

令和 2 年 5 月 24 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04177

研究課題名(和文) microRNA-33a/bによる包括的代謝調節機構の解明と特異的人工核酸の開発

研究課題名(英文) Elucidation of global metabolic control mechanisms by microRNA-33a/b and development of specific regulatory strategy using artificial nucleic acid

研究代表者

尾野 亘 (Ono, Koh)

京都大学・医学研究科・准教授

研究者番号：00359275

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究において、低HDL-C、動脈硬化症、動脈瘤、線維化、NASHを含む慢性炎症、高血圧症、アルツハイマー症、交感神経系の活性化に共通する発症基盤として、生体でのmicroRNA-33a/bの役割を、遺伝子改変iPS細胞、(臓器特異的)遺伝子改変マウスの解析を通して明らかとした。その結果、miR-33a/bが臓器細胞特異的な標的遺伝子を持つことが示された。さらに、miR-33aおよび33bを個別に制御できる架橋型人工核酸を開発し、複数の疾患モデルにおいて治療効果の検討を行った。すでに大動脈瘤については特許申請中であり、今後臨床応用へと発展させることを目標とする。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、microRNA-33a/bが低HDL-C、動脈硬化症、動脈瘤、線維化、NASHを含む慢性炎症、高血圧症、アルツハイマー症、交感神経系の活性化に共通する発症基盤であることが明らかになった。これは我々の作成した遺伝子改変マウスによってのみ明らかにすることができた点であり、学術的意義が高いと考えられる。さらに、miR-33aおよび33bを個別に制御できる架橋型人工核酸を開発し、複数の疾患モデルにおいて治療効果の検討を行っている。すでに大動脈瘤については治療法の特許申請中であり、今後さらに治療可能な疾患が増えることが予想されるため、臨床的・社会的意義も高いと考えられる。

研究成果の概要(英文)：We revealed that microRNA(miR)-33a/b have essential roles in low HDL-C, atherosclerosis, aortic aneurysm, fibrosis, non-alcoholic steatohepatitis, hypertension, Alzheimer disease, and activation of sympathetic nerve by the use of genetically modified induced pluripotent stem cell and mice. In these experiments, it was shown that miR-33a/b have different target genes in each cell or tissue. Moreover, we developed anti-miR-33a/b oligonucleotides that can selectively suppress the levels of miR-33a or -33b. We applied these oligonucleotides to several disease models and filed a patent for the treatment of aortic aneurysm. We are going to conduct clinical research to identify the clinical application of these oligonucleotides.

研究分野：循環器内科学

キーワード：マイクロRNA iPS細胞 核酸医薬

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

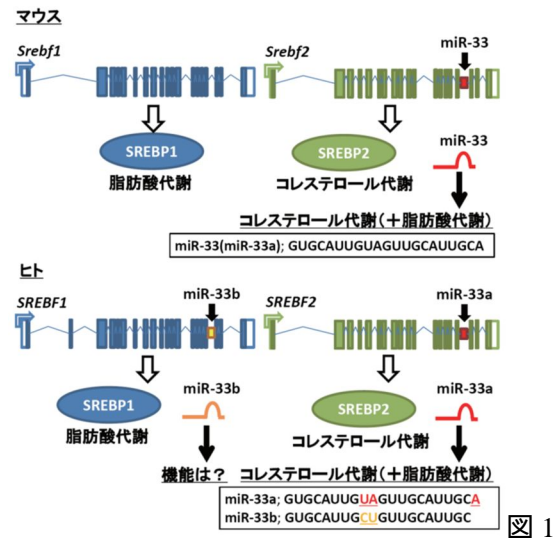
1. 研究開始当初の背景

コレステロール合成・取り込みに関わる主要な転写因子である SREBP-2 遺伝子 (SREBF2) のイントロン 16 にある miR-33a、および脂肪酸合成に関わる転写因子 SREBP-1 遺伝子 (SREBF1) のイントロン 16 に存在する miR-33b は脂質代謝制御に非常に重要な転写因子、及び miRNA である (図 1)。

これまでに我々は世界に先駆けて miR-33a 欠損マウス (miR-33a^{-/-}) を作成し (Proc Natl Acad Sci U S A. 2010)、生体での機能を解析してきた。一方、miR-33b はヒトにはあるが、マウスには存在しないため (欠失)、ヒトでの miR-33b の効果を調べる目的で、Srebf1 イントロン 16 への miR-33b ノックインマウスも作成した (Sci Rep. 2014)。これらのマウスを用いた検討から、表現型が明らかとなってきた (Circ Res 2016, J Neurosci 2015, Sci Rep 2014, Nature Communications 2013, J Am Heart Assoc. 2012, Proc Natl Acad Sci U S A. 2010 など)。

