

令和 6 年 5 月 31 日現在

機関番号：11301
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2021～2023
課題番号：21K08270
研究課題名(和文) ミトコンドリア機能改善薬による腎臓病治療法の開発

研究課題名(英文) Development of mitochondria homing drug for kidney disease

研究代表者
鈴木 健弘 (Suzuki, Takehiro)
東北大学・医工学研究科・准教授

研究者番号：50396438
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：生体のエネルギーの90%以上を担うATP産生を行いながら同時に酸化ストレスを発生するミトコンドリアの機能異常は神経、心臓、筋、腎臓に重篤な臓器障害をたすが、動物モデルや患者未分化細胞モデルのみでは十分に治療を評価し得ない問題点があった。本研究はミトコンドリア患者由来iPS細胞より誘導、分化した細胞を用いた、1) 96 well 患者心筋細胞評価デバイス、2) 内皮細胞と血管平滑筋細胞を用いて血管収縮能を再現した3D人工血管、3) 分化誘導系球体上皮、尿細管、血管内皮細胞を用いた腎臓オルガノイドを開発し、ミトコンドリア病臓器障害の治療薬開発の評価システムとしての基礎検討を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

最も頻度の高いミトコンドリア病であるMELASは血管障害、心筋症、FSGSや尿細管障害、糖尿病など多彩な臓器障害を呈するため、MELAS患者細胞由来iPS細胞から誘導した分化細胞を用いた疾患モデルはミトコンドリア機能異常による臓器障害の病態メカニズムの解明、疾患群治療薬のスクリーニング及び治療効果判定に有用である。MELAS患者の原因遺伝子変異の80%を占めるミトコンドリア遺伝子A3243G変異患者から変異を伴うiPS細胞から分化誘導した心筋細胞の心筋評価デバイスと血管内皮及び平滑筋細胞を用いた人工血管、腎臓オルガノイドを用いてミトコンドリア障害機序の解明と治療薬の開発評価を行う。

研究成果の概要(英文)：Mitochondrial dysfunction causes various mitochondrial diseases and various organ injuries (nervous systems, heart, kidney etc.). Intracellular ATP depletion and increasing mitochondria-derived reactive oxygen species (mitROS) are considered as major pathophysiologic mechanisms of disease progression in mitochondrial abnormalities. But the definitive and specific therapeutics for mitochondrial diseases have not yet been established. We established devices to access cardiac muscle, vascular and kidney injury by mitochondrial disease, using iPS cells from mitochondrial patients. 1. 96 well cardiac muscular organoid heart dynamometer(Heart-Dyno). 2. Artificial vascular model of bilayer collagenous tube with iPS induced endothel and vascular smooth muscles. 3. Kidney organoid of iPS induced podocytes, tubular epithelial cells and endothelial cells.

研究分野：腎臓内科

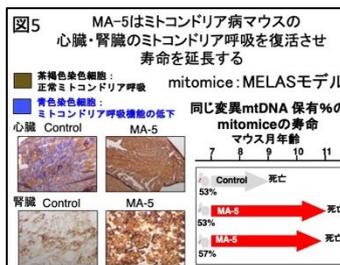
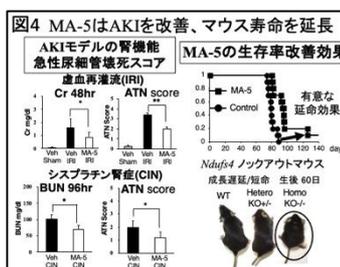
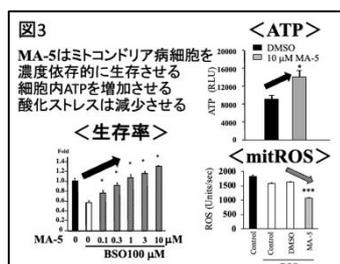
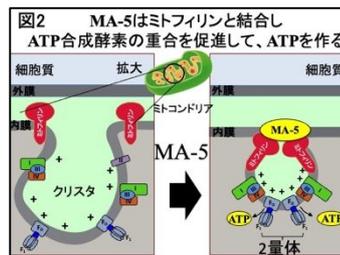
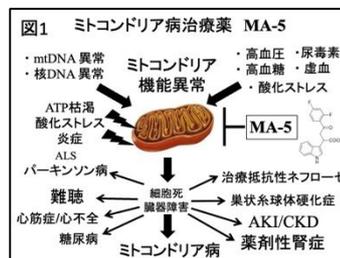
キーワード：ミトコンドリア ミトコンドリア病 iPS細胞 人工血管 人工心筋

