

**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：13501

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2015

課題番号：25670190

研究課題名(和文)TALENによるノックアウトウサギモデルの作製と動脈硬化研究への応用

研究課題名(英文)Creation of Knock-out rabbit models for the study of atherosclerosis

研究代表者

範 江林 (FAN, Jianglin)

山梨大学・総合研究部・教授

研究者番号：60272192

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：TALEN並びにCRISPR-Cas9法を用いて遺伝子欠損ウサギの作製を試みた。脂質代謝において重要なアポリポ蛋白であるアポEの欠損ウサギとアポAIIのノックインウサギの作製に成功した。アポE欠損ウサギでは通常食下でも血漿総コレステロールと中性脂肪値が正常ウサギより上昇しており、軽度高脂血症を呈している。高コレステロール食を負荷してから2週間、アポE欠損ウサギの血漿脂質値が著しく上昇し、高度な高脂血症を示した。アポE欠損ウサギはヒトのIII型高脂血症モデルになりうることを示唆された。また、野生型ウサギHDLには存在しないアポ蛋白であるアポAIIノックインウサギ作製にも成功した。

研究成果の概要(英文)：In this project, we attempted to create knock-out and knock-in rabbit models using TALEN and CRISPR-Cas9 methods. We first generated apoE KO rabbits using CRISPR-Cas9 and obtained two founders. After several breeding, we were able to get both heterozygous and homozygous apoE KO rabbits. Compared with wild-type rabbits, chow-fed apoE KO rabbits exhibited high levels of plasma total cholesterol and triglycerides with no changes in HDL-C levels. When these rabbits were fed with a diet containing a 0.3% cholesterol for 2 weeks, apoE KO showed more prominent hyperlipidemia than wild-type rabbits with increased plasma remnant lipoproteins and apoB48 contents. These rabbits also showed more aortic atherosclerosis than wild-type rabbits. These apoE KO rabbits should become a useful model for the study of human type III hyperlipidemia. We also created apoAII knock-in rabbits and are in the process of breeding and characterization.

研究分野：分子病理学

キーワード：遺伝子改変ウサギ 動脈硬化 ノックアウト

1. 研究開始当初の背景

我々は脂質代謝異常及び動脈硬化の発症メカニズムを解明するために、本邦で初めて遺伝子を導入した遺伝子改変(Tg)ウサギモデルの開発と応用を推進してきた。しかし、現在までに遺伝子を挿入することはできるものの、遺伝子を欠損させたノックアウト(KO)や欠損遺伝子に更に遺伝子を導入したノックイン(KI)ウサギ作製には至っていない。その理由はウサギのES細胞が現時点では樹立されておらず、マウスES細胞のようなターゲティングベクターによる相同組み換え法が不可能であることによるものである。本研究では、TALENやCRISPR-Cas9技術による画期的なKOウサギとKIウサギの作製を試み、脂質代謝と動脈硬化発生におけるアポ蛋白AI、AII、Eの生理機能および病理学的意義を解明することを目指した。

2. 研究の目的

遺伝子欠損ウサギモデルの確立とリポ蛋白代謝および動脈硬化の発生におけるアポ蛋白AI、AII、Eの役割解析を目的とする。

3. 研究の方法

(1)ウサギのアポAIを欠損させると同時にヒトアポAII遺伝子をウサギにノックインすることが今回の研究目的であり、我々はまず、ウサギアポAI遺伝子をターゲットとするTALENベクターの作製を行った。TALENの構造(図1上)とTALEN結合部位とアポAIターゲット遺伝子座(図1下)を示している。

