

平成15年度

創薬等ヒューマンサイエンス研究

重点研究報告書

第2分野

創薬のための生体機能解析に関する研究

目 次

課題番号

20030895A KH21009	リン脂質代謝・機能の解明とその抗微生物薬開発への応用	西島正弘 …… 1
896A KH21010	低酸素センサーを介する虚血性および変性性神経疾患の機序解明と新規治療薬開発	芝崎 太 …… 6
897A KH21011	細胞内情報伝達分子を標的とした抗ウイルス剤および抗癌剤の開発	松田道行 …… 19
898A KH21012	抗動脈硬化性リポ蛋白質HDLの代謝制御機構	新井洋由 …… 25
899A KH21013	ゲノム修復と細胞分裂に関連する因子の構造機能解析と応用に関する研究	葛西正孝 …… 33
900A KH21014	難治性疼痛に関与するATP受容体の機能解析と医療への応用	井上和秀 …… 39
901A KH21015	動脈硬化症進展阻止のための血管内皮細胞特異的発現EDG受容体作働薬・拮抗薬の開発	望月直樹 …… 47
902A KH21016	天然物由来シグナル伝達制御物質の探索と創薬への応用に関する研究	上原至雅 …… 51
903A KH21017	肥満/糖尿病発症予防のためのターゲット遺伝子の同定と制御法の開発	江崎 治 …… 55
904A KH21018	ゲノム情報にもとづいた移植免疫抑制にかかわる遺伝子の検索と創薬への応用に関する研究	絵野沢 伸 …… 59
905A KH21019	神経・免疫・内分泌相関による生体防御機構の解明と創薬	田平 武 …… 62
906A KH21020	レクチン機能を利用した血管における生体防御システムの解明と創薬への応用	若宮伸隆 …… 67
907A KH21021	感染症に関連した免疫異常の解析と新規制御物質の開発	鈴木和男 …… 74
908A KH21022	自己免疫性膵炎発症に関連するIgG 4型抗体の認識する自己抗原の検索、ならびに特異的診断システムの開発	川 茂幸 …… 84
909A KH21024	動物細胞におけるラフト等の脂質膜ドメインを介した生体機能調節機構の解析と疾病関連因子探索への応用	北川隆之 …… 89
910A KH21025	新規サイトカインの炎症性疾患における役割の解析と創薬への応用	山越 智 …… 95
911A KH21026	マイクロアレイDNAチップを用いた各種病態関連発現遺伝子の解析	辻本豪三 …… 104
912A KH21027	細胞死をもたらすストレスシグナル伝達機構の解析および生体防御機構の解明	桃井 隆 …… 111
913A KH22071	ウイルスの侵入および発芽過程を標的とした次世代抗インフルエンザ薬の開発	鈴木康夫 …… 118
914A KH22072	サイトカインシグナル制御分子による慢性関節リウマチの治療薬の開発	吉村昭彦 …… 121
915A KH22073	T細胞の活性化およびヘルパーT細胞サブセットの分化を特異的に制御する手法の樹立	宮武昌一郎 …… 125
916A KH22082	変異型HB-EGFノックインマウスによる循環器疾患の解析	目加田英輔 …… 133

レクチン機能を利用した血管における生体防御システムの解明と創薬への応用

所属 旭川医科大学 医学部
研究者 若宮 伸隆

研究要旨 膜型コレクチン CL-P1 を見だし、血管内皮特異的発現と樹立遺伝子発現細胞の解析から、常在型スカベンジャー受容体様の機能を有することを明らかにした。虚血・再環流刺激では、個体レベルで過剰発現誘導が明らかになり、生理的機能の一端が解明された。

分担研究者

- (1) 国立感染症研究所エイズ第1グループ
本多三男
- (2) 鳥取大学医学部 鈴木定彦
- (3) 帝京大学薬学部 板部洋之
- (4) 扶桑薬品工業株式会社研究開発センター
岸雄一郎

長遺伝子のクローニングに成功した(JBC2001)。これらのホモロジーから、マウス、ラット、ゼブラフィッシュ CL-P1cDNA のクローニングを行った(図1)。ゼブラフィッシュ CL-P1 においては、個体レベルの研究のために、ゼブラフィッシュの飼育と繁殖を行った。また虚血・再環流実験では、モデル動物として、ラットを用いているので、ラット CL-P1mRNA の

A. 目的

血管は現代の高齢化社会において大きな問題となっている虚血性心疾患、脳血管障害、糖尿病などの生活習慣病において最も重要な器官である。そしてスカベンジャー受容体がこれらの成人病の発症原因と密接に関連していることが明らかになっている。主任研究者である若宮は、本研究開始直前に、新規コレクチン遺伝子 CL-P1 を発見し、古典的スカベンジャー受容体(SR-A)に酷似しているという事実を見いだしていた。本研究の目的は、CL-P1 のスカベンジャー受容体としての生理的役割を明らかにし、難治性血管障害や血管炎における役割を解明し、創薬への基礎的な知見を得ることが本研究の大きな目的である。

