

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 12 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461216

研究課題名(和文)慢性腎臓病の病態機序におけるメガリンの役割と尿中メガリン測定 of 臨床的意義

研究課題名(英文)The role of megalin in the pathogenesis of chronic kidney disease and the clinical significance of urinary megalin measurement

研究代表者

齋藤 亮彦 (Saito, Akihiko)

新潟大学・医歯学総合研究科・特任教授

研究者番号：80293207

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：メガリンは腎臓の近位尿細管細胞に発現し、多種の糸球体濾過タンパク質の再吸収に関わる受容体である。本研究において、1)腎臓内レニン-アンジオテンシン系(血圧などを制御するシステム)の調節にメガリンが関係する機序を解析した。2)メガリンがひとつの「入り口」として腎障害性物質を取り込むことが起点となって慢性腎臓病が発症・進展する機序を突き止めた。3)メガリンがリンの調節に関わる機序を解析した。4)尿中へのメガリン排出が糖尿病性腎症などの発症・進展機序に深く関わっており、その測定がその発症・進展予測に有用であることを見出した。

研究成果の概要(英文)：Megalin is highly expressed on the apical membrane of proximal tubular epithelial cells and plays an important role in the endocytic reabsorption of glomerular-filtered substances such as proteins and drugs. In this project, 1) we analyzed the role of megalin in the regulation of the intrarenal renin-angiotensin system. 2) We elucidated the mechanism underlying the development of chronic kidney disease and acute kidney injury via the uptake of nephrotoxic substances by megalin, an “entrance” molecule, into the kidney. 3) We analyzed the role of megalin in the regulation of phosphate. 4) We found that urinary megalin excretion is tightly linked with the pathogenesis of diabetic nephropathy and its measurement in urine is useful for the prediction of the development and progression of the disease.

研究分野：腎臓内科学、糖尿病学

キーワード：メガリン 慢性腎臓病 レニン-アンジオテンシン系 リン代謝 バイオマーカー

1. 研究開始当初の背景

メガリンはLDL受容体ファミリーに属し、近位尿細管上皮細胞(PTEC)の管腔側に発現する膜タンパク質であり、多種の糸球体濾過タンパク質の再吸収・代謝を担うエンドサイトーシス受容体である。私たちは、世界で初めてメガリンのクローニングに成功(Saito A, et al. PNAS 1994)して以来、この分子について様々な基礎検討を行ってきた。すなわち、メガリンの機能ドメインマッピング(PNAS 1996, PNAS 1997, JASN 1998)、メガリン発現細胞を用いた再生医学的研究(JASN 2003)、メガリンのリガンドの同定(JASN 2003, Endocrinology 2004, Lab Invest 2005, BBRC 2007)などを行ってきた。さらに、糸球体濾過タンパク質の増加に伴うPTEC障害にメガリンが関わること(Kidney Int 2008)、メガリンが細胞内アダプター分子Dab2を介してミオシン重鎖と結合することによって細胞内輸送が起こること(Kidney Int 2009)、アンジオテンシンII、インスリン、TNF α を介したシグナル経路によってメガリンの発現が調節されることを明らかにした(Endocrinology 2009, BBRC 2011)。

(1) 腎内レニン-アンジオテンシン系活性化機序に関連して

私たちは、肝臓で産生されたアンジオテンシノゲン(AGT)が、糸球体を濾過し、メガリンを介して再吸収される過程で、腎内のアンジオテンシンII産生のソースとなることを明らかにした(Matsusaka T, et al. JASN 2012)。したがって、糸球体を濾過したAGTからどのようにしてアンジオテンシンIあるいはIIが産生されるかを明らかにする必要がある。

(2) PTECのオートファジー障害に関連して

腎臓病におけるPTECのオートファジーの異常が注目されているが、オートファジーの最終経路は、メガリンを介するエンドサイトーシス経路と“オートリソソーム”において合流しており、両者の経路の関わりがPTEC障害機序において重要な意味をもつ。私たちは既に、高脂肪食負荷マウスモデルを用いた検討において、PTECにオートリソソーム障害が起こること、それによってオートファジーが障害されること、さらにその障害が腎特異的コンディショナルメガリンKOマウスでは軽減することを明らかにしている。さらにそのメガリンKOマウスでは傍尿細管血管や糸球体の障害も軽減することを明らかにした。