すなわち、ヒトの低 HDL-C、動脈硬化症、動脈瘤、(心臓)線維化、NASH を含む慢性炎症、高血圧症、アルツハイマー症の共通の分子基盤として miR-33a/b が存在し、これらの疾患が脂質代謝異常に伴って悪化する可能性がある。このような幅広い異常が生じる理由として、miRNA が制御する単一遺伝子の異常のみで説明することは困難である。そこで、今回 miR-33a/b が、細胞、臓器、個体レベルの 3 つの階層で、固有の代謝調節機構を持つと仮定し、さらに研究を進めることとした。

特に世界的に肥満者、メタボリックシンドロームや脂質異常症も増加し、大きな社会問題になっている。こうした状況が、さらに上記疾患群の増加に拍車をかけているとも考えられる。今回、miR-33a/b が司る、細胞、臓器、個体レベルの代謝調節機構とその破綻についてさらに詳細に検討し、miR-33a/b を抑制する治療法の開発とその応用を目指す。



2. 研究の目的

我々のこれまでの研究により、低 HDL-C、動脈硬化症、動脈瘤、(心臓)線維化、NASH を含む慢性炎症、高血圧症、アルツハイマー症という疾患群に miR-33a/b という共通の分子基盤があることが明らかとなってきた。miR-33a/b は、細胞、臓器、個体レベルで特異的な代謝調節機能を持っていると考えられるため、それぞれの解析を通して全体像を明らかにする予定である。さらに、miR-33a/b に特異的な架橋型人工核酸による抑制効果の検討を行い、臨床応用へと発展させることを目標とする。具体的研究項目は下記の通りである。

【I miR-33a/b が司る、細胞、臓器、個体レベルの代謝調節機構の解明】

miR-33a/b を改変した初代培養細胞、iPS 細胞の解析

miR-33aflox/flox マウス、miR-33bflox/flox ノックインマウスを用いた臓器ごとの表現型解析

miR-33a/b による交感神経系を介した個体レベルでの新たな恒常性維持機構の解析

【II miR-33a/b 特異的人工核酸の開発と生体での機能解析】

miR-33a/b 特異的人工核酸の生体での効果解析とドラッグデリバリーシステム (Drug delivery system; DDS) の検討

個別の miRNA ファミリーを認識できる In situ hybridization のプローブの開発

血中 miRNA の高感度かつ迅速なアッセイキットの開発

3. 研究の方法

miR-33a/b を改変した初代培養細胞、iPS 細胞の解析

miR-33aflox/flox マウス、miR-33bflox/flox ノックインマウスを用いた臓器ごとの表現型解析

miR-33a/b による交感神経系を介した個体レベルでの新たな恒常性維持機構の解析

miR-33a/b 特異的人工核酸の生体での効果解析とドラッグデリバリーシステム (Drug delivery system; DDS) の検討

個別の miRNA ファミリーを認識できる In situ hybridization のプローブの開発

血中 miRNA の高感度かつ迅速なアッセイキットの開発

4. 研究成果

これまでに、miR-33a と miR-33b は標的遺伝子に違いがあるとの報告があり、それぞれが別の作用を持っている可能性がある。CRISPR-Cas9 システムを用いて、miR-33a/b のそれぞれ、あるいは両方が無いヒト iPS 細胞を作成した。その結果、新たに遺伝性痙攣性対麻痺 (Hereditary Spastic

Paraplegia; HSP)SPG4 の原因遺伝子である *SPAST* が miR-33 の標的遺伝子であることが明らかとなった。実際に SPG4 の患者より樹立された iPSC 細胞から神経細胞を誘導し、合成 RNA オリゴヌクレオチドで miR-33a を抑制したところ、*SPAST* から作られるタンパク (*SPASTIN*) が増加し、SPG4 による神経細胞軸索の短縮が改善した。すなわち、SPG4 に対して、miR-33a を抑制する合成核酸が新たな疾患治療薬として用いられる可能性がある (*Clin Sci (Lond)*. 2019;133:583-595)。

