

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 13 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24390063

研究課題名(和文) NOX1を標的とするメタボリックシンドロームの治療戦略

研究課題名(英文) Development of a new NOX1-targeted strategy for the treatment of metabolic syndrome

研究代表者

矢部 千尋(西村千尋)(Yabe, Chihiro)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：70150571

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,800,000円

研究成果の概要(和文)：糖尿病病態下の高血糖による活性酸素種(ROS)産生の亢進はメタボリックシンドロームの発症・進展に寄与することが知られている。今回生体内 ROS の産生源であるNADPH オキシダーゼのNOX1分子種について慢性腎臓病モデルを用いてその関与を明らかにすることで新しい薬物治療の標的としての可能性を検討した。NOX1由来のROSは高血糖下において蛋白キナーゼPKCを介してp38/p27 Kip1シグナル伝達経路を活性化し、糸球体肥大を伴う細胞老化を促進することが示された。本研究からNOX1/NADPHオキシダーゼの阻害により細胞老化を抑制するという新しい治療戦略の道筋が示された。

研究成果の概要(英文)：Increased oxidative stress has been implicated in the development of metabolic syndrome (MS). To develop a new treatment strategy for MS, we studied the possible involvement of superoxide-generating NOX1/NADPH oxidase in the pathogenesis of chronic kidney disease (CKD). Our findings point out the novel role of NOX1/NADPH oxidase in hyperglycemia-induced renal senescence. NOX1-derived reactive oxygen species positively regulate the p38/p27Kip1 signaling pathway via protein kinase C activation, thereby accelerating glomerular hypertrophy, mesangial matrix expansion and cellular senescence under hyperglycemia. Inhibition of NOX1 may delay premature senescence and protect kidney from the steady progress of CKD.

研究分野：病態分子薬理学

キーワード：メタボリックシンドローム 活性酸素種 NADPH オキシダーゼ 慢性腎臓病 糖尿病 細胞老化

1. 研究開始当初の背景

(1) NADPH オキシダーゼは生体内における ROS の主要産生源であり、古くから好中球に局在し生体防御に関わることが知られていた。近年その触媒サブユニット NOX に複数の分子種が存在することがわかり、この中で非食細胞型の新規分子種 NOX1 が発見された¹⁾。NOX1 の発現は通常極めて低いが、刺激を受けると強く誘導される特徴がある。

報告者らは NOX1 の関わる病態生理の解析を進め、肝臓の線維化の主役である星細胞の増殖が NOX1 由来の ROS により正に制御されていることを見出した²⁾。

(2) メタボリックシンドロームは動脈硬化症や慢性腎臓病の危険因子である。これらの病態には活性酸素種 ROS が関わることは知られているが、その産生源は不明であった。

(3) 糖尿病性腎症は慢性腎臓病 (CKD) の主な原因である。高血糖時にはレニン・アンギオテンシン系亢進により、NADPH オキシダーゼの発現や活性が上昇することが知られている。本酵素は膜結合型触媒サブユニット NOX と、複数の細胞内サブユニットにより構成されている。腎臓において、NOX1、2、4 の発現が認められることから、NOX2 および NOX4 に関する研究が既に行われていたが、糖尿病性腎症に関与するという共通の知見は得られていない。一方、NOX1 は 2 型糖尿病患者における腎機能の低下に関わる遺伝子の一つであることが報告されている。

(4) 本研究グループは神経組織において NOX1 由来の ROS がプロテインキナーゼ C (PKC) の細胞膜移行を促進することを過去に見出している³⁾。糖尿病病態下における PKC の活性化は、その下流の多様な細胞内シグナル伝達系を介して糖尿病合併症の発症に寄与する重要な変化であることが知られる。

(5) このような背景から報告者は NADPH オキシダーゼの新規分子種 NOX1 がメタボリックシンドローム発症に関わる ROS の産生源ではないかと考え、本研究を立案した。

