

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 11 日現在

機関番号：31201

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24790854

研究課題名(和文) 顕性糖尿病性腎症への病態進展に係わるエピジェネティクスの網羅的解析

研究課題名(英文) Genome-wide analysis of epigenetics involved in progression of overt diabetic nephropathy

研究代表者

川崎 靖 (Kawasaki, Yasushi)

岩手医科大学・薬学部・助教

研究者番号：60385549

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)：高血糖、高血圧および脂質代謝異常を伴うメタボリックシンドロームは、それらの病態の強さと期間を“Metabolic Memory”として、エピジェネティクスの変化により細胞内に記憶する。本研究ではメタボリックシンドロームモデルラットを1年3カ月間飼育し、腎臓疾患を導くエピジェネティクス変化を、腎臓系球体血管内皮細胞のDNAメチル化変化により解析した。その結果、約2,000遺伝子が候補として見つかった。メタボリックシンドロームによりDNAメチル化が減少した遺伝子が数多く検出され、その中には炎症に係わる遺伝子が11遺伝子、血管新生および系球体血管内皮細胞の形成に係わる遺伝子が6遺伝子検出された。

研究成果の概要(英文)：The metabolic syndrome is characterized by abdominal obesity, dyslipidemia, hypertension and hyperglycemia. The strength of hyperglycemia condition and a period are conserved in cells by epigenetic changes as “metabolic memory”. In this study, metabolic syndrome model rats were fed on a standard diet for one year three months and the epigenetic changes which induce kidney disease were analyzed by genome-wide DNA methylation states in glomerular vascular endothelial cells. As a result, about 2,000 genes, which decreased DNA methylation at gene promoters by metabolic syndrome, were found as a candidate. This screen revealed 11 genes that were concerned with an inflammation and 6 genes that were concerned formation of angiogenetic and glomerular vascular endothelial cells.

研究分野：腎臓病学、分子生物学

キーワード：糖尿病性腎症 エピジェネティクス 腎疾患 腎臓学 糖尿病

1. 研究開始当初の背景

糖尿病人口は日本を含め世界的規模で著しく上昇しており、糖尿病に対する医療費の増加と合わせて、糖尿病の脅威は切迫した社会問題となっている。高血糖、高血圧および脂質代謝異常を伴うメタボリックシンドロームは、それらの病態の強さと期間を“Metabolic Memory”として、エピジェネティクスの変化により細胞内のゲノム DNA 中に記憶する。このようなエピジェネティクス変化は糖尿病の治療効果や予後に寄与することが示唆されている。エピジェネティクスは遺伝子配列の変化を伴うことなく、世代を渡って遺伝子発現調節情報を伝達する。エピジェネティクスには主に DNA メチル化、ヒストン修飾を介したクロマチンリモデリングや miRNA による遺伝子発現抑制機構が存在する。哺乳類の遺伝子のプロモーター領域にはシトシンとグアニンの 2 塩基が並んだ CpG 配列が高頻度に出現し、シトシン塩基の 5 位炭素のメチル化修飾(DNA メチル化)は、メチル化 DNA 結合タンパク質をゲノム上に誘導し、遺伝子発現の抑制に働く。最近、腎疾患の不可逆的な線維化進展機序に DNA メチル化によるエピジェネティクスな遺伝子発現制御機構が係わることが報告されるなど、様々な疾患の原因にエピジェネティクス制御が深く関わっていることが明らかとなってきた。糖尿病の最も深刻な合併症の一つである糖尿病性腎症は、病態の進展に伴い不可逆進行点(point of no-return)を超えると、寛解が困難な顕性腎症となり、徐々に末期腎不全へと進行する。糖尿病性腎症の発症や不可逆進行点を決定している因子は未だ明らかとなっていないが、患者個人の体質や長い年月に及ぶ高血糖の暴露を原因とした、エピジェネティクスの変化が関わっていると推測される。