miR-33a と miR-33b のコピー数の解析においては、肝臓では miR-33b が miR-33a の 10 倍程度発現しており、miR-33b の影響が大きいと考えられる。また、マクロファージではこれらは同等である。そこで、臓器別の miR-33a/b の役割の違いについて、臓器特異的遺伝子改変マウスを作成した。miR-33aflox/flox および miR-33bflox/flox ノックインマウスと Albumin-Cre マウス、LysM-Cre マウスの交配を行った。miR-33a/b のコピー数に応じた臓器への影響があることが明らかとなった (*J Am Heart Assoc*. 2019;8:e012609)。

miR-33a/b による個体レベルでの新たな恒常性維持機構の解析については、DBH-Cre と miR-33aflox/flox マウスを交配したところ、全身の miR-33a 欠損マウスと同様に低体温刺激によって体温の低下が顕著で、褐色脂肪組織の燃焼反応が低下していた。さらに DBH-Cre * miR-33aflox/flox マウスに Cre 特異的に *Gabara4*, *Gabrb2*, *KCC2* の siRNA を発現させると、体温の低下が回復した。したがって、miR-33 によるこれらの遺伝子の抑制が交感神経系の活性化、褐色脂肪組織の燃焼に関与していること示された (論文投稿中)。

我々は大阪大学の小比賀聡教授との共同研究において、miR-33a と miR-33b の 9 番目と 10 番目の 2 塩基の差を応用して、それぞれの miRNA を生体内で選択的に制御できるアンチセンスオリゴヌクレオチドを複数設計した。これには RNA 結合力が従来より 1,000 倍以上と非常に強く、かつ RNase 抵抗性である架橋型核酸を使用した。さらにその中で、miR-33a と miR-33b に最も特異的に作用する 12 塩基のアンチセンスオリゴヌクレオチドを見出すことに成功した (図 2)。

miR-33a, -33bを個別に制御できる核酸医薬の開発

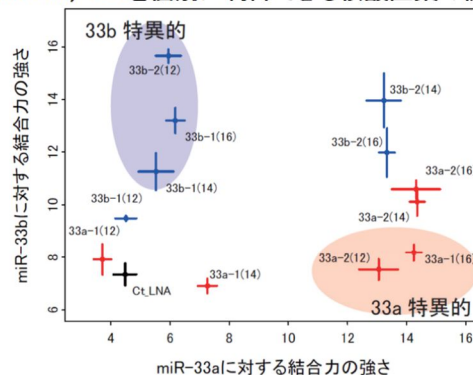


図 2

miR-33a/b 特異的人工核酸の生体での効果解析については、塩化カルシウム負荷大動脈瘤モデルについて人工核酸の投与による効果を検討した (図 3)。この検討においては、miR-33b ノックインマウスに対して大動脈に 0.5M 塩化カルシウムを大動脈に塗布し、6 週間で大動脈瘤が作成できるモデルを使用した。大動脈瘤作成と同時に人工核酸を投与した (PBS 投与群、Control 核酸投与群

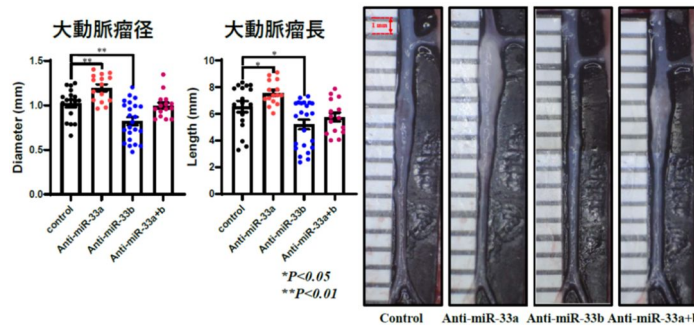


図 3

(20mg/kg) anti-miR-33a 投与群 (20mg/kg) anti-miR-33b 投与 (20mg/kg) anti-miR-33a (10mg/kg) + anti-miR-33b (10mg/kg) 投与群の計 5 群にて検討) ところ、anti-miR-33b 投与群において、著明な動脈瘤の改善と組織像の改善を認めた。この理由としては、大動脈瘤の発症の際にはマクロファージの *Srebf1* の発現上昇から miR-33b を介した *ABCA1* の発現抑制、さらにそれによる細胞内コレステロールの上昇と *Lxr* の活性化を介した *Srebf1* と miR-33b の上昇という悪循環が生じ、これを anti-miR-33b が解除していることが原因と考えられた。

