

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 25 年 6 月 21 日現在

機関番号：84404
 研究種目：基盤研究（B）
 研究期間：2010～2012
 課題番号：22390051
 研究課題名（和文） 酸化 LDL・血小板・白血球の血管壁作用を劇的に強める内因性因子の病態生理的意義
 研究課題名（英文） Pathophysiological significance of the factor which enhances the action of oxidized LDL, platelets, and leukocytes on vascular wall.
 研究代表者
 沢村 達也（SAWAMURA TATSUYA）
 独立行政法人国立循環器病研究センター 研究所・部長
 研究者番号：30243033

研究成果の概要(和文)：酸化 LDL 受容体 LOX-1 が酸化 LDL を結合する際に、その結合を数十倍のオーダーで高める血中分子(以下 co-factor と呼ぶ)を同定した。co-factor は LOX-1 に強力に結合し、動脈硬化、血栓形成に重要な働きをもつ活性化血小板との結合を強く促進し、凝固系活性化にも関与していることがわかった。本研究によって、co-factor と LOX-1 の相互作用によって起こる動脈硬化性疾患の主要な病態生理的意義が明らかとなった。

研究成果の概要(英文)： We have identified a co-factor which enhances the binding of oxidized LDL and platelets to LOX-1, an oxidized LDL receptor, promoting blood coagulating reaction in LOX-1 dependent manner. The interaction between LOX-1 and the co-factor might be a key reaction to determine the onset and progression of atherothrombotic diseases.

交付決定額

(金額単位:円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	5,400,000	1,620,000	7,020,000
2011 年度	4,800,000	1,440,000	6,240,000
2012 年度	4,100,000	1,230,000	5,330,000
総計	14,300,000	4,290,000	18,590,000

研究分野:医歯薬学

科研費の分科・細目:基礎医学・薬理学一般

キーワード:酸化 LDL、LOX-1、血小板、血栓

1. 研究開始当初の背景

動脈硬化の病態の理解は、悪玉コレステロールである LDL が酸化変性したものが、動脈硬化を進める本態ではないかという『酸化 LDL 仮説』、および、内皮細胞の機能障害が動脈硬化の始まりであるとする『内皮傷害(障害)－反応仮説』が 1980 年代から 90 年代主流であった。ところが、酸化 LDL が内皮機能障害を引き起こすことが明らかになり、この 2 つの仮説を統一的に解釈できる可能性から、申請者はその受容体の同定を試み、LOX-1 を発見した(Sawamura, Nature 1997)。

その後の申請者らの研究で、LOX-1 遺伝子トランスジェニックマウスや LOX-1 遺伝子ノックアウトマウスの解析により、LOX-1 が高脂血症下での内皮機能不全、粥状動脈硬化を促進することを

明らかにするとともに(Inoue, Circ Res 2005, Mehta, Circ Res 2007)、バルーン障害後の内膜肥厚、心筋梗塞巣の拡大にも重要な役割を担っていることを明らかにしている(Hinagata, Cardiovasc Res 2005; Kataoka, BBRC 2003; Li, J Am Col Cardiol 2003; Hu, Cardiovasc Res 2007)。

一方、動脈硬化性疾患は、血管内皮機能障害・炎症・血栓・リモデリングが複雑に絡み合っただけでなく、活性化血小板・白血球接着分子として働くことを示してきた(Kakutani, PNAS 2000; Honjo, PNAS 2003)。

ところが最近、酸化 LDL の LOX-1 への結合を劇的に増強する血液中の因子(co-factor)を同定することに成功した。これが動脈硬化性疾患の

様々な側面を集約的に理解するカギとなる現象である可能性が出てきた。

2. 研究の目的

新しく見出したこの co-factor が、LOX-1 を介してどのような生理的、病態生理学的機能を発揮するのかを明らかにするため、以下の3点に着目して研究を進める。

(1) co-factor は、酸化 LDL の LOX-1 への結合をいかに強めるか？実際に、分子レベルでどのような形で起こっているのかを明らかにする。

(2) co-factor は、白血球や血小板の LOX-1 を介した細胞接着をいかに強めるか？co-factor の生成・代謝のされ方とあわせて、in vitro の再構成系により検証する。

