

令和 6 年 6 月 24 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08249

研究課題名（和文）ウロモジュリンの生理的制御メカニズムと病態生理学的機序の解明

研究課題名（英文）Understanding the physiological regulatory mechanisms and pathophysiological processes of uromodulin

研究代表者

森 崇寧（Mori, Takayasu）

東京医科歯科大学・東京医科歯科大学病院・助教

研究者番号：00735813

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）：独自に構築した次世代シーケンサー（NGS）による網羅的腎臓病（CKD）遺伝子パネル検査を活用し、CKDの遺伝子背景解明や治療法探索を目指し研究活動を続けている。希少腎疾患の原因と同時にCKDの共通したリスク遺伝子であるUMOD（uromodulin）に着目し、これまで未解明であった生理的UMOD尿細管分泌刺激にバソプレシンが重要な役割を担うことを発見し報告した。並行して90名の慢性維持透析患者の遺伝子解析から11%が遺伝性腎疾患であること、多発性嚢胞腎の新しい原因遺伝子としてCFAP47を発見したこと、家族歴のあるCKDの原因は約4割がアルポート症候群であること等を発見した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、次世代シーケンサー（NGS）を用いた網羅的な腎臓病（CKD）遺伝子解析研究を通じて、CKDの遺伝的背景を解明し、新たな治療法の探索を目指している。特に、CKDと関わりの深いUMODの生理的役割の解明はCKDの病態理解を深める重要な知見として期待される。また、パネル遺伝子解析は早期の正確な診断や個別化医療の推進、ひいてはCKD患者の予後改善や新規治療法の開発にも貢献し、大きな社会的意義を持つと考えられる。

研究成果の概要（英文）：We are continuing our research activities aimed at elucidating the genetic background of chronic kidney disease (CKD) and exploring treatment methods by utilizing a comprehensive CKD gene panel test constructed independently using next-generation sequencing (NGS). Focusing on UMOD (uromodulin), a common risk gene for CKD and a cause of rare kidney diseases, we discovered and reported that vasopressin plays an important role in the physiological stimulation of UMOD tubular secretion, which had previously been unexplained. Concurrently, genetic analysis of 90 chronic maintenance dialysis patients revealed that 11% had hereditary kidney diseases, identified CFAP47 as a new causative gene for polycystic kidney disease, and found that approximately 40% of CKD cases with a family history were due to Alport syndrome.

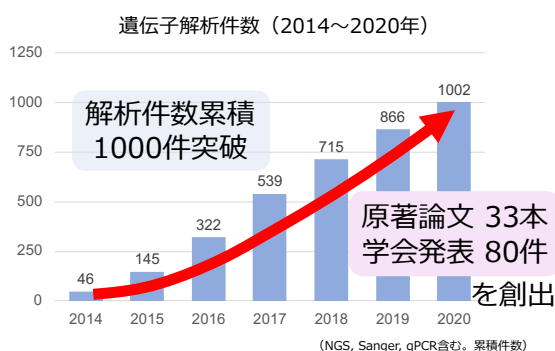
研究分野：腎臓病遺伝子解析

キーワード：ウロモジュリン 高血圧症 ADTKD 遺伝子解析研究 次世代シーケンサー CFAP47 ADPKD

1. 研究開始当初の背景

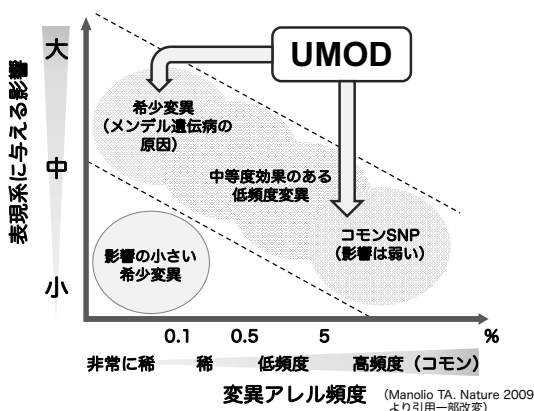
申請者らは次世代シーケンス (NGS) 技術を腎臓病分野へいち早く導入し (Mori T, *Clin Exp Nephrol.* 2017; Fujimaru T, *Clin Genet.* 2018)、200 種以上の既報疾患原因遺伝子を同時にスクリーニングする網羅的遺伝子診断パネルを構築し、疾患原因遺伝子を網羅的に評価することの有用性を数多く報告してきた。申請書記載当初のべ 1,000 件程度のパネル検査を実施し、このシステムから創出された論文報告数は 33 本、学会発表は 80 件に達していた (図 1)。

図 1 遺伝子解析に関わる実績



その変異は近年注目される常染色体顕性尿細管間質性腎疾患 (ADTKD) の原因となる。UMOD はこのような希少疾患の原因となる一方で、人種をまたいで慢性腎臓病 (CKD) リスク遺伝子の

