 陽性XLAS患者が存在することは報告されてきたが、本研究はその臨床のおよび分子生物学的特徴を明らかとした初めての報告である。

また、ミスセンス変異やインフレーム欠失・重複変異等のnon-truncating変異は、ナンセンス変異やフレームシフト変異などのtruncating変異に比して比較的予後良好であることが明らかになった。つまり、ナンセンス変異を読み飛ばしミスセンス変異に変換するリードスルー療法やフレームシフト変異をインフレーム変異に変えるエクソンスキッピング療法等の分子治療法が有効である可能性が高く、将来の臨床応用が期待される。(Kidney Int, 2013, Dec 3 [Epub ahead of print])

3. Epstein症候群 (関根、國島)

*MYH9*異常症は、

- A) May-Hegglin異常症：腎障害を発症しないタイプ
- B) Epstein症候群軽症型：中年期以降に腎障害を発症する可能性のあるタイプ
- C) Epstein重症型：20歳までに末期腎不全にいたるタイプ

の3つに分類される。

2年間で解析をおこなった24家系は以下のように分類された。

- 1) May-Hegglinタイプ：11家系
- 2) Epstein症候群軽症タイプ (D1424変異、E1842変異)：8家系
- 3) Epstein症候群重症タイプ (R702またはS96変異、特異的変異)：5家系であった。

2)については、責任遺伝子の同定(2000～

2001年)と genotype-phenotype が明らかになる以前には May-Hegglin 異常症と診断されていたと思われる。

本研究により、これまで極めて稀な疾患と考えられていた Epstein 症候群が、May-Hegglin 異常症の半数以上 (54%) を占めることが明らかになった。

また、Epstein 重症型については生後 2 ヶ月で診断された一症例以外は全て重度の腎障害 (2 例はすでに末期腎不全) であり、genotype-phenotype 相関が厳格であることがあらためて証明された。

Epstein 症候群は、これまでアルポート症候群 (血尿が主体で青年期以降に腎機能障害が進行する) に似た病態であるとされてきたが、分担研究者 (関根) は、2010 年に Epstein 症候群の病態が、ネフローゼ症候群の一型の FSGS であることを報告した (Kinney Int 2010)。

Epstein 症候群は血小板減少症が併存するため、腎生検は危険であり、これまで十分な報告がなかったが、2 年間の研究期間中数例の生検が行われ、現在、その解析中である。

さらに、本研究期間内に Epstein 症候群の病態を明らかにするために、特発性 FSGS (*MYH9* 異常がない) および、ネフローゼ発症モデルラット (PAN 腎症ラット) で、*MYH9* がコードする myosin IIA 分子の挙動を解析した。

この結果、ヒト特発性 FSGS および、PAN 腎症ともに、myosin IIA 分子の糸球体 podocyte での発現が低下していることを見いだした。この変化は Epstein 症候群患者の腎臓で認められるものと同様である。この結果は欧州腎臓学会誌 (NDT 2013) に掲載された。

4. Fibronectin 腎症 (貝藤、飯島)

全国より Fibronectin 腎症の 11 家系 (孤発例も含む) を集積し、全例で *FNI* 変異を同定した。その変異が 5 種類に及びうち 2 つは新規変異であった。さらに新規変異のうちの 1 つは、これまでに

は報告されていない Integrin-binding domain の変異であった。

これまで *FNI* 変異を持つ症例は必ず Fibronectin 腎症を発症するとされていたが、今回検索した家系では、*FNI* 変異を持つ健常人も存在することが明らかになった。また、同一変異を有するにも関わらず、臨床像は様々であり、遺伝子型と表現型の相関は明らかではなかった。

腎症状の有無に関わらず遺伝子変異を検出した 7 家系 13 名 (健常な家族を含む) の蛋白尿発現時期を解析したところ、50% の患者が 20 歳で蛋白尿の出現を認めた。

今回、同定した新規変異も含め、*FNI* 変異を導入した Fibronectin 変異蛋白をバキュロウイルス系を用いて発現・精製することに成功しており、現在、機能解析実験を行っている。

5. Galloway-Mowat 症候群 (塚口)

Galloway-Mowat 症候群の原因遺伝子は明らかにされていない。我々は、平成 22 年度の先行研究で全国疫学調査 (患者数調査) を行った時に策定した診断基準を用い、全国より患者の集積を図り、16 家系を対象として原因遺伝子同定を試みた。G-band 分染法や細胞遺伝学マイクロアレイ (CytoSNP-12) 解析では、疾患特徴的な構造異常は認めなかった。2 症例はホモ接合体マッピングが可能で候補領域を推定できた。うち GMS-1 家系には、約 10 Mb のホモ接合体の候補領域を確認したが、欧米で報告された疾患座位とは異なっていた。他の症例は孤発性あるいは家系構造が小さく、連鎖解析を用いた疾患遺伝子の位置決めは困難であった。横浜市立大学人類遺伝学の松本直通教授らのグループと緊密な連携のもと、全 16 家系について全エクソーム解析を行い、網羅的な変異探索を行った。1 人あたり約 5000-8000 個の一塩基置換 (single nucleotide variation SNV) が検出された。さらに劣性ホモ、劣性複合ヘテロ、新生変異、の 3 つの遺伝モデルを想定し、原因となり得る SNV を絞り込んだ。最終的に 10-30 個の SNV が候補と