(3) co-factor は、動脈硬化性疾患をどのように進行させるのか？動脈硬化、心筋梗塞、脳卒中などの病態で、co-factor と LOX-1 の病態生理的意義を明らかにする。これについては、in vivo の検討を中心とする予定であったが、以下に示すように血液凝固系との強い関連が考えられたため、特にこの点を中心に検討を加えた。

これらを通じた研究などにより、LOX-1 機能、さらには動脈硬化性疾患におけるカギとなる反応を見出し、新しい診断・治療の創出につながる可能性を明らかとする。

3. 研究の方法

(1) co-factor と LOX-1 の結合：

Biacore X100 タンパク質相互作用解析システム(GE healthcare)を用いた。co-factor を 10 mM クエン酸緩衝液 (pH 5.6) 中でアミンカップリング法によりセンサーチップに固相化し、ヒト 293 細胞にて調製したリコンビナントヒト LOX-1 (hLOX-1) 蛋白 (18.75, 37.5, 75, 150, 300 nM) を 10 mM HEPES, 150 mM NaCl, 2 mM CaCl₂ 緩衝液 (pH 7.4) にて流速 10 μ L/min で結合させた。コントロールとして BSA、リコンビナントヒト dectin-1 蛋白を用いた。

(2) co-factor を介した血小板と LOX-1 の結合：
V5-His tagged human LOX-1 発現 CHO 細胞および対照として野生型 CHO を用いた。

非刺激血小板は、クエン酸採血の血液を、150 x g で 10 分遠心後、上清を PRP (platelet rich plasma) として回収し、prostaglandin E₁ を混合して 1000 g で 10 分遠心した。得られた沈殿を prostaglandin E₁ 混合 Ca²⁺-free HEPES-Tyrode's buffer にて洗浄し、洗浄血小板とした。

活性化血小板は洗浄後、2mM CaCl₂ 入りの HEPES buffer に re-suspend し、thrombin または thrombin receptor activator peptide 6 (TRAP-6) を室温、10 分で反応させて活性化させ、argatroban (1:99) により反応をとめて用いた。血小板の標識は FITC 標識抗 CD41 抗体を用いた。

96 well プレートに播種した細胞を無血清培地で洗浄し、co-factor、標識血小板 1×10^7 /mL を加

え、37°C 1 時間反応させた。30 μ g/mL IgG、抗 LOX-1 抗体は血小板添加前に well に加えた。PBS(-)洗浄後、ホルマリン固定し、IN Cell Analyzer (GE healthcare) を用い、1 well ごとに 9 視野撮影し、解析を行った。

(3) co-factor を介したトロンビン活性化：

384 well プレートへ、PBS(-)で希釈した 10 μ g/mL の hLOX-1 (50 μ L) を 4°C、overnight で固相化した。PBS(-)で洗浄後、co-factor を加え 4°C で 2 時間 incubate し、PBS(-)で洗浄後、血液凝固因子、CaCl₂、リン脂質、プロトロンビン、トロンビン基質 S-2238 を加え、O.D. を毎 15 秒ごとに 1 時間測定し、トロンビン生成の解析を行った。

4. 研究成果

(1) co-factor と LOX-1 の結合：

co-factor と LOX-1 との結合を LOX-1 発現 CHO 細胞を用いて観察した。co-factor は LOX-1 発現細胞には結合したが、野生型 (WT) CHO 細胞には結合しなかった。

そこで co-factor と LOX-1 との結合を分子間相互作用解析装置 BIACORE で解析したところ、解離定数 (K_D) は 73 nM であった。BSA や LOX-1 と最も相同性が高い蛋白質である dectin-1 は co-factor とは結合しなかった (図 1)。

