

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 17 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390205

研究課題名(和文) 難治性コモン不整脈における遺伝子-環境因子相互作用：GWASデータに基づく検討

研究課題名(英文) Gene-environmental interaction for common arrhythmias based on GWAS data

研究代表者

古川 哲史 (Furukawa, Tetsushi)

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授

研究者番号：80251552

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,800,000円、(間接経費) 4,440,000円

研究成果の概要(和文)：不整脈の疾患研究では、心房細動と心室細動の機序と対策が問題として残されている。全ゲノム関連解析(GWAS)は網羅的な遺伝的リスクの検討で、今まで同定されなかった疾患パスウェイが同定される可能性がある。そこで、自験・他験の心房細動、心室細動/心臓突然死に関するGWASから得られた新規遺伝子と心房細動・心室細動の関係を生物学的に検討した。その結果、心房細動は1つの不整脈のトリガーに関係する強い遺伝的リスクと複数の不整脈の維持に関係する弱い遺伝的リスクがあることが分かった。心室細動では、His-Purkinje系に発現する転写因子が運動誘発性不整脈に関連することが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：Understanding of arrhythmias has been substantially advanced by gene mutation analysis in familial arrhythmia syndromes and studies of ionic channels with the patch-clamp technique in cell-level. The remaining major problem in arrhythmia research is the understanding and therapeutic strategy for atrial and ventricular fibrillation. On the other hand, genome-wide-association study (GWAS) is a comprehensive, un-biased approach and could reveal novel pathways leading to diseases. Thus, we performed biological functional analysis for genes that had been newly identified in GWAS of atrial and ventricular fibrillation. In atrial fibrillation, we found one strong genetic risk related to trigger mechanism, and multiple weak genetic risks related to maintenance mechanism. In ventricular fibrillation, we found that a defective transcription factor expressed in the His-Purkinje system causes exercise-induced idiopathic ventricular fibrillation.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード：分子心臓病態学 不整脈 心房細動 心室細動 ゲノム 遺伝子多型

1. 研究開始当初の背景

(A) **遺伝的リスクの検討**：心室細動・心房細動などのコモン不整脈にも家族集積性があることから遺伝的背景の存在が示唆される。欧米では全ゲノムアプローチ (Genome-Wide Association Study [GWAS]) が実施され、心房細動や心臓突然死の関連遺伝子が同定されつつある。一方、本邦では不整脈の GWAS 研究の報告はまだ見られない。申請者は、理化学研究所中村祐輔博士らとの共同研究で、本邦初の心房細動集団を対象とした GWAS 研究、および米国との共同のメタ解析を行い、それぞれ 4 つの遺伝的リスク (ラボネーム AF1-4) を同定した。これらを総合すると、

(1) **人種を超えたリスク (AF1・2)**：関連性が極めて高い普遍的リスク

(2) **日本人優位のリスク (AF3・4)**：関連性が中等度の人種特異的リスク

(3) **欧米人優位のリスク (AF5・6)**：関連性が中等度の人種特異的リスク

の 3 タイプの遺伝的リスクが同定されたものと考えられる。

(B) **環境因子**：多因子が関与するコモン疾患では、病態発現の基盤として複数の環境要因が惹起する慢性炎症の重要性が注目されている。慢性炎症の発症過程で、LPS 等の内因性の“危険シグナル (danger signals)”が、Toll 様受容体 (TLRs) 等の病原受容体を利用しシグナル伝達を行う DAMPs (damage-associated molecular patterns) という概念が提唱されている。

申請者は阻害薬・siRNA を用いた検討から、**pannexin-2 (Px-2)** が心臓リモデリング (マクロファージ動員・線維化・心肥大など) に関わる危険シグナル ATP の分泌経路であることを同定した。これは ATP が様々な状況でマクロファージ動員に重要であるという最近の知見 (Ref. 6, 7) と合致する。また、**TLR4** が心臓を含む各組織で慢性炎症による組織リモデリングに関与することが注目される。以上から、Px-2 と TLR4 が心臓の環境因子シグナル伝達で重要と考えた。

(C) **遺伝 - 環境因子相互作用 (gene-environment interaction) の着想**：コモン疾患では、“環境から遺伝”・“遺伝から環境”の双方向性作用として下記概念が示唆されている；

