

令和 2 年 6 月 9 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K01837

研究課題名(和文) Nrf2を標的とした糖尿病に合併する認知症発症予防法の開発

研究課題名(英文) Role of Nrf2 in Alzheimer's disease with diabetes mellitus

研究代表者

宇留野 晃 (Urano, Akira)

東北大学・東北メディカル・メガバンク機構・准教授

研究者番号：90396474

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：Nrf2は、酸化ストレスに応答して抗酸化酵素遺伝子の発現を誘導し、炎症系サイトカイン遺伝子の発現を抑制する転写因子である。遺伝子改変によるNrf2活性化モデルマウスとアミロイド変異によるアルツハイマー病モデルマウスを交配して、Nrf2活性化アルツハイマー病モデルマウスを作成し解析を行った。質量分析イメージング解析では、アルツハイマー病モデルマウスのNrf2活性化は、脳内還元型グルタチオンを増加させることが明らかとなった。さらに、アルツハイマー病モデルマウスの脳では疾患関連ミクログリアが誘導されていたが、Nrf2活性化はその神経炎症を抑制し、アミロイドプラーク周囲の神経障害を抑制した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我が国では、高齢者数の増加から認知症の患者数増加が社会問題になっている。転写因子Nrf2は、酸化ストレスや炎症を抑制することが知られる。Nrf2を活性化する作用のある薬剤が臨床試験中であることから、Nrf2は、各種疾患の治療標的分子として期待されている。本研究において、Nrf2活性化アルツハイマー病モデルマウスを作成して解析を行ったところ、脳内で酸化ストレスを低下させる分子であるグルタチオンが増加し、さらに、アルツハイマー病で認められる神経炎症が低下し、認知機能異常が改善した。以上から、Nrf2活性化がアルツハイマー病の治療に有効である可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：The increase in the number of elderly people and the increase in the number of patients with dementia has become a social problem in Japan. Nrf2 induces the expression of antioxidant enzyme genes in response to oxidative stress and suppresses the expression of inflammatory cytokine genes. Genetic Nrf2 induction model mice were crossed with Alzheimer's disease model to generate double mutant Nrf2 induced Alzheimer's disease model mice. Nrf2 induction in the brain of Alzheimer's disease model mice increased glutathione synthesis, and suppresses the induction of disease-associated microglia observed in the brains of Alzheimer's disease model mice, resulting in suppression of neuropathy around amyloid plaques.

研究分野：生化学

キーワード：アルツハイマー病 Nrf2 酸化ストレス 神経炎症

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

我が国では、高齢者数の増加から認知症の患者数増加が社会問題になっている。さらに、生活習慣病も国を挙げて対策に取り組んでいるが、これまでの臨床研究などの結果から、糖尿病が認知症発症の要因であることが明らかにされ、糖尿病における認知症をいかに抑制するのか重要な課題である。

2. 研究の目的

Nrf2 (Nuclear factor erythroid-2-related factor)は、酸化ストレスに応答して抗酸化酵素遺伝子の発現を誘導し、炎症系サイトカイン遺伝子の発現を抑制する転写因子である。その転写活性は Keap1 (Kelch-like ECH-associated protein 1) を介して調節されている。この一連の酸化ストレス応答機構は Keap1-Nrf2 系と呼ばれ、生体防御の鍵となる遺伝子発現制御系である。認知症の発症や進展に、酸化ストレスや炎症が関与すると考えられていることから、Keap1-Nrf2 系の活性化が病態抑制に貢献していることが想定された。また、2型糖尿病合併の慢性腎臓病に Nrf2 を標的とした薬剤が有効である可能性が示され、糖尿病併症の治療標的として注目されていたことから、糖尿病に関連する認知症における Nrf2 の役割を解明することを目的とした本研究を立案した。

3. 研究の方法

糖尿病モデル *Ins2^{Akita/+}* マウスと、Keap1 遺伝子発現低下に伴う Nrf2 活性化モデルである *Keap1^{loxA/-}* (*Keap1^{FA/-}*) マウスを交配し、Nrf2 活性化糖尿病モデル *Ins2^{Akita/+}::Keap1^{FA/-}* マウスを作成した。