図 2 UMOD 変異の頻度と表現系に与える影響



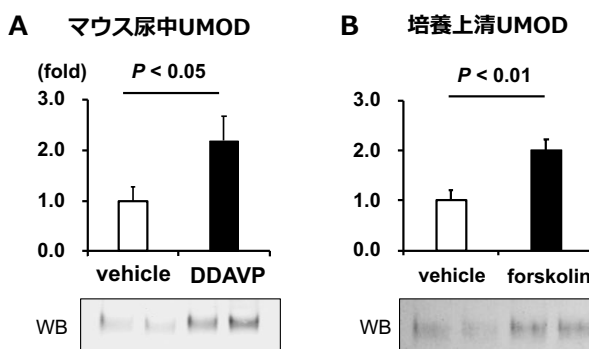
のトップヒットとして挙げられ、すなわち common disease の一因としての側面も持ち合わせている (図 2)。しかしながら UMOD の生理的な分泌制御機構や、変異遺伝子の病態メカニズムについては未だに不明な点が多い。UMOD は TAL (Thick ascending limb) 特異的に発現するため、vivo を反映する適切な培養細胞系が乏しいということも、研究の律速段階であると言える。ADTKD の治療法についても、いまだ有効なものはない。そこで我々は UMOD の生理的な制御因子の解明と ADTKD の原因となる変異 UMOD によりもたらされる病態メカニズムの解明を目的として本研究を遂行することとした。

2. 研究の目的

① DDAVP (1-deamino-8- D-arginine vasopressin) を軸として UMOD の生理的制御因子を解明すること

我々は UMOD の基本的な生理機能として知られる尿路感染症防御因子としての側面に着目し、尿濃縮が起こる際、つまり感染を惹起しやすい状態では尿細管への UMOD 分泌量に変化が生じるのではないかと着想した。尿濃縮は DDAVP によりもたらされつことから、実際に DDAVP 刺激下のマウス尿を検討したところ、驚くべきことに UMOD 分泌量は明確に増加することが確認された (図 3 A)。同様の反応は、MDCK 培養細胞への DDAVP 刺激による分泌上清評価でも確認された。これまで培養細胞では必ずしも vivo の状態を再現できなかったが、我々はトランズウェルを用いたフィルター培養法により極性を得ることで、vivo に近い条件を確立したという点も重要である。DDAVP 刺激により得られる細胞内 cAMP 濃度上昇を模倣すべく MDCK 細胞に forskolin 刺激を実施しても、同様に UMOD の上清分泌増加を認めた (図 3 B)。この生体内での変化を軸として、生理的シグナル解明を目指した。

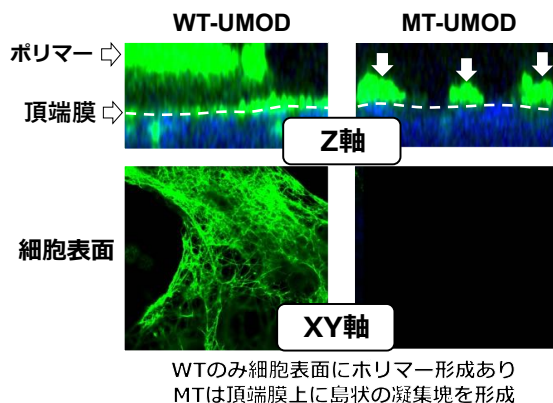
図 3 DDAVP/forskolin 刺激による UMOD 分泌増加



② 変異 UMOD の病態生理学的機序を解明すること

冒頭で述べた通り、生理的な分泌制御メカニズムを検証することは、病態の理解に役立つ。ADTKD 患者では尿中 UMOD 分泌量が減少するが、過去の報告では変異により構造異常をきたした UMOD が病的に小胞体 (ER) に蓄積することにより、ER ストレスを惹起することがその後の線維化シグナル亢進のトリガーであると想定されている (J Clin Invest. 2017)。しかしながら詳細なメカニズムはいまだ不明である。そこで我々は前述した極性付き MDCK 細胞に野生型 (WT) UMOD と代表的な C148W 変異 (MT) UMOD を強制発現させ、実際にその挙動を観察した。図 4 に示す通り、既報通り WT-UMOD は apical 側細胞表面に UMOD 特有の polymer 形成を認め、Z 軸観察では細胞膜から一層離れた培養上清中に集積していた。他方 MT-UMOD は既報通り polymer が形成されなかった一方で、驚くべきことに細胞表面に島状の強い集積像を認め、蛍光強度は圧倒的に細胞質部を凌駕していた。これは極性付き MDCK 細胞を用いたことで初めて観察された現象である。このことは変異 UMOD は ER 蓄積に加え、さらに何らかの機序により細胞膜上に異常集積し、尿中への分泌が阻害されている可能性を示唆していた。これが二次的に細胞ストレスを惹起しようと推察している。本研究ではこの現象についてさらに検証を進めることとした。

図 4 変異 UMOD の細胞膜表面における形態変化



形成を認め、Z 軸観察では細胞膜から一層離れた培養上清中に集積していた。他方 MT-UMOD は既報通り polymer が形成されなかった一方で、驚くべきことに細胞表面に島状の強い集積像を認め、蛍光強度は圧倒的に細胞質部を凌駕していた。これは極性付き MDCK 細胞を用いたことで初めて観察された現象である。このことは変異 UMOD は ER 蓄積に加え、さらに何らかの機序により細胞膜上に異常集積し、尿中への分泌が阻害されている可能性を示唆していた。これが二次的に細胞ストレスを惹起しようと推察している。本研究ではこの現象についてさらに検証を進めることとした。

3. 研究の方法

前述の知見より、DDAVP による尿細管分泌刺激は、おそらく cAMP 増加を介し、そのメジャーな基質である PKA (protein kinase A) ないしは Epac (Exchange Protein directly Activated by cAMP) を介した反応であると推察された。従って次の方法で研究を進めることとした。

