

機関番号：23803
 研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2008～2010
 課題番号：20790175
 研究課題名（和文） マグネシウム再吸収の調節に関与する新規パラセリン-1分子複合体の
 解明
 研究課題名（英文） A novel molecular complex formed by paracellin-1 involved in
 the regulation of magnesium reabsorption
 研究代表者
 五十里 彰（IKARI AKIRA）
 静岡県立大学・薬学部・准教授
 研究者番号：50315850

研究成果の概要（和文）：

マグネシウムは腎臓の尿細管から再吸収されるが、その輸送経路と調節機構は不明であった。我々はパラセリン-1というタンパク質が、細胞間の接着部位に発現し、マグネシウムを輸送することを発見した。さらに、様々なリン酸化タンパク質と複合体を形成して、パラセリン-1の細胞内分布が調節されることを明らかにした。マグネシウム不足は、高血圧や不整脈といった循環器疾患の引き金となりうる。マグネシウム不足を防ぐため、パラセリン-1複合体はマグネシウム再吸収を巧妙に調節していると考えられる。

研究成果の概要（英文）：

Magnesium ion is reabsorbed in the renal tubule. The transport pathway and regulatory mechanisms of magnesium reabsorption have not been clarified yet. We found that paracellin-1 is distributed at the tight junction and regulates a paracellular magnesium transport. The intracellular distribution of paracellin-1 was regulated by the formation of complexes with various phosphorylated proteins. Magnesium deficiency induces cardiovascular diseases such as hypertension and arrhythmia. To avoid magnesium deficiency, the magnesium reabsorption is rigorously controlled by the paracellin-1 complexes.

交付決定額

（金額単位：円）

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-----------|---------|-----------|
| 2008年度 | 1,200,000 | 360,000 | 1,560,000 |
| 2009年度 | 1,000,000 | 300,000 | 1,300,000 |
| 2010年度 | 1,000,000 | 300,000 | 1,300,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,200,000 | 960,000 | 4,160,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・生理学一般

キーワード：生体膜、チャネル、マグネシウム、細胞接着、腎臓、パラセリン-1

1. 研究開始当初の背景

食生活の欧米化や過剰なストレスにより、日本人のマグネシウム摂取量が慢性的に不足している。疫学的調査や動物実験により、マグネシウム不足は循環器疾患、糖尿病、一部の悪性腫瘍などの発症に関与すると報告

されている。また、マグネシウムは細胞内において、エネルギー代謝、核酸合成、タンパク質合成、酵素反応などの多様な細胞機能の調節に関わっている。マグネシウムは必要不可欠なミネラルであるにも関わらず、マグネシウムの吸収に関与する輸送体の実体やそ

の調節機構はほとんど解明されていない。

食物や飲料水に含まれるマグネシウムは腸管から受動輸送によって吸収され、腎臓の糸球体でろ過される。そして、尿細管から再吸収されることにより、体内のマグネシウム含量が厳密に調節される。単離尿細管を用いた生理学的実験により、マグネシウムの再吸収部位が同定され、近位尿細管で約 25%、ヘンレ上行脚で約 60%、遠位尿細管で約 10% のマグネシウムが再吸収され、最終的に 5% 未満が尿中に排泄されることが報告された。しかし、マグネシウム再吸収を担う輸送体の分子実体は不明であった。

ヘンレ上行脚では、細胞の接着部位つまり傍細胞経路を介してマグネシウムが再吸収される。この分子実体として、タイトジャンクションに局在するパラセリン-1 (別名: クローディン-16) というタンパク質の関与が示唆された。パラセリン-1 遺伝子は、1999 年に米国エール大学の Simon らによって、家族性低マグネシウム血症の患者から同定された。我々は野生型パラセリン-1 を培養上皮細胞に発現させ、細胞内足場タンパク質の ZO-1 と結合することにより、二価カチオンを透過するチャネルとして機能することを世界に先駆けて発見した (Ikari et al., *J. Biol. Chem.*, 2004 年)。家族性低マグネシウム血症の患者で発見されたパラセリン-1 の変異体は、細胞内局在が変化するためにマグネシウムを再吸収できなくなることを、2005 年と 2006 年に米国と独国のグループが論文報告した。我々は、パラセリン-1 の調節因子に着目し、タイトジャンクションへの局在には、プロテインキナーゼ A (PKA) によるリン酸化が必要であることを発見した (Ikari et al., *J. Cell Sci.* 2006 年)。

