

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 5 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22790144

研究課題名（和文）尿毒症物質排泄機構増強による腎不全治療

研究課題名（英文）The new therapeutics for renal failure by enhancement of renal uremic toxin excretory mechanisms.

研究代表者

鈴木 健弘（SUZUKI TAKEHIRO）

東北大学・病院・助教

研究者番号：50396438

研究成果の概要（和文）：慢性腎臓病では尿毒症物質が腎障害を進行させるため、その排泄を促進する治療法が必要である。ヒトの腎臓で尿毒症物質を排泄する蛋白質SLCO4C1を発見した。腎不全ではSLCO4C1が低下して尿毒症物質が蓄積する。ヒトSLCO4C1を過剰発現させたラットでは尿毒症物質排泄が促進して高血圧、心肥大と腎臓の炎症が改善する。脂質異常症治療薬のスタチンにはSLCO4C1を増強する作用があり、慢性腎臓病患者にスタチンを投与すると血中の尿毒症物質が低下した。

研究成果の概要（英文）：The reduction of accumulated uremic toxins in patients with chronic kidney disease (CKD) protects against the development of cardiovascular diseases. We have revealed that 1) the overexpression of human kidney specific uremic toxin transporter SLCO4C1 in rat kidney promotes renal excretion of uremic toxins and reduced hypertension, cardiomegaly and inflammation in renal failure, 2) statins up-regulate SLCO4C1 to enhance the uremic toxin clearance in renal failure rats (JASN 2009). After newly started statins on CKD patients, representative uremic toxins, guanidino succinate(GSA) and asymmetric dimethylarginine(ADMA) were significantly decreased.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2011年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・医療系薬学

キーワード：薬物動態・代謝学、トランスポーター、腎不全、尿毒症物質

1. 研究開始当初の背景

慢性腎臓病(CKD)患者では体内に蓄積する尿毒症物質が酸化ストレスを惹起して組織の炎症や虚血・低酸素をもたらし、さらなる腎傷害と尿毒症物質蓄積を来すという悪性サイクルが存在する。

近年、増加の一途をたどる透析導入患者は医療費増加の大きな原因となり、臨

床においては新たな尿毒症物質排泄システムの構築と腎不全進行阻止が緊急の課題となっている。現在100種類以上の尿毒症物質が報告されているが、これらの尿毒症物質の排泄メカニズムは十分に解明されていない。我々はヒト近位尿細管血管側に発現するSLCO4C1トランスポーターを単離し(PNAS 2004)、SLCO4C1が尿毒症物質の排泄を担い、

スタチンがAhR/XRE系を介してその発現を増強して尿毒症物質の排泄を促進し、高血圧や腎障害を改善することを報告してきた(JASN 2009)。しかし、スタチンはCKD患者への投与は副作用の問題から制限があり、SLC04C1の発現を増強するより安全かつ効率の良い薬物の開発が望まれた。また、尿毒症物質の蓄積は推算糸球体濾過率(eGFR)の低下のみならず、尿細管のトランスポーターの発現を低下させ、尿細管分泌を介した腎排泄機能を障害することが示唆されている。しかしながらCKDでの尿毒症物質によるトランスポーターの発現制御機構は解明されていない。

2. 研究の目的

そこで本研究ではSLC04C1の発現調節機構を解明し、トランスポーターを強力かつ副作用無く誘導する薬物の探索と検討を行い、腎機能低下時にSLC04C1の発現を増強して腎不全進展を阻止する治療法を開発を目的とする。

3. 研究の方法

本研究では腎臓でのみSLC04C1を強く、かつ副作用なく増強する薬剤の探索を行う。

(1) SLC04C1の転写調節領域を用いたハイスクリーン・ルシフェラーゼレポーターアッセイ系を用いて、*in vitro*で発現増強作用を持つ各種の薬剤、化学物質のスクリーニングを行う。次にヒト腎癌由来培養細胞株ACHN細胞に選抜された各種薬剤を添加し、定量PCRとWestern blotによりmRNAと蛋白レベルで発現増強を評価する。

