

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 9 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23590448

研究課題名(和文) ACAT1 陽性後期エンドゾーム誘導を応用したC型ニーマンピック病治療戦略

研究課題名(英文) Therapeutic strategy for Niemann-Pick disease type C focusing on induction of ACAT1-positive late endosomes

研究代表者

坂下 直実 (SAKASHITA, Naomi)

徳島大学・ヘルスバイオサイエンス研究部・教授

研究者番号：90284752

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：細胞内遊離コレステロール転送蛋白NPC1の欠損のため後期エンドゾームに遊離コレステロールが蓄積して細胞・臓器傷害をもたらすC型Niemann-Pick病(NPC1^{-/-})に対してACAT1陽性後期エンドゾーム(ACAT1-LE)誘導による治療効果を検討した。NPC1^{-/-}マウスマクロファージにACAT1-LEを誘導すると細胞内に蓄積した遊離コレステロールが減少しコレステロールエステルが増加した。NPC1^{-/-}マウス新生仔にACAT1-LEを誘導すると生命予後が改善した。これらの実験結果よりNPC1^{-/-}の治療には効率的なACAT1-LEの誘導が重要であることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Niemann-Pick disease type C (NPC1^{-/-}) is lysosomal storage disease resulting from deficiency of intracellular cholesterol trafficking protein NPC1, which accumulates massive cholesterol in late endosome and cause cellular/tissue injury. We tried to rescue NPC1^{-/-} employing induction of ACAT1-positive late endosomes (ACAT1-LE) to the NPC1^{-/-} mice. Induction of ACAT1-LE to NPC1^{-/-} macrophages resulted in decrease of free cholesterol and increase of cholesteryl ester. Induction of ACAT1-LE to NPC1^{-/-} neonates by administration of methyl-beta-cycrodextrin-cholesterol complex improved life span of the mice. These results suggested that efficient ACAT1-LE induction is essential for NPC1^{-/-} therapeutic strategy.

研究分野：病理学

キーワード：C型Niemann-Pick病 マクロファージ ACAT1 後期エンドゾーム コレステロール NPC1

1. 研究開始当初の背景

私たちは変性低比重リポ蛋白(LDL)を取り込んで泡沫化したマクロファージにはACAT1陽性後期エンドゾーム(ACAT1-LE)が出現し、効率的に遊離コレステロールをエステル化していることを発見した。マクロファージはLDLや変性LDL由来のコレステロールを後期エンドゾームにおいて水解して遊離コレステロールを生成し、これを小胞体に転送してエステル化する。ACAT1-LEを有するマクロファージはLDLあるいは変性LDLに由来する遊離コレステロールを小胞体に転送することなく後期エンドゾームにおいてエステル化するため通常のマクロファージに比べて2倍の早さでコレステロールエステルを生成する。

一方、C型Niemann-Pick病は細胞内遊離コレステロール転送蛋白であるNPC1欠損のために大量の遊離コレステロールが後期エンドゾームに蓄積して中枢神経障害を来す先天性ライソゾーム病である。本疾患については細胞内に蓄積した遊離コレステロールを除去するために環状オリゴ糖であるメチルシクロデキストリンの投与が行われ、一定の効果が認められているがその分子メカニズムには不明な部分が多い。

2. 研究の目的

上述のとおり現在のC型Niemann-Pick病の治療戦略は細胞内に蓄積した遊離コレステロールの除去である。細胞内の遊離コレステロール量は厳密に制御されており、遊離コレステロールの過剰状態は小胞体ストレスを誘導してアポトーシスをもたらすが、エステル化されたコレステロールは細胞内に脂質滴として蓄積され細胞傷害には至らない。そこで、C型Niemann-Pick病モデルマウス(npc1-/-)マクロファージにACAT1-LEを誘導して細胞内コレステロール代謝が正常化するかどうかを検討すると共にin vivoの系において治療効果が得られるかどうかを検討した。

