

令和 3 年 6 月 17 日現在

機関番号：32653

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07830

研究課題名(和文)細胞骨格蛋白の異常によるネフローゼ発症の分子基盤の解明

研究課題名(英文)Molecular mechanisms of nephrotic syndrome induced by cytoskeletal protein abnormalities

研究代表者

三浦 健一郎 (Miura, Kenichiro)

東京女子医科大学・医学部・准教授

研究者番号：70408483

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：細胞骨格蛋白であるミオシン重鎖myosin-IIA(MYH9遺伝子がコードする蛋白)は糸球体上皮細胞(ポドサイト)と内皮細胞に発現しており、その異常はEpstein症候群を起こし、腎組織は巣状分節性糸球体硬化症を呈する。今回、腎特異的MYH9変異ノックインマウスを作製し、生後4週でタモキシフェンを投与したところ、生後13週で、蛋白尿の増加を確認した。また、Epstein症候群の遺伝子解析と臨床像の解析を行い、頭部変異と腎予後の関連性、腎病理所見における内皮細胞障害の知見を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

難治性ネフローゼ症候群は高度蛋白尿、腎組織の巣状糸球体硬化症(FSGS)、末期腎不全を来す疾患であり、その病態解明は小児腎疾患診療において最大課題の一つである。細胞骨格蛋白であるミオシン重鎖myosin-IIA(MYH9遺伝子がコードする蛋白)は糸球体上皮細胞(ポドサイト)に発現しており、その異常はEpstein症候群を起こし、腎組織はFSGSを呈する。今回の腎臓特異的MYH9変異ノックインマウスの解析とヒトEpstein症候群の腎病理像の解析はFSGSの病態解明につながり、遺伝子変異によらない特発性FSGSの病態理解の一助となりうる。

研究成果の概要(英文)：Myosin-IIA is a cytoskeletal protein encoded by the MYH9 gene, and is expressed in glomerular podocytes and endothelial cells. Mutations in the MYH9 gene cause Epstein syndrome and focal segmental glomerulosclerosis in the kidney. We analyzed kidney-specific MYH9 knock-in mice, which confirmed proteinuria at 13 weeks induced by tamoxifen treatment at 4 weeks after birth. Additionally, we analyzed genotype-phenotype correlation in Epstein syndrome, which showed a significant impact of mutations in the head domain on renal prognosis. Pathological examinations of kidney biopsy specimens showed endothelial injury.

研究分野：小児腎臓病学

キーワード：巣状分節性糸球体硬化症 ネフローゼ症候群 Epstein症候群 遺伝子解析 細胞骨格蛋白

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

難治性ネフローゼ症候群は高度蛋白尿、腎組織の巣状糸球体硬化症 (FSGS)、末期腎不全を来す疾患であり、その病態解明は小児腎疾患診療において最大課題の一つである。細胞骨格蛋白であるミオシン重鎖myosin-IIA (*MYH9*遺伝子がコードする蛋白) は糸球体上皮細胞 (ポドサイト) および内皮細胞に発現しており、その異常はEpstein症候群を起こし、腎組織はFSGSを呈する[1]。また、遺伝子異常によらない特発性FSGSのポドサイトでも特異的にmyosin-IIAの発現が低下しており、myosin-IIAは蛋白尿の濾過障壁として重要と考えられているポドサイト内で形態維持に重要な役割を果たしていることが考えられる[2]。今回、myosin-IIAの病的意義について解析するため、*MYH9*遺伝子変異の時期特異的/組織特異的ノックインマウスを作製した。また、ヒトEpstein症候群の臨床像と遺伝子変異の関連性および腎病理像を解析し、その病態解明をめざす。

2. 研究の目的

*MYH9*遺伝子変異ノックインマウスにおける腎病理およびヒトEpstein症候群の腎病理を解析し、蛋白尿発症機構の病態解明を試みる。また、Epstein症候群の臨床像と遺伝子変異の関連性を解析する。

3. 研究の方法

MYH9-R702Cneoマウスと*NPHS2*-CreERT2マウスを交配することでダブルヘテロマウスすなわち腎特異的*MYH9*遺伝子変異ノックインマウスを作製する。生後4週でタモキシフェンを投与し、腎病理と蛋白尿を解析する。

