

令和 2 年 6 月 3 日現在

機関番号：12602

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2018～2019

課題番号：18K19534

研究課題名(和文) WNK4シグナル遮断による新しい生活習慣病予防的治療薬の創出

研究課題名(英文) Development of novel preventive drugs for lifestyle disease by inhibiting WNK4 signaling

研究代表者

内田 信一 (Shinichi, Uchida)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号：50262184

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,800,000円

研究成果の概要(和文)：塩出納や血圧制御に重要な役割を果たすWNKキナーゼ・シグナル伝達系の脂肪細胞における役割に着目し、WNK4の基質探索を試みたが有望候補は得られなかった。続いてメタボリック症候群(MetS)や慢性腎臓病(CKD)でみられる炎症性サイトカイン増加と塩分感受性高血圧症を結びつける因子としてのWNKキナーゼという視点で研究を展開し、3種類のCKDモデルマウスを検討した。結果、これらの腎臓ではWNKシグナルの亢進を認め、それはTNFにより活性化を受け、塩分感受性亢進のメカニズムの一旦を担っていることを示し、Kidney International 誌(IF: 8.4)で報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでの我々の研究成果から、WNKシグナル伝達系の制御は塩分感受性高血圧症にとどまらず肥満、耐糖能異常といったメタボリック症候群(MetS)に対する包括的治療標的となり得る可能性が期待される。今回明らかにした炎症性サイトカインとWNKシグナル伝達系との相関関係は、創薬ターゲットとしてのWNKシグナル制御の妥当性をさらに支持するものであり、有用な知見と考えられる。

研究成果の概要(英文)：We focused on the role of WNK kinase signaling, which plays an important role in sodium handling and blood pressure control, and tried to seek the substrate of WNK4 in adipocytes, but no promising candidate was so far obtained unfortunately. Subsequently, we hypothesized that WNK kinase is a factor that links increased inflammatory cytokines and salt-sensitive hypertension in metabolic syndrome (MetS) or chronic kidney disease (CKD), and examined three types of CKD model mice. As a result, the WNK signal was observed to be enhanced in these kidneys and to be activated by TNF. This was considered to be responsible for part of the mechanism of salt sensitive hypertension in MetS or CKD. The result was reported in Kidney International (IF: 8.4).

研究分野：腎臓病・高血圧症

キーワード：WNKシグナル 生活習慣病 塩分感受性高血圧 メタボリック症候群 創薬 炎症性サイトカイン TNF

1. 研究開始当初の背景

我々はこれまでの研究成果のなかで、腎臓や血管において生理的にも血圧制御に重要な役割を果たす WNK キナーゼ・シグナル伝達系を発見した。このシグナル構成分子のうち WNK4 キナーゼは特に腎臓で活性を有する。WNK4 ノックアウト (KO) マウスの解析を通じて、WNK4 の活性は血圧制御にとどまらず、高脂肪食への肥満耐性やインスリン感受性の維持にも影響していることを見出し、これは PPAR の転写抑制を伴った脂肪細胞分化抑制によるものであることを報告した (EBioMedicine 2017)。この経緯から、WNK4 の機能を制御することが出来れば、肥満を抑制しながら耐糖能異常を予防し、さらに余剰塩分を排泄することで高血圧を予防するというメタボリック症候群 (MetS) に対する包括的治療策となり得る可能性に注目した。しかしながらこれまでの研究成果から、脂肪細胞における WNK4 の基質は、腎臓や血管での制御活性主体を担う WNK 基質である SPAK とは異なること、つまり脂肪細胞ではキナーゼ活性とは独立したシグナル伝達が起こることを推察している。

2. 研究の目的

(1) 脂肪細胞における WNK4 の基質を同定すること

脂肪細胞における WNK4 の制御標的 (基質) を明らかにすべく、まずは脂肪細胞に分化誘導できる 3T3-L1 培養細胞に対して CRISPR/Cas9 ゲノム編集技術を用いて WNK4 ノックアウト (KO) 株を作成し、内在性 WNK4 の影響を排除した条件下に WNK4 のフラグメント別強制発現を行い、脂肪細胞分化制御因子の発現に影響を与える特定のドメインを選定し、相互作用する分子探索の手がかりにすることを旨とした。

