

令和 4 年 6 月 22 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K07799

研究課題名(和文)尿バイオマーカーによる小児紫斑病性腎炎新規診断法の開発

研究課題名(英文)Development of a new diagnostic method for pediatric HSPN using urinary biomarkers

研究代表者

島 友子(Shima, Yuko)

和歌山県立医科大学・医学部・講師

研究者番号：60433364

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：紫斑病性腎炎(HSPN)は、小児二次性糸球体腎炎の中で最も高頻度で、組織学的にIgA腎症(IgAN)と類似しており、腎予後と発症早期の組織学的重症度はよく相関し、現時点では診断、重症度の把握に腎生検が必要だが、腎生検は侵襲的検査であるため、非侵襲的な尿検体を利用し、尿バイオマーカーを用いたHSPNの診断や病勢の予想ができると臨床的に非常に有用であると考え検討を行った。今回の検討で尿バイオマーカー測定によりある程度の病理所見は予測できたが、IgANとHSPNの判別については不能であった。蛋白尿とKIM-1の発現レベルに有意な正の相関を認め、経時的測定による疾患活動性の把握は可能と思われた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

IgAN、HSPNのようなメサンギウム増殖を示す腎炎では一部の腎由来の蛋白のm-RAN発現レベルの低下を認め、尿バイオマーカーから病理組織を推定できる可能性が示されたが、HSPNにおいて、現時点で尿バイオマーカーの測定は侵襲的検査である腎生検に匹敵する情報量(診断、病理学的重症度)を得ることができなかったが、定期的な測定により、臨床的重症度(蛋白尿)と相関することが分かったため、疾患活動性のモニタリングとして使用できる可能性が高いことが示唆された。今後、更に様々疾患、バイオマーカーの選定により精度があがり、侵襲的な腎生検を行わずに診断できるようになる可能性も十分に残されていると考えられた。

研究成果の概要(英文)：HSPN is the most common pediatric secondary glomerulonephritis and has histological similarity with IgA nephropathy (IgAN). Histological severity in HSPN at the early stage of the disease correlates well with renal prognosis, and at present, renal biopsy is required for diagnosis and understanding of disease severity. Since renal biopsy is an invasive procedure, it would be very useful to make the diagnose and understanding its severity using the non-invasive urine biomarker

Although some pathological variables can be predicted by urinary biomarker measurements in this study (FABP1, LTP2, Thy1, and CUBN m-RNA expression level), it was not possible to distinguish IgAN from HSPN at this point. As we found a significant positive correlation between proteinuria and KIM-1 expression level, it seems to be possible to follow up the disease activity using regular measurements of urine biomarkers.

研究分野：小児腎臓病学

キーワード：尿バイオマーカー 紫斑病性腎炎 IgA腎症 KIM-1 疾患活動性 蛋白尿

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

紫斑病性腎炎 (以下 HSPN) は小児の全身性血管炎として最多である Henoch-Schönlein 紫斑病 (以下 HSP) に合併し、小児の二次性糸球体腎炎の中で最も頻度が高い。多くは無症候性血尿、軽度蛋白尿を呈し、無治療で自然軽快するが、一部は急性腎炎症候群やネフローゼ症候群、高度蛋白尿が持続し末期腎不全に進行することもあるため注意が必要である。

HSPN は蛍光抗体法でメサンギウムに IgA 優位の沈着を伴い、光顕所見ではメサンギウム増殖を特徴とし、組織学的に IgA 腎症 (以下 IgAN) との鑑別は困難である。HSPN の腎予後と発症早期の組織学的重症度はよく相関することが知られており、現時点ではその診断、重症度の把握に腎生検が必要である。しかし、腎生検は侵襲的検査であり、繰り返し行うことも困難である。

尿は非侵襲的に採取できることから、尿検体を用いて HSPN の診断や病勢の予想ができること臨床的に非常に有用であり、尿バイオマーカーを用いて HSPN であることを診断し、その重症度、経時的な測定により疾患活動性を捉えられないかと考えた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、侵襲的な腎生検を行わずに HSPN の診断、重症度、疾患活動性を把握できる尿バイオマーカーを確立することである。

