

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 17 日現在

機関番号：82406

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461379

研究課題名(和文)新規原因遺伝子PCSK9による家族性高コレステロール血症のアポ蛋白代謝異常の解明

研究課題名(英文)Lipoprotein kinetics in patients with familial hypercholesterolemia due to PCSK9 mutation

研究代表者

池脇 克則 (Ikewaki, Katsunori)

防衛医科大学校(医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究・その他部局等・教授)

研究者番号：40287199

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：PCSK9変異(E32K)ホモ接合体家族性高コレステロール血症患者2名にトレーサー実験を実施した。VLDL apoBの異化速度(FCR)は健常者に比較して56%遅延し産生速度(PR)は134%増加した。IDL apoB FCRは52%遅延しPRは87%増加した。LDL apoB FCRは52%遅延しPRは不変であった。1名の患者ではアトロバスタチン治療によりVLDL、IDL、LDL apoB FCRは著明に改善した。VLDLはIDLに変換されずレムナントに移行する傾向があった。PCSK9変異によるFH患者はLDL受容体異常によるFH患者とは異なる代謝異常を有することが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：We performed tracer studies using stable isotope technology in order to assess in vivo kinetics of apoB in 2 homozygous FH patients with PCSK9 gene mutation (E32K). In vivo kinetic study revealed that VLDL, IDL, and LDL apoB FCR were markedly delayed as compared with controls. With regard to production rates, VLDL and IDL PR were increased, but LDL apoB PR remained unchanged. Finally, analysis of metabolic channeling demonstrated that VLDL tended to be metabolized to remnant before converting to IDL. In one patient, atorvastatin was administered and tracer study was repeated under medication. Atorvastatin significantly improved VLDL catabolism and completely normalized IDL and LDL FCR, but increased VLDL remnant formation remained unchanged. In summary, tracer study revealed that FH with PCSK9 gene mutation have apoB metabolic abnormalities distinct from those with LDL receptor gene mutations.

研究分野：代謝学

キーワード：家族性高コレステロール血症 PCSK9 アポ蛋白B 安定同位体 トレーサー

1. 研究開始当初の背景

(1) 家族性高コレステロール(FH)と心血管疾患 FHの頻度は500人に1人といわれ臨床的に頻繁に遭遇する遺伝性疾患で早期から冠動脈疾患を合併する。

(2) FHの原因遺伝子とリポ蛋白代謝異常、臨床像

FHの約7割はLDL受容体遺伝子異常によるもので、研究代表者は、ペンシルバニア大学との共同研究で7名のLDL受容体のホモ接合体FH患者を対象として世界初の安定同位体を使ったトレーサー実験を行いLDLの著明な異化障害とともに、肝臓からのアポ蛋白Bの分泌亢進を報告した¹。また、LDLPAP1変異によるFHは常染色体劣性遺伝形式(ARH)をとり、2012年研究代表者はホモ接合体ARH患者を対象として安定同位体を使ったトレーサー実験を施行した結果、LDL異化は著明に障害されている一方、VLDLレムナントの異化が亢進していること、スタチンによってLDL異化障害が正常化することを世界で初めて報告した²。従って、FHは、原因遺伝子により脂質プロフィールが異なること、そしておそらく心血管疾患合併率を含めた臨床像にも多様性があることが推察される。

(3) 病態解明の有力なツールとしての安定同位体を使ったトレーサー研究

研究代表者は、1990年から4年間のNIH留学時に安定同位体を使った内因性標識法を習得して帰国後の一貫してこの研究手法を使ったアポ蛋白代謝の解明を行ってきた。

2. 研究の目的

近年、LDL受容体関連遺伝子として同定されたproprotein convertase subtilisin/kexintype9(PCSK9)によるホモ接合体患者国内外で報告されているが、LDL受容体変異によるFHと脂質プロフィールや臨床像が異なることが指摘されている。こうした背景から、本研究では、申請者らが国内で独占的に行っている安定同位体を使ったトレーサー実験によって、PCSK9変異によるFH患者のアポ蛋白代謝異常とスタチンによるアポ蛋白代謝改善効果を明らかにすることが目的である。