なお当初申請書では有望な WNK4 基質が同定された場合には続いて WNK4 及びその基質との結合阻害薬を探索することを目指す内容で記載していたが、研究過程において WNK シグナルが炎症/免疫系サイトカインに影響を及ぼす可能性に着目し、次年度以降は下記に記載する目的を達成すべく一部研究目的を拡大して検討を行なっている。

(2) 炎症性サイトカインと WNK シグナルの関連性を明らかにすること

近年 TNF、IFN、IL-1、IL-6 といった炎症性サイトカインの塩分感受性高血圧への影響 (Annu Rev Physiol. 2018) が注目される一方、腎臓での塩出納制御を担う WNK シグナルがこれらにどのように関わっているかの知見は得られていない。MetS と高サイトカイン血症の関連性については既に複数の報告があり (Rep Biochem Mol Biol. 2017; Int J Clin Exp Med. 2015) また MetS や慢性腎臓病 (CKD) では塩分感受性が増加し、高血圧を呈することも知られている (J Clin Invest. 2013)。炎症性/免疫性サイトカインと WNK の関連を明らかにするという研究目的は本研究計画の主旨である WNK シグナルを軸とした生活習慣病治療法の探索という観点に合致したものであり、本目的についても研究展開する方針とした。

3. 研究の方法

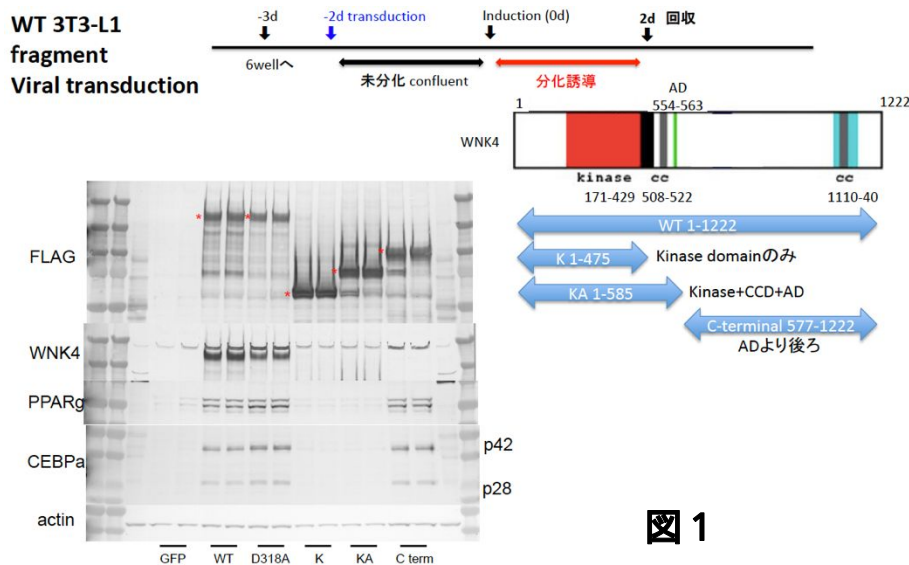
(1) 脂肪細胞に分化誘導できる 3T3-L1 細胞に対して CRISPR-Cas9 ゲノム編集技術を用いて WNK4 ノックアウト株を作成し、内在性 WNK4 の影響を排除した上で、キナーゼドメインを含む・含まない、ないし他の周辺分子と相互作用する可能性のある coiled-coil ドメイン (CCD) を含む・含まない形で断片化した FLAG タグ付き WNK4 フラグメントベクターの強制発現を行い、WNK4 のどのセグメントが PPAR /CEBPa に影響を与え、脂肪細胞分化シグナル伝達に必要なかを判定した。続いてその FLAG タグ付き断片化タンパクで免疫沈降を行い、LC-MS/MS による質量分析を行って WNK4 に結合する基質候補タンパク群の網羅的解析を実施した。

