

令和 7 年 6 月 6 日現在

機関番号：17601

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2024

課題番号：21H02363・23K21274

研究課題名（和文）尿エクソソームを用いた腎の酸素ホメオスターシス障害の描出

研究課題名（英文）Development of a novel diagnostic method for renal oxygen homeostasis disorders using urine exosomes

研究代表者

池田 正浩（Ikeda, Masahiro）

宮崎大学・農学部・教授

研究者番号：60281218

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,200,000円

研究成果の概要（和文）：腎の酸素関連状態は2つのマスターレギュレーター、NF-E2-related factor 2（NRF2）とhypoxia-inducible factor（HIF）によって維持されている。それらの活性バイオマーカー（BM）は腎疾患の早期診断に資する。我々はNRF2あるいはHIFの活性を反映するBMを尿中細胞外小胞（エクソソーム）を用いて探索した。その結果、HIFについては信頼できるデータを得ることは現在のところできなかったが、NRF2については、尿中細胞外小胞中のPirin遺伝子を用いることによってその活性を検出できる可能性を見出した。今後、以上の結果に基づいた臨床研究が進むことが期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義  
腎特異的な酸素状態の変化を非侵襲的に早期に検出する技術の開発は思いの外難しい。その理由は、全身性の酸素状態の変化との区別が容易でないからである。しかし、由来が腎細胞である細胞外小胞をソースとしたバイオマーカー（BM）を用いるとその問題をクリアできる。我々の、腎特異的な酸素状態の変化を細胞外小胞BMによって検出できる可能性を示す研究成果は、生理機構の破綻から発生する病態を描出する新技術であり、細胞外小胞バイオロジー分野に新しい視座をもたらす。加えて、人医、獣医両領域の腎臓病を克服するための早期診断法の開発において、重要な意義を持つ。

研究成果の概要（英文）：Oxygen homeostasis in the kidney is maintained by two master regulators, including NF-E2-related factor 2 (NRF2) and hypoxia-inducible factor (HIF). Their activities detected by biomarkers (BM) are useful for early diagnosis of kidney disease. We searched BM reflecting NRF2 or HIF activity using urinary extracellular vesicles (exosomes). As a result, it was thought that obtaining reliable data for HIF would be difficult due to the inability to collect sufficient samples; however, it may be possible to detect NRF2 activity by using the Pirin gene in urinary extracellular vesicles. Based on these results, it is anticipated that future clinical studies will progress.

研究分野：獣医薬理学

キーワード：腎薬理学 低酸素 酸化ストレス

## 1. 研究開始当初の背景

酸素恒常性の破綻が、腎障害の引き金や増悪因子となる可能性は 1970 年代から指摘されていた。しかし、研究が進展したのは 2000 年以降である。特に転写因子である NRF2 の腎における役割の理解が進んだことが大きなブレイクスルーとなった<sup>1)</sup>。現在では NRF2 が酸素恒常性維持において一つの重要なマスターレギュレーターとして認識されている。また、NRF2 経路の活性化は抗酸化作用をもたらす。したがって、抗酸化作用によってマスクされて腎に酸化ストレスが検出されなくても、その腎は酸化ストレスに晒されている状態(未病状態)である<sup>2)</sup>。つまり、NRF2 状態の把握は、酸化ストレスの描出を可能として、さらには腎障害の早期診断につながる。

2000 年以降のもう一つのトピックは、慢性虚血による腎の線維化促進に、HIF が重要な役割を担っていると明らかにされたことである<sup>3)</sup>。HIF は、正常酸素下では、HIF プロリン水酸化酵素によってヒドロキシル化されて速やかに分解される。しかし、低酸素状態になると HIF プロリン水酸化酵素の働きが阻害され、分解を免れた HIF が核内へ移行して、低酸素に関連する遺伝子のマスターレギュレーターとして働く。

以上から、酸素恒常性維持のマスターレギュレーターとして NRF2 および HIF が確立して、腎の NRF2 や HIF 状態を非侵襲的に検出できれば、腎の酸素状態を描出して腎障害の診断を可能にすると考えられる。しかし、腎臓病の世界的教科書である The Kidney の第 10 版<sup>4)</sup>にも、「腎特異的酸素恒常性の破綻を非侵襲的に定量検出できる方法は未だに確立されていない」と記載されている。

