

特集：腎臓学この一年の進歩

# 小児腎臓病学

近藤 秀治 漆原 真樹 香美 祥二

## はじめに

近年、学校検尿の充実と治療法の進歩により、末期腎不全患児の原因疾患として、従来からの慢性腎炎、ネフローゼ症候群の占める割合が減少してきた。一方で、低形成・異形成腎を代表とする先天性腎尿路奇形 (congenital anomalies of the kidney and urinary tract: CAKUT) が小児期腎不全に至る原因疾患として最多を占めるようになってきている<sup>1)</sup>。したがって、現在、CAKUT や低出生体重児 (早産児) に関連したネフロン数減少に基づく腎疾患が注目を浴びており、腎臓発生機構の機序解明と発生異常を原因とする腎機能低下を遅延させる治療法の研究が盛んに行われている<sup>2)</sup>。また、治療成績が向上したとはいえ、小児の慢性腎臓病 (CKD) は成人へのキャリアオーバー例も多く、将来の腎不全罹患率を抑制するうえでそれらの対策も重要視されている。さらに、小児期発症の遺伝性および難治性ネフローゼ症候群の遺伝子解析、治療法の開発も依然精力的に行われており、新規原因遺伝子の同定や生物学製剤による新たな治療の試みが発信されつつある。本稿ではこのような背景のもと、小児の遺伝性および難治性ネフローゼ症候群、小児 CKD、腎臓発生研究という分野に焦点を当て、この1年の進歩を振り返ってみたい。

## 遺伝性および難治性ネフローゼ症候群における新展開

最近注目を浴びている臨床研究の一つとして、難治性ネフローゼ症候群へのリツキシマブ (RTX) の治療応用があげられる。RTX は、B 細胞にのみ発現する CD20 を標的とするモノクローナル抗体製剤である。この1年で、薬剤の有

効性と安全性に関する複数例の臨床的検討が報告された<sup>4~7)</sup>。これらの報告から、RTX はステロイド依存性ネフローゼ症候群、頻回再発型ネフローゼ症候群だけでなく、移植後の再発症例やステロイド抵抗性ネフローゼ症候群にも有効であることが判明した。RTX は B 細胞を枯渇させることで多くの症例で有効であるが、全症例のネフローゼ状態を抑制させるまでには至っていない。現在、わが国では小児期発症難治性ネフローゼ症候群研究グループ (Research group of Childhood-onset Refractory Nephrotic Syndrome: RCRNS) が、シクロスポリンとステロイドの併用療法でも頻回再発型となり、長期のステロイド療法を余儀なくされている治療抵抗性の小児ネフローゼ症候群を対象に、RTX を用いた医師主導型治験を行っている。RTX の臨床研究の成果は、圧迫骨折などステロイドの重大な副作用を回避できるだけでなく、いまだ根本的な原因が明らかとなっていないネフローゼ症候群の病態の一部に B 細胞機能の関与を示唆するものであり、今後の病因病態解明につながる可能性がある。

基礎的研究では、ネフリン発見に端を発する遺伝性ネフローゼ症候群の新たな原因遺伝子の探索は依然続いている。この1年で新規遺伝子としては、IFN 2 (inverted formin 2) が報告された<sup>8)</sup>。IFN 2 は常染色体優性遺伝の形式をとり、変異を有する患者は 10~20 歳で蛋白尿を呈し、30~50 歳で末期腎不全へと進行する。IFN 2 はアクチン伸張末端のアクチンの核化を制御し、細胞骨格の形成にかかわるフォルミン蛋白のファミリーに属する。IFN 2 は腎糸球体ではポドサイトにあり、スリット膜蛋白と共局在する。特に患者にはエクソン 4 の diaphanous inhibitory domain (DID 領域) に変異が多くみられ、この部位はフォルミン蛋白の自己機能調節や細胞内局在に重要な役割を果たすとされている。家族性巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) に  $\alpha$ -アクチニン 4 やミオシン重鎖 9 (MYH 9) の変異が関与している事実を考慮すると、糸球体係蹄構造の維持にポドサイトのア

