

平成 28 年 6 月 10 日現在

機関番号：17401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2015

課題番号：25670080

研究課題名(和文)尿毒症物質産生阻害薬探索のためのヒト人工多能性幹(iPS)細胞由来肝細胞の構築

研究課題名(英文) Establishment of hepatocyte model from induced pluripotent stem (iPS) cells for exploring uremic toxin production inhibitors

研究代表者

齋藤 秀之(Saito, Hideyuki)

熊本大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：40225727

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：硫酸抱合型尿毒症物質の肝臓産生系をターゲットとし、iPS細胞由来肝細胞モデルによる尿毒症物質産生阻害薬物のスクリーニング系の開発を目的とした。4種の培地を用いて分化誘導を行い、肝細胞への分化度を評価した結果、培養11日目には肝臓の前駆細胞のマーカーであるAFP陽性細胞が確認され、17日目には肝臓のマーカーであるALB陽性細胞が確認できたことから、内胚葉フリーズストックから肝臓系譜への分化が可能なが判明した。新たに構築したヒトiPS細胞由来肝臓細胞は、インドキシル硫酸代謝産生阻害薬のスクリーニング系として有用であることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to establish a screening system for exploring inhibitors of uremic toxin production using human hepatocyte model cells derived from induced pluripotent stem (iPS) cells, as a hepatic production system for sulfate-conjugated uremic toxins. By using four different culture medium for differentiation induction, AFP-positive cells, a marker cell of prodromal hepatocyte, were detected 11 days after the culture initiation, thereby indicating that it was possible to induce the differentiation of endodermal frozen stock cells into genealogical hepatocytes. Newly established human hepatocytes from iPS cells could be a useful tool for screening inhibitors for indoxyl sulfate production in the human liver.

研究分野：薬物毒性学

キーワード：尿毒症物質 肝細胞 iPS細胞 硫酸転移酵素 腎障害

1. 研究開始当初の背景

(1) 慢性腎臓病は、「蛋白尿などの腎障害の存在を示す所見」もしくは「腎機能低下」が3か月以上続く状態である。慢性腎臓病は心血管系疾患や多臓器不全と密接に関わっており、その死亡率を合わせると悪性新生物とほぼ同程度の死因となっている。腎不全の治療剤として、腸管内で毒素前駆物質を吸着させて腎臓の負担を軽減し、腎不全の進行を抑制する経口吸着炭（クレメジンTM）が用いられている。丹羽等は、インドキシル硫酸が腎不全進行促進作用を有する尿毒症物質であることを提示し、経口吸着剤を用いた治療法の主な作用機序がインドキシル硫酸の産生抑制であることを明らかにしている。しかしながら、経口吸着剤は毎日大量（6g/日）服用する必要がある他、併用薬物も非特異的に吸着してしまう等の実用上の課題が指摘されている。国内外において、慢性腎臓病における尿毒症物質の病態生理学的な重要性については国内外の腎不全研究者により検証・提示されているが、肝臓インドキシル硫酸産生反応系（代謝酵素・硫酸基転移酵素等）を治療ターゲットとして着目した創薬研究事例並びに知見は未だない。

(2) 申請者は、ラット肝臓画分を用いた尿毒症物質（インドキシル硫酸）産生反応系を用いた簡便スクリーニング系を開発し（特開2011-107130）、一部のポリフェノール系化合物に強力な阻害効果が認められること、本スクリーニングで見出された化合物を腎障害モデル動物に投与した結果、腎機能保護効果が得られることを突き止めた。しかしながら、薬物代謝系酵素や抱合基転移酵素のラットとヒトにおける「種差」の問題が懸念されている。本研究課題では、ヒト肝臓におけるインドキシル硫酸産生に対して阻害活性を示す薬物の探索を効率的かつ再現性良く展開するために、iPS 肝細胞モデルを利用するスクリーニング技術の構築と検証を目指すものである。

(3) これまで、ラット肝組織を利用した尿毒症物質産生阻害薬物の探索を進めてきた結果、インビトロ実験で阻害活性を示した薬物は、腎障害モデル動物を用いたインビボ実験においても尿毒症物質蓄積効果並びに腎保護作用を発揮する知見を得ており、肝組織を用いたインビトロスクリーニング系が候補薬物の探索に有用であることを確認している。従って、ヒト iPS 細胞による探索技術を開発することにより、肝特有尿毒症産生系における種差の解明のみならず、臨床応用も視野に入れた次ステップ試験へ向けた有用なスクリーニング技術となり得る。本申請課題の構想は、これまで申請者が蓄積してきた尿毒症物質の病態生理学的並びに薬物動態学的情報、技術並びに研究成果を学術基盤として挑戦的展開を図るものである。予想さ

