

令和 4 年 6 月 3 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08726

研究課題名(和文) 遺伝性腎疾患におけるスプライシング異常発症機序の解明および新規治療法の開発

研究課題名(英文) Contribution of aberrant splicing to the onset mechanisms in inherited kidney diseases

研究代表者

野津 寛大 (Kandai, Nozu)

神戸大学・医学研究科・教授

研究者番号：70362796

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)：様々な遺伝性腎疾患において、その発症機序や重症度におけるスプライシング異常が大きく関わっていることを、in vitro、in vivo、臨床的観点から検討を行ってきた。その結果、これまでミスセンス変異として解釈されてきたエクソン最後の塩基の置換がスプライシング異常を来していることや、それにより、遺伝子型・臨床型の相関の解析が間違った情報を元にされていることが明らかになった。またスプライシングの制御により一部の遺伝性腎疾患では治療が可能であることも明らかとした。今後、核酸医薬を用いた治療法の開発へとつながる重要な情報を多数見いだすことに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで遺伝性腎疾患においてスプライシング異常の関与はほとんど検討されてきていなかったが、今回の研究から遺伝子の1塩基置換であってもその結果、ミスセンス変異ではなくスプライシング異常を来すことにより病気を発症していることが多々あることが証明できた。一般的にミスセンス変異は軽症、スプライシング異常を来す変異は重症の臨床像を呈することが多いが、ミスセンス変異と解釈することにより、誤った臨床的重症度評価をする可能性がある。本研究成果はそれに対する警鐘を鳴らす物となった。また、スプライシングを正しく理解することでスプライシングを制御による治療法の開発へとつながることも本研究で示すことができた。

研究成果の概要(英文)：We have investigated in vitro, in vivo, and clinical viewpoints that splicing abnormalities in the pathogenesis mechanism and severity of various hereditary renal diseases are greatly involved. As a result, the substitution of the last base of the exon, which has been interpreted as a missense variant, causes a splicing abnormality, and as a result, the analysis of the genotype-phenotype correlation has been conducted based on incorrect information. It was also clarified that some hereditary renal diseases can be treated by controlling splicing. We have succeeded in finding a lot of important information that will lead to the development of therapeutic methods using nucleic acid drugs.

研究分野：小児腎臓病学

キーワード：splicing 核酸医薬 アンチセンスオリゴ minigene

1. 研究開始当初の背景

小児の腎疾患においては、その多くを遺伝性腎疾患が占める。また小児期に末期腎不全へと進行する患者のうち、30%以上が遺伝性腎疾患を原疾患とすることが判明している。私たちは日本国内における遺伝性腎疾患が疑われる患者の検体を用いた包括的遺伝学的検査体制を確立し、年間500件以上の診断を行ってきた。

一方、遺伝学的検査結果において、イントロンの奥深くの変異や、一塩基置換に伴うサイレント変異(アミノ酸の置換を伴わない変異)はこれまで病原性無しとして見過ごされてきたが、これらの変異でも、RNAシーケンスを行った結果、スプライシング異常を起こすことにより病気を発症していることがあることが決して希ではないことを私たちはこれまで多数報告してきた。つまり、ゲノムDNAの解析により一塩基置換に伴うミスセンス変異と診断されている例においても、RNAシーケンスを行うと実はスプライシング異常を来している可能性がある。遺伝性腎疾患の中にはミスセンス変異を有する場合軽症で、スプライシング異常を有する場合は重症で有る疾患が多々有る。そのため、ミスセンス変異なのかスプライシング異常変異なのかを見誤ると、誤った予後予測をすることとなる。しかし、遺伝性腎疾患におけるスプライシング異常の関与の全貌は全く明らかとなっていなかった。

2. 研究の目的

私たちは上述のように、すべての遺伝性腎疾患を対象とした網羅的遺伝子診断体制を確立し遺伝子研究を行っている。これまでの私たちの研究の結果、遺伝性腎疾患において、これまで病原性はないと判断され見過ごされていた遺伝子変異が実はスプライシング異常をきたし、それにより病気を発症する患者が少なからず存在することが明らかとなってきた。

