

断基準・診療ガイドラインの確立研究  
班（腎性低尿酸血症担当）

・一般社団法人 日本痛風・核酸代謝学会

(2) ガイドライン統括委員会

- 四ノ宮成祥（防衛医大）  
市田公美（東京薬科大）  
久留一郎（鳥取大）

(3) ガイドライン作成事務局

- 松尾洋孝（防衛医大）  
中山昌喜（防衛医大）

(4) ガイドライン作成グループ

- 市田公美（東京薬科大）  
松尾洋孝（防衛医大）  
箱田雅之（安田女子大）  
山口聡（北彩都病院）  
中山昌喜（防衛医大）

(5) システマティック・レビュー(SR)チ  
ーム

- 四ノ宮成祥（防衛医大）  
細山田真（帝京大）  
荻野和秀（鳥取大）  
浜田紀宏（鳥取大）  
太田原顕（山陰労災病院）

すべての委員から経済的利益相反（COI）  
について申告を受けた。

また、ガイドライン策定資金は、すべて  
本研究班が受ける厚生労働科学研究費補  
助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性  
疾患政策研究事業））から支出される。

2) 疾患トピックとスコープ、及びクリ  
ニカルクエスチョンについて

ガイドライン作成グループにより、疾  
患トピックとスコープ、及びクリニカル  
クエスチョン(CQ)が作成された。

項目↓	時期→	H26.		H27.		H28.		H29.				
		7-9.	10-12.	1-3.	4-6.	7-9.	10-12.	1-3.	4-6.	7-9.	10-12.	1-3.
GL作成目的の明確化		○										
GL作成体制の決定		○	○									
本邦における RHUCの現状を確認			○	○								
スコープ作成			○	○								
重要臨床課題から CQを設定			○	○								
エビデンス収集				○	○	○						
エビデンス評価・統合					○	○	○					
推奨作成						○	○	○				
診療GL草案作成							○	○	○			
外部評価									○	○		
診療GL最終決定・ 公開・普及											○	○

図1 RHUC ガイドライン策定計画

平成 28 年度末の完成を予定している。平成 28 年 2 月現在、ほぼ計画通り進行中であ  
る。

まず、疾患トピックでは、「A. 研究目的」でも述べた臨床的特徴および疫学的特徴、診療の全体的な流れについて情報が提示され、本邦におけるRHUCの現状が改めて確認された。そして、RHUCに対するガイドラインの策定を通して、啓発により疾患の認知度を上昇させ、患者に対する適切な治療と予防を提供する目的が確認された。

次に、ガイドラインの骨格を提示する「スコープ」において、以下の方針が決定された。

1. ガイドラインの名称は「腎性低尿酸血症診療ガイドライン」とすること。
2. RHUCを対象に、一次～二次医療機関での利用を想定すること。
3. 重要臨床課題の1つ目として、「RHUCの診断」が挙げられた。これは、低尿酸血症の1つであるRHUCの診断に有用なカットオフ値についての検討がなされていないためである。
4. 重要臨床課題の2つ目として、「RHUCの合併症の予防方針」が挙げられた。これは、RHUCの合併症である運動後急性腎不全の予防について、キサンチンオキシダーゼ阻害薬の投薬が効果的と報告されているものの、エビデンスとしては検討されていないことによる。
5. 上記2つの重要臨床課題に対応するCQとして、以下の2つが設定された。すなわち、

「CQ1：血清尿酸値が3.0 mg/dl以下の場合には低尿酸血症の鑑別診断をするべきか？」

「CQ2：RHUCの症例において、運動後

急性腎不全予防のために薬物療法としてキサンチンオキシダーゼ阻害薬は投与されるべきか？」

の2つである。

6. ガイドラインがカバーする範囲としては、RHUCを有する小児～高齢者で、特に日本人を中心に検討することが明記された。

このほか、スコープではSRの進め方や推奨作成の基本方針、およびパブリックコメントを募集する方針が決定された。

### 3) エビデンスの収集、および評価・統合について

SRに先立ち、MindsガイドラインセンターやNational Guideline Clearinghouse (NGC)など、日米英のガイドラインのデータベースを用いて先行するガイドラインについて探索したが、低尿酸血症に関する先行ガイドラインは登録されていないことが確認された。また、登録された無作為化比較試験 (randomized control trial; RCT) の有無について、Grey Literature Reportなどのデータベースを検索したが、低尿酸血症についての登録はなされていないことが確認された。

次に、SRとして、MEDLINE/PubmedやCochrane Library、医中誌などが網羅的な文献検索のために用いられた。検索は、それぞれのCQについて2名ずつ4名が独立して実施した。論文のタイトルと抄録のみで選別される1次スクリーニングから、CQ1では545件、CQ2では54件の文献が見出された。さらに、文献の本文まで精読した上で選別する2次スクリーニングの結果からは、CQ1で455件、CQ2で43件の文献が

見出され、これらが採用文献として最終的に採択された。

現在、SRチームによるSRレポートが提出されたところであり、今後この内容に基づいてガイドライン作成グループがガイドラインの草案を作成する方針である。

#### 4) 教科書的記述について

前述の3)で見出されたエビデンスについては、いずれの文献も症例報告や横断的研究、専門家の意見等のエビデンスレベルの低い文献のみであった。しかし、エビデンスレベルのみを根拠にこれらの研究を否定することは、臨床の現場に混乱を起こす可能性がある。合わせて、本ガイドラインの目的の一つに医療従事者への啓発がある。

これらの問題を解決するために、本ガイドラインには、CQに加えて、全委員が分担して教科書的記述を追加することとした。これらのすべての記述に対し、他の委員による査読がなされる予定である。また、教科書的記述の各ステートメントについて、専門家の意見としてのコンセンサスレベルを記載する方針である。

今後、平成27年度末を目標に上記による草案を作成する予定である。平成28年度にはパブリックコメントを募集し、平成28年度末を目途に完成版を公表する予定である。

#### D. 考察

腎性低尿酸血症は外国人に比し日本人に多い疾患であるが、比較的稀なことから認知度は低い。透析などの処置が必要となる重篤な運動後急性腎不全や尿路結石などの合併症を発症して初めて診断さ

れることが多く、適切に処置されていない例が多いのが実情である。このような疾患において世界に先駆けてガイドラインを策定することで、潜在的な患者の把握並びに啓発とRHUCの更なる実態の解明に繋げることが期待できる。作成組織外からもすでに策定内容についてコメントが寄せられており、学術情報誌に掲載されるなど(図2)、本ガイドラインへの期待は大きいと思われる。

作成中のガイドラインについては、これまでに報告されているエビデンスに基づいたRHUCの全体像を提示するほか、定義そのものが統一されていない疾患の診断指針を初めて提示することで、広く国内における潜在的な患者の顕在化を図ることも目的としている。そのため、外部評価やパブリックコメントなどを通してフィードバックを行い、RHUCの分子病態の理解並びにその重篤な合併症である運動後急性腎不全の対策や防止法等について、医療従事者等への普及・啓発活動に引き続き努めてゆく所存である。

