

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 5 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390226

研究課題名(和文)リン代謝異常を惹起する臓器関連シグナル因子の解明

研究課題名(英文)Signal networks among organ/tissue in the disorder of phosphate homeostasis

研究代表者

宮本 賢一 (MIYAMOTO, KENICHI)

徳島大学・ヘルスバイオサイエンス研究部・教授

研究者番号：70174208

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,900,000円、(間接経費) 4,470,000円

研究成果の概要(和文)：Fibroblast growth factor 23 (FGF23) は、腎近位尿細管リン輸送を制御する骨由来のホルモンである。Klothoは腎遠位尿細管に発現しており、この部位においてFGF受容体と複合体を形成してFGF23の信号を受ける共受容体である。

本研究においてFGF23/Klothoシステムによるリン輸送阻害機構について検討を加えた。その結果、近位尿細管において色々な条件下でKlothoが誘導されている現象を見出した。またPKCによるNaPi-IIcリン酸化がFGF23による分解の初段階である事を明らかにした。

以上よりFGF23/Klothoシステムはリン代謝に必須である事が明らかになった。

研究成果の概要(英文)：Fibroblast growth factor 23 (FGF23) is a bone-derived hormone that plays an important role in phosphate (Pi) transport in the proximal tubular cells. Klotho forms a specific receptor complex with FGF receptor that transmits signaling of FGF23 in the distal tubules. FGF23/klotho signaling leads to down-regulation of sodium-dependent Pi cotransporter (NaPi-II) in the proximal tubules. In the present study, we investigated the mechanisms of down-regulation of renal Pi transporter by FGF23/klotho system and the production of FGF23 in bone cells. We show that klotho expression in the proximal tubules is induced by several conditions. Furthermore, inactivation of NaPi-IIc by PKC is the first step of FGF23/klotho dependent down-regulation of the transporters. Thus, FGF23/klotho signaling in the kidney-bone axis is essential for Pi homeostasis.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・腎臓内科学

キーワード：リン利尿 腎臓 繊維芽細胞増殖因子23 (FGF23) 骨細胞

1. 研究開始当初の背景

慢性腎臓病の進行や透析患者の生命予後においてリンコントロールは非常に重要な役割を演じている。近年、リン代謝研究が加速し、多くの新しいリン代謝系が明らかにされた。最近の研究から、慢性腎臓病では、リン代謝異常は早期慢性腎臓病患者から生じており、リンバランスの維持は生命予後を規定する重要な因子であると考えられる。腎尿細管リン輸送系はリン代謝調整の中核であり、様々な因子により制御されている。とくにリン代謝調節系を支配する中核的なホルモン副甲状腺ホルモン PTH および活性型ビタミン D に加えて繊維芽細胞様増殖因子 FGF23 /klotho 系がリン輸送系を制御していることが明らかにされた。この調節系は、骨に発現する FGF23 および腎臓における Klotho によりもたらされる新しいリン制御系である。しかしながら、どのような機序により、FGF23/klotho 系が腎近位尿細管リントランスポーターの調節をコントロールしているかは、明確にされていない。

2. 研究の目的

FGF23/klotho シグナルによるリン利尿促進機序に関しては不明な点が多い。骨細胞から分泌された FGF23 が、どのような機序により近位尿細管に作用するかは、明らかにされていない。FGF23 の共受容体である klotho は、遠位尿細管に発現しており、リントランスポーターの抑制は近位尿細管で生じている。そこで、本研究期間において遠位尿細管特異的および近位尿細管特異的な klotho 欠損マウスを作製して、FGF23 シグナル伝達について検討を加え、同時に、遠位尿細管から分泌される各種因子について、候補因子の同定を行う事を目的とした。しかし、本プロジェクトの開始後、スエーデンのグループから、遠位尿細管特異的な klotho 欠損マウスの解析が報告された。その結果、FGF23/klotho シグナルは、遠位尿細管で形成された FGF23/klotho /FGFR1 複合体を介して、何らかの因子により近位尿細管に伝達される事が明らかにされた。そこで、本プロジェクトでは、klotho-KO マウスの表現型解析を基盤として近位尿細管 FGF23/klotho シグナルによる NaPi-IIc(リントランスポーター)抑制機序に焦点をあて検討を加えた。さらに、

