

Banyu Foundation Research Grant 2012—生活習慣病領域—

研究成果報告書(追加助成) <概要>

所 属	筑波大学 医学医療系 内分泌代謝・糖尿病内科
氏 名	松坂 賢
研究テーマ	脂肪酸組成制御に基づいた新規動脈硬化治療法の開発

概要の構成は自由ですが、研究助成報告として広報資料に掲載されます点をご留意ください。研究目的、研究手法、研究成果などを1ページにまとめてください。(図表、写真などの貼付を含む)

【背景・目的】 我々は脂質合成転写因子 SREBP の標的遺伝子として脂肪酸伸長酵素 Elovl6 をクローニングし、本酵素が炭素数 12-16 の飽和・一価不飽和脂肪酸を基質とする長鎖脂肪酸伸張酵素であり、炭素数 18 以上の長鎖脂肪酸の合成に重要なリポジェニック酵素であることを明らかにした(*J Lipid Res.* 43:911, 2002)。さらに Elovl6 欠損マウスの作製・解析により、Elovl6 欠損マウスでは炭素数 16 の脂肪酸の増加、炭素数 18 以上の脂肪酸の減少、不飽和/飽和脂肪酸比の増加など、種々の脂肪酸組成の変化が起こり、その結果、エネルギー代謝関連遺伝子の発現が変化し、食餌性および遺伝性肥満によるインスリン抵抗性が抑制されることを明らかにした(*Nat Med.* 13:1193, 2007)。さらに、Elovl6 が生活習慣病の終末像である動脈硬化症の発症・進展にどのような役割を持つのかについて、マクロファージに着目して解析を行い、①Elovl6 欠損マクロファージではコレステロール排出能が亢進し、アセチル化 LDL による泡沫化が抑制されること、②LDL 受容体欠損マウスへの Elovl6 欠損マウス由来骨髄移植により動脈硬化が抑制されることを明らかにし、Elovl6 を介して合成される脂肪酸がマクロファージの泡沫化過程において重要な役割を担い、マクロファージにおける Elovl6 の阻害が動脈硬化の新しい治療法となる可能性を示した(*Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 31:1973, 2011)。本研究では、肝臓特異的 Elovl6 欠損マウスと LDL 受容体欠損マウスの交配動物、および肝臓過剰発現型 Elovl6 トランスジェニック(Tg)マウスと LDL 受容体欠損マウスの交配動物の作製を行い、肝臓 Elovl6 のリポタンパク代謝および動脈硬化における役割を明らかにすることを目的とした。

【方法】 Elovl6 flox マウスと Albumin-Cre マウスを交配し、肝臓特異的 Elovl6 欠損マウス(Elovl6LKO)を作製した。また、 $\alpha 1$ アンチトリプシンプロモーター制御下にヒト ELOVL6 を肝臓特異的に発現させる ELOVL6-Tg マウス(TghELOVL6)を作製した。これらマウスと LDL 受容体欠損マウス(LDLRKO)を交配し、Elovl6LKO/LDLRKO および ELOVL6-Tg/LDLRKO を作製した。これらのマウスにウエスタンダイエット(0.15%コレステロール、20%乳脂肪、34%ショ糖)を8-12週間負荷し、血中脂質および動脈硬化を解析した。

【結果・考察】 LDLRKO および LDLRKO-Elovl6LKO にウエスタンダイエットを12週間負荷して動脈硬化を解析した。LDLRKO と LDLRKO-Elovl6LKO の間には体重、摂食量、肝重量、白色脂肪組織重量に差は認められなかった。また、血中総コレステロール、トリグリセリド、FFA、血糖、インスリン値にも差は認められなかった。大動脈全長の動脈硬化形成は、LDLRKO に比べて LDLRKO-Elovl6LKO で抑制傾向がみられるものの、有意差は認められなかった(図1)。また、LDLRKO および LDLRKO-TghElovl6 にウエスタンダイエットを8週間負荷して動脈硬化を解析した。LDLRKO に比べて LDLRKO-TghElovl6 は体重、肝重量、白色脂肪組織重量が有意に低下した。血中総コレステロール、トリグリセリド、FFA、血糖、インスリン値には差は認められなかった。大動脈全長の動脈硬化病変面積は、LDLRKO に比べて LDLRKO-TghElovl6 で有意に増加した(図2)。今後、サンプル数をさらに増やして検討するとともに、各リポタンパク分画および FFA 中の脂肪酸組成の解析、免疫染色動脈硬化巣の詳細な解析により、肝臓の Elovl6 が動脈硬化におよぼす影響を明らかにしたい。

