

令和元年5月30日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09640

研究課題名(和文) 近位尿細管ナトリウム輸送のマスター・レギュレーターとしてのWNK1の意義

研究課題名(英文) Significance of WNK1 as a master regulator of renal proximal sodium transport

研究代表者

堀田 晶子 (Horita, Shoko)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：20534895

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)：本研究では近位尿細管のNa輸送調節要素が、WNK1とその関連要素から受ける影響を検索した。ラット、ヒト腎癌症例から抽出した近位尿細管にてWNK1/OSR1系路がインスリン、チアゾリジン、アンジオテンシンII経由の各々異なる刺激系路を収斂することを確認した。蛋白リン酸化解析はこの結果を支持した。

siRNAでWNK1の遺伝子抑制を行った近位尿細管では上記因子のNBCe1刺激作用がほぼ完全に抑制されたが、WNK3ではこれらの作用は抑制されなかった。

以上より、WNK1/OSR1系路は、近位尿細管Na輸送調節における異なるシグナル系路を収斂するmaster regulatorである可能性を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究にて、これまで不明であった近位尿細管Na輸送の異なる刺激要素(インスリン、チアゾリジン、アンジオテンシンII)を、WNK1/OSR1が収斂し、WNK1/OSR1がこの輸送のmaster regulatorであることが初めて示された。すなわち、Na過剰貯留による高血圧、心不全等の治療のターゲットにWNK1/OSR1がなりえることが示唆され、新規治療薬開発においても有力な候補となることが期待される。

研究成果の概要(英文)：In renal proximal tubules (PTs) insulin (Ins) stimulates both apical NHE3 and basolateral NBCe1 via PI3K/Akt signaling, so does thiazolidinedione (TZD) via PPARγ/ERK signaling; also AngII via NO/ERK signaling in human. However, the coordination mechanism regulating PT Na transport was poorly understood. We studied the role of WNK1/OSR1 pathway.

In freshly-isolated rat and human PTs, Ins and TZD markedly stimulated both NHE3 and NBCe1 activities, which was totally suppressed by OSR1/SPAK inhibitor, Closantel. Closantel also totally suppressed the AngII-stimulated NBCe1 and NHE3 activities in human PTs. Immunostaining confirmed these results. In overnight incubated rat PTs, siRNA against WNK1 but not WNK3 abolished the stimulatory effects of TZD and ins on NBCe1, so did siRNA against OSR1 but not SPAK. These results indicate, for the first time, that in PTs signaling cascades stimulating Na transport converge into WNK1/OSR1 pathway, which may work as a master regulator of PT Na transport.

研究分野：腎臓内科，腎生理

キーワード：近位尿細管 ナトリウム輸送 高血圧 心不全 WNK1 OSR1/SPAK NBCe1 siRNA

1. 研究開始当初の背景

糸球体で濾過されたナトリウム (Na) の約 70% が近位尿細管で再吸収されており、体液や電解質の homeostasis の維持に重要な役割を果たしている。また、特に血圧調節に極めて重要なアンジオテンシン II (AngII) の昇圧作用も近位尿細管の AT1 受容体に大きく依存することが示されている (Cell Metab. 2011;13:469)。興味深いことに、近位尿細管 Na 輸送は管腔側、基底膜側の全ての主要な輸送体が協調的に調節されるという、他のネフロンセグメントにない大きな特徴がある。すなわち、AngII、インスリン、チアゾリジン系糖尿病薬 (TZD) など異なるシグナル経路を介する刺激因子が、管腔側 Na/H 交換輸送体 (NHE3)、基底膜側 Na/HCO<sub>3</sub> 共輸送体 (NBCe1)、Na/K ATPase を全て活性化する。一方、ドパミン、副甲状腺ホルモン (PTH)、心房性 Na 利尿ペプチド (ANP) など複数の抑制因子は主要輸送体全てを一様に抑制する。こうした協調的調節機構の背景として Master Regulator の存在が考えられていた (図 1)。Na/K ATPase の二相性調節機構としてリン酸化/脱リン酸化説 (Kidney Int 1996;49:1743)、酸・塩基刺激伝達経路として PLC, ERK 等のキナーゼの関与も提唱されていた (Physiol Rep 2015;3:e12280) が、NHE3, NBCe1 調節におけるリン酸化/脱リン酸化の意義は明らかでなく、近位尿細管 Na 輸送調節の協調性機構の詳細は謎のままであった。

