

腎糸球体チャージバリア機能の検討

日本大学医学部
小児科学系小児科学分野

齋藤 宏
申請年 2012年

指導教員 高橋 昌里

目次

第 I 章	概要	2
第 II 章	緒言	6
第 III 章	対象と方法	15
第 IV 章	結果	24
第 V 章	考察	26
第 VI 章	まとめ	35
謝辞		36
表		37
図		38
引用文献		45

第 I 章 概要

【背景】

ネフローゼ症候群や慢性糸球体腎炎において蛋白尿が何故出るのか？ 健常人では何故蛋白尿が出ないのか？ という疑問は、50年以上も解決されない大きな課題として、様々な研究が行われてきた。現在、その蛋白尿の主な原因は糸球体上皮細胞（ポドサイト）の足突起間に存在するスリット膜の機能的・構造的異常と考えられている。健常人では、腎糸球体におけるサイズバリアとチャージバリアという2つの機能により蛋白尿は制御されているが、このスリット膜は主にサイズバリアとして機能すると考えられている。

一方、チャージバリアの機能障害による蛋白尿出現という仮説は、1970年代半ばに報告されて以来、多くの研究がこれを支持し、尿蛋白を制御する分子説として確立されたものと考えられてきた。しかし1998年に、新生児期から高度蛋白尿をきたし、電子顕微鏡上、腎糸球体のポドサイト足突起間のスリット膜が消失する先天性ネフローゼ症候群-フィンランド型ネフローゼ症候群-の原因遺伝子が同定され、その遺伝子産物である

ネフリンがスリット膜の主要構成分子であることが報告されると、それ以降、ポドサイトやスリット膜に関する多くの研究が報告されるようになった。歴史的にチャージバリア機能障害に関する研究が停滞していた中で、ネフリンの発見というインパクトは強烈であり、腎糸球体疾患における尿蛋白出現機序は、ポドサイトやスリット膜の機能低下によると考えられるようになった。その一方でチャージバリア機能障害による尿蛋白出現という仮説は半ば放置された状態となっていた。

しかし、実際にネフリンを発現しないフィンランド型ネフローゼ症候群の血中から尿中への蛋白クリアランスを計算してみると、1%程度に過ぎなかった。つまり、蛋白濾過の残りの大部分は、スリット膜よりも上流にある基底膜や糸球体内皮細胞、およびグリコカリックスで制御されていると考えられた。

そこで今回我々は、Takahashi らの先行研究を引き継ぎ、Dent病患者の検体を対照群として、ネフローゼ症候群および慢性糸球体腎炎群におけるチャージバリア機能を比較し、スリット膜よりも上流に存在すると考えられるチャージバリア機能について再検討を行った。

【対象および方法】

Charge selectivity index (CSI)を用いて、チャージバリア機能の再検討を行った。CSIとは、溶液中の有効分子半径がほぼ等しいが荷電の異なる IgG (Stokes-Einstein radius 49-60 Å, pI 4.5-9.0) と IgA (Stokes-Einstein radius 61Å, pI 3.5-5.5) のクリアランス比をもって CSI とし、チャージバリア機能を評価する方法である。

対象は、Dent 病 (対照群) 8 名、ネフローゼ症候群 40 名 (単状糸球体硬化症 4 名、フィンランド型先天性ネフローゼ症候群 1 名、ステロイド反応性ネフローゼ症候群 35 名)、慢性糸球体腎炎 75 名 (IgA 腎症 41 名、紫斑病性腎炎 21 名、膜性増殖性腎炎 5 名、Alport 症候群 8 名) である。

今回、正常糸球体のチャージバリア機能をどのように評価するかが問題となった。健常人の尿では、糸球体濾過後の原尿に、尿細管での再吸収・分泌などの修飾が加わり、純粋な糸球体機能の評価することは不可能なため、今回我々は Dent 病などの近位尿細管の蛋白再吸収障害をきたす特殊な疾患を用いて分析を行い、その CSI は正常糸球体の charge selectivity を反

映すると考えた。

【結果および考察】

CSI (mean±SD)は、慢性糸球体腎炎群では 1.12 ± 0.25 、ネフローゼ症候群では 0.42 ± 0.31 、Dent 病群 (対照群) では 0.16 ± 0.06 と有意差を認め、対照群と比較し、他の2群ではチャージバリア機能の有意な低下が認められた。

また、陽性荷電である IgG の Size selectivity index (SSI) と陰性荷電である IgA の SSI の検討では、Dent 病群と比較してネフローゼ症候群は、どのサイズにおいても IgA SSI に明らかな差を認めた。つまり、慢性糸球体腎炎群と同様にネフローゼ症候群においても、サイズに関係なく、チャージバリア機能が低下していると考えられた。

以上の結果より、スリット膜と糸球体基底膜には機能的相互作用が存在し、ネフローゼ症候群ではスリット膜障害と同時に従来の仮説通りチャージバリア機能の低下も生じると考えられた。

第Ⅱ章 緒言

1. 腎糸球体毛細血管係蹄壁の構造

腎臓で尿を生成するのは、糸球体とそれに続く尿細管からなるネフロンで、これは尿生成の基本構造単位となる。糸球体は毛細血管が糸球状になった固まりであるが、この糸球体毛細血管で限外濾過圧により血液が濾過され、血漿成分を越し出し、原尿が生成される。その後、原尿は尿細管から集合管へと流れる過程で、再吸収や分泌などの様々な修飾を受け、最終的に尿として排出される。この糸球体毛細血管係蹄壁は、内側から順に糸球体血管内皮細胞、糸球体基底膜、さらに最外側に糸球体上皮細胞 - ポドサイト - と、そこからタコ足のように伸びる足突起が、糸球体毛細血管を網の目のように取り囲み、血管壁を構成している (図 1)。

糸球体毛細血管の最内側にある内皮細胞は、薄い細胞質シートを円筒状に伸ばして毛細血管内腔を形成するが、この細胞質シートは直径 50~100nm の隔壁を持たない素通しの多数の孔を持つ。この孔の透過性は高いが、孔の表面には強い陰性荷電

を有する糖蛋白-グリコカリックス-が覆い、血管外への蛋白の漏出を防ぐバリアの1つとして機能している（図1）。

糸球体基底膜はIV型コラーゲンを主成分とし、そこにプロテオグリカンやラミニンなどの糖蛋白が加わった厚さ240～370nmの網目構造をした3層構造の膜である。この網目の隙間を通して、液体成分が濾過されており、物理的なフィルターとして機能している。プロテオグリカンはヘパラン硫酸を主成分とし、基底膜が持つ陰性荷電の主体となり、陰性に荷電した分子に対するチャージバリアとして機能している。

血管壁の最外側に存在する糸球体上皮細胞（ポドサイト）は、大きな細胞体とそこから伸びる足突起を有し、足突起を絡めるようにして糸球体基底膜に張り付いている。この足突起と足突起の間の約40nmの隙間を橋渡しする細胞間接着装置として、ジッパー構造をしたスリット膜が存在している（図1）。このスリット膜は電子密度の高い厚さ約5nmの膜状構造物で、蛋白バリアの1つとして機能している。

2. 蛋白尿と糸球体係蹄壁

糸球体性蛋白尿とは、血漿中の蛋白成分が糸球体毛細血管係蹄壁を通過して原尿となり、その原尿中の蛋白が尿細管での再吸収閾値を超えて尿中に漏出したものである。臨床における尿蛋白の位置づけは、糸球体疾患における活動性の指標、治療における効果判定、および腎予後の指標として用いられている。さらに蛋白尿自体も腎障害の増悪に関わる一因として考えられている。

Tojo²⁾ らは、Micropuncture 法という手法を用いて、糸球体係蹄で濾過された原尿中のアルブミン濃度を測定し、 $22.9 \mu\text{g/ml}$ と報告した。糸球体濾過量を正常の 100ml/分 と仮定すると、24 時間の糸球体濾過量は、 $100\text{ml/分} \times 60 \text{分} \times 24 \text{時間} = 144,000\text{ml/日}$ と計算される。さらに糸球体係蹄壁を通過し原尿中に排泄される 1 日当たりのアルブミン量は、先述の原尿中のアルブミン濃度である $22.9 \mu\text{g/ml} \times 144,000\text{ml/日} = 3.3\text{g/日}$ と計算される (図 2)。正常人では、アルブミンは尿中にほとんど検出されないため、糸球体から濾過され、尿管へ排出されるまでの過程で、尿細管では 1 日当たり約 3.3g/日 のアルブミンを再吸収している事になる。

さらに血清アルブミン濃度を正常の 4.0g/dl と仮定すると、糸球体毛細血管内に流れ込む 1 日当たりのアルブミン量は、 $4.0\text{g/dl} \times 1,440\text{dl/日} = 5,760\text{g/日}$ と計算される。先程の計算から 1 日当たりの原尿中のアルブミン量は 3.3g/日であり、この原尿中の 3.3g/日というアルブミン量は、糸球体毛細血管内を流れる 1 日当たりのアルブミン量 5,760g/日のうち、 $3.3\text{g} \div 5,760\text{g} \times 100 = 0.057\%$ と非常に少ないことが分かる。逆に言えば、糸球体毛細血管を流れるアルブミンの残りの 99.9% 以上は、この糸球体毛細血管係蹄壁でブロックされて原尿中に排泄されない仕組みになっている。

3. 糸球体係蹄壁バリア

前述の通り、糸球体のバリア機能として、分子量がアルブミン（分子量約 66,000）以上の高分子蛋白は、通常はほとんど原尿中へ濾過されない。その機序として図 3 に示すように、糸球体毛細血管係蹄壁には、内側から順に①糸球体血管内皮細胞と、その表面を覆い陰性荷電を有するグリコカリックス、②糸球体基底膜、さらに最外側に③ポドサイトと、その足突起と足突起

間に存在するスリット膜からなる3層のバリアが存在し、分子サイズで物理的に濾過を制御するサイズバリアと、係蹄壁が有する陰性荷電で濾過を制御するチャージバリアにより、糸球体からの蛋白濾過を制御している。糸球体係蹄壁の蛋白バリア構造のうち、サイズバリア機能を果たすのは糸球体基底膜と足突起間のスリット膜と考えられ、チャージバリア機能を果たすのは糸球体血管内皮細胞窓を覆うグリコカリックス、および糸球体基底膜内のプロテオグリカンなどの糖蛋白と考えられている。

1990年代前半まで、蛋白バリアの中心は糸球体基底膜と考えられていたが、1990年代後半からスリット膜と考えられるようになった。その背景は1998年にフィンランド型先天性ネフローゼ症候群の原因遺伝子が同定されたことから始まった³⁾。

生後1年以内に発症するネフローゼ症候群は、生後3か月以内に発症する先天性ネフローゼ症候群と、それ以降に発症する乳児ネフローゼ症候群とに分類されるが、フィンランド型先天性ネフローゼ症候群とは、胎児期から始まる高度蛋白尿により、90%以上の患児で生後1週間以内にネフローゼ症候群を呈し、

補充しない場合は、1g/dl 以下の高度の低アルブミン血症と著明な浮腫を呈し、4 歳までに末期腎不全まで進行する疾患である。

1998 年に Tryggvason らは、フィンランド型先天性ネフローゼ症候群の原因遺伝子 (*NPHS1*) を報告し、その遺伝子産物をネフリンと命名した。その後、*NPHS1* 遺伝子異常を有する先天性ネフローゼ症候群の糸球体にはネフリンの発現を認めず、糸球体毛細血管係蹄壁のスリット膜が消失することから、ネフリンがスリット膜の主要構成成分であることが証明された⁴⁾。この発見から、糸球体の蛋白の主要なバリアは糸球体基底膜ではなく、ポドサイトやスリット膜の機能低下にあると考えられるようになった。