報告者らは、世界で初めて腎性低尿酸血症1型及び2型の病因遺伝子の同定に成功するなどの実績を重ねており(*Nature*, 2002; *Am J Hum Genet*, 2008)、同疾患においては、症例数の蓄積やその解析技術の開発など研究基盤の整備が進展している。報告者らが中心となってガイドライン策定を含めたRHUCの研究に取り組んでいることから、全国の臨床医から腎性低尿酸血症患者の遺伝子解析をこれまで以上に依頼されるようになった。報告者らは、依頼された遺伝子解析の結果を通知するとともに、合併症対策を含

めた啓発活動も実施している。研究協力者には尿酸代謝を専門とする臨床グループや、疫学及び統計学の専門家が含まれており、理想的なトランスレーショナル研究の体制が確立している。研究事業期間中には、学術的・国際的に価値の高い関連研究成果を発表するとともに、シンポジウムや講演会での発表を通して、国内外の他の研究者との連携を図りながら更なる研究体制の充実を目指すことで、エビデンスを収集するのみならず、腎性低

尿酸血症3型などの新しいエビデンスを見出すことも同時に進めている。

## E. 結論

本研究を通して、RHUCの診療ガイドラインの策定に向けての基盤が構築された。現在、エビデンスの収集・評価が終わり、ガイドラインの草案作成が最終段階にある。平成28年度末の完成を目指して、数か月以内に外部評価の募集を開始する予定である。

希少な腎性低尿酸血症に対する診療が

## Monthly Clinical News

# 腎性低尿酸血症、初の診療GL策定へ

実態解明や合併症予防などが目的

厚生労働省の研究班と日本痛風・尿酸代謝学会が合同で、腎性低尿酸血症 (RHUC) の初の診療ガイドライン (GL) の策定に乗り出している。重篤な合併症のリスクがあるにもかかわらず認知度が低く、合併症の予防対策が十分に行われていない状況を重く見て策定するもので、2016年度末に完成させる計画だ。GLには診断指針や合併症の予防策などを盛り込む予定。GLを通じて医療従事者や患者にRHUCを広く啓発することで、潜在患者の把握や実態の解明、合併症の予防につなげる方針だ。

RHUCは、腎臓における尿酸の再吸収低下による尿酸の排泄亢進に起因する遺伝性疾患で、日本人に比較的高い血尿酸濃度が強健な尿中尿酸排泄率が上昇一などの特徴を有する。この疾患自体による症状はないが、合併症として重篤な運動後急性腎不全や尿路結石を伴うことがある。このうち特に注意が必要なのは運動後急性腎不全だ。運動後数時間してから急激に腰痛、嘔気、嘔吐を来す疾患で、通常、1〜4週間で腎機能の改善がみられるが、再発が多く認められ、一時的に透析導入が必要になるケースもある。

RHUCの発症原因としては尿酸再吸収トランスポーターの機能低下遺伝子変異が知られており、URAT1/SLC22A12の変異による「1型」、GLUT9/SLC2A9の変異による「2型」がある。1型と2型では合併症のパターンが異なるとの報告もあるという。いずれにも該当しないものもあるが、その原因遺伝子は特定されていない。

診療ではRHUCを早期発見し、合併症を予防することが最も重要となる。しかし現状では、医療従事者や患者に疾患概念が認識されておらず、診療GLや診断基準・指針も存在しない。そのため合併症が発症してからRHUCだと気付いたり、RHUC

だと気付かず合併症を繰り返しているケースもある。そこで診療GLの策定に乗り出すことになった。

完成・公開は16年度末

GL策定を手助けするのは、厚生労働省研究班「腎・泌尿器系の希少・難治性疾患群に関する診断基準・診療GLの確立」のRHUC担当グループのメンバーと、日本痛風・尿酸代謝学会から委嘱された学会員計11人で構成されるGL作成委員会。委員長は防衛医科大学校分子細胞医学講座の西ノ宮成祥教授で、事務局長は同講座の松尾洋孝氏と中山昌彦氏が務めている。策定期間は14〜16年度の3年間で、国内外の文献などのエビデンスを基に「Minds」に準拠したGLの策定を目指す。これまでに目的の明確化、作成体制の決定、RHUCの現状確認、スコープ作成、クリエーター会議などの作業が終了。エビデンスの収集・評価、統合、推奨作成、草案作成、外部評価などの作業を今後予定、16年度末に完成させ公開する計画だ。

GLでは診断指針や合併症の予防策などを明記し、それらの推奨度や

エビデンスレベル、コンセンサスレベルも示す予定。診療アルゴリズムも盛り込む方針だ。

診断指針では、▽血清尿酸値▽尿中尿酸排泄率▽合併症▽上記遺伝子の変異一などを項目とする考え。具体的な内容は今後詰めるが、血清尿酸値についての目安などを具体的に定めていくことを予定している。

### XO阻害剤も予防策の検討候補

合併症の予防策については、例えば運動後急性腎不全では、運動前の十分な水分補給、RHUCと診断されたらNSAIDなどの抗炎症薬の使用を後方避けるなどといった注意事項を盛り込む予定だ。

また、尿酸生成抑制薬であるキシロキシタンオキシゲナーゼ (XO) 阻害剤も予防策の「検討候補」の一つに位置付けている。運動後急性腎不全の予防に有効とする報告があるためだが、その効果は明確ではないため、エビデンスを広く収集・評価した上で、GL上での取り扱いを判断する。

診療アルゴリズムの現時点での「たたき台」は図の通り。診療の主な流れは、①低尿酸血症患者をRHUCとその他

の低尿酸血症に区別②RHUC患者の合併症の有無を確認③合併症がない場合は予防対策(生活指導・経過観察)を行い、ある場合は治療(対症療法)を行う一となっている。これをベースに今後策定する診断指針や合併症予防策を当てはめてアルゴリズムを完成させるとみられる。

合併症の予防策については現時点ではXO阻害剤の取り扱いが決まっていなため、たたき台では生活指導・経過観察のみとしている。合併症の対症療法については、通常の腎不全や尿路結石の治療指針に準じた内容になる見通しだ。

中山氏は、「現状ではRHUCに対する医療従事者や患者の認知度は低く、原因が分からないまま合併症を繰り返し発症しているケースもある。GLを通じて認知度を高め、潜在患者の把握や実態の解明ができるようにするとともに、合併症を未然に防ぐようにしたい」と話している。

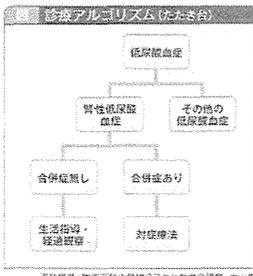


図2 腎性低尿酸血症診療ガイドラインの策定開始を伝える紙面 (2015/4/25 Japan Medicine 5月号8面掲載)