1. 研究開始当初の背景

ミトコンドリアは生体エネルギーの90%以上を担うATPを産生する酸化リン酸化の過程で常に酸化ストレスが発生するためにミトコンドリア自体が障害される。ミトコンドリア障害はATP減少、アポトーシス、炎症を惹起して臓器障害を引き起こす。ミトコンドリア病はミトコンドリア機能異常により、神経、筋、心臓、肝臓、腎臓、視覚、聴覚などATP産生による大量のエネルギーを消費する臓器が障害される難治性疾患群である(図1)。最も頻度の高いミトコンドリア病のMELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, stroke-like episodes)の約80%はミトコンドリアDNA(mtDNA)にあるtRNA^{Leu}遺伝子(MTTL1)の変異(m.3243A>G)が原因となり、主としてミトコンドリア呼吸鎖複合体(C)の機能に関わる遺伝子群の転写が障害されて尿細管障害(Fanconi症候群)や糸球体上皮細胞障害と治療抵抗性ネフローゼを伴う巣状糸球体硬化症(FSGS)などの腎疾患が合併する(Nat Rev Nephrol;12:267,2016)。さらにMELASでは脳血管障害が多発し、肥大型心筋症などの難治性心疾患も合併する。申請者は腎不全患者の血中に植物の成長ホルモンであるインドール-3-酢酸(IAA)が存在し、そのIAAが動物細胞でATPを増加させることを見いだした。そこでより安定してATP産生を増強させるIAAの誘導体を合成展開した結果、ミトコンドリア病治療薬mitochonic acid(MA)-5を開発した。

(Suzuki T. *Tohoku J Exp Med*;236:225-232,2015, Suzuki T. *J Am Soc Nephrol*;27: 1925-1932,2016, Matsushashi T, Suzuki T. *EBioMedicine*;20:27-38,2017.) MA-5はミトコンドリア内膜蛋白質のmitofilinに結合してATP産生機構を構造的に強化してATPを増加させながら(図2)、ミトコンドリア由来酸化ストレス(mtROS)は減少させ、異なる遺伝子異常のミトコンドリア患者皮膚線維芽細胞の生存率を改善した(図3)。MA-5は虚血再灌流とシスプラチン腎症の異なるマウス急性腎障害(AKI)も腎機能と組織障害を改善し、呼吸鎖複合体(C)欠損のLeigh脳症モデルでありミトコンドリア障害により短命なNdufs4ノックアウト(KO)マウスでも有意に寿命を延長した(図4)。さらにMELASのmtDNA変異を導入したMELASモデルマウス(Mitomice)の心臓と腎臓のミトコンドリア呼吸を改善して短命なマウス寿命を延長した(図5)。

MA-5は患者皮膚由来線維芽細胞と動物モデルで有効性を確認して現在臨床治験に向け準備中であつたが、ヒトのミトコンドリア病で障害される心臓、腎臓の分化した細胞での効果は評価できていない。心筋や腎臓の分化した細胞においてmtDNA変異をもつ異常ミトコンドリアが集積することがミトコンドリア臓器障害の発症機序となる。mtDNA変異異常ミトコンドリアを細胞質に導入するmitomiceは臓器毎のmtDNA変異率が異なるheteroplasmyのために症状が多彩で臓器毎の研究が困難であつた。核ゲノムのComplex構成蛋白遺伝子をノックアウトしたNdufs4 KOマウスは通常KOマウスと同様の実験が可能であり、寿命延長、筋力低下や難聴の改善効果など比較的短期間でのミトコンドリア病臓器障害の評価は行えたが、心筋症や腎症などヒトの慢性進行性のミトコンドリア臓器障害の評価には不適であつた。そこでミトコンドリア病患者由来iPS細胞より誘導した心筋細胞、腎臓オルガノイド、人工血管で病態解析を行い、ヒトmtDNA異常をもつ最終分化型細胞の臓器障害モデルを用いたミトコンドリア臓器障害の治療薬開発を構想するにいった。



