

平成 27 年 5 月 8 日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25670386

研究課題名(和文) IL-6アンブに着目した肺高血圧症に対する分子標的療法の開発

研究課題名(英文) The novel therapeutic strategy for pulmonary hypertension targeting inflammation amplification loop mediated by IL-6

研究代表者

中岡 良和 (NAKAOKA, YOSHIKAZU)

大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：90393214

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)：低酸素誘発性肺高血圧症(HPH)マウスでIL-6の作用を遮断するIL-6受容体抗体を投与するとHPH病態が抑制された。低酸素負荷でTh17細胞がマウス肺に著明に集積したが、IL-6阻害でその集積は抑制された。Th17細胞が分泌するサイトカインに焦点を当てて解析した所、IL-6の下流でTh17由来のIL-21がHPH病態の誘導に重要な働きをすることをIL-21受容体欠損マウスの解析で解明した。IL-21は肺胞マクロファージをM2マクロファージに極性化して肺動脈平滑筋細胞の増殖を促進することも明らかになった。以上より、IL-6/IL-21シグナルは肺高血圧症の病態形成に重要であることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：The molecular mechanisms of interleukin-6(IL-6)-mediated pathogenesis of PAH have been elusive. Here, we identified IL-21 as a novel downstream target of IL-6-signaling in PAH. First, we found that IL-6 blockade by the monoclonal anti-IL-6 receptor antibody, MR16-1, ameliorated hypoxia-induced pulmonary hypertension (HPH) and prevented the hypoxia-induced accumulation of Th17 cells and M2 macrophages in the lungs. Consistently, the expression levels of IL-17 and IL-21 genes, one of the signature genes for Th17 cells, were significantly upregulated after hypoxia exposure in the lungs of mice treated with control antibody, but not in those treated with MR16-1. Whereas IL-17 blockade with an anti-IL-17A neutralizing antibody had no effect on HPH, IL-21 receptor-deficient mice were resistant to HPH and exhibited no significant accumulation of M2 macrophages in the lungs. These findings suggest that IL-6/IL-21-signaling is critical in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension.

研究分野：循環器内科学、血管生物学、血管病学

キーワード：肺高血圧症 炎症 interleukin-6 Th17細胞 interleukin-21 M2マクロファージ

1. 研究開始当初の背景

肺動脈性肺高血圧症 (Pulmonary Arterial Hypertension: PAH) は肺動脈に狭窄や閉塞が存在して肺動脈圧が上昇する予後不良の難治性疾患である。PAH の治療には、プロスタグランジン₂ 製剤、エンドセリン受容体拮抗薬、ホスホジエステラーゼ 5 (PDE5) 阻害薬などの多くの薬剤が近年開発されて、予後は著明に改善しつつあるが、進行した PAH は未だ予後不良であり、新規の分子機序に基づく治療法の開発が期待されている。

PAH 患者の病理組織上の特徴的な所見の 1 つの叢状病変 (plexiform lesion) 周辺には T リンパ球、B リンパ球、マクロファージをはじめとする炎症性細胞が浸潤することが報告されており、炎症は PAH の病態形成に重要だと考えられている。また、近年の臨床研究では PAH 患者血清で炎症性サイトカイン interleukin-6 (IL-6) が有意に増加して PAH の重症度と相関することが報告されている (Soon E. et al. *Circulation* 122, 920-927, 2010)。また、実験医学的には肺組織で IL-6 を過剰発現する遺伝子改変マウスは PAH を自然発症するだけでなく、低酸素負荷誘発性肺高血圧モデル (Hypoxia-induced PH: HPH) マウスを作製した際に野生型マウスに比して PAH の病態が増強されると報告されていた (Steiner MK et al. *Circ. Res.* 104, 236-244, 2009)。以上の報告から、IL-6 が PAH の病態形成に重要な役割を担う可能性が示唆されていたが、IL-6 が PAH の病態を正に制御する上での標的分子と下流の分子機構はこれまで不明であった。

