

**厚生労働科学研究費補助金  
(難治性疾患政策研究事業)  
研究分担者報告書**

本邦の非典型溶血性尿毒症症候群患者における病態解析の総括

研究分担者

香美祥二	徳島大学大学院医歯薬学研究部	小児科学	教授
宮川義隆	埼玉医科大学	総合診療内科	教授
丸山彰一	名古屋大学	腎臓内科	准教授
加藤秀樹	東京大学医学部附属病院	腎臓・内分泌内科	助教
吉田瑤子	東京大学医学部附属病院	腎臓・内分泌内科	研究員
研究協力者			
碓井知子	東京大学	保健・健康推進本部	助教

**研究要旨：**非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）は血栓性微小血管症（TMA）のうち、志賀毒素産生性大腸菌感染による溶血性尿毒症症候群、ADAMTS13 活性の著減による血栓性血小板減少性紫斑病、二次性 TMA を除いた補体関連因子の異常を主な原因とする症候群である。本研究班は 2014 年度より aHUS の全国的な疫学調査ならびに病態解析を開始し、本邦 aHUS 患者の病態および疫学的実態をより詳細に解明することで本邦の実情に即した診断基準策定を通じて、診療の質を高めることを目的とした。

2 年間の研究期間を通じて 51 例の新規 aHUS 症例を同定し、奈良医大蓄積症例と合計すると計 138 例の本邦最大の aHUS コホートを樹立した。また妊娠を契機に発症した aHUS 症例を同定し、さらには世界的にも稀な DGKE 変異例を同定しえた。施策面においては新たに aHUS 診療ガイドの作成を行い、公示を行った。今後も引き続き本研究を発展させ、遺伝子変異別・治療別の長期的予後の解析を通してエビデンスに基づいた診断・治療の実現を目指す。

A. 研究目的

非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)は、血栓性微小血管症(TMA)のうち、志賀毒素による溶血性尿毒症症候群(HUS)やADAMTS13の異常による血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)、基礎疾患に伴い発症する二次性TMAを除いた補体関連の異常を主な原因とする疾患である。aHUSは主に

第二経路の制御異常に起因する疾患であり、現在までに機能喪失型変異としてH因子(CFH)、I因子(CFI)、CD46(MCP)、トロンボモジュリン(THBD)が、機能亢進型変異としてC3やB因子(CFB)が報告されている。また、後天性要因として抗H因子自己抗体によるaHUSも報告されており、抗体の産生にはH因子関連(CFHR)

蛋白質の遺伝子欠損が関与するとされる。最近では、血小板活性化に必須のアラキドン酸代謝経路シグナルを遮断する diacylglycerol kinase (DGKE) の遺伝子変異が小児 aHUS 患者で同定されるなど、その疾患背景は年々、多様化している。

本邦では 2008 年に初めて CFH 変異を有する aHUS 患者が同定され、その後も他の因子の変異を有する aHUS 患者が同定されたが、いずれも症例報告に留まり、全国的な発症数はもとより疑診患者を診断する有効な手段すら存在しなかった。そこで分担研究者である藤村吉博(平成 27 年度は研究協力者として参加)と宮田敏行は 2011 年より本邦 aHUS 患者解析を開始し、補体調節因子等の蛋白質学的解析、遺伝子診断を行うシステムを立ち上げ、解析を開始した。その結果、計 89 名の先天性 aHUS 患者を同定し、うち 45 例について海外との原因遺伝子頻度の違いなどを報告した (Fan X, et al. 2014, Yoshida Y, et al. 2015)。一方で aHUS 患者は初期には急性腎不全などの症状を呈することが多く、最終的にも腎不全が問題となる疾患であり、臨床的な経験、集積も必要と考えられたことから、2014 年より東大腎臓・内分泌内科、名古屋大学腎臓内科で aHUS の診断体制、患者集積、疫学調査を引き継ぐ体制となった。

このように本邦における aHUS 解析は、ここ数年で飛躍的に進歩したものの、依然として全国レベルでの発症数、原因遺伝子の頻度・予後に関しては不明である。aHUS は希少疾患であることから、これらのデータ蓄積には全国レベルでの集約的な解析が望まれる。そこで本研究班は

aHUS 疑い症例の診断、治療コンサルテーションを行なう全国的なシステムの確立を目指し、その病態および疫学的実態をより詳細に解明し、本邦 aHUS 患者の実情に即した診断基準、ガイドラインの策定を通じて aHUS 患者の診断・治療の質を高めることを目的とした。

