

平成23年4月30日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2008～2010

課題番号：20390399

研究課題名(和文) 関節炎におけるアグリカナーゼ制御機構と変形性関節症早期診断・関節保護治療への応用

研究課題名(英文) Aggrecanase regulation system in osteoarthritis and strategy for early diagnosis and therapy for osteoarthritis

研究代表者

廣畑 聡 (HIROHATA SATOSHI)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教

研究者番号：90332791

研究成果の概要(和文)：

同意が得られた関節炎患者における ADAMTS 9 の SNP を解析した。ADAMTS9 のプロモーター解析で NF- $\kappa$ B の結合を同定した。関節炎患者由来細胞に周期性伸張刺激を加えると ADAMTS1,4,5,9 はいずれも異なる発現誘導パターンを示した。COL1A1 の発現増強とともにインテグリンの関与を明らかにした。軟骨細胞にメカニカルストレス刺激を加えると MMP-13 および ADAMTS-5 が増加し、RUNX-2 と p38MAPK が関与していた。ラット変形性関節炎モデルを作成し解析を行った。

研究成果の概要(英文)：

We analyzed ADAMTS9 single nucleotide polymorphism in arthritis patients. We identified the NF- $\kappa$ B binding to the ADAMTS9 promoter. When mechanical stress was loaded to the cells, the expression of ADAMTS1, 4, 5, 9 were differently induced. In addition, COL1A1 was increased and this induction was mediated by integrin. Mechanical stress induced MMP-13 and ADAMTS5 mRNA and two molecules (RUNX-2 and p38MAPK) play important roles.

交付決定額

(金額単位：円)

|        | 直接経費       | 間接経費      | 合計         |
|--------|------------|-----------|------------|
| 2008年度 | 7,900,000  | 2,370,000 | 10,270,000 |
| 2009年度 | 3,600,000  | 1,080,000 | 4,680,000  |
| 2010年度 | 3,600,000  | 1,080,000 | 4,680,000  |
| 年度     |            |           |            |
| 年度     |            |           |            |
| 総計     | 15,100,000 | 4,530,000 | 19,630,000 |

研究分野：分子生物学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・整形外科学

キーワード：関節炎、ADAMTS

## 1. 研究開始当初の背景

変形性関節症 (OA) 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 600 万人以上、70 歳以上の実に 30% が悩まされ高齢者の QOL 低下の大きな原因となっている。OA の進展予防は、医療経済的観点からも重要である。

しかしながら、その早期診断には苦慮することも少なくない。最近、関節の主要な成分であるアグリカンが OA の早期に切断され、その断片が関節液中に認められることが報告され、アグリカンの切断酵素アグリカナゼが、OA の病態において極めて重要であることが明らかとなった。1999 年、アグリカン分解酵素であるアグリカナゼが初めて精製され、ADAMTS ファミリーの中のひとつ、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 がアグリカナゼ機能を持つことも明らかとなった (*J Biol Chem.* 1999; 274(33): 23443-50. *J Biol Chem.* 2003; 278(11): 9503-13. *Matrix Biol.* 2004; 23(4): 219-30.)。また、ノックアウトマウスを用いた実験的関節炎モデルでの研究によって ADAMTS5 がマウス関節炎においては主要な役割を果たしている事が示された。

(*Nature* 2005; 434(7033): 648-652., *Nature* 2005; 434(7033):644-648)。

これらの研究により、OA の病態にアグリカナゼが重要な働きをしていることはコンセンサスが得られているが、アグリカナゼの発現および活性の制御システムはまだよくわかっておらず、この解明が待たれている。

