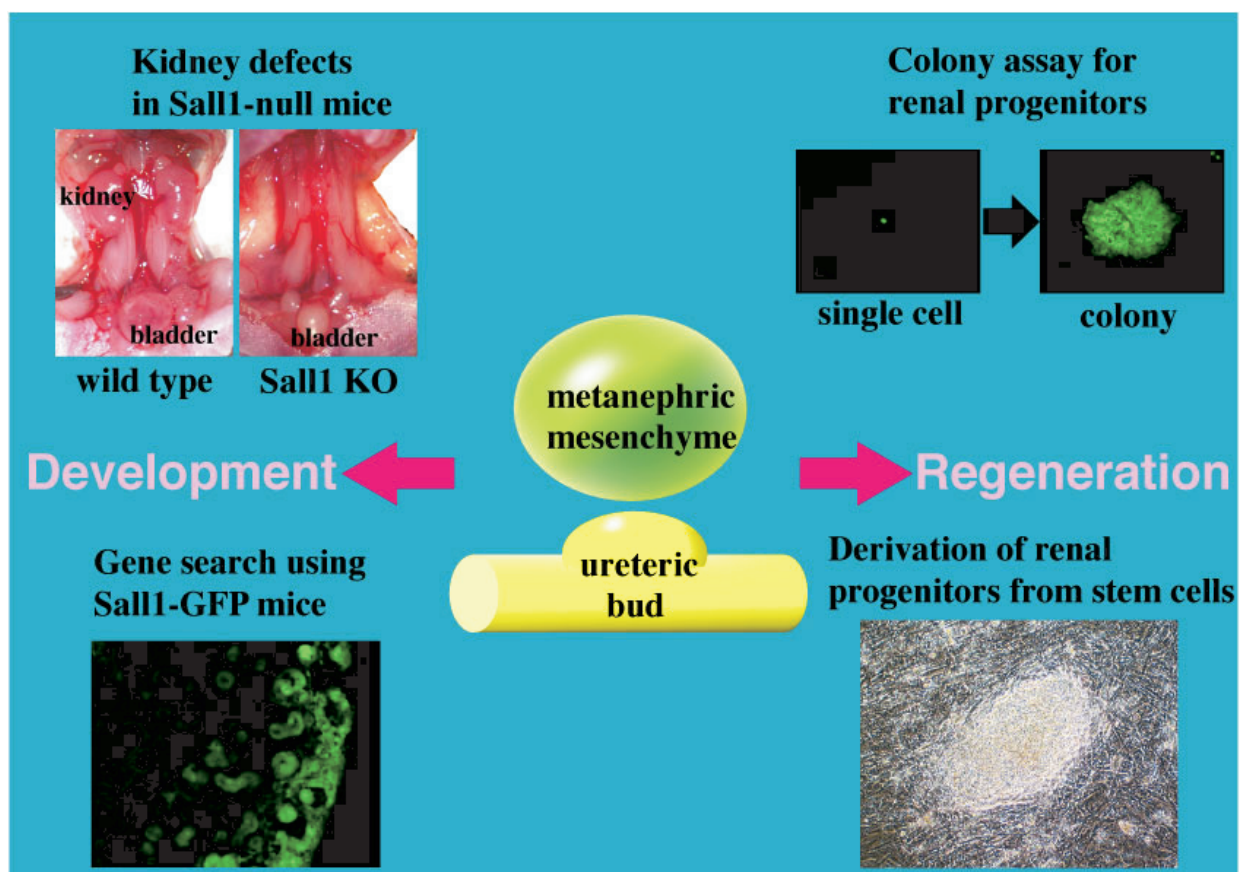


腎臓発生分野

Department of Kidney Development

腎臓は生命維持に重要な臓器であるが、一旦機能が障害されるとその回復は困難である。腎臓発生分野では、核内因子 Sall1 の同定をはじめとして、腎臓発生に必須な遺伝子群を発見し、その機能を解析することで、腎臓発生機構の理解を目指している。またその知識を使って 幹細胞からの腎臓細胞誘導法を開発し、再生医療に向けた基盤を築くことを目標としている。

The kidney is an important organ for life, but it never regenerates once impaired. Our research interest is to elucidate molecular mechanisms in organogenesis, especially kidney development, by identifying essential genes including a nuclear factor Sall1. We also aim at derivation of kidney progenitors from stem cells, by utilizing knowledge obtained from molecular genetics.



構成員 Staff (2012.3)

名前	職名	Name and Position
西中村 隆一	教授	Ryuichi Nishinakamura, Professor
田中 聡	助教	Satomi Tanaka, Assistant Professor
神田 祥一郎	学振特別研究員	Shoichiro Kanda, Postdoctoral Fellow
寺林 健	研究員 (GCOE RA)	Takeshi Terabayashi, Postdoctoral Fellow
Mariam Recuenco	研究員	Mariam Recuenco, Postdoctoral Fellow
太口 敦博	大学院生	Atsuhiko Taguchi, Graduate Student
藤本 由佳	大学院生	Yuka Fujimoto, Graduate Student
Sazia Sharmin	大学院生	Sazia Sharmin, Graduate Student
賀来 祐介	大学院生	Yusuke Kaku, Graduate Student
大森 智子	研究支援者	Tomoko Ohmori, Technical Assistant
工藤 邦子	研究支援者	Kuniko Kudo, Technical Assistant
熊谷 真帆	研究支援者	Maho Kumagai, Technical Assistant

元在籍者 Staff in the past (2008.4～2012.3)

