

令和 3 年 8 月 22 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H03532

研究課題名(和文) TTC39B標的RNA医薬搭載肝特異的バイオナノカプセルによる脂肪肝炎治療薬開発

研究課題名(英文) Development of therapeutic drug for steatohepatitis by liver-specific bio-nanocapsules equipped with RNAi targeting TTC39B

研究代表者

小関 正博 (Koseki, Masahiro)

大阪大学・医学系研究科・助教

研究者番号：10467582

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：新しい脂肪肝炎の作成し、食事性酸化コレステロールである、7-ketocholesterol (7KC)に着目し、7KCが、肥満/糖尿病モデルマウスで、ミトコンドリア活性の低下、オートファジーメカニズムの変調、炎症性サイトカインの発現増加を介して、脂肪蓄積、炎症細胞浸潤を増悪し、脂肪肝炎と肝線維化を増悪させることを見出し、報告した(Frontier in Endocrinology 2020)。これとは別に“脂肪肝炎関連性心筋症モデル”の作成にも成功した(in submission)。これは肝臓と心臓の両方でコレステロール蓄積によるNLRP3インフラマソームの活性化と心機能低下を示すモデルである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で開発したモデルはこれまでの脂肪肝炎モデルに比し、肝線維化の進行が早く、これまでのメチオニン・コリン欠乏食(MCD)による脂肪肝炎と比較して、よりヒトの脂肪肝炎の組織像に近い所見がえられており、今後の核酸医薬の試験に有用であると考えられる。

RNAi搭載バイオナノカプセルは、均質な粒子径を売るための条件検討がほぼ完了した。より迅速な、核酸医薬搭載バイオナノカプセルの効果判定試験が可能となった。

研究成果の概要(英文)：We developed a new steatohepatitis model by focusing on, a dietary oxidized cholesterol, 7-ketocholesterol (7KC). Administration of 7KC resulted in decrease in mitochondrial activity, modulation of autophagy mechanism, expression of inflammatory cytokines in obesity/diabetes model mice. Then, we reported that 7KC exacerbated lipid accumulation, inflammatory cell infiltration, and liver fibrosis (Frontier in Endocrinology 2020). In addition, we also succeeded in creating a “steatohepatitis-related cardiomyopathy” in a rodent NSH model (in submission). This is the first model showing NLRP3 inflammasome activation and cardiac dysfunction due to cholesterol accumulation in both the liver and heart.

研究分野：脂質代謝

キーワード：脂肪肝炎 バイオナノカプセル TTC39B PCSK9 コレステロール

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

最近、生活習慣病領域で初の核酸医薬として、LDL 受容体調節性タンパク質 PCSK9 に対する RNAi の高コレステロール血症に対する有効性が臨床試験で示された。しかし、投与 RNAi 量が多量で高コスト(数百万円/回)な課題がある。一方、脂肪肝炎に起因する肝硬変、肝臓が急増しており心血管疾患の合併が予後を左右するが、脂肪肝炎には有効な治療薬がなく、その開発は喫緊の課題である。そこで、脂肪肝炎と動脈硬化症を同時に克服する治療薬の開発が必要と考えた。申請者は、これまでに TTC39B を阻害すると脂肪肝炎と動脈硬化症を同時に改善できることを発見し報告している (*Nature*, 2016)。

2. 研究の目的

本研究では、肝臓特異的 DDS ナノキャリアとして実績のあるバイオナノカプセルに PCSK9 及び TTC39B に対する RNAi を内包して投与 RNAi 量を最小化し、より安価な脂肪肝炎及び動脈硬化症治療用の RNA 医薬品を創出することを目的とする。

3. 研究の方法

RNAi は血中に存在する endonuclease による分解により速やかに分解されてしまうため、化学修飾による耐性向上か、ナノキャリア搭載による保護が必要である。本研究では、分担研究者の黒田が開発したヒト肝臓特異的 DDS ナノキャリアであるバイオナノカプセル (Yamada, Kuroda et al. *Nature Biotech* 2003) に RNAi を搭載した。既に、バイオナノカプセルによる薬物及び遺伝子の高効率な送達は、20 種類以上の動物実験系で実証・報告されている (Somiya, Kuroda, *Adv Drug Deliv Rev* 2015)。また、黒田らは、高濃度の RNAi をバイオナノカプセル内に封入する方法も独自開発しており、対キャリア重量で約 10% を超える RNAi の封入に成功している。

本研究では、上記技術を活用することにより、PCSK9 及び TTC39B に対する RNAi を高濃度でバイオナノカプセルに搭載して、細胞株、野生型および LDLR ヘテロマウスに尾静脈から静脈内投与を行ない、血清脂質プロファイル、肝臓遺伝子発現を検討した。

