

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 21 日現在

機関番号：34417

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2022

課題番号：17K09719

研究課題名(和文)腎嚢胞形成を促進するシグナル伝達機構の分子遺伝学的研究

研究課題名(英文)Molecular Mechanisms of the Signaling for Cystic Kidney Diseases

研究代表者

塚口 裕康 (TSUKAGUCHI, Hiroyasu)

関西医科大学・医学部・講師

研究者番号：60335792

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：多発性嚢胞腎患者の多くはpolycystin 変異による線毛シグナル異常で発症する。一部の症例では細胞形態と増殖を制御するmTOR経路の活性亢進が関与するが、その病態機序には不明な点が多い。本研究では独自に作成した、尿細管上皮のmTORC1亢進に基づき誘導される多発性嚢胞腎モデルマウス(遺伝型Tsc1ff: Cd79a-Cre, モデル名Cd-79a Tsc1KO)を用いて、嚢胞形成に関わる細胞機能(増殖、アポトーシス、極性維持)とシグナル伝達を解析した。発達遠位ネフロンにおけるmTORC1亢進は、生後の尿細管腔狭小化を促す平面的極性制御を障害して、嚢胞形成を促すことが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

難病の病態解明と治療シーズ探索 本研究で確立したADPKDモデルマウスを用いて嚢胞形成の鍵を握る標的分子を探索することにより、根本的に嚢胞形成を抑止しうる新たな治療薬の開発に貢献できる。  
学術的意義：嚢胞形成は発達段階の尿細管上皮が有する多彩な分化機能(増殖、分裂、極性、アポトーシス、細胞間接着等)の統合的な機能制御不全であり、病態解明は器官形成という生命現象と、それが破綻した疾患病態の理解に役立つ。 社会貢献：ADPKDは最も頻度の高い遺伝性腎疾患で、透析原因の5-10%を占めている。本症のモデルマウスを活用する病態解明と治療開発は、社会経済的に医療費抑止の観点からも重要となる。

研究成果の概要(英文)：We studied in-house mouse model, Cd79a-Cre:Tsc1ff, recapitulating human ADPKD histology. The Cre mediated-Tsc1 depletion driven by Cd79a (mb1), the known B cell receptor, allowed conditional mTORC1 activation along the distal nephron after embryonic E16. Cysts formed from the distal nephron as early as postnatal two weeks and developed definite PKD by four weeks. In the Cd79a-Cre:Tsc1ff tubules, epithelial cells continued to proliferate even after completing the nephrogenesis around postnatal 14 days. Elongation of cilia and disorientation of cell intercalation as well as oriented cell division were seen in pre-cystic, developing tubules. Our results indicate that PKD phenotypes arising from over-activation of mTORC1 in developing distal nephron closely resemble to those of the primary cilia disorder ADPKD. Cystogenesis are likely triggered during developmental stage of tubulogenesis, when the optimal tubule diameter has been shaped through coordinated proliferation with polarity.

研究分野：腎臓内科学

キーワード：腎不全 腎嚢胞 mTOR 線毛 遺伝子変異

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

多発性嚢胞腎は、1,000 人に 1 人の頻度で発症する最も頻度の高い遺伝性腎疾患で、透析導入第 4 位(全体の 4-5%)を占めている。原因の 90%は尿細管上皮細胞に存在するポリシスチン遺伝子の異常である。一部の症例に *Tsc1,2* を始めとする、腫瘍抑制遺伝子が関与している。

ポリシスチンは尿細管管腔の流量センサーとして機能し、その機能欠失が嚢胞形成を来すと考えられるが、その分子機序にはまだ不明な点が多い。ポリシスチン下流にある細胞増殖・アポトーシス制御を担う mTOR(Mammalian Target of Rapamycin)経路は、動物実験ではその阻害薬(rapalogs)が嚢胞形成抑止効果を示し、有望な治療標的と目されている。しかしヒト臨床試験では mTOR 阻害薬の有用性を証明できていない。

2. 研究の目的

嚢胞初期形成に関わる mTOR シグナルの役割を調べるため、胎生期 E15 以降の発達段階の尿細管上皮で mTOR 亢進が誘導される嚢胞腎モデルマウス(遺伝型 *Tsc1<sup>fl/fl</sup>;Cd79a-Cre*, モデル名 Cd-79a Tsc1KO)を用いて、嚢胞形成に関わる細胞生物機序やシグナル伝達を解析する。