して残った。

16 例中 2 家系に有力な遺伝子変異 (GM-1 家系に遺伝子 A のスプライス変異を、GM-13 家系に遺伝子 B のナンセンス変異) を検出できた。スプライス変異はアクセプター部位から -11 塩基上流の点変異で、in silico 予測上 cryptic splice activation により 3 アミノ酸の in-frame insertion を生じると推測された。実際にリンパ球を用いた転写産物の解析でも、予測通りの結果を確認できた。2 者ともにアレル頻度 0.1%以下の rare variant で、家系内では疾患表現型と cosegregate していた。

今後、さらに家系集積を図り、上記の 2 つの候補遺伝子変異の有無を検討する予定である。平成 24 年度再生医療の実現化プロジェクト・疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究・「疾患特異的 iPS 細胞技術を用いた神経難病研究」(代表者：慶應義塾大学医学部 生理学教室教授 岡野栄之)と連携し、Galloway-Mowat 症候群から作成した iPS 細胞を神経系細胞に分化誘導し、疾患特異的な異常を検討中である。

6. Bartter/Gitelman 症候群

Bartter 症候群、Gitelman 症候群の推計受療者数はそれぞれ 207 名、358 名であった。計 184 名 (77.3%) が病型診断を受けていたが、うち遺伝子解析施行例は 84 名 (45.7%) であった。この 84 名のうち最も多い病型は GS (54 名、60%)、次いで 3 型 BS (21 名、23%)、1 型 BS (6 名、6.7%) であった。

日本全国から依頼のあった症例に対して、独自のアルゴリズムに基づいて Bartter 症候群および Gitelman 症候群の責任遺伝子解析を行った。Gitelman 症候群が疑われるも遺伝子変異が認められなかった症例 (偽性 Gitelman 症候群) について、遺伝学的に証明された Gitelman 症候群患者と比較検討を行った。その結果、偽性 Gitelman 症候群患者は BMI が有意に低く、また腎機能が有意に悪いことが明らかとなった。また、遺伝学的に Gitelman 症候群と確定診断された症例の臨床的特

徴につき検討した。その結果、既報告に比して低身長患者が多く、また低マグネシウム血症や低カルシウム尿症といった、Gitelman 症候群に特徴的と考えられてきた電解質異常は必ずしも認められるわけではないことが明らかとなった。

7. 尿細管性アシドーシス (五十嵐・三浦)

尿細管性アシドーシス (RTA) の患者数調査等の疫学調査を行い、我が国における患者数 (受療者数) は、189 人 (95%信頼区間 150—230 人) であることを明らかにした。

原発性の 2 型、3 型 RTA はそれぞれ 2 名、1 名ときわめてまれであった。1 型は 67 名が報告され、推定患者数は 130 名 (95%信頼区間; 90~170 名) であった。1 型 RTA で、常染色体優性遺伝が示唆される家系において幼少児期の発症例があり、少なくとも 1 歳以降の発症では常染色体劣性 RTA のほかに常染色体優性 RTA も考慮する必要があると考えられた。1 型 RTA の 59 家系中、15 家系で遺伝子解析が施行されており、*ATP6V1B1* 変異を 2 家系、*ATP6VOA4* 変異を 5 家系、*SLC4A1* 変異を 1 家系に認め、変異なしが 5 家系であった。発症時には低 K 血症を 63%に、高 Ca 尿症を 74%に認めた。また、高アンモニア血症を 81%と高頻度に認めるとともに、近位尿細管障害の存在も示唆された。経過中、腎石灰化/結石を 76%に認めた。アルカリ補充療法でおおむね良好な成長発育が得られていたが、最終観察時の腎機能低下を 5 名 (7.7%) に認めた。遺伝子解析を施行された例が少数であったため、遺伝子変異と臨床症候の関連性については十分に検討することができなかったが、*ATP6V1B1* または *ATP6VOA4* に変異を有する患者においては 9 名中 3 名 (33%) に難聴を認め、全体 (15%) よりは頻度が高かった。今後、遺伝子解析を進め、臨床症候との関連性をより明らかにする必要がある。

8. ネフロン癆 (竹村)

