

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 22 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K09595

研究課題名(和文) ヒト不安定粥腫類似病変を持つミニブタを用いたステント留置後合併症メカニズムの検討

研究課題名(英文) Investigation of coronary vascular reaction and complication after stent implantation using mini pigs with human-like unstable atherosclerotic lesions

研究代表者

李 ヨキン (LI, Yuxin)

日本大学・医学部・准教授

研究者番号：30599048

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：狭心症や心筋梗塞などの虚血性心疾患患者カテーテル治療後、ステント留置部位の血管反応とステント内新規動脈硬化などの合併症を観察するため、ヒト冠動脈粥種と高い類似性を持つLDLコレステロール受容体欠損(LDLR-/-)ミニブタ動脈硬化を用いて、粥腫病変部位に異なる種類のステントを留置し、血管反応と合併症を比較検討した。ステント留置3か月後から新生内膜の中に炎症性細胞浸潤、フィブリン蓄積、泡沫状マクロファージなどが観察された。留置12か月後留置部位に平滑筋細胞が主成分とした新生内膜が形成され、またその内側に脂質プラーク、マクロファージ浸潤、壊死領域、石灰化などの新規アテローム性動脈硬化を認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ステント留置後の慢性期合併症が現在の解決問題となっているが、臨床で実際に使用する前に認識されなかった。また異なるステントによる留置後の合併症の相違が不明である。その理由は適切な動物モデルがなかったため、実験で事前に詳しい検討ができなかったことである。本研究で使用する遺伝子組換えブタモデルはヒトと高い類似性の冠動脈粥腫病変を持ち、ステント留置後の血管反応も虚血患者の血管反応と類似していた。このモデルを用いて異なるステントを病変部位に留置し、短期間に血管反応を比較観察することができる。また新規ステントの安全性と有効性を検証することにより、新たなステントの開発に繋がる。

研究成果の概要(英文)：To observe vascular reaction and complications after catheter intervention therapy for patients with ischemic heart disease such as angina and myocardial infarction, two different types of stents were placed at the site of coronary atherosclerotic lesions in LDL cholesterol receptor deficiency (LDLR-/-) minipig. No significant stenosis was observed at the site of stent placement 3 months after stent implantation, but mild to moderate stenosis was observed 12 months after stent implantation. Inflammatory cell infiltration scattered in the neointimal, fibrin accumulation around the strut, fragmented calcification and foamy macrophages were observed in the neointimal in both groups. Twelve months after stent implantation, a neointimal layer mainly composed of smooth muscle cells was formed at the placement site. Inside the layer of smooth muscle cells, neoatherosclerosis, which including lipid pool, macrophage infiltration, necrotic region, and calcification deposition, was observed.

研究分野：医歯薬学

キーワード：分子血管学 大動物モデル

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

狭心症や心筋梗塞などの虚血性心疾患に対して、狭くなった冠動脈の内腔をステントで拡張し心筋への血流を回復させるカテーテル治療が行われている。ステント、特に薬剤溶出性ステント (DES) の使用により治療は劇的に改善したが、ステント留置後の慢性期合併症 (内皮機能障害・遅発性血栓症・ステント内新規動脈硬化など) が現在は問題となっている。これらの慢性期合併症が臨床で実際に使用される前に認識されなかった。その理由は適切な動物モデルがなかったため動物実験で詳しい検討ができなかったことである。また、慢性期合併症の発症メカニズムについて、高脂血症などの冠動脈危険因子、血管内に残る金属製ステントによる持続的な異物反応、留置部位の血管運動機能障害、留置部位における元から存在した粥腫病変の進展などの影響が考えられているが、いまだに解明できていない。さらに、近年新世代の DES や、生体吸収性薬剤溶出ステント (BVS) などの新たなステントが開発されたが、留置後の慢性期合併症について非劣性や有効性などの検証も必要である。

ブタの心臓、特に冠動脈は解剖学的にヒトと非常に似ているので、冠動脈に対するステント留置実験の対象動物としてよく使用されている。しかしながら、正常のブタ冠動脈にステント留置後の血管反応は虚血患者のような複雑な粥種病変の血管反応と異なり、平滑筋細胞増殖による新生内膜が起こるが、ヒトで見られるステント内新規動脈硬化などの慢性期合併症が起こらない。