3. 研究の方法

本学松田らが樹立した多発性嚢胞腎モデルマウス (*Tsc1<sup>fl/fl</sup>;Cd79a-Cre*) を用いて、嚢胞形成の初期段階に関わる細胞機序(細胞増殖、アポトーシス、平面内極性)と、それを担うシグナル伝達(mTORC1, mTORC2 経路)について、免疫染色、ウエスタン解析を用いて検討した。

4. 研究成果

【結果】

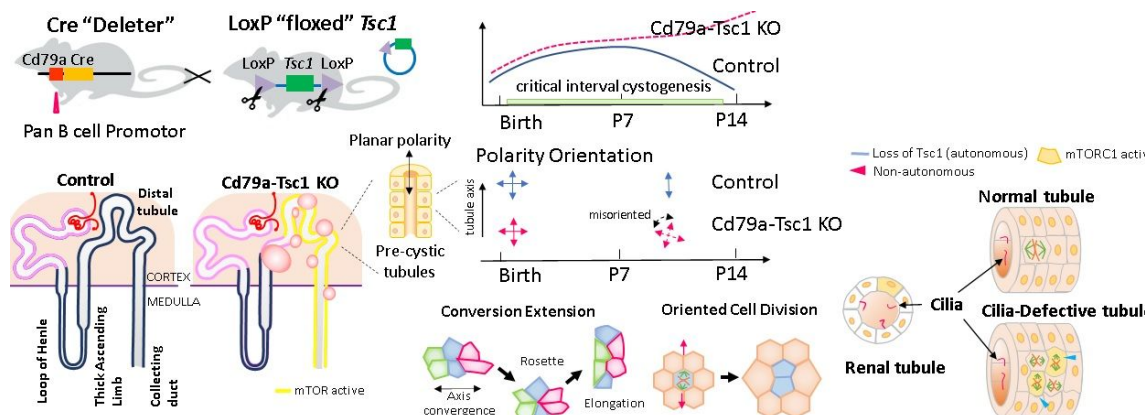


図 1 Graphic Abstracts

**Cd-79a Tsc1 KO mice の生物学的特徴**

Cd-79a Tsc1KO モデルでは、B リンパ球以外に、胎生期 E15 以降の尿管芽～遠位尿細管細胞で *Tsc1* 失活化しており、最も細胞増殖が活発な発達段階(いわゆる生後 0-14 日の嚢胞形成臨界期)の遠位ネフロンにおいて mTORC1 亢進を来す、というユニークな特徴を示した。組織学的には Cd-79a Tsc1KO 腎において、生後 7-10 日で遠位～集合管に嚢胞形成が始まり、14 日で顕微鏡的、28 日で肉眼的にも多発性嚢胞腎像を呈した(図 1,2)。

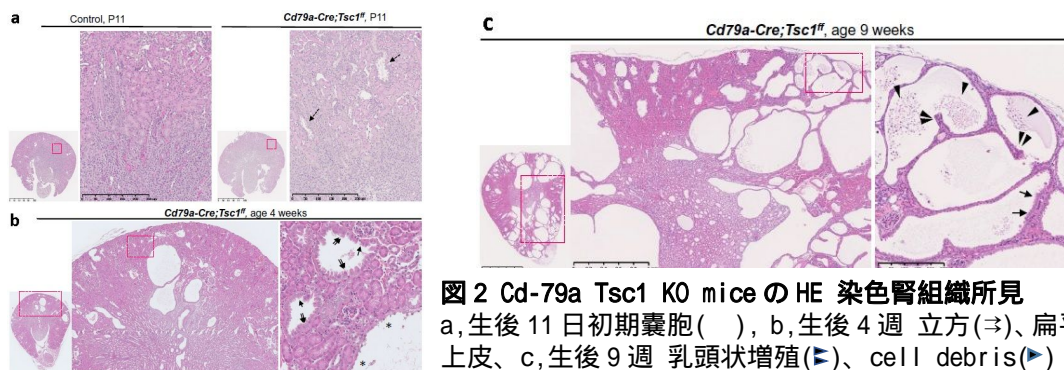


図 2 Cd-79a Tsc1 KO mice の HE 染色腎組織所見

a, 生後 11 日初期嚢胞 ( ), b, 生後 4 週 立方 (→)、扁平 (\*) 上皮、c, 生後 9 週 乳頭状増殖 (▶)、cell debris (▶)

