

令和 3 年 6 月 10 日現在

機関番号：37401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K06774

研究課題名（和文）腸内細菌叢由来の尿毒症物質による臓器障害・酸化ストレスの解析と薬物治療の探索

研究課題名（英文）Analysis of organ damage and oxidative stress caused by uremic toxins derived from the intestinal flora

研究代表者

門脇 大介（Kadowaki, Daisuke）

崇城大学・薬学部・教授

研究者番号：70433000

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：慢性腎臓病患者（CKD）での尿毒症物質の産生には腸内細菌が寄与しており、便秘及び腸内環境の破綻は腎機能悪化を助長することが推察される。そこで我々は、アデニン誘発CKDモデルラットを用い、ラクツロースの腎機能に与える影響を尿毒症物質及び腸内細菌叢とともに評価した。その結果、ラクツロースは腸内環境の変動効果及び尿毒症物質であるインドキシル硫酸の減少を介して、腎機能障害を改善することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腸内細菌はヒトが分解できない物質を分解するが、その分解物の一部は吸収されて体内に入り血流を介して種々の臓器へ作用し、病気の発症や進展に悪影響を及ぼすことが明らかとなってきた。今回得られた結果は、腸内細菌の変化が尿毒症物質の体内への移行を減少させることで、腎臓病の悪化を抑制することが可能であることを示唆するものであり、今後の腎疾患に対する新規治療法への足掛かりとなる。

研究成果の概要（英文）：We studied the effect of lactulose on renal function in adenine-induced CKD rats and monitored uremic toxins and gut microbiota. As a result, lactulose groups improved sCr and BUN levels, and suppressed tubulointerstitial fibrosis, suggesting preventing of CKD progression by lactulose. Lac groups also lowered level of serum IS and proportions of gut microbiota producing IS precursor.

研究分野：医療薬学

キーワード：腸腎連関 尿毒症物質 慢性腎臓病 ラクツロース

1. 研究開始当初の背景

慢性腎臓病 (CKD) は QOL の低下や予後不良となる難治性疾患である上、末期腎不全になると透析が導入される結果、医療費が急増するため、CKD 対策は全世界のヘルスケアに共通した緊急かつ深刻な問題として重要視されるようになってきた。さらに、腎細胞癌をはじめとする各種がんの発症リスクも増大している。近年、これらに共通する発症・進展因子として酸化ストレスが注目されるようになってきた。実際に、抗酸化剤のバルドキシロンメチルは糖尿病性腎症患者に対して初めて腎機能を改善することが大規模な第二相臨床試験で実証され、本邦において開発中である。他方、腎排泄が低下すると、種々の代謝物などが蓄積し尿毒症症状を惹起することは腎不全に特徴的であり、この尿毒症の原因である尿毒症物質は多数存在する。その中でも食事中のトリプトファンなどのインドール骨格由来のインドキシル硫酸 (IS) やチロシン由来のパラクレジル硫酸 (PCS) は代表的であり、この 2 つの尿毒症物質の共通点として腸内細菌によりそれぞれ、インドール及びパラクレゾールに代謝を受け腸管より吸収されて肝臓にて硫酸抱合される。さらに、これらは血管内皮障害や尿細管障害を惹起するため、腎障害の発症及び進展に関与することが明らかとなっている。

