

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 1 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26293186

研究課題名(和文) マイクロRNA-33の恒常性維持における機能解明と疾患治療への応用

研究課題名(英文) Elucidation of the functions of microRNA-33 in homeostasis in vivo

研究代表者

尾野 亘 (Ono, Koh)

京都大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：00359275

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,900,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、これまでに循環器疾患を中心としたマイクロRNA (microRNA; miRNA ; miR)の働きについて詳細に検討してきた。その結果、miR-33は進化の過程で、飢餓/低栄養の際のコレステロール不足に適応するための‘儉約遺伝子’、さらには外敵からの‘防御・修復因子’として重宝されてきた可能性があると考えられた。今回の我々の研究により、miR-33a/bは現在においてはむしろ不要の局面が多く、動脈硬化、慢性炎症、臓器線維化の原因にもなっていると考えられる。また、臓器特異的なmiRNAの制御法についてのデータも得たため、今後、miR-33a/bを標的とした治療法の開発が進むと考えられる。

研究成果の概要(英文)：MicroRNAs (miRNAs; miRs) are small non-protein-coding RNAs that negatively regulate gene expression. They bind to the 3' UTR of specific mRNAs and inhibit translation or promote mRNA degradation. There is emerging evidence linking miR-33a/b to lipid homeostasis, targeting ABCA1, SREBF1, etc. Such functions of miR-33a/b appear to serve as “thrifty genes” during evolution to maintain cholesterol levels both at cellular and whole body levels. As we are now living in a “satiation period,” miR-33a/b no longer seem to be useful and could be potential therapeutic targets for lipid disorders and/or atherosclerosis. In fact, we have found that existence of miR-33a/b can lead to the occurrence of atherosclerosis, chronic inflammation, and cardiac fibrosis in vivo. Fine regulation of miR-33a/b could be a promising new approach for the prevention or treatment of cardiovascular diseases in the future.

研究分野：循環器内科学

キーワード：マイクロRNA 動脈硬化 線維化 ナノ粒子 HDL-C

1. 研究開始当初の背景

ヒトのゲノムの中にタンパク質を作る遺伝子が占める領域は数%に過ぎず、多くの領域には機能が無いと考えられていた。しかし近年、哺乳類のゲノムの約半分の領域は RNA に転写され、それらの多くはタンパク質を作らないノンコーディング RNA (non-coding RNA; ncRNA) であると報告された。これらの機能のほとんどはまだ不明のため、ncRNA は現在のライフサイエンスのなかで非常に活気のある研究領域となっている。我々は、これまでに循環器疾患を中心としたマイクロ RNA (microRNA; miRNA; miR) の働きについて詳細に検討してきた。

miR-33 は、コレステロール合成の主要な転写因子である SREBP-2 遺伝子のイントロン 16 にある。我々は、miR-33 欠損マウスを作成し、マクロファージおよび肝臓において miR-33 の標的遺伝子である ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) の蛋白発現が上昇することを示した。また血中 HDL コレステロールがオスで 22%、メスで 39% 増加することを見いだした (*Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010)。さらに、マウス動脈硬化モデルにおいて、miR-33 の欠損が動脈硬化を改善することも示した (*J Am Heart Assoc*. 2012)。また、miR-33 が進化の過程で保存されてきた理由についても、miR-33 が ABCA1 を抑制し、細胞内コレステロールの維持に働くこと、また miR-33 が脂肪酸代謝に関わる転写因子 SREBP-1 も負に制御し、コレステロールの原料としてのアセチル CoA を、負荷状態に合わせてコレステロール合成系と脂肪酸合成系に振り分けている (コレステロールの原料獲得に寄与している) ことも明らかとした (*Nature communications* 2013)。