個別の miRNA ファミリーを認識できる In situ hybridization のプローブの開発
上記のアンチセンスオリゴヌクレオチドを用いて可能であることを示した。

血中 miRNA の高感度かつ迅速なアッセイキットの開発
血中の miR-33a/b に対して、上記のアンチセンスオリゴヌクレオチドが高い感度と特異度をもって結合することが示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計32件（うち査読付論文 30件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 20件）

1. 著者名 Ide Yuya, Horie Takahiro, Saito Naritatsu, Watanabe Shin, Kuwabara Yasuhide, Nishi Hitoo, Kimura Masahiro, Tsuji Shuhei, Rodriguez Randolph Ruiz, Xu Sijia, Yamasaki Tomohiro, Watanabe Toshimitsu, Yamamoto Masamichi, Yanagita Motoko, Kimura Takeshi, Kakizuka Akira, Ono Koh	4. 巻 4
2. 論文標題 Cardioprotective Effects of VCP?Modulator KUS121 in Murine and Porcine Models of Myocardial Infarction	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JACC: Basic to Translational Science	6. 最初と最後の頁 701~714
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jacbts.2019.06.001	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 Kimura Masahiro, Horie Takahiro, Baba Osamu, Ide Yuya, Tsuji Shuhei, Ruiz Rodriguez Randolph, Watanabe Toshimitsu, Yamasaki Tomohiro, Otani Chiharu, Xu Sijia, Miyasaka Yui, Nakashima Yasuhiro, Kimura Takeshi, Ono Koh	4. 巻 21
2. 論文標題 Homeobox A4 suppresses vascular remodeling by repressing YAP / TEAD transcriptional activity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 EMBO reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embr.201948389	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 Ono Koh, the ABLE-MET Investigators, Wada Hiromichi, Satoh-Asahara Noriko, Inoue Hitoki, Uehara Keita, Funada Junichi, Ogo Atsushi, Horie Takahiro, Fujita Masatoshi, Shimatsu Akira, Hasegawa Koji	4. 巻 -
2. 論文標題 Effects of Metformin on Left Ventricular Size and Function in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Results of a Randomized, Controlled, Multicenter, Phase IV Trial	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Cardiovascular Drugs	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s40256-019-00381-1	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 Koyama Satoshi, Horie Takahiro, Baba Osamu, Nishi Hitoo, Nakashima Yasuhiro, Nakazeki Fumiko, Ide Yuya, Kimura Masahiro, Tsuji Shuhei, Ruiz Rodriguez Randolph, Xu Sijia, Yamasaki Tomohiro, Otani Chiharu, Watanabe Toshimitsu, Nakamura Tomoyuki, Hasegawa Koji, Kimura Takeshi, Ono Koh	4. 巻 8
2. 論文標題 Identification of Differential Roles of MicroRNA 33a and 33b During Atherosclerosis Progression With Genetically Modified Mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.119.012609	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 Nakazeki F, Tsuge I, Horie T, Imamura K, Tsukita K, Hotta A, Baba O, Kuwabara Y, Nishino T, Nakao T, Nishiga M, Nishi H, Nakashima Y, Ide Y, Koyama S, Kimura M, Tsuji S, Naitoh M, Suzuki S, Izumi Y, Kawarai T, Kaji R, Kimura T, Inoue H, Ono K	4. 巻 133
2. 論文標題 MiR-33a is a therapeutic target in SPG4-related hereditary spastic paraplegia human neurons.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clin Sci	6. 最初と最後の頁 583-595
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1042/CS20180980	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 Hakuno Daihiko, Kimura Masahiro, Ito Shinji, Satoh Junko, Nakashima Yasuhiro, Horie Takahiro, Kuwabara Yasuhide, Nishiga Masataka, Ide Yuya, Baba Osamu, Nishi Hitoo, Nakao Tetsushi, Nishino Tomohiro, Nakazeki Fumiko, Koyama Satoshi, Hanada Ritsuko, Randolph Ruiz R., Endo Jin, Kimura Takeshi, Ono Koh	4. 巻 8
2. 論文標題 Hepatokine 1-Microglobulin Signaling Exacerbates Inflammation and Disturbs Fibrotic Repair in Mouse Myocardial Infarction	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 16749
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-35194-w	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 Nishino Tomohiro, Horie Takahiro, Baba Osamu, Kuwabara Yasuhide, Nakao Tetsushi, Nishiga Masataka, Nishi Hitoo, Nakashima Yasuhiro, Nakazeki Fumiko, Ide Yuya, Koyama Satoshi, Kimura Masahiro, Nagata Manabu, Yoshida Kazumichi, Takagi Yasushi, Nakamura Tomoyuki, Hasegawa Koji, Miyamoto Susumu, Kimura Takeshi, Ono Koh	4. 巻 38
2. 論文標題 SREBF1 /MicroRNA-33b Axis Exhibits Potent Effect on Unstable Atherosclerotic Plaque Formation In Vivo	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology	6. 最初と最後の頁 2460 ~ 2473