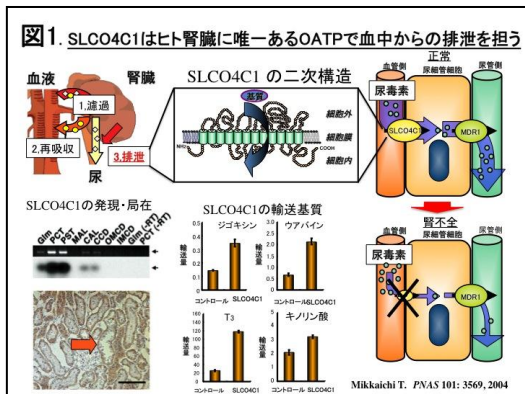
(2) 候補薬剤を正常ラットに投与して生理的条件下での腎臓におけるSLC04C1の発現増強と薬剤/尿毒症物質の排泄促進作用を評価する。次に5/6腎摘ラット腎不全モデルに投与して、腎不全状態での高血圧、心肥大、腎内炎症の改善効果、腎臓での発現増強(定量PCR, Western blot)、腎不全物質排泄促進効果(血液・尿のCE-MSメタボローム解析)を評価し、病態における生体内での作用を検証する

(3) 候補薬が臨床で既に使用されている場合、ヒト投与による尿毒症物質排泄促進の効果を検証し、臨床的に尿毒症物質排泄を誘導する治療が可能かを評価する。

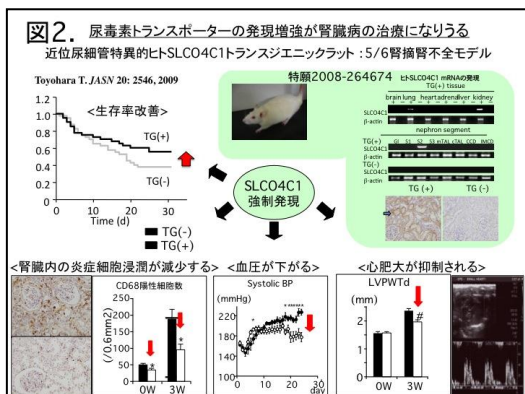
4. 研究成果

SLC04C1はヒト腎臓に唯一発現する有機アニオントランスポーター(OATP)であり、SLC04C1強制発現培養細胞系による検討でジゴキシン、内因性ジゴキシン様物質のウアバイン、甲状腺ホルモン、抗癌剤のメソトレキセートなどに加えて、神経毒性を持つ尿毒症のキノリン酸を輸送することが明らかとなった。ラット腎不全モデルでの検討では、尿細管血管側のラットSlco4c1

の発現が低下する一方で管腔側のMDR1は発現が低下しないため、SLC04C1の発現低下が腎不全時の尿毒症の一因となることが示唆された(図1)。



次に我々はSLC04C1の生体内での機能の評価するため、近位尿細管特異的ヒトSLC04C1トランスジェニック(TG)ラットを作製し、5/6腎摘腎不全ラットモデルを検討するとTGラット群では高血圧と心肥大が抑制され、残存腎組織内への炎症細胞浸潤が軽減した。TGラットの腎不全時における高血圧や腎障害軽減の原因として、何らかの尿毒症が強制発現したヒトSLC04C1を介して排泄されている可能性が考えられた(図2)。



こうしたSLC04C1の過剰発現による腎不全の病態改善のメカニズムを解明するために腎不全ラットの血液・尿サンプルについてcapillary electrophoresis mass spectrometry (CE-MS)を用いた網羅的メタボローム解析を施行したところ、TGラット群でasymmetric dimethylarginine (ADMA), guanidinosuccinate (GSA), trans-aconitateなどの昇圧作用や酸化ストレス産生作用を有する尿毒症の血中濃度が減少していた。一方CKD患者血清ではeGFRと逆相関してこれらの尿毒症の血中濃度が上昇していた。TCA回路の中間体であるsuccinateはG蛋白共役受容体であるGRP91(SUCNR1)のリガンドとしてマウスへの投与で高血圧を引き起こすことが報告されている(Nature 429:188, 2004)。CKD患者では