一方、miR-33 は骨髄では骨髄間葉系幹細胞のシグナル増強により単球の増殖に、また末梢組織では線維化に関わっていることを認めている (論文投稿中)。すなわち、miR-33 は進化の過程で、飢餓/低栄養の際のコレステロール不足に適応するための ' 儉約遺伝子 '、さらには外敵からの ' 防御・修復因子 ' として重宝されてきた可能性がある。しかしながら、これらは現在においてはむしろ不要の局面が多く、むしろ **動脈硬化、慢性炎症、臓器線維化、アルツハイマー病** の原因にもなっていると考えられる。また、ヒトには SREBP-1 遺伝子のイントロンに miR-33b も存在する (げっ歯類では欠失している) ため、miR-33 (a/b) の影響はヒトにおいてさらに大きいと推察される。

2. 研究の目的

現在、miRNA の研究は多くの分野で発展し、一部は治療応用へ進んでいる。しかしながら、miRNA およびその標的遺伝子は種を超えて

保存されており、進化の過程でさまざまな有利な働きを示してきた可能性があり、長期間の抑制は予期しない副作用を生む可能性もある。

今回、miR-33 (miR-33a および 33b) の機能を明らかとし、その制御による治療効果と安全性を検討する。

3. 研究の方法

本申請研究は、生体恒常性における miRNA-33 の役割を遺伝子改変動物 (miR-33 欠損マウス、miR-33 過剰発現マウス、miR-33b ノックインマウス、miR-33 臓器特異的欠損マウス、miR-33 の標的遺伝子欠損マウス)、およびヒトサンプルを用いて、miR-33 (miR-33a および 33b) の機能を明らかとし、その制御による治療効果と安全性を検討するものである。

4. 研究成果

(1). 成体における miR-33a および 33b 個別の役割の解明

栄養状態の変化による脂質恒常性に対する検討

ヒトには SREBP-1 遺伝子のイントロンに miR-33b が存在するが、げっ歯類には欠失している。そこで SREBP-1 のイントロンへの miR-33b のノックインマウスを作製した。実際に miR-33b ノックインヘテロ/ホモマウスにおいて、32%/36% の HDL-C の低下を認められた (*Sci Rep* 2014)。このマウスと miR-33a 欠損マウスの交配により、miR-33a および miR-33b の有無による 4 種類のマウスを作製することができ、それぞれの生体内での役割を検討することができる。血中の HDL-C の値については、miR-33a^{-/-}miR-33b^{-/-} (miR-33a 欠損マウス) が最も高く、miR-33a^{+/+}miR-33b^{-/-} (野生型マウス)、miR-33a^{-/-}miR-33b^{+/+}、miR-33a^{+/+}miR-33b^{+/+} (miR-33b ノックインマウス) の順に低下を示し、後 2 者においては、ほとんど差を認めなかった。このことは、miR-33a は miR-33a/b が存在しない時には血中 HDL-C に対して大きな影響をおよぼし、miR-33b がある場合には miR-33a の作用が限定的であることを示唆する。現在、マクロファージにおける miR-33a および miR-33b の働きを骨髄移植モデルによって検討中である。

骨髄機能の検討

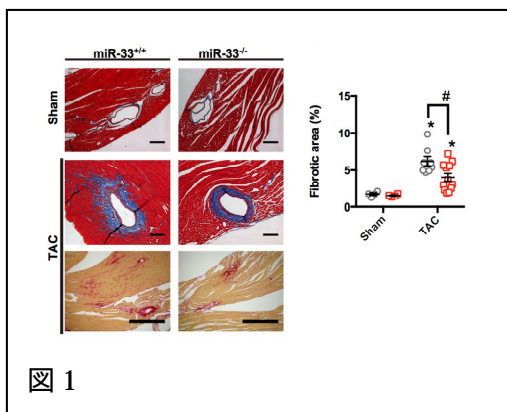
マイクロ RNA-33 欠損マウスでの末梢血分画の解析の結果、炎症性の Ly6C^{high} monocyte が減少していた。すなわち、miR-33 の発現により、Ly6C^{high} の単球が末梢に増加することになる。**動脈硬化や慢性炎症疾患** においては催炎症性の M1 マクロファージが病態形成に重要な役割を果たすことが知られているが、この病態の形成に miR-33 が寄与している可能性がある。一方、骨髄内では末梢血中とは逆に Ly6C^{high} monocyte は増加していた。以上よ