3. 研究の方法

PCSK9によるFHホモ接合体患者2名と健常者を対象として安定同位体を使ったトレーサー実験を行う。さらに、スタチン投与後にも再度トレーサー実験を実施し、スタチンによるリポ蛋白代謝改善効果を検討する。

(1) 代謝実験のプロトコール

対象

- ・PCSK9変異によるFHホモ接合体患者2名
- ・健常コントロール8名

実験対象者は、入院10日前から指導された標準ダイエットを遵守し禁酒する。試験前日21時から試験当日21時まで禁食である。当日9時に以下のトレーサーを静脈注射する。試験当日21時以降は通常通りの食事を再開する。

尚、スタチンなど脂質代謝に影響を与える薬

物内服している患者については、試験4週間前から休薬する。

トレーサー

- ・アポ蛋白代謝実験
2H3-leucine(Cambridge Isotope) 10mg/kg
- ・VLDL TG代謝実験

2H5-glycerol(Cambridge Isotope) 3mg/kg
採血スケジュール：前、10、30、60min、1、2、3、4、5、6、8、10、12、14、24、36、48hour
・FH患者に対するスタチン投与プロトコール
アトロバスタチン 10mg/日を12週間投与し、上記トレーサー試験を再度実施する。

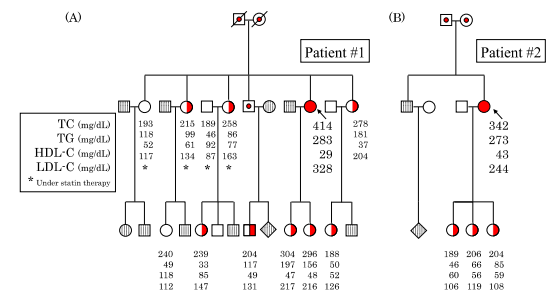
・アポ蛋白代謝実験のサンプル処理
血清分離後、超遠心法にてVLDL、IDL、LDL、HDLに分画する。HDL以外の分画はイソプロピルアルコールにてアポ蛋白B-100のみを沈殿させる。加水分解後、アミノ酸修飾を行ない、ガスクロマトグラム質量分析計(H5973, ヨコガワアナリティカルシステムズ、現有機器)に注入し、T/T ratioを測定する。また、血清0.3mlを陰イオン交換樹脂にかけてアミノ酸を抽出する。アミノ酸修飾は、N-heptafluorobutyl isobutyl ester法で行ないGC-MSでT/T ratioを測定する

・代謝モデルの開発

本研究では、肝臓からのリポ蛋白代謝がどの分画に影響するか、またsmall dense LDL代謝との関連について検討する。代謝モデルの開発に関しては、専用ソフト(SAAMI1, ワシントン大学、現有ソフト)を使用し、研究代表者が開発したアポ蛋白B-100のモデル(Ikewaki K, J. Clin. Invest., 1995)をもとに開発する。

4. 研究成果

(1) FH患者の特徴



Noguchi T, Kawashiri M et al. Atherosclerosis 2010; 210: 166-72.

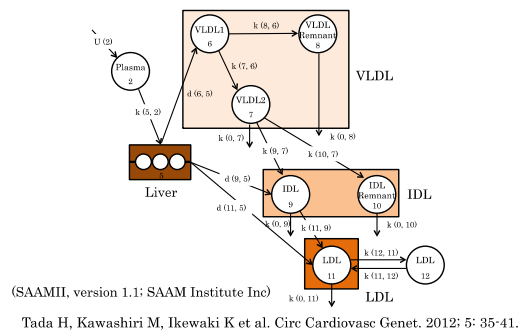
	hoFH PCSK9 E32K		
	Control (n=8)	Patient #1	Patient #2
		wash out	wash out atorvastatin 20mg
Gender	male/female = 7/1	female	female
Age (yr)	41 ± 8	60	45
BMI (kg/m ²)	21.4 ± 2.1	36.0	28.8
TC (mg/dl)	185 ± 23	394	332 217 (-35%)
TG (mg/dl)	92 ± 23	260	208 131 (-37%)
LDL-C (mg/dl)	119 ± 19	314	247 145 (-42%)
HDL-C (mg/dl)	52 ± 5	28	43 46 (+7%)