2. 研究の目的

最も頻度の高いミトコンドリア病である MELAS は脳卒中様発作を起こす血管障害、心筋症、FSGS や尿細管障害、糖尿病など多彩な臓器障害を呈するため、MELAS 患者細胞由来 iPS 細胞から誘導した分化細胞を用いた疾患モデルはミトコンドリア機能異常による臓器障害の病態メカニズムの解明、疾患群治療薬のスクリーニング及び治療効果判定に有用である。

申請者は MELAS 患者の原因遺伝子変異の 80%を占めるミトコンドリア遺伝子 A3243G 変異患者から変異を伴う iPS 細胞を取得しており、この iPS 細胞から分化誘導した心筋細胞と血管内皮及び平滑筋細胞を用いた 3D 人工血管、腎臓オルガノイドを用いてヒト臓器を想定した総合的なミトコンドリア障害機序の解明と治療薬の開発評価を行うことを目的とする。

3. 研究の方法

ミトコンドリア病マウスモデルでは mtDNA 変異モデルは臓器毎の変異 mtDNA 率が異なる heteroplasmy があり、核ゲノム改変モデルもヒトのミトコンドリア心筋症、腎症や動脈硬化などの長期合併症の評価に適さないことから、ミトコンドリア病の MELAS 者由来 iPS 細胞より誘導した心筋細胞と血管内皮細胞/平滑筋細胞-3D 人工血管及び腎臓オルガノイド由来腎臓構成細胞(糸球体足細胞、尿細管上皮細胞)での病態検討と治療薬の評価系を確立する。

ミトコンドリア病臓器障害と MA-5 の治療効果をヒトミトコンドリア遺伝子異常を持ったヒト由来の最終分化型細胞からなる心筋細胞、血管モデル、腎臓構成細胞で解析する。

申請者は MELAS 患者の原因遺伝子変異の 80%を占めるミトコンドリア遺伝子 A3243G 変異患者皮膚線維芽細胞からの mtDNA 変異を持つ iPS 細胞と持たない iPS 細胞を取得しており、mtDNA 変異(-) iPS 細胞は mtDNA 以外の遺伝背景が同一の理想的な正常コントロールとなる。

1. MELAS 患者 iPS 細胞由来心筋細胞によるミトコドリア心筋症病態解明と治療薬評価

MELAS 患者 iPS 細胞から心筋細胞を誘導して心筋オルガノイド機能スクリーニング 96 well デバイス (Heart dynamometer : Heart-Dyno, Mills RJ. *PNAS. USA.*; 114: E8372, 2017) を用いた評価系を作製する。Heart-Dyno デバイスは 96 well プレート中に 2 極のボールに分化誘導心筋細胞が心筋線維を形成して心筋収縮力と心筋細胞代謝(酸化)の評価が可能である。

2. MELAS 患者 iPS 細胞誘導血管内皮/平滑筋細胞を用いた 3D 人工血管モデルの作製と病態解析

二層性灌流コラーゲンマイクロチューブ デバイス (Itai S. *Biofabrication*; 11: 015010, 2018) のコラーゲンの内層/外層に iPS 誘導内皮と平滑筋を共培養し、人工血管を構築する。血管内腔を持続灌流して整列した血管内皮層を形成した上で、血管平滑筋による血管収縮機能を再現する人工血管を構築する。MELAS 患者 mtDNA 変異(+)内皮-人工血管と mtDNA 変異(-)コントロールの比較により人工血管の内皮・平滑筋細胞のミトコンドリア機能、炎症反応、線維化反応などの解析を mRNA、蛋白質、ミトコンドリア形態、炎症性及び線維化関連マーカー等の指標で評価する。