## B. 研究方法

### 1) 患者集積(香美、南学、松本、宮川、丸山、加藤)

患者集積に際しては徳島大学、埼玉医科大学を診療拠点に据え、各種研究会や学会等を通じて広く啓蒙活動を行った。また奈良県立医科大学は従来、本邦 TMA 解析拠点として機能していることから当該施設が有する TMA コホートより aHUS 患者の発掘を行った。さらに東大病院の腎臓・内分泌内科ホームページ内で aHUS 患者の解析受付を開始した旨の文書を掲載した。なお本研究班では TMA から HUS、TTP、二次性 TMA を除外し、臨床的に補体関連 aHUS が疑われる症例を対象とした。

### 2) 補体系因子の蛋白質学的解析(丸山、加藤、吉田)

各施設で aHUS 疑診症例を認めた場合には、患者解析拠点である東大病院ならびに名古屋大学にて蛋白質学的解析を実施した。患者血漿を用いた補体調節因子の蛋白質学的解析は分担研究者である藤村吉博の指導のもと実施し、羊赤血球を用いた定量的溶血試験、H因子蛋白量定量、抗H因子抗体検査(ELISA法、ウエスタンブロット)を行った。抗H因子抗体陽性が疑われた症

例では、ウェスタンブロット法を用いて血漿中のCFHR1～5蛋白質の発現を解析した。

### 3) 遺伝子検査 (宮田)

東大で匿名化した患者血球を国立循環器病研究センター研究所に輸送し、分担研究者である宮田敏行が、既知の原因遺伝子として知られている *CFH*, *CFI*, *MCP*, *THBD*, *CFB*, *C3*, *CFHR5* の遺伝子解析をサングー法にて行った。なお、2歳未満の発症例については上記7因子に加え *DGKE* の解析も実施した。一部のサンプルは東大医学部ゲノム医学センターにご協力いただき、次世代シーケンサーを使用した whole exome 解析を実施した。

### 4) 疫学的調査

aHUSの臨床試験を開始するにあたり、東大医学部ヒトゲノム倫理委員会の承認を受け、大学病院医療情報ネットワーク研究センターにおけるUMIN-CTRにて臨床試験登録を開始した。

aHUSの疫学調査に際しては東大病院が共同開発したUHCTACReSS(臨床研究用症例登録割付・データ収集管理システム)を利用して患者の臨床登録を実施した。患者情報の収集に際しては東大病院より臨床情報を記載する調査票と家系図を各主治医に送付し、臨床項目、臨床経過、薬剤使用状況などの経過を記載の上、返送して頂いた。集積したデータは東大病院においてACReSSへ登録を行った。

### 5) 診断基準の改訂

日本腎臓学会、日本小児科学会合同のaHUS診断基準改訂委員会に当研究班のメ

ンバーである南学、香美、宮川、丸山、加藤、吉田が参加した。計3回(2014年10月8日、2015年4月23日、7月25日)の会議を経て、あらたにaHUS診療ガイドの作成を行った。

### (倫理面への配慮)

本研究は東京大学、名古屋大学、国立循環器病研究センターにおける臨床研究、疫学研究倫理委員会とヒトゲノム・遺伝子解析研究の承認を得ている。解析に際して、本人・家族の同意が得られた場合は東大病院の専門外来を受診していただき、詳細な問診、家族歴の聴取などを行い、解析の同意を得た上で採血を行った。東大病院の受診が困難な症例については、解析依頼施設の倫理委員会の承認、患者の同意を得たうえで解析を実施した。

## C. 研究結果

### 1) aHUS患者の集積

2年間の研究期間を通して解析依頼を受けたaHUS症例は計105件であった。そのうち臨床的にaHUSが強く疑われた症例は51例であった。奈良医大で集積したaHUS例と併せると、合計138例(男:87例、女:51例)の症例の蓄積を成し得た。51例aHUS疑診例のうち、現時点までに蛋白質学的・遺伝学的解析を終えた33例について、以下に蛋白質学的・遺伝学的解析の結果を報告する。

