

令和 3 年 5 月 26 日現在

機関番号：12602

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K17733

研究課題名（和文）塩喪失性腎症の新しい原因遺伝子群の発見とその病態メカニズムの解明

研究課題名（英文）Discovery of new causative genes for salt-losing nephropathy and elucidation of its pathological mechanism

研究代表者

森 崇寧（Mori, Takayasu）

東京医科歯科大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：00735813

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000 円

研究成果の概要（和文）：Gitelman症候群（GS）などに代表される84名の成人塩喪失性腎症患者の網羅的遺伝子解析を行い、責任変異が同定されなかった約半数の患者を検証したところ、いくつかの臨床的特徴を有し、新たな疾患概念として提唱される可能性につき報告した（Mori T, HumMutat. 2021）。これを含め期間内に計18本の原著論文を発表した。また申請当初より着目していた二つの候補遺伝子（CACNA1HとSQSTM1）について実験検証を行なったが、現在までのところ有意な知見は得られておらず、さらなる検証が必要である。未解決例の全エクソン解析が完了し、さらに複数の有望候補についても引き続き検証を進める。

研究成果の学術的意義や社会的意義

次世代シーケンシング技術（NGS）の登場により一度の解析で得られるゲノムデータ量は飛躍的に増加し、遺伝子検査は単なる個別疾患診断という枠組みを超え、大きな臨床的意義を持つようになった。今回Human Mutation誌に報告した塩喪失性疾患未解決群の臨床的特徴は、新しい疾患概念として再考される可能性があり、その病態解明は腎臓病学の発展に大きく寄与すると期待される。また塩喪失性腎症の新しい候補遺伝子探索は希少疾患の病態解明に止まらず、塩分摂取過多、飽食の時代における塩分感受性高血圧や臓器障害などの常见病治療方策への展開としても、将来性を有すると期待される。

研究成果の概要（英文）：A comprehensive genetic analysis of 84 adult patients with salt-losing nephropathy represented by Gitelman syndrome (GS) was performed, and investigation of about half of the unsolved cases revealed that they have several clinical characteristics. We reported that these cases may be categorized into new disease groups (Mori T, HumMutat. 2021). Including this, a total of 18 original papers were published during the period of this research, confirming the importance of genetic analysis for kidney diseases. In addition, experimental approaches were conducted on the two candidate genes (CACNA1H and SQSTM1) that had been the focus of attention from the beginning of the application, but unfortunately no significant findings have been obtained so far, and further verification is required. Whole exome sequences on the unsolved cases have been completed, and we will continue to verify multiple promising candidates.

研究分野：腎臓内科学

キーワード：遺伝子解析研究 塩喪失性腎症 次世代シーケンサー パネル遺伝子診断

1. 研究開始当初の背景

次世代シーケンシング技術 (Next Generation Sequencing, NGS) の登場により一度の解析で得られるゲノムデータ量は飛躍的に増加し、遺伝子検査は単なる個別疾患診断という枠組みを超え、大きな臨床的意義を持つようになった。申請者は世界にも先駆けて腎臓病領域に次世代シーケンシング技術を導入し、既知の責任遺伝子およびその関連遺伝子約 230 種類を網羅する NGS 診断パネルを作成し報告した (SPEedy and Efficient Diagnosis of Inherited Kidney Diseases [SPEEDI-KID]) (Mori T, Clin Exp Nephrol. 2017) (図 1)。この高効率遺伝子診断システムにより、疾患カテゴリーに捉われない事なくあらゆる遺伝性腎疾患の既報遺伝子を網羅的にスクリーニングする事が可能となった。

