

令和 4 年 6 月 26 日現在

機関番号：32643

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K07887

研究課題名(和文)小児特発性ネフローゼ症候群の病態解明：発症機序における自己抗体の役割

研究課題名(英文)The role of autoantibody as pathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome in children

研究代表者

高橋 和浩 (Takahashi, Kazuhiro)

帝京大学・医学部・講師

研究者番号：60297447

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：特発性ネフローゼ症候群(NS)は高度蛋白尿をきたす慢性疾患で、発症原因は未だ不明である。本研究は小児特発性NS患者を対象とし、患者血中の自己抗体に着目して発症原因を解明することを目的とした。

その結果(1)患者血中の自己抗体は当初予想された抗IL-4抗体とは異なる抗体であること、(2)自己抗体は蛋白が尿に漏出することを防ぐ機構の中で重要な役割を果たす腎上皮細胞上の分子に結合すること、(3)腎臓由来の細胞株を用いた実験で患者血漿が腎上皮細胞の細胞骨格の維持に必要な経路を活性化すること、がそれぞれ明らかになった。

以上から患者血漿中のIgMクラスの自己抗体がNS発症に関与している可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

特発性NSはその約40%が頻回再発型NSで、ステロイドを長期間にわたって使用するため、成長障害といったステロイドによる小児特有の副作用が問題となっており、患者のQOL低下とあいまって、その発症の原因解明が待たれてきた。

今回の研究では、NSを発症させる物質を同定するには至らなかったものの、IgMクラスの抗体である可能性を示せたことで、例えば血中自己抗体をモニターして疾患の再発を予測するなど、臨床応用する可能性を示すことができたと考えている。

研究成果の概要(英文)：Idiopathic nephrotic syndrome (NS) is a chronic disease that causes severe proteinuria. The aim of this study was to elucidate the pathogenesis of pediatric idiopathic NS by focusing on autoantibodies in the blood of pediatric patients with NS.

Our results showed that (1) the autoantibodies in patients' serum were different from anti-IL-4 antibodies predicted before the study began, (2) autoantibodies bind to molecules on renal epithelial cells, which play an important role in the mechanism that prevents protein leakage into the urine, and (3) in vivo experiments using kidney-derived cell lines showed that patient plasma activates pathways required for maintenance of the renal epithelial cell cytoskeleton.

These findings suggest that IgM-class autoantibodies in patient plasma may be involved in the pathogenesis of NS.

研究分野：小児科学

キーワード：小児 特発性ネフローゼ症候群 自己抗体

1. 研究開始当初の背景

ネフローゼ症候群(NS)は腎系球体係蹄の障害により、高度蛋白尿と低蛋白血症・全身性浮腫を生じる疾患である。小児における NS の約 90%は特発性 NS (INS)であり、その 85%は光学顕微鏡で糸球体に明らかな変化を認めない微小変化型で、ほとんどがステロイド感受性である。しかしその約 40%は頻回再発型 NS (FRNS)でステロイドを長期間使用するため、その副作用を発現しやすく、発症の原因解明が待たれている。これまでリンパ球起源の免疫異常による機序が考えられているが未だ解明されていない。

私どもはこれまでの研究で FRNS 患者では末梢血中 helper T2 (Th2) 細胞数が発症時に増加して寛解時に回復する、Th2 細胞の産生サイトカインであるインターロイキン (IL)-4 の血中濃度は低下するが、寛解時は非 FRNS 患者は回復するが、FRNS 患者では低値のままであることを見出した(東女医大誌 77 (2007))。また、血清 IL-4 濃度にかかわらず FRNS・非 FRNS 患者とも 4 週間寛解を維持することから血中 IL-4 濃度レベルは NS の寛解維持に必須でないことが示唆された。

このため、私どもは IL-4 血中濃度低下の別機序として INS 患者にサイトカインを中和する物質 = 自己抗体が存在する可能性を考えた。近年自己抗体が血中サイトカインを中和して結核の治癒を遅延させる (Lin CH. Nat Med 22 (2016)) など、自己抗体による病態理解が進んでいる。それ故私どもは NS 患者にも自己抗体が存在するために IL-4 が中和され、血中濃度が低下する可能性を考えた。先行研究で INS 患者・対照の血清にヒト IL-4 を加え、IL-4 濃度を測定すると、患者血清では予想濃度よりも有意に低く、血清を希釈するほど予想血中濃度へ近づいたことから INS 患者血中に IL-4 を中和する物質の存在が示唆された。さらにヒト糸球体上皮細胞 (GEC) の分子を発現する HEK293 細胞は抗ヒト IL-4 抗体で染色され、アポトーシスに対する GEC の保護作用が知られている Akt 経路も IL-4 の添加で細胞内リン酸化 Akt (p-Akt) の発現が低下することを確認した(論文投稿準備中)。しかし、HEK293 細胞での IL-4 抗体の染色性が isotype control と比べて顕著でなく、抗 IL-4 抗体は p-Akt の発現を抑制するがその効果は完全ではないことから、自己抗体は IL-4 との結合部位が一部共通するが IL-4 抗体とは同一でない可能性が考えられた。さらに予備の検討で INS 発症後の動向が IL-4 と同じサイトカインが IL-4 以外に 2 つあり、サイトカインを中和する自己抗体は血中に複数存在する可能性が考えられた。