## 線毛形態の変化

嚢胞上皮(生後 2-9 週)は mTORC1 が亢進する(cell-autonomous)、しない(cell-non-autonomous)の 2 群の細胞で構成されていた。尿管上皮の線毛は生後 9 日から 9 週までの期間において、野生型に比し 1.2-1.9 倍伸長していた。線毛伸長の程度は 4 週目でピークとなりそれ以降の上皮では脱分化傾向が出現するため、軽減する傾向を示した。

## 細胞極性の変化

嚢胞形成が起こる前(生後 7-10 日)の Cd-79a Tsc1KO 尿管では、野生型に比し細胞増殖、アポトーシスは差がなかった。しかし平面内極性に関わる収斂伸長(convergence extension)、並びに方向性細胞分裂(oriented cell division)が、正常の配向特性(管腔伸長方向に平行に並ぶ傾向を示す)から逸脱していた(図 3)。

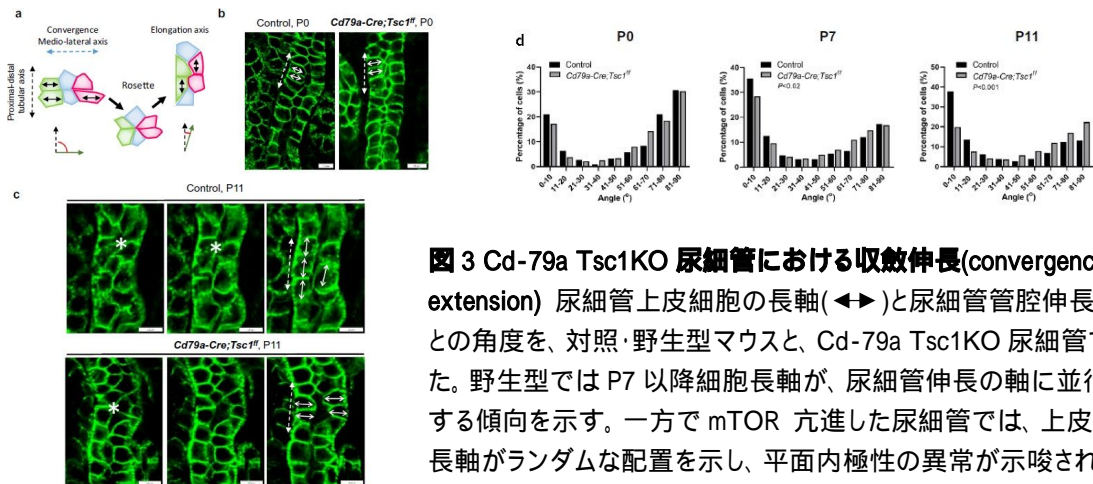


図 3 Cd-79a Tsc1KO 尿管における収斂伸長(convergence extension) 尿管上皮細胞の長軸(◀→)と尿管管腔伸長軸(◀---▶)との角度を、対照・野生型マウスと、Cd-79a Tsc1KO 尿管で比較した。野生型では P7 以降細胞長軸が、尿管伸長の軸に並行に配列する傾向を示す。一方で mTOR 亢進した尿管では、上皮細胞の長軸がランダムな配置を示し、平面内極性の異常が示唆される。

## 【考察と今後の展望】

Mammalian target of rapamycin (mTOR)経路は、細胞増殖、生存シグナル制御の中心的指令を担い、生体組織の恒常性維持に必須である。mTOR シグナル亢進は、腎、神経、内分泌腺、血管・脂肪織等のさまざまな腫瘍、増殖病変の原因となる。治療には mTOR 阻害薬が用いられるが、病態の鍵となる“分子標的に狙いを絞った、効果的な個別化治療の開発”が待たれている。