4. 症例から考察するスリット膜以外の蛋白バリア機能

FETP (Fractional excretion of total protein)⁵⁾ とは、糸球体毛細血管に還流する血清蛋白のうち、尿中に排泄された蛋白の割合を示すものである。フィンランド型先天性ネフローゼ症候群の症例⁶⁾のデータから FETP を下記のように計算して

みると、その尿蛋白量は、腎糸球体毛細血管を還流する血清蛋白の1%程度に過ぎないことが判明した。フィンランド型先天性ネフローゼ症候群ではスリット膜が消失していることから、糸球体における蛋白濾過の大部分はスリット膜よりも上流に存在する糸球体基底膜や糸球体内皮細胞窓のグリコカリックスで制御されているのではないかと考えられた。

[症例] Y. T

[診断] フィンランド型先天性ネフローゼ症候群

[検査データ]

血清総蛋白 (S-TP) 3.6g/dl

血清クレアチニン (U-Cr) 0.22mg/dl

尿中総蛋白 (U-TP) 5.1g/dl

尿中クレアチニン (U-Cr) 26mg/dl

[FETP 計算式]

$$\text{FETP} = \text{U-TP/S-TP} \div \text{U-Cr/S-Cr} \times 100$$

$$= 5.1/3.6 \div 26/0.22 \times 100$$

$$= 1.19 (\%)$$

5. 糸球体チャージバリアの病態生理学的意義

先行研究として Takahashi らは、ネフローゼ症候群、慢性糸球体腎炎群におけるチャージバリア機能の検討を行い、慢性糸球体腎炎群ではネフローゼ症候群に比較して、チャージバリア機能が低下していることを証明した⁷⁾。スリット膜はチャージバリア機能を有さないことより、慢性糸球体腎炎ではネフローゼ症候群と比較して、スリット膜以外の糸球体基底膜やグリコカリックスに伴うチャージバリア機能障害をきたしていると考えられた。

6. 緒言のむすび

今回、Takahashi らの先行研究⁷⁾を引き続き、各群の症例数を増加させ、さらに対照群として Dent 病患者群を用いて、チャージバリア機能の病態生理学的意味の再検討を行った⁸⁾。対照群と比較することで、慢性腎炎群だけでなく、ネフローゼ症候群におけるチャージバリア機能の評価が可能となった。さらにスリット膜はチャージバリア機能を有さないことから、ネフローゼ症候群におけるチャージバリア機能障害を証明するこ

とで、ネフローゼ症候群の蛋白尿の発症機序として、現在主流とされているスリット膜障害だけでなく、糸球体基底膜や血管内皮細胞障害の客観的証拠になると考えた。次章からその詳細を報告する。なお、本研究は倫理的側面において、治療的介入などを行わず、日常診療で用いるデータを元に解析した観察研究である。

第Ⅲ章 対象と方法

1. 対象

対象は、Dent 病（A 群）8 名、ネフローゼ症候群（B 群）40 名（巣状糸球体硬化症 4 名、フィンランド型先天性ネフローゼ症候群 1 名、ステロイド反応性ネフローゼ症候群 35 名）、慢性糸球体腎炎群（C 群）75 名（IgA 腎症 41 名、紫斑病性腎炎 21 名、膜性増殖性糸球体腎炎 5 名、Alport 症候群 8 名）とした。

健常人の尿では、糸球体濾過後の原尿に対して、尿細管での再吸収・分泌などの修飾が加わり、通常の採尿では純粋な糸球体のみ機能評価が不可能なため、今回、正常糸球体のチャージバリア機能をどのように評価するかが問題となった。2001 年の Anthony らの報告⁹⁾によると、Dent 病などの近位尿細管の蛋白再吸収障害をきたす疾患の尿では尿細管の修飾を受けないため、糸球体で濾過された原尿の分析が可能と考えられる。よって、Dent 病症例の検体を用いることで、正常糸球体の蛋白バリア機能を推定できると考えた。今回、我々は Dent 病患者の検体を用いて、これを正常糸球体のチャージバリア機能と仮

定して評価した。

Dent 病とは、クロライドチャネル 5 (ClC5) 遺伝子の異常により、小児期から低分子蛋白尿をはじめとする各種近位尿細管障害を認め、加齢と共に尿濃縮障害および酸分泌障害などの遠位尿細管障害を含めて徐々に進行する疾患で、本研究における Dent 病患者も高度の低分子蛋白尿を主体とした蛋白尿を呈し、他疾患を除外して診断した。ネフローゼ症候群は、診断基準として高度蛋白尿（尿蛋白が 40mg/hr/m^2 以上が 3 日間以上持続）と低蛋白血症（血清アルブミン値が 2.5g/dl 以下）を満たす疾患の総称で、原発性ネフローゼ症候群の原因として微小変化型、巣状糸球体硬化症、メサンギウム増殖性腎炎、膜性腎症などがある。成人と異なり小児ネフローゼ症候群の約 90% は原発性腎疾患で、その 85% は微小変化型とされる。微小変化型の 90% 以上はステロイドに反応して尿蛋白が消失することから（ステロイド反応性ネフローゼ症候群）、微小変化型の多くは腎生検を行わずに臨床的に診断される。本研究におけるステロイド反応性ネフローゼ症候群 35 例も全例上記診断を満たし、かつ、ステロイドにより尿蛋白が消失することを確認した。ステロイド

に反応しない、いわゆるステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の場合は腎生検を施行し、病理組織学的な確定診断を行う。ネフローゼ症候群の中でも巣状糸球体硬化症は予後不良な疾患であり、10年間で約70%が末期腎不全に移行するため、集学的な治療を要することが多い。本研究における巣状糸球体硬化症4例もいずれも腎生検で確定診断を行った。生後3か月以内に発症するネフローゼ症候群は、先天性ネフローゼ症候群と分類され、フィンランド型先天性ネフローゼ症候群とは、*NPHS1* 遺伝子の異常により胎児期から始まる高度蛋白尿を呈し、90%以上の患児で生後1週間以内にネフローゼ症候群を呈する疾患である。本研究におけるフィンランド型先天性ネフローゼ症候群1例においても、*NPHS1* 遺伝子異常を確認した。IgA腎症は腎生検で診断される小児の慢性糸球体腎炎の中で最も頻度の高い腎炎であり、無症候性に血尿・蛋白尿から発症し、学校検尿などで偶発的に発見されることが多い。紫斑病性腎炎は Henoch-Schonlein 紫斑病の合併症として約50%に発症し、小児の二次性糸球体腎炎の原因として頻度が最も多い疾患であるが、先行する Henoch-Schonlein 紫斑病から容易に臨床診断

が可能である。Alport 症候群は感音性難聴を伴う遺伝性進行性腎炎であり、無症候性血尿や感冒時の肉眼的血尿で発症し、進行するにつれ蛋白尿が増悪し、10 代後半から徐々に腎機能が低下する疾患である。電子顕微鏡による腎病理組織では、糸球体基底膜の肥厚、菲薄化、網目状変化、層状変化などの特徴的な所見を認める。本研究における慢性糸球体腎炎群の IgA 腎症 41 名、膜性増殖性糸球体腎炎 5 名、Alport 症候群 8 名はいずれも腎生検により確定診断を行った。

2. 方法

尿生成の過程を腎全体として簡便に把握するのにクリアランスの概念が重要である。ある物質 X が尿中に排泄されるとき、尿中の濃度を U_x 、単位時間あたりの尿量を V とすると、単位時間に排泄される X の量は $U_x \times V$ である。X の血中濃度を P_x とし、尿中排泄量に見合う血漿量を C_x とすると、

$$P_x \times C_x = U_x \times V$$

$$C_x = U_x \times V / P_x$$

となる。

このような C_x を物質 X の腎クリアランスといい、言い換えると腎クリアランスとは、物質 X が単位時間に血中から尿中に完全排泄される血漿量を意味している。以下に解説するように、チャージバリアとサイズバリア機能は、このクリアランスの概念を用いて評価する。

1) チャージバリア機能評価

チャージバリア機能の評価方法として、charge selectivity index (CSI)⁷⁾ を使用した。すなわち、溶液中の有効分子半径がほぼ等しいが荷電の異なる IgG (Stokes-Einstein radius 49–60Å, pI 4.5–9.0) と IgA (Stokes-Einstein radius 61Å, pI 3.5–5.5) のクリアランス比をもって CSI とし、チャージバリア機能の評価する方法である。IgG と IgA は分子サイズがほぼ同一なため、分子サイズの相違によるサイズバリアの影響は受けず、また、陰性荷電蛋白である IgA の尿中へのクリアランスを、陽性荷電蛋白である IgG クリアランスと比較することで、糸球体係蹄壁がもつ陰性荷電によるチャージバリア機能の評価できる。結果の解釈として CSI 値の低下は、陰性荷電蛋白の尿中へのクリアランス低下、すなわち糸球体における陰性荷電バリ

アが機能していることを意味している。逆に CSI 値が上昇するほど、陰性荷電蛋白の尿中への出現、すなわち糸球体チャージバリア機能が障害されていることを意味している。

2) サイズバリア機能評価

サイズバリア機能の評価方法として、size selectivity index (SSI) を使用した。SSI は、尿中に出現する低分子蛋白と高分子蛋白のクリアランスを比較することで、糸球体係蹄壁の透過性の亢進や障害を評価する方法である。低分子蛋白としてトランスフェリン (分子量 88,000)、高分子蛋白として IgG (分子量 150,000) を用い、トランスフェリンのクリアランスに対する IgG のクリアランス比により評価する。結果の解釈として SSI が 0.25 以下を高選択性と定義し、高分子蛋白が尿中に濾過されにくく、糸球体サイズバリア機能が保たれていることを意味している。一方、0.7 以上を無選択性と定義し、高分子蛋白が尿中に濾過されやすく、糸球体サイズバリア機能の障害を意味している。

また今回、陽性荷電である IgG と同分子サイズで、陰性荷電を有する IgA を用いた IgA SSI も同様の方法で算出し、同様に

評価を行った。

3) 測定方法・測定式

血清および尿中の IgA、IgG の測定は免疫比濁法、トランスフェリン(Tf)の測定はラテックス凝集比濁法で行った。IgG、IgA、トランスフェリンの測定試薬は、それぞれ N-アッセイ TIA IgG-SH ニットーポー、N-アッセイ TIA IgA-SH ニットーポー、N-アッセイ LA Micro Tf ニットーポーを使用した。IgG(IgA)の測定は、各検体に抗ヒト免疫グロブリン G (IgG) 血清を混合し、IgG と抗体の結合物を濁度として 700nm の波長において測定し、検体中の IgG(IgA)を測定した。Tf の測定は、各検体に抗ヒトトランスフェリンウサギ抗体を吸着させたラテックス粒子を混合し、結合物を濁度として 570nm の波長において測定し、検体中の Tf を測定した。免疫比濁法で感度以下になる尿中 IgA の測定には、サンドイッチ法 ELISA を用いて測定した。固相は抗ヒト IgA(α 鎖)ウサギ抗体、標識抗体は HRP 標識抗ヒト IgA ウサギ抗体、基質は OPD+H₂O₂、酵素反応停止液は 2N 硫酸液を使用し、反応系は以下の手順で測定した。