3. MELAS 患者 iPS 細胞誘導腎臓オルガノイドと心筋細胞を用いたミトコンドリア病治療薬スクリーニング系

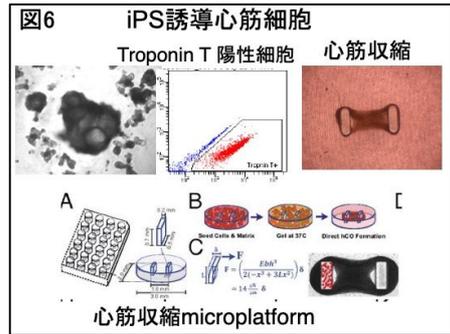
MA-5 の評価はこれまで未分化のミトコンドリア病患者皮膚線維芽細胞を使用し、行ってきたが、未分化の線維芽細胞は分化誘導後の腎臓尿細管細胞、ポドサイト(足細胞)、心筋細胞と比較すると細胞内ミトコンドリア量、細胞骨格、アクチン線維、脂質 酸化代謝優位の細胞内代謝などが大きく異なっていた。また、mtDNA 変異ミトコンドリア病患者の heteroplasmy により細胞株毎にミトコンドリア異常の重症度が異なる問題があった。そこで mtDNA 変異率が一定の患者 iPS 細胞由来の心筋、腎臓分化細胞での評価によりミトコンドリア病治療薬の薬剤スクリーニングの効率化とより確実な創薬戦略をめざす。

4. 研究成果

1. MELAS 患者 iPS 細胞由来心筋細胞によるミトコドリア心筋症病態解明と治療薬評価

MELAS 患者由来 iPS 細胞から心筋細胞を誘導し、Heart-Dyno デバイスの 96 well プレートに播種し、プレート中の 2 極のポール間で分化誘導心筋細胞が心筋線維を形成した。心筋の拍動に類似した心筋収縮を再現し、心筋収縮力を測定する基礎条件検討を行った(図6)。

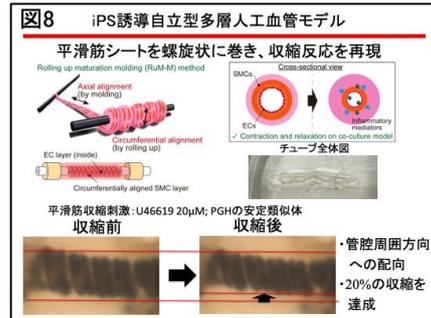
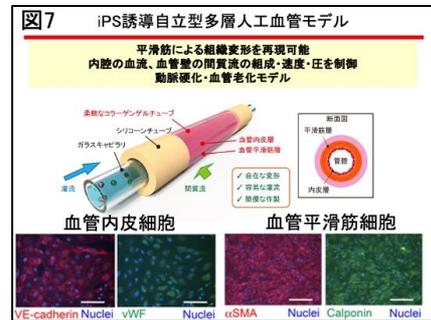
今後、MELAS 患者由来の mtDNA 変異(+)iPS と mtDNA 変異(-)コントロールとの比較で、MA-5 の MELAS 患者心筋細胞へ効果を心筋収縮力、酸化系、ATP 産生、ミトコドリア形態評価(高解像度光学顕微鏡と電顕)、細胞外フラックスアナライザー(Seahorse)での好氣的ミトコドリア呼吸と嫌氣的解糖系呼吸の測定でミトコドリア機能を評価する。