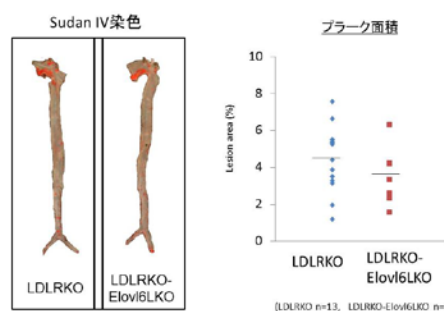


図1 ウエスタンダイエット負荷によるLDLRKO-Elovl6LKOの動脈硬化形成

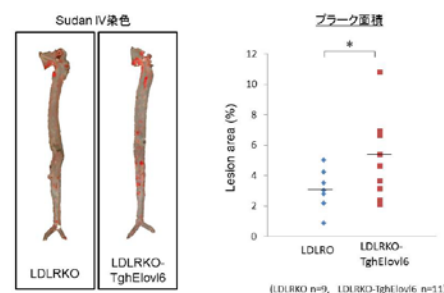


図2 ウエスタンダイエット負荷によるLDLRKO-TghElovl6の動脈硬化形成

Banyu Foundation Research Grant 2012—生活習慣病領域—

研究成果報告書(追加助成) <詳細>

所 属	筑波大学 医学医療系 内分泌代謝・糖尿病内科
氏 名	松坂 賢
研究テーマ	脂肪酸組成制御に基づいた新規動脈硬化治療法の開発

目的/研究方法/結果/考察/今後の課題など(3 ページ以内)

【背景・目的】

近年、メタボリックシンドロームをはじめとする生活習慣病は増加の一途をたどっており、これを基盤とする心疾患、脳血管疾患は、日本人の死因においてそれぞれ第2位、第3位を占めており、癌に匹敵する。生活習慣病の増加原因は、糖質よりも脂質の過剰摂取と運動不足が主な原因であることが疫学調査により明らかにされつつあるが、食生活の改善や運動は必ずしも簡単ではない。したがって、生活習慣病の予防や治療に、これまでの考え方のみから脱却した新しい方法が求められている。そのためには、生活習慣病病態の基本となる脂質代謝機構の解明に新しい視点から取り組み、その制御法を開発することが重要である。我々は脂質合成転写因子

Sterol regulatory element-binding protein (SREBP) の標的遺伝子として脂肪酸伸長酵素 Elongation of very long chain fatty acids member 6 (Elov6)をクローニングし、本酵素が炭素数 12-16 の飽和・一価不飽和脂肪酸を基質とする長鎖脂肪酸伸張酵素であり、炭素数 18 以上の長鎖脂肪酸の合成に重要なリポジェニック酵素であることを明らかにした(図1、Matsuzaka T. et al, *J Lipid Res.* 43:911, 2002)。

