

令和 3 年 6 月 8 日現在

機関番号：17701
研究種目：基盤研究(B) (一般)
研究期間：2018～2020
課題番号：18H02734
研究課題名(和文) 閉塞性動脈硬化症の診断治療の新パラダイム構築 - エクソソームを用いた検査学的展開

研究課題名(英文) Construction of A New Paradigm for Diagnosis and Treatment of Atherosclerosis Obliterans

研究代表者
山口 宗一 (Yamakuchi, Munekazu)
鹿児島大学・医歯学域医学系・准教授

研究者番号：20325814
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：閉塞性動脈硬化症(ASO)は糖尿病などの基礎疾患があり発症するが、明確な自覚症状の欠如や、生理検査以外に評価方法がないため、早期の診断治療が困難である。本研究では、血中の細胞外小胞に含まれるマイクロRNAがASOの診断、治療に応用可能か検証することであり、次の1-4の成果を得た。
1. ASO患者に特徴的な血清中マイクロRNAを同定した。2. 心臓アブレーション患者の血清中マイクロRNAと血管内皮機能の関連を報告した。3. 冠動脈バイパス手術患者の血清中マイクロRNAと血管内皮増殖因子の関連を報告した。4. 大動脈弁狭窄症患者の血小板の動態について報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

閉塞性動脈硬化症(ASO)は、60歳以上の男性、喫煙者に多いことが知られており、また冠動脈疾患や脳血管疾患など重大な全身血管障害が隠れている危険性がある。本研究で明らかにしたマイクロRNAの更なる研究により、ASOの病態を正確に把握し早期診断が可能となれば、罹患患者数・生活習慣病患者数の減少が見込まれ、医療経済面のメリット、社会的意義がある。また、ASOの複雑な病態を統合的に再構成するツールとしてマイクロRNAが使用できる可能性があり、マイクロRNAの血管内皮機能検査への応用・血管病の治療の分子メカニズムの解明につながり、学術的意義を有する。

研究成果の概要(英文)：Atherosclerosis obliterans (ASO) develops in patients with underlying diseases such as diabetes, and early diagnosis and treatment for ASO are difficult because of the lack of clear subjective symptoms and the lack of evaluation methods other than physiological tests. The purpose of this study was to examine whether microRNAs contained in extracellular vesicles in blood can be applied to the diagnosis and treatment of ASO, and the following results were obtained. 1. We identified microRNAs in serum that are characteristic of ASO patients. 2. We found the relationship between serum microRNAs and vascular endothelial molecules in patients with arterial fibrillation who underwent catheter ablation. 3. We reported the relationship between serum microRNAs and vascular endothelial growth factor in patients undergoing coronary artery bypass surgery. 4. We showed platelet dynamics in patients with aortic valve stenosis.

研究分野：分子血管生物学

キーワード：動脈硬化 microRNA

1. 研究開始当初の背景

高齢化社会と生活習慣病の増加から、閉塞性動脈硬化症 (ASO) 罹患者は本邦推定 1000 万人と増加傾向にある。ASO は進行性かつ不可逆性の疾患なので、早期診断による早期医療介入が重要である。一方で、動脈硬化病変は生理検査により確定診断するために、病態がある程度進んだレベルにならないと血管病変の異常を見出すことが困難であった。

動脈硬化は「血管内皮機能の低下、好中球や単球の集積・活性化、血管平滑筋の泡沫化」する血管の炎症である。低下した内皮機能評価には一酸化窒素、 PGI_2 代謝産物の測定が使用される。近年、動脈硬化病変における細胞外分泌小胞の重要性が示唆されているが、その病態への関与は不明な点が多く、ASO 発症と細胞外分泌小胞、そこに内包されるマイクロ RNA についての研究はさほど進行していなかった。

血中のマイクロ RNA 分子の測定が各種疾患の診断・病態把握に有用であるという自他の報告がある。全世界的に、マイクロ RNA を含む細胞外分泌小胞を標的とした診断・治療応用の試みが進行している。外科的治療以外に有効な治療法がない ASO の早期診断ツールとして、血中の細胞外分泌小胞、マイクロ RNA は次世代の検査として期待される。