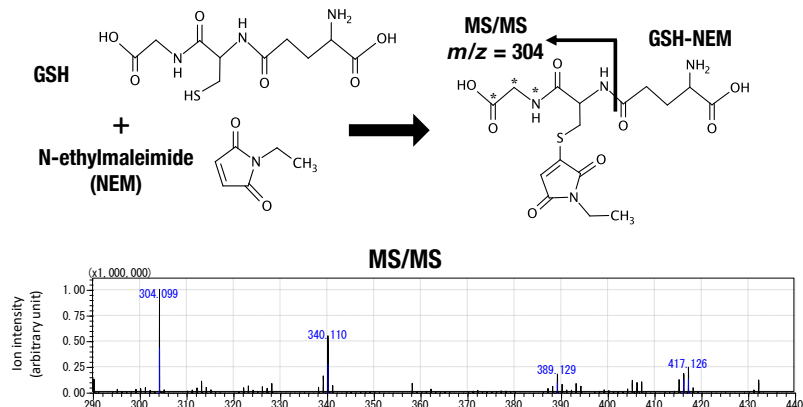
認知症モデルとして、理化学研究所西道隆臣博士との共同研究で、アルツハイマー病遺伝子変異を導入した、*App^{NL-G-F/NL-G-F}* ノックイン (*App^{NLGF}*) マウスを使用し、Nrf2 活性化モデルである *Keap1^{loxA/loxA}* (*Keap1^{FA/FA}*) マウスを交配し、Nrf2 活性化アルツハイマー病モデル *App^{NLGF}::Keap1^{FA/FA}* マウスを作成し、脳の生化学的解析を実施した。Nrf2 活性化はグルタチオン合成を促進することから、脳内の還元型グルタチオンの分布は、質量分析イメージング技術を用いて解析した。

4. 研究成果

全身性に Nrf2 が恒常的に活性化した糖尿病モデルである *Ins2^{Akita/+}::Keap1^{FA/-}* マウスを作成し、解析した。*Ins2^{Akita/+}::Keap1^{FA/-}* マウスの脳では、糖尿病対照群である *Ins2^{Akita/+}::Keap1^{FA/+}* マウスと比較して、Nrf2 標的遺伝子である *Nqo1* mRNA 発現量が、増加していた。引き続き、血糖値を測定したところ、野生型マウスと比較し、糖尿病対照群 *Ins2^{Akita/+}::Keap1^{FA/+}* マウスでは著明な高血糖を認めたが、Nrf2 活性化糖尿病群の *Ins2^{Akita/+}::Keap1^{FA/-}* マウスでは *Ins2^{Akita/+}::Keap1^{FA/+}* マウスと比較して有意に低かった。以上から、糖尿病の脳では Keap1 を標的とすることで Nrf2 経路を活性化できたものの、全身の血糖値も大幅な効果を認めたことから、モデルを変更してアミロイドβ変異モデルによる解析に変更した。

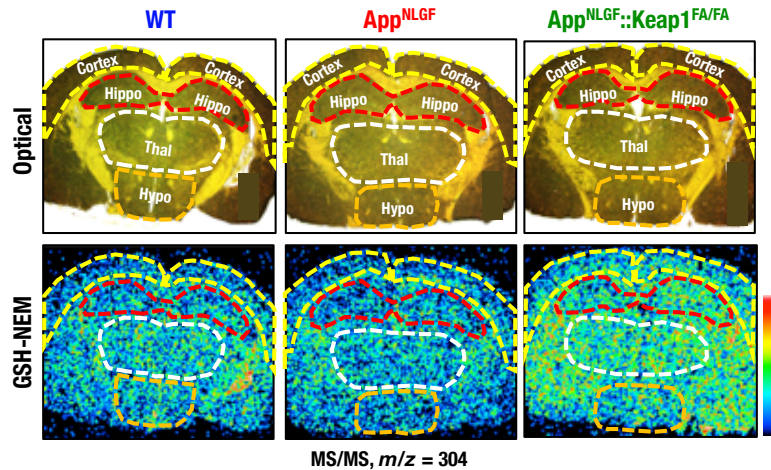
Nrf2 活性化アルツハイマー病モデル *App^{NLGF}::Keap1^{FA/FA}* マウスの脳における質量分析イメージングにより還元型グルタチオン (GSH) の解析を行った。質量分析イメージングは組織切片上における代謝物の分布を計測する実験系であるが、GSH のチオール基が反応性が高く、切片上で変化することが予測されたことから、N-エチルマレイミド (NEM) を切片に塗布することで誘導体化した GSH-NEM を測定した (図1)。

