

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 23 日現在

機関番号：37116

研究種目：基盤研究(A)

研究期間：2010～2013

課題番号：22249025

研究課題名(和文) ストレスに対するホメオサーベイランスのダイナミクスと疾患制御

研究課題名(英文) Dynamics of stress-homeosurveillance and its relevance to disease control

研究代表者

田中 良哉 (TANAKA, Yoshiya)

産業医科大学・医学部・教授

研究者番号：30248562

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 36,300,000円、(間接経費) 10,890,000円

研究成果の概要(和文)： 生体は多様なストレスを視床下部を中心とした生存脳の指令センターで受容し、免疫系や代謝系に出力することによりホメオサーベイランスを行う。本研究では、多様なストレスの生存脳への入力経路の分子機構を解明し、疼痛ストレスや酸化ストレスのセンシングシステムの一部を解明した。また、間葉系幹細胞からの分化の振り分けの機序が明らかになった。さらに、力学的ストレスやドパミン等を介する生存脳から骨格、免疫系への出力経路が解明され、ストレスに対するホメオサーベイランスのダイナミクスが明らかになった。実際、モデル動物レベルで、生存脳からの出力系の制御を介した疾患制御への新戦略となり得る可能性が示された。

研究成果の概要(英文)： Vital homeosurveillance is performed by receiving input signals through stress-sensors and by sending output signals to metabolic and immune systems. This study has been undertaken to clarify the dynamism in homeosurveillance by elucidating (1) the input signaling mechanisms of stress-sensing, such as pain, mechanic and oxidative stress to vital brain centers including hypothalamus and (2) the output signaling mechanisms from brain centers to immune, inflammatory and bone metabolic systems in physiologic condition and disease models. The output signals via PTH/PTHrP and synthetic neurons commit to differentiation of stem cells or naïve cells to particular direction, which is involved in disease processes. Furthermore, results using disease models in which the dynamism in homeosurveillance was regulated would bring novel strategies of disease control.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・内科学一般

キーワード：ストレス科学 ホメオサーベイランス 酸化ストレス 生存脳 神経伝達物質 免疫伝達物質

1. 研究開始当初の背景

生体は、外的環境に存在する各種微生物、酸化ストレス、紫外線、化学物質、環境ホルモン、熱ショック等の様々なストレスを受容し、同時に、多様なストレスに対して防御し、生体機能を維持する機構を有する。申請者らは、平成 18 - 21 年度の基盤研究 (A) において、生体内には、樹状細胞や神経、ランゲルハンス細胞、骨細胞など、細胞表面に多数の樹状突起「デンドライト」を発現する細胞が存在すること、これらの細胞はデンドライトを介して多様なストレスを生体内ストレスセンサーとして受容することを解明し、デンドライトを起点とするシグナルネットワークについて報告してきた。さらに、脳・神経系がストレスセンサーの中心的な役割を担うこと、脳神経系から免疫系や代謝系へのシグナル変換メカニズムが存在する可能性を示してきた。しかし、ストレス受容から生体防御に至るまでの全体的統御システムについては、殆ど解明されていない。特に、(1) 視床下部、下垂体を中心とした「生存脳」におけるストレスに対するホメオサーベイランスの機構、(2) 「生存脳」から免疫系や代謝系へのシグナルの移動・分散を中心としたホメオサーベイランスのダイナミクス、(3) ダイナミクスのインバランスに関与する分子を標的とした免疫疾患や代謝疾患の制御については全く解明されていなかった。

2. 研究の目的

本研究では、多様なストレスをセンシングし、生存に不可欠な種々の反応を視床下部を中心とした生存脳の指令センターで受容する入力経路、生存脳から免疫系や代謝系への出力経路を明らかにし、ストレスに対するホメオサーベイランスのダイナミクスを解明すると共に、ダイナミクスのインバランスに関与する分子を標的とした免疫疾患や代謝疾患の制御を目的とした。

(1) ストレスセンシングから生存脳の指令センターへの伝達および神経内分泌系などの出力系への伝達のメカニズムの解明 (上田陽一担当)

生存脳の指令センターである視床下部へストレス情報がどのようにして伝達され、視床下部からの出力系である神経内分泌系および自律神経系をどのように制御しているかを解明することを目的とした。ストレスセンシング分子として TRPV1 および TRPV4 に着目し、疼痛ストレスに対する役割を明らかにすること、ストレスに対する視床下部—下垂体—副腎系の賦活化におけるバゾプレッシンおよびオキシトシンの役割を明らかにすること、病態 (けいれん、慢性炎症) における神経内分泌系および自律神経系の関与を明らかに