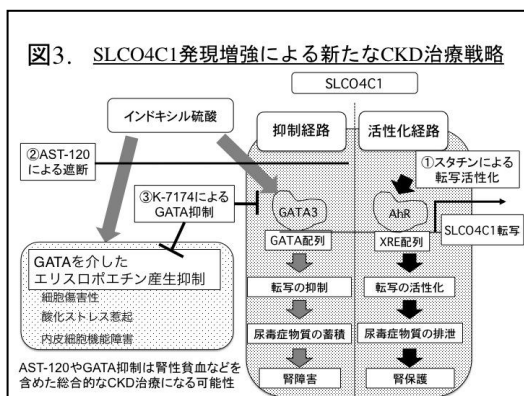
eGFRの低下に伴いsuccinateの血中濃度が上昇する(論文⑤⑨)。trans-aconitateはTCA回路を阻害するため、succinateの蓄積やミトコンドリアのATP産生障害による酸化ストレスを介して高血圧や心肥大を引き起こす可能性が示唆される。これらの結果からSLC04C1の発現を増強し、尿毒素の排泄を促進することがヒトのCKDの治療法として有効である可能性が考えられたため、SLC04C1の発現調節機構を解析した。SLC04C1転写調節領域にはダイオキシン受容体Aryl hydrocarbon receptor (AhR)の結合配列であるxenobiotic responsive element (XRE)類似モチーフが存在する。AhRは環境ホルモンや薬剤などのなどのリガンドを結合して細胞質から核内に移行し、転写調節領域のXREモチーフに結合して下流の遺伝子発現を調節する。SLC04C1転写調節領域のdeletion解析からこのXREが転写活性に必須であり、AhRの存在下にSLC04C1の転写活性を亢進させると考えられた。さらに各種化合物をレポーターアッセイでスクリーニングし、数種類のHMG-Co還元酵素阻害薬(スタチン)が転写活性を上昇させることがわかった。本邦の臨床で現在使用されるpravastatin, fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin, simvastatin, pitavastatinの6種類のスタチンでSLC04C1転写調節領域のレポーターアッセイを行い、各スタチンで異なる用量-反応性と発現誘導効果が認められた。in vivoでも5/6腎摘ラット腎不全モデルにおいて、pravastatin投与群において、腎臓でのラットSlc04c1発現が亢進してADMAとtrans-aconitateの腎クリアランスが上昇し、心肥大が軽減するなどの結果が得られた。すなわち、経口可能な薬剤投与により腎臓のトランスポーター発現が増強し、尿毒症物質排泄促進効果が得られる結果となった。以上の結果からSLC04C1の発現誘導により尿毒素排泄が促進され、腎不全時の高血圧や炎症を抑制すると考えられ、薬剤によるSLC04C1の発現制御がCKDの新たな治療法となる可能性が考えられた。ヒトへのスタチン投与でも高血圧患者の血圧を下降させたという報告もあり、自験例ではCKD stage 2から5のCKD患者に新規にスタチンを投与すると蛋白尿が有意に減少する知見を得ている。しかし、スタチンはCKD患者への投与は副作用の問題から制限があり、SLC04C1の発現を増強するより安全かつ効率の良い薬物の開発が望まれた。また、尿毒素の蓄積はeGFRの低下のみならず、尿細管のトランスポーターの発現を低下させ、尿細管分泌を介した腎排泄機能を障害することが示唆されて