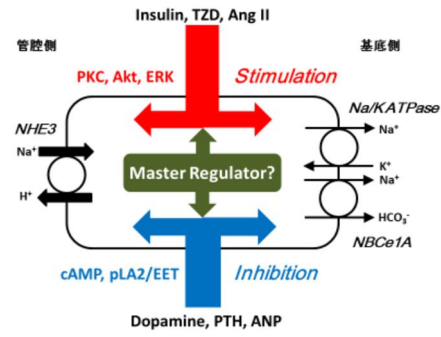


図1. PTナトリウム輸送調節機構

2. 研究の目的

我々の研究室ではこれまで、近位尿細管の輸送機構についての研究で世界をリードする知見を報告してきた。すなわち、NBCe1 の変異が眼症状や片頭痛を伴う近位尿細管性アシドーシスを生じることを初めて報告し (Nat Genet 1999;23:264, JCI 2001;108:107, JASN 2005;16:2270, PNAS 2010;107:15963), また AngII の近位尿細管 Na 輸送に対する二相性作用 (低濃度で刺激、高濃度で抑制) がともに AT1 受容体を介した異なるシグナル系路によること (Hypertension 2002;40:707, JASN 2003;14:1116, JASN 2008;19:252), ヒトでは他の種と異なり AngII が NO/ERK に依存する一相性刺激作用を有し、ヒト特有の高血圧発症機序となる可能性を明らかにした (JASN 2014;25:1523)。一方、TZD が PPAR の non-genomic 経路を介して ERK を活性化させ、近位尿細管 Na 再吸収を亢進させ浮腫の一因となること (Cell Metab 2011;13:550)、近位尿細管でのインスリンの Na 輸送亢進作用がインスリン受容体基質 (IRS) 2 に依存すること等も報告した (JASN 2005;16:2288)。さらに、最近インスリン/IRS2/PI3K を介した近位尿細管 Na 輸送亢進作用が、インスリン抵抗性や 2 型糖尿病性腎症における高血圧・体液貯留発症に重要であることを報告した (Kidney Int 2015;87:535, BBRC 2015;461:154)。

我々はこれら一連の研究の中で、単離した近位尿細管への siRNA 導入により IRS1/2, Akt などのシグナル伝達系路や V-ATPase, CLC5 などの輸送体を含む範囲に渡る特定遺伝子の発現を選択的かつ高率に抑制する画期的な実験系を樹立し (Kidney Int 2015;87:535), Master Regulator の探索に取り組んできた。その結果、驚くべきことにインスリン/PI3K/Akt 経路による NBCe1 および NHE3 活性化が共に WNK1 に依存すること、更には異なるシグナル伝達系である TZD/PPAR /ERK 経路による刺激作用も WNK1 に依存することを初めて見出した。これらの結果は図 2 の様に WNK1 が近位尿細管 Na 輸送の Master Regulator であることを強く示唆するものと考えられた。

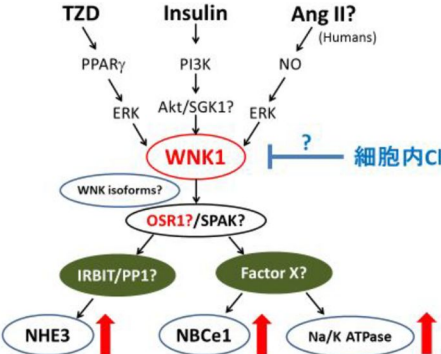


図2. Master RegulatorとしてのWNK1

WNK1/WNK3/WNK4/OSR1/SPAK の経路は Gordon 症候群と関連して、遠位尿細管 NaCl 輸送体 (NCC) や Henle の太い上行脚 Na-K-2Cl 共輸送体 (NKCC2) の調節機構として注目されている (JASN 2011;22:605) が、近位尿細管における WNK1 依存性経路の意義については不明であった。

