

令和 2 年 6 月 11 日現在

機関番号：35303

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09537

研究課題名（和文）光線力学的治療法を用いた動脈硬化病変の新規安定化治療の開発

研究課題名（英文）Novel photodynamic therapy for atherosclerotic vascular diseases

研究代表者

上村 史朗 (Uemura, Shiro)

川崎医科大学・医学部・教授

研究者番号：60224672

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：急性冠症候群は動脈硬化巣の表面を覆う線維性被膜の障害とそれに伴う閉塞性血栓の形成が主因となって発症する。本研究では、冠動脈疾患を対象として近赤外線による光干渉断層法（OCT）を用い、心血管イベントの発症に繋がる不安定な動脈硬化巣の同定と安定化による予防法を確立することを目的として実施した。

ヒト冠動脈硬化病変から得た組織標本をOCTで観察することにより、不安定な動脈硬化巣には、脂質沈着に加えて、プラーク内出血、周辺の微小石灰化を伴う特徴があることを示した。さらに本研究では、これらの冠動脈プラークはPCSK-9阻害薬投与による強力なLDL低下治療によって、安定化がもたらさることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来、動脈硬化症のイベント発症には動脈壁への多量の脂質沈着と線維性被膜の破綻が端緒となると考えられてきた。しかし、近赤外線による光干渉断層法（OCT）を用いた本研究の結果により、脂質沈着によるプラークの破綻機序に加えて、プラーク内出血、周辺の微小石灰化を伴う病変が不安定化の別の因子として病態に関わることが明らかになった。また、これらのプラークの不安定性は、PCSK-9阻害薬投与による強力なLDL低下治療によって、安定化がもたらさることが示された。本研究の結果によって、急性冠症候群に対する新たな予防法と治療法の確立に貢献できると期待される。

研究成果の概要（英文）：Acute coronary syndrome is caused by the damage of the endothelial fibrous cap covering the surface of atherosclerotic plaque and the subsequent formation of occlusive thrombus. The purpose of this study is to identify the unstable arteriosclerotic plaques that lead to the onset of cardiovascular events by using optical coherence tomography (OCT) and to establish a preventive method to stabilize these vulnerable plaques. By observing a human tissue specimen obtained from a human coronary atherosclerotic lesion by OCT, it was shown that an unstable atherosclerotic lesion has characteristics associated with large lipid deposition, intra-plaque hemorrhage, and microcalcification. Furthermore, our present study revealed that these coronary plaques are stabilized by a powerful LDL-lowering treatment by administration of a PCSK-9 inhibitors.

研究分野：循環器内科

キーワード：不安定冠動脈プラーク プラーク内出血 器質化血栓 急性冠症候群 光干渉断層法 LDLコレステロール

1. 研究開始当初の背景

粥状動脈硬化を基礎病態とする心血管疾患は、本邦における死因および入院原因の上位を占めており、今後さらに増加し続ける高齢者における自立度の低下および介護必要度の増大の主因になると考えられている。粥状動脈硬化は、動脈壁内への脂質沈着と炎症細胞の浸潤を特徴とするが、血管内腔の狭窄を伴わない時点では臨床的兆候を示さない。急性冠症候群、脳卒中、末梢動脈閉塞症などの心脳血管イベントは、この状態を基盤として、脂質プールを覆う線維性被膜が薄層化と脆弱化、あるいは内皮細胞の障害(erosion)を基礎病態として、引き続いて起こる閉塞性血栓の形成が主因となって発症する。この観点から、臓器血流障害発症する以前に臨床的に不安定なプラーク(vulnerable plaque)を同定し、これらの不安定プラークをターゲットとした効率的な安定化治療法の開発が望まれるところである。

最近になって、近赤外線を用いた光干渉断層法(optical coherence tomography: OCT)に代表される光診断技術が進歩し、申請者らを含む最近の臨床的研究によって、プラークの破たんを伴わない異なる機序の基礎病態(プラーク表面のerosion)の関与も明らかになってきた(Jia H, Uemura S, J Am Coll Cardiol. 2013; 62: 1748-58)。