ネフロン癆は、小児末期腎不全による透析原因として、約 4~5% を占める疾患である。これまで

に全国から、「髓質中心の嚢胞があり拡張した尿細管と間質障害、硬化糸球体の出現」という組織学的特徴と「尿所見が軽微にもかかわらず腎機能が、比較的若年で進行する」といった臨床的特徴とを兼ね持ったネフロン癆疑いの患者 32 名の遺伝子解析を実施した。患者背景としては、学校検尿や健康診査などの尿検査による異常は、26.6% と低値であり、また健診や他疾患罹患時の採血による腎機能障害の指摘が 26.6% 存在しており、この疾患の早期発見の困難さを示していると思われた。一方、本症における尿細管障害のための尿糖が発見動機となったものや、多飲・多尿・夜尿、あるいは身体発育不良などが、早期発見の契機となる可能性がある。遺伝子解析は、Salomon らのアルゴリズム (Pediatr Nephrol 2009) を一部改編したプロトコールで実施し、*NPHP1* に *NPHP4* を加え、また思春期ネフロン癆の原因遺伝子である *NPHP3*、乳児ネフロン癆の遺伝子である *NPHP2* についても解析した。その結果 *NPHP1* のみに異常を有するものが 9 例 (large deletion 7 例、partial deletion 1 例、E677Q 1 例) で、全体の 28% を占めた。この頻度は、欧米での報告 (30~40%) と比べてやや少ない傾向であったが、日本人の *NPHP1* の異常は、large deletion によるものが多かった。もう一つの若年型の遺伝子である *NPHP4* では、2 例が IVS-20T>A、1 例が D886G の変異、1 例が、L939Q の変異であり、この症例は Joubert 症候群を呈していた。頻度は、全体の 12.5% であった。*NPHP5* は、兄弟例で 2 名の partial deletion を認めた (6.7%)。一方、これまで乳児型の責任遺伝子として認識されてきた *NPHP2* の異常が、24 歳の男性で、5' -UTR の promoter 領域に変異があることを突き止めた。また、*NPHP1* の exon 16: G547* と exon 1: S80L をそれぞれ 1 個ずつ有する compound heterozygote と *NPHP3* (A150V:exon2) と *NPHP4* (D1089G:exon23) の compound heterozygote、さらに、*NPHP1*: E677Q と *NPHP3*: E642L の compound heterozygote の存在

も明らかになった。現在のところ、これら *NPHP* 遺伝子に異常を認めたものは、全体の 56.2% であり、約 43.8% 症例では、臨床組織学的にネフロン癆が疑われても、解析した *NPHP* 遺伝子に異常を認めないものであり、これ以外の *NPHP* 遺伝子、あるいは未知の遺伝子である可能性、またネフロン癆とは異なった疾患を解析している可能性が示唆された。

9. 腎性低尿酸血症 (尿酸トランスポーター異常症) (四ノ宮・松尾)

全国から集められた腎性低尿酸血症症例の臨床データ解析を通し、各病型の鑑別法の検討や合併症を含む病態解析の進展を目指した。合わせて、複数の大規模健康診断結果を解析した。関連学会員へのアンケート調査から、血清尿酸値 2.0 mg/dl 以下の腎性低尿酸血症は 179 例あり、そのうち運動後急性腎不全の合併は 6.1% (11 例)、尿路結石の合併は 6.1% (11 例) であった。また、健康診断受検者 5,019 人において血清尿酸値 2.0 mg/dl 以下は 9 例 (0.18%) あり、3.0 mg/dl 以下の軽度低下例は 126 例 (2.51%) 認められた。腎性低尿酸血症 50 名の遺伝子変異解析から、*GLUT9* の R380W 変異を認める新規症例 (既報の 1 家系以外で初めての症例) を同定した。さらに、腎性低尿酸血症の症例を対象に、腎性低尿酸血症 1 型と 2 型の遺伝子関与の度合いについての解析を実施し、新規及び既知の遺伝子変異について報告した。これらの解析を通じて、腎性低尿酸血症 3 型の希少な症例を収集する体制を整備するとともに、アレイ CGH 解析や次世代シーケンサー等を活用した研究基盤を構築した。これにより、すでに腎性低尿酸血症 3 型の候補遺伝子を見出しており、来年度以降にその原因遺伝子の同定が期待できる。診断指針・診断基準やガイドラインについても今後関連学会にて議論を実施するとともに、パブリックコメントを求めて、来年度以降の 2 年以内での策定を目指している。このように本研究事業の成果として、今後近い将来に於いて新たな原因遺

伝子が明らかになるとともに、それによる分子病態の理解の促進、さらには診断基準の策定のための知見が得られることが期待できる。

D. 考察

本研究班の5つの柱である① 全国疫学調査、② 新規原因遺伝子同定、③ 包括的な遺伝子診断ネットワークの構築、④ 各疾患の遺伝子型—表現型関連等の病態解析、⑤ 各疾患のiPS細胞の作製・病態解明について、それぞれ平成24年度の達成度を自己評価する。

① 全国疫学調査（未実施の疾患のみ）

アルポート症候群、尿管管性アシドーシス、Batter/Gitelman症候群の患者数調査等の疫学調査が平成24年度末に行われ、平成25年度にはそのデータの詳細な解析が行われた。これらの調査研究は、我が国で初めて行われたものであり、その学術的、臨床的な意義は大きい。