(3) リン代謝に関連して

メガリンはまた、PTECのリン輸送体NaPi2aを細胞膜から細胞内へ取り込んで不活化することにより、血中リン濃度を負に調節する働きがある(Bachmann S, et al. JASN 2004)。したがって慢性腎臓病(CKD)においてメガリン機能が低下すると、血中リン濃度が上昇する可能性がある。

(4) ヒト尿中メガリン測定

私たちは、デンカ生研株式会社との産学共同研究で、ヒト尿中メガリンELISA測定系を

世界で初めて開発した(Diabetes Care 2012, 国内外の特許取得)。ちなみにPTEC障害マーカーとして臨床的に使用されている分子の多くは、メガリンを介してPTECで再吸収される低分子量タンパク質であり、これらはメガリンの機能低下によって間接的に尿中に増加する。尿中メガリンはそれらのマーカーが変動する以前からPTECの形質変化をより鋭敏かつ直接的に検出するマーカーとして期待される。実際私たちは、既存のマーカー(尿中アルブミンを含む)に比較して、尿中全長型メガリン値が糖尿病性腎症患者のeGFRの低下、高リン血症、貧血の程度に良く相関することを報告した(Diabetes Care 2012)。さらにIgA患者においても既存のマーカーとは異なる臨床的有用性(腎生検組織所見との関連性)があることを明らかにした。

2. 研究の目的

(1)メガリンと腎内レニン-アンジオテンシン系活性化の関係を明らかにする。特に、糸球体を濾過したAGTからどのようにしてアンジオテンシンIあるいはIIが産生されるか検討する。

(2)メガリンとPTECのオートファジー障害・形質変化との関連性を明らかにする。さらに、PTECのオートリソソームの障害機序が、間質の線維化および傍尿細管血管・糸球体の障害にどのように関わるかについて解析する。

(3)メガリンを介するリン代謝調節機構、特に可溶性(循環型)klothoがNaPi2aにどのように作用するか検討する。

(4)各種CKD症例の尿中メガリンを測定し、その臨床的意義を検討する。

3. 研究の方法

(1)メガリンと腎内レニン-アンジオテンシン系活性化の関係の解明

腎特異的コンディショナルメガリンノックアウトマウスなどを用いて、血液中のAGT(intact型)が、糸球体を濾過した後、どのようにしてレニン(あるいはプロレニン)によって切断され、それに対してメガリンがどのように関与しているかを明らかにする。

(2)メガリンとPTECのオートファジー障害・形質変化との解明

高脂肪食負荷モデルにおいて、どのような因子がメガリンを介してPTECのオートリソソームの障害をきたすとともに、間質の線維化や傍尿細管血管や糸球体の障害に関わるか解析する。またNrf2活性化薬バルドキソロンメチルによりメガリン発現が抑制され腎保護をもたらす機序を解明する。

(3)メガリンを介するリン代謝調節機構

可溶性(循環型)klothoがNaPi2aに対する作用機序について、メガリンとの相互関係のなかで解析する。

(4)CKD症例の尿中メガリン測定の意義

2 型糖尿病外来患者において、インフォームドコンセントを得たうえで、経時的に尿検体を保存してきた。この検体の尿中メガリン値を測定し、臨床経過と比較して腎障害との関連を検討し、尿中アルブミンや他のバイオマーカーとの比較を行う。

4. 研究成果

(1)メガリンと腎内レニン-アンジオテンシン系活性化の關係の解明

腎特異的コンディショナルメガリン KO マウスなどを用いて腎、血液、尿中のレニン-アンジオテンシン系の活性化機構を解析する方法を新たに開発した。

(2)メガリンと PTEC のオートファジー障害・形質変化との解明

高脂肪食負荷マウスにおいて、過酸化脂質反応がメガリンを介する PTEC のオートリソソーム障害をきたすとともに、PDGF-B や MCP-1 が間質の線維化や傍尿細管血管や糸球体の障害に関わることを明らかにした (Kuwahara S, et al. JASN 2016)。またバルドキシロンメチルによりメガリン発現が抑制され腎保護をもたらす機序を解明するための *in vitro* 解析系を開発した。また、ゲンタマイシン、コリスチン、バンコマイシン、シスプラチンによる薬剤性腎障害はメガリンを介して発症すること、メガリン拮抗薬としてのシラスタチンがそれを抑制することを見いだした (Hori Y, et al. JASN in press)。

