

## Award Accounts

### 第8回 D-アミノ酸学会奨励賞

## 細菌由来 D-アミノ酸を介した新たな腎腸関連機序

中出 祐介<sup>(1, 3)</sup>、岩田 恭宜<sup>(2, 3)</sup>、和田 隆志<sup>(1, 2, 3)</sup>

金沢大学附属病院検査部<sup>(1)</sup>、感染制御部<sup>(2)</sup>、同大学院腎病態統御学<sup>(3)</sup>

### 1. はじめに

腎臓は尿の産生に加え、全身の臓器と連携し生体の恒常性を維持している。種々の原因により腎機能が低下すると、恒常性が破たんし、全身の臓器障害リスクとなる。さらに寿命への関与も報告され<sup>(1)</sup>、腎機能低下で起こる全身臓器障害における病態の理解と対策は、重要な課題の一つである。

近年、生体に共存する細菌叢と様々な疾患の関連が注目されている。ことに腸内細菌叢の破綻と種々疾患の発症・進展について理解が深まってきた。腎臓病においても、腸内細菌叢ならびに、その代謝産物に変化し、他臓器へ影響を及ぼすことが示されている<sup>(2,3)</sup>。近年、その代謝産物の一つとしてアミノ酸が注目されている。分析技術の向上により、アミノ酸を光学異性体であるL体とD体、それぞれに分離し測定することが可能となった<sup>(4)</sup>。その結果、L体とD体は、生体内で異なる動態を示し、さらに機能的にも異なる生理活性を持つことが明らかとなってきた。この分析技術を応用することで、新たな腸内細菌叢由来代謝産物としてD-アミノ酸が同定された<sup>(3,5)</sup>。また、腎臓病患者においてもD-アミノ酸は、その病態に深くかかわっている可能性が示唆され、詳細な機序の解明が期待されている<sup>(3,6)</sup>。本稿では、腎臓病に併発する合併症と細菌叢の量的、質的異常(dysbiosis)、代謝産物ことにD-アミノ酸との関係について概説する。

### 2. 腎臓病の現状と合併症

国際腎臓学会は、世界の腎臓病患者数を約 8.5 億人と推定しており、その数は糖尿病患者の約 4.2 億人、ガン患者、HIV/AIDS 患者の約 0.4 億人と比較しても数が多いことが分かる。さらに、腎機能の低下が生命予後にも関連することが報告されている<sup>(1)</sup>。健常者に比し、慢性腎臓病(chronic kidney disease: CKD)患者は平均約 5 年、糖尿病を合併すると更に平均約 5 年も寿命が短縮することが観察研究から示唆されており、国際的に腎臓病の対策は喫緊の課題である。腎機能障害と尿蛋白の存在により規定されるCKDは、進行性の腎機能障害のみならず、全身の臓器障害のリスクになる。本邦の患者数は推定 1330 万人とされ、そのうち年間約 3 万 9 千人が慢性腎不全のために、あらたに慢性透析の導入を必要としている。また、比較的急激に腎機能障害が進展する急性腎障害(acute kidney injury: AKI)も、超高齢化社会を背景としたクリティカルケアなどの増加により、その患者数は増加している<sup>(7, 8)</sup>。

CKD、AKI いずれの病態においても、腎臓と全身臓器の正常な関連が破たんし、他臓器障害の誘発に繋がる。腎機能低下により、脳(認知症、脳血管障害など)、心臓(心腎関連)、肺(肺腎症候群)、肝臓(肝腎症候群)、筋・骨(サルコペニア・フレイル、骨粗鬆症、腎性貧血など)、皮膚(掻痒感、色素沈着など)、腸(胃腸障害など)などの症状がみられる。しかしながら臓器関連を基とした、恒常性あるいは疾患発症の機序については明らかではない。これらの臓器