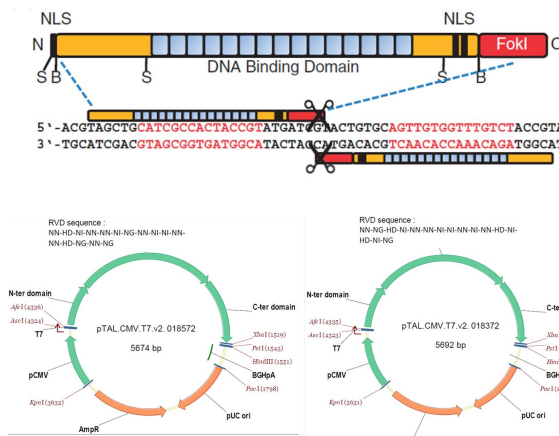


図1. 図1に示すように設計したベクターの特徴は、一対のウサギアポAI遺伝子翻訳始点を結合でき、且つ2重鎖切断(double-strand breaks)できることである。このベクターを用いて、TALEN mRNAを合成し、その後、ウサギ受精卵に導入して、3日後、受精卵のDNAを採取し、アポAI遺伝子の切断効率(DNA cleavage efficiency)を比較し、ウサギアポAI DNA切断効率の高いTALENベクターを選定した。更にTALENにより切断されたアポAI遺伝子に相同組み換えできるヒトアポAIIドナーベ

クター(アポAIIが発現できるベクター)も作製した。この発現コンストラクトには肝臓で特異的に発現するヒトアポAII遺伝子が含まれており、アポAIIの肝臓特異発現が予想される。ウサギのアポAIを欠損させると同時にヒトアポAII遺伝子をウサギにノックインする戦略は以下の図2に示す通りである。

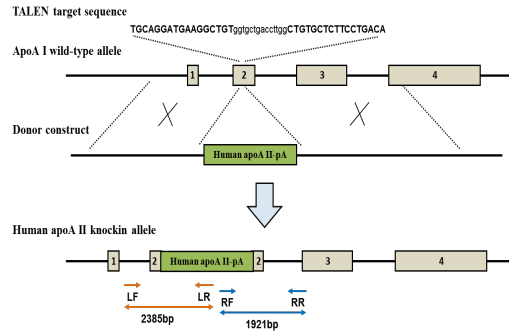


図2.

(2)アポAI・KO及びアポAII・ノックインウサギの作製 TALENベクターを用いてウサギの受精卵へのマイクロインジェクションを行った。アポAI・KOウサギの作製には、TALEN mRNA (25ng/μl) を使い、アポAIIノックインウサギの作製には、TALEN mRNA (25ng/μl) とアポAIIコンストラクタDNA (2ng/μl) を用いて(図3)、同時にウサギ受精卵への導入を行った後、受精卵を偽妊娠ウサギ(仮親)の子宮に移植した。

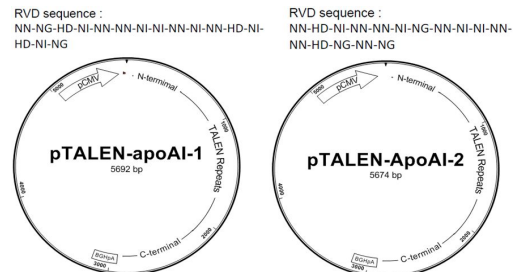


図3.

4. 研究成果

(1)アポAIノックアウトの効率が高かった。設計したアポAIベクターを用いて受精卵へマイクロインジェクションし、アポAI DNA切断効率が82%であり、非常に高いことが判明した(Table 1)。また、二つの対立遺伝子の切断も認められており、マイクロインジェクションによりホモ結合体 Founder が作製可能なことが示唆される。

