

| | |
|------------------|--|
| Title | DNAメチル化、ヒドロキシメチル化のラット正常腎、母体低栄養腎における役割の解明 |
| Sub Title | DNA methylation and hydroxymethylation in the kidney from offspring of nutrient restricted rats |
| Author | 粟津, 緑(Awazu, Midori) 飛弾, 麻里子(Hida, Mariko) |
| Publisher | |
| Publication year | 2020 |
| Jtitle | 科学研究費補助金研究成果報告書 (2019.) |
| JaLC DOI | |
| Abstract | <p>母体低栄養ラット後腎における全般的DNAヒドロキシメチル化 (5hmC化) およびTet酵素 (Tet1、2、3) は増加していた。またTetを介し5hmC化を促進するビタミンCとTet阻害薬dimethyloxallyl glycine は共に尿管芽分岐を抑制した。さらに母体低栄養腎で5hmC化が増加している遺伝子としてSod3を同定した。Sod3のmRNA発現は母体低栄養で減少していた。Sod3は慢性腎臓病進展を防ぎ、種々のストレスから間葉系幹細胞を保護することが報告されている。母体低栄養によるネフロン数減少、成獣における腎線維化増悪の機序としてSod3の5hmC化が関与している可能性がある。</p> <p>Global DNA hydroxymethylation and the expression of Tet proteins (Tet1, Tet2, Tet3) of metanephroi of offspring from nutrient-restricted rat dams (NR) were increased compared with control metanephroi. In organ culture, metanephroi exposed to ascorbic acid that facilitates Tet enzyme activity had significantly decreased ureteric bud tip number compared with controls. Dimethyloxallyl glycine, a small-molecule inhibitor of Tet, significantly decreased both ureteric bud branching and kidney size. We further identified Sod3 as a gene, whose hydroxymethylation was increased in NR. mRNA expression of Sod3 was decreased in NR. Sod3 is known to prevent the progression of chronic kidney disease and to protect mesenchymal stem cells from various stresses including nutrient deficiency and oxidative stress. Sod3 may play a role in low nephron number as well as aggravated tubular necrosis and fibrosis after unilateral ureteral obstruction in NR, which we previously reported.</p> |
| Notes | 研究種目 : 基盤研究 (C) (一般) 研究期間 : 2017 ~ 2019 課題番号 : 17K10152 研究分野 : 小児科学、腎臓学 |
| Genre | Research Paper |
| URL | https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_17K10152seika |

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

令和 2 年 6 月 8 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10152

研究課題名(和文) DNAメチル化、ヒドロキシメチル化のラット正常腎、母体低栄養腎における役割の解明

研究課題名(英文) DNA methylation and hydroxymethylation in the kidney from offspring of nutrient restricted rats

研究代表者

栗津 緑 (AWAZU, Midori)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・講師(非常勤)

研究者番号：20129315

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：母体低栄養ラット後腎における全般的DNAヒドロキシメチル化(5hmC化)およびTet酵素(Tet1、2、3)は増加していた。またTetを介し5hmC化を促進するビタミンCとTet阻害薬dimethylallyl glycineは共に尿管芽分岐を抑制した。さらに母体低栄養腎で5hmC化が増加している遺伝子としてSod3を同定した。Sod3のmRNA発現は母体低栄養で減少していた。Sod3は慢性腎臓病進展を防ぎ、種々のストレスから間葉系幹細胞を保護することが報告されている。母体低栄養によるネフロン数減少、成獣における腎線維化増悪の機序としてSod3の5hmC化が関与している可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

母体低栄養モデルラットにおけるネフロン数減少、および生後の二次侵襲による尿細管壊死、間質線維化の原因としてエピジェネティクス機構の関与が明らかになった。これにより現在問題となっている低出生体重児の増加、その結果としての慢性腎臓病を含む生活習慣病増加に対する予防、治療への対策の可能性が開かれた。