図1 N-エチルマレイミドによる還元型グルタチオン誘導体化



野生型マウスと比較して、*App^{NLGF}* マウスの脳では GSH は若干の低下を認めたが、*App^{NLGF}::Keap1^{FA/FA}* マウスの脳では GSH が増加していた (図 2)。

図2 質量分析イメージングによるGSH脳内局在

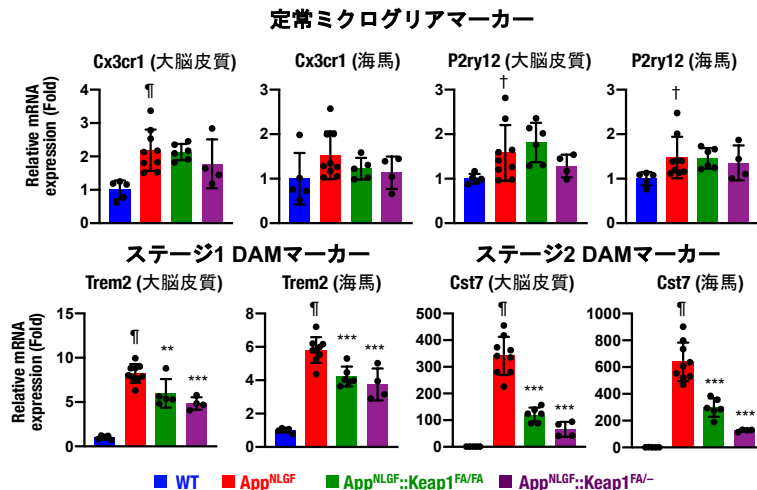


さらに、抗酸化作用のあるプラズマローゲン型ホスファチジルエタノールアミン(PlsPE)分布を質量分析イメージングで調べたところ、*App^{NLGF}* マウスの脳では多価不飽和脂肪酸を含む PlsPE 分子が低下していたが、*App^{NLGF}::Keap1^{FA/FA}* マウスでは低下を認めなかった。これらの結果から、Nrf2 活性化は、アルツハイマー病モデル *App^{NLGF}* マウスの脳における GSH や多価不飽和脂肪酸を含む PlsPE などの抗酸化物質を保持に貢献していることが明らかとなった。

さらに、*App^{NLGF}* マウスの脳では強い炎症が引き起こることが報告されていたことから、Nrf2 活性化による神経炎症抑制作用に着目した。これまでの研究成果にて、*App^{NLGF}* マウスと比較して *App^{NLGF}::Keap1^{FA/FA}* マウスの脳では、アミロイド斑周囲に集積する炎症細胞数およびミクログリアマーカーである IBA1 発現が低下していたが、本研究では、詳細なミクログリア関連の遺伝子発現プロファイルとして、近年報告された、疾患関連ミクログリア(DAM)というミクログリアのサブタイプの解析を実施した。DAM はミクログリアがアミロイドβなどに暴露されると活性化型のステージ 1 およびステージ 2 DAM へ分化すると考えられているが、それらのマーカー群の中から、野生型マウスの大脳皮質および海馬で発現量が低く、*App^{NLGF}* マウスの同部位で発現誘導が確認できた遺伝子を選択して解析した。また、解析は、野生型マウス、*App^{NLGF}* マウス、*App^{NLGF}::Keap1^{FA/FA}* マウスと *App^{NLGF}::Keap1^{FA/-}* マウスの 4 群で解析を実施した。*App^{NLGF}::Keap1^{FA/FA}* マウスと *App^{NLGF}::Keap1^{FA/-}* マウスは、それぞれ Keap1 発現量が段階的に低下したマウスであり、Nrf2 経路も段階的に活性化される。