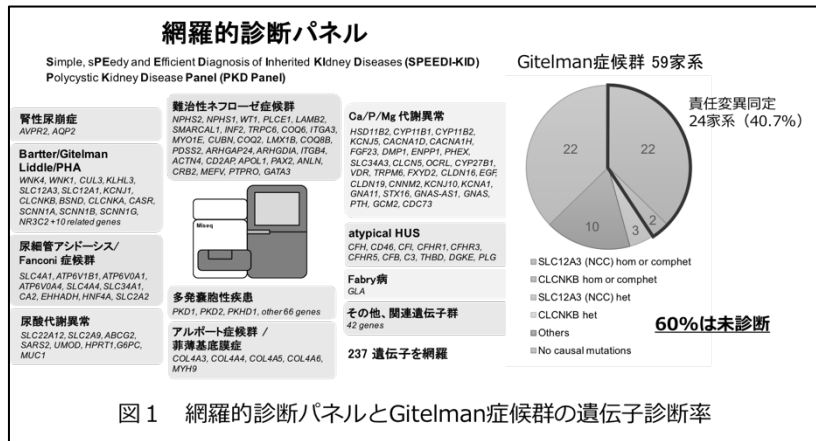


図 1 網羅的診断パネルとGitelman症候群の遺伝子診断率

しかしながら明確な臨床診断のもとに遺伝子解析を実施した例においても、原因遺伝子群に責任変異が同定されない例も少なからず存在する。例えば Gitelman 症候群は日本人で比較的頻度が高いと考えられている塩喪失性腎症であり、低カリウム血症、脱力、倦怠感等を主とする臨床的にも重要な疾患であるが、過去 59 例の解析のうち類縁疾患

の責任遺伝子を含めてもわずか 24 例 (40.7%) でしか責任変異が同定されなかった。本研究の学術的「問い」は、塩喪失性腎症には未発見の責任遺伝子が存在しているのではないかとこの事である。ここで塩喪失性腎症の新規責任遺伝子について我々は 2 つの候補遺伝子に着目した。これらは臨床的に塩喪失性腎症が疑われ、既知の遺伝子に責任変異が同定されなかった症例群において、健常者でみられないまたは保有頻度が著しく低い希少変異、ミスセンスないしはナンセンス変異等のアミノ酸変化を伴う変異を示した 2 つの有望候補遺伝子 (①CACNA1H, ②SQSTM1) である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、未診断の塩喪失性腎症に新しい責任遺伝子を発見し、その主要な病態メカニズムを解明することである。飽食の時代、塩分過剰摂取に伴う高血圧症、心・腎・脳血管疾患の増加、また塩分摂取と免疫系との関連性が報告され (Annu Rev Physiol. 2018)、塩の代謝制御機構について再び関心が高まっている。利尿剤の多くは直接尿細管膜輸送体機能を障害し、腎機能に悪影響を及ぼすことが多いが、それを回避する塩出納メカニズムの解明は有望な創薬候補となる可能性がある。この意味で本研究は単に希少難病の責任遺伝子同定の域を超え、より一般的な疾患に対する予防医学的応用展開への橋渡しとなる可能性がある。本研究の目的として、下記の 2 つを挙げた。

- (1) Gitelman 症候群をはじめとする塩喪失性腎症と臨床的に診断された患者について網羅的遺伝子解析を行い、周辺類縁疾患の遺伝子変異を含め責任遺伝子が同定されない未解決症例群の臨床的、遺伝学的特徴を明らかにする事で新たな診断カテゴリーの創出を目指した。
- (2) これまでの我々の解析結果から、塩喪失性腎症の新規責任遺伝子候補としてすでに同定されている①CACNA1H, ②SQSTM1 についてそれぞれ実験検証を行い、病態メカニズムの解明を目指した。

3. 研究の方法

- (1) 臨床的に塩喪失性腎症と診断された 84 名の患者に対し、Gitelman 症候群の責任遺伝子である SLC12A3 (NCC)、類縁疾患である Bartter 症候群の原因である SLC12A1 (NKCC2), KCNJ1 (ROMK), CLCNKB, BSND などを含む約 200 種類の網羅的腎臓病 NGS パネルを用いて遺伝子解析を行い、責任遺伝子が同定された群と未診断群の表現型を比較した。利尿剤や下剤服用が原因で類似した表現型を呈する偽性 Gitelman/Bartter 症候群は解析対象か

