

令和 2 年 6 月 22 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H03984

研究課題名(和文)筋線維芽細胞に特異的に発現する受容体をターゲットにした、革新的線維化治療法の開発

研究課題名(英文) Development of innovative fibrosis therapy targeting a receptor specifically expressed in myofibroblasts

研究代表者

仲矢 道雄(Nakaya, Michio)

九州大学・薬学研究院・准教授

研究者番号：80464387

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,900,000円

研究成果の概要(和文)：線維化とは、組織にコラーゲンなどの細胞外マトリックス蛋白質が過剰に産生された状態であり、組織を硬くすること等により、各種臓器の機能を大きく低下させる。組織の線維化は、コラーゲン等を産生する筋線維芽細胞という細胞群によって実行される。筋線維芽細胞は、組織が正常な時にはほとんど存在せず、炎症などを契機に様々な細胞から生じる。我々は、心臓、肺、肝臓においてこの筋線維芽細胞に特異的に発現するマーカー受容体を同定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

筋線維芽細胞研究のボトルネックの一つは、厳密な意味での筋線維芽細胞特異的なマーカー受容体が未だ同定されていないことであった。私たちの研究によりそのような受容体が明らかとなった。従って、学術的な意味を持つと考える。この受容体に対する抗体などが作成できれば、筋線維芽細胞特異的な薬剤送達が可能になるなど新たな線維化治療法開発への展開が見込まれる。従って線維化研究にブレークスルーをもたらす可能性があり、社会的意義を持つと考える。

研究成果の概要(英文)：Fibrosis is a condition characterized by excess production of extracellular matrix components, such as collagens, in tissues, and can greatly reduce the function of various organs by hardening the tissues. Fibrosis of tissues is carried out by a group of cells called myofibroblasts which produce matrix proteins, such as collagens. Myofibroblasts are rarely present when tissues are normal, but arise from a variety of cells in response to events, such as inflammation. We identified a marker receptor that is specifically expressed in myofibroblasts in the heart, lung, and liver.

研究分野：薬理学、分子生物学

キーワード：線維化

1. 研究開始当初の背景

組織における過剰な線維化は、組織を硬くすること等により、各種臓器の機能を大きく低下させる。従って、線維化の制御は、心筋梗塞後の心臓や喫煙による肺線維症、慢性腎不全、さらには脂肪肝等、患者数の多い、実に様々な病気(図1)において極めて重要な課題となっている。しかしながら、未だ決定的な線維化制御法は無く、線維化に対する画期的な治療法、治療薬の確立が望まれている。

組織の線維化は、コラーゲン等を産生する筋線維芽細胞という細胞群によって実行される。筋線維芽細胞は、組織が正常な時には存在せず、炎症を契機にして、様々な細胞が分化する事により生じる(図2)。しかしながら、筋線維芽細胞については、由来の異なる筋線維芽細胞それぞれの割合、それら筋線維芽細胞間の性質の違い等、多くの部分が未だ謎に包まれている。

そのような研究動向の中、申請者は、筋線維芽細胞が、線維化の実行のみならず、心筋梗塞時にマクロファージと共に梗塞部位周辺に生じる死細胞を貪食し、梗塞部位の炎症を抑えるという新たな機能を見出した [Nakaya M et al., *Journal of Clinical Investigation*, 2017]。

上記の研究をきっかけに、申請者は筋線維芽細胞研究を開始した。その過程で、線維化、並びに筋線維芽細胞に関する研究が遅れている最も大きな要因の一つが厳密な意味での筋線維芽細胞特異的なマーカー分子が未だ同定されていないことであることに気がついた。