腎臓障害を引き起こすカドミウム腎症をモデルに骨細胞からの FGF23 分泌機序の解明を行なった。これらの研究は、早期慢性腎臓病でのリン異常による機能不全の進行、長期透析患者にみられる二次性副甲状腺機能亢進症や異所性石灰化の分子機構を解明するとともに、これらの予防を考える上でも重要と推察された。

3. 研究の方法

遺伝子改変動物

マウスは恒温の飼育室で明暗サイクルの条件下(8:00-20:00)、プラスチックケージ内で実験動物用固形飼料 MF(Oriental Yeast, Tokyo, Japan)と蒸留水との自由摂取により飼育した。実験動物は徳島大学動物実験委員会の許可の下、徳島大学動物実験指針に従って行った。

各種免疫組織化学

腎臓を摘出し、4%パラホルムアルデヒド溶液で一晩浸漬固定した後、OCT Compound (Sakura Finetek Japan Co. Ltd., Tokyo, Japan)を用いて封埋した。クリオスタット (Leica Microsystems, GmbH, Wetzlar, Germany)で50μm厚に薄切片し、あらかじめシランコートした MATSUNAMI MICRO SLIDE GLASS (MATSUNAMI GLASS IND., LTD., Tokyo, Japan)に貼付した。5% goat serum /0.03% Triton-X100を用いて室温で2時間ブロッキング後、一次抗体は4℃で一晩、2次抗体は室温で1時間反応させた。

遺伝子改変動物のカルシウム/リン代謝解析(代謝ケージ)

カルシウム、リン出納を解析するため、代謝ケージ(日本クレア)を用いてマウスを飼育した。飼料は、市販固形飼料(MF、オリエンタル酵母)および水を自由摂取させた。体重、飼料および飲水摂取量、尿を24時間毎に測定、記録、回収した。

腎臓スライスの作成およびリン輸送解析

6-10週齢のマウスをエーテルにて麻酔し、左心房より30mlのphosphate bufferで灌流した。腎臓の皮膜を取り除きスライサー(リニアスライサー Pro7, 堂坂イーエム株式会社)で1mm弱の厚さにスライスした。スライスした腎臓を12-well plastic plateに移し、水槽インキュベーターで37℃に保った。コントロール群はHank's buffer(110mM NaCl, 5mM KCl, 1.2mM MgSO₄, 1.8mM CaCl₂, 4mM Na-acetate, 1mM Na-citrate, 6mM

Glucose, 6 mM L-alanine, 1mM NaH₂PO₄, 3mM Na₂HPO₄, 25 mM NaHCO₃), FGF23 反応群は FGF23 を加えた Hank's buffer に 30 分間反応させた。反応は 95%O₂, 5%CO₂ ガスを供給しながら行った。Ca 沈殿法により生成した Brush-border membrane vesicles (BBMVs) への ³²P 輸送活性は急速膜濾過法により測定した。

FGF23 組換え体の投与

FGF23 投与実験は、8-11 週齢のマウスそれぞれに組み替え体 FGF23 10 μg/head を尾静脈投与した。Vehicle として PBS を同様に投与した群を比較対象に用いた。

4. 研究成果

(1) FGF23/klotho 系によるリン輸送

阻害機序

本研究では、腎遠位尿細管から近位尿細管へのシグナルを伝える FGF23/klotho 系とリン輸送との関係を検討した。まず、腎遠位尿細管細胞 FGF23/klotho/FGFR1 複合体のシグナルが、どのようなシステムで近位尿細管に伝わるか検討した結果、様々な条件下で近位尿細管細胞に klotho が誘導され、FGF23 のシグナルを伝える機序を明らかにした。FGF23 は共受容体 klotho の共存下で特異的受容体 FGFR1 との結合を介して細胞内の各種シグナル伝達経路を活性化する。FGF23 刺激下で活性化される分子については ERK1/2 が最も代表的であるが、同ファミリーに属する他の FGF での作用を見る限り、その他複数の経路の活性化が示唆された。そこで、膜型 klotho を発現する近位尿細管細胞安定発現株 (HEK-MmKL) を用いて、FGF23 組換え体で刺激後に活性化される細胞内シグナル伝達経路 PKC を系統的に解析し、その候補を明らかにした。次に、得られた結果が受容体特異的であるか否かの検証は FGFR 特異的阻害薬 (PD173074) による阻害作用を指標に検証した。In vivo においてマウスに FGFR 阻害剤を投与した実験から、リン輸送の制御とは独立して活性型ビタミン D の調節が行なわれていると考えられた。また、腸管から分泌されるリン利尿因子の検索を行い、これらは膜型 klotho の切断とリンクしている可能性が得られた。

