

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名 : (日本語) 難治性疾患実用化研究事業
(英語) Practical Research Project for Rare / Intractable Diseases
- 研究開発課題名 : (日本語) マルファン症候群及び類縁疾患についての治療薬剤スクリーニングとモデル動物を用いた評価に関する研究調査
(英語) Drug screening and in-vivo evaluation on Marfan syndrome and related disorders
- 研究開発担当者 (日本語) 東京工科大学医療保健学部 教授 森崎隆幸
所属 役職 氏名 : (英語) Tokyo University of Technology School of Health Sciences
Professor, Takayuki Morisaki
- 実施期間 : 平成 28年 4月 1日 ~ 平成 29年 3月 31日
- 分担研究 (日本語) 研究全体の統括・調整
開発課題名 : (英語) General management and coordination of research topics
- 研究開発分担者 (日本語) 東京工科大学医療保健学部 教授 森崎隆幸
所属 役職 氏名 : (英語) Tokyo University of Technology School of Health Sciences
Professor, Takayuki Morisaki
- 分担研究 (日本語) 細胞モデルを用いた薬剤スクリーニング
開発課題名 : (英語) Drug screening using cell-base models
- 研究開発分担者 (日本語) 慶應義塾大学医学部・教授 佐谷 秀行
所属 役職 氏名 : (英語) Keio University School of Medicine
Professor, Hideyuki Saya

研究開発分担者 (日本語) 慶應義塾大学医学部・教授 小崎 健次郎

所属 役職 氏名 : (英語) Keio University School of Medicine
Professor, Kenjiro Kosaki

分担研究 (日本語) 疾患病因遺伝子変異の集積と患者レジストリの整備

開発課題名 : (英語) Mutational Analysis and Clinical Correlation of Marfan Syndrome

研究開発分担者 (日本語) 東京大学医学部附属病院・循環器内科・助教 武田憲文

所属 役職 氏名 : (英語) The University of Tokyo Hospital, Department of Cardiovascular
Medicine,
Assistant Professor, Norifumi Takeda

研究開発分担者 (日本語) 榊原記念病院・臨床遺伝科・医長 森崎裕子

所属 役職 氏名 : (英語) Sakakibara Heart Institute, Department of Medical Genetics,
Chief Physician, Hiroko Morisaki

分担研究 (日本語) 患者由来 iPS 細胞樹立と細胞分化系の確立と解析

開発課題名 : (英語) Establishment of Disease-derived iPS cells and differentiation and
functional analysis of the cells

研究開発分担者 (日本語) 熊本大学・発生医学研究所・教授 江良拓実

所属 役職 氏名 : (英語) Kumamoto University, Institute of Molecular Embryology and Genetics,
Professor, Takumi Era

II. 成果の概要（総括研究報告）

（和文）

マルファン症候群とその類縁疾患は結合組織の脆弱性が進行し、進行抑制薬剤はなく、生命の危機に瀕することが少なくない。進行抑制は患者の生活の質（QOL）の改善につながる。本研究はモデル動物の作製評価、既存薬のスクリーニングと患者コホートの確保により治療薬の早期開発を進めた。まず、以前に他疾患で既存薬スクリーニングでドラッグリポジショニングにより治療薬シーズが得られたことを踏まえ、同様な方法でマルファン症候群に有効な治療薬の早期開発をめざすこととした。同時に、これまでの研究班活動で 500 名を超えるマルファン症候群とその類縁疾患の患者のレジストリー登録を行って来たことを踏まえ、その拡充と検体の収集を継続して推進した。集積した患者由来線維芽細胞・iPS 細胞・血管系に誘導した細胞群を用いて、既承認薬および類縁化合物の網羅的かつ複合的な *in vitro* スクリーニングをすすめてきた。その前提としての動物モデルの検討も行い、新規に樹立したブタ疾患モデルについて表現系をヒトと比較検討し、ヒトのマルファン症候群と表現型が類似しており、良い疾患モデルであることを確認した。こうしたマルファン症候群モデルブタの作製を基盤に、脂肪前駆細胞（dedifferentiated fat cells: DFAT 細胞）をモデルブタならびに野生型ブタから樹立し、これらの細胞は継続的培養が可能で分化実験に用いることができることを確認した。さらに、マルファン患者と類縁疾患患者からも DFAT 細胞を樹立し、治療候補薬剤を疾患モデルブタ細胞ならびにヒト細胞でチェック可能な体制を構築した。こうして、モデルブタ由来の DFAT 細胞を用いて、脂肪分化能を指標にし、その能力を回復させる薬剤のスクリーニングを行ったところ、数種の化合物がヒットした。すなわち、細胞にさまざまな薬剤を添加し、細胞の形態および増殖能の評価が行えるようになった。一方、マルファン症候群専門外来診療拠点で、新規患者の臨床情報およびゲノム情報の集積・解析も予定通り進捗し、累計で 1065 例の患者の原因遺伝子変異を同定した。さらに、これまでに外科手術時の摘出血管より、患者線維芽細胞初代培養細胞を総計 340 例分保存しており、候補薬剤の評価に使用可能な基盤が構築された。さらに、前述の DFAT 細胞に加えて、疾患由来 iPS 細胞は治療薬開発に活用できる。そこで、マルファン症候群患者 4 例、ロイス・ディーツ症候群患者 3 例から皮膚由来線維芽細胞を樹立し、新たに開発した新型センダイウイルスベクターを使い、iPS 細胞を樹立した。次にヒト iPS 細胞から、血管内皮細胞の誘導条件を見出し、FACS にて純化し、100%の血管内皮細胞を得ることに成功した。また、血管内皮細胞の機能解析としてチューブ形成アッセイ法を確立した。以上の研究の成果は、今後、候補薬選別の推進とその評価基盤としてきわめて有用となることが考えられた。