(2) 3種類のマウス CKD モデル (アリストロキア酸腎症モデル、アデニン腎症モデル、5/6 腎摘モデル) を作成し、腎臓における WNK シグナルの挙動、TNF、IFN といった炎症性サイトカインの定量、ならびに血圧変化の塩分感受性を検討した。また WNK の主要な基質である SPAK の KO マウスを用いて同様に CKD モデルを作成し、塩分感受性高血圧症が WNK シグナルの亢進に依存するものか検討を行った。また培養 mpkDCT 細胞 (遠位尿管上皮培養細胞) へのサイトカイン・阻害剤負荷実験を行った。

4. 研究成果

(1) 3T3-L1 細胞に対して、GFP タグ付き CRISPR-Cas9 ガイド RNA 発現ベクターを導入後、FACS ソーティングによる GFP 陽性細胞の選定とシングルセル化を行い、WNK4 の完全

KO が確認された 3T3-L1 クローンを 6 ライン得る事に成功した。続いて WNK4 のフラグメント別強制発現実験では全長ないし C 末端フラグメントで PPAR γ の発現誘導が起こり、従来の想定通り WNK4 脂肪細胞代謝活性はキナーゼ非依存的かつ CCD 非依的なメカニズムが想起された (図 1)。



続いて質量分析による WNK4 相互作用分子の同定のため、クロスリンクの至適条件 (2.5mM EGS による架橋固定) を検討したのちに、FLAG-tag を付加した WNK4 を 3T3-L1 細胞へ強制発現させ、FLAG ビーズで回収した免疫

図 1

沈降物に対して質量分析を行った。対照群として GFP 強制発現サンプルを同様に FLAG 免疫沈降し、subtraction により候補を選定した。トップヒットとして WNK4 が検出されたことから検出系は妥当と考えられたが、他にいくつか検出された候補分子で有望なものは含まれず、今後の展開方法については引き続き検討を要す状況である。

- (2) アリストロキア酸腎症 (AAN) モデルの腎臓において WNK1 蛋白発現の増加を認め、さらに WNK シグナルの下流分子である SPAK や NCC の活性増加も確認された。本マウスモデルでは高塩食負荷でも WNK シグナルは抑制されず、塩分感受性高血圧症を呈した。また SPAK-KO マウスモデルでも同様に AAN を作成したところ WNK1 の発現増加を認めたものの NCC の活性に変化はなく、塩分感受性高血圧という表現系もみられなかった。ANN では塩分感受性高血圧を呈し、これは WNK シグナル活性に依存していることを確認した。
- (3) 他の CKD モデルであるアデニン腎症 (AIN) でも検討を行い、WNK1 蛋白の増加が確認された一方で、5/6 腎摘モデルではこの変化がみられなかった。AAN と AIN では炎症性 CKD という特徴を有することから、これらのモデルで炎症性サイトカインの定量評価を行なったところ両モデルとも TNF α 、IFN γ の上昇を認めた。mpkDCT 細胞 (遠位尿細管上皮培養細胞) に TNF α 、IFN γ を負荷したところ TNF α のみで WNK1 蛋白発現増加を認めた。また TNF α 阻害薬であるエタネルセプトを前述の AAN モデルマウスに投与したところ、活性化された WNK シグナルを抑制するとともに塩分感受性血圧を改善させた。このことから炎症性サイトカインのひとつである TNF α が CKD 腎臓において WNK1 蛋白発現増加を介して WNK シグナル活性化を招き、塩分感受性高血圧を呈することを明らかにした。冒頭で述べたような炎症に伴う塩分感受性血圧制御の一端を、この WNK シグナルが担っていると推察される (図 2)。本研究の結果を、Kidney International 誌 (IF: 8.4) で報告した。本研究結果は創薬ターゲットとしての WNK シグナル制御の妥当性を支持するものであり有用な知見と考えられる。