Sequence Nam	< Pos = 356
Consensus	CTACTCGGCTCCTGCAAGATGAAGGCTGTG.....CTCTTCTCTGA-CAAGTGGTGCCTCCACCCG
18 Sequences	360 370 380 390 400 410 420 430
ApoAI-5 seq	CTACTCGGCTCCTGCAAGATGAAGGCTGTG.....TTCTTTTGAAGAGGTTTCTTGAAGCTGTG
ApoAI-6 seq	CTACTCGGCTCCTGCAAGATGAAGGCTGTG.....CTCTTCTCTGA-CAAGTGGTGCCTCCACCCG
ApoAI-9 seq	CTACTCGGCTCCTGCAAGATGAAGGCTGTG.....CTCTTCTCTGA-CAAGTGGTGCCTCCACCCG
ApoAI-10 seq	CTACTCGGCTCCTGCAAGATGAAGGCTGTG.....CTCTTCTCTGA-CAAGTGGTGCCTCCACCCG
ApoAI-11 seq	CTACTCGGCTCCTGCAAGATGAAGGCTGTG.....CTCTTCTCTGA-CAAGTGGTGCCTCCACCCG
ApoAI-12 seq	CTACTCGGCTCCTGCAAGATGAAGGCTGTG.....CTCTTCTCTGA-CAAGTGGTGCCTCCACCCG
ApoAI-13 seq	CTACTCGGCTCCTGCAAGATGAAGGCTGTG.....CTCTTCTCTGA-CAAGTGGTGCCTCCACCCG
ApoAI-14 seq	CTACTCGGCTCCTGCAAGATGAAGGCTGTG.....CTCTTCTCTGA-CAAGTGGTGCCTCCACCCG
ApoAI-15 seq	CTACTCGGCTCCTGCAAGATGAAGGCTGTG.....CTCTTCTCTGA-CAAGTGGTGCCTCCACCCG
ApoAI-16 seq	CTACTCGGCTCCTGCAAGATGAAGGCTGTG.....CTCTTCTCTGA-CAAGTGGTGCCTCCACCCG
ApoAI-17 seq	CTACTCGGCTCCTGCAAGATGAAGGCTGTG.....CTCTTCTCTGA-CAAGTGGTGCCTCCACCCG
ApoAI-18 seq	CTACTCGGCTCCTGCAAGATGAAGGCTGTG.....CTCTTCTCTGA-CAAGTGGTGCCTCCACCCG
ApoAI-20 seq	CTACTCGGCTCCTGCAAGATGAAGGCTGTG.....CTCTTCTCTGA-CAAGTGGTGCCTCCACCCG
ApoAI-1 seq	CTACTCGGCTCCTGCAAGATGAAGGCTGTG.....CTCTTCTCTGA-CAAGTGGTGCCTCCACCCG
ApoAI-2 seq	CTACTCGGCTCCTGCAAGATGAAGGCTGTG.....CTCTTCTCTGA-CAAGTGGTGCCTCCACCCG
ApoAI-3 seq	CTACTCGGCTCCTGCAAGATGAAGGCTGTG.....CTCTTCTCTGA-CAAGTGGTGCCTCCACCCG
ApoAI-4 seq	CTACTCGGCTCCTGCAAGATGAAGGCTGTG.....CTCTTCTCTGA-CAAGTGGTGCCTCCACCCG
ApoAI-5 seq	CTACTCGGCTCCTGCAAGATGAAGGCTGTG.....CTCTTCTCTGA-CAAGTGGTGCCTCCACCCG

Sequence Nam	< Pos = 354
Consensus	ACTCGGCTCCTGCAAGATGAAGGCTGTG.....CTCTTCTCTGA-CAAGTGGTGCCTCCACCCG
5 Sequences	360 370 380 390 400 410 420 430
apoAI-1 seq	ACTCGGCTCCTGCAAGATGAAGGCTGTG.....CTCTTCTCTGA-CAAGTGGTGCCTCCACCCG
ApoAI-11 seq	ACTCGGCTCCTGCAAGATGAAGGCTGTG.....CTCTTCTCTGA-CAAGTGGTGCCTCCACCCG
ApoAI-12 seq	ACTCGGCTCCTGCAAGATGAAGGCTGTG.....CTCTTCTCTGA-CAAGTGGTGCCTCCACCCG
ApoAI-2 seq	ACTCGGCTCCTGCAAGATGAAGGCTGTG.....CTCTTCTCTGA-CAAGTGGTGCCTCCACCCG
ApoAI-6 seq	ACTCGGCTCCTGCAAGATGAAGGCTGTG.....CTCTTCTCTGA-CAAGTGGTGCCTCCACCCG

**Table 1. ApoA1 knockout efficiency in rabbit embryos by newly designed vector (upper). Both apoA1 alleles were knock-outed in some embryos (bottom).**

(2)アポA11 ノックインウサギの解析  
 仮親ウサギに5回移植を行ったところ、20羽の子ウサギが生まれた。そのうち、2羽がアポA11 ノックインであることがPCR解析にて判明した(図4)。現在では、人工授精により繁殖を行い、脂質代謝および動脈硬化の実験に必要な数を増やしている。