2. 研究の目的

本研究は、PAH 発症における IL-6 の下流の標的分子の同定と IL-6 による PAH の発症メカニズムの解明を目的として進めた。

3. 研究の方法

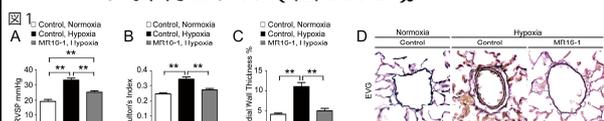
- (1) 抗 IL-6 受容体抗体 (MR16-1) による IL-6 阻害の HPH モデルへの効果
C57BL/6J マウスを 10% 酸素濃度の低酸素チェンバーで 4 週間飼養して HPH モデルマウスを作製してコントロール抗体または MR16-1 を低酸素負荷直前に 2mg 静注、1 週間毎に 0.5mg 腹腔内投与した。低酸素負荷後 28 日目に右心カテーテルを施行後、マウスの肺組織解析の為に肺組織サンプルの採取をした。
- (2) Th17 細胞の動態解析
マウス肺を 37℃ でコラゲナーゼ、DNaseI 入りの DMEM で 40 分~60 分処理した懸濁液を 40µm セルストレーナーでろ過して PBS-F 液 (FBS2%入り PBS) にペレットを再度懸濁し、CD16/32 に対する抗体でブレインキュベート後、抗 CD4 抗体でゲーティングして、IFN-γ、IL-4、IL-17A、IL-21 に対する抗体による FACS 解析を行った。
- (3) quantitative RT-PCR 解析
マウス肺と気管支肺胞洗浄液 (BALF) 由

来肺胞マクロファージから RNA を TRIzol (Invitrogen) で抽出し、QuantiFast SYBRGreen RT-PCR キットで qRT-PCR 解析を施行した。

- (4) マウス肺組織の免疫組織染色
免疫組織染色は、肺サンプルを 4%PFA で固定後、スクロース置換して OCT コンパウンド (SAKURA) に包埋し、10µm 厚で凍結切片を作製して、免疫組織染色を DAB 発色もしくは蛍光染色にて施行した。
- (5) ヒト肺組織の免疫組織染色
ホルマリン固定後にパラフィン包埋されたヒト肺組織標本を 5µm 厚で薄切して、10mM の pH6.0 のクエン酸ナトリウム緩衝液にて加熱処理、もしくはプロテイナーゼ K の 3 分間の処理による抗原賦活化処理を行った後、1%過酸化水素/メタノール液処理をして、1%BSA もしくは 5%スキムミルク PBS-t にてブロッッキング施行した。1 次抗体で一晩インキュベート、洗浄後に 2 次抗体で処理して洗浄後に DAB で発色を行った。
- (6) マウス肺胞マクロファージの単離調整
0.9mL の PBS を気管内滴下した後に回収した BALF 液を 40µm セルストレーナーでろ過して、マクロファージ分画の割合を確認すると、84%前後であった。この方法で得たマクロファージ分画を細胞培養に用いて IL-6、IL-21 刺激の効果を検討した。
- (7) ヒト肺動脈平滑筋細胞の増殖アッセイ
HPASMCs (Lonza) を 96 穴細胞培養プレートに 2×10^3 細胞/well で培養し、MTS アッセイ (Cell Titer 96 kit, Promega) で細胞増殖を検討した。また、マウス肺胞マクロファージを IL-21 存在下で培養した上で、そのコンディションドメディウムを用いた増殖アッセイも行った。

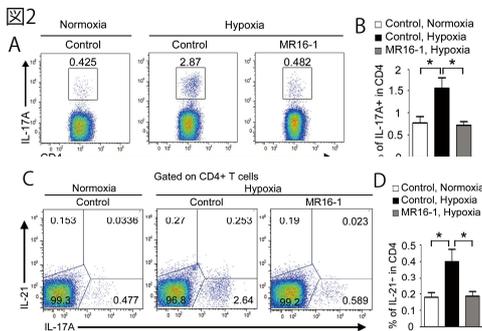
4. 研究成果

- (1) 抗 IL-6 受容体抗体 (MR16-1) による IL-6 阻害の HPH モデルへの効果: マウスを通常の空気 (酸素濃度 21%) よりも低い酸素濃度 (10%) に曝露することで作製される低酸素負荷誘発性肺高血圧症 (Hypoxia-induced Pulmonary Hypertension; HPH) マウスの肺組織で IL-6 の発現を検討した。IL-6 は低酸素負荷後 2 日目をピークとして、肺細小動脈の内皮細胞、平滑筋細胞で発現が誘導された。HPH マウスに抗 IL-6 受容体抗体を投与すると、コントロール抗体の投与群に比べて HPH 病態が有意に抑制された (図 1 A-D)。

