

令和 2 年 11 月 30 日現在

機関番号：17601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09316

研究課題名(和文)炎症性腸疾患を対象としたアドレノメデュリン療法の開発における補完研究

研究課題名(英文)The complementary research for development of adrenomedullin therapy in inflammatory bowel disease.therapy

研究代表者

芦塚 伸也(Ashizuka, Shinya)

宮崎大学・医学部・助教

研究者番号：90468033

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：アドレノメデュリン(AM)を用いた炎症性腸疾患(IBC)の新規治療方法の開発研究における基礎的および臨床的な補完的研究を行った。腸炎モデル動物に対するAM皮下投与の検討では、AMを毎日1回1週間投与した結果、著明な炎症改善が認められた。AM皮下投与によるIBC治療薬開発の可能性が示唆された。臨床研究として、炎症性疾患患者におけるAMの病理学的意義を検証した。IBC患者では血中AM濃度が上昇し、疾患活動性や合併症の有無との関係が認められた。今後バイオマーカーとしての開発が期待できる。また、難治性クローン病患者へのAM投与にて著明な粘膜治癒が得られ、クローン病に対するAM療法の治験に着手した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

炎症性腸疾患(IBC)は原因不明で根治療法が存在しない難病指定疾患である。近年、新規治療薬の開発が進むが、依然治療抵抗性を示す場合も多い。AMがIBCに対し腸炎改善効果を有することが明らかとなっており、現在、全国多施設共同で治験が進められている。今回の研究において、AMの皮下投与でも治療効果が得られ、皮下注製剤の開発の道が開かれた。また、IBC患者におけるAM血中濃度を測定したところ、特に活動性や合併症の存在で有意に上昇することが確認され、AMがバイオマーカーとして利用できる可能性が考えられた。最後に、クローン病患者に対しても効果を示すことが判明し、創薬へ向けての大きな礎となった。

研究成果の概要(英文)：In this study, we researched the clinical and basic complementary studies for the development of a novel therapy with adrenomedullin for inflammatory bowel disease(IBC). First, we investigated whether subcutaneously administered AM is effective against dextran sulfate sodium (DSS)-induced colitis. AM significantly and dose-dependently ameliorated severity of colonic inflammation in DSS-treated mice, which suggests that AM administered subcutaneously in IBC patients may decrease diseases burden. Secondly, we evaluated plasma AM concentration in patients with IBC. Plasma AM levels tended to be higher in IBC patients than in controls (healthy persons), and showed correlations with the disease activities or complications. Plasma AM level may be used as a biomarker for diagnosis of IBC. Finally, We had applied AM for a patient with refractory CD and yield drastic improvement of clinical symptoms and mucosal lesions. We started to develop AM as a novel therapy reagent for Crohn's disease.

研究分野：消化器内科

キーワード：アドレノメデュリン 炎症性腸疾患 潰瘍性大腸炎 クローン病 創薬 バイオマーカー

1. 研究開始当初の背景

アドレノメデュリン (AM) は、1993 年に当教室で発見された生理活性ペプチドであり (Biochem Biophys Res Commun. 1993) 降圧作用の他、血流増加作用、臓器保護作用等の極めて多彩な生理作用を有し、IL-6 や TNF- α などの炎症性サイトカインを抑制する事も明らかとなっている。我々は大腸炎モデル動物を用いて AM の新規かつ特徴的作用である大腸潰瘍改善効果を報告し (Ashizuka, Peptides.2005) さらには DSS 腸炎マウスモデルを用い、腸管上皮間 T リンパ球による制御性サイトカイン産生増加及び炎症性サイトカイン産制抑制に加え、腸管上皮バリア損傷を改善する事を世界に先駆けて報告した (Ashizuka, Microbiol Immunol. 2009)。