することを目的とした。

(2) ストレスセンシングの分子機構と DNA 損傷に対するホメオサーベイランス機構の解明 (河野公俊担当)

ストレスの細胞および個体 (生存脳) レベルでの入力経路の分子メカニズムに関する研究を進める。酸化ストレスを誘導する抗がん剤として白金錯体 (シスプラチンやオキサリプラチン) などによる DNA 損傷により誘導される遺伝子を対象とした研究と、概日リズム破たんでおこる血管・間質新生の原因遺伝子 WNT10A に着目し、WNT10A ノックアウトマウス等を用いて、概日リズムの乱れにより誘導される WNT10A 発現の分子機構とそれ自身の機能を解析し、細胞増殖や炎症、創傷治癒等の過程における生理機能を明らかにすることを目的とした。

(3) 力学的ストレス—生存脳—骨代謝調節軸に於ける情報伝達機構の解明 (中村利孝、酒井昭典担当)

力学的ストレスが増加すると骨は構造的に強化される。一方、力学的ストレスが減少すると骨量は減少し骨質は劣化する。骨の力学的ストレスに応答する分子メカニズムは不明な点が多く、力学的ストレスの増減下での骨芽細胞の分化異常とその調節機構を解明することを目的に研究を行った。(4) 生存脳から骨・免疫系への出力経路の解明 (田中良哉担当)

生体内で最も大量に産生される神経伝達因子であるドパミンは、D1~D5 のサブタイプを持つ 7 回膜貫通型の GPCR 型受容体を介してシグナルを伝達する。そこで、ドパミン、その受容体 D1 様受容体刺激・阻害薬を中心に T 細胞や破骨細胞、間葉系幹細胞の分化系における出力経路を解明する。特に、ドパミンが Th17 軸-T 細胞、破骨細胞への変位性ある出力経路を介し、モデル動物を用いて自己免疫疾患、骨代謝疾患などの疾患誘導に関与する機構を解明し、それらの出力経路を標的として疾患制御への新たな戦略を構築することをも目指す。

3. 研究の方法

(1) ストレスセンシングから生存脳の指令センターへの伝達および神経内分泌系などの出力系への伝達のメカニズムの解明

TRPV1 ノックアウトマウスおよび TRPV4 ノックアウトマウスと野生型マウスを用いて急性疼痛ストレス (ホルマリンテスト) に対する生体防御反応および視床下部室傍核における c-fos 遺伝

子発現の相違について検討した。c-fos-mRFP1 トランスジェニックラットに拘束ストレスを負荷し、視床下部室傍核小細胞群、下垂体前葉および副腎皮質で赤色蛍光タンパクの発現を観察した。

バゾプレッシン-eGFP トランスジェニックラットを用いてカニン酸誘発けいれんモデルを作成し、視床下部における GFP 蛍光の動態を観察した。

(2) ストレスセンシングの分子機構と DNA 損傷に対するホメオサバイランス機構の解明

白金錯体に対する耐性細胞、モデル疾患の生体試料、モデルマウスを用いる。遺伝子の発現変化を RNA/タンパクレベルで、アレイ解析や免疫組織染色、遺伝子発現操作を siRNA 導入で行い、細胞死レベルな様々な評価系で検討した。Wnt10a ノックアウトマウスなどを用いて、これらの分子が伝達する発生、臓器組織の形態・機能等の生体情報を検討した。

(3) 力学的ストレス-生存脳-骨代謝調節軸に於ける情報伝達機構の解明

力学的ストレスの増減に伴う骨芽細胞と血管内皮細胞の連関：尾部懸垂により後肢を非荷重状態とし、その後、尾部懸垂を止めて再荷重させたマウスの脛骨骨髓における骨芽細胞と血管内皮細胞の挙動について調べた。力学的ストレス下における骨芽細胞と脂肪細胞の分化の振り分け：マウス四肢を荷重負荷状態とし、脛骨骨髓における骨芽細胞と脂肪細胞の挙動を解析した。力学的ストレスの増減に伴う骨芽細胞分化と PTH/PTHrP 受容体シグナル：荷重負荷マウスと非荷重マウスを用いて、大腿骨と脛骨における骨芽細胞分化と骨形成能を解析し、PTH/PTHrP 受容体を介したシグナルの役割について検討した。