イドラインの策定は、医療従事者及び患者への的確な啓発につながり、ひいては重篤な合併症に対する効果的な予防対策の実施が期待できる。これはまた、本疾患の病態の理解と、それを通じた生理学的な血清尿酸値調節の分子機構の解明につながる。そして、RHUCだけでなく、生活習慣病である高尿酸血症や痛風における新規治療法や予防法の開発に資することも期待できる。

## F. 研究発表

### 【原著論文】

1. T. Chiba, H. Matsuo, S. Nagamori, A. Nakayama, Y. Kawamura, S. Shimizu, M. Sakiyama, M. Hosoyamada, S. Kawai, R. Okada, N. Hamajima, Y. Kanai, N. Shinomiya, Identification of a hypouricemia patient with SLC2A9 R380W, a pathogenic mutation for renal hypouricemia type 2. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 33, 261-265 (2014).
2. Y. Takada, H. Matsuo, A. Nakayama, M. Sakiyama, A. Hishida, R. Okada, Y. Sakurai, T. Shimizu, K. Ichida, N. Shinomiya, Common variant of PDZK1, adaptor protein gene of urate transporters, is not associated with gout. *J. Rheumatol.* 41, 2330-2331 (2014).
3. T. Takada, K. Ichida, H. Matsuo, A. Nakayama, K. Murakami, Y. Yamanashi, H. Kasuga, N. Shinomiya, H. Suzuki, ABCG2 dysfunction increases serum uric acid by decreased intestinal urate excretion. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 33, 275-281 (2014).
4. M. Sakiyama, H. Matsuo, S. Shimizu, H. Nakashima, A. Nakayama, T. Chiba, M. Naito, T. Takada, H. Suzuki, N. Hamajima, K. Ichida, T. Shimizu, N. Shinomiya, A common variant of organic anion transporter 4 (OAT4/ SLC22A11) gene is associated with renal underexcretion type gout. *Drug Metab. Pharmacokinet.* 29, 208-210 (2014).
5. M. Sakiyama, H. Matsuo, T. Chiba, A. Nakayama, T. Nakamura, S. Shimizu, E. Morita, N. Fukuda, H. Nakashima, Y. Sakurai, K. Ichida, T. Shimizu, N. Shinomiya, Common variants of cGKII/PRKG2 are not associated with gout susceptibility. *J. Rheumatol.* 41, 1395-1397 (2014).
6. A. Nakayama, H. Matsuo, T. Shimizu, Y. Takada, T. Nakamura, S. Shimizu, T. Chiba, M. Sakiyama, M. Naito, E. Morita, K. Ichida, N. Shinomiya, Common variants of a urate-associated gene LRP2 are not associated with gout susceptibility. *Rheumatol. Int.* 34, 473-476 (2014).
7. A. Nakayama, H. Matsuo, H. Nakaoka, T. Nakamura, H. Nakashima, Y.

- Takada, Y. Oikawa, T. Takada, M. Sakiyama, S. Shimizu, Y. Kawamura, T. Chiba, J. Abe, K. Wakai, S. Kawai, R. Okada, T. Tamura, Y. Shichijo, A. Akashi, H. Suzuki, T. Hosoya, Y. Sakurai, K. Ichida, N. Shinomiya, Common dysfunctional variants of ABCG2 have stronger impact on hyperuricemia progression than typical environmental risk factors. *Sci. Rep.* 4, 5227 (2014).
8. H. Matsuo, T. Takada, A. Nakayama, T. Shimizu, M. Sakiyama, S. Shimizu, T. Chiba, H. Nakashima, T. Nakamura, Y. Takada, Y. Sakurai, T. Hosoya, N. Shinomiya, K. Ichida, ABCG2 dysfunction increases the risk of renal overload hyperuricemia. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 33, 266-274 (2014).
9. 高田雄三, 松村耕治, 松尾洋孝, 中山昌喜, 清水聖子, 崎山真幸, 千葉俊周, 四ノ宮成祥, 中島宏, 櫻井裕, 清水徹, 宮平靖, 痛風・高尿酸血症のリスク評価のための迅速遺伝子検査. *DNA 多型* 22, 151-154 (2014).
10. M. Sakiyama, H. Matsuo, Y. Takada, T. Nakamura, A. Nakayama, T. Takada, S. I. Kitajiri, K. Wakai, H. Suzuki, N. Shinomiya, Ethnic differences in ATP-binding cassette transporter, sub-family G, member 2 (ABCG2/BCRP): genotype combinations and estimated functions. *Drug Metab. Pharmacokinet.* 29, 490-2 (2014).
11. T. Chiba, H. Matsuo, Y. Kawamura, S. Nagamori, T. Nishiyama, L. Wei, A. Nakayama, T. Nakamura, M. Sakiyama, T. Takada, Y. Taketani, S. Suma, M. Naito, T. Oda, H. Kumagai, Y. Moriyama, K. Ichida, T. Shimizu, Y. Kanai, N. Shinomiya, NPT1/SLC17A1 is a renal urate exporter in humans and its common gain-of-function variant decreases the risk of renal underexcretion gout. *Arthritis Rheumatol.* 67, 281-287 (2015).
12. T. Chiba, H. Matsuo, M. Sakiyama, A. Nakayama, S. Shimizu, K. Wakai, S. Suma, H. Nakashima, Y. Sakurai, T. Shimizu, K. Ichida, N. Shinomiya, Common variant of ALPK1 is not associated with gout: a replication study. *Hum. Cell* 28, 1-4 (2015).
13. H. Matsuo, H. Tomiyama, W. Satake, T. Chiba, H. Onoue, Y. Kawamura, A. Nakayama, S. Shimizu, M. Sakiyama, M. Funayama, K. Nishioka, T. Shimizu, K. Kaida, K. Kamakura, T. Toda, N. Hattori, N. Shinomiya, ABCG2 variant has opposing effects on onset ages of Parkinson's disease and gout. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2, 302-6 (2015).
14. H. Matsuo, K. Yamamoto, H. Nakaoka, A. Nakayama, M. Sakiyama, T. Chiba, A. Takahashi, T. Nakamura, H.