3. 研究の方法

(1) 腎生検組織診断にて確定診断がついた、HSPN、IgAN、及び腎疾患のないスクリーニング検査を行った小児の尿検体を用いて、腎臓の各部位に特異的に由来するとされる蛋白質の中から、糸球体基底膜、足細胞、メサンギウム細胞、近位尿細管、遠位尿細管特異的蛋白に注目し (表1) 尿バイオマーカーとして、Heparin sulfate proteoglycan 2、Thy-1 cell sulfate antigen、Podocin、Cubilin、Megalin、L-FABP、KIM-1、NGAL、IL-18 の m-RNA を測定し、その発現レベルを検討した。

(2) 以前に IgAN の尿バイオマーカーの研究で得られた、IgAN 患者における、L-FABP1、Megalin、Thy1 および Cubilin の発現レベルの低値、KIM-1 の発現レベルと蛋白尿、血尿との有意な相関、半月体と IL-18 の発現との有意な相関について、HSPN と IgAN の間での差異を検討した。

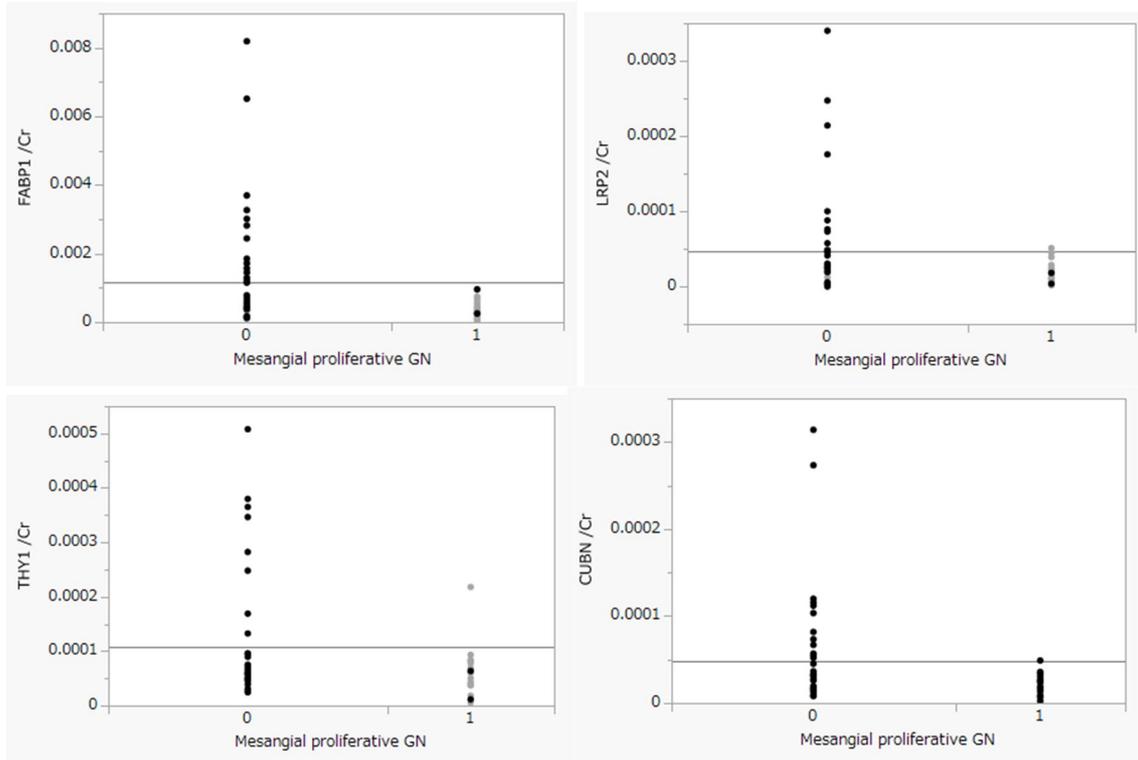
(3) HSPN での臨床、病理所見とそれぞれの発現レベルとの相関についての検討を行った。

表1: 腎臓、尿プロテオームとその由来

蛋白質	遺伝子	由来
Heparin sulfate proteoglycan 2	<i>HSPG2</i>	基底膜
Thy-1 cell sulfate antigen	<i>Thy1</i>	メサンギウム細胞
Podocin	<i>NPHS2</i>	足細胞
Cubilin	<i>CUBN</i>	近位尿細管
Megalin	<i>LRP2</i>	近位尿細管
L-FABP	<i>FABP1</i>	近位尿細管
KIM-1	<i>HAVCR1</i>	近位尿細管
NGAL	<i>LCN2</i>	遠位尿細管
IL-18	<i>IL18</i>	炎症マーカー