(3)メガリンを介するリン代謝調節機構

klotho がメガリンと相互作用を有するとともに、klotho による NaPi2a 機能の調節にメガリンが関与する可能性を見いだした。

(4)CKD における尿中メガリン測定の意義

2 型糖尿病外来患者の縦断的解析において、尿中メガリン値が糖尿病性腎症の早期の発症・進展の予測に有用であることを見いだした。さらに尿中全長型メガリンが、糖尿病性腎症の発症・進展に伴って、メガリンを介する近位尿細管細胞のエンドソーム・リソソーム系における質的・量的タンパク質代謝負荷を反映して、エクソサイトーシスによって尿中排出が増加する機序を突き止めた (De S, et al. Diabetes 2017)。すなわち尿中全長型メガリンは、残存ネフロン代謝負荷を反映する新しいバイオマーカーとなることが明らかになった。

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 14 件)

1)De S, Kuwahara S, Hosojima M, Ishikawa T, Kaseda R, Sarkar P, Yoshioka Y, Kabasawa H, Iida T, Goto S, Toba K, Higuchi Y, Suzuki Y, Hara M, Kurosawa H, Narita I, Hirayama Y, Ochiya T, Saito A: Exocytosis-Mediated Urinary Full-Length Megalin Excretion Is

Linked With the Pathogenesis of Diabetic Nephropathy. Diabetes, 66:1391-1404, 2017 (査読あり)

2)Hori Y, Aoki N, Kuwahara S, Hosojima M, Kaseda R, Goto S, Iida T, De S, Kabasawa H, Kaneko R, Aoki H, Tanabe Y, Kagamu H, Narita I, Kikuchi T, Saito A: Megalin Blockade with cilastatin suppresses drug-induced nephrotoxicity. J Am Soc Nephrol, published ahead of print January 4, 2017, doi:10.1681/ASN.2016060606. Epub ahead of print. (査読あり)

3)Suruda C, Tsuji S, Yamanouchi S, Kimata T, Nguyen HT, Kurosawa H, Hirayama Y, Tsukaguchi H, Saito A, Kaneko K: Decreased urinary excretion of the ectodomain form of megalin (A-megalin) in children with OCRL gene mutations. Pediatr Nephrol, 32(4):621-625, 2017 (査読あり)

4)Kuwahara S, Hosojima M, Kaneko R, Aoki H, Nakano D, Sasagawa T, Kabasawa H, Kaseda R, Yasukawa R, Ishikawa T, Suzuki A, Sato H, Kageyama S, Tanaka T, Kitamura N, Narita I, Komatsu M, Nishiyama A, Saito A: Megalin-mediated tubuloglomerular alterations in high-fat diet-induced kidney disease. J Am Soc Nephrol, 27(7):1996-2008, 2016 (査読あり)

5)齋藤亮彦、メガリンと腎臓病の診断・治療、検査と技術、査読無し、44(12):1134-1136、2016

6)桑原頌治、細島康宏、悴田亮平、齋藤亮彦、近位尿細管細胞と蛋白尿、腎と透析、査読無し、81:54-58、2016

7)齋藤亮彦、腎・尿路系疾患と尿中細胞外小胞、月刊細胞、査読無し、Vol.48 No.1:13-16、2015

8)齋藤亮彦、腎・尿路系疾患の新規バイオマーカーの開発に向けた尿中細胞外小胞の応用、医学のあゆみ、査読無し、209-213、2015

9)悴田亮平、細島康宏、桑原頌治、齋藤亮彦、タンパク質代謝臓器としての腎、Annual Review 腎臓 2015、中外医学社、査読無し、131-136、2015

10)細島康宏、悴田亮平、桑原頌治、齋藤亮彦、肥満関連腎症における脂肪毒性と尿細管傷害、肥満研究、査読無し、149-153、2014

11)齋藤亮彦、SGLT2 阻害薬。腎・高血圧の最新治療、Current Topics of Kidney and Hypertension、査読無し、3:49、2014