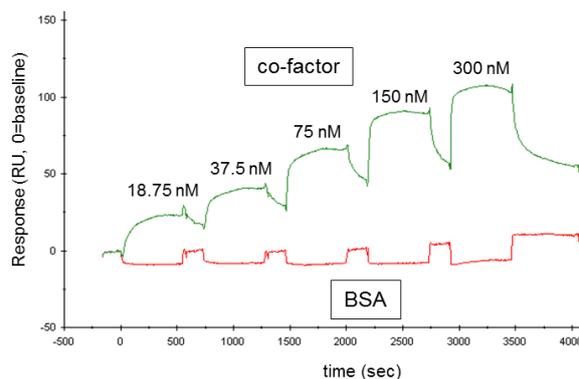


図1 LOX-1 と co-factor 結合の BIACORE による解析

(2) co-factor を介した血小板と LOX-1 の結合：
血小板が活性化することにより血小板表面に露出する phosphatidylserine (PS) を認識して、LOX-1 が血小板を結合することを既に報告しているが、LOX-1 発現細胞と co-factor を preincubation し、LOX-1 に co-factor が結合した状態で、血小板を細胞に作用させると、co-factor に血小板が結合することにより、より多くの血小板が LOX-1 に結合した。さらに、この co-factor を介した LOX-1-血小板結合はトロンビン受容体アゴニスト TRAP-6 を血小板に作用させることにより濃度依存的に増加し、血小板活性化に依存していた。

また、co-factor 濃度を変えて検討すると、非刺激血小板は co-factor 濃度依存的に LOX-1 発現細胞に結合した。活性化血小板は co-factor を介

してさらに強く LOX-1 発現 CHO 細胞に結合した。対照の WT-CHO 細胞には結合せず、co-factor を介した結合促進もみられなかった。また、それらは対照の IgG では抑制されず、抗 LOX-1 抗体によって抑制された(図 2)。

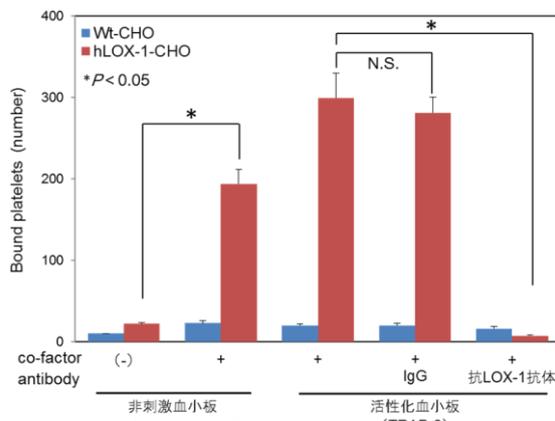


図2 co-factor を介した血小板の LOX-1 への結合

(3) co-factor を介したトロンビン活性化
co-factor と血液凝固因子、CaCl₂、リン脂質、プロトロンビンを加えた in vitro での血液凝固反応再構成系では、そこに LOX-1 と co-factor が結合することによってトロンビン活性化が加速した。384 well プレートに LOX-1 あるいは対照の BSA や dectin-1 を固相化し、トロンビン生成を検出した。固相化した LOX-1 に対し co-factor を作用させ、再構成すると、トロンビン活性化は固相化 LOX-1 量依存的に増加し、その活性は抗 LOX-1 抗体によって抑制された。すなわち、トロンビン活性化の促進が LOX-1 に結合した co-factor により起こることがわかった(図 3)。

