

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 10 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21390039

研究課題名（和文）胆汁酸-FGF 系による消化管を介した新規肝脂質代謝調節の機序

研究課題名（英文）Regulation of hepatic lipid metabolism through ileal bile acid-FGF signaling

研究代表者 山添 康（YAMAZOE YASUSHI）

東北大学・大学院薬学研究科・教授

研究者番号：00112699

研究成果の概要（和文）：胆汁酸-FGF 系による新規肝脂質代謝調節の機序の解析のため、胆汁酸による回腸 FGF15/19 の発現調節の機序と FGF15/19 の肝臓脂質代謝調節の機序の 2 つの方向から解析を実施した。腸内細菌による胆汁酸変換を減少させると回腸 FGF15 発現が低下して、肝臓の胆汁酸合成が亢進した。FGF19 遺伝子はプロモーター領域に複数の FXR 応答領域を有し、それらの領域を介して胆汁酸により相加的に発現誘導される事が明らかとなった。脂質代謝異常モデルの *Fxr* 欠損マウスに FGF19 を投与すると肝臓の遊離脂肪酸、トリグリセリドレベルが低下した。

研究成果の概要（英文）：We studied on the bile acid-mediated regulation of ileal FGF15/19 expression and FGF15/19-mediated regulation of hepatic lipid metabolism. The suppression of enterobacteria-mediated bile acid conversion decreased ileal FGF15 levels resulting in the elevation of hepatic bile acid synthesis. Multiple FXR responsive elements that are involved in the bile acid-mediated transcriptional activation of FGF19 gene were found in the promoter region. FGF19 treatment decreased hepatic triglyceride and free fatty acid levels in *Fxr*-null mice.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	6,700,000	2,010,000	8,710,000
2010年度	3,500,000	1,050,000	4,550,000
2011年度	3,700,000	1,110,000	4,810,000
年度			
年度			
総計	13,900,000	4,170,000	18,070,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・医療系薬学

キーワード：FGF15/19, FXR, 脂質代謝、胆汁酸、腸内細菌

1. 研究開始当初の背景

消化管に発現するペプチドの FGF15/19 は肝臓に作用して、肝臓の胆汁酸合成を抑制する事が知られていたが、肝臓の脂質代謝全般に対する役割については不明な点が多くあった。また消化管の FGF15/19 発現は胆汁酸により発現誘導される事が知られていたが、その詳細な機序は十分には明らかにされてい

なかった。

2. 研究の目的

消化管の胆汁酸依存的な FGF15/19 発現調節機序を個体レベルと細胞レベルで解明する。消化管の胆汁酸/FGF15/19 シグナルの肝臓脂肪酸/中性脂肪代謝調節における役割を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 実験材料

使用した胆汁酸は Sigma-Aldrich (St. Louis, Missouri) あるいは Steraloids (Newport, Rhode Island) より購入した。Fxr 欠損マウスは米国国立衛生研究所 (Dr. Frank J. Gonzalez) より供与された。LS174T 細胞は東北大学加齢医学研究所 (仙台) より供与された。

(2) 動物への薬物処置

雄性 C57BL/6N マウスにアンピシリン (100 mg/kg) を 3 日間経口投与した。1% コール酸 (CA) を混餌で 6 日間与えた。Fxr 欠損マウスにヒト組換え FGF19 タンパク (4 µg/kg あるいは 400 µg/kg) を 3 日間尾静注した。

(3) 胆汁酸組成解析

HPLC を用いて組成解析を実施した。分離カラムは L-column ODS 2.1×150 mm (5 µm) (財団法人 化学物質評価研究機構) を、反応カラムは Enzymepak 3α-HSD column 4.0×20 mm (日本分光) を用いた。胆汁酸は 3α-hydroxysteroid dehydrogenase (3α-HSD) による反応で生成する β-NADH を励起波長 (365 nm)、蛍光波長 (470 nm) で FP-920S 蛍光検出器 (日本分光) により検出した。