B. C. 方法と成果

1) コレクチン遺伝子 CL-P1cDNA のクローニングとゲノム解析について

主任研究者は、ゲノムデータベースが充実してきた1996年に、本遺伝子断片を発見し、その断片から全

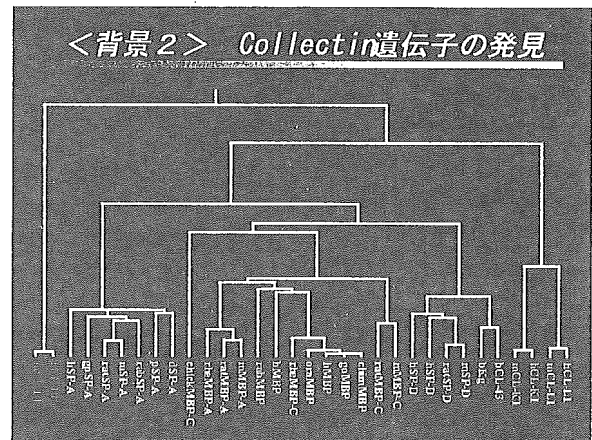


図1

ための数種のプライマー作成を行い、その全長cDNA

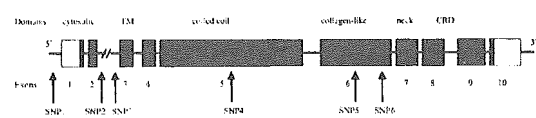


Fig. 1. Relationship between genomic structure and the location of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the human CL-P1 gene. Catalytic, oligoliglike, neck, and CRD indicate the catalytic, oligoliglike, neck, and CRD regions, respectively. Exons are shown with black triangles. Arrows indicate approximate position of each SNP. Functions to facilitate indicated above the gene. TM, Transmembrane domain; CRD, carbohydrate recognition domain.

Polymorphism	Nucleotide position	Amino acid	Country	Allele	Allele frequency
SNP1 (5' upstream region)	678		IT	GG	1
			22	AG	0.99
SNP2 (intron 2)	1532-1540-1541		CG	AA	0.99
			21	AG	0.01
SNP3 (intron 2)	1532-1540-1541		AA	GG	0.99
			21	AG	0.01
SNP4 (exon 5)	500-10-11	176T	CG	CT	0.99
			28	TT	0.01
SNP5 (exon 6)	1563-11-12	522T	CG	CT	0.99
			21	TT	0.01
SNP6 (exon 6)	1575-14-15	508G	CG	AA	0.99
			21	AG	0.01

SNP, Single nucleotide polymorphism.
*Allele A, polymorphism identified from the frame 0 (1) in this study.
†The frequencies of allele SNPs follow the allele frequencies of population name (country) (Lorenzen and Anderson 1994).

図2

の伸長可能なプライマーセットを選び出し、その適性条件を樹立した。ヒトゲノム遺伝子は、ヒト CL-P1cDNA のエクソンの一部を用いて、ゲノムデータベースにアクセスして、イントロンの全長を明らかにした。その構造は図2に示すように10個のエクソンと9個イントロンが存在していた。

また旭川医科大学公衆衛生学羽田教授との共同研究により、SNPsの検索をおこない、ゲノム遺伝子内に6つのSNPsを発見した。このゲノムタイプとアレル頻度を検討した結果、2つは構造遺伝子上にSNPsが存在し、アミノ酸置換がおこることから、種々の病態における遺伝子解析が可能であることが推測された。

(倫理面での配慮)

本研究において、人遺伝子ゲノム検査は、旭川医科大学の倫理委員会の承認を得て、その規定にのっとり、個人各位に書面によるインフォームドコンセントをとり、了解の得られた人のみに採血を行い、実験材料として用いた。

マウスゲノム遺伝子をノックアウトマウス作成は引き続き、行っているが、原因不明だが相同組換えのおきたES細胞の頻度が極端に少なく、ヘテロマウスにも育っていない。現在複数のターゲティングベクターでも同様の事がみられており、並行してヘテロマウスへの移行を行っている。本結果から、CL-P1が個体レベルの早期からembryoの形態形成に重要な役割を果たしている可能性が考えられるので、embryo形態形成のどの段階で発育停止しても観察可能な、ゼブラフィッシュを用いたRNAi法で遺伝子発現抑制実験による、別な角度からの遺伝子ノックアウトを現在行っている。

(若宮)