① 標準 IgA ならびに希釈調整した被験尿 (20 倍および 40 倍)

- の各 100 μ L を固相ウェルに添加し、25°C で 1.5 時間静置して反応させる。
- ② ウェルの反応物を吸引除去後、洗浄液 (0.01% Tween20/PBS) を各ウェルに 200 μ L 添加して吸引除去する。同様の洗浄操作を 3 回繰り返す。
 - ③ 標識抗体溶液 100 μ L を加え、25°C で 1 時間静置して反応させる。
 - ④ ② と同様の洗浄操作を行う。
 - ⑤ 酵素反応基質液 100 μ L を加え、室温、暗所で 15 分間反応させる。
 - ⑥ 反応停止液 100 μ L を加え、主波長 490nm、副波長 620nm で発色強度を測定し、標準 IgA の結果から標準曲線を作成する。
 - ⑦ 検体の IgA 濃度を測定した。

CSI は IgG のクリアランスに対する IgA のクリアランス比であり、下記のように算出した。

$$\text{CSI} = C \text{ IgA} / C \text{ IgG}$$

$$= \text{U-IgA} / \text{S-IgA} \div \text{U-IgG} / \text{S-IgG}$$

SSI は、トランスフェリンのクリアランスに対する IgG のクリアランス比であり、下記のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{SSI} &= \text{C IgG} / \text{C Tf} \\ &= \text{U-IgG} / \text{S-IgG} \div \text{U-Tf} / \text{S-Tf} \end{aligned}$$

IgA Size Selectivity Index(IgA SSI)はトランスフェリンのクリアランスに対する IgA のクリアランス比であり、下記のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{IgA SSI} &= \text{C IgA} / \text{C Tf} \\ &= \text{U-IgA} / \text{S-IgA} \div \text{U-Tf} / \text{S-Tf} \end{aligned}$$

4) 統計学的解析

統計学的解析について、本研究では対象の疾患群の比較は独立 t 検定を用い、各々 $p < 0.05$ を統計学的有意と評価した。また、検査結果は全て、平均±標準偏差で記載した。

第IV章 結果

Dent 病群 (A 群)、ネフローゼ症候群 (B 群) および慢性糸球体腎炎群 (C 群) の CSI の比較を表 1 に示す。CSI (mean±SD) は、Dent 病群では 0.16 ± 0.06 、ステロイド反応性ネフローゼ症候群では 0.56 ± 0.14 、巣状糸球体硬化症では 0.42 、フィンランド型先天性ネフローゼ症候群では 0.37 、IgA 腎症では 1.18 ± 0.35 、紫斑病性腎炎では 1.1 ± 0.33 、膜性増殖性糸球体腎炎では 1.33 、Alport 症候群では 1.18 ± 0.32 であった。Dent 病群 (A 群) 0.16 ± 0.06 と比較して、ネフローゼ症候群 (B 群) では 0.42 ± 0.31 、慢性糸球体腎炎群 (C 群) では 1.12 ± 0.25 と高値で有意差を認めた (図 4: A 群 vs B 群 : P 値 < 0.01 . B 群 vs C 群 : P 値 < 0.001)。

Takahashi らは先行研究⁷⁾で、慢性糸球体腎炎群とネフローゼ症候群における陰性荷電 IgA の SSI と、陽性荷電 IgG の SSI の関係を図 5 のように示したが、今回、Dent 病群とネフローゼ症候群について比較したところ、Dent 病群の分布は慢性糸球体腎炎群やネフローゼ症候群と異なり、回帰直線の回帰係数は

0.09 とネフローゼ症候群の 0.39 と比較して低値を認めた。

第 V 章 考察

糸球体のバリア機能として血漿成分のうち、分子量がアルブミン以上の高分子蛋白はほとんど尿中へ濾過されない。その機序として糸球体毛細血管係蹄壁には、①強い陰性荷電を有するグリコカリックスおよび内皮細胞窓 (fenestration)、②糸球体基底膜、③ポドサイトの足突起間に存在するスリット膜、これら 3 層から構成されるバリアがあり、蛋白濾過を制御していると考えられている。

1998 年にフィンランド型先天性ネフローゼ症候群の原因遺伝子 *NPHS1* が同定され³⁾、その遺伝子産物はネフリンと名付けられた。また *NPHS1* 遺伝子異常を有する先天性ネフローゼ症候群の腎糸球体ではネフリンの発現を認めず、電顕像にてスリット膜の消失が認められ、ネフリンがスリット膜の主要構成物質であることが証明された⁴⁾。この発見以降に多くの研究がなされ、糸球体の蛋白の主要なバリアはポドサイトやスリット膜の機能低下にあると考えられるようになった。

ところが前述したように、実際にネフリンを発現せず、スリ

ット膜の消失したフィンランド型先天性ネフローゼ症候群の症例について、血中から尿中への蛋白クリアランスを実際に計算してみると、その尿蛋白量は、腎糸球体毛細血管を還流する血清蛋白の1%程度に過ぎなかった。つまりこの事は、蛋白濾過の大部分はスリット膜よりも上流に存在する糸球体基底膜や糸球体内皮細胞の fenestration、および表層に存在するグリコリックスで制御されている事を示唆すると考えられた。

糸球体基底膜は、図 3 に示すように、血管内皮細胞とポドサイトの足突起 (foot process) の間に位置する厚さ 300nm の生体膜である。IV型コラーゲン α 鎖がトリマー形成をして、5~7nm の小孔からなる立体網目構造をしており、この小孔がサイズバリアとして機能している。このネットワークに陰性荷電を有するラミニン、ヘパラン硫酸プロテオグリカンなどが結合して、陰性荷電によるチャージバリアとしても機能し、糸球体係蹄壁バリアを形成していると考えられる。

糸球体基底膜の構造蛋白の1つであるラミニンは各 $\alpha \beta \gamma$ 鎖の組み合わせにより、現在 16 の isoform が報告されている¹⁰⁾。糸球体基底膜での発現は、胎児性腎の $\alpha 5 \beta 1 \gamma 1$ から成熟

腎の $\alpha 5 \beta 2 \gamma 1$ へスイッチすることから、ラミニン $\beta 2$ は成熟糸球体基底膜の重要な構成分子とされている。このラミニン $\beta 2$ を欠損させたマウス (Lamb2^{-/-} mice) では、ポドサイトの足突起やスリット膜消失などの異常に先立ち、アルブミン尿が出現することや、糸球体基底膜の濾過に関するトレーサー研究で、Lamb2^{-/-} mice の糸球体基底膜では、陰性荷電配列が障害され、糸球体基底膜の透過性が亢進することが報告されている¹¹⁾。

また、パーリカンは、ヘパラン硫酸プロテオグリカンで糸球体基底膜の主要構成分子の1つであるが、Morita ら¹²⁾は、パーリカン欠損マウス (Hspg2 ^{Δ^3/Δ^3} mice) を作製し、Hspg2 ^{Δ^3/Δ^3} mice では、糸球体基底膜やポドサイト足突起の構造変化や、糸球体基底膜の陰性荷電配列の異常を認めず、蛋白尿の増加も認めないが、ウシ血清アルブミン (Bovine Serum Albumin: BSA) の腹腔内投与による蛋白負荷をかけることで、コントロール群と比較して、有意な蛋白尿の増加を認めたと報告している。この結果から、ヘパラン硫酸プロテオグリカンは、糸球体基底膜のチャージバリア機能に関与する可能性があるとして報告されて

いる。

以上のことから、スリット膜関連蛋白やスリット膜構造の異常を認めない状態でも、大量のアルブミン尿が出現することが証明され、スリット膜単独では蛋白尿制御が不可能であることが示唆された。

また一方、近年の糸球体基底膜に対する研究から、糸球体基底膜はいわゆるフィルターではなく、固定した陰性荷電を有するゲルマトリックスという生化学特性によって血漿蛋白のバリアとなること。また、血清アルブミンを含む陰性に荷電した高分子蛋白は、図6に示すように、いわゆる「濾過」ではなく「拡散」と「浸透」とフローにより糸球体基底膜を通過するという仮説が提唱され、血漿蛋白はそのサイズによって拡散と浸透が制限されることで size selective 機能を果たしていると報告された¹³⁾。この場合、糸球体基底膜の立体網目構造は、乾燥重量10%程度のゲル化したポリマーに相当すると報告されている。また血中を流れる陰性荷電蛋白はこの糸球体基底膜内のゲル構造中の陰性荷電と Donnan 平衡した結果、ゲル中の陰性荷電蛋白の濃度が低下し、それが陰性荷電によるチャージバリ

アとして機能すると考えられている¹⁴⁾。

糸球体のチャージバリアに関する研究は 1970 年代半ばから Brenner らにより報告されていた¹⁵⁾。この研究では図 7 に示すように、陰性荷電デキストランサルフェートポリマーは中性荷電デキストランポリマーよりも濾過されにくいことが示唆された。しかし、①陰性荷電デキストランサルフェートポリマーがスルホン基の添加により 3 次構造が球状となり可塑性が失われる、②血清蛋白と結合する、③腎での uptake がある、などの種々の理由により、陰性荷電クリアランスが低評価されている可能性があるのではないかと指摘されていた。

これらの問題を解決し、簡便にチャージバリア機能を評価する方法として Takahashi らは CSI を報告した⁷⁾。すなわち IgG と IgA は、ほぼ同一サイズであるが、荷電が異なるということ。尿中へ排泄される荷電の分布は血清のものとは異なり、ステロイド反応性ネフローゼ症候群 (Steroid sensitive nephrotic syndrome : SSNS) の尿中には陰性荷電の IgA が出現しにくいこと。その一方、慢性糸球体腎炎の IgA 腎症では、陰性荷電の IgA が尿中に出現しやすいこと。これらの結果により、SSNS と

比較して IgA 腎症ではチャージバリア機能が低下していると考えられた。以上より、溶液中の有効分子半径がほぼ等しいが荷電の異なる IgG と IgA のクリアランス比を charge selectivity index (CSI) と定義すると報告した⁷⁾。

今回の研究では、Takahashi らの研究を引き継ぎ、慢性糸球体腎炎群とネフローゼ症候群の症例数を増加し、それぞれ CSI を再測定した。さらに対照として Dent 病患者的の検体を用いた CSI を測定し、これを正常糸球体と仮定し、チャージバリア機能の病態生理学的意味の再検討を行った⁸⁾。

Takahashi らは、ネフローゼ症候群、慢性糸球体腎炎の各疾患群におけるチャージバリア機能の検討を行い、慢性糸球体腎炎群ではネフローゼ症候群に比較して、チャージバリア機能が低下していることを証明した⁷⁾。今回、我々は Dent 病患者的の検体を用いて正常糸球体と仮定した対照群と比較することで、ネフローゼ症候群におけるチャージバリア機能の評価を行った。結果として、CSI は、Dent 病群 (A 群) 0.16 ± 0.06 、ネフローゼ症候群 (B 群) 0.42 ± 0.31 、慢性糸球体腎炎群 (C 群) 1.12 ± 0.25 (A 群 vs B 群:P 値 <0.01 . B 群 vs C 群:P 値 <0.001)

と、Dent 病群<ネフローゼ症候群<慢性糸球体腎炎群の順で CSI は高値となった。

以上の結果から、Dent 病群と比較して他の 2 群では陰性荷電蛋白である IgA の尿中へのクリアランスが増加しており、これはつまりネフローゼ症候群と慢性糸球体腎炎群では、正常と比較して陰性荷電で形成される糸球体毛細血管係蹄壁のチャージバリア機能が有意に低下していると考えられた。