(英文)

Marfan syndrome and related disorders cause connective tissue dysfunction, sometimes resulting in life-threatening events. There is no drug to prevent disease progression. Therefore, any drug stopping the disease progression would greatly improve the quality of life. This study is aimed for the rapid development of therapeutic drug by evaluation of disease model animals, screening of existing drugs (drug repositioning) and establishment of disease cohort. Based on our experience of drug repositioning, we are taking the same approach for drug screening. Also, based on our experience of making disease registry, we are increasing the number of patients for registry (aiming for more than 1,000 patients) and collecting patients' information and samples. In addition, we have established a new porcine animal model for Marfan syndrome, which we have confirmed features similar to human Marfan syndrome. Therefore, this model will be suitable for future examination for candidate drugs. We have also established de-differentiated fat cells (DFAT cells) from model animal as well as controls. We have found that DFAT cells can be utilized for drug screening since the monitoring the cell differentiation characteristics can be modified by drugs. Also, we have established DFAT cells from Marfan patients as well as controls. Combined with animal and human cells, we now have a good tool to screen drugs and obtained several possible candidate chemicals. In addition, disease-derived iPS cells is a powerful tool for developing the therapeutic drugs. Therefore, Skim-derived fibroblasts were established from 4 cases of Marfan syndrome and 3 cases of Lois-Death syndrome, and the iPS cells were then established using the newly developed Sendai virus vector. Next, we found the induction conditions of vascular endothelial cells from the iPS cells. The iPS cell-derived vascular endothelial cells were purified by FACS and succeeded in obtaining 100% of vascular endothelial cells. The tube formation assay was also established as functional analysis of vascular endothelial cells.

These research results will facilitate the rapid screening and development of drugs for Marfan and related disorders.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 7件、国際誌 24件)