3. 研究の方法

npc1-/-ならびに野性型マウス骨髓より単球を採取し、GM-CSF添加培地にて7日間培養してマクロファージに分化させた。これらのマクロファージをメチルシクロデキストリン-コレステロール複合体(m CD-choI)で処理して泡沫化させると共にACAT1-LEを誘導した。ACAT1-LEの存在は共焦点レーザー顕微鏡を用いて確認した。ACAT1-LE誘導マクロファージに³Hcholesterolでラベルしたアセチル化LDLを取り込ませ、遊離コレステロールのエステル化能を検討すると共に細胞内コレステロール含量の定量を行った。npc1-/-マウス新生仔にm CD-choIを投与してACAT1-LEをin vivoにおいて誘導し、生命予後の変化を観察した。

4. 研究成果

npc1-/-ならびに野性型マウスの骨髓単球

由来マクロファージをm CD-choIにて処理した後に共焦点レーザー顕微鏡を用いて観察すると、細胞の泡沫化とともに約20%のACAT1シグナルが後期エンドゾームマーカーであるLAMP2と一致していた。m CD-choI処理の前後でACAT1とLAMP2の発現量に変化は見られなかったことから細胞の泡沫化に伴って小胞体に存在するACAT1の一部がLAMP2陽性の後期エンドゾームに移動してACAT1-LEが形成されたものと考えられた。

npc1-/-マウスマクロファージは野性型マウスマクロファージに比べて有意な遊離コレステロールの蓄積を示していたが、m CD-choI処理によって細胞内遊離コレステロール量は減少し、同時にコレステロールエステル量が増加した。m CD-choI処理後のnpc1-/-マウスマクロファージには野性型マウスよりも多量のコレステロールエステルが蓄積していたことから、m CD-choI処理によって誘導されたACAT1-LEによって後期エンドゾーム内に蓄積していた多量の遊離コレステロールが効率的にエステル化されたものと考えられた。コレステロールエステル化アッセイの結果、npc1-/-マクロファージは遊離コレステロールをエステル化できなかったが、m CD-choI処理によってACAT1-LEを誘導すると野性型マクロファージの80%程度のコレステロールエステル化能が観察された。npc1-/-マウス新生仔にm CD-choIを投与するとm CD単独投与と同等の生命予後改善効果がもたらされた。

以上の結果よりACAT1-LEの誘導によって後期エンドゾーム内に蓄積した遊離コレステロールが効率的にエステル化され、npc1-/-マウスの細胞・臓器傷害が軽減できることが明らかとなった。

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20件)

- Ohmoto T, Nishitsuji K, Yoshitani N, Mizuguchi M, Yanagisawa Y, Saito S, Sakashita N: Specific acyl-CoA:cholesterol acyltransferase inhibitor, K604, suppresses U251-MG glioblastoma cells proliferation. Molecular Medicine Reports 査読あり, 2015(in press)
- 埴淵昌毅, 大塚憲司, 塚崎佑貴, 坂下直実, 功刀しのぶ, 福田悠, 西岡安彦: Acute fibrinous and organizing pneumonia パターンの特発性間質性肺炎が示唆された1例. THE LUNG perspective 査読あり, 23(2):2-5, 2015
- Ohtomo T, Yoshitani N, Nishitsuji K, Takayama T, Yagagisawa Y, Takeya M, Sakashita N: CD44-expressing undifferentiated carcinoma with