2. 研究の目的

上記の ASO 研究の背景を鑑み、ASO の病態メカニズムにおける血中の細胞外分泌小胞に含まれるマイクロ RNA の果たす働きを解明するために、関連性のある動脈硬化性疾患をもつ患者血清におけるマイクロ RNA について検討した。動脈硬化の一連のイベントは、動脈(血管内皮細胞、平滑筋細胞、線維芽細胞など)に加えて炎症細胞、血小板などの相互細胞連関により遂行されるので、マイクロ RNA とこれら細胞の動態、様々な分子との関連を臨床的に幅広く検討した。即ち、一連の細胞間情報伝達に起因する動脈硬化の統合分子としてマイクロ RNA を想起し、臨床検査としての応用展開の基盤構築が研究の目的であった。

3. 研究の方法

以下の (1) ~ (4) についての研究を行い、各項目の疾患における血清マイクロ RNA や増殖因子、サイトカイン、その他の液性分子について多角的な検討を加えた。なお、これらはいずれも臨床検体を使う研究であり、鹿児島大学病院の倫理委員会の承認を得た上で適切に行った。

(1) 動脈硬化性閉塞症 (ASO) 患者の手術前後の血清、血漿を回収し、血清マイクロ RNA と臨床症状を比較検討した。

(2) 心房細動患者の心臓アブレーション治療前後で血清、血漿を回収し、血清中マイクロ RNA と血管内皮機能関連分子との関連を検討した。

(3) 冠動脈バイパス手術 (CABG) を施行された患者の血清、血漿中マイクロ RNA の経時的な変動を詳細に検討し、血管内皮増殖因子との関連についても検討した。

(4) 大動脈弁狭窄症 (Aortic valve Stenosis; AS) 患者の弁置換術前後の血球系の動態、特に血小板の推移について各種臨床検査項目について検討した。

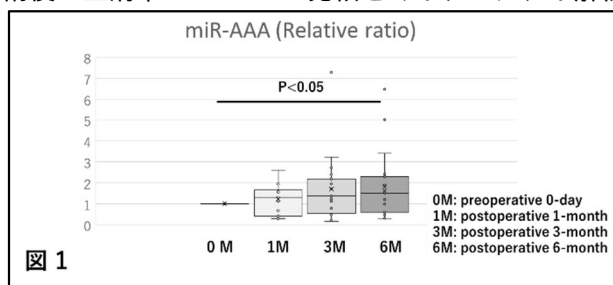
* 血液採取：血清は凝固促進剤入りのスピッツで採血後、室温に 30 分静置後に遠心分離して回収した。血漿はクエン酸カリウム入りのスピッツを用いて採血後、遠心分離にて回収した。

* マイクロ RNA 発現の定量：miRNeasy plasma/serum キット (Qiagen 社) を用いて RNA を抽出し、TaqMan MicroRNA Reverse Transcription Kit、Taqman microRNA assay (ThermoFisher 社) を使用して qPCR を行った。

4. 研究成果

方法にある 4 つの各項目についての研究成果を以下に提示する。

(1) 動脈硬化性閉塞症 (ASO) 患者の手術前後の血清、血漿を回収し、血清マイクロ RNA と臨床症状を比較検討した。ASO 患者の術前、術後の血清中 miRNA の比較をマイクロアレイ解析により網羅的に行い、術前、術後で変化を認めるマイクロ RNA を同定した。図はその一例で miR-AAA の経時変化 (術前、術後 1、3、6 か月) で、術後徐々にこのマイクロ RNA の発現が増加していることを示している (図 1)。現在、これらの結果をもとに、ASO 関連 miRNA として個別にその機能解析などの検討を重ねている。



(2) 心房細動患者の心臓アブレーション治療前後で血清、血漿を回収し、複数のマイクロ RNA について検討した。アブレーション治療により心房細動治癒群 (restored SR group) と心房細動持続群 (recurred AF group) の 2 群に分けて、治療前 (pre) と治療後 6 か月 (6M) の miR-22 と miR-126 についてまとめたデータは図 2A に示す通りである。いずれも有意差は見られな

かった。一方、図 2B に示すようにマイクロ RNA の前駆体である primary マイクロ RNA (pri-miR-22 と pri-miR-126) について同様の検討を行うと pri-miR-126 は心房細動持続群においてアブレーションの前後で有意な変化を認めた。一般に pri-miR-126 より miR-126 が産生されるため、その発現量は相関があると考えられるが、今回の結果は血中の miR-126 と pri-miR-126 には相関を認めなかった (図 3A)。

