

平成 30 年 6 月 12 日現在

機関番号：32669

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26450414

研究課題名(和文) Astrin欠損ラットの腎臓病態におけるmTORC1の役割

研究課題名(英文) The role of mTORC1 in renal pathogenesis of Astrin-deficient rats

研究代表者

鈴木 浩悦 (SUZUKI, HIROETSU)

日本獣医生命科学大学・獣医学部・教授

研究者番号：50277662

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)： 微小管結合蛋白質AstrinはHeLa細胞で分裂期の進行に必要なだけでなく、間期ではmTORC1の活性化に必須のRaptorに結合し、mTORC1の活性化に影響を及ぼす。

本研究ではAstrin欠損ラットを用いて、腎臓の発生と病態進行におけるAstrinの役割を調査した。Astrinはネフロン前駆間葉(MM)細胞で発現し、Astrin欠損のMM細胞は幹細胞性の異常、アポトーシスの亢進、mTORC1経路の活性化を示した。さらに、成熟後のAstrin欠損ラットで起こる腎線維化はmTORC1経路阻害剤の投与で改善した。本研究により腎臓の発生と病態進行でのAstrinとmTORC1の役割が示された。

研究成果の概要(英文)： Microtubule-associated protein, Astrin, is required for normal progression of mitosis. In interphase, Astrin also regulates mTORC1 pathway by binding to Raptor, which is essential for the activation of mTORC1. In the present study, we examined the role of Astrin in normal renal development and renal pathogenesis using Astrin-deficient rats.

Astrin is expressed in nephron-progenitor-mesenchymal (MM) cells. Astrin-deficient MM cells showed abnormal stemness and increased apoptosis, that is accompanied by the activation of mTORC1. Furthermore, renal fibrosis progressed with age in Astrin-deficient rats was apparently attenuated by mTORC1 inhibitor. A series of experiments demonstrate the function of Astrin and mTORC1 in renal development and renal pathogenesis.

研究分野：生理学、遺伝学

キーワード：腎臓 発生 線維化 ネフロン mTOR Astrin

## 1. 研究開始当初の背景

微小管結合蛋白質の Astrin は分裂中期の HeLa 細胞において、紡錘系、中心体、動原体に局在し、有糸分裂の進行に必要なだけでなく、間期では mTORC1 (Mammalian Target of Rapamycin Complex 1) の活性化に必要な Raptor に結合し、mTORC1 シグナルの制御に関わることが報告されている (引用文献)。しかし、これらの研究は全て腫瘍由来の株化培養細胞で行われており、生体内の正常細胞で Astrin が同様な働きを持つのかということについては明らかになっていない。我々は遺伝的に Astrin を欠損し、精巣形成不全を呈するラットを同定し、その解析から精巣の未熟セルトリ細胞の分裂に Astrin が必要であり、その欠損によってセルトリ細胞が有糸分裂の進行異常を呈し、アポトーシスを起こして減少するため、精細管の成長障害を生じ、不妊となることを明らかにした (引用文献 および)。

一方、Astrin 欠損ラットは先天的にネフロン数が減少しており (腎低形成症)、これによって生後、進行性の慢性腎臓病を発症する (引用文献)。個々のネフロンは代償性に肥大し、加齢に伴い糸球体硬化と間質の線維化が進行する (引用文献)。これまでに腎臓の発生過程における Astrin の役割は解析されておらず、慢性腎臓病の発症と Astrin の遺伝的異常との間の関係は一般に認識されていない。ラットにおいて Astrin の欠損により腎低形成症が生じる原因として、精巣の未熟セルトリ細胞の場合と同様に、腎臓の発生過程においてもネフロン形成に関わる細胞の有糸分裂の進行異常が起こり、細胞数が減少することで、ネフロン数が減る可能性が考えられるが、予備実験では発達中の Astrin 欠損ラットの腎臓において、セルトリ細胞で観察された様な異常分裂像は観察されない。したがって、もう一つの可能性としては、腎臓においてもともと Astrin による mTORC1 シグナルの制御系が存在し、Astrin が欠損することで、mTORC1 シグナル経路の制御異常が起こり、このことがネフロン数の減少や腎病態の発生に関係しているという仮説が考えられる。

