

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 9 月 10 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09249

研究課題名(和文) 蛋白結合尿毒素物質のHDL機能への作用と治療 腎臓病による動脈硬化を予防する

研究課題名(英文) Protein-bound uremic toxins-induced functional abnormalities of HDL cholesterol for prevention of atherosclerosis accelerated by chronic kidney disease

研究代表者

山本 卓 (Yamamoto, Suguru)

新潟大学・医歯学総合病院・准教授

研究者番号：70444156

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：腎臓病、特に透析患者では心血管病のリスクが著しく増大する。その機序として、高比重リポ蛋白(high-density lipoprotein: HDL)の機能異常や蛋白結合尿毒素物質(protein-bound uremic toxins: PBUT)の蓄積が推定され、本研究で、1) 腎臓病患者のHDL機能異常に対するPBUTの影響を明らかにし、2) PBUTの除去効率を向上させ、HDL機能を改善する血液浄化療法を開発した。以上から、インドキシル硫酸をはじめとする尿毒症物質のマクロファージ、HDLへの影響の一端を解明し、それらを除去する治療法を基礎研究で提案し、今後の臨床応用につなげたい。

研究成果の概要(英文)：Chronic kidney disease (CKD), especially those undergoing dialysis treatment, have high risk of cardiovascular disease. We focused on function of high-density lipoprotein (HDL) and protein-bound uremic toxins (PBUTs), and found the role of PBUTs on functional abnormalities of HDL to macrophage. Further, we investigated the adsorption treatment for PBUTs with direct hemoperfusion. Thus, we have found the role of PBUTs for HDL and macrophage function and suggested a novel therapeutic strategies for removal of PBUTs for the prevention of cardiovascular disease in CKD patients.

研究分野：腎臓内科

キーワード：インドキシル硫酸 マクロファージ HDL 吸着 インフラマソーム MAPK NF- κ B

【1. 研究開始当初の背景】

心血管病の生命予後と生活の質に対する影響は、人口の高齢化に伴い益々高まっている。腎臓病、特に透析患者ではそのリスクが著しく増大する。その機序として、高比重リポ蛋白 (high-density lipoprotein: HDL) の機能異常や蛋白結合尿毒素物質 (protein-bound uremic toxins: PBUT) の蓄積が推定されているが、両者の関連性や治療法については明らかでない。そこで本研究は、1) 腎臓病患者の HDL 機能異常に対する PBUT の影響を明らかにし、2) PBUT の除去効率を向上させ、HDL 機能を改善する血液浄化療法を開発することを目的とする。本研究の成果は腎臓病患者の心血管病予防のみならず、加齢に伴う心血管病の新たな治療法開発に繋がる可能性がある。

(1) 心血管病の原因となる慢性腎臓病 (CKD) と high density lipoprotein (HDL) 機能異常

心血管病は高齢化する国民の生命予後と生活の質に大きく影響する。古典的な危険因子に加え、CKDは血管石灰化を伴う動脈硬化の著しい進行を認め、心血管病の強力な危険因子として認識される。その一つのメカニズムとして、マクロファージとHDLの機能異常の結果、動脈硬化が進展することが提唱されている。申請者らは、CKD患者HDLがマクロファージの炎症反応を惹起し、かつ細胞から脂質の引き抜き (cholesterol efflux) を低下させることを報告した (Yamamoto S, *J Am Coll Cardiol*, 2012)。しかし、CKD患者HDLの機能異常のメカニズムは明らかでなく、それらの要因を明らかにすることと、血管石灰化性の動脈硬化の指標との関連を多面的に観察することは重要課題である。

(2) 蛋白結合尿毒素物質 (protein-bound uremic toxins: PBUT) と動脈硬化

CKD患者の動脈硬化増悪の原因として、ミネラル骨代謝異常、高血圧の他にPBUTの蓄積が挙げられる。PBUTとは、血液や組織間液などの体液中で蛋白質と高率に結合している尿毒素物質の一群であり、それらの蓄積は心血管病や生命予後に関連する (Barreto FC, *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009; Dou L, *J Am Soc Nephrol*, 2014)。申請者らはPBUTの一つであるインドキシル硫酸 (IS) が腎障害で増悪するマウス動脈硬化病変に沈着すること (Yamamoto S, *Nephrol Dial Transplant* 2011)、炎症作用の強いM1マクロファージが増加させること (Yamamoto S, *Arterioscler Thromb Vasc*