申請者らは、2006年に本邦での先駆けとして冠動脈疾患の診断にOCTを導入し、現在までに1,000症例を超える冠動脈プラークの観察と解析を行ってきた。特に、観察期間中に血管内腔の狭窄が進展あるいは破綻によって急性冠症候群に進展する冠動脈プラークのOCTでの形態学的特徴を解析し、TCFA、

neovascularization、マクロファージなどの炎症性細胞の浸潤が、心血管イベントの予測要因であることを明らかにしている(Uemura S, et al. Eur Heart J. 2012;33:78-85)。

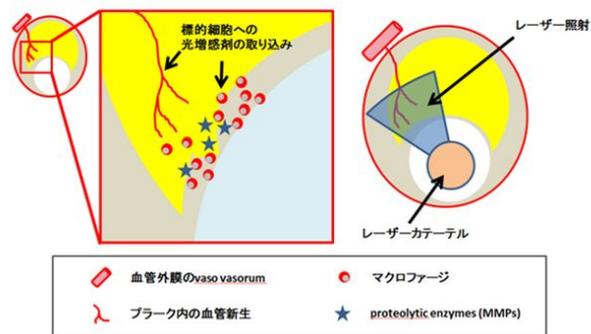
一方、光線力学的治療(Photodynamic Therapy: PDT)は、標的とする病変を構成する細胞に特異的に取り込まれる構造をもつ光増感物質を投与し、病変局所に対して光増感物質を励起させる波長の光を照射することによって、光増感物質からの活性酸素産生を介して、目的とする細胞および組織を治療する方法である。1990年代後に、心血管疾患の治療としてPDTの応用が実験的に試みられたが、当時には明確な有効性が示されていない。この原因には、1)粥状硬化巣に特異的・効率的に取り込まれる光増感物質がなかったこと、2)レーザー機器の開発が不十分であったこと、3)PDTの治療効果を冠動脈形成術後の再狭窄の予防、すなわち、バルーンによる血管内皮細胞障害後の血管平滑筋増殖を主とする実験モデルに求めたことなどに起因すると考えられている。

2. 研究の目的

本研究では、申請者らの知見をさらに深化させる目的で冠動脈疾患患者に対してOCTによるプラークイメージングを実施し、その部位を方向性粥腫切除術(Directional Coronary Atherectomy: DCA)を用いて採取した冠動脈プラークを組織学所見と比較検討することにより冠動脈の不安定性を生体において診断することを確立することを第一の目的とする。