研究成果の概要(英文)：Global DNA hydroxymethylation and the expression of Tet proteins (Tet1, Tet2, Tet3) of metanephroi of offspring from nutrient-restricted rat dams (NR) were increased compared with control metanephroi. In organ culture, metanephroi exposed to ascorbic acid that facilitates Tet enzyme activity had significantly decreased ureteric bud tip number compared with controls. Dimethylallyl glycine, a small-molecule inhibitor of Tet, significantly decreased both ureteric bud branching and kidney size. We further identified Sod3 as a gene, whose hydroxymethylation was increased in NR. mRNA expression of Sod3 was decreased in NR. Sod3 is known to prevent the progression of chronic kidney disease and to protect mesenchymal stem cells from various stresses including nutrient deficiency and oxidative stress. Sod3 may play a role in low nephron number as well as aggravated tubular necrosis and fibrosis after unilateral ureteral obstruction in NR, which we previously reported.

研究分野：小児科学、腎臓学

キーワード：腎発生 母体低栄養 エピジェネティクス DNAヒドロキシメチル化 酸化ストレス Tet Sod3

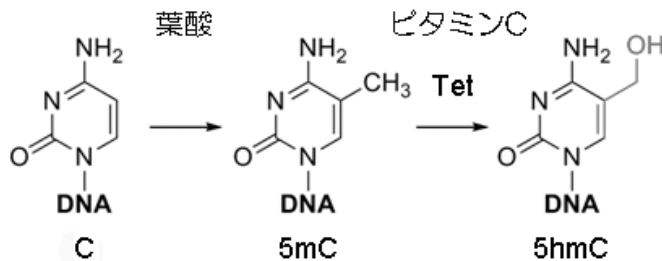
1. 研究開始当初の背景

慢性腎臓病 (CKD) は腎不全のみならず心血管疾患の危険因子である。CKD 発症の根底をなすネフロン数減少は母体低栄養などの胎生期、周産期のイベントにより生じる (DOHaD 学説)。私たちは母体低栄養ラットモデルにおいてネフロン数減少が尿管芽分岐減少によることを見いだした (Pediatr Res 2015)。また尿管芽分岐に重要なシグナル分子 (β catenin、PI3K など) が同モデル腎発生早期に抑制されていることを見いだした。子宮内劣悪環境の影響はまたネフロン数のみでなく尿細管、間質にもおよぶことを示した。

母体低蛋白によるネフロン数減少は次世代に継承されることがラットにおいて報告されており、エピジェネティクス機構の関与が考えられる。私たちはその機構の 1 つ DNA メチル化を母体低栄養ラット胎仔腎において DNA メチル化 アレイ (MeDIP) により網羅的に検討した。母体低栄養胎仔腎でのみメチル化されている遺伝子のほとんどが尿管芽分岐に関与するシグナル分子 (β catenin、PI3K、HGF など) であった。逆に母体低栄養でメチル化が低下している遺伝子には尿管芽分岐を負に制御するものが多く、一般にメチル化により遺伝子発現が低下する事実と合致する結果であった。一方、全般的 DNA メチル化は母体低栄養胎仔腎で低下していた。DNA メチル化は DNA メチルトランスフェラーゼ (DNMT) により媒介される。メチル化を維持する DNMT1 および新規にメチル基を導入する DNMT3A の発現は胎生 15 日の母体低栄養腎において減少していた。また胎生 13 日の正常ラット腎を DNA メチル化阻害薬 5-aza-2'-deoxycytidine 存在下で培養したところ尿管芽先端数、腎サイズは対照に比し減少し、母体低栄養胎仔腎と類似していた。