本研究の目的は以上の知見や業績を踏まえ、近位尿細管の Na 輸送における WNK1 依存性シグナル伝達系の生理的意義を明らかにし、精緻に構築されている近位尿細管の Na 輸送調節機構の全容を解明することであった。具体的には、1) 血圧調節に最も影響のある AngII による近位尿細管 Na 輸送亢進作用の WNK1 依存性を明らかにし、2) WNK アイソフォーム, OSR1/SPAK, IRBIT 等 WNK1 依存性シグナル伝達系の全構成因子を解明すること、が目的として挙げられた。

3. 研究の方法

まずラット、マウスから単離した近位尿細管 (PT) の基底側 NBCe1 活性に対する AngII の刺激作

用を、申請者らの既報(Hypertension 2002;40:707, JASN 2008;19:252)に基づいて確認した。次いで同様の実験を、申請者らが開発した単離近位尿細管培養系(Kidney Int 2015;87:535)で、WNK1 に対する特異的 siRNA(以下 siWNK1)処理により WNK1 を抑制した状態でも行い、AngII/ERK 刺激経路の WNK1 依存性を検討した。これらの実験を、腎癌摘出術にて得られたヒト近位尿細管においても行った。

次に、近位尿細管管腔側輸送については、申請者らが開発した、単離近位尿細管培養系に管腔側 split open 法を組み合わせさせた手法(Nakamura,2015)を用い、基底側と同様、siWNK1 処理により AngII の NHE3 刺激作用が WNK1 依存性を示すかについて検討を行った。

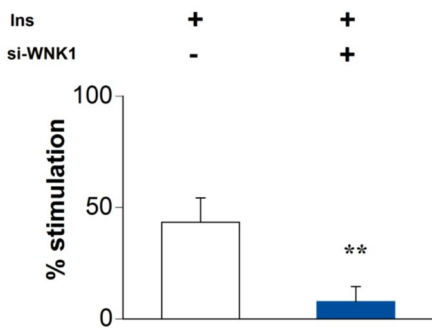
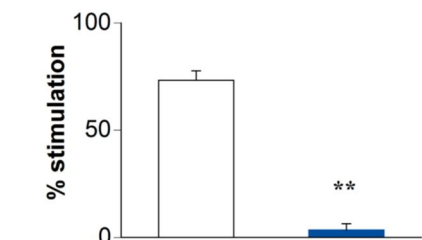
また、OSR1, SPAK の 2 種の kinase が WNK 下流でシグナル伝達に関与することが知られているため、近位尿細管でも OSR1/SPAK 及び他の WNK isoform の関与の有無を同定した。具体的には、ヒト、ラット及びマウスの単離近位尿細管 培養系を用い、AngII, インスリン, TZD による基底側 NBCe1 活性亢進作用が siOSR1/siSPAK で抑制されるか検討した。さらに OSR1 と SPAK のどちらが関与するかについても検討を行った。具体的には、siOSR1, siSPAK の一方のみを単離近位尿細管に作用させ、まずインスリンの NBCe1 活性亢進作用が保たれるかを確認する。AngII, TZD 刺激に対する反応も同様に検討した。

一方近位尿細管 にも発現する WNK3(PNAS 2005;102:16777)については、単離近位尿細管培養系で siWNK3 を用いて発現抑制を行い、同様にまずインスリンに対する反応を検討、さらに下流シグナルについても検討した。

#### 4. 研究成果

まず、主に近位尿細管の Na 輸送活性化に関わる各輸送体、情報伝達系等の要素が、WNK1 および WNK1 関連経路の構成因子を阻害することによりどのように影響を受けるかを検索した。

最初に、ラットにてインスリンおよびチアゾリジンによる NBCe1 活性亢進作用が、WNK1 の発現を抑制した近位尿細管でどのように変化するか確認した。anti-WNK1 siRNA 処理により、INS/Akt 系路, TZD/PPAR /ERK 系路とも, NBCe1 活性亢進作用はほぼ完全に抑制された。次いで、