2) CL-P1 遺伝子永久発現細胞株の樹立とその性質
完全長ゼブラフィッシュ CL-P1cDNA を発現ベクター pcDNA3.1/Myc-His(+) に組み込み、一過性または永久発現細胞株を樹立した。zCL-P1 遺伝子発現株は、膜蛍光染色法で CL-P1 のレクチン部分に対する抗体やC末に存在するはずの Myc-tag 抗体の両者によって膜蛍光が認められた。またウェスタンブロット法により、発現蛋白質分子量がほぼ 140 kDa の糖鎖の修飾をうけたバンドとして認められた。また、発現細胞における機

能については、微生物としては、Sta. aureus と酵母 S. cerevisiae においては結合が認められた (図3)。しかしながら E. coli では、特異的な結合は認められなかった。変性 LDL では、生理的な LDL と考えられている OxLDL において CL-P1 発現細胞での結合が明らかになった (図4)。(若宮)

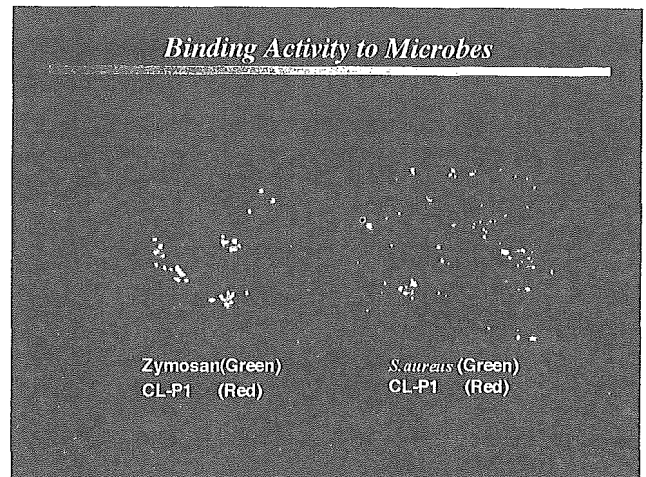


図3

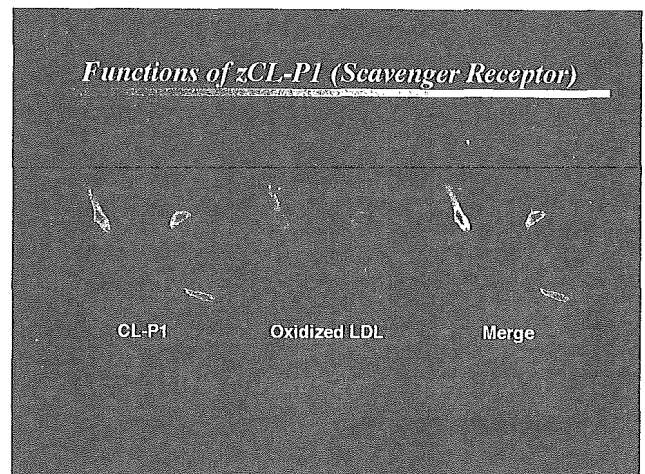


図4

3) リガンドに対する CL-P1 の細胞外部の結合領域の検討とその性質の解析

CL-P1 の細胞外領域は、coiled-coil 領域、collagen 様領域、レクチンドメインの3つの領域に分けられる。機能ドメインである collagen 様領域、レクチンドメインの欠損した発現細胞を作成し、その微生物結合能と変性 LDL との結合を解析した結果、その結合ドメインは collagen 様領域であることが明らかになった。また collagen 様領域の3カ所の陽性荷電領域が重要であることが推測された。また CL-P1 自身のレクチン活性は galactose, N-acetylgalactosamin に特異性を認めた、さらに酸性糖であるシアル酸や mannose-6-リ

ン酸にも結合することが明らかになった。このレクチン活性はCL-P1を細胞表面に発現した細胞における結合パターンとCL-P1の細胞外部分だけを発現させた分泌型CL-P1の結合パターンは類似していた(図5)。また、すべての塩基性アミノ酸の点変異置換によるmannose-6-リン酸との結合を検討した。その結果3カ所の陽性荷電領域の2番目と3番目の陽性荷電がmannose-6-リン酸の結合に関与することが明らかになった(図6)。(若宮)