FGF23/klotho の近位尿細管細胞でのリン輸送に対する役割については、FGF23 による NaPi-IIc (リントランスポーター) の抑制機序を解明しリン酸化を介した輸送機能の不活性化を明らかにした。この機序にも

klotho は必須であり、klotho (-/-) マウスの腎臓では、このような不活性化は確認できなかった。また、腎臓スライスの測定系を立ち上げ、FGF23 刺激後の 20 分の培養液中に、活性型ビタミン D 合成抑制やリン利尿因子の存在について検討した。その結果、腎臓スライス系において、FGF23 の刺激に应答して、NaPi-IIc がリン酸化される可能性を明らかにした。腎臓スライスを用いた解析系において、FGF23 はリン輸送機能を短時間で阻害した。その場合、タンパク質量の変化は観察されなかった。また in vivo において、組み替え型 FGF23 の投与した Npt2a-KO マウスにおける NaPi-IIc 機能消失を見出し、NaPi-IIc の不活性化機序を in vivo で証明した。

(2) 腎障害モデルにおける FGF23 産生亢進機序

次に、腎障害モデルマウスを、カドミウム投与により作成し、FGF23/klotho システムの活性化、とくに FGF23 の骨細胞からの分泌機序について検討を加えた。カドミウムを投与したマウスにおいては、骨細胞における FGF23 の分泌増加が観察された。この機序を明らかにする為に、培養骨芽細胞や骨細胞を用いて、カドミウム処理により誘導される FGF23 分泌促進機序を解析した。その結果、カドミウムは、FGF23 の成熟課程 (Processing) に関与する GALNT3 蛋白産生を亢進させ、FGF23 分解酵素である Furin の発現を顕著に抑制した。この課程には、カドミウムによる aryl hydrocarbon receptors (AhR) のリン酸化を介した GALNT3 の発現亢進が、重要であることが明らかになった。

これらの結果を要約すると、FGF23/Klotho のシグナルは、2つの経路でリン輸送系を制御しており、1つは、遠位尿細管からのシグナルが何らかの因子を介して、近位尿細管リン輸送を抑制する事、もう1つは、低リン状態などの刺激で klotho が近位尿細管に誘導され、FGF23 の信号が直接、NaPi-IIc 蛋白のリン酸化を介してリン利尿を促進する。低リン状態などでは、FGF23 による NaPi-IIc の機能抑制には、後者の経路が関与していると予想された。また、慢性腎臓病に伴う FGF23 産生亢進には、骨細胞における GALNT3 などの FGF23 のプロセッシングに関わる酵素

の発現亢進が関与している可能性が推察された。

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 29 件)

Kuwahara M, Bannai K, Segawa H, Miyamoto K, Yamato H. Cardiac remodeling associated with protein increase and lipid accumulation in early-stage chronic kidney disease in rats. *Biochim Biophys Acta*. May 2. pii: S0925-4439(14)00113-00116.2014. 査読有. DOI: 10.1016/j.bbadis.2014.04.026

Kido S, Fujihara M, Nomura K, Sasaki S, (他 8 名, 12 番目). Molecular Mechanisms of Cadmium-Induced Fibroblast growth Factor 23 Upregulation in Osteoblast-Like Cells. *Toxicol Sci*. Jun;139(2):301-316.2014. 査読有. DOI: 10.1093/toxsci/kfu043

Ohnishi R, Segawa H, Ohmoto T, Sasaki S, (他 8 名, 12 番目). Effect of dietary components on renal inorganic phosphate (Pi) excretion induced by a Pi-depleted diet. *J Med Invest*. 61(1.2):162-170.2014. 査読有. https://www.jstage.jst.go.jp/browse/jmi/61/0/_contents

Ikeda S, Yamamoto H, Masuda M, Miyamoto K, (他 9 名, 12 番目). Down-regulation of renal type IIa sodium-dependent phosphate co-transporter during lipopolysaccharide-induced acute inflammation. *Am J Physiol Renal Physiol*. Apr;306(7):F744-750.2014. 査読有. DOI: 10.1152/ajprenal.00474.2013