り、末梢での Ly6C^{high} monocyte の減少は骨髓内の単球の末梢への移送が低下しているためと考えられた。一方、骨髓における血球系前駆細胞の解析をフローサイトメトリーにて行ったところ、マイクロ RNA-33 欠損マウスにおいて造血幹細胞含有分画である Lin(-) Scal(+) c-Kit(+) (LSK)細胞および単球・顆粒球系前駆細胞(CMP, GMP)の増加が認められた。さらに、造血幹細胞数の規定因子である自己複製の増加、髄外への移送の低下、アポトーシスの減少、下流の前駆細胞への分化の低下についてそれぞれフローサイトメトリーを用いて検討したところ、LSK 細胞でのアポトーシスの減少が認められ、これが造血幹細胞含有分画の増加の原因と考えられた。

次に、骨髓移植を用いて血球系のみマイクロ RNA-33 の欠損した野生型マウス、および血球系のみ野生型のマイクロ RNA-33 欠損マウスを作成し、上記解析を行った結果、骨髓から末梢血への単球輸送の低下は血球系以外の表現型であり、骨髓中での造血幹細胞および単球・顆粒球前駆細胞、単球の増加は血球系の表現型であることが判明した。現在論文投稿中である。

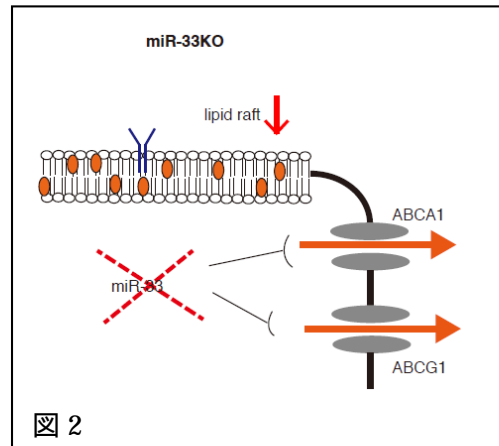
(2). 臓器別の miR-33 の役割の解明

脂質代謝および動脈硬化の進展に重要な miRNA である miR-33a の心不全の進行における役割を検討した。まず病態への関与を調べる目的で、拡張型心筋症患者の心室での miR-33a 発現量を測定したところ、心不全の重症な患者ほど低かった。次に、miR-33 の役割を調べるために、miR-33a 欠損 (KO) マウスを用いて検討したところ、圧負荷による心肥大は野生型と同程度であったが、心室の線維化が軽減されていた (図 1)。一方、線維化の軽減にも関わらず、KO マウスの左室収縮



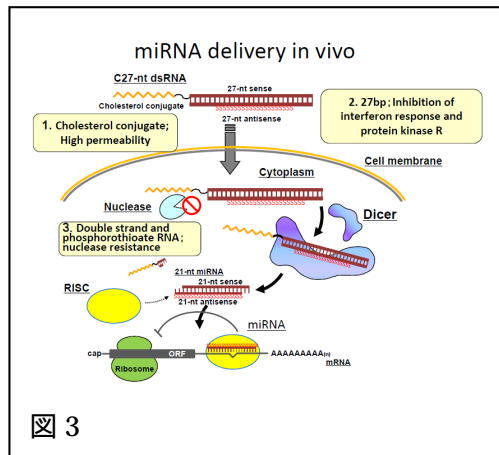
能は慢性期においてむしろ低下した。これらの原因を探る目的で細胞実験を行ったところ、miR-33aKO 線維芽細胞は増殖能が低下しており、脂質ラフトの減少を認めた。また、心臓線維芽細胞特異的な miR-33a 欠損マウスでも線維化の軽減を認めた。これらの結果より、miR-33 が心臓の線維化、線維芽細胞にお