いる。しかしながらCKDでの尿毒素によるトランスポーターの発現制御機構は解明されていない。このため、CKDにおいてSLC04C1の発現が低下するメカニズムを解明すると同時に、SLC04C1を腎臓特異的かつ副作用なく強力に発現誘導する新たなAhR-XRE系リガンドの探索が必要と考えられた。そこで、代表的な尿毒素をSLC04C1の転写調節領域を用いたルシフェラーゼレポーターアッセイで検討したところ腎不全患者の血中に蓄積する尿毒素であるquinolinic acid, trans-aconitate, neuraminic acid, orotidineは、SLC04C1転写調節領域のレポーターアッセイによりその転写活性を上昇させた。また、これら尿毒素のうちquinolinic acidはSLC04C1強制発現培養細胞系で輸送されることを確認している(未発表データ)。当初は尿毒症の原因物質である尿毒素はトランスポーターの発現を低下させると想定していた。しかし、尿毒素排泄トランスポーターの輸送基質である尿毒素がその発現を誘導し、尿毒素排泄を促進する可能性があることは、腎不全時の生体防御反応と考えられ、その破綻が腎不全時の悪性サイクルに関与する可能性が示唆された(学会発表④⑧⑩⑫)。さらに我々はSLC04C1遺伝子の5'上流領域でAhRの結合領域XREのさらに上流にGATA配列が複数あることを見いだした。GATA転写因子はIL-1 β やTNF- α などの炎症性サイトカインによっても制御されており、炎症性サイトカインがGATAを介し炎症時にエリスロポエチン(Epo)の発現を抑制することも報告されている重要な転写因子である(FASEB J. 2002 16:1811)。CKDの病態の根底には慢性炎症があることから、我々は尿毒症物質がGATAを介してSLC04C1の発現を低下させるとの仮説のもと、ヒト近位尿細管由来細胞株であるHK-2細胞と肝癌由来Epo産生培養細胞株であるHep3B細胞を尿毒症物質20種類を含んだ培地で培養し、細胞増殖抑制作用とエリスロポエチン産生抑制作用を指標に毒性を検討した。さらにその中で作用が顕著な3物質によるSLC04C1発現の変化を検討した。その結果、動脈硬化促進や尿細管傷害作用が知られる尿毒症物質のインドキシル硫酸(IS)は、CKD患者における体内濃度の範囲で濃度依存性にSLC04C1mRNA発現を抑制し、一方GATA3の発現を濃度依存性に亢進させた。次にヒト腎由来ACHN細胞にGATA阻害薬K-7174を投与するとSLC04C1 mRNAの発現が濃度依存性に上昇し、ISによるSLC04C1の発現低下作用がキャンセルされた。ACHN細胞にGATA3を過剰発現させるとSLC04C1の発現は有意に低下し、GATA3をノックダウンするとSLC04C1の発現は有意に上昇した。SLC04C1のプロモーター領域を用いたレポーターア

ッセイにて転写開始点から最も近傍の GATA 配列を欠失させると K-7174 の転写増強効果が消失した。慢性腎不全モデルラットに対しインドキシル硫酸を低下させる経口吸着製剤 AST-120 (クレメジン®) を 4 週間投与したところ、IS の血中濃度の低下とともに腎 Slco4c1 mRNA の発現が有意に上昇した。これらの結果より SLC04C1 の発現は GATA3 により負に制御されており、それが転写開始点に最も近い GATA 配列を介した作用であることが示唆された。また、IS は GATA3 の発現増強を介して SLC04C1 の発現を低下させることが示唆された。以上の結果は尿毒症物質が直接 SLC04C1 の発現低下を介してさらなる尿毒症物質の蓄積を招く悪性サイクルのメカニズムを初めて説明しうるものであった(学会発表②③)。

これまで申請者らは AhR/XRE 系を介した SLC04C1 の発現の活性化経路を示してきたが、今回 GATA3 を介した発現抑制経路が存在することが明らかになり、SLC04C1 の発現は両者のバランスによりダイナミックな調節を受けていることが示唆された。さらに我々は IS が直接 GATA 転写因子を介して Epo の転写を抑制することを報告しており(日腎 2010)、AST-120 や GATA 阻害薬の投与は腎性貧血改善を含めた総合的な CKD 治療法となる可能性がある。