名前	Name	在籍期間	在籍時職名	転出先
由利 俊祐	Shunsuke Yuri	2005.4.1 -2009.3.31	大学院生	VA Greater Los Angeles Healthcare System Home at Sepulveda
藤村 幸代子	Sayoko Fujimura	2004.9.1-2009. 8.31	文部科研技術支援者	熊本大学発生研究所 リエゾンラボ研究推進施設
西 裕志	Hiroshi Nishi	2009.4.1 -2009.10.30	学振特別研究員	Harvard 大学 Brigham and Women's Hospital
井上 秀二	Shuji Inoue	2006.4.1 -2010.3.31	大学院生	慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科 特任助教
蔣 青	Jiang Qing	2005.4.1 -2010.3.31	大学院生	イーピーエス株式会社
内山 裕佳子	Yukako Uchiyama	2007.4.1 -2010.8.31	研究員 (GCOE RA)	North Carolina 大学
小林 千余子	Chiyoko Kobayashi	2005.4.1 -2010.9.30	助教	奈良県立医科大学生物学教室 講師
阪口 雅司	Masaji Sakaguchi	2007.4.1 -2011.3.31	大学院生	熊本大学医学部附属病院代謝内科
植柳 泰	Yasushi Ueyanagi	2009.4.1 -2011.3.31	大学院生	九州大学医学部附属病院検査部
山口 泰華	Yasuka Yamaguchi	2006.10.1-2011.9.31	研究員 (GCOE RA)	



西中村

田中

神田

寺林

Recuenco

太口

藤本

Sharmin

賀来

大森

工藤

熊谷

研究概略 Projects

腎臓は前腎、中腎、後腎の三段階を経て形成される。成体哺乳類の腎臓は後腎だが、前腎はアフリカツメガエルのアニマルキャップからアクチビンとレチノイン酸によって3日間で誘導が可能である。この系を用いてカエル腎管に発現する新規核内因子を単離し、さらにそのマウスホモログ *Sall1* を単離した。*Sall* (sal-like) は、ショウジョウバエにおいて領域特異的ホメオティック遺伝子である *spalt* (*sal*) 遺伝子のホモログであり、特徴的な複数の二重ジンクフィンガーモチーフをもっている。マウスにおいて *Sall1* は後腎間葉に発現しており、そのノックアウトマウスは腎臓欠損を呈して生直後に死亡する (Nishinakamura et al., *Development* 2001)。よって *Sall1* は腎臓の発生に必須である。ヒト *SALL1* 変異による遺伝病も報告されており、*Sall1* の機能が種を越えて保存されていることになる。私たちはこの *Sall1* を軸として腎臓発生の分子機構を解析している。

1. 腎臓発生に必須なキネシン Kif26b の同定

キネシン *Kif26b* が *Sall1* の直接の標的であり、かつ腎臓発生に必須であることを明らかにした。*Kif26b* は、腎臓内の *Sall1* 発現細胞を用いたマイクロアレイによって見いだした遺伝子の一つである (Takasato et al., *Mech Dev* 2004)。腎臓は、後腎間葉と尿管芽との相互作用によって形成されるが、*Sall1* 及び *Kif26b* は間葉に発現している。そして *Kif26b* 欠失マウスは、腎臓を欠損して生直後に死亡し (図 1)、*Sall1* 欠失マウス同様、尿管芽が間葉に侵入していなかったこれは間葉から分泌され尿管芽を引き寄せる液

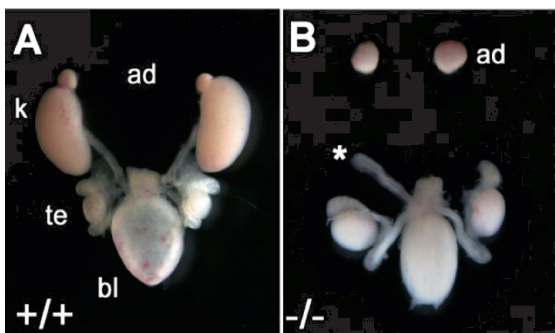


図 1. *Kif26b* 欠失マウスにおける腎臓欠損 (右)

性因子 *GDNF* の発現が維持されないためである。さらに、尿管芽に接する正常の間葉細胞は、凝集して側方に N-カドヘリンを、基底側 (尿管芽側) にインテグリン $\alpha 8$ を発現するが、*Kif26b* 欠失マウスではこの過程が障害されていた。一方、培養細胞で *Kif26b* を強制発現すると N-カドヘリン依存的に劇的に凝集が亢進した。さらに *Kif26b* の結合因子を探索することによって、この凝集が *Kif26b* と非筋型ミオシン重鎖 IIB との結合に依存することを明らかにした。これらの結果から、*Kif26b* はミオシンを介して後腎間葉細胞の接着を制御し、インテグリン $\alpha 8$ さらには *GDNF* の発現を維持していることが示唆された (図 2)。キネシンは微小管に結合し、45 種類以上存在するが、単一のキネシンの欠失によって臓器が丸ごと欠損するという報告は今回が初めてである (Uchiyama et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 2010)。