4. 研究成果

野生型 C57Bl/6 マウスに対する投与実験では、一部、良好なノックダウン効率を示唆するデータが得られたが、粒子のサイズの不均一に起因すると思われる塞栓症を来すことがあり、継続してバイオナノカプセル作成の条件等を行い、Hepa1-6 などの細胞株にて、ナノキャリアと RNAi の配合条件の最適化を行った。

一方、ライフスタイルに起因した新しい脂肪肝炎の作成に取り組み、食事性酸化コレステロールである、7-ketocholesterol (7KC) に着目し、7KC が、肥満/糖尿病モデルマウスで、ミトコンドリア活性の低下、オートファジーメカニズムの変調、炎症性サイトカインの発現増加を介して、脂肪蓄積、炎症細胞浸潤を増悪し、脂肪肝炎と肝線維化を増悪させることを

見出し、論文化した (Frontier in Endocrinology 2020)。また、これとは別に“脂肪肝炎関連性心筋症モデル”の作成にも成功した (in submission)。これは肝臓と心臓の両方でコレステロール蓄積による NLRP3 インフラマソームの活性化と心機能低下を示すモデルである。これらの脂肪肝炎モデルは、これまでのメチオニン・コリン欠乏食負荷 (MCD) による脂肪肝炎と比較して、よりヒトの脂肪肝炎の組織像に近い所見がえられており、今後の核酸医薬の試験に役立つと考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Representatives of the Global Familial Hypercholesterolemia Community, Wilemon KA, Patel J, Aguilar-Salinas C, Bernal LM, Braun LT, Catapano AL, Corral P, Defesche JC, Descamps OS, Freiburger T, Gaspar IM, Harada-Shiba M, Koseki M, Gaziano TA, Gidding SS.	4. 巻 -
2. 論文標題 Reducing the Clinical and Public Health Burden of Familial Hypercholesterolemia: A Global Call to Action.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JAMA Cardiol.	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） 10.1001/jamacardio.2019.5173.	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 該当する

