

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 29 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26293338

研究課題名(和文) 関節破壊を制御するマイクロRNAの統合的解析と軟骨における機能解析

研究課題名(英文) Integrated analysis of microRNAs that regulate cartilage damage and its functional analysis in chondrocytes

研究代表者

廣畑 聡 (HIROHATA, SATOSHI)

岡山大学・保健学研究科・教授

研究者番号：90332791

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は変形性関節症の細胞外マトリックス分解に中心的役割を持つアグリカナーゼの遺伝子発現レベルがmicroRNAによってどう制御されるかを統合的に解析し、その作用メカニズムを明らかにした。microRNAの標的遺伝子を探索するために、複数のデータベースを使い候補となる遺伝子を絞り込んだ。今回の研究によって、変形性関節症の細胞外マトリックス破壊に役割を持つ可能性のある新たなmicroRNAを同定し、機能を明らかにすることができた。

研究成果の概要(英文)：Aggrecan is a major proteoglycan in cartilage and is degraded by aggrecanase. Aggrecanase plays a role in the early stage of osteoarthritis. This research aimed the integrated analysis of microRNAs whose targets are the aggrecanase mRNAs and extracellular matrix proteins. We try to examine how aggrecanases are regulated by microRNAs. In this study, we first stimulated chondrocytic cells by cytokine as well as mechanical stress. We then compared the change of microRNA expression between two different stimulations. By using several database, we identified the target gene for microRNAs of interest. Then we added another stimulation condition and selected the microRNA of interest. We next examined the effect of inhibitor of microRNA and confirmed that inhibitor abolished the effect of microRNA. Finally, we confirmed that the target of microRNA is actually proteases that induced in osteoarthritis. In conclusion, we identified the novel microRNA that may play a role in osteoarthritis.

研究分野：分子生物学

キーワード：遺伝子 アグリカナーゼ

1. 研究開始当初の背景

変形性関節症は、整形外科領域では最も頻度の高い骨・関節疾患であり、本邦では約1000万人、70歳以上の実に30%が悩まされ高齢者の生活の質低下の大きな原因となっている。

変形性関節症の進展予防は、医療経済的観点からも重要である。関節に豊富に含まれる軟骨成分であるアグリカンは、変形性関節症の早期例でアグリカン分解酵素（アグリカナーゼ）により分解されることから、アグリカナーゼは早期変形性関節症の軟骨破壊に中心的な役割を果たしている。

1999年アグリカナーゼが初めて精製され、ADAMTSファミリーであるADAMTS4であることが判明した。次いで我々が最初に発見したADAMTS5, ADAMTS8, ADAMTS9がアグリカナーゼ機能を持つことも明らかとなった(*J Biol Chem.* 1999;274: 23443-50. *J Biol Chem.* 2003; 278: 9503-13. *Matrix Biol.* 2004; 23: 219-30.)。

最近の研究から、変形性関節症においてアグリカナーゼが重要な働きをしていることは明らかとなっているが、アグリカナーゼの発現レベルおよび活性の制御システムはまだよくわかっておらず、この解明は重要な課題である。

2. 研究の目的

本研究の目的は変形性関節症の細胞外マトリックス分解に中心的な役割を果たす切断酵素アグリカナーゼの遺伝子発現制御にかかわるmicroRNAを統合的に解析し、作用メカニズムを明らかにすることで関節破壊への役割を示すことである。

近年、関節で発現しているmicroRNAが軟骨分化や変形性関節症の病態に関わることを示す興味深い論文が相次いで報告されている。

ストレス刺激で変化する個々のmicroRNAを解析するのではなくmicroRNAを統合的に理解することが変形性関節症の病態解明と診断・治療へのmicroRNAの応用には必須であると考えた。

今回の研究では、軟骨分化や関節破壊に重要なアグリカナーゼとの関係を解明して変形性関節症におけるmicroRNAの機能を明確にする。

3. 研究の方法

以下の3つの実験を設定した。

- 1) メカニカルストレス及びサイトカイン刺激によるmicroRNAの統合的解析
- 2) 変形性関節症で誘導されるmicroRNA発現の統合的解析とその標的の同定
- 3) 関節における機能が未知のmicroRNAと軟骨への作用と変形性関節症における役割の解明