## 2. 研究の目的

Astrin 欠損ラットが腎低形成症から進行性の慢性腎不全を発症するため、Astrin が腎臓の正常発生や慢性腎臓病の発症に関与することが考えられるが、これまでにその様な視点での解析が行われていない。したがって、本研究では Astrin 欠損ラットの腎低形成症や慢性腎不全の発症過程を詳細に解析することで、腎臓の正常発生や慢性腎臓病の発症に関わる Astrin の役割を明らかにすることを目的とする。また、Astrin による mTORC1 経路の制御に関しては、その様なメカニズムが生

体内の正常細胞に存在するの否かさえも明らかになっていないので、Astrin 欠損ラットの腎低形成症や慢性腎臓病の発症に mTORC1 経路の異常が寄与するの否かについて調査を行う。

## 3. 研究の方法

上記の目的を達成するために、まず Astrin 欠損ラットの低形成腎の病理発生を胎生期に遡って解析した。ネフロンはウルフ管から伸長する尿管芽と後腎形成間葉 (間充織) との間の相互作用によって形成される。したがって、ネフロンが減少する原因が尿管芽と間葉のどちらに存在するのか、ネフロンが減少する機構は細胞の分裂異常やアポトーシスなどのどの様なメカニズムに起因するのか、これらの変化に mTORC1 シグナル経路の活性化が関わるの否かということが調査の重要な視点である。また、mTORC1 経路の制御異常を確認するために、器官培養や細胞培養系で異常を再現し、mTORC1 阻害剤で異常の救済実験を行った。さらに低形成腎症ラットにおける慢性腎臓病の発生過程に mTORC1 経路の活性化が関わるの否かを明らかにするため、生後の腎病態の進行過程において、特にネフロンの肥大と線維化がどの様な分子の変化を伴って進行し、それが mTORC1 阻害剤で救済されるの否かを調査した。この研究の中で最も重要な視点は、Astrin や mTORC1 のシグナル経路がどの細胞で発現するかということであり、これについてはこれまでに Astrin を細胞組織レベルで同定する抗体が得られていないため、抗体の作製も合わせて行う必要があった。

A) **動物の生産**: 教室で維持している HGN 系統の動物を用いた。PCR により Astrin 遺伝子の変異を同定することで遺伝子型を判定し、ヘテロ接合体同士、またはホモ接合の雌とヘテロ接合の雄の交配から発症個体を得た。

B) **後腎発生の観察**: 細胞増殖活性の評価のために帝王切開前に母体に BrdU を投与した。摘出した胎子は PFA で固定し、凍結切片ないしパラフィン切片を作製した。一部の個体については腎臓のホルマウント標本作製した。蛍光免疫染色により、S 期細胞に取り込まれた BrdU、分裂期のリン酸化ヒストン H3 の他、後腎間葉、尿管芽、ネフロン前駆細胞などに特異的な細胞マーカーを検出した。アポトーシス細胞を TUNEL 法で検出した。

C) **後腎における遺伝子発現解析**: リアルタイム PCR によりネフロン形成に関わるシグナル分子、mTOR、およびその下流シグナルの遺伝子発現を正常腎と発症腎との間で比較した。

D) **後腎培養系での調査**:胎齢 14.5 日の後腎組織を摘出し、mTOR 阻害剤の Everolimus の存在下および非存在下で培養し、その影響を評価した。さらにネフロン前駆間葉細胞の単離培養系を確立し、その性状を発症と正常とで比較した。

E) **発症ラットの腎線維化の評価**:35 日齢から成熟後加齢期での腎臓を摘出し、PFA で固定後凍結切片を作製し、糸球体硬化と尿細管間質線維化の進行過程を各種成長因子とその受容体、細胞外基質等の蛍光免疫染色により評価した。

F) **mTORC1 阻害剤投与実験**:発症ラットでネフロンの明らかな肥大が起こる前の生後初期から短期間の Everolimus の投与実験を行った。さらに成熟後の加齢期における Everolimus の投与実験を行い、その病態進行に対する影響を、代謝ケージでの尿採取後に麻酔下で採血を行い、動物を屠殺して、血液生化学および腎臓の免疫組織染色により評価した。