2. 研究の目的

本研究は冠動脈粥種病変においてステント留置部位の血管反応とステント内新規動脈硬化などの合併症を観察するため、虚血患者の冠動脈粥種と高い類似性を持つ LDL コレステロール受容体欠損 (LDLR^{-/-}) ミニブタ動脈硬化モデルを用いて、冠動脈粥腫病変部位に異なる種類のステントを留置し、血管反応と合併症を比較検討した。

3. 研究の方法

虚血患者の冠動脈粥種と高い類似性も持つ冠動脈粥種ブタモデルを作製するため、3ヶ月齢の LDLR^{-/-}ミニブタに 1.5% コレステロールと 15% 牛脂を含む高脂肪食を 4ヶ月間与えた。4ヶ月後、血管内超音波 (IVUS) と血管内光干渉断層撮影 (OCT) などの血管内イメージングモデリティより冠動脈粥腫病変の部位と特徴を確認し、異なる DES (第2世代と第3世代) または BVS を留置した。血栓閉塞を予防するために抗血小板剤 (アスピリンとクロピドグレル) を実験終了まで経口投与した。高脂肪食はステント留置後も継続的に与えた。

ステント留置 1ヶ月後 (第2世代 DES と第3世代 DES 比較)、3ヶ月後、または 12ヶ月後 (DES と BVS 比較)、冠動脈造影、IVUS と OCT を用いて、経時的に冠動脈留置部位を観察した。実験終了後、留置部位の冠動脈を切り出し、樹脂包埋またはパラフィンブロックを作成し、病理学的検討を行った。

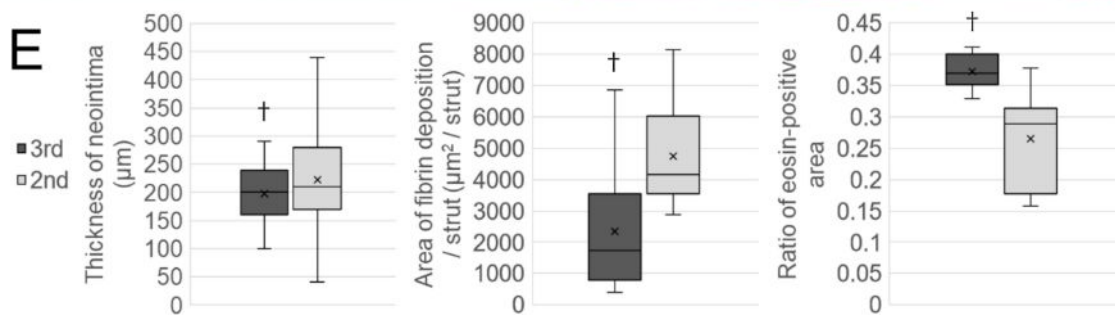
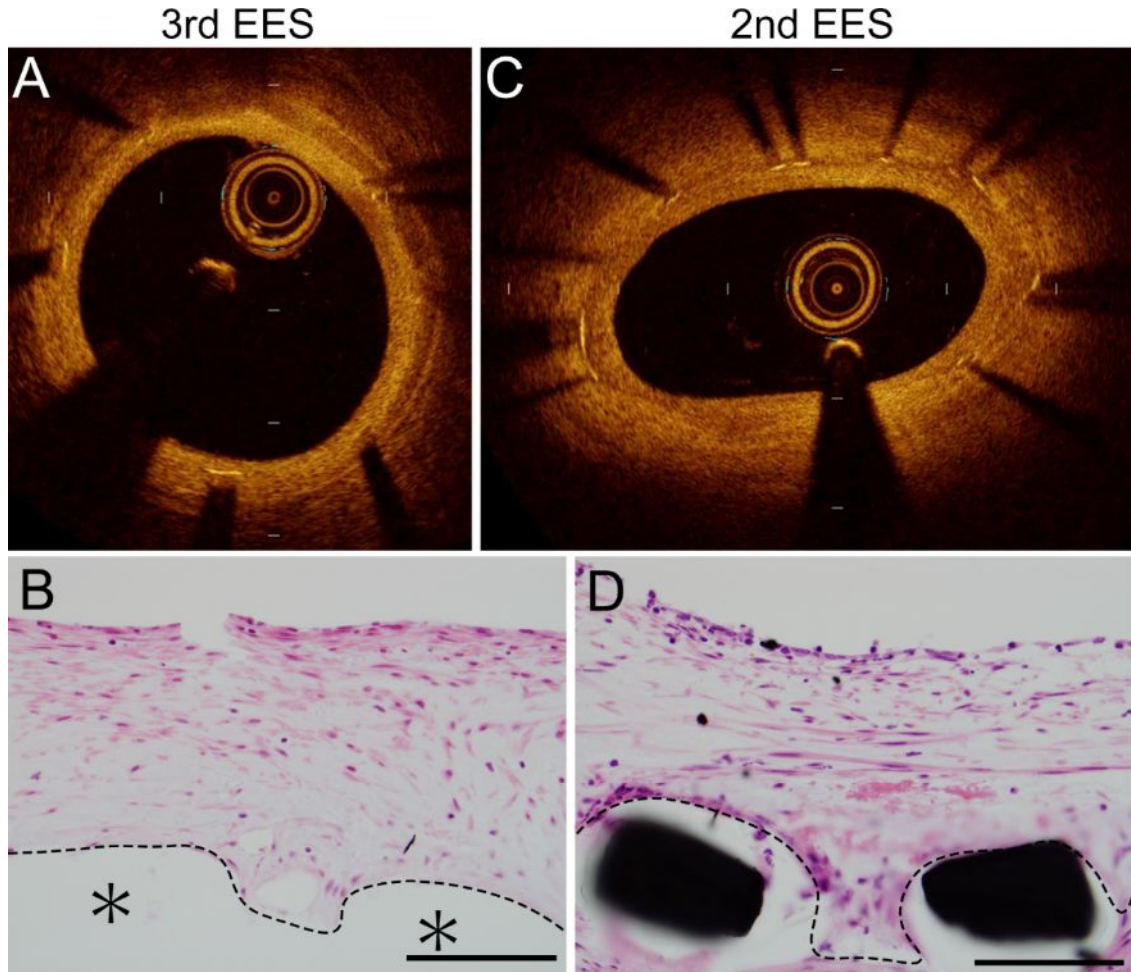
4. 研究成果