そこで今後は①スタチンによる SLC04C1 転写活性化機構の制御、②転写抑制の原因となるインドキシル硫酸除去を目指した AST-120 の投与、③GATA 阻害薬投与による発現抑制系の解除を複合的に組み合わせることにより、SLC04C1 を介した更なる効率的な尿毒症物質の排泄を行い、腎機能の保持を図る治療法の確立を目指す(図 3)。

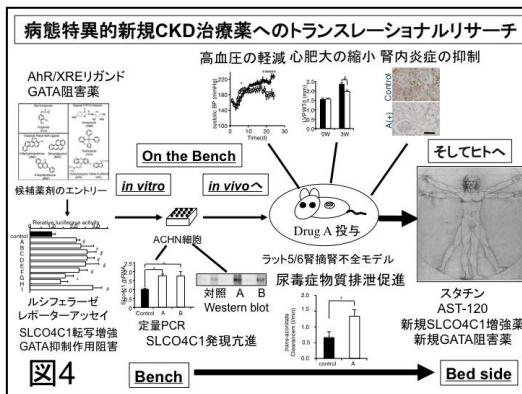


また、常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) は最も頻度の高い遺伝性疾患の 1 つであるとともに、その腎病変は若年からの高血圧、慢性腎臓病と透析導入の原因疾患となるが、現在のところ確立した治療法はない。我々は ADPKD 疾患モデルである Han:SPRD ラットの血液・尿サンプルの

CE-MS を用いた網羅的メタボローム解析により、対照ラットと比較して ADPKD ラットでは ADMA や GSA が蓄積することを明らかにした(論文④)。このため、薬剤による SLC04C1 の発現制御は ADPKD 患者の治療法としても有効である可能性が示唆される。

CKD 患者におけるスタチンの効果を検証するため、CKD 患者 41 名に対し、新規に pitavastatin を開始し、血清 Cr、推算糸球体濾過量 (eGFR)、脂質、蛋白尿、血算について検討した。また、CE-MS を用いたメタボローム解析および液体クロマトグラフィー質量計測 (LC-MS) による測定でスタチン投与前後の尿毒素の変化を検討した。その結果、CKD 患者に新規スタチンを投与後、血清 Cr は有意に上昇して eGFR は有意に低下したが、蛋白尿は 3 ヶ月で有意な減少を認め、尿毒素の GSA と asymmetric ADMA も 3 ヶ月より有意に前値より低下した。これは腎機能の指標である eGFR の改善が認められないにもかかわらず尿毒素と蛋白尿が減少したことから、尿細管の尿毒素排泄トランスポーターである SLC04C1 を介した尿毒素排泄促進による改善の可能性が考えられた(学会発表①)。

以上の研究成果から、今後は CKD において SLC04C1 の発現が低下するメカニズムをさらに詳細に解明してその抑制解除法の開発を進めるとともに、SLC04C1 を腎臓特異的かつ副作用なく強力に発現誘導する新たな AhR-XRE 系リガンドの探索が必要と考えられた。すなわち CKD における SLC04C1 の発現抑制作用の解除と、AhR-XRE 系による発現増強作用の賦活化を併せることで尿毒素の蓄積と腎傷害・高血圧・心血管合併症の悪循環を断ち切るより効果的な CKD 治療法の開発を目指している(図 4)。



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 12 件)

