

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 31 日現在

機関番号：21601

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22790718

研究課題名（和文）血管炎症における新規分子 MT1-MMP の関与

研究課題名（英文）The novel molecular mechanism of membrane type1 matrix metalloproteinase (MT1-MMP) in vascular inflammation

## 研究代表者

杉本 浩一 (SUGIMOTO KOICHI)

福島県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：30404867

研究成果の概要（和文）：血管炎症において重要なメディエーターである HMGB-1 は血管内皮細胞の AGE 受容体を介して RhoA/Rac1 の活性化と NF- $\kappa$ B のリン酸化を引き起こし、組織因子の産生を亢進させ、このシグナル伝達の制御に MT1-MMP が重要な役割を果たしていることを本研究で初めて証明した。また HMGB-1 による内皮型 NO 合成酵素の発現調整にも初めて言及し、これらの結果は 2012 年のヨーロッパ心臓病学会において報告する予定である。

研究成果の概要（英文）：HMGB-1, which is an important mediator in vascular inflammation, causes the phosphorylation of NF- $\kappa$ B and activation of RhoA/Rac1 through AGE receptors in endothelial cells. Tissue factor is upregulated via these signaling pathways. We provide the evidence that MT1-MMP modulates these signal transductions. We also mentioned for the first time to regulation of the expression of endothelial NO synthase by HMGB-1. These results will be reported in the European Society of Cardiology in 2012.

## 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
平成 22 年度	2,100,000	630,000	2,730,000
平成 23 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード：HMGB-1、RAGE、マトリックスメタロプロテアーゼ、動脈硬化、シグナル伝達、血管炎症

## 1. 研究開始当初の背景

動脈硬化の病態は血管の炎症として理解され、血管内皮機能不全はその炎症反応を惹起すると基盤の病態である (Ross R. Nature. 1993;362:801-809)。内皮由来生理活性物質の産生のバランスが崩れると、単球の血管壁への接着、侵入、マクロファージへの分化、酸化 LDL 貧食による泡沫化

が起き、この過程でマクロファージから tumor necrosis factor(TNF)- $\alpha$  やインターロイキンなどの新たな生理活性物質が放出される。その結果血管平滑筋細胞が脱分化、遊走増殖する。マクロファージがアポトーシスを起こすと細胞外脂質が蓄積し、それが一種の異物反応となり T リンパ球の動員などが起きさらに増殖性病変が進行してい

くことになる。

一酸化窒素 (NO) の産生低下、活性酸素種 (reactive oxygen species, ROS) の産生亢進は血管内皮細胞機能不全をさらに増悪させることが知られている (Ross R. Nature. 1993;362:801-809)。低分子 GTP 結合蛋白質 RhoA の活性化は actin stress fiber の再構築を誘導し一酸化窒素合成酵素(eNOS)の mRNA の不安定化させ、また、Rac1 は血管壁での ROS 産生源である NADPH オキシダーゼの構成分子であり (Laufs U, et al. J Biol Chem. 1998;273:24266-24271, Gregg D, et al. Am J Physiol Cell Physiol. 2003;285:C723-C734)、低分子 GTP 結合蛋白質の内皮細胞機能不全における役割が注目されている。申請者らは、培養ヒト大動脈由来血管内皮細胞において酸化 LDL のリン脂質成分であるリゾフォスファチジルコリン(LPC)および酸化 LDL が極めて迅速に RhoA を活性化させることを見出し、それに引き続いて起こる actin stress fiber の再構築が eNOS mRNA の不安定化をもたらすことを解明した (Circulation 2002;105:962-967, J Biol Chem 2005;280:10182-10188)。さらに、膜型マトリックスプロテアーゼ-1 (membrane type-1 matrix metalloproteinase, MT1-MMP) が血管リモデリングにおいてシグナル分子として機能していることが明らかになっており、申請者は、酸化 LDL による低分子 GTP 結合蛋白質 RhoA/Rac1 活性化のシグナル伝達系は酸化 LDL の受容体である lectin-like oxidized LDL receptor-1(LOX-1)を介し、RhoA/Rac1 活性化の上流に MT1-MMP が存在すること、MT1-MMP は LOX-1 に会合し LOX-1 に対して機能的に修飾を与えていることを初めて証明し、その結果を 2009 年の Cardiovascular Research において報告した (Sugimoto K, et al. Cardiovasc Res 2009;84:127-136)。これらの事実から MT1-MMP は血管内皮機能不全を通じて炎症にも深く関与することが示唆される。

High mobility group box-1 (HMGB-1) は壊死細胞や、炎症性刺激を受けたマクロファージや単球から放出される核内 DNA 結合蛋白であり (Scaffidi P, et al. Nature. 2002;418:191-195、Chen G, et al. J Leukoc Biol. 2004;76:994-1001)、敗血症やエンドトキシン血症のような全身性炎症において極めて重要なメディエーターであることが知られている。受容体の一つとし

て Receptor for advanced glycation end products(RAGE) が報告されており、HMGB-1 を含むリガンドと RAGE の結合は転写因子 NF- $\kappa$ B の活性化や様々な炎症性サイトカインの産生へとつながる (Huttunen HJ, et al. J Intern Med. 2004;255:351-366)。

我々は AGE 刺激培養ウサギ平滑筋細胞において RAGE を介する Rac-1、NADPH オキシダーゼの活性化および NF- $\kappa$ B のリン酸化が MT1-MMP の阻害により抑制され、Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)、tissue factor (TF)の産生も減少することを見出している。(Circulation.2008;118 (18-Suppl):II S473)。これらの結果は HMGB-1/RAGE 系の細胞内シグナル伝達にも MT1-MMP が関与することを示唆するが HMGB-1/RAGE と MT1-MMP の関連についての報告はこれまで皆無である。

## 2. 研究の目的

本研究は HMGB-1、RAGE および MT1-MMP の動脈硬化進展における役割とシグナル伝達について以下の項目を明らかにすることを目的とする。

## 3. 研究の方法

(1)培養平滑筋細胞、血管内皮細胞を recombinant HMGB-1(1 ng/ml)により刺激する。RhoA および Rac1 の活性化は glutation-S-transferase (GST)-rhotekin および GST-p21-activated kinase を用いた pull-down 法 (Okamoto H, Takuwa Y, et al. Mol Cell Biol.2000;20: 9247-9261) にて解析し、NF- $\kappa$ B のリン酸化は Western blott にて確認し、解析ソフトの ImageJ により半定量化して比較する。

(2) (1)と同様の実験を RAGE の siRNA を導入した細胞でも検討する。培養細胞への siRNA 導入は Amaxa 社の導入キット試薬を用い、Nucleofector II による electrophoration 法で行う (Sugimoto K, et al. Cardiovasc Res 2009;84:127-136)。

(3) HMGB-1 を添加した培養細胞を遠心法により膜蛋白を抽出し、蛍光法によるアッセイキットを用いて MT1-MMP の活性を測定する (Sugimoto K, et al. Cardiovasc Res 2009;84:127-136)。

(4) 実験計画 1 と同様に MT1-MMP に対する siRNA を培養細胞へ導入し、recombinant HMGB-1(1 ng/ml)を培養上

清へ添加した後、pull-down 法と NF- $\kappa$ B の Western blotting を施行する。

(5) electrophoration 法により RAGE、MT1-MMP の siRNA を導入した培養細胞を HMGB-1 にて刺激し、18 時間 incubation 後に回収し、eNOS、TF の蛋白発現を Western blotting にて確認し ImageJ により半定量的に解析する。

(6) それぞれに特異的な一次抗体と Alexa 標識二次抗体を用いて蛍光二重免疫染色を行い、共焦点顕微鏡により RAGE と MT1-MMP の局在部位を同定する。さらに免疫沈降法を用いて、RAGE と MT1-MMP の結合を証明する。培養細胞の蛋白抽出サンプルに RAGE、または MT1-MMP 特異抗体を加え免疫沈降させ、RAGE と MT1-MMP の会合を Western blotting にて確認する。二次抗体には非特異的 band をできるだけ除去するために True blot TM (eBioscience, Inc., San Diego, CA) を使用する。

#### 4. 研究成果

これまでに我々は以下のことを明らかにした。

1. HMGB-1 は血管内皮細胞において、RhoA・Rac1、NF- $\kappa$ B の活性化し、そのシグナルは RAGE を介する。

2. HMGB-1 の刺激により血管内皮細胞の MT1-MMP は活性化する。

3. siRNA により、MT1-MMP の発現を抑制した細胞では HMGB-1 による RhoA・Rac1 および NF- $\kappa$ B の活性化が

抑制され、HMGB-1 は RAGE/MT1-MMP を介して RhoA と Rac1 および NF- $\kappa$ B の活性化を誘導する。

4. HMGB-1 刺激により TF の発現は亢進するが、この効果は MT1-MMP の siRNA により抑制される。また、HMGB-1 による RhoA 依存性 eNOS 蛋白は低下すると思われたが、実際には eNOS 蛋白の低下は認められなかった。

5. 蛍光二重免疫染色により、血管内皮細胞膜上の RAGE と MT1-MMP の局在はほぼ一致する。さらに、HMGB-1 による eNOS 制御についてはこれまでに全く報告がなく、これらを解明することは非常に有意義であると思われ、平成 23 年度は、この機序を解明するために HMGB-1 刺激における eNOS プロモーター活性や eNOSmRNA レベルを調べた。また、その効果に対する MT1-MMP および RAGE 抑制影響を調べ以下の結果が得られた。

(1) HMGB-1 は eNOS のプロモーターを活性化することが明らかとなった。

(2) HMGB-1 による eNOS の転写活性亢進により eNOSmRNA は上昇がみられた。

(3) MT1-MMP 発現抑制内皮細胞において、eNOS プロモーター活性は変化を認めない。

(4) HMGB-1 による eNOS 発現亢進は MT1-MMP 発現抑制内皮細胞においてさらに上昇した。しかし RAGE 発現抑制内皮細胞では HMGB-1 による eNOS 発現亢進は認めなかった。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 14 件)

1. Sugimoto K, Ishibashi T, Sawamura T, Inoue N, Kamioka M, Uekita H, Ohkawara H, Sakamoto T, Sakamoto N, Okamoto Y, Takuwa Y, Kakino A, Fujita Y, Tanaka T, Teramoto T, Maruyama Y, Takeishi Y. LOX-1-MT1-MMP axis is crucial for RhoA and Rac1 activation induced by oxidized low-density lipoprotein in endothelial cells. Cardiovasc Res 84, 査読有, 2009, 127-136
2. Ohkawara H, Ishibashi T, Shiomi M, Sugimoto K, Uekita H, Kamioka M, Takuwa Y, Teramoto T, Maruyama Y, Takeishi Y. RhoA and Rac1 changes in the atherosclerotic lesions of WHHLMI rabbits. J Atheroscler Thromb 16, 査読有, 2009, 846-856
3. Sakamoto N, Ishibashi T, Sugimoto K, Sawamura T, Sakamoto T, Inoue N, Saitoh S, Kamioka M, Uekita H, Ohkawara H, Suzuki K, Teramoto T, Maruyama Y, Takeishi Y. Role of LOX-1 in monocyte adhesion-triggered redox, Akt/eNOS and Ca<sup>2+</sup> signaling pathways in endothelial cells. J Cell Physiol 220, 査読有, 2009, 706-715
4. Ishibashi T, Kawaguchi M, Sugimoto K, Uekita H, Sakamoto N, Yokoyama K, Maruyama Y, Takeishi Y. Advanced glycation end product-mediated matrix metallo-proteinase-9 and apoptosis via renin-angiotensin system in type 2 diabetes. J Atheroscler Thromb 17, 査読有, 2010, 578-589
5. Kamioka M, Ishibashi T, Sugimoto K, Uekita H, Nagai R, Sakamoto N, Ando K, Ohkawara H, Teramoto T, Maruyama Y, Takeishi Y. Blockade of renin-angiotensin system attenuates advanced glycation end products-mediated signaling pathways. J Atheroscler Thromb 17, 査読有, 2010, 590-600
6. Yoshihisa A, Owada T, Hoshino Y, Miyata M, Misaka T, Sato T, Suzuki S, Sakamoto N, Sugimoto K, Kunii H, Nakazato K, Suzuki H, Saitoh S, Ishibashi T, Takeishi Y. Flow-mediated dilatation identifies

impaired endothelial function in patients with sleep apnea syndrome. *Fukushima J Med Sci* 56, 査読有, 2010, 115-120

7. Osugi T, Saitoh S, Matsumoto K, Muto M, Aikawa K, Ohkawara H, Sugimoto K, Kamioka M, Ishibashi T, Maruyama Y. Preventive effect of chronic endothelin type A receptor antagonist on coronary microvascular spasm induced by repeated epicardial coronary artery endothelial denudation in pigs. *J Atheroscler Thromb* 17, 査読有, 2010, 54-63
  8. Ohkawara H, Ishibashi T, Saitoh S, Inoue N, Sugimoto K, Kamioka M, Uekita H, Kaneshiro T, Ando K, Takuwa Y, Maruyama Y, Takeishi Y. Preventive effects of pravastatin on thrombin-triggered vascular responses via Akt/eNOS and RhoA/Rac1 pathways in vivo. *Cardiovasc Res* 88, 査読有, 2010, 492-501
  9. Yoshihisa A, Shimizu T, Owada T, Nakamura Y, Iwaya S, Yamauchi H, Miyata M, Hoshino Y, Sato T, Suzuki S, Sugimoto K, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Suzuki H, Saitoh S, Takeishi Y. Adaptive servo ventilation improves cardiac dysfunction and prognosis in chronic heart failure patients with Cheyne-Stokes respiration. *Int Heart J* 52, 査読有, 2011, 218-223
  10. Ando K, Ishibashi T, Ohkawara H, Inoue N, Sugimoto K, Uekita H, Hu C, Okamoto Y, Takuwa Y, Takeishi Y. Crucial role of membrane type 1 matrix metalloproteinase (MT1-MMP) in RhoA/Rac1-dependent signaling pathways in thrombin-stimulated endothelial cells. *J Atheroscler Thromb* 18, 査読有, 2011, 762-773
  11. Kamioka M, Ishibashi T, Ohkawara H, Nagai R, Sugimoto K, Uekita H, Matsui T, Yamagishi S, Ando K, Sakamoto T, Takuwa Y, Wada I, Shiomi M, Maruyama Y, Takeishi Y. Involvement of membrane type 1-matrix metalloproteinase (MT1-MMP) in RAGE activation signaling pathways. *J Cell Physiol* 226, 査読有, 2011, 1554-1563
- [学会発表] (計 95 件)
1. Sugimoto K, Ishibashi T, Sawamura T, Uekita H, Takuwa Y, Teramoto T, Shiomi M, Takeishi Y. New insights of LOX-1-MT1-MMP axis into RhoA and Rac1 activation induced by oxidized low-density lipoprotein in endothelial cells. Basic Cardiovascular Sciences Conference 2009 - Molecular Mechanisms of Cardiovascular Disease of Cardiovascular Disease (2009. 7. 20-7. 23, Lake Las Vegas, Nevada, USA)
  2. Uekita H, Ishibashi T, Sugimoto K, Shiomi M, Yamagishi S, Koyama H, Takeishi Y. Integral role of receptor for advanced glycation end products (RAGE) in nondiabetic atherosclerosis. Basic Cardiovascular Sciences Conference 2009 - Molecular Mechanisms of Cardiovascular Disease (2009. 7. 20-7. 23, Lake Las Vegas, Nevada, USA)
  3. Sugimoto K, Ishibashi T, Sawamura T, Kamioka M, Uekita H, Ohkawara H, Inoue N, Takuwa Y, Teramoto T, Takeishi Y. Membrane type matrix metalloproteinase-1 (MT1-MMP) is a cell surface modifier of RhoA/Rac1-mediated signaling pathways and forms a complex with LOX-1 in oxidized LDL-induced endothelial dysfunction. Congress of the European Society of Cardiology 2009 (2009. 8. 29-9. 2, Barcelona, Spain)
  4. Sakamoto N, Ishibashi T, Sugimoto K, Sawamura T, Sakamoto T, Ohkawara H, Saitoh S, Inoue N, Teramoto T, Takeishi Y. Crucial role of LOX-1 in monocyte adhesion-triggered NADPH oxidase-dependent, Akt/eNOS and Ca<sup>2+</sup> signaling pathways in endothelial cells. Congress of the European Society of Cardiology 2009 (2009. 8. 29-9. 2, Barcelona, Spain)
  5. Sakamoto N, Ishibashi T, Sugimoto K, Sakamoto T, Ohkawara H, Sawamura T, Inoue N, Takeishi Y. LOX-1 mediates renin-angiotensin system (RAS)-dependent redox-sensitive and Ca<sup>2+</sup> signaling pathways induced in endothelial cells by monocyte adhesion. Scientific Sessions of American Heart Association 2009 (2009. 11. 14-11. 18, Orlando, Florida, USA)
  6. Ohkawara H, Ishibashi T, Ando K, Sugimoto K, Uekita H, Sakamoto N, Takeishi Y. Akt cooperates with membrane type 1-matrix metalloproteinase (MT1-MMP) in TNF- $\alpha$ -induced signaling pathways of endothelial dysfunction and haemostasis. Scientific Sessions of American Heart Association 2009 (2009. 11. 14-11. 18, Orlando, Florida, USA)
  7. Sugimoto K, Ishibashi T, Sawamura T, Uekita H, Kamioka M, Inoue N, Shiomi M, Takuwa Y, Teramoto T, Takeishi Y. Cooperation of MT1-MMP and LOX-1 for RhoA- and Rac1-dependent signaling pathways in oxidized LDL-mediated endothelial dysfunction and atherosclerosis. Scientific Sessions of

- American Heart Association 2009 (2009.11.14-11.18, Orlando, Florida, USA)
8. Kunii H, Hoshino Y, Misaka T, Mizukami H, Sakamoto N, Sugimoto K, Nakazato K, Fujita Y, Sawamura T, Ishibashi T, Takeishi Y. Elevated soluble lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) in coronary circulation of patients with acute coronary syndrome. American College of Cardiology, 59th Annual Scientific Session (2010.3.14-3.16, Atlanta, USA)
  9. Sakamoto N, Nakazato K, Kunii H, Misaka T, Mizukami H, Sugimoto K, Saitoh S, Ishibashi T, Takeishi Y. High circulating levels of tenascin-c were associated with coronary arterial calcification in patients with stable effort angina pectoris. American College of Cardiology, 59th Annual Scientific Session (2010.3.14-3.16, Atlanta, USA)
  10. Uekita H, Ishibashi T, Shiomi M, Sugimoto K, Ohkawara H, Kamioka M, Yamagishi S, Teramoto T, Koyama H, Ohtsuka S, Itabe H, Takeishi Y. Pivotal role of receptor for advanced glycation end products (RAGE) in hyperlipidemia-dependent atherosclerosis and molecular regulation. 20th World Congress of the International Society for Heart Research (ISHR) (2010.5.13-5.16, Kyoto, Japan)
  11. Sakamoto N, Ishibashi T, Sugimoto K, Ohkawara H, Sakamoto T, Inoue N, Sawamura T, Takeishi Y. LOX-1 cooperates with renin-angiotensin system (RAS) in monocyte adhesion-induced redox-sensitive and Ca<sup>2+</sup> signaling pathways in endothelial cells (ECs). 20th World Congress of the International Society for Heart Research (ISHR) (2010.5.13-5.16, Kyoto, Japan)
  12. Ando K, Ishibashi T, Ohkawara H, Sugimoto K, Sakamoto N, Okamoto Y, Takuwa Y, Takeishi Y. Membrane Type I Matrix Metalloproteinase (MT1-MMP) mediates thrombin-induced RhoA/Rac1 activation and their downstream signaling in endothelial cells. Congress of the European Society of Cardiology 2010 (2010.8.28-9.1, Stockholm, Sweden)
  13. Sakamoto N, Ishibashi T, Sugimoto K, Ohkawara H, Inoue N, Sawamura T, Takeishi Y. LOX-1 cooperates with renin-angiotensin system in monocyte adhesion-induced redox-sensitive and Ca<sup>2+</sup> signaling pathways in endothelial cells. Congress of the European Society of Cardiology 2010 (2010.8.28-9.1, Stockholm, Sweden)
  14. Yoshihisa A, Sato T, Suzuki S, Sugimoto K, Kunii H, Nakazato K, Suzuki H, Saitoh S, Takeishi Y. Adaptive servo ventilation improves cardiac function and prognosis in heart failure patients with Cheyne-Stokes respiration. Scientific Sessions of American Heart Association 2010 (2010.11.13-11.17, Chicago, Illinois, USA)
  15. Ohkawara H, Ishibashi T, Ando K, Sugimoto K, Sakamoto N, Uekita H, Takeishi Y. MT1-MMP controls Akt-dependent FoxO1 activation in TNF- $\alpha$ -induced signaling pathways of endothelial cell apoptosis and haemostasis. Scientific Sessions of American Heart Association 2010 (2010.11.13-11.17, Chicago, Illinois, USA)
  16. Sugimoto K, Ishibashi T, Ohkawara H, Uekita H, Takuwa Y, Kurabayashi M, Teramoto T, Takeishi Y. MT1-MMP forms a complex with Gi and regulates eNOS expression at posttranscriptional mechanism in oxidized LDL stimulated-endothelial cells. Scientific Sessions of American Heart Association 2010 (2010.11.13-11.17, Chicago, Illinois, USA)
  17. Misaka T, Kunii H, Nakazato K, Mizukami H, Sakamoto N, Sugimoto K, Saitoh S, Sawamura T, Uchida K, Ishibashi T, Takeishi Y. Soluble lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) and LOX index are useful biomarkers for vulnerable plaques. Scientific Sessions of American Heart Association 2010 (2010.11.13-11.17, Chicago, Illinois, USA)
  18. Yoshihisa A, Miyata M, Sato T, Suzuki S, Sugimoto K, Kunii H, Nakazato K, Suzuki H, Saitoh S, Takeishi Y. Adaptive servo ventilation improves cardiac function and long term prognosis in heart failure patients with Cheyne-Stokes respiration. Congress of the European Society of Cardiology 2011 (2011.8.27-8.31, Paris, France)
  19. Yoshihisa A, Miyata M, Sato T, Suzuki S, Sugimoto K, Kunii H, Nakazato K, Suzuki H, Saitoh S, Takeishi Y. Non-invasive detection of vascular dysfunction in sleep apnea syndrome by cardio-ankle vascular index and flow-mediated dilatation. Congress of the European Society of Cardiology 2011