### 2) 蛋白質学的・遺伝学的解析

解析を実施した37例のうち、溶血試験で溶血度50%以上を認めた症例は5例で

あり、3例に CFH 変異 (H651Y, G1198V, p.S1191L, p.R1215G) を認めた。残りの2例のうち1例は ELISA 法を用いた抗 H 因子抗体解析で抗体強陽性 (> 250 AU/mL) を示し、ウェスタンブロット法でも抗体を認めたことから H 因子抗体による aHUS と診断した。もう1例については、ELISA 法で低抗体価 (10.5 AU/mL, 同時に検討した正常人の平均値 + 3SD : 2.6 + 2.4 AU/mL) を認めた。低抗体価を示した1例は通常の抗体陽性例に比べて抗体価が極端に低値であったこと、またウェスタンブロット法を用いた解析では抗体を認めなかったことから、抗体陽性例とは判断し難い結果であった。なお、本患者の CFHR1~5 蛋白質には欠損を認めなかった。

溶血試験の有用性を評価するため、解析を実施した症例について遺伝子変異や抗 H 因子抗体別の溶血度の比較を行った。図1に示すように H 因子変異症例及び抗 H 因子抗体陽性症例は、C3 異常や遺伝子変異未同定症例及び正常人に比べて優位に高い溶血度を示した ( $p < 0.01$ )。よって、本邦 aHUS 患者においても溶血試験は H 因子関連異常の同定に有用である可能性が示唆された。C3 変異症例及び遺伝子変異未同定症例の一部は 50% 以上の溶血度を示したことから、これらの症例ではさらなる精査の必要性が示唆された。

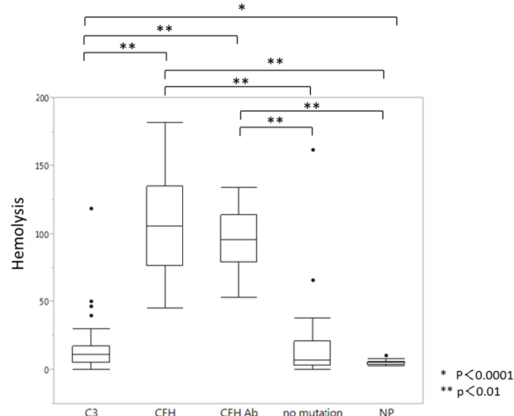


図1: 遺伝子異常別の溶血度を比較した箱ひげ図

CFH 変異: 6 例、H 因子抗体陽性例: 6 例、C3 変異: 26 例、遺伝子変異未同定症例: 25 例、正常人 20 例について、各々の溶血度を比較した。

抗 H 因子抗体陽性例は 3 例であり、MLPA 法を用いて CFHR 領域の copy 数解析を行った。その結果、CFHR3/1 の欠損、CFHR1 の heterozygous 欠損を同定しえた(図2)。

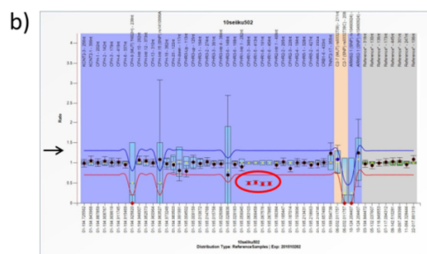
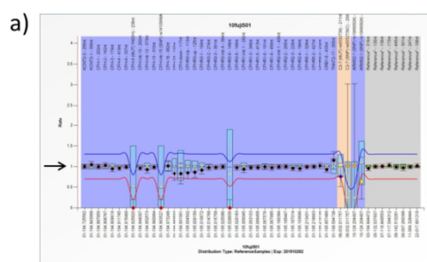


図 2: MLPA 解析を用いた CFHR 遺伝子の解析例 (a) 正常人、(b) H 因子抗体陽性例 (b) に示す H 因子抗体陽性例では、赤丸で囲まれた領域に示されるようにアレル数の低下が見られた。このことから CFHR1 の領域の heterozygous 欠損と判断した。

また 12 例の症例について、東大医学ゲノムセンターのもの whole exome 解析を実施した。whole exome のリードデータである FASTQ ファイルから変異の検出、コピー数解析方法の立ち上げを行い、サンガー法による変異との検証を行った。結果、サンガー法の遺伝子解析結果と相違がないことを確認した。また、CFHR 欠損例についても whole exome 解析の結果から欠損部位を同定することができることを確認した。