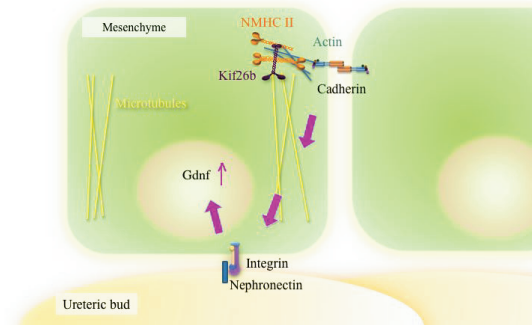


図 2. 腎臓発生における *Kif26b* の機能

2. ネフロン前駆細胞の維持機構

Sall1 欠失マウスの腎臓異常は、間葉に尿管芽が引き寄せられないことに起因するが、その後も間葉において *Sall1* の発現は継続する。我々は *Sall1* を発現する後腎間葉中に、ネフロン (腎臓機能の最小単位) の多能性前駆細胞が存在することを示した (Osafune et al., *Development* 2006)。一方、ハーバード大学の McMahon らは転写因子 *Six2* を利用して、後腎間葉中にネフロン前駆細胞が存在することを *in vivo* で証明しており、

我々の主張を裏付ける結果となっている。そこで、この Six2 陽性前駆細胞で Sall1 を欠失するマウスを作成したところ、ネフロン前駆細胞が枯渇し、分化途上のネフロンが細胞死を起こした。薬剤誘導性の Sall1 欠失マウスも同様の症状を呈し、これらのマウスを使って、Sall1 の下流遺伝子を同定した。複数の分化関連遺伝子が分化途上の細胞で脱抑制されており、Sall1 がこれらの遺伝子を抑制することで、ネフロン前駆細胞を維持していることが示唆された。

3. Notch2 の活性化はネフロン前駆細胞を枯渇させる

後腎間葉中のネフロン前駆細胞は、尿管芽からの Wnt9b の刺激を受けて Wnt4 を分泌し、これがネフロン前駆細胞自身に働いて、上皮への転換が起きる。上皮には、近位—遠位軸が確立され、ポドサイト、近位尿細管、ヘンレのループ、遠位尿細管が形成されていく。この過程には Notch2 が必須であり、これを欠失するとポドサイト及び近位尿細管が形成されない。そこで我々は逆方向の実験、つまり Six2 陽性のネフロン前駆細胞で Notch2 を活性化できるマウスの作成を行った。Notch2 が近位—遠位軸を決定するのであれば、ポドサイトや近位尿細管などの近位ネフロンが過剰に形成されるはずである。しかし実際にはそれは起こらず、むしろ顕著な腎臓低形成が観察された (図 3)。

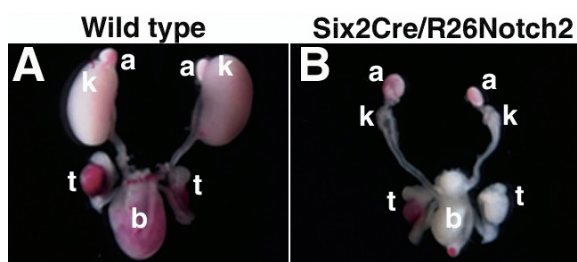


図 3. Notch2 活性化による腎臓低形成 (右)

ネフロン前駆細胞が Six2 の低下に伴い枯渇し、Wnt4 が上昇して早熟な上皮化が起こるという Six2 欠失マウスと同じ現象が生じるためであった (図 4)。よって Notch2 は、近位—遠位軸の決定ではなく、決定後の維持に関わることが示唆された (Fujimura et al., J Am Soc Nephrol 2010)。

腎臓の再生を視野に入れた場合、Notch2 を活性化するだけでは前駆細胞を近位ネフロンに誘導するのは困難であるということでもあり、近位—遠位軸決定機構の解明が必須である。

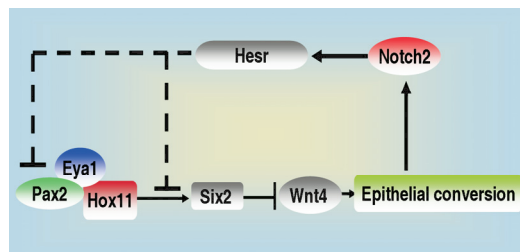


図 4. ネフロン前駆細胞における Notch2-Wnt4 のポジティブフィードバックループ

The kidney develops through three stages: pronephros, mesonephros and metanephros. The animal cap is a tiny portion of the presumptive ectoderm of blastula stage *Xenopus* embryos. In the presence of activin, animal caps differentiate into a variety of tissues. A combination of activin plus retinoic acid efficiently and selectively induces pronephric tubules. We used this animal cap system to identify molecules expressed in the pronephros and potentially in the mesonephros and metanephros. One of the molecules identified was *Xsal-3*, which is homologous to the *Drosophila* region-specific homeotic gene *spalt* (*sal*) by virtue of multiple double-zinc finger motifs characteristic of the *sal* gene family. We also isolated a mouse homologue (*Sall1*) and found it to be expressed in mesenchyme-derived structures. *Sall1* knockout mice died within 24 h after birth and showed kidney agenesis or severe dysgenesis (Nishinakamura et al., Development 2001). At day 11.5 of gestation (E11.5) the ureteric bud invades the metanephric mesenchyme and subsequent reciprocal interaction between these two tissues leads to the development of a metanephric kidney. In *Sall1*-null mice, however, the ureteric bud failed to invade the metanephric mesenchyme, thus *Sall1* is required for this key initial step for metanephros development. Additionally, heterozygous mutations in *SALL1* (human homolog) are found in Townes-Brocks syndrome, which is characterized by polydactyly and anomalies of the ear, heart, anus and kidney. The phenotypic differences between humans and mice are explained by truncated SALL1 proteins produced in humans, which can inhibit other SALL family proteins in a dominant-negative manner

(Sakaki-Yumoto et al., Development 2006). We will describe our recent findings regarding the molecular mechanisms of kidney development that are related to *Sall1*.