れる結果として、ヒト肝臓における硫酸抱合型尿毒症物質の産生阻止活性を有し、かつ安全性の高い候補薬物のシーズ探索と次応用・開発ステップに向けたエビデンス創出を企図した、当該分野（腎疾患治療領域）では過去に研究事例・知見がない独自着想に基づく創薬ストラテジーが確立できると期待する。

(4) 現時点において、硫酸抱合型尿毒症物質のヒト肝臓産生反応系をターゲットとする治療薬探索の報告もしくは研究実施例はなく、他研究者等による競争的な薬物探索は進められていない現況にある。仮に競合研究が出現した場合においても、開発する独自スクリーニング技術は、企業等が保有する多種多様な化合物ライブラリから候補薬物を迅速かつ簡便に選定する方法として位置付けられるため、新規な先行技術・方法論としての優位性は確保し得ると考える。ヒト iPS 細胞由来肝細胞については、研究分担者の白木等（熊本大学発生医学研究所・多能性幹細胞分野）が既に分化誘導技術の確立に着手しており、インドキシル硫酸の産生を媒介する代謝酵素（CYP2E1）と硫酸基転移酵素（SULT1A1）が発現していることをDNA マイクロアレイにより検証を進めつつある。さらに、申請者はラット肝臓反応系スクリーニングによりシーズ候補となり得る薬物を既に複数種見出ししており、阻害活性を有する薬物の化学構造・物質特性等について基礎情報を集積しつつある。本研究課題の実施によりヒト iPS 肝細胞スクリーニング技術を活用した有力なシーズ阻害薬の発見・創出に成功した場合、物質特許取得の出願、製薬企業等への本技術の移転、規模を拡大した非臨床試験並びに臨床試験に繋がる可能性が予想され、実用化に向けた次ステップ研究へ飛躍的に発展するものと期待される。

2. 研究の目的

(1) 腎機能障害患者では、通常尿中へ排泄される低分子尿毒症物質が血液や臓器に蓄積することで腎不全への増悪とともに心血管系合併症や多臓器不全のリスクが上昇し、尿毒症症状が進行する。腎障害患者における尿毒症物質の除去治療として、人工透析や経口吸着炭投与が行われているが、尿毒症物質の蓄積を根源的に抑える薬物は現在ない。本研究課題では、肝臓における硫酸抱合型尿毒症物質（インドキシル硫酸、p-クレジル硫酸）の産生阻害薬物が急性腎障害に対して防御効果を示すことに着目し、ヒト iPS 肝細胞モデルを利用した新規スクリーニング技術の開発を目指す。尿毒症物質産生阻害を機軸とする腎障害・尿毒症の治療ストラテジーは申請者の独自構想であり、本スクリーニング技術の開発に成功した場合、ヒト肝臓での尿毒症物質産生を阻害する薬物を効率的かつ迅速・簡便に探索し得る評価系としてシーズ薬

物の創出に威力を発揮する。

本申請課題では、ヒト iPS 細胞由来の肝細胞モデルを用いた尿毒症物質産生阻害薬物のインビトロスクリーニング技術を独自開発する。さらに、慢性・急性腎障害モデル動物を用いて血液・組織中の尿毒症物質の蓄積阻害効果、腎機能保護効果、毒性等について投与試験を行い、シーズ薬物の探索における iPS 肝細胞スクリーニング技術の妥当性並びに有用性について明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

本研究計画では、硫酸抱合型尿毒症物質の肝臓産生系をターゲットとし、ヒト人工多能性 (iPS) 細胞由来肝細胞モデルによる尿毒症物質産生阻害薬物のスクリーニング技術を独自開発し、腎障害・尿毒症治療効果を有するシーズ薬物を創出することを計画する。スクリーニング化合物は既に共同研究を進めている製薬企業の保有化合物ライブラリを活用する。候補薬物選定の次ステップとして、虚血性急性腎障害モデル動物を用いた *in vivo* 薬物投与と実験を実施し、シーズ候補薬物の腎障害進展予防効果並びに安全性・有害反応に関する情報、並びに血液・組織中尿毒症物質の蓄積抑制効果、腎組織内酸化ストレス防御反応について系統的に基礎データを集積する。得られる研究成果を統合的に解析・評価し、尿毒症治療薬探索におけるヒト iPS 肝細胞モデルの有用性について妥当性の検証を行う。