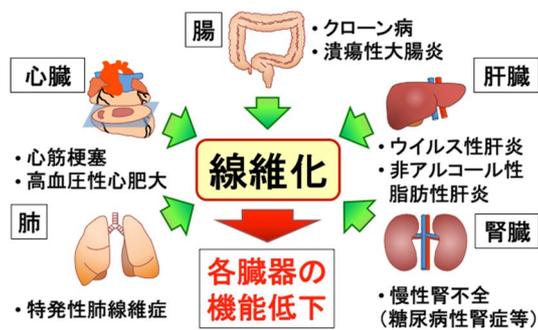


図1. 各種組織の疾患と線維化

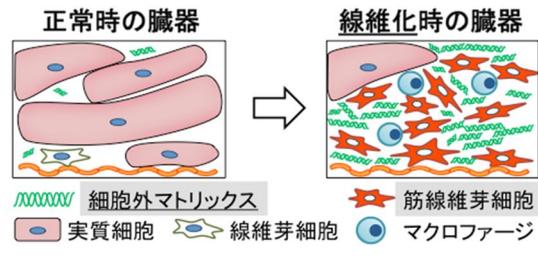


図2. 筋線維芽細胞による線維化

2. 研究の目的

そこで、申請者は、この問題を解決すべく、(1) 正常心臓(筋線維芽細胞が存在しない)には発現せず、心筋梗塞時(筋線維芽細胞が大量に存在する)に発現が上昇する。(2) 分化前の起原細胞には発現せず、分化した筋線維芽細胞にのみ発現する。という2点に着目して解析し、最終的にある受容体(Myofibroblast Specific Receptor: MYSR)が、筋線維芽細胞の真のマーカー受容体となることを見出した。すなわち、この受容体分子は正常なマウス心臓においては、全く発現せず、線維化病態を示す心筋梗塞後の心臓の筋線維芽細胞においてのみ顕著に発現することを見出した。上記の背景を踏まえ、本研究では、

- (1) 心筋梗塞後の線維化心臓に対する MYSR の影響を明らかにする。そしてさらに、
- (2) MYSR が他臓器(肝臓、腎臓、肺等)においても、筋線維芽細胞の特異的なマーカー蛋白質にもなりうるかを明らかにする(MYSR の線維化関与の普遍性の検討)。さらには、
- (3) MYSR がヒトの各種臓器の線維化病態と関連するかについて検討する。

以上の検討により、MYSR の機能を阻害し、線維化を抑えるという、新しいコンセプトの線維化治療法開発の礎を築くことを目的とした。

3. 研究の方法

心筋梗塞(Myocardial Infarction: MI)モデルマウスの作製

マウスの心臓の左冠動脈前下行枝を針付き縫合糸で結紮することで心筋梗塞(MI)処置群を作製した。また、左冠動脈前下行枝の結紮以外の処置を行ったマウスを偽処置群とした。

心エコー法による心機能の測定

心エコー法においては、麻酔下のマウスを手術台に仰臥位にて固定し、マウス胸部にトランスデューサーをあてることで、心機能を測定した。また、心カテーテル法においては、麻酔下でマウスの右頸動脈より微小圧測定カテーテルを挿入し、左心室内腔にまでその先端を到達させ、微小圧(心機能)を測定した。

線維化した心臓における受容体 MYSR mRNA の検出

In situ hybridization 法を用いて、MI 処置群の心臓切片上の受容体 MYSR mRNA を検出した。また、同時に筋線維芽細胞のマーカー分子であるα-SMA 抗体による免疫染色も行った。

心筋梗塞後の心臓からの筋線維芽細胞の単離

MI 処置後3日目のマウスの心臓を摘出し、酵素処理後、MACS 磁気細胞分離法を用いて筋線維芽細胞を単離した。

4. 研究成果

1. 心筋梗塞時において MYSR の発現量は著的に増加する

心筋梗塞後には梗塞領域が形成され、梗塞領域において線維化が強く認められる。そこで受容体 MYSR の発現量を心筋梗塞(MI)処置後経時的に測定した。その結果、受容体 MYSR は正常時にはほとんど発現せず、MI 処置後の梗塞領域において著的に発現量が増加する分子であることが明らかになった(図3)。この発現上昇は、梗塞処置後、28日目でも認められた。