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/ATVBAHA.118.311409	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 Nagao Kazuya, Inada Tsukasa, Tamura Akinori, Kajitani Kenji, Shimamura Kiyotaka, Yukawa Hiroshi, Aida Kenji, Sowa Naoya, Nishiga Masataka, Horie Takahiro, Makita Toshinori, Ono Koh, Tanaka Masaru	4. 巻 5
2. 論文標題 Circulating markers of collagen types I, III, and IV in patients with dilated cardiomyopathy: relationships with myocardial collagen expression	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ESC Heart Failure	6. 最初と最後の頁 1044 ~ 1051
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi:10.1002/ehf2.12360	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 Nakazeki Fumiko, Nishiga Masataka, Horie Takahiro, Nishi Hitoo, Nakashima Yasuhiro, Baba Osamu, Kuwabara Yasuhide, Nishino Tomohiro, Nakao Tetsushi, Ide Yuya, Koyama Satoshi, Kimura Masahiro, Tsuji Shuhei, Sowa Naoya, Yoshida Shigeo, Conway Simon J., Yanagita Motoko, Kimura Takeshi, Ono Koh	4. 巻 8
2. 論文標題 Loss of periostin ameliorates adipose tissue inflammation and fibrosis in vivo	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 8553
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-27009-9	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 Baba Osamu, Horie Takahiro, Nakao Tetsushi, Hakuno Daihiko, Nakashima Yasuhiro, Nishi Hitoo, Kuwabara Yasuhide, Nishiga Masataka, Nishino Tomohiro, Ide Yuya, Nakazeki Fumiko, Koyama Satoshi, Kimura Masahiro, Hanada Ritsuko, Kawahara Masahiro, Kimura Takeshi, Ono Koh	4. 巻 38
2. 論文標題 MicroRNA 33 Regulates the Population of Peripheral Inflammatory Ly6C Monocytes through Dual Pathways high	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular and Cellular Biology	6. 最初と最後の頁 e00604-17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/MCB.00604-17	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 Ono Koh, Kuwabara Yasuhide, Horie Takahiro, Kimura Takeshi	4. 巻 82
2. 論文標題 Long Non-Coding RNAs as Key Regulators of Cardiovascular Diseases	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 1231 ~ 1236
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-18-0169	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 Ito Shinya, Watanabe Hirotoishi, Morimoto Takeshi, Yoshikawa Yusuke, Shiomi Hiroki, Shizuta Satoshi, Ono Koh, Yamaji Kyohei, Soga Yoshimitsu, Hyodo Makoto, Shirai Shinichi, Ando Kenji, Horiuchi Hisanori, Kimura Takeshi	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Impact of Baseline Thrombocytopenia on Bleeding and Mortality after Percutaneous Coronary Intervention	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Am J Cardiol.	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.amjcard.2018.02.010	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 Ono K, Kuwabara Y, Horie T, Kimura T.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Long Non-coding RNAs as key regulators of cardiovascular diseases	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Circ J	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-18-0169.	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 Taniguchi T, Morimoto T, Shiomi H, Ando K, Kanamori N, Murata K, Kitai T, Kadota K, Izumi C, Nakatsuma K, Sasa T, Watanabe H, Kuwabara Y, Makiyama T, Ono K, Shizuta S, Kato T, Saito N, Minatoya K, Kimura T.	4. 巻 11
2. 論文標題 Prognostic impact of left ventricular ejection fraction in patients with severe aortic stenosis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 JACC Cardiovascular Interv	6. 最初と最後の頁 145-157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcin.2017.08.036.	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 Tsumaru S, Masumoto H, Minakata K, Izuhara M, Yamazaki K, Ikeda T, Ono K, Sakata R, Minatoya K.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Therapeutic angiogenesis by local sustained release of microRNA-126 using poly lactic-co-glycolic acid nanoparticles in murine hindlimb ischemia.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Vasc Surg.	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jvs.2017.08.097.	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 Yamamoto E, Watanabe S, Bao B, Watanabe H, Nakatsuma K, Izuhara M, Ono K, Nakazawa G, Kimura T, Saito N.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Preclinical evaluation of a paclitaxel-incorporated nanoparticle-coated balloon in rabbit and porcine models.