2. 研究の目的

本研究では生活習慣病による環境因子によって傷害される、糸球体血管内皮細胞でのエピジェネティクス変化(DNA メチル化)をゲノムワイドに解析し、糖尿病性腎症の発症・病態進展機序の解明を目的とする。顕性糖尿病性腎症を発症する病態モデルラットとして、メタボリックシンドロームモデルラット(SHR-sp)、対照群の自然発症高血圧ラット(SHR)および正常対照群ラット(WKY)を用いて、顕性腎症期の腎系球体から血管内皮細胞を分取する。血管内皮細胞におけるゲノム DNA のメチル化状態を、次世代シーケンサーによりゲノムワイドに解析し、糖尿病性腎症の発症・進展に係わる糖尿病性腎症関連遺伝子を探索する。

3. 研究の方法

(1)メタボリックシンドロームモデルラットの長期間飼育時の特性

メタボリックシンドロームモデルラット(SHR-cp)と比較対照群ラットの3系統のラッ

トを通常飼料下で長期間飼育し、経時的に体重、血圧、血糖値、尿中タンパク質量の測定を行った。血圧はテルカフ法(Sofuron BP-98A)、尿中タンパクはBiuret法、アルブミン尿をELISAで測定し、生化学的検査を行った。腎臓の病態を調べるために、各ラットの腎切片より、腎臓の炎症程度を抗フィブロネクチン抗体および単球・マクロファージを検出するCD68抗体を用いて、免疫組織化学染色を行った。

(2)腎系球体内皮細胞の分取

腎系球体は種々の細胞群から成り立っているが、DNAメチル化状態は細胞種により大きく異なるため、エピジェネティクス変化を解析する上では、単一の細胞種を得ることが重要である。ラット(Wistar系統)腎臓より篩を用いて糸球体を分離した後、コラゲナーゼにより細胞を分散した。血管内皮細胞マーカーであるCD31抗体で標識した後、フローサイトメトリー(FACS Aria)により血管内皮細胞を分取し、血管内皮細胞が分取できたかを定量的PCRにより実証した。

(3)次世代シーケンサーによるメチル化DNA領域の網羅的解析

糸球体血管内皮細胞よりゲノムDNAを調製し、超音波破碎により約200bpに断片化した後、メチル化DNA結合タンパク質であるmethylbinding domainを用いたMethyl Miner法(Invitrogen)によりメチル化DNA領域を調製した。メチル化DNA断片は5500 SOLiD fragment library kit (life technologies)を用いてcDNAライブラリーを作製し、次世代シーケンサー(5500xl SOLiD: life technologies)にて、網羅的なメチル化DNA領域の解読を行った。

(4)エピジェネティクス薬を用いた、糖尿病性腎症治療効果の評価

DNA脱メチル化薬である5'-Azacytidineの投与による治療を検討していた。しかしながら、メタボリックシンドロームにより糸球体血管内皮細胞のDNAメチル化が、主にDNAメチル化減少に働いていたため、脱メチル化薬を用いた治療は向かないと判断した。

(5)肝臓での脂質代謝異常に係わるエピジェネティクス変化

メタボリックシンドロームによる腎臓病態の危険因子の一つである脂質代謝異常に係わる因子を調べるために、肝臓の病態を脂質を染色するOilRed O染色とCD68抗体による免疫組織化学染色により調べた。更に、肝臓でのDNAメチル化変化を網羅的に解析した。