活動性炎症性腸疾患 (Inflammatory bowel disease ; IBD) に対する治療は、ステロイドや免疫抑制剤、生物学的製剤がその主軸をなしているが、治療抵抗例や効果減弱例などが問題となっており、新規機序かつ安全性の高い治療の開発が望まれる。我々は IBD に対する新規治療薬として開発に着手し、2010 年より難治性潰瘍性大腸炎 (Ulcerative colitis; UC) 患者に対する AM 療法の臨床研究を開始した。活動性 UC 患者に対し AM を 1 日 8 時間 14 日間持続静注を反復投与したところ、臨床症状および内視鏡所見が有意に改善した (Ashizuka, IBD 2013, Dig Dis Sci 2015)。これらの結果に基づき 2015 年 8 月より医師主導治験 Phase 1 治験を開始した。

2. 研究の目的

本研究では AM の実用化に向けた基礎的・臨床的研究を補完することを目的とし、AM 皮下注投与の有効性、AM 療法の寛解維持効果、大腸炎関連腫瘍に対する AM 投与の影響について、病理学的、免疫学的、生化学的に調べる。本研究では、AM 療法の臨床応用における更なる可能性と安全性を拡充させ、炎症性腸疾患に対する AM 療法の開発研究を推進する事を目的に、次の 5 つのサブテーマで研究を画策し、創薬に向けての基盤を拡充する。

AM 皮下注投与での有効性の検討

現在、AM 持続静注療法での臨床開発を進めているが、本用法では入院治療が必須となり、外来が困難な治療方法となる。皮下注での治療が可能であれば外来治療が可能となり、対象患者が飛躍的に増加する。本研究では、腸炎モデル動物に対し AM 皮下注での有効性に関し投与量や投与回数を含め検討し、AM 療法の開発戦略の基盤を確立する。

AM 療法の再燃予防・寛解維持効果の検討

前述の臨床研究の結果、AM が UC に対して寛解導入効果を有する事が明らかとなったが、2 週間の AM 投与後、1 年目には 60% の患者が再燃した。動物研究においても、反復投与等による再燃抑制・寛解維持効果を検討した研究は存在せず、将来的に AM の反復投与による寛解維持効果が期待できるか、予備的な基礎研究が必要である。本研究では慢性腸炎モデル動物に対する AM 反復投与が再燃抑制・寛解維持効果を示すかを検証する。

消化管疾患 (炎症性疾患、悪性疾患) 患者における AM の病理学的意義

炎症性疾患においては血中 AM 濃度が上昇するが、前述の臨床試験において活動性 UC 患者でも血中 AM が軽度上昇している事が明らかとなった。しかし重症度との相関や、他の腸疾患での AM 動向に関しては不明な点が多い。本研究では、患者より得られた血漿および組織検体を用い、AM および AM 受容体および各種炎症性サイトカインの量や遺伝子発現を検討し、臨床所見や病理所見と比較することで、AM の病理生理学的意義を検討する。

腸炎関連発癌モデル動物に対する AM 投与の影響

活動性 UC 患者で大腸がん発症率が上昇することが報告されている (Rogler, Cancer Lett 2014)。AM が腸炎抑制効果を有することから、炎症発がんの過程も抑制する可能性が考えられる。また、in vitro の研究で、AM は損傷上皮の修復効果を示すが細胞増殖作用は示さない事が判明している (Hayashi, Int J Colorectal Dis. 2011)。一方、AM が持つ血流増加作用と血管新生作用が癌組織の増大に及ぼす影響は不明である。そのため、AM の癌に対する影響に関しては慎重な検討が必要である。本研究では、腸炎関連大腸腫瘍モデル動物を用い、AM 投与が腸炎を背景とした腫瘍発現に対しどのような影響を及ぼすかを検討する。

クローン病 (CD) 患者に対する AM 療法の治療効果に関する検討

DSS 及び TNBS 腸炎モデル動物に対し AM が治療効果を示す事から、臨床においては UC だけでなく CD への治療効果も期待できる。現在、CD 患者に対する AM 投与の経験はなく、実際の臨床効果は依然不明である。CD においては生物学的製剤の有効性が非常に高いが、その抗原性に起因する効果減弱例が問題となっている。このため、本研究では、生物学的製剤の治療効果が減弱した CD 患者を対象に AM 療法の臨床的效果を検討し、AM 療法が生物学的製剤を補完または代替する治療方法として発展する可能性を探索する。

