

令和 6 年 5 月 14 日現在

機関番号：14501

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化(B)）（令和3（2021）採択分）

研究期間：2021～2023

課題番号：21KK0147

研究課題名（和文）小児ネフローゼ症候群の国際GWASメタ解析と抗ネフリン抗体に関する国際共同研究

研究課題名（英文）Joint international Research Project for International GWAS Meta-Analysis and Anti-Nephrin Autoantibodies in Childhood Nephrotic Syndrome

研究代表者

飯島 一誠（Iijima, Kazumoto）

神戸大学・医学研究科・客員教授

研究者番号：00240854

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 14,700,000円

研究成果の概要（和文）：我々は、Boston Children's Hospital-HarvardのSampson博士らと国際共同研究グループを組織し、日本人を含む6つの民族からなる小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群（SSNS）とそれぞれの民族の健常コントロールを対象として、多民族GWASメタ解析や民族特異的GWASメタ解析等を実施し、新たに7つの疾患感受性遺伝子を同定したが、これらの遺伝子は、免疫に関連するだけでなく腎臓にも関連する遺伝子であることを明らかにした。また、日本人小児SSNSでは半数以上が抗ネフリン抗体陽性であり、その抗体価は疾患活動性とよく相関することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果によって、小児ネフローゼ症候群の遺伝学的背景の理解がさらに進展し、発症機序や病態生理の解明及び新たな治療法の開発に貢献することが期待できる。

研究成果の概要（英文）：We organized an international collaborative research group with Dr. Sampson of Boston Children's Hospital-Harvard and colleagues to conduct a multi-ethnic GWAS meta-analysis and an ethnic-specific GWAS meta-analysis in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome (SSNS) consisting of six ethnic groups, including Japanese, and healthy controls of each ethnic group. We identified seven new disease-susceptibility genes, which were not only immune-related but also kidney-related. We also found that more than half of Japanese children with SSNS were positive for anti-nephrin antibodies and that the antibody titers correlated well with disease activity.

研究分野：小児科学

キーワード：小児ネフローゼ症候群 疾患感受性遺伝子 抗ネフリン抗体

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

小児ネフローゼ症候群(NS)は、我が国では小児 10 万人あたり 6.5 人/年の発症率であり、毎年、新たに、約 1,000 人の小児が本症候群を発症する。小児慢性腎疾患のなかで最も頻度の高い原因不明の指定難病であり、20 - 30%の患者は成人期になっても再発を繰り返す難治例である。

小児 NS の 80%以上を占めるステロイド感受性 NS (SSNS) は、つい最近まで遺伝的要因はほとんど不明のままであった。2018 年、我々も参画した国際共同研究で、SSNS を同一家族内で発症している非常に稀な家系に注目し、全エクソーム解析で Rho ファミリー低分子量 G 蛋白質の活性調節経路に関連する病因遺伝子群が同定されたが (Ashraf et al. *Nat Commun* 2018)、SSNS 患者の大半は上記の遺伝子群の変異を有さず、その病因は不明であった。

一方、種々のウイルス感染や虫刺傷等により SSNS が発症・再発することはよく知られた事実であり、免疫学的な刺激がトリガーとなり発症する可能性は極めて高い。また、発症頻度に入種差があることや、時に家族内発症を認めることから、何らかの遺伝的素因がその発症に関わっている可能性も高いと考えられる。すなわち、SSNS は、何らかの疾患感受性遺伝子を持つ個体に感染症などの免疫学的な刺激が加わって発症する多因子疾患であると考えられるが、疾患感受性遺伝子は明らかではなかった。

そこで、我々は、日本全国の小児腎臓専門医の協力を得て、日本人小児 NS の DNA と臨床情報を収集し、世界最大規模の genome-wide association study (GWAS)を行い、HLA class II, *NPHS1* 及び *TNFSF15* が SSNS の疾患感受性遺伝子であることを明らかにした (Jia et al. *J Am Soc Nephrol* 2018, Jia et al. *Kidney Int* 2020)。

小児 NS の大半がステロイドやシクロスポリン等の免疫抑制薬に反応し寛解となることから、自己免疫疾患であることが強く疑われていたが、HLA class II が最強の疾患感受性遺伝子として同定されたことから、その可能性がさらに高まった。また、*NPHS1* は蛋白尿防止機構として最も重要な腎系球体スリット膜の主要構成蛋白であるネフリンをコードする遺伝子であり、*NPHS1* リスクバリエントは *NPHS1* mRNA の発現パターンに影響を及ぼすことから、小児 NS の少なくとも一部は、ネフリンに対する自己免疫によって発症する可能性も示唆する非常に興味深い発見であった。