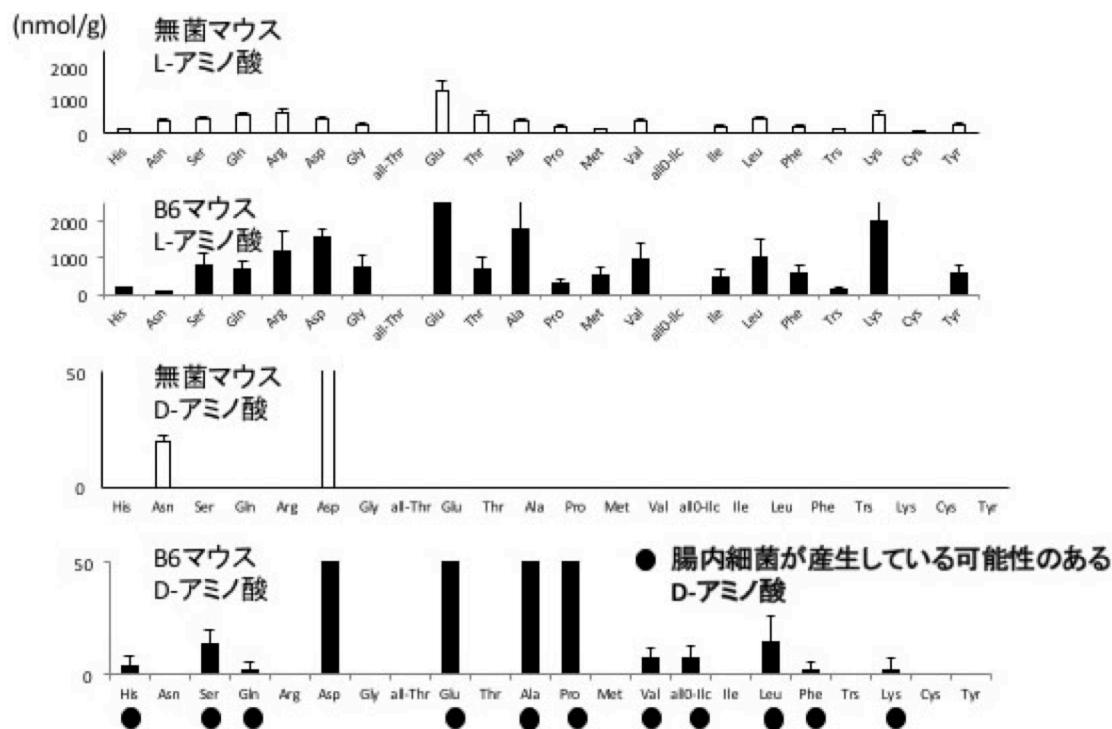
連関を考える上で、腎臓と各臓器を繋ぐ臓器間ネットワーク因子の同定が重要である。候補となる因子は、全身に網羅的に発現・存在する遺伝子、循環因子、神経系、トランスポーターなどが古典的に考えられている。分析技術の進歩により、生体に共存する細菌叢を網羅的に解析できるようになった。この技術により細菌叢と腎臓病が関連する新たなメカニズムが存在することが示唆されている。腎機能障害と共に dysbiosis が認められ、この dysbiosis に伴う代謝産物の変化が、腎臓をはじめとする各臓器に影響することが明らかとなってきた。

### 3. 腎腸連関

口腔内、鼻腔内、胃、皮膚、腸、膣など外界と接する組織には、組織ごとの固有な細菌叢が形成されている。興味深いことに、個人および組織により細菌の種類が異なるが、細菌の代謝解析を行ったところ、個人差や組織間差はほぼなく、共通した発現パターンを示すことが報告さ

れている(9)。つまり細菌叢は、代謝産物などを介して生体の恒常性維持に関与している(10)。実際に、健常者と糖尿病患者の腸内細菌叢を比較すると、細菌の種類と機能が異なっている(11)。また腸内細菌叢の移植により、レスピエントマウスはホストマウスのフェノタイプを発現することも報告されており(12)、細菌由来代謝産物が生体へ影響を及ぼすことが確認されている。腸内細菌叢由来代謝産物として、これまでに短鎖脂肪酸(Short-chain fatty acids: SCFA)、芳香族アミノ酸(Aromatic Amino Acids)、多糖類(Polysaccharide)、トリメチルアミン N-オキシドトリプトファン(Trimethylamine N-oxide Tryptophan: TMAO)などが同定され、これらの代謝産物が生体の様々な臓器へ影響することが報告されている(13)。さらに、D-アミノ酸の産生も新たに示唆され(図1)(3,5)、D-アミノ酸が生体へどのように関与しているか、その詳細な機序の解明が望まれている。