G) **Astrin に対する抗体**:細胞組織レベルで Astrin を検出するために、各種市販抗体を購入し、その特異性を評価すると共に、業者委託により合成ペプチドに対する抗体を作出した。さらに、大腸菌により Astrin を発現させ、精製後、ウサギに免疫することにより自分で抗体を作製し、その性状を評価した。

#### 4. 研究成果

A) **Astrin 欠損腎では、後腎間葉の減少により尿管芽の分岐数が減少することでネフロン数が減少する**:後腎発生におけるネフロン形成は雄性生殖器官基であるウォルフ管から分岐した尿管芽上皮とその周囲の後腎間葉組織との間の相互作用によって進行する。発症ラットの後腎では後腎間葉領域に局限してアポトーシスが増加し、細胞増殖活性の低下も観察された。また、後腎間葉由来の上流シグナルである Sall1 および Pax2 陽性細胞は発症の胎齢 14.5 で既に減少し、遺伝子発現レベルでも Sall1、Kif26b、および Pax2 発現の低下が見られた。一方で、他の相互作用シグナルに關与する因子の遺伝子発現に正常と発症との間で差は見られなかった。後腎間葉は分岐した尿管芽末端の周囲にキャップ構造を作る。この際、Six2 陽性の間葉細胞が凝集塊を作るが、発症ラットでは胎齢 14.5 から既に後腎サイズは正常より小さく、Six2 陽性の細胞凝集塊の面積も減少し菲薄化していた。尿管芽の分岐数の減少はその後胎齢 15.5 から確認され、Astrin 欠損の影響ははじめに主に間葉細胞におけるアポトーシスによる細胞数の減少として現れ、二次的に尿管芽の分岐数の減少を引き起こすと考えられた。一方、間葉凝集塊は間葉上皮転換によ

て尿細管やポドサイトなどの糸球体構成成分へと分化するが、この過程は発症でも正常に進行していた。

B) **Astrin 欠損腎における後腎発生の異常は mTOR シグナルの活性化を付随する**。HeLa 細胞での Astrin のノックダウンは細胞周期 M 期での細胞分裂の休止とアポトーシスを引き起こし、雄の HPK ラットに併発する精巢形成不全は、未熟セルトリ細胞の分裂異常とアポトーシスによる精細管の成長不全が原因となっている。そのため、腎発生の異常の原因としても、Astrin の細胞分裂進行における役割と關連している可能性が考えられた。しかし、いずれの胎齢の発症の後腎においても、分裂期の停止によって増加すると考えられるリン酸化ヒストン H3 陽性細胞数の増加は観察されなかった。Astrin の他の機能としてストレス下の HeLa 細胞で mTORC1 の構成要素である Raptor と結合し、Raptor をストレス顆粒に引き込むことで mTOR シグナルの高度活性化によるアポトーシスを抑制することが報告されている。そこで、mTOR シグナルに関して解析したところ、HPK の後腎において mTOR とその下流因子である S6K1 の遺伝子発現と S6K1 のリン酸化レベルの増加が確認され、Astrin 欠損の後腎で mTOR シグナルが正常より亢進していることが示された。このことから in vivo の、特に腎臓の発生において、Astrin が mTOR シグナルの調節に關与している可能性が考えられる。

C) **Astrin 欠損の後腎の異常は器官培養系で再現し、mTOR 阻害剤に対して正常と異なる反応性を示す**:胎齢 14.5 から 3 日間、後腎を器官培養したところ、生体内での発症の後腎の異常が再現された。すなわち、器官培養した発症の後腎では Six2 陽性の間葉細胞が顕著に減少し、間葉細胞が早期に枯渇する可能性が示唆された。この後腎の器官培養系に mTORC1 阻害剤の Everolimus を極低濃度で添加したところ、正常においても後腎サイズが僅かに減少したが、Astrin 欠損ラットの後腎サイズの低下は正常よりも軽度であった。すなわち、溶媒添加において培養期間での発症の後腎サイズの増分は正常に比べ明らかに小さかったが、Everolimus 添加においては発症のサイズの増分が正常を上回った。このことから、mTOR シグナルのレベルが Astrin 欠損ラットの腎臓で変化しており、発症腎の異常に關与している可能性が示唆された。