生体の内外の境界をなす皮膚や粘膜面には膨大な数の細菌群が常在しており、常在細菌叢と言われ、特に腸内細菌叢は生体の整理及び病理機能に影響を及ぼし、多種多様な疾患の原因となることがメタゲノム・メタボローム解析を中心とした研究により明らかにされつつある。そもそも腸内細菌はヒトが分解できない物質を分解するが、その分解物はヒトの病態に種々の影響を及ぼすことが明らかとなってきている。これは、腸内細菌の代謝産物が腸内だけでなく、吸収されて体内に入り血流を介して遠隔臓器へ作用するためである。これまでに、いくつかの病態においてその関与が報告されており、例えば、グラム陰性桿菌の膜成分であるリポポリサッカライド (LPS) は肝硬変や肝がんの発症に重要であることが示され、腸内細菌の代謝物であるデオキシコール酸は活性酸素の産生を促進することで細胞老化を惹起し肥満誘導性の肝がんの発症につながるということが分かってきた。また、Clostridium difficile 感染症 (CDI) や潰瘍性大腸炎に対する便移植療法 (FMT) などは腸内細菌叢を用いた新規治療戦略であり、その他、プレ・プロバイオティクスの臨床応用なども検討されている。このように、腸内細菌叢の代謝物や菌体成分が微小環境を変化させることにより、代謝性・免疫関連疾患、悪性腫瘍などの発症に重要であることが明らかとなっている。そのため、今後は健康維持戦略の 1 つとして腸内環境の適正化や、腸内細菌叢を標的とした創薬研究が活性化することが予測される。

このような状況で、CKD などの腎不全に伴ってその血中濃度が上昇する物質として、トリメチルアミン-N-オキシド (TMAO) が注目されている。TMAO はトリメチルアミンの酸化生成物であり、ヒトをはじめとした動物の一般的な代謝中間体である。従来、海水魚、サメ、エイ、軟体動物および甲殻類において、オスモライト (浸透圧調節物質) として存在することがよく知られており、ヒトにおいては、食品中 (肉、卵、チーズなど) に含まれるコリンや L-カルニチンが腸内細菌によりトリメチルアミン (TMA) に代謝され、さらに肝臓において FMO 酵素により TMAO へと代謝される。この TMAO について、2011 年に Hazen らが心血管イベントの発症に関連することを報告した。これは、TMAO が血管のプラークからのコレステロールの引き抜きを減少させること、血小板凝集亢進による血栓形成を促進させることで動脈硬化を増悪させることが推察されている。また、心不全との関連性も示唆されており、循環器系疾患の治療標的として注目されている。

以上を踏まえ、新規尿毒症候補物質の TMAO と腎臓もしくは CKD 患者のがん発症リスクの上昇との間には何らかの関連性の存在が疑われるが、その詳細の解明はスタートしたばかりであり、最近の報告では、腎排泄に関わるトランスポーターの同定や TMAO による血管内皮の障害にインフラマソーム及び酸化ストレスの関与が示唆されているものの、酸化ストレス・腎障害やがんの発症・進展に関する報告は皆無に近い。

2. 研究の目的

TMAO を中心とした尿毒症物質、酸化ストレス、腎障害、がん及び薬物療法の 5 つの因子を複合的に解析し、その関連性を明らかにするとともに、その治療戦略 (薬物療法) を探索することを目的とする。(図 1 参照)

3. 研究の方法

(1) TMAO を中心とした酸化ストレスとの関連性についての *in vitro* における検討：腎不全時に蓄積することは判明し

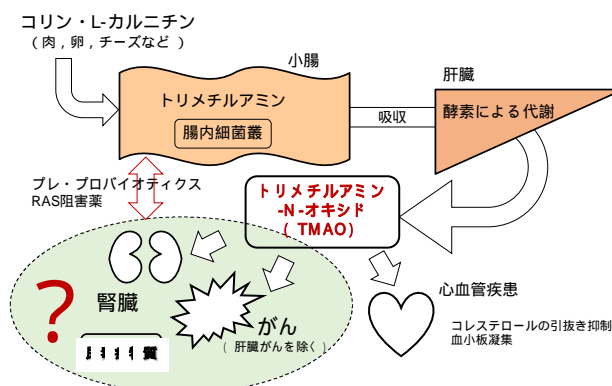


図 1 TMAO の病態生理と本研究の戦略

ている TMAO であるが、直接的に腎毒性を惹起するかどうかは未解決であるため、腎臓の細胞（ヒト近位尿管上皮細胞 HK-2）、血管内皮細胞（HUVEC）及び腎細胞癌細胞（Renca）に対して細胞毒性（WST-8 法）及び酸化ストレス産生能（酸化ストレス検出蛍光試薬：CMH2DCFDA）を評価する。この際、既存の細胞障害性尿毒症物質である IS 及び PCS の共添加による検討を追加することで、病態の再現性を高める。これまで、IS 及び PCS においては細胞内シグナル伝達の活性化により NADPH oxidase 由来の活性酸素種産生が報告されているため、基本的な尿毒症物質の細胞毒性・酸化ストレス応答性を判断する。