この可能性を支持するものとして、最近、Brigham and Women's Hospital-Harvard の Astrid Weins 博士や Boston Children's Hospital-Harvard の Matthew Sampson 博士らにより、活動期の SSNS の約 30%の患者の血清あるいは血漿中にネフリンの細胞外ドメインに対する自己抗体が検出され、疾患活動性と強く関連することが報告された (Watts et al. *J Am Soc Nephrol* 2022)。しかし、日本人小児 SSNS 患者においても、抗ネフリン自己抗体が検出されるのか、頻度はどの程度か、また、疾患活動性と抗ネフリン自己抗体は関連するのか等については全く分かっていない。さらに、HLA 及び *NPHS1* 等の遺伝子型と抗ネフリン自己抗体との関連についても検討する必要がある。

一方、Weins 博士らの報告でも、抗ネフリン自己抗体が検出されるのは約 30%に過ぎず、約 70%の症例については依然として原因不明であり、さらなる探索が必要である。我々は既に、Sampson 博士らとの国際共同研究による国際 GWAS メタ解析で、前述の既知の 3 つの SSNS 疾患感受性遺伝子以外に、新たに 7 つの SSNS 疾患感受性遺伝子候補領域を検出しており、それぞれの領域から新たな疾患感受性遺伝子を同定することで、小児 NS の病因・病態全容の解明に、さらに一歩近づくことができると考えられる。

GWAS で検出されるゲノムワイド有意なバリエントは、必ずしもそのバリエントが存在する遺伝子の発現調節に関与しているわけではなく、疾患感受性遺伝子を同定するためには、その領域の fine-mapping を行うと同時に、その疾患で障害される組織や免疫細胞等の遺伝子発現データベースとの統合解析等を行う必要がある。

2. 研究の目的

本研究は、Boston Children's Hospital-Harvard の Sampson 博士らとの国際共同研究であり、

国際 GWAS メタ解析で明らかになった 7 つの新たな疾患感受性遺伝子候補領域から SSNS 疾患感受性遺伝子を同定すること、日本人小児 NS 患者の病因として抗ネフリン自己抗体がどの程度関与しているのか、どのようなメカニズムでネフリンに対する自己免疫が生じるのかを疾患感受性遺伝子の側面から解明することを目的とする。

3. 研究の方法

1) 疾患感受性遺伝子候補領域の fine-mapping と遺伝子発現データベースとの統合解析等による新規 SSNS 疾患感受性遺伝子の同定研究

前述の 7 つの疾患感受性遺伝子候補領域の fine-mapping 行い、NEPTUNE の腎系球体と尿細管の eQTL データベースである NephQTL との共局在解析を実施する。また、免疫細胞に関しては、Harvard 大学の遺伝子発現データベースや GTEx 等のデータベースとの共局在解析を実施し、さらに、腎細胞と免疫細胞から得られた ATAC-seq 由来のオープンクロマチンマッピングも行い、遺伝子発現に関与するバリエントを同定する。

2) 抗ネフリン自己抗体と小児 SSNS の関連研究

神戸大学小児科及び兵庫県立こども病院等の施設を中心に、日本人小児 SSNS 患者の初発時や再発時(活動期)と寛解期の血液検体(血漿あるいは血清)を採取し、Boston Children's Hospital-Brigham and Women's Hospital-Harvard で抗ネフリン抗体を ELISA 法にて測定し、日本人小児 SSNS における抗ネフリン抗体の陽性率、疾患活動性との関連や、HLA や *NPHS1* 等の遺伝子型との関連等を検討する。