1. 著者名 Sumida Y, Yoneda M, Tokushige K, Kawanaka M, Fujii H, Yoneda M, Imajo K, Takahashi H, Eguchi Y, Ono M, Nozaki Y, Hyogo H, Koseki M, Yoshida Y, Kawaguchi T, Kamada Y, Okanoue T, Nakajima A, Jsg-Nafld JSGON.	4. 巻 21
2. 論文標題 Antidiabetic Therapy in the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 1907
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms21061907.	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 Liu J, Nishida M, Inui H, Chang J, Zhu Y, Kanno K, Matsuda H, Sairyu M, Okada T, Nakaoka H, Ohama T, Masuda D, Koseki M, Yamashita S, Sakata Y.	4. 巻 26
2. 論文標題 Rivaroxaban Suppresses the Progression of Ischemic Cardiomyopathy in a Murine Model of Diet-Induced Myocardial Infarction.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Atheroscler Thromb.	6. 最初と最後の頁 915-930
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5551/jat.48405.	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 Zhu Y, Ohama T, Kawase R, Chang J, Inui H, Kanno K, Okada T, Masuda D, Koseki M, Nishida M, Sakata Y, Yamashita S.	4. 巻 138
2. 論文標題 Progranulin deficiency leads to enhanced age-related cardiac hypertrophy through complement C1q-induced -catenin activation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Mol Cell Cardiol.	6. 最初と最後の頁 197-211
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.yjmcc.2019.12.009.	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 Okada T, Ohama T, Takafuji K, Kanno K, Matsuda H, Sairyo M, Zhu Y, Saga A, Kobayashi T, Masuda D, Koseki M, Nishida M, Sakata Y, Yamashita S.	4. 巻 13
2. 論文標題 Shotgun proteomic analysis reveals proteome alterations in HDL of patients with cholesteryl ester transfer protein deficiency.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Clin Lipidol.	6. 最初と最後の頁 317-325
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jacl.2019.01.002.	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 Nohara, Hirotohi Ohmura, Hiroaki Okazaki, Masatsune Ogura, Kazuo Kitagawa, Masahiro Koseki, Kayoko Sato, Kazuhisa Tsukamoto, Shizuya Yamashita, On behalf of the Japan Atherosclerosis Society Working Group on Statement for Appropriate Use of PCSK9 Inhibitors	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 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	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) 10.1016/j.jacl.2018.06.010.	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 Jun Muratsu, Masahiro Koseki, Daisaku Masuda, Yuji Yasuga, Satoki Tomoyama, Keiji Ataka, Yoshiki Yagi, Atsushi Nakagawa, Hidehumi Hamada, Shigeki Fujita, Hiroaki Hattori, Tohru Ohama, Makoto Nishida, Hisatoyo Hiraoka, Yuji Matsuzawa, Shizuya Yamashita	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 286-298
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 Sairyo Masami, Kobayashi Takuya, Masuda Daisaku, Kanno Koutaro, Zhu Yinghong, Okada Takeshi, Koseki Masahiro, Ohama Tohru, Nishida Makoto, Sakata Yasushi, Yamashita Shizuya	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 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	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 無
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 Nohara Atsushi, Ohmura Hirotohi, Okazaki Hiroaki, Ogura Masatsune, Kitagawa Kazuo, Koseki Masahiro, Sato Kayoko, Tsukamoto Kazuhisa, Yamashita Shizuya, On behalf of the Japan Atherosclerosis Society Working Group on Statement for Appropriate Use of PCSK9 Inhibitors	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 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	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) 10.5551/jat.45229	査読の有無 無
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 小関正博	4. 巻 22
2. 論文標題 オキシステロールと動脈硬化	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Heart View	6. 最初と最後の頁 65-70
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 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 小関正博	4. 巻 36
2. 論文標題 小腸におけるコレステロール吸収と動脈硬化	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pharma Medica	6. 最初と最後の頁 57-60
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 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 Chang Jiuyang, Koseki Masahiro, Saga Ayami, Kanno Kotaro, Higo Tomoaki, Okuzaki Daisuke, Okada Takeshi, Inui Hiroyasu, Tanaka Katsunao, Asaji Masumi, Zhu Yinghong, Kamada Yoshihiro, Ono Masafumi, Saibara Toshiji, Ichi Ikuyo, Ohama Tohru, Nishida Makoto, Yamashita Shizuya, Sakata Yasushi	4. 巻 11