これまでのバイオマーカー探索には、ポストゲノム時代を担うとされた網羅的解析が用いられてきた。しかし、期待された成果は上がっていない。その理由として材料の問題が挙げられる。例えば、材料の血液や尿に大量に混在している物質(例えばアルブミンなど)が解析精度を著しく落として、バイオマーカー発見の確率を低下させ、定量性を失わせていることである<sup>5, 6)</sup>。このボトルネックは、バイオマーカー候補分子が選択的に含まれる材料を用いることによって解決できる。近年そのような理想的な材料として、体液中に存在する細胞外小胞にパラダイムシフトとしての期待が集まってきた。

細胞外小胞は直径 100 nm 以下の小胞で、1983 年に発見され、1987 年に命名された<sup>7)</sup>。細胞に発現している膜タンパク質などは、役目を終えるとエンドサイトーシスによって取り込まれて、初期エンドソームに移行する。次にそれが多胞体と呼ばれる細胞内小器官が形成されるときに、膜タンパク質、mRNA、miRNA などが選択的プロセスにより、多胞体の内部小胞へ移行する。多胞体は必要に応じて、その内部小胞を細胞外小胞として、包含している物質(細胞外小胞分子)ごと体液中に放出する。すなわち放出された細胞外小胞分子は、リアルタイムに細胞の状態を反映する。

以上から、尿細胞外小胞に含まれる核酸分子をシステムバイオロジー手法で解析して、NRF2 や HIF の状態を把握するバイオマーカーを発見できれば、「尿細胞外小胞中の酸素恒常性維持マスターレギュレーター活性動態を把握することによって、腎障害を把握できるのか?」という学術的「問い」の答えを導き出せると考えられる。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、「尿中細胞外小胞を用いて酸素病態を描出して腎疾患を診断できる」という仮説を検証・実証することである。

人・獣医両領域において大きな問題となっている腎障害は、適切な診断による医療介入により予後を改善できる。背景のところに記載した通り、腎障害発症の重要なメカ

ニズムとして腎酸素状態の異常が知られる。酸素の恒常性は2つのマスターレギュレーター、すなわち、NRF2とHIFによって維持されている。したがって、腎のNRF2やHIF活性を把握できれば、腎の酸素状態を描出して、適切に腎障害を診断できる。しかし、それらを非侵襲的に捉える方法は確立されていない。最近我々は、虚血性腎障害の進行過程を、尿中の細胞外小胞を用いることによって描出できる可能性を示した<sup>8)</sup>。本研究では、この成果に基づいて、モデル動物の尿細胞外小胞中の酸素恒常性マスターレギュレーター関連核酸分子をシステムバイオロジー解析することによって、上記目的の達成を目指した。

### 3. 研究の方法

本研究において実際に計画している研究項目は、(1) NRF2やHIF活性が変化するモデル動物を用いた網羅的解析、(2) システムバイオロジー解析によるバイオマーカー候補分子の選定、(3) 疾患モデル動物を用いた実証研究の3つであった。最終的にはこれらの結果を総合的に考察して、尿細胞外小胞中のNRF2やHIF関連因子による腎特異的酸素病態の早期診断方法を確立することを目指した。

#### (1) NRF2やHIF活性が変化するモデル動物を用いた網羅的解析

NRF2活性化薬(バルドキシロンメチル、以下BARD)やHIFプロリン水酸化酵素阻害薬(デュスタット系薬剤)などを用いて、NRF2やHIF活性が変化するモデル動物を作出して、それらの腎および尿細胞外小胞からRNAを抽出した。そして、抽出物をマイクロアレイや次世代シーケンサーなどを用いて網羅的に解析した。

#### (2) システムバイオロジー解析によるバイオマーカー候補分子の選定

(1)で得られた網羅的核酸情報を、システムバイオロジー手法で解析した。具体的には、ボルケーノプロットや分子経路の推定などを行った。

#### (3) 疾患モデル動物を用いた実証研究

低酸素性腎障害モデル動物(虚血再灌流処置)由来の腎や細胞外小胞を用いて、BMの妥当性を検証した。

### 4. 研究成果

#### (1) NRF2活性化薬を用いた検討

最初に、NRF2活性化薬であるBARDを用いて実験を行った。BARD投与6時間後の腎cortexを用いてリアルタイムPCR解析を行った。その結果NRF2標的遺伝子であるNQO1 mRNA発現量の著しい増加を観察した(図1)。この結果から、実験の適正性が確認された。