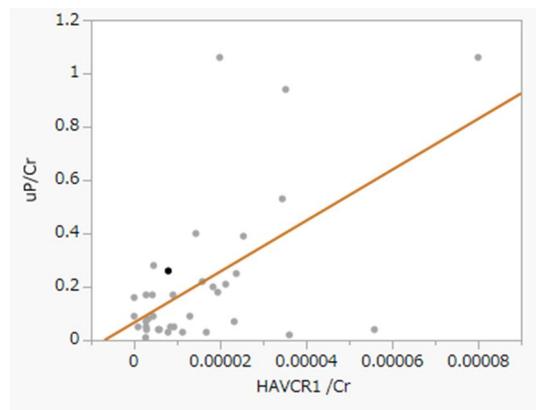
4. 研究成果

(1) 紫斑病性腎炎患者の尿が思うように集まらなかったため、メサンギウム増殖を示す腎炎群 (non-IgA メサンギウム増殖性腎炎、膜性増殖性腎炎、ループス腎炎、IgAN、HSPN) について検討したところ、メサンギウム増殖を示す腎炎群では有意に L-FABP1 ($P < 0.0001$)、Megal in ($p=0.0001$)、Thy1 ($p=0.04$)、Cubilin ($P=0.003$)の発現が低下していた(下図)。



しかし HSPN、IgAN 間での上記の発現の差はなかった(それぞれ $P=0.68$ 、 0.85 、 0.23 、 0.87)。すなわち、これらのバイオマーカーによる HSPN と IgA 腎症の判別は不能であった。

(2) HSPN 患者においても IgAN 患者と同様に *HAVCR1*(KIM1)の発現レベルと蛋白尿の間に有意な正の相関($r=0.58$ 、 $P=0.0002$)を認めたと、血尿との相関は認められなかった(右図)。



(3) 病理所見との相関は認められなかった。

結論として、今回の尿バイオマーカー測定によりある程度の病理所見は予測できるが、IgAN と HSPN の判別は現時点で不能であった。しかし蛋白尿と KIM-1 の発現レベルとは有意な正の相関があるため、KIM-1 の発現量の定期的なモニタリングにより疾患活動性の把握が可能と考えられた。2021 年の *Pediatric Nephrology* の Systematic review/Meta-Analysis を行った論文でも尿中 KIM-1 の発現量は疾患活動性と関連すると結論づけられている(Williams CEC et al. *Pediatr Nephrol.* 36:3033-3044)。