(1) 第2世代 DES と第3世代 DES の比較

ステント留置 1ヶ月後、冠動脈造影、IVUS と OCT とともに留置部位の内腔狭窄、血栓などを認めなかった。IVUS と OCT では、ステントの内側に薄い新生内膜が観察された。第3世代

DES の新生内膜は均質で、第 2 世代 DES の新生内膜面積よりも小さいことを示した (図 1A-E)。ストラットの周りのフィブリン沈着は第 3 世代 DES で小さかった (図 1E)。第 3 世代と第 2 世代の DES のポリマーの生物学的特徴は異なるが、ストラット周囲の炎症スコアはすべての条件は同様であった (図 1E)。

図 1 OCT と病理解析結果 (2nd DES vs. 3rdDES)



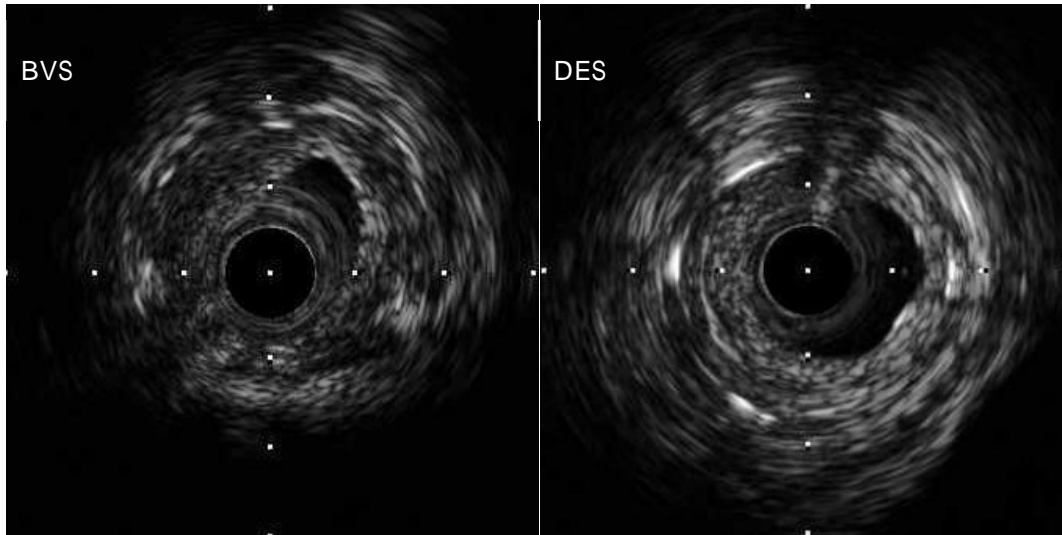
	Third-generation EES (n = 97)	Second-generation EES (n = 89)	p value
Ratio of covered struts	1.000 ± 0.000	1.000 ± 0.000	-
Thickness of neointima (μm)	198.04 ± 4.97	222.25 ± 8.79	0.037
Area of fibrin deposition / strut (μm ² /struts)	2347.94 ± 875.55	4738.85 ± 691.00	0.041
Inflammation score	1.200 ± 0.087	1.300 ± 0.096	0.433
Ratio of eosin-positive area	0.373 ± 0.011	0.265 ± 0.030	0.026

