

令和元年5月30日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09500

研究課題名(和文) ゲノム編集技術を難治性重症心不全治療へ応用する基盤技術整備

研究課題名(英文) Therapeutic Application of Genome Editing for Advanced Heart Failure

研究代表者

肥後 修一郎 (Shuichiro, Higo)

大阪大学・医学系研究科・寄附講座准教授

研究者番号：00604034

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：心筋症遺伝子変異に対する治療介入法は未確立であり、相同組み換え修復(HDR)が非分裂心筋細胞において可能かは不明である。我々は、CRISPR/Cas9によるHDRを介したゲノム編集が、非分裂心筋細胞において可能であることを証明した。ガイドRNA・修復DNAをアデノ随伴ウイルス(AAV)によりCas9を恒常発現する心筋細胞に導入したところ、DNA合成非依存的なHDRを誘導した。Tnnt2遺伝子変異をもつ心筋症モデルマウス心筋細胞において、AAVにより誘導されたHDRにより約12.5%のゲノムDNAが正確に修復された。以上より、HDRによるゲノム編集は心筋細胞においても可能であることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

拡張型心筋症は、心臓が拡大し、収縮する力が徐々に低下して心不全に至る、難治性の疾患である。ゲノム解析技術の進歩により、拡張型心筋症の発症に遺伝子変異が大きく関与することが明らかとなっている。革新的な技術であるCRISPR/Cas9ゲノム編集は、様々な疾患分野への医療応用が期待されている。今回我々は、マウス培養心筋細胞を用いて、心筋細胞においてゲノム編集を用いた正確な遺伝子編集が可能であることを証明した。更に、遺伝子変異をもった心筋症モデルマウスの培養心筋細胞において、約12.5%の効率で遺伝子変異を修復することに成功した。これらの知見は、難治性心筋症に対する治療開発につながることを期待される。

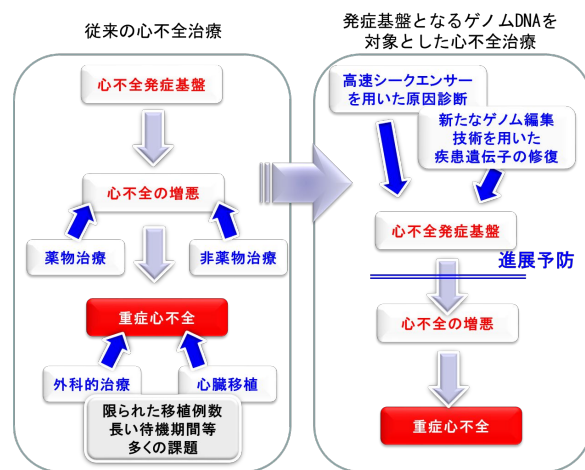
研究成果の概要(英文)：Although high-throughput sequencing can elucidate the genetic basis of hereditary cardiomyopathy, direct interventions targeting pathological mutations have not been established. Furthermore, it remains uncertain whether homology-directed repair (HDR) is effective in non-dividing cardiomyocytes. Here, we demonstrate that HDR-mediated genome editing using CRISPR/Cas9 is effective in non-dividing cardiomyocytes. Transduction of adeno-associated virus (AAV) containing sgRNA and repair template into cardiomyocytes constitutively expressing Cas9 efficiently introduced a fluorescent protein to the C-terminus of Myl2, independently of DNA synthesis. We sought to repair a pathological mutation in Tnnt2 in cardiomyocytes of cardiomyopathy model mice, and AAV-mediated HDR achieved precise genome correction at a frequency of ~12.5%. Thus, targeted genome replacement via HDR is effective in non-dividing cardiomyocytes, and represents a potential therapeutic tool for targeting cardiomyopathy.

