

平成 30 年 6 月 4 日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08623

研究課題名(和文) 損傷ミトコンドリア分解・除去システムを標的とした糖尿病性腎症の早期診断法の開発

研究課題名(英文) Development of the early diagnostic method for diabetic nephropathy targeted to damaged mitochondrial degradation-removal system

研究代表者

石井 直仁 (ISHII, NAOHITO)

北里大学・医療衛生学部・教授

研究者番号：80212819

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：腎症発症前の糖尿病ラットの腎皮質において、腎障害の原因となり得る酸化ストレスにより損傷したミトコンドリアに対し、腎臓の恒常性維持のための分解・除去システムであるマイトファジー(ミトコンドリア選択的オートファジー)が誘導され、分解されたミトコンドリアタンパク質は、尿中に排泄(除去)されることを示した。
尿中ミトコンドリアタンパク質測定は、糖尿病性腎症の早期診断法の開発に繋がると思われる。

研究成果の概要(英文)：In the renal cortex during the normoalbuminuric stage of diabetes mellitus rats, mitophagy (mitochondrial-selective autophagy), a degradation-removal system for maintaining renal homeostasis, is induced in oxidative stress-damaged mitochondria that can cause nephropathy. The degraded mitochondrial proteins were excreted (removed) in urine. Detection of mitochondrial proteins in the urine may represent an early diagnostic marker for diabetic nephropathy.

研究分野：病態検査学

キーワード：糖尿病性腎症 酸化ストレス 損傷ミトコンドリア マイトファジー ニトロ化タンパク質 尿中ミトコンドリアタンパク質

1. 研究開始当初の背景

(1) 現在、腎症診断に用いられている2種の指標である尿中アルブミンが正常、糸球体濾過量(GFR)が正常あるいは高値の腎症発症前の糖尿病(腎症前期糖尿病)ラット腎皮質において、生成が上昇した一酸化窒素(NO)とスーパーオキシド(O₂⁻)間の反応で形成された細胞障害因子のパ-オキシナイトライト(ONOO⁻)が、タンパク質中のチロシン残基を特異的にニトロ化(ニトロチロシン生成: 3-NT)することを明らかにした。

(2) 3-NT は、酸化ストレス障害のバイオマーカーとして有用である。

(3) 同ラットの腎皮質において、ニトロ化タンパク質のプロテオーム解析を行ったところ、aconitase (ACO)、glutamate dehydrogenase (GLUD)、methylmalonate-semialdehyde dehydrogenase (acylating) (MMSDH)が同定された、これらのニトロ化タンパク質は、ミトコンドリアに局在するタンパク質であった。

(4) 腎保護薬であるレニン-アンジオテンシン系(RAS)阻害薬の酸化ストレス抑制による、タンパク質ニトロ化抑制効果を確認した。

2. 研究の目的

(1) 酸化ストレスにより損傷したミトコンドリア蓄積は、細胞障害の原因になる可能性が示唆されたことから、腎臓の防御作用として損傷ミトコンドリアを細胞から分解・除去しなければいけない。

(2) 分解・除去されたミトコンドリア由来ニトロ化タンパク質やそのペプチドは尿中に排出される可能性がある。

(3) 腎症発症前の糖尿病における、腎臓の損傷ミトコンドリア分解・除去システムの解明と、尿中でのミトコンドリア由来タンパク質やそのペプチドを検出・同定し、糖尿病性腎症の早期診断マーカーを確立することが目的である。

3. 研究の方法

腎症発症前の糖尿病の腎臓において、腎臓の防御機構として、酸化ストレス障害によりタンパク質がニトロ化された損傷ミトコンドリアの分解・除去システムを解明し、尿中に排出されたミトコンドリアタンパク質やペプチドの検出と同定を行う。

(1) 動物

1) ストレプトゾトシン (STZ, 65 mg/kg BW) 静注後2週間の1型糖尿病ラット群(STZ)、
2) STZ群にテルミサルタン (TLM, アンジ

オテンシン 受容体拮抗薬, 10 mg/kg BW/day, 2週間)を投与した群(STZ+TLM)、各々対照群3) Sham群、4) Sham+TLM群の4群を作製した。

(2) 従来の腎機能検査

各ラット群において、尿中アルブミン(Alb)、クレアチニンクリアランス(糸球体濾過量, GFR), 尿中N-アセチル-D-グルコサミニダーゼ(NAG)を測定した。血糖値、血圧、飲水量、尿量も測定した。