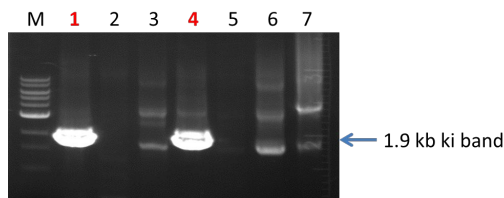


図4 . M : marker  
 ( 1 と 4 はアポA11 ノックイン  
 2 , 3 , 5 , 6 , 7 野生型ウサギ)

(3)Cas9を用いて、アポE ノックアウトウサギも作製し、系統確立できた。アポE ノックアウト(KO)ウサギ(ホモとヘテロ)の血漿脂質(総コレステロール、中性脂肪、HDL-C)やリポ蛋白分画、アポ蛋白の変化を正常野生ウサギと比較したところ、KOウサギ(特にホモKO)の血漿総コレステロール値と中性脂肪値は正常ウサギより著明に増加していることが認められた(図5)。

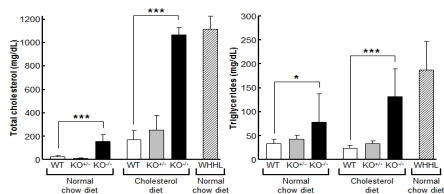


図5 .  
 超遠心法並びに HPLC 法により、リポ蛋白プロフィールを検討したところ、アポE・KOウサギには著しくレムナトリポ蛋白の量が上昇しており、またレムナトリポ蛋白にアポB48が多く含まれる。従って、アポEの欠損がレムナントの蓄積に関与していることが判明した。高コレステロール食を与えて血漿脂質の変化を検討したところ、アポE・KOウサギは正常ウサギと比べ、著しく高脂血症を呈しており、コレステロール代謝においてアポEの重要性が示された。12週間のコレステロール食負荷で大動脈硬化病変面積が、KOウサギ群が多いということも認められた。

### 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29件)

1. Zhang X, Yao J, Gao K, Chi Y, Mitsui T, Ihara T, Sawada N, Kamiyama M, Fan J,

Takeda M: AMPK Suppresses Connexin43 Expression in the Bladder and Ameliorates Voiding Dysfunction in Cyclophosphamide-induced Mouse Cystitis, Scientific reports 2016, 6:19708. 査読有 doi: 10.1038/srep19708.

2. Shimatsu Y, Horii W, Nunoya T, Iwata A, Fan J, Ozawa M: Production of human apolipoprotein(a) transgenic NIBS miniature pigs by somatic cell nuclear transfer, Experimental animals / Japanese Association for Laboratory Animal Science 2016, 65:37-43. 査読有 doi: 10.1538/expanim.15-0057.

3. Niimi M, Yang D, Kitajima S, Ning B, Wang C, Li S, Liu E, Zhang J, Eugene Chen Y, Fan J: ApoE knockout rabbits: A novel model for the study of human hyperlipidemia, Atherosclerosis 2016, 245:187-193. 査読有 doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.12.002.

4. Li S, Wang YN, Niimi M, Ning B, Chen Y, Kang D, Waqar AB, Wang Z, Yu Q, Liu E, Zhang J, Shiomi M, Chen YE, Fan J: Angiotensin II Destabilizes Coronary Plaques in Watanabe Heritable Hyperlipidemic Rabbits, Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology 2016, 36:810-816. 査読有 doi: 10.1161/ATVBAHA.115.306871.

5. Guan H, Lin Y, Bai L, An Y, Shang J, Wang Z, Zhao S, Fan J, Liu E: Dietary Cocoa Powder Improves Hyperlipidemia and Reduces Atherosclerosis in apoE Deficient Mice through the Inhibition of Hepatic Endoplasmic Reticulum Stress, Mediators of inflammation 2016, 2016:1937572. 査読有 doi: 10.1155/2016/1937572.

6. Fontanesi L, Di Palma F, Flicek P, Smith AT, Thulin CG, Alves PC: LaGomiCs-Lagomorph Genomics Consortium: An International Collaborative Effort for Sequencing the Genomes of an Entire Mammalian Order, J Hered 2016, 107:295-308. 査読有 doi: 10.1093/jhered/esw010.