(4) 生存脳から骨・免疫系への出力経路の解明

代表的な神経伝達物質であるドパミンを媒介する生存脳から骨、免疫系への出力経路を解析する。1) ドパミン、及び、D1 様受容体刺激薬、阻害薬の T 細胞に於ける影響、2) D1 様受容体阻害薬の RA 関節炎に対する有効性評価をおこなった。3) 健康人末梢血より分離した CD14 陽性細胞より破骨細胞分化誘導を行い、RANKL 添加時にドパミン関連刺激を加えた際の破骨細胞分化への影響を検討した。

4. 研究成果

(1) ストレスセンシングから生存脳の指令センターへの伝達および神経内分泌系などの出力系への伝達のメカニズムの解明(担当：上田陽一)：

TRPV1 および TRPV4 ノックアウトマウスおよび野生型マウスの足底部皮下にホルマリンを注射して生体防御反応を観察したところ、TRPV1

および TRPV4 ノックアウトマウスには野生型マウスで見られる防御行動と異なった行動が見られた。また、視床下部における Fos タンパクの発現パターンも異なっており、TRPV1 および TRPV4 を介する疼痛伝導路には異なった役割があることが示唆された。c-fos-mRFP1 トランスジェニックラットに拘束ストレス負荷を行い、視床下部室傍核小細胞群、下垂体前葉および副腎皮質に c-fos 遺伝子発現を示す mRFP1 蛍光を観察できた。また、容量減少負荷(出血モデル)において視床下部室傍核の大細胞群のみならず処す相棒群においても GFP 蛍光が有意に増加しており、出血時の神経内分泌系および自律神経系の活性化の一端を明らかにした。カニン酸誘発けいれんモデルにおいて視床下部室傍核大細胞群および小細胞群、視索上核および脳内ノルアドレナリンの起始核である青斑核に GFP 蛍光が発現することを見出し、けいれん誘発時における神経内分泌系と自律神経系の活性化の神経経路の一端を明らかにした。オキシトシン-mRFP1 トランスジェニックラットを用いてアジュバント関節炎を作成し、視床下部室傍核・視索上核および脊髄における mRFP1 蛍光の増加を明らかにし、行動実験によりオキシトシン受容体アンタゴニストの投与によって関節炎発症時の疼痛鈍麻が有意に改善したことから、関節炎発症に伴う疼痛閾値の変化にオキシトシンが関与している可能性を見出した。

(2) ストレスセンシングの分子機構と DNA 損傷に対するホメオサバイランス機構の解明

がん細胞をシスプラチンやオキサリプラチンで処理すると、発現誘導される遺伝子として核内キナーゼで細胞周期を制御するオーロラキナーゼを見出した。耐性のメカニズムと新しいマーカーとなるだけでなく、細胞が生存するうえでこのキナーゼ活性に依存していることも明らかになり、キナーゼ阻害剤に高感受性となっていた。シスプラチン耐性に関与する転写因子 YB-1 の新たな機能として、細胞増殖で必須の DNA 合成においてトポイソメラーゼ I(TOPOI)と分子会合すること、そしてその酵素活性を増強することを明らかにした。一方、概日リズム破たんは酸化ストレスを誘導し WNT10A を誘導する。今回、炎症の部位での Wnt10A の役割について急性腎炎をモデルに解析した。Wnt10A 発現の高い場合はファイブロンectinの発現増加に伴い線維化が進行し予後がよくないことが判明した。さらに、Wnt10A 依存性の血管・間質新生が概日リズム破たんて亢進することから、創傷治癒の期間短縮を予想して皮膚の創傷モデルで実験を行い、予想通り短時間で治癒することが確認できた。さらに WNT10A-KO

マウスの個体発生の研究を行い、個々の形態形成から、がんの浸潤転移や創傷治癒などにおける WNT10A の役割を検討している。このマウスの特徴としては、卵巣異常からホモマウスの出産率は低く、さらに体格は WT マウスより小さく、骨形成に障害が生じていると考えられる。また、体毛はやや薄く、色はやや脱色していることが判明している。