Biol 2011) を報告し、さらにISが直接マクロファージに作用しHDLとの反応を阻害することを明らかにしている (Matsuo K, Yamamoto S, *in preparation*)。

CKD 患者 HDL の機能異常の原因として PBUT の関与は有力な候補であり (図 1) 新たな治療戦略を開発するうえで、PBUT と HDL 機能異常や血管石灰化性の動脈硬化の関連を解明する意義は大きい。

(3) 現行の血液浄化療法で不十分なPBUTに対する除去の可能性—吸着効果—

大分子量蛋白質と高率に結合している PBUT は、現行の血液透析 (HD) の主要原理である拡散では除去が不十分であり、より高効率とされる血液透析濾過でもその効果は限定的である (Krieter DH, *Nephrol Dial Transplant* 2010)。透析患者において PBUT の蓄積が心血管病をはじめとする透析関連合併症に関与することが明らかにされているが、血液浄化療法における PBUT の除去効率を上昇させる取り組みは殆どない。申請者らは、HD 患者に経口吸着炭薬を使用することにより、種々の血中 PBUT が減少することを報告し (Yamamoto S, *Am Soc Nephrol* 2013, 2014)、腸管内での吸着による PBUT の除去効果について明らかにした。さらに、一部の透析器、血液浄化器には拡散の他、吸着による尿毒素物質の除去効果がある。ポリメタクリル酸メチル製透析器は拡散に加え、 β_2 -ミクログロブリン (β_2 -m)、IL-6 を吸着することにより除去効率が向上する。また吸着型血液浄化器は β_2 -m を選択的に吸着除去することにより透析アミロイドーシスの進展を抑制する。以上から吸着効果のある血液浄化療法は PBUT の除去に有効である可能性がある。

【2. 研究の目的】

以上の背景から、本研究では(1) CKD における HDL の機能異常に対する PBUT の影響を明らかにし、(2) PBUT の除去効率が高い血液浄化療法を開発することを目的とする。

【3. 研究の方法】

1. CKD-HDL と PBUT の関連

非 CKD 患者、あるいは保存期 CKD 患者血液から HDL コレステロールを精製する。BODIPY 標識した脂質を取り込ませたマクロファージに HDL を反応させ、脂質の引き抜き能を測定した。HDL コレステロールは非 CKD 患者 HDL にインドキシル硫酸、p-クレシル硫酸の尿毒症物質を事前に反応させた

ものと、CKD 患者から精製した CKD-HDL を使用した。

2. インドキシル硫酸によるマクロファージ機能異常の評価

インドキシル硫酸をマクロファージに作用させ、マクロファージの炎症反応や HDL への脂質輸送を評価した。炎症反応の過程では MAPK, NF- κ B, NLRP3 インフラマソーム、aryl hydrocarbon receptor などの細胞内シグナルを評価した。

3. PBUTs を吸着除去する血液浄化器の開発

ヘキサデシル基固定セルロースビーズとインドキシル硫酸を試験管内で反応させ、吸着効果を評価した。

臨床的にヘキサデシル基固定セルロースビーズを充填した血液浄化器（リクセル®）の透析患者血液の通過前後の PBUTs の変化を調査した。

また活性炭による PBUTs 吸着効果があることがわかり、試験管内血液循環システムを構築し、活性炭を含むカラムを通過する牛血 + 各種 PBUTs あるいは透析患者血液を循環させ、活性炭の吸着効果を調査した。

【4. 研究成果】

1. CKD-HDL と PBUT の関連

CKD 患者由来の HDL は非 CKD 由来 HDL と比較して脂質引き抜き能が低下していた。原因として PBUTs による HDL への作用を考え、非 CKD 患者由来 HDL に 0-4 mM インドキシル硫酸と 0-4 mM p-クレシル硫酸を事前に反応させ、修飾した HDL をマクロファージと反応させたが、HDL の脂質引き抜き能の優位な障害を認めなかった。以上から、尿毒症状態の HDL の機能異常は明らかであるが、その原因として各 PBUT 単独の作用はそれほど大きくないことが証明された。

2. インドキシル硫酸によるマクロファージ機能異常の評価

インドキシル硫酸とマクロファージを作用させ HDL と反応させると脂質の排出能が低下していた。その原因の一つとして脂質排出のトランスポーターである ABCG1 の発現が低下していた。