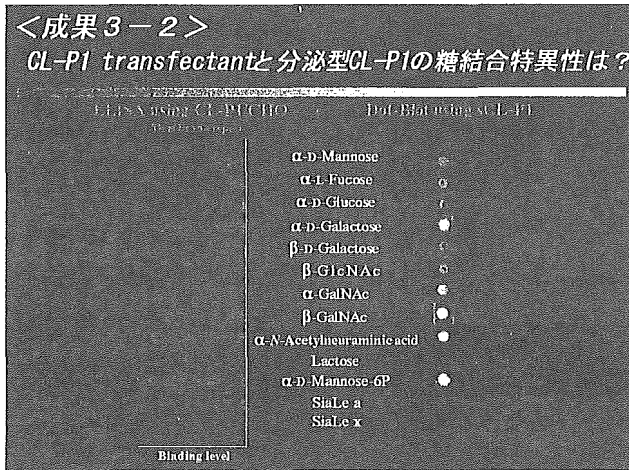


図5

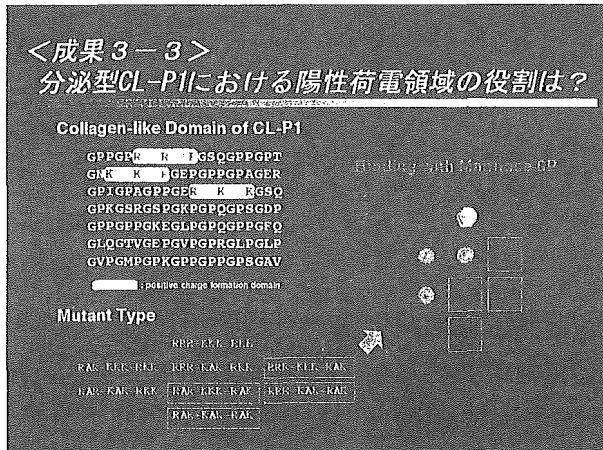


図6

4) CL-P1の細胞内ドメインに結合する分子の探索
 酵母のtwo-hybridシステムを用いて、CL-P1の細胞内領域に結合する分子を探索し、昨年アダプチン複合体を形成する一分子であるAP2M2の断片をクローニングし、CL-P1とAP2M2蛋白の結合を明らかにした。本年は、ヒト永久発現細胞株を用いてCL-P1蛋白とAP2M2の dominant negative 実験を行ったが、酵母 phagocytosis に関しては部分抑制がみられたにとどまった(図7)。また actin filament の再編成を阻害す

る cytochalasinD やPI3-kinase の阻害剤である wortmannin 処理において phagocytosis の抑制が見られた(図8)。(若宮)

5) CL-P1の生理的刺激による動態の解析と個体レベルでの発現誘導

スカベンジャー受容体の仲間である、LOX-1は、CL-P1

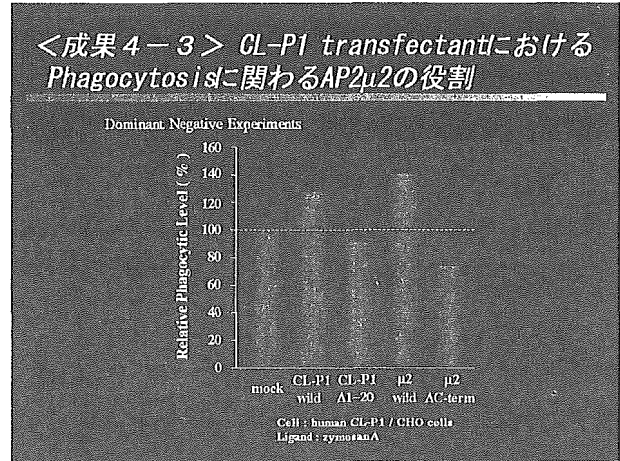


図7

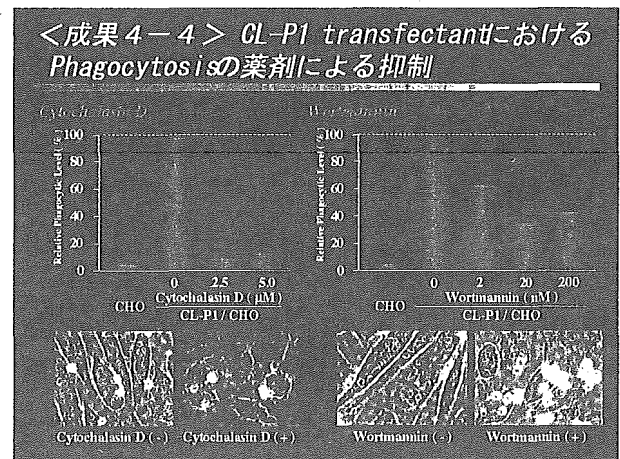


図8

同様血管内皮に存在する膜蛋白である。本分子は動脈硬化巣に局在することが明らかになっており、サイトカインや炎症刺激などによって早期に誘導されることが報告されている。CL-P1の機能を探る目的で、低酸素再酸素化刺激を細胞レベルで、虚血・再灌流処置をラット個体で行うことによる、CL-P1の動態を検討した。細胞レベルでは、LOX-1に遅れてCL-P1は発現誘導が上がり、LOX-1は誘導後48時間ではmRNAは消退したが、CL-P1は120時間後においてもmRNAの発現増加は維持していた(図9)。一方、個体レベルでは、LOX-1は細胞レベル同様一過性発現が認められ、24時間後にピークがみられその後消退したが、CL-P1では、72時