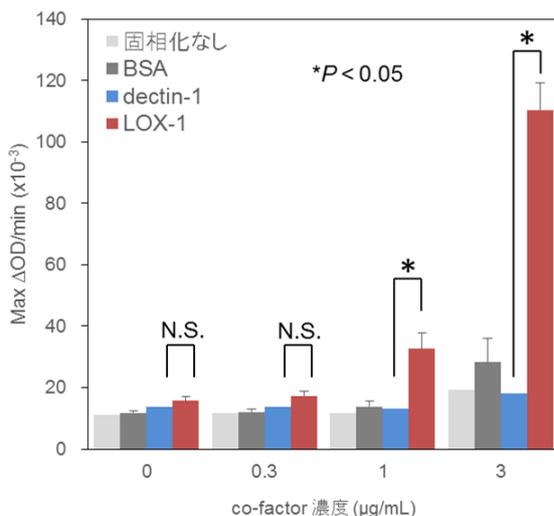


図3 co-factor と LOX-1 結合によるトロンビン生成の促進

これまで我々は、LOX-1 と CRP が相互作用すること、そしてこれが補体系古典経路の活性化と

結びつくことを明らかにしてきた。さらに、LOX-1 の遺伝子発現が誘導型であり、特定の領域の血管内皮細胞に発現することと併せて考えると、特定の領域に局限した補体系活性化を導くのに重要であると考えられることを提唱した。本研究成果についても同様に、局所に発現した LOX-1 と co-factor および凝固因子、さらには血小板が相互作用することにより、凝固および血栓のできやすい場所が規定されている可能性がある。流動性のある血液との相互作用によって、特定の場所で炎症や血栓が起きるための血管内皮の局所的な制御は必ずしも明らかでなかったが、LOX-1 のこのような機能が、そのよい説明となるかもしれない。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 12 件)

- English, F.A., McCarthy, F.P., McSweeney, C.L., Quon, A.L., Morton, J.S., Sawamura, T., Davidge, S.T. and Kenny, L.C.: Lectin-like oxidized low-density lipoprotein 1(LOX-1) receptor inhibition protects against pre-eclampsia plasma mediated vascular dysfunction. *Am J Hypertens*, 26:279-286, 2013.
doi: 10.1093/ajh/hps035
- Arai, H., Kokubo, Y., Watanabe, M., Sawamura, T., Ito, Y., Minagawa, A., Okamura, T. and Miyamoto, Y.: Small dense low-density lipoproteins cholesterol can predict incident cardiovascular disease in an urban Japanese cohort: The Suita study. *J Atheroscler Thromb*, 20:195-203, 2013.
doi: 10.5551/jat.14936
- Sato, K., Nakano, K., Katsuki, S., Matoba, T., Osada, K., Sawamura, T., Sunagawa, K. and Egashira, K.: Dietary cholesterol oxidation products accelerate plaque destabilization and rupture associated with monocyte infiltration/activation via the MCP-1-CCR2 pathway in mouse brachiocephalic arteries: Therapeutic effects of ezetimibe. *J Atheroscler Thromb*, 19:986-998, 2012.
doi:10.5551/jat.13391
- Morton, J.S., Abdalvand, A., Jiang, Y., Sawamura, T., Uwiera, R.R. and Davidge, S.T.: Lectin-like oxidized low-density lipoprotein 1 receptor in a reduced uteroplacental perfusion pressure rat model of preeclampsia. *Hypertension*, 59:1014-1020, 2012.
doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.191825
- Ishikawa, M., Ito, H., Akiyoshi, M., Kume, N., Yoshitomi, H., Mitsuoka, H., Tanida, S., Murata, K., Shibuya, H., Kasahara, T., Kakino, A., Fujita, Y., Sawamura, T., Yasuda, T. and