またインドキシル硫酸はマクロファージの炎症反応を増強した。しかし、その効果は LPS と比較すると軽度であった。インドキシル硫酸と反応したマクロファージ内の aryl hydrocarbon receptor の発現が増強され、さら

に p38, JNK, NF- κ B のリン酸化が増強された。一方で、NLRP3 の低下、caspase-1 活性が優位に増加しないことからインフラマソームが活性化されていないことが示唆された。以上からインドキシル硫酸はマクロファージの炎症反応や HDL への反応異常などの一因となることが示唆された。

3. PBUTs を吸着除去する血液浄化器の開発

ヘキサデシル基固定セルロースビーズは試験管内でインドキシル硫酸を濃度、時間依存的に吸着した。臨床的にリクセル通過前後の血中 PBUTs の濃度変化を観察したところ、蛋白結合していないインドキシル硫酸、インドキシル酢酸、フェニル硫酸、p-クレシル硫酸のリクセル通過による濃度減少を明らかにした。

活性炭と牛血 + PBUT（インドキシル硫酸、インドキシル酢酸、フェニル硫酸、p-クレシル硫酸、馬尿酸 1 種ずつ）を試験管内血液循環系を用いて吸着能を観察した。いずれの尿毒症物質も活性炭の量、反応時間に依存して吸着効果を認めた。また同様の反応を血液透析患者由来の血液で観察したが、インドキシル硫酸、インドキシル酢酸、フェニル硫酸、p-クレシル硫酸、馬尿酸の濃度が時間依存的に減少した。

以上からヘキサデシル基固定セルロースビーズは臨床的に、活性炭は基礎的に血液中の PBUTs を吸着することを示した。

【5. 主な発表論文等】

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕(計 24 件)

1. Wakamatsu, T, Yamamoto, S, Ito, T, Sato, Y, Matsuo, K, Takahashi, Y, Kaneko, Y, Goto, S, Kazama, J, J, Gejyo, F, Narita, I: Indoxyl sulfate promotes macrophage IL-1 β production by activating aryl hydrocarbon receptor/NF- κ /MAPK cascades, but the NLRP3 inflammasome was not activated. *Toxins*;10. pii: E124, 2018
2. Yamamoto, S, Sato, M, Sato, Y, Wakamatsu, T, Takahashi, Y, Iguchi, A, Omori, K, Suzuki, Y, Ei, I, Kaneko, Y, Goto, S, Kazama, J, J, Narita, I: Adsorption of protein-bound uremic toxins through direct hemoperfusion with hexadecyl-immobilized cellulose beads in patients undergoing hemodialysis. *Artificial Organs*: 42, 88-93, 2018