12)細島康宏、桑原頌治、齋藤亮彦、メガリンとその関連分子をめぐる最近の話題、Annual Review 腎臓 2014、中外医学社、査読無し、175-181、2014

13)Seki T, Asanuma K, Asao R, Nonaka K, Sasaki Y, Oliva Trejo JA, Kurosawa H, Hirayama Y, Horikoshi S, Tomino Y, Saito A: Significance of urinary full-length megalin in patients with IgA nephropathy. PLOS ONE, 12;9(12):e114400, 2014 (査読あり)

り)

14)De S, Kuwahara S, Saito A: The endocytic receptor megalin and its associated proteins in proximal tubule epithelial cells. *Membranes*, 4: 333-355, 2014 (査読あり)

[学会発表](計 28 件)

1)Suruda C, Tsuji S, Kino J, Yamanouchi S, Kimata T, Kurosawa H, Saito A, Kaneko K: Study on the mechanism of renal tubular proteinuria in children with OCRL gene mutations, 49th Annual Meeting of American Society of Nephrology, 2016.11.15-2016.11.20, McCormic Place (Chicago, USA)

2)Kuwahara S, Hosojima M, Kaseda R, Goto S, Iida T, Saito A: Megalin blockade with cilastatin suppresses drug-induced nephrotoxicity, 49th Annual Meeting of American Society of Nephrology, 2016.11.15-2016.11.20, McCormic Place (Chicago, USA)

3)Iida T, Hosojima M, Kabasawa K, Nakamura K, Kuwahara S, Ishikawa T, Kaseda R, Suzuki Y, Kurosawa H, Hirayama Y, Narita I, Saito A: Two forms of urinary megalin excretion are novel predictors of the progression of early-stage diabetic nephropathy in Type 2 diabetes mellitus, 49th Annual Meeting of American Society of Nephrology, 2016.11.15-2016.11.20, McCormic Place (Chicago, USA)

4)齋藤亮彦: 近位尿細管エンドサイトーシス受容体メガリンと腎臓病の診断・治療, 平成 28 年度 日臨技北日本支部医学検査学会 < 第 5 回 >, 2016.10.1-2016.10.2, 朱鷺メッセ (新潟県・新潟市)

5)Saito A: The role of megalin in the generation of angiotensin from angiotensinogen in the kidney, ISH 2016 satellite symposium, Renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS 2016), 2016.9.23-2016.9.24, コングレスクエア日本橋 (東京都・中央区)

6)De S, Kuwahara S, Hosojima M, Ishikawa T, Kaseda R, Yoshioka Y, Suzuki Y, Narita I, Ochiya T, Kurosawa H, Hirayama Y, Saito A: Mechanisms underlying urinary excretion of full-length and extracellular domain forms of megalin, The 59th Annual Meeting of the Japanese Society of Nephrology, 2016.6.17-2016.6.19, パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市)

7)山内壮作, 木全貴久, 辻章志, 齋藤亮彦, 金子一成: 腎癒痕のバイオマーカーとしての尿中メガリンの有用性, 第 59 回日本腎臓学会学術総会, 2016.6.17-2016.6.19, パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市)

8)飯田倫理, 細島康宏, 蒲澤佳子, 桑原頌治,

石川友美, 悴田亮平, 中村和則, 鈴木芳樹, 成田一衛, 黒澤寛之, 平山吉朗, 齋藤亮彦: 2 型糖尿病患者における尿中メガリンの腎予後予測能の検討, 第 59 回日本腎臓学会学術総会, 2016.6.17-2016.6.19, パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市)

9)桑原頌治, 青木信将, 堀好寿, 金子麗華, 青木弘行, 細島康宏, 悴田亮平, 齋藤亮彦: メガリンを介する薬剤性腎障害とその予防, 第 59 回日本腎臓学会学術総会, 2016.6.17-2016.6.19, パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市)