(3) 力学的ストレス-生存脳-骨代謝調節軸に於ける情報伝達機構の解明

力学的ストレスの増減に伴う骨芽細胞と血管内皮細胞の連関：非荷重後 1 週で、破骨細胞面は増加し、骨形成率は低下し、海綿骨量はベースラインの約 50% に減少した。海綿骨量は再荷重後 2 週で正常荷重群レベルまで回復した。非荷重状態の全骨髄細胞あるいは培養皿に接着能力のある骨髄細胞では、CD38 とそのリガンドである CD31 のタンパクと mRNA 発現は低下し、再荷重により回復した。また、非荷重状態の全骨髄細胞では、ALP とオステオカルシンの発現は低下し、再荷重により回復した。培養した骨髄細胞に抗 CD31 抗体を添加すると ALP 陽性 CFU-f の形成は抑制された。VEGF-A、Tie-2、BrdU 陽性細胞の発現は、非荷重群では骨端近傍の血管内皮に認められ、再荷重群では主に骨幹端部の皮質骨内面及び骨梁周囲の骨芽細胞に認められた。骨芽細胞におけるこれらの発現変化は、ALP、オステオカルシンの発現変化と同調していた。これらの結果から、力学的ストレスの増減により、CD31 と CD38 陽性接着細胞が連動して増減していること、VEGF-A や Tie-2 などの血管関連因子の発現の局在が変化していることが明らかとなった。力学的ストレス下における骨芽細胞と脂肪細胞の分化の振り分け：脛骨近位二次海綿骨の組織標本を作成し、脛骨骨髄細胞におけるタンパクと mRNA の発現を調べた。荷重負荷により、4 週で骨形成率と海綿骨量は増加し、脂肪細胞数は減少した。骨梁表面及び皮質骨内面の前骨芽細胞が、PTHrP 及びオステオカルシンのタンパクを強発現した。4 日で骨髄細胞中の mRNA は、*pTHR1*、*frp5*、*wnt-1* の発現が亢進した。また、*runx-2*、*osterix*、*bmp-2* の発現は亢進し、一方、*ppar 2*、*cebp/*、*cebp/* は低下した。これらの結果から、力学的ストレスの増加により、骨髄中の骨芽細胞分化が促進され、脂肪細胞分化が抑制されることを明らかにした。また、分化の振り分けに *wnt* 経路及び PTH/PTHrP 受容体シグナルが関与している可能性があることが示唆された。力学的ストレスの増減に伴う骨芽細胞分化と PTH/PTHrP 受容体シグナル：PTH (1-34) をラットに投与すると椎

体と大腿骨の外骨膜性骨形成が促進されて、骨の外径が大きくなることを明らかにしてきた。8 週齢と 12 週齢の *aldh2* 遺伝子欠損マウスは、野生型マウスと比べて、大腿骨の骨長は差がないにも関わらず、大腿骨骨幹部の骨横断面の外径が小さいことを明らかにした。8 週齢のマウスを 1 週間非荷重にすると、野生型マウスも *aldh2* 遺伝子欠損マウスも、大腿骨と脛骨の皮質骨における PTH/PTHrP 受容体の mRNA 発現は同程度に有意に低下した。しかし、1 週間荷重負荷すると、野生型マウスでは大腿骨と脛骨の皮質骨における PTH/PTHrP 受容体の mRNA 発現は有意に増加するが、*aldh2* 遺伝子欠損マウスでは全く増加しなかった。これらの結果から、*aldh2* 遺伝子欠損マウスにおける骨横断面の外径が小さいことの理由として、荷重負荷に対する不応性が考えられた。力学的ストレスの増加により、外骨膜性骨形成が促進され、骨の外径が拡大するためには、PTH/PTHrP 受容体を介したシグナルが重要であることが示された。

(4) 生存脳から骨・免疫系への出力経路の解明

ドパミンによる樹状細胞・Th17 軸を介する生存脳から免疫系への出力経路の解明：ヒト単球由来樹状細胞 (DC) において、ドパミンの合成・貯留を確認し、CD4⁺T 細胞との相互作用下で DC が T 細胞に向けてドパミンを放出した。メモリー CD4⁺T 細胞は D1 から D5 まですべてのドパミン受容体を同レベルで発現するのに対して、ナイーブ CD4⁺T 細胞は D1 受容体の発現レベルが高く、ドパミンは D1 様受容体を介して cAMP 濃度を上昇させる。抗 CD3 抗体と抗 CD28 抗体で刺激する際に、ドパミンを添加することで IL-1 や IL-6 の産生を介して Th17 に分化偏向することも確認し、DC によるナイーブ CD4⁺T 細胞の抗原感作の際に、DC から放出されるドパミンは Th17 に偏った分化を誘導することが示唆された。また、アロ MLR 誘導系において、ドパミン D1 様受容体阻害薬が DC を介して抗 Th17 アジュバント活性を、D2 様受容体阻害薬が Th17 アジュバント活性を有した。ドパミン D2 様受容体シグナルを介するヒト破骨細胞形成の制御

