

令和 2 年 6 月 3 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H02100

研究課題名(和文)細胞修飾による肝特異的経静脈的間葉系幹細胞移植法の開発

研究課題名(英文)Development of transvenous liver-specific mesenchymal stem cell transplantation therapy by cell-modification

研究代表者

山下 静也 (Yamashita, Shizuya)

大阪大学・産業科学研究所・招へい教授

研究者番号：60243242

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：以前より実施している指定難病の家族性高コレステロール血症(FH)ホモ接合体患者への間葉系幹細胞移植療法への展開を目指し、肝臓に特異的受容体がある糖鎖Xを結合した脂質で細胞表面を修飾し、経静脈的に細胞移植をしても、肝特異的に細胞移植ができる技術の開発を実施した。脂肪酸に糖鎖Xを結合させた糖鎖脂質誘導體で細胞修飾し、蛍光色素でラベルしてヌードマウスに尾静脈注射してin vivo imagingで検討したが細胞障害性の克服が困難であった。一方100人以上のFHの患者に対して脂質異常症遺伝子診断パネルを作成して遺伝子解析を実施し、重複遺伝子変異の存在など移植の際の参考になる知見を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

幹細胞自体に修飾を行うことによって、臓器特異的に移植細胞を送達しようとする試みは独創的であった。しかしながら細胞修飾による細胞毒性の克服には課題があった。家族性高コレステロール血症患者に対しては、世界的には完全ヒト化モノクローナル抗体医薬の開発が進んでいるが、あくまで根治的な治療は肝臓におけるLDL受容体活性を回復することである。被験者になりうる患者の遺伝子変異情報を得られたことは、最終的な細胞移植療法の実現につながると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Aiming at the development of mesenchymal stem cell transplantation therapy for patients with homozygous familial hypercholesterolemia (FH), we have developed a technology to modify stem cell surface with glycosylated-fatty acid, which has a specific receptor in the liver, to enable liver-specific cell transplantation even after transvenous cell transplantation. Although the cells were modified with glycolipid derivatives of fatty acids bound to sugar chain X, labeled with fluorescent dyes, and studied by tail vein injection into nude mice for in vivo imaging, it has been difficult to solve the issue of cytotoxicity. On the other hand, we created a genetic diagnosis panel for dyslipidemia in more than 100 patients with FH and performed genetic analysis, and obtained findings such as the presence of double gene mutations that may be useful for transplantation.

研究分野：脂質代謝

キーワード：幹細胞移植 家族性高コレステロール血症 細胞治療 糖鎖修飾

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

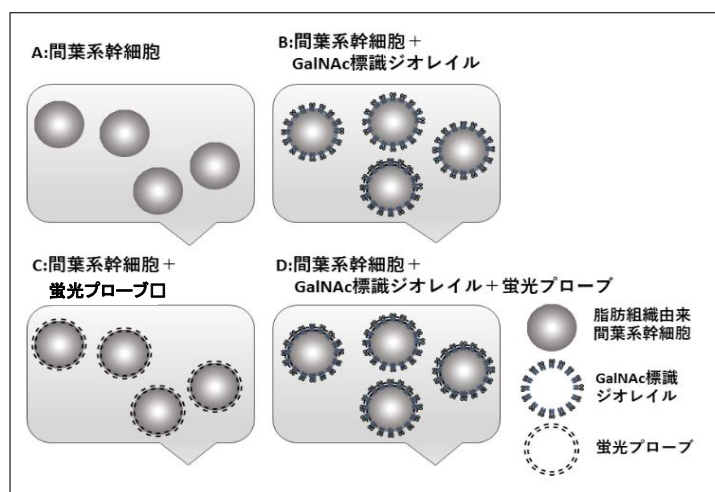
家族性高コレステロール血症は、主として LDL (low density lipoprotein) 受容体の欠損により LDL が肝臓に回収されず、血中 LDL コレステロール(LDL-C)値が異常高値を示す疾患で、特にホモ接合体患者では若年性動脈硬化を合併し 30 才頃までに心筋梗塞のために突然死するなど予後不良である。現時点で有効な根治的治療がなく、重症例では患者は 1-2 週に 1 回約 3 時間を要する LDL アフェレーシス(吸着)療法が行われるが LDL の除去効果は一時的で十分ではない。根治的治療法として肝臓移植があるが、ドナーの制約からほとんど実現していない。そこで我々は、ホモ接合体患者に対し LDL 受容体を回復する手段として幹細胞移植療法を開発してきた。これは肝臓移植の代替的な治療として間葉系幹細胞を移植するものである。我々は、再生医療等安全確保法にもとづいて第 1 種再生医療等提供計画の承認を得た上で、平成 28 年 2 月 16 日に世界初の同種多系統前駆細胞移植を安全に実施することに成功している。しかし、十分な効果を売るためには、レシピエントの負担が軽い投与方法で、肝臓特異的に効率よく細胞を移植できる技術の開発が必要と考えられた。