次に、腎と尿中細胞外小胞のRNAのマイクロアレイ解析を行った。その結果、腎と尿中細胞外小胞の両方で共通して2.0倍以上変化したmRNAで明確に同定できたものは10種(Akr1b8、Akr1c19、Bach1、Ephx1、LOC100911874、Pir、Selenbp1、Selenbp1 transcript Variant X1、Slc40a1、Ugdh)で(表1)あった。また、miRNAについては1種(mo-miR-877)のみであった。

次に次世代シーケンサーを用いて尿中細胞外小胞中のRNAを解析した。その結果次世代シーケンサーによる解析において2.0倍以上変化したものとして、PIRとEPHX1遺伝子の2種類が抽出された。

次に、システムバイオロジー解析によるバイオマーカー候補分子の選定を行った。以上を総合的に勘案した結果PIR遺伝子が腎NRF2活性化の有力なバイオマーカー候補分子として考えられた。

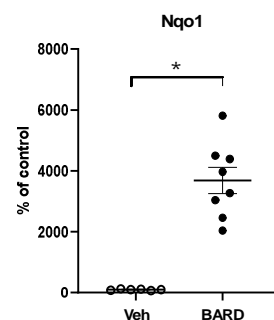


図1. 腎におけるNQO1遺伝子の変化。バルドキシロンメチル(BARD)投与後に腎からRNAを抽出した。

## (2) HIF 活性化薬を用いた検討

HIF 活性化薬であるデュスタット系薬剤の molidustat および IOX2 を用いて検討した。まず、molidustat あるいは IOX2 投与 6 時間後の腎 cortex を用いたリアルタイム PCR 解析を行った。その結果 HIF 標的遺伝子である erythropoietin mRNA 発現量が、molidustat で 2.5 倍、IOX2 で 1.2 倍の増加を観察した (data not shown)。この結果から、今後の検討については、molidustat を用いて実施した。

前項の実験で絞り込みをかけ易いことが分かったため、molidustat 処置後の腎と尿中細胞外小胞の RNA について次世代シーケンサー解析を行った。その結果、腎と尿中細胞外小胞の両方で共通して 2.0 倍以上変化したのは 1 種の mRNA (Stc1) のみであった (図 2)。以上から腎 HIF の活性化を STC1 遺伝子で検出できる可能性が考えられた。

次に、システムバイオロジー解析によるバイオマーカー候補分子の選定を行った。その結果、変化の程度は小さいが STC1 遺伝子に腎 HIF 活性化のバイオマーカー候補分子としての可能性が考えられた。

	マイクロアレイ		NGS
	腎	尿中細胞外小胞	
Akr1b8	10.73	6.12	ND
Akr1c19	2	2.35	ND
Bach1	2.74	2.13	ND
Ephx1	2.37	2.27	2.14
LOC100911874	2.97	5.43	ND
Pir	11.74	4.37	3.1
Selenbp1	2.17	3.1	ND
Selenbp1, transcript Variant X1	2.15	2.63	ND
Slc40a1	2.67	2.78	ND
Ugdh	3.18	2.81	ND

表 1. BARD 投与後の腎と尿中細胞外小胞で 2 倍以上変化した遺伝子のリスト。マイクロアレイでは 10 種類、次世代シーケンシング (NGS) では 2 種類が抽出された。

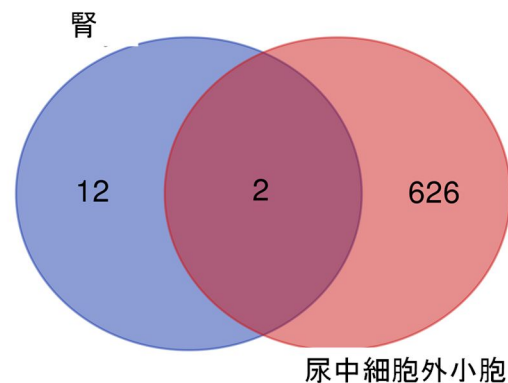


図 2. molidustat 投与後の腎と尿中細胞外小胞で 2 倍以上変化した遺伝子に関するベン図。共通して変化したものが 2 種になっているが、そのうち 1 種は miRNA であったため、実際には 1 種の遺伝子のみが変化していた。

