

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等実用化研究事業  
総括研究報告書  
「慢性腎臓病の進行を促進する薬剤等による腎障害の  
早期診断法と治療法の開発」

研究代表者

成田一衛 新潟大学医歯学総合研究科 腎・膠原病内科学

研究分担者

和田隆志 金沢大学医薬保健研究域医学系 血液情報統御学  
山縣邦弘 筑波大学医学医療系臨床医学域 腎臓内科学  
横山 仁 金沢医科大学医学部 腎臓内科学  
寺田典生 高知大学医学部 内分泌代謝・腎臓内科学  
斎藤亮彦 新潟大学医歯学総合研究科 機能分子医学寄附講座  
各務 博 新潟大学医歯学総合研究科 呼吸器・感染症内科学  
田邊嘉也 新潟大学医歯学総合病院 感染管理部

研究協力者

河野恵美子 新潟大学医歯学総合研究科 腎・膠原病内科学  
坂井宣彦 金沢大学医薬保健研究域医学系 血液情報統御学  
臼井丈一 筑波大学医学医療系臨床医学域 腎臓内科学  
鶴岡秀一 日本医科大学医学研究科 腎臓内科学

研究要旨

本研究は、多くの合併症を併発することが多く、しかも十分な薬物治療が困難なことが多い腎臓病患者に対して、安全で有効な医療の提供を可能とすることを最終目標として、平成 25 年度から 3 年計画で開始したものである。

本年度までの主な成果は下記の通りである。

日本腎臓学会腎生検例レジストリーを基盤として、全国レベルでの薬剤性腎障害の病理組織像を調査し、年代により好発する病理組織像が異なることを明らかにした。一施設の 30 年間の腎生検データベースからは、糸球体障害を起こす原因薬剤として抗リウマチ薬が最も多いことを明らかにし、その予後を調査中である。全国調査を行い、正確な発生頻度と危険因子、予後（腎機能および生命）と、現場で行われている治療法を把握する。これは、後述のガイドラインの将来的な改訂に有用となる。

薬剤性腎障害の早期発見、早期介入のために、腎障害が完成する以前に（できれば発症前に）予測できる技術が必要である。現在まで、個別に VNN-1、尿中メガリン、L-FABP 等の有用性が示唆された。今後、メガリン、OCT、OAT、ポドカリキシン、NAG、2 ミクログロブリン、NGAL、L-FABP、IL-18、KIM1 等の早期診断マーカー候補をパネルとして包括的に検証する。

肺癌症例の前向き研究により、抗癌薬のキードラッグであるシスプラチンによる腎障害を予測するマーカーとして、尿中メガリン測定の有用性を示唆するデータが得られた。さらに症例数を増やした前向き研究を行う。

薬剤性腎障害の予防薬の候補化合物の一つとして、ALA (5-Aminolevulinic acid) の

腎保護作用を報告した。今後の臨床応用に向けて準備中である。

腎障害性薬剤の尿細管細胞への取り込みがメガリンを介して行われていて、一部の直接型薬剤性腎障害の機序となっていることが分かった。また、シスプラチン腎症などに対し、メガリン拮抗薬により薬剤取り込みを阻害すると、腎障害が軽減することを明らかにした。今後臨床研究を開始する。

薬剤性腎障害に関するガイドラインは、章立てと CQ の設定ならびに文献検索が終了し、システマティックレビューを開始した。平成 27 年度中にガイドラインを公表する。

#### A. 研究目的

日本成人8人に1人が慢性腎臓病(CKD)であり、人口高齢化に伴い今後さらに増加する。CKD患者は、心血管疾患の高リスク群であることは良く知られているが、多くの悪性腫瘍、炎症性疾患、感染症などのあらゆる疾患も、一般人口と同様か、それ以上の頻度、発症する。

それらの疾患の治療に使用される多くの薬剤は、腎排泄性あるいは腎障害性であり、腎機能に応じた投与量や投与間隔の調節、時には中止が必要である。CKD患者は、腎障害に加えて、複数の併発症、合併症を持つことが多いにもかかわらず、必ずしも十分な治療が行われないことが多い。特に、抗菌薬や抗腫瘍薬は、薬効を得るために十分量を使用する必要があるが、CKD患者ではそれが困難となることが多い。しかも、CKD症例で薬剤性腎障害が腎不全への進行を早めることは、腎不全の原疾患として統計の表面上に顕れてはこないが、日常臨床上、高頻度に経験される。