ADPKD に対する mTOR 阻害薬の多施設ランダム化臨床試験では有効性を証明できていない [Waltz G, Serra AL, NEJM 2010]。腎以外にも、肝嚢胞、血管病変に対しても有効な治療薬の開発と個別化医療の実現に期待が集まっている。そのためには臨床トライアルの基礎になる、Preclinical study のデータ蓄積が重要となる。

本研究により、発達段階にある遠位ネフロン mTORC1 亢進は、出生後の尿管腔狭小化を促す細胞極性制御を障害して、嚢胞形成を促す可能性が示唆された。平面内極性の異常に、mTOR 経路と線毛シグナルがどう関連するのか、今後の検討が待たれる。

今後、本研究で確立した独自の PKD モデルマウスを活用して、新しい治療標的分子の同定、既知化合物の有効性の再評価(リポジショニング)を目指す。嚢胞形成には、上皮増殖とアポトーシス亢進のバランスの他、細胞代謝、周期等の広範な生物経路の関与が指摘されている。ベットサイドへの橋渡しを視野に入れて、多角的なアプローチで病態に即した、独創的な治療法を考案したい。

## 文献

Tran Nguyen Truc L, Matsuda S, Takenouchi A, Tran Thuy Huong Q, Kotani Y, Miyazaki T, Kanda H, Yoshizawa K, Tsukaguchi H. Mechanism of cystogenesis by Cd79a-driven, conditional mTOR activation in developing mouse nephrons. *Sci Rep*. 2023 Jan 10;13(1):508. doi: 10.1038/s41598-023-27766-2. PMID: 36627370

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計24件（うち査読付論文 21件 / うち国際共著 7件 / うちオープンアクセス 20件）

1. 著者名 Tran Nguyen Truc Linh, Matsuda Satoshi, Takenouchi Akiko, Tran Thuy Huong Quynh, Kotani Yui, Miyazaki Tatsuhiko, Kanda Hiroaki, Yoshizawa Katsuhiko, Tsukaguchi Hiroyasu	4. 巻 13
2. 論文標題 Mechanism of cystogenesis by Cd79a-driven, conditional mTOR activation in developing mouse nephrons	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 508-
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-27766-2	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 Saito Tomohito, Ishida Mistuaki, Kusabe Makiko, Utsumi Takahiro, Maru Natsumi, Matsui Hiroshi, Taniguchi Yohei, Kurata Takayasu, Kurokawa Hiroaki, Imada Takanobu, Tsuta Koji, Tsukaguchi Hiroyasu, Murakawa Tomohiro	4. 巻 2
2. 論文標題 Hypercalcemia Owing to Overproduction of 1,25-Dihydroxyvitamin D3 in Fetal Lung Adenocarcinoma: Case Report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JTO Clinical and Research Reports	6. 最初と最後の頁 100204-100204
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtocrr.2021.100204	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 Koito Yuya, Yanishi Masaaki, Kimura Yutaka, Tsukaguchi Hiroyasu, Kinoshita Hidefumi, Matsuda Tadashi	4. 巻 53
2. 論文標題 Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor and Myostatin Levels Are Associated With Skeletal Muscle Mass in Kidney Transplant Recipients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Transplantation Proceedings	6. 最初と最後の頁 1939-1944
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.transproceed.2021.04.021	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 Sato Yoshinori, Tsukaguchi Hiroyasu, Higasa Koichiro, Kawata Naoto, Inui Kiyoko, Linh Tran Nguyen Truc, Quynh Tran Thuy Huong, Yoshihiko Inoue, Koiwa Fumihiko, Yoshimura Ashio	4. 巻 22
2. 論文標題 Positive renal familial history in IgA nephropathy is associated with worse renal outcomes: a single-center longitudinal study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Nephrology	6. 最初と最後の頁 490-502
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12882-021-02425-8	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 該当する