さらに本研究の第2に目的は、申請者らが明らかにしたヒトにおける不安定プラークに特徴的な所見に着目し、PDTに関する基礎的検討を実施することである。

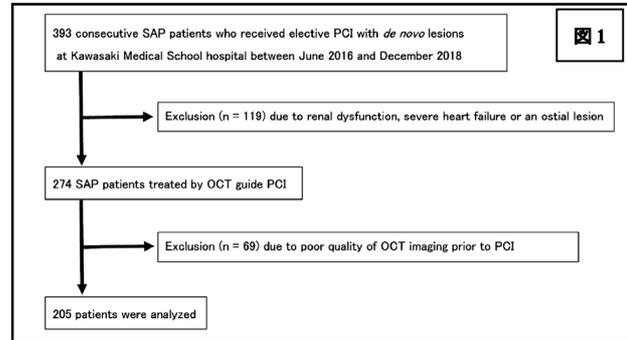
不安定プラークの病理像とPhotodynamic Therapyの概念図



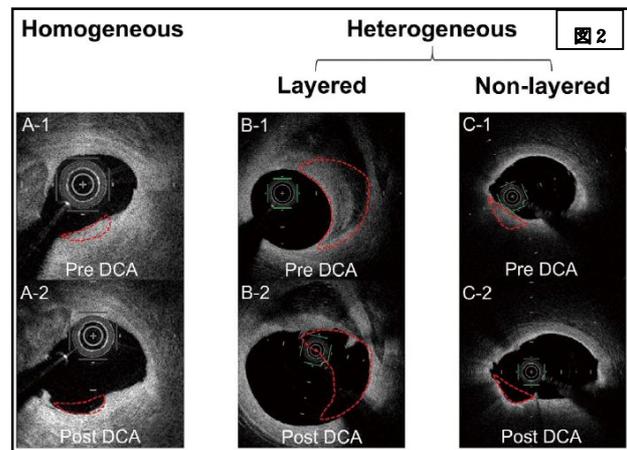
3. 研究の方法

(1) 冠動脈疾患患者における病理組織像と OCT イメージングの比較

本研究では、OCT による冠動脈イメージングのもとに冠動脈インターベンション治療（PCI）が行われた安定冠動脈疾患患者 205 例、および OCT によって冠動脈のイメージングが行われさらにその部位の冠動脈組織標本が DCA によって得られた 18 症例（42 病変）を対象とした（図 1）。



さらに、DCA 前において OCT によって冠動脈粥腫の形態的特徴を観察し、同部位から得られた組織片を、HE 染色、シリウスレッド染色、anti-glycophorin、anti-CD68 での免疫染色を行い、OCT イメージングでのプラーク性状と病理組織像を不安定性の観点から比較検討した。さらに冠動脈プラーク性状を OCT イメージングから Homogenous、Layered Heterogenous、Non-Layered Heterogenous に分類し、臨床背景および予後との関連性を検討した（図 2）。



(2) 光線力学的治療（Photodynamic Therapy : PDT）に関する基礎的検討

本研究では、1) 粥状硬化病変、特にマクロファージとプラーク内の器質化血栓に効率的、特異的に取り込まれる光増感物質の開発とスクリーニングを実施する。光増感物質の開発とスクリーニングは申請者らが独創的に解明した治療介入の標的とする不安定動脈硬化プラークの組織学的特徴、活性化マクロファージおよび増殖刺激下の血管内皮細胞内に対して、細胞・組織培養実験系を用いて、光増感物質の取り込みを検討し、ex vivo, in vivo での実験系に適する光増感物質の開発・スクリーニングをおこなう。遺伝性動脈硬化自然発症ウサギ（WHHL ウサギ）の大動脈 ex vivo 実験系において、光増感物質の全身あるいは局所投与におけるマクロファージおよびプラーク内で増生する新生血管内への取り込みを検討し、in vivo においてより効率的な取り込み条件を確立する。

4. 研究成果

(1) 冠動脈疾患患者における病理組織像と OCT イメージングの比較

ヒト安定冠動脈プラークを OCT で観察し、同部位を方向性冠動脈粥種切除術（Directional Coronary Atherectomy）を用いて摘出した組織サンプルを病理組織学的および生化学的に解析を行い、冠動脈硬化病変の組織学的特徴を OCT イメージングと比較した（図 3）。その結果、非破裂の動脈硬化巣であってもプラーク内出血が存在すること、さらに同部位の OCT 所見では動脈壁内の層状を示す所見、強い attenuation を伴う線状高輝度帯を特徴とすることが明らかになった。

Table 3. Histopathological Examination Categorized by OCT Findings						
Overall n=42	Homogeneous n=9 (21.4)	Heterogeneous n=33 (88.6)	Homogeneous vs. heterogeneous P value	Layered heterogeneous n=12 (36.4)	Non-layered heterogeneous n=21 (63.6)	Layered vs. non-layered P value
Fibrous tissue, n (%)	9 (100)	31 (93.9)	0.45	10 (83.3)	21 (100)	0.053
Intramural thrombus, n (%)	0 (0)	12 (36.4)	<0.05	9 (75.0)	3 (14.3)	<0.05
Microcalcification, n (%)	4 (44.4)	16 (48.5)	0.83	4 (30.8)	13 (61.9)	0.10
Cholesterol crystals, n (%)	0 (0)	3 (9.1)	0.35	2 (16.7)	1 (4.8)	0.25
Macrophages, n (%)	3 (33.3)	17 (51.5)	0.33	9 (75.0)	8 (38.1)	<0.05

さらにプラーク内に認められた出血巣は器質化の変化を示すこと、周辺には微小石灰化、脂質沈着を伴う特徴を示した。すなわち、冠動脈プラークは、プラーク内での出血が主因となって段階的に進展する可能性が