(2) DES と BVS の比較

冠動脈造影では、ステント留置 3 ヶ月後留置部位に内腔狭窄を認めなかったが、留置 12 ヶ

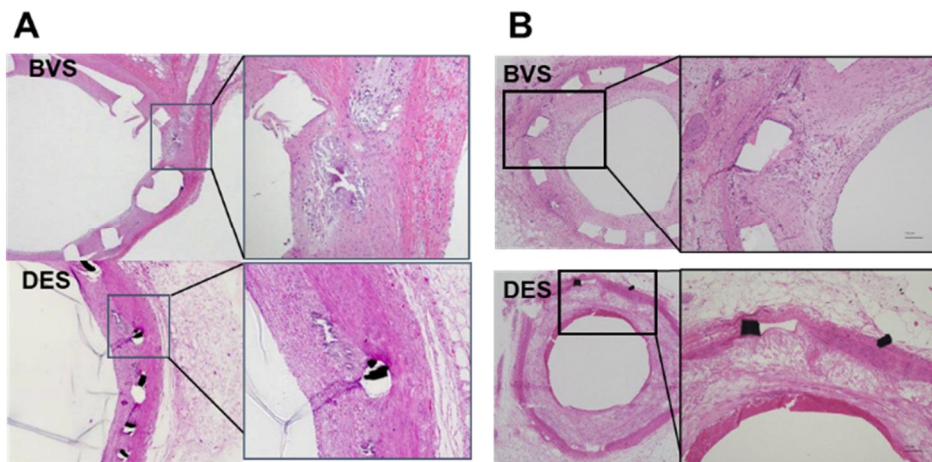
月後、軽度~中度の内腔狭窄が認められた。IVUS では、ステント留置 3 ヶ月後、DES と BVS とともに内腔は保たれており、ステントの内側に薄い新生内膜が観察された。ステント留置 12 ヶ月後、DES と BVS とともに軽度~中度の内腔狭窄が観察され、ステント内の新生内膜不均一なエコー輝度によりステント内新規動脈硬化の進展が示唆された (図 2)。OCT では、ステント留置 3 ヶ月後、DES と BVS とともにステント内側に薄い新生内膜が観察された。BVS 留置 12 ヶ月後、一部のストラットに open box 様の所見があり、スキャフォールドが分解吸収し始めることが示唆された。

図 2 ステント留置 12 ヶ月後 IVUS 画像 (DES vs. BVS)



病理解析では、留置 3 ヶ月後と 12 ヶ月後ともに心筋梗塞巣を認めなかった。ステント留置 3 ヶ月後留置部位に DES と BVS とともに平滑筋細胞が主成分とした新生内膜が形成され、新生内膜の面積は両群の間に有意差はなかった。新生内膜の中に散在な炎症性細胞浸潤、ストラット周囲のフィブリン蓄積、断片化された石灰化、泡沫状マクロファージなどが観察された (図 3A)。また両群ともに、ステント内血栓を認められなかった。ステント留置 12 ヶ月後、留置部位に平滑筋細胞が主成分とした新生内膜が形成され、また平滑筋細胞層の内側に脂質プラーク、マクロファージ浸潤、壊死領域、石灰化などの新規アテローム性動脈硬化を認めた (図 3B)。BVS 留置後の新生内膜面積は DES 群より大きかった。

図 3 病理解析結果 (DES vs. BVS)



本研究で使用した遺伝子組換えブタモデルはヒトと高い類似性の冠動脈粥腫病変を持ち、ステント留置後の血管反応も虚血患者の血管反応と類似していた。このモデルを用いて異なるス