(2) 尿毒症物質による臓器障害に対する医薬品の有効性についての検証：上記の *in vitro* の検討により得られた結果をもとに、適切なモデルを選択して新たな治療戦略を探索する。具体的な候補薬物としては、プレバイオティクスとして合成二糖類であるラクツロースの投与による効果を検証し、TMAO による病態進展に対する抑制効果を総合的に判断することで薬物治療戦略を探索する。

4. 研究成果

各種培養細胞における TMAO 及びその他の尿毒症物質の影響

ヒト近位尿管上皮細胞 HK-2、血管内皮細胞 HUVEC 及びマウス腎細胞癌細胞 Renca に対して、TMAO を添加したものの、細胞毒性を示さず酸化ストレスの上昇も観察されなかった。また、IS との共添加においても同様であった (data not shown)。

アデニン誘発腎障害モデルラットに対するラクツロースの効果

9 週齢の Wistar/ST 系雄性ラット用い、1 週間馴化後、ラットを 2 群に振り分け、通常飼料 CE-2 を与える群 (Normal 群, n=12) と 0.75 % アデニン含有 CE-2 飼料を与える群 (n=36) とした。アデニン含有飼料投与 3 週間後、血清クレアチニン、BUN、血清インドキシル硫酸及び体重を指標として群間差のないように、Control 群 (n=12)、3.0 % ラクツロース (3.0-Lac) 群 (n=12)、7.5 % ラクツロース (7.5-Lac) 群 (n=12) の 3 群に割り付けた。Control 群には CE-2 固形飼料を与え、3.0-Lac 群と 7.5-Lac 群には CE-2 飼料にラクツロースがそれぞれ 3.0 % 及び 7.5 % 含有した固形飼料を与え、4 週間の経過観察を行った。なお、Normal 群には通常飼料 CE-2 を継続して与えた。

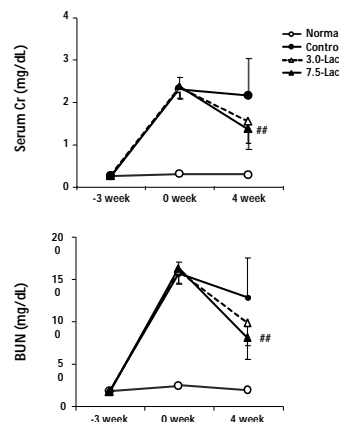
体重、摂餌量及び血液学検査所見に対する影響

試験期間を通して死亡例が 3 例認められた。Control 群で通常飼料変更後 3 及び 4 週目にそれぞれ 1 例、3.0-Lac 群で通常飼料変更後 4 週目に 1 例死亡が認められた。体重について、Control 群ではアデニン投与開始直後から速やかな減少がみられ、アデニン投与期間中は横ばいであった。アデニン投与 3 週後から通常飼料に変更すると Control 群の体重は経日的に増加した。また、ラクツロース投与群も Control 群と同様の推移を示した。摂餌量について、アデニン投与開始後急激に減少し、1 週後から回復がみられた。Control 群では通常飼料に変更後、摂餌量は更に増加したが、その後最終投与日まで緩やかに減少した。一方、ラクツロース投与群では通常飼料に変更後、更に増加し、最終投与日まで緩やかに増加した。血液学検査において、Control 群の赤血球数、ヘモグロビン濃度およびヘマトクリット値は Normal 群に比べて顕著に減少したが、ラクツロース投与群では Control 群のこれらの減少に対する用量依存的な改善作用が認められた。また、白血球数はラクツロース投与により増加した。