2. 論文標題 Dietary Oxysterol, 7-Ketocholesterol Accelerates Hepatic Lipid Accumulation and Macrophage Infiltration in Obese Mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Endocrinology	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fendo.2020.614692	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 Sumida Y, Yoneda M, Tokushige K, Kawanaka M, Fujii H, Yoneda M, Imajo K, Takahashi H, Eguchi Y, Ono M, Nozaki Y, Hyogo H, Koseki M, Yoshida Y, Kawaguchi T, Kamada Y, Okanoue T, Nakajima A, Japan Study Group of NAFLD (JSG-NAFLD)	4. 巻 11
2. 論文標題 FIB-4 First in the Diagnostic Algorithm of Metabolic-Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease in the Era of the Global Metabodemic	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Life	6. 最初と最後の頁 143 ~ 143
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/life11020143	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 Nishikawa Ryo, Furuhashi Masato, Hori Mika, Ogura Masatsune, Harada-Shiba Mariko, Okada Takeshi, Koseki Masahiro, Kujiraoka Takeshi, Hattori Hiroaki, Ito Ryosuke, Muranaka Atsuko, Kokubu Nobuaki, Miura Tetsuji	4. 巻 28
2. 論文標題 A Resuscitated Case of Acute Myocardial Infarction with both Familial Hypercholesterolemia Phenotype Caused by Possibly Oligogenic Variants of the <i>PCSK9</i> and <i>ABCG5</i> Genes and Type I CD36 Deficiency	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	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) 10.5551/jat.58909	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 Iitake Chie, Masuda Daisaku, Koseki Masahiro, Yamashita Shizuya	4. 巻 19
2. 論文標題 Marked effects of novel selective peroxisome proliferator-activated receptor modulator, pemafibrate in severe hypertriglyceridemia: preliminary report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cardiovascular Diabetology	6. 最初と最後の頁 201-206
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12933-020-01172-8	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, Sumida Mizuki, Ohama Tohru, Katayama Yuki, Saga Ayami, Inui Hiroyasu, Kanno Kotaro, Masuda Daisaku, Koseki Masahiro, Nishida Makoto, Sakata Yasushi, Yamashita Shizuya	4. 巻 28
2. 論文標題 Development and Clinical Application of an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Oxidized High-Density Lipoprotein	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 703 ~ 715
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.56887	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 Furuhata Ryogo, Kabe Yasuaki, Kanai Ayaka, Sugiura Yuki, Tsugawa Hitoshi, Sugiyama Eiji, Hirai Miwa, Yamamoto Takehiro, Koike Ikko, Yoshikawa Noritada, Tanaka Hirotooshi, Koseki Masahiro, Nakae Jun, Matsumoto Morio, Nakamura Masaya, Suematsu Makoto	4. 巻 3
2. 論文標題 Progesterone receptor membrane associated component 1 enhances obesity progression in mice by facilitating lipid accumulation in adipocytes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 479-492
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-020-01202-x	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 Raal Frederick J., Rosenson Robert S., Reeskamp Laurens F., Hovingh G. Kees, Kastelein John J.P., Rubba Paolo, Ali Shazia, Banerjee Poulabi, Chan Kuo-Chen, Gipe Daniel A., Khilli Nagwa, Pordy Robert, Weinreich David M., Yancopoulos George D., Zhang Yi, Gaudet Daniel	4. 巻 383
2. 論文標題 Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 New England Journal of Medicine	6. 最初と最後の頁 711 ~ 720
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1056/NEJMoa2004215	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 Kamada Yoshihiro, Morishita Koichi, Koseki Masahiro, Nishida Mayu, Asuka Tatsuya, Naito Yukiko, Yamada Makoto, Takamatsu Shinji, Sakata Yasushi, Takehara Tetsuo, Miyoshi Eiji	4. 巻 12
2. 論文標題 Serum Mac-2 Binding Protein Levels Associate with Metabolic Parameters and Predict Liver Fibrosis Progression in Subjects with Fatty Liver Disease: A 7-Year Longitudinal Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 1770 ~ 1770
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu12061770	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 Kamada Yoshihiro, Yamamoto Akiko, Fujiyoshi Anna, Koseki Masahiro, Morishita Koichi, Asuka Tatsuya, Takamatsu Shinji, Sakata Yasushi, Takehara Tetsuo, Taniguchi Naoyuki, Miyoshi Eiji	4. 巻 527
2. 論文標題 Loss of core fucosylation reduces low-density lipoprotein receptor expression in hepatocytes by inducing PCSK9 production	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 682 ~ 688
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.05.019	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 -