(4) mRNA レベルの定量

Power SYBR® Green PCR mix (Applied Biosystems) を用い ABI PRISM®7000 で解析した。

(5) ヒト組換え FGF19 タンパクの調製

Caco-2 細胞遺伝子 DNA をテンプレートとして FGF19 cDNA を調製し、大腸菌発現ベクターである pET-28a(+) (Novagen) にクローニングした。上記ベクターを大腸菌 Origami 2(DE3) (Merck) に形質転換した。大腸菌のライセートから QIAexpress Ni-NTA System (QIAGEN) を用いて FGF19 タンパクを精製した。

(6) 肝脂質レベルの測定

肝ホモジネートに、3 倍量の溶出バッファー (75 mM Kpi-KCl (pH 7.4), 0.5% Triton X-100) を加えてよく懸濁した後、65°C で 30 分間加温した。その後、10,000 rpm、10 分間遠心して得られた上清について、トリグリセライド E-テストワコー、コレステロール E-テストワコー、遊離コレステロール E-テストワコーおよび NEFA C-テストワコー (和光純薬) を用いて測定した。

(7) レポーターアッセイ

ヒトゲノム DNA を鋳型とし KOD-FX polymerase (TOYOBO) を用いて FGF19 プロモ

ーター領域を単離し、変異の導入には QuikChange Lightning Site-Directed Mutagenesis Kits (Stratagene) を使用しレポーターコンストラクトを作製した。レポーターアッセイは LS174T 細胞にプラスミド pTarget あるいは pTarget/hFXR (0.1 µg/well), reporter constructs (0.6 µg/well) と pRL-SV40 (0.003 µg/well) を Cellfect Transfection kit (GE Healthcare) を用いてトランスフェクションし実施した。ルシフェラーゼ活性測定は Dual-Luciferase^(R) Reporter Assay System (Promega) を用いて行った。

(8) ゲルシフトアッセイ

放射標識した二本鎖オリゴヌクレオチドに TNT Quick Coupled Transcriptional/Translational System (Promega) により *in vitro* 合成した FXR, RXRα タンパクを反応させ、電気泳動後、ゲルを乾燥させイメージングプレートに露光させ FLA3000 (Fuji Film) で検出した。

4. 研究成果

(1) 腸内細菌代謝型胆汁酸による FGF15 発現と肝胆汁酸合成

抗菌薬 (アンピシリン (ABPC), 100 mg/kg, 3 日間) をマウスに経口投与すると肝内胆汁酸濃度上昇が認められる。この時、肝臓の胆汁酸合成の律速酵素である Cyp7a1 の mRNA レベルは減少せず、逆に上昇していた (図 1)。

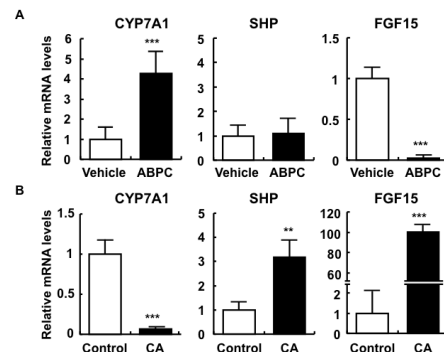


図1 アンピシリン (ABPC)、コール酸 (CA) 処置マウスの遺伝子発現変動 Cyp7a1 の肝臓での発現は胆汁酸により抑制的に調節され、small heterodimer partner (SHP) により抑制的に調節されるが、肝臓 SHP の発現変動は認められなかったことより肝臓以外からの何らかのシグナルが肝臓の Cyp7a1 の発現を亢進させていると考えられた。消化管に発現する FGF15/19 はエンドクリン作用を有し肝臓に作用して CYP7A1 の発現を抑制的に調節する事が報告されていた。アンピシリン投与マウスの消化管の FGF15 レベルは顕著に減少していた。この事より何らかの原因で、消化管の FGF15 発現が減少するため、肝臓の Cyp7a1 発現の抑制が軽減し、結果として Cyp7a1 の発現が増加したと考えられた。そこでアンピシリン投与マ

ウスの消化管 FGF15 発現の低下の原因の解明を実施した。FGF15 は胆汁酸で発現調節されているため、消化管管腔内の胆汁酸組成を測定した。さらに肝臓の Cyp7a1 発現が低下し、消化管の FGF15 発現が上昇する 1% コール酸 (CA) 処理マウスの消化管管腔内胆汁酸組成も測定し比較した。CA 処置、アンピシリン処