腎機能に及ぼす影響

アデニン投与前 (-3 週目)、アデニン投与 3 週間後 (0 週目) 及びラクツロース投与最終日 (4 週目) における血清クレアチニンおよび BUN の変化を Fig. 1 に示した。アデニン含有飼料の 3 週間投与により血清クレアチニン及び BUN の顕著な上昇が認められた。Control 群ではアデニン投与 3 週後から通常飼料に変更して 4 週間飼育したが、血清クレアチニン及び BUN は依然として高値を維持した (それぞれ 2.15 mg/dL, 128.5 mg/dL)。一方、アデニン投与 3 週後からラクツロース含有飼料に切り替えた 3.0-Lac 群及び 7.5-Lac 群ではラクツロース投与開始前に比べて血清クレアチニンの改善がみられ (1.36 mg/dL), 7.5-Lac 群では Control 群に対して有意な低下が認められた ($P < 0.05$)。また、BUN においても 7.5-Lac 群では Control 群に対して有意な低下が確認された (81.1 mg/dL, $P < 0.01$)。

Fig. 1



尿毒症物質に対する効果 (Fig. 2)

アデニン投与前 (-3 週目)、アデニン投与 3 週間後 (0 週目) 及びラクツロース投与最終日 (4 週目) における血清中の IS の変化を Fig. 2 に示した。0 週目の Control 群の血清中 IS は -3 週目に比べて約 8.5 倍の増加が確認された。Control 群ではアデニン投与 3 週後から通常飼料に変更して 4 週間飼育したが、血清中 IS は更に増加した。一方、アデニン投与 3 週後から 3.0 % また

は7.5%ラクツロース含有飼料を4週間投与した3.0-Lac群及び7.5-Lac群ではラクツロース投与開始前に比べて血清中ISの減少がみられ、3.0-Lac群、7.5-Lac群ともControl群に対して有意な低下が認められた ($P < 0.01$)。そこで、ラクツロース投与最終日(4週目)における血清中ISと血清クレアチニンまたはBUNの単回帰分析を行った結果、いずれも寄与率 $R^2=0.9$ 以上の高い相関性が得られた (data not shown)。また、ラクツロース投与最終日(4週目)におけるControl群の血清中PCSはNormal群に比べて顕著に増加したが、ラクツロース投与群ではControl群の増加に対する抑制作用が認められた (Fig. 4B)。また、ラクツロース投与最終日(4週目)にみられたControl群の血清中TMAO増加に対し、7.5-Lac群で低下傾向が認められた。

酸化ストレスに対する効果

酸化ストレスマーカーである血清AOPPに関しては、Normal群に比較し7.5-Lac群で有意な減少が認められた。一方、血清MDAに関しては4群間に差は認められなかった。また、抗酸化能の評価として、血清中SH含量を定量したところ、Control群で低下したSH含量は7.5%ラクツロース投与により有意に改善した。さらに、GSHの評価を行ったところ、7.5%ラクツロースによりNormal群に比較しGSHが有意に増加し、GSH/GSSG比は増加傾向が認められた。

腎臓の重量および形態学的変化に対する効果 (Fig. 3)

ラクツロース投与最終日(4週目)における各群の代表的な腎組織切片のMT染色及び尿細管間質線維化の相対面積比の結果をFig.3に示した。Control群では腎相対重量の増加がみられたのに対し、ラクツロース投与群では有意な増加抑制が認められた。一方、ラクツロース投与最終日(4週目)Control群の相対面積比はNormal群に比較して10倍程度増加した。これに対してラクツロース投与群では用量依存的な増加抑制が認められた。

腸内環境に及ぼす影響

ラクツロース投与最終日(4週目)における腸内細菌叢全体のピーク面積比および各菌種のピーク面積比における群間比較の結果をFig.4に示した。ISの前駆物質であるインドールを産生する細菌を多く含むBacteroides及びClostridium cluster XIがラクツロース投与によりControl群に対して減少傾向を示した。また、Bifidobacteriumはラクツロース投与によりControl群に対して増加傾向が見られた。なお、DAPI染色を用いて腸内細菌数の定量を行ったところ、4群間に差は認められなかった (data not shown)。