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cardiovasc Revasc Med.	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.carrev.2017.10.007.	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 Toyota T, Morimoto T, Shiomi H, Yamaji K, Ando K, Ono K, Shizuta S, Saito N, Kato T, Kaji S, Furukawa Y, Nakagawa Y, Kadota K, Horie M, Kimura T	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Single-session versus staged procedures for elective multivessel percutaneous coronary intervention.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Heart.	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/heartjnl-2017-312117.	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 Abe M, Morimoto T, Nakagawa Y, Furukawa Y, Ono K, Kato T, Kadota K, Ando K, Ishii M, Masunaga N, Akao M, Kimura T.	4. 巻 120
2. 論文標題 Impact of Transient or Persistent Contrast-induced Nephropathy on Long-term Mortality After Elective Percutaneous Coronary Intervention.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Am J Cardiol.	6. 最初と最後の頁 2146-2153
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.amjcard.2017.08.036.	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 Kawaji T, Shizuta S, Morimoto T, Aizawa T, Yamagami S, Yoshizawa T, Ota C, Onishi N, Sasaki Y, Yahata M, Nakai K, Hayano M, Nakao T, Hanazawa K, Goto K, Doi T, Ono K, Kimura T.	4. 巻 249
2. 論文標題 Very long-term clinical outcomes after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: A large single-center experience.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Int J Cardiol.	6. 最初と最後の頁 204-213
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijcard.2017.09.023.	査読の有無 無
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 Nakao T, Horie T, Baba O, Nishiga M, Nishino T, Izuhara M, Kuwabara Y, Nishi H, Usami S, Nakazeki F, Ide Y, Koyama S, Kimura M, Sowa N, Ohno S, Aoki H, Hasegawa K, Sakamoto K, Minatoya K, Kimura T, Ono K.	4. 巻 37
2. 論文標題 Genetic Ablation of MicroRNA-33 Attenuates Inflammation and Abdominal Aortic Aneurysm Formation via Several Anti-Inflammatory Pathways.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Arterioscler Thromb Vasc Biol.	6. 最初と最後の頁 2161-2170
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/ATVBAHA.117.309768.	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 Kotaki R, Higuchi H, Ogiya D, Katahira Y, Kurosaki N, Yukihiro N, Ogata J, Yamamoto H, Mohamad Alba S, Azhim A, Kitajima T, Inoue S, Morishita K, Ono K, Koyama-Nasu R, Kotani A.	4. 巻 106
2. 論文標題 Imbalanced expression of polycistronic miRNA in acute myeloid leukemia.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Int J Hematol.	6. 最初と最後の頁 811-819
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-017-2314-1.	査読の有無 無
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 Komiya M, Wada H, Ono K, Yamakage H, Satoh-Asahara N, Shimada S, Akao M, Morimoto T, Shimatsu A, Takahashi Y, Sawamura T, Hasegawa K.	4. 巻 33
2. 論文標題 Smoking cessation reduces the lectin-like low-density lipoprotein receptor index, an independent cardiovascular risk marker of vascular inflammation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Heart Vessels.	6. 最初と最後の頁 9-16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-017-1026-z.	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 Chen PM, Ohno M, Hiwasa T, Nishi K, Saijo S, Sakamoto J, Morita Y, Matsuda S, Watanabe S, Kuwabara Y, Ono K, Imai M, Inoue K, Murai T, Inada T, Tanaka M, Kita T, Kimura T, Nishi E.	4. 巻 243
2. 論文標題 Nardilysin is a promising biomarker for the early diagnosis of acute coronary syndrome.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Int J Cardiol.	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijcard.2017.04.047.	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 Yamashita Y, Shiomi H, Morimoto T, Yaku H, Kaji S, Furukawa Y, Nakagawa Y, Ando K, Kadota K, Abe M, Akao M, Nagao K, Shizuta S, Ono K, Kimura T	4. 巻 32
2. 論文標題 Transradial versus transfemoral approach in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation acute myocardial infarction: insight from the CREDO-Kyoto AMI registry.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Heart Vessels.	6. 最初と最後の頁 1936-1944