これら細菌叢ことに腸内細菌叢と腎臓が密接に



Nakade Y, Iwata Y, Wada T, JCI Insight 2018 引用一部改変

図1. マウス糞便中に検出される D-アミノ酸

関連していることが明らかになってきた(14-16) (図2)。CKD 患者は慢性的な尿毒症状態により、腸の血流不全、便秘、尿毒素の腸管への排泄、薬剤の長期服薬など、種々の刺激が長期的に腸へ加わり、結果として腸上皮バリアの障害と dysbiosis が引き起こされる。それに伴い、菌体成分の体循環への移行、細菌代謝産物の変化が起こることが明らかとなっている。このことは、腎機能障害が腸管環境を変化させ、全身各臓器が腸内細菌叢の代謝産物に暴露されることを意味している。

CKD から末期腎臓病(End stage renal disease: ESRD)では腎機能低下により起こる尿毒症の影響により(17)、主に脂肪酸産生菌である *Lactobacillaceae* 科、*Prevotellaceae* 科などが減少し、SCFA の産生が減少する。逆に、トリプトファナーゼならびにウレアーゼ保有菌である *Enterobacteriaceae* 科、*Clostridiaceae* 科などが増加し、インドキシル硫酸、p-クレシル硫酸の産生ならびに尿素代謝の亢進により水酸化アンモニウムが増加する。このアンモニアの上昇による腸上皮へのダメージ、それによる腸

由来の尿毒症毒素、抗原、エンドトキシン、および腸内微生物/産物の循環への移行も引き起こすことが示唆されている(18)。従って、この dysbiosis が生体に対して保護的に作用する SCFA を減少させ、尿毒症物質の濃度の上昇に寄与し、CKD の進行を促進すると考えられている。

慢性透析患者では、*Lactobacillus* 属、*Bifidobacterium* 属が健常者に比し減少した(19)。透析患者では、炎症マーカー（インターロイキン-6、MCP-1）と尿毒素濃度（インドキシル硫酸、p-クレシル硫酸）が高いことが報告されている。

以上のように、腎機能が慢性的に低下する CKD、ESRD、透析患者では、長期的な尿毒症の影響により細菌叢が影響を受け、その変化した細菌叢からさらに腎機能を低下させる代謝産物の産生が起こると考えられている。しかしながら、細菌と代謝産物を直接関連づける報告はなく、腎機能に関連する具体的な菌の同定が必要であり、CKD の病態における腸内細菌叢の意義について今後さらなる検討が望まれる