また、慢性糸球体腎炎群において、IgA クリアランスが IgG クリアランスよりも高い点については、IgG が尿細管で再吸収されるため、IgG クリアランスが過小評価されているためと考えられた¹⁶⁾。

今回の研究では対照群と比較することで慢性糸球体腎炎群だけでなく、ネフローゼ症候群においてもチャージバリア機能が有意に低下していることが判明した。スリット膜は、主にサイズバリアとして機能することより、ネフローゼ症候群におけるチャージバリア機能障害の存在は、スリット膜障害だけでなく、糸球体基底膜や血管内皮細胞の障害の客観的裏付けとなり得ると考えられた。

Takahashi らは先行研究⁷⁾で、慢性糸球体腎炎群とネフローゼ症候群における陰性荷電 IgA の SSI と、陽性荷電 IgG の SSI の関係を図 5 のように示し、慢性糸球体腎炎群とネフローゼ症候群における陰性荷電 IgA の SSI と、陽性荷電 IgG の SSI の関係では、IgG と IgA はほぼ同じ分子サイズであるため、2 群間の分布の違いはサイズバリアの違いではなく、IgG と IgA の荷電の相違に基づくこと、すなわちチャージバリア機能の差であると報告した。今回、Dent 病群とネフローゼ症候群について比較したところ、Dent 病群の分布は慢性糸球体腎炎群やネフローゼ症候群と異なり、回帰直線の回帰係数は 0.09 と低値を認めた。これは Dent 病群では IgG と比較し、IgA は 9% しか尿中へクリアランスされないこと、すなわちチャージバリア機能は保たれていることを意味する。同様にネフローゼ症候群の相関係数は 0.39、慢性糸球体腎炎群では 1.05 であり、ネフローゼ症候群では IgG と比較し、IgA は約 40% が尿中へクリアランスされること、慢性糸球体腎炎群では、IgG と IgA はほとんど差が無く尿中にクリアランスされることを意味する。このように Dent 病群と比較することで、いかなる分子サイズでも正常糸球

体 (Dent 病) には強いチャージバリア機能が存在し、ネフローゼ症候群ではその機能が低下、さらに慢性糸球体腎炎群ではチャージバリアがほとんど機能していないことが示唆された。すなわち、ネフローゼ症候群ではスリット膜障害だけでなく、従来の仮説通りチャージバリア機能障害も認めることが示唆された。スリット膜と糸球体基底膜の間には機能的相互作用が存在し、ネフローゼ症候群ではスリット膜障害と同時にスリット膜以外の糸球体基底膜や血管内皮細胞の障害に伴うチャージバリア機能障害も生じることが示唆された。

また、このようなチャージバリア機能の障害は糸球体基底膜ゲルマトリックス内の固定した陰性荷電減少に伴う Donnan 平衡の変化によって、陰性荷電蛋白の糸球体基底膜内への拡散と浸透が増加したことを意味している。すなわち従来ネフローゼ症候群におけるチャージバリアの破綻の形態学的証拠とされてきた糸球体基底膜の陰性荷電の減少という過去の多くの研究結果を支持する結果であると考えられた。

第VI章 まとめ

蛋白尿の発現機序については現在も不明な点が多い。1990年代後半から現在まで、主要な尿蛋白バリアはスリット膜とポドサイト関連蛋白の機能異常との見方が主流である。しかし、これらの異常だけで蛋白尿の発現機序の全てを説明することはできない。ポドサイト関連蛋白の異常と糸球体基底膜や血管内皮細胞およびグリコカリックスの異常とは、何かしらの機能的相互作用が存在すると思われるが、現在までその解明には至っていない。今回の研究により、従来から報告されているように、ネフローゼ症候群では、スリット膜障害だけでなく、糸球体基底膜やグリコカリックスによるチャージバリア機能障害が存在することを客観的に証明できた。さらに、CSIによるチャージバリア機能の客観的評価が、ネフローゼ症候群を含めた腎糸球体疾患の診断の一助になることを再確認した。今回の結果を踏まえて、今後は各腎糸球体疾患における病勢や治療によるチャージバリア機能の変化などを研究し、最終的にはチャージバリア機能障害の機序の解明へと繋がるものと考えられる。

謝辞

本研究と学位論文の御指導、御高閲を賜りました日本大学医学部小児科学系小児科学分野高橋昌里教授に深謝いたします。

表 1 各疾患群の CSI の比較

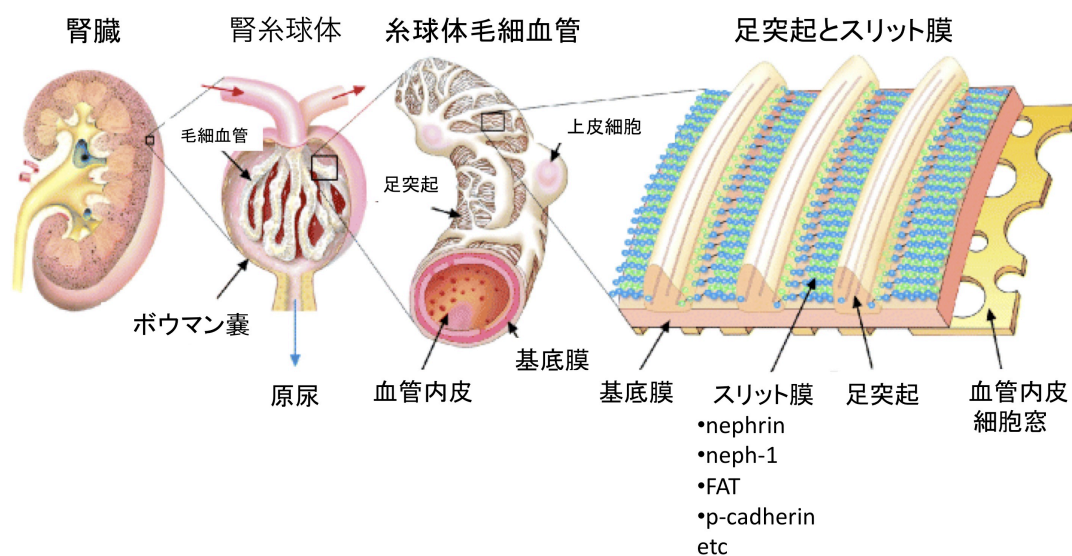
(文献 8 から引用)

疾患グループ	疾患	n	CSI mean (\pm SD)	
Dent病(A群)	Dent病	8	0.16(0.06)	0.16(0.06)
Podocyte病(B群)	ステロイド反応性ネフローゼ症候群(SSNS)	35	0.56(0.14)	
	巣状糸球体硬化症(FSGS)	4	0.42(ND)	0.42(0.31)
	Finnish型先天性ネフローゼ症候群(FCNS)	1	0.37(ND)	
慢性糸球体腎炎(C群)	IgA腎症(IgAN)	41	1.18(0.35)	
	紫斑病性腎症(HSPN)	21	1.1(0.33)	1.12(0.25)
	膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)	5	1.33(ND)	
	Alport症候群(Alport)	8	1.18(0.32)	

各疾患群の CSI は、Dent 病群と比較して、ネフローゼ症候群、慢性糸球体腎炎群の順に高値となる。

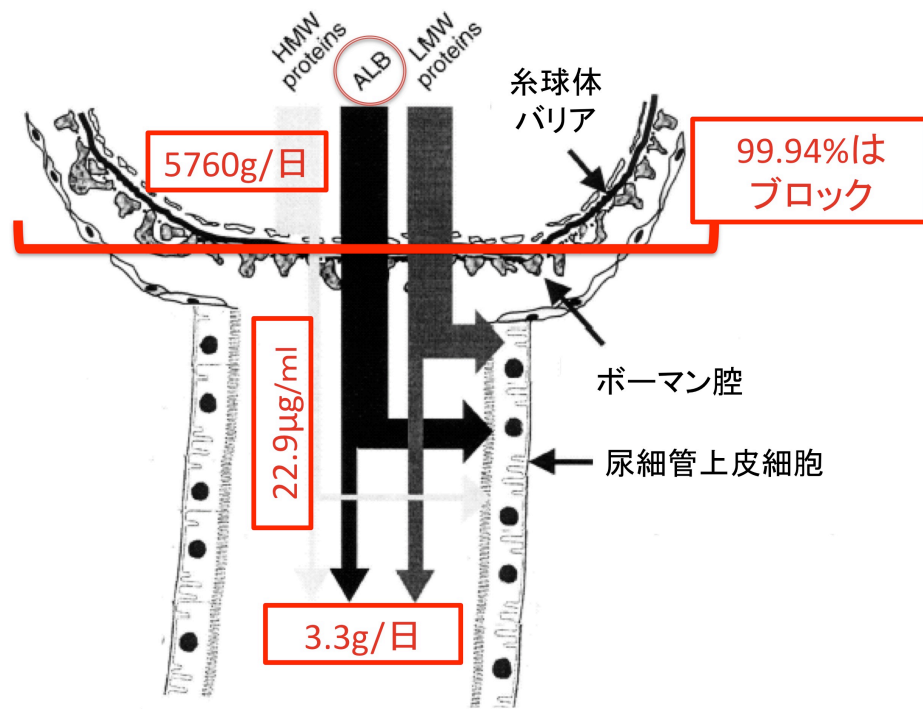
図 1 糸球体毛細血管係蹄壁の構造

(文献 1 から引用改変)



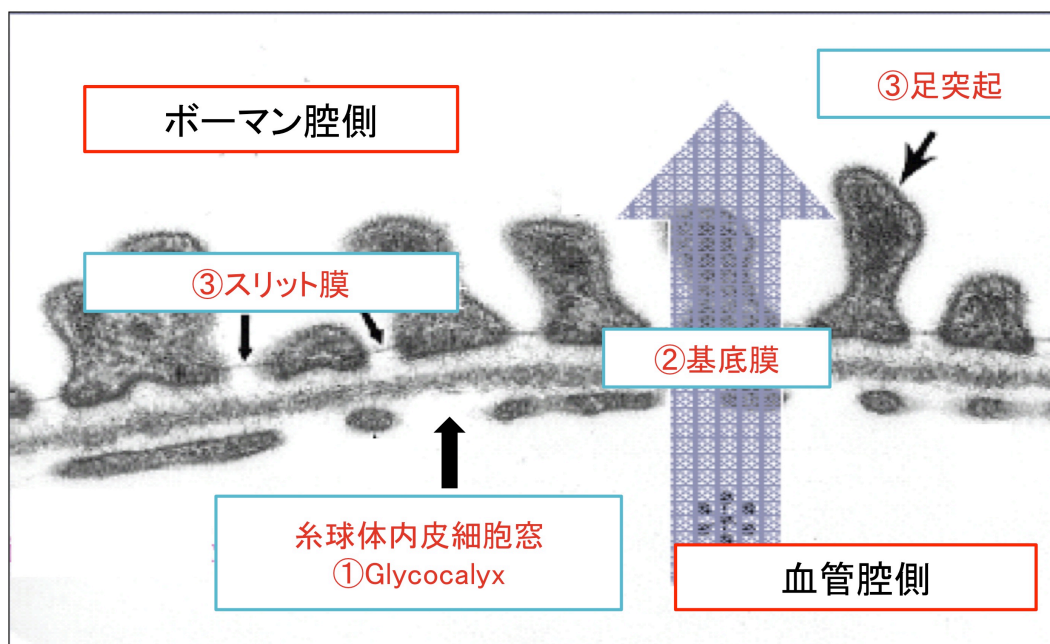
糸球体上皮細胞は細胞体と足突起を有し、糸球体基底膜の外側に位置する。スリット膜は足突起間の約 40nm の隙間に存在する。