1. 著者名 Matsuoka Daisuke, Noda Shunsuke, Kamiya Motoko, Hidaka Yoshihiko, Shimojo Hisashi, Yamada Yasushi, Miyamoto Tsutomu, Nozu Kandai, Iijima Kazumoto, Tsukaguchi Hiroyasu	4. 巻 21
2. 論文標題 Immune-complex glomerulonephritis with a membranoproliferative pattern in Frasier syndrome: a case report and review of the literature	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Nephrology	6. 最初と最後の頁 362-371
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12882-020-02007-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Usui Toshiaki, Morito Naoki, Shawki Hossam H, Sato Yoshinori, Tsukaguchi Hiroyasu, Hamada Michito, (15名略), Muratani Masafumi, Kudo Takashi, Oishi Hisashi, Yamagata Kunihiro, Takahashi Satoru	4. 巻 98
2. 論文標題 Transcription factor MafB in podocytes protects against the development of focal segmental glomerulosclerosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Kidney International	6. 最初と最後の頁 391-403
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2020.02.038	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 該当する

1. 著者名 上田啓子、塚口裕康	4. 巻 12(5)
2. 論文標題 【腎臓内科医が知っておくべき遺伝性腎疾患】遺伝性ネフローゼ症候群	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 腎臓内科 (2435-1903)	6. 最初と最後の頁 490-502
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 塚口裕康	4. 巻 33巻1号
2. 論文標題 ステロイド抵抗性ネフローゼ疾患遺伝子研究でわかった新しい知見	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本小児腎臓病学会雑誌 (0915-2245)	6. 最初と最後の頁 75
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takenouchi Akiko, Koyama Chihiro, Kinoshita Yuichi, Hamazaki Kei, Tsukaguchi Hiroyasu, Yoshizawa Katsuhiko	4. 巻 29
2. 論文標題 Inhibitory Effects of Mead Acid Supplementation on Acetaminophen-Induced Renal Toxicity in Rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Lipid Nutrition	6. 最初と最後の頁 15-25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4010/jln.29.15	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Usui T, Morito N, Shawki HH, Sato Y, Tsukaguchi H, (20人略), Takahashi S.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Transcription factor MafB in podocytes protects against the development of focal segmental glomerulosclerosis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Kidney International	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2020.02.038	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 Niitsuma Sou, Kudo Hiroki, Kikuchi Atsuo, Hayashi Takaya, Kumakura Satoshi, Kobayashi Shuhei, Okuyama Yuko, Kumagai Naonori, Niihori Tetsuya, Aoki Yoko, So Takanori, Funayama Ryo, Nakayama Keiko, Shirota Matsuyuki, Kondo Shuji, Kagami Shoji, Tsukaguchi Hiroyasu, Iijima Kazumoto, Kure Shigeo, Ishii Naoto	4. 巻 32
2. 論文標題 Biallelic variants/mutations of IL1RAP in patients with steroid-sensitive nephrotic syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 283 ~ 292
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxz081	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 Yanishi Masaaki, Kinoshita Hidefumi, Tsukaguchi Hiroyasu, Kimura Yutaka, Koito Yuya, Sugi Motohiko, Matsuda Tadashi	4. 巻 51
2. 論文標題 The creatinine/cystatin C ratio provides effective evaluation of muscle mass in kidney transplant recipients	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Urology and Nephrology	6. 最初と最後の頁 79 ~ 83
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11255-018-2015-6	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 Yanishi M., Kinoshita H., Tsukaguchi H., Kimura Y., Koito Y., Sugi M., Matsuda T.	4. 巻 50
2. 論文標題 Factors Related to Osteosarcopenia in Kidney Transplant Recipients	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Transplantation Proceedings	6. 最初と最後の頁 3371-3375
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.transproceed.2018.04.032	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 Fujita Atsushi, Tsukaguchi Hiroyasu, Koshimizu Eriko, Nakazato Hitoshi, Itoh Kyoko, Kuraoka Shohei, Komohara Yoshihiro, Shiina Masaaki, Nakamura Shohei, Kitajima Mika, Tsurusaki Yoshinori, Miyatake Satoko, Ogata Kazuhiro, Iijima Kazumoto, Matsumoto Naomichi, Miyake Noriko	4. 巻 84
2. 論文標題 Homozygous splicing mutation in NUP133 causes Galloway-Mowat syndrome	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Annals of Neurology	6. 最初と最後の頁 814-828
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ana.25370	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 Sugie Kazuma, Komaki Hirofumi, Eura Nobuyuki, Shiota Tomo, Onoue Kenji, Tsukaguchi Hiroyasu, Minami Narihiro, Ogawa Megumu, Kiriya Takao, Kataoka Hiroshi, Saito Yoshihiko, Nonaka Ikuya, Nishino Ichizo	4. 巻 19
2. 論文標題 A Nationwide Survey on Danon Disease in Japan	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3507-3507
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms19113507	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 Yanishi Masaaki, Kinoshita Hidefumi, Tsukaguchi Hiroyasu, Kimura Yutaka, Koito Yuya, Sugi Motohiko, Matsuda Tadashi	4. 巻 51
2. 論文標題 The creatinine/cystatin C ratio provides effective evaluation of muscle mass in kidney transplant recipients	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Urology and Nephrology	6. 最初と最後の頁 79-83
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11255-018-2015-6	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 Hyun Hye Sun, Kim Seong Heon, Park Eujin, Cho Myung Hyun, Kang Hee Gyung, Lee Hyun Soon, Miyake Noriko, Matsumoto Naomichi, Tsukaguchi Hiroyasu, Cheong Hae Il	4. 巻 19
2. 論文標題 A familial case of Galloway-Mowat syndrome due to a novel TP53RK mutation: a case report	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMC Medical Genetics	6. 最初と最後の頁 131
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12881-018-0649-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 該当する