- 1) Aoki R, Srivatanakul K, Osada T, Hotta K, Sorimachi T, Matsumae M, Morisaki H: Endovascular treatment of a dural arteriovenous fistula in a patient with Loeys-Dietz syndrome: A case report. *Interv Neuroradiol* 23:206-210, 2017.
- 2) 武田憲文, 前村園子, 八木宏樹, 小室一成. 遺伝性大動脈瘤・解離の precision medicine (特集/循環器疾患の precision medicine. *循環器内科*, 2017, 82, 印刷中
- 3) Takeda N*, Sayama S*, Iriyama T, Inuzuka R, Maemura S, Fujita D, Yamauchi H, Nawata K, Bougaki M, Hyodo H, Shitara R, Nakayama T, Komatsu A, Nagamatsu T, Osuga Y, Fujii T. Peripartum type B aortic dissection in patients with Marfan syndrome who underwent aortic root replacement. *BJOG*. 2017 in press. (*equally first authors)
- 4) Jondeau G, Ropers J, Regalado E, Braverman A, Evangelista A, Teixido G, De Backer J, Muiño-Mosquera L, Naudion S, Zordan C, Morisaki T, Morisaki H, Von Kodolitsch Y, Dupuis-Girod S, Morris SA, Jeremy R, Odent S, Adès LC, Bakshi M, Holman K, LeMaire S, Milleron O, Langeois M, Spentchian M, Aubart M, Boileau C, Pyeritz R, Milewicz DM. International Registry of Patients Carrying TGFBR1 or TGFBR2 Mutations: Results of the Montalcino Aortic Consortium. *Circ Cardiovasc Genet*. 9:548-558, 2016
- 5) Ishiwata T, Tanabe N, Shigeta A, Yokota H, Tsushima K, Terada J, Sakao S, Morisaki H, Morisaki T, Tatsumi K: Moyamoya disease and artery tortuosity as rare phenotypes in a patient with an elastin mutation. *Am J Med Genet A* 170:1924-1927, 2016.
- 6) Morisaki T, Morisaki H: Genetics of hereditary large vessel diseases. *J Hum Genet* 61:21-26, 2016.
- 7) Yoshida A, Morisaki H, Nakaji Mai, Kitano M, Kim K, Sagawa K, Ishikawa S, Satokata I, Mitani Y, Kato H, Hamaoka K, Echigo S, Shiraishi I, Morisaki T: Genetic mutation analysis in Japanese patients with non-syndromic congenital heart disease. *J Hum Genet* 61:157-162, 2016.
- 8) Oda H, Sato T, Kunishima S, Nakagawa K, Izawa K, Hiejima E, Yasumi T, Doi H, Katamura K, Numabe H, Okamoto S, Nakase H, Hijikata A, Ohara O, Suzuki H, Morisaki H, Morisaki T, Nuno H, Hattori S, Nishikomori R, Heike T: Exon skipping causes atypical phenotypes associated with a loss-of-function mutation in FLNA by restoring its protein function. *Eur J Hum Genet* 24:408-414, 2016.
- 9) Takeda N, Yagi H, Hara H, Fujiwara T, Fujita D, Nawata K, Inuzuka R, Taniguchi Y, Harada M, Toko H, Akazawa H, Komuro I. Pathophysiology and management of cardiovascular manifestations in Marfan and Loeys-Dietz syndrome. *Int Heart J*. 2016, 57, 271-7.
- 10) Suzuki JI, Imai Y, Aoki M, Fujita D, Takeda N, Aoyama N, Wakayama K, Ikeda Y, Kumagai H, Akazawa H, Izumi Y, Isobe M, Komuro I, Hirata Y. Periodontitis may deteriorate sinus of Valsalva dilatation in Marfan syndrome patients. *Int Heart J*. 2016, 57, 456-60.
- 11) Umeyama K, Watanabe K, Watanabe M, Horiuchi K, Nakano K, Kitashiro M, Matsunari H, Kimura T, Arima Y, Sampetean O, Nagaya M, Saito M, Saya H, Kosaki K, Nagashima H, Matsumoto M. Generation of heterozygous fibrillin-1 mutant cloned pigs from genome-edited foetal fibroblasts. *Sci Rep*. 2016, 6, 24413.
- 12) Maeda J, Kosaki K, Shiono J, Kouno K, Aeba R, Yamagishi H. Variable severity of cardiovascular