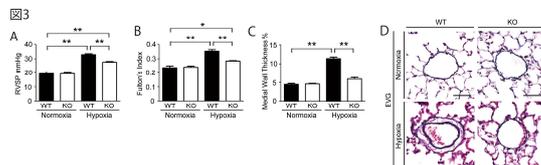


- (2) HPH 病態における Th17 細胞とその産生サイトカインの解析: 関節リウマチ

をはじめとする自己免疫疾患では、ヘルパーT細胞の1サブセットであるTh17細胞がその病態形成に重要だと報告されているが、肺高血圧症でのTh17細胞の役割は不明であった。そこで、我々はHPHマウス肺でのTh17細胞の動態とTh17細胞の産生するサイトカインを解析した。HPHマウス肺では低酸素負荷後3日目に、Th17細胞が著明に増加して、さらにTh17細胞が主に産生する炎症性サイトカインのIL-17やIL-21が共に低酸素負荷により肺組織での発現が有意に増加することが明らかになった。次に、HPHマウス肺において低酸素負荷で増加するTh17細胞、IL-17、IL-21の動態に対する抗IL-6受容体抗体(MR16-1)の効果を検討した所、MR16-1投与はコントロール抗体投与に比べて有意に低酸素負荷後の肺組織でのTh17細胞、IL-17、IL-21の増加を抑制していた(図2A-D)。以上より、HPHの病態形成にIL-6とTh17細胞を介したシグナルが重要であることが示唆された。



(3) Th17細胞から低酸素条件下で分泌されるIL-17,IL-21の機能解析:HPHマウスに抗IL-17中和抗体を投与してHPH病態に対する効果を検討した所、IL-17阻害ではHPH病態の形成に対して有意な阻害効果は認められなかった。一方、IL-21受容体ノックアウト(IL-21RKO)マウスでは野生型マウスに比べてHPHの病態形成が有意に抑制されていた(図3)。以上より、IL-6シグナルの下流ではIL-21がHPH病態形成に重要であることが示唆された。



(4) IL-21によるHPH病態形成の分子メカニズムの解析:HPHマウス肺では、M2マクロファージと呼ばれるマクロファージの中でM2マーカーとされるFizz1やMrc1などの発現が優位なマクロファージが増えた状態となり、M2マクロファージに極性化する現象が鍵となることが報告されていたが

(Circulation 2011; 123:1986-95) HPHモデルでのM2極性化の分子機構の詳細は不明だった。そこでHPHモデルでのM2極性化とIL-6/IL-21シグナルとの関連に焦点を当てて解析を行った。抗IL-6受容体抗体を投与されたマウス肺ではコントロール抗体を投与されたマウスに比べて肺組織のM2マクロファージの集積が有意に抑制されていた。また、IL-21RKOマウス肺では野生型マウス肺に比してHPH病態でのM2マクロファージの集積が有意に抑制されていた。興味深いことに、マウスの肺から気管支肺胞洗浄で単離した肺胞マクロファージを試験管内でIL-21を添加して培養するとM2マクロファージマーカーの発現が誘導された。以上の結果から、IL-21はHPHマウス肺でのM2マクロファージ極性化に重要であることが示唆された。