1. *Kif26b*, a kinesin family gene, regulates adhesion of the embryonic kidney mesenchyme

The kidney develops through reciprocal interactions between two precursor tissues: the metanephric mesenchyme and the ureteric bud. We previously demonstrated that the zinc finger protein *Sall1* is essential for ureteric bud attraction toward the mesenchyme. Here we show that *Kif26b*, a kinesin family gene, is a downstream target of *Sall1* and that disruption of this gene causes kidney agenesis because of impaired ureteric bud attraction. In the *Kif26b*-null metanephros, compact adhesion between mesenchymal cells adjacent to the ureteric buds and the polarized distribution of integrin $\alpha 8$ were impaired, resulting in failed maintenance of *Gdnf*, a critical ureteric bud attractant. Overexpression of *Kif26b* *in vitro* caused increased cell adhesion through interactions with non-muscle myosin. Thus *Kif26b* is essential for kidney development because it regulates the adhesion of mesenchymal cells in contact with ureteric buds (Uchiyama et al., Proc Natl Acad Sci USA 2010).

2. *Sall1* represses aberrant differentiation of nephron progenitors

Multipotent nephron progenitors exist in the metanephric mesenchyme of the embryonic kidney and these cells express transcription factors *Sall1* and *Six2* (Osafune et al., Development 2006). While *Sall1* is known to be essential for kidney development, the roles of *Sall1* in the nephron progenitors remain to be clarified. We here generated a mouse strain that lacks *Sall1* specifically in the *Six2*-positive progenitors, and found that *Sall1* absence resulted in severe depletion of *Six2*-positive progenitors and apoptosis in differentiating renal vesicles. Analysis of inducible *Sall1* deletion that phenocopies the conditional *Sall1* mutant led to the identification of de-repression of multiple differentiation-related genes in *Sall1* absence. Thus *Sall1* represses aberrant differentiation of nephron progenitors.

3. *Notch2* activation in the embryonic kidney depletes nephron progenitors

Nephrons are generated through the delicate balance between maintenance and differentiation of nephron progenitors. While *Sall1* and *Six2* play a role in maintenance, successive activation of *Wnt4* and

Notch2 is essential for differentiation. Mesenchymal-to-epithelial transition requires *Wnt4* and normal development of the proximal nephron requires *Notch2*, as the conditional *Notch2* mutants lack the proximal nephron structures such as glomeruli and proximal tubules. It is unknown, however, whether *Notch2* dictates the fate of the proximal nephron directly. We generated a mutant strain of mice with activated *Notch2* in *Six2*-containing nephron progenitor cells of the metanephric mesenchyme. *Notch2* activation did not skew cell fate towards that of the proximal nephron but resulted in severe kidney dysgenesis and depletion of *Six2*-positive progenitors. We also observed ectopic expression of *Wnt4* and premature tubule formation, similar to the phenotype of *Six2*-deficient mice. Activation of *Notch2* in the progenitor cells suppressed *Pax2*, an upstream regulator of *Six2*, possibly through *Hesr* genes. These data suggest that a positive feedback loop exists between *Notch2* and *Wnt4* and that *Notch2* stabilizes nephron fate by shutting down the maintenance of undifferentiated progenitor cells, thereby depleting this population (Fujimura et al., J Am Soc Nephrol 2010).

For regenerative medicine, it is desirable to be able to manipulate the cell fate specification of progenitors. However, our data suggest that premature *Notch2* activation in nephron progenitors does not serve this purpose. Instead, *Notch2* signals could be used to stabilize cell fate once specified. Therefore, timing of *Notch2* activation was considered critical. Experiments examining delayed *Notch2* activation would further our understanding of these effects.