(3) 酸化ストレスマーカー(RAS依存酸化ストレス)

ラット腎皮質3-NTを測定した(HPLC法)。

(4) 損傷ミトコンドリア分解・除去システク(マイトファジー:ミトコンドリア選択的オートファジー)に関わるタンパク質の解析

マイトファジー関連タンパク質(LC3, BNIP3, PINK1, p62)の腎皮質発現と腎臓の免疫組織化学染色を行った。

(5) 尿中ミトコンドリアタンパク質のプロテオーム解析

各群のラット尿を限外濾過法で濃縮し、超低流速用 HPLC と四重極・フーリエ変換型ハイブリッド質量分析計 Q-Exactive を組み合わせた LC-MS/MS による尿中プロテオーム解析を行った。データベース検索プログラム SEQUEST と同定・比較解析ソフトウェア Proteome Discoverer を用い同定を行った。

(6) ヒト近位尿細管上皮細胞(HK-2細胞)のミトコンドリアに対するグルコース(Glu)の影響

HK-2細胞は、10%ウシ胎仔血清(HIFBS)と100 U/mL ペニシリン、100 U/mL ストレプトマイシンを含む DMEM/F12 培地を用い、 5.3×10^3 cells/cm²、37℃、21%O₂、5%CO₂の条件下で、72時間培養した。その後5(L)、30(H) mmol/L Gluを含む DMEM 培地に変更し、24時間培養した。

ミトコンドリア内酸化ストレス(MitoSOX)、ミトコンドリア膜電位(JC-1)、細胞内ミトコンドリア量(Mito Green)、マイトファジー関連タンパク質発現の解析を行った。

4. 研究成果

(1) STZ群ラットの特徴

群間で体重、血圧、尿中 Alb 値、尿中 NAG に差はなかった。STZ群とSTZ+TLM群の血糖値、GFR、飲水量、尿量は、各々対照群よりも高値を示し、STZ+TLM群のGFRは、STZ群よりも低値であった。STZ群の腎皮質3-NT生成は増加し、TLM投与(STZ+TLM群)で抑制された。

STZ 群は酸化ストレスが亢進している腎症発症前の糖尿病であることが確認された。

(2) 腎皮質のマイトファジー関連タンパク質の解析

群間で LC3- 発現に差は無かったが、STZ 群において LC3- 発現は Sham 群と比較し高値を示した。PINK1 発現は、LC3- と同様に STZ 群で高値を示した。BNIP3 monomer 発現は STZ 群で有意に増加したものの、BNIP3 dimer 形成に差は見られなかった。群間で p62 発現に差はなかった。

STZ 群で発現が高値を示した LC3- と PINK1 は、TLM 投与(STZ+TLM 群)により抑制された。

腎臓の免疫組織化学染色により、STZ 群では尿細管に PINK1、BNIP3、LC3 が高発現していることが確認された。

腎臓の恒常性維持は、マイトファジー関連タンパク質である PINK1 (ミトコンドリア膜電位の低下によって誘導される) および LC3-II (オートファゴソーム形成の増加またはリソソーム分解の減少を示唆する) の腎皮質レベルの誘導によって調節されることが示唆された。

(3) ヒト近位尿細管上皮細胞(HK-2 細胞)のミトコンドリアの解析

H-Glu 培養では、L-Glu 培養と比較して、ミトコンドリア内酸化ストレスは増加し、ミトコンドリア膜電位は低下した。細胞内ミトコンドリア量は増加傾向を示した。

H-Glu 培養でのマイトファジー関連タンパク質発現では、PINK1、BNIP3L/NIX は増加し、LC3- は低下したが、p62 に差はなかった。培養条件と糖尿病ラットの病期や代謝速度の相違により異なる傾向を示したと思われた。

(4) 尿中ミトコンドリアタンパク質のプロテオーム解析

4 群で合計 1,068 種のタンパク質が検出され、ミトコンドリアに由来のタンパク質は、19 種であった。その内 STZ 群の尿のみに検出されたのは、ATP synthase subunit s (ATP5S)、isoform 2 of adenylate kinase 2 (AK2)、oxygen-dependent coproporphyrinogen oxidase (CPOX)、elongation factor Tu (TUFM) の 4 種(分子量 23-50 kDa)であった。

(5) 尿中へのミトコンドリアタンパク質排泄量の解析

尿中プロテオーム解析で検出されたミトコンドリアタンパク質のスペクトルカウント値が低値であったことから、ラット尿中にミトコンドリアタンパク質が実際に排泄されているかどうかを明らかにするため、尿を濃縮しウエスタンブロット分

