

平成23年 4月 1日現在

機関番号：16201
 研究種目：基盤研究(C)
 研究期間：2008～2010
 課題番号：20590253
 研究課題名(和文) ミネラルコルチコイド受容体を介した腎障害メカニズムの解明と新しい治療戦略
 研究課題名(英文) Mechanisms responsible for mineralocorticoid receptor-dependent renal injury
 研究代表者
 西山 成 (NISHIYAMA AKIRA)
 香川大学・医学部・教授
 研究者番号：10325334

研究成果の概要(和文)：

本研究は、糖尿病モデル動物において、ミネラルコルチコイド受容体(MR)拮抗薬が強い糸球体上皮細胞保護効果を伴う抗蛋白尿効果を示すこと、アルドステロンが培養腎細胞のMRに結合し、酸化ストレスやMAPキナーゼの活性化を介して障害に関与すること、グルココルチコイドもMRに結合して同様の障害を示すこと、高血糖が直接MRを活性化することを明らかにし、アルドステロンが上昇していない病態でのMRブロックの腎保護効果を証明した。

研究成果の概要(英文)：

Possible roles of aldosterone and mineralocorticoid receptor (MR) in the pathophysiology of renal injury have been indicated. We have demonstrated that MR antagonist elicits blood-pressure independent renoprotective effect in type 2 diabetic rats. We also showed that MR is expressed not only in renal distal tubular cells, but also in other renal epithelial and non-epithelial cells including proximal tubular cells, glomerular mesangial cells, podocytes and renal interstitial fibroblasts. Aldosterone induced cell injury through the activation of MAP kinases and reactive oxygen species generation. Treatment with an MR antagonist inhibits renal cell injuries induced by aldosterone. Similar cell injuries were also induced through MR activation by glucocorticoid and high glucose. These observations suggest that locally expressed MR is involved in renal injury through multiple pathways that cannot be simply explained by high aldosterone levels.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：薬理学、腎臓、高血圧

科研費の分科・細目：基礎医学・薬理学一般

キーワード：アルドステロン、ミネラルコルチコイド受容体、腎障害、糖尿病性腎症

1. 研究開始当初の背景

腎臓病は死に直結する不治の病である。ひとたび病態が進行すると治癒することはなく、最終的には生命を維持するために人工透析

を進行させることが必要となる。そのため透析患者数は年々増加の一途をたどっており、医療財政を圧迫しているのが現状である。さらに最近では、腎機能が低下すると、様々な心血管イベントの発症率が著明に増加する

こともわかってきた。現在、腎症の進行に対する有効な治療法が待たれているが、世界規模の努力にもかかわらず未完に終わっている。これに対して申請者らは腎症の進行のメカニズムについて、レニン・アンジオテンシン系の役割に着目して研究を行ってきた。特に、腎臓内局所レニン・アンジオテンシン系は全身循環のそれとは完全に独立して機能していること、各種腎症ではアンジオテンシンIIの産生が局所で増加していること、アンジオテンシンIIが酸化ストレスを亢進させて障害を増強していること、などを実験的に明らかにしてきた。一方最近申請者は、レニン・アンジオテンシン系のメディエーターであるアルドステロンが腎障害進行においてkeyとなりうる重要な因子であることを見出した。アルドステロンは、遠位尿細管に発現するミネラルコルチコイド受容体を活性化させてナトリウム再吸収を亢進し、高血圧を生じることが古くより知られているが、腎障害進行メカニズムは明らかとなっていない。

2. 研究の目的

本研究の最終的な目的は、腎障害進行メカニズムにおけるMRの役割の全容を解明し、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬が腎症進展に対する新たな治療となりうるかについて明らかにすることである。そのため実験は、各種腎培養細胞および腎障害モデル動物を用いて行われ、MRを介した腎障害作用、ならびにMR拮抗薬による腎保護作用の薬理学的機序をあらゆる角度から検討する。特に、これまでの申請者らの研究によって明らかとなってきたMR受容体刺激によって生じるMAPキナーゼ・酸化ストレスを介した障害機序に加え、MRの発現動態などに着目して研究を進めていく。

3. 研究の方法

(1) 動物実験：

① 糖尿病性腎症ラットに対する選択的ミネラルコルチコイド受容体(MR)拮抗薬の腎保護効果の検討
腎障害モデル動物のうち、2型糖尿病を呈するOLETFラットを使用して、選択的MR拮抗薬であるエプレレノンの腎保護効果について検討する。エプレレノンは、一日2回50mg/kgを経口より連日投与する。さらに、現在糖尿病性腎症に頻用されているアンジオテンシンII受容体拮抗薬であるテルミサルタン(3mg/kg/day)の作用と比較、あるいは両剤使用による相乗効果についての検討を

