

令和 2 年 6 月 1 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09860

研究課題名(和文) マイクロRNAによる新たな肝臓の線維化機構の解明～新規NASH治療法の開発へ～

研究課題名(英文) Investigation of the role of microRNAs in the formation of liver fibrosis

研究代表者

堀江 貴裕 (Takahiro, Horie)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：20565577

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：非アルコール性脂肪肝炎は、我が国において生活の欧米化とともに患者数は増加している。肝硬変、肝がんの発症への進展がみられるが、その成因は明らかとなっておらず治療法も確立していない。本研究では、20塩基程度の蛋白に翻訳されない非コードRNAであるマイクロRNAの非アルコール性脂肪肝炎に果たす役割について研究を行った。その結果、マイクロRNAは非アルコール性脂肪肝炎の発症に重要な働きがあることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

非アルコール性脂肪肝炎は脂肪肝の患者の1割程度に見られる、肝臓の炎症と線維化を主体とする肝炎である。この病態が進行すると肝硬変、肝がんなどへつながることが示されているが、その成因が明らかでなく根本治療法はない。近年、蛋白にならない遺伝子として非コードRNAに注目が集まっている。本研究から非コードRNAの一つであるマイクロRNAがその成因に大きな役割を果たしていることが明らかとなった。マイクロRNAの発現や機能を制御することが新たな治療法の開発につながると考えられる。

研究成果の概要(英文)：The number of patients with non-alcoholic steatohepatitis is growing with the westernization of life in our country. Although progression from non-alcoholic steatohepatitis to the development of liver cirrhosis and liver cancer is a concerning issue, the cause has not been clarified and the treatment has not been established. In this study, we investigated the role of microRNAs, a small non-coding RNA that is not translated into proteins of about, in the formation of non-alcoholic steatohepatitis. It became clear that microRNAs could have important roles in the development of non-alcoholic steatohepatitis.

研究分野：心血管代謝性疾患

キーワード：非アルコール性脂肪肝炎 非コードRNA マイクロRNA コレステロール 脂肪酸

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

我が国では検診受診の9-30%が非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD) であり、その1割が肝硬変や肝細胞がんなどに発展しうる非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) と言われている。NASH は肝疾患以外にも糖脂質代謝異常、動脈硬化、癌などとの関連が強く示唆されている。NAFLDの一部が慢性炎症と線維化を特徴とする NASH に移行するがその詳細な機序解明は途上であり、有効な治療法は現状ない。

次世代シーケンサーの解析等からヒトゲノムの蛋白をコードする遺伝子領域はわずか2%程度であり、残りの領域から多くの non-coding RNA (ncRNA) が転写されていることが明らかとなった。申請者らは20塩基長程度の短鎖 ncRNA である miRNA と心血管代謝性疾患について検討を重ねてきた。コレステロール代謝を制御する転写因子 sterol regulatory element binding protein (SREBP) 2 のイントロンに存在する miR-33a がコレステロール輸送体 ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) の発現抑制を介し、細胞外へのコレステロール輸送を抑制していることを見出した。(Proc Natl Acad Sci U S A.2010)。miR-33a 欠損マウスは ABCA1 の発現亢進による HDL-C 増加を介し動脈硬化抵抗性 (J Am Heart Assoc.2012) 大動脈瘤形成抑制 (Arterioscler Thromb Vasc Biol.2017) を示し、脂質合成がコレステロールから脂肪酸へ傾いていた (Nat Commun.2013)。ヒトでは脂肪酸代謝を制御する SREBP1 のイントロンに miR-33a と相同性の高い miR-33b が存在する(マウスは存在しない)。ヒト miR-33b 配列を SREBP1 のイントロンに導入したヒト化マウスは ABCA1 減少を介して HDL-C 減少・動脈硬化形成促進を示した (Sci Rep.2014, Arterioscler Thromb Vasc Biol.2018, J Am Heart Assoc.2019)。従って、miR-33a/b は宿主遺伝子 SREBP2/1 と協調的に細胞内脂質の恒常性維持に寄与している。

2. 研究の目的

脂質代謝を制御する転写因子 SREBP2、SREBP1 のイントロンにマイクロ RNA (miRNA; miR)-33a、miR-33b がそれぞれ存在する。申請者らは miR-33a/b が細胞内脂質の恒常性維持に働いていることを見出した。一方、慢性炎症と線維化を特徴とする非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) の詳細な機序解明は未だ途上である。これまで NASH 形成過程では細胞内脂質の変化を示すことが知られている。miR-33a/b の発現変化や機能変化が NASH 形成に寄与している可能性がある。本研究では、NASH 形成過程における miR-33a/b の役割を解明し、疾患治療応用への橋渡しを行う。