パラセリン-1 のリン酸化と病態との関連を調べ、食塩感受性高血圧ラットでは、パラセリン-1 の発現量は変化しないが、リン酸化量が低下し、尿中へのマグネシウム排泄量が増加することを発見した (Ikari et al., *Biochim. Biophys. Acta* 2002 年, *J. Physiol. Sci.* 2006 年)。マグネシウム不足と高血圧症との関連が指摘されており、パラセリン-1 の局在異常が原因として考えられる。そのため、パラセリン-1 のリン酸化に関与する分子複合体とその分子メカニズムを解明し、病気の予防と治療につながる薬剤を開発する必要がある。

2. 研究の目的

パラセリン-1 はマグネシウムの再吸収において重要な役割を担うにも関わらず、発現調節機構、マグネシウム輸送機構、機能制御分子群、疾患との関連など、未だ不明な点が多い。そこで、本研究では、パラセリン-1 と分子複合体を形成するタンパク質を探索し、

その役割を調べた。

3. 研究の方法

(1) 細胞培養

MDCK Tet-OFF 細胞を、Dulbecco's modified Eagle's medium で培養した。ベクターの導入には、Lipofectamine 2000 を使用した。G418、hygromycin B、zeocine に対する薬剤耐性細胞を選択し、安定発現細胞を樹立した。

(2) プラスミド DNA の構築

ラットの腎臓から mRNA を抽出し、RT-PCR 法によってパラセリン-1 cDNA を作成した。この cDNA を pCMV-Tag2A ベクターにサブクローニングし、FLAG タグを融合した。その後、FLAG-パラセリン-1 を pTRE2hyg ベクターにサブクローニングした。このベクターを使用すると、パラセリン-1 の発現をドキシサイクリンで誘導することができる。血管拡張因子刺激リン酸化タンパク質 (VASP) cDNA を RT-PCR 法で作成後、pEGFP-C3 ベクターにサブクローニングした。QuichChange site-directed mutagenesis kit を用いて変異体を作成した。

(3) 細胞抽出物の調製

コンフルエントの状態まで培養した MDCK 細胞を氷冷 PBS で洗浄し、セルスクレーパーで細胞を回収した。Lysis buffer に懸濁後、超音波処理を行った。遠心処理により、核画分を除去した。

(4) 免疫沈降

細胞抽出物を FLAG 抗体、プロテイン G-セファロースビーズまたは ExactaCruz C と混合し、低温室で転倒混和した。FLAG 抗体に結合したタンパク質複合体を洗浄後、サンプルバッファーに溶解した。

(5) SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動とウェスタンブロット

細胞抽出物と免疫沈降物を、SDS-ポリアクリルアミドゲルに電気泳動した。タンパク質を PVDF 膜に転写後、5% スキムミルクでブロッキングした。リン酸化抗体を使用する場合は、2% BSA でブロッキングした。一次抗体を反応後、HRP 標識二次抗体を反応させた。ECL ウェスタンブロットキットを用いて発光後、フィルムに感光した。

(6) 細胞間透過性の測定

細胞をトランスウェルに培養し、Volt ohm meter を用いて上皮膜間電気抵抗値 (TER) を測定した。分子量が 4 kDa の高分子デキストランを用いて、細胞間の物質透過性を測定した。デキストランを FITC 標識することにより、蛍光プレートリーダーで透過量を測定した。マグネシウム透過性を調べるため、一定時間後にトランスウェルから溶液を採取し、xylydyl blue-I (XB-I) を用いてマグネシウム濃度を算出した。XB-I はマグネシウ

ムと結合することにより、520nmにおける吸光度が増加し、我々は条件検討により高感度にマグネシウムを検出できるシステムを確立している。

(7) タンパク質の細胞内分布の測定

細胞をカバーガラス上にコンフルエントの状態まで培養した。細胞をメタノールで固定後、一次抗体を反応させた。その後、FITC または Texas Red 標識した二次抗体を反応させた。LSM510 共焦点レーザー顕微鏡を用いて、タンパク質の細胞内分布を調べた。