おこなう。

② グルココルチコイドのMRを介した腎障害作用の検討

上記動物実験に並行して、アルドステロンの影響を排除するため、両側副腎摘出をおこなったWister-Kyotoラットを用いておこなう。片腎摘出後、1%食塩水と過剰なグルココルチコイド(ハイドロコルチゾン: 5mg/kg/day, s.c.)の投与を8週間おこなう。また、一部のハイドロコルチゾン投与ラットに対しては、エプレレノン(50mg/kg x 2回/日, p.o.)の投与をおこなう。

(2) 培養細胞実験：

① アルドステロンによって生じるMRを介した腎細胞障害機序の検討

各種培養細胞におけるアルドステロンのMRを介した障害作用について、酸化ストレスとMAPキナーゼに着目して研究をおこなう。

② アルドステロン以外の刺激によるMR活性化を介した腎細胞障害の検討

MRがリガンドであるアルドステロンを必要とせず、細胞に対する様々なストレスにตอบสนองして腎細胞を障害する可能性について検討をおこなう。

4. 研究成果

(1)

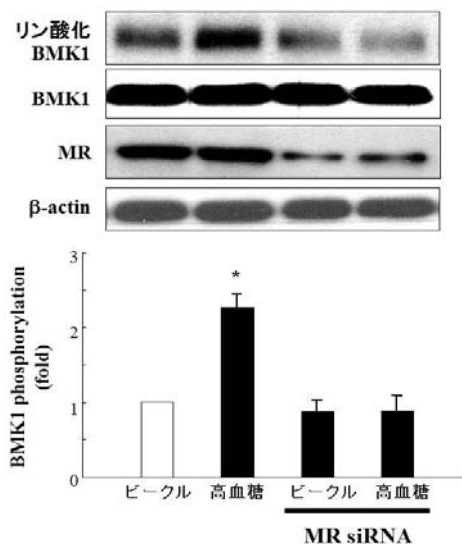
① OLETFラットに対してエプレレノンを単独、あるいはテルミサルタンと併用すると、強い糸球体上皮細胞保護効果を伴う抗蛋白尿効果が証明された。

② 片腎摘出・両側副腎摘出に1%食塩水とハイドロコルチゾンを投与すると、糸球体上皮細胞障害を伴った蛋白尿が観察されたが、エプレレノンの投与はこれらを抑制した。

(2)

① アルドステロンは培養糸球体メサンギウム細胞や近位尿細管細胞などにおいてNADPHオキシダーゼの活性化を伴って活性酸素を発生させ、MAPキナーゼを活性化させて細胞障害を生じるが、このようなアルドステロンの作用はすべてエプレレノンで抑制されることを証明した。これらの結果より、アルドステロンは腎臓局所のMRに結合し、酸化ストレスやMAPキナーゼの活性化を介して腎臓の障害に関与していると考えられた。

② 培養メサンギウム細胞において、高血糖によるBig MAPキナーゼの活性化が、MRの遺伝指摘ノックダウンによって抑制された。したがって、高血糖のようなストレスが、直接ミネラルコルチコイド受容体を活性化することが示唆された。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 27 件)

- ① 北田研人、中野大介、人見浩史、西山 成、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬、薬局、査読無、Vol.62、2011、51-55
- ② 北田研人、中野大介、西山 成、抗アルドステロン薬、Angiology Frontier、査読無、Vol.10、2011、31-38
- ③ Rafiq K、Hitomi H、Nakano D、省略 2 名最後掲載、Possible involvement of the (pro)renin receptor-dependent system in the development of insulin resistance、Front Biosci、査読有、掲載確定、2011
- ④ Liu G、Hitomi H、Hosomi N、省略 9 名最後掲載、Prorenin induces vascular smooth muscle cell proliferation and hypertrophy via EGF receptor-mediated ERK and Akt activation pathway、J. Hypertens、査読有、Vol.29、2011、696-705
- ⑤ Liu G、Hosomi N、Hitomi H、省略 7 名最後掲載、Angiotensin II induces human astrocyte senescence through reactive oxygen species production、Hypertens Res、査読有、Vol.34、2011、479-483
- ⑥ Pelisch N、Hosomi N、Ueno M、省略 10 名最後掲載、Blockade of AT1 receptors protects the blood-brain barrier and improves cognition in Dahl salt-sensitive hypertensive rats、Am J. Hypertens、査読有、Vol.24、2011、362-368
- ⑦ Fan YY、Kohno M、Hitomi H、省略 11 名掲載 13 番目、Aldosterone/mineralocorticoid receptor stimulation induces cellular senescence in the kidney、Endocrinology、査読有、Vol.152、2011、680-688
- ⑧ Rafiq K、Hitomi H、Nakano D、Nishiyama A、Pathophysiological roles of Aldosterone and mineralocorticoid receptor in the kidney、J. Pharmacol. Sci、査読有、Vol.115、2011、1-7