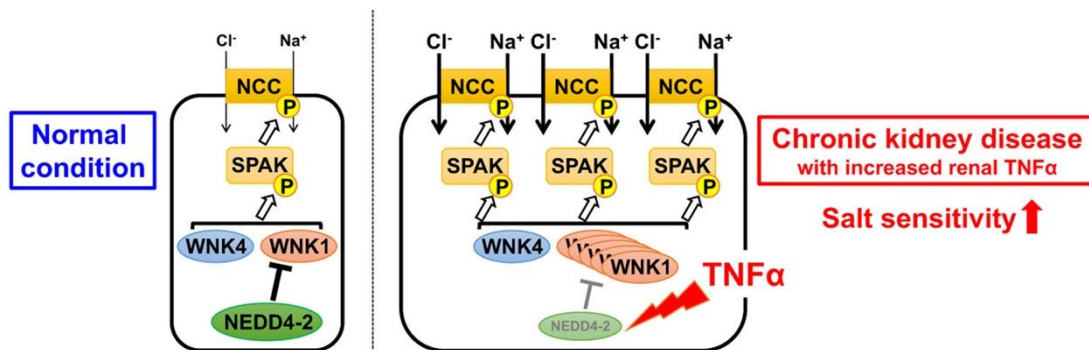


図 2

(Furusho T, et al., Kidney Int. 2020 より引用改変)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11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 2件）

1. 著者名 Ando F, Uchida S	4. 巻 22
2. 論文標題 Activation of AQP2 water channels without vasopressin: therapeutic strategies for congenital nephrogenic diabetes insipidus	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 CLINICAL AND EXPERIMENTAL NEPHROLOGY	6. 最初と最後の頁 501-507
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-018-1544-8	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 Ando F, Mori S, Yui N, Morimoto T, Nomura N, Sohara E, Rai T, Sasaki S, Kondo Y, Kagechika H, Uchida S	4. 巻 9
2. 論文標題 AKAPs-PKA disruptors increase AQP2 activity independently of vasopressin in a model of nephrogenic diabetes insipidus	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature communications	6. 最初と最後の頁 1411
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-018-03771-2	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 Yoshida S, Araki Y, Mori T, Sasaki E, Kasagi Y, Isobe K, Susa K, Inoue Y, Bomont P, Okado T, Rai T, Uchida S, Sohara E	4. 巻 22
2. 論文標題 Decreased KLHL3 expression is involved in the pathogenesis of pseudohypoaldosteronism type II caused by cullin 3 mutation in vivo	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical and experimental nephrology	6. 最初と最後の頁 1251-1257
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-018-1593-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 Kikuchi H, Sasaki E, Nomura N, Mori T, Minamishima YA, Yoshizaki Y, Takahashi N, Furusho T, Arai Y, Mandai S, Yamashita T, Ando F, Maejima Y, Isobe K, Okado T, Rai T, Uchida S, Sohara E	4. 巻 95
2. 論文標題 Failure to sense energy depletion may be a novel therapeutic target in chronic kidney disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Kidney international	6. 最初と最後の頁 123-137
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2018.08.030	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 Fujimaru T, Mori T, Sekine A, Mandai S, Chiga M, Kikuchi H, Ando F, Mori Y, Nomura N, Imori S, Naito S, Okado T, Rai T, Hoshino J, Ubara Y, Uchida S, Sohara E	4. 巻 94
2. 論文標題 Kidney enlargement and multiple liver cyst formation implicate mutations in PKD1/2 in adult sporadic polycystic kidney disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 CLINICAL GENETICS	6. 最初と最後の頁 125-131
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cge.13249	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 Hashimoto H, Nomura N, Shoda W, Isobe K, Kikuchi H, Yamamoto K, Fujimaru T, Ando F, Mori T, Okado T, Rai T, Uchida S, Sohara E	4. 巻 85
2. 論文標題 Metformin increases urinary sodium excretion by reducing phosphorylation of the sodium-chloride cotransporter	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Metabolism	6. 最初と最後の頁 23-31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.metabol.2018.02.009	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 Mandai S, Mori T, Nomura N, Furusho T, Arai Y, Kikuchi H, Sasaki E, Sohara E, Rai T, Uchida S	4. 巻 8
2. 論文標題 WNK1 regulates skeletal muscle cell hypertrophy by modulating the nuclear localization and transcriptional activity of FOXO4	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific reports	6. 最初と最後の頁 9101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-27414-0	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 Furusho T, Sohara E, Mandai S, Kikuchi H, Takahashi N, Fujimaru T, Hashimoto H, Arai Y, Ando F, Zeniya M, Mori T, Susa K, Isobe K, Nomura N, Yamamoto K, Okado T, Rai T, Uchida S	4. 巻 97
2. 論文標題 Renal TNF activates the WNK phosphorylation cascade and contributes to salt-sensitive hypertension in chronic kidney disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Kidney International	6. 最初と最後の頁 713 ~ 727
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2019.11.021	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 Fujiki T, Ando F, Murakami K, Isobe K, Mori T, Susa K, Nomura N, Sohara E, Rai T, Uchida S	4. 巻 9
2. 論文標題 Tolvaptan activates the Nrf2/HO-1 antioxidant pathway through PERK phosphorylation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 9245
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-45539-8	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 Matsuura Y, Nomura N, Shoda W, Mori T, Isobe K, Susa K, Ando F, Sohara E, Rai T, Uchida S	4. 巻 517
2. 論文標題 Tacrolimus ameliorates the phenotypes of type 4 Bartter syndrome model mice through activation of sodium/potassium/2 chloride cotransporter and sodium/chloride cotransporter	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 364 ~ 368
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.07.086	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 Nomura N, Shoda W, Uchida S	4. 巻 23
2. 論文標題 Clinical importance of potassium intake and molecular mechanism of potassium regulation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology	6. 最初と最後の頁 1175 ~ 1180
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-019-01766-x	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20件(うち招待講演 1件/うち国際学会 8件)