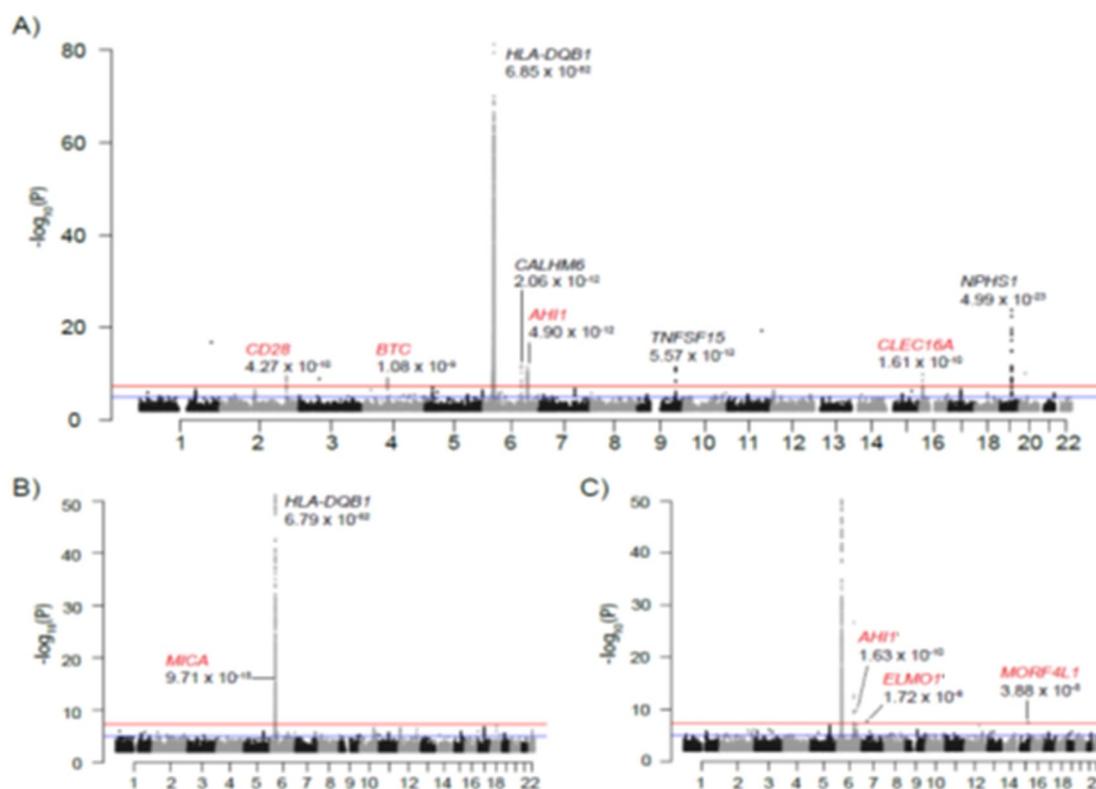
4. 研究成果

1) 新規 SSNS 疾患感受性遺伝子の同定研究

我々は、Boston Children's Hospital-Harvard の Sampson 博士らと国際共同研究グループを組織し、日本人 987 例を含む世界の 6 つの民族からなる計 2,240 例の小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群とそれぞれの民族の健常コントロール計 36,023 例を対象として、多民族 GWAS メタ解析や民族特異的 GWAS メタ解析等を実施し、HLA class II などの 4 つの既知の疾患感受性遺伝子に加え、新たに 7 つの疾患感受性遺伝子を同定した(図 1)。

なお、民族特異的 GWAS メタ解析では、すべての民族で HLA class II が最強の疾患感受性遺伝子として同定されるものの、*NPHS1-KIRREL2* 領域の有意なシグナルは、日本人および韓国人からなる東アジア人に特有であり、他の population には認められないことが明らかになった。また、polygenic risk score が発症年齢と関連することも明らかになった。

図 1. GWAS メタ解析のマンハッタンプロット



A) 多民族 GWAS メタ解析 (2,240 症例 vs. 36,023 コントロール) B) 多民族 GWAS 条件付きメタ解析、
C) 欧州人 GWAS メタ解析