〔学会発表〕 計63件（うち招待講演 9件 / うち国際学会 14件）

1. 発表者名 Kanno K, Koseki M, Saga A, Chang J, Okada T, Inui H, Asaji M, Zhu Y, Ohama T, Nishida M, Yamashita S, Sakata Y.
2. 発表標題 A selective PPAR modulator, pemafibrate reduced hepatic cholesterol content and inflammatory cell infiltration in atherogenic-diet induced steatohepatitis mouse model
3. 学会等名 Keystone Symposia 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Koseki M
2. 発表標題 Pemafibrate improves hepatic fibrosis and cardiac inflammation in atherogenic diet-induced steatohepatitis mice model
3. 学会等名 Keystone Symposia 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Koseki M, Okada T, Kanno K, Ohama T, Nishida M, Yamashita S, Sakata Y.
2. 発表標題 The Current Status of the Treatment of FH Patients and the Achievement of LDL-C Target Value in the Lipid Clinic in Osaka University Hospital
3. 学会等名 FH Global Summit 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kanno K, Koseki M, Saga A, Chang J, Okada T, Inui H, Asaji M, Zhu Y, Ohama T, Nishida M, Yamashita S, Sakata Y.
2. 発表標題 Pemafibrate regulate intestinal lipid absorption in diet-induced nonalcoholic steatohepatitis model in mice
3. 学会等名 American Heart Association's Scientific Sessions 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Inui H, Nishida M, Asaji M, Saga A, Kanno K, Chang J, Zhu Y, Okada T, Ohama T, Koseki M, Yamashita S, Sakata Y.
2. 発表標題 The Predominance of Th1 and Th17 During the Process of Myocardial Infarction in Non-surgical MI model, SR-BI KO/ApoE61h/h mice
3. 学会等名 American Heart Association's Scientific Sessions 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Zhu Y, Ohama T, Inui H, Kanno K, Chang J, Okada T, Koseki M, Nishida M, Sakata Y, Yamashita S.
2. 発表標題 Pgrn Suppresses Pressure Overload-induced Cardiac Hypertrophy And Heart Failure In Mice Via Inhibiting The Activation Of - catenin
3. 学会等名 American Heart Association's Scientific Sessions 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小関正博、冠野昂太郎、常久洋、嵯峨礼美、岡田健志、乾洋勉、朝治真澄、鎌田佳宏、大瀨透、西田誠、山下静也、坂田泰史
2. 発表標題 7-ketocholesterolへの長期曝露により増悪する Immunometabolic Disorders -動脈硬化、脂肪肝炎、乾癬-
3. 学会等名 CVMW2019 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okada T, Koseki M, Inui H, Kanno K, Sakata Y
2. 発表標題 Prevalence of Coronary Artery Disease and Achievement of Low-density Lipoprotein Cholesterol Management Targets in Familial Hypercholesterolemia Patients at Osaka University Hospital
3. 学会等名 CVMW2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kanno K, Koseki M, Jiuyang C, Inui H, Okada T, Sakata Y
2. 発表標題 Steatohepatitis mediated by the dietary cholesterol, 7-ketocholesterol accelerated atherosclerosis in Ldlr deficient mice
3. 学会等名 CVMW2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Inui H, Koseki M, Kanno K, Okada T, Sakata Y
2. 発表標題 The role of Th1 and Th17 During Acute phase of Myocardial Infarction in SR-BI KO/ApoE61h/h mice
3. 学会等名 CVMW2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡田健志、大濱透、乾洋勉、冠野昂太郎、小関正博、西田誠、山下静也、坂田泰史
2. 発表標題 コレステリルエステル転送蛋白(CETP)欠損症リポ蛋白の動脈硬化惹起性に関する検討
3. 学会等名 第54回日本成人病（生活習慣病）学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡田健志、小関正博、西田誠、冠野昂太郎、乾洋勉、嵯峨礼美、大濱透、山下静也、坂田泰史
2. 発表標題 当科脂質外来における家族性高コレステロール血症診療の現状
3. 学会等名 第54回日本成人病（生活習慣病）学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小関正博、岡田健志、冠野昂太郎、乾洋勉、大濱透、西田誠、坂田泰史
2. 発表標題 著明な低HDLコレステロール血症をきたす原発性脂質異常症の臨床的特徴と鑑別
3. 学会等名 第54回日本成人病（生活習慣病）学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小関正博、岡田健志、大濱透、西田誠、坂田泰史
2. 発表標題 著明な高トリグリセリド血症をきたす原発性脂質異常症に対する食事療法と薬物療法
3. 学会等名 第54回日本成人病（生活習慣病）学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小関正博、冠野昂太郎、常久洋、嵯峨礼美、乾洋勉、岡田健志、大濱透、西田誠、坂田泰史
2. 発表標題 脂質の違いが引き起こすImmunometabolic Disorders - 動脈硬化症とNAFLD/NASH -
3. 学会等名 第54回日本成人病（生活習慣病）学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐藤慶彦、岩田昌美、山本大貴、西佳奈美、中村奈津美、浅井優希、竹入沙知、早川麻理子、小関正博、前田和久
2. 発表標題 当院通院中の肥満患者に対する運動習慣・体組成・心不全転帰の現状
3. 学会等名 日本心臓リハビリテーション学会 第5回近畿地方会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小関正博、岡田健志、坂田泰史