2. 研究の目的

(1) 本研究は「小児特発性 NS 患者の血中にサイトカインを中和し、腎組織を標的とする自己抗体が存在すること、この自己抗体が腎組織に結合することによるシグナルの変化が INS 発症の原因となること」を明らかにすることが主な目的である。

(2) 本研究のもう一つの目的は、「K-org が今後の腎臓病研究における新たな疾患モデルを示すこと」である。これまでヒト腎由来の実験材料は primary culture か不死化細胞株のみで、前者は細胞の入手が非常に困難、後者も表現型・再現性・安定性の問題があり、INS 研究における障壁の 1 つだった。共同研究者の高里は、ヒト iPS 細胞に成長因子を分化段階に応じて加えながら 3 次元で培養して形成するヒト腎臓モデル「腎臓オルガノイド」を確立した (Nature 340 (2015))。この腎臓オルガノイド (K-org) は 糸球体、尿細管などヒト腎臓の構造が再現され、ネフリンなどの分子が本来の部位ごとに発現し、同一 iPS 細胞から何度でも作成可能であることが特徴である。この K-org を用いて INS の発症機序を解明することで INS 研究の有カツールであることを示す。

3. 研究の方法

< 2018 年度 >

(1) NS 患者・対照例の検体を収集：小児特発性 NS 患者で発症時、寛解直後、寛解 4 週後に血清を収集する (ステロイド抵抗例は除く)。帝京大学単独では症例数が不足するため研究協力者を設け、研究協力者の施設でも検体を収集いただき、十分な症例数を得る。また、蛋白尿を有さず腎機能・腎形態に異常のない児の血清を対照として収集する。腎生検組織を用いる来年度のプロジェクトに備え、今年度から腎生検を行う症例、過去に腎生検を行った症例の組織ブロックを切り出して以後の実験に使用できるよう、インフォームドコンセントを行い、組織使用の同意を得る。

(2) 患者血清が中和するサイトカインの検出：予備検討で患者血清が中和したサイトカインは IL-4 を含め 3 つだが、少数の検体の検討だったため症例数と検討サイトカイン数を増やして検証する。中和作用があったサイトカインについて発症時、寛解直後、寛解 4 週後の患者検体と対照の検体でサイトカインに対する中和能を ELISA で測定し、中和されるサイトカインの種類や中和能は FRNS かどうかで、あるいは発症時・寛解時で異なるか、明らかにする。

(3) 断片化したサイトカイン由来ペプチドの合成と抗体による中和阻害能のスクリーニング：患者血清で中和されるサイトカインのアミノ酸配列を N 末端から C 末端まで約 30 ずつ区切ったペプチドを合成し、患者血清に合成ペプチドを添加してサイトカインに対する中和能を最も阻

害するペプチドを ELISA 法で決定する。

(4) 中和抗体に最も強く結合する合成ペプチドと相同性を有する蛋白を同定：サイトカイン中和能を最も強く阻害した合成ペプチド配列と最も相同性の高い蛋白をヒト蛋白データベースから検索し、腎臓の標的部位を明らかにする。

(5) K-org の作成：共同研究者の高里が確立したプロトコールによりヒト iPS 細胞 (201B7 株) から K-org を作成する。作成は研究開始当初は技術的に安定している高里研究室で行う。並行して高橋が高里研究室から指導を受け、自施設でも K-org を作成する。

< 2019 年度以降 >

(1) 検体収集：前年度同様、新規 NS 症例や対照例の血清・病理検体の収集を継続する。

(2) K-org の作成と自己抗体標的分子を K-org・腎生検検体で染色：K-org を帝京大学主体で作成し、前年度に探索した蛋白に対する抗体で染色し、染色を確認するとともに、染色の部位を確認する。染色が確認されたら腎生検検体でも染色されることを確認する。

3. 抗体の標的蛋白を介したシグナル伝達経路の解明：K-org を解離して 2) で明らかになった染色部位の細胞をセルソーターで選別し、抗体添加後に変動するシグナル伝達経路 (Notch シグナル等) を明らかにし、自己抗体が NS 発症に果たす役割の詳細を解明する。