- Nakamura, T.: Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor 1 signal is a potent biomarker and therapeutic target for human rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 64:1024-1034, 2012.
doi: 10.1002/art.33452
6. Fujita, Y., Yamaguchi, S., Kakino, A., Iwamoto, S., Yoshimoto, R. and Sawamura, T.: Lectin-like oxidized LDL receptor 1 is involved in CRP-mediated complement activation. *Clin Chem*, 57:1398-1405, 2011.
doi: 10.1373/clinchem.2011.168625
7. Iwamoto, S., Fujita, Y., Kakino, A., Yanagida, K., Matsuda, H., Yoshimoto, R. and Sawamura, T.: An alternative protein standard to measure activity of LOX-1 ligand containing apoB (LAB) - utilization of anti-LOX-1 single-chain antibody fused to apoB fragment. *J Atheroscler Thromb*, 18:818-828, 2011.
doi:10.5551/jat.9142
8. Wu, Z., Sawamura, T., Kurdowska, A.K., Ji, H.L., Idell, S. and Fu, J.: LOX-1 deletion improves neutrophil responses, enhances bacterial clearance, and reduces lung injury in a murine polymicrobial sepsis model. *Infect Immun*, 79:2865-2870, 2011.
doi: 10.1128/IAI.01317-10
9. Uchida, K., Suehiro, A., Nakanishi, M., Sawamura, T. and Wakabayashi, I.: Associations of atherosclerotic risk factors with oxidized low-density lipoprotein evaluated by LOX-1 ligand activity in healthy men. *Clin Chim Acta*, 412:1643-1647, 2011.
doi: 10.1016/j.cca.2011.05.022
10. Nishizuka, T., Fujita, Y., Sato, Y., Nakano, A., Kakino, A., Ohshima, S., Kanda, T., Yoshimoto, R. and Sawamura, T.: Procyanidins are potent inhibitors of LOX-1: a new player in the French Paradox. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*, 87:104-113, 2011.
doi: 10.2183/pjab.87.104
11. Inoue, N., Okamura, T., Kokubo, Y., Fujita, Y., Sato, Y., Nakanishi, M., Yanagida, K., Kakino, A., Iwamoto, S., Watanabe, M., Ogura, S., Otsui, K., Matsuda, H., Uchida, K., Yoshimoto, R. and Sawamura, T.: LOX index, a novel predictive biochemical marker for coronary heart disease and stroke. *Clin Chem*, 56:550-558, 2010.
doi: 10.1373/clinchem.2009.140707
12. Matsumoto, T., Fujita, M., Sawamura, T., Kakino, A., Sato, Y., Fujita, Y., Matsuda, H., Nakanishi, M., Uchida, K., Nakae, I., Kanda, H., Yoshida, A., Miwa, K., Hayashi, H., Mitsunami, K. and Horie, M.: Pitavastatin reduces lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 ligands in hypercholesterolemic humans. *Lipids*, 45:329-335, 2010.
doi: 10.1007/s11745-010-3402-7
- [学会発表](計 38 件)
- 変性 LDL の考え方
沢村達也
地域イノベーション戦略支援プログラム 神戸
トライアルに関する研究者会議
神戸 2012 年 12 月 13 日
 - 酸化 LDL 受容体 LOX-1 の機能を通してわかってきた心血管機能不全のメカニズム
沢村達也
私立大学戦略的研究基盤形成支援事業・薬学総合研究所サイエンスフォーラム
心血管系の老化と疾患に対する研究戦略
大阪 2012 年 10 月 27 日
 - 心血管機能における LOX-1 の意義とその診断治療への応用
沢村達也
第 4 回酸化 LDL 勉強会
香川 2012 年 9 月 28 日
 - 多機能受容体 LOX-1 の循環器疾患における役割
沢村達也
明海大学 第 350 回研修会(第 219 回大学院総合セミナー共催)
埼玉 2012 年 9 月 21 日
 - Measurement and manipulation of lox-1 ligand level to predict and to prevent
Tatsuya Sawamura
17th World Congress on Heart Disease
カナダ 2012 年 7 月 27 日 - 30 日
 - LOX-1 研究を支えてくれた人と言葉
沢村達也
第 44 回日本動脈硬化学会総会・学術集会
福岡 2012 年 7 月 19 日 - 20 日
 - Identification of an endogenous inhibitor to block the interaction between oxLDL and its receptors
Akemi Kakino, Yoshiko Fujita, Tomohide Takaya, Shin Iwamoto, Tatsuya Sawamura
第 44 回日本動脈硬化学会総会・学術集会
福岡 2012 年 7 月 19 日 - 20 日
 - ヒト核内受容体 PPAR α による生体防御レクチン MBL2 の発現制御機構の解析
橘敬祐、竹内健太郎、稲田大彦、杉本研、石本憲司、田中十志也、楽木宏実、浜窪隆雄、酒井寿郎、児玉龍彦、沢村達也、土井健史
第 121 回日本薬理学会近畿部会
徳島 2012 年 6 月 29 日
 - 十年後の脳閉塞を予測する～新規バイオマーカー『LOX-index』～