2. 研究の目的

Nox1 欠損マウスを用いてメタボリックシンドロームに随伴する肝臓、腎臓および血管病変への NOX1 の寄与とその分子病態を解明する。今回特に CKD モデルに焦点を当て NOX1 の病態生理学的役割を明らかにすることとした。

3. 研究の方法

(1) 動物モデルの作製

C57BL/6 バックグラウンドの Nox1 欠損マウス (KO) および野生型マウス (WT) は 12 時間の明暗サイクルの下、摂氏 21~23 度の室

温で飼育した。

7 週齢の雄性 WT および KO を用い、生理食塩水 (saline) で溶解したストレプトゾトシン (STZ) をマウスの尾静脈から 2 回 (1 日目 75mg/kg と 5 日目 150mg/kg) 投与することにより高血糖を誘発した。STZ の 2 回目投与 2 日後、サイクリック GB センサー (EIDIA 株式会社、日本) により血糖値を測定し、血糖値 300mg/dl を超えたマウスを糖尿病群として用いた。コントロール群には saline を同様に投与した。高血糖誘発後 2 週、3 週および 8 週にマウスを代謝ケージに 24 時間置き、尿を採集した。平均血圧の測定はテイルカフシステムの BP98A (Softron 株式会社、日本) を用いて行った。尿中アルブミンはマウス尿中アルブミンアッセイキット (シバヤギ、日本) を用いて測定し、尿中 8-OHdG は ELISA アッセイキット (日本老化学制御研究所、日本) を用いて測定した。尿中過酸化物は Amplex Red hydrogen peroxide/peroxidase アッセイキット (Invitrogen、米国) を用いて測定した。

インスリン投与は STZ 2 回目投与の 2 日後にインスリン・ペレット (Linshin、カナダ) を皮下に埋め込むことにより行った。翌日から 3 週間血糖値を測定してインスリンの効果を確認した。

(2) 糸球体および皮質尿細管標品の調整

高血糖誘発 3 週後のマウス腎臓を摘出し、皮質を回収した。その後、直径 100 μ m および 71 μ m のメッシュを通し、最終的に直径 50 μ m のメッシュを通した懸濁液を皮質尿細管として回収し、このメッシュの上に残された糸球体ペレットを回収した。次に、5 分間 100 g 遠心により、回収した糸球体ペレットをタイプ I コラゲナーゼにより 5~10 分間消化し、近位尿細管から分離させた糸球体を得た。糸球体と皮質尿細管の純度は光学顕微鏡により、90%以上であることを確認した。

(3) 組織学的解析

単離した腎臓を 4%パラホルムアルデヒド液で固定後、パラフィン包埋し、厚さ 4 μ m の切片を作製した。Periodic acid-Schiff (PAS) 試薬 (メルク、ダルムシュタット、ドイツ) を用い、標準手順により PAS 染色を行った。染色後、光学顕微鏡 (拡大倍率 1000) を用いて、糸球体 (1 匹マウス当たり 2 枚切片、20 枚の写真撮影) と近位尿細管 (1 匹マウス当たり 2 枚切片、総数 40 個) 部分を抽出した。メサンギウム・マトリクス領域 (MMA : mesangial matrix area)、糸球体係蹄領域 (GA : glomerular tuft area) および近位尿細管領域 (PTA : proximal tubule area) は NIH Image-J ソフトウェアによって定量的に測定した。メサンギウム・マトリクス領域面積 (MMF : mesangial matrix fraction) と糸球体体積 (GV : glomerular volume) は次式により計算し

た：MMF= (MMA/GA) ; GV=@/κ× (GA)
3/2、β=1.38 (球のための係数)、κ=1.1。

(4) 老化関連-β-ガラクトシダーゼ染色
単離した腎臓を OCT コンパウンド (サクラ
ファインテック、トーランス、USA) 中に浸
漬し、冷却エタノール中で瞬間凍結した。1
匹マウス当たり 5~6 枚の厚さ 10μm凍結切
片を用い、senescence detection kit (アブカ
ム、ケンブリッジ、イギリス) により染色を
行った。染色後、光学顕微鏡 (糸球体拡大倍
率 1000; 皮質尿細管拡大倍率 400) を用いて
写真を撮影した。β-gal-陽性領域 (青色) を
評価するために、1 枚切片当たり糸球体 20
個 (総数 100 から 120 個)、皮質尿細管を含
む 10 個視野 (総数 50~60 個) をランダムに
選択した。糸球体係蹄領域 (GA) は Photoshop
ソフトウェアを用いて抽出し、NIH Image-J
ソフトウェアによって定量的に測定した。糸
球体および皮質尿細管の β-gal-陽性領域は
GA (μm²) または総尿細管視野 (μm²) で補
正した。