4. 研究成果

(1) 抗サイトカイン自己抗体の検出アッセイを開発

ELISA 法によって小児特発性ネフローゼ症候群患者血中の抗サイトカイン自己抗体の検出系を開発した。これにより、小児ネフローゼ症候群患者血中の抗サイトカイン自己抗体は、当初抗 IL-4 自己抗体 1 種類と考えられていたが、他のサイトカインについても検討した結果、複数存在する可能性があることが示唆された。さらに患者血中にはサイトカイン以外にも自己抗体が反応する自己抗体標的物質があることが示唆され、この物質はこれまで提唱されてきた INS における糸球体糸膜からの蛋白漏出機序仮説を裏付けるものである可能性が示唆された。

一方、研究当初は直接 ELISA 法で抗サイトカイン自己抗体の検出系を構築したが、再現性にばらつきがあるため、サンドイッチ ELISA 法での検出や、ウェスタンブロットを併用して検証作業を行っている。

(2) 抗サイトカイン自己抗体を検出

INS 患者の検体を用いて、発症時・寛解時・再発時・最終寛解後 1 年における抗 IL-4 自己抗体を計測したが、各病期で抗体量に有意な差がないことが判明した。したがって、INS 発症には抗サイトカイン自己抗体以外に、発症トリガーとなる機序が存在する可能性が示唆された。さらに抗 IL-4 自己抗体を検出できない患者血漿も半数以上あったことから、INS の病因を抗 IL-4 自己抗体単独で説明することはできないと考えられた。アッセイ方法による影響が検出できなかった原因として考えられたことから、アッセイ法を変更し、自己抗体と結合すると予想している IL-4 そのものをプレートに固相化した間接 ELISA の新規アッセイを開発した。新たに行った間接 ELISA 法によっても自己抗体を検出できた症例は半数に満たなかった。

これらの結果から、自己抗体の候補を当初の IL-4 ではなく、糸球体上皮細胞に発現する分子群に変更して検討した。標的分子の検索方策として当初計画していたプロテインアレイ解析は、費用の面から断念し、糸球体上皮細胞上に発現する分子、nephrin, nephrin1 を候補として検討した。患者血漿の nephrin に対する結合は患者ならびに健常人血漿ともに確認できなかったのに対し、nephrin1 に対しては、患者血漿中に反応する成分を検出し、健常人血漿からは反応する成分は検出されないことが示され、自己抗体。この成分は INS 発症時・寛解時ともに検出されることも明らかになった。

以上から、nephrin1 を標的とする患者血漿中の自己抗体が INS 発症の機序となっている可能性が示された。さらに、iPS 細胞による K-org を用いた自己抗体の結合実験の予備実験として、培養細胞を用いた染色条件の最適化を現在も継続中である。

K-org については今回のプロジェクト中、高里研究室において安定して作成された。しかしながら自己抗体の完全同定には至らなかったため、K-org の染色実験は今後行うこととした。

なお、本来は自己抗体が認識するエピトープ検索のため、今年度中にプロテインアレイ解析を行う予定であったが、現在は当初の計画を一旦中断し、再現性を含めた信頼度の高いアッセイの再構築を行っている。

(3) 血中自己抗体のグロブリンクラスの同定

HEK293 細胞を用いて INS の患者の血清あるいは正常コントロールの血清を添加し、細胞に結合した血清中自己抗体の免疫グロブリンクラスを in vitro で検討したところ、IgG と IgM であることが判明した。結合は IgM の方が IgG よりも多く、IgM クラスの抗体が主体と考えられたが、正常コントロールでも HEK293 への結合がみられたことから、HEK293 細胞に結合する免疫グロブリン成分は患者および正常人のいずれにも存在することが示唆され、INS 発症にはさらにもう一段階のステップを要すると考えられた。具体的な自己抗体を同定するために血清を Protein L カラムで生成した成分を western blotting により検討したところ、抗アルブミン抗体の存在が示唆された。

さらに HEK293 による in vitro 系の検証とは別に、western blotting (WB) によって患児血中の自己抗体のアイソタイプングを行った。INS 患児の血漿 (再発時・寛解時) と健常者血漿のそれぞれについてアイソタイプ抗体 (IgG・IgA・IgM・IgD・IgE) を用いて、WB での定量を試みた。その結果、INS 患児と健常者の血漿で抗体量に有意差がみられたのは IgM と IgE であった。このうち IgE クラスの抗体は健常者の方が INS 患児血漿よりも抗体量が多く、病態との関連性は少ないと考えられた。一方、IgM クラスの抗体量については INS 患児の方が健常者よりも顕著に多く、さらに再発時の方が寛解時よりも多い傾向がみられ、INS の病態を反映している可能性が示唆された (図 1)。