表 1 アンピシリンあるいはコール酸投与マウスの消化管管腔内胆汁酸組成

	Vehicle	ABPC	Untreatment	CA
Primary bile acid (μmol)				
βMCA	0.32 ± 0.32	N.D.	0.40 ± 0.08	0.02 ± 0.02 ^{***}
TβMCA	3.43 ± 1.57	6.63 ± 0.60 ^{**}	3.40 ± 1.04	0.40 ± 0.22 ^{**}
UDCA	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
TUDCA	0.10 ± 0.07	0.32 ± 0.03 ^{***}	0.14 ± 0.06	0.06 ± 0.02 [*]
CA	0.54 ± 0.46	N.D.	0.64 ± 0.30	1.14 ± 1.02
TCA	3.05 ± 0.86	5.39 ± 0.42 ^{**}	3.20 ± 0.50	12.38 ± 3.98 ^{***}
CDCA	0.01 ± 0.01	0.01 ± 0.01	N.D.	N.D.
TCDCa	0.04 ± 0.03	0.17 ± 0.04 ^{***}	0.02 ± 0.02	N.D.
Total	7.49 ± 1.87	12.5 ± 0.95 ^{**}	7.80 ± 1.82	14.00 ± 4.78 ^{**}
Secondary bile acid				
DCA	0.04 ± 0.06	N.D.	0.02 ± 0.02	0.24 ± 0.38
TDCA	0.21 ± 0.09	N.D.	0.06 ± 0.02	3.96 ± 1.26 ^{***}
LCA	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
TLCA	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Total	0.26 ± 0.09	N.D.	0.08 ± 0.02	4.18 ± 1.14 ^{***}
Total bile acid	7.74 ± 1.81	12.5 ± 0.95 ^{**}	7.88 ± 1.80	18.20 ± 5.86 ^{***}

Data are shown as mean ± S.D. (n = 4-5). N.D. represents <0.01 μmol. Significant differences from the vehicle-treated group are expressed with an asterisk (*, p < 0.05; **, p < 0.01; ***, p < 0.001).

置ともに、消化管管腔内胆汁酸レベルの有意な増加が認められた (表 1)。一方組成を比較すると、CA 処置では、二次胆汁酸のタウロデオキシコール酸 (TDCA) が有意に増加したが、アンピシリン処置では検出限界以下まで減少した。よって TDCA は FGF15 発現誘導に関与する可能性が考えられた。そこでアンピシリンと TDCA を併用した時の回腸 Fgf15 発現と消化管管腔内の TDCA 濃度を測定したところ消化管管腔内の TDCA 濃度の増加に依存して回腸 FGF15 mRNA レベルの増加が認められた (図 2)。これらの結果より腸内細菌の胆汁酸変換によって生じる二次胆汁酸の

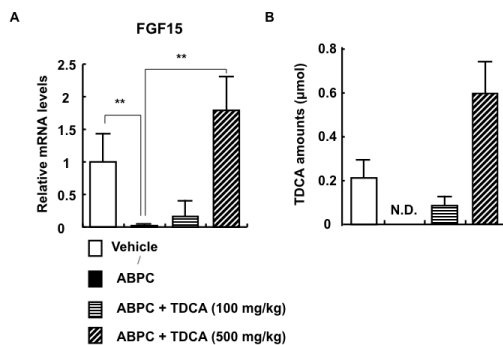


図2 アンピシリン(ABPC)とTDCA併用投与による消化管FGF15発現と管腔内TDCA濃度

TDCA が回腸の FGF15 発現誘導に関与している事が示唆された。一方一次胆汁酸の TCA はアンピシリン処理マウスで有意な増加が認められるにも関わらず、Fgf15 発現は減少していることから、FGF15 発現誘導には関与しない事が示唆された。以上の結果より腸内細菌による代謝変換を受けた胆汁酸が FGF15 発現の誘導に関与する事が示唆された。

(2) FGF19 遺伝子の胆汁酸による発現誘導

の機序

① FGF19 遺伝子の胆汁酸応答配列

FGF19 遺伝子転写開始点の上流約 -9 kb を含むレポーターコンストラクト (FGF19-9k) を作製し、腸管由来 LS174T 細胞を用いてレポーターアッセイを行った。プロモーター領域