- rhabdoid features of the pancreas: molecular analysis of aggressive invasion and metastasis. *Pathology International* 査読あり, 65(5):264-270, 2015
4. Yamashita S, Sakashita N, Yamashita T, Tawara N, Tasaki M, Kawakami K, Komohara Y, Fujiwara Y, Kamikawa M, Nakagawa T, Hirano T, Maeda Y, Hasegawa M, Takeya M, Ando Y: Concomitant accumulation of -synuclein and TDP-43 in a patient with corticobasal degeneration. *Journal of Neurology* 査読あり, 261(11): 2209-2217, 2014
 5. Sakashita N, Lei XF, Kamikawa M, Nishitsuji K: Role of ACAT1-positive late endosomes in macrophages: Cholesterol metabolism and therapeutic applications for Niemann-Pick disease type C. *Journal of Medical Investigation* 査読あり, 61(3-4): 270-277, 2014
 6. Kamikawa M, Lei XF, Fujiwara Y, Nishitsuji K, Mizuta H, Takeya M, Sakashita N: ACAT1-associated Late Endosomes/Lysosomes Significantly Improve Impaired Intracellular Cholesterol Metabolism and Survival of Niemann-Pick Type C Mice. *Acta Histochemica et Cytochemica* 査読あり, 7(2): 35-43, 2014
 7. 坂下直実, 雷 小峰, 上川将史: 電子顕微鏡を用いたマクロファージの機能解析: ACAT1 陽性小胞と ACAT1 陽性後期エンドソームの発見ならびにその意義。病理と臨床 査読なし, 31(12):1363-1368, 2013
 8. 丸野由美香, 宮本岳雄, 伊勢由香里, 上田智弘, 西島光浩, 岩崎正憲, 堀口英久, 坂下直実: Gemcitabine と Docetaxel を併用した化学療法が有効であった子宮平滑筋肉腫の 1 例。産婦人科の実際 査読あり, 62(8):1153-1157, 2013
 9. Sakashita N, Kagawa S, Date R, Ueno T, Nakagawa T, Yamashita T, Obayashi K, Ohshima T, Ueda M, Horiguchi H, Ando Y, Takeya M: Marked cardiomegaly in a patient with familial amyloidotic polyneuropathy after liver transplantation: a case study. *Pathology International* 査読あり, 63(5):260-265, 2013
 10. Kimura T, Muguruma N, Goji T, Okamoto K, Kitamura S, Yano H, Miyamoto H, Okahisa T, Sakashita N, Takayama T: Pedunculated duodenal carcinoid successfully removed by endoscopic resection with endoloop. *Journal of Digestive Disease*, 査読あり, 14(7):402-404, 2013
 11. Nakagawa T, Sakashita N, Ohnishi K, Komohara Y, Takeya M: Imprint cytological feature of large cell neuroendocrine carcinoma of the gallbladder: A case report. *Journal of Medical Investigation* 査読あり, 60(1-2):149-153, 2013
 12. Horiguchi H, Yamagata S, Rong Qian Z, Kagawa S, Sakashita N: Thrombospondin-1 is highly expressed in desmoplastic components of invasive ductal carcinoma of the breast and associated with lymph node metastasis. *Journal of Medical Investigation* 査読あり, 60(1-2):91-96, 2013
 13. Hara T, Yamada H, Takashima A, Yamasaki H, Ogasawara K, Bando S, Ise T, Niki T, Kusunose K, Ueda Y, Tomita N, Yamaguchi K, Taketani Y, Iwase T, Soeki T, Wakatsuki T, Horiguchi H, Sakashita N, Sata M: Constrictive pericarditis with intrapericardial abscess. *Circulation Journal* 査読あり, 77(3):786-788, 2013
 14. Khan S, Okamoto T, Enomoto K, Sakashita N, Oyama K, Fujii S, Sawa T, Takeya M, Ogawa H, Yamabe H, Akaike T: Potential association of *Helicobacter cinaedi* with atrial arrhythmias and atherosclerosis. *Microbiology and Immunology* 査読あり, 56(3):145-154, 2012
 15. Morimatsu Y, Sakashita N, Komohara Y, Ohnishi K, Masuda H, Dahan D, Takeya M, Guilbert C, Marthan R: Development and characterization of an animal model of severe pulmonary arterial hypertension. *Journal of Vascular Research* 査読あり, 49(1):33-42, 2012
 16. Ohgami N, Ida-Eto M, Sakashita N, Sone M, Makashima T, Tabuchi K, Hoshino T, Shimada A, Tsuzuki T, Yamamoto M, Sobue G, Jijiwa M, Asai N, Hara A, Takahashi M, Kato M: Partial impairment of c-Ret at tyrosine 1062 accelerates age-related hearing loss in mice. *Neurobiology of Aging* 査読あり, 33(3):626.e25-34, 2012
 17. Ohnishi K, Komohara Y, Fujiwara Y, Takemura K, Lei X, Nakagawa T, Sakashita N, Takeya M: Suppression of TLR4-mediated inflammatory response by macrophage class A scavenger receptor (CD204). *Biochemical and Biophysical Research Communications* 査読あり, 411(3):516-522, 2011
 18. Fujiwara Y, Hayashida A, Tsurushima K, Nagai R, Yoshitomi M, Daiguji N,