また、全国のヒトEpstein症候群症例を集積し、*MYH9*遺伝子変異解析を行い、臨床像と遺伝子変異の関連性を解析する。また、腎生検が施行された症例について腎病理と臨床経過を解析する。

4. 研究成果

(1) 腎特異的*MYH9*遺伝子変異ノックインマウスの解析

MYH9-R702Cneoマウスでは、ヒトEpstein症候群と同様の血液学的異常、聴力低下、腎障害を起こすことが確認された。次に、*MYH9*-R702Cneoマウスと*NPHS2*-CreERT2マウスを交配し、ダブルヘテロマウスすなわち腎特異的*MYH9*遺伝子変異ノックインマウスを作製した。生後4週でタモキシフェンを投与したところ、生後13週で、蛋白尿の増加を確認した。

(2) ヒトEpstein症候群の臨床像と遺伝子変異の関連性の解析

全国調査で集積された45例を解析した。45例中、33例で遺伝子解析が行われ、全例で*MYH9*遺伝子異常が同定された。内訳は15例(45%)がR702変異、5例(15%)がS96変異、6例(18%)がD1424変異、2例(6%)がE1841変異、2例(6%)がR1165変異、2例(6%)がE1066-A1072del、1例(3%)がN93変異であった。

頭部変異 (R702変異とS96変異) の20例とそれ以外の変異の13例の比較では、腎生存率は頭部変異で有意に低く (log rank, $p < 0.01$)。頭部変異例の腎代替療法導入年齢は18歳(16-19歳)、それ以外の変異例は56歳(20-75歳)であった (Wilcoxon, $p = 0.04$)。全45例中、RAS阻害

薬は 25 例に導入された。RAS 阻害薬の開始時の年齢は 14 歳(11-28 歳)、蛋白尿は 0.91 (0.48-0.94) g/gCr、血清 Cr 0.61 (0.49-1.02) mg/dL であった。RAS 阻害薬導入の有無による腎生存率に有意差はなかった (log rank, $p=0.75$)。頭部変異例 20 例の解析では、RAS 阻害薬導入は 13 例で、RAS 阻害薬の開始時年齢は 11 歳(5-13 歳)、蛋白尿は 0.52 (0.31-0.82) g/gCr、血清 Cr 0.50 (0.43-0.60) mg/dL であった。RAS 阻害薬の有無による腎生存率に有意差はなかった (log rank, $p=0.18$)。

(3) ヒト Epstein 症候群の腎病理像の解析

45 例中、7 例で病理所見が得られた。R702 変異が 5 例、S96 変異と D1424 変異が各 1 例であった。蛋白尿の発症年齢は中央値 8 歳 (範囲 5-9 歳) で、生検時年齢は 11 歳 (4-14 歳)、生検時蛋白尿 1.1 (0.49-1.9) g/gCr、血清 Cr 0.50 (0.40-0.51) mg/dL であった。病理診断はメサンギウム増殖性腎炎が 4 例、巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) が 2 例、IgA 腎症が 1 例であった。7 例全例でメサンギウム増殖を認めた。蛍光抗体染色所見が得られた 6 例のうち、1 例は免疫グロブリン・補体の沈着はなかったが、他の 5 例では IgG, IgA などの免疫グロブリンおよび C1q, C3 の沈着を認め、5 例全例に電顕でメサンギウム領域またはパラメサンギウム領域の高電子密度沈着物を認めた。病理画像の得られた 2 例では、糸球体係蹄の二重化、内皮下腔の拡大、メサンギウム融解など内皮障害の所見がみられた。全例でレニン-アンジオテンシン系 (RAS) 阻害薬が使用され、ステロイドが使用された 2 例では一過性の蛋白尿減少を認めた。6 例が 20 歳 (16-23 歳) で末期腎不全に至り、1 例は最終観察時 17 歳で Cr 0.67 mg/dL であった。