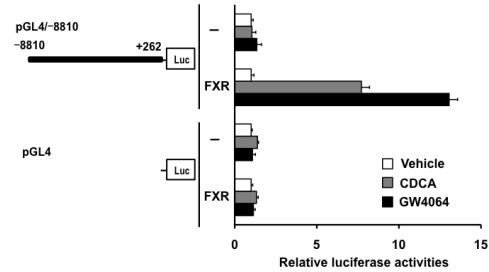


図3 FGF19遺伝子プロモーター領域のFXR応答性

約 9 kb を含むコンストラクトにおいて、FXR を発現させ FXR の合成リガンドである GW4064 または胆汁酸の chenodeoxycholic acid (CDCA) を処置したところコントロールに対して活性が上昇した (図 3)。よって、FGF19 遺伝子のプロモーター領域約 9 kb 内に新規の FXR 応答領域が存在する可能性が示された。プロモーター領域を段階的に欠失させたコンストラクトの解析により、転写開始点の上流 -1866 から -1833 の領域および -1427 から -1353、-75 から +262 の領域に FXR 応答配列が存在する事が示唆された。これらの領域の塩基配列を精査したところ図 4 に示すような核内受容体結合モチーフが認められた。そこで P1, P2, P3, P4 領域のゲル

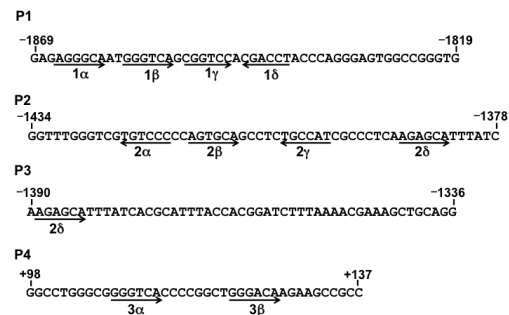


図4 FGF19遺伝子の核内受容体結合モチーフ

シフトアッセイを実施したところ、P1, P2, P4 領域で FXR/RXRαヘテロダイマーの結合が認められた。突然変異を導入して、ゲルシフトアッセイ、レポーターアッセイを実施することにより、それぞれ IR1 (1g and 1d), ER2 (2a and 2b) と DR8 (3a and 3b) モチーフに FXR/RXRαヘテロダイマーが結合し、これらのモチーフが胆汁酸 FXR シグナルによる FGF19 遺伝子の転写活性化に関与する事が明らかとなった。

さらに ChIP アッセイによっても ER2, DR8 モ

チーフに FXR が結合する事が示された。

②既存の FXR 応答領域との比較

Holtらにより FGF19 の第二イントロン上に FXR 応答配列が存在することが報告されてい

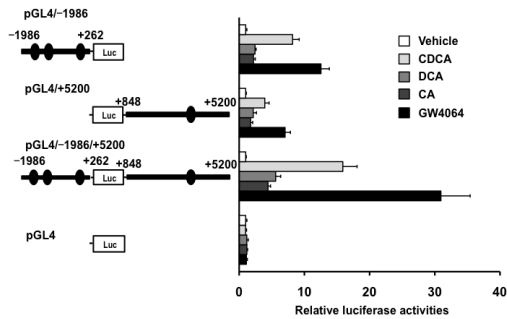


図5 FGF19プロモーターと第二イントロン領域のFXR応答性の比較

た。そこで今回明らかになった FGF19 プロモーター上の3カ所のFXR応答配列と既知の配列のFXR応答性を比較した。どちらの配列もFXR存在下、FXRの特異的アゴニストのGW4064あるいはCDCA添加で転写活性が増強した(図5)。両者を含むコンストラクトで転写活性が最大となった事より、FGF19遺伝子は複数のFXR応答配列を有し、それらの相加的な作用により胆汁酸によるFXRを介する転写活性化を受けている事が示唆された(図6)。