本研究においては、遺伝性腎疾患を対象とし、スプライシング異常による疾患発症メカニズムの解明およびスプライシング制御による治療法の開発を行う。また、遺伝学的検査結果による予後予測を正しくできるよう、どのような場合にスプライシング異常を来すかを明らかにする。

3. 研究の方法

次世代シーケンサーを用いた解析によりスプライシング異常が疑われる変異を同定した場合、1)末梢白血球または患者尿中落下細胞のmRNAを抽出の上、RNAシーケンス法によりスプライシング異常の証明を行う。2)尿中落下細胞より作成した患者腎由来培養細胞および患者遺伝子配列を挿入し作成したminigeneに対し、スプライシング制御蛋白を強制発現またはsiRNAによる発現抑制を行い、スプライシングパターンの変化を観察することで、スプライシング異常の発症機序および関与する蛋白の解明を行う。3)同実験系を用い、アンチセンスオリゴヌクレオチドや化学化合物の投与を行い、そのスプライシング制御(異常スプライシングを正常パターンに戻す、またはエクソンスキッピングによりナンセンス変異などの重症型の変異をインフレーム変異へと置換する)による疾患軽症化を試みる。

4. 研究成果

1. アルポート症候群患者において検出したアミノ酸置換を伴わない一塩基置換を同定したため、それらがスプライシング異常を来すことをminigeneを用いて証明した。
Horinouchi T, Nozu K, et al: Pathogenic evaluation of synonymous COL4A5 variants in X-linked Alport syndrome using a minigene assay. *Mol Genet Genomic Med*, e1342, 2020
2. Dent病患者において同定したイントロンの奥深くの一塩基置換6つのうち、5つでスプライシング異常を来すことをminigeneを用いて証明した。Inoue T, Nozu K, et al: Functional analysis of suspected splicing variants in CLCN5 gene in Dent disease 1. *Clin Exp Nephrol*, 24: 606-612, 2020
3. Alport症候群における核酸医薬を用いたエクソンスキッピング療法の開発を行っている。マウスモデルに対して本治療法は著効することを証明した。Yamamura T, Nozu K, et al: Development of an exon skipping therapy for X-linked Alport syndrome with truncating variants in COL4A5. *Nat Commun*, 11: 2777, 2020

4. アルポート症候群患者における遺伝子型・臨床型の相関に関する調査を行い、スプライシング異常を有する場合はミスセンス変異を有する場合より重症であることを大規模データを用いて示した。Yamamura T, [Nozu K, et al](#): Genotype-phenotype correlations influence the response to angiotensin-targeting drugs in Japanese patients with male X-linked Alport syndrome. *Kidney Int*, 98, 1605-1614, 2020
5. 同じ OCRL 遺伝子異常にもかかわらず、発達障害を伴う重症の Lowe 症候群と腎症状に限局する軽症の Dent disease-2 において、その発症機序の違いがこれまで全く不明であったが、軽症なので Dent-disease-2 ではエクソン 8 から始まるスプライシングアイソフォームが存在し、そのため軽症となることを初めて明らかにした。Sakakibara N, [Nozu K, et al](#): Identification of novel OCRL isoforms associated with phenotypic differences between Dent disease-2 and Lowe syndrome. *Nephrol Dial Transplant*, 2021
6. WT1 遺伝子イントロン 9 のスプライスサイト変異で腎不全や Wilms 腫瘍を認める Frasier 症候群において、これまで 6 つの遺伝子異常が報告されていたがそれらの変異間での重症度の違いは不明であった。今回の研究でスプライシング異常による異常な mRNA の定量を行ったところ、遺伝子異常間で全く差が無く、さらに systematic review により臨床的重症度にも全く鎖が無いことを見いだした。Tsuji Y, [Nozu K, et al](#): Systematic Review of Genotype-Phenotype Correlations in Frasier Syndrome. *Kidney Int Rep*, 6: 2585-2593, 2021
7. アルポート症候群患者で見いだされた新規のイントロン内変異がスプライシング異常をきたすことを minigene を用いて証明した。Wu J, [Nozu K, et al](#): A disease-causing variant of COL4A5 in a Chinese family with Alport syndrome: a case series. *BMC Nephrol*, 22: 380, 2021
8. アルポート症候群患者で検出された遺伝子異常のうち、各エクソンの最後の一塩基置換はこれまでミスセンス変異と解釈されていたが、実はそのほとんどがスプライシング異常を来していることを証明した。Aoto Y, [Nozu K, et al](#): Last Nucleotide Substitutions of COL4A5 Exons Cause Aberrant Splicing. *Kidney Int Rep*, 7: 108-116, 2022
9. アルポート症候群において、かなりの遺伝子異常がスプライシング異常であることを総説にまとめた。Yamamura T, [Nozu K, et al](#): The Contribution of COL4A5 Splicing Variants to the Pathogenesis of X-Linked Alport Syndrome. *Front Med (Lausanne)*, 9: 841391, 2022