析を行った。

ATP5S は、STZ 群のみに約 75 kDa のバンドが見られ、Sham 群、Sham+TLM 群、STZ+TLM 群では見られなかった。AK2 は、STZ 群と STZ+TLM 群において 15-100 kDa の範囲に複数のバンドが見られ、Sham 群、Sham+TLM 群では見られなかった。CPOX は、STZ 群と STZ+TLM 群において 35 kDa 付近、および 10 kDa 付近に複数のバンドが見られた。TUFM は、約 35 kDa のバンドが STZ+TLM 群のみに見られた。

糖尿病ラットのみに同定された尿中ミトコンドリアタンパク質がウエスタンブロット分析でも検出された。マイトファジーにより分解されたミトコンドリアタンパク質の構成アミノ酸(ペプチド)のみが尿に排泄されるのではなく、分解不全なミトコンドリアタンパク質(断片)や複合体も尿中に排泄されることが示された。

マイトファジーにより分解されたミトコンドリアタンパク質のアミノ酸(ペプチド)が尿排泄されると予測したが、分解不全ミトコンドリアタンパク質(断片)も検出された。新たな仮説として「腎症発症前の糖尿病の腎臓では、マイトファジーが亢進されるもののリソソーム不全により十分に分解できず、分解不全なミトコンドリアタンパク質が、近位尿細管からエキソサイトーシス(開口分泌)により尿中に排泄される」を立てることができた。

尿中ミトコンドリアタンパク質測定は、糖尿病性腎症の早期診断法の開発に繋がる可能性が示された。

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 4 件)

1. Kurosaki Y, Imoto A, Kawakami F, Yokoba M, Takenaka T, Ichikawa T, Katagiri M, Ishii N: Oxidative stress increases megalin expression in the renal proximal tubules during the normoalbuminuric stage of diabetes mellitus. *Am J Physiol Renal Physiol*, 査読有, 314(3):F462-F470,2018
2. Takenaka T, Inoue T, Miyazaki T, Nishiyama A, Ishii N, Hayashi M, Suzuki H: Klotho suppresses the renin-angiotensin system in adriamycin nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*, 査読有, 32:791-800,2017
3. Suzuki H, Kosuge Y, Kobayashi K, Kurosaki Y, Ishii N, Aoyama N, Ishihara K, Ichikawa T: Heat-shock protein 72 promotes platelet aggregation induced by various platelet activators in rats. *Biomed Res*, 査読有, 38:175-182,2017
4. Takenaka T, Inoue T, Miyazaki T,

Nishiyama A, Ishii N, Hayashi M, Suzuki H: Antialbuminuric actions of calcilytics in the remnant kidney. Am J Physiol Renal Physiol, 査読有, 309: F216-F226, 2015

〔学会発表〕(計 30 件)

(1) 受賞講演

1. 市岡匡睦, 井本明美, 黒崎祥史, 土筆智晶, 小幡 進, 鈴木英明, 竹中恒夫, 片桐真人, 市川尊文, 石井直仁: 腎症発症前の糖尿病ラットにおけるオートファジーによる腎機能保護について. 臨床化学 46 Supp.1 257, 2017 (日本臨床化学会平成 29 年度 Young Investigator Award (YIA)受賞講演 第 57 回日本臨床化学会年次学術集会, 札幌, 10/7/17)

(2) シンポジウム

2. 市岡匡睦, 井本明美, 黒崎祥史, 土筆智晶, 小幡 進, 鈴木英明, 横場正典, 小寺義男, 池永秀樹, 竹中恒夫, 市川尊文, 片桐真人, 石井直仁: 腎症発症前の糖尿病ラット腎皮質におけるオートファジーに対する酸化ストレスの影響. 臨床化学 46 Supp.1: 200, 2017 (シンポジウム 7, 第 57 回日本臨床化学会年次学術集会, 札幌, 10/8/17)

(3) プロジェクト研究報告

3. 黒崎祥史, 山田優也, 片桐真人, 石井直仁: 腎症前期糖尿病ラットにおける近位尿細管アルブミン再吸収能に対する酸化ストレスと低酸素の影響. 第 22 回日本臨床化学会関東支部総会 幹事会資料 5 p 1 (第 22 回日本臨床化学会関東支部総会, 蒲田, 5/30/15)