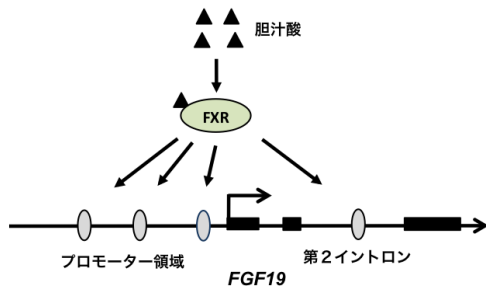


図6 胆汁酸/FXRシグナルによるFGF19遺伝子の転写活性化

(3) FGF19による肝脂肪代謝調節

FGF19の肝脂肪代謝調節に対する役割を明らかにするため脂質代謝異常モデルで肝内遊離脂肪酸、トリグリセリドレベルの上昇しているFxr欠損マウスにFGF19タンパク(400 μg/kgあるいは4 μg/kg)を3日間尾静注した。体重や肝重量、体重当りの肝重量に有意な変動は認められなかったが、肝障害のマーカであるALTがFGF19投与によって有意に低下した(表2)。

肝臓の脂肪レベルを評価するため肝臓の組織切片をOil Red O染色したところ、Fxr欠損マウスのコントロール群で認められた、肝臓の脂肪滴がFGF19投与群(400 μg/kg)では有意に減少した。その結果と一致して肝臓の

表2 FGF19投与によるFxr欠損マウスの肝重量と肝障害マーカの変動

	Fxr-null			Wild-type
	(μg/kg/day)	0	4	400
Liver weight (g)		1.27 ± 0.24	1.26 ± 0.12	1.33 ± 0.19
Body weight (g)		19.7 ± 0.86	19.3 ± 0.44	19.3 ± 0.42
Liver/body weight ratio (%)		6.46 ± 1.19	6.50 ± 0.53	6.84 ± 0.92
ALT (IU/L)		82.7 ± 48.7	81.5 ± 31.8	24.2 ± 7.3*
ALP (IU/L)		151.4 ± 67.1	95.8 ± 20.9	68.7 ± 7.7**

Mice received vehicle or FGF19 (4 μg and 400 μg/kg/day) for 3 consecutive days through tail vein injection. Livers were dissected 6 h after the last injection. Data are shown as the mean ± S.D. (n = 5-8). The significant differences were assessed by Dunnett's test (*, p < 0.05 vs corresponding control mice) or Student's t-test (**, p < 0.01; ***, p < 0.001 vs vehicle-treated Fxr-null mice).

トリグリセリドレベルはコントロール群に比べて FGF19 投与群 (400 μg/kg) では約半分まで有意に減少した。肝内の遊離脂肪酸レベルは FGF19 投与群 (4 μg/kg と 400 μg/kg) 全てで有意な減少が認められた(図7)。

FGF19の肝脂肪酸/トリグリセリドレベルの低下作用の原因を明らかにするため FGF19 投与マウスの肝臓の脂肪酸/トリグリセリド代

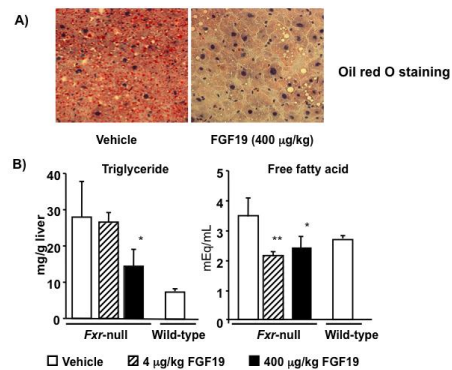


図7 FGF19投与によるFxr欠損マウスの肝脂肪酸、中性脂肪の減少
謝関連遺伝子の発現レベルを測定した。脂肪酸合成に関与する acyl-CoA carboxylase 1 (Acc1) や stearoyl-CoA desaturase 1 (Scd1)、脂肪酸β酸化を抑制的に調節する acyl-CoA carboxylase 2 (Acc2)、肝臓への脂肪酸の取り込みに関与する Cd36 の有意な発現低下が認められた(図8)。この事より、FGF19投与による肝内脂肪酸、トリグリセリドレベルの