DNMT が利用するメチル基の生成には葉酸代謝が関与する。葉酸は妊娠中の低蛋白食ラットに補給されると仔の高血圧発症を抑制することが知られている。そこで低栄養の母体ラットへ葉酸を補給したところ胎仔腎の尿管芽先端数、糸球体密度、DNA メチル化の低下が軽減された。また葉酸欠乏培地で培養した後腎の尿管芽先端数、腎サイズは対照に比し減少していた。以上より全般的 DNA メチル化は腎発生に必要であり、その低下が母体低栄養腎の尿管芽分岐、ネフロン形成抑制の一因であることが示唆された。さらにキー遺伝子を同定すべく β catenin、PI3K、Axin1 の遺伝子特異的メチル化をパイロシークエンスメチル化比率定量解析 (パイロシークエンス) で調べたが、対照とのメチル化の差を検出できなかった。またバイサルファイトシークエンスにより β catenin のすべてのメチル化部位を調べたがやはり差を検出できなかった。この二つの方法は以下に述べるメチル化シトシン (5mC) とヒドロキシメチル化シトシン (5hmC) の

図 DNAメチル化とヒドロキシメチル化



区別ができない。したがって対照と母体低栄養とで 5hmC の差がある可能性が考えられる。5mC が Tet 酵素により水酸化され生じる 5hmC が単なる代謝産物でなく DNA メチル化と同様に遺伝子発現を調節することが近年明らかになってきた (図)。Tet 酵素はビタミン C により活性化され 5hmC を増加する。 β catenin のヒドロキシ

メチル化が母体低栄養腎で変化しているかを確認するため母体低栄養胎仔腎のゲノムワイドヒドロキシメチル化解析を行ったが、対照と母体低栄養で差はなかった (n=1 litter)。しかし対照と母体低栄養で差がある他の遺伝子が複数検出された。5hmC 化されている遺伝子数は母体低栄養では対照より少なく、全般的 5hmC 化も母体低栄養で減少している可能性が示唆された。母体低栄養では 5mC が低下しビタミン C の摂取も減少していることと矛盾しない結果である。

一方、母体低栄養ラット成獣では片側尿管結紮による間質線維化が増悪するが、対側の健常腎組織では対照と母体低栄養で差がなかった。二次侵襲により胎生期の影響が顕性化したと考えられ、エピジェネティクス機構の関与が示唆される。母体低栄養閉塞腎から採取した尿の一酸化窒素および腎組織における酸化ストレスマーカー nitrotyrosine は増加していた。したがって一酸化窒素合成酵素 (Nos)、抗酸化酵素などが子宮内劣悪環境により修飾を受けている可能性がある。これらは腎以外の組織で子宮内劣悪環境に影響を受けることが報告されている。

2. 研究の目的

以下の 3 つを研究の目的とする。

- (1) 母体低栄養により遺伝子特異的 DNA メチル化が変化した遺伝子の中で腎発生、間質線維化増悪に重要な役割を担う遺伝子を同定する
- (2) 全般的メチル化、遺伝子特異的メチル化の経時的および間質線維化による変化を検討する
- (3) メチル化シトシンの水酸化により生じるヒドロキシメチル化シトシン (DNA ヒドロキシメチル化) の役割を正常腎、母体低栄養腎で検討するとともに、メチル化との関係を明らかにする

3. 研究の方法

母体低栄養ラットモデル：妊娠 1 日目より対照の 50%の飼料を与えた。

遺伝子特異的メチル化：MeDIP で検出され、母体低栄養によりメチル化が増加した遺伝子の中、mRNA の発現変化が確認された HGF をまずバイサルファイトシーケンスにより検討した。HGF、抗酸化酵素(SOD、glutathione peroxidase)、一酸化窒素合成に関与する遺伝子(NOS1、JNK) は mRNA または蛋白発現をそれぞれ qPCR、ウェスタンブロットにより評価し、変化があったもののメチル化を検討した。

全般的メチル化：methylated DNA quantification kit により評価した。

正常腎、母体低栄養腎発達過程における 5hmC、Tet 酵素の経時的変化：正常および母体低栄養ラット胎生期、生後の腎臓における全般的ヒドロキシメチル化を ELISA により、Tet 1、2、3 の発現をウェスタンブロットにより経時的に評価した。

器官培養：胎生 13 日の正常ラット胎仔腎を摘出、Tet 酵素を介し 5hmC を増加させるビタミン C 存在下、非存在下で培養した。また Tet 阻害薬 dimethylallyl glycine (DMOG)の効果を検討した。培養終了後、尿管芽分岐、ネフロン数、腎サイズを比較した。