ける脂質ラフト維持、細胞増殖能維持に関わっていることが示された (図 2) (Circ Res 2017)。



(3). 合成核酸徐放化を用いた RNA デリバリーシステムによる miRNA 制御法の開発

血管内皮を早期に増殖、障害血管の再内皮化をはかるステントの開発：早期の臨床応用を



視野に、ウイルスなどのベクターを使用せず、miR-126 を局所で過剰発現させるための 2 本鎖合成 RNA を設計した。これは、22 塩基の miR-126 が選択的に Dicer によって切断され、マイクロ RNA の機能を発揮する RISC コンプレックスに取り込まれるように、両端に塩基を付加し、27 塩基の 2 本鎖 RNA としたものである (図 3)。実際、培養血管内皮細胞において、この 2 本鎖 RNA は、SPRED1 を抑制し、血管内皮細胞を増殖させた。一方、血管平滑筋細胞においては、IRS-1 を抑制することで、増殖抑制に働くことを明らかとした。さらに、この 2 本鎖合成 RNA を乳酸・グリコール酸共重合体 (PLGA) ナノ粒子に含有させ、ステントに電氣的に均一にコーティングし、局所で徐放化できるステントを開発した。コレステロール含有食を付加したウサギの腸骨動脈において、バルーン障害後 4 週において、miR-126 搭載ステントは、コントロール RNA と比較して、有意に再狭窄予防効

果を認めた(図4)(*PLoS One*, 2017)。

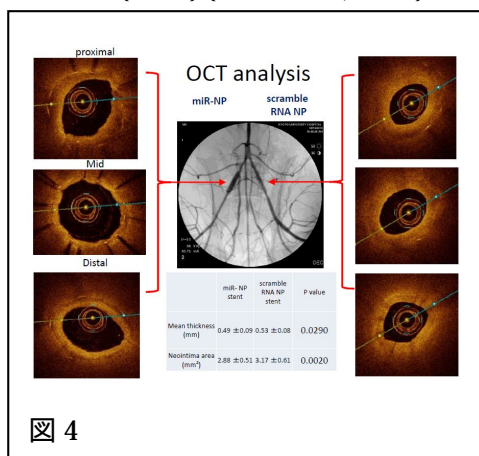


図 4

(4).ヒト血清サンプルでの解析

血清中には miRNA が exosome などの小胞、あるいはコレステロール、さらに RNA 結合蛋白とともに存在する。我々はこれまでに、血中 miR-133 が急性冠症候群の診断に有用であることを示した(*Circ Cardiovasc Genet* 2011)。

緊急入院による加療を要した連続 42 例の急性心不全患者について、入院時と入院後 7 日目の血清サンプルおよび臨床データを収集し、マイクロ RNA の血中濃度の変動と臨床指標との相関を検討した。急性心不全の加療経過中に血中濃度が変動するマイクロ RNA をスクリーニングするために初期に登録された 10 名の血清を入院時と入院後 7 日目のそれぞれについてプールし、高速シーケンス法と定量的 PCR 法を併用して網羅的解析を行った。その結果、miR-122-5p の血中濃度は入院時に比較して入院後 7 日目に低下が見られることが確認された。miR-122-5p は、肝臓における特異的な発現が観察される。治療前・治療後の miR-122-5p の血中濃度はそれぞれ対応する時点での血中肝障害マーカーと有意な相関を示した。以上の結果は、急性心不全患者の治療経過において見られる miR-122-5p の血中濃度の変動は、心不全の増悪によってもたらされた肝障害と治療による軽快を反映している可能性を示唆するものであった(*ESC Heart Failure* 2017)。

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 18 件)

Koyama S, Kuragaichi T, Sato Y, Kuwabara Y, Usami S, Horie T, Baba O, Hakuno D, Nakashima Y, Nishino T, Nishiga M, Nakao T, Arai H, Kimura T, Ono K. Dynamic changes of serum microRNA-122-5p through therapeutic courses indicates amelioration of acute liver injury accompanied by acute cardiac