### 2. 研究の目的

幹細胞を経静脈的な全身投与などの方法で投与できれば、全身麻酔の必要が無く患者負担が少ない。そこで細胞表面修飾技術を開発し、間葉系幹細胞を末梢静脈内投与により肝特異的に送達する細胞移植法を開発することを研究目的とした。

### 3. 研究の方法

肝特異的の接着能及び標的細胞移行能を有する脂質誘導体 (GalNAc 標識ジオレイル) と、in vivo イメージング対応蛍光色素により細胞膜を修飾した間葉系幹細胞を作成し、家族性高コレステロール血症のモデル動物である LDL 受容体ノックアウトマウスに、肝特異的送達修飾間葉系幹細胞を尾静脈から全身投与し(1.0 x 10<sup>7</sup>/kg)、1) LDL-C 値の低下、2) in vivo imaging による肝への特異的集積度、3) sacrifice 後の肝組織におけるヒト由来肝臓マーカー発現陽性細胞の検討を行なうこととした。



### 4. 研究成果

基礎検討として、既製品の化合物同士をアビジンビオチン結合で結合させて細胞修飾を行ったが、細胞が凝集する傾向が強く細胞毒性が強かった。そこで脂肪酸に糖鎖 X を直接結合させた糖鎖脂質誘導体 Y を作成して幹細胞を細胞修飾し、蛍光色素でラベルした。条件検討を行ったが、糖鎖脂質誘導体 Y の修飾でも、やはり細胞障害性が強く、ヌードマウスの尾静脈から注入して in vivo imaging で観察する系で観察することは困難であった。そこで、マウスを野生型 C57B1/6 に変更し、さらに糖鎖脂質誘導体 Y でヒト細胞株由来の細胞を修飾したものを作成し尾

静脈より移植し、サクリフェイス後、肝切片を作成し抗ヒト TCR 抗体で染色して、生着を評価する実験を継続した。さらに免疫抑制剤の使用を回避するためマウスの脂肪組織中の間葉系幹細胞の採取も検討したが、マウスの脂肪由来幹細胞はヒトに比べて著しく少なく培養を繰り返しても移植用の十分な細胞数を得ることが困難であった。