血管内皮機能に関連のある分子として可溶性 thrombomodulin (s-TM) に注目した。図 3B、3C に示すように、s-TM と pri-miR-126 は軽度の相関を認めたが、miR-126 と s-TM には相関がなかった。これらの結果は、pri-miRNA も病態のマーカーとなりうることを示唆しており、さらなる研究を進行中である。なお、この研究では、そのほか、PAI-1、ADMA、高感度 CRP など血管内皮機能と関連のある分子も検討した。これらの成果は英文原著論文 (corresponding author) として報告した (文献 1、図 2, 3 は文献 1 より編集)。

(3) 冠動脈バイパス手術 (CABG) を施行された患者の血清、血漿中で miR-126-3p, miR-126-5p (miR-126-3p の passenger 鎖) および血管内皮細胞増殖因子 (VEGF-A) の周術期動態について検討した。術後 1、2 週目にかけて血清中 VEGF-A は増加し、その後速やかに術前の状態に戻る。一方、miR-126-3p, miR-126-5p の血中レベルは術直後に高値を示し、以後術前レベル前後で推移する (図 4A)。同様に、血小板中のこれらの分子の挙動についても検討し、一定の結果を得た。得られた結果より、miR-126 と VEGF-A が互いに影響を及ぼしている可能性が示唆された。また、末梢動脈疾患 (peripheral artery diseases) を持つ患者群では miR-126 値が低いこと、術後の呼吸不全発症 (respiratory failure) の患者群と術後創傷治癒遅延 (wound complication) が見られる患者群でも血清 miR-126 が低値を示すことを示した (図 4B)。これらの成果は英文原著論文 (corresponding author) として報告した (文献 2、図 4 は文献 2 より編集)。

(4) 上記の研究において、血小板中のマイクロ RNA や増殖因子が動脈疾患に重要である結果が得られているので、心血管病変に伴う血小板形態、機能の変化がマイクロ RNA 等の動態に影響していることが考えられる。そこで、大動脈弁狭窄症 (Aortic valve Stenosis; AS) 患者の弁置換術前後の血球系の動態、特に血小板の推移に注目し、各種臨床検査項目について検討した。大動脈弁置換術後に血小板数は増加し、MPV、PDW は減少した (図 5A)。即ち、血小板は小型化 (幼若化) し数が増えることが示された。弁の狭窄の程度はある程度、弁圧格差と連関するので、peak pressure gradient (PPG) の大小で 2 群に分けて血小板数を検討すると、PPG の高い群 (high PPG) では低い群 (low PPG) に比べて血小板数が多く小型化していることが明らかになった (図 5B)。これらの成果は英文原著論文 (corresponding author) として報告した (文献 3、図 5 は文献 3 より編集)。

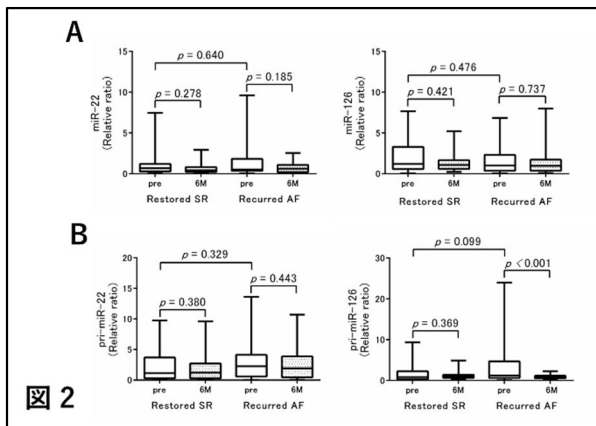


図 2

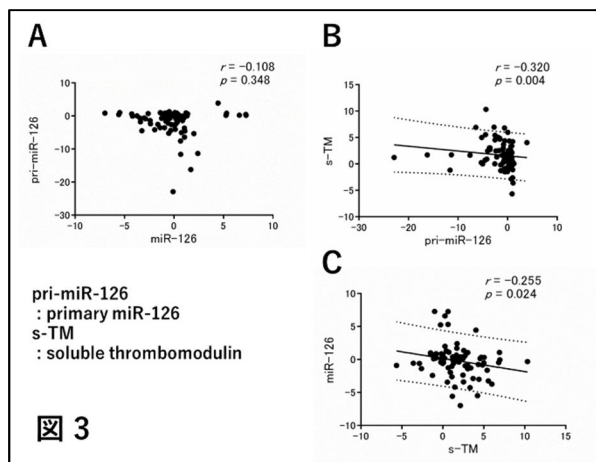


図 3

その後速やかに術前の状態に戻る。一方、miR-126-3p, miR-126-5p の血中レベルは術直後に高値を示し、以後術前レベル前後で推移する (図 4A)。同様に、血小板中のこれらの分子の挙動についても検討し、一定の結果を得た。得られた結果より、miR-126 と VEGF-A が互いに影響を及ぼしている可能性が示唆された。また、末梢動脈疾患 (peripheral artery diseases) を持つ患者群では miR-126 値が低いこと、術後の呼吸不全発症 (respiratory failure) の患者群と術後創傷治癒遅延 (wound complication) が見られる患者