1. Harrison SJ, Nishinakamura R, Monaghan AP. Sall1 Regulates Mitral Cell Development and Olfactory Nerve Extension in the Developing Olfactory Bulb. *Cereb. Cortex* 18(7):1604-1617, 2008.
2. Nishinakamura R. Stem cells in the embryonic kidney. *Kidney Int.* 73(8):913-917, 2008.
3. Takasato M, Kobayashi C, Okabayashi K, Kiyonari H, Oshima N, Asashima M, and Nishinakamura R. Trb2, a mouse homolog of tribbles, is dispensable for kidney and mouse development. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 373(4): 648-652, 2008.
4. Nakane A, Kojima Y, Hayashi Y, Kohri K, Masui S, and Nishinakamura R. Pax2 overexpression in embryoid bodies induces upregulation of integrin alpha8 and aquaporin-1. *In Vitro Cell Dev. Biol. Anim.* 45(1-2): 62-68, 2009.
5. Islam SM, Shinmyo Y, Okafuji T, Su Y, Naser IB, Ahmed G, Xhang S, Chen S, Ohta K, Kiyonari H, Abe T, Tanaka S, Nishinakamura R, Terashima T, Kitamura T, and Tanaka H. Draxin, a novel repulsive guidance protein for spinal cord and forebrain commissures. *Science* 323(5912): 388-393, 2009.
6. Kawakami Y, Uchiyama Y, Esteban RC, Inenaga T, Koyano-Nakagawa N, Kawakami H, Marti M, Kmita M, Monaghan-Nichols P, Nishinakamura R, and Belmonte JC. Sall genes regulate region-specific morphogenesis in the mouse limb by modulating Hox activities. *Development* 136(4):585-594, 2009.
7. Oikawa T, Kamiya A, Kakinuma S, Zeniya M, Nishinakamura R, Tajiri H, Nakauchi H. Sall4 regulates cell fate decision in fetal hepatic stem/progenitor cells. *Gastroenterology* 136(3):1000-1011, 2009.
8. Yuri S, Fujimura S, Nimura K, Takeda N, Toyooka Y, Fujimura Y, Aburatani H, Ura K, Koseki H, Niwa H, and Nishinakamura R. Sall4 is essential for stabilization, but not pluripotency, of embryonic stem cells by repressing aberrant trophectoderm gene expression. *Stem Cells* 27(4):796-805, 2009.
9. Inoue S, Inoue M, Fujimura S, and Nishinakamura R. A mouse line expressing Sall1-driven inducible Cre recombinase in the kidney mesenchyme. *Genesis* 48(3):207-212, 2010.
10. Jiang Q, Fujimura S, Kobayashi C, and Nishinakamura R. Overexpression of Sall1 in vivo leads to reduced body weight without affecting kidney development. *J. Biochem.* 147(3) : 445-450, 2010.
11. Fujimura S, Jiang Q, Kobayashi C, and Nishinakamura R. Notch2 activation in the embryonic kidney depletes nephron progenitors. *J. Am. Soc. Nephrol.* 21(5):803-810, 2010.
12. Uchiyama Y, Sakaguchi M, Terabayashi T, Inenaga T, Inoue S, Kobayashi C, Oshima N, Kiyonari H, Nakagata N, Sato Y, Sekiguchi K, Miki H, Araki E, Fujimura S, Tanaka SS, and Nishinakamura R. Kif26b, a kinesin family gene, regulates adhesion of the embryonic kidney mesenchyme. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 107(20): 9240-9245, 2010.
13. Tanaka SS, Yamaguchi YL, Steiner KA, Nakano T, Nishinakamura R, Kwan KM, Behringer RR and Tam PP. Loss of *Lhx1* activity impacts on the localization of primordial germ cells in the mouse. *Dev. Dyn.* 239(11): 2851-2859, 2010.
14. Yamaguchi YL, Tanaka SS, Oshima N, Kiyonari H, Asashima M, and Nishinakamura R. Translocon-associated protein subunit Trap-gamma/ Ssr3 is required for vascular network formation in the mouse placenta. *Dev. Dyn.* 240(2): 394-403, 2011.
15. Nishinakamura R, Uchiyama Y, Sakaguchi M, and Fujimura S. Nephron progenitors in the metanephric mesenchyme. *Pediatr. Nephrol.* 26(9):1463-1467, 2011.

16. Tanaka SS, Kojima Y, Yamaguchi YL, Nishinakamura R, and Tam PP. Impact of WNT signaling on tissue lineage differentiation in the early mouse embryo. *Dev. Growth Differ.* 53 (7): 843-56, 2011.
17. Harrison SJ, Nishinakamura R, Jones KR, and Monaghan AP. Sall1 regulates cortical neurogenesis and laminar fate specification in mice: implications for neural abnormalities in Townes-Brooks syndrome. *Dis. Model Mech.* in press.
18. Hobbs RM, Fagoonee S, Papa A, Webster K, Altruda F, Nishinakamura R, Chai L, and Pandolfi PP. Functional antagonism between Sall4 and Plzf define germline progenitors. *Cell Stem Cell* 10(3): 284-298, 2012.
19. Usui J, Kobayashi K, Yamaguchi T, Knisely AS, Nishinakamura R and Nakauchi H. Generation of Kidney from Pluripotent Stem Cells via Blastocyst Complementation. *Am. J. Pathol.* in press.
20. 阪口雅司、西中村隆一 「腎発生を制御する遺伝子及び転写因子群」 Annual Review 腎臓 2008 (中外医学社) 1-7, 2008.
21. 小林千余子、西中村隆一 「Sall4 ノックアウトマウス」 分子細胞治療 (先端医学社) 7(2):81-85, 2008.
22. 内山裕佳子、西中村隆一 「哺乳類発生分化研究におけるアレイ解析の応用」 遺伝子医学 MOOK10 DNA チップ/マイクロアレイ臨床応用の実際 (メディカル ドゥ) 291-295, 2008.
23. 由利俊祐、西中村隆一 「臓器形成に関わる ES 細胞のタンパク因子」 生体の科学 (医学書院) 59(5): 404-405, 2008.
24. 阪口雅司、西中村隆一 「腎臓における幹細胞の細胞特性」 日本腎臓学会誌 50(5): 577-580, 2008.
25. 藤本由佳、西中村隆一 「Sall1 遺伝子による腎発生制御」腎と透析 (東京医学社) 66(3): 323-327, 2009.
26. 寺林健、西中村隆一 「腎臓の発生と再生」 総合臨床 (永井書店) 58(8): 1829-1831, 2009.
27. 蔣青、西中村隆一 「腎臓の再生と Sall1」 腎臓治療 (光原社) 2(1): 13, 2009.
28. 井上秀二、西中村隆一 「腎臓」 炎症・再生医学事典 (朝倉書店) 2009.
29. 小椋光、中尾光善、糸昭苑、西中村隆一 「発生医学の共同研究拠点の船出」再生医療 (メディカルレビュー社) 8(4): 401-406, 2009.
30. 太口敦博、西中村隆一 「腎尿路発生の分子メカニズム」腎と透析 (東京医学社) 68(2): 145-149, 2010.
31. 西中村隆一 「腎臓発生の分子機構と再生への展望」再生医療 (メディカルレビュー社) 9(1): 60-64, 2010.
32. 阪口雅司、西中村隆一 「Wnt シグナルと腎形成」医学のあゆみ (医歯薬出版) 233(10): 1003-1009, 2010.
33. 西中村隆一 「腎臓発生・再生研究の現状と展望」中国科学技術月報 (JST) 51, 2010.
34. 内山裕佳子、西中村隆一 「腎臓・尿路 (腎臓発生とその異常)」疾患モデルマウス表現型解析指南 (中山書店) 208-212, 2011.
35. 神田祥一郎、西中村隆一 「腎の発生・分化の分子メカニズム」小児腎臓病学 (診断と治療社) 34-38, 2011.