ら除外した。

- (2) ① 5つの独立した家系で同定された CACNA1H は、もともと原発性アルドステロン症 (PA) の原因遺伝子として知られていたが、我々の患者群では高血圧や血漿レニン活性の抑制はなく、PA の既報変異部位と異なって膜貫通ドメイン外に配置しており (図2)、PA とは異なる病態が疑われた。我々は細胞内 Ca により活性化されるカルシニューリン (CaN)

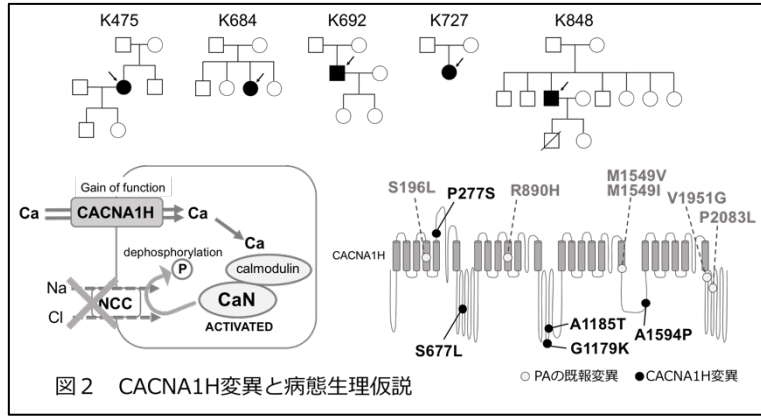


図2 CACNA1H変異と病態生理仮説

が腎遠位尿管 (DCT) の Na-Cl 共輸送体 (NCC) の脱リン酸化に関与することを見出し (Kidney Int. 2017)、本遺伝子変異により細胞内 Ca 流入が促進されれば、CaN 活性化から NCC の恒常的脱リン酸化・機能抑制を招き、尿管で塩喪失が起こるといふ仮説を立てた。米国アイオワ大学キャンベルラボより、仮説とは逆のフェノタイプが想起されるが CACNA1H ノックアウト (KO) マウスの譲渡を受け、*in vivo* での検証を行った。

- ② SQSTM1 は選択的オートファジーのアダプター蛋白として有名な遺伝子であり、本遺伝子の変異は古典的には筋萎縮性側索硬化症 (ALS) や Paget 病の原因となることが報告されている。図3に示す通り、独立した2家系において、SQSTM1 p.C289Y ヘテロ変異が同定

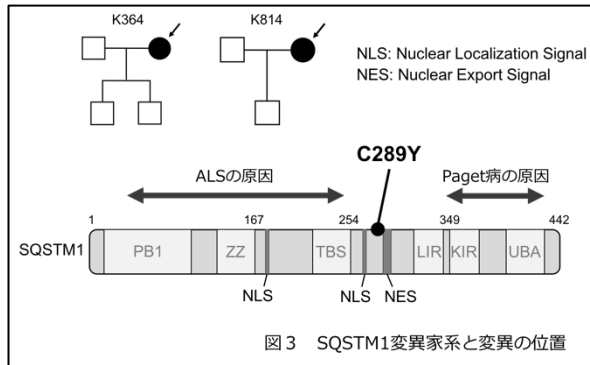


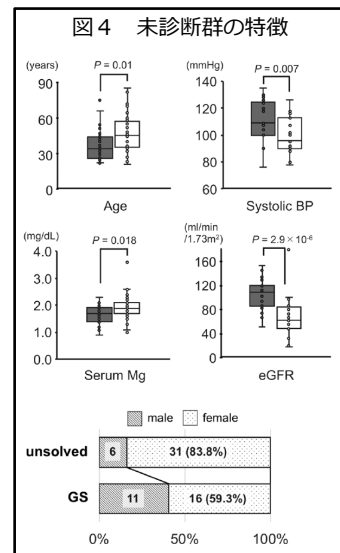
図3 SQSTM1変異家系と変異の位置

された。ALS の責任変異は 250 番目のアミノ酸よりも N 末端側、NF- $\kappa$ B 活性化に関連するドメイン上にあり、一方で Paget 病の変異は 350 番目のアミノ酸よりも C 末端側の選択的オートファジー関連ドメインに位置している。興味深いことに C289Y はちょうどそれらのドメインの中央に位置し、核内外の移動に関わる NLS/NES ドメインの近傍に位置している。先行研究で我々は SQSTM1 が KLHL3 というユビキチンリガーゼアダプター蛋白と結合し、その

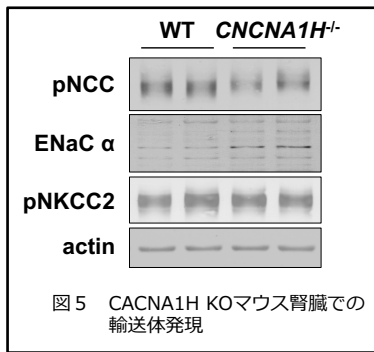
基質である WNK4 をオートファジーにより分解制御することを報告している (Mori Y, Mori T, et al. Biochem J. 2015)。WNK4 は DCT に発現する Na-Cl 共輸送体 (NCC) を正に制御しており、SQSTM1 変異による WNK4 過剰分解が、NCC 機能低下を招くといふ仮説を立てた。変異 SQSTM1 発現ベクター、WNK4 安定発現 HEK 細胞株を用いて、*in vitro* での機能検証を行った。

#### 4. 研究成果

- (1) 84名の成人塩喪失性腎症患者の NGS パネル遺伝子スクリーニングを実施した結果をまとめた。27名 (38.6%) で GS の責任遺伝子である SLC12A3 (NCC) に責任変異が同定された一方で 37名 (52.8%) 程度には周辺関連遺伝子を含めて変異は同定されなかった。この変異陰性群の患者背景では確定診断群に比して圧倒的に女性が多く (83.8%)、年齢が高く (47 ± 15 vs 37 ± 13 歳)、血圧が低く (99 ± 12 vs 111 ± 14 mmHg)、腎機能 eGFR が低下している (64.8 ± 30.3 vs 104.6 ± 25.0 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) 等の特徴を有していた (図4)。これらは事前に除外されていた偽性 Bartter 症候群の一般的な表現型と類似していたが、全エクソシーケンセス等での遺伝子背景や自己免疫病の評価が不十分であり、共通する一元的病態が存在し、新たな塩喪失性疾患の一群として提唱されうる可能性を示唆していた。本研究結果は 2020 年 12 月に Human Mutation 誌にて報告した。

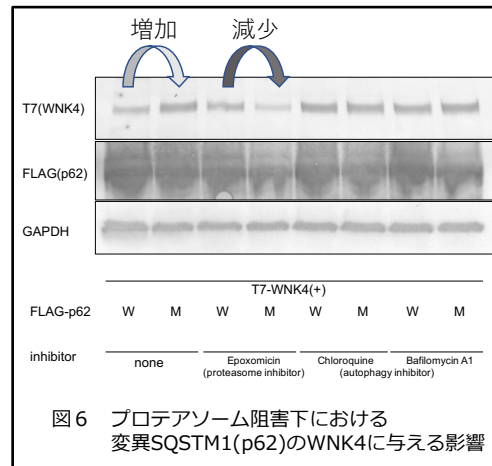


- (2) ①CACNA1H についてはノックアウト (KO) マウスの解析を通じて、KO では腎臓における NCC のタンパク発現がわずか



に低下し、一方で上皮型ナトリウムチャンネル (ENaC) の発現が増加傾向にあることを見出したが、血清尿電解質を含め表現型の差異同定までには至らなかった。ヘンレループ尿細管に発現する NKCC2 に変化はなかった。生体内で NCC 発現量に変化を認めたことから何らかの形で病態に関与している可能性は否定し得ないが、仮説とは逆の結果であり、ヘテロ接合性ミスセンス変異であることから病的意義を有するとすれば **dominant negative effect** と捉えることになり、引き続き検証を行なっている。