⑨ Rafiq K、Nakano D、Hitomi H、省略 8 名最後掲載、Effects of mineralocorticoid receptor blockade on glucocorticoid-induced renal injury in adrenalectomized rats、J. Hypertens、査読有、Vol.29、2011、290-298

⑩ Nishiyama A、Konishi Y、Ohashi N、省略 9 名、Urinary angiotensinogen reflects the activity of intrarenal renin-angiotensin system in patients with IgA nephropathy、Nephrol Dial Transplant、査読有、Vol.26、2011、170-177

⑪ 北田研人、中野大介、西山 成、腎 RAAS (アルドステロンを中心に)と酸化ストレス、最新医学、査読無、Vol.65、2010、63-70

⑫ 北田研人、中野大介、西山 成、アルドステロンブレイクスルー、腎と透析、査読無、Vol.68、2010、977-982

⑬ 中野大介、人見浩史、西山 成、アルドステロンブロッカーの腎保護作用研究の最先端、血圧、査読無、Vol.17、2010、512-514

⑭ 西山 成、人見浩史、今西政仁、小堀浩幸、慢性腎疾患患者における腎臓局所レニン・アンジオテンシン系の評価、臨床薬理の進歩、査読無、Vol.31、2010、33-39

⑮ 山本龍夫、西山 成、腎と RASS オーバービュー ~腎障害、高血圧への関与~、日本腎学会誌、査読無、Vol.52、2010、87-91

⑯ 西山 成、中野大介、人見浩史、RASS とたんぱく尿、腎臓、査読無、Vol.32、2010、190-195

⑰ 西山 成、中野大介、人見浩史、腎とレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系/高血圧、Pharma Medica、査読無、Vol.28、2010、29-33

⑱ Liu G、Hitomi H、Hosomi N、省略 6 名最後掲載、Mechanical stretch potentiates angiotensin II-induced proliferation in spontaneously hypertensive rat vascular smooth muscle cells、Hypertens. Res、査読有、Vol.33、2010、1250-1257

⑲ Ihara G、Kiyomoto H、Kobori H、省略 10 名最後掲載、Regression of superficial glomerular podocyte injury in type 2 diabetic rats with overt albuminuria: effect of angiotensin II blockade、J. Hypertens、査読有、Vol.28、2010、2289-2298

⑳ Nishiyama A、Hasegawa K、Diah S、Hitomi H、New approaches to blockade of the Renin-Angiotensin-Aldosterone system: MR blockers exert antihypertensive and renoprotective effects independently of the renin-angiotensin system、J. Pharmacol. Sci、査読有、Vol.113、2010、310-314

㉑ Nishiyama A、Mistuyama-Kim S、New approaches to blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system: Overview of the regulation of the renin-angiotensin-aldosterone system、J. Pharmacol. Sci、査読有、Vol.113、2010、

289-291

- ② Rafiq K, Nagai Y, Nakano D, Prorenin/renin and insulin resistance, Front Biosci, 査読有、Jun 1 巻、2010、1143-1146
- ③ Hitomi H, Liu G, Nishiyama A, Role of (pro)renin receptor in cardiovascular cells from the aspect of signaling, Front Biosci, 査読有、Jun 1 巻、2010、1246-1249
- ④ Fan Y-Y, Kohno M, Nakano D, 省略 10 名 最後掲載, Cilnidipine suppresses podocyte injury and proteinuria in metabolic syndrome rats; possible involvement of N-type calcium channel in podocyte, J. Hypertens, 査読有、Vol.28, 2010、1034-1043
- ⑤ Pelisch N, Hosomi N, Ueno M, 省略 7 名 掲載 9 番目, Systemic candesartan reduces brain angiotensin II via downregulation of brain renin-angiotensin system, Hypertens Res, 査読有、Vol.33, 2010、161-164
- ⑥ Nishiyama A, Kobori H, Konishi Y, 省略 11 名、Mineralocorticoid receptor blockad enhances the anti-proteinuric effect of an angiotensin II blocker through inhibiting podocyte injury in type 2 diabetic rats, J. Pharmacol. Exp. Ther, 査読有、Vol.332, 2010、1072-1080
- ⑦ Liu G, Miyata K, Hitomi H, 省略 9 名 最後掲載, Involvement of mineralocorticoid receptor in high glucose-induced big mitogen-activated protein kinase 1 activation and mesangial cell proliferation, J. Hypertens, 査読有、Vol.28, 2010、536-542