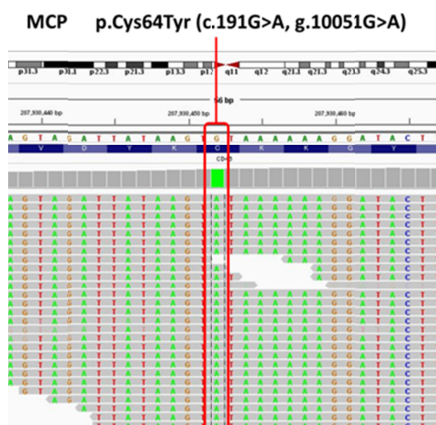


図 3: 次世代シーケンサーを用いた whole exome 遺伝子診断の解析結果 24 歳男性、過去に aHUS を 5 回発症。兄も 0 歳時に aHUS を発症している。サンガー法を用いた解析結果と同様に MCP に p.Cys64Tyr 変異を認めた。

### 3) 疫学的解析

30 例の症例について、ACReSS への臨床登録を行った。治療の面では、血漿療法を施行された症例は 28 例、エクリズマブ (抗 C5 モノクローナル抗体) 治療例は 14 例であり、この 14 例は全て血漿療法と併用で治療を実施されていた。今後は遺伝子別の治療反応性や予後を注意深く観察する必要があると考えられる。

aHUS の多くは小児期に発症することが多いとされるが、今回我々が集積した 37 例の aHUS コホートについて小児例と成人例に分けると、0~18 歳未満: 14 例、18 歳以上: 23 例であり、小児例の比率は約 40% であった。コホート全体 (ただし、明らかな初発年齢が分かっている 126 例) で見ると、0~18 歳未満: 88 例、18 歳以上: 38 例と、小児例の比率は 70% 程度であった。

### 4) 施策面・診療ガイドの作成

2015 年 1 月より aHUS が指定難病として新たに登録されたことを受け、重症度分類の作成や、指定医向け難病テキスト作成、難病センターのホームページ作成 (<http://www.nanbyou.or.jp/entry/3846>) などの啓蒙に取り組んだ。

診療ガイドに関して、計 3 回の会議を経て診療ガイドの作成を行った。本診療ガイドでは aHUS の定義を TMA から志賀毒素関連 HUS 及び血栓性血小板減少性紫斑病、さらには 2 次性 TMA を除いた “補体系の異常による TMA” とした。このように 2 次性 TMA と aHUS を明確に区別することで、個々の TMA に応じた適切な診断・治療の実施を促すように努めた。

作成した診療ガイドは日本腎臓学会、日本小児科学会を通じて公表し、パブリックコメントの募集を行うとともに、日本血栓止血学会及び日本血液学会にも査読を依頼した。得られたコメントを基に診療ガイドの訂正を終え、2016年2月に正式に公表された。

#### D. 考察

aHUS 患者解析システムの樹立・解析の実施については、支障なく遂行することができた。aHUS コホートについて、従来、奈良医大輸血部で集積した aHUS 患者の約 6 割は小児例であったが、東大病院への移行後は、腎臓内科等からの成人 aHUS 症例の紹介も増えており、より幅広い年齢層での症例蓄積を成し得たと言える。

今回実施した溶血試験及び抗 H 因子抗体解析は主に H 因子異常を同定する試験である。溶血試験は H 因子関連異常の同定には有用であったが、解析依頼症例の病歴を見ると臨床の現場においては依然として aHUS と 2 次性 TMA の鑑別が困難であることが伺われた。このことから、今後は遺伝子変異の種類、有無に関わらず aHUS と他の TMA 疾患鑑別することができる試験の樹立が重要であると考え。また本研究班で実施した蛋白質学的・遺伝子学的診断法は保険収載されていない。aHUS は超希少疾患ではあるが確立された遺伝病であり、診断は本来、保険医療で行われるべきものであると考える。確たる診断法の実績を作り、保険医療での検査、診断への道筋にしたいと考える。また今後は、原因遺伝子別の予後について

のデータを収集することで、現在施行されている血漿交換療法への反応の予測や、補体 C5 に対するモノクローナル抗体療法の適正使用を目指す。

#### E. 結論

本研究期間の解析を通して、全国レベルで aHUS 患者の解析を行うシステムを確立した。新規症例の集積も成し得、本邦最大の aHUS コホートを確立するとともに、一定症例数について分子病態学的・臨床学的データを蓄積した。これらの結果をもとに作成した本診療ガイドを通して、aHUS の適切な診断・治療の向上が期待される。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

論文発表

(英文)

1. Sawai T, Nangaku M, Ashida A, Fujimaru R, Hataya H, Hidaka Y, Kaname S, Okada H, Sato W, Yasuda T, Yoshida Y, Fujimura Y, Hattori M, Kagami S. Diagnostic criteria for atypical hemolytic uremic syndrome proposed by the Joint Committee of the Japanese Society of Nephrology and the Japan Pediatric Society. Clin Exp Nephrol 18: 4-9, 2014.