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Ishiko Shinya, Tanaka Akihito, Takeda Asami, Hara Masayuki, Hamano Naoto, Koizumi Masahiro, Ueno Toshinori, Hayashi Hiroki, Kondo Atsushi, Nagai Sadayuki, Aoto Yuya, Nozu Kandai	4. 巻 Epub
2. 論文標題 Utility of glomerular Gd-IgA1 staining for indistinguishable cases of IgA nephropathy or Alport syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology	6. 最初と最後の頁 Epub
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-021-02054-3	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 Nozu Kandai, Takaoka Yutaka, Kai Hirofumi, Takasato Minoru, Yabuuchi Kensuke, Yamamura Tomohiko, Horinouchi Tomoko, Sakakibara Nana, Ninchoji Takeshi, Nagano China, Iijima Kazumoto	4. 巻 39
2. 論文標題 Genetic background, recent advances in molecular biology, and development of novel therapy in Alport syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Kidney Research and Clinical Practice	6. 最初と最後の頁 402 ~ 413
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.23876/j.krcp.20.111	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 Yamamura Tomohiko, Horinouchi Tomoko, Nagano China, Omori Takashi, Sakakibara Nana, Aoto Yuya, Ishiko Shinya, Nakanishi Koichi, Shima Yuko, Nagase Hiroaki, Takeda Hiroki, Rossanti Rini, Ye Ming Juan, Nozu Yoshimi, Ishimori Shingo, Ninchoji Takeshi, Kaito Hiroshi, Morisada Naoya, Iijima Kazumoto, Nozu Kandai	4. 巻 98
2. 論文標題 Genotype-phenotype correlations influence the response to angiotensin-targeting drugs in Japanese patients with male X-linked Alport syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Kidney International	6. 最初と最後の頁 1605 ~ 1614
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2020.06.038	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 Sakakibara Nana, Nagano China, Ishiko Shinya, Horinouchi Tomoko, Yamamura Tomohiko, Minamikawa Shogo, Shima Yuko, Nakanishi Koichi, Ishimori Shingo, Morisada Naoya, Iijima Kazumoto, Nozu Kandai	4. 巻 35
2. 論文標題 Comparison of clinical and genetic characteristics between Dent disease 1 and Dent disease 2	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pediatric Nephrology	6. 最初と最後の頁 2319 ~ 2326
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00467-020-04701-5	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 Okamoto Takayuki, Sakakibara Nana, Nozu Kandai, Takahashi Toshiyuki, Hayashi Asako, Sato Yasuyuki, Nagano China, Matsuo Masafumi, Iijima Kazumoto, Manabe Atsushi	4. 巻 24
2. 論文標題 Onset mechanism of a female patient with Dent disease 2	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology	6. 最初と最後の頁 946 ~ 954
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-020-01926-4	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 Jia Xiaoyuan, Yamamura Tomohiko, Gbadegesin Rasheed, McNulty Michelle T., Song Kyuyong, Nagano China, Hitomi Yuki, Lee Dongwon, Aiba Yoshihiro, Khor Seik-Soon, Ueno Kazuko, Kawai Yosuke, Nagasaki Masao, Noiri Eisei, Horinouchi Tomoko, Kaito Hiroshi, Hamada Riku, Okamoto Takayuki, Kamei Koichi, Kaku Yoshitsugu,	4. 巻 98
2. 論文標題 Common risk variants in NPHS1 and TNFSF15 are associated with childhood steroid-sensitive nephrotic syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Kidney International	6. 最初と最後の頁 1308 ~ 1322
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2020.05.029	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 Horinouchi Tomoko, Yamamura Tomohiko, Minamikawa Shogo, Nagano China, Sakakibara Nana, Nakanishi Koichi, Shima Yuko, Morisada Naoya, Ishiko Shinya, Aoto Yuya, Nagase Hiroaki, Takeda Hiroki, Rossanti Rini, Ishimori Shingo, Kaito Hiroshi, Matsuo Masafumi, Iijima Kazumoto, Nozu Kandai	4. 巻 8
2. 論文標題 Pathogenic evaluation of synonymous COL4A5 variants in X linked Alport syndrome using a minigene assay	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Genetics & Genomic Medicine	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) 10.1002/mgg3.1342	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 Yamamura Tomohiko, Horinouchi Tomoko, Tomono Yasuko, Aoto Yuya, Kamura Misato, Harita Yutaka, Miura Kenichiro, Kanda Shoichiro, Morisada Naoya, Rossanti Rini, Ye Ming Juan, Nozu Yoshimi, Matsuo Masafumi, Kai Hirofumi, Iijima Kazumoto, Nozu Kandai	4. 巻 11
2. 論文標題 Development of an exon skipping therapy for X-linked Alport syndrome with truncating variants in COL4A5	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	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) 10.1038/s41467-020-16605-x	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 Kamura Misato, Yamamura Tomohiko, Omachi Kohei, Suico Mary Ann, Nozu Kandai, Kaseda Shota, Kuwazuru Jun, Shuto Tsuyoshi, Iijima Kazumoto, Kai Hirofumi	4. 巻 5