2. 発表標題 著明な高LDL-C血症をきたした二症例における食事指導の重要性に関する考察
3. 学会等名 第33回小児脂質研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小関正博、鎌田佳宏、小野正文、嵯峨礼美、冠野昂太郎、常久洋、乾洋勉、岡田健志、大瀨透、西田誠、山田眞、三善英知、坂田泰史、山下静也、西原利治
2. 発表標題 NAFLD/NASH進展における外因性酸化ステロールの影響の検討
3. 学会等名 第51回日本動脈硬化学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 乾洋勉、劉静一、西田誠、常久洋、朱穎広、冠野昂太郎、松田響、岡田健志、大瀨透、小関正博、山下静也
2. 発表標題 高コレステロール食誘発心筋梗塞モデルマウスにおけるT細胞の関与の検討
3. 学会等名 第51回日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 嵯峨礼美、小関正博、冠野昂太郎、常久洋、朝治真澄、岡田健志、乾洋勉、朱穎広、大瀨透、西田誠、山下静也、坂田泰史
2. 発表標題 乾癬様皮膚炎マウスモデルにおける外因性酸化ステロールの影響の検討
3. 学会等名 第51回日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 冠野昂太郎、小関正博、嵯峨礼美、常久洋、岡田健志、乾洋勉、朝治真澄、朱穎広、大瀧透、西田誠、山下静也、坂田泰史
2. 発表標題 新規食餌誘導性非アルコール性脂肪肝炎マウスモデルにおけるPemafibrateの作用機序の検討
3. 学会等名 第51回日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡田健志、小関正博、西田誠、冠野昂太郎、乾洋勉、嵯峨礼美、朝治真澄、大瀧透、服部浩明、山下静也、坂田泰史
2. 発表標題 当科脂質外来における家族性高コレステロール血症診療の現状
3. 学会等名 第51回日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Chang J, Koseki M, Saga A, Kanno K, Okada T, Asaji M, Zhu Y, Liu J, Matsuda H, Masuda D, Ohama T, Nishida M, Yamashita S, Sakata Y.
2. 発表標題 The effect of dietary oxysterol on steatohepatitis in diabetic mice model
3. 学会等名 第51回日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okada T, Yamashita S, Ohama T, Inui H, Kanno K, Koseki M, Nishida M, Sakata Y.
2. 発表標題 Development of an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Oxidized High Density Lipoprotein and Its Clinical Application for Cardiovascular Risk Assessment
3. 学会等名 第3回日本循環器学会基礎研究フォーラム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kanno K, Koseki M, Saga A, Chang J, Okada T, Inui H, Asaji M, Zhu Y, Ohama T, Nishida M, Yamashita S, Sakata Y.
2. 発表標題 The dietary oxidized cholesterol, 7-ketocholesterol, accelerated steatohepatitis and atherosclerosis in Ldlr deficient mice model
3. 学会等名 第3回日本循環器学会基礎研究フォーラム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Inui H, Nishida M, Chang J, Zhu Y, Kanno K, Okada T, Ohama T, Koseki M, Yamashita S, Sakata Y.
2. 発表標題 The Predominance of Th1 and Th17 During the Process of Myocardial Infarction in Non-surgical MI model, SR-BI KO/ApoE61h/h mice
3. 学会等名 第3回日本循環器学会基礎研究フォーラム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Chang J, Koseki M, Saga A, Kanno K, Okada T, Inui H, Asaji M, Zhu Y, Ohama T, Nishida M, Yamashita S, Sakata Y.
2. 発表標題 The dietary oxysterol accelerated steatohepatitis in ob/ob mice model
3. 学会等名 第3回日本循環器学会基礎研究フォーラム
4. 発表年 2019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, Shizuya Yamashita
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 Masahiro Koseki, Ayami Saga, Takeshi Okada, Kotaro Kanno, Masumi Asaji, Kouichi Tomita, Keigo Osuga, Sachiko Ezoe, Makoto Nishida, Yasushi Sakata, Shizuya Yamashita
2. 発表標題 Adipose Tissue-derived Cell Transplantation In A Homozygous Familial Hypercholesterolemia Patient
3. 学会等名 American Heart Association Annual Meeting 2018 (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 The Molecular Mechanism Underlying both Atherosclerosis and Non-alcoholic Steatohepatitis
3. 学会等名 第66回日本心臓病学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masahiro Koseki
2. 発表標題 Oxidized cholesterol, 7-ketocholesterol, is an Important Risk Factor for the Development of Atherosclerosis
3. 学会等名 第83回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小関正博、嵯峨礼美、冠野昂太郎、岡田健志、大濱透、西田誠、山下静也、坂田泰史
2. 発表標題 腸管上皮細胞のコレステロールトランスポータ NPC1L1と核内受容体LXRを識る
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 小関正博、嵯峨礼美、冠野昂太郎、岡田健志、朝治真澄、富田興一、大須賀慶悟、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ホモ接合体に対する同種脂肪組織由来幹細胞移植療法の開発の現状
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 小関正博、嵯峨礼美、冠野昂太郎、岡田健志、山下静也、坂田泰史
2. 発表標題 NAFLD/NASHと動脈硬化症をつなぐ分子メカニズムは何か
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 小関正博、山下静也、坂田泰史