(5) ヒト肺動脈平滑筋細胞(HPASMC)とM2マクロファージの共培養による増殖の検討:HPASMCを血清除去後、IL-6、またはIL-6と遊離型IL-6受容体で刺激しても増殖反応は見られなかった。また、HPASMCをIL-21で刺激しても同様に増殖反応は観察されなかった。一方、マウス肺から気管支肺胞洗浄で単離したマクロファージをIL-21で処理してM2極性化を誘導した細胞をHPASMCと共培養するとIL-21未処理のマクロファージとの共培養に比して、有意にHPASMCの細胞増殖が誘導された。更に、このIL-21処理マクロファージとHPASMCとの共培養条件にCXCL12の受容体CXCR4の化学的アンタゴニストAMD3100を添加すると共培養による増殖応答が遮断された。

(6) 特発性肺高血圧症(IPAH)患者の肺組織でのIL-21とM2マクロファージマーカーの発現解析:肺移植を受けたIPAH患者でのIL-21とM2マクロファージマーカー(Mrc1とArg1)の発現を免疫組織化学で検討した所、IPAH患者肺では非肺高血圧症患者肺に比べて有意にIL-21とM2マクロファージマーカーの発現が亢進していた(図4)。

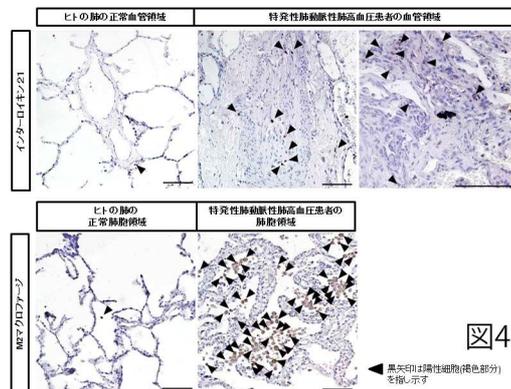
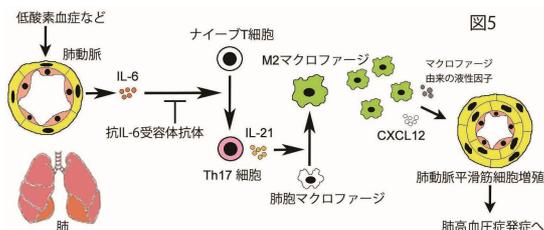


図4

以上より、IL-6はTh17細胞を肺組織

で誘導して、主に Th17 細胞から分泌される IL-21 が肺内のマクロファージを M2 極性化へと誘導することで肺動脈平滑筋細胞の増殖を促進して、肺高血圧症の病態形成に関わることが明らかとなった。ヒトの PAH 患者肺においても HPH モデルマウスと同様に IL-21 の発現亢進と M2 マクロファージ極性化が観察されたことから、IL-6/Th17/IL-21 シグナル軸は HPH モデルマウス系だけでなくヒト PAH でも重要な役割を担う可能性が示された(図 5)。



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 18 件)