[学会発表] (計 57 件)

- ① 西山 成, 脳心腎関連における交感神経とレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の役割、第 84 回日本薬理学会年会、2011.3.23、横浜
- ② 大西啓右, アンジオテンシン変換酵素テモカプリルはアンジオテンシン I 投与ラットにおける腎臓アンジオテンシン II 蓄積を抑制しない、第 84 回日本薬理学会年会、2011.3.23、横浜
- ③ Liu Y, アンジオテンシン II は Na^+/H^+ exchanger-1 と酸化ストレスを介してポドサイトのアポトーシスを生じる、第 84 回日本薬理学会年会、2011.3.23、横浜
- ④ 藤田昌子, Angiotensin II diverges insulin signaling into vascular remodeling from glucose metabolism, 第 40 回日本心脈管作動物質学会、2011.2.4、香川
- ⑤ 柴山弓季, Role of epidermal growth factor receptor transactivation in cellular signaling mediated by (pro) renin receptor, 第 40 回日本心脈管作動物質学会、2011.2.4、香川
- ⑥ Liu Y, 細胞内 pH と酸化ストレスを介したアンジオテンシン III によるポドサイト障害機序の解明、第 40 回日本心脈管作動物質学会、2011.2.4、香川

- ⑦ Shamshad S, Aldosterone induces insulin resistance via up-regulation of IGF-1 receptor and its hybrid receptor in vitro and in vivo, 第 40 回日本心脈管作動物質学会、2011.2.4、香川
- ⑧ Kazi R, Olmesartan ameliorates the impairment of renal function in aortic regurgitation model Rats, 第 40 回日本心脈管作動物質学会、2011.2.4、香川
- ⑨ 大西啓右, テモカプリルはアンジオテンシン I 投与ラットにおける腎臓アンジオテンシン II の蓄積を阻害しない、第 40 回日本心脈管作動物質学会、2011.2.4、香川
- ⑩ 中野大介, 血中アンジオテンシノーゼンの尿中への漏出は腎糸球体ろ過障壁および尿細管再吸収により厳密に制限されている、第 40 回日本心脈管作動物質学会、2011.2.4、香川
- ⑪ Bai L, Aliskiren suppressed the development of renal injury in valsartan-treated KKAY mice, 第 40 回日本心脈管作動物質学会、2011.2.4、香川
- ⑫ 西山 成, 新しいコンセプトに基づいた RAS 阻害薬による臓器保護戦略、第 218 回日本循環器学会関東甲信越地方会、2010.12.4、東京
- ⑬ 西山 成, RAS 阻害薬を使用した新しいコンセプトによる CKD 治療戦略、第 31 回日本臨床薬理学会年会、2010.12.2、京都
- ⑭ 西山 成, IgA 腎症患者における尿中アンジオテンシノーゼン測定による、腎内レニン・アンジオテンシン系と食塩感受性高血圧との関連、第 31 回日本臨床薬理学会年会、2010.12.2、京都
- ⑮ Huang Y, Increases in intrarenal prorenin and renin are mediated by angiotensin II in chronic anti-thymocyte serum (ATS) nephritis rats on high salt intake (HSI), 43rd Annual Meeting & Scientific Exposition of the American Society of Nephrology, 2010.11.17、Denver, Colorado
- ⑯ 伊豫田拓弥, アルドステロン誘発心臓リモデリングにおける NCX1 輸送体の役割、第 38 回薬物活性シンポジウム、2010.11.12、札幌
- ⑰ Kazi R, 心腎連関における交感神経と腎内 RAS の役割、第 38 回薬物活性シンポジウム、2010.11.12、札幌
- ⑱ 西山 成, IgA 腎症患者で発症する食塩感受性高血圧と腎内レニン・アンジオテンシン系、第 38 回薬物活性シンポジウム、2010.11.12、札幌
- ⑲ 人見浩史, アルドステロンによる IGF-1 受容体とハイブリッド受容体を介したインスリン抵抗性と血管リモデリングに与える影響、第 20 回循環器学会、2010.11.11、札幌
- ⑳ 西山 成, ダール食塩感受性高血圧ラットで生じる脳関門障害に対するオルメサルタンの効果、第 33 回日本高血圧学会総会、2010.10.16、静岡