学会発表目録 Meeting Presentations

1. Uchiyama Y, Inenaga T, Inoue S, Kobayashi C, Nishinakamura R. The role of Kif-k, a kinesin family gene, in a renal progenitor population. 6th Annual Meeting of International Society for Stem Cell Research. Jun. 13, 2008, Philadelphia, USA.
2. Yuri S, Nishinakamura R. Sall4 permissively maintains stemness of embryonic stem cells. 6th International Society for Stem Cell Research. Jun. 14, 2008, Philadelphia, USA.
3. Uchiyama Y, Inenaga T, Nishinakamura R. The role of Kif-k, a kinesin family gene, in Kidney development. 1st Symposium between KAIST and Kumamoto University. Sep. 9, 2008, Daejeon, Korea. (oral presentation)
4. Tanaka SS, Fujimoto Y, Yamaguchi YL, Kobayashi H, Nishinakamura R. Six1 and Six4 Homeoproteins are required for Sex Determination in Mice. International symposium for gonad and brain sex differentiation, Sept. 15, 2008, Fukuoka, Japan.
5. Nishinakamura R. Tubulogenesis from embryonic renal progenitors. American Society of Nephrology Renal Week. Nov. 7, 2008, Philadelphia, USA. (invited oral presentation)
6. Tanaka SS, Nakane A, Yamaguchi YL, Fujimura S, Asashima M, Nishinakamura R. Functional analysis of Dullard in ES cell differentiation, which is essential for germ cell formation in the gastrulating mouse embryo. The 23rd Naito Conference on Molecular Basis for Maintenance and Differentiation of Stem Cells [III]. Nov. 12, 2008, Kanagawa, Japan. (oral presentation)
7. Uchiyama Y, Inenaga T, Inoue S, Kobayashi C, Nishinakamura R. The role of Kif-k, a kinesin family gene, in a renal progenitor population. The 23rd Naito Conference on Molecular Basis for Maintenance and Differentiation of Stem Cells [III]. Nov. 13, 2008, Kanagawa.
8. Yamaguchi YL, Yuri S, Tanaka SS, Nishinakamura R. *Sall4* is essential for development of mouse primordial germ cells. The 23rd Naito Conference on Molecular Basis for Maintenance and Differentiation of Stem Cells [III]. Nov. 13, 2008, Kanagawa, Japan.
9. Nishinakamura R. Molecular mechanisms of kidney development. Global COE joint symposium on "Cell fate regulation research and education: From molecular basis to clinical application" Nov. 19, 2008, Egypt. (oral presentation)
10. Nishinakamura R. Guidance control of ureteric buds in kidney development. Global COE Joint symposium "Cell fate regulation in development and disease". Nov. 22, 2008, Dublin, Ireland. (oral presentation)
11. Nishinakamura R. Stem cells in the embryonic kidney. Joint Conference of the 10th Cell Transplant Society Congress and the 36th Japan Society for Organ Preservation and Medical Biology. Apr. 20, 2009, Okayama, Japan (invited oral presentation)
12. Inoue S, Inoue S, Fujimura S, Nishinakamura R. Generation of mice expressing CreER under the control of Sall1, an essential transcription factor for kidney development. American Society of Nephrology Renal Week, Oct 29, 2009, San Diego, USA.
13. Sakaguchi M, Uchiyama Y, Terabayashi T, and Nishinakamura R. Kif-k regulates the mesenchymal condensation on contact with ureteric buds in kidney development. The American Society for Cell Biology, 49th Annual Meeting, Dec 7, 2009, San Diego, USA.
14. Sakaguchi M, Uchiyama Y, Terabayashi T, Inenaga T, Fujimura S, and Nishinakamura R. Kif-k regulates the mesenchymal condensation on contact with ureteric buds in kidney development. CDB Symposium 2010 "Frontiers in Organogenesis", Mar 24, 2010, Kobe, Japan.
15. Nishinakamura R, Jiang Q, Kobayashi C, and Fujimura S. Notch2 activation in the embryonic kidney depletes nephron progenitors. CDB Symposium 2010 "Frontiers in Organogenesis", Mar 24, 2010, Kobe, Japan.