1. Hashimoto-Kataoka T, Hosen N, Sonobe T, Arita Y, Yasui T, Masaki T, Minami M, Inagaki T, Miyagawa S, Sawa Y, Murakami M, Kumanogoh A, Yamauchi-Takahara K, Okumura M, Kishimoto T, Komuro I, Shirai M, Sakata Y, Nakaoka Y.* Interleukin-6/interleukin-21-signaling axis is critical in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 May 4. pii: 201424774. [Epub ahead of print] (*corresponding author) (査読有)
2. Terao C, Matsumura T, Yoshifuji H, Maejima Y, Nakaoka Y, Takahashi M, Amiya E, Tamura N, Nakajima T, Origuchi T, Matsukura M, Kochi Y, Ogimoto A, Yamamoto M, Takahashi H, Nakayama S, Saito K, Wada Y, Narita I, Kawaguchi Y, Yamanaka H, Omura K, Atsumi T, Tanemoto K, Miyata T, Kuwana M, Komuro I, Tabara Y, Ueda A, Isobe M, Mimori T, Matsuda F. Takayasu arteritis and ulcerative colitis-high concurrence ratio and genetic overlap. *Arthritis & Rheumatology*. 2015 Apr 30. doi: 10.1002/art.39157. [Epub ahead of print] (査読有)
3. Kizu T, Yoshida Y, Furuta K, Ogura S, Egawa M, Chatani N, Hamano M, Takemura T, Ezaki H, Kamada Y, Nishida K, Nakaoka Y, Kiso S, Takehara T. Loss of Gab1 adaptor protein in hepatocytes aggravates experimental liver fibrosis in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015 Apr 1;308(7):G613-24. doi: 10.1152/ajpgi.00289.2014. Epub 2015 Jan 23. (査読有)
4. Arita Y, Nakaoka Y*, Otsuki M, Higuchi K, Hashimoto-Kataoka T, Yasui T, Masaki T, Ohtani T, Kishimoto T, Yamauchi-Takahara K, Komuro I, Sakata Y. Cytokine storm after cessation of tocilizumab in a patient with refractory Takayasu arteritis. *Int J Cardiol*. 2015 Mar 28;187:319-321. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.03.399. (*corresponding author) (査読有)
5. Cherif M., Caputo M, Nakaoka Y, Angelini G, Ghorbel M. Gab1 Is Modulated by Chronic Hypoxia in Children with Cyanotic Congenital Heart Defect and Its Overexpression Reduces Apoptosis in Rat Neonatal Cardiomyocytes. *BioMed Research International* 2014 (査読有)
6. Arita Y, Nakaoka Y*, Matsunaga T, Kidoya H, Yamamizu K, Arima Y, Hashimoto-Kataoka T, Ikeoka K, Yasui T, Masaki T, Yamamoto K, Higuchi K, Park JS, Shirai M, Nishiyama K, Yamagishi H, Otsu K, Kurihara H, Minami T, Yamauchi-Takahara K, Koh GY, Mochizuki N, Takakura N, Sakata Y, Yamashita JK, Komuro I. Myocardium-derived angiopoietin-1 is essential for coronary vein formation in the developing heart. *Nature Communications* 2014 Jul 29; 5: 4552. doi: 10.1038/ncomms5552. (*corresponding author) (査読有)
7. Park DY, Lee J, Park I, Choi D, Lee S, Song S, Hwang Y, Hong KY, Nakaoka Y, Makinen T, Kim P, Alitalo K, Hong YK, Koh GY. Lymphatic regulator PROX1 determines Schlemm's canal integrity and identity. *J. Clin Invest*. 2014; 124(9): 3960-74. doi: 10.1172/JCI75392. Epub 2014 Jul 25. (査読有)
8. Lee J, Park DY, Park do Y, Park I, Chang W, Nakaoka Y, Komuro I, Yoo OJ, Koh GY. Angiopoietin-1 suppresses choroidal neovascularization and vascular leakage. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014 Apr 7;55(4):2191-9. doi: 10.1167/iovs.14-13897. (査読有)
9. 中岡良和. Neuregulon-1/ErbB シグナルの心血管系における生理機. 医学のあゆみ. 2014;250 : 200-206 (査読無)
10. 中岡良和. 大型血管炎の標準治療. Modern Physician ~ 臨床医のための血管炎の知識 up-to-date. 2014; 34: 1034-1039. (査読無)