D) **Astrin 欠損は後腎間葉細胞の幹細胞性に影響を及ぼす**:間葉細胞における Astrin 欠損の影響を直接調べるために間葉細胞の単離培養系を確立した。正常腎から単離した初代培養の間葉細胞は Astrin タンパク質と共に、間葉系細胞マーカーを発現していたが、上皮系および間質細胞マーカーは発現していなかった。一方、発症腎由来の間葉細胞は Astrin

タンパク質発現の欠損とともに、間葉系細胞マーカーの発現の減少と一部の間質細胞マーカーの発現の増加を示した。このことから Astrin 欠損の間葉細胞では幹細胞性が変化していることが示唆された。さらに発症の間葉細胞において Six2 陽性細胞におけるアポトーシスの亢進が観察され、生体内及び器官培養系での表現型との関連が示唆された。胎子脊髄を用いてこれらの細胞の分化誘導を行ったところ、発症後腎の間葉細胞は Podoplanin 陽性の正常より未熟な細胞塊を形成し、発症の糸球体形成は正常より時間を要する可能性が示唆された。

**E) Astrin 欠損腎では初期に糸球体肥大を生じ、その後糸球体硬化症および間質線維症が進行する:** Astrin 欠損ラットの腎臓の糸球体では 35 日齢の早期から肥大およびポドサイトの障害が見られ、糸球体にマクロファージの浸潤が確認された。その後、メサングウム細胞の増加、成長因子の発現上昇、細胞外基質の蓄積を伴う糸球体硬化症が引き起こされたが、この過程において糸球体内に SMA 陽性の筋線維芽細胞は出現せず、上皮間葉転換はもっぱらポーマン囊上皮細胞で観察された。一方尿細管間質においては、マクロファージの浸潤は糸球体病変より遅れて 140 日齢で起こり、間質において広範に線維芽細胞から筋線維芽細胞への形質転換が観察された。PDGF や TGF- $\beta$  などの成長因子の発現も尿細管間質で亢進し、日齢進行に伴い細胞外基質の蓄積が見られた。これらの結果は発症ラットの腎病変が糸球体から開始し、尿細管および間質に広がり、間質での線維化は線維芽細胞の増加と筋線維芽細胞の出現を伴うことを示している。これらのことから、先天性に 80% のネフロン数を失った場合に、進行性の慢性腎臓病を発症する可能性があることが示唆された。一方で、発症ラットでは全身性に Astrin 遺伝子の発現が欠損しているため、成熟の正常腎で Astrin が発現し、腎病態の進行に対して抑制作用を示すのであれば、胎生期のネフロン数の減少だけでなく、Astrin 欠損が腎線維症の進展にも影響を与えている可能性が考えられる。

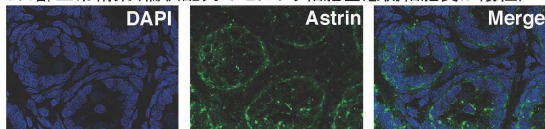
**F) Astrin 欠損腎で進行する腎線維症は mTORC1 阻害剤によって軽減する:** 生後 12 日齢以降の Astrin 欠損ラットに対する mTORC1 阻害剤の Everolimus 投与では、ネフロンの肥大を含む生後初期の病態に対する明らかな影響を観察することはできなかった。しかし、成熟後 105-210 日齢での Everolimus 投与では腎病態の改善が観察された。発症の溶媒投与群では、多飲多尿、血中のクレアチニンと尿素窒素の上昇、並びに血中アルブミンの低下が見られた。一方、Everolimus 投与群では、血中アルブミンの低下は改善しなかったが、血中のクレアチニンと尿素窒素の上昇が抑制され、多飲多尿も軽