3. 研究の方法

5 つのサブテーマで研究を推進する。

腸炎モデル動物に対する AM 皮下投与の有効性の検討 (基礎研究)

本研究では、デキストラン硫酸ナトリウム (DSS) 大腸炎モデルマウスを用いて、AM 皮下注投与の有効性に関し検討する。C57BL/6J 雄マウスに、1% DSS の飲水投与及び、AM を皮下投与にて 8, 40 or 80 nmol/kg 連続 7 日間を行なった。マウスを 4 日、10 日及び 13 日目に屠殺後、大腸の病理像及び炎症反応に関する細胞内

シグナルタンパク発現、サイトカイン遺伝子発現、Myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) である CD11b+Gr-1+細胞の誘導を調べた。

AM 療法の再燃予防・寛解維持効果 (基礎研究)

本研究では、デキストラン硫酸ナトリウム (DSS) 大腸炎モデルマウスの慢性期モデルを用い、AM の間歇的投与が寛解維持に与える影響を検討する。腸炎モデルの安定化を図り、皮下注の至適濃度探索の結果をふまえ、腹腔内投与、皮下注での寛解維持効果を検討する。

消化管疾患 (炎症性疾患、悪性疾患) 患者における AM の病理学的意義 (臨床研究)

当院 IBD 患者の入院時血液検査検体を用いて血中 AM 濃度 [mature AM (mAM), total AM (tAM)] を測定した。対照群には健診受診者の血液データを用いた。なお、対照群からは AM 発現に影響する高血圧と腎機能障害 (eGFR < 60) を有する患者を除外した。血中 AM の測定に関しては、IRMA (immunoradiometric assay) を利用した測定法または、既報の高感度酵素免疫測定法 (Clin Biochem. 2004 ; 37:14-21) を用いた。

検討 1: IBD 群と対照群における血中 AM 濃度、臨床背景を比較した。

検討 2: 潰瘍性大腸炎 (UC)、クローン病 (CD) 患者において、血中 AM 濃度と臨床背景・検査値の関係を検討した。

腸炎関連発癌モデル動物に対する AM 投与の影響 (基礎研究)

潰瘍性大腸炎の長期経過において、大腸炎関連大腸癌合併のリスクが上昇する。AM は血管拡張および血管新生作用を有するため、癌組織を増大させる可能性がある。一方、腸炎の抑制が発癌予防につながるとされ、AM による抗炎症作用が長期経過での発癌を抑制する事も十分予想される。本研究では、デキストラン硫酸ナトリウム/アゾキシメタン (DSS/AOM) 誘発性大腸炎関連大腸腫瘍モデルを用い、AM 投与によって腫瘍発生が抑制/促進いずれに作用するかを検証する。

クローン病患者に対する AM 持続静脈投与とその臨床効果の検討 (臨床研究)

本研究ではクローン病で“生物学的製剤の効果減弱例”を対象に、AM 1.5 pmol/kg/min を 8 時間/日の持続静注を 7 日間反復投与する (目標 3 例/年)。投与前後での臨床所見 (下痢や腹痛、体温など) や内視鏡所見 (潰瘍) への影響を検討する。また、血液検査にて CRP や炎症性サイトカインなど各種バイオマーカーの変化を調べる。担癌のおそれのある患者は対象外とする。AM の用量設定根拠としては、急性心筋梗塞治療薬としての前臨床試験、および当教室で行った健常者に対する AM 持続静注研究、潰瘍性大腸炎に対する同療法の臨床研究の成果に基づき設定した。

4. 研究成果

腸炎モデル動物に対する AM 皮下投与の有効性の検討 (基礎研究)