WNK1 下流の情報伝達要素 Ste20-related proline alanine rich kinase (SPAK)の阻害剤 Closantel(以下 Clos)処理による近位尿細管 Na 輸送体への作用を調べたところ、Clos により近位尿細管基底側 NBCe1 および管腔側 Na-H 交換輸送体(NHE3)活性亢進作用は、インスリンによる経路, TZD による経路双方ともほぼ完全に抑制された。さらに、ヒト近位尿細管における AngII/NO/ERK 系路による近位尿細管基底側/管腔側 Na 輸送への影響も調べたところ、Clos により近位尿細管基底側 NBCe1 および管腔側 NHE3 活性亢進作用もほぼ完全に抑制された。

蛋白発現についてラット腎皮質を用いて調べたところ、Clos 処理により、WNK1 下流の oxidative stress-responsive 1(OSR1)/SPAK リン酸化も遺伝子抑制による生理実験と同様、有意に抑制された。

以上より、WNK1/OSR1/SPAK 系路は、近位尿細管の Na 輸送調節における異なるシグナル経路を統合調節する Master Regulator である可能性が強く示唆された。

次いで WNK1 の下流シグナルにおける SPAK と OSR1 各々の意義を検討した。Closantel は、ラットとヒトの腎皮質において Ins, TZD, AngII の刺激因子による OSR1/SPAK リン酸化亢進作用を抑制したが、Akt/ERK リン酸化には影響を与えなかった。一方、組織培養液で overnight 培養したラット近位尿細管において、Ins と TZD の NBCe1 活性亢進作用は anti-WNK1 と anti-OSR1 siRNA により完全に抑制されたが、anti-SPAK siRNA には影響を受けなかった。また特異的抗体による免疫組織染色では OSR1 のラットおよびヒト近位尿細管発現を確認した。また、ラットおよびヒトの腎皮質において OSR1/SPAK 阻害剤 Closantel は Akt リン酸化への影響を与えずに TZD・AngII による OSR1/SPAK のリン酸化を阻害した。

これらの結果から、WNK1/OSR1 系路がインスリン/Akt, チアゾリジン/PPAR /ERK, AngII/NO/ERK など異なる刺激系路を収斂することを確認した。

蛋白発現についてラット腎皮質を用いて調べたところ、Clos 処理により、WNK1 下流の oxidative stress-responsive 1(OSR1)/SPAK リン酸化も遺伝子抑制による生理実験と同様、有意に抑制された。

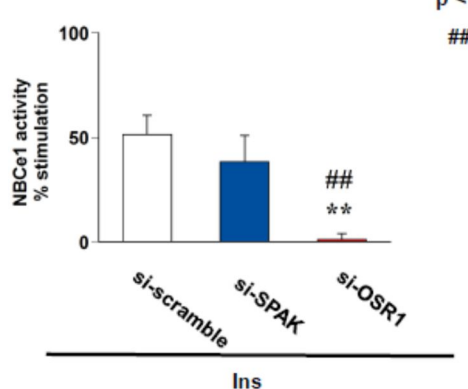
以上より、WNK1/OSR1/SPAK 系路は、近位尿細管の Na 輸送調節における異なるシグナル経路を統合調節する Master Regulator である可能性が強く示唆された。

次いで WNK1 の下流シグナルにおける SPAK と OSR1 各々の意義を検討した。Closantel は、ラットとヒトの腎皮質において Ins, TZD, AngII の刺激因子による OSR1/SPAK リン酸化亢進作用を抑制したが、Akt/ERK リン酸化には影響を与えなかった。一方、組織培養液で overnight 培養したラット近位尿細管において、Ins と TZD の NBCe1 活性亢進作用は anti-WNK1 と anti-OSR1 siRNA により完全に抑制されたが、anti-SPAK siRNA には影響を受けなかった。また特異的抗体による免疫組織染色では OSR1 のラットおよびヒト近位尿細管発現を確認した。また、ラットおよびヒトの腎皮質において OSR1/SPAK 阻害剤 Closantel は Akt リン酸化への影響を与えずに TZD・AngII による OSR1/SPAK のリン酸化を阻害した。