4. 研究成果

(1)メタボリックシンドロームによる腎臓病態を表すモデル動物として、メタボリックシンドロームモデルラットを用いた。メタボ

リックシンドロームモデルラット [SHR/NDmcr-(cp/cp);SHR-cp]は、自然発症高血圧モデルラット(SHR)系統と、食欲抑制因子であるレプチン受容体に変異が生じた肥満因子(cp)をホモで持つ系統で、高血圧、肥満、糖尿病、腎炎を自然発症するラットである。対照群として肥満形質を持たず、高血圧のみを示す高血圧ラット [SHR/NDmcr-(+/+);SHR] および正常ラット [WKY/lzm]を用いた。この3系統のラットを通常飼料にて13ヵ月間飼育し、経時的に生化学検査を行いメタリックシンドロームモデルラットの特性を解析した。その結果、平均体重は、メタリックシンドロームモデルラットが866g、自然発症高血圧モデルラットが475g、正常ラットが502gとなり、メタリックシンドロームモデルラットで著しい肥満を示した(図1A)。血糖値では3系統ともあまり大きな差はみられず高血糖は示さなかった。一方で、メタリックシンドロームモデルラットの血清インスリン値は、16.9 ng/dLと高値を示しインスリン抵抗性の状態であると考えられた。また、血清トリグリセリド値も228.9 mg/dLと高値を示し、脂質代謝異常状態であることが示された(表1)。血圧はメタリックシンドロームと高血圧ラットで高値を示した(表1)。これらのことから、メタリックシンドロームモデルラットは、メタリックシンドロームであり、かつインスリン抵抗性の病態であることが示された。メタリックシンドロームモデルラットの尿中タンパク質量とアルブミン量は、それぞれ147と54.2 mg/dayと高い値を示し、腎臓に障害が起こっていることが確認できた(図1B, 1C)。当初の予定では、メタリック

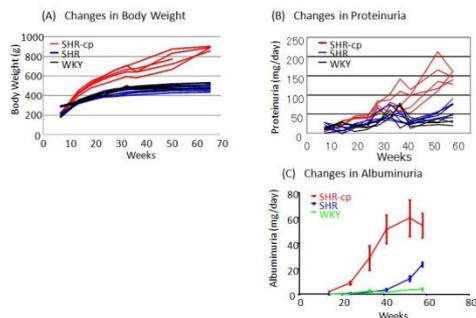


Fig. 1 週齢ともなう各ラットの体重変化、尿中タンパク質量およびアルブミン量の変化
 (A) 1年3ヶ月の間、経時的に各ラットの体重を測定した。
 (B) 採尿ケージにて各ラットの24時間尿を経時的に回収し、尿中タンパク質量をBiuret法で測定した。1日当たりの尿中タンパク質量を図示した。
 (C) 採尿ケージにて各ラットの24時間尿を経時的に回収し、尿中アルブミン量をELISA法で測定した。1日当たりの尿中アルブミン量を図示した。

Table 1. 各ラットの体重、血圧、血糖値と生化学的特性

	メタリックシンドロームモデルラット (SHR-cp)	自然発症高血圧モデルラット (SHR)	正常ラット (WKY)
Weight(g)	866 ± 11.6	475.4 ± 15.4	502 ± 14.7
Systolic blood pressure (mmHg)	184 ± 5	191 ± 7	140 ± 4
Blood Glucose (mg/dL)	133 ± 7	137 ± 10	159 ± 5
Insulin (ng/mL)	16.9 ± 2.9	8.4 ± 2.2	3.7 ± 1.3
Triglyceride (mg/dl)	228.9 ± 47.3	49.1 ± 9.5	53.3 ± 6.5
Proteinuria (mg/day)	147 ± 6	66 ± 9	42 ± 10
Albuminuria (mg/day)	54.2 ± 9.7	23.5 ± 1.9	3.9 ± 0.9
Kidney (g)	3.80 ± 0.14	3.92 ± 0.27	3.83 ± 0.08
Liver (g)	22.7 ± 2.2	21.4 ± 0.9	16.1 ± 1.1
Fat Mass (g)	127 ± 25.5	21.5 ± 5.1	26.1 ± 1.6
Fat Mass (%)	14.4 ± 2.9	4.47 ± 0.89	5.18 ± 0.23
Enteric fat (g)	7.86 ± 0.52	4.55 ± 0.63	4.18 ± 0.43
Visceral fat (g)	85.5 ± 8.6	6.80 ± 1.41	9.24 ± 0.58
Subcutaneous fat (g)	53.6 ± 21.1	10.4 ± 2.9	12.7 ± 1.3
CD31(+) (cells)	50,000 ± 9,899	208,600 ± 30,120	107,060 ± 25,069

Data are expressed as mean ± SEM.