4. 研究成果

まず、軟骨様細胞であるOUMS-27細胞に上記サイトカイン刺激を加えた際にアグリカナーゼの発現が上昇し、アグリカンの分解が促進されることを確認した上で実験を開始した。OUMS-27細胞は岡山大学で株化された軟骨肉腫由来の細胞株である。軟骨細胞の性質を維持しており、型子ら0癌など軟骨に豊富な細胞外マトリックスを発現しており、サイトカインなどの刺激によってマトリックス分解酵素の発現誘導が起こることから、アグリカンおよびアグリカナーゼの機能解析に適した細胞株であると言える。

ストレックス社製の細胞伸展装置を用いてメカニカルストレスを加えたとき及びインターロイキン1及び腫瘍壊死因子という二つのサイトカインを加えて刺激した際のmicroRNAの変化をアレイ解析して、発現変化するRNAを検討する実験を行った。二種類の刺激により発現が同じ正の方向に変化するもの、正負や負正のように逆の反応を示すものなどグループ分けを行い層別化をおこなった。さらに、それぞれのmicroRNAが標的とするRNAを複数のデータベース解析を用いて実施した。複数のデータベース解析にて重複して出現する候補を優先順位の高いものとして選択し、標的が細胞外マトリックス関連分子であるmicroRNAを優先順位の高いものとして選択する作業を重ねた。

しかしながら、これらの手法では十分に目指すmicroRNAを絞り込むことが困難であったために、新たな絞り込み手法を導入した。すなわち、アグリカナーゼ発現を低下させる細胞外マトリックス成分を添加した際にアグリカナーゼを標的とするmicroRNAが発現誘導されるとの仮説の元

にさらに絞り込みを行ったところ、6つの興味ある microRNA を選択することに成功した。これらの microRNA はいずれもデータベース上では ADAMTS や他のマトリックス分解や代謝に関わる分子を標的としており、そのうちの一部はこれまでに報告のない機能が未知の新規 microRNA であることを確認した。

各 microRNA に対する阻害物質を投与した際には、標的 RNA の発現が増えること、さらには標的タンパクの発現が増加することが確認できたことから、我々が同定した新規 microRNA が関節軟骨のアグリカン分解を制御していることが示唆された。

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 13 件)

Nosaka K, Miyoshi T, Iwamoto M, Kajiya M, Okawa K, Tsukuda S, Yokohama F, Sogo M, Nishibe T, Matsuo N, Hirohata S, Ito H, Doi M. Early initiation of eicosapentaenoic acid and statin treatment is associated with better clinical outcomes than statin alone in patients with acute coronary syndromes: 1-year outcomes of a randomized controlled study. *Int J Cardiol.* 2017 Feb 1; 228: 173-179. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.105. (査読有)

Ikeda T, Shinohata R, Murakami M, Hina K, Kamikawa S, Hirohata S, Kusachi S, Tamura A, Usui S. A rapid and precise method for measuring plasma apoE-rich HDL using polyethylene glycol and cation-exchange chromatography: a pilot study on the clinical significance of apoE-rich HDL measurements. *Clin Chim Acta.* 2017 Feb; 465: 112-118. doi: 10.1016/j.cca.2016.12.016. (査読有)

Kumar S, Chen M, Li Y, Wong FH, Thiam CW, Hossain MZ, Poh KK, Hirohata S, Ogawa H, Angeli V, Ge R. Loss of ADAMTS4 reduces high fat diet-induced atherosclerosis and enhances plaque stability in ApoE(-/-) mice. *Sci Rep.* 2016 Aug 5; 6: 31130. doi: 10.1038/srep31130. (査読有)

Yamamoto K, Okano H, Miyagawa W, Visse R, Shitomi Y, Santamaria S, Dudhia J, Troeberg L, Strickland DK, Hirohata S, Nagase H. MMP-13 is constitutively produced in human chondrocytes and co-endocytosed with ADAMTS-5 and TIMP-3 by the endocytic receptor LRP1. *Matrix*

Biol. 2016 Dec; 56: 57-73. doi: 10.1016/j.matbio.2016.03.007. (査読有)

Komatsubara I, Kondo J, Akiyama M, Takeuchi H, Nogami K, Usui S, Hirohata S, Kusachi S. Subclavian steal syndrome: a case report and review of advances in diagnostic and treatment approaches. *Cardiovasc Revasc Med.* 2016

Jan-Feb;17(1):54-8. doi: 10.1016/j.carrev.2015.11.001. (査読有)