3. Yamamoto, S, Fukagawa, M: Uremic toxicity and bone in CKD. *J Nephrol*, 30, 623-627, 2017
4. Yamamoto, S, Kazama, J,J, Wakamatsu, T, Takahashi, Y, Kaneko, Y, Goto, S, Narita, I: Removal of uremic toxins by renal replacement therapies: A review of current progress and future perspectives. *Renal Replace Ther*; 2: 43, 2016
5. Yamamoto, S, Narita, I, Kotani, K: The macrophage and its related cholesterol efflux as a HDL function index in atherosclerosis. *Clin Chem Acta*, 457: 117-122, 2016
6. Wakamatsu, T, Yamamoto, S, Kamimura, K, Nakatsue, T, Iino, N, Iguchi, S, Kaneko, Y, Goto, S, Kazama, J,J, Narita, I: Hemodiafiltration for hepatic encephalopathy induced by Budd-Chiari syndrome in a patient with end-stage kidney disease. *CEN Case Reports*, 5: 125-130, 2016
7. Yamamoto, S, Kazama, J,J, Omori, K, Matsuo, K, Takahashi, Y, Kawamura, K, Matsuo T, Watanabe, H, Maruyama, T, Narita, I: Continuous Reduction of Protein-Bound Uraemic Toxins with Improved Oxidative Stress by Using the Oral Charcoal Adsorbent AST-120 in Haemodialysis Patients. *Sci Rep*, 5: 14381, 2015.
8. Matsuo, K, Yamamoto, S, Wakamatsu, T, Takahashi, Y, Kawamura, K, Kaneko, Y, Goto, S, Kazama, J,J, Narita, I: Increased proinflammatory cytokine production and decreased cholesterol efflux due to downregulation of ABCG1 in macrophages exposed to indoxyl sulfate. *Toxins*, 7: 3155-3166, 2015.
9. Yamamoto, S, Zhong, J, Yancey, PG, Zuo, Y, Linton, MF, Fazio, S, Yang, H, Narita, I, Kon, V: Atherosclerosis following renal injury is ameliorated by pioglitazone and losartan via macrophage phenotype. *Atherosclerosis*, 242: 56-64, 2015.
10. Yamamoto, S, Kido, R, Onishi, Y, Fukuma, S, Akizawa, T, Fukagawa, M, Kazama, JJ, Narita, I, Fukuhara, S: Use of renin-angiotensin system inhibitors is associated with reduction of fracture risk in hemodialysis patients. *PloS one*, 10: e0122691, 2015
11. Doi, T, Yamamoto, S, Morinaga, T, Sada, KE, Kurita, N, Onishi, Y: Risk Score to Predict 1-Year Mortality after Haemodialysis Initiation in Patients with Stage 5 Chronic Kidney Disease under Predialysis Nephrology Care. *PloS one*, 10: e0129180, 2015.
12. Habuka M, Wada Y, Kurosawa Y, Yamamoto S, Tani Y, Ohashi R, Ajioka Y, Nakano M, Narita I. Fatal visceral disseminated varicella zoster infection during initial remission induction therapy in a patient with lupus nephritis and rheumatoid arthritis-possible association with mycophenolate mofetil and high-dose glucocorticoid therapy: a case report. *BMC Res Notes*. 11, 165, 2018
13. Iguchi A, Yamamoto S, Yamazaki M, Tasaki K, Suzuki Y, Kazama JJ, Narita I. Effect of ferric citrate hydrate on FGF23 and PTH levels in patients with non-dialysis-dependent chronic kidney disease with normophosphatemia and iron deficiency. *Clin Exp Nephrol.*, in press
14. Nishi S, Hoshino J, Yamamoto S, Goto S, Fuji H, Ubara Y, Motomiya Y, Morita H, Takaichi K, Yamagata K, Shigematsu T, Ueda M, Ando Y: A multicenter cross sectional study for bone-articular lesions associated with dialysis related amyloidosis in Japan. *Nephrology (Carlton)*. in press
15. Komaba H, Wang M, Taniguchi M, Yamamoto S, Nomura T, Schaubel DE, Smith AR, Zee J, Karaboyas A, Bieber B, Fukagawa M, Tentori F: Initiation of Sevelamer and Mortality among Hemodialysis Patients Treated with Calcium-Based Phosphate Binders. *Clin J Am Soc Nephrol*. 12:1489-1497, 2017
16. Otsuka T, Kaneko Y, Sato Y, Kaseda R, Aoyagi R, Yamamoto S, Goto S, Narita I: Kidney morphological parameters measured using noncontrast-enhanced steady-state free precession MRI with spatially selective inversion recovery pulse correlate with eGFR in patients with advanced CKD. *Clin Exp Nephrol*. 22: 45-54, 2018
17. Sato Y, Kaneko Y, Cho T, Goto K, Otsuka T, Yamamoto S, Goto S, Maruyama H, Narita I: Prolactin up-regulates female-predominant Cyp gene expressions and down-regulates male-predominant gene