減した。組織学的には発症の溶媒投与群では糸球体肥大、尿細管の拡張と円柱形成、間質細胞浸潤と線維化が観察されたが、Everolimus 投与群では糸球体の病変以外はいずれも明らかに軽度であった。さらに、間質の PDGFr- 陽性の線維芽細胞と PDGFr- および  $\alpha$ -SMA 陽性の筋線維芽細胞の増加は Everolimus 投与により明らかに軽減した。しかし、糸球体濾過障壁の異常(NPHS2 の連続性の欠如)は発症の溶媒投与と Everolimus 投与で同様であった。D)の結論から Astrin 欠損腎での腎病態の進行には PDGF や TGF- $\beta$  などの成長因子が関与していると考えられ、PDGF は線維芽細胞の増殖と細胞外基質の産生に寄与するのに対して、TGF- $\beta$  はポドサイトの形質転換と脱落および線維芽細胞から筋線維芽細胞への形質転換に関与することが報告されている。さらに、TGF- $\beta$  シグナルの一部は mTOR 経路を介して細胞増殖等を誘導するが、TGF- $\beta$  の主要な作用は TGF- $\beta$ /Smad シグナルを介した形質転換である。したがって、Astrin 欠損ラットにおける成熟後の腎病態の進行に対する Everolimus の投与は、PDGF などの成長因子を介した線維芽細胞の増殖と細胞外基質の産生を強く抑制する一方で、TGF- $\beta$  を介した形質転換が関与する糸球体障害は抑制できないと考えられる。このため、mTOR 阻害剤と TGF- $\beta$ /Smad シグナル経路の抑制を同時に行うことでより大きな効果もたらされるかも知れない。この実験において、我々は様々な抗体を試したが、成熟後の正常な腎臓で Astrin を検出できなかった。したがって、成熟後の本症ラットの腎臓で、Astrin 欠損により mTORC1 シグナルが過剰に活性化されることで、線維化が進行するというメカニズムについては、現状では否定的である。しかし、正常状態では検出できない低いレベルであっても、腎病態の進行過程で Astrin の発現が誘導され、mTORC1 の制御に関わっている可能性は否定できない。したがって、Astrin 欠損ラットで観察される線維化は、単純に 80% のネフロンの減少に起因する一般的な事象であるのか、あるいは Astrin を欠損する本症ラットに特異的な事象なのかについてはさらに検討が必要である。

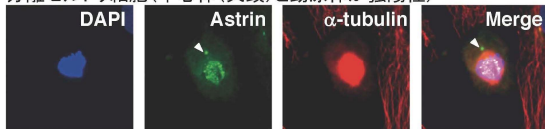
**G) Astrin を細胞組織レベルで局在化する抗体の作製:** ラット Astrin 蛋白質を検出するために我々は、各種の市販抗体と委託業者で作製した抗体を用いて検討を行ったところ、ウエスタンブロッティングで Astrin を検出する抗体を見出したが、細胞組織レベルで明瞭に Astrin を局在化できる抗体を見出すことはできなかった。このため、ウエスタンブロッティングで Astrin を検出した市販抗体と同様の認識部位を含む、C 末端側の 252 個のアミノ酸配列に相当する遺伝子をクローニングし、大腸菌で発現させ、その精製タンパク質をウサギに免疫することで、自前で抗体を作製した。この抗体はウエスタンブロットで予

想される分子量の Astrin とそのバリエーションを検出すると共に、未熟精巢でセルトリ細胞の細胞質や生後初期の腎臓の形成中のネフロンで、細胞内骨格に付随した領域と中心体に強いシグナルを示した(下図)。さらに、単離した分裂中の未熟セルトリ細胞では、分裂期の中心体、紡錘体、動原体に局在し、明らかに Astrin を検出しているものと考えられた。この抗体を用いることによって、これまでの一連の研究で明らかにされた Astrin の機能に関する知見を、Astrin の細胞組織レベルでの局在性からより正確に示すことができると考えられる。

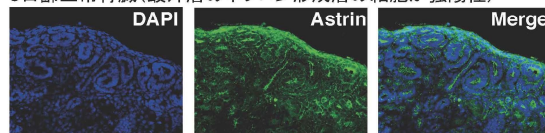
3日齢正常精巢(柵状配列のセルトリ細胞基底側細胞質が陽性)



分離セルトリ細胞(中心体(矢頭)と動原体が強陽性)



3日齢正常腎臓(最外層のネフロン形成層の細胞が強陽性)



#### <引用文献>

Thedieck K et al., Inhibition of mTORC1 by astrin and stress granules prevents apoptosis in cancer cells. *Cell* 154, 2013, 859-874.

