

令和 5 年 6 月 28 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的研究（開拓）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K20604

研究課題名（和文）腸内細菌を介した糖尿病性腎症の診断と新たな治療法の開発

研究課題名（英文）Drug discovery for Diabetic Nephropathy through altering gut microbiota community

研究代表者

阿部 高明（ABE, Takaaki）

東北大学・医工学研究科・教授

研究者番号：80292209

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 20,000,000円

研究成果の概要（和文）：研究者は糖尿病ではフェニル硫酸（PS）が腸内細菌がチロシンから産生され糸球体障害を起こしアルブミン尿を惹起すること、さらに糖尿病患者コホートでは血中のPS濃度が高い患者ではアルブミン尿が増悪し2年後の予後が悪いことを明らかにし、血中PS濃度を下げるとアルブミン尿が減少し腎機能が改善するという新たなDKDの治療概念を提示した（Kikuchi K. Nat. Commun ;10: 1835, 2019）。そこで本研究では糖尿病患者においてPS産生メカニズムを酵素レベル、菌体レベル、動物レベルで解明し、血中PS濃度を低下させる新たなDKD治療法の開発を目的とし糖尿病性腎症の治療法を開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

糖尿病性腎臓病（DKD）は本邦で1000万人を超える糖尿病患者の約20%に発症し導入透析患者の4割を占める。そのため、DKDを発症して重症化する糖尿病患者を早期に選別して積極的に治療介入する方法は透析患者を減らし、莫大な医療費の削減効果をもたらす。現在のところDKDに特異的な治療法はない。厳格な血糖管理とレニン-アンジオテンシン系阻害剤による血圧管理といった一般の糖尿病・高血圧患者の治療が有効とされ行われるが、なお、DKDの発症と進行は十分に阻止できていない。本研究により糖尿病性腎臓病の減少がもたらされることにより透析導入患者数を減少させ医療費の削減がもたらされる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Researchers have shown that phenyl sulfate (PS) is produced from tyrosine by intestinal bacteria in diabetes mellitus and causes glomerular damage and albuminuria, and that in a cohort of diabetic patients, albuminuria is exacerbated and prognosis is worse at 2 years in patients with high blood PS levels, and proposed a new treatment concept for DKD in which lowering blood PS concentration decreases albuminuria and improves renal function (Kikuchi K. Nat. Commun ; 10: 1835, 2019). In this study, we investigated the mechanism of PS production in diabetic patients at the enzymatic, bacterial, and animal levels.

We aimed to elucidate the mechanisms of PS production in diabetic patients at the enzymatic, bacterial, and animal levels, and to develop new DKD therapies to reduce blood PS concentrations.