## 2. 研究の目的

OA 早期病態でのアグリカナゼ遺伝子の発現誘導を来すメカニズムを解明することを目的として本研究を実施した。

## 3. 研究の方法

(1) メカニカルストレスによるアグリカナゼ遺伝子発現制御メカニズムの検討

(2) OA 発症早期ステージにおけるアグリカナゼ局在解析

(3) 関節炎患者におけるアグリカナゼの解析

## 4. 研究成果

(1) メカニカルストレスによるアグリカナゼ遺伝子発現制御メカニズムの検討

培養細胞伸展システム (ストレックス社製 ST-140) を用いて、二次元培養系を構築し、軟骨細胞に伸展刺激 (0.5 Hz, 8% 伸張 30分) を加え、ADAMTS の発現をリアルタイム RT-PCR 法にて定量的に検討した。アグリカナゼファミリーに属する ADAMTS1,4,5,9 はいずれも異なる発現誘導パターンを示した。このことは、生体内における様々なストレス (メカニカルストレスを含む) に対してそのアグリカナゼ生体反応は多様性を持つということを示していると考えられた。関節を構成する組織由来細胞におけるメカニカルストレスの影響を検討するため、培養細胞伸展システム (ストレックス社製 ST-140) を用いて以下の実験を行った。変形性膝関節症患者で人工膝関節置換術施行時に得られた靭帯から細胞を分離培養した。ファイブロネクチンでコーティングしたチャンバー上にて単層培養し、ST140 (ストレックス社) にて周期性伸張刺激 (0.5 Hz, 7%) を 2 時間負荷した。周期性伸張刺激を加えずに同条件下に培養維持したものをコントロールとした。COL1A1, COL2A1, COL3A1, Integrin  $\alpha$ V $\beta$ 3,  $\alpha$ 5,  $\beta$ 1 の発現をリアルタイム PCR 法および免疫染色にて検討した。周期性伸張刺激群では COL1A1 の発現が増強していた。抗インテグリン  $\alpha$ V $\beta$ 3 ブロッキング抗体の添加により周期性伸張刺激後の COL1A1 発現の上昇が抑制された。このことは、インテグリン  $\alpha$ V $\beta$ 3 を介するメカニカルストレス誘導性シグナルを示していると考えられた。

ADAMTS9 のプロモーター解析により、発現調節に働く転写因子 (NF- $\kappa$ B, RUNX 等) のを検討した。NF- $\kappa$ B 結合部位が示され、クロマチン免疫沈降法により NF- $\kappa$ B の結合を検討した。

SW1353 軟骨細胞にメカニカルストレス刺激を加えた際の MMP-13 および ADAMTS-5 発現変化を検討したところ mRNA 発現が増加していた。RUNX-2 を強制発現させたところ、MMP-13, ADAMTS-5 の発現が増加した。反対に RUNX-2 の RNA 干渉法は MMP-13, ADAMTS-5 の発現を低下させた。メカニカルストレス刺激は細胞内情報伝達系のうち p38MAPK を活性化させ、その阻害剤

はMMP-13, ADAMTS-5の発現誘導を阻害した。

(2) ラット変形性関節炎モデルの解析  
麻酔下に膝関節の前十字靭帯および内側副靭帯を切除後に内側半月板を除去し、ラット変形性関節炎モデルを作成した。今年度はまず手術群と非手術群における関節破壊の程度を比較するための組織作成を実施しサフラニン-O染色を行った。

(3) 関節炎患者の解析  
インフォームドコンセント後に同意が得られたRA患者・OA患者から採血を行い、関節液・滑膜組織採取を行う。実験の開始に先立ち、学内倫理委員会に対して研究計画を申請し、承認を得た後に実験を開始した。血液2mlから血清を分離し、組織は一部保存し、残りよりgenomic DNAを抽出した。ADAMTS9におけるSNPを解析した。新たにADAMTS9のCAリピート多型を発見した。CA(18)のOA例が初めて確認された。

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計35件)