ステントを病変部位に留置し、短期間に血管反応を比較観察することができた。ステントの安全性と有効性を検証することにより、将来新たなステントの開発に役立つ事が期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 7件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Otsuka Naoto, Okumura Yasuo, Arai Masaru, Kurokawa Sayaka, Nagashima Koichi, Watanabe Ryuta, Wakamatsu Yuji, Yagy Seina, Ohkubo Kimie, Nakai Toshiko, Hao Hiroyuki, Takahashi Rie, Taniguchi Yoshiki, Li Yxin	4. 巻 32
2. 論文標題 Effect of obesity and epicardial fat/fatty infiltration on electrical and structural remodeling associated with atrial fibrillation in a novel canine model of obesity and atrial fibrillation: A comparative study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cardiovascular Electrophysiology	6. 最初と最後の頁 889 ~ 899
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jce.14955	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 Kurosawa Takafumi, Li Yuxin, Sudo Mitsumasa, Haruta Hironori, Hagikura Kazuhiro, Takayama Tadateru, Hiro Takafumi, Shiomi Masashi, Hao Hiroyuki, Matsumoto Taro, Hirayama Atsushi, Okumura Yasuo	4. 巻 36
2. 論文標題 Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin on atherosclerotic lesions in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits: iMap-IVUS and pathological analysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Heart and Vessels	6. 最初と最後の頁 127 ~ 135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-020-01689-8	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 該当する
1. 著者名 Hirayama A, Li Y, Onishi A, Misumi K, Kajikawa H, Ohtaki T, Asano S, Haruta H, Takayama T, Hao H.	4. 巻 6
2. 論文標題 The analysis of vascular response to the various type of stents on the vulnerable plaque of LDL-cholesterol receptor knock out pigs.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Bulletin of the research institute of medical science, Nihon University School of Medicine	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) なし	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 Migita Suguru, Kitano Daisuke, Li Yuxin, Koyama Yutaka, Shimodai-Yamada Sayaka, Onishi Akira, Fuchimoto Daiichiro, Suzuki Shunichi, Nakamura Yoshiyuki, Matsuyama Taka-aki, Hirota Seiichi, Sakuma Masashi, Tsujimoto Masahiko, Hirayama Atsushi, Okumura Yasuo, Hao Hiroyuki	4. 巻 11
2. 論文標題 Pathological findings after third- and second-generation everolimus-eluting stent implantations in coronary arteries from autopsy cases and an atherosclerotic porcine model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 6281
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-85740-2	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 Kitano Daisuke, Migita Suguru, Li Yuxin, Takahashi Rie, Taniguchi Yoshiki, Kurosawa Takafumi, Sudo Mitsumasa, Haruta Hironori, Hiro Takafumi, Takayama Tadateru, Mitsumata Masako, Matsumoto Taro, Okumura Yasuo, Hirayama Atsushi	4. 巻 28
2. 論文標題 Effect of Rivaroxaban and Clopidogrel Combination Therapy on In-Stent Responses After Everolimus-Eluting Stent Implantation in a Porcine Coronary Model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 Online
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.56549	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 Watanabe Hirofumi, Goto Shumpei, Kato Reona, Komiyama Shogo, Nagaoka Yuki, Kazama Tomohiko, Yamamoto Chii, Li Yuxin, Konuma Noriyoshi, Hagikura Kazuhiro, Matsumoto Taro	4. 巻 10
2. 論文標題 The neovascularization effect of dedifferentiated fat cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 9211
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-66135-1	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 Hiroi Y, Noma K, Kim HH, Sladojevic N, Tabit CE, Li Y, Soydan G, Salomone S, Moskowitz MA, Liao JK.	4. 巻 82
2. 論文標題 Neuroprotection Mediated by Upregulation of Endothelial Nitric Oxide Synthase in Rho-Associated, Coiled-Coil-Containing Kinase 2 Deficient Mice.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Circ J.	6. 最初と最後の頁 1195-1204
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-17-0732	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 Sudo M, Li Y, Hiro T, Takayama T, Mitsumata M, Shiomi M, Sugitani M, Matsumoto T, Hao H, Hirayama A.	4. 巻 265
2. 論文標題 Inhibition of plaque progression and promotion of plaque stability by glucagon-like peptide-1 receptor agonist: Serial in vivo findings from iMap-IVUS in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Atherosclerosis	6. 最初と最後の頁 283-291
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.920	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

〔学会発表〕 計33件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 13件)