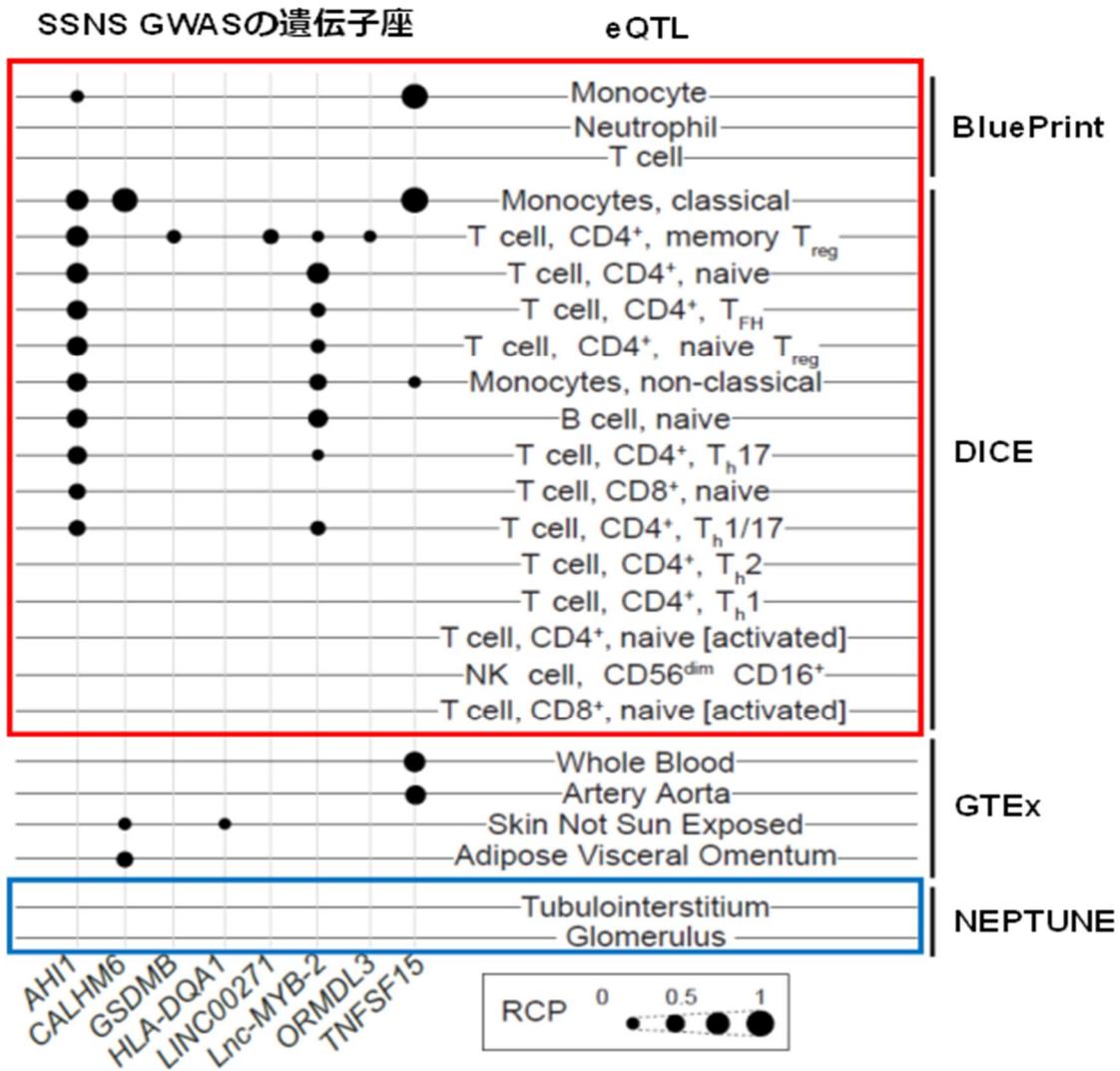
本研究で同定された新規疾患感受性遺伝子座を赤字で示す。数字は P 値を示す。

(Barry et al. *Nat Commun* 2023, Figure 2 を改変)

次に、これらの疾患感受性遺伝子領域 (*HLA-DQA1*, *AH1*, *CALHM6*, *TNFSF15*) や疾患感受性遺伝子の可能性があると考えられる遺伝子領域 (*GSDMB*, *ORMDL3* 等) のバリエーションが免疫細胞や腎組織の eQTL として作用するか否かを検討したところ、図 2 の赤枠で囲った免疫細胞の eQTL としては作用するが、青枠で囲った腎組織 (Tubulointerstitium: 尿細管間質, Glomerulus: 糸球体) の eQTL ではないことが判明した。つまり、これらのバリエーションは免疫細胞の eQTL として当該遺伝子の発現には影響を与えるが、腎組織では eQTL として当該遺伝子の発現には影響しないことが明らかになった。

一方、表 1 に示すように、多民族 GWAS メタ解析におけるゲノムワイド有意なバリエーションと免疫細胞及び腎細胞から得られた ATAC-seq 由来のオープンクロマチンデータの解析では、多くの遺伝子領域のバリエーションで、免疫細胞と腎細胞の両方のオープンクロマチン領域と重複することが認められた。すなわち、これらの遺伝子は、免疫に関連するだけでなく腎臓にも関連する遺伝子であることが明らかになった (Barry et al. *Nat Commun* 2023)。