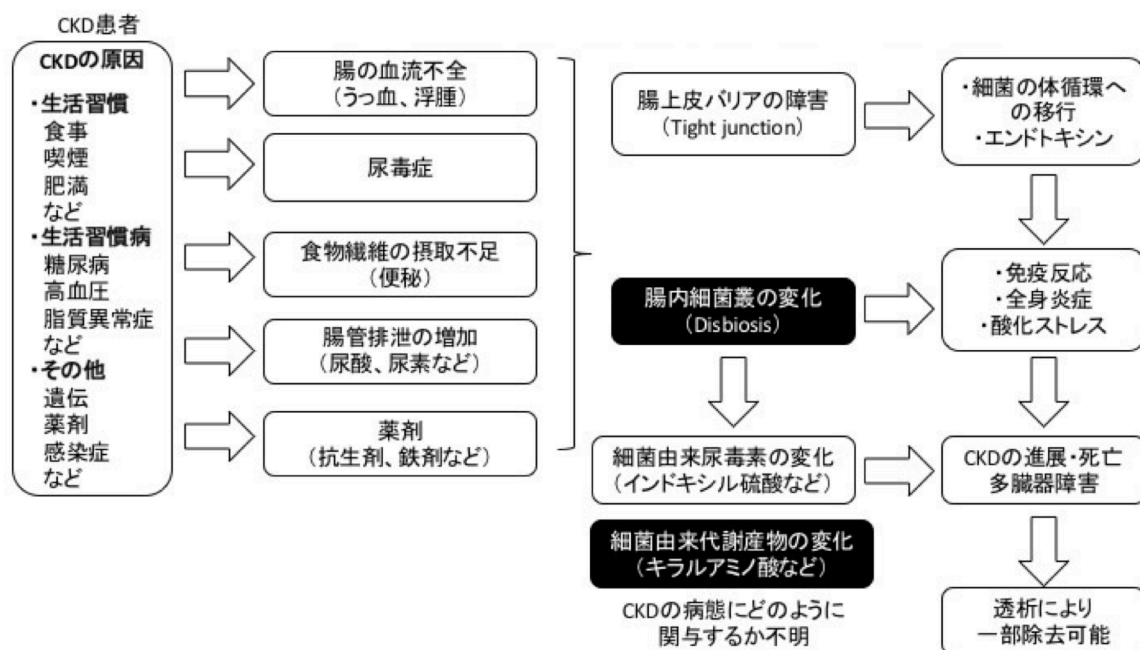


図2 腎臓病と腸内細菌叢・代謝産物（アミノ酸）の関連

一方で、AKI と腸内細菌叢の関係については、詳細は明らかではなかった。そこで筆者らは、マウス AKI モデルにおいて腸内細菌叢および、その代謝産物に関して検討した(3)。腎虚血再灌流処置(I/R)により急性腎障害モデルマウスを作成し、腸内容物の 16s rRNA 解析をおこなった。主座標解析により細菌叢が変化することを確認した。減少する菌種として *Bifidobacterium* 属、増加する菌種として *Lactobacillus*、*Clostridium*、*Ruminococcus* 属などが抽出された。次に、腸内細菌叢の病態への関与を検討する目的で、腸内細菌叢を持たない、無菌マウスに I/R 障害を作成した。興味深いことに、無菌マウスでは、I/R による腎障害が通常マウスより増悪し、無菌マウスに通常マウスの腸内細菌叢を移植すると、通常マウスと同程度に障害が軽減した。このことから、正常な腸内細菌叢には、AKI に対して腎保護作用を持つことが示唆された。また、慢性的な dysbiosis が起きている CKD 患者の腸内環境（便秘）でも、薬剤で改善することで腎機能が改善することも報告されており(20)、この報告からも正常な腸内細菌叢は腎臓にとって保護的な作用を有することが理解できる。AKI と CKD で共通して減少する菌は *Bifidobacterium* 属、増加する菌は *Clostridium* 属、ミラーイメージを示す菌は *Lactobacillus* 属であった。これらの菌は、腎機能と密接に関連していることが示唆される。以上のように、腸内細菌叢と腎臓は密接に関連しており、腸内細菌由来代謝産物を介して連関している可能性が推測される。

#### 4. D-アミノ酸と腎臓

腎臓には、D-アミノ酸に対する受容体（N-methyl-D-aspartate receptor: NMDAR）、D-アミノ酸分解酵素（D-amino acids oxidase: DAO、D-aspartate oxidase: DDO、D-serine dehydratase: DSD）、D-アミノ酸合成酵素（Serine racemase: SRR）などが存在する。

D-アミノ酸の受容体である NMDAR は、NR1 と NR2、NR3 のヘテロ 2 量体 2 セットからなる 4 つのサブユニットで構成されている。NR2 サブユニットは NR2A、NR2B、NR2C、NR2D の 4 種類が、NR3 サブユニットには NR3A、NR3B の 2 種類がクローニングされており、それぞれ生体内での発現部位や発現時期が異なる。多くは中枢神経系において、その発生過程やシナプス可塑性、学習などの神経活動に関与することが報告されている。ラットでは、脳以外に腎臓においても発現を認め、主に NR1 サブユニットが、皮質、髄質に同定されている (21)。興味深いことに、NR2C サブユニットは腎臓のみで発現が確認され、腎臓特異的な制御機構が存在することが推測されている。