クチン細胞骨格が重要であるという見解が支持された。

MHY 9 遺伝子の変異は Epstein-Fechtner 症候群の原因となることがわかっていたが、腎症の発症の機序は不明であった。Sekine らは、MYH 9 遺伝子 702 番目のアルギニンコドンに変異を有し、幼少期から腎障害を呈する症例の腎病理解析を行い FSGS 病変がみられることを明らかにした<sup>9)</sup>。また、2 番染色体の 2P15 が連鎖解析などにより家族性 FSGS の新しい責任領域として可能性が報告されている<sup>10)</sup>。今後、この領域から同定される遺伝子が重要な分子である可能性があり引き続き注目されている。

難治性ネフローゼ症候群の細胞生物学的研究として Harita らは、新規ネフリン結合蛋白としてホスホリパーゼ C- $\gamma$  を同定し、スリット膜にリクルートすることにより  $\text{Ca}^{2+}$  シグナルを制御していることを証明した<sup>11)</sup>。また、Sekine らはアミノ酸トランスポーター LAT3 がポドサイトの足突起の発生や機能に重要であることを報告した<sup>12)</sup>。今後、スリット膜機能に関する細胞生物学的アプローチにより蛋白透過性のメカニズムの詳細が解明されることが期待される。

### 小児 CKD の臨床・基礎研究の話

小児 CKD 対策は、早期発見・早期治療が原則である。小児 CKD を早期発見するシステムとしては学校検尿があげられるが、腎機能の評価も重要である。小児の eGFR は、年齢により身長、体重、血清クレアチニン値など多くのパラメーターが変動し画一した基準を設けることは困難であり、以前より Schwartz の GFR 推算式が用いられてきた。ごく最近、Uemura らは、日本の小児に応用するには Jaffe 法と酵素法による血清クレアチニン値の測定法の違いなどの因子も考慮し、わが国の小児 GFR 測定に適した推算式を作成する必要があるとした<sup>13)</sup>。さらに、Schwartz の新しい評価法が報告されたが、体格や人種が異なる世界中のすべての小児への適応には問題があり、わが国をはじめとするアジアでの評価法の確立が望まれている<sup>14~16)</sup>。

小児 CKD の早期診断法として、現在、バイオマーカーの開発応用が期待されている。その有力候補の一つが、腎障害早期より活性化される腎臓内レニン・アンジオテンシン系 (renal RAS) を正確に反映する測定系の臨床応用である。腎内局所で産生されたアンジオテンシン II (Ang II) はさまざまな病態で腎障害の発症と進展に関与しているために、腎内局所の Ang II 産生動態を正確に把握することは臨床上、非常に重要である<sup>17)</sup>。ごく最近 Urushihara らは、Ang

II の唯一の基質である腎内アンジオテンシノーゲン (AGT) 量が、腎内 RAS 活性化 (Ang II 活性) のレベルと相関することに着目し、血圧正常の小児 CKD 患者で尿中 AGT の測定 (ELISA 法) を行った<sup>18,19)</sup>。その結果、小児 CKD 患者と健常児の血中 AGT 値には有意差はみられないが、CKD 患児では尿中 AGT 排泄量は有意な上昇が認められ、RAS 阻害薬を投与した患児では排泄量の低下が認められた。さらに尿中 AGT 排泄量は尿蛋白量、腎機能などの疾患活動性とも関連していることより、尿中 AGT 測定は腎内 RAS 活性化の評価だけでなく、小児 CKD 活動性の指標としても有用なバイオマーカーとなりうることを報告している<sup>19)</sup>。さらに興味深いことに、微量アルブミン尿を呈していない若年の 1 型糖尿病患者における検索にても尿中 AGT 排泄量は有意に上昇していた<sup>20)</sup>。この所見は、糖尿病性腎症発症における腎内 RAS 活性化の役割解明の突破口になる可能性を示している。

成人領域の CKD ではすでに多数の大規模臨床試験により RAS 阻害薬の有用性が証明された感があるが、いまだ小児においてはエビデンスが乏しい。最近 Webb らによってロサルタンを用いた臨床試験が報告された。このランダム化比較試験は、平均尿蛋白/クレアチニン比が 0.3 以上で、 $\text{eGFR} \geq 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  の 306 症例をロサルタン使用群および非使用群 (高血圧時はアムロジピン使用) に分けて行われ、試験期間は 12 週と短期間であったが小児 CKD 患者の蛋白尿を有意に減少させることが明らかとなった<sup>21)</sup>。日本小児腎臓病臨床研究グループ (Japanese Study Group of Kidney Disease in Children : JSKDC) でも巣状メサンギウム増殖を示す IgA 腎症の小児患者を対象にして、リシノプリル単独療法とリシノプリル+ロサルタン併用療法との比較試験が行われており、その成果が待たれる。