間後にそのピークがみられた。また、組織における免疫染色においては、7日をピークとする組織染色像が血管の最内層である血管内皮に認められた(図10)。またゼブラフィッシュにおいてもCL-P1はembryo発育早期(受精後9時間)にmRNAが発現し、血管内皮に局在していることを認めた(図11)。(若宮)

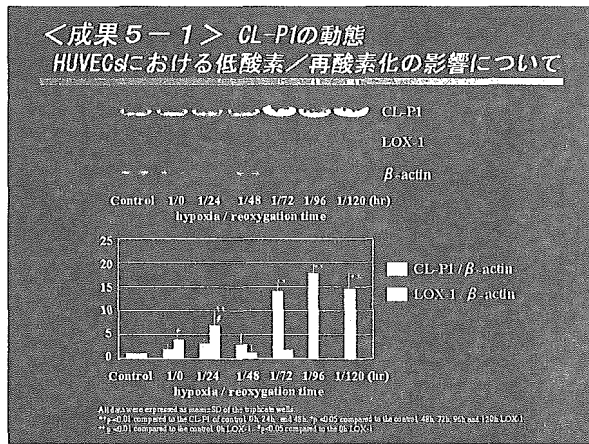


図9

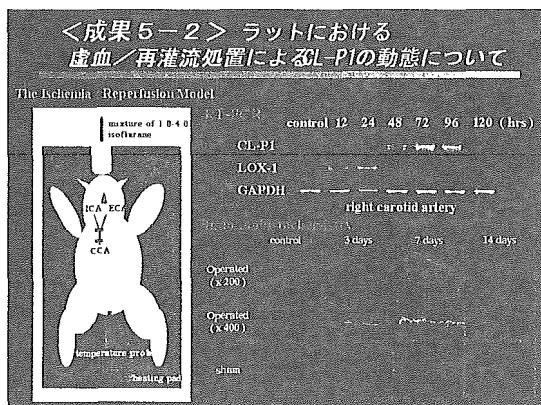


図10

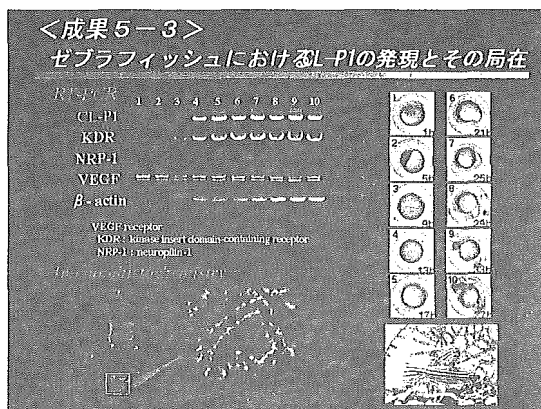
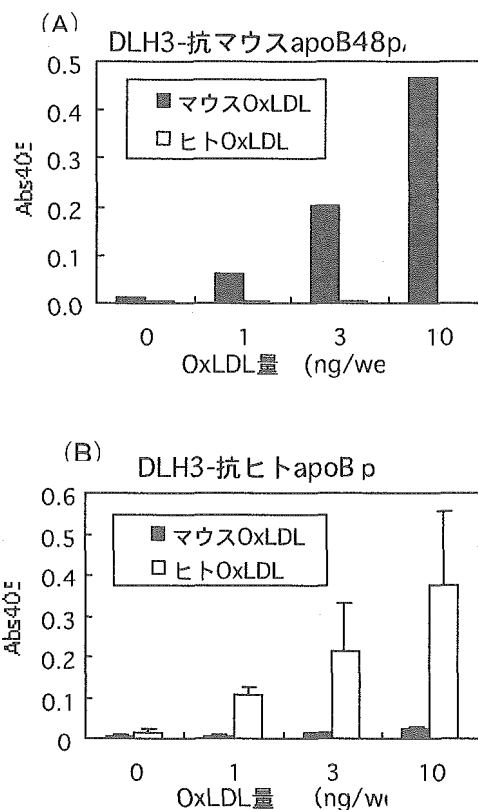