2. 論文標題 Trimerization and Genotype?Phenotype Correlation of COL4A5 Mutants in Alport Syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Kidney International Reports	6. 最初と最後の頁 718 ~ 726
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ekir.2020.01.008	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 Inoue Tomohiko, Nagano China, Matsuo Masafumi, Yamamura Tomohiko, Sakakibara Nana, Horinouchi Tomoko, Shibagaki Yugo, Ichikawa Daisuke, Aoto Yuya, Ishiko Shinya, Ishimori Shingo, Rossanti Rini, Iijima Kazumoto, Nozu Kandai	4. 巻 24
2. 論文標題 Functional analysis of suspected splicing variants in CLCN5 gene in Dent disease 1	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology	6. 最初と最後の頁 606 ~ 612
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-020-01876-x	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 Fujimura Junya, Nozu Kandai, Yamamura Tomohiko, Minamikawa Shogo, Nakanishi Keita, Horinouchi Tomoko, Nagano China, Sakakibara Nana, Nakanishi Koichi, Shima Yuko, Miyako Kenichi, Nozu Yoshimi, Morisada Naoya, Nagase Hiroaki, Ninchoji Takeshi, Kaito Hiroshi, Iijima Kazumoto	4. 巻 4
2. 論文標題 Clinical and Genetic Characteristics in Patients With Gitelman Syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Kidney International Reports	6. 最初と最後の頁 119 ~ 125
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ekir.2018.09.015	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 Horinouchi Tomoko, Nozu Kandai, Yamamura Tomohiko, Minamikawa Shogo, Nagano China, Sakakibara Nana, Nakanishi Koichi, Shima Yuko, Morisada Naoya, Ishiko Shinya, Aoto Yuya, Nagase Hiroaki, Takeda Hiroki, Rossanti Rini, Kaito Hiroshi, Matsuo Masafumi, Iijima Kazumoto	4. 巻 9
2. 論文標題 Determination of the pathogenicity of known COL4A5 intronic variants by in vitro splicing assay	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 12696
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-48990-9	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 Yamamura Tomohiko, Nozu Kandai, Minamikawa Shogo, Horinouchi Tomoko, Sakakibara Nana, Nagano China, Aoto Yuya, Ishiko Shinya, Nakanishi Koichi, Shima Yuko, Nagase Hiroaki, Rossanti Rini, Ye Ming J., Nozu Yoshimi, Ishimori Shingo, Morisada Naoya, Kaito Hiroshi, Iijima Kazumoto	4. 巻 7
2. 論文標題 Comparison between conventional and comprehensive sequencing approaches for genetic diagnosis of Alport syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Genetics & Genomic Medicine	6. 最初と最後の頁 Epub
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mgg3.883	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 Nozu Kandai, Yamamura Tomohiko, Horinouchi Tomoko, Nagano China, Sakakibara Nana, Ishikura Kenji, Hamada Riku, Morisada Naoya, Iijima Kazumoto	4. 巻 62
2. 論文標題 Inherited salt losing tubulopathy: an old condition but a new category of tubulopathy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pediatrics International	6. 最初と最後の頁 428-437
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.14089	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 Nagano China, Yamamura Tomohiko, Horinouchi Tomoko, Aoto Yuya, Ishiko Shinya, Sakakibara Nana, Shima Yuko, Nakanishi Koichi, Nagase Hiroaki, Iijima Kazumoto, Nozu Kandai	4. 巻 10
2. 論文標題 Comprehensive genetic diagnosis of Japanese patients with severe proteinuria	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 428-437
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-57149-5	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 Minamikawa Shogo, Miwa Saori, Inagaki Tetsuji, Nishiyama Kei, Kaito Hiroshi, Ninchoji Takeshi, Yamamura Tomohiko, Nagano China, Sakakibara Nana, Ishimori Shingo, Hara Shigeo, Yoshikawa Norishige, Hirano Daishi, Harada Ryoko, Hamada Riku, Matsunoshita Natsuki, Nagata Michio, Shima Yuko, Nozu Kandai	4. 巻 65
2. 論文標題 Molecular mechanisms determining severity in patients with Pierson syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 355 ~ 362
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-019-0715-0	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 Inoue T, Nagano C, Matsuo M, Yamamura T, Sakakibara N, Horinouchi T, Shibagaki Y, Ichikawa D, Aoto Y, Ishiko S, Ishimori S, Rossanti R, Iijima K, Nozu K.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Functional analysis of suspected splicing variants in CLCN5 gene in Dent disease 1.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clin Exp Nephrol	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) 10.1007/s10157-020-01876-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 -