したがって、薬剤性腎障害をより早期に診断し、適切な予防・治療を行うことは、CKDの進行を抑制し腎不全の発生を減らすという観点で重要であり、また多様な合併症を有する多くのCKD患者に有効かつ安全な医療を提供するために、重要喫緊の課題の一つである。

平成21～23年度に行われた厚生労働科学研究腎疾患対策事業「CKDの早期発見、予防、治療標準化、進展阻止に関する調査研

究」(今井圓裕代表)では、「高齢者における薬物性腎障害に関する研究」が行われた。腎臓専門医の常駐施設での全入院患者のうち、0.94%が薬剤性腎障害による入院であり、36.5%が非可逆性であったと報告されている。この数は主要診断に基づくものであり、CKD増悪因子としての潜在的薬剤性腎障害は、実際にはさらに多いものと推定される。これらの原因としては、非ステロイド系抗炎症薬(25.1%)、抗腫瘍薬(18.0%)、抗菌薬(17.5%)の順で多く、また半数以上(54.6%)が直接型腎障害であった。

本研究では、近年構築された日本腎臓学会のレジストリーを通して、現時点での全国的な実態を調査する点が特徴的である。また同時に、腎生検標本のデータを基に、過去の薬剤性腎障害についても調査する。

一方、現在まで薬剤性腎障害の早期診断・予防や治療の手段を目的とした研究はない。近年の研究から、薬剤性腎障害のうちの多くが、新たに同定されたトランスポーター分子群(Organic anion transporter (OAT), Organic cation transporter (OCT))やエンドサイトーシス受容体メガリンなどにより尿細管細胞に取りこまれた薬剤分子が直接あるいは間接的に細胞障害を起こすことが原因であることが分かってきた。

さらに、それらの尿細管分子などを抑制する手段は、一部すでに知られているものもあるが、十分に利用されていない。同様の機序を持つ薬剤として、新たな候補化合物も存在する。

本研究では、感染症、腫瘍内科、基礎研

研究者を含む関連領域横断的な研究チームを構成し、直接型薬剤性腎障害の克服を目指す点が独創的である。

また、そのための臨床的な実態を明らかにし、薬剤性腎障害に対する施策上の重点的な標的を明確にする。さらに、薬剤性腎障害を分子メカニズムに基づいて体系的に再定義し、その早期診断法と対策を確立し、広く日常臨床で利用できる薬剤性腎障害診療ガイドラインを作成する。

薬剤性腎障害の早期マーカーを同定し、臨床応用することにより、早期での診断を可能とする。

## B. 研究方法

本年度の研究方法は以下の4項目に分類される。

### 【臨床的疫学研究】

日本腎臓学会が運営する腎臓病レジストリーを利用して、薬剤性腎障害の発生について全国調査を経年的に実施した。正確な発生頻度と危険因子、予後(腎機能および生命)と、現行で行われている治療法を把握した(横山)。

過去約30年の金沢大学附属病院における薬剤性腎障害の腎生検例の特徴を解析した(和田)。

### 【早期診断マーカー探索】

薬剤性腎障害の早期発見、早期介入のために、腎障害が完成する以前(できれば発症前)に予測できる技術が必要である。

個別にVNN-1、尿中メガリン、L-FABP等の有用性が示唆された。今後、メガリン、OCT、OAT、ポドカリキシン、NAG、2-ミクログロブリン、NGAL、L-FABP、IL-18、KIM1等の早期診断マーカー候補をパネルとして包括

的に検証する(寺田、鶴岡)。

特に、肺癌症例の前向き研究により、抗癌薬のキードラッグであるシスプラチンによる腎障害を予測するマーカーとして、尿中メガリン測定の有用性を検討する(各務、斎藤)。

### 【薬剤性腎障害の予防薬開発】

薬剤性腎障害の予防薬の候補化合物の一つとして、ALA(5-Aminolevulinic acid)の保護作用を検討する(寺田)。

腎障害性薬剤の尿細管細胞への取り込みがメガリンを介して行われていて、一部の直接型薬剤性腎障害の主要な機序となっていることが示された。シスプラチン腎症などに対し、メガリン拮抗薬により薬剤取り込みを阻害すると、腎障害が軽減することを検討する(斎藤、田邊)。