- ① cAMP より下流のシグナル解明を目指すべく、cAMP の基質である PKA と Epac のいずれのシグナルを介しているかを、各阻害剤と活性化剤を用いてさらに細胞実験で検証した。分泌増加反応は尿細管膜上でのプロテアーゼ切断活性上昇が関与していると仮説を立て、非特異的プロテアーゼ阻害剤や UMOD 切断活性を有すると報告される Hepsin (Elife 2015) に着目し、酵素活性を評価することでその関与につき検討した。
- ② 極性付き MDCK 細胞にて、小胞体ストレスマーカーやアポトーシスマーカーを評価し、どの程度 vivo に近い条件が再現できるかを検証する。続いて変異 UMOD の細胞膜上凝集を改善させる刺激条件を検討した。変異 UMOD に対しても DDAVP や forskolin 刺激を行い、どのように分泌が変化するかを変異ノックインマウスの vivo 条件を含め検討する。

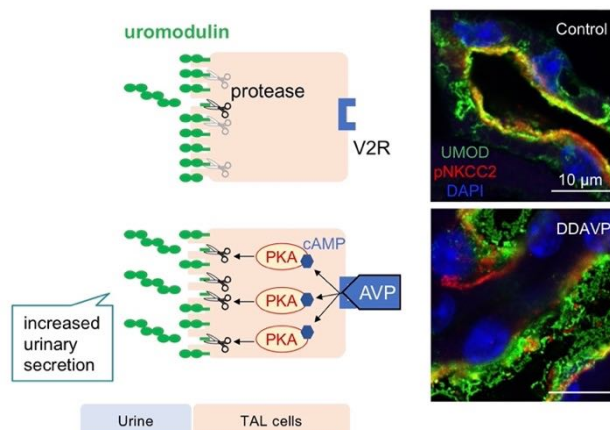
これら分子生物学的実験検証と平行して、実際の ADTKD を含む CKD 患者に NGS パネル遺伝子スクリーニングを継続し、UMOD 変異を持つ患者を引き続き探索し、その患者背景や後の臨床的検討への準備を進める。また ADTKD に限定せず広く CKD 患者の遺伝子背景を探索することで、変異ごとの有病率や、新たな創薬ターゲットの発見を目指したいと考えている。

4. 研究成果

- ① AVP (Arginine vasopressin) が cAMP, PKA 活性化を介して生理的に UMOD の尿中分泌刺激因子となることを証明

前述のスキームに則り、AVP (Arginine vasopressin) が cAMP, PKA 活性化を介して UMOD の尿中分泌を制御する重要な生理的因子であることを発見し Hypertension 誌に報告した (Nanamatsu A, **Mori T***, et al. *Hypertension* [IF: 10.19], 2021) * corresponding author (図 5)。バゾプレシンは脱水時に集合管水チャネルを介した水再吸収を促し尿量を減少させる。脱水時は尿路感染症や腎結石のリスクが高い状況であり、バゾプレシンにより、尿路結石症や腎結石を予防するウロモジュリンの尿中分泌が促されることは、合目的な生体反応と言える。さらに本研究は、UMOD の腎臓に

図 5 バゾプレシンによる UMOD 分泌の概要



おける発現量を減少させるシグナルを発見した点でも意義がある。UMOD の腎臓への蓄積は高血圧症や慢性腎臓病の発症に関わると考えられていることから、本研究成果は、尿路結石症、腎結石のみならず、高血圧症や広く慢性腎臓病に対する新たな治療戦略構築の一端を担うと期待される。研究成果は本学、ならびに海外プレスリリースを行った（「バズプレシンは PKA 活性化を介してウロモジュリン尿中分泌を促進する」— 高血圧症や尿路感染症など多彩な病態に関わる蛋白の新たな制御機構を解明 — 東京医科歯科大学 2021年4月； AAAS EurekAlert! The Global Source for Science News April, 2021）

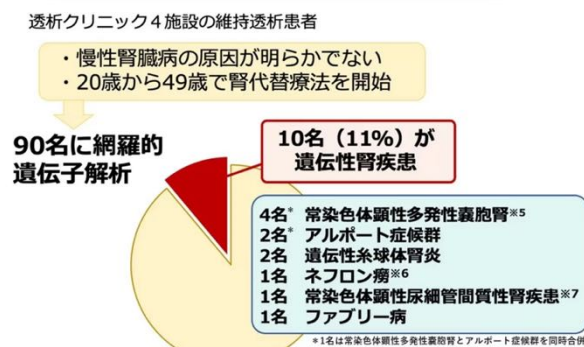
なお申請書記載時の目的② 変異 UMOD の病態生理学的機序を解明することに関し、引き続き培養細胞系での検証を行なった。細胞膜上の凝集現象が cAMP 刺激薬である DDAVP や forskolin で改善されるかを検討したが、その変化は乏しかった。さらに Oxford 大学の Prof. Rajesh Thakker との共同研究にて、ADTKD の表現系を呈する既報の UMOD+/C125R 変異ノックインマウスを入手し、*in vivo*での検証を行ったが、残念ながら DDAVP 刺激による治療効果は乏しく、変異 UMOD の尿細管分泌障害を改善するにはさらなる病態メカニズムの解明が必要であると結論した。

我々は独自に構築した次世代シーケンサー（NGS）による網羅的腎臓病遺伝子パネル検査にて、様々な CKD の遺伝子背景を明らかにすべく研究活動を続けている。研究期間内に UMOD の分子生物学的検証と並行して実施していた本プロジェクトにて、いくつかの有用な知見を得たため列挙する。