培養開始前 CD14 陽性細胞及び培養 10 日目までのヒト破骨細胞前駆細胞は、D1 ~ D5 ドパミン受容体を発現していた。RANKL 刺激時のドパミン添加、また、D2 様受容体作動薬の添加にて、TRAP 陽性多核細胞は減少させた。ドパミン及び D2 様受容体作動薬は、細胞内 cAMP 濃度、c-Fos の発現及び破骨細胞前駆細胞核内への移行、NFATc1 の発現、cathepsin K の発現をいずれも抑制し、象牙切片上の骨吸収窩面積を減少させた。

さらに、LPS 刺激マウスに経口的に D2 受容体作動薬を加える事により、マウス骨髄由来破骨細胞分化を抑制した。以上より、ドパミン受容体 D2 様受容体シグナルは細胞内 cAMP 濃度の低下とともに、c-Fos 及び NFATc1 の発現を抑制し、ヒト破骨細胞形成を直接的に抑制した。ドパミントランスポーターノックアウトマウスでは、骨量の減少を示すことから、ドパミン受容体シグナルが破骨細胞形成系へ直接的に作用し、骨代謝における重要な役割を担い、ドパミン等の交感神経系から骨代謝を調節する生存脳からの刺激出力経路が明らかになった。ドパミンによる樹状細胞-Th17 軸を介する生存脳から免疫系への出力経路の制御による疾患モデルマウスの治療効果の検討：D1 様受容体阻害薬は、多発性硬化症のモデルとされる実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE)マウスの著明な発症予防、発症後の治療効果、NOD マウスで糖尿病の発症予防効果を、抗基底膜抗体誘発性腎炎モデル、OVA 惹起好中球性気道炎症モデルにおいても同様に発症抑制効果を示した。さらに、SCID マウスに活動性の RA 滑膜組織と軟骨を同時に移植し、擬似的にヒトの RA 滑膜炎を発症させる SCID-huRAg モデルマウスでは、D1 様受容体阻害薬投与群では滑膜組織の退縮、軟骨破壊の抑制、滑膜組織で Th17 の抑制が認められた。D1 様受容体阻害薬投与群では IL-6, Th17 の産生誘導、滑膜の顕著な造生、軟骨破壊の進展が認められた。その後の検討と併せて、D1 様受容体阻害薬によるこれらの疾患モデルの制御機構としては、IL-6-Th17 偏向の阻害、Treg 活性の上昇の 2 つが想定された。

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 14 件)

Kubo S, Yamaoka K, Kondo M, Yamagata K, Zhao J, Iwata S, Tanaka Y. The JAK inhibitor tofacitinib reduces the T cell stimulatory capacity of human monocyte-derived dendritic cells. *Ann Rheum Dis* (in press)

Iwanami T, Uramoto H, Nakagawa M, Shimokawa H, Yamada S, Kohno K, Tanaka F: Clinical Significance of Epithelial-Mesenchymal Transition-Associated Markers in Malignant Pleural Mesothelioma. *Oncology.*, 86(2):109-116,2014

Ohkubo, J. Ohbuchi, T. Yoshimura, M. Maruyama, T. Ishikura, T. Matsuura, T. Suzuki, H. & Ueta Y. (2014) Electrophysiological effects of kainic acid on vasopressin-eGFP and oxytocin-mRFP1 neurones isolated from the supraoptic nucleus in transgenic rats. *Journal of Neuroendocrinology*. 26(1):43-51

Yoshimura M, Hagimoto M, Matsuura T, Ohkubo J, Ohno M, Maruyama T, Ishikura T, Hashimoto H, Kakuma T, Yoshimatsu H, Terawaki K, Uezono Y, Toyohira Y, Yanagihara N, Ueta Y. (2014) Effects of food deprivation on the hypothalamic feeding-regulating peptides gene expressions in serotonin depleted rats. *The Journal of Physiological Science* 64(2):97-104