D-アミノ酸分解酵素である DAO、DDO は、D-アミノ酸を酸化的に脱アミノ化し、イミノ酸と過酸化水素を生成する反応を触媒する。ラットにおいて DAO は、腎臓をはじめ、様々な臓器に局在することが報告されている(22)。また、マウス腎では DAO は近位尿細管に発現が認められ、急性腎障害において、その発現が低下することが報告されている(3, 23)。

D-セリン合成酵素である SRR は、ヒト、ラット、マウスと哺乳類で幅広く同定され、DAO と同様に、脳、腎臓を始め様々な臓器に発現している(24)。我々は、マウス I/R モデルにおいて、障害腎での SRR 活性が上昇することを明かにした。DAO の活性低下と合わせて、腎内 D-セリンの濃度上昇に寄与していると考えられた(3)。

以上のように、腎臓には D-アミノ酸に対する、受容体、分解酵素、合成酵素、尿への排出、再吸収機構などが存在し、厳格に生体内ならびに腎臓内濃度調節がなされていることが推測される。今後、それぞれのアミノ酸の詳細な調節機構、ならびに腎臓への作用などの解明が待たれる。



## 5. D-セリンと腎臓

D-セリンは、主に中枢神経系において検討が進められてきた。哺乳類の中枢神経系に D-セリンが豊富に存在することに加えて、D-セリン関連酵素である SRR や DAO、受容体である NMDAR もその発現が認められる。機能的には、脳の高次機能（運動・学習・認知機能など）発現に重要な役割を担っている(25,26)。興味深いことに、中枢神経系と同様に腎臓では SRR や DAO の活性が高く、D-セリンは腎臓においても重要な役割を果たしていることが推測される。体内の D-セリン濃度の調節は主に、食事からの取り込み、臓器内 DAO・SRR、そして腎臓による尿への排泄、再吸収、再吸収時の DAO による分解によって規定される(27)。また、我々は新たな D-セリンの供給源として腸内細菌の関与を報告した(3)。I/R 後に腸内容物で D-セリンが増加し、さらに血中、腎臓内、尿中でも増加した。無菌マウスの腸内容物からは D-セリンが検出されないことから腸内細菌が I/R に反応して D-セリンを産生する可能性が示唆された。ヒト急性腎障害患者でも血漿中 D-セリンが増加しており、マウスと同様の動態を取ることが推測される。この D-セリンの生体内濃度は、ヒト、マウスとも定常状態で 1-3 $\mu$ M、急性腎障害時でも 3-8 $\mu$ M ほどであり、非常に狭い範囲で調節されている(3)。また、血漿 D-セリンは、腎機能の指標と高い相関を示すことから、新規バイオマーカーとしての可能性が期待される。マウス急性腎障害を用いた既報においても、D-セリンは、既存のバイオマーカーである、尿中 kidney injury molecule-1 (KIM-1)、尿中 neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)、血清中 creatinine、血清中 cystatin C より鋭敏であることが示され、腎機能と高い相関性を認めることが明らかとなっている(23)。また、CKD においては D-セリンを始め、D-アミノ酸が、腎機能の予後を予測する可能性が報告されており(6)、今後の臨床応用が期待される。