- phenotypes in patients with an early-onset form of Marfan syndrome harboring FBN1 mutations in exons 24-32. *Heart Vessels*. 2016, 31, 1717-1723.
- 13) Hamauchi S, Shichinohe H, Uchino H, Yamaguchi S, Nakayama N, Kazumata K, Osanai T, Abumiya T, Houkin K, Era T. Cellular Functions and Gene and Protein Expression Profiles in Endothelial Cells Derived from Moyamoya Disease-Specific iPS Cells. *PLoS One*. 11 :e0163561, 2016.
- 14) Bertoli-Avella AM, Gillis E, Morisaki H, Verhagen JMA, de Graaf BM, van de Beek G, Gallo E, Kruithof BPT, Venselaar H, Myers L, Laga S, Doyle AJ, Oswald G, van Cappellen GWA, Yamanaka I, van der Helm RM, Beverloo B, de Klein A, Cortes LP, Lammens M, Evers C, Devriendt K, Dumoulein M, Timmermans J, Bruggenwirth HT, Verheijen F, Rodrigus I, Baynam G, Kempers M, Saenen J, Van Craenenbroeck E, Minatoya K, Matsukawa R, Tsukube T, Kubo N, Hofstra R, Goumans M-J, Bekkers JA, Roos-Hesselink JW, van de Laar IMBH, Dietz H, Van Laer L, Morisaki T, Wessels MW, Loeys B: Mutations in a TGF β ligand, TGFB3, cause syndromic aortic aneurysms and dissections. *J Am Coll Cardiol* 65:1324-1336, 2015.
- 15) Regalado ES, Guo DC, Prakash S, Benseid TA, Flynn K, Estrera A, Safi H, Liang D, Hyland J, Child A, Arno G, Boileau C, Jondeau G, Braverman A, Moran R, Morisaki T, Morisaki H: Montalcino Aortic Consortium, Pyeritz R, Coselli J, LeMaire S, Milewicz DM: Aortic disease presentation and outcome associated with ACTA2 mutations. *Circ Cardiovasc Genet* 8:457-464, 2015.
- 16) Akazawa Y, Inaba Y, Hachiya A, Motoki N, Matsuzaki S, Minatoya K, Morisaki T, Morisaki H, Kosaki K, Kosho T, Koike K: Reversible cerebral vasoconstriction syndrome and posterior reversible encephalopathy syndrome in a boy with Loeys-Dietz syndrome. *Am J Med Genet A* 167:2435-2439, 2015.
- 17) 武田憲文, 藤田大司, 犬塚亮, 谷口優樹, 縄田寛, 山内治雄, 加藤昌義, 西村敬史, 永原幸, 中島淳, 小野稔, 小室一成. マルファン症候群と類縁疾患. *呼吸と循環* 2015, 63, 561-568.
- 18) Yagi H, Hatano M, Takeda N, Harada S, Suzuki Y, Taniguchi Y, Shintani Y, Morita H, Kanamori N, Aoyama T, Watanabe M, Manabe I, Akazawa H, Kinugawa K, Komuro I. A case of congenital contractural arachnodactyly without FBN1 or FBN2 gene mutation, complicated with dilated cardiomyopathy. *Intern Med*. 2015, 54, 1237-1241.
- 19) Takeda N, Morita H, Fujita D, Inuzuka R, Taniguchi Y, Imai Y, Hirata Y, Komuro I. Congenital contractural arachnodactyly complicated with aortic dilatation and dissection: Case Report and review of literature. *Am J Med Genet A*. 2015, 167, 2382-2387.
- 20) Takeda N*, Imai Y*, Morita H*, Miya F, Hyodo H, Fujita D, Tajima T, Tsunoda T, Nagai R, Kubo M, Komuro I. A deletion mutation in myosin heavy chain 11 causing familial thoracic aortic dissection in two Japanese pedigrees. *Int J Cardiol*. 2015, 195, 290-292. (*equally first authors)
- 21) Takeda N*, Fujita N*, Morita H, Kato M, Nishimura H, Inuzuka R, Taniguchi Y, Nawata K, Hyodo H, Imai Y, Hirata Y, Komuro I. A novel mutation of TGFBR2 causing Loeys-Dietz syndrome complicated with pregnancy-related fatal cervical arterial dissections. *Int J Cardiol*. 2015, 201, 288-290. (*equally first authors)
- 22) 森崎隆幸, 森崎裕子 遺伝性大動脈疾患：マルファン症候群と類縁疾患 *循環器内科* 77: 2015
- 23) 森崎隆幸, 森崎裕子 心臓弁膜症を来す遺伝性疾患と分子機序 *内科* 116 : 471-474, 2015
- 24) 森崎隆幸, 森崎裕子 遺伝性疾患に伴う大動脈疾患 *呼吸と循環* 63:967-972, 2015

- 25) 森崎隆幸、森崎裕子 遺伝性血管疾患と大動脈解離 大動脈解離—診断と治療のスタンダード pp.8-14 中外医学社, 2015
- 26) Nakajima T, Tachibana K, Miyaki Y, Takagi N, Morisaki T, Higami T: Acute dilatation of the ascending aorta and aortic valve regurgitation in Loeys-Dietz syndrome. *Ann Thorac Surg* 97:2188-2190, 2014.
- 27) Nishida K, Tamura S, Yamazaki S, Sugita R, Yamagishi M, Noriki S, Morisaki H: Postoperative mitral leaflet rupture in an infant with Loeys-Dietz syndrome. *Pediatr Int* 56:e82-85, 2014
- 28) 藤田大司, 武田憲文, 今井靖, 平田恭信. マルファン症候群研究の現状と展望. *日本臨床*. 2014, 72, 1163-71.
- 29) Fujita D, Takeda N, Imai Y, Inuzuka R, Komuro I, Hirata Y. Pathophysiology and japanese clinical characteristics in marfan syndrome. *Pediatr Int*. 2014, 56, 484-91.
- 30) Fujie Y, Fusaki N, Katayama T, Hamasaki M, Soejima Y, Soga M, Ban H, Hasegawa M, Yamashita S, Kimura S, Suzuki S, Matsuzawa T, Akari H and Era T. New type of Sendai virus vector provides transgene-free iPS cells derived from chimpanzee blood. *PLoS One*. 9 :e113052, 2014.
- 31) Morisaki H, Morisaki T: Loeys-Dietz syndrome. *Pediatr Cardiol Cardiac Surg* 30: 232-238, 2014.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