- ①鈴木健弘、阿部高明 尿毒素と腎線維化医学のあゆみ 240 : 309-314,2012 査読無
- ②鈴木健弘、阿部高明 スタチンによる尿毒症物質排泄トランスポーター発現制御と腎不全治療 Therapeutic Reserch 33:201-203, 2012 査読無
- ③Suzuki T, 9人中1番目 Transcriptional regulation of Organic anion transporting polypeptide SLCO4C1 as a new therapeutic modality to prevent chronic kidney disease. *J. Pharm. Sci.* 100:3696-3707, 2011 査読有
- ④Toyohara T, Suzuki T, 12人中2番目 Metabolomic Profiling of the ADPKD rat model. *Clin. Exp. Nephrol.* 15:676-678, 2011 査読有
- ⑤Souma T, Abe M, 14人中9番目 Luminal Alkalinization Attenuates Proteinuria-Induced Oxidative Damage in Proximal Tubular Cells. *J. Am. Soc. Nephrol.* 22:635-648, 2011.査読有
- ⑥鈴木健弘、阿部高明 甲状腺ホルモン輸送蛋白質 日本甲状腺学会雑誌 2:26-29,2011 査読無
- ⑦鈴木健弘、阿部高明 尿細管排泄機構と尿毒症物質：トランスポーター発現制御による腎不全治療 臨床薬理 42:147-148,2011 査読無
- ⑧Tanemoto M, Takeuchi Y, Mishima E, Suzuki T, Abe T and Ito S. Stage of chronic kidney disease is an outcome-predicting factor of angioplasty for atheromatous renal artery stenosis. *Hypertens. Res.* 33:1206-1210, 2010 査読有
- ⑨Toyohara T, Akiyama Y, Suzuki T, 15人中3番目 Metabolomic Profiling of Uremic Solutes in CKD patients. *Hypertens. Res.* 33:944-952, 2010 査読有
- ⑩Abe M, Toyohara T, Ishii A, Suzuki T, 20人中4番目 The HMG-CoA reductase inhibitor pravastatin stimulates insulin secretion through organic anion transporter. *Drug Metab. Pharmacokin.* 25:274-282, 2010 査読有
- ⑪鈴木健弘、豊原敬文、阿部高明 有機アニオントランスポーターと腎不全 臨床高血圧 16:96-111, 2010 査読無
- ⑫鈴木健弘 腎臓特異的有機アニオントランスポーターSLCO4C1による腎不全物質排泄促進を介した高血圧の是正と腎内炎症の抑制メカニズム 東北医学雑誌 122:106-110, 2010 査読無

[学会発表] (計 22 件)

- ①鈴木健弘、慢性腎臓病患者のスタチンによる腎保護効果の検討 第 24 回腎と脂質研究会 平成 24 年 3 月 3 日 京都市
- ②秋山泰利、鈴木健弘(共同演者)、CKDにおけるトランスポーター発現低下メカニズムの解明～尿毒症物質蓄積の悪循環に対する新規治療～ 第 2 回分子腎臓フォーラム 平成 24 年 1 月 21 日 京都市
- ③秋山泰利、鈴木健弘(共同演者)、CKDにおけるトランスポーター発現低下メカニズムの解明～尿毒症物質蓄積の悪循環に対する新規治療～ 第 2 回腎不全病態治療研究会 平成 23 年 12 月 10 日 東京都
- ④鈴木健弘、Transcriptional regulation of uremic toxin transporter by uremic toxins 第 26 回薬物動態学会年会 広島国際会議場 平成 23 年 11 月 16 日 広島市
- ⑤鈴木健弘、Metabolomic Profiling of Uremic Solutes in CKD patients. Renal week 2011, ASN, 12 November 2011, Pennsylvania Convention Center, Philadelphia, Pennsylvania, USA,
- ⑥秋山泰利、鈴木健弘(共同演者) Indoxyl Sulfate Causes Accumulation of Uremic Toxins through Down-Regulation of SLCO4C1 Transporter. Renal week 2011, ASN, 11 November 2011, Pennsylvania Convention Center, Philadelphia, Pennsylvania, USA,
- ⑦豊原敬文、鈴木健弘(共同演者) Metabolomic Profiling of the Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Rat Model. Renal week 2011, ASN, 10 November 2011, Pennsylvania Convention Center, Philadelphia, Pennsylvania, USA,
- ⑧鈴木健弘、尿毒症物質による尿毒症物質排泄トランスポーターSLCO4C1の転写制御と排泄促進の意義 第 34 回日本高血圧学会総会 平成 23 年 10 月 22 日 宇都宮市
- ⑨鈴木健弘、スタチンによる尿毒症物質排泄トランスポーター発現制御と腎不全治療 第 23 回腎と脂質研究会 平成 23 年 10 月 8 日 東京都
- ⑩鈴木健弘、腎尿細管の尿毒症物質排泄機構と腎不全治療 第 17 回成人病の病因・病態の解明に関する研究会 平成 23 年 7 月 2 日 大阪市
- ⑪鈴木健弘、尿毒症物質による尿毒症物質排泄トランスポーターSLCO4C1の転写制御の意義 第 54 回日本腎臓学会学術総会 平成 23 年 6 月 17 日 横浜市
- ⑫鈴木健弘、尿毒症物質による尿毒症物質排泄トランスポーターSLCO4C1の転写制御の意義 第 6 回トランスポーター研究会年会 平成 23 年 6 月 11 日 仙台市