図 2 . SSNS GWAS と eQTL データの共局在確率



黒い点は、各組織や細胞の eQTL と共局在する SSNS GWAS の遺伝子座であり、その大きさは共局在確率 (RCP: Regional colocalization probability) の大きさを示す。BluePrint, DICE, GTEx, NEPTUNE は、eQTL データベースであり、赤枠と青枠はそれぞれ免疫細胞と腎組織のデータセットを指す。
(Barry et al. *Nat Commun* 2023, Figure 3 を改変)

2) 抗ネフリン自己抗体と小児 SSNS の関連研究

神戸大学を中心とした日本側の研究者が Boston Children's Hospital に送付した小児特発性ネフローゼ症候群患者 14 例の活動期 (高度蛋白尿出現時) と寛解期 (蛋白尿消失期) のペア血漿の抗ネフリン抗体を測定したところ、活動期の 7 例で抗ネフリン抗体が検出され、寛解期には消失あるいは減弱していることが明らかになった (図 3) (Horinouchi et al. *Pediatr Nephrol* 2023)。さらに我々は、シスメックス社との共同研究で、より感度の高い抗ネフリン抗体 ELISA 検出系を開発し、ボストンで測定した検体を中心に再検したところ、70% を超える症例で抗ネフリン抗体が陽性であることが判明した。現在、さらに感度の高い抗ネフリン抗体検出系を開発中であり、分担研究者の堀之内を代表とする全国多施設による研究コンソーシアムを立ち上げ、わが国の小児ネフローゼ症候群における抗ネフリン抗体の陽性率等を検討するための検体・臨床情報収集を開始したところである。

上記のような研究成果によって、小児ネフローゼ症候群の遺伝学的背景の理解がさらに進展し、発症機序や病態生理の解明及び新たな治療法の開発に貢献することが期待できる。

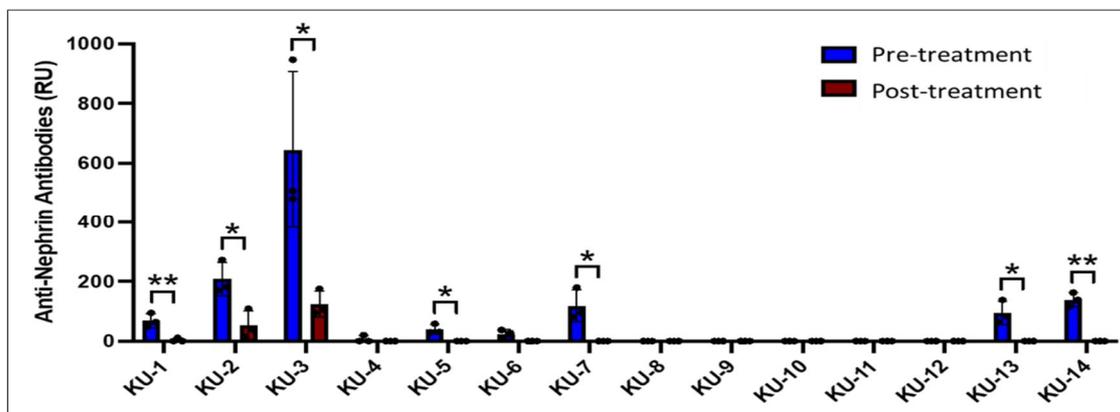
表1 . 多民族 GWAS メタ解析におけるゲノムワイド有意な遺伝子座と免疫細胞及び腎細胞のオープンクロマチンデータとの重複