1. Kubota R, Numaguchi Y, Ishii M, Niwa M, Okumura K, Naruse K, Murohara T: Ischemia-induced angiogenesis is impaired in aminopeptidase A deficient mice via down-regulation of HIF-1 $\alpha$ . *Biochem Biophys Res Commun* 査読有、2011 (in press)
2. Koike T, Matsuura K, Koike T, Matsuura K, Naruse K, Funahashi H: In-vitro culture with a tilting device in chemically defined media during meiotic maturation and early development improves the quality of blastocysts derived from In-vitro matured and fertilized porcine oocytes. *J Reprod*, 査読有、2011 (in press)
3. Miyoshi T, Doi M, Hirohata S, Kamikawa S, Usui S, Ogawa H, Sakane K, Izumi R, Ninomiya Y, Kusachi S. Olmesartan reduces arterial stiffness and serum adipocyte fatty acid-binding protein in hypertensive patients. *Heart Vessels* 査読有、2011 (in press)
4. Tetsunaga T, Nishida K, Furumatsu T, Naruse K, Hirohata S, Yoshida A, Saito T, Ozaki T. Regulation of mechanical stress-induced MMP-13 and ADAMTS-5 expression by RUNX-2 transcriptional factor in SW1353 chondrocyte-like cells. *Osteoarthritis Cartilage*. 査読有、2011; 19(2): 222-32.
5. Ueeda M, Doumei T, Takaya Y, Ohnishi N, Takaishi A, Hirohata S, Miyoshi T, Shinohata R, Usui S, Kusachi S. Association of serum levels of arachidonic acid and eicosapentaenoic acid with prevalence of major adverse cardiac events after acute myocardial infarction. *Heart Vessels* 査読有、2011; 26(2): 145-52.
6. Cilek MZ, Hirohata S, Hatipoglu OF, Ogawa H, Miyoshi T, Inagaki J, Ohtsuki T, Harada H, Kamikawa S, Kusachi S, Ninomiya Y. AHR, a novel acute hypoxia-response sequence, drives reporter gene under hypoxia in vitro and in vivo. *Cell Biol Int*. 査読有、2011; 35: 1-8
7. Iwamoto M, Hirohata S, Ogawa H, Ohtsuki T, Shinohata R, Miyoshi T, Hatipoglu FO, Kusachi S, Yamamoto K, Ninomiya Y. Connective tissue growth factor induction in a pressure-overloaded heart ameliorated by the angiotensin II type 1 receptor blocker olmesartan. *Hypertens Res*. 査読有、2010; 33(12): 1305-11
8. Komatsubara I, Inoue S, Koumoto R, Matano S, Kitawaki T, Hirohata S, Miyoshi T, Ogawa H, Shinohata R, Kusachi S. Significant relationship between changes in brachial-ankle pulse wave velocity relative to blood pressure elevation and coronary artery disease. *Coron Artery Dis*. 査読有、2010 Nov; 21(7): 407-13.
9. Nakatsu T, Toyonaga S, Mashima K, Yuki Y, Nishitani A, Ogawa H, Miyoshi T, Hirohata S, Izumi R, Kusachi S. Effect of cilnidipine on normal to marginally elevated urine albumin-creatinine ratio in asymptomatic non-diabetic hypertensive patients: an exponential decay curve analysis. *Clin Drug Investig*. 査読有、2010;30(10):699-706.
10. Kawabata T, Nishida K, Takasugi K, Ogawa H, Sada K, Kadota Y, Inagaki J, Hirohata S, Ninomiya Y, Makino H. Increased activity and expression of histone deacetylase 1 in relation to tumor necrosis factor-alpha in synovial tissue of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 査読有、2010 Jul 7;12(4):R133
11. Miyoshi T, Onoue G, Hirohata A, Hirohata S, Usui S, Hina K, Kawamura H, Doi M, Kusano KF, Kusachi S, Ninomiya Y. Serum adipocyte fatty acid-binding protein is independently associated with coronary atherosclerotic burden measured by intravascular ultrasound. *Atherosclerosis*. 査読有、2010; 211(1): 164-9.
12. Doi M, Miyoshi T, Hirohata S, Kamikawa S, Usui S, Kaji Y, Sakane K, Ogawa H,