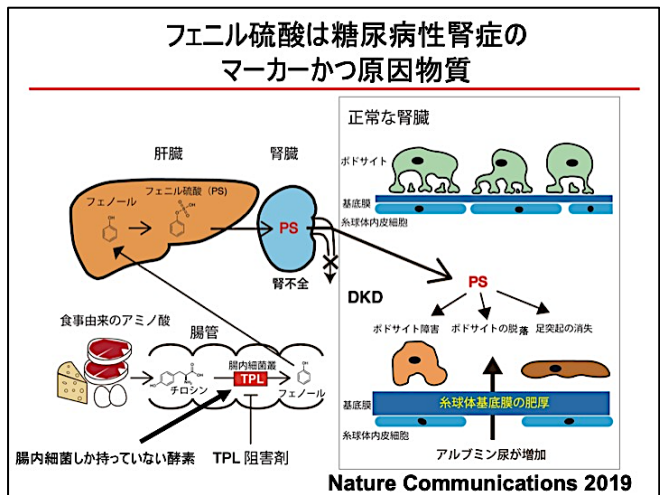
研究分野：腎臓病学

キーワード：糖尿病性腎臓病 腸内細菌 ミトコンドリア フェニル硫酸

1. 研究開始当初の背景

糖尿病性腎臓病 (Diabetic Kidney Disease: DKD) は本邦で1000万人を超える糖尿病患者の約20~30%で発症し、重症化したDKD患者は33万人の透析患者の4割を占める(2017年統計)。そのため、DKDを発症して重症化する糖尿病患者を早期に選別して積極的に治療介入する方法は透析患者を減らし、莫大な医療費の削減効果をもたらす。現在、DKDの発症と進行経過のマーカーはアルブミン尿とeGFR(推算糸球体濾過率)であるが、どの早期DKD患者が重症化するのかを予測するマーカーは存在せず、新たなDKDのマーカーが求められていた。また現在国は糖尿病性腎症重症化予防プログラムでDKD患者の早期発見と病院紹介・栄養指導を進めているが、現在のところDKDに特異的な治療法はない。厳格な血糖管理とレニン-アンジオテンシン系阻害剤による血圧管理といった一般の糖尿病・高血圧患者の治療が有効とされ行われるが、なお、DKDの発症と進行は十分に阻止できていない。

申請者らはヒト腎臓特異的尿毒素排泄トランスポーターSLC04C1を世界に先駆けて単離し(Mikkaichi T. *PNAS* ;101:3569, 2004)、その遺伝子を腎臓近位尿細管に発現するトランスジェニック(Tg)ラットの腎不全モデルでは高血圧、心肥大、腎臓の炎症が軽減することから毒性物質の排出促進が慢性腎臓病(CKD)の治療に有効であることを明らかとした(Toyohara T. *JASN* ;20:2546, 2009)。次に申請者はDKDの原因探索のためにSLC04C1-Tgラットの糖尿病モデルを検討したところ、Tgラットでは対照群と比較してアルブミン尿が有意に減少し糸球体基底膜肥厚やポドサイト障害などのDKDの腎病理所見が著明に改善していた。そこで網羅的メタボローム解析法を用いて血中代謝物を比較検討すると、血中のフェニル硫酸(phenyl sulfate: PS)が糖尿病Tgラットで低下しており、糖尿病モデルでPSは糸球体障害を起こしアルブミン尿を惹起すること、さらに糖尿病患者コホートでは血中のPS濃度が高い患者ではアルブミン尿が増悪し2年後の予後が悪いことが明らかとなった。生体内ではPSは腸内細菌がチロシンから産生するフェノールが肝臓で硫酸抱合されて生成されるため、申請者は腸内細菌のフェノール産生酵素、チロシンフェノールリアーゼ(TPL)の阻害薬で血中PS濃度を下げるとアルブミン尿が減少し腎機能が改善するという新たなDKDの治療概念を提示した(Kikuchi K. *Nat. Commun* ;10: 1835, 2019. 右に概説図を示す)。この研究成果はPSがDKDの重症化予後判定マーカーであり、かつDKDの原因物質である事を世界で初めて明らかにしたものである。



2. 研究の目的

そこで、本研究では糖尿病患者においてPS産生メカニズムを酵素レベル、菌体レベル、動物レベルで解明し、血中PS濃度を低下させる新たなDKD治療法の開発を目的とする。また既にPSに対する特異的モノクローナル抗体を開発しており、それを用いたより簡便なキットを作製して患者が自宅で容易に測定出来る環境を作り食事の生活指導を自分で出来るようにする社会実装を目指す。

3. 研究の方法

(1) ヒト固有のフェノール合成腸内細菌の単離とその薬理的検討

TPL 遺伝子を有する細菌種として Enterobacteriaceae family が報告されているがヒトでフェノールを産生する腸内細菌の実態は不明であった。そこですでに申請者は倫理委員会承認のもと糖尿病患者の糞便を 100 症例集める。ヒト糞便を TPL 阻害薬の存在下および非存在下で培養した後、16SrRNA 遺伝子による菌叢解析を行い糞便培養液中のフェノール含量を測定することで TPL 阻害薬候補が菌叢全体の構成には影響を及ぼさずに TPL 活性のみを低下させることを確認する。また糖尿病患者において TPL 産生腸内細菌がどのような働きをしているかを明らかにするためメタトランスクリプトーム解析を行う。そのヒト由来 TPL 保有菌を単離、TPL 酵素を精製しその活性と TPL 保有菌のフェノール産生能を検討して原因菌を同定する。またヒトの DKD 病態に強く関わると考えられる TPL 保有菌種が優位な病的ヒト腸内細菌を糖尿病や DKD モデルに移植し PS 産生と蛋白尿、腎障害との関連を明らかにする。