16. Nishinakamura R. Nephron progenitors in the embryonic kidney. Academia Sinica-Kumamoto University Joint symposium on Organogenesis. 9 Apr 2010, Taipei, Taiwan. (oral presentation)
17. Terabayashi T, Inoue S and Nishinakamura R. Sall1 is involved in maintenance of nephron progenitors through regulation of Six2. Academia Sinica-Kumamoto University Joint symposium on Organogenesis. 9 Apr 2010, Taipei, Taiwan.
18. Nishinakamura R. Progenitor cell populations in the metanephros. 11th International Workshop on Developmental Nephrology. Aug 25, 2010, New Paltz, NY, USA. (oral presentation & organizing committee).
19. Taguchi A, Nishinakamura R. Generation of Osr1-GFP knock-in mice and ES cells. 11th International Workshop on Developmental Nephrology. Aug 25, 2010, New Paltz, NY, USA.
20. Nishinakamura R. Renal stem cells: Roles in the embryonic kidney. 15th congress of the international pediatric nephrology association. Aug 31, 2010. NY, USA. (invited oral presentation)
21. Nishinakamura R. Nephron progenitors in the embryonic kidney. The16th International Conference of the International Society of Differentiation. From Stem Cells to Organisms. Nov 17, 2010, Nara, Japan. (invited oral presentation)
22. Nishinakamura R. Nephron progenitors in the embryonic kidney. The11th Asian Congress of Pediatric Nephrology. Jun 2, 2011, Fukuoka, Japan. (invited oral presentation)
23. Nishinakamura R. Nephron progenitors in the embryonic kidney. KEY forum in developmental biology and regenerative medicine. Sept 8, 2011, Kumamoto. (oral presentation and organizing committee)
24. Fujimoto Y, Tanaka SS, Yamaguchi YL, Kawakami K, Nishinakamura R. Six1 and Six4 homeoproteins are required for sex determination in mouse gonad. 2011 Cold Spring Harvor Asia Conference, “Developmental Control of Sex, Growth & Cellular Fate”. Oct 12, 2011, Suzhou, China. (藤本: 最優秀口頭発表賞)
25. Tanaka SS, Yamaguchi YL, Tam PPL and Nishinakamura R. Dullard controls primordial germ cell formation by regulating canonical WNT signalling activity in the mouse embryo. Cold Spring harbor Asia conference, “Developmental control of Sex, Growth and Cellular Fate”. Oct 14, 2011, Suzhou, China. (oral presentation)
26. Taguchi A, Nishinakamura R. Identification of Early Stage Renal Progenitors in E9.5 Embryos by Using Osr1-GFP Knock-In Mice. The American Society of nephrology, Nov 12, 2011, Philadelphia, USA. (oral presentation)
27. 西中村隆一 Sall ファミリーによる腎臓形成機構 第4回宮崎サイエンスキャンプ 2008年2月16日、宮崎 (招待発表)
28. 田中聡、山口泰華、西中村隆一、Patrick Tam. Ifitm/mil/fragilis ファミリーによるマウス生殖細胞の移動の制御 頭部形成研究会、2008年4月15日、熊本 (口頭発表)
29. Uchiyama Y, Inenaga T, Inoue S, Kobayashi C, Nishinakamura R. Kif-k, a kinesin family gene, regulates Gdnf maintenance and controls ureteric bud attraction in kidney development. 第41回日本発生学会 2008年5月29日、徳島
30. Yamaguchi YL, Tanaka SS, and Tam PPL. Stage-specific *Importin13* activity regulates meiosis of germ cells in the mouse. 第41回日本発生学会 2008年5月29日、徳島
31. Tanaka SS, Nakane A, Yamaguchi YL, Fujimura S, Asashima M, Nishinakamura R. *Dullard* is essential for primordial germ cell formation and posterior extraembryonic mesoderm differentiation in the gastrulating mouse embryo. 第41回日本発生学会 2008年5月29日、徳島
32. 西中村隆一 腎臓前駆細胞から再生への展望 第29回日本炎症再生学会 2008年7月9日、東京 (招待発表)

33. 西中村隆一 腎臓前駆細胞から再生への展望 第17回発達腎研究会 2008年9月7日、東京 (特別講演)
34. 西中村隆一 腎臓前駆細胞からの再生への展望第12回腎間質障害研究会 2008年9月13日、東京 (特別講演)
35. 西中村隆一 腎臓前駆細胞からの再生への展望 第44回日本移植学会 2008年9月21日、大阪 (招待発表)
36. 西中村隆一 Stem Cells in the Embryonic Kidney 第23回日本薬物動態学会 2008年10月30日、熊本 (招待発表)
37. 西中村隆一 ネフロン前駆細胞における分子機構 第19回ROD-21研究会 2009年2月14日、熊本 (特別講演)
38. Uchiyama Y, Inenaga T, Inoue S, Kobayashi C, Nishinakamura, R. The role of Kif-k, a kinesin family gene, in kidney development. 生命科学系 GCOE ネットワークフォーラム 2009年2月14日、東京
39. 阪口雅司、内山裕佳子、稲永敏明、小林千余子、藤村幸代子、西中村隆一 腎臓形成不全を示す KIF-K ノックアウトマウスの解析 第5回宮崎サイエンスキャンプ 2009年2月21日、宮崎
40. 蔣青、西中村隆一 Generation of a mouse strain overexpressing *Sall1* under the control of Cre recombinase 宮崎サイエンスキャンプ 2009年2月21日、宮崎
41. 西中村隆一 腎臓発生学からみた再生への展望 第8回日本再生医療学会総会 2009年3月5日、東京 (招待発表)
42. Fujimoto Y, Tanaka SS, Yamaguchi YL, Kawakami K, and Nishinakamura R. Six1 and Six4 homeoproteins are required for sex determination in mice gonads. 42nd Annual Meeting for the Japanese Society of Developmental Biologists 30 May 2009, Niigata, Japan. (口頭発表)
43. Tanaka SS, Yamaguchi YL, Asashima M, Tam PPL, and Ryuichi Nishinakamura. *Dullard* is required for mouse primordial germ cell formation by coordinating canonical Wnt signalling in the embryo. 42th annual meeting for Japanese Society of Developmental Biologists. 30 May 2009, Niigata, Japan. (口頭発表)
44. 西中村隆一 間葉からみた腎臓発生と再生 第52回日本腎臓学会 2009年6月3日、横浜 (口頭発表; シンポジウム「iPS細胞と3次元臓器再生への展望」の企画、座長も兼ねる)
45. 井上秀二、井上美貴、藤村幸代子、西中村隆一 腎臓発生に必須な *Sall1* によって制御される Cre マウスの作成 第52回日本腎臓学会 2009年6月4日、横浜
46. 西中村隆一 ネフロン前駆細胞による腎臓形成機構 第18回日本小児泌尿器科学会 2009年10月2日、兵庫 (特別講演)
47. 西中村隆一 ネフロン前駆細胞による腎臓形成機構 第82回日本生化学会 2009年10月21日、神戸 (招待発表)
48. 西中村隆一 腎臓発生の分子機構と再生への展望 トランスポーター研究会 第3回九州部会 2009年11月21日、鹿児島 (特別講演)
49. 西中村隆一 ネフロン前駆細胞による腎臓形成機構 第10回心血管再生医学研究会 2009年12月5日、京都 (招待発表)
50. Fujimoto Y, Tanaka SS, Yamaguchi YL, Kawakami K, and Nishinakamura R. Six1 and Six4 homeoproteins are required for gonadal development in mouse gonad. 第32回日本分子生物学会、2009年12月12日、横浜
51. 西中村隆一 ネフロン前駆細胞からみた腎臓形成機構 第115回日本解剖学会 2010年3月30日、岩手 (招待発表)
52. Terabayashi T and Nishinakamura R. *Sall1* is involved in maintenance of nephron progenitors. The 43rd Annual Meeting for Japanese Society of Developmental Biologists, June 21, 2010, Kyoto, Japan.