- ・**環境 遺伝**：環境因子が惹起する“危険シグナル”がエピゲノム修飾をもたらす。
- ・**遺伝 環境**：遺伝的リスクが環境因子の様々なストレスに対する感受性・閾値に影響する。

申請者は、遺伝 - 環境相互作用の心臓における各論として、予備実験で下記の知見を得ている；

- ・**環境 遺伝**：複数の環境因子 (圧負荷、高血糖、加齢等) が共通のエピゲノム因子 Dnmt1 の発現に影響を及ぼす。
- ・**遺伝 環境**：突然死リスク NOS1AP が圧負荷の感受性を修飾する。

以上より、遺伝 - 環境因子相互作用の解明がコモン不整脈の鍵を握ると考え、上記 (A) で同定された遺伝的リスクと (B) で抽出された環境因子の相互作用の解明を目指す本計画を着想した。

2. 研究の目的

心房細動では、比較的日本人に特異的なリスクと考えられた **AF3・AF4**、心室細動では、欧米の GWAS で同定された NOS1 アダプター分子 **NOS1AP**、HDAC 制御因子 **NOT3** に焦点を絞る。これら 4 つの不整脈関連遺伝的リスクを対象に以下の 3 点の解明を達成目標とする；

- (1) 上記 4 因子の遺伝子改変動物を作成し、これらの特性・機能を解明する。
- (2) 4 遺伝的リスク - 環境因子相互作用における、エピゲノム修飾の関与を明らかにする。
- (3) “危険シグナル” 関連分子 Px-2 と TLR4 の検討から、遺伝的リスク - 環境因子相互作用における危険シグナルの関与を明らかにする。

3. 研究の方法

本申請は心房細動・心室細動の 2 つの難治不整脈に対して、以下の 3 項目の検討を計画する；

- (A) **GWAS 研究から抽出された遺伝因子の特性の検討**
- (B) **遺伝的リスク - 環境因子相互作用におけるエピゲノム修飾の関与の検討**
- (C) **遺伝 - 環境因子相互作用における危険シグナル関連因子 Px-2・TLR4 の関与の検討**

心房細動に関しては、比較的日本人特異的な 2 つの遺伝的リスクが明らかにされた段階であり、上記 (A) のこれらの遺伝因子の特性検討からスタートする。一方、心室細動 / 突然死では、2 つの遺伝因子 NOS1AP・NOT3 の KO マウスの特性検討が既に進行中であり、(B) の環境要因との相互作用の検討からスタートし、それぞれにおける遺伝 - 環境因子相互作用の解明を達成する。

4. 研究成果

【心房細動に関する研究】

(1) 心房細動 GWAS の更なる展開：

心房細動の全ゲノム関連解析 Genome-Wide Association Study (GWAS) をさらに展開した。第 2 期 GWAS では 61 万 1 塩基多型 single nucleotide polymorphism (SNP) を対象に、843 名の

心房細動患者、3350名のコントロールで検討を行った。その結果6個のSNPが心房細動と関連することが示された。第2期では842名の心房細動患者61万SNPを対象とした。第2期SNPでは、日本人で6個の遺伝子座が心房細動と関連することが示された。ただし、多くのSNPが遺伝統計学的有意水準に達しなかったが、それに近いレベルにあったのでこれらを対象に sub-threshold解析を行った。対象は、7530名の心房細動患者、17190名のコントロールで、その結果さらに2つのSNPが心房細動と関連することが示唆された。すなわち、discovery GWASでは8個のSNPが心房細動と関連することが示唆された。

(2)Replication study

これらの8個のSNPを対象に、日本人の別のコホート(心房細動患者1941名、コントロール657名)でreplication studyを行った。その結果、6つのSNPが心房細動と関連することが確認された。以上、discovery GWASとreplication studyから日本人では少なくとも6つのSNPが心房細動と関連することが確認された。