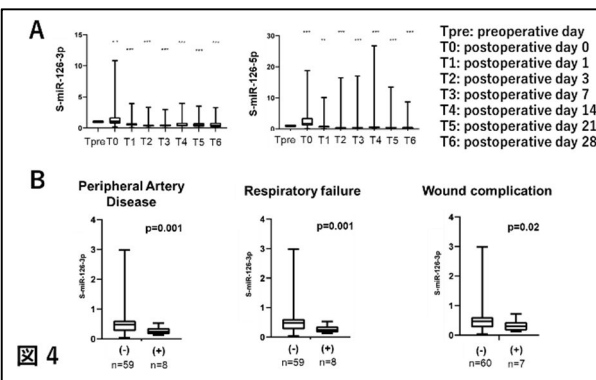


図 4

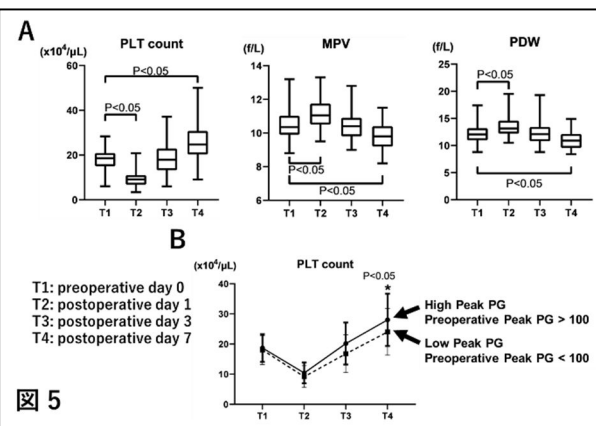


図 5

以上に示した(1)~(4)より、ASOを取り巻く血管病変を多角的に検討した結果を得ることができた。本研究課題では、特に心血管病変とマイクロRNAの関連を臨床的に幅広く検討した。これらの結果をもとに基礎実験を施行、現在も続行中である。本研究で得られた結果がASOの早期診断、治療へと繋がるようにさらなる検討を継続していきたい。

<引用文献>

1. Namino F, Yamakuchi M, Iriki Y, Okui H, Ichiki H, Maenosono R, Oketani N, Masamoto I, Miyata M, Horiuchi M, Hashiguchi T, Ohishi M, Maruyama I. Dynamics of Soluble Thrombomodulin and Circulating miRNAs in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Radiofrequency Catheter Ablation. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2019 Jan-Dec;25:
2. Mukaihara K, Yamakuchi M, Kanda H, Shigehisa Y, Arata K, Matsumoto K, Takenouchi K, Oyama Y, Koriyama T, Hashiguchi T, Imoto Y. Evaluation of VEGF-A in platelet and microRNA-126 in serum after coronary artery bypass grafting. *Heart Vessels*. 2021 Apr 20.
3. Kanda H, Yamakuchi M, Matsumoto K, Mukaihara K, Shigehisa Y, Tachioka S, Okawa M, Takenouchi K, Oyama Y, Hashiguchi T, Imoto Y. Dynamic changes in platelets caused by shear stress in aortic valve stenosis. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2021;77(1):71-81.