1. 発表者名 内田 信一
2. 発表標題 腎臓病領域における希少疾患と指定難病 尿管管疾患領域における希少難病のトランスレーショナルリサーチ
3. 学会等名 第61回日本腎臓学会学術総会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 萬代 新太郎, 森 崇寧, 野村 尚弘, 古莊 泰佑, 新井 洋平, 菊池 寛昭, 佐々木 絵美, 蘇原 映誠, 頼 建光, 内田 信一
2. 発表標題 WNK1キナーゼはFOXO4の細胞核内局在, 転写活性を調節し, 骨格筋肥大を制御する
3. 学会等名 第61回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 正田 若菜, 野村 尚弘, 安藤 史顕, 磯部 清志, 森 崇寧, 蘇原 映誠, 頼 建光, 内田 信一
2. 発表標題 高カリウム負荷によるナトリウム-クロライド共輸送体の脱リン酸化機構の解明
3. 学会等名 第61回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 新井 洋平, 蘇原 映誠, 浅野 謙一, 田中 正人, 頼 建光, 内田 信一
2. 発表標題 WNK1はマクロファージにおいてLPS誘導性サイトカイン産生を抑制する
3. 学会等名 第61回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 古莊 泰佑, 蘇原 映誠, 萬代 新太郎, 菊池 寛昭, 錢谷 慕子, 野村 尚弘, 森 崇寧, 頼 建光, 内田 信一
2. 発表標題 WNK1-OSR1/SPAK-NCCシグナルの亢進が慢性腎臓病モデルマウスの塩分感受性高血圧に関与する
3. 学会等名 第61回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 橋本 博子, 蘇原 映誠, 野村 尚宏, 正田 若菜, 磯部 清志, 菊池 寛昭, 安藤 史顕, 森 崇寧, 頼 建光, 内田 信一
2. 発表標題 メトホルミンは腎NCCのリン酸化を低下させ塩分排泄を促進する
3. 学会等名 第61回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takahashi N, Kikuchi H, Ishihara T, Arita M, Furusho T, Ando F, Mori T, Isobe K, Susa K, Nomura N, Rai T, Uchida S, Sohara E
2. 発表標題 Amelioration of Renal Fibrosis and Tubulointerstitial Damage in Fat-1 Transgenic CKD Mice by Compensation of Decreased Omega-3 Fatty Acids in the Kidney
3. 学会等名 ASN Kidney Week 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Furusho T, Sohara E, Mandai S, Kikuchi H, Ando F, Zeniya M, Mori T, Nomura N, Rai T, Uchida S
2. 発表標題 WNK1-SPAK-NCC signaling cascade is involved in salt sensitive hypertension induced by aristolochic acid nephropathy.
3. 学会等名 ASN Kidney Week 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Fujimaru T, Mori T, Mandai S, Chiga M, Kikuchi H, Ando F, Mori Y, Susa K, Isobe K, Iimori S, Nomura N, Naito S, Okado T, Rai T, Nagatsuji K, Nagahama K, Mishima E, Mochizuki T, Sekine A, Hoshino J, Ubara Y, Uchida S, Sohara E
2. 発表標題 Genomic Background of Adults with Suspected Ciliopathy on Renal Biopsy.
3. 学会等名 ASN Kidney Week 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Fujiki T, Ando F, Isobe K, Mori T, Susa K, Nomura N, Sohara E, Rai T, Uchida S
2. 発表標題 Tolvaptan activates Nrf2/HO-1 pathway through PERK phosphorylation