- Ninomiya Y, Kusachi S. Combination Therapy of Calcium Channel Blocker and Angiotensin II Receptor Blocker Reduces Augmentation Index in Hypertensive Patients. *Am J Med Sci*. 査読有、2010; 339(5): 433-9.
13. Yonezawa T, Hattori S, Inagaki J, Kurosaki M, Takigawa T, Hirohata S, Miyoshi T, Ninomiya Y. Type IV collagen induces expression of thrombospondin-1 that is mediated by integrin alpha1beta1 in astrocytes. *Glia*. 査読有、2010 May;58(7):755-67.
  14. Miyoshi T, Doi M, Hirohata S, Sakane K, Kamikawa S, Kitawaki T, Kaji Y, Kusano KF, Ninomiya Y, Kusachi S. Cardio-ankle vascular index is independently associated with the severity of coronary atherosclerosis and left ventricular function in patients with ischemic heart disease. *J Atheroscler Thromb*. 査読有、2010 Mar 31;17(3):249-58.
  15. Hirohata A, Yamamoto K, Miyoshi T, Hatanaka K, Hirohata S, Yamawaki H, Komatsubara I, Murakami M, Hirose E, Sato S, Ohkawa K, Ishizawa M, Yamaji H, Kawamura H, Kusachi S, Murakami T, Hina K, Ohe T. Impact of olmesartan on progression of coronary atherosclerosis a serial volumetric intravascular ultrasound analysis from the OLIVUS (impact of OLmesarten on progression of coronary atherosclerosis: evaluation by intravascular ultrasound) trial. *J Am Coll Cardiol*. 査読有、2010; 55(10): 976-82.
  16. Kumagishi K, Nishida K, Yamaai T, Momota R, Miyaki S, Hirohata S, Naito I, Asahara H, Ninomiya Y, Ohtsuka A. A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 9 (ADAMTS9) expression by chondrocytes during endochondral ossification. *Arch Histol Cytol*. 査読有、2009;72(3):175-85
  17. Ayada K, Yokota K, Hirai K, Fujimoto K, Kobayashi K, Ogawa H, Hatanaka K, Hirohata S, Yoshino T, Shoenfeld Y, Matsuura E, Oguma K. Regulation of cellular immunity prevents Helicobacter pylori-induced atherosclerosis. *Lupus*. 査読有、2009 Nov;18(13):1154-68
  18. Fukuda T, Iwata M, Kitazoe M, Maeda T, Salomon D, Hirohata S, Tanizawa K, Kuroda S, Seno M. Human eosinophil cationic protein enhances stress fiber formation in Balb/c 3T3 fibroblasts and differentiation of rat neonatal cardiomyocytes. *Growth Factors*. 査読有、2009 Aug;27(4):228-36.
  19. Kaji Y, Miyoshi T, Doi M, Hirohata S, Kamikawa S, Sakane K, Kitawaki T, Kusachi S, Kusano KF, Ito H. Augmentation index is associated with B-type natriuretic peptide in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Hypertens Res*. 査読有、2009 Jul;32(7):611-6.
  20. Hatipoglu OF\*, Hirohata S\*, Cilek MZ, Ogawa H, Miyoshi T, Obika M, Demircan K, Shinohata R, Kusachi S, Ninomiya Y. ADAMTS1 is a unique hypoxic early response gene expressed by endothelial cells. *J Biol Chem*. 査読有、2009; 284(24): 16325-33. (\* O.F.H. and S.H. contributed equally to this work)
  21. Naruse K, Tang QY, Sokabe M: Stress-Axis Regulated Exon (STREX) in the C terminus of BK(Ca) channels is responsible for the stretch sensitivity. *Biochem Biophys Res Commun* 査読有、385(4): 634-639(2009)
  22. Demircan K, Gunduz E, Gunduz M, Beder LB, Hirohata S, Nagatsuka H, Cengiz B, Cilek MZ, Yamanaka N, Shimizu K, Ninomiya Y. Increased mRNA expression of ADAMTS metalloproteinases in metastatic foci of head and neck cancer. *Head Neck* 査読有、2009; 31(6): 793-801
  23. Hatipoglu OF, Hirohata S, Yaykasli KO, Cilek MZ, Demircan K, Shinohata R, Yonezawa T, Oohashi T, Kusachi S, and Ninomiya Y. The 3'-untranslated Region of ADAMTS1 Regulates Its mRNA Stability *Acta Medica Okayama*, 査読有、2009 Apr; 63(2):79-85
  24. Yaykasli KO, Oohashi T, Hirohata S, Hatipoglu OF, Inagawa K, Demircan K, Ninomiya Y. ADAMTS9 activation by interleukin 1beta via NFATc1 in OUMS-27 chondrosarcoma cells and in human chondrocytes. *Mol Cell Biochem*. 査読有、2009; 323(1-2): 69-79.
  25. Doi M, Miyoshi T, Hirohata S, Iwabu A, Tominaga Y, Kaji Y, Kamikawa S, Sakane K, Kitawaki T, Kusano KF, Kusachi S. Increased Augmentation Index of the Radial Pressure Waveform in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Cardiology* 査読有、2009; 113(2): 138-145
  26. Miyoshi T, Hirohata S, Uesugi T, Hirota M, Ohnishi H, Nogami K, Hatanaka K, Ogawa H, Usui S, Kusachi S. Relationship between activin A level and infarct size in patients with acute myocardial infarction undergoing successful primary coronary