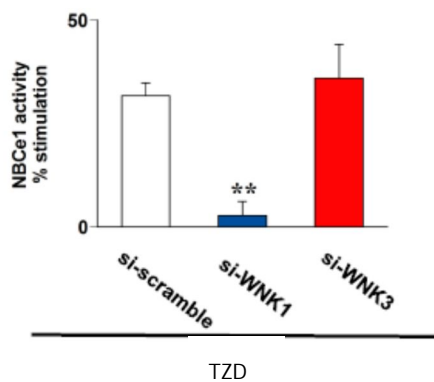
蛋白発現についてラット腎皮質を用いて調べたところ、Clos 処理により、WNK1 下流の oxidative stress-responsive 1(OSR1)/SPAK リン酸化も遺伝子抑制による生理実験と同様、有意に抑制された。

以上より、WNK1/OSR1/SPAK 系路は、近位尿細管の Na 輸送調節における異なるシグナル経路を統合調節する Master Regulator である可能性が強く示唆された。

次いで WNK1 の下流シグナルにおける SPAK と OSR1 各々の意義を検討した。Closantel は、ラットとヒトの腎皮質において Ins, TZD, AngII の刺激因子による OSR1/SPAK リン酸化亢進作用を抑制したが、Akt/ERK リン酸化には影響を与えなかった。一方、組織培養液で overnight 培養したラット近位尿細管において、Ins と TZD の NBCe1 活性亢進作用は anti-WNK1 と anti-OSR1 siRNA により完全に抑制されたが、anti-SPAK siRNA には影響を受けなかった。また特異的抗体による免疫組織染色では OSR1 のラットおよびヒト近位尿細管発現を確認した。また、ラットおよびヒトの腎皮質において OSR1/SPAK 阻害剤 Closantel は Akt リン酸化への影響を与えずに TZD・AngII による OSR1/SPAK のリン酸化を阻害した。







次いで、他の WNK サブファミリー、WNK3 の関与について検索した。単離した Wistar ラット近位尿細管に、overnight で WNK1 もしくは WNK3 に対する siRNA 処理を行い TZD もしくは AngII による NBCe1 活性の変化を確認したところ、WNK1 に対し siRNA 処理を行った近位尿細管では TZD・AngII の NBCe1 活性亢進作用がほぼ完全に抑制されたのに対し、WNK3 に対し siRNA 処理を行った近位尿細管では、TZD・AngII の NBCe1 活性亢進作用は抑制されなかった。

以上より、近位尿細管 Na 輸送調節においては WNK1/OSR1 経路が Ins/Akt, TZD/PPARGgamma/ERK, AngII/NO/ERK など異なる刺激経路を収斂すること、近位尿細管では種を超えて WNK1/OSR1 系路が OSR1 リン酸化を介してインスリン、チアゾリジン、AngII など

異なる Na 輸送 trigger による刺激経路を収斂すること、他の WNK サブファミリー、WNK3 の関与は否定的であることが示唆され、WNK1 が新規降圧療法の開発目標となる可能性が示唆された。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 14 件)

1: Horita S, (他 4 名), Nakamura M, et al. SLC4A4 compound heterozygous mutations in exon-intron boundary regions presenting with severe proximal renal tubular acidosis and extrarenal symptoms coexisting with Turner's syndrome: a case report. BMC Med Genet. 2018 Jun 18;19(1):103. doi:10.1186/s12881-018-0612-y.

2: Nemoto Y, (他 7 名), Yamazaki O, et al. Phosphate binding by sucroferric oxyhydroxide ameliorates renal injury in the remnant kidney model. Sci Rep. 2019 Feb 11;9(1):1732. doi:10.1038/s41598-018-38389-3.

3: Ishizawa K, Wang Q, Li J, Yamazaki O, et al. Calcineurin dephosphorylates Kelch-like 3, reversing phosphorylation by angiotensin II and regulating renal electrolyte handling. Proc Natl Acad Sci U S A. 2019 Feb 19;116(8):3155-3160. doi:10.1073/pnas.1817281116.

4: Yamazaki O, et al. Electrolyte transport in the renal collecting duct and its regulation by the renin-angiotensin-aldosterone system. Clin Sci (Lond). 2019 Jan 8;133(1):75-82. doi: 10.1042/CS20180194.

5: Vachel L, Shcheynikov N, Yamazaki O, et al. Modulation of Cl(-) signaling and ion transport by recruitment of kinases and phosphatases mediated by the regulatory protein IRBIT. Sci Signal. 2018 Oct 30;11(554). pii: eaat5018. doi: 10.1126/scisignal.aat5018.