## (3) 腎虚血再灌流 (I/R) 処置

次に虚血性 AKI のモデルとして、I/R モデルを作成した。摘出した腎から RNA を抽出し、それを用いた次世代シーケンサーの解析結果を図 3 に示す。この時着目した遺伝子はそれぞれ NRF2 に関しては NQO1 遺伝子、HIF に関しては GLUT1 遺伝子とした。また、併せて小胞体ストレスマーカーの GRP78 遺伝子、アミノ酸・リン・糖の再吸収マーカーである SLC6A19 遺伝子 (タンパク質はアミノ酸再吸収トランスポーター)、SLC34A1 遺伝子 (タンパク質は無機リン再吸収トランスポーター) および SGLT2 遺伝子 (タンパク質は糖再吸収トランスポーター) 腎の線維化マーカーである TGFβ 遺伝子についても示した。図 3 から明らかなように、I/R 後 6 時間頃に低酸素応答および小胞体ストレス応答のピークが、IR 後 24 時間頃をピークとして活性酸素応答が、IR 後 24 時間以降に線維化およびアミノ酸・糖・リン酸代謝異常が生じることが示された。以上の結果は、リアルタイム PCR 法を用いても確認した。

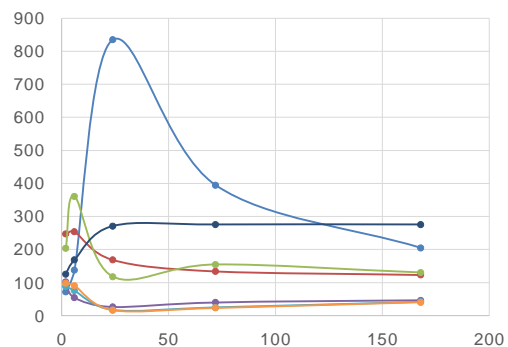


図 3. 虚血再灌流後の各マーカー遺伝子の発現変動。虚血再灌流後 168 時間 (7 日) まで観察した。縦軸は、sham 群に対する変化率 (%) で表している。遺伝子はそれぞれ NRF2 に関しては NQO1 遺伝子 (青)、HIF に関しては GLUT1 遺伝子 (赤)、小胞体ストレスマーカーに関しては GRP78 遺伝子 (緑)、アミノ酸に関しては SLC6A19 遺伝子 (紫)、リンに関しては SLC34A1 遺伝子 (薄青)、糖に関しては SGLT2 遺伝子 (オレンジ)、線維化に関しては TGFβ 遺伝子 (紺)。

我々はこれまでに虚血再灌流後 12 時間まででは、十分な尿量を得られないことを経験している。一方で、虚血再灌流後 24 時間まででは尿中細胞外小胞を解析するだけの尿が得られることも確認している。図 3 から明らかなように低酸素応答のピークは I/R

後 6 時間頃に、活性酸素のピークは IR 後 24 時間頃に見られる。これらを勘案すると、活性酸素の BM である PIR 遺伝子は有用で、一方で低酸素の BM については臨床応用する上で、少量の尿中細胞外小胞でも検出できるようにその感度を上げるなどの取り組みが必要であると考えられる。

PIR は、非ヘム鉄結合核タンパク質の一つである<sup>9)</sup>。PIR は、酸化ストレスや免疫および炎症反応の細胞内シグナル伝達経路の転写因子として機能する核内因子 B (NF- $\kappa$ B) を活性化することが知られている<sup>10)</sup>。本研究において、PIR mRNA の発現量は、BARD 投与後 6 時間と 24 時間の両方において、腎および尿 exosome でそれぞれ増加した。これらの結果は、PIR 遺伝子が NRF2 経路を介して転写促進される NRF2 の標的遺伝子であるという過去の報告を支持している。