3. 研究の方法

A. miR-33b ノックインマウスの表現型解析

miR-33b ノックインマウスはヒトと同様に miR-33a/b 両方を有し、宿主遺伝子は生理的発現を示すヒト化マウスであり、このマウスを解析する。

B. miR-33b^{flox/flox} ノックインマウスの表現型解析

臓器・細胞特異的に miR-33b を欠損させる事の出来る miR-33b^{flox/flox} ノックインマウスを作製し、臓器特異的な役割を明らかにする。

C. miR-33a 欠損マウス、肝細胞特異的・線維芽細胞特異的欠損マウスの解析

病態の解明のため miR-33a 欠損マウス、miR-33a 細胞特異的欠損マウスの解析を行う。

D. 核酸投与による miR-33a/b の発現制御実験

miRNA は合成核酸により生体内で制御を行うことが可能であることが報告されている。miR-33 制御の効果を生体で検討する。

E. AAV9 ベクターを用いた miR-33a/b の発現実験

AAV9 ベクターを用いて miR-33a/b を生体において過剰発現させる。

F. ヒト NAFLD, NASH における miR-33a/b 発現レベルの解析

ヒトへ応用するために NAFLD、NASH 患者のサンプルの提供を受けそれらの発現解析を行う。

4. 研究成果

A. miR-33b ノックインマウスの表現型解析

miR-33b ノックインマウスはヒトと同様に miR-33a/b 両方を有し、宿主遺伝子は生理的発現を示すヒト化マウスである。高脂肪食 (45%) 12 週間の負荷の後に肝臓においてメタボローム解析を行なったところ、特徴的な脂質の変化が認められた。また、遺伝子の網羅的解析を行なったところ、ABCA1 をはじめとするコレステロールあるいは脂質代謝遺伝子の発現変化が認められた。肝細胞・stellate 細胞・kupffer 細胞を肝臓より単離培養したところ、それぞれに表現型の変化が認められた。引き続き、NASH 食 (GAN) による負荷実験を行なっている。

B. miR-33b^{flox/flox} ノックインマウスの表現型解析

臓器・細胞特異的に miR-33b を欠損させる事の出来る miR-33b^{flox/flox} ノックインマウスの作成を ES 細胞を用いた homologous recombination を利用し行い、作成に成功した。現在、京都大学医学部動物実験施設において維持/繁殖している。Alb-Cre, Lysm-Cre, Periostin-Cre との交配を行っており、生体での役割を明らかにしつつある。

C. miR-33a 欠損マウス、肝細胞特異的・線維芽細胞特異的欠損マウスの解析

病態の解明のため miR-33a 欠損マウス、miR-33a 細胞特異的欠損マウスの解析を行った。miR-33a 欠損マウスおよび miR-33a^{flox/flox} マウスは当研究室にて繁殖・維持されている。上述のマウスと同様に miR-33a についても線維化機構について解析を行い、どの細胞が重要か同定を行って

いる。

D. 架橋型核酸 (LNA, BNA) 投与による miR-33a/b の発現制御実験

miRNA は合成核酸により生体内で制御を行うことが可能であることが報告されている。その中でも人工核酸である架橋型核酸 (LNA, BNA) は強力に RNA と結合しその機能を制御しうる。本研究で miR-33a/b を制御しうる LNA、BNA の開発に成功した。細胞実験において候補配列の絞り込みを行い、2 週間に一回の皮下注射でマウス肝臓において有効に miRNA を制御する効果があることも確認した。現在、生体での表現型の検討を行なっている。

E. AAV9 を用いた miR-33a/b の発現実験

ペンシルバニア大学より AAV9 ベクター作成のプラスミドの供与を受け、AAV9 作成に着手した。AAV9 作成のための実験環境を整え、生体に発現可能なウイルスベクターの作成に成功した。AAV9 ベクターを用いて miR-33a/b を生体において発現させ、表現型を確認している。

F. ヒト NAFLD, NASH における miR-33a/b 発現レベルの解析

ヒトへ応用するために NAFLD、NASH 患者の肝生検サンプルや血清サンプルの提供を受けそれらの発現解析を行う。本検討は、京大病院での倫理委員会で承認され、症例を増やしている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 19件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Koyama S, Horie T, Nishino T, Baba O, Sowa N, Miyasaka Y, Kuwabara Y, Nakao T, Nishiga M, Nishi H, Nakashima Y, Nakazeki F, Ide Y, Kimura M, Tsuji S, Rodriguez RR, Xu S, Yamasaki T, Otani C, Watanabe T, Nakamura T, Hasegawa K, Kimura T, Ono K.	4. 巻 8(13)
2. 論文標題 The 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 J Am Heart Assoc.	6. 最初と最後の頁 e012609
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1161/JAHA.119.012609.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Ide Y, Horie T, Saito N, Watanabe S, Otani C, Miyasaka Y, Kuwabara Y, Nishino T, Nakao T, Nishiga M, Nishi H, Nakashima Y, Nakazeki F, Koyama S, Kimura M, Tsuji S, Rodriguez RR, Xu S, Yamasaki T, Watanabe T, Yamamoto M, Yanagita M, Kimura T, Kakizuka A, Ono K.	4. 巻 4(6)
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 Transl Sci.	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） doi: 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 Ono K, Wada H, Satoh-Asahara N, Inoue H, Uehara K, Funada J, Ogo A, Horie T, Fujita M, Shimatsu A, Hasegawa K	4. 巻 in press
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, multicentre, Phase IV trial.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Am J Cardiovasc Drugs.	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 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 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(4)
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 (Lond).	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） doi: 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 S, Horie T, Nishino T, Baba O, Sowa N, Miyasaka Y, Kuwabara Y, Nakao T, Nishiga M, Nishi H, Nakashima Y, Nakazeki F, Ide Y, Kimura M, Tsuji S, Rodriguez RR, Xu S, Yamasaki T, Otani C, Watanabe T, Nakamura T, Hasegawa K, Kimura T, Ono K.	4. 巻 8(13)
2. 論文標題 The 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 J Am Heart Assoc.	6. 最初と最後の頁 e012609
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1161/JAHA.119.012609.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ide Y, Horie T, