

令和 6 年 9 月 14 日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20H03385

研究課題名(和文) 心臓のフェロトーシス様細胞死を抑制できる腸内細菌の同定と新たな腸-心連関の解析

研究課題名(英文) Identification of gut microbiota capable of suppressing lipid peroxidation dependent cardiac sudden death

研究代表者

今井 浩孝 (Imai, Hirotaka)

北里大学・薬学部・教授

研究者番号：50255361

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：心臓特異的GPx4欠損マウスはビタミンE添加食で生存できるが、餌のビタミンE量が低下すると、心筋細胞に脂質酸化依存性細胞死(フェロトーシス様細胞死)が誘導され心不全突然死を引き起こす。我々はこれまでに抗酸化能をもたない抗生物質セフォペラゾン(CPZ)の飲水投与により、腸内細菌叢の変化を介して、心不全を抑制することを見出していた。本研究では、CPZ耐性腸内細菌がエンテロコッカス属菌であることを明らかにし、この致死抑制には腸内の微量のビタミンEの構造を認識し、必要としていること、またエンテロコッカス属菌以外にも少なくとも2種類の別の腸内細菌も心不全を抑制できることを新たに見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心不全は予後が悪い疾患であるが、特に心血管梗塞以外の心筋細胞が突然致死となる特発性心筋症などはその原因が明らかになっていない。本研究では心筋内の脂質酸化の亢進が心不全をひき起こすこと、またその予防法や治療法として、特殊な腸内細菌が心臓における脂質酸化を制御できることを明らかにしたものである。腸内細菌が機能するためには腸内に定着するだけでなく、微量なビタミンEの特殊な構造を認識していることも明らかとなった。これらの知見は今後、機能性表示食品への応用開発にむけて極めて重要な意義をもっている。またこの新たな腸-心連関は学術的にもユニークであると考えている。

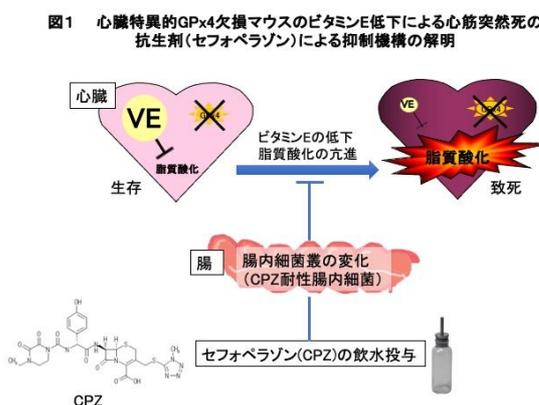
研究成果の概要(英文)：Cardiac-specific GPx4-deficient mice can survive on a vitamin E-supplemented diet, but when dietary vitamin E levels are reduced, lipid oxidation-dependent cell death (ferroptosis-like cell death) is induced in cardiomyocytes, leading to sudden cardiac death. We have previously found that drinking water administration of cefoperazone (CPZ), an antibiotic with no antioxidant capacity, suppressed heart failure via changes in the gut microbiota. In this study, we found that the CPZ-resistant enterobacteria are identified and that they recognize and require trace amounts of vitamin E structure in the gut for this lethal inhibition, and we newly found that at least two other types of enterobacteria besides can also inhibit heart failure.

研究分野：脂質生化学、衛生薬学、栄養学

キーワード：脂質酸化 心不全 腸内細菌 ビタミンE リポキシドーシス フェロトーシス

1. 研究開始当初の背景

心臓突然死(心不全)は発症から24時間以内に致死となる疾患で、血管系の梗塞が原因以外では、心筋細胞死が主要因となる特発性心筋症が報告されているが、その原因は明らかになっておらず、動物モデルもなかったことから治療薬の開発も進んでいない。リン脂質ヒドロペルオキシドグルタチオンペルオキシダーゼ(GPx4)は生体膜に生じたリン脂質ヒドロペルオキシドをグルタチオン依存的に還元する酵素であり、GPx4の欠損は様々な細胞に脂質酸化依存的な細胞死(フェルトーシスやリポキシトーシス)を誘導することを見出している。心臓特異的GPx4欠損マウスは、発生過程の17.5日に心筋細胞に脂質酸化がおこり、心筋細胞死を伴い致死となる。しかし、母親にビタミンE添加食を与えると、この脂質酸化依存的な心不全が抑制され、正常に生育できる。一方、ビタミンE添加食でレスキューできた心臓特異的GPx4欠損マウスは、通常食にもどすと約15日で、心臓に脂質酸化がおき心臓突然死を引き起こす(図1)。我々はこの心臓でのビタミンE低下による脂質酸化依存的な心不全モデルを用いて、心臓突然死を予防できる食材や医薬品のスクリーニングをおこない、抗酸化活性を持たない抗生物質セフォペラゾン(CPZ)の飲水投与により致死が50日以上も抑制できることを見出した(図1)。CPZの腹腔投与では致死抑制効果が見られないこと、4剤合剤前処理による擬似無菌心臓特異的GPx4欠損マウスでは、ビタミンE低下による心不全をCPZ投与によっても抑制できないこと、また無菌心臓特異的GPx4欠損マウスでも、CPZ投与の効果が消滅したことから、CPZ耐性の腸内細菌が心不全の抑制に関与していることを明らかにした。さらに次世代シーケンサーの解析から、CPZ投与により、もともと少量しか存在していなかったほぼ1種類のCPZ耐性腸内細菌に変化していることを明らかにしていた。



2. 研究の目的

本研究では、ビタミンEの低下によっておきる心不全を抑制できる腸内細菌を同定すること、またどのように腸内細菌が心筋細胞の脂質酸化依存的な細胞死を抑制できるのかについて明らかにすることを目的に解析をおこなった。

3. 研究の方法

心臓特異的GPx4欠損マウスは、ミオシンクレアチニンキナーゼをプロモーターにもつCreリコンビナーゼをホモに持つGPx4ヘテロCreヘテロマウス(Cre+/+:GPx4+/-)とGPx4ノックアウトマウスの致死をLoxP-GPx4-TG遺伝子でレスキューしたマウス、TG KOマウス(LoxP-GPx4-TG+/+:GPx4-/-)を交配して作成した。この組み合わせでは、心臓特異的GPx4欠損マウス(Cre+/-:LoxP-GPx4-TG+/-:GPx4-/-)と内在性のGPx4ゲノム遺伝子を1本持つコントロールマウスCre+/-:LoxP-GPx4-TG+/-:GPx4-/-が生まれる。母親にはビタミンE添加食を与えて、心臓特異的GPx4欠損マウスを産ませた。離乳時期の3~4週齢で通常食(CE-2)あるいはビタミンE欠損食(AIN93G(-))にかえて、生存日数を調べた。心臓特異的GPx4欠損マウスは約15日ぐらいで心臓突然死を起こす。心臓特異的GPx4ヘテロマウスは致死とはならない。さまざまな抗生物質は飲水投与でおこなった。ビタミンE添加食からビタミンE低下食(CE-2あるいはAIN93G-トコフェロール0.3mg/100g食)にかえて、その際抗生物質の致死抑制効果があるかどうか。特にビタミンEの依存性については、ビタミンE欠損食(AIN93G(ビタミンE(-)))を用いて、抗生物質の効果飲水投与により検討した。抗酸化剤の効果については、ビタミンE欠損粉餌に、さまざまな抗酸化物質をまぜることにより、心不全を抑制できるのかについて検討した。さらに、抗生物質投与後の糞を回収し、腸内細菌をプレート法を用いて単離し、プレート法およびPCR法により腸内細菌の定量もおこなった。またゲノムを単離し、シーケンサーにより腸内細菌の種の同定も試みた。

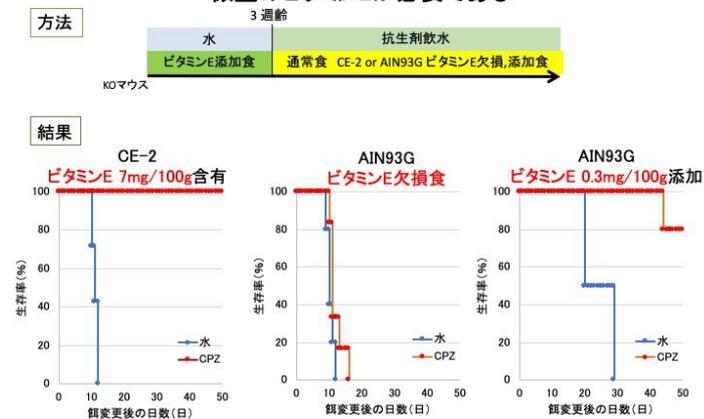
4. 研究成果

(1)セフォペラゾン(CPZ)投与によって心不全を抑制できる腸内細菌の同定とビタミンE依存性

心臓特異的 GPx 4 欠損マウスの CPZ 投与 10 日後の糞の次世代シーケンサーによる解析から、CPZ 投与しない場合には、ほとんど検出されなかった、エンテロコッカス属菌がほぼ 95% を占めていることが明らかとなった。エンテロコッカス属菌は確かに CPZ 耐性であることが報告されており、また通性嫌気性菌であることから、プレート法を用いて、エンテロコッカス属菌の単離ができることがわかった。そこで実際にどの程度腸内にエンテロコッカス属菌が定着していれば、致死を抑制できるのかを明らかにするために、エンテロコッカス属菌選択培地である MRS 培地を用いて、菌数の定量をおこなった。その結果、CPZ 投与後に 50 日以上生存できるマウスの腸内には、エンテロコッカス属菌が約 1×10^7 CFU/ml 以上定着していると致死が抑制できることが明らかとなった。

また本研究の過程で餌を通常食 CE-2 ではなく、ビタミン E 欠損食 (AIN93G(-)) に変えた場合、予想外なことに CPZ 飲水投与しても心不全の抑制効果が見られなくなることを見出した(図 2)。そこで次にビタミン E 欠損食にビタミン E を添加した場合どうなるのかについて検討した。ビタミン E (-トコフェロール) はそれだけで餌に添加する量を上げると、CPZ 投与しなくても心不全をレスキューできることは明らかになっている。AIN93G 食では 1mg/100g -トコフェロール添加食では致死がレスキューできることから、それ以下の濃度をふって CPZ 投与による致死レスキュー効果を確認した。その結果、0.3mg/100g 餌や 0.45mg/100g 餌の条件では、飲水投与では抑制できず、CPZ 投与の際のみレスキューできることが明らかとなった(図 2)。この時、エンテロコッカス属菌の定着がビタミン E の濃度に依存するのかが検討したが、ビタミン E の添加量はエンテロコッカス属菌の定着とは関連せず、CPZ 投与で同程度に定着していることが明らかとなった。以上の結果から、エンテロコッカス属菌が心不全の脂質酸化の抑制の機能を発揮するには、腸内の微量な -トコフェロールが必要であることが明らかとなった。

図2 CPZ耐性腸内細菌Aの心不全抑制には微量のビタミンEが必要である



(2) 様々な抗生剤投与による心不全抑制効果と腸内細菌の分類

これまでの研究から、抗生物質による心不全の抑制効果は、CPZ 以外でもバンコマイシンでは抑制効果があり、ポリミキシン B では抑制できないことを明らかにしている。そこで、今回、様々な抗生物質、単独投与で心不全が抑制できるのかが検討した。CPZ ではエンテロコッカス属菌が致死抑制に関与することから、それ以外の腸内細菌によって致死が抑制できるのかが明らかにするために、糞を回収し、MRS 培地を用いエンテロコッカス菌がはえてこない抗生物質を探索した。また(1)の項目で明らかにしたように、その腸内細菌の心不全の抑制効果にビタミン E が必須であるのか(ビタミン E 欠損食で致死抑制が解除されるのか)についても解析をおこなった。その結果をまとめたのが図 3 である。用いた抗生物質としては、CPZ と同じセフェム系抗生物質として、セフォタキシム、セフトリアキソン、セフピロム、ペニシリン系抗生物質として、アンピシリン、抗原虫薬のメトロニダゾール、アミノグリコシド系抗生物質であるストレプトマイシン、ポリペプチド系抗生物質、ポリミキシン B、リンコマイシン系抗生物質クリンダマイシン、テトラサイクリン系抗生物質、テトラサイクリン、ニューロキノン系抗生物質のレボフロキサシン、グリコペプチド系抗生物

図3 抗生剤と心不全抑制腸内細菌のまとめ

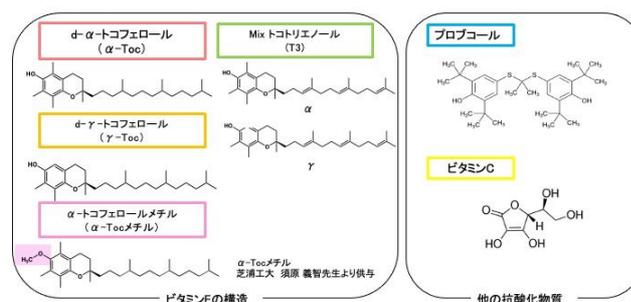
薬剤名(略称)	分類	作用機序	心突然死抑制腸内細菌属
セフォペラゾン(CPZ)	セフェム系(第3世代)	細菌の細胞壁ペプチドグリカン合成を阻害	腸内細菌属A ビタミンE依存性有
セフォタキシム(GTX)	セフェム系(第3世代)		
セフトリアキソン(GTRX)	セフェム系(第3世代)		
セフピロム(CPR)	セフェム系(第4世代)		
アンピシリン(ABPC)	ペニシリン系		
メトロニダゾール(MND)	抗原虫剤	ニトロ還元酵素系の反応生成物が抗原虫作用を示す	
ストレプトマイシン(SM)	アミノグリコシド系	細菌のリボソームに作用し、蛋白合成を阻害	腸内細菌属Bなど ビタミンE依存性有
クリンダマイシン(GLM)	リンコマイシン系		
テトラサイクリン(TC)	テトラサイクリン系		
バンコマイシン(VCM)	グリコペプチド系	細菌の細胞壁合成酵素を阻害	
レボフロキサシン(LFX)	ニューキノロン系	細菌のDNAジャイレース及びトポイソメラーゼIVに作用し、DNA複製を阻害	腸内細菌属C ビタミンE依存性なし
ポリミキシンB(PL-B)	ポリペプチド系	細菌の細胞膜透過性を変化させる	致死抑制効果なし

質であるバンコマイシンである。ここに記載した抗生物質のうち、ポリミキシン B 以外の抗生物質の投与は、ビタミン E 低下による心不全を抑制できることが明らかとなった。そのうち、糞からエンテロコッカス菌が検出されたものは、セフォタキシム、セフトリアキソン、セフピロム、アンピシリン、メトロニダゾールであり、これらの抗生物質投与では CPZ と同様の腸内細菌 A (エンテロコッカス属菌) によって致死が抑制されたものと考えられた。これらの抗生物質投与ではビタミン E 欠損食では、その致死抑制効果はキャンセルされた。一方、ストレプトマイシン、クリンダマイシン、テトラサイクリン、バンコマイシンでは、エンテロコッカス属菌は糞から検出されなかったため、エンテロコッカス属菌以外の腸内細菌 B によって心不全が抑制されたものと考えられた。腸内細菌 B についてはまだシーケンス解析はおこなっていないため、1種類なのか、それ以上いるのかは現時点ではわからない。興味深いことに、これら4種類の抗生物質による心不全抑制効果はビタミン E 欠損食では致死抑制がみられなかったことから、少量のビタミン E 依存性であることも明らかとなった。最後にレボフロキサシンの投与でも心不全の抑制効果は観察できた。しかし、糞の解析からはエンテロコッカス属菌は検出されなかった。またビタミン E 欠損食にした場合も、他の抗生物質とは異なり、致死抑制効果は弱まるものの、完全には効果は消失しなかったため、レボフロキサシン耐性菌は腸内細菌 A や B と異なる別の腸内細菌であることが示唆された。以上の結果は、心臓の脂質酸化を制御する腸内細菌が少なくとも3種類以上は存在することが明らかになり、腸と心臓は多様なやりとりをしている可能性が明らかとなった。

(3) CPZ 耐性腸内細菌における抗酸化剤の要求性

(1)において、CPZ 耐性菌であるエンテロコッカス属菌は、腸に定着していても、ビタミン E 欠損食 (AIN93G(-)) では心不全の抑制効果がなくなることを明らかにした(図2)。そこで、次にエンテロコッカス属菌は、ビタミン E 以外の抗酸化物質でも致死抑制効果を示すことができるのか。またビタミン E には、 α -トコフェロール以外にも構造異性体として、植物由来の食事からは γ -トコフェロールが多く含まれているが、 γ -トコフェロール以外でも効果を示すのか等は全く明らかにならなかった。そこで、CPZ 耐性腸内細菌であるエンテロコッカス属菌における心不全抑制における餌中の抗酸化剤の要求性について検討した(図4)。プロブコールは医薬品で脂質酸化抑制機能をもつことが知られており、えさにプロブコールを添加するだけで、ビタミン E 低下による心不全を抑制できる。一方、ビタミン C は水溶性抗酸化物質であるが、ビタミン C は単独で飲水投与しても全くビタミン E 低下による心不全を抑制できない。まずこの両者について検討した。プロブコールを濃度依存的に AIN93G(-) 餌に添加したところ、上述した様に濃度あげることにより単独で心不全を抑制できるのに対して、CPZ 投与してもまったく致死をエンハンスする効果はみられなかった。このことから、エンテロコッカス属菌は餌中の脂溶性抗酸化物質

図4 CPZ耐性腸内細菌の抗酸化物質の必須性の検討



プロブコールを利用できないことが明らかとなった。またビタミン C と CPZ を同時に飲水投与しても全く致死の抑制効果は観察できなかった。このことから、エンテロコッカス属菌の心不全抑制効果には、単に腸内での抗酸化状態が必要なのではなく、 α -トコフェロールの構造を認識して利用していることが考えられた。そこで次に、図4左に示した α -トコフェロールの構造異性体を AIN93G(-) 餌に添加した場合の CPZ 投与による致死抑制効果について検討した。 γ -トコフェロールのラジカル補足作用に必要なクロマン環の水酸基をメチル化し、抗酸化能をなくした α -トコフェロールメチルでは全く致死の抑制効果はみられなかった。また興味深いことに、植物に多く含まれる γ -トコフェロールでも、心不全抑制効果は検出できなかった。 α -トコフェロールは単独では量をふやすと心不全の抑制効果は示すことができるが、 γ -トコフェロールと同じ 0.3mg/100g の低濃度 α -トコフェロールやその 10 倍の添加濃度でも、CPZ 投与に致死抑制効果は観察できなかった。このことから、エンテロコッカス属菌は α -トコフェロールは利用できないことが明らかとなった。 α -トコフェロールと γ -トコフェロールの違いは、クロマン環のメチル基がひとつついていないかの違いだけである(図4)。一方、 γ -トコフェロールの脂肪側鎖の構造が異なる、トコトリエノールに関しては、 α -トコフェロールに比べて2倍量の添加が必要であったが、心不全の抑制効果が観察された。使用したトコトリエノールが、

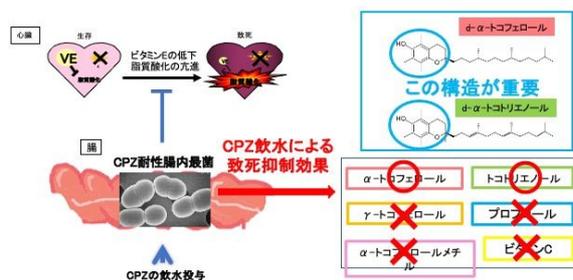
-トコトリエノールと -トコトリエノールの 1 : 1 の Mix を使用したことによると考えられた。ちなみに上記のいずれの餌を用いた場合でも、CPZ 投与による腸内のエンテロコッカス属菌の定着には違いがほとんどみられなかったことから、これらの抗酸化物質の違いによる心不全の抑制効果の違いは、エンテロコッカス属菌の腸内への定着量の違いにはよらないことは確認した。以上の結果は、エンテロコッカス属菌による心不全の抑制効果における微量な -トコフェロールの必要性には、その構造が重要で菌が認識していると考えられ、 -トコフェロールがエンテロコッカス属菌のなんらかの酵素活性や受容体等に作用している可能性が考えられ、単なる腸内での脂質酸化抑制効果とは異なると考えられた (図 5)。

(4) CPZ 耐性腸内細菌によるビタミン E 低下による心不全抑制メカニズムの解析

エンテロコッカス属菌による心不全の抑制効果の微量な -トコフェロールの必要性の理由として、 -トコフェロールを非常に早く吸収させ、何等かのメカニズムにより心臓に運ぶことも考えられた。そこで重水素型ビタミン E を混ぜた餌を短期間あたえ、重水素型ビタミン E が肝臓や心臓に CPZ 投与時に多く吸収、運搬されているのかについて、LC MS/MS 系を用いて解析したが、有意な差がえられるほど多くの重水素型ビタミン E の取り込み上昇はみられなかった。またビタミン E は一部トランスポーターである NPC 1 L 1 により取り込まれることから、トランスポーターの阻害剤であるエゼチミブを CPZ と同時投与して心不全の抑制効果に影響ができるのかを観察したが、これまでのところ差はみられていない。ただし、添加濃度等の条件検討は今後の課題ではある。

その他として、心臓特異的 GPx 4 欠損マウスから心筋細胞をとりだし、ビタミン E (Trolox) 添加培地で心筋初代培養系の構築をおこない、通常培地に交換することで心筋障害を評価できる系の構築をおこなった。近年、脂質酸化依存的細胞死には、鉄依存性のフェロトーシスと我々が見出した鉄非依存性のリポキシトーシスが存在することを明らかにしている。そこでこの初代培養系を用い、ビタミン E 低下による心筋細胞死がフェロトーシスかリポキシトーシスかを検討した。その結果、ビタミン E 低下による心筋障害は鉄のキレーターではあまり抑制されず、リポキシトーシス阻害剤で抑制されることが明らかとなり、フェロトーシスではなくリポキシトーシスが起きていると考えられた。

図5 本研究のまとめ



(5) まとめと考察

以上の結果から、本研究において、抗生物質 CPZ によるビタミン E 低下による心不全抑制に寄与する腸内細菌がエンテロコッカス属菌であることを明らかにした。またこのエンテロコッカス属菌の心不全の抑制効果には、微量な -トコフェロールが必須であること、その分子構造を認識していることをはじめて明らかにした (図 5)。重水素型ビタミン E の取り込み実験から、エンテロコッカス属菌が小腸から、直接心不全の抑制効果をもつ -トコフェロールの吸収量を異常に上昇させて心不全を抑制している可能性は極めて低いと考えられた。このことは、エンテロコッカス属菌が微量な -トコフェロール依存的になにか別の心不全を抑制できる代謝物を産生している可能性が高いと考えられる。今後どのような代謝物が重要であるのか。同じエンテロコッカス属菌でも種によって抑制効果が異なるのかなどの詳細な解析が必要である。また様々な抗生物質を用いた解析から、エンテロコッカス属菌以外にも少なくとも 2 種類は心不全を抑制できる腸内細菌が存在することが明らかとなった。これらの腸内細菌の解析も重要であるが、本研究により腸と心臓は多くの腸内細菌が相互作用している可能性を示すことができたと考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 今井浩孝	4. 巻 53
2. 論文標題 解析が進むフェロトーシスの制御機構 Progress in molecular mechanism of regulation in ferroptosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 細胞 THE CELL	6. 最初と最後の頁 21, 24
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 今井浩孝	4. 巻 38
2. 論文標題 脂質酸化依存的新規細胞死が関与する疾患と食による制御	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 1644-1653
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 -

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 幸村知子、荘原直人、今井浩孝
2. 発表標題 心臓特異的GPx 4 欠損マウスの心不全突然死抑制効果を示す抗生剤の探索
3. 学会等名 第95回日本生化学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 今井浩孝
2. 発表標題 脂質酸化依存的な心不全突然死を抑制する腸内細菌の同定
3. 学会等名 第94回日本薬理学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊藤 光咲、幸村 知子、今井浩孝
2. 発表標題 抗生剤セフトロキサーム耐性腸内細菌が脂質酸化依存的に心不全突然死を抑制する
3. 学会等名 第34回バイオサイエンスフォーラム・第23回微生物アカデミー研究集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 荘原 直人、伊藤 光咲、工藤 春伸、幸村 知子、今井浩孝
2. 発表標題 心臓特異的GPx4欠損マウスの心不全突然死抑制効果を示す抗生剤の同定
3. 学会等名 フォーラム2021 衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 幸村知子、熊谷直哉、伊藤光咲、今井浩孝
2. 発表標題 CPZ耐性腸内細菌がビタミンE低下による脂質酸化依存的に心不全突然死を抑制する
3. 学会等名 第94回日本生化学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 幸村知子、荘原直人、伊藤光咲、工藤春伸、今井浩孝
2. 発表標題 心臓特異的GPx4欠損マウスの心不全突然死抑制効果を示す抗生剤の探索
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 今井浩孝、幸村知子
2. 発表標題 心臓の脂質酸化依存的細胞死を制御する腸を介した新たなメカニズム
3. 学会等名 フォーラム2020 衛生薬学・環境トキシコロジー（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 今井浩孝、須原義智
2. 発表標題 心臓の脂質酸化を抑制できるビタミンE依存的な腸内細菌の発見
3. 学会等名 第365回脂溶性ビタミン総合研究委員会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 伊藤光咲、幸村知子、熊谷直哉、今井浩孝
2. 発表標題 ビタミンE低下による脂質酸化依存的心突然死を抗生剤CPZ耐性腸内細菌が抑制する
3. 学会等名 日本ビタミン学会第72回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 幸村知子、熊谷直哉、伊藤光咲、今井浩孝
2. 発表標題 抗生剤CPZ耐性腸内細菌が脂質酸化依存的心不全突然死を抑制する
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 リン脂質ヒドロペルオキシド依存性細胞死が関連する疾患の予防又は治療剤	発明者 今井浩孝、幸村知子、青木由典	権利者 学校法人 北里研究所 三菱ケミカルフーズ
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-020156	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 心不全による突然死の予防剤	発明者 今井浩孝、幸村知子	権利者 学校法人 北里研究所
産業財産権の種類、番号 特許、特許第6795166号	取得年 2020年	国内・外国の別 国内

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------