ステージ 1 DAM マーカーである Trem2 および Tyrobp は野生型マウスの大脳皮質および海馬で発現が低かったが、*App^{NLGF}* マウスで増加していた。Trem2 については、*App^{NLGF}* マウスと比較して *App^{NLGF}::Keap1^{FA/FA}* マウスと *App^{NLGF}::Keap1^{FA/-}* マウスの大脳皮質および海馬で発現量が段階的に低下した。一方、Tyrobp は、*App^{NLGF}::Keap1^{FA/-}* マウスの海馬で軽度抑制されたが、大脳皮質では変化しなかった。ステージ 2 DAM マーカーである *Cst7* および *Igax* は野生型マウスの大脳皮質および海馬で低発現であったが、*App^{NLGF}* マウスでは発現量が著増した。両遺伝子ともに *App^{NLGF}* マウスと比較して *App^{NLGF}::Keap1^{FA/FA}* マウスの大脳皮質および海馬で、発現量の強い抑制を認めた (図 3)。

図3 アルツハイマー病モデルマウスの脳におけるミクログリアマーカー遺伝子発現



脳内アミロイドβ含有量について測定した。*App*^{NLGF}マウスの脳では野生型マウスの脳と比較して脳内アミロイドβの増加を認めたが、*App*^{NLGF}::*Keap1*^{EA/EA}マウスと*App*^{NLGF}マウスの脳は、同程度の脳内アミロイドβ含有量であった。また、脳切片の神経線維染色では、*App*^{NLGF}マウスではアミロイド斑周囲の神経線維の脱落を認めたが、*App*^{NLGF}::*Keap1*^{EA/EA}マウスではこの脱落が軽度であった。

本研究の成果より、Nrf2活性化はアルツハイマー病の脳内で、抗酸化分子のグルタチオン産生を増加させ、PIsPE低下を抑制することが明らかとなった。また、Nrf2活性化は、ミクログリアのサブタイプであるステージ2 DAMを低下させることが明らかとなった。ステージ2 DAMは食能を有する可能性が示されていたものの、Nrf2活性化は脳内アミロイドβを有意に変化させなかったことから、アミロイドβ蓄積を増加させることなく、炎症を抑制してアミロイド斑周囲の神経障害を抑制した。