(4) 考察

腎特異的 *MYH9*-R702C ノックインマウスを作製し、その表現型がヒト Epstein 症候群に一致することを確認した。今後さらに腎病理の解析を行う必要がある。ヒト Epstein 症候群において、頭部変異 (R702 変異および S96 変異) の症例において表現型が重症であり、腎予後が不良であることが判明している [3]。RAS 阻害薬による治療が試みられているものの、腎機能障害の進行を抑制するための治療は確立していない。本研究では全体の症例においても、頭部変異の症例においても、RAS 阻害薬使用の有無による腎生存曲線に有意差はみられなかった。ただし、より早期の治療介入を行った場合の解析、用量の検討、そしてより多数例での詳細な解析が望まれる Epstein 症候群の腎病理所見としてこれまで FSGS が報告されているが、今回の検討では FSGS のほかにメサンギウム増殖が高頻度に見られ、補体や免疫グロブリンの沈着を伴っていた。2 例では内皮障害の所見が確認された。*MYH9* 遺伝子がコードする myosin-IIA は糸球体ポドサイトのほか内皮細胞にも発現しており、内皮障害が病態進展機序に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。RAS 阻害薬等の治療効果については症例数を蓄積して検討する必要がある。

<参考文献>

1. Sekine T, Konno M, Sasaki S, et al: Patients with Epstein-Fechtner syndromes owing to *MYH9* R702 mutations develop progressive proteinuric renal disease. *Kidney Int* 2010;78:207-214.
2. Miura K, Kurihara H, Horita S, et al: Podocyte expression of nonmuscle myosin heavy chain-IIA decreases in idiopathic nephrotic syndrome, especially in focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:2993-3003.
3. Pecci A, Klersy C, Gresele P, et al: *MYH9*-related disease: a novel prognostic model

to predict the clinical evolution of the disease based on genotype-phenotype correlations. Hum Mutat 2014;35:236-247.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計32件（うち査読付論文 29件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Miura Kenichiro, Sato Yasuyuki, Yabuuchi Tomoo, Kaneko Naoto, Ishizuka Kiyonobu, Chikamoto Hiroko, Akioka Yuko, Nawashiro Yuri, Hisano Masataka, Imamura Hideaki, Miyai Takayuki, Sakamoto Seisuke, Kasahara Mureo, Fuchinoue Shohei, Okumi Masayoshi, Ishida Hideki, Tanabe Kazunari, Hattori Motoshi	4. 巻 24
2. 論文標題 Individualized concept for the treatment of autosomal recessive polycystic kidney disease with end stage renal disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pediatric Transplantation	6. 最初と最後の頁 e13690
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/petr.13690	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 Miura Kenichiro, Harita Yutaka, Takahashi Naoto, et al.	4. 巻 62
2. 論文標題 Nonosmotic secretion of arginine vasopressin and salt loss in hyponatremia in Kawasaki disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pediatrics International	6. 最初と最後の頁 363 ~ 370
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/ped.14036	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 Shirai Yoko, Miura Kenichiro, Yokoyama Takashi, Horita Shigeru, Nakayama Hideki, Seino Hiroshi, Ando Taro, Shiratori Atsutoshi, Yabuuchi Tomoo, Kaneko Naoto, Ishiwa Sho, Ishizuka Kiyonobu, Hara Masanori, Hattori Motoshi	4. 巻 2
2. 論文標題 Morphologic Analysis of Urinary Podocytes in Focal Segmental Glomerulosclerosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Kidney360	6. 最初と最後の頁 477 ~ 486
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.34067/KID.0005612020	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 Yabuuchi T, Miura K, Shimizu S, Kaneko N, Ishizuka K, Kanda S, Chikamoto H, Akioka Y, Fujieda M, Hattori M	4. 巻 7
2. 論文標題 Cancer after pediatric kidney transplantation: a long-term single-center experience in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Transplant Direct	6. 最初と最後の頁 e687
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 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 Ubara Yoshifumi, Kawaguchi Takehiko, Nagasawa Tasuku, Miura Kenichiro, Katsuno Takayuki, Morikawa Takashi, Ishikawa Eiji, Ogura Masao, Matsumura Hideki, Kurayama Ryota, Matsumoto Shinsuke, Marui Yuhji, Hara Shigeo, Maruyama Shoichi, Narita Ichiei, Okada Hirokazu, Tsuruya Kazuhiko	4. 巻 25
2. 論文標題 Kidney biopsy guidebook 2020 in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology	6. 最初と最後の頁 325 ~ 364
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-020-01986-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ban Hideki, Miura Kenichiro, Kaneko Naoto, Shirai Yoko, Yabuuchi Tomoo, Ishizuka Kiyonobu, Chikamoto Hiroko, Akioka Yuko, Shimizu Satoru, Ishida Hideki, Tanabe Kazunari, Hattori Motoshi	4. 巻 -
2. 論文標題 Amount and selectivity of proteinuria may predict the treatment response in post-transplant recurrence of focal segmental glomerulosclerosis: a single-center retrospective study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pediatric Nephrology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00467-021-04951-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 Iida Takaya, Miura Kenichiro, Ban Hideki, Ando Taro, Shirai Yoko, Ishiwa Sho, Shiratori Atsutoshi, Kaneko Naoto, Yabuuchi Tomoo, Ishizuka Kiyonobu, Takaiwa Masanori, Suyama Kazuhide, Hisano Masataka, Hattori Motoshi	4. 巻 25
2. 論文標題 Valganciclovir prophylaxis for cytomegalovirus infection in pediatric kidney transplant recipients: a single-center experience	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology	6. 最初と最後の頁 531 ~ 536
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-021-02020-z	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 Takagi Yoko, Miura Kenichiro, Yabuuchi Tomoo, Kaneko Naoto, Ishizuka Kiyonobu, Takei Mariko, Yajima Chikage, Ikeuchi Yuka, Kobayashi Yasuko, Takizawa Takumi, Hisano Masataka, Tsurusaki Yoshinori, Matsumoto Naomichi, Hattori Motoshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Any modality of renal replacement therapy can be a treatment option for Joubert syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 462
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-80712-4	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 -