dbSNP ID	P値	PIP	近接する遺伝子	腎細胞オープンクロマチン	免疫細胞オープンクロマチン
rs55730955	4.27×10^{-10}	0.68	CD28		CD4, CD8
rs3769684	4.73×10^{-9}	0.07	CD28	LEUK	CD4, CD8, NK
rs4673259	4.54×10^{-9}	0.06	CD28		CD4, CD34, CMP, GMP, HSC, LMPP, MEP
rs10005089	2.80×10^{-9}	0.09	BTC	PEC, ENDO, PT1, PT2, PT3, PT, LH, DCT, CNT, PC, ICA, ICB	HSC, LMPP, MEP, MPP
rs28577058	5.34×10^{-9}	0.04	BTC	POD, MES-FIB, CNT, PC, ICA, ICB	
rs72867560	8.38×10^{-9}	0.03	BTC		ERY
rs7759971	4.90×10^{-12}	0.40	AHL1		CD34, CLP, CMP, HSC, MPP
rs11154801	2.65×10^{-11}	0.07	AHL1		CD34, CMP, HSC, LMPP, MEP, MPP
rs6908428	3.45×10^{-11}	0.05	AHL1		CMP
rs13197384	8.13×10^{-11}	0.03	AHL1	POD, PEC, MES-FIB, ENDO, PT1, PT2, PT3, PT, LH, DCT, CNT, PC, ICA, ICB, LEUK	B, CD4, CD8, CD34, CLP, CMP, ERY, GMP, HSC, LMPP, MEP, MONO, MPP, NK
rs2614257	9.04×10^{-11}	0.02	AHL1		CD34, CMP, MEP, MPP
rs2614266	1.08×10^{-10}	0.02	AHL1		MPP
rs4896143	1.19×10^{-10}	0.02	AHL1		CD8, LMPP, MEP
rs2179780	1.20×10^{-10}	0.01	AHL1		MEP
rs6570001	1.61×10^{-10}	0.01	AHL1		B
rs6935146	1.79×10^{-10}	0.01	AHL1		CMP
rs7750586	1.82×10^{-10}	0.01	LINC00271	CNT, DCT, ENDO, ICA, ICB, LH, MES-FIB, PC, PEC, POD, PT1, PT2, PT3, PT, PT-KIM1P	B, CD34, CD4T, CD8T, CLP, CMP, GMP, HSC, LMPP, MEP, MPP, NK
rs7759677	2.20×10^{-10}	0.01	LINC00271	PT1, PT2, PT3, PT	
rs9389286	3.73×10^{-10}	0.01	AHL1		CD8T
rs7848647	5.99×10^{-12}	0.26	TNFSF15	PT1, PT2, PT3, PT, CNT, PC, ICB, LEUK	B, CD4, CMP, GMP, MPP
rs6478109	8.12×10^{-12}	0.19	TNFSF15	PEC, ENDO, PT1, PT2, PT3, PT, LH, DCT, CNT, PC, ICA, ICB, LEUK	B, CD4, CD34, CMP, GMP, HSC, LMPP, MPP
rs412175	2.30×10^{-24}	0.95	NPHS1	ENDO, PT2	

多くの遺伝子座で、PIP は比較的低いが免疫細胞と腎細胞の両方のオープンクロマチンと重複する SNP が存在する。HLA はこのファインマッピング分析から除外されている。PIP = その SNP が原因である確率。腎細胞型コード:POD=ポドサイト(タコ足細胞)、PEC=壁側上皮細胞、MES-FIB=メサンギウムおよび線維芽細胞、ENDO=内皮、PT (1-3) =近位尿管、PT-KIM 1 P=KIM 1+発現を伴う近位尿管、LH=ヘンレのループ、DCT=遠位尿管、CNT=結合尿管、PC=集合管主細胞、ICA= 介在細胞、ICB= 介在細胞、LEUK=白血球

免疫細胞型コード:B=CD 19+CD 20+B。CD 4 T、CD 8 T=CD 4+および CD 8+T、CD 34=CD 34+骨髄および臍帯血、CLP=共通リンパ球系前駆細胞、CMP=共通骨髄系前駆細胞、ERY=CD 71+GPA+赤芽球、GMP=顆粒球マクローファージ前駆細胞、HSC=造血幹細胞、LMPP=リンパ系プライミング多能性前駆細胞、MEP=巨核球赤血球系前駆細胞、Mono=CD 14+単球、MPP=多能性前駆細胞、NK=CD 56+ナチュラルキラーT (Barry et al. *Nat Commun* 2023, Supplementary Table 7 を改変)

図 3 . 神戸大学関連施設で管理中の小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群初発患者の抗ネフリン抗体測定



Pre-treatment : 治療前、Post-treatment : ステロイド治療後
*p<0.05, **p<0.01

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Malakasioti G, Iancu D, Milovanova A, Tsygin A, Horinouchi T, Nagano C, Nozu K, Kamei K, Fujinaga S, Iijima K, et al. ; CNI in Monogenic SRNS Study Investigators	4. 巻 103
2. 論文標題 A multicenter retrospective study of calcineurin inhibitors in nephrotic syndrome secondary to podocyte gene variants	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Kidney International	6. 最初と最後の頁 962-972
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2023.02.022	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 該当する