② 成人の慢性腎臓病透析患者に潜む遺伝性腎疾患を解明

慢性腎臓病（CKD）の原因が明らかでないまま成人期に透析療法を開始した患者 90 名を対象にパ

図 6 原因が不明な慢性腎臓病透析患者に潜在する遺伝性腎疾患



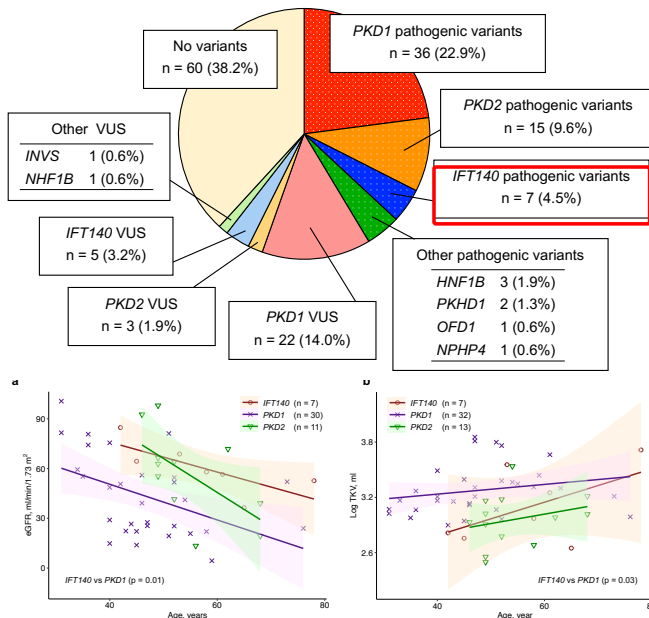
これらの遺伝性腎疾患は正確に臨床診断がされていないかった

国際科学誌 *Kidney International Reports* に掲載された (Fujimaru T, **Mori T***, Sohara E*, et al., *Kidney Int Rep.* [IF: 5.7] 2024)。* co-corresponding author 本成果は本学、ならびに海外プレスリリースを行った（「成人の慢性腎臓病透析患者に潜む遺伝性腎疾患を解明」— 東京医科歯科大学 2024年2月； AAAS EurekAlert! The Global Source for Science News December, 2024）。また日本経済新聞に掲載された（2024年3月1日「原因不明の透析患者、1割は遺伝性の腎臓病 東京医歯大」）

③ 家族歴のない多発性嚢胞腎患者における IFT140 の重要性を発見

常染色体顕性多発性嚢胞腎 (ADPKD) は、最も頻度の高い遺伝性嚢胞性腎疾患であり、約半数が 60 歳までに末期腎不全に至る。ADPKD の約 40% は家族歴を認めないものの、その遺伝学的背景は不明であった。本研究は、家族歴のない ADPKD 患者では IFT140 を責任遺伝子とする患者が相対的に多いことを明らかにした。さらに IFT140 を責任遺伝子とする患者は、従来の責任遺伝子 (PKD1/PKD2) による患者と異なり、腎機能障害が軽度で、腎嚢胞が非典型的であるこ

図 7 家族歴のない多発性嚢胞腎患者の原因遺伝子解析結果

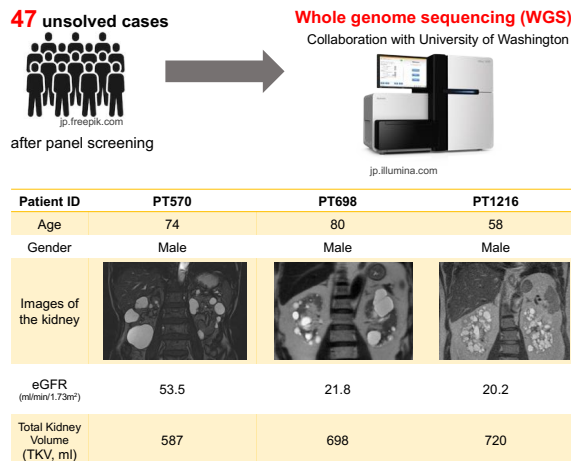


とを明らかにした。本研究結果は、IFT140 を責任遺伝子とする家系は ADPKD の表現型が軽度のため正確な診断がされず、「家族歴がない」と判断されている可能性を示唆し、今後の ADPKD 診療の一助になることが期待される。この研究成果は国際科学誌 *Kidney International Reports* に受理された (Fujimaru T, **Mori T**, Sohara E*, et al., *Kidney Int Rep.* [IF: 5.7] 2024)。本報告書記載現在、国内外のプレスリリースを行うべく準備を進めている。

④ 多発性嚢胞腎の新しい原因遺伝子 CFAP47 の発見

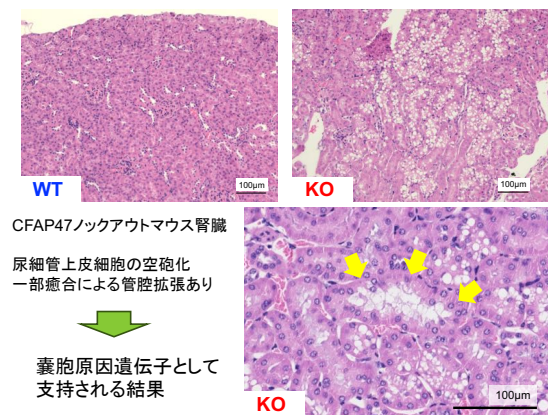
前述③で解析した家族歴のない多発性嚢胞腎コホートのうち、パネル遺伝子解析で原因が同定されなかった患者 47 名に対し、米国ワシントン大学との共同研究にて全ゲノムシーケンスを実施した。結果、3 名の男性に共通して X 染色体遺伝子 CFAP47 に変異が同定された (図 8)。基礎実験的検証では CFAP47 はヒト腎臓尿細管 cilia に存在することを確認し、Fudan 大学 Prof. Feng Zhang らとの共同研究で、CFAP47 ノックアウトマウス腎臓を検証した結果、尿細管上皮細胞の空胞化ならびに尿細管腔の拡張を認め、責任遺伝子という考察を支持していた (図 9)。CFAP47 は X 連鎖遺伝形式をとる稀な遺伝様式の多発性嚢胞腎の原因と考えられ、今後鑑別診断に含める必要があると考えられる。