研究チーム内では*App*^{NLGF}マウスにおけるNrf2活性化が酸化ストレスを抑制し、行動解析で認知機能障害の改善させることを解明してきたが、本研究の成果にてNrf2はグルタチオン産生増加やステージ2 DAMを抑制することが示された。今後は、Nrf2活性化する薬剤によるアルツハイマー病への有効性の知見が期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 18件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Rashad S, Saigusa D, Yamazaki T, Matsumoto Y, Tomioka Y, Saito R, Uruno A, Niizuma K, Yamamoto M, Tominaga T.	4. 巻 10
2. 論文標題 Metabolic basis of neuronal vulnerability to ischemia; an in vivo untargeted metabolomics approach.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 6507
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-63483-w.	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 Uruno A, Matsumaru D, Ryoke R, Saito R, Kadoguchi S, Saigusa D, Saito T, Saido TC, Kawashima R, Yamamoto M.	4. 巻 40
2. 論文標題 Nrf2 Suppresses Oxidative Stress and Inflammation in App Knock-In Alzheimer's Disease Model Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mol Cell Biol	6. 最初と最後の頁 e00467-19
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1128/MCB.00467-19	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 Rashad S, Saigusa D, Yamazaki T, Matsumoto Y, Tomioka Y, Saito R, Uruno A, Niizuma K, Yamamoto M, Tominaga T.	4. 巻 10
2. 論文標題 Metabolic Basis of Neuronal Vulnerability to Ischemia; An in Vivo Untargeted Metabolomics Approach	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 6507
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-63483-w	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 Uranbileg B, Ito N, Kurano M, Saigusa D, Saito R, Uruno A, Kano K, Ikeda H, Yamada Y, Sumitani M, Sekiguchi M, Aoki J, Yatomi Y.	4. 巻 9
2. 論文標題 Alteration of the Lysophosphatidic Acid and Its Precursor Lysophosphatidylcholine Levels in Spinal Cord Stenosis: A Study Using a Rat Cauda Equina Compression Model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 16578
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-019-52999-5	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 Kogure M, Hirata T, Nakaya N, Tsuchiya N, Nakamura T, Narita A, Miyagawa K, Koshimizu H, Obara T, Metoki H, Uruno A, Kikuya M, Sugawara J, Kuriyama S, Tsuji I, Kure S, Hozawa A.	4. 巻 43
2. 論文標題 Multiple measurements of the urinary sodium-to-potassium ratio strongly related home hypertension: TMM Cohort Study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hypertens Res	6. 最初と最後の頁 62-71
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-019-0335-2	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 Hirata T, Nakamura T, Kogure M, Tsuchiya N, Narita A, Miyagawa K, Nochioka K, Uruno A, Obara T, Nakaya N, Metoki H, Kikuya M, Sugawara J, Kuriyama S, Tsuji I, Kure S, Hozawa A.	4. 巻 43
2. 論文標題 Reduced Sleep Efficiency, Measured Using an Objective Device, Was Related to an Increased Prevalence of Home Hypertension in Japanese Adults	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hypertens Res	6. 最初と最後の頁 23-29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-019-0329-0	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 Saigusa D, Saito R, Kawamoto K, Uruno A, Kano K, Aoki J, Yamamoto M, Kawamoto T.	4. 巻 91
2. 論文標題 Conductive Adhesive Film Expands the Utility of Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Mass Spectrometry Imaging	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Anal Chem	6. 最初と最後の頁 8979-8986
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.analchem.9b01159	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 Kurosawa R, Satoh K, Kikuchi N, Kikuchi H, Saigusa D, Al-Mamun ME, Siddique MAH, Omura J, Satoh T, Sunamura S, Nogi M, Numano K, Miyata S, Uruno A, Kano K, Matsumoto Y, Doi T, Aoki J, Oshima Y, Yamamoto M, Shimokawa H.	4. 巻 125
2. 論文標題 Identification of Celastramycin as a Novel Therapeutic Agent for Pulmonary Arterial Hypertension.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circ Res	6. 最初と最後の頁 309-327
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCRESAHA.119.315229.	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 Keleku-Lukwete N, Suzuki M, Panda H, Otsuki A, Katsuoka F, Saito R, Saigusa D, Uruno A, Yamamoto M.	4. 巻 3
2. 論文標題 Nrf2 activation in myeloid cells and endothelial cells differentially mitigates sickle cell disease pathology in mice.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Blood Adv	6. 最初と最後の頁 1285-1297
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2018017574	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 Yamaguchi-Kabata Y, Yasuda J, Uruno A, Shimokawa K, Koshiba S, Suzuki Y, Fuse N, Kawame H, Tadaka S, Nagasaki M, Kojima K, Katsuoka F, Kumada K, Tanabe O, Tamiya G, Yaegashi N, Kinoshita K, Yamamoto M, Kure S; Tohoku Medical Megabank Project Study Group.	4. 巻 138
2. 論文標題 Estimating carrier frequencies of newborn screening disorders using a whole-genome reference panel of 3552 Japanese individuals.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hum Genet	6. 最初と最後の頁 389-409
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00439-019-01998-7	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 Rashad S, Niizuma K, Saigusa D, Han X, Sato-Maeda M, Saito R, Uruno A, Fujimura M, Ikawa S, Yamamoto M, Tominaga T.	4. 巻 384
2. 論文標題 Intracellular S1P Levels Dictate Fate of Different Regions of the Hippocampus following Transient Global Cerebral Ischemia.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuroscience	6. 最初と最後の頁 188-202
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroscience.2018.05.015	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 Abe T, Niizuma K, Kanoke A, Saigusa D, Saito R, Uruno A, Fujimura M, Yamamoto M, Tominaga T.	4. 巻 58
2. 論文標題 Metabolomic Analysis of Mouse Brain after a Transient Middle Cerebral Artery Occlusion by Mass Spectrometry Imaging.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neurol Med Chir (Tokyo)	6. 最初と最後の頁 384-392
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2176/nmc.oa.2018-0054	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 Sato K, Saigusa D, Saito R, Fujioka A, Nakagawa Y, Nishiguchi KM, Kokubun T, Motoike IN, Maruyama K, Omodaka K, Shiga Y, Uruno A, Koshiba S, Yamamoto M, Nakazawa T.	4. 巻 8
2. 論文標題 Metabolomic changes in the mouse retina after optic nerve injury.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 11930
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-30464-z	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 Yagishita Y, Uruno A, Chartoumpakis DV, Kensler TW, Yamamoto M.	4. 巻 240
2. 論文標題 Nrf2 represses the onset of type 1 diabetes in non-obese diabetic mice.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Endocrinol	6. 最初と最後の頁 403-416
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1530/JOE-18-0355	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 該当する