- 1) 八木宏樹, 赤澤宏, 武田憲文, 小室一成. High-fat diet promotes aortic aneurysm formation in a mouse model of Marfan syndrome, , 第 81 回日本循環器学会学術集会, 2017/3/17-19, 国内.
- 2) Morisaki T, Yoshida A, Watanabe T, Ida K, Sasaki H, Oda T, Tanaka H, Minatoya K, Morisaki H. Familial Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections (FTAAD) with ACTA2 Mutation in Japanese. The 13th International Congress of Human Genetics, Apr3-7, 2016.
- 3) Morisaki H, Watanabe T, Yoshida A, Ida K, Sasaki H, Minatoya K, Morisaki T. Genetic Aortopathy due to Gene Mutations Related and Not-related to TGF- β Signal Pathway in Japan. American Society of Human Genetics (ASHG) 2016, Oct18-22, 2016, Vancouver,
- 4) 八木宏樹, 赤澤宏, 武田憲文, 清水悠, 加茂雄大, 嵯峨亜希子, 柳青, 小室一成. マルファン症候群の大動脈瘤形成に肥満が与える影響, , 第 20 回日本心血管内分泌代謝学会学術集会, 2016/12/16-17, 国内.
- 5) 八木宏樹, 赤澤宏, 武田憲文, 清水悠, 加茂雄大, 嵯峨亜希子, 柳青, 小室一成. マルファン症候群の肥満による病態修飾の機序, , Molecular Cardiovascular Conference II (MCC2), 2016/9/2-3, 国内.
- 6) 小川陽介, 中野克俊, 進藤考洋, 犬塚亮, 笠神崇平, 平田陽一郎, 清水信隆, 藤田大司, 武田憲文, 谷口優樹, 岡明. 幼少期に著明な大動脈弁輪拡張症を来した Marfan 症候群の一例, , 第 52 回日本小児循環器学会学術集会, 2016/7/6-8, 国内.
- 7) 江良択実 難治性疾患由来 iPS 細胞を用いた疾患研究 第 39 回日本分子生物学会年会 シンポジウム iPS 細胞を用いた疾患研究 2016. 11.30 横浜
- 8) 大森紹玄, 犬塚亮, 田中優, 中釜悠, 新藤考洋, 平田陽一郎, 清水信隆, 武田憲文, 藤田大司. 当院マルファン外来における各種遺伝子異常の頻度, , 第 51 回日本小児循環器学会総会, 2015/7/16-8, 国内.
- 9) 谷口優樹, 筑田博隆, 大島寧, 松林嘉孝, 田中栄, 武田憲文, 藤田大司, 犬塚亮, 縄田寛, 小野貴司. マルファン症候群に伴う側弯症における FBN1 遺伝子変異パターンとの関連性の解析, , 第 49 回日本側弯症学会学術集会, 2015/11/5-6, 国内.
- 今井靖, 藤田大司, 武田憲文, 西村敬史, 加藤昌義, 鈴木淳一, 小室一成, 平田恭信. マルファン症候群の

診療・研究の最前線, , 第 56 回日本脈管学会学術集会 (学術委員会企画シンポジウム) , 2015/10/29-31, 国内.

10) Fujita D, Takeda N, Kato M, Nishimura H, Inuzuka R, Imai Y, Hirata Y, Komuro I. Marfan syndrome – Fibrillin I mutation and clinical phenotypes, , 第 17 回日本成人先天性心疾患学会, 2015/1/16-18, 国内.