(5) 統計解析

One-way または Two-way ANOVA を用いて
行った。複数群については、post hoc 多重比
較検定 (ボンフェローニ検定) を適用した。

4. 研究成果

(1) 腎臓における NOX1 mRNA の発現量

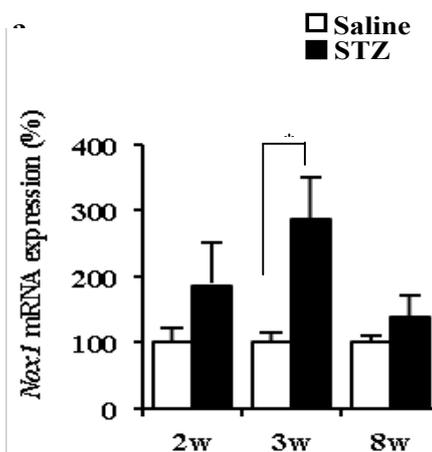
野生型 (WT) マウスの腎臓では、NOX1
mRNA の有意な発現量増加は高血糖誘発後 3
週で観察された (図 1)。NOX2 および NOX4
mRNA の発現変化はなかった。高血糖誘発後
3 週で増えた血糖値、腎臓/体重比および
NOX1 mRNA の発現はインスリン投与によ
り減少した。これらのデータより高血糖が
Nox1 mRNA の発現を誘導することが示され
た。

高血糖誘発 3 週後の腎臓から皮質、外髄質
の内層および内髄質領域を分離した。NOX1
mRNA 発現は外髄質の内層または内髄質で
はなく、皮質で有意に増加していた。

皮質の NOX2 および NOX4 mRNA 発現量
は多いが、各群の間に有意差はなかった。さ
らに対照マウスの皮質から糸球体および皮
質尿細管を単離し、NOX アイソフォームの
局在を調べた。NOX2 および NOX4 の不均
一な分布とは対照的に、糸球体および皮質尿
細管での NOX1 mRNA は同等レベルである
ことが示された。

さらに NOX1 mRNA 増加は高血糖下での
炎症性細胞の浸潤による可能性を検討する
ため、腎臓における CD45 および CD68 の
mRNA のレベル、さらに CD45⁺細胞の浸潤
を調べたが、各群間に差はなかった。

図 1



(2) 糖尿病マウスにおける各種パラメーター の検討

高血糖誘発後 3 および 8 週の両遺伝子型マウ
ス群間において尿中アルブミン排泄 (UAE)、
GFR または尿中 N-acetyl-β-D
glucosaminidase (NAG) のレベルに差はな
かった。高血糖誘発 3 週後の各群で、平均血
圧 (MBP) は変わらなかった。