AM 皮下投与により、DSS 投与による下痢や出血、粘液産生細胞である杯細胞の発現低下は抑制され、炎症病理像に改善が認められた。DSS 投与により、大腸で AM の発現が低下するが、AM の皮下投与によりその発現が回復した。それに伴い制御性サイトカインである TGF- β 発現増加し、抗炎症作用に重要な cAMP-c-fos 経路の誘導、STAT3, NF- κ B 経路の抑制が認められた。杯細胞の分化誘導に必須の転写因子である Klf4 の発現も、AM 皮下投与により増強した。また免疫抑制機能を持つ CD11b+Gr-1+細胞は、AM80 nmol/kg 投与 4 日目に誘導された。

AM の皮下投与が、顕著な大腸炎抑制することを見出した。これは、AM の皮下投与が、大腸の AM 発現をオートクライン的に働き、その後の抗炎症シグナルの誘導を亢進させたと考えられる。さらに、杯細胞の発現回復により大腸粘膜のバリア機構の修復が亢進したことは、病態改善を考える上で重要である。本結果は、炎症性腸疾患患者が長時間ベットへ拘束されることなく、外来での皮下投与の治療をも可能にする、臨床応用へ大きく寄与する成果である。

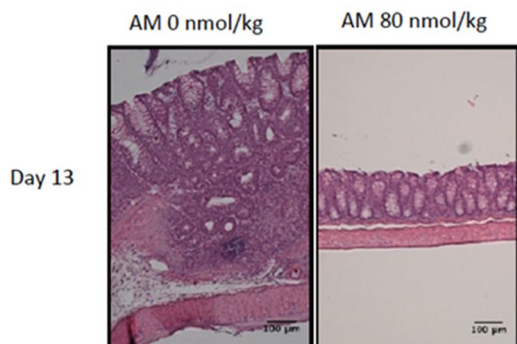


図: DSS, AM を投与し、13 日目の大腸粘膜組織像。AM を投与しないマウス (左) では炎症や、陰窩膿瘍など発生するが、AM を投与したマウスでは、ほとんど正常な粘膜像を示している。

AM 療法の再燃予防・寛解維持効果 (基礎研究)

ヒトアドレノメデュリンの毎日単回皮下投与にて DSS 化学性大腸炎モデルマウスに抗大腸炎効果を示すことを確認した。当科 Kubo ら (Peptides 2014) によって開発された PEG 化ヒト AM を応用し、60kDa-PEG 化ヒト

AM (60k-PEGhAM)を作成した。Wister ラットへの単回皮下投与にて hAM は約 10 日間有効血中濃度を保つ事が確認された。また、単回皮下投与にて DSS 誘発大腸炎モデルマウスに抗腸炎効果を示すことを確認した。

慢性腸炎モデルへの AM 投与による寛解維持作用の検討を計画していたが、PEG 化 AM の作成と皮下投与、長期間の有効血中濃度維持を確認できたところで、人的時間的要因にて慢性腸炎モデルでの検証は実行できなかった。しかし、今回、単回皮下注後 10 日間という長期間の有効血中濃度維持が確認されたことは、実臨床において定期的な皮下投与による治療、すなわち寛解維持療法の可能性が示唆され、非常に貴重なデータが得られた。

消化管疾患（炎症性疾患、悪性疾患）患者における AM の病理学的意義（臨床研究）

検討 1：

IBD 群 88 名、対照群 132 名。対照群と比し IBD 群は AM が有意に高値で (mAM 0.97 vs 1.65 pM, tAM 6.46 vs 13.6 pM, $p < 0.0001$)、対照群は有意に血圧が高く、eGFR が低かった ($p < 0.0001$)。

検討 2：

[UC] n=23 (軽症 1 / 中等症 18 / 重症 4)。AM は重症ほど高い傾向を示した (mAM 1.16 / 1.80 / 2.54 pM, $p=0.02$)。また mAM は Mayo index ($r=0.36$)、CRP ($r=0.58$) と相関を示した。

[CD] n=62 (寛解軽症 41 / 中等症 13 / 重症 1)。AM は重症ほど高い傾向を示した (mAM 1.3 / 1.38 / 3.96 pM, $p < 0.0001$)。また mAM は WBC ($r=0.51$)、CRP ($r=0.51$)、プロカルシトニン ($r=0.78$) と相関を示した。膿瘍等の合併で AM が有意に高値であった (mAM 1.29 vs 2.31 pM, tAM 10.6 vs 19.7 pM, $p < 0.0001$)。