図11

6) CL-P1の生理的なりガンドであるOxLDL解析
種々の条件で酸化LDLを調製し比較検討した結果、LDLの酸化の程度によって生じている産物や修飾

構造に明らかに差異があることが分かった。マクロファージへの結合性の乏しいMM-LDLは、肝でのクリアランスを逃れて血中に比較的長く滞留し、DLH3抗体のサンドイッチELISAで検出されている血漿中の酸化LDLのモデルとなりうるのではないかと考えられた。また、マウスOxLDLについてもサンドイッチELISAでの測定が可能になり(図12)、今後のモデル動物での多様な検討への足がかりとなった。(板部分担研究者)

図12 マウスOxLDLのサンドイッチELISA



7) コレクチン解析のための単クローン抗体作成

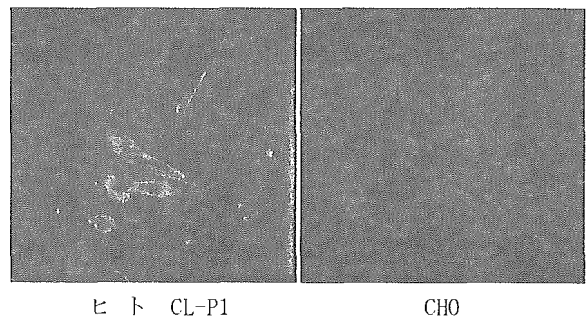


図13

従来、コレクチンの解析には、レクチンドメインを大腸菌で発現させ、ウサギとニワトリに過免疫を行

い、ポリクローナル抗体を作成していたが、精密な測定系作成のために、CL-P1 の単クローナル抗体の作成をおこなった。ヒト CL-P1 に対して、特異的に反応すると考えられるマウス単クローン抗体が作成できた (図 1 3)。(岸分担研究者)

8) コレクチンのゲノムと感染防御の解析

肺炎を発症した高齢者インフルエンザ患者より得られた DNA より PCR 法によりマンナン結合レクチン遺伝子のプロモーターおよびエキソン 1 領域を含む DNA 断片を増幅させた後、ダイレクトシーケンス法により塩基配列を決定し、重症肺炎発症とマンナン結合レクチン遺伝子多型の相関性の解析を行った。49 例の肺炎を発症した高齢者インフルエンザ患者におけるマンナン結合レクチン遺伝子プロモーターおよびエキソン 1 領域の 1 塩基多型の頻度を比較した結果、エキソン 1 領域では 1 塩基多型と肺炎発症の間に相関は見られなかったが、プロモーター領域では 1 塩基多型に明らかな相関が見られた。

(図 1 4) (鈴木分担研究者)

表 6 健康者および肺炎を発症した高齢者インフルエンザ患者におけるマンナン結合レクチン遺伝子プロモーター上の P Q SNP

Population group	Genotype		
	P/P	P/Q	Q/Q
Healthy control (n=95)	86 (90.5%)	1 (1.1%)	8 (8.4%)
This work (n=48)	32 (66.7%)	14 (29.2%)	2 (4.2%)

図 1 4

9) コレクチンの感染防御能の解析

コレクチンのサブファミリーであるマンナン結合レクチン (MBL) に焦点を当て、上記で作成した ELISA システムを用いて、正常人における MBL 血中濃度の日内変動とストレス時の変化の比較検討し、その正常値についてのデータを得た。また、その感染防御能においては、HIV の系で、中和の定量系を樹立できたので、in vitro での役割を検討した。その結果、MBL がクレイドを越える中和抗体として、抗 HIV 活性をもつことを認めた。(表 1) (本多分担研究者)

HIV-1 isolates	clade	IC50 (µg/ml)
92TH014	B'	Native MBL 1.57 / recombinant MBL 7.0
92US712	B	Native MBL <1.0 / recombinant MBL <1.0
JRCSF	B	Native MBL 2.74 / recombinant MBL 0.19
NDK	D	Native MBL ND / recombinant MBL *10
LP65	E	Native MBL ND / recombinant MBL *20

表 1

D. 考察

LOX-1 は当初、血管内皮特異的と報告されたが実際には平滑筋細胞や単球に主に分布しており、血管内皮にのみ発現する蛋白質は現在のところ、CL-P1 のみである。遺伝子解析からは、CL-P1 はヒトから下等動物のゼブラフィッシュである硬骨魚類にいたるまで高度に遺伝子もその発現された、ヒトと同様の貪食能や酸化 LDL などの結合能も保存されていることが明らかになった。リガンドとの結合は細胞外領域のコラーゲン部分の陽性荷電領域が関与していると推測され、さらに 3 箇所ある陽性荷電部位の後半部の 2 箇所が特に重要であることが明らかになった。レクチンとしての糖結合活性は galactose, GalNAc だけでなく、酸性糖であるシアル酸や mannose-6-リン酸の糖結合傾向を示しているが、これはコラーゲン部分の陽性荷電部分に関与していることが、ドメイン欠損 CL-P1 や塩基性アミノ酸の点変異をもつ CL-P1 分子の解析から明らかになった。Two-hybrid 解析により、CL-P1 の細胞内部領域とアダプチン蛋白複合体の AP2M2 の結合が明らかになったが、貪食に関するドミナントネガティブ実験において機能の抑制を認められなかった。アクチンの再編成の阻害や PI3kinase 阻害では、貪食が抑制されることより、結合の後のイベントは従来の貪食メカニズムと変化がないことがわかった。CL-P1 の生理的なリガンドである OxLDL 解析では、マウス OxLDL についてサンドイッチ ELISA での測定が可能になり今後のモデル動物での多様な検討への足がかりとなった。また、CL-P1 の単クローン抗体も作成でき、種々の測定系に有用であると考えられた。コレクチンのゲノムと感染防御の解析では、実際のゲノムレベルでもインフルエンザ感染で SNPs に差が認められた。HIV に対する抗ウイルス