2. Kanakura Y, Miyakawa Y, Wilde P, Smith J, Achenbach H, Okamoto S. Phase III, single-arm study investigating the efficacy, safety, and tolerability of anagrelide as a second-line treatment in high-risk Japanese patients with essential thrombocythemia. *Int J Hematol.* 100: 353-360, 2014
3. Matsukuma E, Imamura A, Iwata Y, Takeuchi T, Yoshida Y, Fujimura Y, Fan X, Miyata T, Kuwahara T: Postoperative atypical hemolytic uremic syndrome associated with complement C3 mutation. *Case Rep Nephrol*, Volume 2014, Article ID 784943, 5 pages, 2014.
4. Matsumoto T, Fan X, Ishikawa E, Ito M, Amano K, Toyoda H, Komada Y, Ohishi K, Katayama N, Yoshida Y, Matsumoto M, Fujimura Y, Ikejiri M, Wada H, Miyata T: Analysis of patients with atypical hemolytic uremic syndrome treated at the Mie University Hospital: concentration of C3 p.I1157T mutation. *Int J Hematol*, 100(5), 437-442, 2014.
5. Ohta T, Urayama K, Tada Y, Furue T, Imai S, Matsubara K, Ono H, Sakano T, Jinno K, Yoshida Y, Miyata T, Fujimura Y: Eculizumab in the treatment of atypical hemolytic uremic syndrome in an infant leads to cessation of peritoneal dialysis and improvement of severe hypertension. *Pediatr Nephrol*, 30, 603-608, 2015.
6. Yoshida Y, Miyata T, Matsumoto M, Shirovani-Ikejima H, Uchida Y, Oyama Y, Kokubo T, Fujimura Y: A novel quantitative hemolytic assay coupled with restriction fragment length polymorphisms analysis enabled early diagnosis of atypical hemolytic uremic syndrome and identified unique predisposing mutations in Japan, *PLoS ONE*, 10(5), e0124655, 2015.
7. Imamura H, Konomoto T, Tanaka E, Hisano S, Yoshida Y, Fujimura Y, Miyata T, Nuno H: Familial C3 glomerulonephritis associated with mutations in the gene for complement factor B. *Nephrol Dial Transplant*, 30(5), 862-864, 2015.
8. Miyata T, Uchida Y, Ohta T, Urayama K, Yoshida Y, Fujimura Y, Atypical haemolytic uremic syndrome in a Japanese patient with DGKE genetic mutations, *Thromb Haemost*, 114(4):862-863, 2015.
9. Hisano M, Ashida A, Nakano E, Suehiro M, Yoshida Y, Matsumoto M, Miyata T, Fujimura Y, Hattori M: A case of autoimmune-type HUS treated with eculizumab, as a first-line therapy. *Pediatr Int*, 57(2), 313-317, 2015.
10. Sei Y, Mizuno M, Suzuki Y, Imai M, Higashide K, Harris CL, Sakata F, Iguchi D, Fujiwara M, Kodera Y,