- intervention. Clin Chim Acta. 査読有、2009; 401(1-2): 3-7.
27. Yamawaki H, Hirohata S, Miyoshi T, Takahashi K, Ogawa H, Shinohata R, Demircan K, Kusachi S, Yamamoto K, Ninomiya Y. Hyaluronan receptors involved in cytokine induction in monocytes. Glycobiology. 査読有、2009; 19(1): 83-92.
  28. Katanosaka Y, Bao JH, Komatsu T, Suemori T, Yamada A, Mohri S, Naruse K: Analysis of cyclic-stretching responses using cell-adhesion-patterned cells. J Biotechnol 査読有、133(1): 82-89 (2008)
  29. Sakane K, Miyoshi T, Doi M, Hirohata S, Kaji Y, Kamikawa S, Ogawa H, Hatanaka K, Kitawaki T, Kusachi S, Yamamoto K. Association of new arterial stiffness parameter, the cardio-ankle vascular index, with left ventricular diastolic function. J Atheroscler Thromb 査読有、2008; 15(5): 261-8
  30. Ueeda M, Doumei T, Takaya Y, Shinohata R, Katayama Y, Ohnishi N, Takaishi A, Miyoshi T, Hirohata S, Kusachi S. Serum N-3 Polyunsaturated Fatty Acid Levels Correlate With the Extent of Coronary Plaques and Calcifications in Patients With Acute Myocardial Infarction. Circ J 査読有、2008; 72(11): 1836-43.
  31. Hina K, Kawamura H, Murakami T, Yamamoto K, Yamaji H, Murakami M, Hirohata S, Ogawa H, Sakane K, Kusachi S. Association of corrected QT dispersion with symptoms improvement in patients receiving cardiac resynchronization therapy. Heart Vessels. 査読有、2008; 23(5):325-33.
  32. Yamaji H, Hina K, Kawamura H, Murakami T, Murakami M, Yamamoto K, Hirohata A, Miyoshi T, Hirohata S, Kusachi S. Prone Position is Essential for Detection of Pulmonary Vein Pseudostenosis by Enhanced Multidetector Computed Tomography in Patients Who Undergo Pulmonary Vein Isolation. Circ J. 査読有、2008; 72(9):1460-4.
  33. Petersen EJ, Miyoshi T, Yuan Z, Hirohata S, Li JZ, Shi W, Angle JF. siRNA silencing reveals role of vascular cell adhesion molecule-1 in vascular smooth muscle cell migration. Atherosclerosis. 査読有、2008; 198(2):301-6.
  34. Nasu Y, Nishida K, Miyazawa S, Manabe H, Komiya T, Kadota Y,

Yoshida A, Abe N, Hirohata S, Ohtsuka A, Ozaki T. Trichostatin A, a histone deacetylase inhibitor, suppresses synovial inflammation and subsequent cartilage destruction in a collagen antibody-induced arthritis mouse model. Osteoarthritis and Cartilage 査読有、2008; 16(6):723-32.

[学会発表] (計 22 件)

1. 大月孝志、ヒアルロン酸分子量とアグリカナーゼ発現抑制効果に関する検討第 24 回日本軟骨代謝学会 2011 年 3 月 4-5 日 (福岡市)
2. Masanari Obika, ADAMTS1 inhibit angiogenesis by inducing apoptosis in endothelial cells: *in vitro* and *in vivo* study. 第 4 回高度医療都市を創出する未来技術国際シンポジウム 2011 年 2 月 8 日 岡山市
3. Satoshi Hirohata, ADAMTS1 プロモーターは急性低酸素応答性に遺伝子を発現する第 8 回がんとハイポキシア研究会 2011 年 1 月 29-30 日 札幌市
4. Omer F. Hatipoglu, 新規急性低酸素応答配列を用いた遺伝子発現ベクターによる急性低酸素下のレポーター遺伝子の発現様式 BMB2010 第 33 回日本分子生物学会年会 第 83 回日本生化学会大会合同大会 2010 年 12 月 7-10 日神戸
5. Toru Miyoshi, Cd44 Contributes to the Development of Abdominal Aortic Aneurysm in Mice Through the Interaction With Hyaluronic Acid and the Recruitment of Macrophages. アメリカ心臓協会 (AHA) 学術集会 2010 年 11 月 13-17 日(アメリカ・シカゴ)
6. 廣畑 聡, ADAMTS1 遺伝子治療はプロテアーゼ非依存的に血管新生阻害効果を発揮し、腫瘍増大を阻害する. 第 42 回日本結合組織学会学術大会・第 57 回マトリックス研究会大会 合同学術集会 2010 年 8 月 19-20 日 秋田市
7. 稲垣純子, ADAMTS1 の *in vitro* でのリンパ管新生阻害効果. 第 42 回日本結合組織学会学術大会・第 57 回マトリックス研究会大会 合同学術集会 2010 年 8 月 19-20 日 秋田市
8. Omer F. Hatipoglu, ADAMTS1 の内皮細胞に対するアポトーシス効果の検討. 第 42 回日本結合組織学会学術大会・第 57 回マトリックス研究会大会 合同学術集会 2010 年 8 月 19-20 日 秋田市
9. Mehmet Zeynel Cilek, ADAMTS1 プロモーターは急性低酸素状態の内皮細胞選択的に遺伝子発現を誘導する. 第 42 回日本結合組織学会学術大会・第 57 回マ