2. 発表標題 LXRalphaの新規調節機構：TTC39B阻害はLXRalphaのコピ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 第55回日本臨床分子医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takeshi Okada, Tohru Ohama, Mitsuyo Okazaki, Hiroyasu Inui, Kotaro Kanno, Hibiki Matsuda, Yinghong Zhu, Daisaku Masuda, Masahiro Koseki, Makoto Nishida, Yasushi Sakata, Shizuya Yamashita
2. 発表標題 Lipoprotein Particle Number Analysis of Detailed Subclasses by Gel Permeation HPLC
3. 学会等名 第66回日本心臓病学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takeshi Okada, Tohru Ohama, Mitsuyo Okazaki, Hiroyasu Inui, Kotaro Kanno, Hibiki Matsuda, Yinghong Zhu, Daisaku Masuda, Masahiro Koseki, Makoto Nishida, Yasushi Sakata, Shizuya Yamashita
2. 発表標題 Establishment of an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Oxidized High Density Lipoprotein and Its Clinical Significance for Cardiovascular Risk Assessment
3. 学会等名 第83回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 冠野昂太郎、小関正博、嵯峨礼美、岡田 健志、朝治真澄、富田興一、大須賀慶悟、江副幸子、西田誠、坂田泰史、山下 静也
2. 発表標題 重症家族性高コレステロール血症に対する再生医療の臨床応用
3. 学会等名 第50回日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Jun Muratsu, Masahiro Koseki, Daisaku Masuda, Yuji Yasuga, Satoki Tomoyama, Keiji Ataka, Yoshiki Yagi, Atsushi Nakagawa, Hidehumi Hamada, Shigeki Fujita, Tohru Ohama, Makoto Nishida, Hisatoyo Hiraoka, Yuji Matsuzawa, Shizuya Yamashita
2. 発表標題 Accelerated Systematic Atherogenicity in Tangier Disease -Review and Case Report-
3. 学会等名 第50回日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 冠野昂太郎、小関正博、乾洋勉、松田 響、西良雅己、岡田健志、増田大作、大濱透、西田誠、室田浩之、山下静也
2. 発表標題 冠動脈硬化と頸動脈分岐部狭窄を来した弾性纖維性仮性黄色腫の1例
3. 学会等名 第50回日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Saga A, Koseki M, Kanno K, Chang J, Asaji M, Okada T, Inui H, Zhu Y, Ohama T, Nishida M, Yamashita S, Sakata Y
2. 発表標題 A dietary oxysterol, 7-ketocholesterol, exacerbates imiquimod-induced psoriasis-like dermatitis in steatohepatitis mice
3. 学会等名 日本研究皮膚科学会 第45回年次学術大会・総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kanno K, Koseki M, Saga A, Chang J, Okada T, Inui H, Asaji M, Zhu Y, Ohama T, Nishida M, Yamashita S, Sakata Y
2. 発表標題 Pemafibrate Suppresses Liver Inflammation Caused by Atherogenic Diet and Improves Cardiac Function.
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Okada T, Koseki M, Nishida M, Tanaka K, Inui H, Kanno K, Saga A, Ohama T, Kujiraoka T, Hattori H, Yamashita S, Sakata Y
2. 発表標題 Targeted Exon Sequencing of Lipid-Related Genes in Patients with Clinically Diagnosed Familial Hypercholesterolemia
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名	Koseki M, Kanno K, Saga A, Chang J, Inui H, Okada T, Ohama T, Nishida M, Kamada Y, Miyoshi E, Yamashita S, Sakata Y
2. 発表標題	Immunometabolic Disorder in Cardiovascular System and Liver Mediated by Long-term Exposure to Diet-derived Oxidized Cholesterol, 7-Ketocholesterol
3. 学会等名	88th European Atherosclerosis Congress (EAS) (国際学会)
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	Okada T, Koseki M, Inui H, Kanno K, Saga A, Ohama T, Nishida M, Yamashita S, Sakata Y
2. 発表標題	Prevalence of Coronary Artery Disease and Achievement of Low-density Lipoprotein Cholesterol Management Targets in Familial Hypercholesterolemia Patients at Osaka University Hospital
3. 学会等名	88th European Atherosclerosis Congress (EAS) (国際学会)
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	Chang J, Koseki M, Saga A, Kanno K, Okada T, Saito S, Kamada Y, Inui H, Asaji M, Zhu Y, Ohama T, Nishida M, Yamashita S, Sakata Y
2. 発表標題	A Selective PPAR Modulator, Pemafibrate Reduced Hepatic Fibrosis and Cardiac Inflammation in Cholesterol-Dominant, Atherogenic-Diet Induced Steatohepatitis Model in STZ Induced Diabetic Mice.
3. 学会等名	第4回日本循環器学会基礎研究フォーラム (BCVR)
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	Kanno K, Koseki M, Saga A, Chang J, Okada T, Tanaka K, Inui H, Asaji M, Zhu Y, Ohama T, Nishida M, Yamashita S, Sakata Y
2. 発表標題	Pemafibrate Improves Steatohepatitis and Cardiac Function in Atherogenic-diet Mice Model
3. 学会等名	第4回日本循環器学会基礎研究フォーラム (BCVR)
4. 発表年	2020年