一方で将来的な、細胞治療の被験者候補である、家族性高コレステロール血症の患者は、脂質専門外来に多くの紹介があり、100 人以上に対して脂質異常症遺伝子診断パネルを作成して遺伝子解析を実施し、重複遺伝子変異が存在するなどの知見を得ることができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計27件（うち査読付論文 27件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Daisaku Masuda, Takuya Kobayashi, Masami Sairyu, Hiroyuki Hanada, Tohru Ohama, Masahiro Koseki, Makoto Nishida, Norikazu Maeda, Shinji Kihara, Tatsuya Minami, Koji Yanagi, Yasushi Sakata, Shizuya Yamashita	4. 巻 25
2. 論文標題 Effects of a Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor Sitagliptin on Glycemic Control and Lipoprotein Metabolism in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (GLORIA Trial).	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 512 ~ 520
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.41343.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Okada Takeshi, Ohama Tohru, Okazaki Mitsuyo, Kanno Kotaro, Matsuda Hibiki, Sairyu Masami, Zhu Yinghong, Saga Ayami, Kobayashi Takuya, Masuda Daisaku, Koseki Masahiro, Nishida Makoto, Sakata Yasushi, Yamashita Shizuya	4. 巻 13
2. 論文標題 Particle number analysis of lipoprotein subclasses by gel permeation HPLC in patients with cholesteryl ester transfer protein deficiency	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 0190875 ~ 0190875
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0190875	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Teramoto Tamio, Kai Takahito, Ozaki Asuka, Crawford Bruce, Arai Hidenori, Yamashita Shizuya	4. 巻 25
2. 論文標題 Treatment Patterns and Lipid Profile in Patients with Familial Hypercholesterolemia in Japan	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 580 ~ 592
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.41483	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Harada-Shiba Mariko, Ohta Takao, Ohtake Akira, Ogura Masatsune, Dobashi Kazushige, Nohara Atsushi, Yamashita Shizuya, Yokote Koutaro, Joint Working Group by Japan Pediatric Society and Japan Atherosclerosis Society for Making Guidance of Pediatric Familial Hypercholesterolemia	4. 巻 25
2. 論文標題 Guidance for Pediatric Familial Hypercholesterolemia 2017	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 539 ~ 553
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.CR002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Muratsu Jun, Koseki Masahiro, Masuda Daisaku, Yasuga Yuji, Tomoyama Satoki, Ataka Keiji, Yagi Yoshiki, Nakagawa Atsushi, Hamada Hidehumi, Fujita Shigeki, Hattori Hiroaki, Ohama Tohru, Nishida Makoto, Hiraoka Hisatoyo, Matsuzawa Yuji, Yamashita Shizuya	4. 巻 25
2. 論文標題 Accelerated Atherogenicity in Tangier Disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 1076 ~ 1085
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.43257	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kanai Masanori, Koh Shizuka, Masuda Daisaku, Koseki Masahiro, Nishida Kohji	4. 巻 10
2. 論文標題 Clinical features and visual function in a patient with Fish-eye disease: Quantitative measurements and optical coherence tomography	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 American Journal of Ophthalmology Case Reports	6. 最初と最後の頁 137 ~ 141
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajoc.2018.02.016	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamashita Shizuya, Masuda Daisaku, Arai Hidenori, Matsuzawa Yuji	4. 巻 26
2. 論文標題 Cultural Barriers in the Treatment of Dyslipidemia: A Survey of Japanese Physician Attitudes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 154 ~ 169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.44677	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Amy C. Sturm MS, Joshua W. Knowles, Samuel S. Gidding, Zahid S. Ahmad, S. Yamashita, Daniel J. Rader, et al	4. 巻 72
2. 論文標題 Clinical Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia: JACC Scientific Expert Panel	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Am Coll Cardiol.	6. 最初と最後の頁 662-680
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Shizuya Yamashita, Massimiliano Ruscica, Chiara Macchi, Alberto Corsini, Yuji Matsuzawa, Cesare R. Sirtori	4. 巻 278
2. 論文標題 Cholesteryl ester transfer protein: An enigmatic pharmacology - Antagonists and agonists.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Atherosclerosis.	6. 最初と最後の頁 286-298
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Atsushi Nohara, Hirotohi Ohmura, Hiroaki Okazaki, Masatsune Ogura, Kazuo Kitagawa, Masahiro Koseki, Kayoko Sato, Kazuhisa Tsukamoto, Shizuya Yamashita	4. 巻 25
2. 論文標題 Statement for Appropriate Clinical Use of PCSK9 Inhibitors	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Atheroscler Thromb.	6. 最初と最後の頁 747-750
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Oikawa Shinichi, Yamashita Shizuya, Nakaya Noriaki, Sasaki Jun, Kono Suminori, for the Effect of Fenofibrate and Ezetimibe Combination Treatment on Lipid (EFECTL) Study Investigators	4. 巻 24
2. 論文標題 Efficacy and Safety of Long-term Coadministration of Fenofibrate and Ezetimibe in Patients with Combined Hyperlipidemia: Results of the EFECTL Study	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Atheroscler Thromb.	6. 最初と最後の頁 77~94
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.35626	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shinichi Oikawa, Shizuya Yamashita, Noriaki Nakaya, Jun Sasaki, Suminori Kono, for the Effect of Fenofibrate and Ezetimibe Combination Treatment on Lipid (EFECTL) Study Investigators	4. 巻 24
2. 論文標題 Enhanced Intestinal Absorption of Cholesterol along with Increased Chylomicron Remnants for De novo Progression of Coronary Stenosis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Atheroscler Thromb	6. 最初と最後の頁 120-122
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.ED065	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Daisaku Masuda, Shizuya Yamashita	4. 巻 24
2. 論文標題 Postprandial hyperlipidemia and remnant lipoproteins	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Atheroscler Thromb.	6. 最初と最後の頁 95-109
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.RV16003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takashi Miida, Kunihiro Nishimura, Satoshi Hirayama, Yoshihiro Miyamoto, Masakazu Nakamura, Daisaku Masuda, Shizuya	4. 巻 24
2. 論文標題 Homogeneous Assays for LDL-C and HDL-C are Reliable in Both the Postprandial and Fasting State	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Atheroscler Thromb.	6. 最初と最後の頁 583-599
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.40006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Atsushi Hirayama, Shizuya Yamashita, Hyoe Inomata, Helina Kassahun, Marcoli Cyrille, Andrea Ruzza, Masayuki Yoshida, Arihiro Kiyosue, Yuhui Ma, Tamio Teramoto	4. 巻 81
2. 論文標題 One-Year Efficacy and Safety of Evolocumab in Japanese Patients - A Pooled Analysis From the Open-Label Extension OSLER	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Circ J.	6. 最初と最後の頁 1029-1035
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-16-1016	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hidenori Arai, Shizuya Yamashita, Koutaro Yokote, Eiichi Araki, Hideki Suganami, Shun Ishibashi	4. 巻 261
2. 論文標題 Efficacy and safety of K-877, a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor modulator (SPPARM ), in combination with statin treatment: Two randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trials in patients with dyslipidaemia	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Atherosclerosis.	6. 最初と最後の頁 144-152
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.atherosclerosis.2017.03.032	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shinhye LEE, Satoshi Tsuzuki, Takahiko Amitsuka, Daisaku Masuda, Shizuya Yamashita, Kazuo Inoue	4. 巻 38
2. 論文標題 CD36 involvement in the olfactory perception of oleic aldehyde, an odour-active volatile compound, in mice	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biomed Res.	6. 最初と最後の頁 207-213
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.atherosclerosis.2017.03.032	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Katsuya Kajimoto, Yuichiro Minami, Shigeru Otsubo, Naoki Sato	4. 巻 120
2. 論文標題 Ischemic or Nonischemic Functional Mitral Regurgitation and Outcomes in Patients With Acute Decompensated Heart Failure With Preserved or Reduced Ejection Fraction	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Am J Cardiol.	6. 最初と最後の頁 809-816
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.atherosclerosis.2017.03.032	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tamio Teramoto, Masayuki Yokode, Hiroyasu Iso, Akihiko Kitamura, Hiroki Shiomi, Tsuyoshi Kimura, Masayasu Matsumoto, Mami Iida, Jun Sasaki, Shigeru Inoue, Ryouichi Nagatomi, Tetsuya Shoji, Hidenori Arai, Hiromi Rakugi, Hirohito Sone, Shizuya Yamashita, Shigeru Mizyaki	4. 巻 40
2. 論文標題 Comprehensive risk management for the prevention of cerebro- cardiovascular diseases in Japan	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Hypertens Res.	6. 最初と最後の頁 847-855
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.atherosclerosis.2017.03.032	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Jing Pang, Miao Hu, Jie Lin, Takashi Miida, Hapizah M Nawawi, Jeong Euy Park, Xue Wu, Anis S Ramli, Ngoc Thanh Kim, See	4. 巻 7
2. 論文標題 An enquiry based on a standardised questionnaire into knowledge, awareness and preferences concerning the care of familial hypercholesterolaemia among primary care physicians in the Asia-Pacific region: the "Ten Countries Study"	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BMJ Open.	6. 最初と最後の頁 e017817
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.atherosclerosis.2017.03.032	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -



1. 著者名 James T. Pearson, Misa Yoshimoto, Yi Ching Chen, Rohullah Sultani, Amanda J. Edgley, Hajime Nakaoka, Makoto Nishida, Keiji Umetani, Mark T. Waddingham, Hui-Ling Jin, Yuan Zhang, Darren J. Kelly, Daryl O. Schwenke, Tadakatsu Inagaki, Hirotsugu Tsuchimochi, Issei Komuro, Shizuya Yamashita, Mikiyasu Shirai	4. 巻 7
2. 論文標題 Widespread Coronary Dysfunction in the Absence of HDL Receptor SR-B1 in an Ischemic Cardiomyopathy Mouse Model	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 18108
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-18485-6.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kaori Nakanishi, Makoto Nishida, Ryohei Yamamoto, Masahiro Koseki, Toshiki Moriyama, Keiko Yamauchi-Takahara	4. 巻 476
2. 論文標題 An implication of Klotho-related molecules in different smoking-related health outcomes between men and women	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clin Chim Acta.	6. 最初と最後の頁 44-48
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cca.2017.11.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takeshi Okada, Tohru Ohama, Mitsuyo Okazaki, Kotaro Kanno, Hibiki Matsuda, Masami Sairyo, Yinghong Zhu, Ayami Saga, Takuya Kobayashi, Daisaku Masuda, Masahiro Koseki, Makoto Nishida, Yasushi Sakata, Shizuya Yamashita	4. 巻 13
2. 論文標題 Particle number analysis of lipoprotein subclasses by gel permeation HPLC in patients with cholesteryl ester transfer protein deficiency	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLoS One.	6. 最初と最後の頁 e0190875
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0190875	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shun Ishibashi, Hidenori Arai, Koutaro Yokote, Eiichi Araki, Hideki Suganami, Shizuya Yamashita	4. 巻 12
2. 論文標題 Efficacy and safety of pemafibrate (K-877), a selective peroxisome proliferator-activated receptor modulator, in patients with dyslipidemia: Results from a 24-week, randomized, double blind, active-controlled, phase 3 trial	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Clin Lipidol.	6. 最初と最後の頁 173-184
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jacl.2017.10.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Masami Sairyō, Takuya Kobayashi, Daisaku Masuda, Koutaro Kanno, Yinghong Zhu, Takeshi Okada, Masahiro Koseki, Tohru Ohama, Makoto Nishida, Yasushi Sakata, Shizuya Yamashita	4. 巻 25
2. 論文標題 A Novel Selective PPAR Modulator (SPPARM ), K-877 (Pemafibrate), Attenuates Postprandial Hypertriglyceridemia in Mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Atheroscler Thromb.	6. 最初と最後の頁 142-152
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.39693	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Akira Kurozumi, Yosuke Okada, Tadashi Arao, Takuya Kobayashi, Daisaku Masuda, Shizuya Yamashita, Yoshiya Tanaka	4. 巻 9
2. 論文標題 Comparison of effects of anagliptin and alogliptin on serum lipid profile in type 2 diabetes mellitus patients	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Diabetes Investig.	6. 最初と最後の頁 360-365
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.12739	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Eiichi Araki, Shizuya Yamashita, Hidenori Arai, Koutaro Yokote, Jo Satoh, Toyoshi Inoguchi, Jiro Nakamura, Hiroshi Maegawa, Narihito Yoshioka, Yukio Tanizawa, Hirotaka Watada, Hideki Suganami and Shun Ishibashi	4. 巻 41
2. 論文標題 Effects of Pemafibrate, a Novel Selective PPAR Modulator, on Lipid and Glucose Metabolism in Patients With Type 2 Diabetes and Hypertriglyceridemia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Diabetes Care.	6. 最初と最後の頁 538-546
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2337/dc17-1589	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計34件 (うち招待講演 17件 / うち国際学会 12件)