(2) ヒト腸内細菌由来単離 TPL 酵素を用いた TPL 阻害剤の探索

申請者は TPL 阻害剤の探索のために *Erwinia* 菌由来の TPL 酵素を単離し、マイクロプレート内の酵素反応液中の TPL 酵素による NADH 消費量を吸光度測定して酵素活性阻害を評価するスクリーニング系を確立し、既存の TPL 阻害剤 2-AZA-tyrosine よりも阻害効果の高い化合物のスクリーニングを行う。2 次スクリーニングでは各阻害剤候補物質の阻害様式や阻害定数 (K_i) を求め、さらに TPL 酵素以外のトリプトファン・インドールリアーゼ (TIL)、アスパラギン酸アミノ基転移酵素やチロシン脱炭酸酵素などのヒトの栄養吸収に関わる細菌由来酵素を化合物が阻害しないことも確認する。阻害剤候補物質の各細菌の細胞壁透過性も評価する。すなわち培養した TPL 酵素保有菌体懸濁液にチロシンおよび各阻害剤候補物質を添加し、フェノールの遊離を HPLC で測定する。これにより細胞膜透過性のある化合物のみを選択する。最終的にはその化合物を糖尿病モデルマウスに投与してフェノールならびに PS の産生阻害が起きているかどうかを確認する。最終候補化合物を糖尿病モデルマウスに投与してフェノールと PS の産生阻害効果ならびに腎保護作用を *in vivo* で評価する。

(3) プレバイオティクス、プロバイオティクス、薬剤による PS 低減治療法の開発

CKD 患者では腸内細菌叢の病的変化(ディスバイオーシス)が病態の進行に係わる。申請者は糖尿病モデルマウスではチロシン負荷食で正常マウスより血中 PS 濃度が上昇することを明らかにした。DKD 合併 2 型糖尿病患者と健常者の腸内細菌叢のメタゲノム解析では *Prevotella* 属などの差異が報告され、糖尿病・DKD 患者の腸内細菌が PS を産生しやすいディスバイオーシスに陥っていることが想定される。近年菌製剤、発酵乳などの宿主に有益な細菌によって構成される添加物の“プロバイオティクス”、“プロバイオティクス”の増殖・生成を促すような食品・栄養素である“プレバイオティクス”による腸内細菌叢を標的とした CKD 治療の研究報告が急増している。申請者はビフィズス菌製剤や乳酸菌製剤を腎不全マウスに投与し PS とクレアチニンを低下させる菌種を探索する。

(4) 簡易測定系の開発

現在 PS の測定は LC/MS/MS で行っており採血が必要で簡便でなく費用も高い。PS は分子量が小さく抗体作製は容易でなかったが申請者は PS に対する特異的モノクローナル抗体の作製に成功して特許申請を行なった。そこでこのモノクローナル抗体などを用いて尿で簡便に PS 濃度を測定するキットを作製することで手軽に自宅で尿中の PS 濃度を測定することで食事のチロシン摂取を控えることが出来るようになり、ヘルスケアへの応用が可能になる。