基礎研究の進歩としては、IgA 腎症の発症についての研究があげられる。従来から IgA 1 ヒンジ部に血清蛋白として例外的な O 結合型糖鎖をもち、IgA 1 ヒンジ部糖鎖不全が IgA 腎症の病因として注目されていた。最近、ヒンジ部でのガラクトース欠損 N-アセチルガラクトサミン (GalNAc) を含む糖鎖不全 IgA 1 を認識する IgG は、IgA 腎症患者では健常人に比べて IgG 1 重鎖の可変部位での特異アミノ酸置換を有することが示された。この置換がガラクトース欠損 IgA 1 への IgG 1 結合を増強させ、IgA-IgG 複合体が糸球体に沈着することが報告された<sup>22)</sup>。一方 Schmitt らは、IgA 腎症患者や Henoch-Schönlein 紫斑病患者では、A 群溶血性連鎖球菌 M 蛋白の IgA 結合領域が腎組織に沈着していることを証明し、A 群溶血性連鎖球菌感染症がその

要因の一つとなる可能性を示唆した<sup>23)</sup>。

### 腎臓発生異常に基づく疾患と病態研究

CAKUT を含む腎発生異常と高血圧や腎不全のリスクファクターとして注目されているネフロン数減少をきたす病態についての研究が進行している<sup>24,25)</sup>。CAKUT をきたす遺伝子は一部同定されており、現在も CAKUT をきたす小児の遺伝子診断や解析のために多くのプロジェクトが進んでいる<sup>26~28)</sup>。最近、ゲノムワイド関連解析で、CAKUT の新たな候補責任領域として染色体 8q24 が報告された<sup>29)</sup>。また、腎細胞のミトコンドリアに局在する酵素 X-prolyl aminopeptidase3 (XPNPEP3) をコードする遺伝子に変異を有する患者が若年性ネフロン瘻様の病態を呈することも、ゲノムワイド関連解析から明らかとなった<sup>30)</sup>。今後、CAKUT の遺伝子解析を通じてその責任分子が発症進展にいかにかかわっているかなど、更なる研究が期待される。

ネフロン数の減少に基づく高血圧や腎不全については、早期産や子宮内胎児発育遅延 (IUGR) などによる低出生体重児の出産数の増加と新生児医療の顕著な進歩による救命率の向上により、子どもの成長に伴って生ずる高血圧や腎不全の合併が問題とされている<sup>31,32)</sup>。病態進展は Brenner の糸球体過剰濾過説で説明されているが、なぜネフロン数が減少するのかという問題は腎発生学における重要な研究課題である。一般に、ネフロン数が減少することは尿管芽の分岐数の減少に規定されると考えられている<sup>2)</sup>。Awazu らは、IUGR でネフロン数減少や低形成腎を生ずる病態について、母体低栄養 IUGR モデルを用いて検討し、DNA アレイ遺伝子解析や MAP キナーゼ、 $\beta$  カテニンなどのシグナル経路解析により、発生過程でこれらのシグナルが抑制されること、尿管芽分岐抑制やネフロン数の減少をきたすことを報告している<sup>33)</sup>。尿管芽分岐やネフロン数の制御機構については、その他多くの基礎研究が行われている。従来よりノックアウトマウスの表現解析を通じて、低形成・異形成腎などの CAKUT における尿管芽分岐やネフロン形成の研究がされてきたが、現在では、特定の臓器を形成する細胞のみに標的遺伝子を欠失させるコンディショナルノックアウトマウスを使用することで、解析困難であった遺伝子の腎発生での役割の検討が飛躍的速度で進んでいる。例えば、Hoxb7 が尿管芽や集合管に選択的に発現することを応用し、Cre-loxP システムを用い、尿管芽分岐での役割解析に関する研究が増加している。この手法により  $\beta$ 1 インテグリンや integrin-linked kinase などが尿管芽分

岐にかかわっていることが明らかとなり、細胞増殖、接着、遊走、アポトーシス、分化といった細胞現象を介して尿管芽の分岐に関与していることも報告されている<sup>34,35)</sup>。Matsuura らも、細胞増殖、接着、遊走などを規定する分子として focal adhesion kinase や paxillin などの接着斑蛋白の発現解析を行い、腎発生過程でこれらの分子が時間的、空間的に制御されていることを報告している<sup>36)</sup>。