Ishii H, Kamikawa S, Hirohata S, Mizutani A, Abe K, Seno M, Oohashi T, Ninomiya Y. Eosinophil Cationic Protein Shows Survival Effect on H9c2 Cardiac Myoblast Cells with Enhanced Phosphorylation of ERK and Akt/GSK-3 under Oxidative Stress. *Acta Med Okayama.* 2015 Jun;69(3):145-53. (査読有)

Altuntas A, Halacli SO, Cakmak O, Erden G, Akyol S, Ugurcu V, Hirohata S, Demircan K. Interleukin-1 induced nuclear factor- κ B binds to a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif 9 promoter in human chondrosarcoma cells. *Mol Med Rep.* 2015 Jul;12(1):595-600. doi: 10.3892/mmr.2015.3444. (査読有)

Doi M, Nosaka K, Miyoshi T, Iwamoto M, Kajiya M, Okawa K, Nakayama R, Takagi W, Takeda K, Hirohata S, Ito H. Early eicosapentaenoic acid treatment after percutaneous coronary intervention reduces acute inflammatory responses and ventricular arrhythmias in patients with acute myocardial infarction: A randomized, controlled study. *Int J Cardiol.* 2014 Oct 20; 176(3): 577-82. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.08.055. (査読有)

Kitawaki T, Oka H, Usui S, Hirohata S, Kusachi S. New Estimation Method of Total Creatine Phosphokinase Release in Early Stage in Acute Myocardial Infarction. *International Journal of Cardiovascular and Cerebrovascular Disease* 2014; 2(2):18-27. doi:10.13189/ijccd.2014.020202. (査読有)

Demircan K, Topcu V, Takigawa T, Akyol S, Yonezawa T, Ozturk G, Ugurcu V, Hasgul R, Yigitoglu MR, Akyol O, McCulloch DR, Hirohata S. ADAMTS4 and ADAMTS5 Knockout Mice Are Protected from Versican but Not Aggrecan or Brevican Proteolysis during Spinal Cord Injury. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 693746. doi: 10.1155/2014/693746. (査読有)

Inagaki J, Takahashi K, Ogawa H, Asano K, Hatipoglu OF, Zeynel Cilek M, Obika M, Ohtsuki T, Hofmann M, Kusachi S, Ninomiya Y, Hirohata S. ADAMTS1 inhibits

lymphangiogenesis by attenuating phosphorylation of the lymphatic endothelial cell-specific VEGF receptor. *Exp Cell Res*. 2014 May 1; 323(2):263-75. (査読有)

Miyoshi T, Doi M, Usui S, Iwamoto M, Kajiya M, Takeda K, Nosaka K, Nakayama R, Okawa K, Takagi W, Nakamura K, Hirohata S, Ito H. Low serum level of secreted frizzled-related protein 5, an anti-inflammatory adipokine, is associated with coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2014; 233(2): 454-459. (査読有)

平山隆浩、北脇知己、佐藤圭路、湯本哲也、林久美子、鶴川豊世武、廣畑 聡、氏家良人 敗血症性ショック患者における動脈圧波形変化の解析による血管状態の推定 ICU とCCU 2015, 39; 12: 747-751.(査読有)

[学会発表](計 38 件)

Ohtsuki T, Yoshida H, Shinaoka A, Kumagishi-Shinaoka K, Cilek MZ, Hatipoglu OF, Inagaki J, Nishida K, Okada Y, Hirohata S. Molecular and biochemical analysis of HYBID (HYaluronan-Binding protein Involved in hyaluronan Depolymerization) gene expression. 第30回日本軟骨代謝学会 2017年3月3-4日京都市

Asano K, Inagaki J, Shoji Y, Ohtsuki T, Oohashi T, Hirohata S. Association of Extracellular Matrix Cleavage and Tumor Vasculature Formation. 第9回高度医療都市を創出する未来技術国際シンポジウム 2016年2月5日岡山市

Hirohata S, Asano K, Inagaki J, Ohtsuki T, Yamanokuchi N, Watanabe S, Oohashi T. Distribution of versican and its degradation by ADAMTS protease in the tumor microenvironment. KSBMB International Conference 2016 2016年5月18-20日 韓国ソウル市

Hirohata S. The diverse function of a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motif-1 (ADAMTS1) TIDRC International Symposium -Inflammation and Tumor microenvironment- 2016年5月17日 韓国ソウル