2. MELAS 患者 iPS 細胞誘導血管内皮/平滑筋細胞を用いた 3D 人工血管モデルの作製と病態解析

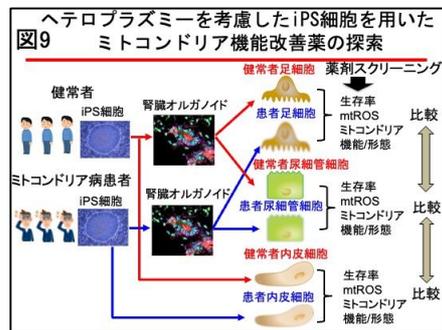
二層性灌流マイクロチューブ デバイスのコラーゲンの内層/外層に iPS 誘導内皮と平滑筋を共培養し人工血管を構築した(図7)。平滑筋による血管の収縮を再現するために、iPS 細胞誘導平滑筋で形成された細胞シートをシリコンチューブに螺旋状に巻き付ける手法を用いて人工血管を作製した(図7)。

この人工血管は柔軟なシリコンチューブとコラーゲンチューブの多層構造内腔と外側に ヒト iPS 誘導血管内皮と平滑筋を生着させ、平滑筋収縮による血管収縮を再現し、内腔と血流と血管壁の間質流を制御できる。この人工血管に PGH2 の安定の合成類似体であり TXA2 受容体に結合性して平滑筋を収縮させる U46619 を灌流すると、血管径が 20%減少する平滑筋収縮反応を再現できる(図8)。薬剤や、酸化ストレス、炎症性サイトカインによる細胞障害による血管の老化や動脈硬化の病態を解析するモデルとして、血管内腔を持続灌流して整列した血管内皮層を形成した上で、灌流速度/ズリ応力負荷、酸化脂質等のストレス因子の条件を検討することが可能となった。今後は MELAS 患者 mtDNA 変異(+)内皮-人工血管と mtDNA 変異(-)コントロールの比較により人工血管の内皮・平滑筋細胞のミトコドリア機能、炎症反応、線維化反応などの解析を mRNA、蛋白質、ミトコドリア形態、炎症性及び線維化関連マーカー等の指標で評価する。



3. MELAS 患者 iPS 細胞誘導腎臓オルガノイドと心筋細胞を用いたミトコドリア病治療薬スクリーニング系

現在、iPS 細胞から作製した腎臓オルガノイドから糸球体足細胞と尿細管細胞の分化誘導が可能となっており (Toyohara T. Stem Cells Transl Med:4:980-992,2015) 血管内皮は人工血管モデル作製の過程で分化誘導系を確立した。今後は MELAS 患者由来 mtDNA 異常(+)と mtDNA 異常(-)のコントロールの iPS から誘導した腎臓構成細胞(足細胞、尿細管細胞、内皮細胞)を用い、酸化ストレスや尿毒素(インドキシル硫酸、フェニル硫酸)負荷によりミトコドリア障害・腎障害モデルを用いて腎臓病に対するミトコドリア機能改善薬のスクリーニング系を確立する(図9)。



これらの技術によりミトコドリア腎障害・ミトコドリア心筋症の治療薬開発のための病態評価系と創薬スクリーニングデバイスの確立を行う。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4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 Oshita Toma, Watanabe Shun, Toyohara Takafumi, Kujirai Ryota, Kikuchi Koichi, Suzuki Takehiro, Suzuki Chitose, Matsumoto Yotaro, Wada Jun, Tomioka Yoshihisa, Tanaka Tetsuhiro, Abe Takaaki	4. 巻 13
2. 論文標題 Urinary growth differentiation factor 15 predicts renal function decline in diabetic kidney disease	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 12508
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-39657-7	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 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 Mitochondrial acid-5 ameliorates chlorhexidine gluconate-induced peritoneal fibrosis in mice	5. 発行年 2022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 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 Akiyama Yasutoshi, Kikuchi Koichi, Toyohara Takafumi, Mishima Eikan, Suzuki Chitose, Suzuki Takehiro, Nakayama Masaaki, Tomioka Yoshihisa, Soga Tomoyoshi, Abe Takaaki	4. 巻 13
2. 論文標題 CE-MS-Based Identification of Uremic Solutes Specific to Hemodialysis Patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Toxins	6. 最初と最後の頁 324 ~ 324
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/toxins13050324	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 Ho Hsin Jung, Kikuchi Koichi, Oikawa Daiki, Watanabe Shun, Kanemitsu Yoshitomi, Saigusa Daisuke, Kujirai Ryota, Ikeda Ohtsubo Wakako, Ichijo Mariko, Akiyama Yukako, Aoki Yuichi, Mishima Eikan, Ogata Yoshiaki, Oikawa Yoshitsugu, Matsushashi Tetsuro, Toyohara Takafumi, Suzuki Chitose, Suzuki Takehiro, Abe Takaaki	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 e15092
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 -