〔学会発表〕 計8件 (うち招待講演 8件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Nozu K
2. 発表標題 Exon skipping therapy in Alport syndrome
3. 学会等名 The American Society of Nephrology Annual Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nozu K
2. 発表標題 Bartter syndrome and Gitelman syndrome
3. 学会等名 14th Asian Congress of Pediatric Nephrology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nozu K
2. 発表標題 Alport syndrome Up To Date and development of gene targeted therapy
3. 学会等名 Korean Society of Nephrology, virtual meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 野津寛大
2. 発表標題 これからの小児科学研究をどのように進めるか；活躍する先輩小児科physician-scientistからのメッセ - ジ
3. 学会等名 第122回日本小児科学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野津寛大
2. 発表標題 遺伝性腎疾患に対するプレシジョンメディスン アルポート症候群に対する遺伝子標的療法の開発
3. 学会等名 第54回日本小児腎臓病学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野津寛大
2. 発表標題 ゲノムから見た腎臓病 症例から考える遺伝性尿細管疾患
3. 学会等名 第62回日本腎臓学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kandai Nozu
2. 発表標題 Bartter syndrome
3. 学会等名 International Pediatric Nephrology Association 2019（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kandai Nozu
2. 発表標題 9.Genetics and development of exon-skipping therapy for Alport Syndrome.
3. 学会等名 International Pediartic Nephrology Association 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔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
---------	---------