(4) 一般発表

4. 石井直仁, 市岡匡睦, 小寺義男, 井本明美, 黒崎祥史, 池永秀樹, 土筆智晶, 小幡進, 鈴木英明, 横場正典, 市川尊文, 竹中恒夫, 片桐真人: 腎症発症前の糖尿病ラットにおける尿中ミトコンドリアタンパク質について. 第 17 回日本ミトコンドリア学会年会プログラム・抄録 p59 (第 17 回日本ミトコンドリア学会年会, 京都, 11/22/17)
5. Ichioka T, Imoto A, Kurosaki Y, Tsukushi T, Obata S, Suzuki H, Yokoba M, Kodera Y, Ikenaga H, Takenaka T, Katagiri M, Ichikawa T, Ishii N: Effect of oxidative stress on renal cortical mitophagy during the normoalbuminuric stage of diabetes mellitus. World Association of Societies of Pathology and Laboratory Medicine 2017 Abstract Book p168 (2017WASPLaM, Kyoto, Japan, 11/16/17)
6. Suzuki H, Kosuge Y, Kobayashi K, Igarashi Y, Sasaoka Y, Kurosaki K, Imoto A, Ishii N, Aoyama N, Ishihara K, Ichikawa T: Heat shock protein 72 and

anti-heat shock protein 72 antibodies control platelet aggregation induced by platelet activators in rats. World Association of Societies of Pathology and Laboratory Medicine 2017 Abstract Book p190 (2017WASPLaM, Kyoto, Japan, 11/16/17)

7. Ishii N, Ichioka T, Imoto A, Kurosaki Y, Carmines PK, Ikenaga H, Kodera Y, Yokoba M, Ichikawa T, Takenaka T, Katagiri M: Urinary mitochondrial proteins and renal cortical mitophagy during the normoalbuminuric stage of diabetes mellitus. J Am Soc Nephrol 28 Abstract Edition: 1022-1023, 2017 (Kidney Week 2017, New Orleans, USA 10/30-11/5/17)

8. 市岡匡睦, 井本明美, 黒崎祥史, 土筆智晶, 小幡 進, 鈴木英明, 横場正典, 小寺義男, 池永秀樹, 竹中恒夫, 市川尊文, 片桐真人, 石井直仁: 腎症発症前の糖尿病ラット腎皮質におけるオートファジーに対する酸化ストレスの影響. 臨床化学 46 Suppl 1:314, 2017 (平成 29 年度 Travel Award 受賞 第 57 回日本臨床化学会年次学術集会, 札幌, 10/8/17)

9. 井本明美, 黒崎祥史, Alexander M. Wolf, 市岡匡睦, 横場正典, 竹中恒夫, 片桐真人, 石井直仁: 近位尿細管上皮細胞においてグルコースおよびアルブミン負荷がミトコンドリア機能低下を誘発する. 臨床化学 46 Supp.1:322, 2017 (第 57 回日本臨床化学会年次学術集会, 札幌, 10/8/17)

10. 黒崎祥史, 井本明美, 市岡匡睦, 横場正典, 市川尊文, 竹中恒夫, 片桐真人, 石井直仁: 近位尿細管細胞において酸化ストレスは PI3K/Akt 経路を介して megalin 発現を上昇させる. 臨床化学 46 Supp. 1:296, 2017 (学術集会長賞受賞, 第 57 回日本臨床化学会年次学術集会, 札幌, 10/7/17)

11. 鈴木英明, 小菅優子, 小林浩二, 五十嵐康之, 笹岡悠一, 川上文貴, 川島 麗, 黒崎祥史, 井本明美, 石井直仁, 青山直善, 石原和彦, 市川尊文: ラットにおいてヒートショックプロテイン 72 と抗ヒートショックプロテイン 72 抗体は血小板活性化因子によって誘導された血小板凝集を制御する. 臨床化学 46 Supp.1:305, 2017 (第 57 回日本臨床化学会年次学術集会, 札幌, 10/7/17)

12. 土筆智晶, 篠原亮太, 藤村善行, 内田一弘, 石井直仁, 片桐真人, 狩野有作: PIVKA-II 測定におけるトロンビンの影響 - 高速凝固管採血管および -Thrombin を用いて. 臨床化学 46 Supp.1:269, 2017 (第 57 回日本臨床化学会年次学術集会, 札幌, 10/7/17)