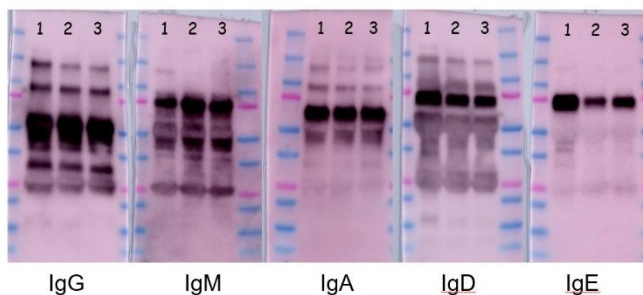


図1 INS血漿中自己抗体のアイソタイプング

INS患者血漿および対照血漿における自己抗体の免疫グロブリンクラスを検討した。IgE・IgMで、有意差がみられ、IgMクラスの免疫グロブリンが最も疾患状態を反映していると考えられた。

1 対照
2 INS 再発
3 INS 寛解

この結果は HEK293 細胞を用いて INS の患者の血清と正常コントロールの血清とを作用させ、細胞に結合した血清中の自己抗体の免疫グロブリンクラスが、IgM であったこれまでの一致しており、INS 患児血中自己抗体のクラスは IgM である可能性が裏付けられた。さらに INS 患児・健常者血漿を用いた western blotting を行い、患者血漿では健常者よりも糖鎖付き IgM だけでなく脱糖鎖 IgM も増えていることが判明した。

(4) 培養細胞を用いた患者血清成分添加による細胞内シグナル伝達経路の解明

血清中の自己抗体が HEK293 細胞へ結合する部位が以前明らかになっていないことから、自己抗体が標的分子に結合した後の pathway からアプローチすることとした。その結果、SAPK/JNK、Erk1/2、p38 MARK の各経路のリン酸化が患者血清添加でみられたことから、これらの経路の活性化が INS 発症と関連していることが示唆された (図 2)。

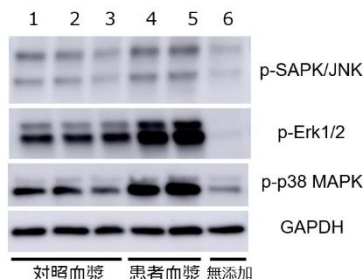


図2 INS血漿によるシグナル伝達経路の活性化

HEK293細胞に対照血漿とINS患者血漿をそれぞれ添加して培養し、活性化されるシグナル伝達経路を探索した。患者血漿を添加した場合、対照血漿とpSAPK、Erk1/2、p38 MARKの各経路がリン酸化されることが示された。