- Sakashita N, Takeya M, Tsukamoto S, Ikeda T: Triterpenoids isolated from *Zizyphus jujuba* inhibit foam cell formation in macrophages. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 査読あり, 59(9):4544-4552, 2011
19. Sakashita N, Motooka Y, Suganuma M, Ohnishi K, Fujiwara Y, Nakagawa T, Ichiyasu H, Takeya M: A case of pulmonary capillary hemangiomatosis with pulmonary fibrosis associated with MMP-9 related pulmonary remodeling. *Pathology International* 査読あり, 61(5):306-312, 2011
 20. Fujiwara Y, Kiyota N, Tsurushima K, Yoshitomi M, Mera K, Sakashita N, Takeya M, Ikeda T, Araki T, Nohara T, Nagai R: Natural Compounds Containing a Catechol Group Enhance the Formation of N()-(carboxymethyl)lysine of the Maillard Reaction. *Free Radical Biological Medicine* 査読あり, 50(7):883-891, 2011
- [学会発表](計 42 件)
1. 桑原香織、西辻和親、小林典裕、内村健治、斎藤博幸、坂下直実 . apoA1 アミロイドの毒性に対するヘパラン硫酸糖鎖の影響。第 104 回日本病理学会総会 平成 27 年 4 月 30-5 月 2 日(名古屋国際会議場、愛知県、名古屋市)
 2. 坂下直実、大本卓司、吉谷信幸、中須千春、柳澤悠登、西辻和親 . ACAT1 陽性後期エンドゾーム陽性腫瘍(ACAT1+/CD44+高悪性度腫瘍)は ACAT 酵素活性依存性に増殖する。第 104 回日本病理学会総会 平成 27 年 4 月 30-5 月 2 日(名古屋国際会議場、愛知県、名古屋市)
 3. 桑原香織、西辻和親、小林典裕、内村健治、坂下直実、斎藤博幸 . ApoA1 アミロイドの毒性に対するヘパラン硫酸の影響。第 36 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム 平成 26 年 11 月 20-21 日(徳島大学大塚講堂、藤井節郎記念医科学ホール、徳島県、徳島市)
 4. 桑原香織、西辻和親、小林典裕、内村健治、堀口英久、坂下直実、斎藤博幸 . ApoA1 アミロイドの毒性に対するヘパラン硫酸の影響。第 2 回日本アミロイドーシス研究会学術集会 平成 26 年 8 月 22 日(KKR ホテル東京、東京、千代田区)
 5. 佐藤綾、小浪裕幸、西辻和親、堀口英久、坂下直実 . 血管外膜出血誘発性血管リモデリングの分子病理学的解析:内膜肥厚形成における Heme Oxygenase 1 の意義。第 46 回日本動脈硬化学会総会 平成 26 年 7 月 10-11 日(京王プラザホテル、東京都、新宿区)
 6. 中須千春、堀口英久、坂下直実 . 頸部皮下腫瘍。第 114 回中国四国スライドカンファレンス 平成 26 年 6 月 14 日(高知大学医学部臨床講義棟第三講義室、高知県、南国市)
 7. 坂下直実 . 代謝制御細胞としてのマクロファージ:粥状動脈硬化、異物貪食、C 型 Niemann-Pick 病、外膜出血誘発性内膜狭窄。第 54 回日本リンパ網内系学会総会 特別講演(招待講演) 平成 26 年 6 月 19-21 日(山形国際ホテル、山形県、山形市)
 8. 佐藤綾、小浪裕幸、西辻和親、堀口英久、坂下直実 . 血管外膜出血誘発性血管リモデリングの分子病理学的解析:内膜肥厚形成における Heme Oxygenase 1 の意義。第 103 回日本病理学会総会 平成 26 年 4 月 24-26 日(広島国際会議場、広島県、広島市)
 9. 大本卓司、吉谷信幸、堀口英久、坂下直実 . ラブドイド分化を示す腓未分化癌の症例解析:悪性形質獲得の分子病態とコレステロール代謝制御療法の可能性。第 103 回日本病理学会総会 平成 26 年 4 月 24-26 日(広島国際会議場、広島県、広島市)
 10. 吉谷信幸、大本卓司、堀口英久、坂下直実 . 腓腫瘍。第 112 回中国四国スライドカンファレンス 平成 25 年 12 月 7 日(岡山大学 J ホール、岡山県、岡山市)
 11. 小浪裕幸、佐藤綾、西辻和親、坂下直実 . 外膜出血誘発性血管リモデリングの分子病理学滴解析:内膜肥厚性病変における Heme Oxygenase 1 の意義。第 59 回日本病理学会秋期特別総会 平成 25 年 11 月 21-22 日(甲府富士屋ホテル、山梨県、甲府市)
 12. 大本卓司、吉谷信幸、秋田弘子、堀口英久、坂下直実 . ラブドイド分化を示す腓未分化癌の症例解析:悪性形質獲得の分子病態とコレステロール代謝制御療法の可能性。第 59 回日本病理学会秋期特別総会 平成 25 年 11 月 21-22 日(甲府富士屋ホテル、山梨県、甲府市)
 13. 佐藤綾、西辻和親、堀口英久、坂下直実 . 血管外膜出血誘発性血管リモデリングの分子病理学的解析:内膜肥厚性病変における H0-1 (Heme Oxygenase-1) の意義。第 8 回 TOYIC 平成 25 年 9 月 11 日(徳島大学病院日亜メディカルホール、徳島県、徳島市)
 14. 坂下直実 . コレステロールによるマクロファージの病態制御-ACAT1 陽性後期エンドゾームの発見とその機能解析。第 247 回徳島医学会教授就任講演(招待講演) 平成 25 年 8 月 4 日(徳島大学医学部大塚講堂、徳島県、徳島市)
 15. 吉谷信幸、大本卓司、堀口英久、坂下直実 . ラブドイド分化を示す腓未分化癌の症例解析-CD44-hyaluronan-MMP9 複合体形成による超高悪性度形質獲得。第 247 回徳