研究分野：心筋症、心不全

キーワード：心筋症 ゲノム編集

1. 研究開始当初の背景

慢性心不全治療においては、神経体液性因子に対して介入する心筋保護薬の重要性が幅広く認識され、各疾患ステージにおける治療法が確立している。しかし、既に進行した重症心不全に対するこれら薬物治療の効果は限定的であり、特に拡張型心筋症や肥大型心筋症を発症原因とした若年発症重症心不全の予後は依然著しく不良である。最大限の薬物・非薬物療法においても改善が見込めない症例は、左室補助人工心臓(LVAD)・心臓移植といった外科治療の適応となる。しかし、数多くの移植待機症例(2015年時点で大阪大学病院において101名)に対し、移植の対象となり得る症例は一部であること、移植までの待機期間が平均3年以上と長期でありその間に多くの症例が失われること、術後長期にわたる免疫抑制治療、LVADによる機械的合併症、医療経済的問題等多くの課題を残している(右下図)。従来家族性発症の心筋症の原因の多くが、心筋の構造タンパク質をコードするゲノム遺伝子の異常であることは広く知られてきた。一方で、明らかな遺伝性の存在しない孤発例の拡張型心筋症症例においても、ゲノムDNA上に構造タンパク質の異常が広く認められることが報告され、従来原因不明とされてきた拡張型心筋症の発症基盤に、心筋サルコメアを形成するタンパク質の変異が大きく関与することが近年明らかになっている。しかし、心筋サルコメア構造タンパク質の遺伝子異常それ自体は、原因として判明したとしても治療対象とすることは困難であり、心不全の進行に対しては、薬物治療を中心とした従来療法を行っているのが現状である。このような構造蛋白異常の原因となるゲノム遺伝子を修復することは、根治的治療、そしてその後の病態進展を予防する強力な治療法として期待されるが、技術的な課題からこれまで臨床応用は困難であった。しかし、近年下記2点の理由から、ゲノム遺伝子に対する修復治療の可能性が現実的に検討され始めている。1つめは高速シークエンサーを用いたゲノム遺伝子解析技術の進歩であり、短期間かつ低コストで疾患の原因遺伝子を診断することが可能となった。2つめは、2013年に登場した次世代のゲノム編集技術であり、溶血性レンサ球菌から発見されたCRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeat)システムは、その簡便さ、活性の高さからゲノム編集の中心的基盤技術として認識されるようになり、世界中で爆発的な広がりを見せている。これら高速シークエンサー解析とCRISPRゲノム編集技術の2つの技術革新により、ゲノム修復は現実的に臨床応用が可能な治療技術として認識され、米国を中心に著しい速度での開発、臨床試験への応用が検討されている。しかし、CRISPRゲノム編集技術を生体内における遺伝子変異の修復に用いるための技術的基盤は未確立であり、特に心筋疾患への応用については、適切なターゲット遺伝子の改変戦略の構築や、改変効率の向上など修復を有効に行うための多くの技術的課題を解決する必要がある。さらに、この技術の安全性・危険性の評価は、その効率評価以上に重要な課題である。本研究は、難治性重症心不全に対して、終末期にいたる前に病態進展を防ぐ治療法の確立を目標に、ゲノム編集技術に関連する基盤技術の開発を目指す(右図)。



2. 研究の目的

本研究開発では、遺伝子異常に起因する心筋疾患を、CRISPRシステムを用いて根治的に修復する基盤技術を開発する。この技術は、既存の治療とは全く異なるゲノム編集技術を利用するものであるため、包括的かつ段階的に方法論の確立を行っていく必要がある。治療効果を発揮するために必要な技術開発のみならず、安全面の検証は最重要課題であり、安全性評価のために高速シークエンサーを用いた網羅的解析を行うとともに、ヒト生体試料の取り扱いに際しては各該当倫理指針に則って研究開発を進める。本研究開発は、以下に掲げる4つの開発戦略に沿い、互いの進捗を連携させながら多角的に推進する。

- (1) 遺伝性心筋症のゲノムDNA診断
- (2) CRISPRによる心筋ゲノムDNA修復基盤技術開発
- (3) CRISPRによる心筋ゲノム修復基盤技術の安全性評価方法の開発
- (4) 効率的な治療コンポーネントの組織送達法の確立

3. 研究の方法

- (1) 対象疾患のゲノムDNA診断：高速シークエンサー解析による原因遺伝子診断方法の確立
- (2) CRISPRによる心筋ゲノムDNA修復基盤技術開発：CRISPRシステムの整備、セルライン・初代培養細胞を用いたノックイン戦略の構築
- (3) CRISPRによる心筋ゲノム修復基盤技術の安全性評価方法の開発：高速シークエンサー解析
- (4) 効率的な治療コンポーネントの組織送達法の確立：mRNA、アデノ随伴ウイルス他