1. 発表者名 Suguru Migita, Daisuke Kitano, Yuxin Li, Yutaka Koyama, Akira Onishi, Daiichiro Fuchimoto, Shunichi Suzuki, Yoshiyuki Nakamura, Atsushi Hirayama, Yasuo Okumura, Hiroyuki Hao.
2. 発表標題 Pathology of Coronary Artery After Third generation Abluminal Biodegradable-polymer Drug-eluting Stent Implantation in Atherosclerotic Porcine Model.
3. 学会等名 Scientific Sessions of American Heart Association (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Suguru Migita, Daisuke Kitano, Yutaka Koyama, Yuxin Li, Atsushi Hirayama, Yasuo Okumura, Hiroyuki Hao.
2. 発表標題 Pathology of In-stent Neointima in Atherosclerotic Porcine Peripheral Artery Treated by Drug coated Balloon.
3. 学会等名 Scientific Sessions of American Heart Association November (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Suguru Migita ¹ , Daisuke Kitano, Yuxin Li, Sayaka Yamada, Toshio Mukaiyama, Akira Onishi, Daiichiro Fuchimoto, Shunichi Suzuki, Yoshiyuki Nakamura, Atsushi Hirayama, Yasuo Okumura, Hiroyuki Hao.
2. 発表標題 Pathology of coronary artery after drug-eluting stent implantation in low-density lipoprotein receptor knockout pigs; comparison with wild type pigs.
3. 学会等名 88th ESC Congress (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 P.Y Liu, N Fukuma, Y Hiroi, K Ueda, T Kariya, G Numata, Y Adachi, M Toyoda, Y Li, K Noma, H Toko, Y Kanai, E Takimoto, J.K Liao, I Komuro.
2. 発表標題 Endothelial-specific Ablation of Non-nuclear Estrogen Receptor alpha Signaling Deteriorates Vascular Remodeling Response.
3. 学会等名 ESC Congress 2020 - The Digital Experience (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Suguru Migita, Daisuke Kitano, Yuxin Li, Yutaka Koyama, Sayaka Shimodai-Yamada, Akira Onishi, Daiichiro Fuchimoto, Shunichi Suzuki, Yoshiyuki Nakamura, Atsushi Hirayama, Yasuo Okumura, Hiroyuki Hao.
2. 発表標題 Pathology of coronary artery after third-generation drug-eluting stent implantation in low-density lipoprotein receptor knockout pigs and human autopsy cases.
3. 学会等名 88th ESC Congress (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nobuaki Fukuma, Eiki Takimoto, Kazutaka Ueda, Pangyen Liu, Yuxin Li, Kensuke Noma, Yukio Hiroi, James K Liao, Issei Komuro.
2. 発表標題 Endothelial Estrogen Non-nuclear Signaling Plays a Key Role in Anti-remodeling Effects via cGMP Signaling in Failing Heart.
3. 学会等名 American Heart Association's Basic Cardiovascular Sciences 2019 Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Pangyen Liu, Yukio Hiroi, Kazutaka Ueda, Nobuaki Fukuma, Yuxin Li, Kensuke Noma, James K. Liao
2. 発表標題 Endothelial Specific Ablation of Estrogen Receptor Alpha Rapid Signaling Revealed Exacerbated Vascular Remodeling Response.
3. 学会等名 American Heart Association's Basic Cardiovascular Sciences 2019 Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takafumi Kurosawa, Yuxin Li, Takafumi Hiro and Atsushi Hirayama.
2. 発表標題 Effects of Resveratrol on Atherosclerotic Lesions in Watanabe Heritable Hyperlipidemic Rabbit.
3. 学会等名 American College of Cardiology (ACC) 2018 Annual Scientific Session. (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 風間智彦、石川三友紀、山元智衣、長岡悠紀、萩倉一博、李予昕、松本太郎。