(3)AF #1(ラボネーム)の生物学的解析

心房細動と最も相関の高かったSNP AF #1は4q25領域の遺伝子・マイクロRNAを含まない94 kbのハプロブロックに位置する。両脇の最も近い遺伝子はPITX2とENPEPであるが、これらは別のハプロブロック上で当該SNPとは150 kbほど離れて存在する。近年、ほとんどの心房細動がトリガーは肺静脈内心筋スリーブ myocardial sleeveにあり、心房のリモデリングが心房細動の維持に重要と言われている。PITX2は心筋袖に発生に関係し、ENPEPは心房リモデリングと最も関係の深い液性因子アンジオテンシン-II(Ang-II)の分解の律速段階の酵素であり、生物学的機能の観点からはPITX2もENPEPも心房細動関連遺伝子の有望な候補遺伝子と言える。したがって、4q25部位がエンハンサーあるいはサイレンサーとしてPITX2あるいはENPEPの転写を調節することという作業仮説が立てられる。

SNP discoveryで94 kbにわたる同ハプロブロックの全シーケンスを行い154の遺伝子多型があることが判明した。119のSNPsと1つのIndel遺伝子多型はすでにdbSNP databaseに登録済みであったが、新たに31 SNPsと3 Indel遺伝子多型が同定された。GWAS研究では、これら154 SNPsのいずれかが心房細動発症と関連することは分かるが、この中のどのSNPが心房細動発症と関連するか、すなわち責任SNP(機能SNP)かはわからない。これらは、 r^2 値 >0.9 を基準にLD解析を行うと22のグループに分類することができ、その

中で最も有意水準の高いグループには23 SNPsが存在した。そこで、この最も有意水準の高いグループに属する23 SNPsに焦点を絞り責任SNP(機能SNP)を同定することとした。

前記したように4q25領域がエンハンサーあるいはサイレンサーとして機能することが示唆されたので、これらの23 SNPs周辺領域がエンハンサーあるいはサイレンサーとして機能するかどうかを調べるために、ヒストンコード解析を行った。その結果、2つのSNPs周辺領域がエンハンサー、1つがバイバレントとして機能することが示唆された。

PITX2は肺静脈心筋スリーブの形成時に、間葉系細胞から心筋細胞への分化に関わることが知られている。そこで、in vitroの間葉系細胞から心筋細胞への分化モデルとして、5-AZAとLiClを用いた。すなわち、間葉系細胞に5-AZAを加えることにより心筋細胞への分化を刺激することができ、LiClを加えることにより心筋細胞への分化を抑制することができる。

我々の実験では、間葉系細胞における5-AZAによる心筋分化誘導によりPITX2の発現が上昇し、LiClによる分化抑制によりPITX2の発現が減少した。これとともに、1つのSNP部位で5-AZAによりH3K27me3の結合が減少し、LiClによりH3K27me3の結合が上昇した。同SNPがPITX2のバイバレントな調節領域として機能する疾患感受性SNPであると考えられた。

(4)AF #2(ラボネーム)の生物学的解析

心房細動と2番目に相関の高かったSNP AF #2に関しては、マウス心筋由来株化細胞HL-1を用いてsiRNAによるノックダウンを行うと、細胞増殖が抑制された。そこで、細胞周期に関係する遺伝子の発現をRT-PCR法により検討すると、サイクリン依存性キナーゼ阻害因子Cdkn1a(p21)の発現が有意に増加していた。このことから、AF #2は細胞増殖を制御することにより心房細動発症と関連することが示唆された。

(5)AF #3(ラボネーム)の生物学的解析

AF #3の転写産物は、リングドメインを有することからユビキチンリガーゼであることが示唆される。そこで、AF #11転写産物と相互作用する分子を酵母2ハイブリッド法、IP-Western法、LC-MS/MS解析により探索したところ、アクチン細胞骨格の制御に関係する分子が複数同定された。また、HL-1細胞でAF #3をノックダウンすると、筋原線維の破壊が起こることが確認された。AF #3は、ユビキチン-