6: Satoh N, Nakamura M, Suzuki A, Tsukada H, Horita S, Suzuki M, Moriya K, Seki G. Effects of Nitric Oxide on Renal Proximal Tubular Na(+) Transport. Biomed Res Int. 2017;2017:6871081. doi: 10.1155/2017/6871081.

7: Horita S, Nakamura M, Suzuki M, Satoh N, Suzuki A, Homma Y, Nangaku M. The role of renal proximal tubule transport in the regulation of blood pressure. Kidney Res Clin Pract. 2017 Mar;36(1):12-21. doi: 10.23876/j.krcp.2017.36.1.12.

8: Satoh N, Suzuki M, Nakamura M, Suzuki A, Horita S, Seki G, Moriya K. Functional coupling of V-ATPase and CLC-5. World J Nephrol. 2017 Jan 6;6(1):14-20. doi: 10.5527/wjn.v6.i1.14.

9: Suzuki M, Satoh N, Nakamura M, Horita S, Seki G, Moriya K. Bacteremia in hemodialysis patients. World J Nephrol. 2016 Nov 6;5(6):489-496. doi: 10.5527/wjn.v5.i6.489.

10: Horita S, Nakamura M, Suzuki M, Satoh N, Suzuki A, Seki G. Selective Insulin Resistance in the Kidney. Biomed Res Int. 2016;2016:5825170. doi:10.1155/2016/5825170.

11: Satoh N, Yamada H, Yamazaki O, Suzuki M, Nakamura M, (他 6 名), Horita S. A pure chloride channel mutant of CLC-5 causes Dent's disease via insufficient V-ATPase

activation. *Pflugers Arch.* 2016 Jul;468(7):1183-96. doi: 10.1007/s00424-016-1808-7.

12. 堀田 晶子 .尿細管性アシドーシスの発症機序は？ 基底側輸送体・管腔側プロトンポンプの機能不全が平衡式反応を低下させ、近位・遠位尿細管性アシドーシスへ進展させる .日本医事新報 4907号 Page58-59(2018)

13. 中村 元信, 鈴木 正志, 佐藤 信彦, 鈴木 淳司, 堀田 晶子, 南学 正臣 . インスリン抵抗性とインスリン腎尿細管ナトリウム輸送作用 . 腎と透析 82 巻 2 号 Page280-286(2017)

14. 堀田 晶子, 佐藤 信彦, 中村 元信 .【骨ミネラル代謝と疾患】 代謝性アシドーシスと骨代謝のクロストーク . 腎と骨代謝 30 巻 1 号 Page53-61(2017) DOI : 10.19020/J02201.2017161099

〔学会発表〕(計 18 件)

1. Tsukada H, Nakamura M, (他 3 名), Horita S, (他 3 名), Suzuki M. Effects of parathyroid hormone on glucose metabolism in renal proximal tubules. ISN World Congress of Nephrology 2019, Melbourne, Australia.

2. NAKAMURA M, Suzuki A, Horita S, (他 6 名), Suzuki M. Roles of Na<sup>+</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> cotransporter NBCn2 in acid-base transport in the apical membrane of renal proximal tubules. ISN World Congress of Nephrology 2019, Melbourne, Australia.

3. Nakamura M, Horita S, (他 7 名), Suzuki M. A Pivotal Role of WNK1/OSR1 Pathway in Regulation of Renal Proximal Sodium Transport. ASN kidney Week 2018, San Diego, USA.

4. Yamazaki O, et al. A Novel I551F Mutant of Na<sup>+</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> Cotransporter NBCe1 Has Cytosolic Retention and Diminishes Transport Activity. ASN kidney Week 2018, San Diego, USA.

5. Asakawa S, Yamazaki O, et al. Urinary Exosome Analysis in a Case of Licorice-Induced Pseudoaldosteronism. ASN kidney Week 2018, San Diego, USA.

6. Nemoto Y, (他 4 名), Yamazaki O, et al. Sucoferric Oxyhydroxide Ameliorates Glomerular Podocyte and Tubulointerstitial Injury in the Rat Remnant Kidney Model. ASN kidney Week 2018, San Diego, USA.