### 【ガイドライン作成】

これまでわが国で発刊された、腎機能障害患者に対する薬剤投与法のガイドライン、腎毒性薬剤や腎排泄性薬剤による中毒性腎障害についてのガイドライン、急性間質性腎炎(薬剤によるアレルギーにより惹起される腎障害)の治療法を統合した、腎臓病における薬剤投与についての総合的なガイドラインの作成が必要である。章立てとCQ設定を行い、それに文献検索とシステマティックレビューを開始する(山縣、成田)。

### 【倫理面への配慮】

分担研究者が、それぞれの課題毎に、当該研究機関で必要な倫理上の手続き(倫理委員会への申請、承認)臨床治験委員会(IRB)への申請・承認を得る。基礎研究において動物実験を行う場合は、動物の愛護及び管

理に関する法律（昭和48年法律第105号。以下「動物愛護法」という。）、実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準（平成18年環境省告示第88号。以下「飼養保管基準」という。）、各研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針及び動物実験の適正な実施に向けたガイドラインに基づき必要な倫理上の手続き（倫理委員会への申請、承認）を経て施行した。

### C. 研究結果

#### 【臨床的疫学研究（横山、和田）】

日本腎臓学会腎生検例のレジストリーから、全国レベルでの薬剤性腎障害の病理組織像を調査し、明らかにした。また年代により好発する病理組織像が異なることを明らかにした。

一施設の30年間の腎生検データベースから、糸球体障害を起こす原因薬剤として抗リウマチ薬が最も多いことを明らかにした。その予後を調査中である。

金沢大学において腎生検5220例中、薬剤性腎障害は25例(0.48%)。ブシラミン腎症は11例であった。最近ビスフォスフォネート製剤など、被疑薬が変化してきていることが分かった。

一方、本邦における急速に進む高齢化社会を考慮すると、疾病構造や使用薬剤などが大きく変化していることが示唆された。

#### 【早期診断マーカー探索（寺田、鶴岡、各務）】

新たな早期腎障害マーカーとして、VNN-1、尿中メガリン、L-FABP等の有用性が示唆された。今後他の既報バイオマーカーも含めた包括的検討をすすめる。

肺癌症例の前向き研究により、シスプラチンによる腎障害を予測するマーカーとして、尿中メガリン測定の有用性を明らかにした。現在さらに症例数を増やした前向き研究を行っている。

#### 【薬剤性腎障害の予防薬開発（斎藤）】

腎障害性薬剤の尿細管細胞への取り込みがメ

ガリンを介して行われていて、一部の薬剤性腎障害の主要な機序となっている可能性が示された。例えばシスプラチン腎症およびバンコマイシンやコリスチン等の抗菌薬による腎障害である。さらに、メガリン拮抗薬により、メガリンを介した薬剤取り込みを阻害すると、腎障害が軽減することを明らかにした。今後国際特許申請を進め、その後臨床研究を行う。

#### 【ガイドライン（山縣、成田）】

最新のデータに基づいて各薬剤の腎機能に応じた使い分けや使用量の調節を公表するとともに、日常臨床での身近なCQ（クリニカルクエスション）“薬剤投与量調節のためにクレアチニンクリアランスが必要か（推算GFRでも良いか）”、“癌患者の鎮痛治療においてCOX-2選択的阻害薬は非選択阻害薬と比較して腎機能障害を起こしやすいか”、“メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染患者のバンコマイシン投与量の調節に、血中濃度測定は有用か”等、数点に絞ってエビデンスを収集し発表する。現在まで章立てとCQの設定ならびに文献検索が終了し、システマティックレビューを開始した。平成27年度中にガイドラインを公表する。

### D. 考察

臨床病理学的に薬剤性腎障害を分類し、そのCKDの発生原因として、また進行要因としての全国的な調査を行うことにより、実態を把握した。それに基づいて、薬剤性腎障害に対する施策上の重点的な標的をより明確にすることができると考える。

薬剤性腎障害の早期マーカーを同定し臨床応用することで、より早期の診断が可能となり、これによる腎不全の発生を未然に防ぐ可能性が高まる。既に様々な尿中バイオマーカーが報告されているが、疾患や病態による特異性をどの程度持つのか、現時点では不明である。今後、特定の薬剤性腎

障害に感度の高いマーカなどが同定されれば、臨床的有用性はさらに高くなると考えられる。

有効な候補化合物に関して、臨床応用可能なものについては前向き臨床試験を開始するための研究基盤を構築し、新たなエビデンスの発信に貢献する必要がある。

#### E. 結論

過去2年間、薬剤性腎障害の臨床像の調査、基礎的・病理学的検討、動物モデルでの解析を進めてきた。多くの合併症を併発することが多く、しかも十分な薬物治療が不可能なことが多いCKD患者に対して、有効で安全な医療を提供することが必要である。

上記最終目標に向けては、さらに継続的な大規模かつ包括的な取り組みが必要であることは述べるまでもないが、当該年度の具体的な主要成果としては、薬剤性腎障害ガイドラインの公表、早期診断法の確立、シスプラチン等の薬剤性腎障害に対する臨床試験の開始を予定している。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 論文

1. Kiryluk K, Li Y, Scolari F(他91名中78番目). Discovery of new risk loci for IgA nephropathy implicates genes involved in immunity against intestinal pathogens. *Nat Genet* 2014. in press
2. Wakasugi M, Kazama JJ, Narita I, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Fujimoto S, Tsuruya K, Asahi K, Konta T, Kimura K, Kondo M, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T. Association between Combined Lifestyle Factors and Non-Restorative Sleep in Japan: A Cross-Sectional Study Based on a Japanese Health Database. *PLoS one* 2014; **9**: e108718.
3. Wakasugi M, Kazama JJ, Narita I. Intracerebral hemorrhage was the highest cause of mortality among stroke subtypes in Japanese dialysis patients. *Hemodial Intern* 2014. in press
4. Wakasugi M, Matsuo K, Kazama JJ, Narita I. Higher Mortality Due to Intracerebral Hemorrhage in Dialysis Patients: A Comparison with the General Population in Japan. *Ther Apher Dial* 2014. In press
5. Wakasugi M, Kazama JJ, Wada A, Taniguchi M, Tsubakihara Y, Iseki K, Narita I. Regional variation in hip fracture incidence among Japanese hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2014; **18**: 162-6.
6. Yokoyama H, Sugiyama H, Narita I, Saito T, Yamagata K, Nishio S, Fujimoto S, Mori N, Yuzawa Y, Okuda S, Maruyama S, Sato H, Ueda Y, Makino H, Matsuo S. Outcomes of primary nephrotic syndrome in elderly Japanese: retrospective analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). *Clin Exp Nephrol* 2014. in press
7. Yano Y, Fujimoto S, Sato Y, Konta T, Iseki K, Iseki C, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Narita I, Kondo M, Kimura K, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T. New-onset hypertension and risk for chronic kidney disease in the Japanese general population. *J Hypertens* 2014. in press
8. Uchida D, Kawarazaki H, Shibagaki Y, Yasuda T, Tominaga N, Watanabe T, Asahi K, Iseki K, Iseki C, Tsuruya K, Yamagata K, Moriyama T, Narita I, Fujimoto S, Konta T, Kondo M, Kasahara M, Kimura K. Underestimating chronic kidney disease by urine dipstick without serum creatinine as a screening tool in the general Japanese population. *Clin Exp Nephrol* 2014. in press
9. Terawaki H, Nakayama M, Asahi K, Kakamu T, Hayakawa T, Iseki K, Kimura K, Moriyama T, Yamagata K, Narita I, Fujimoto S, Tsuruya K, Konta T, Kondo M, Kurahashi I, Ohashi Y, Fukushima T, Watanabe T. Comparison of predictive value for first cardiovascular event between Japanese GFR equation and coefficient-modified CKD-EPI equation. *Clin Exp Nephrol* 2014. in press
10. Sato H, Onozuka M, Hagiya A, Hoshino S, Narita I, Uchiumi T. Characterization of anti-P monoclonal antibodies directed against the ribosomal protein \*RNA complex antigen and produced using MRL autoimmune-prone mice. *Clin Exp Immunol* 2014. in press