1. 創薬スクリーニングに向けた肝臓分化誘導方法の改変

本課題の研究分担者・白木等 (熊本大学発生医学研究所・多能性幹細胞分野) は、ヒト iPS 細胞から肝臓への分化誘導に関して、支持細胞を用いる方法および擬似基底膜を用いる方法を既に開発しており (Shiraki et al., *Genes Cells*, 2010; Shiraki et al., *Plos One*, 2011)、両方法とも知的財産を有している (PCT/JP2008/060029; PCT/JP2010/058284)。上記方法を用いることで、ヒト iPS 細胞から肝臓細胞を分化誘導することが可能であるが、成熟化した状態で細胞を維持培養することは技術的に難しい。一方、細胞を用いたスクリーニングの際には使用するモデル細胞の均一性は非常に重要であるが、分化誘導した細胞を成熟した状態で維持することが困難な現状では、スクリーニングを実施できる期間が限られ、スループット性が悪い。そこで初年度は、これらの問題点に対して以下 2 つのアプローチで解決を図る。

肝臓機能の評価に関しては、遺伝子発現・アルブミン分泌・薬物代謝酵素活性によって評価する。

(1) 成熟化後の培養液組成・培養プレートの変更

1-1) 肝臓細胞の維持培養に関しては、マウ

ス・ラットおよびヒト初代培養肝臓細胞を用いた研究で使用されている培地を iPS 細胞由来肝臓細胞の培養に導入し、機能維持に最適な培地組成を決定する。

1-2) ヒト凍結肝細胞の機能維持に効果があることが報告されている 3 次元培養プレート Cell-able (トランスパレント) を使用する。その他、市販されている 3 次元培養プレートを精査して iPS 細胞由来肝臓細胞の機能維持に最適な培養プレートを決定する。

2) 成熟化前の細胞を凍結保存し、解凍後に成熟化しスクリーニングを行う。1) の方法でも機能維持が困難であることも予想されるため、別の戦略として 前駆細胞を凍結保存する、スクリーニングの時期に合わせて解凍、成熟化後に使用する、という系を構築する。

2-1) iPS 細胞から分化誘導した肝臓前駆細胞を凍結保存する技術を開発する。

・細胞凍結液に関しては、市販されている様々な溶液を比較検討して、当該細胞の凍結保存に最適な凍結保存液を決定する。

・凍結保存の操作については、急速冷凍法および緩慢凍結法を比較検討する。

・幹細胞の凍結保存時の生存率上昇に効果のある Rock inhibitor についても効果を検討する。

2-2) 凍結保存細胞の解凍および成熟化技術の開発。

・ヒト凍結肝細胞で使用されている解凍専用の培養液の効果を検討

・幹細胞の解凍後の生存率上昇に効果のある Rock inhibitor についても効果を検討

・成熟化に関しては、1) と同時に検討を行い最適な培養方法を決定する。

2. ヒト iPS 細胞由来肝細胞を用いた尿毒症物質産生阻害薬物の *in vitro* スクリーニング

iPS 肝細胞モデルを用い、共同研究提携企業が保有する化合物ライブラリから定性的・定量的にインドキシル硫酸産生阻害活性を示す化合物を探索することでシーズとなり得る候補薬物の選定を展開する。本スクリーニング系は、成熟化し肝臓機能の発現 (薬物代謝酵素・転移酵素活性、アルブミン分泌能) が確認されたヒト iPS 肝細胞を用い、前駆物質であるインドールもしくは p-クレゾールを添加後、細胞内で産生される尿毒症物質の代謝産生活性を測定する反応系である。

-NADPH (還元型ピリジヌクレオチド) や PAPS (ホスホアデノシンホスホ硫酸) の添加条件等の設定は確認済みである。インドキシル硫酸と同時に、CYP2E1 / CYP2A6 により産生されるインドキシル、インドキシルグルクロン酸抱合体についても定量測定する。両尿毒症物質の律速過程を確認するため、各代謝ステップの K_m 値 (基質親和性) 及び V_{max} 値 (最大反応速度) を速度論的に算出する。尿毒症物質は LC-MS/MS を用いて定量解析を