今回、詳細については検討していないが、IR 後 24 時間以降も活性酸素応答が見られ、その時、腎の線維化およびアミノ酸・糖・リン代謝異常が生じることが示された。また、尿中のアミノ酸・糖・リンの排泄増加もデータは示していないが観察している。この時期には、確定的なことは言えないが、活性酸素産生と腎の線維化、アミノ酸・糖・リンの代謝異常は関連があるかも知れない。今後、この点を検討する必要がある。

以上をまとめると、本研究により腎酸素病態を尿中細胞外小胞を用いて描出でき、腎疾患を診断できる可能性を見出したと結論できる。

#### <引用文献>

- 1) Nezu M et al: Targeting the KEAP1-NRF2 system to prevent kidney disease progression. *Am J Nephrol* 45: 473, 2017
- 2) Yamamoto M et al: The KEAP1-NRF2 system: a thiol-based sensor-effector apparatus for maintaining redox homeostasis. *Physiol Rev* 98: 1169, 2018
- 3) 田中哲洋ほか：腎線維化と低酸素の薬物療法. *日腎会誌* 57: 1215, 2015
- 4) Haynes R et al: Cardiovascular aspects of kidney disease. *The Kidney*, 10<sup>th</sup> Ed. ed by Skorecki K et al, Pennsylvania, p1854-1874, 2016
- 5) 池田正浩：腎疾患にかかわるエクソソーム. *医療をかえるエクソソーム (化学同人)*: 174, 2018
- 6) 園田紘子ほか：尿中細胞外小胞 (エクソソーム) と腎疾患. *生体の科学* 67: 406, 2016
- 7) Johnstone RM et al: Vesicle formation during reticulocyte maturation. Association of plasma membrane activities with released vesicles (exosomes). *J Biol Chem* 262: 9412, 1987
- 8) Sonoda H et al: miRNA profiling of urinary exosomes to assess the progression of acute kidney injury. *Sci Rep* 9: 4692, 2019
- 9) Wendler WM et al: Identification of pirin, a novel highly conserved nuclear protein. *J Biol Chem* 272: 8482, 1997
- 10) Liu F et al: Pirin is an iron-dependent redox regulator of NF- $\kappa$ B. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110: 9722, 2013

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8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 Peiyan, Z., Higashijima, Y., Sonoda, H., Morinaga, R., Uema, K., Oguchi, A., Matzuzaki, T., Ikeda, M.	4. 巻 156
2. 論文標題 Glucocorticoid-induced acute diuresis in rats in relation to the reduced renal expression of sodium-dependent cotransporter genes	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 115 ~ 124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2024.07.005	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 Sonoda, H., Taniguchi, Y., Fujimoto, N., Higashijima, Y., Matsuzaki, T., Hirai, T., Itoh, T., Uchida, K., Ikeda, M.	4. 巻 86
2. 論文標題 Aquaporin 3 is expressed in the basaloid cells of canine sebaceous glands	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Veterinary Medical Science	6. 最初と最後の頁 1063 ~ 1067
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1292/jvms.24-0188	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 Fujimoto, N., Taniguchi, Y., Sonoda, H., Kaneko, Y., Matsuzaki, T., Itoh, T., Hirai, T., Uchida, K., Ikeda, M.	4. 巻 86
2. 論文標題 Expression patterns of aquaporins 1, 3, 5 in canine mammary gland carcinomas	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Veterinary Medical Science	6. 最初と最後の頁 168 ~ 179
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1292/jvms.23-0278	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 Nueangphuet, P., Hamano, T., Hirai, T., Sakaguchi, Y., Sonoda, H., Otsuka, M., Osamu, Y., Hobo, S., Ikeda, M., Yamaguchi, R.	4. 巻 34
2. 論文標題 Rhabdomyolysis, myoglobinuric nephrosis, and crystalline nephropathy in a captive bottlenose dolphin	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Veterinary Diagnostic Investigation	6. 最初と最後の頁 668-673
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/10406387221090516	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 Ogawa, K., Ohno, Y., Tagashira, A., Urata, K., Satoh, K., Fujimoto, N., Sonoda, H., Ikeda, M., Matsuzaki, T., Nishiyama, K., Kunitake, H., Goto, Y., Yamasaki, M.	4. 巻 37
2. 論文標題 Blueberry stem extract prevents lacrimal hyposalivation in non-obese diabetic mice via activation of AMPK	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 In Vivo	6. 最初と最後の頁 1003-1015
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/invivo	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 Yamasaki, M., Yamasaki, Y., Furusho, R., Kimura, H., Kamei, I., Sonoda, H., Ikeda, M., Oshima, T., Ogawa, K., Nishiyama, K.	4. 巻 26
2. 論文標題 Onion (Allium cepa L.)-Derived Nanoparticles Inhibited LPS-Induced Nitrate Production, However, Their Intracellular Incorporation by Endocytosis Was Not Involved in This Effect on RAW264 Cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 2763 ~ 2763
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules26092763	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 Oshikawa, H., Horii, S., Yokota, N., Ikeda, N., Sonoda, H., Sasaki, Y., Ikeda, M.	4. 巻 9
2. 論文標題 Reduced urinary release of AQP1 and AQP2 bearing extracellular vesicles in patients with advanced chronic kidney disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Physiological Reports	6. 最初と最後の頁 e15005
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14814/phy2.15005	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 Hoshino Yuya, Sonoda Hiroko, Mikoda Nobuyuki, Ikeda Masahiro	4. 巻 146
2. 論文標題 Upregulation of NADPH Oxidase 2 Contributes to Renal Fibrosis in pcy Mice: An Experimental Model of Nephropathy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nephron	6. 最初と最後の頁 1 ~ 11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000520697	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 -