- Nakashima, Y. Takada, I. Danjoh, S. Shimizu, J. Abe, Y. Kawamura, S. Terashige, H. Ogata, S. Tatsukawa, G. Yin, R. Okada, E. Morita, M. Naito, A. Tokumasu, H. Onoue, K. Iwaya, T. Ito, T. Takada, K. Inoue, Y. Kato, Y. Nakamura, Y. Sakurai, H. Suzuki, Y. Kanai, T. Hosoya, N. Hamajima, I. Inoue, M. Kubo, K. Ichida, H. Ooyama, T. Shimizu, N. Shinomiya, Genome-wide association study of clinically defined gout identifies multiple risk loci and its association with clinical subtypes. *Ann. Rheum. Dis.* (pub ahead of print).
15. M. Sakiyama, H. Matsuo, S. Nagamori, W. Ling, Y. Kawamura, A. Nakayama, T. Higashino, T. Chiba, K. Ichida, Y. Kanai, N. Shinomiya, Expression of a human NPT1/SLC17A1 missense variant which increases urate export. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* (in press).
16. M. Sakiyama, H. Matsuo, S. Shimizu, H. Nakashima, T. Nakamura, A. Nakayama, T. Higashino, M. Naito, S. Suma, A. Hishida, T. Satoh, Y. Sakurai, T. Takada, K. Ichida, H. Ooyama, T. Shimizu, N. Shinomiya, The effects of URAT1/SLC22A12 nonfunctional variants, R90H and W258X, on serum uric acid levels and gout/hyperuricemia progression. *Sci. Rep.* 6, 20148 (2016).
- 【学会発表】**
17. H. Matsuo, K. Ichida, T. Takada, A. Nakayama, H. Nakashima, T. Nakamura, Y. Kawamura, Y. Takada, S. Shimizu, M. Sakiyama, T. Chiba, N. Hamajima, Y. Sakurai, T. Shimizu, N. Shinomiya: Common variants in ABCG2 as a major cause of early-onset gout. Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress. Cebu, Philippines, 2014. 4. 1-5.
18. A. Nakayama, H. Matsuo, K. Ichida, T. Takada, H. Nakashima, T. Nakamura, Y. Takada, S. Shimizu, M. Sakiyama, N. Hamajima, Y. Sakurai, T. Shimizu, N. Shinomiya, A major risk of early-onset gout: ABCG2 dysfunction in a Japanese male population. 20th IEA World Congress of Epidemiology 2014. Anchorage, USA, 2014. 8. 17-21.
19. H. Matsuo, A. Nakayama, M. Sakiyama, T. Chiba, S. Shimizu, H. Nakashima, H. Nakaoka, K. Wakai, T. Ito, K. Yamamoto, Y. Sakurai, K. Ichida, T. Shimizu, N. Shinomiya, ABCG2 dysfunction causes renal underexcretion hyperuricemia as well as renal overload hyperuricemia. The American Society of Human

- Genetics 63rd Annual Meeting,  
San Diego, USA, 2014.10.18-22.
20. A. Nakayama, H. Matsuo, K. Yamamoto, H. Nakaoka, M. Sakiyama, T. Chiba, T. Nakamura, S. Shimizu, Y. Takada, Y. Kawamura, H. Ogata, N. Hamajima, I. Inoue, M. Kubo, K. Ichida, T. Shimizu, N. Shinomiya, Genome-wide association study of clinically-defined gout. International Symposium on Genome Science 2015 “Expanding Frontiers of Genome Science II”, Tokyo, 2015.1.20-21.
21. H. Matsuo, A. Nakayama, M. Sakiyama, T. Chiba, S. Shimizu, H. Nakashima, T. Nakamura, Y. Takada, T. Takada, H. Nakaoka, K. Wakai, S. Kawai, Y. Guang, H. Nakagawa, T. Ito, K. Yamamoto, Y. Sakurai, K. Ichida, T. Shimizu, N. Shinomiya, ABCG2 dysfunction causes not only renal urate overload hyperuricemia but also renal urate underexcretion hyperuricemia. 25th JEA Congress of Epidemiology 2014. Nagoya, 2015.1.22-23.
22. A. Nakayama, H. Matsuo, H. Nakaoka, T. Nakamura, H. Nakashima, Y. Takada, Y. Oikawa, T. Takada, M. Sakiyama, S. Shimizu, T. Chiba, K. Wakai, S. Kawai, R. Okada, T. Tamura, Y. Shichijo, A. Akashi, Y. Sakurai, K. Ichida, N. Shinomiya, Genetic effect by dysfunctional variants of ABCG2 is stronger than environmental effects for hyperuricemia. 25th JEA Congress of Epidemiology 2014. Nagoya, 2015.1.22-23.
23. H. Matsuo, K. Yamamoto, H. Nakaoka, A. Nakayama, M. Sakiyama, T. Hosoya, N. Hamajima, M. Kubo, K. Ichida, H. Ooyama, T. Shimizu, N. Shinomiya, GWAS of clinically-ascertained gout identifies multiple risk loci associated with metabolic pathways. The 16th International Symposium of the Purine and Pyrimidine Society. New York, USA, 2015.6.6-9.
24. M. Sakiyama, H. Matsuo, S. Nagamori, W. Ling, T. Takada, K. Ichida, Y. Kanai, N. Shinomiya, NPT1 is a renal urate efflux transporter in humans and its common gain-of-function variant (I269T) decreases the risk of renal underexcretion gout. The 16th International Symposium of the Purine and Pyrimidine Society. New York, USA, 2015.6.6-9.
25. 中山昌喜、松尾洋孝、崎山真幸、千葉俊周、清水聖子、中島宏、高田雄三、高田龍平、若井建志、川合紗世、銀光、