Kohno K. Circadian Disruption and Cancer Risk: A New Concept of Stromal Niche. *Int J Oncol*. 2014, 44:364-70

Hanami K, Nakano K, Saito K, Okada Y, Yamaoka K, Kubo S, Kondo M, Tanaka Y. Dopamine D2-like receptor signaling suppresses human osteoclastogenesis. *Bone* (2013) 56, 1-8

Kondo M, Yamaoka K, Sonomoto K, Fukuyo S, Oshita K, Okada Y, Tanaka Y. IL-17 inhibits chondrogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. *Plos ONE* (2013) 8 (11): e79463

Yoshimura, M. Ohkubo, J. Katoh, A. Ohno, M. Ishikura, T. Kakuma, T. Yoshimatsu, H. Murphy, D. & Ueta, Y. (2013) A c-fos-monomeric red fluorescent protein 1 fusion transgene is differentially expressed in rat forebrain and brainstem after chronic dehydration and rehydration. *Journal of Neuroendocrinology* 25(5): 478-487

Tsuchiya T, Nakamura T. et al. Disruption of aldehyde dehydrogenase 2 gene results in altered cortical bone structure and increased cortical bone mineral density in the femoral diaphysis of mice. *Bone* 53:358-368, 2013

Shimizu Y, Nakamura T, et al. Reduced bone formation in alcohol-induced osteopenia is associated with elevated p21 expression in bone marrow cells in aldehyde dehydrogenase 2-disrupted mice. Bone 48:1075-1086, 2013

Maeshima K, Yamaoka K Kubo s, Nakano K, Iwata S, Saito K, Ohishi M, Miyahara H, Tanaka S, Ishi K, Yoshimatsu H, Tanaka Y. A JAK inhibitor tofacitinib regulates synovitis through inhibition of IFN- γ and IL-17 production by human CD4+ T cells. Arthritis Rheum (2012) 64, 1790-1798

Sonomoto K, Yamaoka K, Oshita K, Fukuyo S, Zhang X, Nakano K, Okada Y, Tanaka Y. IL-1 induces differentiation of human mesenchymal stem cells into osteoblasts via the Wnt5a/Ror2 pathway. Arthritis Rheum (2012) 64, 3353-3363

Ishikura, T. Suzuki, H. Yoshimura, M. Ohkubo, J. Katoh, A. Ohbuchi, T. Ohno, M. Fujihara, H. Kawasaki, M. Ohnishi, H. Nakamura, T. & Ueta, Y. (2012) Expression of the c-fos-monomeric red fluorescent protein 1 fusion gene in the spinal cord and the hypothalamic paraventricular nucleus in transgenic rats after nociceptive stimulation. Brain Research 1479: 52-61

Nakano K, Yamaoka K, Hanami K, Saito K, Sasaguri Y, Yanagihara N, Tanaka S, Katsuki I, Matsushita S, Tanaka Y. Dopamine induces IL-6-dependent IL-17 production via D1-like receptor on CD4 naïve T-cells and a D1-like receptor antagonist SCH-23390 inhibits cartilage destruction in a human rheumatoid arthritis/SCID mouse chimera model. J Immunol (2011) 186, 3745-3752

Oshita K, Yamaoka K, Udagawa N, Fukuyo S, Sonomoto K, Maeshima K, Kurihara R, Nakano K, Saito

〔学会発表〕(計0件)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計1件)

名称: シスプラチン耐性ガンの治療のための HMG-CoA 還元酵素
発明者: 河野公俊、和泉弘人
権利者: 同上
種類: 特許
番号: PCT/JP2014/51833
出願年月日: 2014年1月28日
国内外の別: 国外

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田中 良哉 (TANAKA, Yoshiya)
産業医科大学・医学部・教授
研究者番号: 30248562

(2) 研究分担者

河野 公俊 (KOUNO, Kimitoshi)
産業医科大学・医学部・名誉教授
研究者番号: 00153479

上田 陽一 (UENO, Youichi)
産業医科大学・医学部・教授
研究者番号: 10232745

酒井 昭典 (SAKAI, Noriaki)
産業医科大学・医学部・教授
研究者番号: 90248576