1. 発表者名 Shizuya Yamashita
2. 発表標題 Managemet of Hypertriglyceridemia as a Residual Risk:Potentoal Role of a Novel Selective PPAR Modulator(SPPARM )
3. 学会等名 APSC(ASIAN PACIFIC SOCIETY OF CARDIOLIGY CONGRESS)2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1 . 発表者名 Takeshi Okada, Tohru Ohama, Hiroyasu Inui, Kotaro Kanno, Hibiki Matsuda, Yinghong Zhu, Daisaku Masuda, Masahiro Koseki, Makoto Nishida, Yasushi Sakata,
2 . 発表標題 Lipoprotein Particle Number Analysis of Detailed Subclasses by Gel Permeation HPLC
3 . 学会等名 Gordon Research Conference 2018 Lipoprotein Metabolism ( 国際学会 )
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Masahiro Koseki, Shizuya Yamashita, Yasushi Sakata
2 . 発表標題 Atherogenicity in Tangier Disease - Literature-based Analysis and A Case Report-
3 . 学会等名 Gordon Research Conference 2018 Lipoprotein Metabolism ( 国際学会 )
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Shizuya Yamashita
2 . 発表標題 1. Enforced retrograde transportation contributes lesion C-reactive protein to circulation 2.Roles of The bHLH Transcription Factor Tcf21 in Cardiorenal Syndrome
3 . 学会等名 China-Japan International Conference on Atherosclerosis 2018 ( 招待講演 ) ( 国際学会 )
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Shizuya Yamashita
2 . 発表標題 Effect of a SPPARM on macrophage cholesterol efflux to HDL
3 . 学会等名 The Selective Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Alpha Modulator ( SPPARM ) Concept NEW HORIZONS FOR RESIDUAL VASCULAR RISK? ( 招待講演 ) ( 国際学会 )
4 . 発表年 2018年