Values of controls are shown as mean ± SD; BMI, body mass index; TC, total cholesterol; TG, triglyceride; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol
2名のPCSK9変異によるFHホモ接合体患者はLDL-Cが著明高値でTGも中等度上昇している。患者#2はアトロバスタチンによりLDL-Cは著

明に減少し TG も正常化しており、LDL 受容体遺伝子異常による FH ホモ接合体患者とは対照的にスタチンに対する反応性が良好であった。

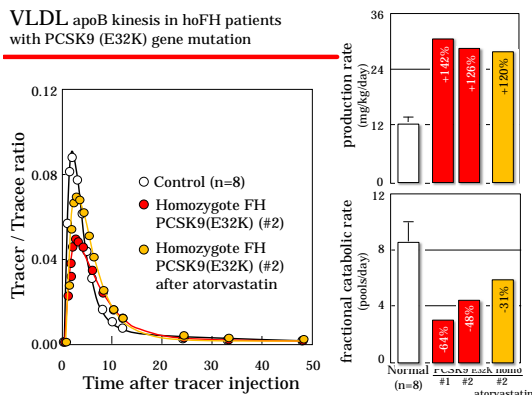
(2) アポ蛋白 B 代謝モデルの開発
VLDL を1つのレムナントプールを含む3つの亜分画に分けることによって VLDL apoB の T/T 曲線のフィッティングが向上した。最終的には ARH 以上の常染色体劣性型 FH の解析に用いたモデルを使用した。

Multicompartmental Model for Apolipoprotein B-containing Lipoprotein Metabolism



(3) VLDL 代謝

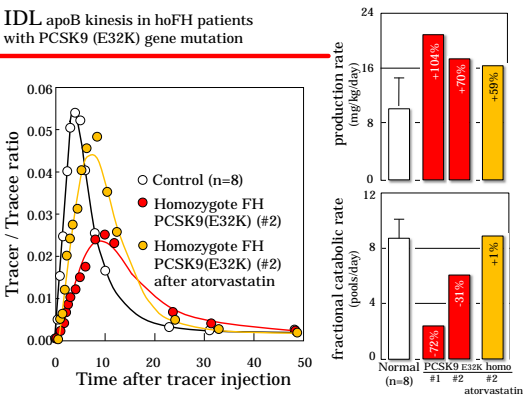
VLDL apoB kinesis in hoFH patients with PCSK9 (E32K) gene mutation



健常者と比較して、異化速度 (FCR) は著明に低下し、産生速度は2倍以上に増加した。アトロバスタチンにより FCR は改善したが産生増加は不変であった。

(4) IDL 代謝

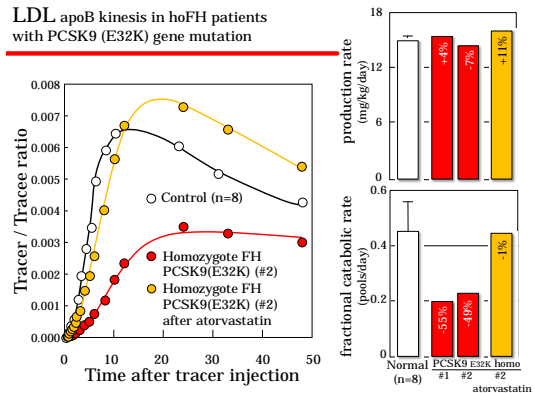
IDL apoB kinesis in hoFH patients with PCSK9 (E32K) gene mutation



患者間で差があるものの、FCR は著明に遅延していた。また VLDL と同様、PR は 70-100% と著明に増加した。アトロバスタチンにより異化遅延は正常化したが生産増加については不変であった。