(8) *in vitro* 結合実験

パラセリン-1 cDNA のカルボキシ領域を、pGEX4T-1 ベクター (GST 融合ベクター) に組み込み、BL21 大腸菌に形質転換した。GST タンパク質を、Glutathione-Sepharose 4B beads を用いて精製した。その後、MDCK 細胞の抽出物と混合し、会合タンパク質を分離した。上述のウェスタンブロットにより、会合タンパク質を確認した。

(9) 酵母 two hybrid 法による会合タンパク質の探索

ヒトパラセリン-1 のカルボキシ末端を bait ベクターに組み込み、腎臓の cDNA ライブラリーを prey ベクターに組み込んだ。両者を酵母に形質転換し、寒天培地で培養した。陽性コロニーから DNA を抽出後、塩基配列を解析した。データベースを利用して、パラセリン-1 に会合するタンパク質を同定した。

4. 研究成果

(1) パラセリン-1 と PKA の複合体形成

MDCK 細胞に FLAG 融合パラセリン-1 を発現したところ、内在性のオクルディン、ZO-1、クローディン-1、クローディン-4 の発現量は変化しなかった。パラセリン-1 の発現によって TER とマグネシウム透過性は上昇したが、デキストラン透過性は変化しなかった。パラセリン-1 はマグネシウム透過性を増加させるが、他のイオンや物質の透過性には影響を及ぼさないことが明らかになった。

血清の存在下で細胞を培養すると、パラセリン-1 のセリン残基のリン酸化が観察されたが、血清の除去により、リン酸化量は低下した。PKA 活性化剤の DBcAMP はパラセリン-1 のリン酸化量を増加した。パラセリン-1 のリン酸化は PKA 阻害剤の H-89 の共処理によって阻害された。パラセリン-1 のリン酸化は PKA によって制御されることが明らかになった。

血清の非存在下で DBcAMP 処理すると、TER とマグネシウム透過性が増大した。一方、デキストラン透過性は変化しなかった。パラセリン-1 を発現しない細胞では、このような変化は観察されなかった。PKA はパラセリン-1 の機能にのみ影響すると示唆された。

血清の非存在下では、クローディン-1、ク

ローディン-4、オクルディン、ZO-1 はタイトジャンクションに分布したが、パラセリン-1 は細胞質内に分布した。DBcAMP 処理により、パラセリン-1 はタイトジャンクションに分布し、H-89 の共処理では細胞質内に分布した (図 1)。一方、クローディン-1、クローディン-4、オクルディン、ZO-1 は、H-89 の共処理においてもタイトジャンクションに分布した。以上のことから、パラセリン-1 の細胞内局在のみ PKA によって調節されると示唆された。

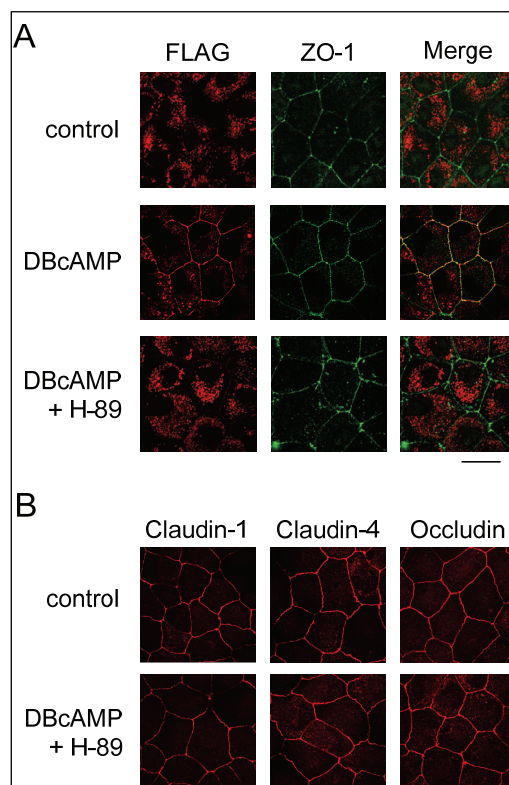


図 1

VASP は cAMP 依存的経路によるタイトジャンクションの構築に関与する。DBcAMP によって VASP はリン酸化され、H-89 の共処理によってリン酸化は阻害された。この反応はパラセリン-1 に対する効果と一致するため、VASP がパラセリン-1 のリン酸化に関与するという仮説を立てた。しかし、VASP とパラセリン-1 は会合しなかった。

PKA がパラセリン-1 のリン酸化に直接関与するという仮説を立てて実験を行った。DBcAMP によってパラセリン-1 と PKA の会合量が増加した (図 2)。パラセリン-1 のカルボキシ末端と VASP の会合も観察された。以上のことから、パラセリン-1 のリン酸化に VASP は関与せず、PKA とパラセリン-1 が複合体を形成し、PKA が直接リン酸化すると示唆された。この仮説を証明するため、VASP の変異体の解析を行った。VASP は 160 番目のセリン残基がリン酸化され、機能を発揮する。このセリンをアラニンに変異させて細胞に発現させたところ、TER が低下してデキストラ

ン透過性が増大したことから、タイトジャンクションの構造が変化したと推察される。しかし、パラセリン-1 のリン酸化量は変化しなかった。このことから、PKA によるパラセリン-1 のリン酸化に VASP は関与しないことが証明された。PKA がパラセリン-1 に直接結合してリン酸化することを、世界に先駆けて突き止めることができた。

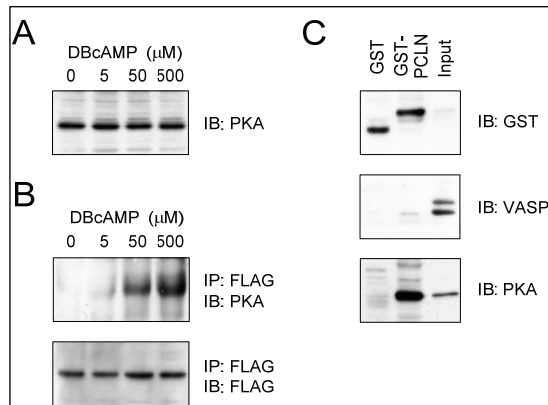


図 2

(2) 細胞外マグネシウムによるパラセリン-1 の細胞内局在の調節

細胞外多価カチオン感受性受容体 (CaSR) は、細胞外の高濃度のカルシウムやマグネシウムだけでなく、ネオマイシンやガドリニウムによって活性化する。CaSR の活性化により、パラセリン-1 の発現量は変化しなかったが、そのリン酸化量および ZO-1 との会合量が低下した。PKA がパラセリン-1 のリン酸化に影響を及ぼすことが明らかになったため、PKA 活性に対する CaSR アゴニストの影響を調べた。CaSR アゴニストは濃度依存的に PKA 活性を低下させた。

蛍光免疫染色法によりパラセリン-1 の細胞内分布を調べたところ、CaSR アゴニスト処理した細胞においてパラセリン-1 は細胞質内に分布した。リソソームマーカーの lysotracker と共染色したところ、パラセリン-1 の蛍光はリソソームマーカーと重なった。以上のことから、CaSR アゴニストは PKA 活性の低下を介してパラセリン-1 を脱リン酸化し、タイトジャンクションからリソソームへ移行させると示唆された。

TER、デキストラン透過性、マグネシウム透過性を調べることにより、タイトジャンクションの機能を評価した。CaSR アゴニストにより、TER とマグネシウム透過性が低下したが、デキストラン透過性は変化しなかった。CaSR アゴニストは、タイトジャンクションの構造を大きく変化させず、パラセリン-1 の機能を阻害したと示唆される。

CaSR アゴニストと DBcAMP を共処理すると、CaSR アゴニスト単独によるパラセリン-1 の脱リン酸化が阻害され、パラセリン-1 はタイトジャンクションに分布した。さらに、TER とマグネシウム透過性の低下も阻害された。