(3) 組織学的検討

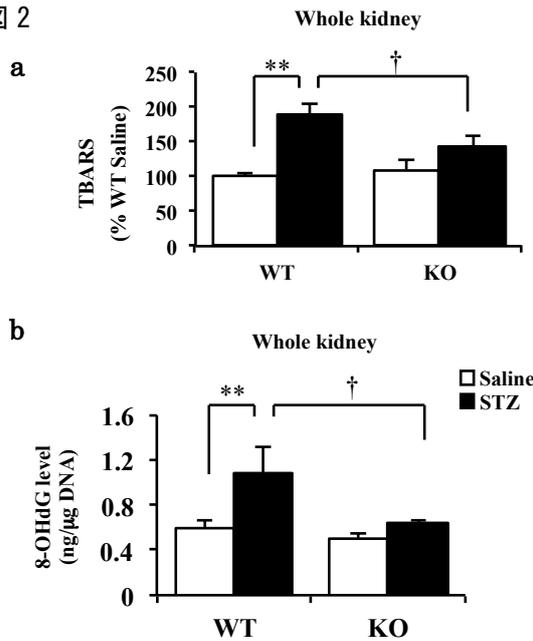
糖尿病による糸球体肥大を評価するために、
腎臓のパラフィン切片を用い、HE 染色を行
い、糸球体体積およびメサンギウム・マトリ
クス領域を調べた。糖尿病 WT 群における糸
球体体積およびメサンギウム・マトリクス領
域は有意に増大したが、糖尿病 KO 群では増
大は認められなかった。一方、両遺伝子型マ
ウスで近位尿細管領域については差が無か
った。

(4) 尿中および腎組織における酸化ストレス の評価

糖尿病マウスの腎臓における ROS 産生の増
加が検出されたが、両遺伝子型間で有意差は
なかった。尿中の 8-OHdG および過酸化物を
測定したところ、糖尿病マウスの腎臓におけ
る増加は実証されたが、両遺伝子型間に有意
差がなかった。

尿中の 8-OHdG および過酸化物のレベル
は腎臓での酸化的損傷より、全身の酸化スト
レスを反映している。そこで腎臓における酸
化的ストレスマーカー、チオバルビツール酸
反応性物質 (TBARS) と 8-OHdG レベルに
ついて検討したところ、糖尿病 WT 群におけ
る TBARS および 8-OHdG のレベルの上昇は
KO において有意に抑制されていた (図 2)。

図 2



(5) 炎症および線維化メディエーターの解析

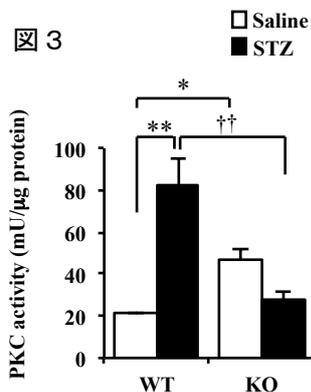
高血糖誘発 3 週後の腎臓で、単球走化性タンパク質-1 (MCP-1)、プラスミノゲン活性化因子阻害剤 1 (PAI-1)、細胞間接着分子-1 (ICAM-1) およびオステオポンチンの発現増加が示されたが、両遺伝子型間に差がなかった。同様に、線維化に関与するトランスフォーミング成長因子 β (TGF- β)、結合組織成長因子 (CTGF)、組織メタロプロテアーゼ阻害物質 1 (TIMP-1) も両遺伝子型間で差がなかった。

(6) PKC の膜移行と活性の評価

我々の以前の研究において NOX1/NADPH オキシダーゼが PKC アイソフォームの膜移行を促進することを見出している。そこで糖尿病モデルの腎臓において、PKC の膜移行に対する *Nox1* 欠損の影響を検討した。糖尿病 WT 群では、PKC α と β の膜移行は有意に増加したが、KO では、有意に抑えられていた。他方 PKC ϵ については差を認めなかった。

以上の結果を確認するために、高血糖誘発

図 3



3 週後の腎臓における PKC 活性を測定したところ、糖尿病 WT 群において PKC の活性は有意に増加していたが、KO の糖尿病群では完全に抑えられた (図 3)。これらの所見

より NOX1 由来の ROS が PKC アイソフォ

ームの膜移行を介し、酵素活性を上昇させることが示唆された。

(7) MAPK の検討

分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ (MAPK) は PKC の下流ターゲットとして、細胞増殖、アポトーシスおよび老化に関わる分子の発現を調節する。高血糖により WT 群における p38 MAPK のリン酸化が上昇していたが、KO 群では有意に抑制されていた。他方、各群において ERK および JNK のリン酸化に変化はなかった。