(5) Human Angiopoietin-like 4 (ANGPTL4)のINS発症に果たす役割

近年、血中の ANGPTL4 が糖尿病性腎症の発症と関連するとする知見が集まってきていることから、患者血清 (発症時・寛解時) と正常対象血清における ANGPTL4 を発症時・寛解時・再発時・疾患消失後 2 年の 4 ポイントで測定した。しかし疾患の病期と血清 ANGPTL4 値との間には有意な関連はなく、INS 発症と ANGPTL4 との関連を示すことはできなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計27件（うち査読付論文 21件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Nishino T, Takahashi K, Ono S, Mimaki M.	4. 巻 N/A
2. 論文標題 Blood oxygen level-dependent imaging for evaluating C3 glomerulonephritis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pediatrics International	6. 最初と最後の頁 N/A
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.14605	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 三牧正和	4. 巻 52
2. 論文標題 【知っていますか?健やか親子21(第2次)】健やか親子21(第2次)推進体制	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 小児内科	6. 最初と最後の頁 627 ~ 631
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 三牧正和	4. 巻 5018
2. 論文標題 熱性けいれん既往児に対する脳波検査の是非	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本医事新報	6. 最初と最後の頁 56 ~ 57
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 三牧正和	4. 巻 35
2. 論文標題 【ミトコンドリアと病気】(第2章)ミトコンドリア病の臨床病型慢性進行性外眼筋麻痺/Kearns-Sayre症候群	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 遺伝子医学MOOK	6. 最初と最後の頁 92 ~ 97
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 居林興輝、藤本賢治、松田晋哉、伏見清秀、三牧正和、後藤雄一、藤野善久	4. 巻 67
2. 論文標題 DPCデータを用いたミトコンドリア病の記述的研究	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 厚生指標	6. 最初と最後の頁 30 ~ 35
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 三牧正和	4. 巻 149
2. 論文標題 「健やか親子21」推進協議会の目的と役割	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本医師会雑誌	6. 最初と最後の頁 554 ~ 557
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 趙微、藪内研佑、高里実	4. 巻 12
2. 論文標題 腎臓再生のup to date】ヒトiPS細胞を用いた腎臓オルガノイド研究の最新動向	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 腎臓内科	6. 最初と最後の頁 273 ~ 279
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shirai Yoko, Miura Kenichiro, Yabuuchi Tomoo, Nagasawa Takeshi, Ishizuka Kiyonobu, Takahashi Kazuhiro, Taneda Sekiko, Honda Kazuho, Yamaguchi Yutaka, Suzuki Hitoshi, Suzuki Yusuke, Hattori Motoshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Rapid progression to end-stage renal disease in a child with IgA-dominant infection-related glomerulonephritis associated with parvovirus B19	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 CEN Case Reports	6. 最初と最後の頁 423 ~ 430
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13730-020-00501-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Morishita Yoshihiro, Kitajima Tomoya, Tagami Shunsuke, Takasato Minoru, Tanaka Yo	4. 巻 62
2. 論文標題 Control and design of biosystems	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Development, Growth & Differentiation	6. 最初と最後の頁 149 ~ 149
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/dgd.12658	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Arai Yutaka, Takami Miho, An Yuri, Matsuo-Takasaki Mami, Hemmi Yasuko, Wakabayashi Tamami, Inoue Jun, Noguchi Michiya, Nakamura Yukio, Sugimoto Keisuke, Takemura Tsukasa, Okita Keisuke, Osafune Kenji, Takasato Minoru, Hayata Tadayoshi, Hayashi Yohei	4. 巻 45
2. 論文標題 Generation of two human induced pluripotent stem cell lines derived from two juvenile nephronophthisis patients with NPHP1 deletion	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Stem Cell Research	6. 最初と最後の頁 101815 ~ 101815
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.scr.2020.101815	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamamura Tomohiko, Horinouchi Tomoko, Adachi Tomomi, Terakawa Maki, Takaoka Yutaka, Omachi Kohei, Takasato Minoru, Takaishi Kiyosumi, et al.	4. 巻 11
2. 論文標題 Development of an exon skipping therapy for X-linked Alport syndrome with truncating variants in COL4A5	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 2777
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-16605-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nozu Kandai, Takaoka Yutaka, Kai Hirofumi, Takasato Minoru, Yabuuchi Kensuke, Yamamura Tomohiko, Horinouchi Tomoko, Sakakibara Nana, Ninchoji Takeshi, Nagano China, Iijima Kazumoto	4. 巻 39
2. 論文標題 Genetic background, recent advances in molecular biology, and development of novel therapy in Alport syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Kidney Research and Clinical Practice	6. 最初と最後の頁 402 ~ 413