(5) LDL 代謝

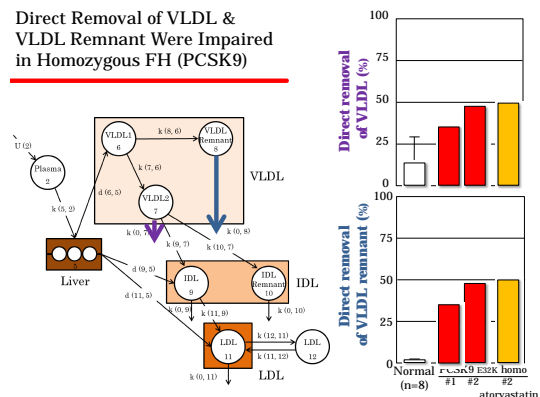
LDL apoB kinesis in hoFH patients with PCSK9 (E32K) gene mutation



VLDL, IDL と同様、FCR は約 50%遅延していたが生産に関しては健常者と同等であった。アトロバスタチン投与によって異化遅延は正常化した。

(6) Metabolic channeling

Direct Removal of VLDL & VLDL Remnant Were Impaired in Homozygous FH (PCSK9)



VLDL に特徴的な代謝経路を認めた。すなわち、通常は大部分の VLDL はレムナントになることなく IDL へと変換されるが、患者では 30-50%がレムナントとなり直接異化された。おそらくアポ蛋白 E とリガンドとした受容体経路での uptake と推察されるが uptake 自体は亢進していた。通常 FH では IDL への変換が促進されるのと対照的な代謝上の特徴であった。

<引用文献>

- Millar JS, Maugeais C, Ikewaki K, Kolansky DM, Barrett PHR, Budreck EC, Boston RC, Tada N, Mochizuki S, Defesche JC, Wilson JM, Rader DJ: Complete deficiency of the LDL receptor is associated with increased apolipoprotein B-100 production. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005 25: 560-5
- Tada H, Kawashiri MA, Ikewaki K, Terao Y, Noguchi T, Nakanishi C, Tsuchida M, Takata M, Miwa K, Konno T, Hayashi K, Nohara A, Inazu A, Kobayashi J, Mabuchi H, Yamagishi M. Altered metabolism of low-density lipoprotein and very low-density lipoprotein remnant in autosomal recessive hypercholesterolemia.

mia: Results from Stable Isotope Kinetic Study in vivo. *Circ Cardiovasc Genet*. 2012 5:35-41

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 22 件) 全て査読あり

1. Arai H, Teramoto T, Daida H, Ikwaki K, Maeda Y, Nakagomi M, Shirakawa M, Kakikawa T, Numaguchi H, Johnson-Levonas AO, Vaidya S, Blaustein RO. Efficacy and safety of the cholesteryl ester transfer protein inhibitor anacetrapib in Japanese patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2016;249:215-23

2. Koba S, Ayaori M, Uto-Kondo H, Furuyama F, Yokota Y, Tsunoda F, Shoji M, Ikwaki K, Kobayashi Y. Beneficial Effects of exercise-based cardiac rehabilitation on high-density lipoprotein-mediated cholesterol efflux capacity in patients with acute coronary syndrome. *J Atheroscler Thromb*. 2016 Mar 5. [Epub ahead of print]

3. Kadoya M, Kadoya A, Onoue H, Ikwaki K, Shimizu J, Kaida K. Repeated treatments with rituximab in a patient with amyloid-like IgM deposition neuropathy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016 Mar 31;3(3):e220

4. Yakushiji E, Ayaori M, Nishida T, Shiotani K, Takiguchi S, Nakaya K, Uto-Kondo H, Ogura M, Sasaki M, Yogo M, Komatsu T, Lu R, Yokoyama S, Ikwaki K: Probucol oxidized products, spiroquinone and diphenoquinone, promote reverse cholesterol transport in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016 Apr;36(4):591-7

5. Ishikawa T, Ayaori M, Uto-Kondo H, Nakajima T, Mutoh M, Ikwaki K. High-density lipoprotein cholesterol efflux capacity as a relevant predictor of atherosclerotic coronary disease. *Atherosclerosis*. 2015 242:318-22.

6. Ikwaki K.: In vivo kinetic studies to further understand pathogenesis of abnormal lipoprotein metabolism in chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. 2014 18(2):261-4

7. 池脇克則: 高齢者脂質異常症のエビデンス 成人病と生活習慣病 2014 44(5): 557-561

8. Uto-Kondo H, Ayaori M, Nakaya K, Takiguchi S, Yakushiji E, Ogura M, Terao Y, Ozasa H, Sasaki M, Komatsu T, Sotherden GM, Hosoi T, Sakurada M, Ikwaki K: Citrulline increases cholesterol efflux from macrophages in vitro and ex vivo via

ATP-binding cassette transporters. *J. Clin. Biochem. Nutr*. 2014 55: 32-39.