11) 江良択実 小児難治性疾患由来 iPS 細胞の樹立とバンク化 第 42 回日本小児薬理学会学術集会 特別講演 2015.11.15 熊本市

12) Hamasaki M, Fujie Y, Fusaki N, Katayama T, Soejima Y, Soga M, Ban H, Hasegawa M, Yamashita S, Kimura S, Suzuki S, Matsuzawa T, Akari H, Era T. New Type of Sendai Virus Vector Provides Transgene-Free iPS Cells Derived from Chimpanzee Blood. 第 13 回国際幹細胞学会(ISSCR). 2015. 6. 25, ストックホルム

13) Hamasaki M, Fujie Y, Fusaki N, Katayama T, Soejima Y, Soga M, Ban H, Hasegawa M, Yamashita S, Kimura S, Suzuki S, Matsuzawa T, Akari H, Era T. Sendai Virus Vector Provides Transgene-Free iPS Cells Derived from Chimpanzee Blood. 第 13 回幹細胞シンポジウム 2015. 5. 30 東京

14) Soga M, Hamasaki M, Yoneda K, Nakamura K, Matsuo M, Irie T, Endo F and Era T. Establishment of disease model using induced pluripotent stem cells derived from Niemann-Pick disease type C INTERNATIONAL SOCIETY FOR STEM CELL RESERCH 12th annual meeting. Vancouver, June 18th, 2014.

15) 江良択実 iPS 細胞を使った難病研究 第 27 回 日本動物実験代替法学会大会 シンポジウムヒト iPS 細胞を用いた創薬研究の新たな展開 2014 年 12 月 7 日 横浜

16) 江良択実 iPS 細胞研究の進展 難治性疾患由来 iPS 細胞の樹立、解析とそのバンク化 第 87 回日本生化学会大会 シンポジウム疾患 iPS 細胞 2014 年 10 月 15 日 京都

17) 江良択実 骨・代謝性疾患由来 iPS 細胞を使った疾患モデルと治療薬開発 第 35 回日本炎症・再生医学会年会 教育講演 2014 年 7 月 2 日、沖縄

18) Fujita D, Takeda N, Imai Y, Hirata Y, Hirata Y, Comparison between the original and revised Ghent criteria in Japanese Marfan syndrome. 9th International symposium on Marfan syndrome and related disorders, 2014/4/11~13, Paris

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1) マルファン症候群・類縁疾患患者会の会合への参加による研究進捗の情報共有

平成 27 年 5 月 6 日 エーラスダンロス患者会

平成 28 年 5 月 28 日 エーラスダンロス患者会

平成 28 年 6 月 11 日 マルファンネットワークジャパン交流会

平成 28 年 11 月 19 日 マルファン協会交流会

(4) 特許出願

なし

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 難治性疾患実用化研究事業
(英語) Practical Research Project for Rare / Intractable Diseases
- 研究開発課題名： (日本語) マルファン症候群及び類縁疾患についての治療薬剤スクリーニングとモデル動物を用いた評価に関する調査研究
(英語) Drug screening and in-vivo evaluation on Marfan syndrome and related disorders
- 研究開発担当者 (日本語) 森崎 隆幸
東京工科大学・教授
- 所属 役職 氏名： (英語) Takayuki Morisaki
Tokyo University of Technology
- 実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究 (日本語) 細胞モデルを用いた薬剤スクリーニング
開発課題名： (英語) Drug screening using cell-base models
- 研究開発分担者 (日本語) 佐谷 秀行
所属 役職 氏名： 慶應義塾大学医学部・教授
(英語) Hideyuki Saya
Keio University School of Medicine
Professor
- 研究開発分担者 (日本語) 小崎 健次郎
所属 役職 氏名： 慶應義塾大学医学部・教授
(英語) Kenjiro Kosaki
Keio University School of Medicine
Professor

II. 成果の概要（総括研究報告）

- ・ 研究開発代表者による報告の場合
- ・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者：東京工科大・医療保健学部・森崎隆幸 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌0件、国際誌2件）

1. Maeda J, Kosaki K, Shiono J, Kouno K, Aeba R, Yamagishi H. Variable severity of cardiovascular phenotypes in patients with an early-onset form of Marfan syndrome harboring FBN1 mutations in exons 24-32. Heart Vessels. 2016;31(10):1717-1723
2. Umeyama K, Watanabe K, Watanabe M, Horiuchi K, Nakano K, Kitashiro M, Matsunari H, Kimura T, Arima Y, Sampetean O, Nagaya M, Saito M, Saya H, Kosaki K, Nagashima H, Matsumoto M. Generation of heterozygous fibrillin-1 mutant cloned pigs from genome-edited foetal fibroblasts. Sci Rep. 2016;6:24413

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表
無し

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
無し

(4) 特許出願