- 島医学会 平成 25 年 8 月 4 日(徳島大学医学部大塚講堂、徳島県、徳島市)
16. 大本卓司、吉谷信幸、堀口英久、坂下直実 . 皮膚腫瘍。第 111 回中国四国スライドカンファレンス 平成 25 年 6 月 22 日(松江テルサ、島根県、松江市)
 17. 佐藤綾、坂下直実、堀口英久、香川聖子 . 総肺静脈灌流異常修復術後性肺静脈狭窄病変における Hic-5 陽性平滑筋細胞の意義。第 102 回日本病理学会総会 平成 25 年 6 月 6-8 日(ロイトン札幌、北海道、札幌市)
 18. 坂下直実、山下太郎、菰原義弘、中川雄伸、藤原章雄、安東由喜雄、竹屋元裕 . シヌクレイン関連皮質基底核変性症-剖検症例解析によって明らかとなった新しい臨床病型。第 102 回日本病理学会総会 平成 25 年 6 月 6-8 日(ロイトン札幌、北海道、札幌市)
 19. 堀口英久、香川聖子、坂下直実 . 顎下部腫瘍の 1 例。第 110 回中国四国スライドカンファレンス 平成 25 年 2 月 16 日(広島大学医学部、広島県、広島市)
 20. 長谷川友麻、栗原祐子、玉井佑里恵、香川典子、香川聖子、和田美智子、坂下直実 . 肢帯型筋ジストロフィー (LGMD2A) の 2 剖検例-骨格筋、心筋について-。第 36 回徳島県医学検査学会 平成 24 年 12 月 9 日(徳島大学医学部、徳島県、徳島市)
 21. 白石達彦、坂下直実 . 脾仮性動脈瘤の一例。徳島県胃腸胆道疾患研究会 平成 24 年 11 月 20 日(徳島ワシントンホテルプラザ、徳島県、徳島市)
 22. 香川聖子、堀口英久、坂下直実 . フェトプロテイン産生大腸癌の一例。第 38 回徳島大腸疾患研究会 平成 24 年 10 月 31 日(徳島大学日亜メディカルホール、徳島県、徳島市)
 23. 香川聖子、堀口英久、坂下直実 . 大腸腫瘍。第 109 回中国四国スライドカンファレンス 平成 24 年 10 月 27 日(広島西医療センター、広島県、大竹市)
 24. 佐藤綾、坂下直実、堀口英久、香川聖子 . 総肺静脈還流異常修復術後肺静脈狭窄病変における Hic-5 陽性平滑筋細胞の意義。第 6 回 Tokushima Young Investigators Conference 平成 24 年 9 月 18 日(徳島大学病院日亜メディカルホール、徳島県、徳島市)
 25. Naomi Sakashita . Molecular mechanism of atherosclerosis-role of ACAT1 positive late endosomes on efficient cholesterol esterification and foamy transformation of the macrophages. Joint Symposium Health Sciences University of Mongolia and Tokushima University, Health Sciences University of Mongolia, August 27, 2012 (Ulaanbaatar, Mongolia)