今回の検討では、HSPN において、尿バイオマーカーの測定のみで侵襲的検査である腎生検に匹敵する情報量(診断、病理学的重症度)を得ることができなかったが、臨床的重症度(蛋白尿)と相関するため、定期測定による疾患活動性のモニタリングとして使用できる可能性が高い。今後、バイオマーカーの種類を増加させ、そのマーカーの組み合わせの選定により精度があがり、侵襲的な腎生検を行わずに診断できるようになる可能性も十分に残されていると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計26件（うち査読付論文 26件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Ishiko Shinya, Tanaka Akihito, Takeda Asami et al.	4. 巻 -
2. 論文標題 Utility of glomerular Gd-IgA1 staining for indistinguishable cases of IgA nephropathy or Alport syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental 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/s10157-021-02054-3	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 Shima Yuko, Nakanishi Koichi, Yoshikawa Norishige	4. 巻 -
2. 論文標題 Non-immunosuppressive therapies for childhood IgA nephropathy	5. 発行年 2021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/s00467-021-04954-8	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 Shima Yuko, Nakanishi Koichi, Mukaiyama Hironobu, Tanaka Yu, Wada Takuzo, Tanaka Ryojiro, Kaito Hiroshi, Nozu Kandai, Sako Mayumi, Iijima Kazumoto, Yoshikawa Norishige	4. 巻 36
2. 論文標題 Clinicopathological significance of glomerular capillary IgA deposition in childhood IgA nephropathy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pediatric Nephrology	6. 最初と最後の頁 899 ~ 908
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00467-020-04772-4	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 Ishiko Shinya, Horinouchi Tomoko, Fujimaru Rika, Shima Yuko et al.	4. 巻 10
2. 論文標題 Glomerular galactose-deficient IgA1 expression analysis in pediatric patients with glomerular diseases	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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) 10.1038/s41598-020-71101-y	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 Yamamura Tomohiko, Horinouchi Tomoko, Nagano China, Omori Takashi, Sakakibara Nana, Aoto Yuya, Ishiko Shinya, Nakanishi Koichi, Shima Yuko, Nagase Hiroaki, Takeda Hiroki, Rossanti Rini, Ye Ming Juan, Nozu Yoshimi, Ishimori Shingo, Ninchoji Takeshi, Kaito Hiroshi, Morisada Naoya, Iijima Kazumoto, Nozu Kandai	4. 巻 98
2. 論文標題 Genotype-phenotype correlations influence the response to angiotensin-targeting drugs in Japanese patients with male X-linked Alport syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Kidney International	6. 最初と最後の頁 1605 ~ 1614
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2020.06.038	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 Sakakibara Nana, Nagano China, Ishiko Shinya, Horinouchi Tomoko, Yamamura Tomohiko, Minamikawa Shogo, Shima Yuko, Nakanishi Koichi, Ishimori Shingo, Morisada Naoya, Iijima Kazumoto, Nozu Kandai	4. 巻 35
2. 論文標題 Comparison of clinical and genetic characteristics between Dent disease 1 and Dent disease 2	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pediatric Nephrology	6. 最初と最後の頁 2319 ~ 2326
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00467-020-04701-5	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 Aoto Yuya, Kise Tomoo, Nakanishi Koichi, Nagano China, Horinouchi Tomoko, Yamamura Tomohiko, Ishiko Shinya, Sakakibara Nana, Shima Yuko, Morisada Naoya, Iijima Kazumoto, Nozu Kandai	4. 巻 9
2. 論文標題 A case with somatic and germline mosaicism in COL4A5 detected by multiplex ligation-dependent probe amplification in X-linked Alport syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 CEN Case Reports	6. 最初と最後の頁 431 ~ 436
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13730-020-00503-8	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 Jia Xiaoyuan, Yamamura Tomohiko, et al.	4. 巻 98
2. 論文標題 Common risk variants in NPHS1 and TNFSF15 are associated with childhood steroid-sensitive nephrotic syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Kidney International	6. 最初と最後の頁 1308 ~ 1322
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2020.05.029	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, Yamamura Tomohiko, Minamikawa Shogo, Nagano China, Sakakibara Nana, Nakanishi Koichi, Shima Yuko, Morisada Naoya, Ishiko Shinya, Aoto Yuya, Nagase Hiroaki, Takeda Hiroki, Rossanti Rini, Ishimori Shingo, Kaito Hiroshi, Matsuo Masafumi, Iijima Kazumoto, Nozu Kandai	4. 巻 8