decompensation. *ESC Heart Fail.*、査読有、2017 May;4(2):112-121. doi: 10.1002/ehf2.12123. Epub 2016 Dec 1. Morimoto T, Mineharu Y, Ono K, Nakatochi M, Ichihara S, Kabata R, Takagi Y, Cao Y, Zhao L, Kobayashi H, Harada KH, Takenaka K, Funaki T, Yokota M, Matsubara T, Yamamoto K, Izawa H, Kimura T, Miyamoto S, Koizumi A. Significant association of RNF213 p.R4810K, a moyamoya susceptibility variant, with coronary artery disease. *PLoS One.*、査読有、2017 Apr 17;12(4):e0175649. doi: 10.1371/journal.pone.0175649. Izuhara M, Kuwabara Y, Saito N, Yamamoto E, Hakuno D, Nakashima Y, Horie T, Baba O, Nishiga M, Nakao T, Nishino T, Nakazeki F, Ide Y, Kimura M, Kimura T, Ono K. Prevention of Neointimal Formation Using miRNA-126-Containing Nanoparticle-Conjugated Stents in a Rabbit Model. *PLoS One.*、査読有、2017 Mar 2;12(3):e0172798. doi: 10.1371/journal.pone.0172798. Nishiga M, Horie T, Kuwabara Y, Nagao K, Baba O, Nakao T, Nishino T, Hakuno D, Nakashima Y, Nishi H, Nakazeki F, Ide Y, Koyama S, Kimura M, Hanada R, Nakamura T, Inada T, Hasegawa K, Conway SJ, Kita T, Kimura T, Ono K. MicroRNA-33 Controls Adaptive Fibrotic Response in the Remodeling Heart by Preserving Lipid Raft Cholesterol. *Circ Res.*、査読有、2017 Mar 3;120(5):835-847. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309528. Ono K. A Novel Link between Plasma MicroRNA-33b Levels and Lipid Disorders in Diabetes Mellitus. *J Atheroscler Thromb.*、査読無、2016 Jul 29. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27476669. Eso Y, Takai A, Matsumoto T, Inuzuka T, Horie T, Ono K, Uemoto S, Lee K, Edelmann W, Chiba T, Marusawa H: MSH2 dysregulation is triggered by proinflammatory cytokine stimulation and is associated with liver cancer development. *Cancer Research*、査読有、2016 Aug 1;76(15):4383-93. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-2926. Ono K. Functions of microRNA-33a/b and microRNA therapeutics. *J Cardiol.*、査読無、2016 Jan;67(1):28-33. pii: S0914-5087(15)00359-7. doi: 10.1016/j.jjcc.2015.10.017. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 26645139. Horie T, Kimura T, Ono K. Emerging Novel Biomarkers for Arteriosclerosis Obliterans. *J Atheroscler Thromb.*、査読無、2016 Feb 1;23(2):171-2. doi: 10.5551/jat.ED028. Epub 2015 Dec 2.

Miyamoto S, Usami S, Kuwabara Y, Horie T, Baba O, Hakuno D, Nakashima Y, Nishiga M, Izuhara M, Nakao T, Nishino T, Ide Y, Nakazeki F, Wang J, Ueyama K, Kimura T, Ono K. Expression Patterns of miRNA-423-5p in the Serum and Pericardial Fluid in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *PLoS One*. 、査読有、2015;10(11):e0142904. doi: 10.1371/journal.pone.0142904. eCollection 2015. PubMed PMID: 26562412; PubMed Central PMCID: PMC4642962.

Kim J, Yoon H, Horie T, Burchett J, Restivo J, Rotllan N, Ramirez C, Verghese P, Ihara M, Hoe HS, Esau C, Fernández-Hernando C, Holtzman D, Cirrito J, Ono K, and Kim J. microRNA-33 regulates ApoE lipidation and Amyloid- β metabolism in the brain. *J Neurosci*. 、査読有、2015 Nov 4;35(44):14717-26. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2053-15.2015.

Ono K, Horie T, Nishino T, Baba O, Kuwabara Y, Kimura T. MicroRNAs and High-Density Lipoprotein Cholesterol Metabolism. *Int Heart J*. 、査読有、2015;56(4):365-71. doi: 10.1536/ihj.15-019. Epub 2015 Jun 18. Review. PubMed PMID: 26084456.