11. Sato H, Kobayashi D, Abe A, Ito S, Ishikawa H, Nakazono K, Murasawa A, Kuroda T, Nakano M, Narita I. Tocilizumab treatment safety in rheumatoid arthritis in a patient with multiple sclerosis: a case report. *BMC research notes* 2014; **7**: 641.
12. Sakamaki Y, Goto K, Watanabe Y, Takata T, Yamazaki H, Imai N, Ito Y, Narita I. Nephrotic Syndrome and End-stage Kidney Disease Accompanied by Bicytopenia due to Copper Deficiency. *Intern Med* 2014; **53**: 2101-6.
13. Nagai K, Yamagata K, Ohkubo R, Saito C, Asahi K, Iseki K, Kimura K, Moriyama T, Narita I, Fujimoto S, Tsuruya K, Konta T, Kondo M, Watanabe T. Annual decline in estimated glomerular filtration rate is a risk factor for cardiovascular events independent of proteinuria. *Nephrology (Carlton)* 2014; **19**: 574-80.
14. Kuroda T, Sato H, Nakatsue T, Wada Y, Murakami S, Nakano M, Narita I. Effects of a biologic agent in a patient with rheumatoid arthritis after treatment for methotrexate-associated B-cell lymphoma: a case report. *BMC research notes* 2014; **7**: 229.
15. Koda R, Yoshino A, Imanishi Y, Kawamoto S, Ueda Y, Kazama JJ, Narita I, Takeda T. A Case of Membranous Glomerulonephropathy Associated with Takayasu's Arteritis. *Case Rep Nephrol Urol* 2014; **4**: 60-9.
16. Kobayashi T, Yokoyama T, Ito S, Kobayashi D, Yamagata A, Okada M, Oofusa K, Narita I, Murasawa A, Nakazono K, Yoshie H. Periodontal and Serum Protein Profiles in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Tumor Necrosis Factor Inhibitor Adalimumab. *J Periodontol* 2014: 1-12.
17. Kamei K, Konta T, Hirayama A, Suzuki K, Ichikawa K, Fujimoto S, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Kimura K, Narita I, Kondo M, Asahi K, Watanabe T. A slight increase within the normal range of serum uric acid and the decline in renal function: associations in a community-based population. *Nephrol Dial Transplant* 2014. in press
18. Horie S, Ito S, Okada H, Kikuchi H, Narita I, Nishiyama T, Hasegawa T, Mikami H, Yamagata K, Yuno T, Muto S. Japanese guidelines of the management of hematuria 2013. *Clin Exp Nephrol* 2014; **18**: 679-89.
19. Iguchi A, Watanabe Y, Iino N, Kazama JJ, Iesato H, Narita I. Serum magnesium concentration is inversely associated with fibroblast growth factor 23 in haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 2014; **19**: 667-71.
20. Wakasugi M, Kazama JJ, Narita I, et al. (15 名中 15 番目) Association of warfarin use and incidence of ischemic stroke in Japanese hemodialysis patients with chronic sustained atrial fibrillation: A prospective cohort study. *Clin Exp Nephrol* 2014; **18**: 662-669
21. Tsuchida Y, Kaneko Y, Otsuka T, Goto K, Saito A, Yamamoto K, Yamamoto T, Narita I. Upregulation of prolactin receptor in proximal tubular cells was induced in cardiac dysfunction model mice. *Clin Exp Nephrol* 2014; **18**: 65-74.
22. Tasaki M, Saito K, Nakagawa Y, Ikeda M, Imai N, Narita I, Takahashi K. Effect of donor-recipient age difference on long-term graft survival in living kidney transplantation. *International Urology and Nephrology* 2014; **46**: 1441-1446.
23. Kondo M, Yamagata K, Hoshi SL, Saito C, Asahi K, Moriyama T, Tsuruya K, Konta T, Fujimoto S, Narita I, Kimura K, Iseki K, Watanabe T. Budget impact analysis of chronic kidney disease mass screening test in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2014. in press
24. Kobayashi T, Okada M, Ito S, Kobayashi D, Ishida K, Kojima A, Narita I, Murasawa A, Yoshie H. Assessment of interleukin-6 receptor inhibition therapy on periodontal condition in patients with rheumatoid arthritis and chronic periodontitis. *J Periodontol* 2014; **85**: 57-67.
25. Kazama JJ, Yamamoto S, Wakasugi M, Narita I. A hip fracture in a dialysis patient with Abeta2M amyloidosis. *Kidney Int* 2014; **85**: 214-5.
26. 河野恵美子、成田一衛. “腎臓における薬剤の排泄機構は、どうなっているのですか？”、“腎臓が薬物・薬剤によって障害を受けやすいのは、どうしてですか？”、“薬剤性腎障害の発症機序は、どのように考えられているのですか？”腎臓病・高血圧と薬剤 実践 Q&A. 富野康日己編、中外医学社、東京、2014年、p34-41
27. 渡部博文、後藤眞、成田一衛. マイクロバイオーム研究の展望. Annual Review 腎臓 2014, p82-88.