 26. 佐藤綾、坂下直実、堀口英久、香川聖子 . 総肺静脈還流異常修復術後肺静脈狭窄病変における Hic-5 陽性平滑筋細胞の意義。第 9 回日本病理学会カンファレンス 平成 24 年 8 月 3-4 日(ホテルニュータナカ、湯田温泉、山口県)
 27. 坂下直実、香川聖子、堀口英久、佐藤綾 . 子宮腫瘍。第 108 回中国・四国スライドカンファレンス 平成 24 年 6 月 23 日(川崎医科大学、岡山県、倉敷市)
 28. 坂下直実、上川将史、雷 小峰、藤原章雄、菰原義弘、竹屋元裕 . ACAT1 陽性後期エンドゾーム誘導による C 型 Niemann-Pick 病治療戦略。第 52 回日本リンパ網内系学会総会優秀演題口演 平成 24 年 6 月 14-16 日(福島ビューホテル、福島県、福島市)
 29. 原田舞、高田尚良、坂下直実、林詠子、吉野正 . Plasmablastic lymphoma の一例。第 101 回日本病理学会 平成 24 年 4 月 26-28 日(京王プラザホテル、東京都、新宿区)
 30. 坂下直実、山下太郎、香川聖子、堀口英久、中川雄伸、安東由喜雄、竹屋元裕 . 肝移植後に著明なステロイド関連心筋肥大を呈した家族性アミロイドポリニューロパチーの症例解析。第 101 回日本病理学会 平成 24 年 4 月 26-28 日(京王プラザホテル、東京都、新宿区)
 31. 香川聖子、堀口英久、山下理子、藤井義幸、坂下直実 . 心不全病態における糖質コルチコイド受容体発現の意義:剖検心を用いた人体病理学的研究。第 101 回日本病理学会 平成 24 年 4 月 26-28 日(京王プラザホテル、東京都、新宿区)
 32. 上川将史、坂下直実、雷小峰、藤原章雄、竹屋元裕 . ACAT1 陽性後期エンドゾームの誘導による C 型 Niemann-Pick 病細胞におけるコレステロール代謝の改善。第 101 回日本病理学会 平成 24 年 4 月 26-28 日(京王プラザホテル、東京都、新宿区)
 33. 小川拓也、香川聖子、堀口英久、香川典子、坂下直実 . 皮下および腹腔内腫瘍。第 107 回中国・四国スライドカンファレンス 平成 24 年 2 月 18 日(徳島大学医学部基礎第一講義室、徳島県、徳島市)
 34. 木村哲夫、坂下直実 . 十二指腸カルチノイドの一例。徳島県胃腸胆道疾患研究会 平成 23 年 12 月 20 日(徳島ワシントンホテルプラザ、徳島県、徳島市)
 35. 多田遥香、舛森亜弓、佐藤綾、香川典子、香川聖子、坂下直実 . 筋強直性ジストロフィー剖検心の病理学的検討。第 35 回徳島県医学検査学会 平成 23 年 12 月 11 日(徳島大学保健学科、徳島県、徳島市)
 36. 舛森亜弓、多田遥香、佐藤綾、香川典子、