I/R 時には、腎内の D-セリン代謝酵素(DAO、SRR)の変化、および腸内細菌叢からの代謝により、腎内の濃度が上昇する。この体内動態の変化より、D-セリンが急性腎障害の病態に対して、何らかの関与をしているのをしているのではないかと考え、その機能について検討を進めた。AKI モデルマウスにおいて D-セリンを飲水投与し評価した。D-セリンを投与したマウスでは、腎臓害が軽減された。さらに、D-セリン合成酵素欠損マウスに D-アミノ酸フリー飼糧ならびに抗菌薬を投与し、生体内の D-セリンを減少させたマウスを作成した。このマウスでは通常のマウスに比し I/R による腎臓害が増悪した。これらの結果は、主に腸内細菌叢由来および障害腎由来の D-セリンが、腎保護作用を持つことを示していた(図3)。一方で、これまでの報告では、D-セリンには腎障害作用がある事が明らかとなっている。腎障害を報告しているモデルでは、*in vivo*、*in vitro* ともに数十 mM~数百 mM の範囲で検討を行っているものが多い。ラットにおいて、腹腔内に約数十~数百 mg / kg の D-セリンを投与すると、腎において DAO による過剰な D-セリン代謝が起こり、過酸化水素が大量に産生され、近位尿細管が障害された(28-30)。さらに、20mM の D-セリン濃度でヒト尿細管上皮細胞を用いた実験では general control nonderepressible 2 の活性化とともに、尿細管細胞の障害が認められた(31)。筆者らの検討は、数  $\mu$ M~数十  $\mu$ M と、生体濃度に近い条件で行い、急性腎障害に対する腎保護効果を得た。さらにこの血中濃度を 100 $\mu$ M 以上へと上昇させたマウスでは、既報と同様に急性腎障害の増悪が認められた。ヒトにおいては、さらに厳格に調節されている可能性もあり、今後も濃度と臓器保護、障害性については検討することが必要である。同様に、D-セリンの治療効果、および、D-セリンによる疾患の発症という 2 面性が、中枢神経系においても報告されている。統合失調症にお

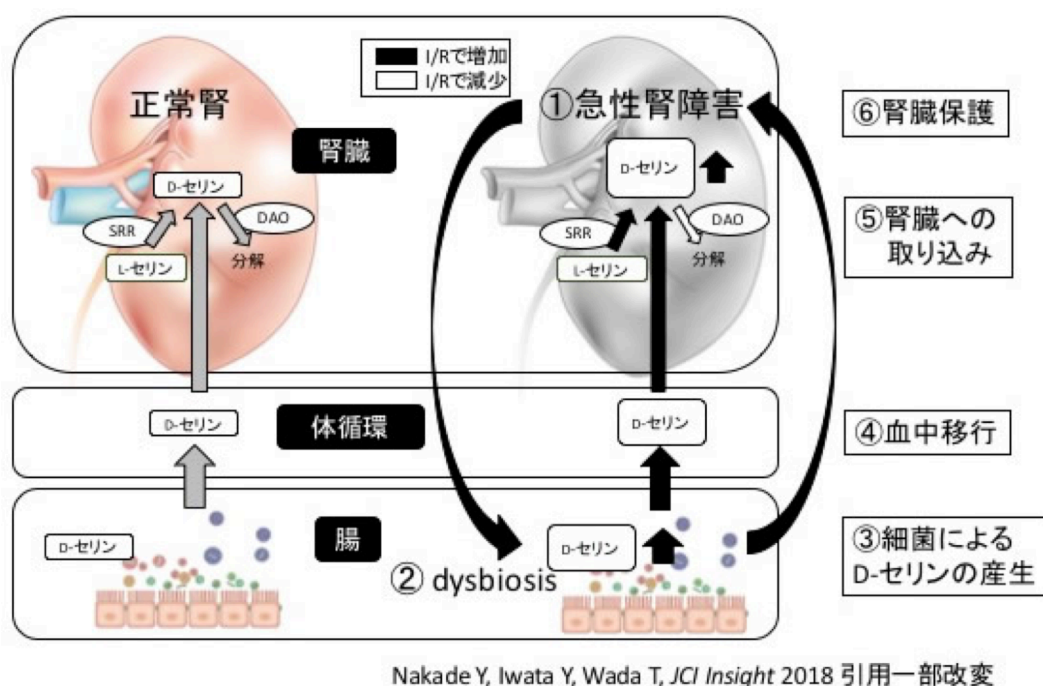


図3 D-セリンを介した腎腸関連

いて、NMDAR の機能低下が認められ、その治療として D-セリンの投与により症状が改善した(32)。一方で、筋萎縮性側索硬化症では、脊髄中の D-セリン蓄積が運動神経変性を増悪させることが示唆されている(31, 34)。SRR ノックアウトマウスを用い、脊髄中の D-セリン蓄積を抑制したモデルで検討すると、発症は早まるものの、病状の改善を認めた、と報告されている(35)。これらの事実は、D-セリンの作用は、その濃度や、標的細胞により異なる事が示唆され、今後の臨床応用を考える際に、重要な所見であると考えられる。