プロテアゾーム系を介して筋変性 myolysis に関係することで心房細動の発症と関連することが示された。

(6)GWAS が見えてきた心房細動の発症メカニズム

以上の GWAS および GWAS 結果の生物学的解析の結果、心房細動の発症メカニズムとして、1つの極めて強い遺伝的リスクは心房細動のトリガー機構である肺静脈心筋の異常興奮に関係すること、複数の比較的弱い遺伝的リスクが細胞増殖、筋変性、炎症などと関連し、これが心房のリモデリングを介して心房細動の維持機構と関連することが示唆された。抗心房細動薬の有効性は抗癌剤に次いで低く、25%程度と言われている。これは心房筋を主な標的とすることに原因がある可能性がある。今回の研究から次の展開として肺静脈心筋を標的とする抗心房細動薬の開発が必要と考えられた。従来心房筋を標的とする薬物に加えて、肺静脈心筋を標的とする薬物を開発し併用することで心房細動の薬物治療の有効性を向上させられる可能性が示唆され、次の科学研究費による研究につなげていくことが計画された。

【心室細動に関する研究】

(1)研究計画の推移

心室細動に関する研究は、心房細動・突然死のGWASで同定されたNOS1APとCLCNKBの研究から始めたが、マウスを使った研究では明らかな結果を得ることができなかった。そこで、GWAS結果とは少し離れてモデルマウスの研究を開始した。心室細動・突然死には臨床的に心室の刺激伝導系His-Purkinje系が関与することが知られている。ところが、心室細動・突然死とHis-Purkinje系の関連の機序は全く分かっていない。最近、His-Purkinje系に特異的に発現する転写因子X(論文投稿中なのでラボネームXを使用)のノックアウトマウスの論文が報告され、心臓の解剖や力学機能は正常であるがHis-Purkinje系の伝導だけが障害されることが報告された。そこで、同マウスはHis-Purkinje系の伝導障害が心室性不整脈にどのように関与するかを調べる有効なモデルと考えられた。そこで、同マウスを用いてHis-Purkinje系と心室不整脈の関連を検討した。

(2)マウスでの検討

同マウスでは、His-Purkinje系に限局してギャップ結合チャネルCx40と伝依存性ナトリウムチャネルSCN5Aの発現が低下し、これがHis-Purkinje系の伝導障害の原因であることが示唆された。同マウスの不整脈をテレメトリー心電計でモニターすると、夜間すなわちマウスの活動期に有意に心室性不整脈と房室ブロックが増加すること

が示唆された。そこで、次に水泳による運動負荷、イソプロテレノール静注による交感神経活性化時の不整脈をモニターすると、やはり非持続性心室細動、心室期外収縮、と房室ブロックが増加することが観察された。

これから示唆された作業仮説として、交感神経興奮により洞調律が促進し、His-Purkinje系への入力が増加したため、もともと伝導障害のあるHis-Purkinje系の伝導障害が増強され、房室ブロック・心室性不整脈につながったものと考えられた。そこで、ex vivoの光学的マッピングを行ったところ、イソプロテレノール投与に伴ってのノックアウトマウスだけで心室の伝導障害が発生し、心室の伝導興奮パターンが正常の心尖部 心基部から、心基部 心尖部に変化した。これに伴って心室性不整脈の発生が増加した。

以上のマウスを使った研究から、His-Purkinje系の伝導障害は交感神経緊張に伴う不整脈発現に関係することが示唆された。

(3)ヒトの心室細動との関係

次に、この転写因子Xがヒトの不整脈にも関連するかを検討した。SCN5Aの遺伝子異常が存在しない130名の特発性心室細動患者(ブルガダ症候群、早期再分極症候群、QT短縮症候群をふくむ)で同遺伝子のエクソンのシーケンスを解析した。その結果、2名で新たな遺伝子変異が同定された。この2名の患者ではブルガダ症候群に関係することが知られている13の遺伝子で遺伝子変異が同定されなかった。また転写因子Xの変異は350名のコントロール患者での遺伝子解析でまったく同定されなかった。

また、転写因子XのコモンSNPが3名の患者で同定された。これはコモンSNPであるため、原因遺伝子となることが考えにくく、modifierとして作用した可能性が示唆された。そこで、3世代以上のデータが得られるSCN5A変異を有するブルガダ症候群4家系で、遺伝子Xの遺伝子解析を行った。その結果、1家系でSCN5A変異は3名に認められたがブルガダ症候群は1名だけにみられた。また、遺伝子Xの変異も3名にみられ、SCN5Aと遺伝子Xが共存するメンバーだけでブルガダ症候群が発症することが観察された。