2. 論文標題 Pathogenic evaluation of synonymous COL4A5 variants in X linked Alport syndrome using a minigene assay	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Genetics & Genomic Medicine	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) 10.1002/mgg3.1342	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 Shima Yuko, Nakanishi Koichi, Hama Taketsugu, Mukaiyama Hironobu, Sato Masashi, Tanaka Yu, Tanaka Ryojiro, Kaito Hiroshi, Nozu Kandai, Sako Mayumi, Iijima Kazumoto, Yoshikawa Norishige	4. 巻 35
2. 論文標題 Crescentic IgA nephropathy in children	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pediatric Nephrology	6. 最初と最後の頁 1005 ~ 1014
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00467-020-04483-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 Minamikawa Shogo, Miwa Saori, Inagaki Tetsuji et al.	4. 巻 65
2. 論文標題 Molecular mechanisms determining severity in patients with Pierson syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 355 ~ 362
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-019-0715-0	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 Shima Y, Nakanishi K, Hama T, Mukaiyama H, Sato M, Tanaka Y, Tanaka R, Kaito H, Nozu K, Sako M, Iijima K, Yoshikawa N.	4. 巻 -
2. 論文標題 Crescentic IgA nephropathy in children.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pediatr Nephrol.	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/s00467-020-04483-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 Nagano C, Yamamura T, Horinouchi T, Aoto Y, Ishiko S, Sakakibara N, Shima Y, Nakanishi K, Nagase H, Iijima K, Nozu K.	4. 巻 10(1)
2. 論文標題 Comprehensive genetic diagnosis of Japanese patients with severe proteinuria.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep.	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) 10.1038/s41598-019-57149-5.	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 Horinouchi T, Nozu K, Yamamura T, Minamikawa S, Nagano C, Sakakibara N, Nakanishi K, Shima Y, Morisada N, Ishiko S, Aoto Y, Nagase H, Takeda H, Rossanti R, Kaito H, Matsuo M, Iijima K.	4. 巻 9(1)
2. 論文標題 Determination of the pathogenicity of known COL4A5 intronic variants by in vitro splicing assay.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep.	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) 10.1038/s41598-019-48990-9.	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 Uraki S, Furuta H, Miyawaki M, Matsutani N, Shima Y, Iwamoto M, Matsuno S, Morita S, Furuta M, Doi A, Iwakura H, Ariyasu H, Nishi M, Suzuki H, Akamizu T.	4. 巻 11(2)
2. 論文標題 Neonatal diabetes caused by the heterozygous Pro1198Leu mutation in the ABCC8 gene in a male infant: 6-year clinical course.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Diabetes Investig.	6. 最初と最後の頁 502-505
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13127.	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 Yamamura T, Nozu K, Minamikawa S, Horinouchi T, Sakakibara N, Nagano C, Aoto Y, Ishiko S, Nakanishi K, Shima Y, Nagase H, Rossanti R, Ye MJ, Nozu Y, Ishimori S, Morisada N, Kaito H, Iijima K.	4. 巻 7(9)
2. 論文標題 Comparison between conventional and comprehensive sequencing approaches for genetic diagnosis of Alport syndrome.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mol Genet Genomic Med.	6. 最初と最後の頁 e883
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mgg3.883	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 Fujimura J, Nozu K, Yamamura T, Minamikawa S, Nakanishi K, Horinouchi T, Nagano C, Sakakibara N, Nakanishi K, Shima Y, Miyako K, Nozu Y, Morisada N, Nagase H, Ninchoji T, Kaito H, Iijima K.	4. 巻 4
2. 論文標題 Clinical and Genetic Characteristics in Patients With Gitelman Syndrome.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Kidney Int Rep.	6. 最初と最後の頁 119-125
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ekir.2018.09.015.	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 Sakakibara N, Morisada N, Nozu K, Nagatani K, Ohta T, Shimizu J, Wada T, Shima Y, Yamamura T, Minamikawa S, Fujimura J, Horinouchi T, Nagano C, Shono A, Ye MJ, Nozu Y, Nakanishi K, Iijima K.	4. 巻 64