## 6. おわりに

腎臓病に併発する合併症と細菌叢の dysbiosis、代謝産物ことに D-アミノ酸について概説した。キラルアミノ酸を分離同定することで、新たなアミノ酸の意義が明らかとなってきた。腎においても、D-アミノ酸の受容体、合成酵素、代謝酵素、尿への排泄、再吸収機構などが存在し、これらが統合的に機能することによって、体内

の D-アミノ酸が厳格に制御されていると考えられる。さらに、新たな D-アミノ酸の供給源として細菌叢の関与も明らかになった。今後、この複雑な調節機構ならびに D-アミノ酸の作用機序を理解することで、腎臓病に対する新たなバイオマーカーならびに治療標薬の開発へ繋がる可能性があり、腎臓病患者の福音となることが期待される。

## 文献

- 1) Wen CP, Chang CH, Tsai MK, *et al.* 2017. Diabetes with early kidney involvement may shorten life expectancy by 16 years. *Kidney Int.* 92(2):388-396.
- 2) Koppe L, Mafra D, Fouque D. 2015. Probiotics and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 88(5):958-66.
- 3) Nakade Y, Iwata Y, Furuichi K, *et al.* 2018. Gut microbiota-derived D-serine protects against acute kidney injury. *JCI Insight.* 18;3(20). pii: 97957.
- 4) 株式会社 資生堂 ホーム ページ:

<http://daa.shiseido.co.jp/>

- 5) Sasabe J, Miyoshi Y, Rakoff-Nahoum S, *et al.* 2016. Interplay between microbial D-amino acids and host D-amino acid oxidase modifies murine mucosal defence and gut microbiota. *Nat Microbiol.* 25;1(10):16125.
- 6) Kimura T, Hamase K, Miyoshi Y, *et al.* 2016. Chiral amino acid metabolomics for novel biomarker screening in the prognosis of chronic kidney disease. *Sci Rep.* 18;6:26137.
- 7) Parikh CR, Mansour SG. 2017. Perspective on Clinical Application of Biomarkers in AKI. *J Am Soc Nephrol.* 28(6):1677-1685.
- 8) Xue JL, Daniels F, Star RA, *et al.* 2006. Incidence and mortality of acute renal failure in Medicare beneficiaries, 1992 to 2001. *J Am Soc Nephrol.* 17(4):1135-42.
- 9) Human Microbiome Project Consortium. 2012. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature.* 13;486(7402):207-14.
- 10) Lee WJ, Hase K. 2014. Gut microbiota-generated metabolites in animal health and disease. *Nat Chem Biol.* 10(6):416-24.
- 11) Qin J, Li Y, Cai Z, *et al.* 2012. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature.* 4;490(7418):55-60.
- 12) Vijay-Kumar M, Aitken JD, Carvalho FA, *et al.* 2010. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5. *Science.* 9;328(5975):228-31.
- 13) Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, *et al.* 2011. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature.* 7;472(7341):57-63.
- 14) Rossi M, Johnson DW, Xu H, *et al.* 2015. Dietary protein-fiber ratio associates with circulating levels of indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate in chronic kidney disease patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 25(9):860-5.
- 15) Wing MR, Patel SS, Ramezani A, *et al.* 2016. Gut microbiome in chronic kidney disease. *Exp Physiol.* 101(4):471-7.
- 16) Sabatino A, Regolisti G, Brusasco I, *et al.* 2015. Alterations of intestinal barrier and microbiota in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 30(6):924-33.
- 17) Lau WL, Savoj J, Nakata MB, *et al.* 2018. Altered microbiome in chronic kidney disease: systemic effects of gut-derived uremic toxins. *Clin Sci (Lond).* 9;132(5):509-522.
- 18) Vaziri ND, Yuan J, Rahimi A, *et al.* 2012. Disintegration of colonic epithelial tight junction in uremia: a likely cause of CKD-associated inflammation. *Nephrol Dial Transplant.* 27(7):2686-93.
- 19) Wang IK, Lai HC, Yu CJ, *et al.* 2011. Real-time PCR analysis of the intestinal microbiotas in peritoneal dialysis patients. *Appl Environ Microbiol.* 78(4):1107-12.
- 20) Mishima E, Fukuda S, Shima H, *et al.* 2015. Alteration of the Intestinal Environment by Lubiprostone Is Associated with Amelioration of Adenine-Induced CKD. *J Am Soc Nephrol.* 26(8):1787-94.
- 21) Leung JC, Travis BR, Verlander JW, *et al.* 2002. Expression and developmental regulation of the NMDA receptor subunits in the kidney and cardiovascular system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 283(4):R964-71.
- 22) Miyoshi Y, Hamase K, Okamura T, *et al.* 2011. Simultaneous two-dimensional HPLC determination of free D-serine and D-alanine in the brain and periphery of mutant rats lacking D-amino-acid oxidase. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 1;879(29):3184-9.
- 23) Sasabe J, Suzuki M, Miyoshi Y, *et al.* 2014. Ischemic acute kidney injury perturbs homeostasis of serine enantiomers in the body fluid in mice: early detection of renal dysfunction using the ratio of serine enantiomers. *PLoS One.* 29;9(1):e86504.
- 24) Horio M, Kohno M, Fujita Y, *et al.* 2011. Levels of D-serine in the brain and peripheral organs of serine racemase (Srr) knock-out mice. *Neurochem Int.* 2011 59(6):853-9.
- 25) Kakegawa W, Miyoshi Y, Hamase K, *et al.* 2011.