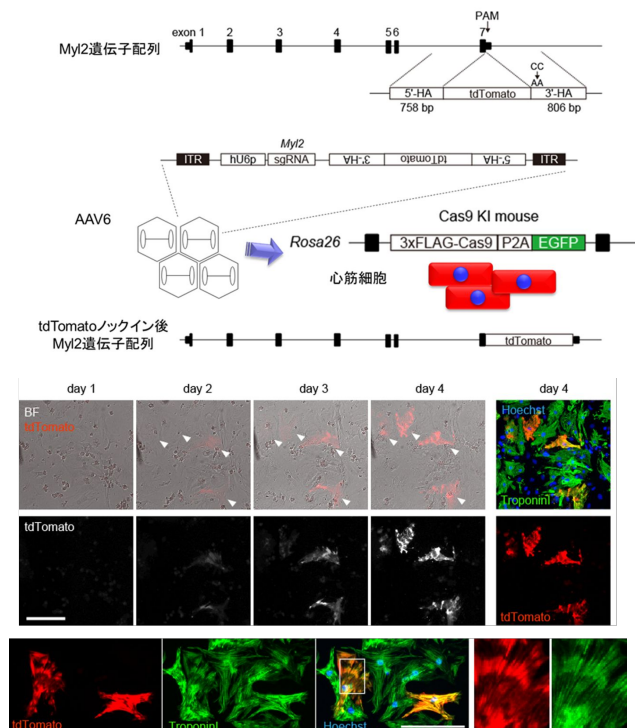
## 4. 研究成果

### (1) 対象疾患のゲノム DNA 診断

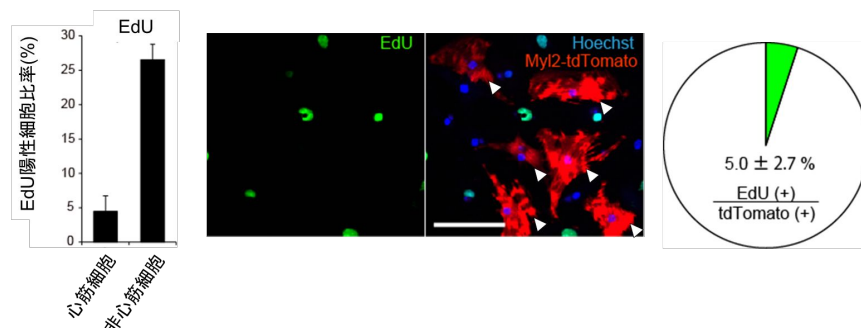
心筋症例を初めとする循環器難病患者を対象とし、末梢血または心臓組織からゲノム DNA を抽出し、それをテンプレートとして疾患遺伝子パネルまたはエクソーム解析を用いた原因遺伝子の同定を行った。大阪大学最先端医療イノベーションセンターにおいて、Ion PGM を用い、404 個の心血管疾患関連遺伝子パネル解析を施行した。ライブラリ作成、シークエンサーラン、アノテーション解析を行い、合計 16 症例の遺伝子解析を行った。うち、高齢期において進行性難治性心不全を呈した症例において、PKD1 フレームシフト変異が同定し報告した。

### (2) CRISPR による心筋ゲノム DNA 修復基盤技術開発

心臓に特異的に発現し、サルコメアの主要なタンパク質であるミオシン調節軽鎖タンパク質をコードする Myl2 遺伝子に着目し、培養心筋細胞においてその 3' 末端に蛍光タンパク質をノックインすることを試みた。Myl2 遺伝子の 3' 末端終始コドン近傍を特異的に認識するガイド RNA、及び同部位に対する相同配列で挟んだ tdTomato 蛍光タンパク質配列を修復テンプレートとして設計し、3' 末端の相同配列には、Cas9 による切断に耐性とするため PAM 配列に変異を導入した（右上図）。分子量が大きな Cas9 タンパク質の心筋細胞への導入効率は低いことが予想されたため、我々は 2014 年に報告された Cas9 恒常発現マウス新生仔心臓組織から単離した培養心筋細胞を用いた。Cas9 を恒常発現する培養心筋細胞に対して、心臓に対して指向性をもつ AAV6 を用いてガイド RNA と修復テンプレート DNA を導入し、ハイコンテンツイメージサイトメーター（IN Cell Analyzer 6000）を用いて蛍光検出を試みた。心筋細胞に対する AAV6 による遺伝子導入 2 日目から、サルコメア構造に一致した蛍光シグナルが検出され、4 日目にかけてそのシグナルは増強した（右下図）。tdTomato は比較的大きな分子量をもつ蛍光タンパク質だが、Myl2-tdTomato 融合タンパク質はトロポニン I 染色で検出される心筋サルコメアに正確に局在していた。また、サンガーシークエンス及びウェスタンブロットにより、tdTomato 配列のゲノムへの正確な挿入、及び予想された分子量での融合タンパク質の発現が確認された。同一心筋細胞の経時的観察により、培養開始後分裂をしていない心筋細胞において HDR が生じており、定量的解析により、最大で 20-25% の Cas9 恒常発現心筋細胞において HDR が起こることが明らかとなった。