Shinohata R, Ikeda T, Murakami M, Hina K, Kamikawa S, Hirohata S, Kusachi S, Nakajima K, Ikeda S, Usui S. LDL particle size associates with apoE-containing HDL in patients who undergo coronary computed tomographic angiography. 米国臨床化学会(AACC)年次集会 2016年7月31日-8月4日 米国フィラデルフィア

Hayashi K, Hirayama T, Yumoto T, Tsukahara K, Iida A, Nosaka N, Sato K, Ugawa T, Nakao A, Hirohata S. Long forced

inspiratory time is associated with high transpulmonary pressure in patients with acute respiratory failure. 欧州集中治療学会 2016年10月1-5日 イタリア ミラノ 大月孝志、品岡玲、熊岸加苗、佐藤美来、金道幸子、長谷川みさ、海原弘貴、浅野恵一、障子友理、稲垣純子、大橋俊孝、西田圭一郎、廣畑 聡 ラット変形性関節症モデルへのヒアルロン酸投与による軟骨保護効果の解析 第29回日本軟骨代謝学会 2016年2月19-20日 広島市

Amioka N, Yamaji T, Matsuo N, Kagawa K, Nakano Y, Yamada D, Ohnishi N, Takaishi A, Ueeda M, Hirohata S, Itoh H. The Impact of Dyslipidemia and MDA-LDL on Coronary Slow Flow Phenomenon in Patients with Unstable Angina Pectoris 第80回日本循環器学会 学術集会 2016年3月18-20日 仙台市

廣畑 聡、大月孝志、稲垣純子 シンポジウム S54「ダウン症遺伝子 21 番染色体から創薬標的を探す」細胞外マトリックス分解酵素 ADAMTS1 の多様性 日本薬学会第136年会 2016年3月27-29日横浜市

大月孝志、品岡 玲、熊岸香苗、河野真優美、篠原真歩、浅野恵一、稲垣純子、大橋俊孝、西田圭一郎、廣畑 聡 変形性関節症へのヒアルロン酸投与、いつ投与すべきか? ~動物モデルからの知見~ 第48回日本結合組織学会学術大会 2016年6月24-25日 長崎市

Shoji Y, Asano K, Hirata A, Kawadi T, Inagaki J, Kumagishi K, Nishida K, Oohashi T, Hirohata S. HYALURONAN TREATMENT REDUCED MATRIX DEGRADATION BOTH IN VITRO AND IN VIVO RAT OSTEOARTHRITIS MODEL. 10th International conference HYALURONAN 2015 イタリア・フィレンツェ 2015年6月7-11日

Hirohata S, Hatipoglu OF, Kusunoki E, Ohtsuki T, Inagaki J, Kusachi S, Ninomiya Y. ADAMTS1 null mice demonstrated omphalocele phenotype. ゴードンカンファレンス matrix metalloproteinase 2015年8月2-7日 米国メイン州・サンデーリバー

Asano K, Inagaki J, Shoji Y, Hofmann M, Ohtsuki T, Oohashi T, Hirohata S. Impact of Versicanolysis in Tumor Angiogenesis. ゴードンカンファレンス matrix metalloproteinase 2015年8月2-7日 米国メイン州・サンデーリバー

Hirayama T, Kitawaki T, Sato K, Yumoto T, Hayashi K, Tsukahara K, Iida A, Yamanouchi H, Terado M, Ichiba S, Ugawa T, Hirohata S, Ujike Y. Is it possible to distinguish septic shock from other causes of shock by analyzing variations of arterial pressure waveforms?: A single-center pilot study. 第12回世界集中治療医学会議 (12th Congress of the

World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine) 2015年8月29日-9月1日 韓国・ソウル

Asano K, Inagaki J, Shoji Y, Hofmann M, Ohtsuki T, Hirata A, Kawadi T, Ninomiya Y, Hirohata S, Ohashi T. Is Versicanolysis associated with tumor angiogenesis? 第8回高度医療都市を創出する未来技術国際シンポジウム 2015年2月6日 岡山市

大月孝志、金道幸子、長谷川みさ、稲垣純子、浅野恵一、障子友理、熊岸加苗、西田圭一郎、大橋俊孝、廣畑 聡 The effect of mechanical stress intensity on extracellular matrix and matrix metalloproteinase. 伸展刺激の強度による細胞外マトリックスタンパクおよびマトリックス分解酵素発現への影響 BMB 2015 (日本分子生物学会) 2015年12月1-4日 神戸市