1. 著者名 Sato Yoshinori, Tsukaguchi Hiroyasu, Morita Hiroyuki, 略 & Takahashi Satoru, Yoshimura Ashio	4. 巻 94
2. 論文標題 A mutation in transcription factor MAFB causes Focal Segmental Glomerulosclerosis with Duane Retraction Syndrome	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Kidney International	6. 最初と最後の頁 396 ~ 407
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2018.02.025	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 Ashraf Shazia, Kudo Hiroki, Rao Jia, 略, Hiroyasu Tsukaguchi, 略 & Kure S, Hildebrandt F	4. 巻 9
2. 論文標題 Mutations in six nephrosis genes delineate a pathogenic pathway amenable to treatment	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1960
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-018-04193-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Watanabe Shojiro, Aizawa Tomomi, Tsukaguchi Hiroyasu, Tsugawa Koji, Tsuruga Kazushi, Shono Akemi, Nozu Kandai, Iijima Kazumoto, Joh Kensuke, Tanaka Hiroshi	4. 巻 23
2. 論文標題 Long-term clinicopathologic observation in a case of steroid-resistant nephrotic syndrome caused by a novel Crumbs homolog 2 mutation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nephrology	6. 最初と最後の頁 697-702
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/nep.13244	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 Nguyen Huan T., Noguchi Satoru, Sugie Kazuma, Matsuo Yoshiyuki, Nguyen Chuyen T. H., Koito Hitoshi, Shiojima Ichiro, Nishino Ichizo, Tsukaguchi Hiroyasu	4. 巻 8
2. 論文標題 Small-Vessel Vasculopathy Due to Aberrant Autophagy in LAMP-2 Deficiency	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 3326-
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-21602-8	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 該当する

1. 著者名 Hara Shigeo, Tsukaguchi Hiroyasu, Oka Tastufumi, Kusabe Makiko, Mizui Masayuki, Joh Kensuke	4. 巻 41
2. 論文標題 Monoclonal immunoglobulin-associated proliferative glomerulonephritis characterized by organized deposits of striated ultra-substructures: A case report	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Ultrastructural Pathology	6. 最初と最後の頁 301-307
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/01913123.2017.1336189	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 Kino Jiro, Tsukaguchi Hiroyasu, Kimata Takahisa, Nguyen Huan Thanh, Nakano Yorika, Miyake Noriko, Matsumoto Naomichi, Kaneko Kazunari	4. 巻 18
2. 論文標題 Nephron development and extrarenal features in a child with congenital nephrotic syndrome caused by null LAMB2 mutations	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BMC Nephrology	6. 最初と最後の頁 220-
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12882-017-0632-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Yanishi Masaaki, Tsukaguchi Hiroyasu, Kimura Yutaka, Koito Yuya, Yoshida Kenji, Seo Maiko, Jino Eri, Sugi Motohiko, Kinoshita Hidefumi, Matsuda Tadashi	4. 巻 49
2. 論文標題 Evaluation of physical activity in sarcopenic conditions of kidney transplantation recipients	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 International Urology and Nephrology	6. 最初と最後の頁 1779-1784
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11255-017-1661-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計25件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 6件）