9. 小倉正恒、綾織誠人、近藤春美、小松知広、薬師寺恵美、滝口俊一、中家宏、池脇克則: プロテアソーム阻害によるコレステロール逆転送系の活性化に関する研究 (総説 2012 年度防衛医科大学校学術集会賞受賞記念論文), 防衛医科大学校雑誌 2014 39(1) 8-20.

10. Uto-Kondo H, Ayaori M, Sotherden GM, Nakaya K, Sasaki M, Yogo M, Komatsu T, Takiguchi S, Yakushiji E, Ogura M, Nishida T, Endo Y, Ikwaki K.: Ezetimibe enhances macrophage reverse cholesterol transport in hamsters: Contribution of hepato-biliary pathway. *Biochim Biophys Acta*. 2014 1841:1247-55.

11. Sasaki M, Terao Y, Ayaori M, Uto-Kondo H, Iizuka M, Yogo M, Hagsawa K, Takiguchi S, Yakushiji E, Nakaya K, Ogura M, Komatsu T, Ikwaki K.: Hepatic Overexpression of Idol Increases Circulating Protein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 in Mice and Hamsters via Dual Mechanisms: Sterol Regulatory Element-Binding Protein 2 and Low-Density Lipoprotein Receptor-Dependent Pathways. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014 34: 1171-8.

12. Yogo M., Sasaki M., Ayaori M., Kihara T., Sato H., Takiguchi S., Uto-Kondo H., Yakushiji, E., Nakaya K., Komatsu T., Momiyama Y., Nagata M., Mochio S., Iguchi Y., Ikwaki K: Intensive lipid lowering therapy with titrated rosuvastatin yields greater atherosclerotic aortic plaque regression: Serial magnetic resonance imaging observations from RAPID study. *Atherosclerosis*, 2014 232: 31-39.

13. Nakaya K, Ayaori M, Uto-Kondo H, Sotherden GM, Nishida T, Katamoto H, Miura Y, Takiguchi S, Yakushiji E, Iizuka M, Ogura M, Sasaki M, Yogo M, Komatsu T, Adachi T, Maruyama C, Ikwaki K: Overexpression of stearyl-coenzyme A desaturase 1 in macrophages promotes reverse cholesterol transport. *Biochim Biophys Acta*. 2013 1831: 1402-11

14. Schwaiger JP, Nakada Y, Berberich R, Ikwaki K, Dieplinger B, Zitt E, Neyer U, Salmhofer H, Kronenberg F, Koenig P, Dieplinger H.: Lipoprotein Kinetics in Male Hemodialysis Patients Treated with Atorvastatin. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 8:1319-26.