平山 隆浩、北脇 知己、林 久美子、湯本 哲也、塚原 紘平、佐藤 圭路、鶴川 豊世武、廣畑 聡、氏家 良人 脈波波形の解析による敗血症診断の補助手法の研究 PILOT STUDY 第5回中四国臨床工学会 2015年11月21-22日 広島市

熊岸 加苗、大月 孝志、廣畑 聡、河村 顕治、大塚 愛二、坂田賢一郎、坂田 俊輔 変形性膝関節症の治療効果に関する生化学的解析～滑液内軟骨分解活性の検討～ 第28回日本臨床整形外科学会学術集会 2015年7月19-20日 下関市

Amioka N, Ueeda M, Kobashi S, Yamaji T, Sudo Y, Koide Y, Nakano Y, Yamada D, Ohnishi N, Takaishi A, Hirohata S. The impact of uric acid level as an oxidative stress marker in patients with acute coronary syndrome. 第47回日本動脈硬化学会総会・学術集会 2015年7月9-10日 仙台市

網岡尚史、小橋宗一郎、須藤雄也、山地達也、小出祐嗣、中野由加理、山田大介、大西伸彦、高石篤志、上枝正幸、廣畑 聡 急性心筋梗塞患者における尿酸の酸化ストレスマーカーとしての意義の検討 日本循環器学会 中国四国地方会 2015年6月19-20日 松山市

21 稲垣純子、浅野恵一、障子友理、Matthias Hofmann、大月孝志、大橋俊孝、廣畑 聡 低酸素により誘導される ADAMTS1 のリンパ管新生への作用 第13回がんハイポキシア研究会 2015年6月5-6日 三島市

22 浅野恵一、稲垣純子、障子友理、Matthias Hofmann、大月孝志、大橋俊孝、廣畑 聡 腫瘍血管新生における細胞外マトリックス分解の意義 第13回がんハイポキシア研究会 2015年6月5-6日 三島市

23 Yamada D, Ueeda M, Takaishi A, Ohnishi N, Nakano Y, Koide Y, Amioka N, Hirohata S, Itoh H. Baseline MDA-LDL before PCI could Predict Long Term Prognosis of

Patients with Coronary Artery Disease. 第79回日本循環器学会学術集会 2015年4月24-26日 大阪市

24 廣畑 聡、大月孝志、稲垣純子、浅野恵一、川地輝幸、障子友理、平田 彩 シーズ発表：急性低酸素をターゲットにした診断・治療分子の研究 中央西日本メディカルイノベーション 2015年2月17-18日 岡山市

25 廣畑 聡 岡山大学病院医療現場からのシーズの発信：高感度急性虚血性疾患用診断キットの開発 中央西日本メディカルイノベーション 2015年2月17-18日 岡山市

26 Asano K, Inagaki J, Matthias Hofmann, Kawadi T, Hirata A, Shoji Y, Ohtsuki T, Ninomiya Y, Hirohata S. ADAMTS cleaved versican in tumor angiogenic area. American Society for Matrix Biology Biennial Meeting 2014.10.12-15 米国オハイオ州クリーブランド

27 Hirohata S, Hatipoglu OF, Kusunoki E, Ohtsuki T, Inagaki J, Asano K, Shoji Y, Kawadi T, Hirata A, Ninomiya Y. Perinatal lethality in ADAMTS1 deficient mouse. American Society for Matrix Biology Biennial Meeting 2014.10.12-15 米国オハイオ州クリーブランド

28 Ohtsuki T, Hirohata S, Shoji Y, Asano K, Hirata S, Kawadi T, Inagaki J, Kumagishi K, Nishida K, Oohashi T, Ohtsuka A Decreased Sox9 mRNA expression by cytokine stimulation was ameliorated by hyaluronan in chondrosarcoma cells. American Society for Matrix Biology Biennial Meeting 2014.10.12-15 米国オハイオ州クリーブランド

29 楠絵里子、稲垣純子、大月孝志、川地輝幸、平田彩、浅野恵一、マティアス ホフマン、二宮善文、廣畑 聡 胎生期 ADAMTS1 ノックアウトマウスの解析 第46回日本結合組織学会学術大会 第61回マトリックス研究会大会 2014.6.5-7 名古屋市

30 浅野恵一、稲垣純子、マティアス ホフマン、川地輝幸、平田彩、大月孝志、二宮善文、廣畑 聡 担がんマウスモデルにおけるパーシカン分解の解析 第46回日本結合組織学会学術大会 第61回マトリックス研究会大会 2014.6.5-7 名古屋市