2009 年の米国腎臓学会では Basic Science Symposium で、Using GUDMAP: A Resource for Scientists and Clinicians と題して、腎発生にかかわる遺伝子登録の The Genitourinary Development Molecular Atlas Project (GUDMAP) の進展状況が報告された。日本、アジアにおける小児腎臓病領域においてもグローバルな視野で腎発生研究を進めていく必要があると思われる。また、2010 年の国際小児腎臓病学会では、腎発生ワークショップが開催され、幹細胞へ器官形成、形体形成、細胞分化に至る腎発生でのさまざまな情報提供や議論がなされた。小児腎臓病を取り巻く腎発生学は日進月歩の勢いであり、今後、更なる興味深い成果が期待される。さらに iPS 細胞などの幹細胞を用いて腎臓を作製できるかは大きなテーマであり、Osafune らは、iPS 細胞を使用した腎臓再生の夢を実現すべく研究を進めており、CAKUT などで末期腎不全に至り透析医療を受けている小児へ治療応用されることが期待される<sup>37)</sup>。

### おわりに

小児腎臓病学におけるこの 1 年の進歩を限られた領域にしぼり解説したが、それでも紹介できたのはごく一部である。記述の通り、基礎研究からは、腎疾患の新たな原因遺伝子の同定、小児 CKD の進展機構の詳細、ネフローゼ症候群における病態の分子生物学的解明など、新たな成果が次々と生まれている。しかし、それらが実地臨床の問題解決(腎不全進行阻止、腎疾患の寛解)へと応用可能となるにはまだまだ乗り越えるべき高いハードルがある。最近の医学を含む生命科学の顕著な発展を礎にして、近い将来、小児腎臓病の領域にも画期的な福音がもたらされることを期待して稿を閉じたい。

### 文献

1. Neild GH. What do we know about chronic renal failure in young adults? I. Primary renal disease. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 1913-1919.
2. Dotsch J, Plank C, Amann K, Indelfinger J. The implication of