D-serine regulates cerebellar LTD and motor coordination through the  $\delta 2$  glutamate receptor. *Nat Neurosci.* 14(5):603-11.

26) Wolosker H, Dumin E, Balan L, *et al.* 2008. D-amino acids in the brain: D-serine in neurotransmission and neurodegeneration. *FEBS J.* 275(14):3514-26.

27) Silbernagl S, Völker K, Dantzer WH. 1999. D-Serine is reabsorbed in rat renal pars recta. *Am J Physiol.* 276(6):F857-63.

28) Ganote CE, Peterson DR, Carone FA. 1974. The nature of D-serine--induced nephrotoxicity. *Am J Pathol.* 77(2):269-82.

29) Krug AW, Völker K, Dantzer WH, *et al.* 2007. Why is D-serine nephrotoxic and alpha-aminoisobutyric acid protective? *Am J Physiol Renal Physiol.* 293(1):F382-90.

30) Orozco-Ibarra M, Medina-Campos ON, Sánchez-González DJ, *et al.* 2007. Evaluation of oxidative stress in D-serine induced nephrotoxicity. *Toxicology.* 5:229(1-2):123-35.

31) Okada A, Nangaku M, Jao TM, *et al.* 2017. D-serine, a novel uremic toxin, induces senescence in human renal tubular cells via GCN2 activation. *Sci Rep.* 11;7(1):11168.

32) Tsai G, Yang P, Chung LC, *et al.* 1998. D-serine added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 1;44(11):1081-9.

33) Wu S, Barger SW. 2004. Induction of serine racemase by inflammatory stimuli is dependent on AP-1. *Ann N Y Acad Sci.* 1035:133-46.

34) Sasabe J, Chiba T, Yamada M, *et al.* 2007. D-serine is a key determinant of glutamate toxicity in amyotrophic lateral sclerosis. *EMBO J.* 19;26(18):4149-59.

35) Thompson M, Marecki JC, Marinesco S, *et al.* 2012. Paradoxical roles of serine racemase and D-serine in the G93A mSOD1 mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurochem.* 120(4):598-610.



中出 祐介（なかで ゆうすけ）氏  
略歴

2002-2004 名古屋大学大学院医学系研究科  
修士課程  
2004 金沢大学附属病院検査部 就職  
2009-2019 金沢大学大学院医学系研究科  
博士課程  
2016-2017 金沢大学附属病院検査部  
主任臨床検査技師  
2017-現在 金沢大学医薬保健学域保健学類  
臨床講師  
金沢大学附属病院検査部  
副臨床検査技師長