Nakahashi O, Yamamoto H, Miyamoto K, (他 8 名, 10 番目). Short-term dietary phosphate restriction up-regulates ileal fibroblast growth factor 15 gene expression in mice. *J Clin Biochem Nutr*. Mar;54(2):102-108. 2014. 査読有. DOI: 10.3164/jcbs.13-109

Nomura K, Tatsumi S, Miyamoto K, (他 10 名, 13 番目). Hepatectomy-Related Hypophosphatemia: A Novel Phosphaturic Factor in the Liver-Kidney Axis. *J Am Soc Nephrol*. vol.25, No.4. 761-772.2014. 査読有. DOI: 10.1681/ASN.2013060569

Tanaka S, Yamamoto H, Miyamoto K, (他 8 名, 10 番目). Hypercholesterolemia and effects of high cholesterol diet in type IIa sodium-dependent phosphate co-transporter (Npt2a) deficient mice. *J Med Invest*. 60(3.4):191-196.2013. 査読有.

https://www.jstage.jst.go.jp/browse/jmi/60/3.4/_contents

Iida A, Kemmochi Y, Miyamoto K, (他 7 名, 10 番目). Ferric citrate hydrate, a new phosphate binder, prevents the complications of secondary hyperparathyroidism and vascular calcification. *Am J Nephrol*. 37:346-358. 2013. 査読有. DOI: 10.1159/000348805

Kido S, Kaneko I, Tatsumi S, Segawa H, Miyamoto K. Vitamin D and type II sodium-dependent phosphate cotransporters. *Contrib Nephrol*. 180:86-97. 2013. 査読有. DOI: 10.1159/000346786

Yamada F, Horie D, Miyamoto K, (他 7 名, 8 番目). Role of serine 249 of ezrin in the regulation of sodium-dependent phosphate transporter NaPi-IIa activity in renal proximal tubular cells. *J Med Invest*. 60(1.2):27-34. 2013. 査読有.

https://www.jstage.jst.go.jp/browse/jmi/60/1.2/_contents

Kuriwaka-Kido R, Kido S, Miyatani Y, (他 7 名 9 番目). Parathyroid hormone (1-34) counteracts the suppression of interleukin-11 expression by glucocorticoid in murine osteoblasts: a possible mechanism for stimulating osteoblast differentiation against glucocorticoid excess. *Endocrinology*. 154: 1156-1167.2013. 査読有. DOI: 10.1210/en.2013-1915

Kayashita A, Yamato H, Yoshida I, Matsuzaki K, Niki H, Nagae H, Miyamoto K. Evaluation of 14 questions detecting malnutrition in newly hospitalized patients. *J Med Invest*. 60(1.2):138-145.2013. 査読有. https://www.jstage.jst.go.jp/browse/jmi/60/1.2/_contents

Hatano R, Fujii E, Segawa H, (他 6 名, 6 番目). Ezrin, a membrane cytoskeletal cross-linker, is essential for the regulation of phosphate and calcium homeostasis. *Kidney Int*. Jan;83(1):41-49. 2013. 査読有. DOI: 10.1038/ki.2012

Maeda A, Okazaki M, Baron DM, Dean T, Khatri A, Mahon M, Segawa H, Abou-Samra AB, Jüppner H, Bloch KD, Potts JT Jr, Gardella TJ. Critical role of parathyroid hormone (PTH) receptor-1 phosphorylation in regulating acute response to PTH. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 110:5864-5869.2013. 査読有. DOI: 10.1073/pnas.1301674110.

Guo J, Song L, Liu M, Segawa H, Miyamoto K, Bringhurst FR, Kronenberg HM, Jüppner H. Activation of a non-cAMP/PKA signaling pathway downstream of the PTH/PTHrP receptor is essential for a sustained hypophosphatemic response to PTH infusion in male mice. *Endocrinology* 154:1680-1689. 2013. 査読有. DOI: 10.1210/en.2012-2240

Furutani J, Segawa H, Miyamoto K, (他6名,9番目). Dietary inorganic phosphorus regulates the intestinal peptide transporter PepT1. *J Ren Nutr.* Mar;23(2): e11-20. 2013. 査読有. DOI:10.1053/j.jrn.2012.02.006

Kuwahara S, Aranami F, Segawa H, (他13名,16番目). Identification and functional analysis of a splice variant of mouse sodium-dependent phosphate transporter Npt2c. *J Med Invest.* 59(1.2):116-126. 2012. 査読有. https://www.jstage.jst.go.jp/browse/jmi/59/1,2/_contents

Haito-Sugino S, Ito M, Ohi A, Miyamoto K, (他9名,13番目). Processing and stability of type IIc sodium-dependent phosphate cotransporter mutations in patients with hereditary hypophosphatemia rickets with hypercalciuria. *Am J Physiol Cell Physiol* 302:C1316-1330. 2012. 査読有. DOI: 10.1152/ajpcell.00314.2011.