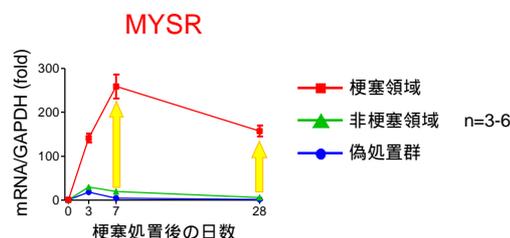


図3. 心筋梗塞後の心臓において MYSR は発現量が上昇する

2. MYSR は心筋梗塞後の線維化を亢進させ、心機能を悪化させる

MYSR が線維化と密接に関与する可能性が考えられたことから、MYSR 欠損(KO)マウスを作成し、MI 処置後28日目の線維化の程度を野生型(WT)マウスと比較した。

その結果、受容体 MYSRKO マウスにおいて有意な線維化の減少が認められた。そこでさらに、心エコー法及び心カテーテル法によりMI 処置後の心機能(収縮能及び拡張能)を測定した所、MYSRKO マウスにおいて線維化の減少に伴って心機能が有意に改善していた。これらの結果から、MYSR が心筋梗塞後の線維化を亢進させ、心機能を悪化させることが示唆された。

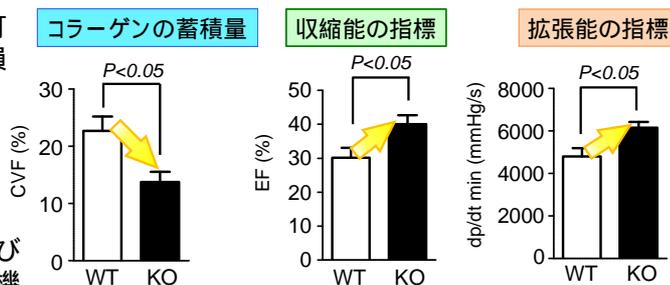


図4 MI 処置後 28 日目の心機能及び線維化の評価 (A)心エコー法による収縮能の評価 (B)心カテーテル法による拡張能の評価 (C)ピクロシリウスレッド染色法による線維化の評価

3. 肝臓線維化時にも MYSR の発現量は著的に増加する

線維化は心臓のみならず、様々な臓器の病態時において認められる。そこで、MYSR の発現増加が他臓器の線維化病態時においても認められるかを検討した。四塩化炭素(CCl₄)を腹腔内投与することで、肝障害を起こすと、肝臓の線維化が誘導される。しかし、この投与を中断し、4週間飼育(Withdraw)すると、肝臓は再性能が高いため、線維化が消失する。実際、筋線維芽細胞のマーカー分子であるα-SMA の発現は、CCl₄ 投与によって著的に増加し、Withdraw 群においては、著的に減少していた(図5)。その上で、MYSR の発現は、CCl₄ 投与群において著的に増加し、さらに、Withdraw 群においては、ほぼ発現が認められなくなった(図5)。従って、受容体 MYSR の発現は心臓のみならず、肝臓においても線維化病態と相関していることが明らかとなった。

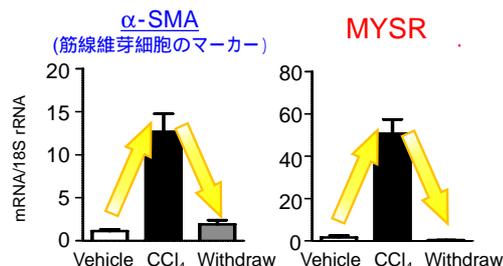


図5. 肝臓の線維化状態と MYSR の発現量 には相関が認められる

4. 線維化を呈するヒトの疾患病態において MYSR の発現量が増加している

MYSR がヒトの線維化病態においても関与するかを調べるため、線維化を呈する心筋梗塞患者さんの組織サンプル(パラフィン包埋)において、MYSR の発現量が線維化の程度に伴って増加するかを検討した。申請者の知る限り、現在、ヒトパラフィン組織切片に対して免疫染色が可能な MYSR に対するモノクローナル抗体は存在しない。そこで、パラフィン組織切片に対しても適用可能な RNA *in situ* ハイブリダイゼーション法、RNAscope 法を用いて、線維化病態組織切片での MYSR の発現量増加、および発現細胞を検討した(自治医大の田中亨教授との共同研究)。