1. 著者名 Ishimori S, Horinouchi T, Fujimura J, Yamamura T, Matsunoshita N, Kamiyoshi N, Sato M, Ogura M, Kamei K, Ishikura K, Iijima K, Nozu K	4. 巻 Nov 30
2. 論文標題 Is influenza vaccination associated with nephrotic syndrome relapse in children? A multicenter prospective study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pediatric Nephrology	6. 最初と最後の頁 Epub
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00467-022-05783-z	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 Nagano C, Hara S, Yoshikawa N, Takeda A, Gotoh Y, Hamada R, Matsuoka K, Yamamoto M, Fujinaga S, Sakuraya K, Kamei K, Hamasaki Y, Oguchi H, Araki Y, Ogawa Y, Okamoto T, Ito S, Tanaka S, Kaito H, Aoto Y, Ishiko S, Rossanti R, Sakakibara N, Horinouchi T, Yamamura T, Nagase H, Iijima K, Nozu K	4. 巻 3
2. 論文標題 Clinical, Pathological, and Genetic Characteristics in Patients with Focal Segmental Glomerulosclerosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Kidney360	6. 最初と最後の頁 1384-1393
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.34067/KID.0000812022	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 Horinouchi Tomoko, Nozu Kandai, Iijima Kazumoto	4. 巻 -
2. 論文標題 An updated view of the pathogenesis of steroid-sensitive nephrotic syndrome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pediatric Nephrology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00467-021-05401-4	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 Nagano China, Takaoka Yutaka, Kamei Koichi, Hamada Riku, Ichikawa Daisuke, Tanaka Kazuki, Aoto Yuya, Ishiko Shinya, Rossanti Rini, Sakakibara Nana, Okada Eri, Horinouchi Tomoko, Yamamura Tomohiko, Tsuji Yurika, Noguchi Yuko, Ishimori Shingo, Nagase Hiroaki, Ninchoji Takeshi, Iijima Kazumoto, Nozu Kandai	4. 巻 6
2. 論文標題 Genotype-Phenotype Correlation in WT1 Exon 8 to 9 Missense Variants	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Kidney International Reports	6. 最初と最後の頁 2114~2121
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ekir.2021.05.009	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 Ishimori Shingo, Ando Takashi, Kikunaga Kaori, Terano Chikako, Sato Mai, Komaki Fumiyo, Hamada Riku, Hamasaki Yuko, Araki Yoshinori, Gotoh Yoshimitsu, Nakanishi Koichi, Nakazato Hitoshi, Matsuyama Takeshi, Iijima Kazumoto, Yoshikawa Norishige, Ito Shuichi, Honda Masataka, Ishikura Kenji	4. 巻 11
2. 論文標題 Influenza virus vaccination in pediatric nephrotic syndrome significantly reduces rate of relapse and influenza virus infection as assessed in a nationwide survey	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 23305
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-02644-x	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 Iijima K, Sako M, Oba M, Tanaka S, Hamada R, Sakai T, Ohwada Y, Ninchoji T, Yamamura T, Horinouchi T, Konishi A, Omori T, Nakanishi K, Ishikura K, Ito S, Nakamura H, Nozu K, et al.	4. 巻 33
2. 論文標題 Mycophenolate Mofetil after Rituximab for Childhood-Onset Complicated Frequently-Relapsing or Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of the American Society of Nephrology	6. 最初と最後の頁 401~419
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1681/ASN.2021050643	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 Taniguchi Yukimasa, Nagano China, Sekiguchi Kiyotoshi, Tashiro Atsushi, Sugawara Noriko, Sakaguchi Haruhide, Umeda Chisato, Aoto Yuya, Ishiko Shinya, Rossanti Rini, Sakakibara Nana, Horinouchi Tomoko, Yamamura Tomohiko, Kondo Atsushi, Nagai Sadayuki, Nagase Hiroaki, Iijima Kazumoto, Miner Jeffrey H., Nozu Kandai	4. 巻 2
2. 論文標題 Clear Evidence of LAMA5 Gene Biallelic Truncating Variants Causing Infantile Nephrotic Syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Kidney360	6. 最初と最後の頁 1968~1978
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.34067/KID.0004952021	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 Barry A, McNulty MT, Jia X, Nagano C, Horinouchi T, Nozu K, Tokunaga K, Ronco P, Iijima K, Sampson MG, et al.	4. 巻 14
2. 論文標題 Multi-population genome-wide association study implicates immune and non-immune factors in pediatric steroid-sensitive nephrotic syndrome	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 2481
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-023-37985-w	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 Horinouchi Tomoko, Nagano China, Watts Andrew J. B.	4. 巻 39
2. 論文標題 Anti-nephrin antibodies in steroid-sensitive nephrotic syndrome in Japanese children	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Pediatric Nephrology	6. 最初と最後の頁 337 ~ 337
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00467-023-06107-5	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 Nozu K, Sako M, Tanaka S, Kano Y, Ohwada Y, Morohashi T, Hamada R, Ohtsuka Y, Oka M, Kamei K, Inaba A, Ito S, Sakai T, Kaito H, Shima Y, Ishikura K, Nakamura H, Nakanishi K, Horinouchi T, Konishi A, Omori T, Iijima K	4. 巻 28
2. 論文標題 Rituximab in combination with cyclosporine and steroid pulse therapy for childhood-onset multidrug-resistant nephrotic syndrome: a multicenter single-arm clinical trial (JSKDC11 trial)	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology	6. 最初と最後の頁 337 ~ 348
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-023-02431-0	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 飯島 一誠、佐古 まゆみ、野津 寛大	4. 巻 55
2. 論文標題 特集 分子標的薬を極める 各論 腎疾患 難治性ネフローゼ症候群	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 小児内科	6. 最初と最後の頁 271 ~ 277
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.24479/pm.0000000773	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 飯島 一誠	4. 巻 42
2. 論文標題 小児特発性ネフローゼ症候群の治療法と病因論に関する新知見	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本小児腎不全学会雑誌	6. 最初と最後の頁 6-13
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 飯島 一誠	4. 巻 282
2. 論文標題 第5土曜特集 小児医療の最先端 臨床編 小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群の治療法と病因論Update	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 471 ~ 476
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.32118/ayu28205471	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 飯島 一誠、堀之内 智子、賈 晞媛、野津 寛大、徳永 勝士	4. 巻 92
2. 論文標題 特集 ネフローゼ症候群update 【成因・病態】 ステロイド感受性ネフローゼ症候群とゲノムワイド関連解析	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 腎と透析	6. 最初と最後の頁 690 ~ 697
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.24479/kd.0000000137	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 飯島 一誠、堀之内 智子、賈 晞媛、野津 寛大、徳永 勝士	4. 巻 91
2. 論文標題 特集 新しい手法を駆使した腎臓病研究の最前線 糸球体疾患 ステロイド感受性ネフローゼ症候群と疾患感受性遺伝子 ゲノムワイド関連解析	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 腎と透析	6. 最初と最後の頁 837 ~ 843
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.24479/J00714.2022055346	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 飯島 一誠	4. 巻 95
2. 論文標題 特集 病因・病態生理から読み解く腎・泌尿器疾患のすべて .系球体疾患 1.微小変化型ネフローゼ症候群	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 腎と透析	6. 最初と最後の頁 26 ~ 31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.24479/kd.0000000991	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 飯島 一誠, 堀之内 智子, 野津 寛大	4. 巻 152巻特別1
2. 論文標題 【遺伝を考える】(11章)遺伝学的診断 個別診療分野における遺伝学的診断の進歩 腎・泌尿器領域	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 日本医師会雑誌	6. 最初と最後の頁 S146-S150
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 飯島 一誠, 堀之内 智子, 長野 智那, 野津 寛大	4. 巻 66
2. 論文標題 【腎臓学この1年の進歩】ネフリンとネフローゼ症候群	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 日本腎臓学会誌	6. 最初と最後の頁 303-309
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 -