Van TV, Watari E, Taketani Y, Miyamoto K, (他8名,11番目). Dietary phosphate restriction ameliorates endothelial dysfunction in adenine-induced kidney disease rats. *J Clin Biochem Nutr.* Jul;51(1):27-32. 2012. 査読有. DOI: 10.3164/jcbn.11-96

Lederer E and Miyamoto K. Clinical consequences of mutations in sodium phosphate cotransporters. *Clin J Am Soc Nephrol.* Jul;7(7):1179-1187. 2012. 査読有. DOI: 10.2215/CJN.09090911

②①Matsumoto T, Kuriwaka-Kido R, Kondo T, Endo I, Kido S. Regulation of osteoblast differentiation by interleukin-11 via AP-1 and Smad signaling. *Endocr J.* Feb 29;59(2):91-101. 2012. 査読有. DOI:10.1507/endocrj.EJ11-0219

②②Ohi A, Hanabusa E, Ueda O, Segawa H, (他21名,25番目). Inorganic phosphate homeostasis in sodium-dependent phosphate co-transporter Npt2b^{+/-} mice. *Am J Physiol Renal Physiol* November .301: F1105- F1113. 2011. 査読有. DOI:10.1152/ajprenal.00663.2010

②③Ishisaka A, Ichikawa S, Miyamoto K, (他8名,8番目). Accumulation of orally administered quercetin in brain tissue and its antioxidative effects in rats. *Free Radic Biol Med.* 51(7):1329-1336. 2011. 査読有. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2011.06.017

②④Kuwahata M, Kubota H, Miyamoto K, (他7名,9番目). Dietary medium-chain triglycerides attenuate hepatic lipid deposition in growing rats with protein malnutrition. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 57(2):138-43. 2011. 査読有. DOI:10.3177/jnsv.57.138

②⑤Miyamoto K, Haito-Sugino S, Kuwahara S, Ohi A, Nomura K, Ito M, Kuwahata M, Kido S, Tatsumi S, Kaneko I, Segawa H. Sodium-dependent phosphate cotransporters: Lessons from gene knockout and mutation studies. *J Pharm Sci.* 100(9):3719-3730. 2011. 査読有. DOI: 10.1002/jps.22614

②⑥Liu Z, Segawa H, Aydin C, Reyes M, Erben RG, Weinstein LS, Chen M, Marshansky V, Fröhlich LF, Bastepe M. Transgenic overexpression of the extra-large Gsa variant XLas enhances Gsa-mediated responses in the mouse renal proximal tubule in vivo. *Endocrinology.* 152: 1222-1233. 2011. 査読有. DOI:10.1210/en.2010-1034

②⑦Tanimura A, Yamada F, Saito A, Ito M, Kimura T, Anzai N, Horie D, Yamamoto H, Miyamoto K, Taketani Y, Takeda E, Analysis of different complexes of type IIa sodium-dependent phosphate transporter in rat renal cortex using blue-native polyacrylamide gel electrophoresis. *J Med Invest.* 58(1.2):140-147. 2011. 査読有. https://www.jstage.jst.go.jp/browse/jmi/58/1,2/_contents

②⑧Fukagawa M, Komaba H, Miyamoto K. Source matters: from phosphorus load to bioavailability. *Clin J Am Soc Nephrol.* 6: (2) 239-240; 2011. 査読有. DOI:10.2215/CJN.11051210

②⑨Nagai S, Okazaki M, Segawa H, Bergwitz C, Dean T, Potts JT Jr, Mahon MJ, Gardella TJ, Jüppner H. Acute down-regulation of sodium-dependent phosphate transporter NPT2a involves predominantly the cAMP/PKA pathway as revealed by signaling-selective parathyroid hormone analogs. *J. Biol. Chem.* 286:1618-1626. 2011. 査読有. DOI:10.1074/jbc.M110.198416

〔学会発表〕(計 11 件)

Nomura K, Tatsumi S, Miyagawa A, Shiozaki Y, Sasaki S, Segawa H, Miyamoto K. Hepatectomy Hypophosphatemia: A Novel Phosphaturic Factor in the Liver Kidney Axis.