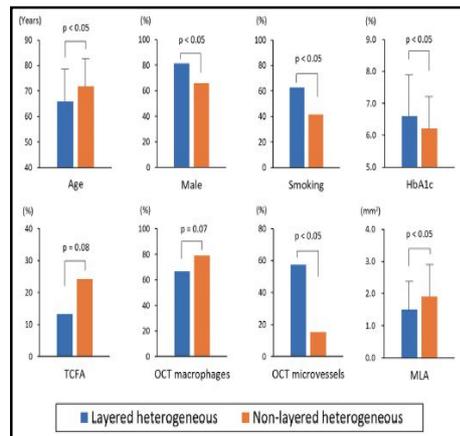
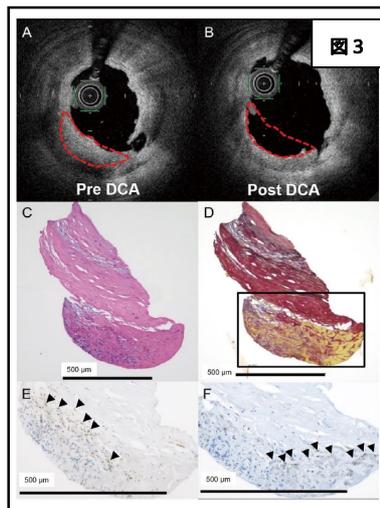


図 4

示された(表)。さらに、プラーク内出血は、男性、喫煙者、糖尿病を背景に持つ患者に多いことが明らかになった(図4)。

これらの研究の成果は、第83回日本循環器病学会総会にて口頭発表し、論文 Prevalence and clinical significance of layered plaque in patients with stable angina pectoris - Evaluation with histopathology and optical coherence tomography. Circulation Journal 2019;83(12):2452-2459.として公表した。

(2) 光線力学的治療(Photodynamic Therapy:PDT)に関する基礎的検討

動脈硬化巣に集簇する細胞に高い特異性と効率で取り込まれる可能性の高い光増感物質を既存のライブラリからスクリーニングしたところ、5-aminolevulinic acidとverteporfin(ベルテポルフィン:商品名ビスダイン)が候補となり、マクロファージに対する取り込みを検討した。しかし、マウスおよびウサギのマクロファージを用いた培養系ではこれらの光増感物質の細胞内への取り込みが認められなかった。条件を変更しながら検討したが、よい成績は得られず本検討は中止を余儀なくされた。

そこで、プラーク安定化の可能性のある分子として PCSK9 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9)に注目し、その阻害薬である evolocumab が冠動脈プラーク性状に及ぼす影響を検討した。その結果、冠動脈プラークは PCSK-9 阻害薬による強力な LDL 低下治療によって、線維性被膜が増厚し、脂質含量が減少するなどの安定化がもたらさることが明らかになり、これらの結果は第83回日本循環器病学会総会にて口頭発表した。