Suzuki H et al., Duplicated insertion mutation in the microtubule-associated protein spag5 (astrin/MAP126) and defective proliferation of immature Sertoli cells in rat hypogonadic (hgn/hgn) testes. *Reproduction* 132, 2006, 79-93.

Tochigi Y et al., Critical roles of Astrin in the mitosis of immature rat Sertoli cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 486, 2017, 958-964.

Suzuki H et al., Glomerular hyperfiltration and hypertrophy in the rat hypoplastic kidney as a model of oligomeganephronic disease. *Nephrology Dialysis Transplantation* 20, 2005, 1362-1369.

Suzuki H et al., Age-related pathological changes in rat oligomeganephronic hypoplastic kidney. *Pediatric Nephrology* 21, 2006, 637-642.

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計7件)

Inagaki K, Koga H, Inoue K, Suzuki K, Suzuki H. Spontaneous intraocular hemorrhage in rats

during postnatal ocular development. *Comparative Medicine*(査読有)64, 2014, 34-43.

Hatakeyama H, Yamazaki H, Nakamura K, Izumiyama-Shimomura N, Aida J, Suzuki H, Tsuchida S, Matsuura M, Takubo K, Ishikawa N. Telomere attrition and restoration in the normal teleost *Oryzias latipes* are linked to growth rate and telomerase activity at each life stage. *Aging* (Albany NY)(査読有) 8, 2016, 62-76. DOI:10.18632/aging.100873.

Yasuda H, Amakasu K, Tochigi Y, Katayama K, Suzuki H. Renal function and hematology in rats with congenital renal hypoplasia. *Comparative Medicine*(査読有)66, 2016, 10-20.

Yasuda H, Tochigi Y, Katayama K, Suzuki H. Progression of renal fibrosis in congenital CKD model rats with reduced number of nephrons. *Experimental and Toxicologic Pathology* (査読有) 69, 2017, 245-258. DOI: 10.1016/j.etp.2017.01.007.

Kanda H, Kaneda T, Kawaguchi A, Sasaki N, Tajima T, Urakawa N, Shimizu K, Suzuki H. Phloridzin inhibits high K<sup>+</sup>-induced contraction via the inhibition of sodium glucose cotransporter 1 in rat ileum. *Journal of Veterinary Science* (査読有)79, 2017, 593-601. DOI: 10.1292/jvms.16-0560.

Tochigi Y, Iwasaki Y, Sano M, Yasuda H, Katayama K, Suzuki H. Critical roles of Astrin in the mitosis of immature rat Sertoli cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* (査読有)486, 2017, 958-964. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.03.137.

Katayama K, Kuriki M, Kamiya T, Tochigi Y, Suzuki H. Giantin is required for coordinated production of aggrecan, link protein and type XI collagen during chondrogenesis. *Biochemical and Biophysical Research Communications* (査読有)499, 2018, 459-465. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.03.163.

[学会発表](計20件)

伊藤順也他、胸腺低形成を伴う矮小ラット(PET)の *Thap4* 遺伝子における2塩基欠失変異の同定。第157回日本獣医学会学術集会、2014年9月、北海道大学。

原田奈美香他、両側性腎低形成症ラットの雌において完全生殖周期が腎機能に与える影響。第157回日本獣医学会学術集会、2014年9月、北海道大学。

中根潤他、てんかんを伴う致死性矮小ラット(LDE系統)の脳病変の組織学的解析。第157回日本獣医学会学術集会、2014年9月、北海道大学。

金子七波他、ウォルフ管由来臓器の低形成または欠損を伴う精巢異常系統(TW)ラットにおける生殖器系の組織学的解析。第157回日本獣医学会学術集会、2014年9月10日、北海道大学。

Yasuda H. et al., The loss of Astrin suppresses

ureteric bud branching in kidney development by apoptosis and decreased proliferation of metanephric mesenchyme (MM). 47<sup>th</sup> Annual meeting of the Japanese Society of Developmental Biologists, 2014年5月 名古屋。

Sasaki K. et al., Dielectric property measurements of biological tissues: recent activities for development of a novel database. URSI GASS 2014, 2014年8月, Beijing China.