効果では、HIV の単クローン抗体でみられないクレイドを越えるウイルス亜種に効果をもつことが明らかになった。● 個体レベルでの本遺伝子の役割を明らかにする実験系としてノックアウトマウス作成に3年かけたがヘテロマウスができていない。● 現在 embryo 致死の可能性を考え、ゼブラフィッシュでの受精卵からの RNAi を行っている。● 生理的条件下での CL-P1 の動態では、ラットでの虚血・再灌流処置により、患部に後期に CL-P1 の発現誘導がおり、LOX-1 の早期発現誘導と対照的なパターンを示した。● 発現誘導された CL-P1 は7日がピークで、14日では消退することが明らかになり、生体でのこの CL-P1 の動態が重要な意義を持つことが推測された。

E. 結論

最終年度の研究では、CL-P1 遺伝子の発見に始まる下記の一連の研究が展開された。● 次回3カ年で新たな個体レベルの生理的意義の解明を計り、創薬研究への道筋をつけたい。

- 1) 新規コレクチン CL-P1 の遺伝子解析
- 2) CL-P1 発現細胞株の樹立とそれをを用いた解析
- 3) CL-P1 の細胞外ドメインとそのリガンドの解析
- 4) CL-P1 の細胞内ドメインとそのリガンドの解析
- 5) CL-P1 の刺激による動態解析 in vitro/vivo
- 6) CL-P1 の個体における役割の解析
- 7) CL-P1 の生理的リガンドである OxLDL 解析
- 8) コレクチン解析のための単クローン抗体作成
- 9) コレクチンのゲノムと感染防御の解析
- 10) コレクチンの感染防御能の解析

F. 研究発表

1. 論文発表

- Ohmori, H., Makita, Y., Funamizu, M., Chiba, S., Ohtani, K., Suzuki, Y., Wakamiya, N., Hata, A.: Haplotype analysis of human collectin placenta 1 (hCL-P1) gene. *J. Hum. Genet.* 48: 82-85, 2003.
- Suzutani T, Ishioka K, De Clercq E, Ishibashi K, Kaneko H, Kira T, Hashimoto KI, Ogasawara M, Ohtani K, Wakamiya N, Saijo M.: Differential Mutation Patterns in Thymidine Kinase and DNA Polymerase Genes of Herpes Simplex Virus Type 1 Clones Passaged in the Presence of Acyclovir or Penciclovir. *Antimicrob Agents Chemother.* 47(5): 1707-1713. 2003.
- Saito, T., Fukuzawa, J., Osaki, J., Sakuragi, H., Yao, N., Haneda, T., Fujino, T., Wakamiya, N., Kikuchi, K., Hasebe, N.: Roles of calcineurin and calcium /calmodulin-dependent protein kinase II in pressure overload-induced cardiac hypertrophy. *J. Molecular and Cellular Cardiology.* 35(9): 1153-1160. 2003.
- Takahashi, R. Tsutsumi, A. Ohtani, K. Goto, D. Matsumoto, I. Ito, S. Wakamiya, N Sumida, T.: Anti-mannose binding lectin antibodies in sera of Japanese patients with systemic lupus erythematosus *Clinical and Experimental Immunology* (in press).
- 若宮伸隆、吉田逸朗、小笠原正洋、福澤純、大谷克城、小山聡：生体防御レクチンとしてのコレクチンファミリー。北海道医学雑誌 79(1):3-7, 2004.
- 若宮伸隆：自然免疫においてMBLはどのような役割を果たすのか 分子消化器病 (印刷中)
- Uno M., Kitasato, K., Nishi, K., Itabe, H. and Nagahiro, S.: Elevation of plasma oxidized LDL in acute cerebral infarction. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* (2003) 74, 312-316.
- Higashi, Y., Itabe, H., Fukase, H., Mori, M., Fujimoto, Y. and Takano, T.: Transmembrane lipid transfer is crucial for providing neutral lipids during VLDL assembly in endoplasmic reticulum. *J. Biol. Chem.* 278, (2003) 21450-21458.
- Yoda T., Suzuki Y., Terano Y., Yamazaki K., Sakon N., Kuzuguchi T., Oda H., Tsukamoto T. 2003. Precise Characterization of Norovirus (Norwalk-Like Virus)-Specific Monoclonal Antibodies with Broad Reactivity. *J. Clin. Microbiol.* 41: 2367-2371.
- Suzuki K, Suzuki Y, Kitamura S. 2003 Cloning and expression of a UDP-glucuronic acid decarboxylase gene in rice. *J Exp Bot.* 54:1997-9.
- Agdamag DM, Kageyama S, Solante R, Espantaleon AS, Sangco JC, Suzuki Y. 2003 Characterization of clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis resistant to drugs and detection of RpoB mutation in multidrug-resistant tuberculosis in the Philippines. *Int J Tuberc Lung Dis.* 7:1104-8.