転写因子をHL-1細胞、新生児マウス心室筋細胞に導入すると、Cx40とSCN5Aの発現の増加が観察された。2つの変異あるいは1つのコモンSNPをもつ転写因子Xを導入するとCx40・SCN5Aの発現増加が減弱することが観察された。

以上から、転写因子Xの変異は原因遺伝子として、コモンSNPはmodifierとしてヒトでも特発性心室細動の発症に関与することが

示唆された。また、これらの患者ではスポーツなどの活動時に不整脈の発作が起こっていた。ブルガダ症候群の多くは副交感神経緊張時に不整脈が増強し、交感神経刺激により不整脈が抑制される。ところが、一部のブルガダ症候群では運動時に不整脈発作が増加し、運動誘発性ブルガダ症候群と呼ばれている。転写因子Xはこの非典型的なブルガダ症候群に関係することが示唆されが。また、基礎心疾患を認めない運動時突然死に関連する可能性も示唆され、さらなる検討が必要と考えられた。

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)

[雑誌論文](計 8件)

1. Okata S, Yuasa S, Yamane T, Furukawa T, Fukuda K. (2013). The generation of induced pluripotent stem cells from a patient with *KCNH2* G603D, without LQT2 disease associated symptom. *J. Med. Dent. Sci.* 60:17-22.(査読あり)
2. Kurokawa J, Furukawa T. (2013). Non-genomic action of sex steroid hormones and cardiac repolarization. *Biol. Pharm. Bull.* 36:8-12.(査読あり)
3. Asayama M, Kurokawa J, Shirakawa K, Okuyama H, Kagawa T, Okada J, Sugiura S, Hisada T, Furukawa T. (2013). Effects of an hERG activator, ICA-105574, on electrophysiological properties of canine hearts. *J. Pharmacol. Sci.* 121:1-8.(査読あり)
4. Kurokawa J, Furukawa T. (2013). Region- and condition-dependence of the membrane and Ca^{2+} clocks in the sinus node. *Circ. J.* 76, 293-294.(査読あり)
5. Egashira T, Yuasa S, Suzuki T, Aizawa Y, Yamanaka H, Matsuhashi T, Ohno Y, Tohyama S, Okata S, Seki T, Kuroda Y, Yae K, Hashimoto H, Tanaka T, Hattori F, Sato T, Miyoshi S, Takatsuki S, Murata M, Kurokawa J, Furukawa T, Makita N, Aiba T, Shimizu W, Horie M, Kamiya K, Kodama I, Ogawa S, Fukuda K. (2012). Disease characterization using LQTS-specific induced pluripotent stem cells. *Cardiovasc. Res.* 95, 419-429.(査読あり)
6. Ellinor PT, Lunetta KL, Albert CM, Glazer NL, Ritchie MD, Smith AV, Arking DE, Müller M, Krijthe BP, Lubitz SA, Bis JC, Chung MK, **エラー! 参照元が見つかりません.** M, Ozaki K, Roberts JD, Smith JG, Pfeufer A, Sinner MF, Lohman K, Ding J, Smith NL, Smith JD, Rienstra M, Rice KM, Van Wagoner DR, Magnani JW, Wakili R, Clauss S, Rotter J, Steinbeck G, Launer LJ, Davies RW, Borkovich M, Harris TB, Lin H, Völker U, Völzke H, Milan DJ, Hofman A, Boerwinkle E, Chen LY, Soliman EZ, Voight BF, Li G, Chakravarti A, Kubo M, Tedrow U, Rose LM, Ridker PM, Conen D, Tsunoda T, Furukawa T, Sotoodehnia N, Xu S, Kamatani N, Levy D, Nakamura Y, Parvez B, Mahida S, Furie KL, Rosand J, Muhammad R, Psaty BM, Meitinger T, Perz S, Wichmann HE, Witteman JCM, Kao WHL, Kathiresan S, Roden DM, Uitterlinden AG, Rivadeneira F, McKnight B, Sjögren M, Newman AB, Liu Y, Gollob MH, Melander O, Tanaka T, Stricker BHC, Felix SB, Alonso A, Darbar D, Barnard J, Chasman D, Heckbert SR, Benjamin EJ, Gudnason V, Kä äb S. (2012). Meta analysis in the AFGen consortium identifies six novel loci for atrial fibrillation. *Nat. Genet.* 44, 670-675, 2012.(査読あり)
7. Sugiyama H, Nakamura K, Morita H, Akagi S, Tani Y, Katayama Y, Nishii N, Miyoshi T, Nagase S, Kohno K, Kusano FK, Ohe T, Kurokawa J, Furukawa T, Ito H. (2011). Circulating *KCNH2* current-activating factor in patients with heart failure and ventricular tachyarrhythmia. *PLoS ONE* 6, e19897.(査読あり)
8. Furukawa T, Oishi S, Sasano T. (2011). Atrial fibrillation and inflammation. *Nihon Yakurigaku Zasshi* 138, 192-195.(査読あり)