3. 学会等名 ASN Kidney Week 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 安藤史顕, 磯部清志, 森崇寧, 須佐紘一郎, 野村尚弘, 蘇原映誠, 頼建光, 内田信一
2. 発表標題 PKA活性化薬の開発と先天性腎性尿崩症治療への応用
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 菊池寛昭, 蘇原映誠, 野村尚弘, 森崇寧, 頼建光, 内田信一
2. 発表標題 低タンパク食はAMPKのAMP/ATP比感知障害改善を介して腎保護効果を発揮する
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 正田若菜, 野村尚弘, 安藤史顕, 田頭秀章, 岩本隆宏, 太田哲人, 磯部清志, 森崇寧, 須佐紘一郎, 蘇原映誠, 頼建光, 内田信一
2. 発表標題 NCX1を介したNCCの脱リン酸化と尿中カリウム排泄機構の解明
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 藤木珠美, 安藤史顕, 磯部清志, 須佐紘一郎, 森崇寧, 野村尚弘, 蘇原映誠, 頼建光, 内田信一
2. 発表標題 トルバブタンはPERKのリン酸化を介してNrf2/HO-1を活性化する
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 古荘泰佑, 蘇原映誠, 萬代新太郎, 菊池寛昭, 新井洋平, 安藤史顕, 錢谷慕子, 森崇寧, 須佐紘一郎, 磯部清志, 野村尚弘, 岡戸丈和, 頼建光, 内田信一
2. 発表標題 TNF は腎臓でのWNK1分解を抑制して塩分感受性を亢進させる
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 松浦喜明, 野村尚弘, 正田若菜, 蘇原映誠, 頼建光, 内田信一
2. 発表標題 タクロリムスはNCCのリン酸化を亢進し4型Bartter症候群の症状を改善する。
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 Furusho T, Mandai S, Kikuchi H, Takahashi N, Fujimaru T, Hashimoto H, Arai Y, Ando F, Mori T, Susa K, Isobe K, Nomura N, Okado T, Rai T, Yamamoto K, Uchida S, Sohara E
2. 発表標題 Renal TNF activates WNK phosphorylation cascade and contributes to salt-sensitive hypertension in CKD
3. 学会等名 ASN Kidney Week 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kikuchi H, Sohara E, Nomura N, Mori T, Minamishima YA, Takahashi N, Furusho T, Ando F, Isobe K, Susa K, Rai T, Uchida S
2. 発表標題 AMPK activation bypassing AMP sensing mechanism is a novel therapeutic strategy for chronic kidney disease
3. 学会等名 ASN Kidney Week 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ando F, Yui N, Mandai S, isobe K, Mori T, Susa K, Nomura N, Sohara E, Rai T, Uchida S
2. 発表標題 Derivatives of FMP-API-1/27 Robustly Activate AQP2 Water Channels Independently of Vasopressin
3. 学会等名 ASN Kidney Week 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fujiki T, Ando F, Mandai S, Isobe K, Susa K, Mori T, Nomura N, Sohara E, Rai T, Uchida S
2. 発表標題 Tolvaptan and Bardoxolone Methyl Synergistically Activate the Nrf2/HO-1 pathway
3. 学会等名 ASN Kidney Week 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

東京医科歯科大学腎臓内科 研究活動 https://tmd-kid.jp
--

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