4. 研究成果

(1) ヒト固有のフェノール合成腸内細菌の単離とその薬理的検討

腎不全マーカーであることが解明されたフェニル硫酸の前駆体であるフェノールはチロシンフェノールリアーゼ (TPL) を保有する細菌が高濃度に産生することが前年度までの研究で明らかになった。しかし、実際にどの腸内細菌がヒト腸管内においてフェノールを産生しているかは未解明である。そこで、ヒト腸管内における細菌由来 TPL の分布や由来を明らかにするため、米国エネルギー省共同ゲノム研究所 (JGI) が提供しているデータベース解析ツール IMG-MER を用いて、米国、イギリス、ドイツ、デンマーク、フランス、イタリア、スペイン、アイルランド、中国、日本の各国のヒト糞便メタゲノムデータ (約 1 億 6 千万遺伝子) から TPL 遺伝子を抽出し、BLASTN 検索により由来する細菌属を同定した。その結果、由来する国や健常者・患者に関わらず、90%以上の TPL 遺伝子が XX 属に由来することが明らかとなった。この XX 属は単一の菌種 X と特定されたが、X はメタゲノムアセンブリからその存在が見出された未培養種である。そこで、糞便中の X を検出するためのプライマーとして X の 16S rRNA 遺伝子および TPL 遺伝子配列を増幅するプライマーを作製し健常人糞便試料から抽出した DNA を鋳型として PCR 解析を行った。その結果、すべての糞便試料において目的とするサイズの増幅断片が認められたことから、X 細菌はヒト腸管内の常在細菌であることが示唆された。今後、X 細菌の性状や腸管内における動態、宿主への影響を評価することにより、腸内フローラに特化した腎不全治療の有効なターゲットと成り得ることが期待される。

(2) ヒト腸内細菌由来単離 TPL 酵素を用いた TPL 阻害剤の探索

尿毒症物質前駆体 (フェノール, インドール) 生成の阻害剤の探索に先立って、フェノール生成活性やインドール生成活性を示す腸内細菌種の検索とそれらの活性レベルを検索した。各系統群から興味をもたれるさまざまな腸内細菌について条件を揃えて活性評価を行った。アッセイの結果、各種腸内細菌科の細菌にチロシンからの強いフェノール生成活性が認められた。Y や Z にも同活性をもつものが認められた。トリプトファンからのインドール生成についても、腸内細菌科に強い活性が認められ、A、B、C にも活性が認められた。次に合成化合物ライブラリーを用いて、これらの微生物による尿毒症物質前駆体生成の原因酵素 (チロシンフェノールリアーゼ (TPL) およびトリプトファンインドールリアーゼ (TIL)) の阻害剤を検索した。TPL には *Pantoea agglomerans* の TPL (PaTPL) を、また TIL には大腸菌由来の酵素 (EcTIL) を用いた。その結果、ライブラリー番号 GAN69 の化合物に比較的強い阻害活性が認められた。キネティクス解析の結果競合阻害剤として作用することがわかった。次いでチロシンやトリプトファンの側鎖の類似構造 (フェノール基やインドール基) を含む化合物群に阻害剤となりうるものが存在するものと推定し PaTPL ならびに EcTIL 阻害剤を幅広く検索した。その結果、D 類と E 類に両酵素の良好な阻害能が認められた。これら化合物は TIL に対しても良好な阻害剤として作用することが判明したので、両酵素に対する阻害のキネティクス解析を実施した。以上のようにして絞り込んだ阻害剤が、フェノールやインドールの生成を菌体レベルで阻害することを確認した。

(3) プレバイオティクス、プロバイオティクス、薬剤による PS 低減治療法の開発

申請者は各種プロバイオティクス、プレバイオティクス、薬剤をアデニン腎不全マウスモデルで検討したところ菌体株 D にフェニル硫酸の低下と腎機能の改善をもたらす効果を見いだした。この腎保護作用はアデニン腎不全モデルだけでなく 5/6 腎不全モデルでも再現された。また菌叢解析からフェノール産生菌で腎不全に関連する菌を抑制すること、腸内粘膜保護や抗炎症作用のある酪酸の代謝を回復させる作用機序が解明された。菌体を用いた医療として糞便移