〔学会発表〕 計15件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 鈴木健弘、豊原敬文、鈴木千登世、本蔵洋平、藤岡 正人、香取幸夫、阿部高明
2. 発表標題 新規ミトコンドリア病治療薬MA-5による難聴治療
3. 学会等名 ムーンショット目標2×7技術交流会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 是方 真悠子、板井 駿、豊原 敬文、渡邊 駿、菊池 晃一、鈴木 健弘、阿部 高明、田中 哲洋
2. 発表標題 腎血管性高血圧における腎動脈狭窄の流体力学要因の検討
3. 学会等名 第45回日本高血圧学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 豊原敬文、杉峯諒、渡邊駿、菊地晃一、鈴木健弘、鯨井涼太、富岡佳久、田中哲洋、阿部高明
2. 発表標題 腎不全患者の尿毒症物質生成に関する腸内細菌の解析
3. 学会等名 第66回日本腎臓学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 菊地晃一、鯨井涼太、松本洋太郎、中村智洋、渡邊駿、三瀬広記、豊原敬文、鈴木健弘、富岡佳久、和田淳、阿部高明
2. 発表標題 糖尿病性腎臓病の腎予後予測マーカーとしてのフェニル硫酸の有用性
3. 学会等名 第66回日本腎臓学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 袁翰圭太, 秋山由雅子, 笠原朋子, 何欣蓉, 前川正充, 菊池晃一, 豊原敬文, 鈴木健弘, 鈴木千登世, 鯨井涼太, 松本洋太郎, 富岡佳久, 阿部高明
2. 発表標題 Elobixibat 投与マウスにおける胆汁酸および腸内細菌叢の検討
3. 学会等名 第66回日本腎臓学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 頓宮慶泰, 笠原朋子, 川邊千陽, 鈴木健新, 菊地晃一, 三瀬広記, 鯨井涼太, 松本洋太郎, 秋山泰利, 渡邊 駿, 豊原敬文, 鈴木健弘, 和田 淳, 富岡佳久, 田中哲洋, 阿部高明
2. 発表標題 尿毒素フェニル硫酸はインスリン分泌を刺激し糖尿病性腎症におけるインスリン抵抗性を惹起する
3. 学会等名 第66回日本腎臓学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 豊原敬文, 山本多恵, 金光 祥臣, 菊地 晃一, 渡邊 駿, 鈴木 健弘, 田中 哲洋, 阿部 高明
2. 発表標題 透析導入期における血中腸内細菌由来毒素の解析
3. 学会等名 第68回日本透析医学会学術集会・総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 菊地晃一, 鯨井涼太, 松本洋太郎, 中村智洋, 渡邊駿, 三瀬広記, 豊原敬文, 鈴木健弘, 和田淳, 富岡佳久, 阿部高明
2. 発表標題 糖尿病性腎臓病の新規予後予測マーカーとしての尿中フェニル硫酸
3. 学会等名 第65回日本腎臓学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 豊原敬文、渡邊駿、菊地晃一、鈴木健弘、阿部高明(共同演者)
2. 発表標題 患者由来iPS細胞と動脈硬化モデルマウスを用いた新規動脈硬化抑制因子の発見
3. 学会等名 心血管代謝週間2021(Cardiovascular and metabolic week 2021)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takafumi Toyohara, Shun Watanabe, Koichi Kikuchi, Takehiro Suzuki, Chad A. Cowan, Takaaki Abe
2. 発表標題 Patient derived-iPS cells identify a novel protective factor against atherosclerosis
3. 学会等名 The 19 th International Symposium on Atherosclerosis Annual Meeting 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 豊原 敬文、渡邊 駿、菊地 晃一、三島 英換、鈴木 健弘、阿部 高明(共同演者)
2. 発表標題 患者由来iPS細胞を用いた新規動脈硬化抑制因子の発見
3. 学会等名 第43回日本高血圧学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大下冬馬、豊原敬文、渡邊駿、菊地晃一、鯨井涼太、鈴木健弘、宮崎真理子、富岡佳久、阿部高明
2. 発表標題 血中・尿中GDF15の糖尿病性腎症及び腎内環境予測因子としての有用性の臨床検討
3. 学会等名 第43回日本高血圧学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 秋山 由雅子、前川 正充、菊地 晃一、何 欣蓉、一條 真梨子、鈴木 千登世、渡邊 駿、豊原 敬文、鈴木 健弘、富岡 佳久、阿部高明
2. 発表標題 腸内細菌叢と胆汁酸の調節による腎不全治療
3. 学会等名 第64回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大下冬馬、豊原敬文、渡邊駿、菊地晃一、鈴木健弘、宮崎真理子、富岡佳久、阿部高明
2. 発表標題 血中・尿中GDF15の糖尿病性腎症及び腎内環境予測因子としての有用性の臨床検討
3. 学会等名 第64回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 一條 真梨子、鯨井 涼太、菊地晃一、秋山 由雅子、豊原 敬文、鈴木 健弘、阿部高明
2. 発表標題 ケモカインレセプターCCR10を介した腸腎連関の調節と腎不全治療
3. 学会等名 第64回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計6件