図 8 CFAP47 変異をもつ 3 名の嚢胞腎概要



3名 (2.5%) に新規原因遺伝子 CFAP47 変異を認めた。

図 9 CFAP47 ノックアウトマウス腎臓の解析

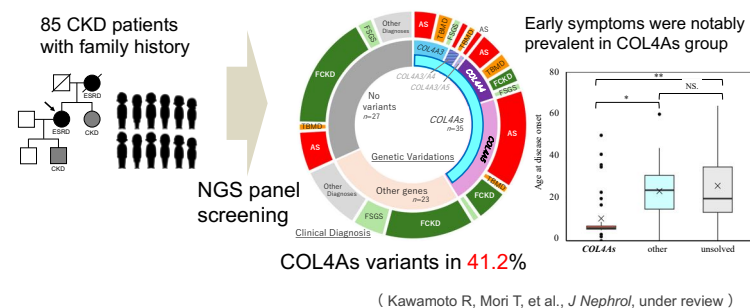


本成果は 2023 年米国腎臓学会で報告し、すでにプレプリントサーバーにて公開している (**Mori T**, et al. medRxiv, 2024)。現在 *Journal of American Society of Nephrology* 誌へ投稿し、under review の状況である。

⑤ 家族歴のある慢性腎臓病の原因は約 4 割が 4 型コラーゲン遺伝子 (COL4As) 変異に伴うアルポート症候群であることを発見

本人を含め、3 親等以内に蛋白尿や血尿などの検尿異常を伴う、ないし慢性腎臓病をもつ患者 85 名を対象にパネル遺伝子解析を実施したところ、全体の 68% で責任遺伝子変異が同定された。特筆すべきは 35 名 (41.2%) にアルポート症候群の原因として知られる COL4As (COL4A3, COL4A4, COL4A5) に遺伝子変異が同定された。また日本独自の学校健診制度の特徴を活かし、学童期からの

図 10 家族歴のある CKD COL4As 変異の割合と学校健診の意義



	COL4As	Others	Sum	
OB (+) by 10 y.o.	27	6	33	Sensitivity 77.1%
OB (-) by 10 y.o.	8	44	52	Specificity 88.0%
Sum	35	50	85	of hematuria under 10 years of age to Alport syndrome

OB: occult blood (urine)

の検尿異常記録との関連を調査したところ学童期尿潜血のアルポート症候群に対する感度は 77.1%、特異度は 88% という結果であった。本研究では幼少期より検尿異常が指摘されていたにも関わらず必ずしも早期診断に寄与していないという課題も明らかとなり、今後早期の診断的介入が多く CKD 患者の腎予後の改善に寄与する可能性とその課題を示唆していた。本成果は現在 *Journal of Nephrology* 誌に投稿し under review の状況である。