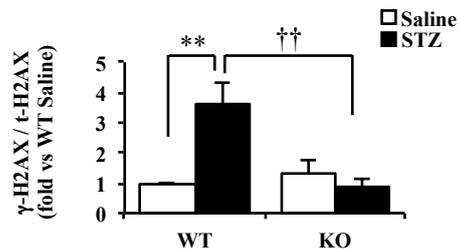
p38 MAPK は線維化メディエーターの産生に関与するが、先の解析では両遺伝子型間に発現の差を認めなかった。p38 MAPK はまた糖尿病マウスの糸球体におけるアポトーシスシグナルを活性化することが報告されているが、各群間の caspase-3 活性に差はなかった。

(8) 老化関連- β -ガラクトシダーゼ染色と DNA 損傷の検討

2 型糖尿病患者の腎臓において細胞老化の促進が報告されており、実験的糖尿病でも尿管細胞の老化が報告されている。糸球体および皮質尿管における老化関連ガラクトシダーゼ (SA- β -gal) 染色により糖尿病 WT 群で細胞老化の促進が観察されたが、KO で有意に抑えられていた。意外なことに高血糖を誘発していない KO 群では、SA- β -gal 染色陽性所見が観察された。

次に、単離した糸球体および皮質尿管において、DNA 二重鎖切断と加齢の選択性マーカーとしての γ -H2AX レベルを測定した。糖尿病 WT 群の糸球体のみならず、皮質尿管における γ -H2AX レベルの増加は KO においてほぼ完全に抑制されていた (図 4)。

図 4



(9) サイクリン依存性キナーゼ阻害因子の検討

高血糖は p16^{INK4A}、p21^{Cip1} および p27^{KIP1} などのサイクリン依存性キナーゼ阻害因子 (CKIs) を促進することによって、細胞周期停止を誘導することが報告されている。これらの CKIs は p38MAPK シグナル伝達経路により調節され、早期老化またはコンフルエントな細胞周期停止を誘導する。NOX1 由来の ROS は p38 MAPK の活性化を介し、p16^{INK4A} および p21^{Cip1} を誘導することが報告されて

いることから、NOX1/PKC/p38 経路が高血糖下にこれらの CKIs を調節するかどうかを調べた。p16^{INK4A} レベルは今回高血糖による影響を受けていなかった。p21^{Cip1} については糖尿病群において有意な増加が認められたが、Nox1 欠損の影響は認められなかった。

メサンギウム細胞において高血糖による p27^{KIP1} 蛋白質の発現増加は PKC の活性化に起因することが報告されている。そこでまず p27^{KIP1}mRNA について検討したところ、各群間の mRNA レベルに差がなかった。しかし糖尿病 WT 群では腎臓のみならず、腎臓より単離した糸球体および皮質尿細管において p27^{KIP1} 蛋白質が増加しており、これらの変化は KO では認められなかった。

以上の所見より、高血糖下の腎臓では NOX1/PKC/p38 MAPK 経路が p27^{KIP1} を介して細胞周期を調節していることが明らかとなった。

(10)まとめ

本研究において糖尿病早期に NOX1 の mRNA 発現量が有意に増加することが示された。NOX2 または NOX4 に比べると、NOX1mRNA の相対的発現量はさきわめて低かったが、NOX1 の欠損は酸化ストレス及びその下流のシグナル・カスケード (PKC、p38 MAPK および p27^{KIP1} を含む) を顕著に減少させた。NOX1 の欠損は PKC および p38 MAPK の活性化を抑制するにもかかわらず、尿中アルブミン、腎細胞アポトーシス、炎症や線維化にかかわる経路に影響は無かった。しかし、NOX1 は糖尿病腎における糸球体肥大、メサンギウム領域の拡大および細胞老化に関わることが示された。