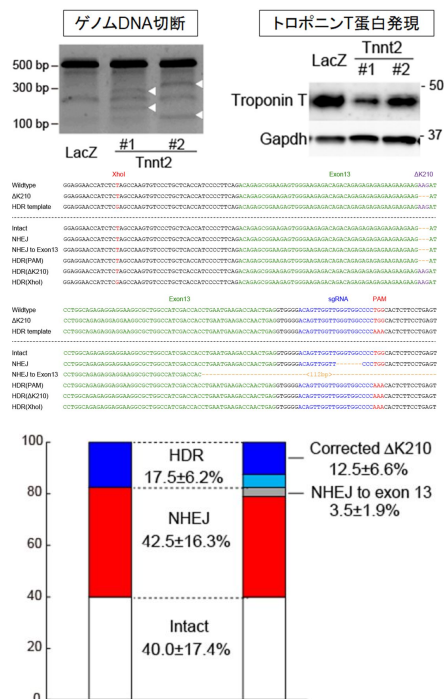


HDR には細胞周期 S 期進入が必要とされ、新生仔培養心筋細胞の一部は生直後には分裂能を有しており、主にこれらの細胞において HDR が起きた可能性が考えられた。そこで、我々は AAV6 による遺伝子導入の 6 時間前から EdU を添加し、以後 4 日間連続して EdU ラベルをすることで、S 期に進入した心筋細胞と HDR との相関を検証した。4 日間の培養後、一度でも S 期に進入した非心筋細胞（主に心臓繊維芽細胞）は約 25% であったのに対し、S 期に侵入した心筋細胞は約 5% に留まった。定量的解析の結果、HDR を起こした tdTomato 陽性の培養心筋細胞のうち、EdU 陽性心筋細胞は 5% に留まり、残り 95% の tdTomato 陽性心筋細胞では、S 期に入ることなく HDR が起きたと考えられた（右図）





これらの結果を踏まえ、我々は HDR による心筋症病的変異の修復を試みることにした。トロポニン T の 210 番目のリジンの欠損変異 ( K210 ) は家族性拡張型心筋症において同定され、同変異をホモ接合性にノックインしたマウスは進行性の心臓の拡大、心収縮能低下を来し、拡張型心筋症モデルマウスとして報告されている。我々は、AAV を用いた HDR により、心筋細胞において K210 変異を修復することを試みた。K210 変異は、トロポニン T をコードする Tnnt2 遺伝子のエクソン 13 に存在するため、同部位から 40 bp 下流のエクソン配列、及び 96 bp 下流のイントロン配列を対象にガイド RNA を設計した。両ガイド RNA は対象ゲノムを効率よく切断したが、エクソンに設計したガイド RNA#1 はエクソン部位のゲノム切断を経てトロポニン T タンパク質の発現を低下させたのに対し、イントロンに設計したガイド RNA#2 では、効率的にゲノムを切断するものの、タンパク質発現には明らかな影響を及ぼさなかった(右図)。そこで、NHEJ によるタンパク質への影響を考慮し、イントロン特異的に設計したガイド RNA#2、及びその対象 PAM 配列に Cas9 切断耐性となる変異を組み込んだ修復テンプレートを設計し、AAV6 を構築した。Cas9 ノックインマウスと Tnnt2 K210 マウスを交配したダブルノックインマウスを樹立し、単離した培養心筋細胞に対して AAV6 を導入した。心筋細胞から抽出したゲノムから変異部位周辺配列をクローニングし、サンガーシークエンスにより解析したところ、解析を行った 200 クローン中 12.5%において HDR により K210 変異が修復されていた(右図)。42.5%において NHEJ を認めたが、エクソン 13 まで NHEJ が及んでいたものは 3.5%にとどまった。これらの結果から、DNA 合成を行っていない非分裂心筋細胞において HDR を介したゲノム修復が可能であることが示されたが、その分子メカニズムは依然不明であり、今後の更なる検討が必要である。



### (3) CRISPR による心筋ゲノム修復基盤技術の安全性評価方法の開発

CRISPR を用いたゲノム修復技術では、一旦ターゲットゲノム DNA を切断する過程を経る。その後相同組み換え機構を用いて目的とする修復配列への組み換えを目指す。その効率が不十分である場合、ミスセンスやフレームシフト変異を誘導する可能性がある。また、CRISPR システムは PAM 配列及び約 20 塩基の核酸相同性をもとにターゲット配列を認識するため、本来のターゲット DNA 配列以外のゲノム領域を認識し切断する可能性がある。そこで、上述のトロポニン T 遺伝子を対象に、ガイド RNA の設計時にオフターゲット対象となり得るゲノム DNA 配列を予測し、高速シークエンサーを用いたターゲットリシークエンスによるオフターゲット評価のための条件検証を行った。

### (4) 効率的な治療コンポーネントの組織送達法の確立

CRISPR を用いたゲノム修復技術を組織において有効に作用させるためには、効率的な組織送達方法の確立が不可欠である。我々は心筋細胞への mRNA によるレポーター遺伝子の導入が高効率であることを確認した。この方法を用いて、野生型マウス培養心筋細胞に Cas9 をコードする mRNA と、前述のガイド RNA・修復テンプレートをコードする AAV6 を導入したところ、3.2%の心筋細胞において HDR が観察された。Cas9 ノックインマウスを用いた場合 (20~25%) に比べ効率は悪く、導入効率の改善が課題である。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 3 件)

1. Suwa Y, Higo S (Corresponding author), Nakamoto K, Sera F, Kunimatsu S, Masumura Y, Kanzaki M, Mizote I, Mizuno H, Fujio Y, Hikoso S, Sakata Y. Old-Age Onset Progressive Cardiac Contractile Dysfunction in a Patient with Polycystic Kidney Disease Harboring a PKD1 Frameshift Mutation. *Int Heart J.* 2019 Jan 25;60(1):220-225. (査読有)
2. Ishizu T, Higo S (Corresponding author), Masumura Y, Kohama Y, Shiba M, Higo T, Shibamoto M, Nakagawa A, Morimoto S, Takashima S, Hikoso S, Sakata Y. Targeted Genome Replacement via Homology-directed Repair in Nondividing Cardiomyocytes. *Sci Rep.* 2017 Aug 24;7(1):9363. (査読有)
3. Masumura Y, Higo S (Corresponding author), Asano Y, Kato H, Yan Y, Ishino S, Tsukamoto O, Kioka H, Hayashi T, Shintani Y, Yamazaki S, Minamino T, Kitakaze M, Komuro I, Takashima S, Sakata Y. Btg2 is a Negative Regulator of Cardiomyocyte Hypertrophy through a Decrease in Cytosolic RNA. *Sci Rep.* 2016 Jun 27;6:28592. (査読有)

読有)

[学会発表](計 22 件)