②SQSTM1 (p62) に関しては、内在性 p62 を knock down した HEK293T cell lines を作成し、着目した C289Y 変異を導入した変異 p62 の強制発現系にて、変異 p62 は NCC を正に制御する WNK4 キナーゼタンパクの発現を有意に減少させることを確認した。しかしながら同一変異を保有しながら、真逆の表現型つまり塩分感受性高血圧症を呈する患者が同定されたこと、その後の検証から実際に患者尿中エクソソームに含まれる NCC に低下が見られないことが確認され、他に **modifier gene** と協調して病的意義を発揮する可能性は否定し得ないが、引き続き検討が必要な状況にある。



- (3) 上記以外にも、2019年4月から現在までに網羅的遺伝子解析から18本の原著論文を発表した。先に記載した Gitelman 症候群未解決症例の表現型の検討 (Mori T, HumMutat. 2021) に加え、成人発症ネフロン癆の腎生検病理組織と遺伝子変異の関連性に関する検討 (Fujimaru T, Kidney Int Rep. 2021)、常染色体優性多発嚢胞腎の遺伝型とトルバプタン治療効果の検討 (Sekine A, Am J Nephrol. 2020)、その他15本の症例報告を行った。

腎臓病には未発見の責任遺伝子や病態が多くあり、網羅的遺伝子解析をベースとした遺伝型表現型相関の知見に加え、基礎医学的検討を行うことで引き続き新規責任遺伝子発見を目指す。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 21件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

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 2020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 Ishikawa Moena, Tada Yumi, Tanaka Hiromu, Morii Wataru, Inaba Masako, Takada Hidetoshi, Mori Takayasu, Noguchi Emiko	4. 巻 10
2. 論文標題 A Family with Gitelman Syndrome with Asymptomatic Phenotypes while Carrying Reported SLC12A3 Mutations	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Case Reports in Nephrology and Dialysis	6. 最初と最後の頁 71 ~ 78
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000507845	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 epub
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 -