母体低栄養腎のゲノムワイドヒドロキシメチル化解析により対照と母体低栄養で差があった遺伝子の検討：これまでの実験でゲノムワイドヒドロキシメチル化解析により対照と母体低栄養で差があった遺伝子が複数検出されている。Litter 数を増やしそれらの変化を確認した。またその他の遺伝子候補を同定するため、以前行った胎生 18 日の対照、母体低栄養腎のマイクロアレイ (mRNA)と照合した。

4. 研究成果

ラット胎生 18 日後腎の全般的ヒドロキシメチル化は母体低栄養で対照の約 1.5 倍に増加していた。一方、5hmC-Seq 法により検出された遺伝子数は母体低栄養で対照に比し少なかった(対照 943、母体低栄養 531)。このうち両者に共通な遺伝子は 363 個あった。5hmC 化された部位は intergenic region が両者とも約 8 割、intron が 2 割弱であり、transcriptional start site は両者とも 1 遺伝子のみであった。腎発生に重要な遺伝子で qPCR、ウェスタンブロットで差が認められたものには Amph1、Cdh11、Gluc1l があった。どれも母体低栄養で 5hmC 化が低下しており、Amph1、Cdh11 の発現は増加、Gluc1l の発現は低下していた。Gli3、Agr1a も母体低栄養で 5hmC 化が低下していたが発現は対照と差がなく、5hmC 化と mRNA・蛋白発現との関係に一定の傾向が認められなかった。

5hmC 化酵素 Tet 1、2、3 の発現は胎生 18 日の腎臓に認められ、母体低栄養で増加していた。これは母体低栄養腎で全般的 5hmC 化が増加しているという結果と合致する。

一方、胎生 13 日のマウス後腎器官培養系において、5mC を水酸化する Tet 酵素を介し 5hmC 化を促進するビタミン C 存在下では尿管芽分岐が抑制された。また Tet 酵素阻害薬である DMOG 存在下では尿管芽分岐と共に腎成長も抑制された。私たちのこれまでの検討では母体低栄養腎の全般的 DNA メチル化は対照に比し低下しており、葉酸投与による DNA メチル化の増加により母体低栄養腎の尿管芽分岐、成長が改善されている。今回のビタミン C、DMOG の効果が DNA メチル化の変化による二次的影響なのか、5hmC そのものの増減によるのかを明らかにする必要がある。また DMOG は低酸素誘導因子(HIF) a 阻害薬でもあり、HIFa は腎発生に複雑な影響を与えるため、DMOG の効果のメカニズムに関しても今後の検討を要する。5hmC 化酵素 Tet 1、2、3 の発現は胎生 18 日の腎臓に認められ、母体低栄養で増加していた。これは母体低栄養腎で全般的 5hmC 化が増加しているという事実と合致する。

母体低栄養によるヒドロキシメチル化の変化の確認実験として新たなサンプル、母体低栄養 (n=4 litter)、対照胎生 18 日腎 (n=3 litter) から RNA を抽出し、Hydroxymethyl Collector を用い濃縮し 5hmC 化断片を Next-Seq 解析した。初回の解析で 5hmC 化の差が認められかつ mRNA または蛋白レベルでの差があった遺伝子 (Gluc1l、Cdh11、Amph1、Fst、Igf3)、発現の差が確認されなかったが腎発生に重要な遺伝子 (Fat4、Edn2、Six1、Fgf10、Ihh、Agr1a、Efn2、Tbx18、Gli3) の 5hmC 化を両群間で比較したが、各 litter 内でのばらつきが大きく一定の傾向を結論づけることができなかった。