2. 論文標題 Clinical spectrum of male patients with OFD1 mutations.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Hum Genet.	6. 最初と最後の頁 3-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-018-0532-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 Ishimori S, Kaito H, Shima Y, Kamioka I, Hamahira K, Nozu K, Nakanishi K, Tanaka R, Yoshikawa N, Iijima K.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Clinicopathological characteristics and renal outcomes of childhood-onset lupus nephritis with acute kidney injury: A multicenter study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Mod Rheumatol.	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) 10.1080/14397595.2018.1532861.	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 Shima Y, Nakanishi K, Sako M, Saito-Oba M, Hamasaki Y, Hataya H, Honda M, Kamei K, Ishikura K, Ito S, Kaito H, Tanaka R, Nozu K, Nakamura H, Ohashi Y, Iijima K, Yoshikawa N; Japanese Study Group of Kidney Disease in Children (JSKDC).	4. 巻 34
2. 論文標題 Lisinopril versus lisinopril and losartan for mild childhood IgA nephropathy: a randomized controlled trial (JSKDC01 study).	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pediatr Nephrol.	6. 最初と最後の頁 837-846
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00467-018-4099-8.	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 Hama T, Nakanishi K, Ishikura K, Ito S, Nakamura H, Sako M, Saito-Oba M, Nozu K, Shima Y, Iijima K, Yoshikawa N; Japanese Study Group of Kidney Disease in Children (JSKDC).	4. 巻 19
2. 論文標題 Study protocol: high-dose mizoribine with prednisolone therapy in short-term relapsing steroid-sensitive nephrotic syndrome to prevent frequent relapse (JSKDC05 trial).	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMC Nephrol.	6. 最初と最後の頁 223
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12882-018-1033-z.	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 Jia X, Horinouchi T, Hitomi Y, Shono A, Khor SS, Omae Y, Kojima K, Kawai Y, Nagasaki M, Kaku Y, Okamoto T, Ohwada Y, Ohta K, Okuda Y, Fujimaru R, Hatae K, Kumagai N, Sawanobori E, Nakazato H, Ohtsuka Y, Nakanishi K, Shima Y, Tanaka R, Ashida A, Kamei K, Ishikura K, Nozu K, Tokunaga K, Iijima K	4. 巻 29
2. 論文標題 Strong Association of the HLA-DR/DQ Locus with Childhood Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome in the Japanese Population.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Am Soc Nephrol.	6. 最初と最後の頁 2189-2199
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1681/ASN.2017080859.	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 Shima Y, Nakanishi K, Kaku Y, Ishikura K, Hataya H, Matsuyama T, Honda M, Sako M, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N; Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group.	4. 巻 33
2. 論文標題 Combination therapy with or without warfarin and dipyridamole for severe childhood IgA nephropathy: an RCT.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pediatr Nephrol.	6. 最初と最後の頁 2103-2112.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00467-018-4011-6.	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 Horinouchi T, Nozu K, Yamamura T, Minamikawa S, Omori T, Nakanishi K, Fujimura J, Ashida A, Kitamura M, Kawano M, Shimabukuro W, Kitabayashi C, Imafuku A, Tamagaki K, Kamei K, Okamoto K, Fujinaga S, Oka M, Igarashi T, Miyazono A, Sawanobori E, Fujimaru R, Nakanishi K, Shima Y et al	4. 巻 29
2. 論文標題 Detection of Splicing Abnormalities and Genotype-Phenotype Correlation in X-linked Alport Syndrome.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Am Soc Nephrol.	6. 最初と最後の頁 2244-2254.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1681/ASN.2018030228.	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 Hama T, Nakanishi N, Suzuki M, Shima Y, Suzuki H.	4. 巻 67
2. 論文標題 Serine Protease Inhibitor Kazal Type I (SPINK1) Mutation: A Risk Factor for Early-onset Chronic Pancreatitis?	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Pediatr Gastroenterol Nutr.	6. 最初と最後の頁 e40
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MPG.0000000000002024.	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 Minamikawa S, Nozu K, Nozu Y, Yamamura T, Taniguchi-Ikeda M, Nakanishi K, Fujimura J, Horinouchi T, Shima Y, Nakanishi K, Hattori M, Kanda K, Tanaka R, Morisada N, Nagano C, Sakakibara N, Nagase H, Morioka I, Kaito H, Iijima K.	4. 巻 63
2. 論文標題 Development of ultra-deep targeted RNA sequencing for analyzing X-chromosome inactivation in female Dent disease.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Hum Genet.	6. 最初と最後の頁 589-595
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-018-0415-1.	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 -