13. Kurosaki Y, Imoto A, Yokoba M, Takenaka T, Katagiri M, Ichikawa T, Ishii N:

- Oxidative stress increases megalin expression through PI3K/AKT signaling in renal proximal tubular cells. *Nephrol Dial Transplant* 32 suppl_3: 613, 2017 #MP503 (54th ERA-EDTA congress, Madrid, Spain, 6/5/17)
14. 竹中恒夫, 井上 勉, 西山 成, 大野洋一, 石井直仁, 林 松彦, 宮崎 孝, 小堀浩之, 鈴木洋通: クロト蛋白補充はアドリアマイシン腎症においてレニン-アンジオテンシン系を抑制する. *日本腎臓学会誌* 59: 359, 2017 (第 60 回日本腎臓学会学術総会, 仙台, 5/28/17)
 15. 黒崎祥史, 井本明美, 土筆智晶, 小幡 進, 横場正典, 市川尊文, 竹中恒夫, 片桐真人, 石井直仁: 糖尿病における酸化ストレス亢進は近位尿細管の megalin 発現を上昇させる. 第 28 回日本糖尿病性腎症研究会抄録集 p57 (第 28 回日本糖尿病性腎症研究会, 千代田区, 12/4/16)
 16. 市岡匡睦, 阿部 篤, 五十嵐大士, 井本明美, 黒崎祥史, 竹中恒夫, 片桐真人, 市川尊文, 石井直仁: 腎症発症前の糖尿病ラットにおけるオートファジーによる腎機能保護について. *臨床化学* 45 Suppl 1:207, 2016 (第 56 回日本臨床化学学会年会, 熊本, 12/3/16)
 17. 阿部 篤, 井本明美, 五十嵐大士, 市岡匡睦, 黒崎祥史, 竹中恒夫, 片桐真人, 市川尊文, 石井直仁: 近位尿細管上皮培養細胞において高グルコースにより誘導される BNIP3/NIX の活性化はミトコンドリア機能維持に關与する. *臨床化学* 45 Suppl 1:207, 2016 (第 56 回日本臨床化学学会年会, 熊本, 12/3/16)
 18. 五十嵐大士, 黒崎祥史, 阿部 篤, 市岡匡睦, 井本明美, 竹中恒夫, 片桐真人, 市川尊文, 石井直仁: 腎症発症前の 1 型糖尿病ラットにおける尿中メガリンの解析. *臨床化学* 45 Suppl 1:206, 2016 (第 56 回日本臨床化学学会年会, 熊本, 12/3/16)
 19. Suzuki H, Kosuge Y, Kobayashi I K, Ishii N, Aoyama N, Ishihara K, Ichikawa T: Influence of heat shock protein 72 on platelet aggregation in rodents. (The 32nd World Congress of the International Federation of Biomedical Laboratory Science 2016 Abstracts book p98 (IFBLS 2016, Kobe, Japan, 9/2/16))
 20. 井本明美, 阿部 篤, 黒崎祥史, 五十嵐大士, 小幡 進, 鈴木英明, 横場正典, 市川尊文, 竹中恒夫, 片桐真人, 石井直仁: HK-2 細胞において高グルコースおよびアルブミン負荷がミトコンドリア機能を低下させ中性脂肪蓄積を誘発する. *臨床病理* 64 Suppl:118, 2016 (第 63 回日本臨床検査医学会学術集会, 神戸, 9/2/16)
 21. 黒崎祥史, 五十嵐大士, 井本明美, 阿部 篤, 土筆智晶, 小幡 進, 横場正典, 市川尊文, 竹中恒夫, 片桐真人, 石井直仁: 近位尿細管上皮細胞において高血糖による酸化ストレスの亢進は megalin 発現を上昇させる. *臨床病理* 64 Suppl:118, 2016 (第 63 回日本臨床検査医学会学術集会, 神戸, 9/2/16)
 22. 阿部 篤, 井本明美, 黒崎祥史, 五十嵐大士, 市岡匡睦, 片桐真人, 市川尊文, 石井直仁: 近位尿細管上皮細胞において高グルコース負荷による BNIP3L/NIX の二量体形成は酸化ストレスを原因として増加する. 第 29 回北里バイオサイエンスフォーラム講演要旨集 p59 (第 29 回北里バイオサイエンスフォーラム, 白金, 8/4/16)
 23. 五十嵐大士, 黒崎祥史, 井本明美, 阿部 篤, 市岡匡睦, 片桐真人, 市川尊文, 石井直仁: 糖尿病性腎症発症前における尿中メガリン排泄の解析. 第 29 回北里バイオサイエンスフォーラム講演要旨集 p60 (第 29 回北里バイオサイエンスフォーラム, 白金, 8/4/16)
 24. 石井直仁, 黒崎祥史, 井本明美, 阿部 篤, 五十嵐大士, 土筆智晶, 小幡 進, 十良澤勝雄, 鈴木英明, 横場正典, 池永秀樹, 青木芳和, 市川尊文, 竹中恒夫, 片桐真人: 酸化ストレスが亢進している腎症発症前の糖尿病の腎皮質におけるマイトファジーと低酸素応答について. *臨床病理* 63 Suppl:178, 2015 (第 62 回日本臨床検査医学会学術集会, 岐阜, 11/20/15)
 25. 井本明美, 黒崎祥史, 五十嵐大士, 阿部 篤, 土筆智晶, 小幡 進, 十良澤勝雄, 鈴木英明, 横場正典, 池永秀樹, 青木芳和, 市川尊文, 竹中恒夫, 片桐真人, 石井直仁: 近位尿細管上皮細胞において高グルコースおよびアルブミン負荷がミトコンドリア恒常性維持機構に及ぼす影響. *臨床病理* 63 Suppl:178, 2015 (第 62 回日本臨床検査医学会学術集会, 岐阜, 11/20/15)
 26. 黒崎祥史, 五十嵐大士, 阿部 篤, 井本明美, 土筆智晶, 小幡 進, 十良澤勝雄, 鈴木英明, 横場正典, 池永秀樹, 青木芳和, 市川尊文, 竹中恒夫, 片桐真人, 石井直仁: 尿アルブミン正常糖尿病ラットにおいて酸化ストレス亢進が腎メガリンおよびキュビリン発現に及ぼす影響. *臨床化学* 44 Suppl 1:249, 2015 (第 55 回日本臨床化学学会年会, 大阪, 11/1/15)
 27. 鈴木英明, 小菅優子, 小林浩二, 川上文貴, 川島 麗, 前川達則, 黒崎祥史, 井本明美, 石井直仁, 青山直善, 市川尊文, 石原和彦: 正常ラットにおける血小板活性化剤とヒートショックプロテイン 72 の共存による血小板凝集の影響. *臨床化学* 44 Suppl 1:233, 2015 (第 55 回日本臨床化学学会年会, 大阪, 10/31/15)
 28. 石井直仁, 山田優也, 阿部 篤, 五十嵐大士, 黒崎祥史, 井本明美, 土筆智晶, 小幡 進, 鈴木英明, 横場正典, 小寺義男, 市川尊文, 片桐真人: 腎症発症前の糖尿病の腎皮質における低酸素応答とマイトフ