⑬ **鈴木健弘**、Up-regulation of SLCO4C1 uremic toxin transporter expression and function by statins for therapeutics of chronic kidney disease. 7th International Society of Uremia Research and Toxicity (ISURT) 2011,

平成 23 年 5 月 12 日 名古屋市

⑭ **鈴木健弘**、スタチンによる尿毒症物質排泄トランスポーター発現制御と腎不全治療 第 84 回日本内分泌学会学術総会 平成 23 年 4 月 23 日 神戸市

⑮ **鈴木健弘**、シンポジウム 9 「トランスポーター研究の臨床薬理」 S9-3 「尿細管排泄機構と尿毒症物質：トランスポーター発現制御による腎不全治療」 第 31 回日本臨床薬理学会年会 平成 22 年 12 月 1 日(水) 京都市

⑯ **鈴木健弘**、Up-regulation of SL CO4C1 uremic toxin transporter expression and function by statins for therapeutics of chronic kidney disease. Renal week 2010 ASN, 20 November 2010, Colorado Convention Center, Denver, Colorado, USA,

⑰ **鈴木健弘**、尿毒症物質排泄を担う腎臓特異的有機アニオントランスポーター SLCO4C1 のスタチンによる発現誘導効果の検討 第 33 回日本高血圧学会総会 平成 22 年 10 月 15 日 福岡市

⑱ **鈴木健弘**、UREMIC TOXIN TRANSPORTER SLCO4C1 IS ENHANCED BY STATINS. 第 25 回薬物動態学会年会 平成 22 年 10 月 7 日 さいたま市

⑲ **鈴木健弘**、腎臓尿細管特異的有機アニオントランスポーター SLCO4C1 の発現制御による腎不全治療 第 1 回分子腎臓フォーラム平成 22 年 9 月 4 日 東京都

⑳ **鈴木健弘**、Statins up-regulate SLCO4C1 uremic toxin transporter expression in the kidney and enhance renal excretion of the uremic toxins

第 42 回日本動脈硬化学会総会・学術集会 平成 22 年 7 月 16 日 岐阜市

㉑ **鈴木健弘**、シンポジウム 1 「トランスポーターと薬物動態」 「尿細管排泄機構と尿毒症物質・薬物動態：トランスポーター発現制御による腎不全治療の可能性」 第 5 回トランスポーター研究会年会 平成 22 年 7 月 10 日 東京都

㉒ **鈴木健弘**、腎臓特異的有機アニオントランスポーター SLCO4C1 による腎不全物質排泄促進を介した高血圧と腎内炎症の改善 第 53 回日本腎臓病学会学術総会平成 22 年 6 月 16 日 神戸市

〔図書〕(計 3 件)

① **鈴木健弘**、豊原敬文、阿部高明 中外医学社「トランスポーター機能を応用した尿毒症物質の除去 Annual Review 腎臓 2011」 pp247-pp256 2011 年

② **鈴木健弘**、阿部高明 羊土社「完全版マウス・ラット疾患モデル活用ハンドブック」第 21 章高血圧モデル pp343-pp360 2011 年

③ 阿部高明、**鈴木健弘**(執筆協力) 今日の診断指針第 6 版「悪性高血圧症」医学書院 pp1053-pp2054 2010 年

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0 件)

○取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.int2.med.tohoku.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木 健弘 (SUZUKI TAKEHIRO)

東北大学・病院・助教

研究者番号：50396438