- fetal programming of glomerular number and renal function. *J Mol Med* 2009 ; 87 : 841-848.
3. Wong CS, Pierce CB, Cole SR, Warady BA, Mak RH, Benador NM, Kaskel F, Furth SL, Schwartz GJ ; CKiD Investigators. Association of proteinuria with race, cause of chronic kidney disease, and glomerular filtration rate in the chronic kidney disease in children study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 812-819.
  4. Prytuła A, Iijima K, Kamei K, Geary D, Gottlich E, Majeed A, Taylor M, Marks SD, Tuchman S, Camilla R, Ognjanovic M, Filler G, Smith G, Tullus K. Rituximab in refractory nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010 ; 25 : 461-468.
  5. Fujinaga S, Hirano D, Nishizaki N, Kamei K, Ito S, Ohtomo Y, Shimizu T, Kaneko K. Single infusion of rituximab for persistent steroid-dependent minimal-change nephrotic syndrome after long-term cyclosporine. *Pediatr Nephrol* 2010 ; 25 : 539-544.
  6. Sellier-Leclerc AL, Macher MA, Loirat C, Guérin V, Watier H, Peuchmaur M, Baudouin V, Deschênes G. Rituximab efficiency in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010 ; 25 : 1109-1115.
  7. Gulati A, Sinha A, Jordan SC, Hari P, Dinda AK, Sharma S, Srivastava RN, Moudgil A, Bagga A. Efficacy and safety of treatment with rituximab for difficult steroid-resistant and dependent nephrotic syndrome : multicentric report. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 2207-2212.
  8. Brown EJ, Schlöndorff JS, Becker DJ, Tsukaguchi H, Tonna SJ, Uscinski AL, Higgs HN, Henderson JM, Pollak MR. Mutations in the formin gene *INF2* cause focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet* 2010 ; 42 : 72-76.
  9. Sekine T, Konno M, Sasaki S, Moritani S, Miura T, Wong WS, Nishio H, Nishiguchi T, Ohuchi MY, Tsuchiya S, Matsuyama T, Kanegane H, Ida K, Miura K, Harita Y, Hattori M, Horita S, Igarashi T, Saito H, Kunishima S. Patients with Epstein-Fechtner syndromes owing to MYH9 R702 mutations develop progressive proteinuric renal disease. *Kidney Int* 2010 ; 78 : 207-214.
  10. Gbadegesin R, Lavin P, Janssens L, Bartkowiak B, Homstad A, Wu G, Bowling B, Eckel J, Potocky C, Abbott D, Conlon P, Scott WK, Howell D, Hauser E, Winn MP. A new locus for familial FSGS on chromosome 2p. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 1390-1397.
  11. Harita Y, Kurihara H, Kosako H, Tezuka T, Sekine T, Igarashi T, Ohsawa I, Ohta S, Hattori S. Phosphorylation of nephrin triggers  $Ca^{2+}$  signaling by recruitment and activation of phospholipase C- $\{\gamma\}$  1. *J Biol Chem* 2009 ; 284 : 8951-8962.
  12. Sekine Y, Nishibori Y, Akimoto Y, Kudo A, Ito N, Fukuhara D, Kurayama R, Higashihara E, Babu E, Kanai Y, Asanuma K, Nagata M, Majumdar A, Tryggvason K, Yan K. Amino acid transporter *LAT3* is required for podocyte development and function. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 1586-1596.
  13. Uemura O, Ushijima K, Nagai T, Yamada T, Hayakawa H, Shinkai Y, Kuwabara M. Reference serum creatinine levels determined by an enzymatic method in Japanese children : relationship to body length. *Clin Exp Nephrol* 2009 ; 13 : 585-588.
  14. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, Furth SL. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 629-637.
  15. Abraham AG, Schwartz GJ, Furth S, Warady BA, Muñoz A. Longitudinal formulas to estimate GFR in children with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 1724-1730.
  16. van Stralen KJ, Tizard EJ, Jager KJ, Schaefer F, Vondrak K, Groothoff JW, Podracká L, Holmberg C, Jankauskienė A, Lewis MA, van Damme-Lombaerts R, Mota C, Niaudet P, Novljan G, Peco-Antic A, Sahnazova E, Toots U, Verrina E. Determinants of eGFR at start of renal replacement therapy in paediatric patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010 ; 25 : 3325-3332.
  17. Velez JC. The importance of the intrarenal renin-angiotensin system. *Nat Clin Pract Nephrol* 2009 ; 5 : 89-100.
  18. Kobori H, Alper AB Jr, Shenava R, Katsurada A, Saito T, Ohashi N, Urushihara M, Miyata K, Satou R, Hamm LL, Navar LG. Urinary angiotensinogen as a novel biomarker of the intrarenal renin-angiotensin system status in hypertensive patients. *Hypertension* 2009 ; 53 : 344-350.
  19. Urushihara M, Kondo S, Kagami S, Kobori H. Urinary angiotensinogen accurately reflects intrarenal Renin-Angiotensin system activity. *Am J Nephrol* 2010 ; 31 : 318-325.
  20. Saito T, Urushihara M, Kotani Y, Kagami S, Kobori H. Increased urinary angiotensinogen is precedent to increased urinary albumin in patients with type 1 diabetes. *Am J Med Sci* 2009 ; 338 : 478-480.
  21. Webb NJ, Lam C, Loeys T, Shahinfar S, Strehlau J, Wells TG, Santoro E, Manas D, Gleim GW. Randomized, double-blind, controlled study of losartan in children with proteinuria. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 417-424.
  22. Suzuki H, Fan R, Zhang Z, Brown R, Hall S, Julian BA, Chatham WW, Suzuki Y, Wyatt RJ, Moldoveanu Z, Lee JY, Robinson J, Tomana M, Tomino Y, Mestecky J, Novak J. Aberrantly glycosylated IgA1 in IgA nephropathy patients is recognized by IgG antibodies with restricted heterogeneity. *J Clin Invest* 2009 ; 119 : 1668-1677.
  23. Schmitt R, Carlsson F, Mörgelin M, Tati R, Lindahl G, Karpman D. Tissue deposits of IgA-binding streptococcal M proteins in IgA nephropathy and Henoch-Schonlein purpura. *Am J Pathol* 2010 ; 176 : 608-618.
  24. Song R, Yosypiv IV. Genetics of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Pediatr Nephrol* 2010 (in press)
  25. Costantini F, Kopan R. Patterning a complex organ : branching morphogenesis and nephron segmentation in kidney development. *Dev Cell* 2010 ; 18 : 698-712.
  26. Cordell HJ, Darlay R, Charoen P, Stewart A, Gullett AM, Lam-