7. Bai L, Li Q, Li L, Lin Y, Zhao S, Wang W, Wang R, Li Y, Yuan J, Wang C, Wang Z, Fan J, Liu E: Plasma High-Mannose and Complex/Hybrid N-Glycans Are Associated with Hypercholesterolemia in Humans and Rabbits, *PLoS one* 2016, 11:e0146982. 查読有  
doi: 10.1371/journal.pone.0146982.
8. Shimatsu Y, Horii W, Nunoya T, Iwata A, Fan J, Ozawa M: Production of human apolipoprotein(a) transgenic NIBS miniature pigs by somatic cell nuclear transfer, *Experimental animals / Japanese Association for Laboratory Animal Science* 2016, 14;65(1):37-43. 查読有 doi: 10.1538/expanim.15-0057.
9. Zhao S, Li Y, Gao S, Wang X, Sun L, Cheng D, Bai L, Guan H, Wang R, Fan J, Liu E: Autocrine Human Urotensin II Enhances Macrophage-Derived Foam Cell Formation in Transgenic Rabbits, *BioMed research international* 2015, 2015:843959. 查読有 doi: 10.1155/2015/843959.
10. Wang Y, Bai L, Lin Y, Chen Y, Guan H, Zhu N, Li Y, Gao S, Sun L, Zhao S, Fan J, Liu E: Combined use of probucol and cilostazol with atorvastatin attenuates atherosclerosis in moderately hypercholesterolemic rabbits, *Lipids in health and disease* 2015, 14:82. 查読有  
doi: 10.1186/s12944-015-0083-5.
11. Ozawa M, Himaki T, Ookutsu S, Mizobe Y, Ogawa J, Miyoshi K, Yabuki A, Fan J, Yoshida M: Production of Cloned Miniature Pigs Expressing High Levels of Human Apolipoprotein(a) in Plasma, *PLoS one* 2015, 10:e0132155. 查読有  
doi: 10.1371/journal.pone.0132155.
12. Nishijima K, Kitajima S, Koshimoto C, Morimoto M, Watanabe T, Fan J, Matsuda Y: Motility and fertility of rabbit sperm cryopreserved using soybean lecithin as an alternative to egg yolk, *Theriogenology* 2015, 84:1172-1175. 查読有 doi: 10.1016/j.theriogenology.2015.06.018.
13. Ning B, Wang X, Yu Y, Waqar AB, Yu Q, Koike T, Shiomi M, Liu E, Wang Y, Fan J: High-fructose and high-fat diet-induced insulin resistance enhances atherosclerosis in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits, *Nutrition & metabolism* 2015, 12:30. 查読有 doi: 10.1186/s12986-015-0024-3.
14. Lin Y, Bai L, Chen Y, Zhu N, Bai Y, Li Q, Zhao S, Fan J, Liu E: Practical assessment of the quantification of atherosclerotic lesions in apoE(-)/(-) mice, *Molecular medicine reports* 2015, 12:5298-5306. 查読有  
doi: 10.3892/mmr.2015.4084.
15. Liang J, Kang D, Wang Y, Yu Y, Fan J, Takashi E: Carbonate ion-enriched hot spring water promotes skin wound healing in nude rats, *PLoS one* 2015, 10:e0117106. 查読有.  
doi: 10.1371/journal.pone.0117106.
16. Fang C, Ning B, Waqar AB, Niimi M, Li S, Satoh K, Shiomi M, Ye T, Dong S, Fan J: Bisphenol A exposure induces metabolic disorders and enhances atherosclerosis in hyperlipidemic rabbits, *Journal of applied toxicology : JAT* 2015, 35:1058-1070. 查読有
17. Fan J, Kitajima S, Watanabe T, Xu J, Zhang J, Liu E, Chen YE: Rabbit models for the study of human atherosclerosis: from pathophysiological mechanisms to translational medicine, *Pharmacology & therapeutics* 2015, 146:104-119. 查読有  
doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.09.009.
18. Yu Q, Liu Z, Waqar AB, Ning B, Yang X, Shiomi M, Graham MJ, Crooke RM, Liu E, Dong S, Fan J: Effects of antisense oligonucleotides against C-reactive protein on the development of atherosclerosis in WHHL rabbits, *Mediators of inflammation* 2014, 2014: 979132. 查読有  
doi: 10.1155/2014/979132.
19. Yang D, Xu J, Zhu T, Fan J, Lai L, Zhang J, Chen YE: Effective gene targeting in rabbits using RNA-guided Cas9 nucleases, *Journal of molecular cell biology* 2014,