1. 発表者名 Truc Linh TN, Huong Quynh TT, Kanda H, Matsuda S, Miyazaki T, Yoshizawa K, Tsukaguchi H
2. 発表標題 Cross-talk of Cilia Sensors and mTOR Signaling Pathway in Cystogenesis of Mouse Polycystic Kidney Disease Model.
3. 学会等名 World Congress of Nephrology WCN 2023, Bangkok (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Truc Linh TN, Ueda H, Hounq Quyen TT, Tsuji S, Sato C, Hashiyada M, Sugimoto K, Hattori M, Nozu K, Tsukaguchi H.
2. 発表標題 Genetic Screening of the Childhood and Adolescence-onset of Steroid Resistant Nephrotic Syndrome
3. 学会等名 World Congress of Nephrology WCN 2023, Bangkok (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Truc Linh TN, Huong Quynh TT, Matsuda S, Kanda H, Miyazaki T, Yoshizawa K, Tsukaguchi H
2. 発表標題 Roles of polycystin-1 and mTOR pathways in Cystogenesis in Mouse Polycystic Kidney Disease Model P-33
3. 学会等名 先端モデル動物支援プラットフォーム成果発表会 2022
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Truc Linh TN, Huong Quynh TT, Sato Y, Tsukaguchi H
2. 発表標題 Later Development of Schwannomatosis in Two Unrelated Patients with Peripheral Neuropathy and FSGS due to INF2 mutations
3. 学会等名 ASN Renal Week 2022, November 5, 2022, FL, USA (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Truc Linh TN, Matsuda S, Miyazaki T, Yoshizawa K, Tsukaguchi H
2. 発表標題 Molecular Dissection of MTOR signaling Pathway in Cystogenesis of Tsc1 -Null, Murine Model of Polycystic Kidney Disease
3. 学会等名 ASN Renal Week 2022, November 5, 2022, FL, USA (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Huong Quynh TT, Ueda H, Truc Linh TN, Kondo N, Tsukaguchi H
2. 発表標題 High Resolution Imaging of Inter-organelle Interaction and Vesicle Trafficking in Live Cells Expressing the INF2 Variants
3. 学会等名 ASN Renal Week 2022, November 5, 2022, FL, USA (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Truc Linh TN, S Matsuda, T Miyazaki, H Kanda, A Takenouchi, K Yoshizawa, H Tsukaguchi
2. 発表標題 Mechanism of Cystogenesis in a New Polycystic Kidney Disease Mouse Generated by Conditional Tsc1 Inactivation P-33
3. 学会等名 先端モデル動物支援プラットフォーム成果発表会 2021
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Huong Quynh TT, Truc Linh TN, S Matsuda, H Tsukaguchi
2. 発表標題 Altered Cilia Morphology and Tubular Morphogenesis in Polycystic Kidney Disease Mouse Generated by Conditionally mTOR Activation P-11
3. 学会等名 先端モデル動物支援プラットフォーム成果発表会 2021
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮崎紘平、塩谷拓嗣、森本優一、大島理奈、宮沢朋生、井庭慶典、岡田満、塚口裕康、杉本圭相
2. 発表標題 トリプレットリピート病によるFSGS発症分子メカニズムの考察
3. 学会等名 第55回日本小児病腎臓学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 矢西 正明, 小糸 悠也, 塚口 裕康, 木村 穰, 木下 秀文, 松田 公志
2. 発表標題 腎臓移植内科医と移植外科医との協働 腎移植患者管理における腎センターの役割 腎臓内科医との連携
3. 学会等名 第54回日本臨床腎移植学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Truc Linh TN, S Matsuda, T Miyazaki, H Kanda, A Takenouchi, K Yoshizawa, H Tsukaguchi
2. 発表標題 Genetic Dissection of mTOR Pathways in a New Polycystic Kidney Disease Mouse Generated by Tsc1 Ablation
3. 学会等名 先端モデル動物支援プラットフォーム成果発表会 2019