Fig. 2

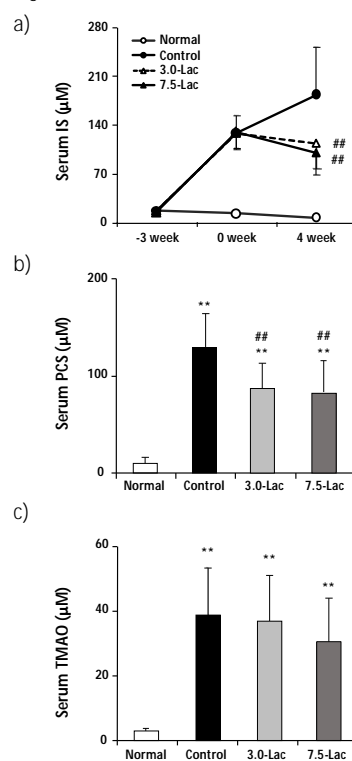


Fig. 3

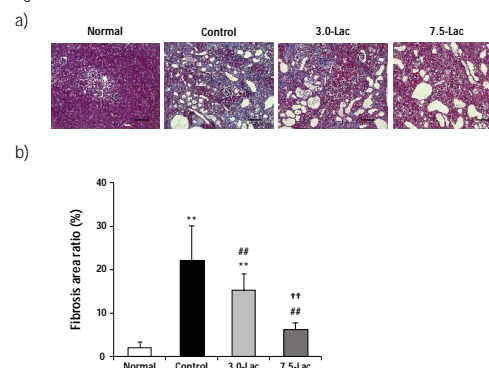
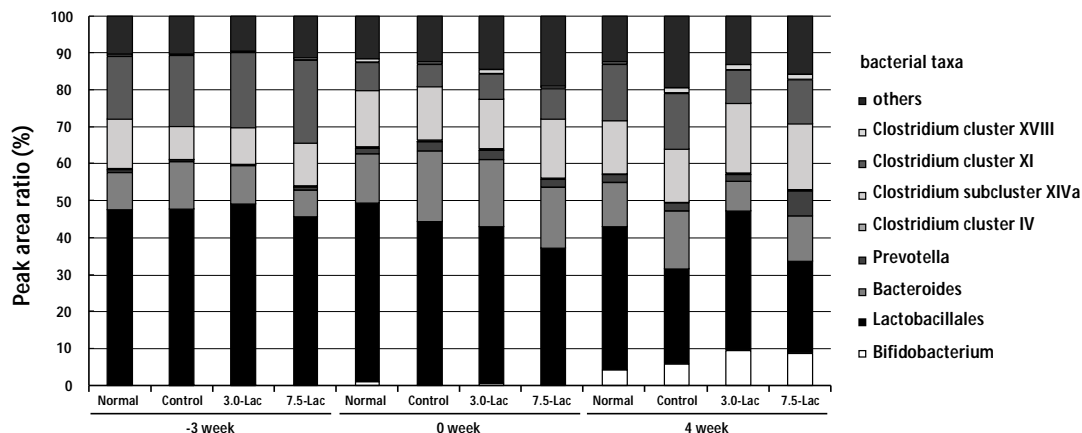


Fig. 4

a)