10)小泉賢洋, 新村文男, 西山成, 齋藤亮彦, 柳田素子, 深川雅史, 松阪泰二: ポドサイト傷害後の腎内 Angiotensin 増加は megalin に依存する, 第 59 回日本腎臓学会学術総会, 2016.6.17-2016.6.19, パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市)

11)De Shankhajit, 桑原頌治, 細島康宏, 石川友美, 悴田亮平, 吉岡祐亮, 鈴木芳樹, 成田一衛, 落谷孝広, 齋藤亮彦: 糖尿病腎症患者における尿中細胞外小胞の解析: 全長型メガリンの尿中排泄機序, 第 27 回日本糖尿病性腎症研究会, 2015.12.5-2015.12.6, ベルサール汐留 (東京都・中央区)

12)細島康宏, 笹川泰司, 蒲澤秀門, 石川友美, 桑原頌治, 悴田亮平, 鈴木芳樹, 成田一衛, 黒澤寛之, 平山吉朗, 齋藤亮彦: 2 型糖尿病患者におけるシタグリプチンによるアルブミン尿減少効果は近位尿細管機能の改善と関連する, 第 27 回日本糖尿病性腎症研究会, 2015.12.5-2015.12.6, ベルサール汐留 (東京都・中央区)

13)Matsusaka T, Niimura F, Nishiyama A, Saito A, Yanagida M, Ichikawa I: Megalin-dependent intrarenal generation of angiotensin induced by podocyte injury, 48th Annual Meeting of American Society of Nephrology, 2015.11.3-2015.11.8, San Diego Convention Center (San Diego, USA)

14)Kajiyama H, Hiromura K, Lkuma D, Suwa J, Ikenouchi H, Kurosawa H, Hirayama Y, Hara M, Saito A, Nojima Y, Miura T: Prospective cross-sectional and longitudinal observational study of urinary podocyte markers and urinary megalin in kidney disease of ANCA-associated vasculitis, 48th Annual Meeting of American Society of Nephrology, 2015.11.3-2015.11.8, San Diego Convention Center (San Diego, USA)

15)Hosojima M, Shimada H, Miyazaki S, Obi Y, Kondo H, Fujii M, Watanabe R, Kuwahara S, Kaseda R, Narita I, Suzuki Y, Kadowaki M, Saito A: Randomized, double-blind, cross over crinical trial on oral rice endosperm protein supplementation to patients on maintenance hemodialysis, 48th Annual Meeting of American Society of

Nephrology, 2015.11.3-2015.11.8, San Diego Convention Center (San Diego, USA)

16) De S, Kuwahara S, Hosojima M, Ishikawa T, Kaseda R, Yoshioka Y, Suzuki Y, Narita I, Ochiya T, Saito A: Mechanism of increased urinary full-length megalin excretion in type 2 diabetes mellitus patients with nephropathy, 48th Annual Meeting of American Society of Nephrology, 2015.11.3-2015.11.8, San Diego Convention Center (San Diego, USA)

17) 齋藤亮彦, Shankhajit De, 桑原頌治, 細島康宏, 石川友美, 俣田亮平, 吉岡祐亮, 鈴木芳樹, 成田一衛, 落合孝広、糖尿病性腎症患者における尿中 EV 解析: 全長型メガリンの尿中排泄機序、第 7 回日本 RNAi 研究会・第 2 回日本細胞外小胞学会、2015.6.26-2015.6.28、グランドプリンスホテル広島(広島県・広島市)

18) 山内壮作, 木全貴久, 北尾哲也, 木野仁郎, 加藤正吾, 辻章志, 黒澤寛之, 平山吉郎, 齋藤亮彦, 金子一成、腎痕のバイオマーカーとしての尿中メガリンの有用性、日本小児腎臓病学会学術集会 第 50 回記念大会、2015.6.18-2015.6.20、神戸国際会議場(兵庫県・神戸市)

19) De Shankhajit, 桑原頌治, 細島康宏, 俣田亮平, 吉岡祐亮, 鈴木芳樹, 成田一衛, 落合孝広, 齋藤亮彦、糖尿病性腎症患者における尿中エクソソーム解析: 全長型メガリンの排泄機序、第 58 回日本腎臓学会学術総会、2015.6.5-2015.6.7、名古屋国際会議場(愛知県・名古屋市)