その結果、MYSR は、ヒトの線維化心臓においても線維化部位の筋線維芽細胞に特異的に発現することが明らかとなった。一方で、線維化を呈さない心臓においては、MYSR の発現は認められなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 1. Yuma Horii, Michio Nakaya, Hiroki Ohara, Hiroaki Nishihara, Kenji Watari, Akiomi Nagasaka, Takeo Nakaya, Yuki Sugiura, Toshiaki Okuno, Tomoaki Koga, Akira Tanaka, Takehiko Yokomizo and Hitoshi Kurose	4. 巻 in press
2. 論文標題 Leukotriene B4 receptor 1 exacerbates inflammation following myocardial infarction.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 FASEB J.	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Chikashi Yoshimura, Akiomi Nagasaka, Hitoshi Kurose, & Michio Nakaya	4. 巻 in press
2. 論文標題 Efferocytosis during myocardial infarction.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 2. Takeo Nakaya, Masaya Sogabe, Shin-ichi Yamamoto, Kentaro Tsuji, Michio Nakaya, Toshiro Niki, Shunsuke Endo, and Akira Tanaka	4. 巻 e15888
2. 論文標題 Pancreatic carcinoma metastasis to a lung carcinoma lesion and pulmonary fibrotic regions, overtaking the stromal microenvironment	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e15888
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1097/MD.0000000000015888.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Takashi Iezaki, Kazuya Fukasawa, Tetsuhiro Horie, Gyujin Park, Samuel Robinson, Michio Nakaya, Hiroyuki Fujita, Yuki Onishi, Kakeru Ozaki, Takashi Kanayama, Manami Hiraiwa, Yuka Kitaguchi, Katsuyuki Kaneda, Yukio Yoneda, Takashi Takarada, X. Edward Guo, Hitoshi Kurose, and Eiichi Hinoi	4. 巻 145(14)
2. 論文標題 The MAPK Erk5 is necessary for proper skeletogenesis through a molecular axis that involves Smurfs-Smads-Sox9	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Development	6. 最初と最後の頁 dev.164004
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1242/dev.164004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Taka-aki Koshimizu, Kenji Honda, Sachi Nagaoka-Uozumi, Atsuhiko Ichimura, Ikuo Kimura, Michio Nakaya, Nobuya Sakai, Katsushi Shibata, Kentarou Ushijima, Akio Fujimura, Akira Hirasawa, Hitoshi Kurose, Gozoh Tsujimoto, Akito Tanoue & Yukio Takano	4. 巻 21(6)
2. 論文標題 Complex formation between the vasopressin 1b receptor, -arrestin-2, and the μ -opioid receptor underlies morphine tolerance	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nat. Neurosci.	6. 最初と最後の頁 820-833
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1038/s41593-018-0144-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hu Yaopeng, Duan Yubin, Takeuchi Ayako, Hai-Kurahara Lin, Ichikawa Jun, Hiraishi Keizo, Numata Tomohiro, Ohara Hiroki, Iribe Gentaro, Nakaya Michio, Mori Masayuki X., Matsuoka Satoshi, Ma Genshan, Inoue Ryuji	4. 巻 113
2. 論文標題 Uncovering the arrhythmogenic potential of TRPM4 activation in atrial-derived HL-1 cells using novel recording and numerical approaches	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cardiovascular Research	6. 最初と最後の頁 1243 ~ 1255
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/cvr/cvx117	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nagasaka Akiomi, Mogi Chihiro, Ono Hiroki, Nishi Toshihide, Horii Yuma, Ohba Yuki, Sato Koichi, Nakaya Michio, Okajima Fumikazu, Kurose Hitoshi	4. 巻 7