② 新規原因遺伝子同定

Galloway-Mowat症候群の原因遺伝子、腎性低尿酸血症の新規原因遺伝子については、複数の候補遺伝子が同定されており、今後、それらの検証作業を進めていく予定である。これらの原因遺伝子を同定できれば、上記疾患の病態解明に直結することから、その学術的、臨床的な意義は非常に大きい。

③ 包括的な遺伝子診断ネットワークの構築

平成24年度より神戸大学小児科を事務局として、全国の医療機関からの遺伝性腎疾患の遺伝子解析依頼や臨床的事項に関する相談の受け付けを開始し、本研究班メンバーにより多数の遺伝子解析がなされており、遺伝性腎疾患相談及び遺伝子解析ネットワークは形成できた。平成25年度は、このネットワークはさらに充実したものとなった。

④ 各疾患の遺伝子型—表現型関連等の病態解析

各研究分担者により、各疾患の遺伝子型—表現型関連に関する知見がいくつも得られた。特にア

ルポート症候群やEpstein症候群では、明らかな遺伝子型—表現型の関連が見いだされ、将来、分子治療法の応用も期待される。

⑤ 各疾患のiPS細胞の作製・病態解明

Galloway-Mowat症候群を含め4疾患からのiPS細胞の作製に成功しており、さらに現在6疾患のiPS細胞を樹立準備中である。慶応大学の岡野教授や熊本大学の西中村教授等と連携し、iPS細胞を用いて各疾患の病態解明に取り組みたい。

臨床現場等への研究成果の活用に関して、以下に列挙する。

- 1) 遺伝性腎疾患相談及び遺伝子解析ネットワークを形成できたが、これは臨床現場で直接活用される研究成果である。
- 2) 診断精度向上を目指した新たなアルポート症候群診断基準等を作成したが、これも臨床現場で直接活用される研究成果である。
- 3) 研究班ホームページの“研究概要”で研究班が対象とする疾患についての概要、疫学、原因、症状、合併症、治療法、問い合わせ先などを記載したが、これにより、各疾患に対する一般医家の認識が向上するとともに、より正確な診断の一助になると考えられるが、これは臨床現場や行政施策に間接的に反映する研究成果であると思われる。
- 4) 同様にホームページの“一般の方へのページ”で、腎臓と遺伝子に関する基礎知識として、各疾患の概要及び遺伝に関する説明文を掲載している。これにより、腎・泌尿器系の希少難治性疾患群に関する一般の方々の認識の向上が期待でき、これも臨床現場や行政施策に間接的に反映する研究成果であると思われる。
- 5) アルポート症候群などでは、遺伝子型—表現型の関連解析が進み、分子治療法の開発につながるような知見を得ており、臨床現場や行政施策に直接的・間接的に反映する研究成果であると思われる。

E. 結論

研究班全体として、平成 24-25 年度の研究目的は、ほぼ達成できたと考えている。特に、遺伝性腎疾患相談及び遺伝子解析ネットワークの確立・充実や疫学研究の成果は、臨床現場で直接活用される研究成果であり、研究班ホームページを介し本疾患群に対する一般医家や一般の方の認識や理解が深まることは、臨床現場や行政施策に間接的に活用される研究成果である。また、アルポート症候群などでは、遺伝子型—表現型の関連解析結果から分子治療法の開発につながるような知見を得ており、臨床現場や行政施策に直接的・間接的に反映する研究成果であると思われる。今後、未だに原因不明な疾患の原因遺伝子同定に重点的に取り組むとともに、さらなる遺伝子型—表現型関連解析や iPS 細胞を用いた病態解析等の研究から得られた知見を新たな治療法開発につなげたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（平成 25 年度 研究課題と関連のあるもののみ）