〔学会発表〕 計3件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Kazumoto Iijima
2. 発表標題 State of the art nephrotic syndrome: Insights into pathogenesis and treatment
3. 学会等名 54th Annual Scientific Meeting of the European Society for Pediatric Nephrology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kazumoto Iijima
2. 発表標題 MMF after rituximab for complicated FRNS/SDNS
3. 学会等名 19th Congress of the International Pediatric Nephrology Association (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 飯島一誠
2. 発表標題 エビデンスに基づいた小児ネフローゼ症候群の治療
3. 学会等名 第42回日本小児腎不全学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔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	賈 曉媛 (Jia Xiaoyuan) (20914328)	国立研究開発法人国立国際医療研究センター・研究所・ゲノム医科学プロジェクト特任研究員 (82610)	
研究分担者	堀之内 智子 (Horinouchi Tomoko) (30754593)	神戸大学・医学研究科・助教 (14501)	
研究分担者	長野 智那 (Nagano China) (60814316)	神戸大学・医学研究科・医学研究員 (14501)	

6. 研究組織（つづき）

	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	野津 寛大 (Nozu Kandai) (70362796)	神戸大学・医学研究科・教授 (14501)	
研究分担者	中山 真紀子 (Nakayama Makiko) (80469999)	国立研究開発法人国立国際医療研究センター・研究所・ゲノム医科学戸山プロジェクト 特任研究員 (82610)	

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