2. 論文標題 The proton-sensing G protein-coupled receptor T-cell death-associated gene 8 (TDAG8) shows cardioprotective effects against myocardial infarction	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 7812
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1038/s41598-017-07573-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Iribe Gentaro, Kaihara Keiko, Yamaguchi Yohei, Nakaya Michio, Inoue Ryuji, Naruse Keiji	4. 巻 130
2. 論文標題 Mechano-sensitivity of mitochondrial function in mouse cardiac myocytes	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Progress in Biophysics and Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 315 ~ 322
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2017.05.015	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takeda Tomoki, Komiya Yukiko, Koga Takayuki, Ishida Takumi, Ishii Yuji, Kikuta Yasushi, Nakaya Michio, Kurose Hitoshi, Yokomizo Takehiko, Shimizu Takao, Uchi Hiroshi, Furue Masutaka, Yamada Hideyuki	4. 巻 292
2. 論文標題 Dioxin-induced increase in leukotriene B4 biosynthesis through the aryl hydrocarbon receptor and its relevance to hepatotoxicity owing to neutrophil infiltration	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 10586 ~ 10599
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1074/jbc.M116.764332	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Horii Yuma, Matsuda Shoichi, Watari Kenji, Nagasaka Akiomi, Kurose Hitoshi, Nakaya Michio	4. 巻 7
2. 論文標題 An Assay to Determine Phagocytosis of Apoptotic Cells by Cardiac Macrophages and Cardiac Myofibroblasts	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BIO-PROTOCOL	6. 最初と最後の頁 18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21769/BioProtoc.2553	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Horii Yuma, Matsuda Shoichi, Watari Kenji, Nagasaka Akiomi, Kurose Hitoshi, Nakaya Michio	4. 巻 7
2. 論文標題 Phagocytosis Assay of Necroptotic Cells by Cardiac Myofibroblasts	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BIO-PROTOCOL	6. 最初と最後の頁 18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21769/BioProtoc.2552	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計21件 (うち招待講演 8件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 仲矢道雄, 黒瀬等
2. 発表標題 筋線維芽細胞に焦点を当てた線維化治療戦略
3. 学会等名 日本薬学会第140年会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 仲矢道雄
2. 発表標題 機械的刺激を感知し、組織の線維化を促進する転写共役因子の機能解析とそれを基盤とした新規線維化治療法の開発
3. 学会等名 第1回日本メカノバイオロジー 研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 仲矢道雄,
2. 発表標題 心疾患時の死細胞貪食における筋線維芽細胞の役割、仲矢道雄, 第61回日本結合組織学会, 2019/5/31, 国内, 口頭
3. 学会等名 第61回日本結合組織学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 荻野瑠星、伊藤峻太、渡健治、長坂明臣、仲矢道雄、黒瀬等
2. 発表標題 プロトン感知性GPCR (GPR4) に着目した心筋梗塞時におけるpH低下の生理的影響の解析
3. 学会等名 生体機能と創薬シンポジウム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 廣中貴則、大場悠生、長坂明臣、仲矢道雄、黒瀬等
2. 発表標題 Smad6を安定化させ、BMPシグナルを抑制するユビキチンリガーゼの同定
3. 学会等名 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 廣中貴則、大場悠生、長坂明臣、仲矢道雄、黒瀬等
2. 発表標題 Smad6を安定化し、BMPシグナルを抑制するユビキチンリガーゼの同定