<論文発表>

1. Hashimura Y, Nozu K, Kaito H, Nakanishi K, Fu XJ, Ohtsubo H, Hashimoto F, Oka M, Ninchoji T, Ishimori S, Morisada N, Matsunoshita N, Kamiyoshi N, Yoshikawa N, Iijima K. Milder clinical aspects of X-linked Alport syndrome in men positive for the collagen IV $\alpha 5$ chain. *Kidney Int*. 2013 Dec 4. [Epub ahead of print]
2. Iijima K, Sako M, Oba MS, Ito S, Hataya H, Tanaka R, Ohwada Y, Kamei K, Ishikura K, Yata N, Nozu K, Honda M, Nakamura H, Nagata M, Ohashi Y, Nakanishi K, Yoshikawa N. : Japanese Study Group of Kidney Disease in Children. Cyclosporine C2 Monitoring for the Treatment of Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome in Children: A Multicenter Randomized Phase II Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 Dec 5. [Epub ahead of print]
3. Ishimori S, Kaito H, Matsunoshita N, Ohtsubo H, Hashimoto F, Ninchoji T, Nozu K, Morisada N, Iijima K. SLC26A3 gene analysis in patients with Bartter and Gitelman syndromes and the clinical characteristics of patients with unidentified mutations. *Kobe J Med Sci*. 59(2) : e36-43, 2013.
4. Kaito H, Ishimori S, Nozu K, Shima Y, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K. Molecular background of urate transporter genes in patients with exercise-induced acute kidney injury. *Am J Nephrol*. 38(4) : 316-20, 2013.
5. Kamei K, Ogura M, Ishimori S, Kaito H, Iijima K, Ito S. Acute kidney injury after acute gastroenteritis in an infant with hereditary hypouricemia. *Eur J Pediatr*. 2013 May 8. [Epub ahead of print]
6. 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. 8(5):756-62, 2013
7. Shima Y, Nakanishi K, Hama T, Mukaiyama H, Togawa H, Sako M, Kaito H, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N. Spontaneous remission in children with IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol*. 28(1) : 71-6, 2013.
8. Togawa H, Nakanishi K, Mukaiyama H, Hama T, Shima Y, Nakano M, Fujita N, Iijima K, Yoshikawa N. First Japanese case of Pierson syndrome with mutations in LAMB2. *Pediatr Int*. 55(2) : 229-31, 2013.
9. Yata N, Uemura O, Honda M, Matsuyama T, Ishikura K, Hataya H, Nagai T, Ikezumi Y, Fujita N, Ito S, Iijima K, Saito M, Keneko T, Kitagawa T. Reference ranges for serum cystatin C

- measurements in Japanese children by using 4 automated assays. *Clin Exp Nephrol.* 17(6) : 872-6, 2013.
10. Miura K, Kurihara H, Horita S, Chikamoto H, Hattori M, Harita Y, Tsurumi H, Kajiho Y, Sawada Y, Sasaki S, Igarashi T, Kunishima S, Sekine T. Podocyte expression of nonmuscle myosin heavy chain-IIA decreases in idiopathic nephrotic syndrome, especially in focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant.* 28(12):2993-3003. 2013
 11. Kunishima S, Kitamura, Matsumoto T, Sekine T, Saito H. Somatic mosaicism in MYH9 disorders: the need to carefully evaluate apparently healthy parents. *British Journal of Haematology* (in press)
 12. Kimata T, Tsuji S, Yoshimura K, Tsukaguchi H, Kaneko K. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-related glomerulonephritis in a child. *Pediatr Nephrol.* 27(11):2149-2152, 2012
 13. Yamamoto J, Nakazawa D, Tsukaguchi H, Toyoyama T, Sato A, Nakagaki T, Ishikawa Y, Shibasaki S, Nishio S, Atsumi T. A case of familial focal segmental glomerulosclerosis with a mutation in the formin INF2. *Nihon Naika Gakkai Zasshi.* 2013 102(5):1220-1222.
 14. Toyota K, Ogino D, Hayashi M, Taki M, Saito K, Abe A, Hashimoto T, Umetsu K, Tsukaguchi H, Hayasaka K. INF2 mutations in Charcot-Marie-Tooth disease complicated with focal segmental glomerulosclerosis. *J Peripher Nerv Syst.* 2013 18(1):97-98
 15. Miura K, Sekine T, Takahashi K, Takita J, Harita Y, Ohki K, Park MJ, Hayashi Y, Tajima A, Ishihara M, Hisano M, Murai M, Igarashi T. Mutational analyses of the ATP6V1B1 and ATP6V0A4 genes in patients with primary distal renal tubular acidosis. *Nephrol Dial Transplant* 28: 2123-30, 2013
 16. Devuyst O, Igarashi T: Renal Fanconi syndrome, Dent's disease and Bartter's syndrome. Pp 553-568, edited by Thakker RV, Whyte MP, Eisman JA, Igarashi T, Elsevier, Amsterdam, 2013
 17. Isojima T, Harita Y, Furuyama M, Sugawara N, Ishizuka K, Horita S, Kajiho Y, Miura K, Igarashi T, Hattori M, Kitanaka S. LMX1B mutation with residual transcriptional activity as a cause of isolated glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant* 2013; doi: 10.1093/ndt/gft359
 18. Sekine T, Komoda F, Miura K, Takita J, Shimadzu M, Matsuyama T, Ashida A, Igarashi T. Japanese Dent disease has a wider clinical spectrum than Dent disease in Europe/USA: genetic and clinical studies of 86 unrelated patients with low-molecular-weight proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 2013 (in press)
 19. Chiba T, Matsuo H, Nagamori S, Nakayama A, Kawamura Y, Shimizu S, Sakiyama M, Hosoyamada M, Kawai S, Okada R, Hamajima N, Kanai Y, Shinomiya N. Identification of a hypouricemia patient with SLC2A9 R380W, a pathogenic mutation for renal hypouricemia type 2. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2014 (in press)
 20. Matsuo H, Nakayama A, Sakiyama M, Chiba T, Shimizu S, Kawamura Y, Nakashima H, Nakamura T, Takada Y, Oikawa Y, Takada T, Nakaoka H, Abe J, Inoue H, Wakai K, Kawai S, Guang Y, Nakagawa H, Ito T, Niwa K, Yamamoto K, Sakurai Y, Suzuki H, Hosoya T, Ichida K, Shimizu T, Shinomiya N. ABCG2 dysfunction causes hyperuricemia due to both renal urate underexcretion and renal urate overload. *Sci Rep.* 4:3755, 2014.
 21. Ichida K, Matsuo H, Takada T, Nakayama A, Murakami K, Shimizu T, Yamanashi Y, Kasuga H, Nakashima H, Nakamura T, Takada Y, Kawamura