1. 著者名 Miura Kenichiro, Shirai Yoko, Kaneko Naoto, Yabuuchi Tomoo, Ishizuka Kiyonobu, Horita Shigeru, Furusawa Miyuki, Unagami Kohei, Okumi Masayoshi, Ishida Hideki, Tanabe Kazunari, Koike Junki, Honda Kazuho, Yamaguchi Yutaka, Hattori Motoshi	4. 巻 144
2. 論文標題 Chronic Active Antibody-Mediated Rejection with Linear IgG Deposition on Glomerular Capillaries in a Kidney Transplant Recipient	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nephron	6. 最初と最後の頁 97 ~ 101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000511322	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 Iida Takaya, Miura Kenichiro, Hattori Motoshi	4. 巻 24
2. 論文標題 Pathological findings of initial-phase postrenal acute kidney injury	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology	6. 最初と最後の頁 974 ~ 975
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-020-01916-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shirai Yoko, Miura Kenichiro, Yabuuchi Tomoo, Nagasawa Takeshi, Ishizuka Kiyonobu, Takahashi Kazuhiro, Taneda Sekiko, Honda Kazuho, Yamaguchi Yutaka, Suzuki Hitoshi, Suzuki Yusuke, Hattori Motoshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Rapid progression to end-stage renal disease in a child with IgA-dominant infection-related glomerulonephritis associated with parvovirus B19	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 CEN Case Reports	6. 最初と最後の頁 423 ~ 430
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13730-020-00501-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 Harita Yutaka, Urae Seiya, Akashio Riki, Isojima Tsuyoshi, Miura Kenichiro, Yamada Takeshi, Yamamoto Katsusuke, Miyasaka Yasunori, Furuyama Masayuki, Takemura Tsukasa, Gotoh Yoshimitsu, Takizawa Hideki, Tamagaki Keiichi, Ozawa Atsushi, Ashida Akira, Hattori Motoshi, Oka Akira, Kitanaka Sachiko	4. 巻 28
2. 論文標題 Clinical and genetic characterization of nephropathy in patients with nail-patella syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 1414 ~ 1421
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41431-020-0655-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takizawa Keiichi, Miura Kenichiro, Kaneko Naoto, Yabuuchi Tomoo, Ishizuka Kiyonobu, Kanda Shoichiro, Harita Yutaka, Akioka Yuko, Horita Shigeru, Taneda Sekiko, Honda Kazuho, Hattori Motoshi	4. 巻 24
2. 論文標題 Renal hypoplasia can be the cause of membranous nephropathy-like lesions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology	6. 最初と最後の頁 813 ~ 820
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-020-01902-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 Nakano Eiji, Yoshida Amine, Miyama Yudai, Yabuuchi Tomoo, Kajiho Yuko, Kanda Shoichiro, Miura Kenichiro, Oka Akira, Harita Yutaka	4. 巻 65
2. 論文標題 Incomplete cryptic splicing by an intronic mutation of OCRL in patients with partial phenotypes of Lowe syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 831 ~ 839
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-020-0773-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Morisada Naoya, Hamada Riku, Miura Kenichiro, Ye Ming Juan, Nozu Kandai, Hattori Motoshi, Iijima Kazumoto	4. 巻 9
2. 論文標題 Bardet?Biedl syndrome in two unrelated patients with identical compound heterozygous SCLT1 mutations	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 CEN Case Reports	6. 最初と最後の頁 260 ~ 265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13730-020-00472-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 Kawaguchi Takehiko, Nagasawa Tasuku, Tsuruya Kazuhiko, Miura Kenichiro, Katsuno Takayuki, Morikawa Takashi, Ishikawa Eiji, Ogura Masao, Matsumura Hideki, Kurayama Ryota, Matsumoto Shinsuke, Marui Yuhji, Hara Shigeo, Maruyama Shoichi, Narita Ichiei, Okada Hirokazu, Ubara Yoshifumi	4. 巻 24