- 香川聖子、坂下直実 . 剖検心の病理学的検討：縦断面での介在板間の測定。第 35 回徳島県医学検査学会 平成 23 年 12 月 11 日（徳島大学保健学科、徳島県、徳島市）
37. 坂下直実 . 分子病態を解明する病理学。第 35 回徳島県医学検査学会 平成 23 年 12 月 11 日（徳島大学保健学科、徳島県、徳島市）
38. 佐藤綾、香川典子、香川聖子、和田美智子、坂下直実 . 剖検心の病理学的検討：心筋線維の走行に沿った切り出し方法による。第 44 回中国四国医学検査学会 平成 23 年 11 月 5-6 日（徳島大学保健学科、徳島県、徳島市）
39. Hideyuki Seimiya, Seiko Kagawa, Risako Date, Tatsuro Ueno, Taro Yamashita, Konen Obayashi, Yukio Ando, Naomi Sakashita. Possible role of glucocorticoid receptor on remarkable myocardial hypertrophy associated with cardiac TTR-related amyloidosis after liver transplantation of FAP: a case report. VIIIth International Symposium on Familial Amyloidotic Polyneuropathy, November 20-22, 2011 (The Kumamoto City Medical Association Hall, Kumamoto, Japan).
40. 藤原章雄、工藤梨乃、菰原義弘、野原稔弘、坂下直実、竹屋元裕 . Onionin A のマクロファージ活性化抑制作用。第 100 回日本病理学会総会 平成 23 年 4 月 28-30 日（パシフィコ横浜、神奈川県、横浜市）
41. 坂下直実、本岡大社、菅沼雅人、藤原章雄、中川雄伸、一安秀範、竹屋元裕 . MMP9 過剰産生による肺毛細血管基底膜破壊の結果、広範な肺線維症を合併した肺毛細血管腫症の剖検例。第 100 回日本病理学会総会 平成 23 年 4 月 28-30 日（パシフィコ横浜、神奈川県、横浜市）
42. 上川将史、坂下直実、雷 小峰、竹屋元裕 . ACAT1 陽性後期エンドゾームの誘導により C 型 Niemann-Pick 病細胞のコレステロールエステル化能は正常化する。第 100 回日本病理学会総会 平成 23 年 4 月 28-30 日（パシフィコ横浜、神奈川県、横浜市）

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：
 発明者：
 権利者：
 種類：
 番号：

出願年月日：
 国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：
 発明者：
 権利者：
 種類：
 番号：
 出願年月日：
 取得年月日：
 国内外の別：

〔その他〕
 ホームページ等

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

坂下 直実 (SAKASHITA, Naomi)
 徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス
 研究部・教授
 研究者番号：90284752

(2) 研究分担者

竹屋 元裕 (TAKEYA, Motohiro)
 熊本大学・大学院生命科学研究部・教授
 研究者番号：90155052

(3) 連携研究者

()

研究者番号：