- Y, Inoue H, Okada C, Utsumi Y, Ikebuchi Y, Ito K, Nakamura M, Shinohara Y, Hosoyamada M, Sakurai Y, Shinomiya N, Hosoya, T, Suzuki, H. Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia. *Nat Commun.* 3: 764, 2012.
22. Matsuo H, Ichida K, Takada T, Nakayama A, Nakashima H, Nakamura T, Kawamura Y, Takada Y, Yamamoto K, Inoue H, Oikawa Y, Naito M, Hishida A, Wakai K, Okada C, Shimizu S, Sakiyama M, Chiba T, Ogata H, Niwa K, Hosoyamada M, Mori A, Hamajima N, Suzuki H, Kanai Y, Sakurai Y, Hosoya T, Shimizu T, Shinomiya N. Common dysfunctional variants in ABCG2 are a major cause of early-onset gout. *Sci Rep.* 3:2014, 2013.
23. Sakiyama M, Matsuo H, Shimizu S, Nakashima H, Nakayama A, Chiba T, Naito M, Takada T, Suzuki H, Hamajima N, Ichida K, Shimizu T, Shinomiya N. A common variant of organic anion transporter 4 (OAT4/ SLC22A11) gene is associated with renal underexcretion type gout. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2013. (in press)
24. Sakiyama M, Matsuo H, Shimizu S, Chiba T, Nakayama A, Takada Y, Nakamura T, Takada T, Morita E, Naito M, Wakai K, Inoue H, Tatsukawa S, Sato J, Shimono K, Makino T, Satoh T, Suzuki H, Kanai Y, Hamajima N, Sakurai Y, Ichida K, Shimizu T, Shinomiya N. A common variant of leucine-rich repeat containing16A (LRRC16A) gene is associated with gout susceptibility. *Hum Cell.* 27: 1-4, 2014
25. Takada Y, Matsuo H, Sakiyama M, Nakayama A, Fuji A, Shimizu S, Chiba T, Nakasima H, Matsumura K, Suzuki K, Hamajima N, Niwa K, Suzuki S, Uchino S, Kobayashi Y, Shinomiya N. ABCG2 SNP typing by HRM method; an effective method for gout/hyperuricemia risk evaluation. *J Clin Welfare.* 10:64-69, 2013.
26. Nakayama A, Matsuo H, Shimizu T, Ogata H, Takada Y, Nakashima H, Nakamura T, Shimizu S, Chiba T, Sakiyama M, Ushiyama C, Takada T, Inoue K, Kawai S, Hishida A, Wakai K, Hamajima N, Ichida K, Sakurai Y, Kato Y, Shimizu T, Shinomiya N. A common missense variant of monocarboxylate transporter 9 (MCT9/SLC16A9) gene is associated with renal overload gout, but not with all gout susceptibility. *Hum Cell.* 26:133-136, 2013.
27. Nakayama A, Matsuo H, Shimizu T, Takada Y, Nakamura T, Shimizu S, Chiba T, Sakiyama M, Naito M, Morita E, Ichida K, Shinomiya N. Common variants of a urate-associated gene LRP2 are not associated with gout susceptibility. *Rheumatol Int.* 2013. (in press)
28. Takenouchi T, Nishina S, Kosaki R, Torii C, Furukawa R, Takahashi T, Kosaki K. Concurrent deletion of BMP4 and OTX2 genes, two master genes in ophthalmogenesis. *Eur J Med Genet.* 2013 ;56(1):50-53.
29. Takenouchi T, Hida M, Sakamoto Y, Torii C, Kosaki R, Takahashi T, Kosaki K. Severe congenital lipodystrophy and a progeroid appearance: Mutation in the penultimate exon of FBN1 causing a recognizable phenotype. *Am J Med Genet A.* 2013;161(12):3057-3062.
30. Kosaki R, Takenouchi T, Takeda N, Kagami M, Nakabayashi K, Hata K, Kosaki K. Somatic CTNNB1 mutation in hepatoblastoma from a patient with Simpson-Golabi-Behmel syndrome and germline GPC3 mutation. *Am J Med Genet A.* (in press)
31. Takenouchi T, Shimizu A, Torii C, Kosaki R, Takahashi T, Saya H, Kosaki K. Multiple café au lait spots in familial patients with MAP2K2 mutation. *Am J Med Genet A.*