- 6:97-99. 査読有  
doi: 10.1093/jmcb/mjt047.
20. Xiang Y, Zheng K, Zhong M, Chen J, Wang X, Wang Q, Wang S, Ren Z, Fan J, Wang Y: Ubiquitin-proteasome-dependent slingshot 1 downregulation in neuronal cells inactivates cofilin to facilitate HSV-1 replication, *Virology* 2014, 449:88-95. 査読有  
doi: 10.1016/j.virol.2013.11.011.
21. Wang Y, Bai L, Lin Y, Guan H, Zhu N, Chen Y, Li Y, Gao S, Zhao S, Fan J, Liu E: Demonstration of an add-on effect of probucol and cilostazol on the statin-induced anti-atherogenic effects, *Histology and histopathology* 2014, 29:1593-1600. 査読有
22. Torzewski M, Waqar AB, Fan J: Animal models of C-reactive protein, *Mediators of inflammation* 2014, 2014:683598. 査読有 doi: 10.1155/2014/683598.
23. Torzewski J, Fan J, Schunkert H, Szalai A, Torzewski M: C-reactive protein and arteriosclerosis, *Mediators of inflammation* 2014, 2014:646817. 査読有 doi: 10.1155/2014/646817.
24. Nishijima K, Yamaguchi S, Tanaka M, Sakai Y, Koshimoto C, Morimoto M, Watanabe T, Fan J, Kitajima S: Effects of cholesterol-loaded cyclodextrins on the rate and the quality of motility in frozen and thawed rabbit sperm, *Experimental animals / Japanese Association for Laboratory Animal Science* 2014, 63:149-154. 査読有
25. Nishijima K, Tanaka M, Sakai Y, Koshimoto C, Morimoto M, Watanabe T, Fan J, Kitajima S: Effects of type III antifreeze protein on sperm and embryo cryopreservation in rabbit, *Cryobiology* 2014, 69:22-25. 査読有  
doi: 10.1016/j.cryobiol.2014.04.014.
26. Li Y, Zhao S, Wang Y, Chen Y, Lin Y, Zhu N, Zheng H, Wu M, Cheng D, Bai L, Fan J, Liu E: Urotensin II promotes atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits, *PLoS one* 2014, 9:e95089. 査読有  
doi: 10.1371/journal.pone.0095089.
27. Li S, Liang J, Niimi M, Bilal Waqar A, Kang D, Koike T, Wang Y, Shiomi M, Fan J: ProbucoI suppresses macrophage infiltration and MMP expression in atherosclerotic plaques of WHHL rabbits, *Journal of atherosclerosis and thrombosis* 2014, 21:648-658. 査読有
28. Jin F, Li S, Zheng K, Zhuo C, Ma K, Chen M, Wang Q, Zhang P, Fan J, Ren Z, Wang Y: Silencing herpes simplex virus type 1 capsid protein encoding genes by siRNA: a promising antiviral therapeutic approach, *PLoS one* 2014, 9:e96623. 査読有  
doi: 10.1371/journal.pone.0096623.
29. Fang C, Ning B, Waqar AB, Niimi M, Li S, Satoh K, Shiomi M, Ye T, Dong S, Fan J: Bisphenol A exposure enhances atherosclerosis in WHHL rabbits, *PLoS one* 2014, 9:e110977. 査読有  
doi: 10.1371/journal.pone.0110977.
- [学会発表](計16件)
1. 範江林: Angiotensin II induces coronary plaque rupture and myocardial infarction in hyperlipidemic rabbits: A novel model of acute coronary syndrome. The 4th Hsien Wu and Ray Wu Symposia. 2015.8.12 北京市(中国)
  2. Niimi M: ApoE knockout rabbits: a novel model for the study of human hyperlipidemia. 第47回日本動脈硬化学会総会・学術集会 2015.7.10 仙台国際センター(宮城県・仙台市)
  3. Zhang J: CETP Deficiency in Rabbits Protects High Fat High Cholesterol Diet Induced Atherosclerosis. ATVB/PVC2015. 2015.5.7 サンフランシスコ市(米国)
  4. Ning B: Normal calorific diet enriched fat and fructose leads to multiple metabolic disorders and enhances atherosclerosis in WHHL rabbits. MSDA2014. 2014.9.13 国立京都国際会館(京都府・京都市)
  5. Niimi M: ProbucoI inhibits the initiation of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. 第二回中-日家兔動物モデル研究会 2014.8.8