[学会発表](計 67件)

1. 古川哲史・パネキシンの心房・心室における異なった役割。一般シンポジウム S14 “心疾患と炎症応答” 日本薬学会第134年会、2014年3月29日、熊本。
2. Sasano T, Koizumi A, Kimura W, Nogami A, Fukamizu S,

- Sakurada H, Hirao K, Isobe M, Kimura A, Miyamoto Y, Shimizu W, Miura N, Furukawa T. Genetic defects in a His-Purkinje system-specific transcription factor as a cause of J wave syndrome. In Symposium 3 “J-wave syndrome and related electrical disorders” The 78th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, March 23, 2014,
3. Sekigawa M, Satoh A, Nitta J, Sato Y, Honda Y, Kuroda S, Kanoh M, Suzuki M, Inaba O, Muramatsu K, Yamato T, Matsumura Y, Asakawa K, Ebana Y, Furukawa T, Hirao K, Isobe M. Effect of SNP on 9q22 (rs6479562) on the progression from paroxysmal atrial fibrillation to persistent atrial fibrillation. The 78th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, March 23, 2014, Tokyo.
 4. Okata S, Yuasa S, Suzuki T, Egashira T, Kuroda Y, Tanaka A, Makita N, Kurokawa J, Furukawa T, Fukuda K. Na⁺ channel beta-subunit affects the phenotype in long QT syndrome type 3 and Brugada syndrome induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. The 78th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, March 22, 2014, Tokyo.
 5. Sato A, Honda Y, Sato Y, Kuroda S, Kanoh M, Sekigawa M, Suzuki M, Inaba O, Muramatsu K, Yamato T, Matsumura Y, Nitta J, Asakawa K, Ebana Y, Furukawa T. The relationship between the single nucleotide polymorphism rs2634073 and arrhythmogenic superior vena cava in the patients with atrial fibrillation. The 78th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, March 22, 2014, Tokyo.
 6. Takahashi Y, Ebana Y, Hayashi T, Miwa N, Masumura M, Goto K, Sakakibara A, Itoh J, Ohmi T, Ohno M, Katoh R, Nozato T, Satoh Y, Furukawa T, Hirao K,

Isobe M. Arrhythmogenicity of the superior vena cava and common single nucleotide polymorphisms in patients with paroxysmal atrial fibrillation. The 78th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, March 22, 2014, Tokyo.

他 61 件

〔図書〕(計 5 件)

1. 古川哲史. そうだったのか！臨床に役立つ心血管ゲノム医学. メディカル・サイエンス・インターナショナル社、2013 年
2. 古川哲史. そうだったのか！臨床に役立つ循環薬理学. メディカル・サイエンス・インターナショナル社、2013 年
3. Tetsushi Furukawa. Ion Channel Expression and Function of iPSC-derived Cardiomyocytes. In: Cardiac Regeneration using Stem Cells. (eds.) Keiichi Fukuda, Shinsuke Yuasa. CRC Press, 2013 .
4. 中谷晴昭、古川哲史、山根禎一. そうだったのか！臨床に役立つ不整脈基礎. メディカル・サイエンス・インターナショナル社、2012 年
5. 古川哲史. 目からウロコの心電図. ライフメディコム社、2011 年 .

〔産業財産権〕

該当なし

〔その他〕

特記事項なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

古川 哲史 (FURUKAWA Tetsushi)

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授

研究者番号：80251552

(2)研究分担者

該当なし

(3)連携研究者

笹野 哲郎 (SASANO Tetsuo)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・准教授

研究者番号：00466898