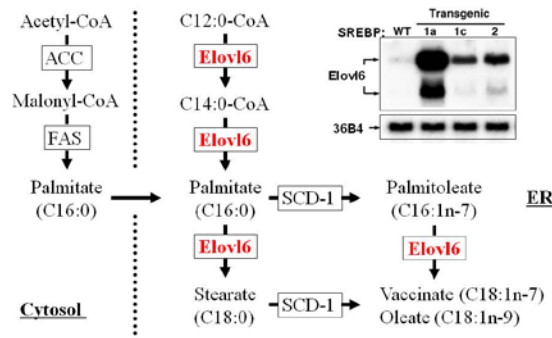


図1 脂肪酸合成系における脂肪酸伸長酵素Elov6の役割

さらにElov6欠損マウスの作製・解析により、Elov6欠損マウスでは炭素数16の脂肪酸の増加、炭素数18以上の脂肪酸の減少、不飽和/飽和脂肪酸比の増加など、種々の脂肪酸組成の変化が起こり、その結果、エネルギー代謝関連遺伝子の発現が変化し、食餌性および遺伝性肥満によるインスリン抵抗性が抑制されることを明らかにした(Matsuzaka T. et al, *Nat Med.* 13:1193, 2007)。さらに、本酵素が生活習慣病の終末像である動脈硬化症の発症・進展にElov6がどのような役割を持つのかについて、マクロファージに着目して解析を行い、①Elov6欠損マクロファージではコレステロール排出能が亢進し、アセチル化LDLによる泡沫化が抑制されること、②LDL受容体欠損マウスへのElov6欠損マウス由来骨髄移植により動脈硬化が抑制されることを明らかにし、Elov6を介して合成される脂肪酸がマクロファージの泡沫化過程において重要な役割を担い、マクロファージにおけるElov6の阻害が動脈硬化の新しい治療法となる可能性を示した

(*Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 31:1973, 2011)。一方で、LDL受容体欠損マウスとElov6欠損マウスの交配によりLDL受容体/Elov6二重欠損マウスを作製し、全身のElov6欠損が動脈硬化形成におよぼす影響を検討した。LDL受容体欠損マウスおよびLDL受容体/Elov6二重欠損マウスにウエスタンダイエットを与えたところ、LDL受容体/Elov6二重欠損マウスではLDL受容体欠損マウスに比べて摂食量が増加して、より顕著な肥満を呈した(図2)。LDL受容体欠損マウスとLDL受容体/Elov6ダブル欠損マウスでは血中総コレステロール値に

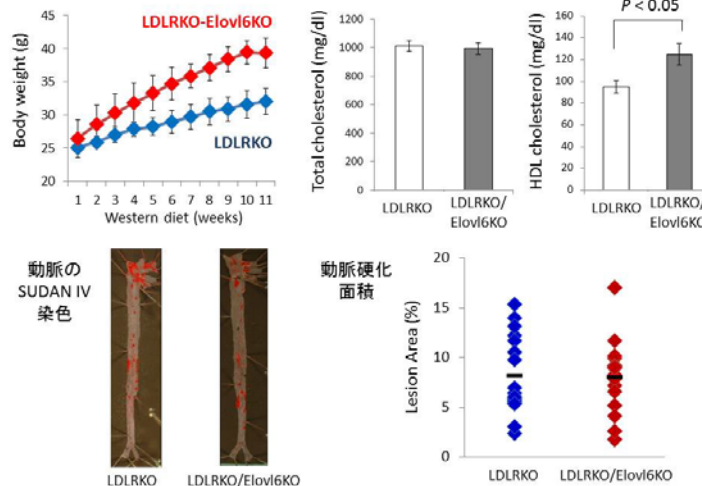


図2 LDL受容体/Elov6二重欠損マウスでは動脈硬化は抑制されない

目的/研究方法/結果/考察/今後の課題など(3 ページ以内)