このことから、CaSR が活性化すると、PKA 活性の低下を介してマグネシウム輸送が阻害されることが明らかになった。

パラセリン-1 は通常タイトジャンクションに分布し、マグネシウムの再吸収を促進するが、血管側のマグネシウム濃度が上昇して CaSR が活性化すると、パラセリン-1 は細胞質内へと移行し、マグネシウム再吸収と逆流が阻害されると示唆された。パラセリン-1 のリン酸化は、生理的なマグネシウム再吸収においても重要な役割を担うと考えられる。

(3) パラセリン-1 の細胞内局在に対するマグネシウム不足の影響

尿細管を流れるマグネシウムの濃度は、マグネシウム摂取量に応じて変化する。マグネシウム濃度の上昇は、パラセリン-1 を細胞質内へ移行させることを明らかにした。次に、マグネシウム濃度の低下が、パラセリン-1 の細胞内局在に及ぼす影響を検討した。培地からマグネシウムを除去しても、クローディング-1、2、3、4、パラセリン-1、ZO-1 の発現量は変化しなかった。しかし、タイトジャンクションに局在していたパラセリン-1 は、マグネシウム除去により管腔膜と側膜に広く分布するようになった。マグネシウム添加により、パラセリン-1 は再びタイトジャンクションに分布したが、この変化は MEK 阻害剤の U0126 によって抑制された。このことから、パラセリン-1 のタイトジャンクションへの局在に生理的濃度のマグネシウムと MEK 経路の活性化が必要であることが明らかになった。一方、他のタイトジャンクション構成タンパク質の局在にマグネシウムは必要なかった。

パラセリン-1 の細胞内局在が、管腔側と血管側のどちらのマグネシウムに感受性が高いのかを調べた。血管側のマグネシウムを除去しても、パラセリン-1 はタイトジャンクションに分布したままであった。一方、管腔側のマグネシウムを除去すると、パラセリン-1 は管腔膜へと拡散した。管腔側のマグネシウム濃度を段階的に変化させたところ、0.2mM よりも低下するとパラセリン-1 が管腔膜に拡散することが明らかになった。パラセリン-1 のタイトジャンクションへの局在に、尿細管を流れるマグネシウムの濃度が影響すると示唆された。

培地からマグネシウムを除去すると、MEK の下流に存在する ERK のリン酸化量が時間依存的に低下した。マグネシウムの再添加により、ERK のリン酸化量は回復した。また、マグネシウムの除去により、パラセリン-1 と ZO-1 の会合量が低下し、マグネシウムの再添加により両者の会合量は元の状態に戻った。パラセリン-1 と ZO-1 の会合が U0126 によって阻害されたことから、MEK/ERK 経路が両者の会合の調節に関与することが明らかにな

った。

次に、タイトジャンクションの機能に対する U0126 の影響を調べた。パラセリン-1 の発現により、デキストラン透過性は変化しなかったが、TER とマグネシウム透過性が増加した。この TER とマグネシウム透過性の増加は、U0126 によって阻害された。この結果は、パラセリン-1 のタイトジャンクションへの局在、パラセリン-1 と ZO-1 の会合の結果と一致する。

パラセリン-1 のリン酸化に対するマグネシウム除去の影響を調べたところ、スレオニンのリン酸化量が低下することを発見した (図 3)。これまでに PKA がセリンリン酸化量の調節に関与することを明らかにしているが、マグネシウム除去はセリンリン酸化量に影響を及ぼさなかった。さらに、スレオニンリン酸化量は U0126 によって低下した。以上のことから、パラセリン-1 のスレオニンリン酸化が、タイトジャンクションへの局在調節に関与すると示唆された。免疫沈降法により、パラセリン-1 と ERK の複合体形性を調べたが、両者の会合は確認されなかった。両者の間には他のシグナル伝達因子が存在すると示唆される。