- expressions in mice liver. *Drug Metab Dispos.* 45: 586-592, 2017
18. Watanabe H, Goto S, Kondo D, Takata T, Yamazaki H, Hosojima M, Yamamoto S, Kaneko Y, Aoyagi R, Narita I: Comparison of methods of steroid administration combined with tonsillectomy for IgA nephropathy patients. *Clin Exp Nephrol.* 21: 257-265, 2017
 19. Ormseth MJ, Yancey PG, Yamamoto S, Oeser AM, Gebretsadik T, Shintani A, Linton MF, Fazio S, Davies SS, Roberts LJ 2nd, Vickers KC, Raggi P, Kon V, Stein CM: Net cholesterol efflux capacity of HDL enriched serum and coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *IJC Matab Endocr.* 13: 6-11, 2016
 20. Kaneko Y, Yoshita K, Kono E, Ito Y, Imai N, Yamamoto S, Goto S, Narita I: Extracapillary proliferation and arteriolar hyalinosis are associated with long-term kidney survival in IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol.* 20:569-577, 2016
 21. Goto, K, Kaneko, Y, Sato, Y, Otsuka, T, Yamamoto, S, Goto, S, Yamamoto, K, Yamamoto, T, Kawachi, H, Madaio, M,P, Narita, I: Leptin deficiency down-regulates IL-23 production in glomerular podocytes resulting in an attenuated immune response in nephrotoxic serum nephritis. *Int Immunol*, 28: 197-208, 2015
 22. Iguchi A, Kazama JJ, Yamamoto S, Yoshita K, Watanabe Y, Iino N, Narita I: Administration of Ferric Citrate Hydrate Decreases Circulating FGF23 Levels Independently of Serum Phosphate Levels in Hemodialysis Patients with Iron Deficiency. *Nephron.* 131: 161-166, 2015
 23. Miura, S, Kagamu, H, Sakai, T, Nozaki, K, Asakawa, K, Moro, H, Okajima, M, Watanabe, S, Yamamoto, S, Iino, N, Goto, S, Kazama, JJ, Yoshizawa, H, Narita, I: Advanced thymic cancer treated with carboplatin and paclitaxel in a patient undergoing hemodialysis. *Intern Med*, 54: 55-58, 2015.
 24. Koda, R, Kazama, JJ, Matsuo, K, Kawamura, K, Yamamoto, S, Wakasugi, M, Takeda, T, Narita, I: Intact parathyroid hormone and whole parathyroid hormone assay results disagree in hemodialysis patients under cinacalcet hydrochloride therapy. *Clinical and experimental nephrology*, 19: 710-717, 2015
- 〔学会発表〕(計 13 件)
1. 平成29年11月2日 Kidney week 2018: Mineral bone disorder management in dialysis patients: Comparing PTH control practices in Japan with Europe and North America: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): Suguru Yamamoto, Angelo Karaboyas, Hirotaka Komaba, Masatomo Taniguchi, Takano Nomura, Brian A. Bieber, Ronald L. Pisoni, Bruce M. Robinson and Fukagawa M
 2. 平成29年10月21日 第726回新潟医学会 山本卓 慢性腎臓病に対する透析療法の進歩と課題
 3. 平成29年9月10日 ASBMR 2017 Annual meeting: Renin-angiotensin system inhibition ameliorates bone fragility due to altered material properties in uremic rats with secondary hyperparathyroidism. Suguru Yamamoto, Takuya Wakamatsu, Yoshiko Iwasaki, Akemi Ito, Ichiei Narita, Masafumi Fukagawa, and Junichiro James Kazama
 4. 平成29年6月5日 ERA-EDTA 2017 : Inhibition of the renin-angiotensin system ameliorates bone fragility through improved function and decreased apoptosis of osteocyte. Yoko Sato, Takuya Wakamatsu, Yoshiko Iwasaki, Suguru Yamamoto, Akemi Ito, Ichiei Narita, Masafumi Fukagawa, Junichiro J. Kazama (山本卓が口演)
 5. 平成28年11月17日 ASN Kidney Week 2016: Protein-bound uremic toxin adsorption by hexadecyl-immobilized cellulose beads in hemodialysis: Yamamoto, S, Sato M, Wakamatsu T, Takahashi Y, Iguchi A, Omori K, Suzuki Y, Ei I, Kazama JJ, Gejyo F, Narita I. (ポスター)
 6. 平成 28 年 8 月 28 日 第 43 回東北腎不全研究大会: 血液透析導入後に腎生検を施行し IgA 腎症と診断した一例. 山本卓、熊木隆之、石川友美、羽深将人、細島康宏、今井直史、伊藤由美、風間順一郎、成田一衛 (口演)
 7. 平成 28 年 8 月 27 日 第 38 回腎臓セミナー・Nexus Japan: 尿毒症物質に着目した慢性腎臓病関連疾患の病態解明と治療. 山本卓(口演、大島賞受賞講演)
 8. 平成 28 年 6 月 17 日 第 59 回日本腎臓学