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Michio Nakaya
2. 発表標題 Phagocytosis of dead cells by myofibroblasts during myocardial infarction
3. 学会等名 The 4th Japan-Taiwan Joint Symposium for Pharmaceutical Sciences (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 仲矢道雄
2. 発表標題 心疾患と死細胞貪食
3. 学会等名 第16回レドックス・ライフイノベーションシンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 仲矢道雄、黒瀬等
2. 発表標題 心筋梗塞時の筋線維芽細胞による死細胞貪食
3. 学会等名 第50回日本結合組織学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Michio Nakaya, Yuki Ohba, Takanori Hironaka, Hidetaka Kosako, Hitoshi Kurose
2. 発表標題 Identification of an E3 ubiquitin ligase that stabilizes Smad6 and inhibits BMP signaling
3. 学会等名 12th International BMP Conference (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Michio Nakaya
2. 発表標題 Cardiac myofibroblasts contribute to removal of dead cells from hypertrophic heart
3. 学会等名 Japan Australia Meeting on Cell Death (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 仲矢道雄
2. 発表標題 筋線維芽細胞の機能を制御する新たな分子の探索と同定
3. 学会等名 第3回 Fibrosis (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 仲矢道雄、黒瀬等
2. 発表標題 心筋梗塞時における死細胞の貪食
3. 学会等名 日本薬学会, 第138年会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 仲矢道雄
2. 発表標題 死細胞の貪食と心疾患
3. 学会等名 基礎と臨床から循環器疾患を考える会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 仲矢道雄
2. 発表標題 死細胞の貪食と心疾患
3. 学会等名 福岡大学アニマルセンター講演会 & 研究推進部研究会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 堀井 雄真、仲矢 道雄、西原 弘朗、大原 広貴、渡 健治、長坂 明臣、黒瀬 等
2. 発表標題 BLT1は心筋梗塞時における炎症を悪化させる
3. 学会等名 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 堀井 雄真、仲矢 道雄、西原 弘朗、大原 広貴、渡 健治、長坂 明臣、黒瀬 等
2. 発表標題 BLT1は心筋梗塞時における炎症を悪化させる
3. 学会等名 第70回日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大場悠生、仲矢道雄、小迫英尊、長坂明臣、黒瀬等
2. 発表標題 GRK2は、Smad6を介してBMPによる骨芽細胞の分化を促進する
3. 学会等名 第16回 次世代を担う若手ファーマ・バイオフィォーラム2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 伊藤峻太、萩原 紘、渡健治、長坂明臣、仲矢道雄、黒瀬等、
2. 発表標題 心筋梗塞時におけるプロトン感知性受容体（GPR4）の役割解析
3. 学会等名 第55回 日本薬学会九州支部会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 長坂 明臣、小野達貴、仲矢 道雄、黒瀬 等
2. 発表標題 プロトン感知性受容体(TDAG8)に着目した心筋梗塞時におけるpH低下の生理的影響の解析
3. 学会等名 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 萩原 紘、長坂明臣、伊藤峻太、仲矢道雄、廣瀬謙造、浅沼大祐、黒瀬等
2. 発表標題 心筋梗塞モデルマウスにおける心筋梗塞時のpH低下のin vivoイメージング
3. 学会等名 生体機能と創薬シンポジウム2017
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 仲矢道雄	4. 発行年 2018年
2. 出版社 日本生化学会	5. 総ページ数 4
3. 書名 生化学 「心筋梗塞時における死細胞貪食」	

1. 著者名 仲矢道雄	4. 発行年 2018年
2. 出版社 医歯薬出版株式会社	5. 総ページ数 2
3. 書名 医学のあゆみ 「心筋梗塞時の筋線維芽細胞による死細胞の貪食」	

1. 著者名 仲矢道雄	4. 発行年 2018年
2. 出版社 医歯薬出版株式会社	5. 総ページ数 988-989
3. 書名 医学のあゆみ vol.264 No.11	

〔出願〕 計3件

産業財産権の名称 線維化疾患の予防または治療	発明者 仲矢道雄、黒瀬等	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2020/007072	出願年 2020年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 線維化疾患の予防または治療	発明者 仲矢道雄、黒瀬等	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-030791	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 線維化疾患の予防又は治療剤及びその使用	発明者 仲矢道雄、黒瀬等	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2017-084769	出願年 2017年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

九州大学大学院 薬学研究院 薬効安全性学分野
<http://chudoku.phar.kyushu-u.ac.jp>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----