1. 著者名 Nanamatsu Azuma, Mori Takayasu, Ando Fumiaki, Furusho Taisuke, Mandai Shintaro, Susa Koichiro, Sohara Eisei, Rai Tatemitsu, Uchida Shinichi	4. 巻 epub
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 epub
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 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 epub
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 epub
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 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 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
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 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 2020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 Sekine Akinari, Hoshino Junichi, Fujimaru Takuya, Suwabe Tatsuya, Mizuno Hiroki, Kawada Masahiro, Hiramatsu Rikako, Hasegawa Eiko, Yamanouchi Masayuki, Hayami Noriko, Mandai Shintaro, Chiga Motoko, Kikuchi Hiroaki, Ando Fumiaki, Mori Takayasu, Sohara Eisei, Uchida Shinichi, Sawa Naoki, Takaichi Kenmei, Ubara Yoshifumi	4. 巻 51
2. 論文標題 Genetics May Predict Effectiveness of Tolvaptan in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Nephrology	6. 最初と最後の頁 745 ~ 751
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000509817	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 Tsuji Kiyokazu, Kitamura Mineaki, Muta Kumiko, Mochizuki Yasushi, Mori Takayasu, Sohara Eisei, Uchida Shinichi, Sakai Hideki, Mukae Hiroshi, Nishino Tomoya	4. 巻 21
2. 論文標題 Transplantation of a kidney with a heterozygous mutation in the SLC22A12 (URAT1) gene causing renal hypouricemia: a case report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Nephrology	6. 最初と最後の頁 282
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12882-020-01940-4	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 Nakano Kiyoshi, Kubota Yasuo, Mori Takayuki, Chiga Motoko, Mori Takayasu, Sonoda Shyunya, Ueda Daisuke, Asakura Isao, Ikegaya Takeshi, Kagawa Jiro, Uchida Shinichi, Kubota Akira	4. 巻 25
2. 論文標題 Familial cases of pseudohypoaldosteronism type II harboring a novel mutation in the Cullin 3 gene	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nephrology	6. 最初と最後の頁 818 ~ 821
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/nep.13752	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 Umene Ryusuke, Kitamura Mineaki, Arai Hideyuki, Matsumura Kazuki, Ishimaru Yuka, Maeda Kanenori, Uramatsu Tadashi, Obata Yoko, Mori Takayasu, Sohara Eisei, Uchida Shinichi, Nishino Tomoya	4. 巻 9
2. 論文標題 Bartter syndrome representing digenic-based salt-losing tubulopathies presumably accelerated by renal insufficiency	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 CEN Case Reports	6. 最初と最後の頁 375 ~ 379
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13730-020-00489-3	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 Mishima Eikan, Mori Takayasu, Nakajima Yoko, Toyohara Takafumi, Kikuchi Koichi, Oikawa Yoshitsugu, Matsuhashi Tetsuro, Maeda Yasuhiro, Suzuki Takehiro, Kudo Masataka, Ito Sadayoshi, Sohara Eisei, Uchida Shinichi, Abe Takaaki	4. 巻 9
2. 論文標題 HPRT-related hyperuricemia with a novel p.V35M mutation in HPRT1 presenting familial juvenile gout	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 CEN Case Reports	6. 最初と最後の頁 210 ~ 214
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13730-020-00459-9	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 Mishima E, Mori T, Nakajima Y, Toyohara T, Kikuchi K, Oikawa Y, Matsuhashi T, Maeda Y, Suzuki T, Kudo M, Ito S, Sohara E, Uchida S, Abe T.	4. 巻 pub
2. 論文標題 HPRT-related hyperuricemia with a novel p.V35M mutation in HPRT1 presenting familial juvenile gout.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 CEN Case Rep	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/s13730-020-00459-9	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 Chinen Takashi, Saeki Eiji, Mori Takayasu, Sohara Eisei, Uchida Shinichi, Akimoto Tetsu	4. 巻 14
2. 論文標題 A case of Gitelman syndrome: our experience with a patient treated in clinical practice on a local island	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Rural Medicine	6. 最初と最後の頁 258 ~ 262
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2185/jrm.3014	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 Furuto Yoshitaka, Kawamura Mariko, Namikawa Akio, Takahashi Hiroko, Shibuya Yuko, Mori Takayasu, Sohara Eisei	4. 巻 20
2. 論文標題 Non-urate transporter 1, non-glucose transporter member 9-related renal hypouricemia and acute renal failure accompanied by hyperbilirubinemia after anaerobic exercise: a case report	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Nephrology	6. 最初と最後の頁 433
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12882-019-1618-1	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 Sakoh Takashi, Sekine Akinari, Mori Takayasu, Mizuno Hiroki, Kawada Masahiro, Hiramatsu Rikako, Hasegawa Eiko, Hayami Noriko, Yamanouchi Masayuki, Suwabe Tatsuya, Sawa Naoki, Ubara Yoshifumi, Fujimaru Takuya, Sohara Eisei, Shinichi Uchida, Hoshino Junichi, Takaichi Kenmei	4. 巻 7
2. 論文標題 A familial case of pseudohypoaldosteronism type II (PHA2) with a novel mutation (D564N) in the acidic motif in WNK4	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Genetics & Genomic Medicine	6. 最初と最後の頁 e705 ~ e705
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mgg3.705	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 Tanaka Tatsuhiko, Oki Eishin, Mori Takayasu, Tsuruga Kazushi, Sohara Eisei, Uchida Shinichi, Tanaka Hiroshi	4. 巻 24
2. 論文標題 Complete clinical resolution of a Japanese family with renal pseudohypoaldosteronism type 1 due to a novel NR3C2 mutation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nephrology	6. 最初と最後の頁 489 ~ 490
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/nep.13391	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 Watanabe Saki, Ino Jun, Fujimaru Takuya, Taneda Sekiko, Akihisa Taro, Makabe Shiho, Kataoka Hiroshi, Mori Takayasu, Sohara Eisei, Uchida Shinichi, Nitta Kosaku, Mochizuki Toshio	4. 巻 7
2. 論文標題 PKD1 mutation may epistatically ameliorate nephronophthisis progression in patients with NPHP1 deletion	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Case Reports	6. 最初と最後の頁 336 ~ 339
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ccr3.1947	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 Sekine A, Fujimaru T, Hoshino J, Suwabe T, Oguro M, Mizuno H, Kawada M, Sumida K, Hiramatsu R, Hasegawa E, Yamanouchi M, Hayami N, Mandai S, Chiga M, Kikuchi H, Ando F, Mori T, Sohara E, Uchida S, Sawa N, Takaichi K, Ubara Y	4. 巻 49
2. 論文標題 Genotype-Clinical Correlations in Polycystic Kidney Disease with No Apparent Family History	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Nephrology	6. 最初と最後の頁 233 ~ 240
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000497444	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 -