実施するが、検出・測定条件等については既に確立している。

3. 腎機能障害ラットを用いた硫酸抱合型尿毒症物質産生阻害薬の腎保護効果の検証

1) 虚血再灌流急性腎障害モデルラットを用いた投与実験を行い、腎機能保護効果について比較精査する。評価の測定対象として、血清中インドキシル硫酸及び p-クレジル硫酸濃度、肝・腎組織中尿毒症物質蓄積量、腎機能マーカー（血清クレアチニン（sCr）、血清尿素窒素（BUN））、腎障害関連バイオマーカー（Kim-1、Ngal、L-FABP）、血清電解質濃度（Na、K、Cl）並びに腎組織中の過酸化脂質量（MDA 比色定量、酸化ストレスのマーカー）を主に調べる。特に、尿毒症物質産生阻害薬の投与経路（経口、静注、腹腔内等）、投与量、投与間隔等の投与設定条件と腎機能保護効果との関連について検討を行う。

2) 腎障害モデル動物（ラット）の腎及び肝組織の病理検査（摘出組織の脱水、パラフィン包埋・切片作成後、常法のヘマトキシリン-エオジン（HE）染色にて比較；外部委託を予定）を実施し、尿毒症物質産生阻害薬投与による腎組織（糸球体、尿細管、間質）障害度変化の判定・評価を実施するとともに、阻害薬の投与に付随する組織学的変化について解析・精査する。

3) 腎障害モデル動物の腎組織中 Nrf2 のタンパク質発現に及ぼす尿毒症物質産生阻害薬の影響について比較検討する。Nrf2 タンパク質発現については、ウエスタンブロット法並びに免疫組織学的法により可視化検出・定量化する。

4. 研究成果

(1) 硫酸抱合型尿毒症物質の肝臓産生系をターゲットとし、ヒト人工多能性幹（iPS）細胞由来肝細胞モデルによる尿毒症物質産生阻害薬物のスクリーニング技術を独自開発し、腎障害・尿毒症治療効果を有するシーズ薬物を創出することを計画するものである。ヒト iPS 細胞を 3 日間分化誘導して作成した内胚葉凍結ストックを用いて分化誘導を行った。4 種類の異なる培地を用いて分化誘導を行い、免疫染色および ELISA、薬物代謝実験で肝細胞への分化度を評価した。培養 11 日目には肝臓の前駆細胞のマーカーである AFP 陽性細胞が確認でき、17 日目には肝臓のマーカーである ALB 陽性細胞が確認できた。このことから内胚葉フリーズストックから肝臓系譜への分化が可能なが判明した。アルブミン分泌量について ELISA を用いて評価した結果、培養 11 日目より有意なアルブミンの分泌増加が観察された。免疫染色およびアルブミン分泌の結果、検討した分化誘導プロトコルは肝臓分化に適していることがわかった。内胚葉凍結ストックと培地の組み合わせにより肝臓系譜の細胞が作成可能である

ことが判明したため、分化させた iPS 細胞由来肝臓細胞を用いてインドキシル硫酸の代謝実験を行った。結果、前駆物質インドール添加群の培地中より代謝産生物質であるインドキシル硫酸が検出され、さらに阻害薬 Resveratrol 添加群では、インドキシル硫酸が検出限界まで顕著に低下することが観察された。同時に iPS 細胞中のインドキシル硫酸濃度を測定した結果、極めて低値を示したことから、産生されたインドキシル硫酸は培地中に排出されていることが示唆された。以上の結果から、新たに構築したヒト iPS 細胞由来肝臓細胞は、インドールからインドキシル硫酸への代謝産生活性を発現しており、インドキシル硫酸代謝産生阻害薬のスクリーニングに有用であることが示唆された。

(2) 虚血再灌流誘発急性腎障害（AKI）に伴う尿毒症物質の蓄積動態並びに AST-120（クレメジン）、iPS 細胞由来肝細胞スクリーニング系において見出した硫酸転移酵素（SULT）阻害薬（resveratrol、quercetin）、並びに抗酸化および解毒代謝遺伝子の参加ストレス応答転写因子（Nrf2）の活性薬 sulforaphane による尿毒症物質の蓄積抑制効果と腎保護作用について比較精査した。

1) 6 週齢 SD 系雄性ラットに対し腎虚血を 30 分行った後再灌流を行うことで、血清中 IS の著明な蓄積上昇を認めた。また、腎機能指標（SCr、BUN）や腎障害バイオマーカー（Kim-1）の尿中排泄量の有意な上昇、抗酸化因子制御因子 Nrf2 の核内移行の促進、rOAT1 及び rOAT3 の蛋白質発現の減少を観察した。