11. 中岡良和. 野本論文に対する Editorial Comment-難治性高安動脈炎に対する抗IL-6レプター抗体 Tocilizumab の有効性について. *心臓*.2014. 46 ; 1592-1593. (査読無)
12. Lee J, Kim KE, Choi DK, Jang JY, Jung JJ, Kiyonari H, Shioi G, Chang W, Suda T, Mochizuki N, Nakaoka Y, Komuro I, Yoo OJ, Koh GY. Angiopoietin-1 guides directional angiogenesis through integrin $\alpha\beta 5$ signaling for recovery of ischemic retinopathy. *Sci Transl Med*. 2013 Sep 18;5(203):203ra127. doi: 10.1126/scitranslmed.3006666. (査読有)
13. Nakaoka Y*, Higuchi K, Arita Y, Otsuki M, Yamamoto K, Hashimoto-Kataoka T, Yasui T, Ikeoka K, Ohtani T, Sakata Y, Shima Y, Kumanogoh A, Yamauchi-Takahara K, Tanaka T, Kishimoto T, Komuro I. Tocilizumab for the Treatment of the Patients with Refractory Takayasu Arteritis. *Int Heart J*. 54, 406-411, 2013 (*corresponding author) (査読有)
14. Nakaoka Y*, Komuro I. Gab docking proteins in cardiovascular disease, cancer, and inflammation. *Int J Inflamm*. 2013; 2013:141068. doi: 10.1155/2013/141068. Epub 2013 Jan 22. (*corresponding author) (査読有)
15. Rodriguez-Araujo G, Nakagami H, Hayashi H, Mori M, Shiuchi T, Minokoshi Y, Nakaoka Y, Takami Y, Komuro I, Morishita R, Kaneda Y. Alpha-synuclein elicits glucose uptake and utilization in adipocytes through the Gab1/PI3K/Akt transduction pathway. *Cell Mol Life Sci*. 70(6):1123-33, 2013; doi: 10.1007/s00018-012-1198-8. Epub 2012 Nov 3. (査読有)
16. 中岡良和. 高安動脈炎の診断と治療-生物学的製剤における治療の現状に焦点を当てて. *医学のあゆみ*.2013; 246:5-11. (査読無)
17. 中岡良和. Interleukin-6 シグナル制御による肺動脈性肺高血圧症の治療の可能性. *日本循環器学会専門医誌 循環器専門*.2013; 21: 271-276. (査読無)
18. 中岡良和. 影山論文に対する Editorial Comment - 冠動脈・大動脈疾患を合併する巨細胞性動脈炎では厳密な慢性炎症のコントロールに留意する必要がある. *心臓*.2013; 45: 1293-1294. (査読無)
- 本肺高血圧学会・第3回日本肺循環学会(2014年10月4日、大手町サンケイプラザ)
2. 中岡良和 . 難治性高安動脈炎に対するトシリズマブによるinterleukin-6阻害療法による治療の試み.第62回日本心臓病学会学術集会(2014年9月26日、仙台国際センター)
3. Nakaoka Y. Interleukin-6 promotes hypoxia-induced pulmonary arterial hypertension through Th17 response and alternative activation of macrophages. 8th International Kloster Seon Meeting(2014年9月20日～9月23日.Kloster Seon)
4. Arita.Y, Nakaoka Y, Yamashita JK, Komuro I. Angiopoietin-1 derived from myocardium has a critical role for coronary vein formation in the developing heart. 8th International Kloster Seon Meeting(2014年9月20日～9月23日、Kloster Seon)
5. Nakaoka Y. The role of angiopoietin-1 in coronary vessel formation in the developing heart. 第18回国際血管生物学 (IVBM2014).(2014年4月14日、京都みやこめッセ)
6. 中岡良和. 難治性高安動脈炎に対するトシリズマブの安全性と有効性の検討.第111回日本内科学会総会(2014年4月9日.東京国際フォーラム)
7. Hashimoto-Kataoka T, Nakaoka Y, Sonobe T, Hosen N, Arita Y, Yasui T, Ikeoka K, Masaki T, Inagaki T, Yamauchi-Takahara K, Shirai M, Komuro I. Blockade of interleukin-6 signaling might be a promising therapeutic option for pulmonary arterial hypertension via regulating Th17 cell differentiation. 第78回日本循環器学会学術集会 (2014年3月22日、東京国際フォーラム)
8. Nakaoka Y, Kaori Higuchi, Yoh Arita, Taku Yasui, Kuniyasu Ikeoka, Takeshi Masaki, Tomohito Ohtani, Keiko Yamauchi-Takahara, Yasushi Sakata, Issei Komuro. Tocilizumab Ameliorates Vascular Inflammation and Clinical Symptoms in the Patients with Takayasu Arteritis Refractory to Glucocorticoids. 第78回日本循環器学会学術集会(2014年3月21日、東京国際フォーラム)
9. 中岡良和.心臓における冠血管発生.第13回日本再生医療学会総会(2014年3月4日、国立京都国際会館)
10. Hashimoto-Kataoka T, Nakaoka Y, Sonobe T, Higuchi K, Arita Y, Yasui T, Ikeoka K, Masaki T, Yamauchi-Takahara K, Shirai M, Komuro I. Blockade of interleukin-6 signaling prevents hypoxia induced pulmonary hypertension in mice.American Heart Association Scientific Sessions 2013(2013年11月16～2013年11月20日. Dallas Convention Center, Dallas, TX, USA)