53. Tanaka SS, Yamaguchi YL, Asashima M, Tam PP and Nishinakamura R. *Dullard* is required for mouse primordial germ cell formation by coordinating canonical Wnt signalling in the embryo. 43rd annual meeting for Japanese Society of Developmental Biologists. June 21, 2010, Kyoto, Japan.
54. Yamaguchi LY, Tanaka SS, Nishinakamura R. *Sall4* is a crucial transcriptional regulator for mouse primordial germ cell specification. 43rd annual meeting for Japanese Society of Developmental Biologists. June 22, 2010, Kyoto, Japan.
55. Fujimoto Y, Tanaka SS, Yamaguchi YL, Kawakami K, and Nishinakamura R. *Six1* and *Six4* homeoproteins are required for gonadal development in mouse gonads. 43rd Annual Meeting for the Japanese Society of Developmental Biologists June 22, 2010, Kyoto, Japan.
56. Tanaka SS, Yamaguchi YL, Asashima M, Tam PP and Nishinakamura R. *Dullard* controls primordial germ cell formation by regulating canonical WNT signalling in the mouse embryo. International Symposium on “Epigenome Network, Development and Reprogramming of Germ Cells”. Nov 22, 2010, Fukuoka, Japan.
57. Fujimoto Y, Tanaka SS Yamaguchi YL, Kawakami K, Nishinakamura R. *Six1* and *Six4* homeoproteins are required for gonadal development in mouse gonads. International symposium on “Epigenome Network, Development and Reprogramming of Germ Cells”, Nov 23, 2010, Fukuoka, Japan.
58. Yamaguchi YL, Nishinakamura R, Tam PPL and Tanaka SS. Stage-specific Importin13 activity influences meiotic differentiation of germ cells in the mouse. 第44回日本発生生物学会 2011年5月20日、沖縄
59. Fujimoto Y, Tanaka SS, Yamaguchi YL, Kawakami K, Nishinakamura R. *Six1* and *Six4* homeoproteins are required for sex determination in mouse gonad. 44th Annual Meeting of the Japanese Society of Developmental Biologists. May 20, 2011, Okinawa
60. Yamaguchi YL, Terabayashi T, Tanaka SS and Nishinakamura R. *Sall4* is required for suppression of the somatic gene program during mouse germ cell specification through the epigenetic modification. 第44回日本発生生物学会 2011年5月20日、沖縄
61. 西中村隆一 発生期におけるネフロン前駆細胞維持機構 第54回日本腎臓学会 ワークショップ 2011年6月15日、横浜 (招待発表)
62. 西中村隆一 ネフロン前駆細胞からみた腎臓発生 第8回CEMフォーラム 2011年7月24日、京都 (招待発表)
63. 寺林健、西中村隆一 腎臓発生における *Kif26b* の分解機構の解明 第84回日本生化学会大会 2011年9月24日、京都
64. 西中村隆一 ネフロン前駆細胞による腎臓発生・再生 第53回日本顕微鏡学会九州支部・学術講演会 2011年12月3日、熊本 (特別講演)
65. 西中村隆一 Nephron progenitors in the embryonic kidney 第34回日本分子生物学会年会シンポジウム Development and regeneration of internal organs 2011年12月13日、横浜 (口頭発表及びシンポジウムオーガナイザー)
66. 太口敦博、西中村隆一 Identification of Early Stage Renal Progenitors in E9.5 Embryos by Using *Osrl-GFP* Knock-In Mice. 第34回日本分子生物学会年会 2011年12月13日、横浜
67. 藤本由佳、田中聡、山口泰華、川上潔、西中村隆一 *Six1* and *Six4* homeoproteins are required for sex determination in mouse gonad. 第34回日本分子生物学会年会 2011年12月13日、横浜
68. Terabayashi T, Sakaguchi M, and Nishinakamura R. Phosphorylation of *Kif26b* promotes its polyubiquitination and subsequent proteasomal degradation during kidney development. T 第34回日本分子生物学会年会, 2011年12月15日、横浜

69. 西中村隆一 腎臓発生の分子機序 第3回
小児腎中堅医勉強会 2012年2月11日、
福岡 (特別講演)
70. 西中村隆一 ネフロン前駆細胞からみた腎
臓発生機構 第101回東京腎生理集談会
2012年3月24日、東京 (招待講演)