20) 井熊大輔, 梶山浩, 黒澤寛之, 平山吉朗, 池内秀和, 廣村桂樹, 野島美久, 齋藤亮彦, 三村俊英: ループス腎炎における新規尿中バイオマーカー megalin の解析、第 58 回日本腎臓学会学術総会、2015.6.5-2015.6.7、名古屋国際会議場(愛知県・名古屋市)

21) 梶山浩, 井熊大輔, 黒澤寛之, 平山吉朗, 池内秀和, 廣村桂樹, 野島美久, 齋藤亮彦, 三村俊英、ANCA 関連血管炎における尿中メガリンの横断的検討、第 58 回日本腎臓学会学術総会、2015.6.5-2015.6.7、名古屋国際会議場(愛知県・名古屋市)

22) 桑原頌治, 細島康宏, 金子麗華, 青木弘行, 中野大介, 俣田亮平, 西山成, 成田一衛, 齋藤亮彦: 高脂肪食負荷マウスの腎臓におけるメガリンを介する老化関連物質の蓄積、第 58 回日本腎臓学会学術総会、2015.6.5-2015.6.7、名古屋国際会議場(愛知県・名古屋市)

23) De Shankhajit, 桑原頌治, 細島康宏, 石川友美, 俣田亮平, 吉岡祐亮, 落合孝広, 鈴木芳樹, 成田一衛, 齋藤亮彦、糖尿病性腎症患者におけるエクソサイトーシスを介した尿中全長型メガリンの排泄機序、第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会、2015.5.21-2015.5.24、海峡メッセ下関他(山

口県・下関市)

24) 桑原頌治, 細島康宏, 金子麗華, 青木弘行, 中野大介, 俣田亮平, 西山成, 成田一衛, 齋藤亮彦: 高脂肪食負荷マウスにおけるメガリンを介する腎臓の老化所見、第 26 回日本糖尿病性腎症研究会、2014.12.6-2014.12.7、ベルサール神田(東京都・千代田区)

25) Seki T, Asanuma K, Asao R, Nonaka K, Kodama F, Sasaki Y, Takagi M, Kurosawa H, Hirayama Y, Horikoshi S, Saito A, Tomino Y: Relationship between levels of urinary full-length megalin and histological findings in patients with IgA nephropathy, 47th Annual Meeting of American Society of Nephrology, 2014.11.11-2014.11.16, Pennsylvania Convention Center (Philadelphia, USA)

26) 齋藤亮彦: 薬剤性腎障害とメガリン、第 44 回日本腎臓学会東部学術大会、2014.10.24-2014.10.25、ベルサール新宿グランド(東京都・新宿区)

25) 齋藤亮彦: 近位尿細管エンドサイトーシス受容体メガリンと腎臓病研究、第 46 回日本臨床分子形態学会総会・学術集会、2014.10.17-2014.10.18、TKP 市ヶ谷カンファレンスセンター(東京都・新宿区)

26) 関卓人, 浅沼亮彦, 浅尾りん, 野中香苗, 黒澤寛之, 平山吉郎, 齋藤亮彦, 富野康日己: IgA 腎症患者における尿中メガリンの重要性、第 57 回日本腎臓学会学術総会、2014.7.4-2014.7.6、パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)

27) 齋藤亮彦: 近位尿細管における蛋白再吸収・代謝機構、第 57 回日本腎臓学会学術総会、2014.7.4-2014.7.6、パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)

〔図書〕(計 2 件)

1) 俣田亮平, 細島康宏, 桑原頌治, 齋藤亮彦、中外医学社、Annual Review 腎臓 2015、タンパク質代謝臓器としての腎、2015、131-136

2) 細島康宏, 桑原頌治, 齋藤亮彦、中外医学社、Annual Review 腎臓 2014、メガリンとその関連分子をめぐる最近の話題、2014、175-181

〔産業財産権〕

出願状況(計 1 件)

名称: メガリン拮抗剤

発明者: 齋藤亮彦, 青木信将, 堀好寿, 桑原頌治, 細島康宏, 岩田博司, 松田砂織
権利者: 味の素株式会社, 国立大学法人新潟大学

種類: 特許

番号: PCT/JP2015/51718

出願年月日: 2015 年 1 月 22 日

国内外の別: 国外

取得状況(計 10 件)