2. 発表標題 マウス皮膚再生過程に出現する成熟脂肪細胞由来線維芽様細胞の形質解析
3. 学会等名 第20回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松本太郎、風間智彦、李予昕、萩倉一博、山元智衣、長岡悠紀、坂利江、加藤礼保納、加野浩一郎、河野通成、櫻村勉、前田英明、副島一孝、田中正史
2. 発表標題 脱分化脂肪細胞(DFAT)を用いた下肢血管再生治療の実用化
3. 学会等名 第20回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松本太郎、風間智彦、李予昕、萩倉一博、山元智衣、長岡悠紀、坂利江、河野通成、前田英明、櫻村勉、副島一孝、田中正史
2. 発表標題 重症下肢虚血に対する自家脱分化脂肪細胞移植によるFirst-in-Human臨床研究
3. 学会等名 第20回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石川三友紀、長岡悠紀、萩倉 一博、風間 智彦、李 予昕、松本太郎.
2. 発表標題 マウス皮膚欠損修復過程における成熟脂肪細胞の脱分化現象及び組織修復に関する検討
3. 学会等名 第19回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 風間 智彦、山元 智衣、長岡 悠紀、萩倉 一博、李予昕、副島 一孝、松本 太郎.
2. 発表標題 日本大学医学部リサーチセンターCPFにおけるDFAT細胞加工製品の製造
3. 学会等名 第19回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 長岡 悠紀、風間 智彦、山元 智衣、萩倉 一博、李 予昕、副島 一孝、松本 太郎
2. 発表標題 治療用細胞としてのDFATの保存条件の検討
3. 学会等名 第19回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐野 太一、李 予昕、風間 智彦、萩倉 一博、鈴木 俊一、淵本 大一郎、三角 浩司、大西 彰、加野 浩一郎、松本 太郎
2. 発表標題 ブタを用いた造腫瘍性試験に関する検討
3. 学会等名 第19回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山元 智衣、風間 智彦、長岡 悠紀、大野 聡子、李 予昕、萩倉 一博、松本 太郎
2. 発表標題 日本大学医学部リサーチセンターCPFにおける清浄区域の設定と環境モニタリングについて
3. 学会等名 第19回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Suguru Migita, Daisuke Kitano, Yuxin Li, Sayaka Yamada, Kumiko Asakura, Toshio Mukaiyama, Akira Onishi, Daiichiro Fuchimoto, Shunichi Suzuki, Yoshiyuki Nakamura, Yasuo Okumura, Hiroyuki Hao.
2. 発表標題 Pathology of Coronary Artery after Third-Generation Drug-Eluting Stent Implantation in Atherosclerotic Porcine Model and Human Autopsy Cases.
3. 学会等名 American College of Cardiology (ACC) 2020 Annual Scientific Session. (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中村嘉之、瀧沢慶太、李予昕、大西 彰、三角浩二、岩元 正樹、淵本大一郎.
2. 発表標題 遺伝子組換え医学用モデル豚のミニブタ化と精子および受精卵凍結保存方法の開発
3. 学会等名 日本畜産学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Daisuke Kitano, Yuxin Li, Suguru Migita, Hiroyuki Hao, Atsushi Hirayama, Yasuo Okumura.
2. 発表標題 Comparison of In-Stent Responses Between Durable Polymer and Bioabsorbable Polymer Everolimus-Eluting Stent in a Human-Like Coronary Atherosclerotic Porcine Model.
3. 学会等名 Scientific Sessions of American Heart Association (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村嘉之、瀧沢慶太、李予昕、淵本大一郎.
2. 発表標題 医学用モデル豚の小型化と生殖細胞凍結保存方法の開発
3. 学会等名 繁殖衛生セミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐野 太一、李 予昕、風間 智彦、長岡 悠紀、萩倉 一博、山元 智衣、鈴木 俊一、淵本 大一郎、三角 浩司、大西 彰、加野浩一郎、松本 太郎.
2. 発表標題 免疫不全ブタを用いた再生医療等製品の造腫瘍性試験
3. 学会等名 第7回日本先進医工学ブタ研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村嘉之、瀧沢慶太、李予昕、淵本大一郎.
2. 発表標題 医学用モデル豚の小型化と生殖細胞凍結保存方法の開発 高コレステロール・動脈硬化症ブタの小型化と生殖細胞凍結保存方法の検討
3. 学会等名 日本養豚学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐野 太一、李 ヨキン、風間 智彦、長岡 悠紀、萩倉 一博、山元 智衣、鈴木 俊一、淵本大一郎、三角 浩司、大西 彰、加野浩一郎、松本 太郎.
2. 発表標題 免疫不全ブタを用いた造腫瘍性評価法の検討
3. 学会等名 第40回日本炎症・再生医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石川三友紀, 萩倉 一博, 風間 智彦, 李 ヨキン, 松本 太郎.
2. 発表標題 マウス皮膚欠損治癒過程における成熟脂肪細胞の形質変換および組織再生に関する検討
3. 学会等名 第40回日本炎症・再生医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐野 太一、李 予昕、風間 智彦、長岡 悠紀、萩倉 一博、山元 智衣、鈴木 俊一、淵本 大一郎、三角 浩司、大西 彰、加野浩一郎、松本 太郎