安田英紀他、後腎発生において Astrin 欠損は後腎間葉細胞の増殖低下とアポトーシスによってネフロン数を減少させる。第158回日本獣医学会学術集会、2015年9月、北里大学。

Yasuda H et al., Congenital nephron reduction with Astrin defect results in progressive renal fibrosis and glomerulosclerosis. 4<sup>th</sup> International conference on nephrology & therapeutics, 2015年9月、Baltimore, USA.

鈴木浩悦、イマミチラットクローズドコロニーに由来する変異系統の解析(招待講演)。第9回ラットリソースリサーチ研究会 2016年1月、京都大学。

内海卓也他、腎低形成(HPK)に伴う慢性腎臓病に対するテストステロンの影響。第159回日本獣医学会学術集会、2016年9月、日本大学生物資源科学部。

門倉健太他、腎低形成症ラットへの Everolimus 投与による腎機能不全治療効果の検討。159回日本獣医学会学術集会、2016年9月、日本大学生物資源科学部。

安田英紀他、Astrin 欠損ラット胎仔からの後腎間葉系細胞の単離培養。159回日本獣医学会学術集会、2016年9月、日本大学生物資源科学部。

高松優他、オリゴデンドロサイトの分化における腫瘍抑制因子 Wwox の役割。159回日本獣医学会学術集会、2016年9月、日本大学生物資源科学部。

土門綾華他、新規非肥満型糖尿病ラットの MODY モデルとしての病態解析。159回日本獣医学会学術集会、2016年9月、日本大学生物資源科学部。

神田秀憲他、ラット大動脈平滑筋のシアン化合物の収縮抑制におけるグルコース輸送系シグナルの解析。159回日本獣医学会学術集会、2016年9月、日本大学生物資源科学部。

安田英紀他、Astrin 欠損は後腎間葉系細胞のアポトーシスと増殖不良によって尿管芽との相互作用シグナルを減少させ、腎発生期における尿管芽の分岐を抑制する。第39回日本分子生物学会、2016年12月、パシフィコ横浜。

笹屋由紀子他、骨軟骨形成不全(OCD)ラットに見られる中枢神経系の形成異常。第160回日本獣医学会学術集会、2017年9月、鹿児島大学。

土門綾華他、腎重量の増加を伴う非肥満型糖尿病ラットにおける糖尿病発症と腎重量の関係。第160回日本獣医学会学術集会、2017

年9月、鹿児島大学。

栃木裕貴他、腫瘍抑制因子 Wwox を欠損する LDE ラットは生後の中枢神経系の発達異常を呈する。生命科学系学会同年次大会、2017年12月、神戸ポートアイランド。F

土屋萌他、福島第一原発災害後の福島市に生息する野生ニホンザル(Macaca fuscata)胎子と幼獣の成長遅滞について。33回日本霊長類学会大会、2017年7月。

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

鈴木 浩悦 (SUZUKI Hiroetsu)  
日本獣医生命科学大学・獣医学部・教授  
研究者番号：50277662

### (2)研究分担者

( )  
研究者番号：

### (3)連携研究者

安田 英紀 (YASUDA Hidenori)  
新潟大学・医歯学系・助教  
研究者番号：00806490  
栃木 裕貴 (TOCHIGI Yuki)  
日本獣医生命科学大学・獣医学部・講師  
研究者番号：40571576  
片山 健太郎 (KATAYAMA Kentro)  
日本獣医生命科学大学・獣医学部・准教授  
研究者番号：50508869

### (4)研究協力者

( )