- (2011.8.27-8.31, Paris, France)
20. Sakamoto N, Nakazato K, Mizukami H, Suzuki S, Sugimoto K, Yamaki T, Kunii H, Suzuki H, Saitoh S, Takeishi Y. Tenascin-C level is related to coronary plaque rupture in patients with acute coronary syndrome. Congress of the European Society of Cardiology 2011 (2011.8.27-8.31, Paris, France)
21. Miyata M, Yoshihisa A, Sato T, Suzuki S, Sugimoto K, Kunii H, Nakazato K, Suzuki H, Saitoh S, Takeishi Y. Acute beneficial impact of adaptive servo ventilation on hemodynamic data in heart failure patients with Cheyne-Stokes respiration. Congress of the European Society of Cardiology 2011 (2011.8.27-8.31, Paris, France)
22. Miyata M, Yoshihisa A, Suzuki S, Yamada S, Kamioka M, Kamiyama Y, Yamaki T, Sugimoto K, Kunii H, Nakazato K, Suzuki H, Saitoh S, Takeishi Y. Adaptive servo ventilation improves cardiac function and prognosis in chronic heart failure patients with Cheyne-Stokes respiration after cardiac resynchronization therapy. Scientific Sessions of American Heart Association 2011 (2011.11.12-11.16, Orlando, Florida USA)
23. Yoshihisa A, Suzuki S, Miyata M, Sato T, Yamaki T, Sugimoto K, Kunii H, Nakazato K, Suzuki H, Saitho S, Takeishi Y. Overnight use of adaptive servo ventilation reduces cardiac overload and improves renal function in patients with chronic heart failure and Cheyne-Stokes respiration. Scientific Sessions of American Heart Association 2011 (2011.11.12-11.16, Orlando, Florida USA)

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況 (計◇件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

[その他]  
ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

杉本 浩一 (SUGIMOTO KOICHI)  
福島県立医科大学・医学部・助教  
研究者番号：30404867

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：