1. 発表者名 Yamashita Shizuya
2. 発表標題 Management of atherogenic dyslipidaemia associated with visceral obesity: Potential role of a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor modulator(SPPARM )
3. 学会等名 85th EAS CONGRESS ( 国際学会 )
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Okada T, Ohama T, Kanno K, Matsuda H, Sairyo M, Zhu Y, Saga A, Kobayashi T, Masuda D, Koseki M, Nishida M, Sakata Y, Yamashita S
2. 発表標題 Shotgun Proteomics Analysis Characterizes HDL Proteome in Patients with Cholesteryl Ester Transfer Protein Deficiency
3. 学会等名 85th EAS CONGRESS ( 国際学会 )
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Masuda D, Kobayashi T, Sairyo M, Okada T, Koseki M, Ohama T, Nishida M, Sakata Y, Yamashita S
2. 発表標題 Analysis of Selectively Isolated Chylomicron Remnants in Various conditions
3. 学会等名 85th EAS CONGRESS ( 国際学会 )
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kobayashi T, Masuda D, Sairyo M, Okada T, Koseki M, Ohama T, Nishida M, Sakata Y, Yamashita S
2. 発表標題 Mechanism of Short term Fructose Expose Exposure Induced chylomicron Secretion
3. 学会等名 85th EAS CONGRESS ( 国際学会 )
4. 発表年 2017年