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 小口茜、池田直子、園田紘子、東島佳毅、池田正浩
2. 発表標題 GFR算出式を利用した尿流量推定方法に関する研究
3. 学会等名 第77回日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 内村惇、神崎勇人、森脇茉結、園田紘子、平井萌子、東島佳毅、中瀧直己、中川佳子、佐久間哲史、竹尾 透、山本卓、三小田伸之、池田正浩
2. 発表標題 ノックアウトラットを用いたコレクトリンの生理的役割についての検討
3. 学会等名 第167回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 池田正浩
2. 発表標題 腎泌尿器の生理機能と異常
3. 学会等名 第15回日本獣医腎泌尿器学会学術集会・総会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Tamami Kawaguchi, Hiroko Sonoda, Takahiro Yokote, Masahiro Ikeda
2. 発表標題 Estimation of plasma vasopressin activity by AQP2 in urinary extracellular vesicles
3. 学会等名 Kidney Week 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Keito Uema, Hiroko Sonoda, Akane Oguchi, Yoshiki Higashijima, Masahiro Ikeda
2. 発表標題 Elucidating the diuretic effect of corticosteroids in rats
3. 学会等名 Kidney Week 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Haruka Takayama, Hiroko Sonoda, Yoshiki Higashijima, Ayae Tanaka, Masahiro Ikeda
2. 発表標題 Identification of RNAs in urinary extracellular vesicles for detecting renal Nrf2 activation
3. 学会等名 Kidney Week 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 上間圭人、園田紘子、池田正浩
2. 発表標題 合成副腎皮質ホルモン製剤のラットにおける利尿作用に関する研究
3. 学会等名 第75回日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Akane Oguchi, Hiroko Sonoda, Tamami Kawaguchi, Masahiro Ikeda
2. 発表標題 An estimation of urine flow rate using urinary creatinine excretion rate in rats
3. 学会等名 第96回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 園田 紘子、阪口優衣、磯見まり、宮原 佑、池田正浩
2. 発表標題 急性腎不全モデルマウスにおけるポリマー沈殿法で単離した血中細胞外小胞mRNAの解析
3. 学会等名 第74回日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Haruka Takayama, Ayae Tanaka, Hiroko Sonoda, Masahiro Ikeda
2. 発表標題 A candidate molecule for non-invasive biomarkers in renal Nrf2 activation
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 白石光也、園田 紘子、池田正浩	4. 発行年 2023年
2. 出版社 文永堂出版	5. 総ページ数 240
3. 書名 血小板凝集に影響する薬物、pp. 102-104、薬理学・毒性学実験 第4版	

1. 著者名 園田 紘子、池田正浩	4. 発行年 2023年
2. 出版社 文永堂出版	5. 総ページ数 240
3. 書名 腎に作用（利尿に影響）する薬物、pp. 120-121、薬理学・毒性学実験 第4版	

〔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
---------	---------