差は認められなかったが、LDL 受容体/Elovl6 ダブル欠損マウスで HDL コレステロールの増加が認められた。10 週間のウエスタンダイエット負荷後に大動脈の脂肪染色を行ったところ、動脈硬化の程度には両群に差が認められなかった。この原因のひとつとして、摂食量の増加とそれに伴う肥満が考えられる。これまでの検討により、Elovl6 欠損マウスではショ糖嗜好性の亢進が認められており(未発表データ)、ウエスタンダイエットに豊富に含まれるショ糖により、二重欠損マウスでは摂食量が増加したと考えられる。LDL 受容体欠損マウスに比べて LDL 受容体/Elovl6 二重欠損マウスでは血中 HDL コレステロールが上昇していた。また、我々は肝臓における脂肪酸合成系の活性化がレムナントリポタンパクの制御および動脈硬化の発症に重要であることを明らかにしている(*Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 31:1788-95, 2011)ことから、動脈硬化における肝臓の Elovl6 の役割を明らかにすることが重要である。そこで、本研究では、肝臓特異的 Elovl6 欠損マウスと LDL 受容体欠損マウスの交配動物、および肝臓過剰発現型 Elovl6 トランスジェニック(Tg)マウスと LDL 受容体欠損マウスの交配動物の作製を行い、肝臓 Elovl6 のリポタンパク代謝および動脈硬化における役割を明らかにすることを目的とした。

【方法】

1. 実験動物: Elovl6 flox マウスと Albumin-Cre マウスを交配し、肝臓特異的 Elovl6 欠損マウス(Elovl6LKO)を作製した。また、 $\alpha 1$ アンチトリプシンプロモーター制御下にヒト ELOVL6 を肝臓特異的に発現させる ELOVL6-Tg マウス(ELOVL6-Tg)を作製した。これらマウスと LDL 受容体欠損マウス(LDLRKO)を交配し、Elovl6LKO/LDLRKO および ELOVL6-Tg/LDLRKO を作製した。
2. 食餌負荷: Elovl6LKO/LDLRKO および ELOVL6-Tg/LDLRKO マウスにウエスタンダイエット(0.15% コレステロール、20%乳脂肪、34%ショ糖)を 8-12 週間負荷して動脈硬化形成を解析した。
3. 血中脂質・リポタンパク解析: ウエスタンダイエットを負荷した Elovl6LKO/LDLRKO および ELOVL6-Tg/LDLRKO マウスの血漿の HPLC 解析により、各リポタンパク分画の総コレステロールとトリグリセリド含量を定量した。
4. 動脈硬化の評価: 上記作製動物から大動脈を摘出し、大動脈全体および起始部の脂肪染色および免疫組織化学染色を行い、動脈硬化病変を評価した。

【結果】

1. 肝臓における Elovl6 欠損は LDL 受容体欠損マウスの動脈硬化を抑制しない

肝臓特異的 Elovl6 欠損マウス(Elovl6LKO)と LDL 受容体欠損マウス(LDLRKO)の交配動物(LDLRKO-Elovl6LKO)を作製し、ウエスタンダイエットを 12 週間負荷して動脈硬化を解析した。LDLRKO と LDLRKO-Elovl6LKO の間には体重、摂食量、肝重量、白色脂肪組織重量に差は認められなかった。また、血中総コレステロール、トリグリセリド、FFA、血糖、インスリン値にも差は認められなかった。大動脈全長の動脈硬化形成は、LDLRKO に比べて LDLRKO-Elovl6LKO で抑制傾向がみられるものの、有意な差は認められなかった(図3)。