クシンドロームモデルラットが糖尿病を示し、長期間の飼育により糖尿病性腎症の病態が顕性腎症に進展すると想定していたが、本研究では、腎臓に障害を示したが、糖尿病状態は発生せず顕性腎症まで病態の進展は生じなかった。しかしながら、著しい肥満と高インスリン状態に長期間(1年3ヵ月間)曝されていることから、メタリックシンドロームによるエピジェネティクス変化が生じていると考え、以後の腎臓病態およびエピジェネティクスの解析を行った。

腎臓の病態を免疫組織化学染色により調べた。メタリックシンドロームモデルラットでは、フィブロネクチンの発現が高く、単球・マクロファージの浸潤がみられ、メタリックシンドロームモデルラットおよび高血圧モデルラットで、炎症および線維化が生じていることが示された(図2)。

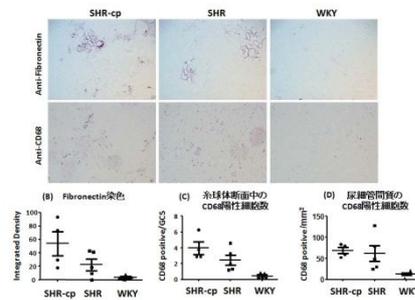


Fig. 2 腎臓切片のfibronectinおよび単球・マクロファージの免疫組織化学染色
 (A) 各ラットの腎臓でのfibronectinの発現を、抗fibronectin抗体と単球・マクロファージを認識する抗CD68抗体で免疫組織化学染色を行った。
 (B) Fibronectinの染色を顕微鏡下で観察し、染色の強さをImageJで数値化した。
 (C),(D) 顕微鏡下で観察し、糸球体断面中および尿細管間質中のCD68陽性細胞数を算出した。
 GCS: glomerular cross sections

(2) 腎系球体内皮細胞の分取

各ラットの腎系球体より血管内皮細胞をCD31抗体を用いて、フローサイトメトリーにより分取した。CD31陽性細胞は90%以上の純度で分取でき、腎皮質、糸球体およびCD31陽性細胞における、血管内皮細胞、メサンギウム細胞およびポドサイト特異的な遺伝子のmRNAの発現を定量的PCRにより解析した結果、血管内皮細胞特異的なvon Willbrand factorの著しい発現が確認された(図3)。フローサイトメトリーで得たCD31陽性細胞数は、メタリックシンドロームモデルラット(4匹)より、50,000 ± 10,000細胞、高血圧モデルラット(5匹)より、208,600 ± 30,000細胞、正常ラット(5匹)より、107,600 ± 25,000細胞であった。これらの細胞よりゲノムDNAを調製した後、DNAが200bpになるように断片化を行い、濃度を測定した。メタリックシンドロームモデルラット、高血圧ラットおよび正常ラットより、ゲノムDNAがそれぞれ、614 ng、3,492 ng および 1,944 ng 得られた。これらのDNAより、各群ラットのゲノムDNA(600 ng)を用いて、Methyl Miner法により、メチル化DNAを調製し次世代シーケンサーで網羅的にメチル化DNA領域を解析した。

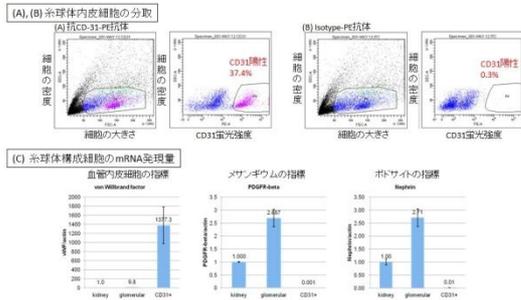


Fig. 3 フローサイトメトリによるCD31陽性細胞の分取と定量的PCRによる内皮細胞の検出 (A), (B) 単離糸球体をカラゲランゼで分取後、抗CD31-PE抗体(A)およびisotype-PE抗体(B)で染色し、フローサイトメトリ(FACSaria)でCD31陽性細胞を分取した。(C) 糸球体には主に内皮細胞、メサンギウム細胞、ポドサイトの3種類の細胞が存在する。CD31陽性として分取した細胞が、血管内皮細胞の増殖するために、腎皮質、糸球体およびCD31陽性細胞よりRNAを調製し、この3種の細胞特異的な遺伝子の発現を定量的PCRにより調べた。