American Society of Nephrology. 2013.11.8. Georgia World Congress Center, Atlanta, GA, USA.

Kido S, Fujiwara M, Nomura K, Sasaki S, Shiozaki Y, Segawa H, Tatsumi S, Miyamoto K. Molecular mechanisms of cadmium (Cd) dependent fibroblast growth factor 23 secretion in bone. American Society Nephrology, Kidney Week. 2012.11.2 San Diego Convention Center, CA, USA.

Tatsumi S, Kamatani T, Nomura K, Yoshimi A, Shiozaki Y, Sasaki S, Manabe M, Kido S, Segawa H, Miyamoto K. Mechanisms of hyperphosphatemia in the osteocyte-abelated mice. American Society Nephrology Kidney Week. 2012.11.2. San Diego Convention Center, CA, USA.

Miyamoto K, Ohnishi S, Shiozaki Y, Segawa H, Tatsumi S. Clinical consequences of gene mutations involved in renal phosphate transport. International Symposium on Epithelial Barrier and Transport. 2012.9.16. Ritsumeikan University. Kusatsu, Shiga, Japan.

Mukai T, Segawa H, Sasaki S, (他 9 名, 12 番目). The role of salivary glands in phosphate homeostasis. XVI International Congress on Nutrition and Metabolism in Renal Disease. 2012.6.29. Hilton Hawaiian Village, Honolulu, Hawaii, USA.

Segawa H, Furutani J, Miyamoto K. Dietary inorganic phosphorus and intestinal peptide absorption. XVI International Congress on Nutrition and Metabolism in Renal Disease. 2012.6.29. Hilton Hawaiian Village, Honolulu, Hawaii, USA.

Kido S, Hashimoto Y, Segawa H, Tatsumi S, Miyamoto K. Muscle atrophy in patients with CKD results from FGF23/Klotho-mediated suppression of Insulin/IGF-I signaling. XVI International Congress on Nutrition and Metabolism in Renal Disease. 2012.6.27. Hilton Hawaiian Village, Honolulu, Hawaii, USA.

Miyamoto K. Phosphorus Management and Clinical Outcomes. XVI International

Congress on Nutrition and Metabolism in Renal Disease. 2012.6.26. Hilton Hawaiian Village, Honolulu, Hawaii, USA.

Nomura K, Tatsumi S, Shiozaki Y, Yamaguchi S, Kamatani T, Segawa H, Kido S, Miyamoto K. Post-Hepatectomy Hypophosphatemia in Rats. J Am Soc Nephrol. 2011.11.12 Pennsylvania Convention Center in Philadelphia, USA.

Segawa H, Mukai T, Ohnishi S, Sasaki S, Ohi A, Kuwahara S, Kido S, Tatsumi S, Ishikawa Y, Ueda O, Horiba N, Jishage K, Fukushima N, Miyamoto K. Role of Sodium-Dependent Phosphate (Pi) Transporter (Npt2b) on Salivary Pi Secretion. J Am Soc Nephrol. 2011.11.11. Pennsylvania Convention Center in Philadelphia, USA.

Ohi A, Haito Sugino S, Ito M, Shiozaki Y, Nomura K, Kusaka Y, Sasaki S, Ohnishi S, Yamaguchi S, Kido S, Tatsumi S, Segawa H, Miyamoto K. Molecular Consequences of the SLC34A3 Mutations of Hereditary Hypophosphatemic Rickets with Hypercalciuria (HHRH). J Am Soc Nephrol. 2011.11.10. Pennsylvania Convention Center in Philadelphia, USA.

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

宮本 賢一 (MIYAMOTO KENICHI)
徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・教授

研究者番号 : 70174208

(2) 研究分担者

瀬川 博子 (SEGAWA HIROKO)
徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・講師

研究者番号 : 70325257

木戸 慎介 (KIDO SHINSUKE)
徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・特任助教

研究者番号 : 30437652

(3) 連携研究者

()

研究者番号 :