2) 虚血再灌流 AKI ラットに対し AST-120 を経口投与した結果、血清中 IS の蓄積が減少し、血清クレアチニン値（SCr）、血中尿素窒素（BUN）、腎障害分子 Kim-1 の尿中排泄量の有意な改善、Nrf2 の核内移行の抑制、並びに rOAT1 と rOAT3 発現の回復が認められた。

3) 虚血再灌流 AKI ラットに対し resveratrol（5 mg/kg）を経口投与した結果、血清中 IS の蓄積が減少し、SCr、BUN 及び Kim-1 の尿中排泄量が有意に改善されること、Nrf2 の核内移行が抑制されること、また rOAT1 と rOAT3 の発現が回復することが確認された。Quercetin（50 mg/kg）の経口投与によっても同様の腎機能回復効果が観察された。

4) 虚血再灌流 AKI ラットに対し Nrf2 活性薬である sulforaphane（5 mg/kg）を経口投与した結果、Nrf2 の核内移行が促進され、血清中 IS の蓄積減少、SCr、BUN 及び Kim-1 の尿中排泄量の有意な改善、rOAT1 並びに rOAT3 の発現回復が認められた。

虚血再灌流 AKI ラットに対する AST-120 及び SULT 阻害薬の効果から、IS が腎機能障害進展に寄与すること、IS 蓄積を抑えることが腎機能維持に効果的である可能性が強く示唆された。また各薬物投与により尿中 kim-1 の排泄量が減少するとともに有機アニオントランスポートの発現が回復したことから、これら薬物の腎保護機序として IS 蓄積低下に伴う近位尿細管上皮障害の低減が一部関与する可能性を見出した。一方、AST-120 または SULT 阻害薬の投与により Nrf2 の核内移行が抑制されたことから IS の蓄積抑制が腎組織内の酸化ストレス低減化と腎機能保護につながったと推察された。本知見は急性腎障害の治療戦略を開発する上で有用な基盤情報を提示するものとする。

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6件)

Saigo C, Nomura Y, Yamamoto Y, Sagata M, Matsunaga R, Jono H, Nishi K, Saito H. Meclofenamate elicits a nephro-protecting effect in a rat model of ischemic acute kidney injury by suppressing indoxyl sulfate production and restoring renal organic anion transporters. *Drug Des Devel Ther*. 査読有, 2014, 8, 1073-82.
doi: 10.2147/DDDT.S67456

Saito H, Yoshimura M, Saigo C, Komori M, Nomura Y, Yamamoto Y, Sagata M, Wakida A, Chuman E, Nishi K, Jono H. Hepatic sulfotransferase as a nephroprotecting target by suppression of the uremic toxin indoxyl sulfate accumulation in ischemic acute kidney injury. *Toxicol Sci*. 査読有, 2014, 8, 1073-82.
doi: 10.2147/DDDT.S67456

Taguchi K, Kouroki M, Ohmura T, Jono H, Endo F, Saito H. Carbamazepine-imatinib interaction in a child with chronic myeloid leukemia. *Pediatr Int*. 査読有, 2014, 56, 4, e33-6.
doi: 10.1111/ped.12382

Taguchi K, Ohmura T, Ohya Y, Horio M, Furukawa K, Jono H, Inomata Y, Saito H. False tacrolimus concentrations measured by antibody-conjugated magnetic immunoassay in liver transplant patient: 2 case reports and literature review. *Exp Clin Transplant*. 査読有, 2014, 12, 5, 474-8.
doi: 10.6002/ect.2013.0113

Yamakawa Y, Hamada A, Uchida T, Sato D, Yuki M, Hayashi M, Kawaguchi T,

Saito H. Distinct interaction of nilotinib and imatinib with P-Glycoprotein in intracellular accumulation and cytotoxicity in CML Cell Line K562 cells. *Biol Pharm Bull*. 査読有, 2014, 37, 8, 1330-5.

齋藤秀之, 硫酸抱合型尿毒症物質の肝合成阻害を機軸とする腎保護・尿毒症治療薬の探索, 月刊「細胞」特集・急性腎障害 ブレークスルーを求めて, 査読無, 2016, 48, 3, 35-40.