その他パネル遺伝子解析から得られた知見に関しては症例報告を含め、研究期間内に 13 報の共同研究報告を行った。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計26件（うち査読付論文 25件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Fujimaru Takuya, Mori Takayasu, Chiga Motoko, Mandai Shintaro, Kikuchi Hiroaki, Ando Fumiaki, Mori Yutaro, Susa Koichiro, Nakano Yuta, Shoji Takao, Fukudome Yuichiro, Inaba Naoto, Kitamura Kenichiro, Nakanishi Taichi, Uchida Keiko, Kimura Toshihiro, Tamura Teiichi, Ozawa Kiyoshi, Uchida Shinichi, Sohara Eisei	4. 巻 9
2. 論文標題 Genetic Diagnosis of Adult Hemodialysis Patients With Unknown Etiology	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Kidney International Reports	6. 最初と最後の頁 994 ~ 1004
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ekir.2024.01.027	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 Mori T, Fujimaru T, Liu C, Patterson K, Yamamoto K, Suzuki T, Chiga M, Mandai S, Ando F, Mori Y, Susa K, University of Washington Center for Rare Disease Research, Tan YQ, Zhang F, Uchida S, Sohara E	4. 巻 N/A
2. 論文標題 CFAP47 is a novel causative gene implicated in X-linked polycystic kidney disease	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 medRxiv [Preprint]	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) 10.1101/2024.04.05.24304760	査読の有無 無
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 Nagaoka Kanako, Suemitsu Tokumasa, Kawai Kiyotaka, Suzuki Tomo, Mori Takayasu, Tajima Atsushi, Suzuki Makoto, Ohara Mamiko	4. 巻 N/A
2. 論文標題 Gitelman syndrome and in vitro fertilization-embryo transfer: advancing preconception care in nephrology	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 CEN Case Reports	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) 10.1007/s13730-024-00872-4	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 Hata Misa, Mori Takayasu, Hirose Yurika, Nishida Yuriko, Mandai Shintaro, Ando Fumiaki, Susa Koichiro, Iimori Soichiro, Naito Shotaro, Sohara Eisei, Rai Tatemitsu, Taguchi Towako, Tomii Shohei, Ohashi Kenichi, Uchida Shinichi	4. 巻 25
2. 論文標題 A case of unexpected diagnosis of fibronectin glomerulopathy with histological features of membranoproliferative glomerulonephritis	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 BMC Nephrology	6. 最初と最後の頁 25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12882-024-03456-7	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 Morimoto Nobuhisa, Mori Takayasu, Shioji Shingo, Watanabe Hatsumi, Sakai Keigo, Mori Katsuo, Yamamura Ayumi, Hanioka Asami, Akagi Yuichiro, Fujiki Tamami, Mandai Shintaro, Mori Yutaro, Ando Fumiaki, Susa Koichiro, Imori Soichiro, Naito Shotaro, Sohara Eisei, Uchida Shinichi	4. 巻 N/A
2. 論文標題 Thrombocytopenia during avacopan administration: A case report	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Rheumatic Diseases	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) 10.1111/1756-185X.14645	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 Kirino Shizuka, Yogi Analia, Adachi Eriko, Nakatani Hisae, Gau Maki, Iemura Ryosei, Yamano Haruki, Kanamori Toru, Mori Takayasu, Sohara Eisei, Uchida Shinichi, Okamoto Kentaro, Udagawa Tomohiro, Takasawa Kei, Morio Tomohiro, Kashimada Kenichi	4. 巻 N/A
2. 論文標題 Phenotypic Variation in 46,XX Disorders of Sex Development due to the 4th Zinc Finger Domain Variant of WT1 : A Familial Case Report	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Sexual Development	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) 10.1159/000529720	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 Kondo Madoka, Mori Takayasu, Oshita Tadashi, Ohashi Atsuki, Sohara Eisei, Uchida Shinichi, Maeda Yoshitaka	4. 巻 18
2. 論文標題 Case of hereditary kidney disease presenting thin basement membrane with a heterozygous variant of Intersectin 2	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Rural Medicine	6. 最初と最後の頁 143 ~ 148
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2185/jrm.2022-048	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 Koide Takaaki, Mandai Shintaro, Kitaoka Reo, Matsuki Hisazumi, Chiga Motoko, Yamamoto Kouhei, Yoshioka Kotaro, Yagi Yohsuke, Suzuki Soichiro, Fujiki Tamami, Ando Fumiaki, Mori Takayasu, Susa Koichiro, Imori Soichiro, Naito Shotaro, Sohara Eisei, Rai Tatemitsu, Yokota Takanori, Uchida Shinichi	4. 巻 132
2. 論文標題 Circulating Extracellular Vesicle-Propagated microRNA Signature as a Vascular Calcification Factor in Chronic Kidney Disease	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Circulation Research	6. 最初と最後の頁 415 ~ 431
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCRESAHA.122.321939	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 Uchida Shinichi, Mori Takayasu, Susa Koichiro, Sohara Eisei	4. 巻 13
2. 論文標題 NCC regulation by WNK signal cascade	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Physiology	6. 最初と最後の頁 1081261
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphys.2022.1081261	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 Suzuki Soichiro, Ando Fumiaki, Kitagawa Sae, Hara Yu, Fujiki Tamami, Mandai Shintaro, Susa Koichiro, Mori Takayasu, Sohara Eisei, Rai Tatemitsu, Uchida Shinichi	4. 巻 6
2. 論文標題 ZNF185 prevents stress fiber formation through the inhibition of RhoA in endothelial cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-023-04416-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 Hatano Maho, Udagawa Tomohiro, Kanamori Toru, Sutani Akito, Mori Takayasu, Sohara Eisei, Uchida Shinichi, Morio Tomohiro, Nishioka Masato	4. 巻 9