②① Kazi R、Olmesartan ameliorates the impairment of renal function in aortic regurgitation model rats、第 33 回日本高血圧学会総会、2010.10.16、静岡

②② Shamshad J、Aldosterone shows an additional effect on glucose tolerance induced by high-fructose in rats、第 33 回日本高血圧学会総会、2010.10.16、静岡

②③ 人見浩史、細胞内 pH と酸化ストレスを介したアンジオテンシン II によるポドサイト障害機序の解明、第 33 回日本高血圧学会総会、2010.10.16、静岡

②④ 人見浩史、アルドステロンによる IGF-1 受容体とハイブリッド受容体を介したインスリンによる動脈硬化に与える影響、第 33 回日本高血圧学会総会、2010.10.16、静岡

②⑤ Nakano D、Angiotensin II increased renal p21 expression independent of subsequent increase in aldosterone in angiotensin II-salt、64th Annual High Blood Pressure Research Conference 2010、2010.10.14、Washington D.C.

②⑥ Bai L、Aliskiren strongly suppressed the development of renal injury in KKAY mice、64th Annual High Blood Pressure Research Conference 2010、2010.10.14、Washington D.C.

②⑦ Nakano D、Aldosterone induces cellular senescence in the kidney via mineralocorticoid/p21-dependent pathway、2010 APS Conference: Inflammation, Immunity and Cardiovascular Disease、2010.8.26、Denver, Colorado

②⑧ Shamshad S、Aldosterone induces insulin resistance via up-regulation of IGF-1 receptor and its hybrid receptor in vitro and in vivo、第 117 回日本薬理学会近畿支部、2010.7.8、徳島

②⑨ Pelish N、Effect of olmesartan on BBB permeability and cognitive impairment in Dahl salt-sensitive hypertensive rats、第 117 回日本薬理学会近畿支部、2010.7.8、徳島

③⑩ 小西啓夫、CKD1、2 期の慢性糸球体腎炎患者における尿中アンジオテンシノーゲンをもっとも反映する腎障害進行因子は何か、第 53 回日本腎臓学会学術総会、2010.6.16、神戸

③⑪ 海部久美子、アルドステロンは IGF-1 受容体発現の増強を介して血管のインスリンシグナルに影響を与える、第 53 回日本腎臓学会学術総会、2010.6.16、神戸

③⑫ 人見浩史、プロレニンの血管平滑筋細胞における受容体を介した細胞内情報伝達系の解明、第 53 回日本腎臓学会学術総会、2010.6.16、神戸

③⑬ 人見浩史、アンジオテンシン II による細胞内 pH 変化と酸化ストレスを介したポドサイト障害の解明、第 53 回日本腎臓学会学術総会、2010.6.16、神戸

③⑭ Hitomi H、High sodium augments angiotensin II-induced proliferation of vascular smooth muscle cell through intracellular

pH-modulation via NHF1、JSN-Asia Young Nephrologists Seminar、2010.6.15、神戸

③⑮ Nishiyama A、RAAS and ROS-dependent renal injury、The 6th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide、2010.6.14、京都

③⑯ Nishiyama A、Olmesartan ameliorates the impairment of renal function in aortic regulation model rats、The 6th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide、2010.6.14、京都

③⑰ Hitomi H、Effects of mechanical stretch on angiotensin II-induced cell proliferation in spontaneously hypertensive rat vascular smooth muscle cells、12th Asian Pacific Congress of Nephrology、2010.6.6、Seoul, Korea

③⑱ Hitomi H、Effects of mechanical stretch on insulin-induced vascular smooth muscle cell proliferation via upregulation of insulin-like growth factor-1 receptor、12th Asian Pacific Congress of Nephrology、2010.6.6、Seoul, Korea

③⑲ Nakano D、Mineralocorticoid receptor blockade suppresses hydrocortisone-induced renal injury in adrenalectomized rats、12th Asian Pacific Congress of Nephrology、2010.6.6、Seoul, Korea