IBD では血中 AM 濃度が上昇し、疾患活動性や合併症の有無との相関関係が認められた。血中 AM 濃度測定が、IBD の診断、活動性評価および合併症の有無などに関する新規バイオマーカーとして臨床応用できる可能性が示唆された。

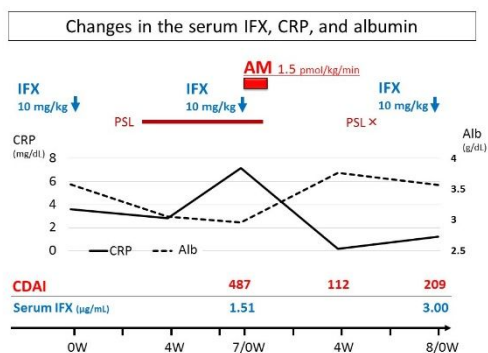
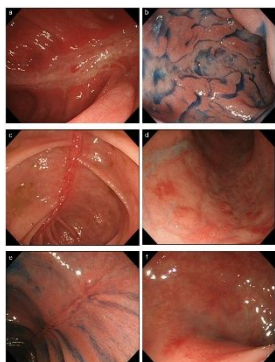
腸炎関連発癌モデル動物に対する AM 投与の影響（基礎研究）

本研究は、人的・時間的理由により実施できなかった。

クローン病患者に対する AM 持続静脈投与とその臨床効果の検討（臨床研究）

インフリキシマブ (IFX) 二次無効を示すクローン病への投与を行った。

【症例】30 歳台、男性。【患者背景】20 歳時に大腸型クローン病を発症し、ステロイド治療依存性を示した。6 年後に IFX 療法を導入し寛解導入・維持が得られた。IFX 開始 2 年後に二次無効をきたし、IFX 10mg/kg に増量したが寛解維持は困難であり、IFX 投与 4 週目からステロイド治療併用が不可避となっていた。201X 年 3 月、下痢、血便、腹痛、全身状態の悪化を認め、CDAI スコアは 487 ポイントで重症クローン病と診断した。IFX 血中濃度は 1.5 $\mu\text{g/ml}$ まで低下しており、内視鏡検査では横行結腸と S 状結腸の広範囲に活動性の縦走潰瘍を認めた。【AM 投与経過】IFX 療法と AM 療法を併用した。IFX 10mg/kg (day 1) に AM 持続静注療法 (1.5 pmol/min, 8h/day, day 0-7 反復投与) を併用した。AM 投与中に血圧低下や頭痛などの有害事象は認めず、忍容性は良好だった。IFX と AM 投与後、血便や下痢、腹痛の改善傾向を認め、2 週間後の内視鏡検査では横行結腸や S 状結腸の潰瘍は再生粘膜で覆われ、潰瘍瘢痕も認めた。これまでは IFX 投与 4 週目に下痢と腹痛が再燃していたが、AM 療法併用後は 4 週以降も腹部症状の再燃がなく、またステロイドの併用も不要であった。AM 併用 IFX 療法 7 週目の内視鏡評価では縦走潰瘍はほぼ瘢痕化しており、AM 療法併用前の所見と比べ明らかな粘膜治癒が認められ、IFX への AM 上乘せ効果が示唆された。さらに、IFX 血中濃度も 3.0 $\mu\text{g/ml}$ と AM 投与前の 2 倍まで上昇していた。【考察】今回、我々は世界ではじめてクローン病患者に対して AM 療法を行い、難治性の IFX 二次無効症例に対して、腹部症状改善と著明な粘膜治癒が認められ、さらにステロイド併用も不要になった。また、著明に低下していた IFX 血中トラフ濃度が、粘膜治癒とともに倍値まで再上昇した。IFX 血中トラフ濃度へ影響を与える因子としては、粘膜病変から糞便中への漏出や、antibodies to infliximab (ATI) の出現などが報告されている。近年、IFX 二次無効患者へ immunomodulator を追加投与することで血中 IFX トラフ濃度が再上昇したという報告があり、その機序として IM による ATI 産生抑制効果が推察されている。しかし、AM が ATI 生成抑制作用を有する事は考えにくく、本症においては、寛解導入時に血清 CRP の低下と血清アルブミンの上昇を伴うことから、CD の活動性が抑えられたことにより IFX 消費が軽減し、また粘膜治癒により IFX の腸管への漏出が軽減した可能性が考えられた。IFX 血中濃度の再上昇により、さらに粘膜治癒が維持されることで、二次無効の負の悪循環から脱却できたものと考えられる。AM は潰瘍性大腸炎のみならず、クローン病においても新規治療薬として期待される。【結語】AM 療法の IFX 二次無効のクローン病に対しての有用性が示唆された。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計7件)