考察

アデニン誘発腎不全モデルラットは1982年に横澤らがアデニン摂取による慢性腎不全モデルとして報告された。経口摂取されたアデニンは速やかに2,8-ジヒドロアデニンに代謝され、近位尿細管の微絨毛および上皮先端部に沈着して結晶化し、尿細管および間質を変性させ、腎不全に進展させる。Control群では、0.75%アデニン含有飼料を3週間与えた後通常飼料に戻して4週間飼育したが、血清クレアチニンおよびBUNはアデニン含有飼料投与前に比べて顕著な高値を示した。さらに、尿細管間質の顕著な線維化と貧血所見が確認された。このことから、本モデルがCKDの進行段階にあることが示唆された。また、アデニン投与により尿細管障害が惹起されたため、尿毒症物質であるIS、PCSおよびTMAOの腎臓からの排泄が抑制されて近位尿細管に蓄積し、通常飼料に戻して4週間飼育してもIS、PCSおよびTMAOが血清中でさらに増加したと考えられる。血清中に増加したIS及びPCSは尿細管障害を増悪させることが知られていることから、本試験で認められたIS及びPCSの増加もCKD進行を促進させる可能性が考えられた。一方3.0-Lac群および7.5-Lac群ではラクツロース給与開始前に比べて血清中ISの減少が見られ、3.0-Lac群、7.5-Lac群ともControl群に対して有意な低下が認められた。ISは、食事で摂取する蛋白中のトリプトファンが腸内細菌によりインドールに代謝され、門脈から吸収された後、肝臓で抱合化を受けて体循環に入る。インドールを産生する細菌を多く含む腸内細菌群がラクツロース給与によりControl群に対して減少傾向を示したことから、ラクツロースの血清中ISの減少は腸管内でのインドールへの代謝抑制が寄与したものと考えられる。さらに、血清中ISと血清クレアチニンまたはBUNの間に高い相関性が得られたことから、ラクツロースは血清中ISを減少させることにより、腎機能障害を改善することが示唆された。また、血清中PCSについても3.0-Lac群、7.5-Lac群ではControl群に対して有意な低下が認められた。PCSもISと同様に、食事で摂取する蛋白中のチロシンが腸内細菌によりパラクレゾールに代謝され、門脈から吸収された後、肝臓で抱合化を受けて体循環に入る。したがって、ラクツロースによる血清中PCSの減少も腎機能障害改善に寄与することが示唆された。経口吸着薬である球形吸着炭はインドールを腸内で吸着することにより、血清中ISおよびPCSを減少させ、慢性腎不全に対する有効性が示されている。したがって、ラクツロースについても球形吸着炭と同様に慢性腎不全患者への効果が期待される。また、ISは尿細管における酸素代謝調節異常を惹起し、エリスロポエチン産生を低下させる。本試験において、ラクツロース投与によりRBC、HGB、HCTの用量依存的な改善作用が認められたことから、エリスロポエチン産生低下抑制が寄与していることが考えられる。さらに、IS、PCSは酸化ストレスおよび腎線維化にも関与している。ISは有機アニオントランスポーター(OAT)を介して細胞内へ取り込まれ、NADPH oxidaseを介して活性酸素種(ROS)を産生する。ISにより誘導されたROSは、腎線維化に関与するTGF- β をはじめとする各種サイトカインの発現を上昇させるとともに、尿細管細胞の上皮間葉形質転換(EMT)を誘導して腎線維化を促進する。また、PCSもNADPH oxidaseの活性化を介してROS産生を誘導し、TGF- β など線維化関連因子の産生を亢進させ、尿細管変性や尿細管間質の線維化を惹起し、腎障害の進展因子となることが明らかとなっている。ラクツロース給与により血清中ISおよびPCSが減少するとともに用量依存的な線維化抑制作用が確認されたことから、血清中ISおよびPCSの減少は線維化の進行抑制に貢献していると考えられる。今回、ラクツロースの酸化ストレスに与える影響に関して有意な変化は見られなかったことから、さらなる検討が必要と考える。また、抗酸化能の指標となるチオール含量は7.5-Lac群でControl群に対して有意に増加したが、メカニズムについては今後検討が必要と考える。さらにTMAOについてもラクツロース投与により低下傾向が示された。しかしながら、細胞実験でのTMAOによる障害は観察されなかった。これまで心疾患との関連が報告されているが、腎臓への影響は極めて少ないことが示唆された。