31 大月孝志、廣畑 聡、障子友理、浅野恵一、平田彩、川地輝幸、稲垣純子、熊岸加苗、西田圭一郎、二宮善文 ヒアルロン酸短期投与によるラット変形性関節症モデルの関節軟骨保護効果の検討 第46回日本結合組織学会学術大会 第61回マトリックス研究会大会 2014.6.5-7 名古屋市

32 稲垣純子、高橋克之、小川弘子、浅野恵一、Omer Faruk Hatipoglu, Mehmet Zeynel Cilek、小比賀真就、大月孝志、Matthias Hofmann、草地省藏、二宮善文、廣畑 聡 ADAMTS1 は VEGFC と結合してリンパ管新生を

抑制する 第 46 回日本結合組織学会学術大会 第 61 回マトリックス研究会大会 2014.6.5-7 名古屋市

33 大橋俊孝、加来田博貴、芳谷 学、大月孝志、大野充昭、山田翔也、前原亜美、廣畑 聡、西田圭一郎、窪木拓男、二宮善文 新規 X線造影剤による変形性膝関節症フラット関節軟骨の高解像度マイクロCT造影 第 46 回日本結合組織学会学術大会 第 61 回マトリックス研究会大会 2014.6.5-7 名古屋市

34 熊岸加苗、大月孝志、廣畑 聡、河村顕治、大塚愛二、坂田賢一郎、坂田俊輔 変形性膝関節症の治療効果に関する生化学的解析 第 27 回日本臨床整形外科学会学術集会 2014.7.20-21 仙台市

35 豊永慎二、間島圭一、中津高明、廣畑 聡、草地省蔵 低酸素運動負荷時の血圧応答と家庭血圧の関連 第 37 回日本高血圧学会総会 2014.10.17-19 横浜市

〔産業財産権〕

出願状況 (計 1 件)

名称：がんの非ヒトモデル動物及びその作製方法、がん幹細胞及びその製造方法

発明者：妹尾昌治、笠井智成、岩崎良章、大原利章、廣畑 聡、加来田博貴

権利者：同上

種類：特許

番号：PCT/JP2016/060309

出願年月日：2016 年 3 月 30 日

国内外の別：海外

取得状況 (計 3 件)

名称：再灌流療法の治療効果を判定するキット

発明者：廣畑 聡，白井真一

権利者：同上

種類：特許

番号：特許第 5651890 号

取得年月日：2014 年 11 月 28 日

国内外の別：国内

名称：Novel fragment of DNA and use thereof

発明者：Hirohata S, Ninomiya Y, Kusachi S, Hatipoglu OF

権利者：同上

種類：特許

番号：欧州特許 #2248894

取得年月日：2014 年 10 月 1 日

国内外の別：海外

名称：DNA fragment and use thereof

発明者：Hirohata S, Ninomiya Y, Kusachi S, Hatipoglu OF

権利者：同上

種類：特許

番号：米国特許 US8,865,669 B2

取得年月日：2014 年 10 月 21 日

国内外の別：海外

〔その他〕

ホームページ等

<https://www.okayama-u.ac.jp/>

<http://www.fhs.okayama-u.ac.jp/>

<http://www.fhs.okayama-u.ac.jp/graduate-school/medical-tech>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

廣畑 聡 (HIROHATA, Satoshi)

岡山大学・保健学研究科・教授

研究者番号：9 0 3 3 2 7 9 1

(2) 研究分担者

成瀬 恵治 (NARUSE, Keiji)

岡山大学・医歯(薬)学総合研究科・教授

研究者番号：4 0 2 5 2 2 3 3

西田 圭一郎 (NISHIDA, Keiichiro)

岡山大学・医歯(薬)学総合研究科・准教授

研究者番号：8 0 2 8 4 0 5 8

伊藤 佐智夫 (ITOU, Sachio)

岡山大学・医歯(薬)学総合研究科・助教

研究者番号：3 0 3 3 5 6 2 4

大月 孝志 (OHTSUKI, Takashi)

岡山大学・保健学研究科・非常勤研究員

研究者番号：1 0 5 3 4 8 0 2

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

二宮 善文 (NINOMIYA, Yoshifumi)

岡山大学・医歯(薬)学総合研究科・教授

研究者番号：7 0 1 2 6 2 4 1