(3) 次世代シーケンサーによるメチル化 DNA 領域の網羅的解析

メタボリックシンドロームモデルラットと正常ラットの糸球体血管内皮細胞のメチル化 DNA 領域を、次世代シーケンサーにて網羅的に解析し、1群から約 6×10^7 断片の遺伝子配列情報を取得した。ラットゲノム配列上の分布を比較し、遺伝子のプロモーター領域(転写開始点 - 5,000 塩基 ~ +1,000 塩基)を指標に、メチル化変化を受ける遺伝子を探索した。メタボリックシンドロームモデルラット(SHR-cp)と正常ラット(WKY)およびメタボリックシンドロームモデルラットと自然発症高血圧ラット(SHR)における DNA メチル化領域を比較し、肥満の特性をもつメタボリックシンドロームモデルラットで、DNA メチル化が減少した遺伝子が約 2,000 見つかった(図 4)。DNA メチル化の割合を Score として比較したところ、正常ラットに比べメタボリックシンドロームラットでは、DNA メチル化の減少した遺伝子が数多く検出された(図 5)。その中には炎症に係わる遺伝子が 11 遺伝子、血管新生および糸球体血管内皮細胞の形成に係わる遺伝子が 6 遺伝子検出された。また、BMP のアンタゴニストとして働く *Sostdc1* 遺伝子の転写開始点近傍の DNA メチル化が 6 割減少しており、*Sostdc1* の発現増加が腎臓病態の進展や血管内皮細胞の障害と関連することが示唆された(図 6)。

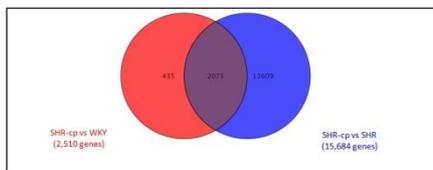


Fig. 4 メタボリックシンドロームによるDNAメチル化変化遺伝子

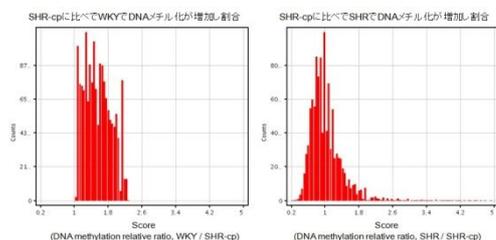


Fig. 5 糸球体血管内皮細胞のメチル化DNA領域の比較。メチル化DNA断片を次世代シーケンサーで網羅的に解析し、ラットゲノム配列に照らし合わせた。転写開始点より-5,000 ~ +1,000 bp領域、false discovery rate (FDR)の分布を参考に、各群でDNAメチル化変化が生じている遺伝子を探索した。各比較群でプロモーター領域のDNAメチル化量の相対比と、その遺伝子数をグラフ化に表示した。

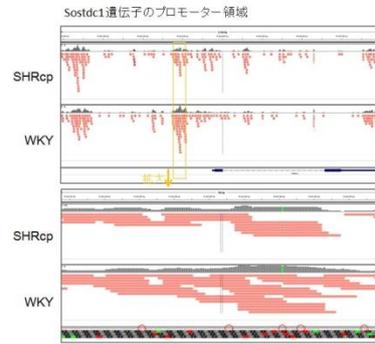


Fig. 6 次世代シーケンサーによるメチル化DNA領域の解析。メタボリックシンドロームモデルラットでDNAメチル化の減少が観られた *sostdc1* (sclerostin domain containing 1) 遺伝子のDNAメチル化を図示した。次世代シーケンサーにより網羅的に解析し、ラットゲノムDNAと照らし合わせた。解析されたメチル化DNA断片は、赤い棒状で示され、その量なりがDNAメチル化の割合と相関を示す。