Ono K. MicroRNA-133a in the Development of Arteriosclerosis Obliterans. *J Atheroscler Thromb*. 、査読有、2015;22(4):342-3. doi: 10.5551/jat.ED006. Epub 2015 Feb 27. PubMed PMID: 25740337.

Izuhara M, Ono K, Shiomi H, Morimoto T, Furukawa Y, Nakagawa Y, Shizuta S, Tada T, Tazaki J, Horie T, Kuwabara Y, Baba O, Nishino T, Kita T, Kimura T; CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2 Investigators. High-density lipoprotein cholesterol levels and cardiovascular outcomes in Japanese patients after percutaneous coronary intervention: A report from the CREDO-Kyoto registry cohort-2. *Atherosclerosis*. 、査読有、2015 Oct;242(2):632-8. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.010.

Ono K, Horie T, Nishino T, Baba O, Kuwabara Y, Yokode M, Kita T, Kimura T. MicroRNA-33a/b in Lipid Metabolism—novel “thrifty” models. *Circ J*. 、査読無、2015 Jan 23;79(2):278-84. doi: 10.1253/circj.CJ-14-1252. Epub 2015 Jan 8. PubMed PMID: 25744742.

Kuwabara Y, Horie T, Baba O, Watanabe S, Nishiga M, Usami S, Izuhara M, Nakao T, Nishino T, Otsu K, Kita T, Kimura T, Ono K. MicroRNA-451 Exacerbates Lipotoxicity in Cardiomyocytes and High-Fat Diet-Induced Cardiac Hypertrophy in Mice through Suppression

of the LKB1/AMPK Pathway *Circ Res*. 、査読有、2015 ;116(2):279-88. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304707. Epub 2014 Oct 31.

Watanabe S, Horie T, Nagao K, Kuwabara Y, Baba O, Nishi H, Sowa N, Narazaki M, Matsuda T, Takemura G, Wada H, Hasegawa K, Kimura T, and Ono K. Cardiac-specific inhibition of kinase activity in calcium/calmodulin-dependent protein kinase kinase- β leads to accelerated left ventricular remodeling and heart failure after transverse aortic constriction in mice. *PLoS One*. 、査読有、2014 ;9:e108201. doi: 10.1371/journal.pone.0108201.

Horie T, Nishino T, Baba O, Kuwabara Y, Nakao T, Nishiga M, Usami S, Izuhara M, Nakazeki F, Ide Y, Koyama S, Sowa N, Yahagi N, Shimano H, Nakamura T, Hasegawa K, Kume N, Yokode M, Kita T, Kimura T, and Ono K. MicroRNA-33b knock-in mice for an intron of sterol regulatory element-binding factor 1 (*Srebf1*) exhibit reduced HDL-C in vivo *Sci Rep*. 、査読有、2014;4:5312; DOI:10.1038/srep05312.

Horie T, Baba O, Kuwabara Y, Yokode M, Kita T, Kimura T, and Ono K. MicroRNAs and lipoprotein metabolism. *J of Atherosclerosis and Thrombosis* 、査読有、2014;21:17-22.

[学会発表](計9件)

尾野 亘、Symposium 10; Molecular Basis of Cardiovascular Dysfunction in Metabolic Diseases「Molecular Links between Lipid Metabolism and Heart Failure」2017年3月18日

尾野 亘 第53回日本臨床分子医学会東京国際フォーラム 東京「miR-33a/bの生体における働きの解明と臨床応用への取り組み」学会賞受賞講演 2016年4月16日

尾野 亘、AHA-JCS Joint Symposium “Functional Importance of Immune Cells in the Heart” March 19 (Sat) 11:10-12:40: MicroRNA-451 Exacerbates Lipotoxicity in Cardiomyocytes and High-Fat Diet-Induced Cardiac Hypertrophy in Mice through Suppression of the LKB1/AMPK Pathway 2016年3月19日

尾野 亘、脂質恒常性維持におけるマイクロRNA-33の働き、第1回J-ISCP学術集会 医学・薬学ジョイントシンポジウム 心血管疾患の創薬分子標的と再生・発生、2015年6月20日、京都