- 中川弘子、櫻井裕、鈴木洋史、市田公美、清水徹、四ノ宮成祥：尿酸排泄輸送体 ABCG2 の機能低下は腎排泄低下型と腎負荷型高尿酸血症の両方を引き起こす。第 9 回トランスポーター研究会年会，名古屋，2014. 6. 14-15.
26. 小縣開、松尾洋孝、市田公美、高田龍平、中山昌喜、崎山真幸、中島宏、高田雄三、清水聖子、棚橋勇輝、浜島信之、櫻井裕、清水徹、四ノ宮成祥：尿酸トランスポーター遺伝子 ABCG2 の機能低下型変異は若年性痛風の主要な病因である。埼玉，第 9 回 医実隊・防衛医大交流研究会，2014. 7. 11.
27. 立川誠四郎、松尾洋孝、中山昌喜、崎山真幸、千葉俊周、河村優輔、中村好宏、七条由佳、赤司藍理、若井建志、伊藤利光、市田公美、清水徹、四ノ宮成祥：尿酸排泄低下型と腎負荷型高尿酸血症はともに尿酸排泄トランスポーター ABCG2 機能低下により引き起こされる。埼玉，第 9 回 医実隊・防衛医大交流研究会，2014. 7. 11.
28. 崎山真幸、松尾洋孝、山本健、中岡博史、中山昌喜、高橋篤、中村好宏、浜島信之、久保充明、井ノ上逸朗、市田公美、大山博司、清水徹、四ノ宮成祥：痛風のゲノムワイド関連解析（第 4 報）。「ゲノム支援」拡大班会議，神戸，2014. 08. 20-21.
29. 中山昌喜、松尾洋孝、中岡博史、中村好宏、高田雄三、及川雄二、高田龍平、崎山真幸、清水聖子、千葉俊周、若井建志、市田公美、四ノ宮成祥：高尿酸血症の発症には生活習慣より遺伝子が強く影響する：リスク評価のための遺伝子マーカー ABCG2. 第 87 回日本生化学会大会，京都，2014. 10. 15-18.
30. 松尾洋孝、中山昌喜、崎山真幸、千葉俊周、清水聖子、中島宏、中村好宏、高田雄三、中岡博史、若井建志、伊藤利光、山本健、市田公美、清水徹、四ノ宮成祥：尿酸排泄輸送体 ABCG2 遺伝子の機能低下型変異は腎排泄低下型と腎負荷型高尿酸血症の両方の原因となる。第 59 回日本人類遺伝学会，東京，2014. 11. 20-22.
31. 中山昌喜、松尾洋孝、中岡博史、中村好宏、中島宏、高田雄三、及川雄二、高田龍平、崎山真幸、清水聖子、千葉俊周、若井建志、櫻井裕、市田公美、四ノ宮成祥：高尿酸血症の発症において ABCG2 遺伝子変異による影響は生活習慣より強い。第 59 回日本人類遺伝学会，東京，2014. 11. 20-22.
32. 千葉俊周、松尾洋孝、河村優輔、中山昌喜、崎山真幸、高田龍平、市田公美、清水徹、四ノ宮成祥：腎尿酸排泄輸送体遺伝子 NPT1/SLC17A1 の機能獲得型変異は痛風発症に保護的に働く。第 48 回日本痛風・核酸代謝学会総会，東京，2015. 2. 19-20.
33. 中山昌喜、松尾洋孝、久留一郎、市田公美、細谷龍男、四ノ宮成祥：腎性低尿酸血症ガイドライン策定について（第 1 報）。第 48 回日本痛風・核酸代謝学会総会，東京，2015. 2. 19-20.

## G. 知的所有権の取得状況

### 1. 特許取得

特許（出願中）：発明の名称：尿酸トランスポーター，並びに，尿酸輸送関連疾患素因及び炎症関連疾患素因の評価方法及び評価キット，検査体及び薬． 特許出願中，  
発明者：松尾洋孝，高田龍平，鈴木洋史，池淵祐樹，伊藤晃成，市田公美，中村好宏，  
四ノ宮成祥．

### 2. 実用新案登録

該当無し

平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

「腎・泌尿器系の希少難治性疾患群に関する診断基準・診療ガイドラインの確立」

（H26・難治等（難）一般-036）

分担研究報告書

ガイドライン作成における臨床遺伝専門医の役割

—先天性腎疾患の診断確定における遺伝子解析の有用性について—

研究分担者 神戸大学大学院医学研究科地域社会医学・健康科学講座疫学分野

准教授 森貞直哉

#### 研究要旨

近年の遺伝子解析技術の進歩により、さまざまな疾患の原因遺伝子が同定できるようになった。本研究では臨床所見のみでは診断確定が困難な先天性腎疾患、特に先天性腎尿路奇形症候群（CAKUT）および原因不明の小児期発症腎機能障害をもつ患者の遺伝子解析を行い、その診断確定と遺伝カウンセリングにおける有用性について検討した。文書による同意を取得し、患者末梢血からゲノム DNA を採取した。42 家系 64 例の解析を行い、そのうち 16 家系（38.1%）で遺伝子変異を同定した。原因遺伝子は PAX2 と EYA1 が 3 家系ずつ、WDR19 が 2 家系、その他 OFD1、TSC2、MKKS、PKD1、WDR35、TMEM67、NPHP3、IFN2 がそれぞれ 1 家系ずつであった。このうち遺伝子解析前から原因遺伝子が推定できていたのは 6 家系で、そのほかはいずれも次世代シーケンサー（NGS）による原因遺伝子同定により診断が確定できた。NGS による診断は先天性腎疾患の臨床現場においても極めて有用であるが、予想外の遺伝子を同定することにもなるため、臨床遺伝専門医および遺伝カウンセラーによる遺伝カウンセリングが必須であると考えられる。

#### A. 研究目的

次世代シーケンサー（next generation sequencing、NGS）をはじめとする近年の遺伝子解析技術の進歩により、これまで原因不明であった多くの先天性疾患で、その原因遺伝子が同定されるようになった。症

例によっては臨床症状および臨床検査のみでは診断の確定が困難なものがあり、その場合には NGS を含む遺伝子解析が極めて有用なツールとなる。この中には、アルポート症候群、ネフロン癆関連シリオパチー（nephronophthisis related ciliopathy,

NPHP-RC)、先天性腎尿路奇形 (congenital anomalies of the kidney and urinary tract, CAKUT) などの多くの先天性腎・泌尿器疾患が含まれている。

一方で NGS の施行には臨床遺伝学の知識が不可欠である。本研究班が対象とする疾患群への遺伝子解析は生殖細胞系列を対象としたものであるため、解析施行前後の遺伝カウンセリングが必須である。特に遺伝子の不変性 (将来にわたって遺伝子情報は変化しない、遺伝子そのものは治療できないこと)、予測性 (将来の病気の経過を予測できてしまうこと)、共有性 (血縁者間で遺伝学的情報を共有すること) にポイントにおいてカウンセリングを行う必要がある。この場合、主に臨床遺伝専門医と臨床遺伝カウンセラーがカウンセリングを行うことが一般的である。

本研究では、主に臨床症状から原因遺伝子の推定が困難な CAKUT とその他の原因不明の小児期発症腎機能障害患者を対象として原因遺伝子解析を施行し、その結果から遺伝カウンセリングにおいてどのような注意点があげられるかを考察した。

## B. 研究方法

CAKUT、および原因不明の小児期発症腎機能障害患者を対象に、日本全国の医療機関からの依頼を受け、腎外症状の有無を問わずに遺伝子解析を施行した。患者の末梢血を採取し、そのリンパ球からゲノムを抽

出して解析を行った。遺伝子解析法は、直接シーケンス法、Multiplex

Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) 法、array Comparative Genomic Hybridization (CGH) 法および NGS を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は、神戸大学遺伝子解析研究倫理審査委員会において研究課題名「先天性腎尿路奇形(CAKUT)の疾患遺伝子及び疾患感受性遺伝子同定研究」、および同大学医学倫理審査委員会において研究課題名「腎疾患における原因遺伝子の検索」として承認を受けた。本研究計画書は日本医学会の「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」を順守して作成した。

採取した検体は連結可能な状態で匿名化され、抽出したゲノムは鍵のついた部屋で保管された。研究対象者にはそれぞれの担当者から上記研究の研究計画書ならびに説明文書を提示し、文書で同意を得たもののみを検体採取した。解析結果は希望があれば開示し、開示しない選択肢があることもお伝えした。希望者には解析終了後に神戸大学において遺伝カウンセリングを受けられることを事前に明記した。