- 会学術集会: Molecular mechanisms and therapeutic interventions of uremic toxins-induced cardiovascular disease in CKD: Suguru Yamamoto (口演、大島賞受賞講演)
9. 平成 28 年 6 月 11 日 第 61 回日本透析医学会学術総会・集会:「ヘキサデシル基固定セルロースビーズは蛋白結合尿毒症物質を吸着する」山本卓、風間順一郎、佐藤菜美、若松拓也、高橋良光、恵以盛、大森健太郎、井口昭、鈴木靖、成田一衛 (口演)
 10. 平成 27 年 11 月 5 日 ASN Kidney Week 2015: Atherosclerosis Following Renal Injury is Ameliorated by Pioglitazone and Losartan via Macrophage Phenotype: Yamamoto S, Zhong J, Yancey PG, Zuo Y, Linton MF, Fazio S, Yang H, Narita I, Kon V (ポスター)
 11. 平成 27 年 9 月 26 日 第 62 回日本老年医学会関東甲信越地方会: 透析非導入に至った超高齢者慢性腎臓病患者の 1 例: 山本卓、吉澤優太、後藤慧、高井千夏、酒巻裕一、金子佳賢、後藤眞、風間順一郎、丸山弘樹、成田一衛
 12. 平成 27 年 6 月 26 日 第 60 回日本透析医学会学術総会・集会:「ダイアライザの治療と性能評価」尿毒素物質の除去と患者予後: 山本卓、風間順一郎、成田一衛(口演、ワークショップ)
 13. 平成 27 年 6 月 26 日 第 60 回日本透析医学会学術総会・集会: 血液透析導入時に 1 年予後を予測するスコアの開発と検証: 山本卓、土井俊樹、森永貴理、佐田憲映、栗田宜明、大西良浩 (口演)
 14. 平成 27 年 6 月 8 日 第 58 回日本腎臓学会学術集会: 経口吸着炭薬は維持血液透析患者の蛋白結合尿毒素物質と酸化ストレスを減少させる: 山本卓、大森健太郎、松尾浩司、高橋良光、川村和子、丸山弘樹、渡邊博志、丸山徹、風間順一郎、成田一衛 (口演)

〔図書〕(計 10 件)

1. 透析アミロイドーシス: 山本卓、風間順一郎. 臨床工学技士のための透析医療、100-108: 2017 年
2. 疼痛・掻痒治療薬の処方: 山本卓. 臨床透析, 89-96: 2017 年
3. 3. HDF (オンライン HDF を含む) の基礎: 治療原理、臨床効果とその限界: 山本卓、青池郁夫. Clinical Engineering,

367-374: 2017 年

4. アミロイドーシス-state of the art 最新診療ガイドラインと Q&A、第 II 章 アミロイドーシス最新診療ガイドラインと Q&A、5. 透析アミロイドーシス、治療診断関連 CQ1. 透析アミロイドーシスの治療に β 2MG 吸着カラムは推奨されるか? 診断関連 CQ2. 透析アミロイドーシスのスクリーニングに骨関節 X 線撮影は推奨されるか? 山本卓
5. 腎不全患者の骨病変に対するテリパラチドの有効性と安全性: 山本卓、恵以盛、成田一衛. CLINICAL CALCIUM, 57-63: 2016 年
6. 慢性腎臓病と HDL: 山本卓. 循環 plus, 7-9, 2016 年
7. 透析アミロイドーシス総論: 山本卓. 腎と骨代謝, 191-198: 2016 年
8. 透析アミロイドーシス: 山本卓. 今日の治療指針 2016 年版, 664, 665: 2016 年
9. 透析関連アミロイドーシスの治療 update: 山本卓、成田一衛. 腎と骨-CKD-MBD の概念から新たな展開へー, 195-205: 2016 年
10. CKD 患者の骨折の疫学と予後: 山本卓、風間順一郎、成田一衛. 腎と透析, Vol. 79, No. 3, 487-491: 2015 年

【 6 . 研究組織】

(1) 研究代表者

山本 卓 (YAMAMOTO, Suguru)
研究者番号: 70444156
新潟大学・医歯学総合病院・准教授

(2) 連携研究者

風間 順一郎 (KAZAMA, Junichiro)
研究者番号: 10345499
福島県立医科大学・医学部・教授
成田 一衛 (NARITA, Ichiei)
研究者番号: 20272817
新潟大学・医歯学系・教授
丸山 徹 (MARUYAMA, Toru)
研究者番号: 90423657
熊本大学・薬学部・教授
小谷 和彦 (KOTANI, Kazuhiko)
研究者番号: 60335510
自治医科大学・医学部・教授