2. 論文標題 A nationwide survey on clinical practice patterns and bleeding complications of percutaneous native kidney biopsy in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology	6. 最初と最後の頁 389 ~ 401
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-020-01869-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 Gotoh Yoshimitsu, Shishido Seiichiro, Hamasaki Yuko, Watarai Yoshihiko, Hattori Motoshi, Miura Kenichiro, Ishizuka Kiyonobu, Fujita Naoya, Saito Kazuhide, Nakagawa Yuki, Hotta Kiyohiko, Hataya Hiroshi, Hamada Riku, Sato Hiroyuki, Kitayama Hirotsugu, Ishikura Kenji, Honda Masataka, Uemura Osamu	4. 巻 22
2. 論文標題 Kidney function of Japanese children undergoing kidney transplant with preemptive therapy for cytomegalovirus infection	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Transplant Infectious Disease	6. 最初と最後の頁 e13271
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/tid.13271	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 Nagasawa Takeshi, Miura Kenichiro, Kaneko Naoto, Yabuuchi Tomoo, Ishizuka Kiyonobu, Chikamoto Hiroko, Akioka Yuko, Hisano Masataka, Hattori Motoshi	4. 巻 24
2. 論文標題 Long term outcome of renal transplantation in childhood onset anti neutrophil cytoplasmic antibody?associated vasculitis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pediatric Transplantation	6. 最初と最後の頁 e13656
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ptr.13656	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 Kanda Shoichiro, Ohmuraya Masaki, Akagawa Hiroyuki, Horita Shigeru, Yoshida Yasuhiro, Kaneko Naoto, Sugawara Noriko, Ishizuka Kiyonobu, Miura Kenichiro, Harita Yutaka, Yamamoto Toshiyuki, Oka Akira, Araki Kimi, Furukawa Toru, Hattori Motoshi	4. 巻 31
2. 論文標題 Deletion in the Cobalamin Synthetase W Domain?Containing Protein 1 Gene Is associated with Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the American Society of Nephrology	6. 最初と最後の頁 139 ~ 147
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1681/ASN.2019040398	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 Sato Yuki, Ochiai Ryota, Ishizaki Yuko, Nishida Toshihiko, Miura Kenichiro, Taki Atsuko, Tani Yumi, Naito Mariko, Takahashi Yoshimitsu, Yaguchi Saito Akiko, Hattori Motoshi, Nakayama Takeo	4. 巻 62
2. 論文標題 Validation of the Japanese Transition Readiness Assessment Questionnaire	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pediatrics International	6. 最初と最後の頁 221 ~ 228
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.14086	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 Shirai Yoko, Miura Kenichiro, Shimizu Satoru, Hattori Motoshi, Shimizu Norikazu	4. 巻 61
2. 論文標題 Risk factors for hyponatremia after hypotonic fluid infusion	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pediatrics International	6. 最初と最後の頁 1239 ~ 1243
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.14000	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 Ban Hideki, Miura Kenichiro, Ishizuka Kiyonobu, Kaneko Naoto, Taniguchi Yohei, Nagasawa Takeshi, Shirai Yoko, Yabuuchi Tomoo, Takagi Yoko, Goto Aeko, Hattori Motoshi	4. 巻 21
2. 論文標題 Clinical characteristics of Campylobacter enteritis after pediatric renal transplantation: A retrospective analysis from single center	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Transplant Infectious Disease	6. 最初と最後の頁 e13040 ~ e13040