ァジーについて．第 28 回北里バイオサイエンスフォーラム講演要旨集 p75 (第 28 回北里バイオサイエンスフォーラム, 8/7/15, 相模原)

29. 井本明美, 黒崎祥史, 阿部 篤, 五十嵐大士, 土筆智晶, 小幡 進, 鈴木英明, 横場正典, 市川尊文, 片桐真人, 石井直仁: 近位尿細管上皮細胞において高グルコースがミトコンドリア恒常性維持機構に及ぼす影響．第 28 回北里バイオサイエンスフォーラム講演要旨集 p79 (第 28 回北里バイオサイエンスフォーラム, 8/7/15, 相模原)

30. 黒崎祥史, 五十嵐大士, 阿部 篤, 井本明美, 土筆智晶, 小幡 進, 鈴木英明, 横場正典, 市川尊文, 片桐真人, 石井直仁: 尿アルブミン正常糖尿病ラットにおいて酸化ストレス亢進が腎メガリンおよびキュピリン発現に及ぼす影響．第 28 回北里バイオサイエンスフォーラム講演要旨集 p78 (第 28 回北里バイオサイエンスフォーラム, 8/7/15, 相模原)

6. 研究組織

(1)研究代表者

石井 直仁 (ISHII, Naohito)
北里大学・医療衛生学部・教授
研究者番号: 80212819

(2)研究分担者

片桐 真人 (KATAGIRI, Masato)
北里大学・医療衛生学部・教授
研究者番号: 50152674

(3)連携研究者

横場 正典 (YOKOBA, Masanori)
北里大学・医療衛生学部・准教授
研究者番号: 80316942

黒崎 祥史 (KUROSAKI, Yoshifumi)
北里大学・医療衛生学部・助教
研究者番号: 20602030

井本 明美 (IMOTO, Akemi)
北里大学・医療衛生学部・助教
研究者番号: 30611230