そこで以下の 4 つのアプローチによりキー遺伝子の探索を試みた。

(1) 過去に行った胎生 18 日胎仔腎のマイクロアレイデータを Rat Body MapMap を参照し再解析した。母体低栄養で対照に比し発現が増加していた遺伝子は 2427、減少していた遺伝子数は 3392 であった。対照腎には腎臓に特徴的な遺伝子が多く発現していたが、母体低栄養腎には脾臓、心臓、筋肉に特徴的な遺伝子が多く発現していた。他の RNA-seq データを参照に解析すると対照腎は大腿四頭筋、母体低栄養腎は肝臓、脳、膵臓に近い遺伝子発現パターンであった。しかし腎発生に関与する遺伝子で 5hmC 化の差があるものの同定には至らなかった。

(2) 母体低栄養ラット成獣における尿管結紮による腎線維化および尿細管壊死増悪の一因はニトロソ化ストレス亢進である。そこで Nos1、2、3 のヒドロキシメチル化を検討したが、母体低栄養と対照間の差は認められなかった。他の酸化ストレス関連の遺伝子について検討したところ、Sod3 のヒドロキシメチル化が母体低栄養で増加しており、mRNA 発現が減少していた。

(3) DNA メチル化が腎発生に重要であること、母体低栄養胎仔腎では DNA メチル化酵素 DNMT1、DNMT3A が減少していることから、それらの遺伝子と、DNA 脱メチル化に関与する遺伝子 Tet について検討したが、Dnmt1、Dnmt3a、Dnmt3b、Tet2、Tet3 のヒドロキシメチル化、mRNA 発現に母体低栄養、対照間で差はなかった (Tet1 はアレイに非収載)。

(4) 母体低栄養と類似の状態（ネフロン数・尿管芽分岐減少、低形成腎）が Dnmt1 をポドサイト特異的にノックアウトしたマウスに認められることが2つのラボから報告された。その論文に記載された DNA メチル化に差が見られた遺伝子のヒドロキシメチル化を母体低栄養、対照間で比較した。差があるものはなかった。

以上、母体低栄養胎仔腎では全般的DNAヒドロキシメチル化、Tet 酵素発現が増加していた。またヒドロキシメチル化が母体低栄養腎で増加していた遺伝子として Sod3 を同定した。Sod3 は慢性腎臓病進展を防ぐ重要な遺伝子であることが報告されている。また Sod3 は栄養欠乏、酸化ストレスなど種々のストレスから間葉系幹細胞を保護する。母体低栄養によるネフロン数減少、成獣における腎線維化増悪の機序として Sod3 のヒドロキシメチル化が関与している可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 4件）