まとめ

ラクツロースはプレバイオティクスとして腸内環境を改善することで、尿毒症物質の産生を抑制し、腎障害の進展および尿細管間質の線維化を抑制することが示唆された。本研究は、ラクツロースを含むプレバイオティクスによる腸内環境の是正がCKD進行抑制の新たな治療ターゲットとなることを示した重要な知見である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8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 Ishitsuka Yoichi, Kondo Yuki, Kadowaki Daisuke	4. 巻 43
2. 論文標題 Toxicological Property of Acetaminophen: The Dark Side of a Safe Antipyretic/Analgesic Drug?	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 195 ~ 206
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b19-00722	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 Yamasaki Keishi, Iohara Daisuke, Oyama Yoko, Nishizaki Narumi, Kawazu Seitara, Nishi Koji, Kadowaki Daisuke, Taguchi Kazuaki, Otagiri Masaki, Seo Hakaru	4. 巻 72
2. 論文標題 Processing grapefruit juice with cyclodextrin attenuates its inhibitory effect on cytochrome P450 3A activity	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacy and Pharmacology	6. 最初と最後の頁 356 ~ 363
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jphp.13212	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 Narita Yuki, Hamamura Kana, Kashiyama Mami, Utsumi Sara, Kakizoe Yutaka, Kondo Yuki, Ishitsuka Yoichi, Jono Hirofumi, Irie Tetsumi, Mukoyama Masashi, Saito Hideyuki, Kadowaki Daisuke, Hirata Sumio, Kitamura Kenichiro	4. 巻 20
2. 論文標題 Edoxaban Exerts Antioxidant Effects Through FXa Inhibition and Direct Radical-Scavenging Activity	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 4140 ~ 4140
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20174140	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 Nakatani Sakura, Maeda Keisuke, Akagi Junji, Ichigi Misato, Murakami Marina, Harada Yoshihiko, Utsumi Sara, Fukunaga Masaki, Narita Yuki, Kondo Yuki, Ishitsuka Yoichi, Irie Tetsumi, Kadowaki Daisuke, Hirata Sumio	4. 巻 42
2. 論文標題 Coefficient of Determination between Estimated and Measured Renal Function in Japanese Patients with Sarcopenia May Be Improved by Adjusting for Muscle Mass and Sex: A Prospective Study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1350 ~ 1357
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b19-00154	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 Miyu Sueyoshi, Masaki Fukunaga, Mizue Mei, Atsushi Nakajima, Gaku Tanaka, Takayo Murase, Yuki Narita, Sumio Hirata & Daisuke Kadowaki	4. 巻 23
2. 論文標題 Effects of lactulose on renal function and gut microbiota in adenine-induced chronic kidney disease rats.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology	6. 最初と最後の頁 908 ~ 919
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-019-01727-4	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 Muraya Nanako, Kadowaki Daisuke, Miyamura Shigeyuki, Kitamura Kenichiro, Uchimura Kohei, Narita Yuki, Miyamoto Yohei, Chuang Victor Tuan Giam, Taguchi Kazuaki, Maruyama Toru, Otagiri Masaki, Hirata Sumio	4. 巻 2018
2. 論文標題 Benzbromarone Attenuates Oxidative Stress in Angiotensin II- and Salt-Induced Hypertensive Model Rats	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oxidative Medicine and Cellular Longevity	6. 最初と最後の頁 1 ~ 8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2018/7635274	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 Urata Motoki, Narita Yuki, Fukunaga Masaki, Kadowaki Daisuke, Hirata Sumio	4. 巻 22
2. 論文標題 Simple Formula for Predicting Drug Removal Rates During Hemodialysis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Therapeutic Apheresis and Dialysis	6. 最初と最後の頁 485 ~ 493