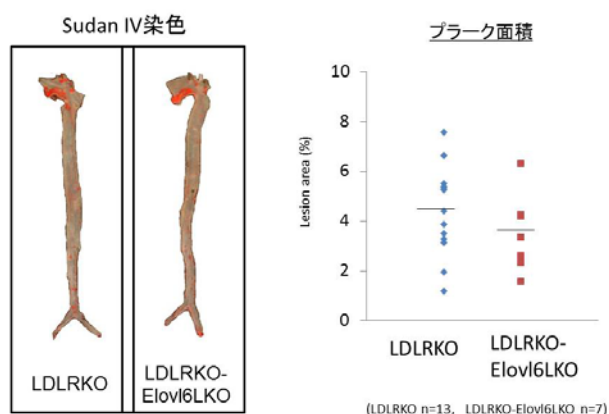


図3 ウエスタンダイエット負荷によるLDLRKO-Elovl6LKOの動脈硬化形成

2. 肝臓における Elovl6 過剰発現は LDL 受容体欠損マウスの動脈硬化形成を促進する

肝臓特異的 human Elovl6 トランスジェニックマウス(TghElovl6)と LDLRKO の交配動物(LDLRKO-TghElovl6)を作製し、ウエスタンダイエットを 8 週間負荷して動脈硬化を解析した。LDLRKO に比べて LDLRKO-TghElovl6 は体重、肝重量、白色脂肪組織重量が有意に低下した。血中総コレステロール、トリグリセリド、FFA、血糖、インスリン値には差は認められなかった(図4)。大動脈全長の動脈硬化病変面積は、LDLRKO に比べて LDLRKO-TghElovl6 で有意に増加した(図5)。

目的/研究方法/結果/考察/今後の課題など(3 ページ以内)

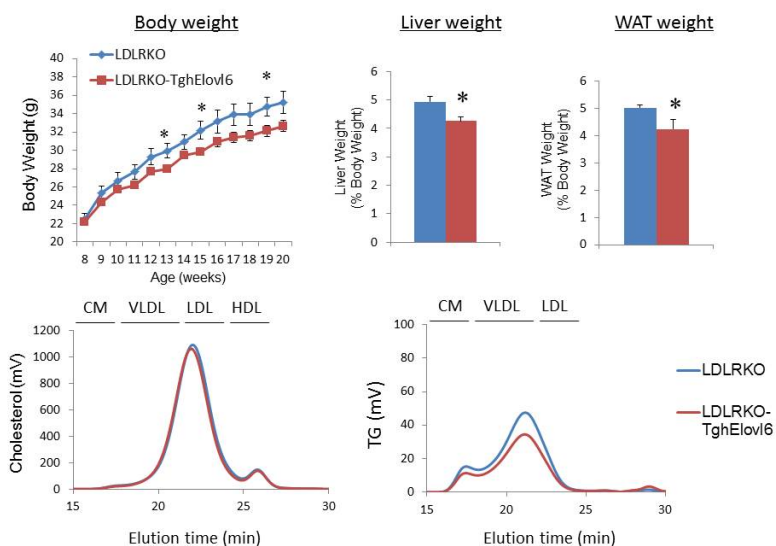


図4 ウェスタンダイエートを負荷したLDLRKO-hTghElov16マウスの体組成および血中脂質プロファイル

【考察および今後の課題】

本研究により、肝臓における Elov16 の発現増加が動脈硬化を悪化させることが明らかとなった。LDLRKO マウスと LDLRKO-TghElov16 マウスのリポタンパクの量に差は認められないことから、各リポタンパクや FFA に含まれる脂肪酸の組成が動脈硬化に影響をおよぼす可能性が示唆される。今後、様々な栄養条件における各リポタンパク分画および FFA 中の脂肪酸組成の解析、肝臓の遺伝子発現解析、動脈硬化巣の詳細な解析により、肝臓における Elov16 過剰発現が動

脈硬化におよぼす役割を明らかにする必要がある。一方、肝臓特異的な Elov16 の欠損は、LDLRKO マウスの動脈硬化を抑制しなかった。今後、サンプル数をさらに増やして検討するとともに、各リポタンパク分画および FFA 中の脂肪酸組成の解析、免疫染色動脈硬化巣の詳細な解析により、肝臓の Elov16 が動脈硬化におよぼす影響を明らかにできるのではないかと考えている。