- 沢村達也
第12回日本抗加齢医学会総会 イブニング
セミナー
横浜 2012年6月23日
10. 酸化LDL受容体LOX-1の研究からわかったこと
沢村達也
静岡県立大学 薬学月例セミナー
静岡 2012年6月11日
11. 循環器臨床研究の今後の展望について
沢村達也
21世紀の循環器医療を考える会
京都 2012年5月25日
12. Serum level of LOX-1 ligand containing apoB (LAB) was associated with an increased risk of subclinical atherosclerosis in us white and Japanese men
Okamura, T., Sekikawa, A., Sawamura, T., Kadowaki, T., Kim Sutton-Tyrrell, Daniel Edmundowicz, Murakami, Y., Miura, K., Lewis H Kuller, Ueshima, H.
XVI International Symposium on Atherosclerosis
シドニー 2012年3月25日-29日
13. An endogenous oxidized LDL inhibitor Del-1
Akemi Kakino, Yoshiko Fujita, Tomohide Takaya, Shin Iwamoto, Tatsuya Sawamura
XVI International Symposium on Atherosclerosis
シドニー 2012年3月25日-29日
14. Identification of Del-1 as an endogenous oxidized LDL inhibitor
垣野明美、藤田佳子、高谷智英、岩元真、沢村達也
第85回日本薬理学会年会
京都 2012年3月14日-16日
15. 内因性酸化LDL阻害分子の同定
垣野明美、藤田佳子、高谷智英、岩元真、沢村達也
第8回宮崎サイエンスキャンプ
宮崎 2012年2月17日-19日
16. LOX-1とそのリガンドを標的とした心血管病の診断・予防・治療の試み
沢村達也
関西広域バイオメディカルクラスター成果発表
大阪 2012年1月31日-2月1日
17. 心不全 Dahl ラットの心機能低下に伴い左室LOX-1の発現は亢進する
高谷智英、和田啓道、藤田佳子、森本達也、沢村達也、長谷川浩二
第21回日本循環薬理学会
岡山 2011年12月2日
18. 天然物から見出したLOX-1アンタゴニスト・プロシアニジンはSHRSP血管壁への脂質沈着を抑制する
垣野明美、西塚太一、藤田佳子、佐藤優子、中野厚史、善本亮、沢村達也
第15回日本心血管内分泌代謝学会学術総会
大阪 2011年11月25日-26日
19. 心不全における左室LOX-1の発現量と可溶性LOX-1の血中濃度は心機能を反映する
高谷智英、和田啓道、藤田佳子、森本達也、長谷川浩二、沢村達也
第15回日本心血管内分泌代謝学会学術総会
大阪 2011年11月25日-26日
20. 血管機能における変性LDL受容体LOX-1研究の新しい展開
沢村達也
第4回最新動脈硬化フォーラム
大阪 2011年11月4日
21. 超高齢化社会への処方箋-酸化LDL受容体研究からの展望
沢村達也
BioJapan2011
横浜 2011年10月5日-7日
22. 高血圧性心不全モデルラットにおける左室LOX-1の発現量は心機能と相関する
高谷智英、和田啓道、藤田佳子、森本達也、長谷川浩二、沢村達也
第47回高血圧関連疾患モデル学会学術総会
札幌 2011年9月6日-7日
23. Implication of small dense LDL as a risk for coronary artery disease in a urban Japanese cohort: The Suita study
Hidenori Arai, Yoshihiko Kokubo, Makoto Watanabe, Yoshihiro Miyamoto, Tatsuya Sawamura, Tomonori Okamura
第43回日本動脈硬化学会総会・学術集会
札幌 2011年7月14日-16日
24. Contribution of LOX-1 in the aortic aneurysm and effects of PI polyamide targeting LOX-1
Ayako Takasaka, Noboru Fukuda, Takahiro Ueno, Akiko Tunemi, Yoshiaki Kusumi, Yukihiko Orime, Motomi Shiono, Tatsuya Sawamura
第43回日本動脈硬化学会総会・学術集会
札幌 2011年7月14日-16日
25. Procyanidin inhibits oxidized LDL binding to LOX-1 and suppresses vascular lipid accumulation in SHRSP rats
Ryo Yoshimoto, Taichi Nshizuka, Yoshiko Fujita, Yuko Sato, Atsushi Nakano, Shunji Ohshima, Tomomasa Kanda, Tatsuya Sawamura
第43回日本動脈硬化学会総会・学術集会
札幌 2011年7月14日-16日
26. プロシアニジンはLOX-1アンタゴニストであり、血管壁への脂質沈着を抑制する