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1744-9987.12675	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 Anraku Makoto, Tabuchi Ryo, Goto Miwa, Iohara Daisuke, Mizukai Yasuyuki, Maezaki Yuji, Michihara Akihiro, Kadowaki Daisuke, Otagiri Masaki, Hirayama Fumitoshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Design and Evaluation of An Extended-Release Olmesartan Tablet Using Chitosan/Cyclodextrin Composites	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 82 ~ 82
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pharmaceutics11020082	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14件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Miyu Sueyoshi, Masaki Fukunaga, Mizue Mei, Atsushi Nakajima, Gaku Tanaka, Takayo Murase, Yuki Narita, Sumio Hirata, Daisuke Kadowaki
2. 発表標題 Renal Protective Effect of Lactulose Targeting of Gut-Kidney Axis
3. 学会等名 ISN/WCN 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Daisuke Kadowaki, Masaki Fukunaga, Miyu Sueyoshi, Kohei Uchimura, Kenichiro Kitamura, Yuki Narita, Toru Maruyama, Masaki Otagiri, Hakaru Seo, Sumio Hirata
2. 発表標題 Accumulation of acetaminophen metabolites exerts kidney protective effect in renal failure rat model.
3. 学会等名 ISN/WCN 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 内田朱美, 福永雅樹, 原岡なつみ, 成田勇樹, 丸山徹, 平田純生, 瀬尾量, 門脇大介
2. 発表標題 ノイロトロピンの抗酸化作用の解析
3. 学会等名 第62回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 馬場汐里, 松山留巳, 福永雅樹, 末吉美優, 成田勇樹, 丸山徹, 平田純生, 瀬尾量, 門脇大介
2. 発表標題 トロンボモデュリン の抗酸化の解析と尿毒症物質に対する保護効果の検討
3. 学会等名 第62回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 末吉美優, 門脇大介, 福永雅樹, 中島淳志, 田中雅久, 村瀬貴代, 成田勇樹, 平田純生, 丸山徹
2. 発表標題 ラクツロースの腸内環境および腎不全に対する効果
3. 学会等名 第62回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福永雅樹, 門脇大介, 末吉美優, 内田朱美, 成田勇樹, 丸山徹, 瀬尾量, 平田純生
2. 発表標題 5/6腎摘ラットを用いたノイロトロピンの腎保護効果の検討
3. 学会等名 第62回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 榎山真美, 成田勇樹, 浜村佳奈, 柿添豊, 向山政志, 門脇大介, 平田純生, 北村健一郎
2. 発表標題 腎疾患治療への応用を目指したカモスタットの抗酸化作用解析
3. 学会等名 第62回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村上鞠奈, 浦田元樹, 近藤悠希, 成田勇樹, 門脇大介, 平田純生
2. 発表標題 血液透析による薬物除去率の予測式の構築
3. 学会等名 第64回日本透析医学会学術集会・総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masaki Fukunaga, Akemi Uchida, Miyu Sueyoshi, Hitoshi Maeda, Yuki Narita, Hiroshi Watanabe, Toru Maruyama, Hakaru Seo, Sumio Hirata, Daisuke Kadowaki
2. 発表標題 The antioxidant activity of neurotrophin contributes to the kidney protective effect
3. 学会等名 ASN KIDNEY WEEK 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 末吉美優, 福永雅樹, 目井瑞会, 成田勇樹, 平田純生, 門脇大介
2. 発表標題 ストレプトゾトシン誘発早期糖尿病モデルラットを用いたラクツロースの血糖値および腎機能に及ぼす影響
3. 学会等名 第61回日本腎臓学会学術総会 (新潟)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 門脇大介
2. 発表標題 酸化ストレスの観点から考える老年薬学
3. 学会等名 医療薬学フォーラム2018・第26回クリニカルファーマシーシンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 門脇大介
2. 発表標題 医薬品の抗酸化作用解析を基盤とした腎疾患治療への応用
3. 学会等名 日本薬学会第139年会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 末吉美優, 門脇大介, 福永雅樹, 中島淳志, 田中雅久, 村瀬貴代, 成田勇樹, 平田純生, 丸山徹
2. 発表標題 ラクツロースの腸内環境および腎不全に対する効果
3. 学会等名 第62回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Miyu Sueyoshi, Masaki Fukunaga, Mizue Mei, Atsushi Nakajima, Gaku Tanaka, Takayo Murase, Yuki Narita, Sumio Hirata, Daisuke Kadowaki
2. 発表標題 Renal Protective Effect of Lactulose Targeting of Gut-Kidney Axis
3. 学会等名 国際腎臓学会・世界腎臓学会議 (ISN WCN 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019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	瀬尾 量 (Seo Hakaru) (20435142)	崇城大学・薬学部・教授 (37401)	

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
---------	---------