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-017-1021-4.	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 Yamashita Y, Shiomi H, Morimoto T, Yoneda T, Yamada C, Makiyama T, Kato T, Saito N, Shizuta S, Ono K, Kimura T.	4. 巻 81
2. 論文標題 Asymptomatic Lower Extremity Deep Vein Thrombosis - Clinical Characteristics, Management Strategies, and Long-Term Outcomes.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Circ J.	6. 最初と最後の頁 1936-1944
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-17-0445.	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 Hayano M, Makiyama T, Kamakura T, Watanabe H, Sasaki K, Funakoshi S, Wuriyanghai Y, Nishiuchi S, Harita T, Yamamoto Y, Kohjitani H, Hirose S, Yokoi F, Chen J, Baba O, Horie T, Chonabayashi K, Ohno S, Toyoda F, Yoshida Y, Ono K, Horie M, Kimura T.	4. 巻 81
2. 論文標題 Development of a Patient-Derived Induced Pluripotent Stem Cell Model for the Investigation of SCN5A-D1275N-Related Cardiac Sodium Channelopathy.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Circ J.	6. 最初と最後の頁 1783-1791
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-17-0064.	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 Koyama S, Kuragaichi T, Sato Y, Kuwabara Y, Usami S, Horie T, Baba O, Hakuno D, Nakashima Y, Nishino T, Nishiga M, Nakao T, Arai H, Kimura T, Ono K.	4. 巻 4
2. 論文標題 Dynamic changes of serum microRNA-122-5p through therapeutic courses indicates amelioration of acute liver injury accompanied by acute cardiac decompensation.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 ESC Heart Fail.	6. 最初と最後の頁 112-121
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ehf2.12123.	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 Morimoto T, Mineharu Y, Ono K, Nakatochi M, Ichihara S, Kabata R, Takagi Y, Cao Y, Zhao L, Kobayashi H, Harada KH, Takenaka K, Funaki T, Yokota M, Matsubara T, Yamamoto K, Izawa H, Kimura T, Miyamoto S, Koizumi A.	4. 巻 12
2. 論文標題 Significant association of RNF213 p.R4810K, a moyamoya susceptibility variant, with coronary artery disease.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLoS One.	6. 最初と最後の頁 e0175649
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0175649.	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 Taniguchi T, Shiomi H, Morimoto T, Watanabe H, Ono K, Shizuta S, Kato T, Saito N, Kaji S, Ando K, Kadota K, Furukawa Y, Nakagawa Y, Horie M, Kimura T.	4. 巻 119
2. 論文標題 Incidence and Prognostic Impact of Heart Failure Hospitalization During Follow-Up After Primary Percutaneous Coronary Intervention in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Am J Cardiol.	6. 最初と最後の頁 1729-1739
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.amjcard.2017.03.013.	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 Izuhara M, Kuwabara Y, Saito N, Yamamoto E, Hakuno D, Nakashima Y, Horie T, Baba O, Nishiga M, Nakao T, Nishino T, Nakazeki F, Ide Y, Kimura M, Kimura T, Ono K.	4. 巻 12
2. 論文標題 Prevention of neointimal formation using miRNA-126-containing nanoparticle-conjugated stents in a rabbit model.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLoS One.	6. 最初と最後の頁 e0172798
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0172798.	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 Y, Shiomi H, Morimoto T, Yaku H, Furukawa Y, Nakagawa Y, Ando K, Kadota K, Abe M, Nagao K, Shizuta S, Ono K, Kimura T	4. 巻 10
2. 論文標題 Cardiac and Noncardiac Causes of Long-Term Mortality in ST-Segment-Elevation Acute Myocardial Infarction Patients Who Underwent Primary Percutaneous Coronary Intervention.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Circ Cardiovasc Qual Outcomes.	6. 最初と最後の頁 e002790
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.002790.	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 Nishiga M, Horie T, Kuwabara Y, Nagao K, Baba O, Nakao T, Nishino T, Hakuno D, Nakashima Y, Nishi H, Nakazeki F, Ide Y, Koyama S, Kimura M, Hanada R, Nakamura T, Inada T, Hasegawa K, Conway SJ, Kita T, Kimura T, Ono K.	4. 巻 120
2. 論文標題 MicroRNA-33 Controls Adaptive Fibrotic Response in the Remodeling Heart by Preserving Lipid Raft Cholesterol.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Circ Res.	6. 最初と最後の頁 835-847
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCRESAHA.116.309528.	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