1. 発表者名	Masahiro Koseki, Joanne Hsieh, Matthew Molusky, Emi Yakushiji, Marit Westerterp, Ikuyo Ichi, Sandra Abramowicz, Liana Tascou, Carrie Welch, Shunichi Takiguchi, Jahangir Iqbal, Yasushi Sakata, Shizuya Yamashita, M. Mahmood Hussain, Daniel J. Rader and Alan R. Tall
2. 発表標題	THE ROLE OF TTC39B IN ATHEROSCLEROSIS AND NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS
3. 学会等名	85th EAS CONGRESS (国際学会)
4. 発表年	2017年

1. 発表者名	Yamashita Shizuya
2. 発表標題	ICoLA2017
3. 学会等名	Guidelines for Preventing Cardiovascular Diseases in Japan (招待講演) (国際学会)
4. 発表年	2017年

1. 発表者名	Masahiro Koseki
2. 発表標題	LXR, atherosclerosis, and steatohepatitis
3. 学会等名	The 61 Annual Scientific Meeting of Korean Society of Cardiology (KSC2017) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年	2017年

1. 発表者名	Takeshi Okada, Tohru Ohama, Mizuki Sumida, Yuki Katayama, Kotaro Kanno, Hibiki Matsuda, Masami Sairyo, Yinghong Zhu, Ayami Saga, Takuya Kobayashi, Daisaku Masuda, Masahiro Koseki, Makoto Nishida, Norihiko Kayahara, Yasushi Sakata, Shizuya Yamashita
2. 発表標題	Development of Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Oxidized High Density Lipoprotein and Its Clinical Application for Cardiovascular Risk Assessment
3. 学会等名	85th EAS CONGRESS
4. 発表年	2017年

1. 発表者名 山下静也
2. 発表標題 動脈硬化性疾患予防 ガイドライン2017
3. 学会等名 第49回日本動脈硬化学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山下静也
2. 発表標題 HDLと動脈硬化
3. 学会等名 第49回日本動脈硬化学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小関正博
2. 発表標題 原発性高脂血症診療の新展開 Tangier病
3. 学会等名 第49回日本動脈硬化学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小関正博
2. 発表標題 「家族性高コレステロール血症に対する再生医療・細胞治療の臨床応用」
3. 学会等名 第49回日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Atsushi Nohara, Hidenori Arai, Mariko Harada-Shiba, Shizuya Yamashita, Tohru Yoshizumi, Junya Ako, Atsushi Hirayama, Asuka Ozaki, Kiyoko Uno, Masato Nakamura
2. 発表標題 Achilles Tendon Thickness among the Patients with Acute Coronary Syndrome Enrolled in EXPLORE-J
3. 学会等名 第49回日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takeshi Okada, Tohru Ohama, Kotaro Kanno, Hibiki Matsuda, Masami Sairyo, Yinghong Zhu, Ayami Saga, Takuya Kobayashi, Daisaku Masuda, Masahiro Koseki, Makoto Nishida, Yasushi Sakata, Shizuya Yamashita
2. 発表標題 Shotgun Proteomic Analysis of HDL in Patients with Cholesteryl Ester Transfer Protein Deficiency
3. 学会等名 第49回日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takuya Kobayashi, Masami Sairyo, Daisaku Masuda, Kotaro Kanno, Hibiki Matsuda, Takeshi Okada, Tohru Ohama, Masahiro Koseki, Makoto Nishida, Yasushi Sakata, Shizuya Yamashita
2. 発表標題 Mechanism of short term fructose exposure induced chylomicron secretion
3. 学会等名 第49回日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Masami Sairyo, Daisaku Masuda, Takuya Kobayashi, Kotaro Kanno, Hibiki Matsuda, Takeshi Okada, Masahiro Koseki, Tohru Ohama, Makoto Nishida, Yasushi Sakata, Shizuya Yamashita
2. 発表標題 Anagliptin Attenuates Fasting and Postprandial Hypertriglyceridemia due to The Lowering m-RNA Expressions of Proteins Related to Lipoprotein Metabolism
3. 学会等名 第49回日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yinghong Zhu, Tohru Ohama, Kotaro Kanno, Hibiki Matsuda, Masami Sairyo, Takeshi Okada, Daisaku Masuda, Masahiro Koseki, Makoto Nishida, Yasushi Sakata, Shizuya Yamashita
2. 発表標題 Enhanced Age-Related Cardiac Hypertrophy in Progranulin-deficient Mice
3. 学会等名 第49回日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小関 正博, 嵯峨 礼美, 岡田 健志, 冠野昂太郎, 富田 興一, 大須賀慶吾, 江副 幸子, 西田 誠, 坂田 泰史, 山下 静也
2. 発表標題 家族性高コレステロール血症に対する再生医療・細胞治療の臨床応用
3. 学会等名 第49回日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小関正博
2. 発表標題 「脂質異常症治療薬の新展開」 高コレステロール血症治療薬の新時代
3. 学会等名 第65回日本心臓病学会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山下静也
2. 発表標題 メタボリックシンドロームと動脈硬化症～脂質異常症の観点から～
3. 学会等名 第38回日本肥満学会（招待講演）
4. 発表年 2017年