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 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Maenosono Ryuichi, Mizukami Naoko, Ichiki Hitoshi, Oketani Naoya, Namino Fuminori, Masamoto Izumi, Yuasa Toshinori, Yamakuchi Munekazu, Ohishi Mitsuru, Hashiguchi Teruto	4. 巻 Apr
2. 論文標題 Total atrial conduction time as a possible predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: relationship between electrical atrial remodeling and structural atrial remodeling time courses	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Medical Ultrasonics	6. 最初と最後の頁 28
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10396-021-01090-6	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 Mukaihara Kosuke, Yamakuchi Munekazu, Kanda Hideaki, Shigehisa Yoshiya, Arata Kenichi, Matsumoto Kazuhisa, Takenouchi Kazunori, Oyama Yoko, Koriyama Toyoyasu, Hashiguchi Teruto, Imoto Yutaka	4. 巻 Apr
2. 論文標題 Evaluation of VEGF-A in platelet and microRNA-126 in serum after coronary artery bypass grafting	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Heart and Vessels	6. 最初と最後の頁 20
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00380-021-01855-6	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 Kanda Hideaki, Yamakuchi Munekazu, Matsumoto Kazuhisa, Mukaihara Kosuke, Shigehisa Yoshiya, Tachioka Shuji, Okawa Masashi, Takenouchi Kazunori, Oyama Yoko, Hashiguchi Teruto, Imoto Yutaka	4. 巻 77
2. 論文標題 Dynamic changes in platelets caused by shear stress in aortic valve stenosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Hemorheology and Microcirculation	6. 最初と最後の頁 71～81
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3233/CH-200928	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 Aryal Bibek, Yamakuchi Munekazu, Shimizu Toshiaki, Kadono Jun, Furoi Akira, Gejima Kentaro, Takenouchi Kazunori, Komokata Teruo, Hashiguchi Teruto, Imoto Yutaka	4. 巻 26
2. 論文標題 Bivalent property of intra-platelet VWF in liver regeneration and HCC recurrence: A prospective multicenter study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Biomarkers	6. 最初と最後の頁 51～61
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3233/CBM-190168	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 Aryal Bibek, Yamakuchi Munekazu, Hashiguchi Teruto, Imoto Yutaka	4. 巻 10
2. 論文標題 Intra-platelet Serotonin as a Biomarker in HCC Recurrence: When Time Matters	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 2384 ~ 2385
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7150/jca.30696	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 Yamamoto Mika, Harada Yoichiro, Suzuki Takehiro, Fukushige Tomoko, Yamakuchi Munekazu, Kanekura Takuro, Dohmae Naoshi, Hori Kanji, Maruyama Ikuro	4. 巻 580
2. 論文標題 Application of high-mannose-type glycan-specific lectin from <i>Oscillatoria Agardhii</i> for affinity isolation of tumor-derived extracellular vesicles	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Analytical Biochemistry	6. 最初と最後の頁 21 ~ 29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ab.2019.06.001	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 Yamakuchi Munekazu, Hashiguchi Teruto	4. 巻 7
2. 論文標題 Endothelial Cell Aging: How miRNAs Contribute?	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 170 ~ 170
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm7070170	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 Aryal Bibek, Yamakuchi Munekazu, Shimizu Toshiaki, Kadono Jun, Furoi Akira, Gejima Kentaro, Komokata Teruo, Hashiguchi Teruto, Imoto Yutaka	4. 巻 2018
2. 論文標題 Deciphering Platelet Kinetics in Diagnostic and Prognostic Evaluation of Hepatocellular Carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 1 ~ 9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2018/9142672	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 Koriyama Toyoyasu, Yamakuchi Munekazu, Takenouchi Kazunori, Oyama Yoko, Takenaka Hiroyoshi, Nagakura Takumi, Masamoto Izumi, Hashiguchi Teruto	4. 巻 508
2. 論文標題 Legionella pneumophila infection-mediated regulation of RICTOR via miR-218 in U937 macrophage cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 608 ~ 613
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.11.093	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 -