15. Ikwaki K.: Statins and dementia: Does length of statins use matter? *Atherosclerosis*. 2013 230(2):397-8.

16. 綾織誠人、薬師寺恵美、近藤春美、小倉正恒、池脇克則: 動脈硬化性疾患治療標的と

しての低 HDL-C 血症-ABCA1 の果たす役割 J JCS Cardiologists 2013 21(2) 189-95.
17. Ayaori M, Iwakami N, Uto-Kondo H, Sato H, Sasaki M, Komatsu T, Iizuka M, Takiguchi S, Yakushiji E, Nakaya K, Yogo M, Ogura M, Takase B, Murakami T, Ikewaki K: Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors attenuate endothelial function as evaluated by flow-mediated vasodilatation in type 2 diabetic patients. J Am Heart Assoc. 2013; 2: e1-10
18. Nishiwaki M, Hosoi H, Ikewaki K; ABC Study Group.: Efficacy and effects on lipid metabolism of combination treatment with losartan + hydrochlorothiazide versus losartan + amlodipine: a 48-week prospective, multicenter, randomized, open-label trial. Clin Ther. 2013 35: 461-73.
19. Uto-Kondo H, Ayaori M, Ogura M, Nakaya K, Takiguchi S, Yakushiji E, Sasaki M, Ikewaki K. The study of reverse cholesterol transport by coffee polyphenol. J Natl Def Med Coll. 2013 38: 1-15.
20. Uto-Kondo H, Ayaori M, Kishimoto Y, Adachi T, Takiguchi S, Yakushiji E, Sasaki M, Komatsu T, Kondo K, Ikewaki K: Consumption of polyphenol-rich juar tea increases endothelium-bound extracellular superoxide dismutase levels in men with metabolic syndrome: link with LDL oxidizability. Int J Food Sci Nutr. 2013 64:407-14.
21. Nishiwaki M, Ikewaki K, Ayaori M, Mizuno K, Ohashi Y, Ohsuzu F, Ishikawa T, Nakamura H; for the MEGA Study Group: Risk reductions for cardiovascular disease with pravastatin treatment by dyslipidemia phenotype: A post hoc analysis of the MEGA Study. J Cardiol. 2013 61:196-200.
22. Yoshida H, Shoda T, Yanai H, Ikewaki K, Kurata H, Ito K, Furutani N, Tada N, Witztum JL, Tsimikas S. Effects of pitavastatin and atorvastatin on lipoprotein oxidation biomarkers in patients with dyslipidemia. Atherosclerosis. 2013 226:161-4.

〔学会発表〕(計 16 件)

1. Harada-Shiba M, Yoshida M, Ikewaki K, Nohara A, Yanagi K, Ostubo Y, Foulds P, Sumeray M: Efficacy and Safety of Lomitapide in Japanese Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia on Concurrent Lipid-Lowering Therapy. American Heart Association Scientific Sessions 2015 Orlando Nov 8-11
2. Takiguchi S, Ayaori M, Uto-Kondo H, Yakushiji E, Nakaya K, Sasaki M, Komatsu T, Kamiyama M, Nishida T, Ikewaki K:

Hepatic Overexpression of endothelial lipase induces a markedly low HDL-cholesterol but maintains macrophage reverse cholesterol transport in mice in an ABCA1-dependent fashion. American Heart Association Scientific Sessions 2015 Orlando Nov 8-11
3. Komatsu T, Ayaori M, Uto-Kondo H, Sasaki M, Nishida T, Endo Y, Kamiyama M, Ikewaki K: S100A12 reduces HDL cholesterol levels in human and mice. 第 79 回日本循環器学会学術集会 大阪 2015 年 4 月 24-26 日
4. Takiguchi S, Ayaori M, Uto-Kondo H, Yakushiji E, Nakaya K, Sasaki M, Komatsu T, Kamiyama M, Nishida T, Ikewaki K: Hepatic overexpression of endothelial lipase induces a markedly low HDL-cholesterol but maintains macrophage reverse cholesterol transport in mice in an ABCA1-dependent fashion. 第 79 回日本循環器学会学術集会 大阪 2015 年 4 月 24-26 日
5. Ayaori M, Sasaki M, Komatsu T, Nishida T, Sakurada M, Ikewaki K: A Xanthine Oxidase Inhibitor Febuxostat improves endothelial function as evaluated by flow-mediated vasodilatation in hyperuricemic patients. 第 79 回日本循環器学会学術集会 大阪 2015 年 4 月 24-26 日
6. Koba S, Ayaori M, Kondo H, Yokota Y, Furuyama F, Tsunoda F, Shoji M, Ikewaki K, Kobayashi Y: Beneficial effects of exercise-based cardiac rehabilitation on HDL function in patients with coronary artery diseases. 第 79 回日本循環器学会学術集会 大阪 2015 年 4 月 24-26 日
7. 近藤春美, 宗正敏, 綾織誠人, 神山真澄, 小松知広, 西田尚史, 射手矢巖, 藤井良一, 池脇克則: ビタミン E は末期腎不全患者の HDL によるコレステロール引き抜き能を改善する 第 47 回日本動脈硬化学会総会・学術集会 仙台 2015 年 7 月 10-11 日
8. Kondo H, Ayaori M, Sasaki M, Komatsu T, Nishida T, Arakawa J, Endo Y, Ikewaki K: Ezetimibe enhances macrophage reverse cholesterol transport in hamsters: contribution of bile/transintestinal pathway. 第 46 回日本動脈硬化学会総会学術集会 東京 2014 年 7 月 10-11 日
9. 綾織誠人, 佐々木誠, 寺尾吉生, 近藤春美, 池脇克則: LDL 受容体ユビキチン転位酵素 IDOL の肝臓過剰発現は血中 PCSK9 増加を介し高 LDL 血症を増強する SREBP/LDL 受容体依存性経路の役割 シンポジウム 5 原発性高脂血症研究の展開 第 46 回日本動脈硬化学会総会学術集会 東京 2014 年 7 月 10-11 日
10. Ikewaki K, Ishikawa T, Mune M, Koba S, Kondo H, Ayaori M: Clinical relevance of HDL functions; findings from Japanese population. English Session 2 HDL update