1. 発表者名 山下静也
2. 発表標題 脂質異常症治療の新しい潮流
3. 学会等名 第31回日本臨床内科医学会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山下静也
2. 発表標題 高血圧性脳合併症の最新治療
3. 学会等名 第40回日本高血圧学会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小関正博
2. 発表標題 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017を踏まえて
3. 学会等名 FH疾患啓発研修会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小関正博
2. 発表標題 FHの薬物治療
3. 学会等名 FH疾患啓発研修会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小関正博
2. 発表標題 『核内受容体が制御する多彩な生命現象』 LXR の新規調節機構：TTC39B阻害はLXR のユビキチン化によるプロテアソーム分解を減弱させアテローム性動脈硬化症および非アルコール性脂肪性肝炎の両方を改善する
3. 学会等名 2017 年度生命科学系学会合同年次大会（第40 回日本分子生物学会年会、第90 回日本生化学会大会）(ConBio2017)（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Jingyi Liu, Makoto Nishida, Hiroyasu Inui, Kotaro Kanno, Hibiki Matsuda, Takeshi Okada, Masami Sairyō, Daisaku Masuda, Toru Ohhama, Masahiro Koseki, Yasushi Sakata, Shizuya Yamashita
2. 発表標題 Rivaroxaban Improves the Progression of Ischemic Cardiomyopathy in a New Murine Model of Diet-Induced Myocardial Infarction
3. 学会等名 第82回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小関正博
2. 発表標題 「FH awareness～いま、FH を再考する～」 Atherogenicity through Known and Unknown Mechanisms in FH
3. 学会等名 第82回日本循環器学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masahiro Koseki, Shizuya Yamashita, Yasushi Sakata
2. 発表標題 TTC39B Inhibition Attenuate Ubiquitination and Proteasomal Degradation of LXR and Improve Both Atherosclerosis and Non-Alcoholic Steatohepatitis
3. 学会等名 第82回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山下 静也
2. 発表標題 Promotion of FH Awareness in Japan:Messages from Japan Atherosclerosis Society(JAS)
3. 学会等名 第82回日本循環器学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	小関 正博  (KOSEKI Masahiro)  (10467582)	大阪大学・医学系研究科・助教   (14401)	
研究 分担者	黒田 俊一  (KURODA Syun'ichi)  (60263406)	大阪大学・産業科学研究所・教授   (14401)	