1. 著者名 Aryal Bibek, Yamakuchi Munekazu, Shimizu Toshiaki, Kadono Jun, Furoi Akira, Gejima Kentaro, Komokata Teruo, Hashiguchi Teruto, Imoto Yutaka	4. 巻 12
2. 論文標題 Therapeutic implication of platelets in liver regeneration -hopes and hues	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Expert Review of Gastroenterology & Hepatology	6. 最初と最後の頁 1219 ~ 1228
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/17474124.2018.1533813	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 Aryal Bibek, Yamakuchi Munekazu, Shimizu Toshiaki, Kadono Jun, Furoi Akira, Gejima Kentaro, Komokata Teruo, Koriyama Chihaya, Hashiguchi Teruto, Imoto Yutaka	4. 巻 2019
2. 論文標題 Predictive Value of Diminished Serum PDGF-BB after Curative Resection of Hepatocellular Cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Oncology	6. 最初と最後の頁 1 ~ 8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2019/1925315	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 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 山口 宗一, 郡山 豊泰, 竹之内 和則, 大山 陽子, 政元 いずみ, 橋口 照人
2. 発表標題 レジオネラ菌感染におけるマクロファージ様細胞U937のmicroRNAを介した応答機構
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上田英昭、松本和久、山口宗一、竹之内和則、大山陽子、橋口照人、井本 浩
2. 発表標題 大動脈弁狭窄症に対する大動脈弁置換術前後での末梢血、凝固系の検討
3. 学会等名 第51回日本臨床検査自動化学学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山口 宗一, 竹之内 和則, 大山 陽子, 橋口 照人
2. 発表標題 Regulation of von Willebrand factor release in endothelial cells
3. 学会等名 第41回日本血栓止血学会学術集会シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Koichi Takagi, Kentaro Machida, Takahiro Matsuyama, Kota Sakaue, Kiyotaka Kondo, Munekazu Yamakuchi, Teruto Hashiguchi, Hiromasa Inoue
2. 発表標題 miR-375 attenuated innate immune response in bronchial epithelial cell through modulate of JAK2-STAT1 pathway
3. 学会等名 American Thoracic Society International Conference 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山口 宗一, 向原 公介, 上田 英昭, 重久 善哉, 大川 政士, 松本 和久, 竹之内 和則, 大山 陽子, 東 貞行, 藤崎 知園子, 井本 浩, 橋口 照人
2. 発表標題 冠動脈バイパス術周術期におけるmicroRNA-126についての検討
3. 学会等名 第67回日本臨床検査医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山口 宗一, 上田 英昭, 大川 政士, 向原 公介, 重久 善哉, 松本 和久, 竹之内 和則, 大山 陽子, 東 貞行, 藤崎 知園子, 井本 浩, 橋口 照人
2. 発表標題 microRNAによる血管平滑筋石灰化制御の検討
3. 学会等名 第67回日本臨床検査医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山口 宗一, 向原 公介, 上田 英昭, 重久 善哉, 大川 政士, 松本 和久, 竹之内 和則, 大山 陽子, 井本 浩, 橋口 照人
2. 発表標題 冠動脈バイパス術周術期における血小板内VEGF-Aの変化についての検討
3. 学会等名 第60回日本臨床化学会年次学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 向原 公介, 山口 宗一, 松本 和久, 上田 英昭, 重久 喜哉, 大川 政士, 橋口 照人, 井本 浩
2. 発表標題 冠動脈バイパス術周術期における血小板内VEGFの推移
3. 学会等名 第120回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 上田 英昭, 山口 宗一, 松本 和久, 大川 政士, 向原 公介, 重久 喜哉, 橋口 照人, 井本 浩
2. 発表標題 マイクロRNAが血管平滑筋の石灰化に与える影響の解析
3. 学会等名 第120回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 山口 宗一, 郡山 豊泰, 清水 利昭, 竹之内 和則, 大山 陽子, 政元 いずみ, 橋口 照人	4. 発行年 2019年
2. 出版社 日本臨床検査医学会	5. 総ページ数 12
3. 書名 miRNAによる自然免疫制御機構	

1. 著者名 山口 宗一	4. 発行年 2020年
2. 出版社 ニューサイエンス社	5. 総ページ数 4
3. 書名 細胞 p53分子と血管炎症のかかわり	

1. 著者名 山口 宗一	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Cardio-Coagulation	5. 総ページ数 6
3. 書名 バイオマーカーを理解する von Willebrand因子	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 抗VEGF-A抗体による癌に対する治療応答性を予測又は決定するための方法	発明者 橋口照人・山口宗一・竹之内和則・他4名	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、P19-0912	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

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	丸山 征郎 (Maruyama Ikuro) (20082282)	鹿児島大学・医歯学総合研究科・特任教授 (17701)	
研究分担者	大山 陽子 (Oyama Yoko) (20583470)	鹿児島大学・鹿児島大学病院・医員 (17701)	
研究分担者	竹之内 和則 (Takenouchi Kazunori) (30646758)	鹿児島大学・医歯学域医学系・助教 (17701)	
研究分担者	橋口 照人 (Hashiguchi Teruto) (70250917)	鹿児島大学・医歯学域医学系・教授 (17701)	
研究分担者	原田 陽一郎 (Harada Yoichiro) (80464147)	地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪国際がんセンター (研究所)・その他部局等・糖鎖オンコロジー部主任研究員 (84409)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関