以上、本研究から得られた成果は、動脈硬化性疾患に起因する心血管イベント、特に急性冠症候群に対する新たな予防法と治療法の確立に貢献できると期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Okamoto H, Kume T, Yamada R, Koyama T, Tamada T, Imai K, Neishi Y, Uemura S.	4. 巻 83
2. 論文標題 Prevalence and Clinical Significance of Layered Plaque in Patients With Stable Angina Pectoris - Evaluation With Histopathology and Optical Coherence Tomography	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 2452-2459
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-19-0640	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 Okamoto H, Kume T, Koyama T, Tamada T, Yamada R, Neishi Y, Uemura S.	4. 巻 36
2. 論文標題 Clinical Impact of High-Sensitivity Cardiac Troponin T on the Chronic Phase of Stable Angina	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Acta Sinica Cardiologica	6. 最初と最後の頁 16-23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.6515/ACS.202001_36(1).20190704C.	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 Fracassi F, Crea F, Sugiyama T, Yamamoto E, Uemura S, Vergallo R, Porto I, Lee H, Fujimoto J, Fuster V, Jang IK.	4. 巻 73
2. 論文標題 Healed Culprit Plaques in Patients With Acute Coronary Syndromes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the American College of Cardiology	6. 最初と最後の頁 2253 ~ 2263
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jacc.2018.10.093	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 該当する
1. 著者名 Uemura S, Okamoto H, Nakai M, Nishimura K, Miyamoto Y, Yasuda S, Tanaka N, Kohsaka S, Kadota K, Saito Y, Tsutsui H, Komuro I, Ikari Y, Ogawa H, Nakamura M.	4. 巻 83
2. 論文標題 Primary Percutaneous Coronary Intervention in Elderly Patients With Acute Myocardial Infarction An Analysis From a Japanese Nationwide Claim-Based Database	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 1229 ~ 1238
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-19-0004	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 Numasawa Y, Inohara T, Ishii H, Yamaji K, Kohsaka S, Sawano M, Kodaira M, Uemura S, Kadota K, Amano T, Nakamura M; J PCI Registry Investigators.	4. 巻 8
2. 論文標題 Comparison of Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention in Elderly Patients, Including 107628 Nonagenarians: Insights From a Japanese Nationwide Registry (J PCI Registry)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association	6. 最初と最後の頁 e011183
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.118.011017	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 Inohara Taku, Kohsaka Shun, Yamaji Kyohei, Ishii Hideki, Amano Tetsuya, Uemura Shiro, Kadota Kazushige, Kumamaru Hiraku, Miyata Hiroaki, Nakamura Masato	4. 巻 9
2. 論文標題 Risk stratification model for in-hospital death in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a nationwide retrospective cohort study in Japan	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMJ Open	6. 最初と最後の頁 e026683 ~ e026683
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjopen-2018-026683	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 Kume T, Yamada R, Terumasa K, Tamada T, Imai K, Fukuhara K, Goryo Y, Kawamura A, Hiroshi O, Neishi Y, Uemura S.	4. 巻 29
2. 論文標題 Neointimal coverage of jailed side branches in coronary bifurcation lesions: an optical coherence tomography analysis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Coronary Artery Disease	6. 最初と最後の頁 114-118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MCA.0000000000000563	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 Kume T, Uemura S.	4. 巻 33
2. 論文標題 Current clinical applications of coronary optical coherence tomography	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cardiovasc Interv Ter	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12928-017-0483-8	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 Minami Y, Wang Z, Aguirre AD, Ong DS, Kim CJ, Uemura S, Soeda T, Lee H, Fujimoto J, Jang IK.	4. 巻 6
2. 論文標題 Clinical Predictors for Lack of Favorable Vascular Response to Statin Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Serial Optical Coherence Tomography Study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of AHA	6. 最初と最後の頁 e006241
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.117.006241	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 Goryo Y, Kume T, Ueda T, Watanabe M, Yamada R, Neishi Y, Saito Y, Uemura S.	4. 巻 34
2. 論文標題 Vascular Healing Response after Everolimus-Eluting Stent Implantation in Acute Coronary Syndrome Culprit Lesions: Comparison with Implantation in Stable Angina Pectoris.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Acta Cardiol Sin	6. 最初と最後の頁 124-129
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.6515/ACS.201803_34(2).20171115A	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 Nakano T, Onoue K, Nakada Y, Nakagawa H, Kumazawa T, Ueda T, Nishida T, Soeda T, Okayama S, Watanabe M, Kawata H, Kawakami R, Horii M, Okura H, Uemura S, Hatakeyama K, Sakaguchi Y, Saito Y.	4. 巻 8
2. 論文標題 Alteration of β -Adrenoceptor Signaling in Left Ventricle of Acute Phase Takotsubo Syndrome: a Human Study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 12731
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-31034-z.	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 Goryo Y, Kume T, Kobayashi Y, Okamoto H, Kawamura A, Fukuhara K, Koyama T, Yamada R, Imai K, Neishi Y, Uemura S	4. 巻 58
2. 論文標題 Acute Coronary Syndrome Demonstrating Plaque Rupture in Calcified Lesions Visualized by Optical Frequency Domain Imaging	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int Heart J	6. 最初と最後の頁 131-133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1536/ihj.16-136	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 Kume T, Okura H, Yamada R, Koyama T, Fukuhara K, Goryo Y, Kamata Y, Okamoto H, Tamada T, Imai K, Neishi Y, Uemura S	4. 巻 69
2. 論文標題 In vivo assessment of vasa vasorum neovascularization using intravascular ultrasound	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Cardiol	6. 最初と最後の頁 601-605
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2016.09.013	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 Goryo Y, Kume T, Ueda T, Watanabe M, Yamada R, Neishi Y, Saito Y, Uemura S	4. 巻 34
2. 論文標題 Vascular Healing Response after Everolimus-Eluting Stent Implantation in Acute Coronary Syndrome Culprit Lesions: Comparison with Implantation in Stable Angina Pectoris	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Acta Cardiol Sin	6. 最初と最後の頁 124-129
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1536/ihj.16-140	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 Xing Lei, Higuma Takumi, Wang Zhao, Aguirre Aaron D., Mizuno Kyoichi, Takano Masamichi, Dauerman Harold L., Park Seung-Jung, Jang Yangsoo, Kim Chong-Jin, Kim Soo-Joong, Choi So-Yeon, Itoh Tomonori, Uemura Shiro, Jang Ik-Kyung	4. 巻 69
2. 論文標題 Clinical Significance of Lipid-Rich Plaque?Detected by Optical Coherence?Tomography	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of the American College of Cardiology	6. 最初と最後の頁 2502 ~ 2513
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jacc.2017.03.556	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 該当する