1. 著者名 鈴木健弘、阿部高明	4. 発行年 2024年
2. 出版社 腎臓	5. 総ページ数 5
3. 書名 社会・経済と腎臓.Q&A. ムーンショット目標について	

1. 著者名 鈴木健弘、阿部高明	4. 発行年 2023年
2. 出版社 腎臓内科 科学評論社	5. 総ページ数 7
3. 書名 特集.尿細管機能異常の臨床 腎臓尿細管でのエネルギー代謝	

1. 著者名 鈴木健弘、阿部高明	4. 発行年 2023年
2. 出版社 MEDICAL VIEW	5. 総ページ数 3
3. 書名 アンチエイジング医学の基礎と臨床 腸腎相関とアンチエイジング	

1. 著者名 鈴木健弘、佐藤恵美子、阿部高明	4. 発行年 2022年
2. 出版社 腎臓内科.科学評論社	5. 総ページ数 9
3. 書名 特集 腎疾患におけるサルコペニア・フレイルの病態と臨床. 慢性腎臓病におけるサルコペニア・フレイルの発症機序 尿毒素、腸内細菌環境悪化、慢性炎症とミトコンドリア機能不全	

1. 著者名 鈴木健弘、阿部高明	4. 発行年 2021年
2. 出版社 国際文献者社(日本農芸化学会会誌)	5. 総ページ数 7
3. 書名 ミトコンドリア病とその治療法開発に向けて ミトコンドリア創薬の基礎研究と臨床応用 「化学と生物」	

1. 著者名 鈴木健弘、阿部高明	4. 発行年 2021年
2. 出版社 日本腎臓学会誌	5. 総ページ数 6
3. 書名 特集 腎臓と免疫 「腸管免疫・腸内細菌叢と腎臓病」	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>東北大学大学院 医学系研究科 腎・膠原病・内分泌内科学分野 http://www.int2.med.tohoku.ac.jp 東北大学医学系研究科 腎・高血圧・内分泌学分野 http://www.int2.med.tohoku.ac.jp/</p>

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	豊原 敬文 (Toyohara Takafumi) (60594182)	東北大学・医工学研究科・特任講師 (11301)	

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