1. 肥後 修一朗, 第 83 回日本循環器学会学術集会 モーニングレクチャー, 横浜, 3/31/2019, Genome Editing Targeting Cardiovascular Disease.
2. Shuichiro Higo, Yuki Masumura, Shungo Hikoso, Yasushi Sakata, 第 83 回日本循環器学会学術集会 プレナリーセッション, 横浜, 3/31/2019, Medical Application of Genome Editing for Advanced Heart Failure.
3. Yuki Masumura, Suzuka Kunimatsu, Shuichiro Higo, Yasuaki Kohama, Mikio Shiba, Takumi Kondo, Masato Shibamoto, Seiji Takashima, Shigeru Miyagawa, Shungo Hikoso, Yasushi Sakata, American Heart Association Scientific Sessions 2018, McCormik Place, Chicago, USA, 11/12/2018, Rapid Evaluation of Candidate Causal Gene Mutation using High-content Image Analysis Combined with Targeted Gene Disruption.
4. 肥後 修一朗, 増村 雄喜, 彦惣 俊吾, 坂田 泰史, 第 22 回日本心不全学会学術集会, 東京, 10/13/2018, 第 22 回日本心不全学会学術集会、特別企画 9 「心不全パンデミックへの多角的な取り組み」, ゲノム編集の重症心不全医療応用
5. 中村聡希, 肥後修一朗, 南口仁, 世良英子, 水野裕八, 國松鈴花, 志波幹夫, 高島成二, 彦惣俊吾, 坂田泰史, 第 221 回日本内科学会近畿地方会, 大阪, 9/22/2018, 二度の心停止から蘇生されプラコフィリン 2(PKP2)ハプロ不全が同定された不整脈源性右室心筋症 (ARVC) の一例
6. Yuki Masumura, Shuichiro Higo, Shungo Hikoso, Seiji Takashima, Yasushi Sakata, 第 2 回 BCVR, 奈良, 9/22/2018, Verification of novel molecular mechanism of cardiac hypertrophy via regulation of mRNA degradation.
7. Shuichiro Higo, Yuki Masumura, Shungo Hikoso, Yasushi Sakata, European Society of Cardiology Congress 2018, Munich, German, 8/26/2018, New strategies for diagnosis and treatment in dilated cardiomyopathy, Joint with The Japanese Circulation Society, Genome Editing in Cardiomyopathy,
8. 増村雄喜, 國松鈴花, 肥後修一朗, 小濱康明, 志波幹夫, 近藤匠巳, 肥後友彰, 柴本将人, 高島成二, 宮川繁, 彦惣俊吾, 坂田泰史, 第 3 回心筋症研究会 YIA, 奈良, 6/2/2018, ハイコンテントイメージ解析及びゲノム編集を用いた心筋症遺伝子変異の病原性の迅速な評価系の構築
9. 宮崎友希, 肥後修一朗, 諏訪恵信, 中本敬, 世良英子, 溝手勇, 水野裕八, 藤尾慈, 彦惣俊吾, 坂田泰史, 医学生研修医の日本内科学会ことはじめ 2018 京都, 京都, 4/14/2018, 高齢期において進行性難治性心不全を呈し PKD1 フレームシフト変異が同定された多発性嚢胞腎の 1 例
10. Yuki Masumura, Suzuka Kunimatsu, Shuichiro Higo, Takamaru Ishizu, Yasuaki Kohama, Mikio Shiba, Takumi Kondo, Tomoaki Higo, Masato Shibamoto, Seiji Takashima, Shungo Hikoso, Yasushi Sakata, 第 82 回日本循環器学会学術集会, 大阪, 3/23/2018, Multiplexed Measurement of Cell-type Specific Calcium Dynamics Using High-content Image Analysis.
11. Shuichiro Higo, Takamaru Ishizu, Yuki Masumura, Tomoaki Higo, Shungo Hikoso, Yasushi Sakata, 第 82 回日本循環器学会学術集会 プレナリーセッション 心不全診療の futurability, Futurability of Therapeutic Strategy of Heart Failure, 大阪, 3/23/2018, Therapeutic Genome Editing Targeting an Upstream Genetic Basis of Advanced Heart Failure.
12. Shuichiro Higo, Takamaru Ishizu, Yuki Masumura, Tomoaki Higo, Shungo Hikoso, Yasushi Sakata, 第 9 回武田科学振興財団薬科学シンポジウム, 医薬応用を目指したゲノム編集, 大阪, 2/7/2018, Homology-directed Repair-mediated Genome Replacement Targeting Pathological Mutation in Dilated Cardiomyopathy.
13. Yuki Masumura, Suzuka Kunimatsu, Shuichiro Higo, Takamaru Ishizu, Yasuaki Kohama, Mikio Shiba, Takumi Kondo, Tomoaki Higo, Masato Shibamoto, Seiji Takashima, Shungo Hikoso and Yasushi Sakata, 第 1 回日本循環器学会基礎研究フォーラム, 東京, 1/6/2018, Evaluation of Calcium Handling Properties of Individual Cardiomyocytes using High-content Image Analysis.
14. Takamaru Ishizu, Shuichiro Higo, Shungo Hikoso, Yasushi Sakata, 第 1 回日本循環器学会基礎研究フォーラム 基礎研究助成講演, 東京, 1/6/2018, Development of Homology-directed Repair-mediated Genome Replacement Targeting Pathological Mutation in Cardiomyocytes.
15. 増村雄喜, 肥後修一朗, 高島成二, 彦惣俊吾, 坂田泰史, 2017 年度生命科学系学会合同年次大会, 神戸, 12/6/2017, mRNA 分解制御機構に関連した心筋細胞肥大メカニズムの解明
16. 増村雄喜, 肥後修一朗, 高島成二, 彦惣俊吾, 坂田泰史, Cutting Edge Developments in RNA Biology for the Control of Gene Expression, OIST (恩納村, 沖縄), 11/14/2017, Verification of novel molecular mechanism of cardiac hypertrophy via regulation of