1. Ashizuka S, Kuroishi N, Nakashima K, Inatsu H, Kita T, Kitamura K. Adrenomedullin: A Novel Therapy for Intractable Crohn's Disease with a Loss of Response to Infliximab. Intern Med. 2019 Jun 1;58(11):1573-1576. doi:10.2169/internalmedicine.1791-18. Epub 2019 Feb 1. 査読：有
2. Kinoshita Y, Arita S, Murazoe H, Kitamura K, Ashizuka S, Inagaki-Ohara K. Subcutaneously administered adrenomedullin exerts a potent therapeutic effect in a murine model of ulcerative colitis. Hum Cell. 2019 Jan;32(1):12-21. doi:10.1007/s13577-018-0219-9. Epub 2018 Oct 10. 査読：有
3. Esaki M, Matsumoto T, Ohmiya N, Washio E, Morishita T, Sakamoto K, Abe H, Yamamoto S, Kinjo T, Togashi K, Watanabe K, Hirai F, Nakamura M, Nouda S, Ashizuka S, Omori T, Kochi S, Yanai S, Fuyuno Y, Hirano A, Umeno J, Kitazono T, Kinjo F, Watanabe M, Matsui T, Suzuki Y. Capsule endoscopy findings for the diagnosis of Crohn's disease: a nationwide case-control study. J Gastroenterol. 2019 Mar;54(3):249-260. doi: 10.1007/s00535-018-1507-6. 査読：有
4. Hirai F, Ishida T, Takeshima F, Yamamoto S, Yoshikawa I, Ashizuka S, Inatsu H, Mitsuyama K, Sou S, Iwakiri R, Nozaki R, Ohi H, Esaki M, Iida M, Matsui T; Additional Power of Elemental Diet on Maintenance Biologics Therapy in Crohn's Disease (ADORE) Study Group. Effect of a concomitant elemental diet with maintenance anti-tumor necrosis factor- antibody therapy in patients with Crohn's disease: A multicenter, prospective cohort study. J Gastroenterol Hepatol. 2019 Jan;34(1):132-139. doi: 10.1111/jgh.14361. Epub 2018 Jul 16. 査読：有
5. Kitamura K, Ashizuka S, Inatsu H, Kita T. Adrenomedullin as a Potential Therapeutic Agent for Refractory Ulcerative Colitis. In: Nakao K, Minato N, Uemoto S, editors. Innovative Medicine: Basic Research and Development [Internet]. Tokyo: Springer; 2015. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500323/>
6. Kobayashi T, Hishida A, Tanaka H, Nuki Y, Bamba S, Yamada A, Fujii T, Shinzaki S, Yokoyama Y, Yoshida A, Ozeki K, Ashizuka S, Kamata N, Nanjo S, Kakimoto K, Nakamura M, Matsui A, Yamauchi R, Takahashi S, Tomizawa T, Yoshino T, Hibi T. Real-world Experience of Anti-tumor Necrosis Factor Therapy for Internal Fistulas in Crohn's Disease: A Retrospective Multicenter Cohort Study. Inflamm Bowel Dis. 2017 Dec;23(12):2245-2251. doi: 10.1097/MIB.0000000000001276. 査読：有
7. Ashizuka S, Inatsu H, Kita T, Kitamura K. Adrenomedullin Therapy in Patients with Refractory Ulcerative Colitis: A Case Series. Dig Dis Sci. 2016 Mar;61(3):872-80. doi: 10.1007/s10620-015-3917-0. Epub 2015 Oct 15. 査読：有