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.23876/j.krcp.20.111	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Knarston Ingrid M., Pachernegg Svenja, Robevska Gorjana, Ghobrial Irene, Er Pei Xuan, Georges Elizabeth, Takasato Minoru, Combes Alexander N., J?rgensen Anne, Little Melissa H., Sinclair Andrew H., Ayers Katie L.	4. 巻 15
2. 論文標題 An In?Vitro Differentiation Protocol for Human Embryonic Bipotential Gonad and Testis Cell Development	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Stem Cell Reports	6. 最初と最後の頁 1377 ~ 1391
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stemcr.2020.10.009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Phipson B, Er PX, Combes AN, Forbes TA, Howden SE, Zappia L, Yen HJ, Lawlor KT, Hale LJ, Sun J, Wolvetang E, Takasato M, Oshlack A, Little MH	4. 巻 16
2. 論文標題 Evaluation of variability in human kidney organoids.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nat Methods	6. 最初と最後の頁 79-87
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41592-018-0253-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Uchino Shumpei, Iida Aritoshi, Sato Atsushi, Ishikawa Keiko, Mimaki Masakazu, Nishino Ichizo, Goto Yu-ichi	4. 巻 6
2. 論文標題 A novel compound heterozygous variant of ECHS1 identified in a Japanese patient with Leigh syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Human Genome Variation	6. 最初と最後の頁 N/A
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41439-019-0050-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Inoue Michio, Uchino Shumpei, Iida Aritoshi, Noguchi Satoru, Hayashi Shinichiro, Takahashi Tsutomu, Fujii Katsunori, Komaki Hirofumi, Takeshita Eri, Nonaka Ikuya, Okada Yukinori, Yoshizawa Takuya, Van Lommel Leentje, Schuit Frans, Goto Yu ichi, Mimaki Masakazu, Nishino Ichizo	4. 巻 86
2. 論文標題 COX6A2 variants cause a muscle specific cytochrome c oxidase deficiency	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Annals of Neurology	6. 最初と最後の頁 193 ~ 202
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ana.25517	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tran Dat Huu, Sugamata Ryuichi, Hirose Tomoyasu, Suzuki Shoichi, Noguchi Yoshihiko, Sugawara Akihiro, Ito Fuyu, Yamamoto Tomoko, Kawachi Shoji, Akagawa Kiyoko S., ?mura Satoshi, Sunazuka Toshiaki, Ito Naoki, Mimaki Masakazu, Suzuki Kazuo	4. 巻 72
2. 論文標題 Azithromycin, a 15-membered macrolide antibiotic, inhibits influenza A(H1N1)pdm09 virus infection by interfering with virus internalization process	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Antibiotics	6. 最初と最後の頁 759 ~ 768
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41429-019-0204-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka Masaharu, Natsume Jun, Hamano Shin-ichiro, Iyoda Kuniaki, Kanemura Hideaki, Kubota Masaya, Mimaki Masakazu, Niijima Shin-ichi, Tanabe Takuya, Yoshinaga Harumi, Kojimahara Noriko, Komaki Hirofumi, Sugai Kenji, Fukuda Tokiko, Maegaki Yoshihiro, Sugie Hideo	4. 巻 42
2. 論文標題 The effect of the guidelines for management of febrile seizures 2015 on clinical practices: Nationwide survey in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 28 ~ 34
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2019.08.009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakagama Yu, Hamanaka Kohei, Mimaki Masakazu, Shintaku Haruo, Miyatake Satoko, Matsumoto Naomichi, Hirohata Koji, Inuzuka Ryo, Oka Akira	4. 巻 5
2. 論文標題 Leaky splicing variant in sepiapterin reductase deficiency	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurology Genetics	6. 最初と最後の頁 e319 ~ e319
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/NXG.0000000000000319	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakagama Yu, Hamanaka Kohei, Mimaki Masakazu, Shintaku Haruo, Miyatake Satoko, Matsumoto Naomichi, Hirohata Koji, Inuzuka Ryo, Oka Akira	4. 巻 5
2. 論文標題 Leaky splicing variant in sepiapterin reductase deficiency	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurology Genetics	6. 最初と最後の頁 e319 ~ e319