- 善本亮、西塚太一、藤田佳子、佐藤優子、中野厚史、垣野明美、大嶋俊二、神田智正、沢村達也
第 84 回日本薬理学会
横浜 2011 年 3 月 22-24 日
27. 酸化 LDL 測定のための人工標準蛋白作製
岩元真、藤田佳子、垣野明美、柳田一樹、善本亮、沢村達也
第 83 回日本生化学会大会、第 33 回日本分子生物学会年会
神戸 2010 年 12 月 7-10 日
28. LOX-1 in cardiovascular dysfunction
Sawamura, T.
New Frontier in Diagnosis and Management of CV Diseases in 2010
タイチエン 2010 年 11 月 21 日
29. プロシアニジン は酸化 LDL 受容体 LOX-1 のアンタゴニストであり、ラット血管壁への脂質沈着を抑制する
西塚太一、藤田佳子、佐藤優子、中野厚史、垣野明美、大嶋俊二、神田智正、善本亮、沢村達也
第 20 回日本循環薬理学会
札幌 2010 年 11 月 11-12 日
30. C-Reactive protein binds to LOX-1 and causes vascular dysfunction via complement activation
Fujita, Y., Otsui, K., Kakino, A., Yamaguchi, S., Sato, Y., Yoshimoto, R., Sawamura, T.
第 14 回国際 SHR シンポジウム
モントリオール 2010 年 9 月 22-27 日
31. SHR-SP の血管壁脂質沈着における LOX-1 の役割
沢村達也
第 13 回 Vitamin E Update Forum
東京 2010 年 8 月 20 日
32. 酸化 LDL 受容体 LOX-1 と心血管病
沢村達也
第 3 回臨床研究フォーラム
静岡 2010 年 8 月 6 日
33. LOX-1 is involved in the complement activation by endogenous C-Reactive protein and myocardial reperfusion injury
Fujita, Y., Otsui, K., Kakino, A., Yamaguchi, S., Sato, Y., Yoshimoto, R., Sawamura, T.
15th World Congress on Heart Disease
バンクーバー 2010 年 7 月 24-28 日
34. LOX-1 in cardiovascular dysfunction
Sawamura, T.
15th World Congress on Heart Disease
バンクーバー 2010 年 7 月 24-28 日
35. The effect of LOX-1 and LOX-1 ligands containing ApoB on the incidence of coronary heart disease and stroke in an 11-year population-based cohort study: The Suita study
Okamura, T., Inoue, N., Kokubo, Y., Fujita, Y.,

- Sato, Y., Watanabe, M., Sawamura, T.
第 42 回日本動脈硬化学会
岐阜 2010 年 7 月 15-16 日
36. CRP in LOX-1 Biology
沢村達也
Workshop on C-Reactive Protein
バーミンガム 2010 年 6 月 3 日
37. LOX-1, the oxidized LDL receptor, in cardiovascular dysfunction
沢村達也
Basic Research Seminar at Texas Heart Institute
ヒューストン 2010 年 5 月 31 日-6 月 2 日
38. Recognition of endogenous C-reactive protein by LOX-1 abrogates myocardial infarction
藤田佳子、垣野明美、佐藤優子、善本亮、沢村達也
ISHR World Congress 2010
京都 2010 年 5 月 13 日

[産業財産権]

○出願状況(計 8 件)

1. 名称:酸化 LDL 阻害剤
発明者:沢村達也、垣野明美
権利者:国立循環器病研究センター
番号:出願番号 PCT/JP2013/52939
出願年月日:平成 25 年 2 月 7 日
国内外の別:国外
2. 名称:酸化 LDL 阻害剤
発明者:沢村達也、垣野明美
権利者:国立循環器病研究センター
番号:特願 2012-027793
出願年月日:平成 24 年 2 月 10 日
国内外の別:国内
3. 名称:融合タンパク質、核酸、ベクター、細胞、LAB の測定方法、並びに、LAB 測定用キット
発明者:沢村達也、岩元真
権利者:国立循環器病研究センター、(株)バイオマーカーサイエンス
番号:特願 2010-251701、特開 2012-100585
出願年月日:平成 22 年 11 月 10 日
国内外の別:国内

[その他]

ホームページ

http://www.ncvc.go.jp/res/divisions/vascular_physiology/index.html

6. 研究組織

(1)研究代表者

沢村 達也(SAWAMURA TATUYA)
独立行政法人国立循環器病研究センター
研究所・部長
研究者番号:30243033