植があるが誰のどのような多様な菌を移植するか、また感染などのリスクがある事から単離菌体を用いた医薬品の応用が検討されており、2016年にFDAが生菌等を用い臨床試験を行うガイドラインを作成し産業化を後押ししている(Early Clinical Trials with Live Biotherapeutic Products)。その基準として、1、作用機序、2、バイオバンク登録、3、菌種の同定法、4、薬剤感受性、5、耐性伝播性の有無、6、腸管バリア透過性の有無の確認、の6点が挙げられる。今後臨床試験に向け検討をおこなう。

(4) PSの簡易測定系の開発

血液採取は侵襲的である。また腎障害のマーカーとしてFABPやKim-1、N-GAL、IL-18が報告されているがそれらは腎障害が起きないと検出できない。一方、PSは腎機能とは関係なく腎機能が正常な糖尿病患者にも検出される。我々の予備実験から血中PS濃度と尿中PS濃度は非常に強く相関する事から尿中PSが糖尿病性腎症の評価法として有用どうかを検討した。ヒト糖尿病患者の血中PSの濃度測定はGCPレベルの測定法を提供してLSIメディエンスの外注測定をおこなった。フェノール測定についてはプレートアッセイ法(測定時間5分以内)については技術確立を終え特許出願を完了した。今後、フェノール、PS、ポリフェノールを使用し、PS以外の成分が分離できる固相樹脂の条件を検討してゆきPS測定系の確立を目指す。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 7件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 1.Ho HJ, Kikuchi K, Oikawa D, Watanabe S, Kanemitsu Y, Saigusa D, Kujirai R, Ikeda-Ohtsubo W, Ichijo M, Akiyama Y, Aoki Y, Mishima E, Ogata Y, Oikawa Y, Matsuhashi T, Toyohara T, Suzuki C, Suzuki T, Mano N, Kagawa Y, Owada Y, Katayama T, Nakayama T, Tomioka Y, Abe T.	4. 巻 9
2. 論文標題 SGLT 1 specific inhibition ameliorates renal failure and alters the gut microbial community in mice with adenine induced renal failure	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Physiological Reports	6. 最初と最後の頁 e15902
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14814/phy2.15092	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 Abe Michiaki, Akaishi Tetsuya, Ishizawa Koto, Shinano Hirohisa, Ohtomo Hiroshi, Orikasa Kazuhiko, Takayama Shin, Masaura Atsuko, Miyazaki Mariko, Abe Takaaki, Yokota Kenichi, Ishii Tadashi	4. 巻 35
2. 論文標題 A massive natural disaster, the Great East Japan Earthquake, and the incidence of dialysis due to end-stage kidney disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Nephrology	6. 最初と最後の頁 719 ~ 724
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s40620-021-01140-9	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 Inoue Hiro, Torigoe Kenta, Torigoe Miki, Muta Kumiko, Obata Yoko, Suzuki Takehiro, Suzuki Chitose, Abe Takaaki, Koji Takehiko, Mukae Hiroshi, Nishino Tomoya	4. 巻 55
2. 論文標題 Mitochondic acid-5 ameliorates chlorhexidine gluconate-induced peritoneal fibrosis in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medical Molecular Morphology	6. 最初と最後の頁 27 ~ 40
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00795-021-00305-6	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 -
1. 著者名 Akiyama Yasutoshi, Tomioka Yoshihisa, Abe Takaaki, Anderson Paul, Ivanov Pavel	4. 巻 18
2. 論文標題 In lysate RNA digestion provides insights into the angiogenin 's specificity towards transfer RNAs	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 RNA Biology	6. 最初と最後の頁 2546 ~ 2555
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15476286.2021.1930758	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 -

1. 著者名 Shil Subrata Kumar, Kagawa Yoshiteru, Umaru Banlanjo Abdulaziz, Nanto-Hara Fumika, Miyazaki Hirofumi, Yamamoto Yui, Kobayashi Shuhei, Suzuki Chitose, Abe Takaaki, Owada Yuji	4. 巻 11
2. 論文標題 Ndufs4 ablation decreases synaptophysin expression in hippocampus	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 187
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-90127-4	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 -