〔学会発表〕 計7件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 森崇寧, 千賀宗子, 藤丸拓也, 萬代新太郎, 蘇原映誠, 頼建光, 内田信一.
2. 発表標題 Gitelman 症候群と臨床診断された成人患者の遺伝的背景と変異陰性例における表現系の検討.
3. 学会等名 第63 回日本腎臓学会学術総会2020.08 横浜, web
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 七松東, 森崇寧, 安藤史顕, 萬代新太郎, 磯部清志, 須佐紘一郎, 蘇原映誠, 頼建光, 内田信一.
2. 発表標題 PKAはhepsinの活性に影響しuromodulinの細胞外分泌を促進する.
3. 学会等名 第63回日本腎臓学会学術総会2020.08 横浜, web
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤丸拓也, 蘇原映誠, 森崇寧, 萬代新太郎, 千賀宗子, 菊池寛昭, 安藤史顕, 森雄太郎, 岡戸丈和, 頼建光, 川西 邦夫, 長田道夫, 内田信一.
2. 発表標題 腎生検にてネフロン瘻が疑われた成人症例における臨床; 病理所見と遺伝的背景の関係.
3. 学会等名 第63回日本腎臓学会学術総会2020.08 横浜, web
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Mori T, Chiga M, Fujimaru T, Mandai S, Nanamatsu A, Sohara E, Rai T, Uchida S.
2. 発表標題 More than half of patients clinically diagnosed as Gitelman syndrome in adulthood do not have causal mutations in known pathogenic genes.
3. 学会等名 ASN Kidney Week 2019.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fujimaru T, Mori T, Nagata M, Mandai S, Chiga M, Kikuchi H, Ando F, Mori Y, Susa K, Isobe K, Iimori S, Nomura N, Naito S, Okado T, Rai T, Uchida S, Sohara E.
2. 発表標題 Tubular Basement Membrane Duplication and Cell Interposition Are Distinctive Histological Findings in the Adult Patients Genetically Diagnosed with Nephronophthisis-Related Ciliopathies.
3. 学会等名 ASN Kidney Week 2019.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森崇寧, 藤丸拓也, 蘇原映誠, 内田信一.
2. 発表標題 次世代シーケンサーによる腎臓病網羅的遺伝子診断パネルの構築 --網羅的遺伝子解析の重要性--.
3. 学会等名 第62回日本腎臓学会学術総会.(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森崇寧.
2. 発表標題 網羅的遺伝子診断が腎臓病診断と治療にもたらすもの.
3. 学会等名 第39回東部腎カンファランス.(招待講演)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

東京医科歯科大学腎臓内科学 研究活動  
<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
---------	---------