- Maruyama S, Matsuo S, Ito Y. Expression of membrane complement regulators, CD46, CD55 and CD59, in mesothelial cells of patients on peritoneal dialysis therapy. *Mol Immunol*. 2015. 65(2):302-9.
11. Miwa Y, Yazaki S, Iwamoto M, Suzuki S, Iwasaki K, Haneda M, Yamamoto K, Maruyama S, Onishi A, Kobayashi T. Functional difference between membrane-bound and soluble human thrombomodulin. *Transplantation*. 2015. 99(4):702-9.
12. Miyakawa Y, Katsutani S, Yano T, Nomura S, Nishiwaki K, Tomiyama Y, Higashihara M, Shirasugi Y, Nishikawa M, Ozaki K, Abe T, Kikuchi K, Kanakura Y, Fujimura K, Ikeda Y, Okamoto S. Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with relapsed chronic immune thrombocytopenia refractory to conventional therapy. *Int J Hematol*. in press, 2015
13. Fan X, Kremer Hovinga JA, Shirotani-Ikejima H, Eura Y, Hirai H, Honda S, Kokame K, Taleghani MM, von Krogh AS, Yoshida Y, Fujimura Y, Lämmle B, Miyata T. Genetic variations in complement factors in patients with congenital thrombotic thrombocytopenic purpura with renal insufficiency. *Int J Hematol*. in press, 2016
- (和文)
1. 香美祥二. 非典型溶血性尿毒症症候群と eculizumab. *内科* 114, 285-291, 2014.
  2. 香美祥二. 非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)の診断基準. *小児科* 55(2), 203-210, 2014.
  3. 宮川義隆. TTP と非典型 HUS の最新治療 *医学のあゆみ* 251; 149-156, 2014
  4. 宮川義隆. 非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) *血栓止血誌* 25; 697-705, 2014
  5. 宮川義隆. ITP と TTP に対するリツキシマブ *日本内科学会雑誌* 103; 1654-1659, 2014
  6. 吉田瑶子, 藤村吉博. 非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) - 病態・診断およびエクリズマブの効果 - . *Medical Practice*, 31, 100-102, 2014
  7. 吉田瑶子, 藤村吉博, 宮田敏行. 非典型 HUS における補体異常とその解析. *細胞*, 46, 57-60, 2014
  8. 吉田瑶子, 藤村吉博. 非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) の病態と治療戦略. *血液内科*. 69, 589-594, 2014
  9. 金光剛史, 加藤秀樹, 南学正臣. 溶血性尿毒症症候群(HUS). *内科【内科疾患 最新の治療 明日への指針】* (第3章)腎臓, 113, 1162-1163, 2014.
  10. 加藤秀樹, 南学正臣. 非典型 HUS. *細胞*, 46, 68-71, 2014.
  11. 加藤秀樹, 吉田瑶子, 南学正臣. 補体・凝固関連 aHUS の病態. *日本腎臓*



- 学会誌 56, 1058-1066, 2014.
12. 加藤秀樹. 血栓性微小血管症, 腎臓内科レジデントマニュアル改訂第7版, 200-203, 2015
  13. 吉田瑤子、松本雅則. 「補体関連因子の異常による aHUS」臨床血液 第56巻、第2号、185-193頁、2015
  14. 吉田瑤子、松本雅則. 溶血性尿毒症症候群 (HUS) の分類と治療の進歩. Annual Review 血液 2015 225-231, 2015.
  15. 吉田瑤子、加藤秀樹、南学正臣. 【内科疾患の診断基準・病型分類・重症度】(第3章)腎臓 診断メモ 血栓性微小血管症 内科 115, 1035, 2015
  16. 前園 知宏、福岡 利仁、駒形 嘉紀、要 伸也、有村 義宏、吉田瑤子、加藤秀樹、南学正臣. SLE の長期治療経過中に TMA を発症した一例 日本腎臓学会誌 57; 991, 2015
  17. 宮田敏行、加藤秀樹、藤村吉博、南学正臣、他. 日本人の非典型溶血性尿毒症症候群患者の遺伝子解析補体系因子と DGKE の遺伝子変異 補体 52; 71-72, 2015
  18. 永原 靖子、佐藤 由香、鈴木 康弘、加藤 規利、勝野 敬之、尾崎 武徳、小杉 智規、坪井 直毅、水野 正司、丸山 彰一、伊藤 恭彦、松尾 清一. Eculizumab が奏功した aHUS(atypical hemolytic uremic syndrome)の一例. 補体 52; 84-85, 2015
  19. 大村 拓、渡邊 栄三、大塚 泰史、吉田瑤子、加藤秀樹、南学正臣、織田 成人. 非志賀毒素産生性菌による腸炎を契機に発症しエクリズマブが奏功した血栓性微小血管症の一例 補体 52; 83, 2015
  20. 南学正臣、吉田瑤子、加藤秀樹. TMA HUS と atypical HUS 日本内科学会雑誌 104, 1959-1963, 2015
  21. 木下ゆき子、香美祥二. 腎疾患と補体 血液フロンティア 25(9) 1307-1314, 2015
  22. 香美祥二. 非典型溶血性尿毒症症候群 免疫症候群(第2版)I(日本臨床社) 445-449, 2015
  23. 藤澤まどか、加藤秀樹、吉田瑤子、南学正臣. 臨床免疫・アレルギー科, in press, 2016
  24. 加藤秀樹、吉田瑤子、藤澤まどか、南学正臣. 非典型溶血性尿毒症症候群と遺伝子異常 医学のあゆみ, in press, 2016
  25. 小丸 陽平、加藤秀樹、南学正臣. 血栓性微小血管症(悪性高血圧、HUS、TTP) 腎と透析診療指針, in press, 2016
  26. 藤澤まどか、加藤秀樹、吉田瑤子、南学正臣. 非典型溶血性尿毒症症候群. 臨床透析, in press, 2016
  27. 加藤秀樹、藤澤まどか、吉田瑤子、南学正臣. 非典型溶血性尿毒症症候群の臨床. 血栓と循環, in press, 2016
  28. 加藤秀樹、藤澤まどか. 非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) の最新の話題と今後の展開, 医学のあゆみ, in press, 2016