mRNA degradation.

17. Shuichiro Higo, Takamaru Ishizu, Yuki Masumura, Tomoaki Higo, Sachio Morimoto, Seiji Takashima, Shungo Hikoso, Yasushi Sakata, AHA scientific sessions 2017, Anaheim, California, USA, 11/13/2017, Development of Homology-directed Repair-mediated Genome Replacement Targeting Pathological Mutation in Cardiomyocytes.
18. 石津宜丸 肥後修一朗 増村雄喜 小濱康明 志波幹夫 肥後友彰 柴本将人 中川彰人 森本幸生 高島成二 彦惣俊吾 坂田泰史, MCMC2017, 神戸, 9/1/2017, 拡張型心筋症遺伝子変異に対する相同組換え修復 (HDR) を介したゲノム編集治療の開発
19. 石津宜丸 肥後修一朗 増村雄喜 小濱康明 志波幹夫 肥後友彰 柴本将人 中川彰人 森本幸生 高島成二 彦惣俊吾 坂田泰史, 第2回日本ゲノム編集学会, 豊中, 6/29/2017, 拡張型心筋症遺伝子変異に対する相同組換え修復 (HDR) を介したゲノム編集治療の開発
20. 石津宜丸 肥後修一朗 志波幹夫 小濱康明 柴本将人 肥後友彰 中川彰人 増村雄喜 森本幸生 彦惣俊吾 坂田泰史, 第3回心筋症研究会 YIA, 岐阜, 4/22/2017, 心筋症遺伝子変異に対する相同組換え修復 (HDR) を介したゲノム編集治療の開発
21. 増村雄喜, 肥後修一朗, 朝野仁裕, 彦惣俊吾, 坂田泰史, 高島成二, 第33回 ISHR2016, 東京, 12/17/2016, Clarification of the novel mechanism of cardiomyocyte hypertrophy via regulation of RNA metabolism.
22. 増村雄喜, 肥後修一朗, 朝野仁裕, 北風政史, 坂田泰史, 高島成二, 第89回日本生化学学会, 仙台, 9/25/2016, Single Cell Imaging Analysis Clarifies Quantitative Kinetics of RNA in Cardiomyocytes.

〔図書〕(計4件)

1. ゲノム編集の難治性心筋症医療応用 実験医学増刊 心不全のサイエンス, 肥後修一朗, 羊土社, I S B N , 978-4-7581-0377-0, 2019年03月
2. 病因遺伝子 ゲノム編集, 肥後修一朗, 石津宜丸, 坂田泰史, 日本臨床社, I S S N , 00471852, 2018年12月
3. 拡張型心筋症におけるゲノム編集治療 医療応用をめざすゲノム編集, 肥後修一朗, 坂田泰史, 化学同人, I S B N , 978-4-7598-1729-4, 2018年06月
4. 血液フロンティア 疾患特異的 iPS 細胞を用いた心筋症病態研究と創薬スクリーニング, 宮川繁, 肥後修一朗, 澤芳樹, 医薬ジャーナル社, 2018年03月

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

[http://www.cardiology.med.osaka-u.ac.jp/?page\\_id=33635](http://www.cardiology.med.osaka-u.ac.jp/?page_id=33635)

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名: 彦惣 俊吾

ローマ字氏名: Shungo Hikoso

所属研究機関名: 大阪大学

部局名: 医学系研究科

職名: 准教授

研究者番号(8桁): 30423164

研究分担者氏名: 高島 成二

ローマ字氏名: Seiji Takashima

所属研究機関名: 大阪大学

部局名: 生命機能研究科

職名: 教授

研究者番号(8桁): 90379272

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。