尾野 亘、microRNA-33a/bによる細胞・臓器レベルの脂質代謝制御機構 第58回日本糖尿病学会年次学術集会 シンポジウム 25 脂質代謝研究の最前線、

2015年5月23日、下関
尾野 亘、脂質代謝を起点とした
microRNA-33a/b の作用の解明 Future
Perspective in Atherosclerosis Research:
Seeking for Novel Therapeutic Targets
against Cardiovascular Diseases ‘miR-33a/b
as novel therapeutic targets for the treatment
of cardiovascular diseases’ 第79回日本
循環器学会 プレナリーセッション、
2015年4月25日、大阪国際会議場 大阪

尾野 亘、microRNA-33b knock-in mice
for an intron of sterol regulatory
element-binding factor 1 (Srebf1) exhibit
reduced HDL-C in vivo. 第5回 Molecular
Cardiovascular Conference 、2014年9
月5日、神戸ベイシェラトンホテル&タ
ワーズ

尾野 亘: High impact of microRNA-33 on
atherosclerosis and lipid metabolism 第46
回日本動脈硬化学会総会・学術集会、第
9回五島雄一郎賞受賞講演、2014年7月
11日、東京

尾野 亘: microRNA-33 の動脈硬化・脂
質制御における役割」第46回日本動脈硬
化学会総会・学術集会 Featured Session:
最先端の病態研究、2014年7月10日、
東京

〔図書〕(計5件)

尾野 亘、「生活習慣病と miRNA」 実
験医学 ノンコーディング RNA テキス
トブック 2015年 羊土社 pp122-125

Ono K. microRNAs and Cardiovascular
Remodeling. *Adv Exp Med Biol.*
2015;888:197-213. doi:
10.1007/978-3-319-22671-2_10. PubMed
PMID: 26663184.

Ono K. Gaetano Santulli (Eds): microRNA:
Medical Evidence, Chapter 10 “microRNAs
and Cardiovascular Remodeling” 2015
Springer

Ono K. MicroRNAs and cardiovascular
diseases. In: Charles H. Lawrie (ed):
MicroRNAs in Medicine, pp.477-493 Wiley
Blackwell, 2014

尾野 亘 「代謝と循環器疾患に関わる
microRNA」 Annual Review 循環器
2014 中外医学社 pp35-41

〔産業財産権〕

出願状況(計3件)

名称: TDP-43 プロテノパシーの予防又は治療
用組成物(当研究所整理番号 4996)

発明者: 井上治久、津下到、尾野亘、鈴木茂
彦、内藤素子

権利者: 井上治久、津下到、尾野亘、鈴木茂
彦、内藤素子

基礎出願番号: 特願 2015-199526

米国出願番号: 15/370,032

出願年月日: 2015年10月7日

国内外の別: 海外

名称: マイクロRNA溶出型ステント及び
それを用いた管腔治療

発明者: 尾野 亘、斉藤成達、出原正康、木
村 剛

権利者: 尾野 亘、斉藤成達、出原正康、木
村 剛

出願番号: 特願 2016-506206

出願年月日: 2016年9月5日

国内外の別: 国内

名称: miR-33b ノックインマウスによる非ア
ルコール性脂肪肝炎モデル

権利者: 京都大学

出願番号: 特願 2017-59580

出願年月日: 2017年3月24日

国内外の別: 国内

〔その他〕

研究室ホームページ

<http://kyoto-u-cardio.jp/kisokenkyu/metabolic/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

尾野 亘 (ONO, Koh)

京都大学・大学院医学研究科・准教授
研究者番号: 00359275

(2) 研究分担者

堀江貴裕 (HORIE, Takahiro)

京都大学・大学院医学研究科・助教
研究者番号: 20565577

(3) 連携研究者

中邨智之 (NAKAMURA, Tomoyuki)

関西医科大学薬理学・教授
研究者番号: 20362527

丸澤宏之 (MARUSAWA, Hiroyuki)

京都大学・大学院医学研究科・准教授
研究者番号: 80324630