NOX1 mRNA の発現量は高血糖誘発 3 週後に有意に上昇したが、高血糖誘発 8 週後では対照群と同じレベルに戻った。白血球マーカー CD45 陽性の炎症性細胞の浸潤は各群間の糸球体と皮質尿細管領域において同じであったため、NOX1 mRNA の増加は高血糖下の炎症性細胞の浸潤によるものではないと考えられる。本研究では腎臓における NOX1 の mRNA 増加を引き起こす分子機構は明らかに出来ていないが、高血糖下の腎組織における shear stress の増加または RAS の活性化が関与している可能性があると考えている。以前の研究で、cyclic stretch、層流および振動性せん断ストレスを含む機械的な力が NADPH オキシダーゼの活性上昇を引き起こし、酸化ストレスを誘導することが報告されている。糖尿病早期における RAS の活性化は STZ 処置のラットでレニン mRNA の発現増強に起因するとの報告もある。したがってアンジオテンシン II の産生上昇は本研究で示されている腎臓における NOX1 mRNA の一過性上昇を誘発する可能性が考えられる。

NOX1 欠損は糖尿病の腎臓における DNA の酸化損傷マーカー、8-OHdG および脂質の

過酸化産物 TBARS を有意に減少させた。高血糖誘発 3 週後の腎臓において、ROS の産生は増加したが、両遺伝子型間に差がなかった。従って、ルシゲニン化学発光により検出された ROS の産生源は NOX1 以外の分子による可能性が考えられた。最近の研究では、NOX2 と NOX4 の両蛋白が糖尿病の WT で増加しているが、尿中の過酸化水素は NOX2 欠損の影響を受けなかったとの報告がなされている。したがって糖尿病マウスの腎臓における主要な ROS 産生源が NOX4 である可能性が考えられる。あるいは、NADPH オキシダーゼ由来の ROS は高血糖下のミトコンドリア電子伝達系によるスーパーオキシドの過剰産生によってマスクされることが考えられる。この点で興味深いのは、NOX1/NADPH オキシダーゼが ROS 産生源として細胞内シグナル伝達を制御しており、下流のプロテインキナーゼを活性化することである。

腎皮質において、NOX1、NOX2 と NOX4 の局在については未だ明らかにされていない。我々は本研究室で調製したものを含め、現在入手可能な抗 NOX1 抗体で免疫組織化学的に NOX1 タンパク質を検出することができなかった。我々の抗 NOX1 抗体は容易に大腸での NOX1 タンパク質を検出したことから、腎臓における NOX1 の蛋白レベルは極めて低いと考えられる。糖尿病条件下で、これらの NOX アイソフォームの発現特性を調べるために、腎臓を皮質、外髄質の内層と内髄質を含む 3 つの領域に分画した。興味深いことに、Nox1 mRNA は皮質だけでなく、腎髄質にも豊富に発現していた。高血糖非誘導下では髄質における発現レベルは皮質に比べ高かった。一方、高血糖下では皮質における NOX1 mRNA が顕著に誘導された。これらの所見は糖尿病の早期における近位尿管 RAS の活性化に起因する可能性がある。

神経組織における我々の以前の研究結果と一致して腎組織においても NOX1 由来の ROS は PKC アイソフォームの活性を調節していることが実証された。PKC の活性化は高血糖による様々な組織病変の引き金となることが知られている。これまで糖尿病条件下で起こる PKC の活性化は、促進した解糖系中間体の産生により増加するジアシルグリセロールの上昇によると考えられてきた。PKC は NADPH オキシダーゼのホロ酵素としての活性化に必要な p47^{phox} のリン酸化をもたらすことから、NADPH オキシダーゼが PKC シグナル伝達の下流に位置すると考えられてきた。一方、PKC アイソフォーム自体が ROS により活性化されることも知られている。実際に我々も ROS 産生源としての NADPH オキシダーゼが PKC アイソフォームの膜移行を促進することを神経組織で見出している。従って高血糖下において、NADPH オキシダーゼによる PKC の活性化と、同時に ROS 生成亢進を介するフィード

フォワード機構があると考えられる。しかし糖尿病 KO の腎臓における PKC 活性の低下にもかかわらず、炎症および線維化メディエータの発現の低下は認められなかった。