DNA のメチル化に係わる *Dnmt1*、*3a* および *3b* と DNA の脱メチル化に係わる *TET-1*、*-2* および *-3* の腎臓での mRNA の発現を調べた。その結果、メタボリックシンドロームモデルラットおよび高血圧モデルラットは、正常ラットよりも *Dnmt-1*、*-3a* および *-3b* の発現が高かった。また、*TET-2* および *-3* の発現も同様に、メタボリックシンドロームモデルラットおよび高血圧モデルラットの方が、正常ラットよりも高かった。網羅的な解析ではメタボリックシンドロームモデルラットでは DNA メチル化の減少している領域が多く同定されており、*Dnmt* の発現上昇より *TET-2* および *-3* の発現増加が DNA メチル化に強い影響を与えていることが示唆された(図 7)。

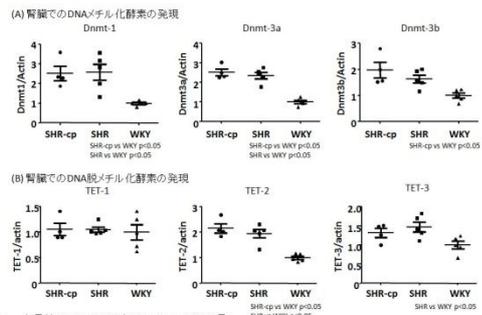


Fig. 7 定量的PCRによる腎皮質での *Dnmt* 発現量。各ラットの腎皮質よりRNAを調製し、DNAメチル化に係わる *Dnmt-1*、*-3a* および *3b* 遺伝子の発現 (A) と DNA の脱メチル化に係わる *TET-1*、*-2* および *3* 遺伝子の発現 (B) を定量的PCRにより調べた。正常ラットWKYにおける発現を1.0として相対比を算出した。

(4) 肝臓での脂質代謝異常に係わるエピジェネティクス変化

慢性腎臓病の危険因子の1つに、メタボリックシンドロームを原因とする脂質代謝異常が挙げられる。脂質代謝の中心を担う肝臓の病態とその DNA メチル化変化を解析した。メタボリックシンドロームモデルラット、高血圧ラットおよび正常ラットの肝臓での脂質の蓄積を Oil Red O 染色により調べた結果、メタボリックシンドロームラットと高血圧ラットで脂質の蓄積が観られた。また、単球・マクロファージおよび肝臓の常在マクロファージであるクッパー細胞に発現する CD68 抗体で免疫組織化学染色を行った。その結果、脂質の蓄積と同様にメタボリックシ

ドローマラットと高血圧ラットで CD68 陽性細胞の増加がみられた。このことより、メタボリックシンドロームモデルラットおよび高血圧ラットは、脂肪肝の状態であることが示唆された(図 8)。

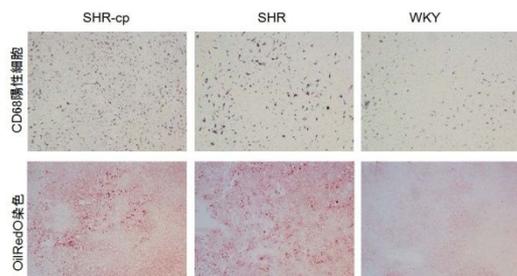


Fig.8 肝臓の免疫組織化学染色とOilRedO染色
 ・各ラットの肝臓切片より、肝臓障害を調べるためにクッパー細胞や単球・マクロファージを検出するCD68抗体を用いて、免疫組織化学染色を行った。
 ・脂肪の蓄積を調べるためにOilRedO染色を行った。