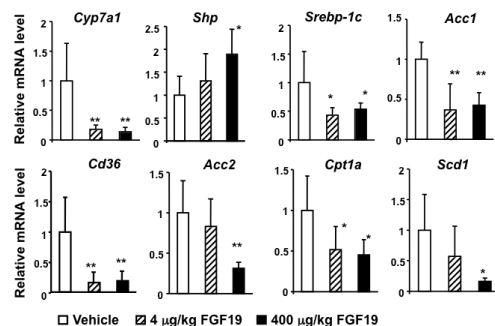


図8 FGF19投与によるFxr欠損マウスの肝脂質代謝関連遺伝子発現の変動

低下には、脂肪酸β酸化の亢進、脂肪酸合成の低下、肝内脂肪酸取り込みの低下が関与す

る可能性が示された。さらにヒトにおける FGF19 の作用を解析するため、ヒト肝癌由来 HepG2 細胞に FGF19 を処理したところ、上記のヒト遺伝子の発現が有意に低下する事も示された。これらの結果よりヒトにおいても FGF19 が肝臓の脂肪酸、トリグリセリドレベルを低下させる作用を有する可能性が示された。

(4) まとめ

本研究により①腸内細菌により変換される胆汁酸により消化管の FGF15 が発現誘導される事が明らかとなった。②ヒト FGF19 遺伝子はプロモーター領域に複数の FXR 応答領域を有し、イントロン上の領域とともに相加的に胆汁酸/FXR シグナルに反応する事が明らかになった。③FGF19 投与は *Fxr* 欠損マウスの肝内脂肪酸、トリグリセリドレベルを低下させることより、肝脂肪代謝の調節にも関与する事が明らかになった。本研究は、消化管 FGF15/19 の発現における新規調節機序を解明するとともに FGF19 が肝臓の脂肪酸、トリグリセリドレベルを低下させる作用を有することを明らかにした。これらの知見は脂質代謝異常症の治療や予防への応用のために大変有益であり、FGF19 自身の薬理作用や FGF19 の消化管発現を調節することにより脂質代謝異常症への臨床応用の可能性を示した。

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. 宮田昌明、山添 康 胆汁酸-FGF 系による脂質代謝調節への腸管からのシグナル *The Lipid* 107, 7 月 (2012) (査読無し)
2. M. Miyata, T. Hata, H. Yamakawa, T. Kagawa, K. Yoshinari, and Y. Yamazoe. Involvement of multiple elements in FXR-mediated transcriptional activation of *FGF19* *J Steroid Biochem Mol Biol* (2012) <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsmb.2012.04.008> (査読有り)
3. M Miyata, Y. Sakaida, H. Matsuzawa, K. Yoshinari and Y. Yamazoe, Amelioration of disrupted hepatic lipogenesis in *Fxr*-null mice by human FGF19 treatment, *Biol. Pharm. Bull.* 34, 1885-1889 (2011). <http://dx.doi.org/10.1248/bpb.34.1885> (査読有り)
4. M. Miyata, Y. Takamatsu, H. Kuribayashi and Y. Yamazoe. Administration of ampicillin elevates hepatic primary bile acid synthesis through suppression of ileal FGF15 expression *J. Pharmacol. Exp.*

Ther. 331 1079-1085 (2009) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20884752> (査読有り)

[学会発表] (計 20 件)

1. 宮田昌明、畑 竜也、加川建弘、山添 康 胆汁酸動態の調節因子であるヒト回腸 FGF19 は複数の FXR 応答領域を介して転写調節される 第 33 回胆汁酸研究会 2011. 11. 18 大阪
2. 畑 竜也、宮田昌明、吉成浩一、山添 康 新規胆汁酸-FXR 応答配列を介したヒト FGF19 遺伝子の転写活性化 第 26 回日本薬物動態学会 2011. 11. 16 広島
3. 松澤瞳、境田裕美、宮田昌明、山添康 *Fxr* 欠損マウスにおいて FGF19 は肝脂質レベルを低下させる 第 50 回日本薬学会東北支部大会 2011. 10. 30 仙台
4. 栗林 秀明、宮田昌明、山川泰輝、山添 康 腸内細菌による胆汁酸脱抱合は、回腸 FGF15 発現誘導に関与し、肝胆汁酸合成を抑制する 第 10 回次世代を担う若手ファーマバイオフォーラム 2011. 10. 9 仙台
5. 畑竜也、宮田昌明、吉成浩一、山添 康 肝内胆汁酸レベルの抑制に関与するヒト回腸 *FGF19* の転写調節機序 第 38 回日本トキシコロジー学会 2011. 7. 11 横浜
6. 宮田 昌明、栗林 秀明、山川 泰輝、山添 康 抗菌薬投与による肝内胆汁酸レベルの上昇の機序-回腸分泌 FGF15 発現の解析 第 38 回日本トキシコロジー学会 2011. 7. 12 横浜
7. Hideaki Kuribayashi, Hiroki Yamakawa, Masaaki Miyata and Yasushi Yamazoe. Role of bile acid conjugation /deconjugation for ileal fibroblast growth factor 15 expression in mice 4th Asia-Pacific Regional ISSX Meeting. 2011.4.23 Tainan, Taiwan
8. 松澤瞳、境田裕美、宮田昌明、山添 康 *Fxr* 欠損マウスにおいて FGF19 は肝脂質レベルを低下させる 日本薬学会第 131 回年会 2011. 3. 29 静岡
9. 宮田昌明、栗林 秀明、山川 泰輝、山添 康 胆汁酸代謝を介する腸内細菌による回腸エンドクラインホルモン FGF15 の発現調節 日本薬学会第 131 回年会 2011. 3. 30 静岡
10. 栗林 秀明、山川 泰輝、宮田 昌明、山添 康 マウス回腸における FGF15 発現調節に対する胆汁酸抱合/脱抱合の役割 第 32 回胆汁酸研究会 2010. 11. 6 仙台
11. 宮田昌明、山川泰輝、栗林秀明、濱津真