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 岡本公志、久米輝善、山田亮太郎、今井孝一郎、根石陽二、上村史朗
2. 発表標題 Comparison between coronary plaque OCT characteristics and histopathology obtained by directional coronary atherectomy in patients with stable angina
3. 学会等名 第83回日本循環器病学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田亮太郎、久米輝善、古山輝將、玉田智子、今井孝一郎、円山綾乃、神坂恭、笹平彬貴、上野雅彦、岡本公志、藤原努、周藤泰章、根石陽二、上村史朗
2. 発表標題 Impact of PCSK9 inhibitors on plaque stabilization in patients with acute coronary syndrome
3. 学会等名 第 8 3 回日本循環器病学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡本公志、久米輝善、山田亮太郎、古山輝將、玉田智子、今井孝一郎、福原健三、河村愛、根石陽二、上村史朗
2. 発表標題 Validation of OCT coronary tissue characterization in the reference to plaque histopathology obtained by directional coronary atherectomy
3. 学会等名 第 8 2 回日本循環器病学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山田亮太郎、久米輝善、古山輝將、福原健三、玉田智子、河村愛、今井孝一郎、岡本公志、円山綾乃、藤原努、周藤泰章、根石陽二、上村史朗
2. 発表標題 Impact of myocardial bridge on atherosclerotic plaque formation and vulnerability assessed by OCT
3. 学会等名 第 8 2 回日本循環器病学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡本公志、久米輝善、山田亮太郎、古山輝將、玉田智子、今井孝一郎、福原健三、河村愛、根石陽二、上村史朗
2. 発表標題 Comparison of optical coherence tomography measurements with 3D quantitative coronary angiography derived computed fractional flow reserve
3. 学会等名 ACC 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 久米輝善、山田亮太郎、古山輝將、玉田智子、今井孝一郎、福原健三、河村愛、岡本公志、根石陽二、上村史朗
2. 発表標題 Coronary bifurctioned bench for sequential proximal optimizing technique using multimodality imaging
3. 学会等名 ACC 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Editors: Ik-Kyung Jang, Chapter 8 (Pages 105-114): Teruyoshi Kume, Shiro Uemura	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 198
3. 書名 Cardiovascular OCT imaging: second edition	

〔産業財産権〕

〔その他〕

川崎医科大学循環器内科学教室 http://www.kawasaki-m.ac.jp/cardiology/

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
研究分担者	久米 輝善 (Kume Teruyoshi) (60341088)	川崎医科大学・医学部・講師 (35303)	