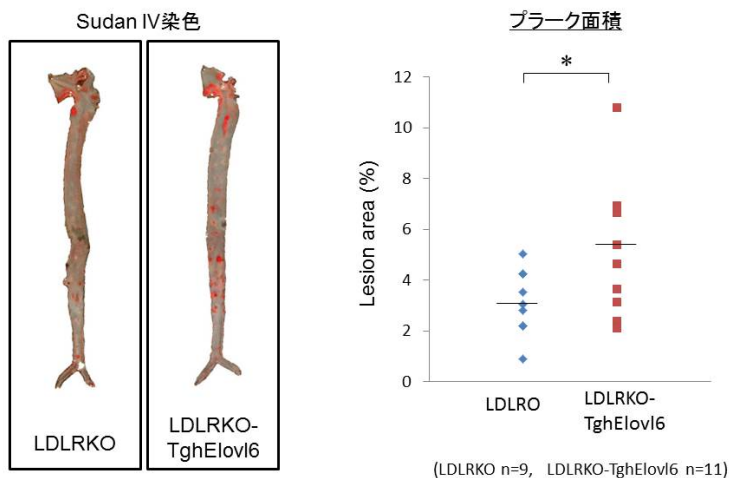


図5 ウェスタンダイエート負荷によるLDLRKO-TghElov16の動脈硬化形成

Banyu Foundation Research Grant 2012—生活習慣病領域—
研究成果報告書(追加助成) <発表実績/予定一覧>

所	属	筑波大学 医学医療系 内分泌代謝・糖尿病内科
氏	名	松坂 賢

1. 論文発表実績	
<ul style="list-style-type: none"> ・ 掲載年次順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ・ 論文 PDF 添付ありとなしに分けてリストを作成のこと。 ・ 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)、査読の有無について記入する。なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。 ・ 国内外雑誌を問わない。 ・ 印刷中は in press と記入、学会のアブストラクトおよび投稿中の論文は含めない。 ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 	
① <論文 PDF 添付あり>	
1	Tang N, <u>Matsuzaka T</u> , Suzuki M, Nakano Y, Zao H, Yokoo T, Suzuki-Kemuriyama N, Kuba M, Okajima Y, Takeuchi Y, Kobayashi K, Iwasaki H, Yatoh S, Takahashi A, Suzuki H, Sone H, Shimada M, Nakagawa Y, Yahagi N, Yamada N, Shimano H. Ablation of Elovl6 protects pancreatic islets from high-fat diet-induced impairment of insulin secretion. <i>Biochem Biophys Res Commun.</i> 450: 318-23, 2014.
2	Nakagawa Y, Satoh A, Yabe S, Furusawa M, Tokushige N, Tezuka H, Mikami M, Iwata W, Shingyouchi A, <u>Matsuzaka T</u> , Kiwata S, Fujimoto Y, Shimizu H, Danno H, Yamamoto T, Ishii K, Karasawa T, Takeuchi Y, Iwasaki H, Shimada M, Kawakami Y, Urayama O, Sone H, Takekoshi K, Kobayashi K, Yatoh S, Takahashi A, Yahagi N, Suzuki H, Yamada N, Shimano H. Hepatic CREB3L3 controls whole-body energy homeostasis and improves obesity and diabetes. <i>Endocrinology.</i> 155: 4706-19, 2014.
3	Sunaga H, Matsui H, Ueno M, Maeno T, Iso T, Syamsunarno MR, Anjo S, <u>Matsuzaka T</u> , Shimano H, Yokoyama T, Kurabayashi M. Deranged fatty acid composition causes pulmonary fibrosis in Elovl6-deficient mice. <i>Nat Commun.</i> 4:2563, 2013.
4	Izumida Y, Yahagi N, Takeuchi Y, Nishi M, Shikama A, Takarada A, Masuda Y, Kubota M, <u>Matsuzaka T</u> , Nakagawa Y, Iizuka Y, Itaka K, Kataoka K, Shioda S, Nijima A, Yamada T, Katagiri H, Nagai R, Yamada N, Kadowaki T, Shimano H. Glycogen shortage during fasting triggers liver-brain-adipose neurocircuitry to facilitate fat utilization. <i>Nat Commun.</i> 4:2316, 2013.
5	Fujimoto Y, Nakagawa Y, Satoh A, Okuda K, Shingyouchi A, Naka A, <u>Matsuzaka T</u> , Iwasaki H, Kobayashi K, Yahagi N, Shimada M, Yatoh S, Suzuki H, Yogosawa S, Izumi T, Sone H, Urayama O, Yamada N, Shimano H. TFE3 Controls Lipid Metabolism in Adipose Tissue of Male Mice by Suppressing Lipolysis and Thermogenesis. <i>Endocrinology.</i> 154(10):3577-88, 2013.
6	Naka A, Iida KT, Nakagawa Y, Iwasaki H, Takeuchi Y, Satoh A, <u>Matsuzaka T</u> , Ishii KA, Kobayashi K, Yatoh S, Shimada M, Yahagi N, Suzuki H, Sone H, Yamada N, Shimano H. TFE3 inhibits myoblast differentiation in C2C12 cells via down-regulating gene expression of myogenin. <i>Biochem Biophys Res Commun.</i> 430(2):664-9, 2013.
② <論文 PDF 添付なし>	
1	
2	