- 2014 ;164(2):392-396.
32. Ogawa A, Kitamura S, Nakayama K, Sugiyama H, Morisada N, Iijima K, Makino H. Right hypoplastic kidney. *Kidney Int.* 2012;82(9):1037.
 33. Iijima K, Someya T, Ito S, Nozu K, Nakanishi K, Matsuoka K, Ohashi H, Nagata M, Kamei K, Sasaki S. Focal segmental glomerulosclerosis in patients with complete deletion of one WT1 allele. *Pediatrics.* 2012;129(6):e1621-5
 34. Ohtsubo H, Morisada N, Kaito H, Nagatani K, Nakanishi K, Iijima K. Alport-like glomerular basement membrane changes with renal-coloboma syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(7):1189-92
 35. Vaisbich MH, Henriques Ldos S, Igarashi T, Sekine T, Seki G, Koch VH. The long-term use of enalapril and hydrochlorothiazide in two novel mutations patients with Dent's disease type 1. *J Bras Nefrol* 2012;34:78-81
 36. Sekine T, Endou H: Solute Transport and Energy Production in the Kidney. In Seldin & Giebisch's *The Kidney, Physiology and Pathophysiology, Fifth Edition*, ed. Robert J. Alpern and Steven C. Hebert, pp 185-209. Academic Press, San Diego, 2012
 37. Ichida K, Matsuo H, Takada T, Nakayama A, Murakami K, Shimizu T, Yamanashi Y, Kasuga H, Nakashima H, Nakamura T, Takada Y, Kawamura Y, Inoue H, Okada C, Utsumi Y, Ikebuchi Y, Ito K, Nakamura M, Shinohara Y, Hosoyamada M, Sakurai Y, Shinomiya N, Hosoya T, Suzuki H. Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia. *Nat Commun.* 2012;3:764.
 38. Nishina S, Kosaki R, Yagihashi T, Azuma N, Okamoto N, Hatsukawa Y, Kurosawa K, Yamane T, Mizuno S, Tsuzuki K, Kosaki K. Ophthalmic features of CHARGE syndrome with CHD7 mutations. *Am J Med Genet A.* 2012;158(3):514-8
 39. 貝藤裕史, 野津寛大, 飯島一誠 【腎疾患治療薬マニュアル 2013-14】 腎疾患に対する薬剤の使用法 Bartter 症候群、Gitelman 症候群。腎と透析 74(増刊):280-282, 2013.
 40. 亀井宏一, 岡田麻理, 宮園明典, 佐藤 舞, 藤丸拓也, 小椋雅夫, 石森真吾, 貝藤裕史, 飯島一誠, 伊藤秀一。ロタウイルス腸炎後に急性腎不全となった遺伝性低尿酸血症の男児例。日本小児腎不全学会雑誌 33 : 140-142, 2013.
 41. 森貞直哉, 飯島一誠 【クローズアップ 新しい子どもの病気】 水・電解質疾患 原因が解明された既存疾患 先天性腎尿路奇形の遺伝子変異。小児内科 45(6) : 1077-1078, 2013.
 42. 石森真吾, 貝藤裕史, 松野下夏樹, 橋本総子, 忍頂寺毅史, 原 重雄, 吉川徳茂, 飯島一誠。肉眼的血尿に伴い急性腎障害を呈した IgA 腎症の 1 例。日本小児腎不全学会雑誌 33 : 197-199, 2013.
 43. 石森真吾, 貝藤裕史, 大坪裕美, 橋本総子, 忍頂寺毅史, 橋村裕也, 森貞直哉, 飯島一誠。小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群患者の成人期における現状と問題点。日本小児科学会雑誌 117(1) : 90-96, 2013.
 44. 石森真吾, 貝藤裕史, 飯島一誠 【クローズアップ 図説 最新の小児科処置】 中間尿採取、採尿パック、導尿、膀胱穿刺。小児内科 45(4) : 662-667, 2013.
 45. 石村武志, 小川悟史, 貝藤裕史, 村蒔基次, 竹田 雅, 三宅秀明, 田中一志, 西 慎一, 飯島一誠, 藤澤正人。体重 15kg 前後の小児に対する腎移植術式に関する検討。日本小児腎不全学会雑誌 33 : 241-243, 2013.
 46. 飯島一誠 【最新の腎疾患診療】 小児ネフローゼ症候群の診療。臨牀と研究 90(5) : 629-634, 2013
 47. 中西浩一, 吉川徳茂 : 浮腫・腹痛・悪心を主訴に受診した 12 歳男性 「New 専門医を目指す CASE METHOD APPROACH 腎臓疾患 改訂