〔学会発表〕(計6件)

1. 2018年11月9日(鹿児島)発表者：芦塚伸也、第112回日本消化器病学会/第106回日本消化器内視鏡学会九州支部例会(ワークショップ)クローン病診療におけるインフリキシマブ血中濃度と抗TNF抗体測定意義に関する検討
2. 2018年6月22日 Kuroishi N, Ashizuka S, AOCC 2018 (Shanghai) Adrenomedullin: a novel therapy for intractable Crohn's disease with loss of response to infliximab.
3. 2017年11月10日(福岡)発表者：芦塚伸也、第72回日本大腸肛門病学会学術集会(要望演題) infliximab二次無効クローン病に対し、アドレノメデュリン療法が著効した一例
4. 2017年5月20日(福岡)発表者：三宮一朗、芦塚伸也、第103回日本消化器内視鏡学会九州支部例会(シンポジウム)「colitic cancerに対するサーベイランスのあり方」

- 2016年11月25日(熊本)発表者: 芦塚伸也、第108回 日本消化器病学会九州支部例会 (シンポジウム) 当科における生物学的製剤抵抗クローン病の検討
- 2016年4月23日(東京)発表者: 芦塚伸也、第103回 日本消化器病学会総会 (パネルディスカッション) Translational medicine への展開を目指した腸疾患研究 炎症性腸疾患に対するアドレノメデュリン療法の開発

〔図書〕(計1件)

- 芦塚伸也. Diverticulitis(Diverticular colitis). 炎症性腸疾患 Imaging Atlas. 緒方晴彦、松本主之編、日本メディカルセンター、東京、2016.

〔産業財産権〕

出願状況(計3件)

- 名称: 長時間作用型アドレノメデュリン誘導体、発明者: 北村和雄, 山崎基生、権利者: 国立大学法人宮崎大学、種類: 特許、番号: PCT/JP2016/077543、出願年: 2016.9.16、国内外の別: 外国
- 名称: アドレノメデュリン徐放性製剤、発明者: 北村和雄, 山崎基生、権利者: 国立大学法人宮崎大学、種類: 特許、番号: 特願 2016-243509、出願年: 2016.12.15、国内外の別: 国内
- 名称: 長時間作用型アドレノメデュリン誘導体、発明者: 北村和雄, 山崎基生, 永田さやか、権利者: 国立大学法人宮崎大学、種類: 特許、番号: PCT/JP2018/013075、出願年: 2018.3.28、国内外の別: 外国

取得状況(計2件)

- 名称: 難治性炎症性腸疾患の予防又は治療方法、発明者: 北村和雄, 芦塚伸也, 稲津東彦, 北俊弘、権利者: 国立大学法人宮崎大学、種類: 特許、番号: 特許 5954736、取得年: 2016.6.24、国内外の別: 国内
- 名称: Method for prevention or treatment of intractable inflammatory bowel disease、発明者: 北村和雄, 芦塚伸也, 稲津東彦, 北俊弘、権利者: 国立大学法人宮崎大学、種類: 特許、番号: US 9629895 取得年: 2017.4.25、国内外の別: 外国

〔その他〕

ホームページ等

宮崎大学医学部内科学講座循環体液制御学分野ホームページ

<http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/home/medicin1/>

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名: 稲垣匡子

ローマ字氏名: Kyoko Inagaki

所属研究機関名: 県立広島大学

部局名: 生命環境学部

職名: 教授

研究者番号(8桁): 70363588

(2)研究協力者

研究協力者氏名: 三木吾郎

ローマ字氏名: Goro Miki

研究協力者氏名: 木下裕太,

ローマ字氏名: Yuta Kinoshita

研究協力者氏名: 有田晟哉

ローマ字氏名: Seiya Arita

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。