図2 蛋白濾過制御としての糸球体係蹄壁



原尿中のアルブミン排泄量 3.3g/日は、糸球体毛細血管内を流れるアルブミン量 5,760g/日の 0.057%である。残りの 99.9%以上のアルブミンは、糸球体毛細血管係蹄壁でブロックされている。

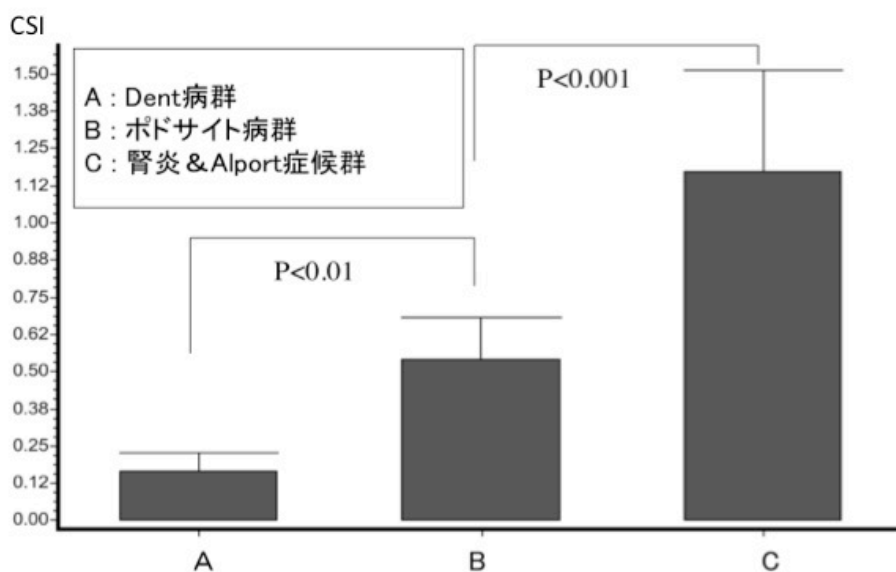
図 3 糸球体毛細血管係蹄の 3 層バリア



糸球体毛細血管係蹄壁には、内側から順に①糸球体血管内皮細胞と、その表面を覆うグリコカリックス、②糸球体基底膜、③足突起間に存在するスリット膜が存在し、3層バリアとして機能している。

図4 Dent病群、ネフローゼ症候群（ポドサイト病群）、慢性糸球体腎炎群のCSIの比較

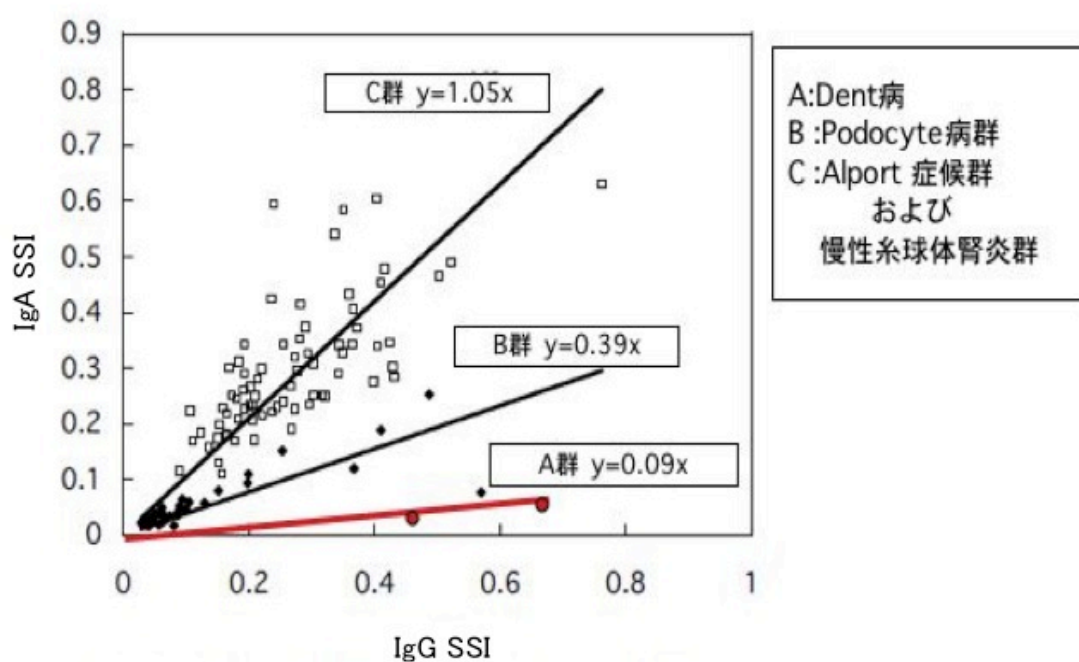
(文献8から引用)



Dent病群 0.16 ± 0.06 と比較して、ポドサイト病群（ネフローゼ症候群）では 0.42 ± 0.31 、慢性糸球体腎炎群では 1.12 ± 0.25 と高値で有意差を認めた（A群 vs B群：P値 < 0.01. B群 vs C群：P値 < 0.001）。

図5 Dent病群、ネフローゼ症候群（Podocyte病群）、慢性糸球体腎炎群のIgA SSIとIgG SSIの関係

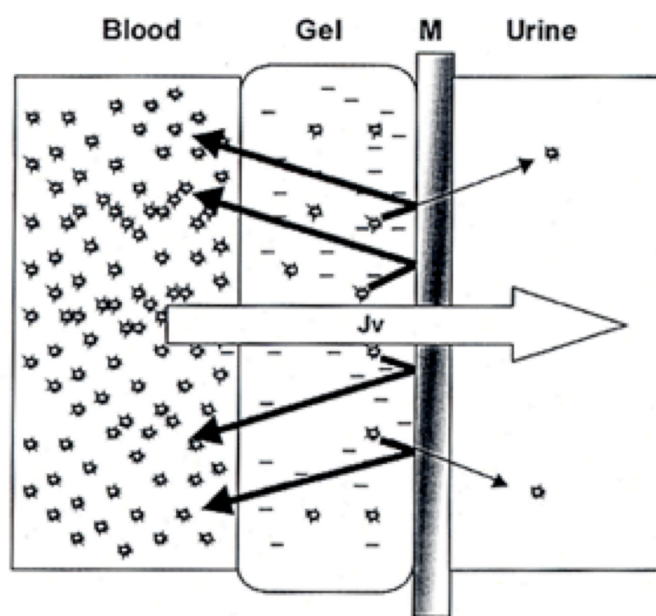
(文献7から引用改変)



Dent病群ではIgGと比較してIgAは9%しか尿中へクリアランスされない。ネフローゼ症候群ではIgGと比較してIgAは約40%が尿中へクリアランスされ、慢性糸球体腎炎群では、IgGとIgAはほとんど差が無く尿中にクリアランスされる。

図 6 糸球体基底膜のゲルマトリックス理論

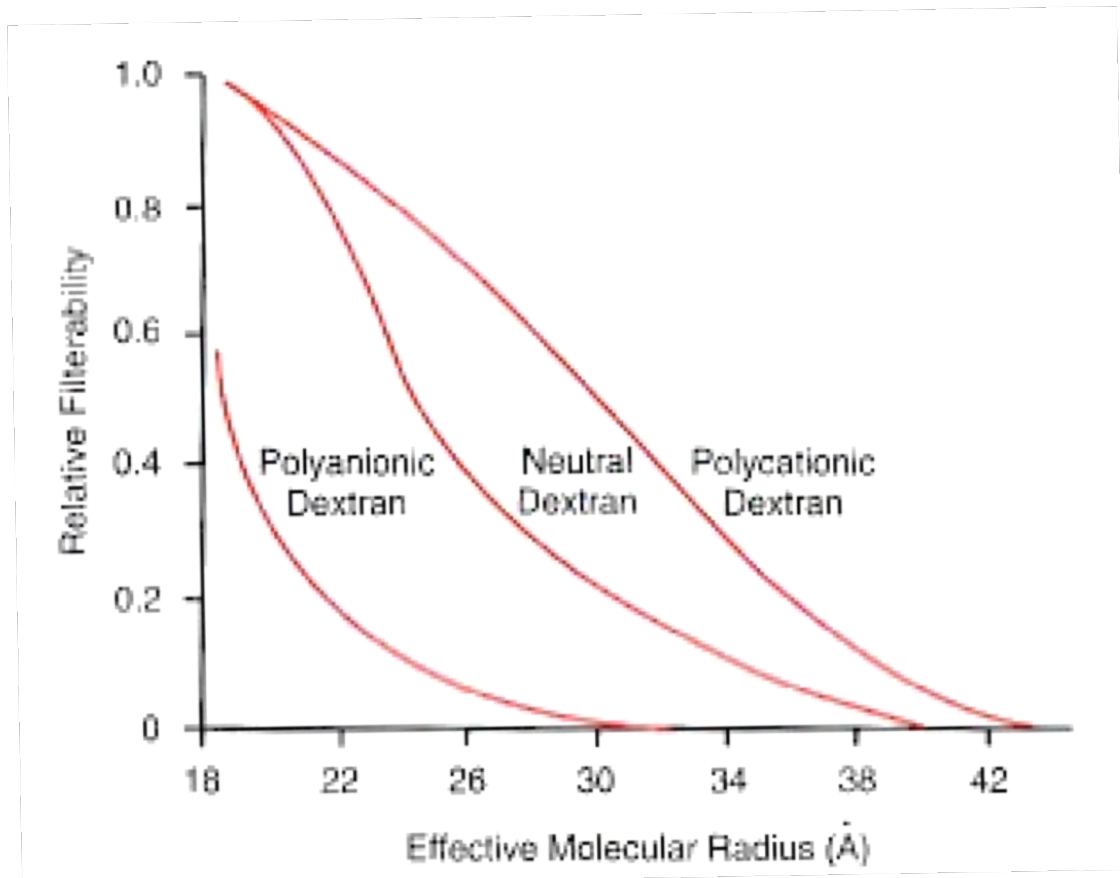
(文献 13 から引用)



糸球体基底膜は固定した陰性荷電を有するゲルマトリックスとして存在し、陰性荷電蛋白は、「濾過」ではなく「拡散」と「浸透」と「フロー」により糸球体基底膜を通過する。

図7 陰性荷電 Dextran sulfate polymer と中性荷電 Dextran polymer のクリアランスの比較

(文献 15 から引用)



陰性荷電デキストランサルフェートポリマーは中性荷電デキストランポリマーよりも濾過されにくい。

引用文献

- 1) Tryggvason K, Pettersson E: Causes and consequences of proteinuria: the kidney filtration barrier and progressive renal failure. *J Intern Med* 254:216-224, 2003.
- 2) Tojo A, Endou H: Intrarenal handling of proteins in rats using fractional micropuncture technique. *Am J Physiol* 263:F601-606, 1992.
- 3) Kestila M, Lenkkeri U, Mannikko M, Lamerdin J, McCready P, Putaala H, Ruotsalainen V, Morita T, Nisseinen M, Herva R, Kashtan CE, Peltonen L, Holmberg C, Olsen A, Tryggvason K: Positionally cloned gene for a novel glomerular protein--nephrin--is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell* 1: 575-582, 1998.
- 4) Ruotsalainen V, Ljungberg p, Wartiovaara J, lenkkeri U, Kestila M, Jalanko H, Holmberg C, Tryggvason: Nephrin

is specifically located at the slit diaphragm of glomerular podocytes. *Prot Natl Acad Sci USA* 96:7962-7967, 1999.