名称：糖尿病性腎症の検査方法
発明者：齋藤亮彦，原正則，富野康日己，淺沼克彦，黒澤寛之，小笠原真也，平山吉朗
権利者：原正則，学校法人順天堂，デンカ生研株式会社，国立大学法人新潟大学
種類：特許
番号：2442106（欧州：ドイツ，フランス，イタリア）
取得年月日：2015年8月19日
国内外の別： 国外

名称：尿中タンパク質定量用の尿前処理剤，尿前処理方法，及び尿中タンパク質定量方法
発明者：齋藤亮彦，原正則，小笠原真也，平山吉朗，黒澤寛之
権利者：原正則，デンカ生研株式会社，国立大学法人新潟大学
種類：特許
番号：2196803（欧州）
取得年月日：2015年7月29日（欧州：ドイツ，フランス）
国内外の別： 国外

名称：糖尿病性腎症の検査方法
発明者：齋藤亮彦，原正則，富野康日己，淺沼克彦，黒澤寛之，小笠原真也，平山吉朗
権利者：原正則，学校法人順天堂，デンカ生研株式会社，国立大学法人新潟大学
種類：特許
番号：特許第5759372号
取得年月日：2015年6月12日
国内外の別： 国内

名称：ヒトメガリンの測定方法
発明者：齋藤亮彦，竹田徹朗，小笠原真也，三浦州平
権利者：デンカ生研株式会社，国立大学法人新潟大学
種類：特許
番号：10-1500756（韓国）
取得年月日：2015年3月3日
国内外の別： 国外

名称：腎障害の検出用マーカーとしての尿中メガリンの使用
発明者：齋藤亮彦，富野康日己，淺沼克彦，小笠原真也，黒澤寛之，平山吉朗
権利者：学校法人順天堂，デンカ生研株式会社，国立大学法人新潟大学
種類：特許
番号：特許第5694145号
取得年月日：2015年2月13日
国内外の別： 国内

名称：腎疾患の検査方法
発明者：齋藤亮彦，原正則，富野康日己，淺沼克彦，黒澤寛之，小笠原真也，平山吉朗
権利者：原正則，学校法人順天堂，デンカ生研株式会社，国立大学法人新潟大学
種類：特許

番号：特許第5677294号
取得年月日：2015年1月9日
国内外の別： 国内

名称：腎疾患の検査方法
発明者：齋藤亮彦，原正則，富野康日己，淺沼克彦，黒澤寛之，小笠原真也，平山吉朗
権利者：原正則，学校法人順天堂，デンカ生研株式会社，国立大学法人新潟大学
種類：特許
番号：2442105（欧州：ドイツ，スペイン，フランス，イギリス，イタリア）
取得年月日：2015年1月7日
国内外の別： 国外

名称：腎障害の検出用マーカーとしての尿中メガリンの使用
発明者：齋藤亮彦，富野康日己，淺沼克彦，小笠原真也，黒澤寛之，平山吉朗
権利者：学校法人順天堂，デンカ生研株式会社，国立大学法人新潟大学
種類：特許
番号：2426496（欧州）
取得年月日：2014年12月31日
国内外の別： 国外

名称：ヒトメガリンの測定方法
発明者：齋藤亮彦，竹田徹朗，小笠原真也，三浦州平
権利者：デンカ生研株式会社，国立大学法人新潟大学
種類：特許
番号：8,703,430（米国）
取得年月日：2014年4月22日
国内外の別： 国外

名称：尿中タンパク質定量用の尿前処理剤，尿前処理方法，及び尿中タンパク質定量方法
発明者：齋藤亮彦，原正則，小笠原真也，平山吉朗，黒澤寛之
権利者：原正則，デンカ生研株式会社，国立大学法人新潟大学
種類：特許
番号：特許第5515740号
取得年月日：2014年4月11日
国内外の別： 国外

〔その他〕
ホームページ
<http://www.med.niigata-u.ac.jp/amm/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

齋藤 亮彦 (SAITO, Akihiko)
新潟大学・医歯学総合研究科・特任教授
研究者番号：80293207