1. 発表者名 小関正博, 冠野昂太郎, 常久洋, 嵯峨礼美, 岡田健志, 乾洋勉, 齋藤茂芳, 鎌田佳宏, 山下静也, 坂田泰史
2. 発表標題 食餌誘導性肝線維化モデルにおけるペマフィブラートの肝臓、心臓への作用メカニズムの解明
3. 学会等名 第56回日本肝臓学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小関正博, 三善英知, 西原利治
2. 発表標題 食事由来酸化ステロール蓄積のNAFLD、動脈硬化の進展における影響
3. 学会等名 第56回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 常久洋, Koseki M, 嵯峨礼美
2. 発表標題 The dietary 7-Ketocholesterol accelerated steatohepatitis in ob/ob mice by suppressing autophagy
3. 学会等名 第56回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 嵯峨礼美, 常久洋, 小関正博
2. 発表標題 イミキモド誘導乾癬モデルマウスにおける食事誘導脂肪肝炎の影響
3. 学会等名 第56回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Inui H, Nishida M, Asaji M, Saga A, Kanno K, Okada T, Koseki M, Chang J, Zhu Y, Ohama T, Yamashita S, Sakata Y
2. 発表標題 The Role of Th1 and Th17 During Myocardial Infarction and Inhibitory Effect of ProbucoI on Th1 in SR-BI KO/ApoE61h/h Mice
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 冠野昂太郎, 小関正博, 嵯峨礼美, 常久洋, 岡田健志, 乾洋勉, 朝治真澄, 朱穎竝, 大濱透, 西田誠, 山下静也, 坂田泰史
2. 発表標題 A selective PPAR modulator, pemafibrate reduced hepatic cholesterol accumulation and inflammatory cell infiltration in atherogenic-diet induced steatohepatitis mouse model
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Okada T, Koseki M, Inui H, Kanno K, Chang J, Zhu Y, Saga A, Asaji M, Ohama T, Nishida M, Yamashita S, Sakata Y
2. 発表標題 The Current Status of Achievement of Low-density Lipoprotein Cholesterol Management Targets in Familial Hypercholesterolemia Patients in Osaka University Hospital
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小関正博, 冠野昂太郎, 常久洋, 嵯峨礼美, 岡田健志, 鎌田佳宏, 山下静也, 坂田泰史
2. 発表標題 動脈硬化惹起食誘導脂肪肝炎モデルにおける、ペマフィブラートの抗脂肪肝炎、抗心筋炎症作用の解明
3. 学会等名 第52回日本動脈硬化学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小関正博, 冠野昂太郎, 常久洋, 嵯峨礼美, 岡田健志, 乾洋勉, 鎌田佳宏, 山下静也, 坂田泰史
2. 発表標題 NAFLD/NASH、動脈硬化進展における外因性酸化ステロール7-ketocholesterolの影響
3. 学会等名 第52回日本動脈硬化学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 嵯峨礼美, 小関正博, 冠野昂太郎, 常久洋, 朝治真澄, 岡田健志, 鎌田佳宏, 乾洋勉, 朱穎竝, 大濱透, 西田誠, 山下静也, 坂田泰史
2. 発表標題 食餌誘発性脂肪肝炎マウスモデルにおいて7-ketocholesterolはイミキモド誘導乾癬様皮膚炎を増悪させる
3. 学会等名 第52回日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Chang J, Koseki M, Saga A, Kanno K, Okada T, Saito S, Kamada Y, Inui H, Asaji M, Zhu Y, Ohama T, Nishida M, Yamashita S, Sakata Y
2. 発表標題 The Dietary 7-ketocholesterol Accelerated Steatohepatitis in STZ Induced Diabetic Mice
3. 学会等名 第52回日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 朱穎竝, 大濱透, 常久洋, 乾洋勉, 冠野昂太郎, 岡田健志, 小関正博, 西田誠, 坂田泰史, 山下静也
2. 発表標題 Progranulin deficiency leads to enhanced age-related cardiac hypertrophy through Clq-induced β -catenin activation
3. 学会等名 第52回日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kanno K, Koseki M, Sakata Y
2. 発表標題 Cardiac inflammation and dysfunction were accompanied with cholesterol-dominant steatohepatitis induced by atherogenic-diet
3. 学会等名 Cardiovascular and Metabolic Week 2020 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masahiro Koseki, Juyang Chang, Kotaro Kanno, Ayami Saga, Hiroyasu Inui, Takeshi Okada, Shigeyoshi Saito, Tomoaki Higo, Seiko Ide, Katsunao Tanaka, Yinghong Zhu, Toru Ohama, Makoto Nishida, Shizuya Yamashita, Yasushi Sakata
2. 発表標題 High Fat Diet Containing 7-Ketocholesterol Induces Steatohepatitis and Cardiac Inflammation in STZ-Induced Diabetic Mice
3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yinghong Zhu, Toru Ohama, Katsunao Tanaka, Kotaro Kanno, Jiuyang Chang, Hiroyasu Inui, Takeshi Okada, Masahiro Koseki, Makoto Nishida, Shizuya Yamashita, Yasushi Sakata
2. 発表標題 Progranulin Deficiency Leads to Enhanced Age-related Cardiac Hypertrophy through Complement C1q-induced Beta-catenin Activation
3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>大阪大学 大学院医学系研究科 循環器内科学循環器脂質・動脈硬化グループ http://www.cardiology.med.osaka-u.ac.jp/?page_id=33160 家族性高コレステロール血症 大阪大学 大学院医学系研究科 循環器内科学 循環器脂質・動脈硬化研究室 http://fh-osaka-univ.org/ 動脈硬化性疾患高リスク病態におけるコレステロール吸収・合成マーカー (CACHE研究) http://www.cardiology.med.osaka-u.ac.jp/?post_type=clinical 匂い解析定量化技術を用いた心不全バイオマーカーの探索的研究 http://www.cardiology.med.osaka-u.ac.jp/?post_type=clinical 原発性脂質異常症の予後実態調査 (PROLIPID研究) http://www.cardiology.med.osaka-u.ac.jp/?post_type=clinical</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	黒田 俊一 (Kuroda Shunichi) (60263406)	大阪大学・産業科学研究所・教授 (14401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関