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 塚口裕康
2. 発表標題 実例でわかる多発性嚢胞腎診療における 遺伝カウンセリングの役割
3. 学会等名 第65回日本透析医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 塚口裕康
2. 発表標題 ADPKD診療における 遺伝カウンセリングの重要性
3. 学会等名 第50回日本腎臓学会西部学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 塚口裕康
2. 発表標題 ステロイド抵抗性ネフローゼ(steroid-resistant Nephrotic syndrome, SRNS) の原因遺伝子探索
3. 学会等名 第49回日本腎臓学会東部学術集会 2019年10月4日 東京（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroyasu Tsukaguchi
2. 発表標題 Exome Sequence Analysis in Familial IgA Nephropathy Role of Rare Complement Factor Variant as a Disease Modifier
3. 学会等名 第62回日本腎臓学会学術総会 名古屋 2019年 6月23日
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 櫻木なつき, 竹花孝恵, 山本真貴, 東野幸絵, 浅田翔太, 宮内拓史, 本西哲, 金谷節子, 木村穰, 塚口裕康
2. 発表標題 運動指導を取り入れたCKD教育入院クリニカルパスの構築
3. 学会等名 第13回日本CKDチーム医療症研究会 2019年11月2日, 東京
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松岡大輔, 野田俊輔, 日高義彦, 下条久志, 宮本強, 塚口裕康, 野津寛大, 飯島一誠
2. 発表標題 WT1遺伝子KTS変異による免疫複合体腎炎の発症機序の検討
3. 学会等名 第54回日本小児腎臓病学会 2019年6月7日 大阪
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sato Y, Tsukaguchi H, Koiwa F, Higasa K, Matsuda F, Takahashi S
2. 発表標題 A mutation in transcription factor MAFB causes Focal Segmental Glomerulosclerosis with Duane Retraction Syndrome
3. 学会等名 第63回日本人類遺伝学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 塚口裕康
2. 発表標題 「腎臓病領域における希少疾患と指定難病」次世代シーケンスを用いたIgA腎症と連鎖解析
3. 学会等名 第61回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sato Y, Tsukaguchi H, Higasa K, Fumihiko M, Goto S, F Koiwa
2. 発表標題 Gene Survey for the Type-4 Collagen in 15 Familial Immunoglobulin A Nephropathy Pedigrees
3. 学会等名 第61回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 塚口裕康、義澤克彦、松田達志
2. 発表標題 mTORシグナル変化による嚢胞腎および腎癌のモデル作成と発症機序の解明
3. 学会等名 先端モデル動物支援プラットフォーム成果発表会 2017
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroyasu Tsukaguchi
2. 発表標題 Genetic epidemiology of Steroid-Resistance Nephrotic Syndrome in Japanese Children
3. 学会等名 The 37th Annual Meeting of the Korean Society of Nephrology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 川田尚人、佐藤芳憲、天笠允仁、前住忠秀、笹井文彦、河嶋英里、井上嘉彦、塚口裕康、小岩文彦
2. 発表標題 補体I因子(CFI)のヘテロ接合フレームシフト変異による家族性C3腎症が疑われた一家系症例
3. 学会等名 第47回日本腎臓学会東部学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 本山治、中川知亮、長谷川慶、塚口裕康
2. 発表標題 ステロイド反応性ネフローゼ症候群の家族内発症を認めた2家系4例の長期経過
3. 学会等名 第47回日本腎臓学会東部学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 塚口裕康
2. 発表標題 遺伝性腎症の診断 Up-to-date (成人) よくわかるシリーズ14
3. 学会等名 第60回日本腎臓学会 学術総会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 塚口裕康、佐藤舞、笠原克明、上村治、石倉健司	4. 発行年 2022年
2. 出版社 日本臨床社	5. 総ページ数 5
3. 書名 別冊日本臨床 腎臓症候群 第3版 II Galloway-Mowat症候群(脳・腎系球体異形成)	

1. 著者名 塚口裕康	4. 発行年 2021年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 18
3. 書名 臨床遺伝専門医テキスト 臨床遺伝学成人領域	

1. 著者名 Hiroyasu Tsukaguchi	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Springer Singapore	5. 総ページ数 349
3. 書名 Human Pathobiochemistry: Chapter 21, Hereditary proteinuric glomerular disorders	

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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			
韓国	国立ソウル小児病院			