〔学会発表〕 計25件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 15件)

1. 発表者名 Shima Y, Nakanishi K, Mukaiyama H, Tanaka Y, Wada T, Nozu K, Tanaka R, Iijima, K, Yoshikawa N
2. 発表標題 Comparison of clinicopathological findings between childhood IgA nephropathy and IgA vasculitis nephritis using Oxford classification
3. 学会等名 The 53rd Annual Meeting of the American Society of Nephrology (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yamamura T, Horinouchi T, Ishiko S, Aoto Y, Sakakibara N, Nagano C, Ninchoji T, Shima Y, Nakanishi K, Nozu K, Iijima K
2. 発表標題 NPHS1 Variants Can Cause Persistent Asymptomatic Proteinuria: Genetic and Clinical Characteristics of Patients with NPHS1 Variants in Japan
3. 学会等名 The 53rd Annual Meeting of the American Society of Nephrology (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Aoto Y, Nakanishi K, Nagano C, Horinouchi T, Yamamura T, Ishiko S, Sakakibara N, Shima Y, Iijima K, Nozu K
2. 発表標題 A Case with Somatic and Germline Mosaicism in COL4A5 Detected by Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification in X-Linked Alport Syndrome
3. 学会等名 The 53rd Annual Meeting of the American Society of Nephrology (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ishiko S, Nozu K, Fujimaru R, Shima Y, Kaito H, Tanaka R, Ishimori S, Aoto Y, Sakakibara N, Nagano C, Horinouchi T, Yamamura T, Ninchoji T, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K
2. 発表標題 Glomerular Galactose-Deficient IgA1 Expression Analysis in Pediatric Patients with Glomerular Diseases
3. 学会等名 The 53rd Annual Meeting of the American Society of Nephrology (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shima Y, Nakanishi K, Mukaiyama H, Tanaka Y, Wada T, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N
2. 発表標題 Comparison of clinicopathological findings between childhood IgA nephropathy and IgA vasculitis nephritis using Oxford classification
3. 学会等名 The 14th Asian Congress of Pediatric Nephrology (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Aoto Y, Iijima K, Nozu K, Kaito H, Inaguma Y, Yoshikawa N, Kondo A, Nagai S, Yamamura T, Horinouchi T, Nagano C, Sakakibara N, Ishiko S, Minamikawa S, Nakanishi K, Shima Y, Ishimori S, Kamiyoshi N, Fujimura J, Ninchoji T
2. 発表標題 The combination therapy for pathologically mild childhood IgA nephropathy.
3. 学会等名 The 14th Asian Congress of Pediatric Nephrology (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Rossanti R, Horinouchi T, Yamamura T, Nagano C, Sakakibara N, Ishiko S, Aoto Y, Kondo A, Nagai S, Okada E, Ishimori S, Nagase H, Matsui S, Tamagaki K, Ubara Y, Nagahama M, Shima Y, Nakanishi K, Matsuo M, Ninchoji T, Nozu K, Iijima K.
2. 発表標題 Evaluation of synonymous variants of COL4A3 and COL4A4 in suspected autosomal Alport Syndrome patients using an in vitro splicing assay.
3. 学会等名 The 14th Asian Congress of Pediatric Nephrology (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 島友子、中西浩一、浜武継、向山弘展、田中侑、吉川徳茂
2. 発表標題 小児IgA腎症におけるプレドニゾロン(PSL) + ミゾリピン + RA系阻害薬3剤治療の有用性の検討
3. 学会等名 第63回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 島友子、中西浩一、田中侑、向山弘展、森貞直哉、野津寛大、飯島一誠、吉川徳茂
2. 発表標題 OFD1変異を持つ男性親族の2例
3. 学会等名 第50回日本腎臓学会西部学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 島友子、中西浩一、浜武継、向山弘展、佐藤匡、田中侑、和田卓三、貝藤裕史、野津寛大、田中亮二郎、飯島一誠、鈴木啓之、吉川徳茂
2. 発表標題 Oxford分類を用いた小児IgA腎症・紫斑病性腎炎の臨床病理学的所見の比較
3. 学会等名 第55回日本小児腎臓病学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石河慎也、野津寛大、近藤淳、永井貞之、青砥悠哉、榊原菜々、長野智那、堀之内智子、山村智彦、島友子、中西浩一、吉川徳茂、飯島一誠
2. 発表標題 小兒慢性腎炎における糖鎖不全IgA1 (Gd-IgA1) 免疫染色の有用性の検討
3. 学会等名 第55回日本小兒腎臓病学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 永井貞之、山村智彦、近藤淳、青砥悠哉、石河慎也、榊原菜々、長野智那、堀之内智子、忍頂寺毅史、島友子、中西浩一、吉川徳茂、野津寛大、飯島一誠
2. 発表標題 びまん性メサンギウム細胞増殖を呈する特発性ネフローゼ症候群の臨床病理学的検討
3. 学会等名 第55回日本小兒腎臓病学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 島友子、向山弘展、田中侑、和田卓三、野津寛大、田中亮二郎、飯島一誠、吉川徳茂、中西浩一
2. 発表標題 IgA腎症Oxford分類を用いた病理学的重症度スコアリングの開発と検証