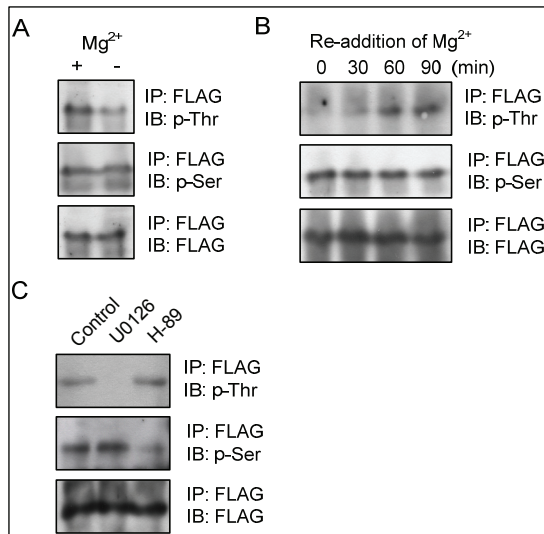


図 3

パラセリン-1 のリン酸化部位を明らかにするため、NetPhos 2.0 Server を用いてリン酸化部位を推測したところ、225 番目と 233 番目のスレオニン残基が候補として見つかった。これらのスレオニンをアラニン (非リン酸化体) に変異させ、野生型と同様に MDCK 細胞に発現させたところ、スレオニンリン酸化量の低下、ZO-1 との会合量の低下、管腔膜への拡散、TER の低下、マグネシウム透過性の低下が観察された。これらの結果は、野生型パラセリン-1 を発現した細胞をマグネシウム除去培地で培養したときの結果、U0126 で処理したときの結果と一致する。以上のことから、パラセリン-1 のタイトジャンクシ

ンへの局在に、225 番目と 233 番目のスレオニン残基のリン酸化が必要であることが明らかになった。尿細管のマグネシウム濃度が低下すると、パラセリン-1 の細胞内局在が異常となり、体内のマグネシウム濃度の低下が増大すると示唆された。

(4) 酵母 two hybrid 法によるパラセリン-1 会合タンパク質の探索

ヒトパラセリン-1 のカルボキシ末端と腎臓の cDNA ライブラリーを用いて、パラセリン-1 に会合する新しいタンパク質を探索した。144 個の陽性コロニーから DNA を抽出し、塩基配列を解析した。これまでに他のクロードインの会合タンパク質として報告された MUPP1 がみつかったことから、パラセリン-1 も MUPP1 と複合体を形成すると示唆された。また、ユビキチン化に関するタンパク質を発見した。ユビキチン化タンパク質は膜タンパク質のエンドサイトーシスに関与する。脱リン酸化したパラセリン-1 は、タイトジャンクションから細胞質内へと移行するため、この過程にユビキチン化タンパク質が関与すると示唆される。パラセリン-1 のトラフィックを調節するタンパク質の解明は、家族性低マグネシウム血症の治療薬の開発につながる可能性があるため、今後の研究の発展が期待される。

(5) まとめ

本研究では、パラセリン-1 の細胞内局在に影響を及ぼすタンパク質を探索し、パラセリン-1 と複合体を形成するタンパク質を解明した。パラセリン-1 は PKA と ERK によってリン酸化され、タイトジャンクションに分布することが明らかになったが、その詳細なメカニズムは不明なままである。また、酵母 two hybrid 法で発見した会合タンパク質の機能も不明である。今後、パラセリン-1 の細胞内局在を調節する未知タンパク質を解明し、病態の治療薬の開発につなげていきたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (総件数 9 件)

1. Akira Ikari, Kosuke Atomi, Keishi Kinjo, Yohei Sasaki, Junko Sugatani: Magnesium deprivation inhibits a MEK-ERK cascade and cell proliferation in renal epithelial Madin-Darby canine kidney cells. *Life Sci.*, **86**, 766-773 (2010) 査読有
2. Akira Ikari, Keishi Kinjo, Kousuke Atomi, Yohei Sasaki, Yasuhiro Yamazaki, Junko Sugatani: Extracellular Mg²⁺ regulates the tight junctional localization of claudin-16 mediated by ERK-dependent phosphorylation.