[学会発表](計10件)

Xiao L, Yamakawa Y, Abe E, Yamashita M, Iida Y, Jono H, and Saito H. Methotrexate (MTX) induced kidney damage through intracellular mechanism. *International Symposium on Chronic Inflammatory Diseases, Kumamoto (ISCIDK2015) (10/16-17/2015, Kumamoto)*.

Shimokawa Y, Oyama N, Kuwabara T, Mukoyama M, Jono H, Saito H. Involvement of indoxyl sulfate in exacerbated susceptibility of streptozotocin (STZ)-induced diabetic rat kidney to ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury (AKI). *2015 American Society of Nephrology Annual Meeting (11/4-8/2015, San Diego, USA)*.

Yoneda G, Suenaga N, Yabuuchi N, Nishi K, Jono H, Saito H. Involvement of CYLD as a regulatory factor in fibrotic response of ischemic AKI kidney and hypoxic HK-2 cells. *2015 American Society of Nephrology Annual Meeting (11/4-8/2015, San Diego, USA)*.

山下真実、西郷智香、野村結衣、佐瀧雅隆、米田剛、西一彦、城野博史、齋藤秀之. 硫酸転移酵素 (SULT) を標的とした従来にない腎保護・治療薬の開発. 第55回日本臨床化学会年次学術集会 (10/30-11/1/2015、大阪).

米田剛、藪内希実、佐瀧雅隆、西郷智香、西一彦、城野博史、齋藤秀之. 急性腎障害に伴う急性肺障害発症メカニズムにおけるインドキシル硫酸の関与. 第55回日本臨床化学会年次学術集会 (10/30-11/1/2015、大阪).

西郷智香、野村祐衣、米田剛、山本悠子、城野博史、齋藤秀之. 硫酸転移酵素 (SULT) を標的とした新規腎保護・治療薬の開発. *医療薬学フォーラム2015 / 第23回クリニカルファーマシーシンポジウム (7/4-5/2015、名古屋)*.

Yoneda G, Nomura Y, Saigo C, Yamamoto Y, Jono H, Saito H.

Meclofenamate elicits a nephroprotective effect in a rat model of ischemic acute kidney injury (AKI) by suppressing indoxyl sulfate (IS) production and restoring renal organic anion transporters. ・ 2014 American Society of Nephrology Annual Meeting (11/11-16/2014, Philadelphia, USA).

小山直子、西郷智香、佐瀧雅隆、野村結衣、松永里香、城野博史、西一彦、齋藤秀之、香、山本悠子、米田剛、野村結衣、西一彦、城野博史、齋藤秀之. 虚血性急性腎障害ラットにおけるインドキシル硫酸産生阻害の腎保護効果. 第 67 回日本薬理学会西南部会 (11/23/2014、福岡).

齋藤秀之、西一彦. ワークショップ1・尿毒素から見たCKDの病態と治療「肝硫酸転移酵素SULTを標的とするインドキシル硫酸産生阻害薬の腎保護作用と機序解明」. 第57回日本腎臓学会学術総会 (7/3-5/2014、横浜).

野村祐依、西郷智香、佐瀧雅隆、松永里香、城野博史、西一彦、齋藤秀之. 硫酸転移酵素(SULT)阻害薬によるインドキシル硫酸(IS)蓄積抑制と急性腎障害低減効果の検証. 第57回日本腎臓学会学術総会 (7/3-5/2014、横浜).

〔図書〕(計1件)

齋藤秀之他、中外医学社、2. Annual Review 腎臓 2016: Clinical nephrology・尿細管間質障害「1. 尿毒症物質と腎障害」、2016. 206

〔産業財産権〕

取得状況(計1件)

名称: インドキシル硫酸の産生の阻害剤のスクリーニング方法、インドキシル硫酸代謝産生阻害剤、及び腎障害軽減剤

発明者: 齋藤秀之、濱田哲暢

権利者: 国立大学法人熊本大学

種類: 特許

番号: 特許第 5655243 号

取得年月日: 平成 26 年 12 月 5 日

国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ等

<http://www2.kuh.kumamoto-u.ac.jp/pharmacy/division/default.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

齋藤 秀之 (SAITO, Hideyuki)

熊本大学・医学部附属病院・教授

研究者番号: 40225727

(2)研究分担者

城野 博史 (JONO, Hirofumi)

熊本大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号: 40515483

(3)研究分担者

白木 伸明 (SHIRAKI, Nobuaki)

東京工業大学・生命理工学研究科・准教授

研究者番号: 70448520