3. 学会等名 第44回IgA腎症研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ishiko S, Nozu K, Shima Y, Hara S, Aoto Y, Sakakibara N, Nagano C, Minamikawa S, Yamamura T, Yoshikawa N, Nakanishi K, Iijima K
2. 発表標題 Galactose-deficient IgA1 expression analysis is a useful tool for the diagnosis of IgA nephropathy: Two pediatric cases with pathological diagnosis of IgA nephropathy.
3. 学会等名 The 17th Japan-Korea-China Pediatric nephrology Seminar (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shima Y, Nakanishi K, Nozu K, Yamamura T, Hama T, Mukaiyama H, Suzuki H, Iijima K, Yoshikawa N
2. 発表標題 Two siblings of familial hematuria with thin basement membrane and family history of end stage kidney disease.
3. 学会等名 The 17th Japan-Korea-China Pediatric nephrology Seminar (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shima Y, Nakanishi K, Hama T, Tanaka Y, Wada T, Mukaiyama H, Sato M, Nozu K, Kaito H, Tanaka R, Suzuki H, Iijima K, Yoshikawa N
2. 発表標題 Factor related to proteinuria relapse in childhood IgA nephropathy.
3. 学会等名 18th Congress of International Pediatric Nephrology Association (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Wada T, Shima Y, Hama T, Tanaka Y, Mukaiyama H, Sato M, Morisada N, Nozu K, Yoshikawa N, Iijima K, Nakanishi K, Suzuki H.
2. 発表標題 Two male relatives with OFD1 mutation.
3. 学会等名 18th Congress of International Pediatric Nephrology Association (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shima Y, Nakanishi K, Hama T, Tanaka Y, Mukaiyama H, Sato M, Wada T, Nozu K, Iijima, K, Yoshikawa N.
2. 発表標題 Treatment with ACE-I/ARBs in Childhood Mild IgA Nephropathy. Long-Term Treatment with ACE-I/ARBs in Childhood Mild IgA Nephropathy.
3. 学会等名 52nd Annual Meeting of the American Society of Nephrology, (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shima Y
2. 発表標題 Epidemiology of IgA Nephropathy in children (IgA Nephropathy)
3. 学会等名 18th Congress of International Pediatric Nephrology Association (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshikawa N, Shima Y
2. 発表標題 Forty years of studies in IgAN: what we have learned? (IgA Nephropathy and Henoch Schonlein Purpura Nephropathy)
3. 学会等名 18th Congress of International Pediatric Nephrology Association (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 島 友子
2. 発表標題 小児IgA腎症のEBM<シンポジウム 小児腎疾患のEBMの進歩と移行医療>
3. 学会等名 第62回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 島友子、中西浩一、浜武継、田中侑、貝藤裕史、野津寛大、田中亮二郎、飯島一誠、吉川徳茂、鈴木啓之
2. 発表標題 小児IgA腎症における蛋白尿再燃因子の検討
3. 学会等名 日本小児科学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 島友子、中西浩一、浜武継、田中侑、佐藤匡、向山弘展、戸川寛子、貝藤裕史、野津寛大、田中亮二郎、鈴木啓之、飯島一誠、吉川徳茂
2. 発表標題 小児Silent lupus nephritisに関する臨床病理学的検討
3. 学会等名 日本小児腎臓病学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 島友子、中西浩一、浜武継、田中侑、貝藤裕史、野津寛大、田中亮二郎、飯島一誠、吉川徳茂、鈴木啓之
2. 発表標題 小児IgA腎症における蛋白尿再燃因子の検討
3. 学会等名 日本小児腎不全学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuko Shima, Koichi Nakanishi, Taketsugu Hama, Masashi Sato, Yu Tanaka, Hironobu Mukaiyama, Hiroshi Kaito, Kandai Nozu, Ryojiro Tanaka, Hiroyuki Suzuki, Kazumoto Iijima, Norishige Yoshikawa
2. 発表標題 Clinicopathological significance in juvenile-onset silent lupus nephritis
3. 学会等名 American Society of Nephrology (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 島 友子	4. 発行年 2019年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 444
3. 書名 小児の診療手技	

1. 著者名 島 友子	4. 発行年 2019年
2. 出版社 中外医学者	5. 総ページ数 317
3. 書名 IgA腎症の病態と治療	

1. 著者名 島 友子	4. 発行年 2020年
2. 出版社 日本医事新報社	5. 総ページ数 304
3. 書名 CKD・AKI診療ガイドラインの内側と外側 こんなときどう考える？どうする？	

1. 著者名 編集： 湯村 和子	4. 発行年 2018年
2. 出版社 東京医学社	5. 総ページ数 333
3. 書名 IgA腎症の臨床	

〔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	吉川 徳茂 (Yoshikawa Norishige) (10158412)	社会医療法人愛仁会高槻病院(臨床研究センター)・腎臓疾患研究室・室長 (94421)	
研究分担者	中西 浩一 (Nakanishi Koichi) (50336880)	琉球大学・医学(系)研究科(研究院)・教授 (18001)	

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			
カナダ	Toronto General Hospital			
中国	Peking University First Hospital			
イタリア	Regina Margherita Hospital			
米国	Cedars-Sinai Medical Center			
英国	University of Leicester			