7. Horita S, Simsek E, Simsek T, Ishiura H, Nakamura M, Satoh N, Seki G, Tsuji S, Nangaku M. A novel case of SLC4A4 compound heterozygous mutations in exon-intron boundary regions presenting with severe proximal renal tubular acidosis and extrarenal symptoms. ISN frontiers meeting 2018 Tokyo

8. Nakamura M, Suzuki M, Satoh N, Tsukada H, Mizuno T, Sato Y, Horita S, Seki G, Kume H, Nangaku M. Stimulation of proximal tubule sodium transport by insulin is mediated via Akt2/mTORC2 pathway. ISN frontiers meeting 2018 Tokyo

9. Nakamura M, Suzuki M, (他 5 名), Horita S, Nangaku M. Insulin Suppresses Gluconeogenesis in Renal Proximal Tubules via the IRS1/Akt2/mTORC Pathway. American Society of Nephrology Kidney Week 2017

10. Nakamura M, Suzuki M, (他 5 名), Horita S, Nangaku M. Insulin Stimulates Renal Proximal Tubule Sodium Transport via Akt2/mTORC2 Pathway. American Society of Nephrology Kidney Week 2016

11. 塚田 弘之, 佐藤 信彦, 中村 元信, 水野 智仁, 佐藤 悠佑, 堀田 晶子, 関 常司, 鈴木 正志, 久米 春喜, 南学 正臣 . 副甲状腺ホルモンは近位尿細管ナトリウム輸送と糖新生に關与している . 日本腎臓学会第 61 回学術総会 2018 年

12. 中村 元信, (他 5 名), 堀田 晶子, 関 常司, 鈴木 正志, 久米 春喜, 南学 正臣 . 近位尿細管ナトリウム輸送調節における WNK1/OSR1 経路の意義 . 日本腎臓学会第 61 回学術総会 2018 年

13. 山崎修 . ナトリウム重炭酸共輸送体 NBCe1 の新規変異体 I551F は cytosolic retention および機能低下を示す . 第 9 回分子腎臓フォーラム 2018 年

14. 鈴木 淳司, 鈴木 正志, 中村 元信, (他 4 名), 堀田 晶子, 南学 正臣 . 近位尿細管管腔側 Na 依存性酸塩基輸送体の検討 . 日本腎臓学会第 60 回学術総会 2017 年

15. 中村 元信, 鈴木 正志, (他 6 名), 堀田 晶子, 南学 正臣 . インスリンは IRS1/Akt2/mTORC を介して近位尿細管糖新生を抑制する . 日本腎臓学会第 60 回学術総会 2017 年

16. 中村 元信, 鈴木 正志, (他 6 名), 堀田 晶子, 南学 正臣 . 近位尿細管ナトリウム輸送調節における WNK1/OSR1/SPAK の意義  
日本腎臓学会第 60 回学術総会 2017 年

17. 中村 元信, 鈴木 正志, (他 5 名), 堀田 晶子, 南学 正臣 . インスリンによる近位尿細管 Na 再吸収亢進作用は Akt2 と mTORC2 を介している . 日本腎臓学会第 59 回学術総会 2016 年

18. 鈴木 淳司, 鈴木 正志, 中村 元信, (他 4 名), 堀田 晶子, 南学 正臣 . 近位尿細管管腔側 Na 依存性酸塩基輸送機構の種差 . 日本腎臓学会第 59 回学術総会 2016 年

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等 : なし

## 6 . 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名 : 中村 元信

ローマ字氏名 : Nakamura, Motonobu

所属研究機関名 : 東京大学

部局名 : 医学部附属病院

職名 : 助教

研究者番号 (8 桁) : 40459524

研究分担者氏名 : 鈴木 正志

ローマ字氏名 : Suzuki, Masashi

所属研究機関名 : 東京学芸大学

部局名 : 保健管理センター

職名 : 教授

研究者番号 (8 桁) : 90505662

研究分担者氏名 : 山崎 修

ローマ字氏名 : Yamazaki, Osamu

所属研究機関名 : 帝京大学

部局名 : 医学部

職名 : 講師

研究者番号 (8 桁) : 80757229

### (2)研究協力者

研究協力者氏名 : 安東 英明

ローマ字氏名 : Ando, Hideaki

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。