28. 伊藤由美、今井直史、成田一衛. 腎生検の適応・禁忌・手法・読み方、一般内科医のための腎疾患 A to Z, 内科 vol114 No1 2014 p31-37.

#### 学会発表

1. Watanabe H, Goto S, Yamazaki H, Narita I. Exome Sequencing Identified Novel Mutations of *FKRP* in Familial Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. American Society of Nephrology Kidney Week 2014(Philadelphia, PA, Nov 11-16)
2. Goto K, Kaneko Y, Goto S, Narita I, Leptin Deficiency Inhibits IL-23/Th-17axis and Monocyte Chemoattractant Protein-1 Production in a Murine Model of Nephrotoxic Serum Nephritis. American Society of Nephrology Kidney Week 2014(Philadelphia, PA, Nov 11-16)
3. Kaneko Y, Goto S, Narita I. Pathological Prognosticators and Therapeutic Impact of Tonsillectomy in IgA Nephropathy. American Society of Nephrology Kidney Week 2014(Philadelphia, PA, Nov 11-16)
4. Yamamoto S, Omori K, Kawamura K, Maruyama H, Watanabe H, Maruyama T, Kazama J, Narita I. Continuous Reduction of Protein-bound Uremic Toxins with Improved Oxidative Stress by Oral Charcoal Adsorbent in Maintenance Hemodialysis Patients; an Additional Blood Purification Therapy. American Society of Nephrology Kidney Week 2014(Philadelphia, PA, Nov 11-16)
5. 成田一衛. シンポジウム 地域におけるCKD対策 一新潟県の特徴 『ストップ・ザ・腎不全：～シームレスなCKD診療～』 2014年3月19日東京
6. 若杉三奈子、松尾 浩司、成田 一衛：透析患者の脳内出血死亡率は一般住民の3倍である. 第111回日本内科学会講演会 2014年4月11-13日東京
7. 山本 卓、松尾浩司、高橋良光、風間順一郎、丸山弘樹、成田一衛、大森健太郎：経口吸着炭薬は維持血液透析患者の蛋白結合尿毒素物質を減少させる. 第59回日本透析医学会学術集会 2014年6月12-15日神戸
8. 成田 一衛、寺田 典生、横山 仁、和田 隆志、山縣 邦弘、齋藤 亮彦：公開

セッション 薬剤等による腎障害の早期診断法と治療法の開発. 第57回日本腎臓学会学術総会、公開セッション 2014年7月6日横浜

9. 若杉三奈子、風間順一郎、成田 一衛：総会長主導企画 追加発言:5つの健康習慣(禁煙,体重管理,節酒,身体活動,食事)の効果. 第57回日本腎臓学会学術総会、公開セッション 2014年7月6日横浜
10. 齋藤 亮彦：ワークショップ 薬剤性腎障害とメガリン. 第57回日本腎臓学会学術総会、ワークショップ 2014年7月6日横浜

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許出願

発明者：齋藤亮彦、青木信将、堀好寿、桑原頌治、細島康宏、岩田博司、松田砂織  
発明の名称：メガリン拮抗剤  
共同権利者：新潟大学、味の素株式会社  
出願日：2015年1月22日  
出願番号：PCT/JP2015/51718

##### 1. 実用新案登録

なし

##### 2. その他

なし