- 由美、高松裕樹、山添 康 抗菌薬投与は胆汁酸トランスポーター、合成酵素の発現亢進を介して胆汁酸ホメオスタシスを変動させる 第25回日本薬物動態学会 2010.10.9 大宮
12. 宮田昌明、境田裕美、松澤 瞳、山添 康 FGF15/19 は脂肪肝/高脂血症モデルのFxr 欠損マウスの肝脂質レベルを低下させる フォーラム2010 衛生薬学・環境トキシコロジー2010.9.9 東京
13. Yasushi Yamazoe, Yuki Takamatsu, Hideaki Kuribayashi, Hiroki Yamakawa and Masaaki Miyata Enterobacteria alter bile acid homeostasis through FXR-FGF15/19 system 18th Microsomal Drug Oxidation, 2010.5.18 Beijing, China
14. Masaaki Miyata, Yuki Takamatsu, Hideaki Kuribayashi and Yasushi Yamazoe Administration of ampicillin elevates hepatic primary bile acid synthesis through suppression of ileal FGF15 expression. 2010 Experimental Biology, 2010.4.27 Anaheim USA
15. 栗林秀明、山川泰輝、高松裕樹、宮田昌明、山添 康 腸内細菌は、消化管におけるFGF15の発現に関与し、肝脂質代謝を変動させる 日本薬学会第130回年会 2010.3.29 岡山
16. 宮田昌明、高松裕樹、栗林秀明、山添 康 抗菌薬の投与は回腸 FGF15 の発現低下を介して一次胆汁酸合成を増加させる 第24回 日本薬物動態学会 2009.11.27 京都
17. 境田裕美、宮田昌明、山添 康 FGF19 は高脂血症モデル Fxr 欠損型マウスにおいて肝の脂質動態を変動させる 第24回 日本薬物動態学会 2009.11.27 京都
18. 宮田昌明、栗林秀明、山川泰輝、高松裕樹、山添 康 消化管 FGF15 の発現変動と胆汁酸組成 第31回胆汁酸研究会 2009.11.7 東京
19. 境田裕美、宮田昌明、山添 康 FGF19 は高脂血症モデル Fxr 欠損型マウスにおける肝の脂質動態を変動させる 第48回日本薬学会東北支部大会 2009.10.18 仙台
20. 宮田昌明、高松裕樹、山添 康 腸内細菌-FGF系による肝胆汁酸レベルの調節 第36回日本トキシコロジー学会年会 2009.7.8 盛岡

[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]
<http://kaken.nii.ac.jp/d/p/21390039>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山添 康 (YAMAZOE YASUSHI)
東北大学・大学院薬学研究科・教授
研究者番号：00112699

(2) 研究分担者

吉成 浩一 (YOSHINARI KOUICHI)
東北大学・大学院薬学研究科・准教授
研究者番号：60343399

宮田 昌明 (MIYATA MASAOKI)
東北大学・大学院薬学研究科・助教
研究者番号：90239418