〔学会発表〕 計16件 (うち招待講演 13件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Koh Ono
2. 発表標題 The identification of differential roles of microRNA-33a and -33b during atherosclerosis progression with genetically
3. 学会等名 APASVD 2019 Congress. (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Koh Ono
2. 発表標題 MicroRNA in cardiovascular biology and disease
3. 学会等名 2019XXII ISHR WORLD CONGRESS (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 尾野 亘
2. 発表標題 アテローム性動脈硬化形成におけるmicroRNA-33aおよび-33bが与える影響の違い
3. 学会等名 日本炎症・再生医学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 尾野 亘
2. 発表標題 非コードRNAの心不全における役割
3. 学会等名 第55回日本小児循環器学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 尾野 亘
2. 発表標題 長鎖非コードRNAの心不全・拡張型心筋症における役割
3. 学会等名 第23回日本心不全学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Koh Ono
2. 発表標題 1.SREBF1/MicroRNA-33b axis exhibits potent effect on unstable atherosclerotic plaque formation in vivo.
3. 学会等名 XVIIIth International Symposium on Atherosclerosis. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 尾野 亘
2. 発表標題 SREBF1/MicroRNA-33b axis は不安定プラークの形成に重要である
3. 学会等名 第50回日本動脈硬化学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Koh Ono
2. 発表標題 Functions of microRNA-33a/b on inflammation and atherosclerosis
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 尾野 亘
2. 発表標題 マイクロRNAと心血管疾患、代謝性疾患
3. 学会等名 第66回日本心臓病学会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 尾野 亘
2. 発表標題 MicroRNA-33の欠損は複数の抗炎症経路を介して大動脈瘤の形成を抑制する
3. 学会等名 第59回日本脈管学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 尾野 亘
2. 発表標題 A Novel Long Intergenic Noncoding RNA, Lionheart, Protects the Heart from Pressure Overload
3. 学会等名 第83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 Koh Ono
2. 発表標題 Roles of microRNAs in cardiovascular diseases
3. 学会等名 2nd International Symposium for Noncoding RNA Neo-taxonomy In conjunction with Tokyo RNA Club 23rd meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Koh Ono
2. 発表標題 MicroRNA-33b promotes atherosclerotic plaque formation in Apoe ^{-/-} mice.
3. 学会等名 43rd Naito Conference Noncoding RNA (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nishino T, Horie T, Kuwabara Y, Nakao T, Nishiga M, Ide Y, Nakazeki F, Koyama S, Kimura M, Kimura T, Ono K
2. 発表標題 MicroRNA-33b promotes atherosclerotic plaque formation in Apoe ^{-/-} mice.
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kuwabara Y, Horie T, Baba O, Nishiga M, Nakao M, Nishino T, Nakazeki F, Koyama S, Kimura T, Ono K.
2. 発表標題 Novel Long Intergenic Noncoding RNA, Lionheart, Guards the Heart from Pressure Overload
3. 学会等名 第82回日本循環器学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nishino T, Horie T, Baba O, Kuwabara Y, Hakuno D, Nakashima Y, Nakao T, Nishiga M, Kimura T, Ono K.
2. 発表標題 MicroRNA-33b promotes atherosclerotic plaque formation in Apoe ^{-/-} mice
3. 学会等名 第82回日本循環器学会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計3件

産業財産権の名称 遺伝性痙性対麻痺(Hereditary Spastic Paraplegia; HSP)SPG4 に対するmicroRNA-33a抑制療法	発明者 尾野 亘、井上治久、今村恵子、堀江貴裕、中関典子	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018-119251	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 miR-33bノックインマウスによる非アルコール性脂肪肝炎モデル	発明者 尾野 亘、堀江貴裕、西野共達	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2018/ 11603	出願年 2018年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 miR-33b阻害物質による動脈瘤の予防または治療	発明者 尾野 亘、堀江貴	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-034619	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

<p>京都大学循環器内科 分子循環器グループ http://kyoto-u-cardio.jp/kisokenkyu/metabolic/ 心血管疾患分子機構解明グループ http://kyoto-u-cardio.jp/kisokenkyu/metabolic/</p>

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	堀江 貴裕 (Horie Takahiro) (20565577)	京都大学・医学研究科・助教 (14301)	
研究 協力者	中邨 智之 (Nakamura Tomoyuki)		