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/tid.13040	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 Hashimoto Taeko, Harita Yutaka, Takizawa Keiichi, Urae Seiya, Ishizuka Kiyonobu, Miura Kenichiro, Horita Shigeru, Ogino Daisuke, Tamiya Gen, Ishida Hideki, Mitsui Tetsuo, Hayasaka Kiyoshi, Hattori Motoshi	4. 巻 4
2. 論文標題 In?Vivo Expression of NUP93 and Its Alteration by NUP93 Mutations Causing Focal Segmental Glomerulosclerosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Kidney International Reports	6. 最初と最後の頁 1312 ~ 1322
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ekir.2019.05.1157	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 三浦健一郎、白鳥孝俊、石塚喜世伸、服部元史	4. 巻 8
2. 論文標題 小児腎移植患者における怠薬と拒絶	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本臨床腎移植学会雑誌	6. 最初と最後の頁 52-56
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 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 三浦健一郎、金子直人、服部元史	4. 巻 39
2. 論文標題 巣状分節性糸球体硬化症	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本アフエレンス学会雑誌	6. 最初と最後の頁 132-138
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 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 三浦健一郎、白井陽子、飯田貴也、安藤太郎、石和翔、白鳥孝俊、藪内智朗、金子直人、石塚喜世伸、近本裕子、秋岡祐子、山村智彦、野津寛大、飯島一誠、山口裕、服部元史	4. 巻 40
2. 論文標題 蛋白尿を呈さずCKDステージG3を呈した常染色体優性Alport症候群の1例	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本小児腎不全学会雑誌	6. 最初と最後の頁 184-187
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 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 三浦健一郎、服部元史	4. 巻 84
2. 論文標題 巨大血小板性血小板減少症 (Epstein症候群、Fechtner症候群)	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 腎と透析	6. 最初と最後の頁 585-589
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 白井陽子、三浦健一郎、服部元史	4. 巻 81
2. 論文標題 エプスタイン (Epstein) 症候群	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 小児科診療	6. 最初と最後の頁 1773-1777
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 Ono R, Yasuhiko Y, Aisaki KI, Kitajima S, Kanno J, Hirabayashi Y	4. 巻 2
2. 論文標題 Exosome-mediated horizontal gene transfer occurs in double-strand break repair during genome editing.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Commun Biol	6. 最初と最後の頁 57
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-019-0300-2.	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 Iwasa H, Sarkar A, Shimizu T, Sawada T, Hossain S, Xu X, Maruyama J, Arimoto-Matsuzaki K, Withanage K, Nakagawa K, Kurihara H, Kuroyanagi H, Hata Y	4. 巻 109
2. 論文標題 UNC119 is a binding partner of a tumor suppressor RASSF6 and induces apoptosis and cell cycle arrest via MDM2 and p53.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 2767-2780
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13706.	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 Tanigawa S, Islam M, Naganuma H, Yoshimura Y, Miike K, Sharmin S, Haque F, Era T, Nakazato H, Nakanishi K, Sakuma T, Yamamoto T, Kurihara H, Taguchi A, Nishinakamura R	4. 巻 11
2. 論文標題 Organoids from nephrotic disease-derived iPSCs identify impaired NEPHRIN localization and slit diaphragm formation in kidney podocytes.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Stem Cell Rep	6. 最初と最後の頁 1-14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stemcr.2018.08.003.	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 Yoshimura Y, Taguchi A, Tanigawa S, Yatsuda J, Kamba T, Takahashi S, Kurihara H, Mukoyama M, Nishinakamura R	4. 巻 30
2. 論文標題 Manipulation of nephron patterning signals enables selective induction of glomerular podocytes from human pluripotent stem cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Am Soc Nephrol	6. 最初と最後の頁 304-321
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1681/ASN.2018070747.	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 -