- 鈴木定彦、田丸垂貴、勝川千尋、田中吉紀 2003. 非結核性抗酸菌症の基礎と臨床 (斎藤肇 他編、財団法人結核予防会) 非結核性抗酸菌の遺伝子型別法の項目. 印刷中
 - Hara T, Yoshino N, Takayama N, Minamitani M, Naganawa S, Ohkubo H, Takizawa M, Izumi Y, Kantake M, Suzuki S, Takano M, Kita T, Totani R, Nagai Y, Honda M and Nakasone T Presence of multiple HIV-1 subtypes among mothers and children in Japan. AIDS Res. & Human Retroviruses 2001. 17:569-575.
 - Kaizu M., Sato H., Ami Y., Izumi Y., Nakasone T., Tomita Y., Someya K., Takebe Y., Kitamura K., Tochikubo O. and Honda M. Infection of macaques with an R5-tropic SHIV bearing a chimeric envelope carrying subtype E V3 loop among subtype B framework. Arch. Virol (2003) 148:973-988.
 - Kaizu M., Ami Y., Nakasone T., Sasaki Y., Izumi Y., Sato H., Takahashi E., Sakai K., Shinohara K., Nakanishi K. and Honda M. Higher levels of IL-18 circulate during primary infection of monkeys with a pathogenic SHIV than with a nonpathogenic SHIV. Virology 313:8-12 2003.
 - Takizawa M, Chiba J, Haga S, Asano T, Yamamoto N, Honda M. Fractionation of guinea pig leukocyte by flow cytometry using a novel MIL4/SSC parameter. Cytometry Research, 13(1):25-32, 2003
2. 学会報告
- 大谷克城, 鈴木定彦, 坂本隆志, 河合高生, 芥子宏行, 若宮伸隆: 新規コレクチン遺伝子群の発見とその分子進化について。北海道生化学学会支部会 (札幌) 2003.
 - 若宮伸隆、吉田逸朗、小笠原正洋、福澤純、大谷克城、小山聡: 生体防御レクチンとしてのコレクチンファミリー。北海道医学大会総会 (札幌) 2003.
 - Ohtani, K., Koge, K., Koyama, S., Jang, S-J., Fukuzawa, J., Wakamiya, N.: Molecular characterization of CL-P1. 日本生化学会 (横浜) 2003.
 - Furukawa, K., Fukuda, M., Uchida, T., Suzuki, E., Matsumoto S., Kondo, Y., Ohtani, K., Wakamiya, N.: Isolation of zebrafish CL-P1 gene. 日本生化学会 (横浜) 2003.
 - Wakamiya, N.: The membranetype collectin CL-P1 is a scavenger receptor conserving in vertebrates. The 16th Naito conference (kanagawa) 2003.
 - 板部洋之: 酸化 LDL の生成と代謝 第 45 回 日本脂質生化学会、2003、シンポジウム
 - Itabe, H.: Measurement of oxidized LDL specifically present in human plasma and in atherosclerotic lesions. The 13th International Symposium on Atherosclerosis, 2003, symposium
 - 板部洋之: ヒト血漿中酸化 LDL 研究の展開と問題点 血管細胞生物学会・Vascular Medicine 学会ジョイントシンポジウム、2003、シンポジウム
- G. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得・無し
 2. 実用新案登録・無し
 3. その他・無し

平成15年度

創薬等ヒューマンサイエンス研究
重点研究報告書

第2分野

創薬のための生体機能解析に関する研究

平成16年9月30日発行

発行 財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団

〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町13番4号
共同ビル（小伝馬町駅前）4F
電話 03(3663)8641 FAX 03(3663)0448

印刷 株式会社 ソーラン社