次に、メタボリックシンドロームによる肝臓での DNA メチル化変化を調べた。腎系球体血管内皮細胞と同様に、次世代シーケンサーにて約 6×10^7 断片の DNA メチル化領域を解読した。その結果、WKY、SHR および SHR-cp 群での次世代シーケンサーのリード数はほぼ同じであったが、正常ラット(WKY)および高血圧ラット(SHR)に比べ、メタボリックシンドロームモデルラット(SHR-cp)では、DNA メチル化の相対比が 1.3 倍以上の遺伝子が多く検出された。そのため、メタボリックシンドロームでは DNA メチル化が増加した遺伝子が多いと推測された(図 9)。

更に、WKY vs SHR-cp と SHR vs SHR-cp との比較(図 10A)により、肥満および脂質代謝異常に係わると考えられる候補遺伝子が 422 得られた。WKY vs SHR と WKY vs SHR-cp との比較(図 10B)により、高血圧に関わる候補遺伝子が 1,192 得られた。

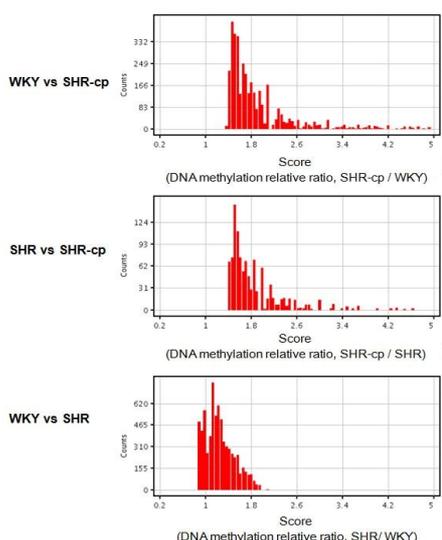


Fig.9 ラット肝臓でのメチル化DNA領域の比較
 メチル化DNAに結合した断片を次世代シーケンサーで網羅的に解読し、ラットゲノム配列に照らし合わせた。転写開始点より-5,000 ~ +1,000 bp領域、false discovery rate (FDR)の分布を参考に、各群でDNAメチル化変化が生じている遺伝子を探した。各比較群でプロモーター領域DNAメチル化量の相対比とその遺伝子数をグラフ化に表した。

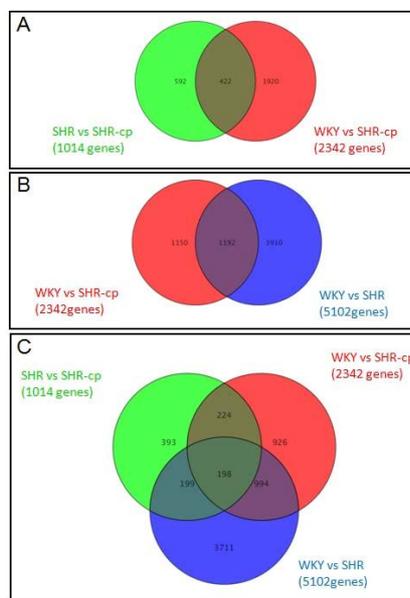


Fig.10 メタボリックシンドロームによるDNAメチル化変化遺伝子各ラットでDNAメチル化変化のある遺伝子の関連を調べた。

- A. SHRとSHR-cp間およびWKYとSHR-cp間でDNAメチル化変化のみられた遺伝子を比較し、肥満に関連する遺伝子を探した。
- B. WKYとSHR-cp間およびWKYとSHR間でDNAメチル化変化のみられた遺伝子を比較し、高血圧に関連する遺伝子を探した。
- C. SHRとSHR-cp間、WKYとSHR-cp間およびWKYとSHR間の3群でのDNAメチル化変化のみられた遺伝子を比較した。

メタボリックシンドロームモデルラットの肝臓で、DNA メチル化変化がみられた遺伝子の mRNA の発現を、定量的 PCR により調べた。遺伝子のプロモーター領域の DNA メチル化が増加した 4 遺伝子のうち、2 遺伝子で有意に mRNA の発現が減少していた。また、DNA メチル化が減少していた 2 遺伝子では、mRNA の有意な発現変動は見られなかった(図 11)。