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Miura K, Ando T, Kanda S, Hashimoto T, Kaneko N, Ishizuka K, Hamada R, Hataya H, Hotta K, Gotoh Y, Nishiyama K, Hamasaki Y, Shishido S, Fujita N, Hattori M.
2. 発表標題 Response to steroid and immunosuppressive therapies may predict post-transplant recurrence of focal segmental glomerulosclerosis
3. 学会等名 14th Asian Congress of Pediatric Nephrology (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Miura K, Shirai Y, Kunishima S, Ishiguro A, Hamada R, Ishikura K, Hattori M.
2. 発表標題 A nation-wide survey of long-term prognosis of Epstein syndrome.
3. 学会等名 18th Congress of the International Pediatric Nephrology Association (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三浦健一郎、白井陽子、國島伸治、濱田陸、石倉健司、服部元史
2. 発表標題 エプスタイン症候群の長期予後に関する追跡調査
3. 学会等名 第62回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三浦健一郎、服部元史
2. 発表標題 小児腎移植と遺伝子検査 FSGSの再発リスク評価
3. 学会等名 第51回日本臨床腎移植学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三浦健一郎、服部元史
2. 発表標題 巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) の腎移植：再発リスク評価と治療
3. 学会等名 第54回日本移植学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shirai Y, Miura K, Yokoyama T, Horita S, Iida T, Taniguchi Y, Nagasawa T, Ban H, Yabuuchi T, Kaneko N, Takagi Y, Ishizuka K, Hara M, Hattori M
2. 発表標題 The size of urinary podocyte in focal segmental glomerulosclerosis
3. 学会等名 American Society of Nephrology Kidney Week 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 白井陽子、横山貴、堀田茂、三浦健一郎、谷口洋平、長澤武、久富隆太郎、伴英樹、藪内智朗、金子直人、高木陽子、石塚喜世伸、近本裕子、秋岡祐子、原正則、服部元史
2. 発表標題 巣状分節性糸球体硬化症における尿中podocyteサイズの検討
3. 学会等名 第53回日本小児腎臓病学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ono R, Tano K, Yasuda S, Yasuhiko Y, Aisaki K, Kitajima S, Kanno J, Sato Y, Hirabayashi Y
2. 発表標題 A possible risk of genome editing for human gene therapy.
3. 学会等名 54th Congress of the European Societies of Toxicology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takahashi Y, Yasuhiko Y, Ikeno E, Kanno J, Hirabayashi Y
2. 発表標題 Modulation of Shh signaling is involved in intervertebral disc/vertebral body (IVD/VB) patterning and resegmentation of neural arches in mouse vertebral column formation
3. 学会等名 第70回日本細胞生物学会・第51回日本発生生物学会合同大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮原克、田中奈々、藤原なほ、栗原秀剛、山高篤行
2. 発表標題 Altered expression of acetylated tubulin in enteric neurons in Hirschsprung disease mouse model.
3. 学会等名 第107回日本病理学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 斉藤康二、水田さり、多田奏絵、栗原秀剛、太田安隆
2. 発表標題 腎系球体上皮細胞の突起形成におけるRacGAP因子FiliGAPの機能解析.
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 栗原秀剛	4. 発行年 2018年
2. 出版社 丸善	5. 総ページ数 608
3. 書名 ジュンケイラ組織学 第5版	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	安彦 行人 (Yasuhiko Yukuto) (40370944)	国立医薬品食品衛生研究所・毒性部・主任研究官 (82601)	
研究分担者	栗原 秀剛 (Kurihara Hidetake) (80311976)	藍野大学・医療保健学部・教授 (34441)	

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