- トリックス研究会大会 合同学術集会  
2010年8月19-20日 秋田市
10. 廣畑 聡, プロテアーゼ活性に依存しない血管内皮細胞への作用により ADAMTS1 は腫瘍発育を阻害する. 第7回日本病理学会カンファレンス 2010年8月6-7日 岡山市
  11. Satoshi Hirohata, ADAMTS1 is a Novel Biomarker for Acute ischemia/reperfusion in Myocardial infarction Patients. 第74回日本循環器学会総会 2010年3月5-7日 福岡市
  12. Satoshi Hirohata, ADAMTS1 is an endothelial cell-specific hypoxia-inducible gene. アメリカ心臓協会(AHA) 学術集会. 2009年11月14-18日 アメリカ・オーランド
  13. Satoshi Hirohata, Gene transfer of ADAMTS1 induced apoptosis in endothelial cells and inhibited tumor growth. PPCTSS (PanPacific Connective Tissue Society Symposium) 2009年6月4-7日 横須賀市
  14. Omer F. Hatipoglu, ADAMTS1 is induced by hypoxia in endothelial cells and HIF-1 binds to the ADAMTS1 promoter. PPCTSS (PanPacific Connective Tissue Society Symposium) 2009年6月4-7日 横須賀市
  15. Mehmet Z. Cilek, ADAMTS1 as a hypoxia sensing biomarker. PPCTSS (PanPacific Connective Tissue Society Symposium) 2009年6月4-7日 横須賀市
  16. Omer F. Hatipoglu, The 3'-untranslated Region of ADAMTS1 Regulates Its Expression. The 3rd International Congress of Molecular Medicine, 2009年5月5-8日, Istanbul, Turkey.
  17. Mehmet Z. Cilek, Utilization Of ADAMTS1 As A New Tool For Detecting Hypoxia. The 3rd International Congress of Molecular Medicine, 2009年5月5-8日, Istanbul, Turkey.
  18. Kadir Demircan, Identification of NF-κB binding elements in human ADAMTS9 promoter. The 3rd International Congress of Molecular Medicine, 2009年5月5-8日, Istanbul, Turkey.
  19. Satoshi Hirohata, HIF-1 Directly Induced Novel Metalloproteinase ADAMTS1 Expression and ADAMTS1 under Hypoxia Accelerated Endothelial Cell Migration. 第73回日本循環器学会総会 2009年3月20-22日 大阪市

[産業財産権]

○出願状況 (計3件)

1. 名称: 再灌流療法の治療効果を判定する方

法

発明者: 廣畑 聡、白井真一、草地省蔵、  
権利者: 岡山大学  
種類: 国際特許 PCT 出願  
番号: P C T / J P 2 0 0 9 / 0 6 9 2 2 4  
出願年月日: 2009年11月11日  
国内外の別: 国外  
2. 名称: 新規DNA断片およびその用途  
発明者: 廣畑 聡、二宮善文、草地省蔵、オメル ファルク ハティポール  
権利者: 岡山大学  
種類: 国際特許出願  
番号: P C T / J P 2009/051907  
出願年月日: 2009年4月2日  
国内外の別: 国外・国内  
3. 名称: 再灌流療法の治療効果を判定する方法  
発明者: 廣畑 聡、白井真一、草地省蔵、  
権利者: 岡山大学  
種類: 特許出願  
番号: 特願 2008-289118  
出願年月日: 平成20年11月11日  
国内外の別: 国内  
○取得状況 (計1件)  
名称: 急性虚血性疾患の診断薬  
発明者: 廣畑 聡、白井真一、草地省蔵、  
権利者: 岡山大学  
種類: 特許  
番号: 特許第 4195492 号  
出願年月日: 平成20年10月3日  
国内外の別: 国内  
〔その他〕  
ホームページ URL:  
<http://mbb-okayama.sakura.ne.jp/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

廣畑 聡 (HIROHATA SATOSHI)  
岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教  
研究者番号: 90332791

### (2) 研究分担者

二宮 善文 (NINOMIYA YOSHIFUMI)  
岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授  
研究者番号: 70126241

成瀬 恵治 (NARUSE KEIJI)  
岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授  
研究者番号: 40252233

大橋 俊孝 (OOHASHI TOSHITAKA)  
岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授

研究者番号: 50194262

西田 圭一郎 (NISHIDA KEIICHIRO)  
岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授

研究者番号: 80284058