④① Nakano D、Aldosterone induces cell senescence in the renal proximal tubular cells via P21-dependent manner、12th Asian Pacific Congress of Nephrology、2010.6.6、Seoul, Korea

④② Sakoda M、Direct renin inhibitor decreases the angiotensin II levels without affecting (pro)renin receptor signals in human podocytes、12th Asian Pacific Congress of Nephrology、2010.6.6、Seoul, Korea

④③ Ryuzaki M、Long-term treatment with handle region peptide inhibits the development of glomerular injury in the non-clipped kidney of two-kidneys, one-clip goldblatt hypertension、12th Asian Pacific Congress of Nephrology、2010.6.6、Seoul, Korea

④④ Rafiq K、Olmesartan ameliorates the impairment of renal function in aortic regurgitation model rats、12th Asian Pacific Congress of Nephrology、2010.6.6、Seoul, Korea

④⑤ Hitomi H、Effects of prorenin on vascular smooth muscle cell proliferation and hypertrophy via EGF receptor-mediated ERK and AKT activation pathway、12th Asian Pacific Congress of Nephrology、2010.6.6、Seoul, Korea

④⑥ Nishiyama A、Intrarenal renin-angiotensin system and sodium sensitivity of blood pressure in patients with IGA nephropathy、12th Asian

Pacific Congress of Nephrology, 2010.6.6, Seoul, Korea

④⑥ Sherajee S、Aldosterone induces insulin resistance via up-regulation of IGF-1 receptor and its hybrid receptor in vitro and in vivo, The Third International Aldosterone Forum in Japan, 2010.5.15、東京

④⑦ Rafiq K、Aldosterone accelerates the insulin resistance induced by high-fructose in rats, The Third International Aldosterone Forum in Japan, 2010.5.15、東京

④⑧ Nishiyama A、Possible mechanisms responsible for aldosterone and mineralocorticoid receptor-dependent renal injury, The Third International Aldosterone Forum in Japan, 2010.5.15、東京

④⑨ Nishiyama A、Sodium as a culprit for cardio-renal syndrome, ISN Nexus, 2010.4.16、京都

⑤⑩ Konishi Y、Urinary angiotensinogen and sodium sensitivity of blood pressure in patients with IgA nephropathy, ISN Nexus, 2010.4.16、京都

⑤⑪ Sofue T、Early treatment with an angiotensin receptor blocker prevents the onset of podocyte injury and microalbuminuria in type 2 diabetic rats, ISN Nexus, 2010.4.16、京都

⑤⑫ Yamamoto T、Intrarenal prorenin and renin are increased in chronic anti-thymocyte serum (ATS) nephritis rats on high salt intake, ISN Nexus, 2010.4.16、京都

⑤⑬ Hitomi H、Mechanical stretch proliferation potentiates angiotensin II-induced in spontaneously hypertensive rat vascular smooth muscle cells, ISN Nexus, 2010.4.16、京都

⑤⑭ Hitomi H、Prorenin induces vascular smooth muscle cell proliferation and hypertrophy via EGF receptor-mediated ERK and Akt activation pathway, ISN Nexus, 2010.4.16、京都

⑤⑮ Hitomi H、High sodium augments angiotensin

II-induced proliferation of rat vascular smooth muscle cell through ERK1/2 dependent pathway, ISN Nexus, 2010.4.16、京都

⑤⑯ Nakano D、Aldosterone induces renal proximal tubular cell senescence, ISN Nexus, 2010.4.16、京都

⑤⑰ Nishiyama A、Regression of superficial glomerular podocyte injury in type 2 diabetic rats with overt proteinuria: effect of angiotensin II blockade, ISN Nexus, 2010.4.16、京都

[図書] (計 4 件)

① Kiyomoto H、他、Oxidative stress in applied basic research and clinical practice, Studies

on Renal Disorders, 2011, 71-91

② 西山 成、診断と治療社、原発性アルドステロン症診療マニュアル改訂第 2 版、2011、13-15

③ 北田研人、他、中外医学社、腎臓、2011 7-14

④ 西山 成、他、南江堂、腎疾患・透析最新の治療 2011-2013、2011、26-30

[その他]

ホームページ等

<http://www.kms.ac.jp/~yakuri/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西山 成 (NISHIYAMA AKIRA)

香川大学・医学部・教授

研究者番号：10325334