## C. 研究結果

本研究期間中である 2015 年 1 月から 12 月までに集積した患者検体は 42 家系 64 例で、腎疾患の種類としては、嚢胞腎 (多嚢

胞性異形成腎含む) 17 家系、原因不明の腎不全 10 家系、腎低形成 6 家系、膀胱尿管逆流 4 家系、巣状糸球体硬化症 (focal segmental glomerulosclerosis, FSGS) 2 家系、片側腎無発生と水腎水尿管症が 1 家系であった。変異が同定できたのは 16 家系 (38.1%) で、PAX2 と EYA1 が 3 家系ずつ、WDR19 が 2 家系、その他 OFD1、TSC2、MKKS、PKD1、WDR35、TMEM67、NPHP3、IFN2 がそれぞれ 1 家系ずつであった。このうち鰓耳腎 (branchio-oto-renal, BOR) 症候群 (EYA1) の 3 家系、腎コロボーマ症候群 (PAX2) 2 家系および結節性硬化症 (TSC2) 1 家系は解析前に臨床的に原因遺伝子が推測できたが、そのほかは推測困難であった。

#### D. 考察

今回の解析では変異が同定できた 16 例のうち 9 症例は事前に臨床診断が困難で、NGS により原因が解明できた。その中には臨床的に Bartter 症候群の診断であったが、NGS による解析の結果 PAX2 による腎低形成であった症例があった。また別の 1 家系は当初 FSGS もしくは常染色体優性間質性腎炎 (autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease, ADTKD) が疑われたが、最終的に、遺伝学的に IFN2 による常染色体優性 FSGS であることが診断できた。そのほかはいずれも NPHP-RC の原因遺伝子であった。OFD1 症例は男児

例で、OFD1 変異を持ちながら生存している男児例は極めてまれである。WDR19 の 2 症例には血縁関係はなく、またそれぞれの両親も非血縁者で、いずれも複合ヘテロ変異によるものであった。WDR19 症例のうち 1 例は本変異の同定後骨評価を行い、骨病変から最終的に short-rib thoracic dysplasia-5 with or without polydactyly (SRTD5) と診断できた。NPHP3 症例は臨床的には Alagille 症候群と診断されていたが、同症候群の原因遺伝子 JAG1 および NOTCH2 には変異は認められず、最終的に NPHP3 複合ヘテロ変異による renal-hepatic-pancreatic dysplasia-1 (RHPD1) と診断された。これら疾患は NGS なしでの原因同定は実質不可能と考えられた。

一方で 26 家系は変異が同定できなかった。この中には ADTKD 症例が 4 家系含まれ、そのうち 3 家系は明らかな優性遺伝を示していた。ADTKD の原因遺伝子はこれまでに MUC1, UMOD, REN, HNF1B の 4 種類が報告されている。MUC1 を除く 3 つの遺伝子は NGS による解析が可能であるが、MUC1 は VNTR (variable numbers of tandem repeats) を含む領域での 1 塩基の挿入によるフレームシフト変異によって発症するとされており、現在の直接シーケンス法および NGS では解析が困難である。今後の技術改良が望まれる。

臨床的な腎疾患の診断に腎生検は極めて

有用な方法であるが、全身状態が安定しない場合や腎機能障害が極めて進行している場合などでは腎生検の実施は困難である。これら症例はこれまで「腎低形成」もしくは「原因不明の腎不全」と診断されていたと考えられる。現在小児の末期腎不全の最大の原因疾患は腎低形成、異形成であるとされているが (NAPRTCS 2014 <https://web.emmes.com/study/ped/>)、今回の検討では NPHP-RC 症例が多数含まれていたため、今後の研究次第で原因疾患の分布が変わる可能性がある。

遺伝学的に正確な診断を行うことは次子もしくは次世代の再発率の推定に大きく影響する。PAX2、EYA1 などの CAKUT は常染色体優性遺伝疾患 (autosomal dominant, AD) であるが、本年の解析で同定された WDR19、NPHP3 などは常染色体劣性遺伝 (autosomal recessive, AR) で、OFD1 は X 染色体関連遺伝 (X-linked, XL) である。AD では両親のいずれかが患者である場合次子再発率が 50%になるが、両親ともに患者でなければいわゆる de novo で、性腺モザイクの可能性があるので次子再発率は経験的に 1-2%とされる。AR では次子再発率は 25%である。NGS により思わぬ変異が見つかった症例、特に NPHP-RC では両親それぞれが保因者である場合が多くなる。このような場合の両親の心理的サポートも重要である。NPHP-RC は腎外症状が多く、確定診断は患者の治療管理にとって有用で

あるが、腎症状は将来の腎代替療法が必須となるため、本人の心理的なフォローも重要である。XL の場合は母親が保因者となっている可能性もある。このような情報は可能な限り遺伝子解析を施行する前に遺伝カウンセリングにおいて伝えておく必要がある。

筆者は CAKUT のガイドライン作成において遺伝学的検査を担当しており、現在策定作業が進行中である。

## E. 結論

遺伝子解析によりさまざまな CAKUT、NPHP-RC などの原因を同定することができた。次世代シーケンサーによる解析は今後の遺伝学的診療において必要不可欠であり、担当医と臨床遺伝専門医で総合に協力しながら診療体制を構築する必要がある。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 論文発表、著書

1) Fu XJ, Nozu K, Eguchi A, Nozu Y, Morisada N, Shono A, Taniguchi-Ikeda M, Shima Y, Nakanishi K, Vorechovsky I, Iijima K. X-linked Alport syndrome associated with a synonymous p.Gly292Gly mutation alters the splicing donor site of the type IV collagen alpha chain 5 gene. Clin Exp Nephrol. 2015 Nov