| | |
|---|---------------------|
| 1. 著者名 Awazu M, Hida M | 4. 巻 15 |
| 2. 論文標題 Folic acid supplementation alleviates reduced ureteric branching, nephrogenesis, and global DNA methylation induced by maternal nutrient restriction in rat embryonic kidney | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 PLOS ONE | 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) 10.1371/journal.pone.0230289 | 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 Awazu M, Abe T, Hashiguchi A, Hida M | 4. 巻 14 |
| 2. 論文標題 Maternal undernutrition aggravates renal tubular necrosis and interstitial fibrosis after unilateral ureteral obstruction in male rat offspring | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 PLOS ONE | 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) 10.1371/journal.pone.0221686 | 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 粟津緑 | 4. 巻 42 |
| 2. 論文標題 胎児期に将来の腎疾患になりやすさが決まる | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 腎蔵 | 6. 最初と最後の頁 6-8 |
| 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 粟津緑 | 4. 巻 32 |
| 2. 論文標題 腎臓病へのDOHaDの影響 | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 日本小児腎臓病学会雑誌 | 6. 最初と最後の頁 12-15 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.3165/jjpn.rv.2019.1002 | 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 松村和哉、松崎陽平、飛弾麻里子、池田一成、粟津緑 | 4. 巻 27 |
| 2. 論文標題 超低出生体重児における尿細管機能の検討 | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 発達腎研究会誌 | 6. 最初と最後の頁 24-26 |
| 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 粟津緑 | 4. 巻 61 |
| 2. 論文標題 腎臓病へのDOHaDの影響 | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 小児科 | 6. 最初と最後の頁 181-186 |
| 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 Matsumura K, Matsuzaki Y, Hida M, Ikeda K, Awazu M | 4. 巻 23 |
| 2. 論文標題 Tubular dysfunction in extremely low birth weight survivors. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Clin Exp Nephrol. | 6. 最初と最後の頁 395-401 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-018-1645-4. | 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 Matsumura K, Sugii K, Awazu M | 4. 巻 140 |
| 2. 論文標題 Trajectory of estimated glomerular filtration rate predicts renal injury in children with Multicystic Dysplastic Kidney. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Nephron. | 6. 最初と最後の頁 18-23 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000490200. | 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 粟津 緑 | 4. 巻 32 |
| 2. 論文標題 腎臓病へのDOHaDの影響 | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 日本小児腎臓病学会雑誌 | 6. 最初と最後の頁 12-15 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3165/jjpn.rv.2019.1002 | 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 Awazu M, Nagata M, Hida M | 4. 巻 5 |
| 2. 論文標題 BMP7 dose-dependently stimulates proliferation and cadherin-11 expression via ERK and p38 in a murine metanephric mesenchymal cell line | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Physiol Rep | 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) 10.14814/phy2.13378. | 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 Asada N, Tsukahara T, Furuhashi M, Matsuoka D, Noda S, Naganuma K, Hashiguchi A, Awazu M | 4. 巻 32 |
| 2. 論文標題 Polycythemia and peritubular capillary rarefaction in two adolescents born very prematurely | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Pediatric Nephrol | 6. 最初と最後の頁 1275-1278 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00467-017-3654-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 Awazu M, Arai M, Ohashi S, Takahashi H, Sekine T, Ikeda K | 4. 巻 7 |
| 2. 論文標題 Tubular dysfunction mimicking Dent's disease in 2 infants born with extremely low birth weight | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Case Rep Nephrol Dial | 6. 最初と最後の頁 13-17 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000455828. | 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 Tomimaga T, Sato T, Ichihashi Y, Amano N, Kobayashi Y, Awazu M | 4. 巻 6 |
| 2. 論文標題 Transient Fanconi syndrome in two preterm infants with hydronephrosis and urinary tract infection | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 CEN Case Rep | 6. 最初と最後の頁 88-90 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13730-017-0250-9 | 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 粟津緑 | 4. 巻 49 |
| 2. 論文標題 腎臓病へのDOHaDの影響 尿細管・間質、血管 | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 小児内科 | 6. 最初と最後の頁 493-496 |
| 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 粟津緑 | 4. 巻 5 |
| 2. 論文標題 ネフロン数 | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 腎臓内科・泌尿器科 | 6. 最初と最後の頁 356-360 |
| 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 飛弾麻里子、阿部時也、橋口明典、粟津緑 | 4. 巻 25 |
| 2. 論文標題 母体低栄養は片側尿管結紮による腎障害を増悪する ～ラットモデルを用いた検討～ | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 発達腎研究会誌 | 6. 最初と最後の頁 30-33 |
| 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 浅田礼光、栗津緑 | 4. 巻 49 |
| 2. 論文標題 嚢胞性腎疾患・遺伝性腎疾患 | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 小児外科 | 6. 最初と最後の頁 903-906 |
| 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 栗津緑 | 4. 巻 59 |
| 2. 論文標題 Nephrogenesisに影響する因子 | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 日腎誌 | 6. 最初と最後の頁 1244-1246 |
| 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 - |

〔学会発表〕 計35件 (うち招待講演 8件 / うち国際学会 11件)