- Biochim. Biophys. Acta.* **1798**, 415-421 (2010) 査読有
3. 五十里 彰：腎尿細管上皮細胞における電解質輸送体の分子生理学的研究
Yakugaku Zasshi, **129**, pp.1025-1031 (2009) 査読有
 4. Akira Ikari, Chiaki Okude, Hayato Sawada, Youhei Sasaki, Yasuhiro Yamazaki, Junko Sugatani, Masakuni Degawa, Masao Miwa: Activation of a polyvalent cation-sensing receptor decreases magnesium transport via claudin-16.
Biochim. Biophys. Acta., **1778**, 283-290 (2008) 査読有
 5. Akira Ikari, Midori Ito, Chiaki Okude, Hayato Sawada, Hitoshi Harada, Masakuni Degawa, Hideki Sakai, Tadanobu Takahashi, Junko Sugatani, Masao Miwa: Claudin-16 is directly phosphorylated by protein kinase a independently of a vasodilator-stimulated phosphoprotein-mediated pathway.
J. Cell Physiol., **214**, 221-229 (2008) 査読有

[学会発表] (総件数 27 件)

1. 波々壁佑也、五十里彰、滝口亜佑美、跡見康輔、山崎泰広、菅谷純子：腎尿細管クロードイン-2 の発現調節におけるクラスリン依存性エンドサイトーシスの関与
第 131 年回日本薬学会 (静岡)、プログラム、p.175、2011 年 3 月 30 日
2. 利根川千恵、五十里彰、澤田隼、真田あゆみ、菅谷純子：腎尿細管上皮細胞の増殖に対するマグネシウム欠乏の影響
平成 22 年度日本薬学会東海支部例会 (静岡)、講演要旨集、p.106、2010 年 11 月 28 日
3. 五十里彰、真田あゆみ、奥出知明、澤田隼、利根川千恵、山崎泰広、菅谷純子：TRPM6 マグネシウムチャネルの発現に対するラパマイシンの影響
第 130 年回日本薬学会 (岡山)、講演要旨集 3、p.165、2010 年 3 月 30 日
4. 五十里彰、金城桂史、佐々木陽平、山崎泰広、三輪匡男、菅谷純子：クロードイン-16 のタイトジャンクション局在に対するマグネシウム除去の影響
第 82 回日本生化学会大会 (神戸)、プログラム、p.262、2009 年 10 月 22 日
5. Akira Ikari, Midori Ito, Yohei Sasaki, Yasuhiro Yamazaki, Masao Miwa, Junko Sugatani: Paracellular magnesium transport is up-regulated by

- phosphorylation of claudin-16. 36th International congress of physiological sciences (Kyoto), Program, p. 281、July 28, 2009
6. 五十里彰、金城桂史、佐々木陽平、山崎泰広、三輪匡男、菅谷純子：クロードイン-16 のタイトジャンクション局在に対する細胞外マグネシウムの影響
第 129 年回日本薬学会 (京都)、講演要旨集 3、p.187、2009 年 3 月 28 日
 7. 五十里彰：腎尿細管における電解質輸送体の分子病態生理学的研究
第 129 年回日本薬学会 (京都)、講演要旨集 1、p.43、2009 年 3 月 27 日
 8. 五十里彰、伊藤緑、佐々木陽平、山崎泰広、出川雅邦、三輪匡男、菅谷純子：リン酸化によるクロードイン-16 の細胞内局在の調、BMB2008、第 81 回日本生化学会大会 (神戸)、講演要旨集、p.573、2008 年 12 月 11 日
 9. 五十里彰、松本里美、平井菜穂、伊藤緑、山崎泰広、出川雅邦、三輪匡男、菅谷純子：傍細胞マグネシウム輸送を担うクロードイン-16 の細胞内分布調節
第 28 回日本マグネシウム学会 (広島)、抄録、p.116-117、2008 年 11 月 29 日

[図書] (総件数 1 件)

1. 五十里 彰：腸管と骨・ミネラル代謝 (マグネシウム吸収機構と疾患)
骨と骨代謝, **23**, pp.105-111 (2010)

[その他]

ホームページ
<http://w3pharm.u-shizuoka-ken.ac.jp/~rinsho/>

6. 研究組織
(1) 研究代表者
五十里 彰 (静岡県立大学・薬学部・准教授)

研究者番号：50315850

(2) 研究分担者
なし

(3) 連携研究者
なし