18. [Epub ahead of print]
- 2) Nakagawa T, Taniguchi-Ikeda M, Murakami Y, Nakamura S, Motooka D, Emoto T, Satake W, Nishiyama M, Toyoshima D, Morisada N, Takada S, Tairaku S, Okamoto N, Morioka I, Kurahashi H, Toda T, Kinoshita T, Iijima K. A novel PIGN mutation and prenatal diagnosis of inherited glycosylphosphatidylinositol deficiency. *Am J Med Genet A*. 2016;170(1):183-8
- 3) Kuma A, Tamura M, Ishimatsu N, Miyamoto T, Serino R, Ishimori S, Morisada N, Iijima K, Yamada S, Takeuchi M, Abe H, Otsuji Y. A novel UMOD gene mutation associated with uromodulin-associated kidney disease in a young woman with moderate kidney dysfunction. *Intern Med*. 2015;54(6):631-5.
- 4) Kamiyoshi N, Nozu K, Urahama Y, Matsunoshita N, Yamamura T, Minamikawa S, Ninchoji T, Morisada N, Nakanishi K, Kaito H, Iijima K. Pathogenesis of hypokalemia in autosomal dominant hypocalcemia type 1. *Clin Exp Nephrol*. 2015 Sep 1. [Epub ahead of print]
- 5) Fu XJ, Nozu K, Kaito H, Ninchoji T, Morisada N, Nakanishi K, Yoshikawa N, Ohtsubo H, Matsunoshita N, Kamiyoshi N, Matsumura C, Takagi N, Maekawa K, Taniguchi-Ikeda M, Iijima K. Somatic mosaicism and variant frequency detected by next-generation sequencing in X-linked Alport syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2015 May 27. [Epub ahead of print]
- 6) Matsunoshita N, Nozu K, Shono A, Nozu Y, Fu XJ, Morisada N, Kamiyoshi N, Ohtsubo H, Ninchoji T, Minamikawa S, Yamamura T, Nakanishi K, Yoshikawa N, Shima Y, Kaito H, Iijima K. Differential diagnosis of Bartter syndrome, Gitelman syndrome, and pseudo-Bartter/Gitelman syndrome based on clinical characteristics. *Genet Med*. 2015 Apr 16. [Epub ahead of print]
- 7) Kato T, Morisada N, Nagase H, Nishiyama M, Toyoshima D, Nakagawa T, Maruyama A, Fu XJ, Nozu K, Wada H, Takada S, Iijima K. Somatic mosaicism of a CDKL5 mutation identified by next-generation sequencing. *Brain Dev*. 2015;37(9):911-5.
- 8) 森貞直哉, 野津寛大, 亀井宏一, 伊藤秀一, 田中亮二郎, 飯島一誠: ヒト CAKUT の原因遺伝子解析. 発達腎研究会誌 23 (1): 19-22, 2015.
- 9) 森貞直哉, 飯島一誠: 先天性腎尿路奇形 (CAKUT). 小児疾患診療のための病態生理 2 小児内科 47 増刊号: 559-63, 2015.

#### H. 学会発表

- 1) 堀朋子、上野茉央、前川明洋、中沢将之、岩崎啓介、早田宏、森貞直哉、飯島一誠、澄川耕二、西野友哉：腎外症状のないNPHP1遺伝子欠失若年性ネフロン癆の2例。第45回日本腎臓学会西部学術大会、金沢、2015年10月
- 2) 神田祥一郎、森貞直哉、秋岡祐子、滝澤慶一、富井祐治、金子直人、藪内智朗、濱浩隆、中野栄治、多田憲正、石塚喜世伸、近本裕子、飯島一誠、服部元史：HNF1B変異が同定されたNODAT(New-Onset Diabetes After Transplantation)の1例。第45回日本腎臓学会頭部学術大会、東京、2015年10月
- 3) 竹村浩至、早見典子、乳原善文、今福礼、川田真宏、住田圭一、上野智敏、三瀬広記、平松里佳子、長谷川詠子、諏訪部達也、星野純一、澤直樹、森貞直哉、飯島一誠、高市憲明：巨大腎腫大を認めた口顔指症候群1型(OFD1)の一例。第45回日本腎臓学会頭部学術大会、東京、2015年10月
- 4) 山本雅紀、藤田直也、深山雄大、大前隆志、森貞直哉、飯島一誠：PAX2異常を認めた腎コロボーマ症候群の2例。第50回日本小児腎臓病学会学術集会。神戸、2015年6月
- 5) 森貞直哉、野津寛大、松永達雄、飯島一誠：Branchio-oto-renal(BOR)症候群の原因遺伝子と腎症状に関する検討、第50回日本

- 小児腎臓病学会学術集会。神戸、2015年6月
- 6) 神田祥一郎、森貞直哉、秋岡祐子、金子直人、苗代有鈴、藪内智朗、多田憲正、宮井貴之、菅原典子、石塚喜世伸、近本裕子、飯島一誠、服部元史：肝酵素上昇を契機にHNF1b変異が同定されたCAKUT(Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract)の1例。第50回日本小児腎臓病学会学術集会。神戸、2015年6月
- 7) 神田祥一郎、森貞直哉、秋岡祐子、金子直人、苗代有鈴、藪内智朗、多田憲正、宮井貴之、菅原典子、石塚喜世伸、近本裕子、飯島一誠、服部元史：肝酵素上昇を契機にADTKD(Autosomal Dominant Tubulointerstitial Kidney Disease)-HNF1Bと診断した1例。第24回日本小児泌尿器科学会総会・学術集会。東京、2015年7月
- 8) 森貞直哉、野津寛大、松永達雄、飯島一誠：Branchio-oto-renal(BOR)症候群の原因遺伝子と腎症状に関する検討。第58回日本腎臓学会学術総会、名古屋、2015年6月
- 9) 森貞直哉、庄野朱美、野津寛大、叶明娟、神田祥一郎、井藤奈央子、亀井宏一、伊藤秀一、山本勝輔、里村憲一、田中亮二郎、西尾久英、飯島一誠：Target gene sequencing panelを用いた先天性腎尿路奇形症候群(CAKUT)の網羅的遺伝子解析。第60回日本人類遺伝学会、東京、2015年10月

10) Shono A, Morisada N, Nozu K, Iijima K. Comprehensive Approach to Understand Human Renal Development Based on the Identification of Responsible Genes for CAKUT. American Society of Nephrology Kidney Week 2015. San Diego, 2015 Nov.

11) Kanda S, Morisada N, Tomii Y, Takizawa K, Kaneko N, Yabuuchi T, Hama H, Nakano E, Tada N, Ishizuka K, Akioka Y, Chikamoto H, Iijima K, Hattori M. Genital Organ Anomalies in Female Pediatric Patients with End-Stage Renal Disease. American Society of Nephrology Kidney Week 2015. San Diego, 2015 Nov.

12) Yabuuchi T, Kanda S, Morisada N, Takizawa K, Tomii Y, Kaneko N, Hama H, Nakano E, Tada N, Ishizuka K,

Chikamoto H, Akioka Y, Iijima K, Hattori M. A Family Case of Hypoparathyroidism, Deafness, and Renal Dysplasia Syndrome with a Novel Mutation of GATA3. American Society of Nephrology Kidney Week 2015. San Diego, 2015 Nov.

13) Kaneko N, Morisada N, Takizawa K, Yabuuchi T, Hama H, Tada N, Nakano E, Kanda S, Ishizuka K, Chikamoto H, Akioka Y, Iijima K, Hattori M. New-Onset Diabetes After Transplantation in a Pediatric Patient with Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract: The Role of Hepatocyte Nuclear Factor 1B. American Society of Nephrology Kidney Week 2015. San Diego, 2015 Nov.