| |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名 栗津緑 |
| 2. 発表標題 母体低栄養モデルを用いた腎臓におけるDOHaD研究 |
| 3. 学会等名 日本小児科学会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|-----------------------------------|
| 1. 発表者名 栗津緑 |
| 2. 発表標題 DOHaDから考える慢性腎臓病予防 |
| 3. 学会等名 第28回DOHaD寺子屋研究会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|-------------------------------|
| 1. 発表者名 粟津緑 |
| 2. 発表標題 DOHaDの視点から考える腎疾患対策 |
| 3. 学会等名 九州ネフロロジー研究会（招待講演） |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 松村和哉、柴田浩憲、石井智弘、長谷川奉延、粟津緑 |
| 2. 発表標題 GHそのものでなくキャッチアップがSGA患者における腎障害に関連する |
| 3. 学会等名 日本小児腎臓病学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名 粟津緑、松村和哉 |
| 2. 発表標題 超低出生体重児のeGFR trajectoryの検討 |
| 3. 学会等名 日本小児腎臓病学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 中野さつき、佐々木悟郎、本田美沙、飛弾麻里子、粟津緑 |
| 2. 発表標題 SGA性低身長に対するGH投与中に腎機能低下を認めた1例 |
| 3. 学会等名 日本小児内分泌学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 松村和哉、柴田浩憲、石井智弘、長谷川奉延、粟津緑 |
| 2. 発表標題 SGA患者における腎障害への成長ホルモンおよびcatch-upの影響 |
| 3. 学会等名 発達腎研究会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Awazu M, Hida M |
| 2. 発表標題 Folic acid alleviates maternal undernutrition-induced reduced ureteric branching, nephrogenesis, and DNA methylation in rats |
| 3. 学会等名 IPNA2019 (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Hida M, Abe T, Hashiguchi A, Awazu M |
| 2. 発表標題 Maternal undernutrition aggravates UUO-induced renal injury in rat male offspring via nitrosative stress |
| 3. 学会等名 IPNA2019 (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Awazu M, Shibata H, Hida M, Ishii T, Hasegawa T, Matsumura K |
| 2. 発表標題 Catch-up growth but not growth hormone itself is associated with renal injury in subjects born small for gestational age |
| 3. 学会等名 Kidney Week 2019 (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--------------------------------|
| 1. 発表者名 粟津緑 |
| 2. 発表標題 腎臓病へのDOHaDの影響 |
| 3. 学会等名 第53回日本小児腎臓病学会（招待講演） |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 粟津緑 |
| 2. 発表標題 胎内環境・エピジェネティクスの視点から考える DOHaD |
| 3. 学会等名 第7回DOHaD学会（招待講演） |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 粟津緑 |
| 2. 発表標題 DOHaDと成人慢性疾患発症 腎臓発生学からみたCKDの起源 |
| 3. 学会等名 第48回日本腎臓学会西部学術大会（招待講演） |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--------------------------------|
| 1. 発表者名 粟津緑 |
| 2. 発表標題 胎生期環境から見た腎疾患の発生機序 |
| 3. 学会等名 第88回東北腎泌尿器研究会（招待講演） |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 飛弾麻里子、小田真由美、粟津緑 |
| 2. 発表標題 母体低栄養がラット胎仔腎DNAヒドロキシメチル化に与える影響 |
| 3. 学会等名 第53回日本小児腎臓病学会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 松村和哉、杉井京子、粟津緑 |
| 2. 発表標題 eGFR trajectoryを用いた多嚢胞性異形成腎患者における腎障害の予測 |
| 3. 学会等名 第53回日本小児腎臓病学会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|-------------------------------------|
| 1. 発表者名 松村和哉、松崎陽平、飛弾麻里子、池田一成、粟津緑 |
| 2. 発表標題 超低出生体重児における尿細管機能の検討 |
| 3. 学会等名 第27回発達腎研究会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Hida M, Awazu M |
| 2. 発表標題 Expression and role of TET proteins in fetal kidneys of control and nutrient-restricted rat dams |
| 3. 学会等名 Kidney Week 2018 (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Awazu M, Nagata M, Hida M |
| 2. 発表標題 Cadherin-11 is induced by BMP7 and stimulates cap mesenchyme formation |
| 3. 学会等名 Kidney Week 2017 (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Hida M, Oda M, Awazu M |