- 5) Takahashi S, Kitamura T, Murakami H, Hashimoto K, Nagata M, Harada K: Acute interstitial nephritis predisposed a six-year-old girl to minimal change nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol* 20: 1168-1170, 2005.
- 6) Sako M, Nakanishi K, Obana M, Yata N, Hoshii S, Takahashi S, Wada N, Takahashi Y, Kaku Y, Satomura K, Ikeda M, Honda M, Iijima K, Yoshikawa N: Analysis of NPHS1, NPHS2, ACTN4, and WT1 in Japanese patients with congenital nephrotic syndrome. *Kidney Int* 67: 1248-1255, 2005.
- 7) Takahashi S, Watanabe S, Wada N, Murakami H, Funaki S, Yan K, Kondo Y, Harada K, Nagata M: Charge Selective Function in Childhood Glomerular Diseases. *Pediatr Res* 59:336-340, 2006.

- 8) Saito H, Takahashi S, Nagata M, Tsuchiya T, Mugishima H, Yan K, Kondo Y, Matsuyama T, Sekine T, Igarashi T: Reevaluation of glomerular charge selective protein-sieving function. *Pediatr Nephrol* 24:609-12, 2009.
- 9) Anthony G. W. Norden, Marta Lapsley, Philip J. Lee, Charles D. Pusey, Steven J. Scheinman, Frereric W. K. Tam, Rajesh V. Thakker, Robert J. Unwin, and Oliver Wrong: Glomerular protein sieving and implications for renal failure in fanconi syndrome. *Kidney Int* 60:1885-1892, 2001.
- 10) Aumailley M, Bruckner-Tuderman L, Carter WG, Deutzmann R, Edgar D, Ekblom P, Engel J, Engvall E, Hohenester E, Jones JC, Kleinman HK, Marinkovich MP, Martin GR, Mayer U, Meneguzzi G, Miner JH, Miyazaki K, Patarroyo M, Paulsson M, Quaranta V, Sanes JR, Sasaki T, Sekiguchi K, Sorokin LM, Talts JF, Tryggvason K, Uitto J, Virtanen I, von der Mark K, Wewer UM, Yamada

- Y, Yurchenco PD: A simplified laminin nomenclature. Matrix Biology 24:326-332, 2005.
- 1 1) Jarad G, Cunningham J, Shaw AS, Miner JH: Proteinuria precedes podocyte abnormalities in Lamb2^{-/-} mice, implicating the glomerular basement membrane as an albumin barrier. J Clin Invest 116:2272-2279, 2006.
 - 1 2) Morita H, Yoshimura A, Inui K, Ideura T, Watanabe H, Wang L, Soininen R, Tryggvason K: Heparan Sulfate of Perlecan Is Involved in Glomerular Filtration. J Am Soc Nephrol 16:1703-1710, 2005.
 - 1 3) Smithies O: Why the kidney glomerulus does not clog: A gel permeation/diffusion hypothesis of renal function. Proc Natl Acad Sci U S A 100:4108-4113, 2003.
 - 1 4) Ohlson M, Sörensson J, Haraldsson B: A gel-membrane model of glomerular charge and size selectivity in series. Am J Physiol Renal Physiol 280:F396-405, 2001.
 - 1 5) Brenner BM, Hostetter TH, Humes HD: Molecular basis of proteinuria of glomerular origin. N Engl J Med

298:826-833, 1978.

- 16) Takahashi S, Wada N, Harada K, Nagata M: Cationic charge-preferential IgG reabsorption in the renal proximal tubules. *Kidney Int* 66:1556-1560, 2004.

研 究 業 績

齋藤 宏

1	発表	①一般発表	7 3
		②特別発表	2
2	論文	①原著論文	7 (単 0 / 共 7)
		②症例報告	8 (単 0 / 共 8)
		③総説	9 (単 3 / 共 6)
3	著書		7

以上

1 発表

① 一般発表

1. 齋藤 宏、浦上達彦、内田尚孝、渡辺修一郎：総合感冒薬中のアセトアミノフェンが原因と考えられた重症多形滲出性紅班（SJS）の1例、第91回日本小児科学会東京都地方会、東京、2001年2月
2. 齋藤 宏、小平隆太郎、橋本光司、瀧上達夫、稲毛康司、高橋 滋、原田研介、同放射線科 佐藤幸光、平野壯幸、佐貫栄一：MRI、SPECTにより経時的に観察しえたHHV-7による急性壊死性脳症の1例、第1回関東小児核医学研究会、東京、2001年4月
3. 齋藤 宏、中野優子、村林督夫、嶋田優美、細野茂春、湊 通嘉、高橋 滋、原田研介：先天性横隔膜ヘルニアと脳梁欠損を伴った8番染色体異常の1症例、第38回日本新生児学会学術集会、神戸、2002年7月
4. 齋藤 宏、落合紀宏、藤井眞一郎、副田敦裕、伊東三吾：当院へ搬送となった痙攣重積症の1症例、東京、山の手小児科医会、2003年11月
5. 齋藤 宏、田村幸子、副田敦裕、伊東三吾：原因不明の高IgM症候群の1症例、第108回日本小児科学会学術集会、東京、2005年4月
6. 浦上達彦、長野伸彦、大山恭平、神津 悠、中村隆広、齋藤 宏、船木 聡：インスリンアナログによる糖尿病合併妊婦の治療、第22回日本糖尿病・妊娠学会学術集会、東京、2006年8月
7. 齋藤 宏、浦上達彦、中林啓記、高橋昌里、麦島秀雄：PSL治療を行ったリンパ球性漏斗神経下垂体炎の1症例、第110回日本小児科学会学術集会、京都、2007年4月

8. 浦上達彦、吉田彩子、鈴木潤一、齋藤 宏、久保田茂樹、森本繁夫、似鳥嘉一、原田研介、麦島秀雄：小児 2 型糖尿病診断時における他のメタボリックシンドロームの合併頻度と病態に関する研究、第 110 回日本小児学会学術集会、京都、2007 年 4 月
9. 鈴木潤一、齋藤 宏、森本繁夫、久保田茂樹、浦上達彦、原田研介、麦島秀雄：小児 1 型糖尿病における CSII の適応と効果について、第 110 回日本小児科学会学術集会、京都、2007 年 4 月
10. 浦上達彦、鈴木潤一、齋藤 宏、森本繁夫、久保田茂樹、似鳥嘉一：乳幼児期発症 1 型糖尿病の成因上の特性についての研究、第 50 回日本糖尿病学会年次学術集会、仙台、2007 年 5 月
11. 鈴木潤一、福原淳示、浦上達彦、齋藤 宏、久保田茂樹：小児 1 型糖尿病における GAD 抗体と IA-2 抗体の検出率、抗体価の比較、第 50 回日本糖尿病学会年次学術集会、仙台、2007 年 5 月
12. 齋藤 宏、高橋昌里、土屋達行、長田道夫、楊 国昌、根東義明、松山 健、関根孝司、五十嵐隆：糸球体 charge barrier の再検討、第 42 回日本小児腎臓病学会、横浜、2007 年 6 月
13. 羽生政子、田中久美子、平井麻衣子、吉田彩子、鈴木潤一、齋藤 宏、和田美夏、浦上達彦、中林啓記、高橋昌里、麦島秀雄：超速効型インスリンを用いた CSII により妊娠管理した小児期発症 1 型糖尿病の 3 例、第 13 回小児・思春期糖尿病シンポジウム、東京、2007 年 7 月
14. 鈴木潤一、齋藤 宏、森本繁夫、久保田茂樹、浦上達彦、麦島秀雄：小児期 1 型糖尿病患者における超速効型イン

- スリンを用いた持続皮下インスリン注入療法 (CSII 療法) の有用性, 第 27 回小児インスリン治療研究会、東京、2007 年 8 月
15. Hiroshi Saito, Shori Takahashi, Tatsuyuki Tuchiya, Michio Nagata, Kunimasa Yan, Yoshiaki Kondo, Takeshi Matsuyama, Takashi Sekine and Takashi Igarashi : Re-evaluation of Glomerular Charge Selective Protein-Sieving Function. 14th Congress of Internatinal Pediatric Nephrology Association in Budapest, Hungary. 31 August-4 September 2007.
 16. Junichi Suzuki, Hiroshi Saito, Shigeo Morimoto, Shigeki Kubota, Tatsuhiko Urakami, Hideo Mugishima: Effect and safety of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) in patients with juvenile-onset type 1 diabetes-Indications for pump therapy. 33rd Annual meeting of International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. Berlin, 26-29 September, 2007
 17. Tatsuhiko Urakami, Ayako Yoshida, Junichi Suzuki, Hiroshi Saito, Shigeo Morimoto, Hideo Mugishima, Characteristics of the metabolic syndrome is prevalent in children with newly diagnosed type 2 diabetes. 33rd Annual meeting of International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. Berlin, 26-29 September 2007
 18. 齋藤 宏、大沼健一、春山和嘉子、吉田彩子、鈴木潤一、浦上達彦、高橋昌里、麦島秀雄：リンパ球性漏斗神経下垂体炎に対する PSL 療法、第 41 回日本小児内分泌学会学術集会、横浜、2007 年 11 月

19. 吉田彩子、平井麻衣子、羽生政子、田中久美子、鈴木潤一、齋藤 宏、和田美夏、浦上達彦、麦島秀雄. : 新生児一過性高インスリン血性低血糖症と診断された1例、第41回日本小児内分泌学会学術集会、横浜、2007年11月
20. 浦上達彦、鈴木潤一、吉田彩子、齋藤 宏、麦島秀雄. 乳幼児期発症1型糖尿病の成因に関する研究-特に免疫学的、遺伝的特徴. 第41回日本小児内分泌学会学術集会、横浜、2007年11月
21. 鈴木潤一、吉田彩子、齋藤 宏、浦上達彦、麦島秀雄 : 1型糖尿病年少児における持続皮下インスリン注入法(CSII)の有効性と安全性について、第41回日本小児内分泌学会学術集会、横浜、2007年11月
22. 羽生政子、吉田彩子、鈴木潤一、齋藤 宏、浦上達彦、高橋昌里、麦島秀雄 : 産褥期から産後におけるCSII管理の有効性について、第23回日本糖尿病・妊娠学会年次学術集会、大阪、2007年11月
23. Tatsuhiko Urakami, Ayako Yoshida, Junichi Suzuki, Hiroshi Saito, Mika Wada, Shori Takahashi, Hideo Mugishima. The metabolic syndrome is frequent in children with type 2 diabetes detected by the urine glucoswe screening at schools. 14th Japan-Korea Symposium on Diabetes Mellitus, Kyoto, Novemver, 2007
24. 浦上達彦、吉田彩子、鈴木潤一、齋藤 宏、依藤 亨 : 学校検尿糖尿病検診で発見されたMODY2の母児例、埼玉、第45回日本糖尿病学会関東甲信越地方会、2008年1月
25. 浦上達彦、鈴木潤一、吉田彩子、齋藤 宏、和田美夏、高橋昌里、麦島秀雄 : 如何に目標血糖値を達成するか-年齢、インスリン治療法と血糖コントロールとの関係、第