[学会発表](計17件)

1. 片岡崇弘、中岡良和、白井幹康、小室一成、坂田泰史 . IL-6はTh17反応とM2極性化を介して肺高血圧を促進する: 第2回日

11. 中岡良和, 有田陽, 小室一成. 心筋由来の Angiopoietin-1は静脈洞内皮細胞の遊走と静脈分化の促進を通して冠静脈形成に必須の役割を有する. 第36回日本分子生物学会(2013年12月3日、神戸国際会議場)
12. 中岡良和, 有田陽, 松永太一, 山下潤, 小室一成. 冠動脈形成の分子機構. 第21回日本血管生物医学会学術集会 (2013年9月26日、千里阪急ホテル)
13. 片岡崇弘, 中岡良和, 曾野部崇, 保仙直毅, 稲垣薫克, 樋口香織, 有田陽, 安居琢, 池岡邦泰, 正木豪, 瀧原圭子, 白井幹康, 小室一成. 低酸素誘発性肺高血圧モデルでIL-6/Th17細胞シグナルは肺血管リモデリングに必須である. 第21回日本血管生物医学会学術集会 (2013年9月26日~9月28日、千里阪急ホテル)
14. 中岡良和. Angiopoietin-1 is essential for coronary venogenesis in the developing heart. 第86回日本生化学会大会 (2013年9月12日、パシフィコ横浜)
15. Nakaoka Y, Higuchi K, Shioyama W, Arita Y, Kataoka T, Yasui T, Ikeoka K, Yamauchi-Takahara K, Komuro I. Angiopoietin-1 secreted from myocardium is essential for the formation of coronary veins in the developing heart. 第30回国際心臓研究学会(ISHR)日本部会総会 (2013年6月29日、La Valencia Hotel, San Diego, USA)
16. 片岡崇弘, 中岡良和, 曾野部崇, 保仙直毅, 稲垣薫克, 樋口香織, 有田陽, 安居琢, 池岡邦泰, 正木豪, 瀧原圭子, 白井幹康, 小室一成. 低酸素誘発性肺高血圧モデルでIL-6/Th17細胞シグナルは肺血管リモデリングに必須である. 第4回 Molecular Cardiovascular Conference (2013年9月6日~9月8日、キロロリゾートホテルピアノ)
17. 中岡良和, 橋本崇弘, 曾野部崇, 瀧原圭子, 白井幹康, 小室一成. 抗 Interleukin-6(IL-6)受容体抗体によるIL-6阻害療法は低酸素誘発性肺高血圧の病態形成を抑制する. 第2回日本肺循環学会学術集会(2013年6月23日、東京ステーションコンファレンス)

〔図書〕(計 1 件)

1. 中岡良和他; 循環器用語ハンドブック (第3版)、メディカルレビュー社、2015年

〔産業財産権〕

出願状況 (計 1 件)

名称: 肺高血圧症治療薬およびそのスクリーニング方法

発明者: 中岡良和, 片岡崇弘

権利者: 国立大学法人大阪大学

種類: 特許権

番号: 特願 2 0 1 4 1 8 1 8 6 0

出願年月日: 平成 26 年 9 月 8 日

国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ等

http://www.cardiology.med.osaka-u.ac.jp/?page_id=66

6. 研究組織

(1)研究代表者

中岡 良和 (NAKAOKA YOSHIKAZU)

大阪大学・医学系研究科・助教

研究者番号: 90393214

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

白井 幹康 (MIKIYASU SHIRAI)

独立行政法人国立循環器病研究センター・部長

研究者番号: 70162758

村上 正晃 (MASAAKI MURAKAMI)

北海道大学・遺伝子病制御研究所・教授

研究者番号: 00250514

小室 一成 (KOMURO ISSEI)

東京大学・医学系研究科・教授

研究者番号: 30260483