I. 知的財産権の出願・登録状況 該当なし

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

IV. 研究成果の刊行物

## 研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル	発表誌	出版年等
Ishikura K, Uemura O, <u>Hamasaki Y</u> , Nakai H, <u>Ito S</u> , Harada R, Hattori M, Ohashi Y, Tanaka R, <u>Nakanishi K</u> , Kaneko T, <u>Iijima K</u> , Honda M; Pediatric CKD Study Group in Japan in conjunction with the Committee of Measures for Pediatric CKD of the Japanese Society for Pediatric Nephrology.	Insignificant impact of VUR on the progression of CKD in children with CAKUT.	Pediatr Nephrol.	2016;31(1):105-12.
<u>Hamasaki Y</u> , Ishikura K, Uemura O, <u>Ito S</u> , Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Tanaka R, <u>Nakanishi K</u> , Kaneko T, Honda M.	Growth impairment in children with pre-dialysis chronic kidney disease in Japan.	Clin Exp Nephrol.	2015;19(6):1142-8.
Fu XJ, Nozu K, Kaito H, Ninchoji T, <u>Morisada N</u> , <u>Nakanishi K</u> , Yoshikawa N, Ohtsubo H, Matsunoshita N, Kamiyoshi N, Matsumura C, Takagi N, Maekawa K, Taniguchi-Ikeda M, <u>Iijima K</u> .	Somatic mosaicism and variant frequency detected by next-generation sequencing in X-linked Alport syndrome.	Eur J Hum Genet.	2016;24(3):387-91.
Fu XJ, Nozu K, Eguchi A, Nozu Y, <u>Morisada N</u> , Shono A, Taniguchi-Ikeda M, Shima Y, <u>Nakanishi K</u> , Vorechovsky I, <u>Iijima K</u> .	X-linked Alport syndrome associated with a synonymous p.Gly292Gly mutation alters the splicing donor site of the type IV collagen alpha chain 5 gene.	Clin Exp Nephrol.	2015 Nov 18. [Epub ahead of print]
Miyake N, Tsukaguchi H, Koshimizu E, Shono A, Matsunaga S, Shiina M, Mimura Y, Imamura S, Hirose T, Okudela K, Nozu K, Akioka Y, Hattori M, Yoshikawa N, Kitamura A, Cheong HI, Kagami S, Yamashita M, Fujita A, Miyatake S, Tsurusaki Y, Nakashima M, Saito H, Ohashi K, Imamoto N, Ryo A, Ogata K, <u>Iijima K</u> , Matsumoto N	Biallelic Mutations in Nuclear Pore Complex Subunit NUP107 Cause Early-Childhood-Onset Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome.	Am J Hum Genet.	2015;97(4):555-66.
Ito N, Hataya H, Saida K, Amano Y, Hidaka Y, Motoyoshi Y, Ohta T, Yoshida Y, Terano C, Iwasa T, Kubota W, Takada H, Hara T, Fujimura Y, <u>Ito S</u> .	Efficacy and safety of eculizumab in childhood atypical hemolytic uremic syndrome in Japan.	Clin Exp Nephrol.	2015 Jul 9. [Epub ahead of print]
Hisano M, <u>Ashida A</u> , Nakano E, Suehiro M, Yoshida Y, Matsumoto M, Miyata T, Fujimura Y, Hattori M.	Autoimmune-type atypical hemolytic uremic syndrome treated with eculizumab as first-line therapy.	Pediatr Int.	2015;57(2):313-7.
Hashimoto J, <u>Hamasaki Y</u> , Yanagisawa T, Sekine T, Aikawa A, Shishido S.	Successful Kidney Transplantation in Epstein Syndrome With Antiplatelet Antibodies and Donor-specific Antibodies: A Case Report.	Transplant Proc.	2015;47(8):2541-3.

Sugimoto K, Miyazawa T, Enya T, Nishi H, Miyazaki K, Okada M, <u>Takemura T</u> .	Clinical and genetic characteristics of Japanese nephronophthisis patients.	Clin Exp Nephrol.	2015 Oct 23. [Epub ahead of print]
Sakiyama M, Matsuo H, Shimizu S, Nakashima H, Nakamura T, Nakayama A, Higashino T, Naito M, Suma S, Hishida A, Satoh T, Sakurai Y, Takada T, Ichida K, Ooyama H, Shimizu T, <u>Shinomiyama N</u> .	The effects of URAT1/SLC22A12 nonfunctional variants, R90H and W258X, on serum uric acid levels and gout/hyperuricemia progression.	Sci Rep.	2016;6:20148.
Matsuo H, Yamamoto K, Nakaoka H, Nakayama A, Sakiyama M, Chiba T, Takahashi A, Nakamura T, Nakashima H, Takada Y, Danjoh I, Shimizu S, Abe J, Kawamura Y, Terashige S, Ogata H, Tatsukawa S, Yin G, Okada R, Morita E, Naito M, Tokumasu A, Onoue H, Iwaya K, Ito T, Takada T, Inoue K, Kato Y, Nakamura Y, Sakurai Y, Suzuki H, Kanai Y, Hosoya T, Hamajima N, Inoue I, Kubo M, Ichida K, Ooyama H, Shimizu T, <u>Shinomiyama N</u> .	Genome-wide association study of clinically defined gout identifies multiple risk loci and its association with clinical subtypes.	Ann Rheum Dis.	2015 Feb 2. [Epub ahead of print]
Hattori M, Iwano M, Sako M, Honda M, Okada H, Akioka Y, <u>Ashida A</u> , Kawasaki Y, Kiyomoto H, Terada Y, Hirano D, Fujieda M, Fujimoto S, Masaki T, Maruyama S, Mastuo S.	Transition of adolescent and young adult patients with childhood-onset chronic kidney disease from pediatric to adult renal services: a nationwide survey in Japan.	Clin Exp Nephrol.	2016 Jan 19. [Epub ahead of print]
Matsunoshita N, Nozu K, Shono A, Nozu Y, Fu XJ, <u>Morisada N</u> , Kamiyoshi N, Ohtsubo H, Ninchoji T, Minamikawa S, Yamamura T, Nakanishi K, Yoshikawa N, Shima Y, Kaito H, <u>Iijima K</u> .	Differential diagnosis of Bartter syndrome, Gitelman syndrome, and pseudo-Bartter/Gitelman syndrome based on clinical characteristics.	Genet Med.	2016;18(2):180-8.
Hattori M, Sako M, Kaneko T, <u>Ashida A</u> , Matsunaga A, Igarashi T, Itami N, Ohta T, Gotoh Y, Satomura K, Honda M, Igarashi T.	End-stage renal disease in Japanese children: a nationwide survey during 2006-2011.	Clin Exp Nephrol.	2015;19(5):933-8.
<u>Ikezumi Y</u> , Uemura O, Nagai T, <u>Ishikura K</u> , <u>Ito S</u> , Hataya H, Fujita N, Akioka Y, Kaneko T, <u>Iijima K</u> , Honda M.	Beta-2 microglobulin-based equation for estimating glomerular filtration rates in Japanese children and adolescents.	Clin Exp Nephrol.	2015;19(3):450-7.