29. 菅原有佳、加藤秀樹、南学正臣. 透析患者診療のための診断基準・重症度スコア TTP, HUS, aHUS、臨床透析, in press, 2016
2. 学会発表
1. 芦田明、山本大助、吉田瑤子、範新萍、松本雅則、宮田敏行、藤村吉博、玉井 浩. 「非典型溶血性尿毒症症候群の原因として日本人で同定された補体因子 C3 遺伝子異常の分子構造解析」、第 117 回日本小児科学会学術集会、2014 年 4 月 11-13 日、名古屋市、愛知県
  2. 吉田瑤子、範新萍、古久保哲朗、岩本顕聰、森俊雄、松本雅則、池島裕子、宮田敏行、藤村吉博. 「定量的溶血試験と遺伝子解析を用いた本邦 aHUS 患者の病態解析」、第 36 回日本血栓止血学会学術集会、2014 年 5 月 29 日-31 日、大阪市、大阪府
  3. 田井義彬、西尾健治、大野史郎、吉本清巳、赤井靖宏、吉田瑤子、松本雅則、藤村吉博、池島裕子、宮田敏行. 「インフルエンザ感染から血栓性微少血管障害をきたして診断された非典型尿毒症症候群の 1 例」、第 36 回日本血栓止血学会学術集会、2014 年 5 月 29-31 日、大阪市、大阪府
  4. 池島裕子、Xinping Fan、平井秀憲、本田繁則、吉田瑤子、藤村吉博、Johanna A. Kremer Hovinga、Bernhard Lammle、宮田敏行. 「腎障害を示した先天性血栓性血小板減少性紫斑病患者の補体制御因子の遺伝子解析」、第 36 回日本血栓止血学会学術集会、2014 年 5 月 29 日-31 日、大阪市、大阪府
  5. 松本雅則、早川正樹、石西綾美、吉田瑤子、吉井由美、田中賢治、前田琢磨、宮田茂樹、藤村吉博. 「維持血液透析患者の血小板減少に対する抗血小板第 4 因子 / ヘパリン抗体の関与」、第 36 回日本血栓止血学会学術集会、2014 年 5 月 31 日、大阪市、大阪府
  6. 吉田瑤子、内田裕美子、宮田敏行、芦田 明、服部元史、松本雅則、藤村吉博. 「本邦における非典型溶血性尿毒症症候群患者の登録状況と診断法の確立」、第 49 回日本小児腎臓病学会学術集会、2014 年 6 月 5-7 日、秋田市、秋田県
  7. 芦田明、山本大助、吉田瑤子、範新萍、松本雅則、宮田敏行、藤村吉博、玉井浩. 「日本人家系で非典型溶血性尿毒症症候群の原因と同定された C3 変異の分子構造解析」、第 57 回日本腎臓学会学術総会、2014 年 7 月 4-6 日、横浜市、神奈川県
  8. 宮田敏行、内田裕美子、吉田瑤子、池島裕子、Fan Xinping、芦田明、和田英夫、大塚泰史、中村健治、石川智朗、八田和大、服部元史、久野正貴、才田謙、西尾健治、瀧本智仁、幡谷浩史、大原敦子、川村尚久、波多江健、松本雅則、加藤秀樹、南学正臣、藤村吉博. 「日本人の非典型溶血性尿毒症症候群患者 41 人の遺伝子解析」、第 51 回補体シンポジウム、2014 年 8 月 22-23 日、神戸市、兵庫県