2. 論文標題 A novel SLC5A2 heterozygous variant in a family with familial renal glucosuria	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Human Genome Variation	6. 最初と最後の頁 42
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41439-022-00221-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 Yanagi Tomoki, Kikuchi Hiroaki, Susa Koichiro, Takahashi Naohiro, Bamba Hiroki, Suzuki Takefumi, Nakano Yuta, Fujiki Tamami, Mori Yutaro, Ando Fumiaki, Mandai Shintaro, Mori Takayasu, Takeuchi Koh, Honda Shinya, Torii Satoru, Shimizu Shigeomi, Rai Tatemitsu, Uchida Shinichi, Sohara Eisei	4. 巻 28
2. 論文標題 Absence of ULK1 decreases AMPK activity in the kidney, leading to chronic kidney disease progression	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 5~14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12989	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 Nakano Yuta, Mandai Shintaro, Genma Taku, Akagi Yuichiro, Fujiki Tamami, Ando Fumiaki, Susa Koichiro, Mori Takayasu, Iimori Soichiro, Naito Shotaro, Sohara Eisei, Uchida Shinichi, Fushimi Kiyohide, Rai Tatemitsu	4. 巻 104
2. 論文標題 Nationwide mortality associated with perioperative acute dialysis requirement in major surgeries	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Surgery	6. 最初と最後の頁 106816 ~ 106816
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijisu.2022.106816	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 Hara Y, Ando F, Oikawa D, Ichimura K, Yanagawa H, Sakamaki Y, Nanamatsu A, Fujiki T, Mori S, Suzuki S, Yui N, Mandai S, Susa K, Mori T, Sohara E, Rai T, Takahashi M, Sasaki S, Kagechika H, Tokunaga F, Uchida S	4. 巻 119
2. 論文標題 LRBA is essential for urinary concentration and body water homeostasis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 e2202125119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2202125119	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 Okii Yutaro, Katsuma Ai, Okabe Masahiro, Watanabe Mao, Sagasaki Makoto, Takahashi Daisuke, Kimura Ai, Kato Junichiro, Ueda Hiroyuki, Hataya Hiroshi, Fujimaru Takuya, Mori Takayasu, Sohara Eisei, Uchida Shinichi, Miyazaki Yoichi, Yokoo Takashi	4. 巻 62
2. 論文標題 Different Clinical Courses of Nephronophthisis in Dizygotic Twins	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 87 ~ 90
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.8707-21	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 Nanamatsu Azuma, Mori Takayasu, Ando Fumiaki, Furusho Taisuke, Mandai Shintaro, Susa Koichiro, Sohara Eisei, Rai Tatemitsu, Uchida Shinichi	4. 巻 77
2. 論文標題 Vasopressin Induces Urinary Uromodulin Secretion By Activating PKA (Protein Kinase A)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hypertension	6. 最初と最後の頁 1953 ~ 1963
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17127	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 Mori Takayasu, Chiga Motoko, Fujimaru Takuya, Kawamoto Ryosuke, Mandai Shintaro, Nanamatsu Azuma, Nomura Naohiro, Ando Fumiaki, Susa Koichiro, Sohara Eisei, Rai Tatemitsu, Uchida Shinichi	4. 巻 42
2. 論文標題 Phenotypic differences of mutation negative cases in Gitelman syndrome clinically diagnosed in adulthood	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Human Mutation	6. 最初と最後の頁 300 ~ 309
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/humu.24159	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 Fujimaru Takuya, Kawanishi Kunio, Mori Takayasu, Uchida Shinichi, Sohara Eisei et al.	4. 巻 6
2. 論文標題 Genetic Background and Clinicopathologic Features of Adult-onset Nephronophthisis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Kidney International Reports	6. 最初と最後の頁 1346 ~ 1354
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ekir.2021.02.005	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 Iijima Takashi, Mori Takayasu, Sohara Eisei, Suwabe Tatsuya, Hoshino Junichi, Ubara Yoshifumi	4. 巻 10
2. 論文標題 A patient with congenital nephrogenic diabetes insipidus due to AVPR2 mutation complicated by persisting polydipsia under hemodialysis treatment	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 CEN Case Reports	6. 最初と最後の頁 226 ~ 229
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13730-020-00549-8	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 Ishida Atsushi, Mizuno Haruo, Aoyama Kohei, Sasaki Shiori, Negishi Yutaka, Arakawa Takeshi, Mori Takayasu	4. 巻 31
2. 論文標題 Partial nephrogenic diabetes insipidus with a novel arginine vasopressin receptor 2 gene variant	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Pediatric Endocrinology	6. 最初と最後の頁 44 ~ 49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1297/cpe.2021-0029	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 Morimoto Nobuhisa, Nagahama Kiyotaka, Mori Takayasu, Fujimaru Takuya, Tsuura Yukio, Terai Ayumi, Tanabe Madoka, Otani Megumi, Shioji Shingo, Hirasawa Suguru, Aki Shota, Aoyagi Makoto, Sohara Eisei, Uchida Shinichi, Tanaka Hiroyuki	4. 巻 145
2. 論文標題 A Novel LMX1B Variant Identified in a Patient Presenting with Severe Renal Involvement and Thin Glomerular Basement Membrane	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nephron	6. 最初と最後の頁 776 ~ 782
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000518423	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 Oe Yuji, Mishima Eikan, Mori Takayasu, Okamoto Koji, Honkura Yohei, Nagasawa Tasuku, Yoshida Mai, Sato Hiroshi, Suzuki Jun, Ikeda Ryoukichi, Sohara Eisei, Uchida Shinichi, Katori Yukio, Miyazaki Mariko	4. 巻 60
2. 論文標題 A Novel Mutation in <i>LMX1B</i> (p.Pro219Ala) Causes Focal Segmental Glomerulosclerosis with Alport Syndrome-like Phenotype	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 2991 ~ 2996