1. 著者名 Mishima Eikan, Abe Takaaki	4. 巻 45
2. 論文標題 Role of the microbiota in hypertension and antihypertensive drug metabolism	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 246 ~ 253
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-021-00804-0	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 -

1. 著者名 136.Mishima E., Sato E., Ito J., Yamada KI, Suzuki C., Oikawa Y., Matsuhashi T., Kikuchi K., Toyohara T., Suzuki T., Ito S, . Nakagawa K. and Abe T.	4. 巻 31
2. 論文標題 Drugs Repurposed as Antiferroptosis Agents Suppress Organ Damage, Including AKI, by Functioning as Lipid Peroxyl Radical Scavengers	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the American Society of Nephrology	6. 最初と最後の頁 280 ~ 296
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1681/ASN.2019060570	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 Akiyama Yasutoshi, Kharel Prakash, Abe Takaaki, Anderson Paul, Ivanov Pavel	4. 巻 17
2. 論文標題 Isolation and initial structure-functional characterization of endogenous tRNA-derived stress-induced RNAs	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 RNA Biology	6. 最初と最後の頁 1116 ~ 1124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15476286.2020.1732702	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 該当する

1. 著者名 Toyohara Takafumi, Roudnicky Filip, Florido Mary H.C., Nakano Toshiaki, Yu Haojie, Katsuki Shunsuke, Lee Minjin, Meissner Torsten, Friesen Max, Davidow Lance S., Ptaszek Leon, Abe Takaaki, Rubin Lee L., Pereira Alexandre C., Aikawa Masanori, Cowan Chad A.	4. 巻 27
2. 論文標題 Patient hiPSCs Identify Vascular Smooth Muscle Arylacetamide Deacetylase as Protective against Atherosclerosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Stem Cell	6. 最初と最後の頁 147 ~ 157.e7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stem.2020.04.018	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 該当する

1. 著者名 Mishima Eikan, Ichijo Mariko, Kawabe Takeshi, Kikuchi Koichi, Akiyama Yukako, Toyohara Takafumi, Suzuki Takehiro, Suzuki Chitose, Asao Atsuko, Ishii Naoto, Fukuda Shinji, Abe Takaaki	4. 巻 12
2. 論文標題 Germ-Free Conditions Modulate Host Purine Metabolism, Exacerbating Adenine-Induced Kidney Damage	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Toxins	6. 最初と最後の頁 547 ~ 547
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/toxins12090547	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 147.Oikawa Y., Izumi R., Koide M., Hagiwara Y., Kanzaki M., Suzuki N., Kikuchi K., Matsuhashi T., Akiyama Y., Ichijo M., Watanabe S., Toyohara T., Suzuki T., Mishima E., Akiyama Y., Ogata Y., Suzuki C., Hayashi H., Kodama EN, Hayashi KI, Itoi E., Aoki M., Kure S and Abe T.	4. 巻 15
2. 論文標題 Mitochondrial dysfunction underlying sporadic inclusion body myositis is ameliorated by the mitochondrial homing drug MA-5	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 1 ~ 21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0231064	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 -

〔学会発表〕 計4件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 阿部高明、菊地晃一、和田淳
2. 発表標題 腸管由来のフェニル硫酸は糖尿病性腎症のマーカーであり原因物質である
3. 学会等名 95回日本薬理学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 阿部高明
2. 発表標題 ミトコンドリア先制医療
3. 学会等名 第25回日本心療内科学会総会・学術大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 阿部高明
2. 発表標題 ミトコンドリア先制医療
3. 学会等名 日本解剖学会 第67回 東北・北海道連合支部学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 阿部高明
2. 発表標題 腸内細菌と慢性腎臓病
3. 学会等名 第11回日本腎臓リハビリテーション学会学術集会(教育講演)（招待講演）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Ed. Hideyuki Saito, Takaaki Abe	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 180
3. 書名 Uremic Toxins and Organ Failure	

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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