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/NXG.0000000000000319	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Phipson Belinda, Er Pei X., Combes Alexander N., Forbes Thomas A., Howden Sara E., Zappia Luke, Yen Hsan-Jan, Lawlor Kynan T., Hale Lorna J., Sun Jane, Wolvetang Ernst, Takasato Minoru, Oshlack Alicia, Little Melissa H.	4. 巻 16
2. 論文標題 Evaluation of variability in human kidney organoids	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Methods	6. 最初と最後の頁 79 ~ 87
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41592-018-0253-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hosokawa Yuki, Higuchi Shinji, Kawakita Rie, Hata Ikue, Urakami Tatsuhiko, Isojima Tsuyoshi, Takasawa Kei, Matsubara Yohei, Mizuno Haruo, Maruo Yoshihiro, Matsui Katsuyuki, Aizu Katsuya, Jinno Kazuhiko, Araki Shunsuke, Fujisawa Yasuko, Osugi Koji, Tono Chikako, Takeshima Yasuhiro, Yorifuji Tohru	4. 巻 N/A
2. 論文標題 Pregnancy outcome of Japanese patients with glucokinase?maturity onset diabetes of the young	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 N/A
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13046	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamamoto Mikachi, Alshahni Mohamed Mahdi, Tamura Takashi, Satoh Kazuo, Iguchi Shigekazu, Kikuchi Ken, Mimaki Masakazu, Makimura Koichi	4. 巻 56
2. 論文標題 Rapid Detection of Candida auris Based on Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP)	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Microbiology	6. 最初と最後の頁 N/A
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JCM.00591-18	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ogawa Eishin, Isojima Tsuyoshi, Sato Yasuhiro, Motoyama Kahoko, Kodama Hiroko	4. 巻 27
2. 論文標題 Sexual precocity in a girl with early-onset Graves' disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Pediatric Endocrinology	6. 最初と最後の頁 165 ~ 169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1297/cpe.27.165	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Isojima Tsuyoshi, Kato Noriko, Yokoya Susumu, Ono Atsushi, Tanaka Toshiaki, Yokomichi Hiroshi, Yamagata Zentaro, Tanaka Soichiro, Matsubara Hiroko, Ishikuro Mami, Kikuya Masahiro, Chida Shoichi, Hosoya Mitsuaki, Kuriyama Shinichi, Kure Shigeo	4. 巻 104
2. 論文標題 Early excessive growth with distinct seasonality in preschool obesity	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Archives of Disease in Childhood	6. 最初と最後の頁 53 ~ 57
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/archdischild-2018-314862	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yokomichi Hiroshi, Matsubara Hiroko, Ishikuro Mami, Kikuya Masahiro, Isojima Tsuyoshi, Yokoya Susumu, Kato Noriko, Tanaka Toshiaki, Chida Shoichi, Ono Atsushi, Hosoya Mitsuaki, Tanaka Soichiro, Kuriyama Shinichi, Kure Shigeo, Yamagata Zentaro	4. 巻 28
2. 論文標題 Impact of the Great East Japan Earthquake on Body Mass Index, Weight, and Height of Infants and Toddlers: An Infant Survey	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Epidemiology	6. 最初と最後の頁 237 ~ 244
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2188/jea.JE20170006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mukai Miho, Fujita Harumi, Umegaki-Arao Noriko, Sasaki Takashi, Yasuda-Sekiguchi Fumiyo, Isojima Tsuyoshi, Kitanaka Sachiko, Amagai Masayuki, Kubo Akiharu	4. 巻 90
2. 論文標題 A familial case of nail patella syndrome with a heterozygous in-frame indel mutation in the LIM domain of LMX1B	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Dermatological Science	6. 最初と最後の頁 90 ~ 93
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdermsci.2017.12.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計27件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 新戸瑞穂、高橋和浩、高宮聖実、占部良介、嶋田怜士、星野英紀、三牧正和
2. 発表標題 ST合剤投与がシクロスポリン血中濃度を低下させる可能性
3. 学会等名 第123回日本小児科学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山中岳、是松聖悟、伊藤進、下川尚子、星出まどか、三牧正和、宮田理英、宮本雄策、村松一洋、山内秀雄
2. 発表標題 小児の鎮静を考える 小児神経領域での鎮静
3. 学会等名 第123回日本小児科学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐藤恭弘、元山華穂子、磯島豪、三牧正和、児玉浩子、野村恭子
2. 発表標題 授乳婦の栄養状態調査と母乳成分の分析,乳児の発育に関する研究
3. 学会等名 第123回日本小児科学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小山隆之、磯崎啓一郎、景山秀二、小林茂俊、三牧正和
2. 発表標題 小児魚類アレルギー患者の診断と予後
3. 学会等名 第123回日本小児科学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山本和奈、中村こずえ、塩澤良輔、岩島覚、三牧正和