- 111 回日本小児科学会学術集会、東京、2008 年 4 月
26. 春山和嘉子、大沼健一、鈴木潤一、吉田彩子、齋藤 宏、和田美夏、浦上達彦、高橋昌里、麦島秀雄：1 型糖尿病における夜尿症についての検討、第 111 回日本小児科学会学術集会、東京、2008 年 4 月
27. 吉田彩子、大沼健一、春山和嘉子、鈴木潤一、齋藤 宏、和田美夏、浦上達彦、高橋昌里、麦島秀雄、依藤 亨：学校検尿糖尿病検診で発見された MODY 2 の母児例、第 111 回日本小児科学会学術集会、東京、2008 年 4 月
28. 平井麻衣子、吉田彩子、鈴木潤一、齋藤 宏、和田美夏、浦上達彦、高橋昌里、麦島秀雄：新生児一過性高インスリン血性低血糖症の臨床的特徴と頻度について、第 111 回日本小児科学会学術集会、東京、2008 年 4 月
29. 齋藤 宏、高橋昌里、土屋達行、長田道夫、楊 国昌、根東義明、松山 健、関根孝司、五十嵐隆：ヒト腎における糸球体 charge barrier の再検討、第 51 回日本腎臓学会、福岡、2008 年 5 月
30. 鈴木潤一、吉田彩子、齋藤 宏、和田美夏、浦上達彦：1 型糖尿病年症例に対する持続皮下インスリン注入法 (CSII) の有用性について、第 51 回日本糖尿病学会年次学術集会、東京、2008 年 5 月
31. 浦上達彦、鈴木潤一、吉田彩子、齋藤 宏、和田美夏：1 型糖尿病の思春期例は血糖コントロール不良なのか？ - その要因と対策。第 51 回日本糖尿病学会年次学術集会、東京、2008 年 5 月
32. 齋藤 宏、大沼健一、春山和嘉子、吉田彩子、鈴木潤一、和田美夏、高橋昌里：学校検尿で発見され、思春期に増悪を認めた慢性尿細管間質性腎炎の一症例、第 43 回日本

小児腎臓病学会、福岡、2008年6月

33. Hiroshi Saito, Wakako Haruyama, Ayako Yoshida, Junichi Suzuki, Mika Wada, Shori Takahashi : The impact of PMX-DHP treatment in an infant with non-endotoxin-related septic shock and MOF. The 6th Japan-Korea Pediatrics Nephrology Seminar, Hukuoka. 13 June 2008.
34. Tatsuhiko Urakami, Ayako Yoshida, Juinchi Suzuki, Hiroshi Saitoh, Mika Wada, Hideo Mugishima. Frequencies in the components of the IDF-defined metabolic syndrome in Japanese children with newly diagnosed type 2 diabetes. The 68th American Diabetes Association, San Francisco, June 2008
35. 齋藤 宏、大沼健一、春山和嘉子、吉田彩子、鈴木潤一、和田美夏、浦上達彦、高橋昌里、麦島秀雄：二相性痙攣と遅発性拡散能低下を呈する急性脳症の経時的画像変化、第44回日本小児放射線学会、東京、2008年6月
36. Hiroshi Saito, Shori Takahashi, Ayako Yoshida, Junichi Suzuki, Mika Wada, Tatsuhiko Urakami, Hideo Mugishima. : The impact of PMX-DHP treatment in an infant with non-endotoxin-related septic shock and MOF. 10th Asian Congress of Pediatric Nephrology. Bangkok. 28~30 Aug 2008
37. Tatsuhiko Urakami, Juichi Suzuki, Ayako Yoshida, Hiroshi Saito, Mika Wada, Shori Takahashi, Hideo Mugishima. Frequencies in the other components of the metabolic syndrome based on the new IDF criteria among children with type 2 diabetes at the time of diagnosis.

The 34th Annual meeting of International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, South Africa, 13-16 August 2008

38. Tatsuhiko Urakami, Junichi Suzuki, Ayako Yoshida, Hiroshi Saito, Mika Wada, Shori Takahashi, Hideo Mugishima. Association between blood glucose, HbA1c and glucagons levels as glycemic indicators in children with type 1 diabetes of longer than 2 years' duration. The 34th Annual meeting of International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, South Africa, 13-16 August 2008
39. 齋藤 宏、高橋昌里、下澤克宜、吉田彩子、鈴木潤一、和田美夏、浦上達彦、麦島秀雄：急性腎不全を合併したアセトアミノフェンによる薬剤性間質性腎炎の一症例、第30回日本小児腎不全学会、塩原、2008年10月
40. 浦上達彦、鈴木潤一、吉田彩子、齋藤 宏、和田美夏、高橋昌里、麦島秀雄：1型糖尿病における血糖コントロールと血中グルカゴン濃度との関係、第42回日本小児内分泌学会学術集会、鳥取、2008年10月
41. 和田美夏、浦上達彦、鈴木潤一、吉田彩子、齋藤 宏、高橋昌里、麦島秀雄：学校検尿を契機に発見されたミトコンドリア糖尿病の1家系、第42回日本小児内分泌学会学術集会、鳥取、2008年10月
42. 鈴木潤一、吉田彩子、齋藤 宏、和田美夏、浦上達彦：1型糖尿病年少例のCSII治療における昼食時 bolus 注入代用の昼食時 basal rate 増量の有用性、第42回日本小児内分泌学会学術集会、鳥取、2008年10月
43. 浦上達彦、鈴木潤一、吉田彩子、齋藤 宏、和田美夏、

- 高橋昌里、麦島秀雄：1型糖尿病におけるコントロール不良は食後高血糖とグルカゴン過剰分泌による、第6回1型糖尿病研究会、盛岡、2008年10月
44. 齋藤 宏、高橋昌里、長谷川真紀、吉田彩子、鈴木潤一、和田美夏、浦上達彦、麦島秀雄：尿蛋白量と解離した低蛋白血症が遷延する腎症の検討、第112回日本小児科学会学術集会、奈良、2009年4月
45. 浦上達彦、鈴木潤一、吉田彩子、齋藤 宏、和田美夏、高橋昌里、麦島秀雄：1型糖尿病のbasal-bolus療法における基礎インスリン使用に関する検討、第112回日本小児科学会学術集会、奈良、2009年4月
46. 鈴木潤一、吉田彩子、齋藤 宏、和田美夏、浦上達彦、高橋昌里、麦島秀雄：小児1型糖尿病サマーキャンプにおけるバイキング実施についての検討、第112回日本小児科学会学術集会、奈良、2009年4月
47. 村井健美、浦上達彦、鈴木潤一、吉田彩子、齋藤 宏、和田美夏、高橋昌里、麦島秀雄：小児糖尿病サマーキャンプ参加による医学生の進路への影響について、第112回日本小児科学会学術集会、奈良、2009年4月
48. Hiroshi Saito, Shori Takahashi, Ayako Yoshida, Junichi Suzuki, Tatsuhiko Urakami, Hideo Mugishima, Tsukasa Takemura. A case of nephronophthisis with *NPHP4* heterozygous mutation. The 7th Japan-Korea Pediatrics Nephrology Seminar, Suwon. 4 April 2009.
49. 鈴木潤一、吉田彩子、齋藤 宏、和田美夏、浦上達彦、高橋昌里、麦島秀雄：Brittle型1型糖尿病幼少児に持続皮下インスリン注入療法（CSII）を導入し良好な血糖コントロールが得られた1例、第52回日本糖尿病学会年次

- 学術集会、大阪、2009年5月
50. 浦上達彦、鈴木潤一、吉田彩子、齋藤 宏、和田美夏、高橋昌里、麦島秀雄：小児1型糖尿病における持効型インスリンデテミルの効果に関する検討、第52回日本糖尿病学会年次学術集会、大阪、2009年5月
 51. 齋藤 宏、高橋昌里、吉田彩子、鈴木潤一、和田美夏、浦上達彦、麦島秀雄、杉本圭相、中野万智子、竹村司：NPHP4のヘテロ異常によるネフロン癆の1例、第44回日本小児腎臓病学会、東京、2009年6月
 52. 加藤雅崇、吉田彩子、鈴木潤一、齋藤 宏、和田美夏、浦上達彦、高橋昌里、麦島秀雄：基礎インスリン1回注射をグラルギンからデテミルに変更後血糖コントロールが悪化した症例の検討、第43回日本小児内分泌学会学術集会、栃木、2009年10月
 53. 鈴木潤一、吉田彩子、齋藤 宏、和田美夏、浦上達彦、高橋昌里、麦島秀雄：持続皮下インスリン注入療法(CSII)における有害事象に関する検討、第43回日本小児内分泌学会学術集会、栃木、2009年10月
 54. 吉田彩子、鈴木潤一、齋藤 宏、和田美夏、浦上達彦、鳴海加覚志、長谷川奉延：重症型甲状腺機能低下、Tgの高値を示しDUOX2異常をヘテロ接合性に認めた同胞例、第43回日本小児内分泌学会学術集会、栃木、2009年10月
 55. 齋藤 宏、浦上達彦、高橋昌里：ネフローゼ症候群を呈した糖尿病性腎症に対する高用量ARB+エリスロポエチン療法、第31日本小児腎不全学会、新潟、2009年10月
 56. 齋藤 宏、浦上達彦、高橋昌里：ネフローゼ症候群を呈した糖尿病性腎症に対する高用量ARB+エリスロポエチン

- ン療法、第 21 回日本糖尿病性腎症研究会、東京、2009 年 12 月
57. 齋藤 宏、日根幸太郎、吉田彩子、鈴木潤一、和田美夏、浦上達彦、高橋昌里：ARB、ACEI、インドメタシン併用療法で良好な経過を得ているフィンランド型先天性ネフローゼ症候群の 1 症例、第 76 回関東小児腎臓研究会、2010 年 1 月
 58. 小川えりか、浦上達彦、羽生政子、神山八弓、吉田彩子、鈴木潤一、齋藤 宏、和田美夏、高橋昌里、麦島秀雄：ビタミン D 欠乏性くる病の一例、第 572 回小児科学会東京都地方会懇話会、東京、2010 年 2 月
 59. 齋藤 宏、日根幸太郎、吉田彩子、鈴木潤一、石毛美夏、浦上達彦、高橋昌里：定期的ガンマグロブリン補充療法を行い、良好な経過を辿っているフィンランド型先天性ネフローゼ症候群の 1 症例、第 7 回東京小児感染免疫懇話会、東京、2010 年 2 月
 60. 日根幸太郎、齋藤 宏、吉田彩子、鈴木潤一、石毛美夏、浦上達彦、高橋昌里：胎生期に広範な脳梗塞を来した先天性ネフローゼ症候群の 1 症例。第 113 回日本小児科学会学術集会、盛岡、2010 年 4 月
 61. Hiroshi Saito, Ayako Yoshida, Junichi Suzuki, Ishige Wada, Tatsuhiko Urakami, Shori Takahashi. High-dose candesartan and erythropoietin combination therapy in diabetic nephropathy with nephrotic syndrome. The 8th Korea-Japan Pediatrics Nephrology Seminar, Gyeongju. 29 May 2010.
 62. 齋藤 宏、浦上達彦、高橋昌里：ネフローゼ症候群を呈した糖尿病性腎症に対する高用量 ARB+EPO 療法、第 53