9. 南学正臣. 糸球体疾患の最近の進歩：FSGS と aHUS. 第 44 回 日本腎臓学会東部学術大会 教育講演、2014 年 10 月 24 日、新宿区、東京都
10. 早川正樹、藤村吉博、松本雅則. 「von Willebrand 因子による造血幹細胞移植後 TMA/VOD の病態解析」第 37 回日本造血細胞移植学会総会、2015 年 3 月 6 日、神戸市、兵庫県
11. 宮田敏行、内田裕美子、大田敏之、浦山耕太郎、吉田瑤子、藤村吉博. 「非典型溶血性尿毒症症候群患者に見られた diacylglycerol kinase e の遺伝子変異」第 37 回日本血栓止血学会学術集会 2015 年 5 月 21-23 日、甲府市、山梨県
12. 山下真理子、松本雅則、石西綾美、早川正樹、吉田瑤子、藤村吉博、緒方奈保子. 「滲出性加齢黄斑変性患者における Factor H と von Willebrand 因子による病態解析」第 37 回日本血栓止血学会学術集会、2015 年 5 月 22 日、甲府市、山梨県
13. 香美祥二. よくわかるシリーズ 8 TTP/HUS 診断と治療、第 58 回日本腎臓学会総会、2015 年 6 月 6 日、名古屋市、愛知県
14. 藤井寛、大田敏之、宮田敏行、浦山耕太郎、多田昌弘、古江健樹、今井清香、松原啓太、小野浩明、坂野堯、神野和彦、吉田瑤子、藤村吉博. エクリズマブが著効を示した DGKE 遺伝子異常による非典型溶血性尿毒症症候群の一男児例、第 50 回日本小児腎臓病学会学術集会、2015 年 6 月 18-20 日、神戸市、兵庫県
15. Yamashita M, Matsumoto M, Isonishi A, Yoshida Y, Hayakawa M, Fujimura Y, Ogata N. “ Analysis of plasma von willebrand factor and complement factor H polymorphisms in patients with age-related macular degeneration. ” XXV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis and 61st Annual SSC Meeting、2015 年 6 月 23 日、Toronto/Canada
16. 宮田敏行、加藤秀樹、内田裕美子、吉田瑤子、小亀浩市、福岡利仁、要伸也、大田敏之、浦山耕太郎、藤永周一郎、櫻谷浩志、喜瀬智郎、渡邊栄三、織田成人、永田裕子、玉井宏史、小松真太郎、前沢浩司、川村尚久、永野幸治、河野智康、松本雅則、藤村吉博、南学正臣. 「日本人の非典型溶血性尿毒症症候群患者の遺伝子解析補体系因子と DGKE の遺伝子変異」第 52 回補体シンポジウム、2015 年 8 月 21-22 日、名古屋市、愛知県
17. Miyata T, Fan X, Shirohani-Ikejima H, Eura Y, Hirai H, Honda S, Kremer Hovinga J.A, Mansouri Taleghani M, von Krogh A.S, Yoshida Y, Lämmle B, Fujimura Y. “ Mutations in complement factors in patients with Upshaw-Schulman syndrome with renal insufficiency ” 優秀ポスター発表、第 77 回日本血液学会学術集会、2015 年 10 月 16-18 日、金沢市、石川県
18. 香美祥二. 教育講演 aHUS 診療 update、第 37 回日本小児腎不全学会

- 学術集会、2015年11月26日、加賀市、石川県
19. 加藤秀樹. 非典型溶血性尿毒症症候群の診断・病態・治療、日本小児血液・がん学会学術集会、シンポジウム、2015年11月27日、甲府市、山梨県
20. 加藤秀樹. aHUSの診断 国内の現況、aHUS Forum2015、2015年9月12日、港区、東京都
21. 加藤秀樹. aHUS診療ガイドラインとregistryについて、第14回日本腎病理協会研究会、特別セミナー、2016年1月17日、新宿区、東京都
- 催した(2014年10月、2015年4月、7月)
- ・非典型溶血性尿毒症症候群診療ガイドの作成を行い、日本腎臓学会、日本小児科学会を通じてパブリックコメントの募集を開始
  - ・2016年2月に非典型溶血性尿毒症症候群診療ガイドが正式に公表
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
- 特になし

### 3. その他

- ・日本腎臓学会において、本研究班への「非典型溶血性尿毒症症候群の臨床登録のお願い」を公示した(2015年3月)
- ・日本小児科学会において、本研究班への「非典型溶血性尿毒症症候群の臨床登録のお願い」を公示した(2015年3月)
- ・日本腎臓学会、日本小児科学会において「エクリズマブ使用に関する注意喚起のお願い」の周知を行った(2014年6月)
- ・厚生労働省の新規の指定難病申請に向けて申請した。また疾患特異的な重症度分類を策定した
- ・難病情報センター 「非典型溶血性尿毒症症候群」のホームページ執筆
- ・「非典型溶血性尿毒症症候群」指定難病テキスト作成
- ・第一回、第二回、第三回 日本腎臓学会と日本小児科学会の合同で非典型溶血性尿毒症症候群診断基準改訂委員会を開