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> 発表年順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 アブストラクト、プログラム等の PDF を添付すること。 国内外を問わない。 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2014/10/25	第 35 回日本肥満学会 松坂賢、中野雄太、趙会、唐寧、鈴木真璃衣、中川嘉、嶋田昌子、武内謙憲、岩崎仁、小林和人、矢藤繁、高橋昭光、矢作直也、鈴木浩明、山田信博、島野仁「脂肪酸伸長酵素 Elovl6 の欠損は db/db マウスの 2 型糖尿病の発症・進展を抑制する」
2	2014/9/13	9th Metabolic Syndrome, Type 2 Diabetes and Atherosclerosis Congress Takashi Matsuzaka, Yuta Nakano, Zhao Hui, Marii Suzuki, Tang Nie, Yoshimi Nakagawa, Naoya Yahagi, Nobuhiro Yamada, Hitoshi Shimano “Deletion of Elovl6 ameliorates hyperglycemia in db/db mice”
3	2014/7/11	第 46 回日本動脈硬化学会総会・学術集会 大野博、松坂賢、唐ネ、中川嘉、矢作直也、山田信博、島野仁「脂質合成転写因子 SREBP-1a トランスジェニックマウスは ob/ob マウスの肥満を抑制する」
4	2014/7/10	日本内分泌学会・第 32 回内分泌代謝学サマーセミナー 松坂賢、島野仁「脂肪酸伸長酵素 Elovl6 による脂肪酸組成制御と生活習慣病」
5	2014/5/23	第 57 回日本糖尿病学会年次学術集会 大野博、松坂賢、唐ネ、中川嘉、嶋田昌子、岩崎仁、小林和人、高橋昭光、矢藤繁、矢作直也、鈴木浩明、山田信博、島野仁「脂質合成制御転写因子 SREBP-1a トランスジェニックマウスの脂肪萎縮機序とそのエネルギー代謝におよぼす影響」
6	2014/5/22	第 57 回日本糖尿病学会年次学術集会 松坂賢、中野雄太、趙会、唐寧、鈴木真璃衣、中川嘉、嶋田昌子、武内謙憲、岩崎仁、小林和人、高橋昭光、矢藤繁、矢作直也、鈴木浩明、山田信博、島野仁「脂肪酸伸長酵素 Elovl6 の欠損は db/db マウスの糖尿病の発症・進展を抑制する」
7	2014/1/28	つくば医工連携フォーラム 2014 岩淵大輝、唐澤直義、松坂賢、Vong Long Binh、吉富徹、長崎幸夫、島野仁「酸化ストレスを消去する腸管非解離型ニトロキシドラジカル含有ナノ粒子(RNP-O)を利用した動脈硬化抑制の試み」
8	2014/1/28	つくば医工連携フォーラム 2014 Takashi Matsuzaka, Rie Matsumori, Tsuyoshi Yamazaki, Haruna Shinozaki, Hiroyuki Daida, Yutaka Ikeda, Yukio Nagasaki, Hitoshi Shimano “PEGylated and quaternized polyamine nanogel”, a brand-new bile acid sequestrant, ameliorates lipoprotein profiles and reduces atherosclerosis in low-density-lipoprotein receptor deficient and apolipoprotein E deficient mice.
9	2013/10/12	第 34 回日本肥満学会 煙山(鈴木)紀子、松坂賢、所司慶太、加藤淳子、唐ネ、久芳素子、岩崎仁、小林和人、矢藤繁、石井清明、中川嘉、嶋田昌子、矢作直也、鈴木浩明、山田信博、島野仁「脂肪酸伸長酵素 Elovl6 欠損マウスにおける食餌嗜好性への影響」
10	2013/10/11	第 34 回日本肥満学会 松坂賢、渥美綾香、唐寧、煙山紀子、久芳素子、中川嘉、嶋田昌子、小林和人、矢藤繁、高橋昭光、曾根博仁、矢作直也、鈴木浩明、中牟田誠、山田信博、島野仁「非アルコール性脂肪性肝炎における脂肪酸伸長酵素 Elovl6 の役割」