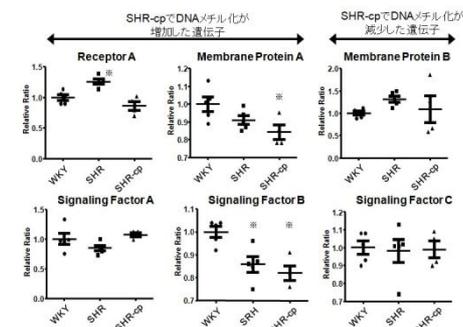


Fig.11 DNAメチル化変化のみられた遺伝子のmRNA発現
 DNAメチル化変化のみられた遺伝子のmRNAの発現を、定量的PCRにより調べた。内部標準としてactin発現量を用いて各遺伝子の発現量を算出し、WKY群での発現を1.0として相対比を算出した。

次に、肝臓での DNA メチル化関連酵素の発現を定量的 PCR により調べた。メタボリックシンドロームモデルラットでは正常ラットおよび高血圧ラットに比べ、Dnmt3b、TET-1 および TET-2 の発現が減少していた(図 12)。メタボリックシンドロームでは、肝臓での DNA メチル化が増加していることが示されたが、メタボリックシンドロームによる TET-1 と TET-2 の発現減少が、DNA メチル化の増加に関わっていると考えられる。

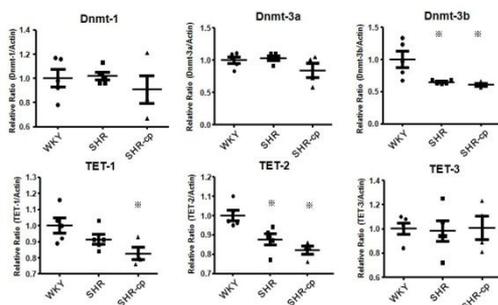


Fig.12 肝臓でのDnmt、TETのmRNAの発現
各ラットの肝臓でのDNAメチル化酵素(Dnmt-1,-3aおよび-3b)とDNAの脱メチル化に関与する酵素(TET-1,-2および-3)の発現を定量的PCRで調べた。内部標準としてactinの発現量で各遺伝子の発現量を算出し、正常ラットWKYにおける発現を1.0として相対比を算出した。

本研究では、正常ラットとメタボリックシンドロームモデルラットの糸球体血管内皮細胞および肝臓でのDNAメチル化変化を網羅的に解析し、メタボリックシンドロームの環境因子により影響を受ける遺伝子を多数発見した。これらの遺伝子がmetabolic memoryの影響を受けている可能性が示唆された。

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)

[学会発表](計 3件)

川崎靖、小泉友輝、三浦陽香里、千葉侑希、齋藤有莉、柴崎晶彦、米澤正、杉山晶規、前沢千早、名取泰博、メタボリックシンドロームによる腎糸球体血管内皮細胞でのDNAメチル化変化、日本薬学会 第135回年会、2015年3月26日-28日、神戸

齋藤有莉、川崎靖、小泉友輝、三浦陽香里、千葉侑希、柴崎晶彦、米澤正、杉山晶規、前沢千早、名取泰博、メタボリックシンドロームによる肝臓でのDNAメチル化変化、日本薬学会 第135回年会、2015年3月26日-28日、神戸

小泉友輝、三浦陽香里、川崎靖、千葉侑希、米澤正、杉山晶規、名取泰博、メタボリックシンドロームモデルラットの特性解析とDNAメチル化解析のための腎糸球体内皮細胞の分取、日本生化学会東北支部第80回例会・シンポジウム、2014年5月10日、秋田

[その他]

ホームページ等

http://gaia-sb.iwate-med.ac.jp/pharm/?page_id=38

6. 研究組織

(1)研究代表者

川崎 靖 (KAWASAKI YASUSHI)

岩手医科大学・薬学部・助教

研究者番号：60385549