腎臓における p38 MAPK のリン酸化は高血糖誘発 3 週後の WT 群では有意に上昇したが、KO 群においては完全に抑制されていた。同様の所見は以前にもヒトレニンの遺伝子導入による RAS 系亢進の NOX1 欠損モデルでも記載されている。ヒトおよび実験動物の糖尿病性腎症モデルにおいて p38 MAPK シグナル伝達の増加は間質の線維化や細胞アポトーシスに参与することが知られる。しかし本研究では線維化およびアポトーシスのマーカーの発現は両遺伝子型間に差異が認められなかった。他方、細胞周期阻害因子 p27^{Kip1} 蛋白質レベルの有意な増加は NOX1 欠損により顕著に減少していた。p27^{Kip1} 蛋白質の発現増加は mRNA の変化を伴っていなかったが、これらの所見は糖尿病 db/db マウス糸球体において p27^{Kip1} mRNA レベルではなく、蛋白質レベルが対照に比べ有意に増加していたという過去の研究報告と一致していた。p27^{Kip1} 蛋白質の安定化が p38 MAPK および PKC に依存するという報告もあることから、NOX1/PKC/p38 経路は高血糖による p27^{Kip1} を介する細胞周期停止に寄与する可能性が考えられる。

糸球体および皮質尿細管における SA- β -gal 染色とリン酸化 H2AX の増加は NOX1 欠損により有意に減少した。高血糖誘発 WT 群で認められた糸球体体積の増加は KO 群で観察されなかった。これらの所見は p27^{Kip1} を介する細胞周期停止が糸球体肥大および細胞老化を誘導することを示唆している。実験的糖尿病の早期に皮質尿細管の細胞老化が引き起こされ、組織修復に障害を来し、最終的には糖尿病における腎機能障害につながることを報告されている。

以上の結果より NOX1 由来の ROS は高血糖下において PKC を介して p38/p27^{Kip1} シグナル伝達経路を活性化し、糸球体肥大とメサンギウムマトリクス領域の拡大を伴う細胞老化を促進することが示された。本研究により組織の細胞老化に NOX1/NADPH オキシダーゼが関与するという新しい知見が得られた。

<引用文献>

- 1) Suh YA, Arnold RS, Lassegue B et al. Cell transformation by the superoxide-generating oxidase Mox1. *Nature* 401:79-82, 1999.
- 2) Cui W, Matsuno K, Iwata K et al. NOX1/nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, reduced form (NADPH) oxidase promotes proliferation of stellate cells and aggravates liver fibrosis induced by bile duct ligation. *Hepatology* 54:949-958; 2011.
- 3) Ibi M, Matsuno K, Shiba D et al.

Reactive oxygen species derived from NOX1/NADPH oxidase enhance inflammatory pain. *J Neurosci* 28:9486-9494; 2008.

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 1 件)

① Zhu K, Kakehi T, Matsumoto M, Iwata K, Ibi M, Ohshima Y, Zhang J, Liu J, Wen X, Taye A, Fan C, Katsuyama M, Sharma K, Yabe-Nishimura C. NADPH oxidase NOX1 is involved in activation of protein kinase C and premature senescence in early stage diabetic kidney.

Free Radic Biol Med. 83:21-30, 2015.

査読有り

doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.02.009.

[学会発表] (計 3 件)

①朱 凱、ストレプトゾトシン誘発糖尿病モデルの腎臓における NOX1 を介した酸化ストレス応答、第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会、2013 年 5 月 18 日、熊本

②朱 凱、慢性腎臓病モデルにおける活性酸素種酸性酵素 NOX1 の役割、第 125 回日本薬理学会近畿部会、2014 年 6 月 20 日、岡山

③朱 凱、1 型糖尿病モデルの腎臓における細胞老化と NOX1、第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会、2015 年 5 月 21 日、下関

6. 研究組織

(1) 研究代表者

矢部 千尋 (YABE, Chihiro)

京都府立医科大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：70150571

(2) 研究分担者

岩田 和実 (IWATA, Kazumi)

京都府立医科大学・大学院医学研究科・講師

研究者番号：60305571

(3) 研究分担者

松本 みさき (MATSUMOTO, Misaki)

京都府立医科大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号：80533926