| 2. 発表標題 DNA hydroxymethylation is altered by maternal nutrient restriction in rat kidney |
| 3. 学会等名 Kidney Week 2017 (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Asada N, Matsuzaki Y, Awazu M |
| 2. 発表標題 Polycythemia in subjects born with a history of preterm birth and extremely low birth weight |
| 3. 学会等名 Kidney Week 2017 (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Matsumura K, Shibata H, Ishii T, Hasegawa T, Awazu M |
| 2. 発表標題 Effect of growth hormone therapy on renal function in children born small for gestational age |
| 3. 学会等名 Kidney Week 2017 (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Matsumura K, Asada N, Hashiguchi A, Kosaki K, Awazu M |
| 2. 発表標題 A girl with a mutation of the ciliary gene CC2D2A presenting with FSGS and nephronophthisis |
| 3. 学会等名 Kidney Week 2017 (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Tominaga T, Omori S, Awazu M |
| 2. 発表標題 Transient hypertension in a preterm infant after the administration of indomethacin for patent ductus arteriosus |
| 3. 学会等名 Kidney Week 2017 (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Asada N, Matsumura, K., Tsukahara T, Matsuoka D, Furuhashi M, Noda S, Naganuma K, Hashiguchi A, Awazu M |
| 2. 発表標題 Polycythemia and peritubular capillary rarefaction in subjects with a history of preterm and extremely low birth weight |
| 3. 学会等名 The 15th Japan-Korea-China Pediatric Nephrology Seminar (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 栗津緑 |
| 2. 発表標題 Nephrogenesisに影響する因子 |
| 3. 学会等名 第39回腎臓セミナー・Nexus Japan (招待講演) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 塚原 孝典、 松岡 大輔、 日高 義彦、 中沢 洋三、 野田 俊輔、 浅田 礼光、 粟津 緑、 長沼 邦明、 森 哲夫 |
| 2. 発表標題 臍状系球体硬化症と多血症を合併した早産・超低出生体重児の2例 |
| 3. 学会等名 第120回日本小児科学会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|------------------------------------|
| 1. 発表者名 浅田礼光、松村和哉、松崎陽平、池田一成、粟津緑 |
| 2. 発表標題 超低出生体重で出生した児における多血症の検討 |
| 3. 学会等名 第120回日本小児科学会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 尾崎恵一、粟津緑、谷村進、河野通明 |
| 2. 発表標題 ERK-MAPキナーゼ経路を治療標的とした糖尿病治療の可能性 |
| 3. 学会等名 第90回日本内分泌学会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 粟津緑、長田道夫、飛弾麻里子 |
| 2. 発表標題 カドヘリン11はBMP7により誘導されcap mesenchyme形成を促進する |
| 3. 学会等名 第60回日本腎臓学会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 粟津緑、長田道夫、飛弾麻里子 |
| 2. 発表標題 カドヘリン11はBMP7により誘導されcap mesenchyme形成を促進する |
| 3. 学会等名 第52回日本小児腎臓病学会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 浅田礼光、松村和哉、松崎陽平、池田一成、粟津緑 |
| 2. 発表標題 Polycythemia in subjects born with a history of preterm birth and extremely low birth weight |
| 3. 学会等名 第52回日本小児腎臓病学会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 松村和哉、柴田 浩憲、石井 智弘、長谷川 奉延、粟津緑 |
| 2. 発表標題 SGA性低身長症児に対する成長ホルモン療法の腎機能への影響 |
| 3. 学会等名 第52回日本小児腎臓病学会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 大森さゆ、富田 紘史、薄井 摩稚子、粟津緑 |
| 2. 発表標題 短腸症候群による低栄養、成長障害の改善に伴いIGFR低下の増悪を認めた超低出生体重児の1例 |
| 3. 学会等名 第52回日本小児腎臓病学会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 野田俊輔、塚原孝典、松岡大輔、日高義彦、粟津緑 |
| 2. 発表標題 臍状系球体硬化症と多血症を合併し、尿管周囲毛細血管の菲薄化を認めた早産・低出生体重児の2例 |
| 3. 学会等名 第26回発達腎研究会 |
| 4. 発表年 2017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 |
|-------|---|--|----|
| 研究分担者 | 飛弾 麻里子 (Hida Mariko) (20276306) | 慶應義塾大学・医学部(信濃町)・准教授 (32612) | |