2. 発表標題 免疫不全ブタを用いたヒト脱分化脂肪細胞移植安全性試験
3. 学会等名 第18回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石川三友紀、松本太郎、李 予昕、萩倉 一博、風間 智彦
2. 発表標題 マウス皮膚欠損治癒過程における成熟脂肪細胞の形質転換に関する検討。
3. 学会等名 第18回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 李予昕
2. 発表標題 大動物モデルを用いた冠動脈不安定プラークに対する治療戦略
3. 学会等名 山梨大学医学部分子病理学講演会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yuxin Li, Taro Matsumoto, Atsushi Hirayama.
2. 発表標題 Aging and Coronary Artery Atherosclerosis: Insight from Clinical Intravascular Imaging Observation and Large Animal Model.
3. 学会等名 Asian Pacific Society of Cardiology Congress 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐野 太一、李 予昕、風間 智彦、長岡 悠紀、萩倉 一博、山元 智衣、鈴木 俊一、淵本 大一郎、三角 浩司、大西 彰、松本 太郎
2. 発表標題 免疫不全ブタを用いたヒト脱分化脂肪細胞移植安全性試験
3. 学会等名 第6回日本先進医工学ブタ研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuxin Li, Haw-Chih Tai, Soeun Ngoy, Nikola Sladojevic, Hyung-Hwan Kim, James K. Liao
2. 発表標題 Role of Rho-associated Coiled-coil Containing Kinases in Mediating Age-related Vascular Stiffening and Hypertension.
3. 学会等名 Scientific Sessions 2018 of American Heart Association. (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuxin Li, Hironori Haruta, Daiichiro Fuchimoto, Shunichi Suzuki, Kazumi Satou, Daisuke Kitano, Tadateru Takayama, Takafumi Hiro, Rika Kawakami, Seiichi Hirota, Taro Matsumoto, Hiroyuki Hao, Akira Onishi, Atsushi Hirayama.
2. 発表標題 A Novel Large Animal Model of Accelerated Human-Like Coronary In-stent Neoatherosclerosis Formation.
3. 学会等名 Scientific Sessions 2017 of American Heart Association (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yuxin Li; Akira Onishi; Mitsumasa Sudo; Hironori Haruta; Tadateru Takayama; Shunichi Suzuki; Daiichiro Fuchimoto; Shoichiro Sembon; Masaki Iwamoto; Michiko Hashimoto; Takafumi Hiro; Taro Matsumoto; Masako Mitsumata; Masahiko Sugitani; Atsushi Hirayama
2. 発表標題 The role of early statin treatment before atherosclerosis formation on plaque stability
3. 学会等名 日本大学学部連携シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 李予昕、大西彰、淵本大 一 郎、鈴木俊一、佐野太一、羽尾裕之、松本太郎、平山篤志。
2. 発表標題 ステント開発におけるヒト不安定粥腫類似病変を持つLDL受容体欠損ミニプタの利用
3. 学会等名 第5回日本先進医工学プタ研究会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 高コレステロール血症 / 動脈硬化症モデルミニプタ	発明者 中村嘉之、瀧沢慶太、 淵本大 一 郎、李ヨキ ンなど	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2020-177849	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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	高山 忠輝 (TAKAYAMA Tadateru) (10366601)	日本大学・医学部・教授 (32665)	
研究分担者	羽尾 裕之 (HAO Hiroyuki) (40393243)	日本大学・医学部・教授 (32665)	

6. 研究組織（つづき）

	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	松本 太郎 (MATSUMOTO Taro) (50366580)	日本大学・医学部・教授 (32665)	
研究分担者	平山 篤志 (HRAYAMA Atsushi) (50459880)	日本大学・医学部・教授 (32665)	
研究分担者	春田 裕典 (HARUTA Hironori) (90754002)	日本大学・医学部・助教 (32665)	

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3件

国際研究集会 Scientific Sessions of American Heart Association	開催年 2017年～2017年
国際研究集会 Scientific Sessions of American Heart Association	開催年 2018年～2018年
国際研究集会 Asian Pacific Society of Cardiology Congress 2018	開催年 2018年～2018年

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