- 第2版」 榎野博史編 日本医事新報社 東京 pp1-12 2013.3.10
48. 中西浩一, 吉川徳茂 多発性嚢胞腎 14章 腎・尿細管機能異常 嚢胞性疾患 多発性嚢胞腎 総編集 遠藤文夫 専門編集 山口清次, 大浦敏博, 奥山虎之 「先天代謝異常ハンドブック」 中山書店 東京 pp336-337 2013.3.12
 49. 中西浩一, 吉川徳茂: 遺伝性嚢胞性疾患. 臨床腎臓内科学 安田 隆, 平和伸仁, 小山雄太編, pp742-747, 南山堂, 東京, 2013.
 50. 中西浩一, 吉川徳茂: 疾患固有の管理・治療 4. 小児の CKD. 最新医学別冊 新しい診断と治療の ABC 11 CKD(慢性腎臓病)慢性腎不全 改訂第2版, pp192-200, 最新医学社, 大阪, 2013.
 51. 関根孝司: ネフローゼ症候群の関連分子と podocyte 細胞骨格-Epstein 症候群から学ぶ. 日本小児科学会雑誌 117:959-969, 2013
 52. 細谷龍男、金井好克、五十嵐隆、内田信一: トランスポーター異常による腎疾患、Nephrology Frontier 12: 140-149, 2013
 53. 五十嵐隆: 水・電解質・酸塩基平衡を理解するための基本概念、小児内科 45: 1528-1532, 2013
 54. 五十嵐隆: Hospital induced hyponatremia. 小児内科 45: 1579-1582, 2013
 55. 五十嵐隆: 遺伝性腎疾患の原因遺伝子一覧、臨床腎臓内科学、p715-718、安田隆、平和伸仁、小山雄太編集、南山堂、東京、2013
 56. 竹村 司: 「ネフロン癆」 先天代謝異常ハンドブック 遠藤文夫 編集 中山書店 東京 P. 334~335 (著書・分担執筆)
 57. 竹村 司: 「ネフロン癆」 腎臓症候群(下巻) 榎野博史 編集 日本臨床社 東京 P. 555~557 (著書・分担執筆)
 58. 高田雄三, 松尾洋孝, 中山昌喜, 中島宏, 松村耕治, 鈴木康司, 濱嶋信之, 櫻井裕, 四ノ宮成祥, 小林靖. 全自動 SNP タイピング装置を利用した痛風の遺伝子タイピング. DNA 多型. 2013; 21:256-60.
 59. 千葉俊周, 松尾洋孝, 市田公美, 四ノ宮成祥. 痛風の遺伝子, 基礎から臨床へ. 医薬の門. 2013; 53:74-9.
 60. 松尾洋孝, 市田公美, 高田龍平, 中山昌喜, 四ノ宮成祥. 尿酸動態の支配要因としての尿酸トランスポーター. 細胞工学. 2012; 31: 553-7.
 61. 千葉俊周, 松尾洋孝, 中山昌喜, 市田公美, 四ノ宮成祥. 遺伝性腎性低尿酸血症. 日本臨床. 2012; 807-11.
 62. 千葉俊周, 松尾洋孝, 市田公美, 四ノ宮成祥. テーマ:A.診断 8.低尿酸血症の頻度, 原因, 分類を教えてください. 腎と透析. 2012; 301-4.
 63. 中山昌喜, 松尾洋孝, 市田公美, 四ノ宮成祥. 【腎疾患治療マニュアル 2012-13】 尿細管疾患 尿細管機能異常症 腎性低尿酸血症. 腎と透析, 2012; 370-3.
 64. 松尾洋孝, 四ノ宮成祥. 腎性低尿酸血症の遺伝学. Annual Review 糖尿病・代謝・内分泌. 2012; 145-154.
 65. 野津寛大, 貝藤裕史, 飯島一誠, 五十嵐隆. Clinical nephrology 水電解質異常 遺伝性塩類喪失性尿細管機能異常症 (Salt-losing tubulopathy) の分子病態 Bartter 症候群, Gitelman 症候群における統一疾患名の提. Annual Review 腎臓 2012. 2012:178-186
 66. 森貞直哉, 飯島一誠. 【腎臓症候群(第2版)上-その他の腎臓疾患を含めて-】 先天性・遺伝性腎疾患 先天奇形症候群 鰓弓耳腎 (branchio-oto-renal:BOR)症候群. 日本臨床別冊 2012;17:461-4
 67. 橋村裕也, 貝藤裕史. 【腎疾患治療マニュアル 2012-13】 遺伝性腎疾患 Alport 症候群.腎と透析 2012;72(増刊): 425-8
 68. 貝藤裕史, 飯島一誠. 【腎疾患治療マニュアル 2012-13】 尿細管疾患 尿細管機能異常症 Bartter 症候群/Gitelman 症候群. 腎と透析 2012;72(増刊): 380-383