2. 発表標題 Hemoglobin Sabineの家族例
3. 学会等名 第123回日本小児科学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高宮聖実、萩原教文、蔵本怜、越智琢司、豊田彰史、柳川幸重、三牧正和
2. 発表標題 トレッドミル検査による発作性上室性頻拍診断の有用性
3. 学会等名 第123回日本小児科学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 星野英紀、高橋和浩、中井まりえ、元山華穂子、萩原教文、嶋田怜士、小林茂俊、三牧正和
2. 発表標題 大学病院の小児科一般外来における心身症診療の重要性
3. 学会等名 第123回日本小児科学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 治山芽生、占部良介、高宮聖実、嶋田怜士、星野英紀、田島剛、三牧正和
2. 発表標題 ワクチン接種後にムンプス髄膜炎を来した1例
3. 学会等名 第123回日本小児科学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 磯崎啓一郎(帝京大学医学部附属病院小児科)、中村こずえ、三牧正和、小山隆之、佐藤恭弘、景山秀二、富澤大輔、八角高裕、伊佐真彦、柴田洋史
2. 発表標題 発熱を契機に家族性血球貪食性リンパ組織球症(FHL)の診断に至った1例
3. 学会等名 第123回日本小児科学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高里実
2. 発表標題 腎臓オルガノイド研究の進展と社会実装への課題
3. 学会等名 第28回日本逆流性腎症フォーラム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 北井悠一朗、佐藤有紀、佐原義基、小口綾貴子、村川泰裕、高里実、柳田素子
2. 発表標題 性成熟期のエストロゲンは腎臓の機能成熟を促す反面、障害感受性を付与する
3. 学会等名 第57回日本臨床分子医学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 治山芽生、高橋和浩、落合悟、高宮 聖実、三重野孝太郎、佐藤恭弘、澁谷義彬、星野英紀、三牧正和
2. 発表標題 腎炎患者におけるBOLD画像の有用性の検討
3. 学会等名 第122回日本小児科学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 落合悟、高橋和浩、三牧正和
2. 発表標題 ステロイド投与による血中ghrelin動態腎疾患患者での検討
3. 学会等名 第122回日本小児科学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 磯崎啓一郎、落合悟、佐藤恭弘、澁谷義彬、星野英紀、中村こずえ、小山隆之、高橋和浩 小林茂俊、三牧正和
2. 発表標題 小児科一般病棟における高流量鼻カニューラ酸素療法(HFNC)の使用経験
3. 学会等名 第26回東京小児医学研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 嶋田怜士、星野英紀、佐藤恭弘、中井まりえ、三牧正和
2. 発表標題 反復する発作性の失調と運動誘発性ジスキネジアが併存する1女児例
3. 学会等名 日本小児神経学会関東地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本和奈、星野英紀、治山芽生、三重野孝太郎、澁谷義彬、佐藤恭弘、中井まりえ、三牧正和
2. 発表標題 痙攣重積・群発後の頭部MRI検査で一過性浮腫様病変を呈した3例
3. 学会等名 第122回日本小児科学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 星野英紀、中井まりえ、豊田彰史、小山隆之、三牧正和
2. 発表標題 大学病院における虐待疑い救急症例への対応の現状と問題点
3. 学会等名 第122回日本小児科学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 望月大史、佐藤恭弘、元山華穂子、泉陽一、磯島豪、三牧正和、児玉浩子
2. 発表標題 低身長患者での亜鉛欠乏のバイオマーカーの検討および血清亜鉛値と亜鉛摂取量の検討
3. 学会等名 第122回日本小児科学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 星野英紀、中井まりえ、三牧正和
2. 発表標題 稀発てんかん重積発作症例の臨床的特徴と治療戦略
3. 学会等名 第61回日本小児神経学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 落合悟、星野英紀、三牧正和
2. 発表標題 めまいで発症したFisher症候群の三主徴を呈した1例
3. 学会等名 第71回日本小児神経学会関東地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 白井 陽子, 三浦 健一郎, 藪内 智朗, 長澤 武, 谷口 洋平, 久富 隆太郎, 伴 英樹, 高木 陽子, 金子 直人, 石塚 喜世伸, 高橋 和浩, 種田 積子, 本田 一穂, 山口 裕, 服部 元史
2. 発表標題 高度蛋白尿と腎機能障害が遷延したParvovirus B19による感染関連腎炎の1例
3. 学会等名 第48回日本腎臓学会東部学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三浦 健一郎, 張田 豊, 鶴見 晴子, 高橋 和浩, 五十嵐 隆, 飯島 一誠, 服部 元史
2. 発表標題 一次性遠位尿管性アシドーシスの臨床的・遺伝学的検討
3. 学会等名 第61回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 加藤 有介, 伊藤 吹夕, 高橋 和浩, 菅又 龍一, 黒沢 すみれ, 頼田 和子, 鈴木 章一, 山本 友子, 河内 正治, 三牧 正和, 鈴木 和男, 福井 清
2. 発表標題 計算科学による酵素活性制御分子の解析
3. 学会等名 第27回日本バイオイメージング学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中井 まりえ, 高橋 和浩, 星野 英紀, 高宮 聖実, 澁谷 義彬, 三重野 孝太郎, 三牧 正和
2. 発表標題 慢性腎機能障害検出における日本人小児の新しい糸球体濾過量推算式の有用性
3. 学会等名 第121回日本小児科学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村田 祐二(仙台市立病院 救急科・小児科), 光永 信一郎, 海老澤 元宏, 廣瀬 伸一, 三牧 正和, 安 炳文, 井上 信明, 加治 正行, 齋藤 伸治, 星野 崇啓, 田中 恭子, 小倉 加恵子, 作田 亮一, 小川 厚, 種部 恭子, 広瀬 宏之, 秋山 千枝子
2. 発表標題 日本における社会的養護の現状と小児科医の役割 児童養護施設等囑託医への実態調査報告
3. 学会等名 第121回日本小児科学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西川 由衣, 三牧 正和, 青天目 信, 石井 淳子, 水野 雄太, 佐々木 亜希子, 永井 佳美, 堀江 豪, 佐々木 元, 本村 あい, 小田 洋一郎
2. 発表標題 発作性異常眼球運動から診断に至ったグルコーストランスポーター1欠損症
3. 学会等名 第121回日本小児科学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高里実
2. 発表標題 腎臓再生医療の進捗と課題 腎臓オルガノイド作成系を利用した1細胞トランスクリプトーム解析
3. 学会等名 第61回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 山本美佳智、高橋和浩（分担執筆）、リチャード・P・ユースティーン ほか編集、五十嵐 隆総監訳	4. 発行年 2019年
2. 出版社 西村書店	5. 総ページ数 1088
3. 書名 カラー版 国際診療のための小児科アトラス大事典	

1. 著者名 三牧正和（分担）水澤英洋 ほか監修・編集	4. 発行年 2019年
2. 出版社 日本医師会	5. 総ページ数 368
3. 書名 指定難病ペディア2019	

1. 著者名 リチャード・P・ユースティーン 他（高橋和浩・三牧正和 分担翻訳）	4. 発行年 2019年
2. 出版社 西村書店	5. 総ページ数 1088
3. 書名 カラー版 国際診療のための小児科アトラス大事典	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	高里 実 (Takasato Minoru) (40788676)	国立研究開発法人理化学研究所・生命機能科学研究センター・チームリーダー (82401)	
研究 分担者	三牧 正和 (Mimaki Masakazu) (40392419)	帝京大学・医学部・教授 (32643)	
研究 分担者	磯島 豪 (Isojima Tsuyoshi) (00568230)	帝京大学・医学部・講師 (32643)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------