2014 -from basic science to therapeutic horizons -第 46 回日本動脈硬化学会総会学術集会 東京 2014 年 7 月 10-11 日
11. Komatsu T, Ayaori M, Uto-Kondo H, Hayashi K, Tamura K, Sasaki M, Yogo M, Ogura M, Takiguchi S, Yakushiji E, Nakaya K, Ikewaki K: Atorvastatin reduces atherosclerotic plaque inflammation and serum high-sensitivity CRP levels in patients with carotid atherosclerosis. American Heart Association Scientific Sessions Dallas 2013 Nov 17-20
12. Komatsu T, Ayaori M, Uto-Kondo H, Yogo M, Sasaki M, Takiguchi S, Yakushiji E, Ogura M, Endo Y, Nakaya K, Ikewaki K: Ezetimibe enhances macrophage reverse cholesterol transport in hamsters independent of transintestinal cholesterol efflux pathway. American Heart Association Scientific Sessions Dallas 2013 Nov 17-20
13. 綾織誠人, 近藤春美, 池脇克則: ネガティブリスクとしての HDL : 量から質へのパラダイムシフト 明日へのシンポジウム 2 脂質検査の現状と将来展望 第 46 回日本動脈硬化学会総会学術集会 東京 2014 年 7 月 10-11 日
14. Ayaori M, Sasaki M, Takiguchi S, Yakushiji E, Komatsu T, Ogura M, Nishida T, Arakawa J, Endo S, Nakaya K, Ikewaki K: Ezetimibe enhances macrophage reverse cholesterol transport in golden syrian hamsters via liver/bile, but not transintestinal pathways. 第 78 回日本循環器学会学術集会 東京 2013 年 3 月 21-23 日
15. Ayaori M, Komatsu K, Hayashi H, Nishida T, Arakawa J, Sasaki M, Ogura M, Takiguchi S, Yakushiji E, Nakaya K, Ikewaki K: Atorvastatin Attenuates Atherosclerotic Plaque Inflammation and Serum Inflammatory Markers in Patients with Carotid Atherosclerosis. 第 78 回日本循環器学会学術集会 東京 2013 年 3 月 21-23 日
16. Ishikawa T, Ayaori M, Kondo H, Nakajima T, Mutoh M, Ikewaki K: HDL-cholesterol efflux capacity as a strong predictor of coronary atherosclerotic stenosis in human. 第 78 回日本循環器学会学術集会 東京 2013 年 3 月 21-23 日

〔図書〕(計 1 件)

1. Ayaori M, Ikewaki K: Role of ATP-binding cassette transporter A1 and G1 in reverse cholesterol transport and atherosclerosis. The HDL handbook. Biological functions and clinical implications. 2nd edition. Tsugikazu Kodama (editor) Academic Press 2013.11 103-131.

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕
ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

池脇 克則(IKEWAKI Katsunori)
防衛医科大学校(医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究・医学教育部医学科専門課程・教授
研究者番号: 40287199

(2) 研究分担者

綾織 誠人(AYAORI Makoto)
防衛医科大学校(医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究・病院・助教
研究者番号: 70532464
(平成 26 年度まで)

(3) 連携研究者

川尻 剛照(KAWASHIRI Masaaki)
金沢大学・大学病院・講師
研究者番号: 90345637