1. 著者名 Yamaguchi-Kabata Y, Yasuda J, Uruno A, Shimokawa K, Koshiba S, Suzuki Y, Fuse N, Kawame H, Tadaka S, Nagasaki M, Kojima K, Katsuoka F, Kumada K, Tanabe O, Tamiya G, Yaegashi N, Kinoshita K, Yamamoto M, Kure S; Tohoku Medical Megabank Project Study Group.	4. 巻 未定
2. 論文標題 Estimating carrier frequencies of newborn screening disorders using a whole-genome reference panel of 3552 Japanese individuals.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hum Genet	6. 最初と最後の頁 未定
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00439-019-01998-7	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 Higashi C, Kawaji A, Tsuda N, Hayashi M, Saito R, Yagishita Y, Suzuki T, Uruno A, Nakamura M, Nakao K, Furusako S, Yamamoto M.	4. 巻 802
2. 論文標題 The novel Nrf2 inducer TFM-735 ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis in mice.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Eur J Pharmacol.	6. 最初と最後の頁 76-84
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejphar.2017.02.044.	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 Shimada H, Kogure N, Noro E, Kudo M, Sugawara K, Sato I, Shimizu K, Kobayashi M, Suzuki D, Parvin R, Saito-Ito T, Uruno A, Saito-Hakoda A, Rainey WE, Ito S, Yokoyama A, Sugawara A.	4. 巻 7
2. 論文標題 High glucose stimulates expression of aldosterone synthase (CYP11B2) and secretion of aldosterone in human adrenal cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 FEBS Open Bio.	6. 最初と最後の頁 1410-1421
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/2211-5463.12277.	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 Yagishita Y, Uruno A, Fukutomi T, Saito R, Saigusa D, Pi J, Fukamizu A, Sugiyama F, Takahashi S, Yamamoto M	4. 巻 18
2. 論文標題 Nrf2 Improves Leptin and Insulin Resistance Provoked by Hypothalamic Oxidative Stress	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 2030-2044
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2017.01.064	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 該当する

[学会発表] 計5件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Akira Uruno and Masayuki Yamamoto
2. 発表標題 The multiple functions of Nrf2 in diabetes mellitus and obesity
3. 学会等名 The Environmental Response V, 17th JBS Biofrontier Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 2. Yexin Liu, Akira Uruno, Masayuki Yamamoto.
2. 発表標題 The role of Nrf2 in diabetic kidney disease
3. 学会等名 The Environmental Response V, 17th JBS Biofrontier Symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宇留野晃
2. 発表標題 The Keap1-Nrf2 system and oxidative damage in diabetes mellitus
3. 学会等名 第61回日本糖尿病学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小暮真奈、平田匠、土屋菜歩、中村智洋、宮川健、小清水宏、小原拓、目時弘仁、宇留野晃、菊谷昌浩、菅原準一、栗山進一、辻一郎、呉繁夫、竇澤篤
2. 発表標題 高血圧に対する尿ナトカリ比の目標値の検討：東北メディカル・メガバンク計画コホート調査の成果から
3. 学会等名 第42回日本高血圧学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宇留野晃、柳下陽子、山本雅之
2. 発表標題 Nrf2は1型糖尿病モデルNODマウスの糖尿病発症を抑制する
3. 学会等名 日本生化学会東北支部第84回例会・シンポジウム
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 生体組織上の還元型グルタチオン分布を測定する方法及び診断用データの取得方法	発明者 山本雅之、宇留野晃、三枝大輔、齋藤律水	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-122085	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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
連携 研究者	山本 雅之 (Yamamoto Masayuki) (50166823)	東北大学・医学系研究科・教授 (11301)	