11	2013年7月18日	第45回日本動脈硬化学会総会・学術集会 久芳素子、松坂賢、煙山紀子、唐ネ、大野博、中川嘉、矢藤繁、嶋田昌子、矢作直也、鈴木浩明、山田信博、島野仁「脂肪酸伸長酵素 Elovl6 の欠損は高コレステロール食誘導性脂肪肝を改善する」
12	2013年5月16日	第56回日本糖尿病学会年次学術集会 松坂賢、渥美綾香、唐寧、煙山紀子、久芳素子、中川嘉、嶋田昌子、小林和人、矢藤繁、高橋昭光、曾根博仁、矢作直也、鈴木浩明、中牟田誠、山田信博、島野仁「非アルコール性脂肪性肝炎における脂肪酸伸長酵素 Elovl6 の役割」
13	2013年5月16日	第56回日本糖尿病学会年次学術集会 煙山(鈴木)紀子、松坂賢、所司慶太、加藤淳子、唐ネ、久芳素子、岩崎仁、小林和人、矢藤繁、石井清明、中川嘉、嶋田昌子、矢作直也、鈴木浩明、山田信博、島野仁「脂肪酸伸長酵素 Elovl6 欠損マウスの摂食行動解析」
14	2013年4月25日	第86回日本内分泌学会学術総会 煙山(鈴木)紀子、松坂賢、所司慶太、加藤淳子、唐ネ、久芳素子、岩崎仁、小林和人、矢藤繁、石井清明、中川嘉、嶋田昌子、矢作直也、鈴木浩明、山田信博、島野仁「脂肪酸伸長酵素 Elovl6 欠損マウスはシヨ糖嗜好性が亢進する」
15	2013年4月26日	第86回日本内分泌学会学術総会 唐ネ、松坂賢、鈴木真璃衣、中野雄太、煙山(鈴木)紀子、久芳素子、岩崎仁、小林和人、矢藤繁、石井清明、中川嘉、嶋田昌子、矢作直也、鈴木浩明、山田信博、島野仁「膵ベータ細胞における脂肪酸伸長酵素 Elovl6 の役割」
16	2013年3月19日 ~20日	2nd International Conference of Biomaterials Science in Tsukuba (ICBS2013) Takashi Matsuzaka, Rie Matsumori, Tsuyoshi Yamazaki, Haruna Shinozaki, Hiroyuki Daida, Yukio Nagasaki, Hitoshi Shimano "PEGylated and quaternized polyamine nanogel", a brand-new bile acid sequestrant, ameliorates lipoprotein profiles and reduces atherosclerosis in low-density-lipoprotein receptor deficient and apolipoprotein E deficient mice.(ポスター発表)

3. 投稿、発表予定(投稿中の論文も含める)

	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		