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.6987-20	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 Onoe Tamehito, Hara Satoshi, Yamada Kazunori, Zoshima Takeshi, Mizushima Ichiro, Ito Kiyooki, Mori Takayasu, Daimon Shoichiro, Muramoto Hiroaki, Shimizu Maki, Iguchi Akira, Kuma Akihiro, Ubara Yoshifumi, Mitobe Michihiro, Tsuruta Hiroaki, Kishimoto Nao, Imura Junko, Konoshita Tadashi, Kawano Mitsuhiro	4. 巻 22
2. 論文標題 Significance of kidney biopsy in autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease-UMOD: is kidney biopsy truly nonspecific?	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Nephrology	6. 最初と最後の頁 1 ~ 11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12882-020-02169-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 Shimohata Homare, Miyake Yusuke, Yoshida Yu, Usui Joichi, Mori Takayasu, Sohara Eisei, Uchida Shinichi, Hirayama Kouichi, Kobayashi Masaki	4. 巻 10
2. 論文標題 LMX1B-associated nephropathy that showed myelin figures on electron microscopy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 CEN Case Reports	6. 最初と最後の頁 588 ~ 591
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13730-021-00612-y	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 Takedani Kai, Notsu Masakazu, Koike Sayo, Yamauchi Mika, Mori Takayasu, Sohara Eisei, Yamauchi Asuka, Yoshikane Kaori, Ito Takafumi, Kanasaki Keizo	4. 巻 10
2. 論文標題 Osteomalacia caused by atypical renal tubular acidosis with vitamin D deficiency: a case report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 CEN Case Reports	6. 最初と最後の頁 294 ~ 300
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13730-020-00561-y	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 Tao Katsuo, Awazu Midori, Honda Misa, Shibata Hironori, Mori Takayasu, Uchida Shinichi, Hasegawa Tomonobu, Ishii Tomohiro	4. 巻 2021
2. 論文標題 An infant with congenital nephrogenic diabetes insipidus presenting with hypercalcemia and hyperphosphatemia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports	6. 最初と最後の頁 1 ~ 5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1530/EDM-20-0189	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13件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Mori T, Fujimaru T, Liu C, Patterson K, Yamamoto K, Suzuki T, Chiga M, Mandai S, Ando F, Mori Y, Susa K, University of Washington Center for Rare Disease Research, Tan YQ, Zhang F, Uchida S, Sohara E
2. 発表標題 Discovery of a novel candidate gene implicated in X-linked polycystic kidney disease
3. 学会等名 ASN Kidney Week 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Mori T, Fujimaru T, Liu C, Patterson K, Yamamoto K, Suzuki T, Chiga M, Miller DE, Zalusky MPG, Mandai S, Ando F, Mori Y, Kikuchi H, Susa K, University of Washington Center for Rare Disease Research, Chong JX, Bamshad MJ, Tan YQ, Zhang F, Uchida S, Sohara E
2. 発表標題 Discovery of a novel responsible gene implicated in X-linked polycystic kidney disease
3. 学会等名 第7回文京腎研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Fujimaru T, Mori T, Chiga M, Mandai S, Ando F, Mori Y, Susa K, Nakano Y, Shoji T, Fukudome Y, Inaba N, Kitamura K, Nakanishi T, Kimura T, Tamura T, Ozawa K, Uchida S
2. 発表標題 Underlying Genetic Causes of Adult Patients With ESKD Undergoing Hemodialysis Therapy
3. 学会等名 ASN Kidney Week 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 関根章成, 藤丸拓也, 諏訪部達也, 水野裕基, 井上典子, 長谷川詠子, 山内真之, 田中希穂, 森崇寧, 蘇原映誠, 内田信一, 澤直樹, 乳原善文, 星野純一
2. 発表標題 ADPKD患者における遺伝学的背景や総腎容積と脳動脈瘤の関係性について
3. 学会等名 第65回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小澤征良, 関根章成, 藤丸拓也, 諏訪部達也, 水野裕基, 井上典子, 長谷川詠子, 山内真之, 大庭悠貴, 井熊大輔, 田中希穂, 森崇寧, 蘇原映誠, 内田信一, 澤直樹, 乳原善文, 星野純一
2. 発表標題 多発性嚢胞腎患者における遺伝学的背景と大腸憩室の関係性について
3. 学会等名 第65回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 眞部 俊, 川嶋 萌, 秋山 健一, 佐藤 尚代, 片岡 浩史, 森 崇寧, 望月 俊雄, 新田 孝作, 星野 純一
2. 発表標題 高度蛋白尿を契機にNPHS1変異を診断された42歳男性
3. 学会等名 第52回日本腎臓学会東部学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 森崇寧, 藤丸拓也, 蘇原映誠
2. 発表標題 [シンポジウム] 嚢胞性腎疾患ならびに遺伝性尿細管間質性腎疾患に対する遺伝子診断の実際
3. 学会等名 第65回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nanamatsu A, Mori T, Ando F, Furusho T, Mandai S, Susa K, Sohara E, Rai T, Uchida S
2. 発表標題 Vasopressin induces urinary uromodulin secretion by activating protein kinase A
3. 学会等名 ASN Kidney Week 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 河本亮介, 森崇寧, 安藤史顕, 萬代新太郎, 須佐紘一郎, 蘇原映誠, 頼建光, 内田信一
2. 発表標題 遺伝性腎臓病が疑われた症例において嚢胞性腎疾患を除く約半数にCOL4A遺伝子群の希少変異を認めた
3. 学会等名 第64回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 七松東, 森崇寧, 安藤史顕, 古莊泰佑, 萬代新太郎, 須佐紘一郎, 蘇原映誠, 頼建光, 内田信一
2. 発表標題 バソプレシンはPKA活性化を介してuromodulin尿中分泌を促進する
3. 学会等名 第64回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 七松東, 森崇寧, 安藤史顕, 藤木珠美, 萬代新太郎, 須佐紘一郎, 蘇原映誠, 頼建光, 内田信一
2. 発表標題 バゾプレシンはPKA活性化を介してuromodulin尿中分泌を促進し、細胞内uromodulin発現を減少させる
3. 学会等名 第11回分子腎臓フォーラム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森崇寧
2. 発表標題 教育講演4「尿細管輸送体異常症アップデート」
3. 学会等名 第51回日本腎臓学会東部学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 蘇原映誠, 藤丸拓也, 森崇寧, 内田信一
2. 発表標題 ADTKD: 的確な診断と最善の治療を目指して
3. 学会等名 第64回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 慢性腎臓病の検査方法	発明者 森崇寧/蘇原映誠	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2023-177278	出願年 2023年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

東京医科歯科大学腎臓内科HP
<https://tmd-kid.jp/>

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
--	---------------------------	-----------------------	----

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			
米国	University of Washington			
中国	Fudan University			