- bert HJ, Malcolm S, Feather SA, Goodship TH, Woolf AS, Kenda RB, Goodship JA ; UK VUR Study Group. Whole-genome linkage and association scan in primary, nonsyndromic vesicoureteric reflux. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 113-123.
27. Nakayama M, Nozu K, Goto Y, Kamei K, Ito S, Sato H, Emi M, Nakanishi K, Tsuchiya S, Iijima K. HNF1B alterations associated with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Pediatr Nephrol* 2010 ; 25 : 1073-1079.
28. Weber S, Landwehr C, Renkert M, Hoischen A, Wühl E, Denecke J, Radlwimmer B, Haffner D, Schaefer F, Weber RG. Mapping candidate regions and genes for congenital anomalies of the kidneys and urinary tract (CAKUT) by array-based comparative genomic hybridization. *Nephrol Dial Transplant* 2011 ; 26 : 136-143.
29. Ashraf S, Hoskins BE, Chaib H, Hoefele J, Pasch A, Saisawat P, Trefz F, Hacker HW, Nuernberg G, Nuernberg P, Otto EA, Hildebrandt F. Mapping of a new locus for congenital anomalies of the kidney and urinary tract on chromosome 8q24. *Nephrol Dial Transplant* 2010 ; 25 : 1496-1501.
30. O'Toole JF, Liu Y, Davis EE, Westlake CJ, Attanasio M, Otto EA, Seelow D, Nurnberg G, Becker C, Nuutinen M, Kärppä M, Ignatius J, Uusimaa J, Pakanen S, Jaakkola E, van den Heuvel LP, Fehrenbach H, Wiggins R, Goyal M, Zhou W, Wolf MT, Wise E, Helou J, Allen SJ, Murga-Zamalloa CA, Ashraf S, Chaki M, Heeringa S, Chernin G, Hoskins BE, Chaib H, Gleeson J, Kusakabe T, Suzuki T, Isaac RE, Quarmby LM, Tennant B, Fujioka H, Tuominen H, Hassinen I, Lohi H, van Houten JL, Rotig A, Sayer JA, Rolinski B, Freisinger P, Madhavan SM, Herzer M, Madignier F, Prokisch H, Nurnberg P, Jackson PK, Khanna H, Katsanis N, Hildebrandt F. Individuals with mutations in XPNPEP3, which encodes a mitochondrial protein, develop a nephronophthisis-like nephropathy. *J Clin Invest* 2010 ; 120 : 791-802.
31. Dötsch J. Renal and extrarenal mechanisms of perinatal programming after intrauterine growth restriction. *Hypertens Res* 2009 ; 32 : 238-241.
32. Benz K, Amann K. Maternal nutrition, low nephron number and arterial hypertension in later life. *Biochim Biophys Acta* 2010 ; 1802 : 1309-1317.
33. Awazu M, Hida M. Inhibition of branching morphogenesis and developmentally regulated signaling pathways by maternal nutrient restriction. *Pediatr Nephrol* 2010 ; 25 : 1977 (abstract).
34. Zhang X, Mernaugh G, Yang DH, Gewin L, Srichai MB, Harris RC, Iturregui JM, Nelson RD, Kohan DE, Abrahamson D, Fässler R, Yurchenco P, Pozzi A, Zent R. beta1 integrin is necessary for ureteric bud branching morphogenesis and maintenance of collecting duct structural integrity. *Development* 2009 ; 136 : 3357-3366.
35. Smeeton J, Zhang X, Bulus N, Mernaugh G, Lange A, Kerner CM, Carroll TJ, Fässler R, Pozzi A, Rosenblum ND, Zent R. Integrin-linked kinase regulates p38 MAPK-dependent cell cycle arrest in ureteric bud development. *Development* 2010 ; 137 : 3233-3243.
36. Matsuura S, Kondo S, Suga K, Kinoshita Y, Urushihara M, Kagami S. Role of focal adhesions (FAs) in rat developing kidneys. *Pediatr Nephrol* 2010 ; 25 : 1978 (abstract).
37. Osafune K. *In vitro* regeneration of kidney from pluripotent stem cells. *Exp Cell Res* 2010 ; 316 : 2571-2577.