- 長春市（中国）
6. Li S: Revised protocol to analyze rabbit coronary atherosclerosis. 第3回ウサギバイオサイエンス研究会 2014.8.2 山梨大学甲府キャンパス（山梨県・甲府市）
  7. Waqar AB: Hypertension enhances atherosclerosis and destabilizes plaques. 第46回日本動脈硬化学会総会・学術集会 2014.7.11 京王プラザホテル（東京都・新宿区）
  8. Bai L: Conditional knockout of macrophage MED1 increases atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice. 第46回日本動脈硬化学会総会・学術集会 2014.7.11 京王プラザホテル（東京都・新宿区）
  9. 寧博: Normal calorific diet enriched fat and fructose enhances coronary atherosclerosis in WHHL rabbits. 第2回ウサギバイオサイエンス研究会 2013.8.3 山形テルサ（山形県・山形市）
  10. 西島和俊: ヒトアポリポ蛋白AII 遺伝子導入ウサギの骨代謝第2回ウサギバイオサイエンス研究会 2013.8.3 山形テルサ（山形県・山形市）
  11. Waqar AB: Hypertension enhances atherosclerosis and destabilizes plaques. 第2回ウサギバイオサイエンス研究会 2013.8.3 山形テルサ（山形県・山形市）
  12. 方超: Bisphenol A impairs insulin sensitivity, glucose metabolism and liver functions in WHHL rabbits. 第2回ウサギバイオサイエンス研究会 2013.8.3 山形テルサ（山形県・山形市）
  13. Fan J: Rabbit Models for the study of human atherosclerosis 第45回日本動脈硬化学会総会・学術集会 2013.7.19 京王プラザホテル（東京都・新宿区）
  14. Li S: Probucol stabilizes the atherosclerotic plaques in WHHL rabbits. 第45回日本動脈硬化学会総会・学術集会 2013.7.18 京王プラザホテル（東京都・新宿区）
  15. Li S: Probucol stabilizes the atherosclerotic plaques in WHHL

rabbits.

The 5th International Meeting on Rabbit Biotechnology. 2013.6.7 上海市（中国）

16. 王瑶: ヒトアポリポ蛋白 A-II は動脈硬化を抑制する: 新しいトランスジェニックウサギモデルの開発及び応用 第60回日本実験動物学会総会 2013.5.15 つくば国際会議場（茨城県・つくば市）

〔図書〕(計2件)

1. Fan J, Castellini C, Spina D: The rabbit as a biomedical model. Book: Genetics and Genomics of the Rabbit CABI, 2016. 2016-272
2. Fan J, Zhang J, Chen YE: C-reactive protein and its pathophysiological roles in atherosclerosis. Book: Atherosclerosis: Risks, Mechanisms, and Therapies, John Wiley & Sons Inc., 2015. 577

〔産業財産権〕

出願状況 (計1件)

名称: 急性心臓死ウサギモデル、およびその作製方法

発明者: 範江林、塩見正志、小池智也

権利者: 国立大学法人 山梨大学

種類: 特許

番号: 特願 2013-101525

出願年月日: 2013年5月13日

国内外の別: 国内

取得状況 (計0件)

〔その他〕

ホームページ等

[http://www.med.yamanashi.ac.jp/clinical\\_basic/pathol01/](http://www.med.yamanashi.ac.jp/clinical_basic/pathol01/)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

範江林 (FAN, Jianglin)

山梨大学・総合研究部・教授

研究者番号: 60272192