回日本腎臓学会、神戸、2010年6月

63. 齋藤 宏、峯 佑介、渡辺拓史、長野伸彦、吉田彩子、鈴木潤一、石毛美夏、浦上達彦、高橋昌里：体重増加不良を契機に発見された Hyperreninemic hypoaldosteronism の2か月男児例、第45回日本小児腎臓病学会、大阪、2010年7月
64. Hiroshi Saito, Junichi Suzuki, Ayako Yoshida, Mika Ishige, Tatsuhiko Urakami, Shori Takahashi : High-dose Candesartan and Erythropoietin Combination Therapy in Diabetic Nephropathy with Nephrotic Syndrome. 15th Congress of Internatinal Pediatric Nephrology Association in New York, NY. 29 August-2 September 2010.
65. Koutaro Hine, Hiroshi Saito, Ayako Yoshida, Junichi Suzuki, Ishige Wada, Tatsuhiko Urakami, Shori Takahashi, Kouichi Nakanish : A case of Congenital Nephritic Syndrome with prenatal Brain Infarction. 15th Congress of Internatinal Pediatric Nephrology Association in New York, NY. 29 August-2 September 2010.
66. 齋藤 宏、河村研吾、桑原怜未、大熊啓嗣、吉田彩子、鈴木潤一、石毛美夏、高橋昌里：IgA 腎症の経過中に MPO-ANCA 陽性急速進行性糸球体腎炎を発症した一例、第32日本小児腎不全学会、札幌、2010年9月
67. Hiroshi Saito, Koutaro Hine, Ayako Yoshida, Junichi Suzuki, Mika Ishige, Tatsuhiko Urakami, Shori Takahashi, Kouichi Nakanishi, kunimasa Yan : Administration of autologous cord blood stem cell

- transplantation for the Finnish type congenital nephrotic syndrome. 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology. Fukuoka. 2-4 June 2011.
68. Motoko Mitsui, Hiroshi Saito, Tetsuji Morimoto, Tadashi Itou, Yuko Ueyama, Junichi Suzuki, Ayako Yoshida, Mika Ishige, Tatsuhiko Urakami, Shori Takahashi : A case of IgA nephropathy developing as rapidly progressive glomerulonephropathy. 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology. Fukuoka. 2-4 June 2011.
69. 齋藤 宏、吉田彩子、鈴木潤一、石毛美夏、森本哲司、浦上達彦、高橋 昌里 : IgA 腎症の経過中に、MPO-ANCA 陽性急速進行性糸球体腎炎を発症した一例。第 54 回日本腎臓学会、横浜、2011 年 6 月
70. 齋藤 宏、日根幸太郎、吉田彩子、鈴木潤一、石毛美夏、浦上達彦、高橋昌里、中西浩一、楊 國昌 : 自己臍帯血幹細胞静脈内投与したフィンランド型先天性ネフローゼ症候群、第 114 回日本小児科学会学術集会、東京、2011 年 8 月
71. 齋藤 宏、日根幸太郎、吉田彩子、鈴木潤一、石毛美夏、浦上達彦、高橋昌里、麦島秀雄 : 自己臍帯血幹細胞静脈内投与した先天性脳梗塞の神経学的評価、第 114 回日本小児科学会学術集会、東京、2011 年 8 月
72. 齋藤 宏、古宮 圭、片渕悠乃、吉田彩子、鈴木潤一、石毛美夏、森本哲司、浦上達彦、高橋昌里 : 千代田区における駿河台日本大学病院の小児地域医療への取り組み。第 58 回日本小児保険協会学術集会、名古屋、2011 年 9 月
73. 齋藤 宏、片渕悠乃、森本哲司、高橋昌里 : 1 年 6 ヶ月間

の怠薬・未受診の間に急速に末期腎不全に陥った 1 例。
第 33 日本小児腎不全学会、静岡、2011 年 10 月

②特別発表

1. 齋藤 宏、橋村裕也、中山真紀子、後藤多奉、谷口貴実子、田中征治、酒井若菜、飯島一誠、長田道夫: Continuing Professional Development. IgA 腎症、第 44 回日本小児腎臓病学会、東京、2009 年 6 月
2. 齋藤 宏: ネフローゼ症候群はなぜ蛋白尿が出るのか? 分野別シンポジウム 9 ネフローゼ症候群 Up-to-Date 第 113 回日本小児科学会学術集会、盛岡、2010 年 4 月

2 論文

①原著論文

1. Urakami T, Suzuki J, Yoshida A, Saito H, Mugishima H: Incidence of children with slowly progressive form of type 1 diabetes detected by the urine glucose screening at schools in the Tokyo Metropolitan area. Diabetes Research and Clinical Practice 80: 473-476, 2008.
2. Urakami T, Suzuki J, Yoshida A, Saito H, Wada M, Takahashi S, Mugishima H: Pathogenic characteristics at diagnosis in young children with type 1 diabetes presenting prior to 5 years of age. Clinical pediatric endocrinology 17:113-120, 2008.
3. H. Saito, S. Takahashi, T. Tsuchiya, M. Nagata, K. Yan, Y. Kondo, T. Matsuyama, T. Sekine, T. Igarashi: Re-evaluation of Glomerular Charge Selective Protein

- Sieving Function. *Pediatric Nephrology* 24: 609-612, 2009.
4. Urakami T, Suzuki J, Yoshida A, Saito H, Wada M, Takahashi S, Mugishima H. Frequencies of factors of metabolic syndrome at diagnosis in children with T2DM. *Pediatric Internatinal* 51: 453-457, 2009.
 5. Urakami T, Suzuki J, Yoshida A, Saito H, Wada M, Takahashi S, Mugishima H. Differences in prevalence of antibodies to GAD and IA-2 and their titers at diagnosis in children with slowly and rapidly progressive forms of type 1 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 83:89-93, 2009.
 6. Urakami T, Suzuki J, Yoshida A, Saito H, Wada M, Takahashi S, Mugishima H. Autoimmune characteristics in Japanese children diagnosed with type 1 diabetes before 5 years of age. *Pediatric Internatinal* 51: 460-463, 2009.
 7. 齋藤 宏、峯 佑介、渡辺拓史、長野伸彦、吉田彩子、鈴木潤一、石毛美夏、浦上達彦、高橋昌里：高カルシウム尿症と一過性の腎性低尿酸血症と活性型ビタミン D 高値を合併した Hyperreninemic hypoaldosteronism の 2 か月男児例. *日本小児腎臓病学会雑誌* 24:13-18 2011.

②症例報告

1. 齋藤 宏、浦上達彦：症例から学ぶ内分泌疾患の Pitfall-軽症 21 水酸化酵素欠損症. *小児内科* 39: 749-753, 2007.
2. Urakami T, Hasegawa M, Morimoto S, Saitoh H, Mugishima H: Effect of growth hormone therapy in two sisters with

SHOX haploinsufficiency, *Pediatric International* 51: 574-579, 2009

3. 齋藤 宏、浦上達彦：研修医のためのクリニカルクイズ -日齢 7 男児 多呼吸. *小児内科* 41: 825-826, 2009
4. 齋藤 宏、下澤克宜、吉田彩子、鈴木潤一、和田美夏、高橋昌里：急性腎不全を合併したアセトアミノフェンによる薬剤性尿細管間質性腎炎の 1 症例. *日本小児腎不全学会雑誌* 29:217-219, 2009.
5. 齋藤 宏、浦上達彦：研修医のためのクリニカルクイズ -11 歳 男子 多飲、多尿. *小児内科* 42: 1063-1065, 2010.
6. 齋藤 宏、浦上達彦、高橋昌里：ネフローゼ症候群を呈した糖尿病性腎症に対する高用量 ARB+エリスロポエチン療法. *日本小児腎不全学会雑誌* 30:255-257, 2010.
7. 齋藤 宏、浦上達彦：研修医のためのクリニカルクイズ -1 歳 女児 7 日間続く発熱. *小児内科* 43: 157-158, 2011.
8. 齋藤 宏、河村研吾、桑原怜未、大熊啓嗣、吉田彩子、鈴木潤一、石毛美夏、浦上達彦、高橋昌里：IgA 腎症の経過中に、MPO-ANCA 陽性急速進行性糸球体腎炎を発症した一例. *小児腎不全学会雑誌* 31:152-155, 2011.

③総説

1. 齋藤 宏、浦上達彦：軽症 21 水酸化酵素欠損症、*小児内科* 39:749-753, 2007.
2. 齋藤 宏、浦上達彦：リンパ球性漏斗神経葉炎. *小児内科* 40 増刊号: 675-678, 2008.
3. 齋藤 宏、高橋昌里、土屋達行、長田道夫、楊国昌、

- 近藤義明、松山健、関根孝司、五十嵐隆：糸球体 charge barrier の再検討、日本小児腎臓病学会雑誌 21:55-59 2008.
4. 鈴木潤一、吉田彩子、齋藤 宏、和田美夏、浦上達彦、高橋昌里、麦島秀雄：1型糖尿病年少例における持続皮下インスリン注入療法（CSII）の有効性と安全性について．ホルモンと臨床-特集 小児内分泌の進歩 56:1223-1227, 2008.
 5. 齋藤 宏、高橋昌里：ステロイド．小児内科 41:257-261, 2009.
 6. 齋藤 宏：腎疾患と運動．体育の科学 59:801-805, 2009.
 7. 齋藤 宏、高橋昌里：脱水の程度の評価にはどのような検査がありますか。その値をどのように評価したらよいですか。疑問解決 小児の診かた．小児内科 43 増刊号：280-283, 2011.
 8. 齋藤 宏：急性腎不全の重要性．小児科 52:1889-1897, 2011.
 9. 齋藤 宏：糸球体性蛋白-基底膜．小児内科 44:182-185, 2012.

③著書

1. 齋藤 宏：体液、腎、排尿．新版 小児生理学．監修 馬場一雄，編集 原田研介、pp114-130、へるす出版、東京、2009（分担・共著）
2. 齋藤 宏：タンパク尿はなぜ出るのか（基底膜バリア）．小児科臨床ピクシス 22 小児のネフローゼと腎炎．編集 伊藤秀一．総編集 五十嵐 隆．pp44-47、中山書

- 店、東京、2010（分担・共著）
3. 齋藤 宏：Q5. 体液の酸塩基平衡-基礎と考え方. 小児の酸塩基平衡 Q&A-異常へのアプローチ- 小児科学レクチャーVol 1 No 1. 編集 五十嵐 隆. pp25-30、総合医学社、東京、2011（分担・共著）
 4. 齋藤 宏：フィンランド型先天性ネフローゼ症候群. 50の典型例で学ぶ小児の腎泌尿器疾患. 編集 金子一成. pp105-109、診断と治療社、東京、2011（分担・共著）
 5. 齋藤 宏：胎児・新生児の腎・泌尿器の発達-新生児の尿. 周産期医学必修知識第7版. 編集 「周産期医学」編集委員会編. pp499-501、東京医学社、東京、2011（分担・共著）
 6. 齋藤 宏：糖尿病性腎症. 小児腎臓病学. 編集 日本小児腎臓病学会. pp319-322、診断と治療社、東京、2012（分担・共著）
 7. 齋藤 宏：遺伝性オロト酸尿症. 別冊日本臨床 腎臓症候群（第2版）上. 編集 日本臨床社. pp361-364、日本臨床社、東京、2012（分担・共著）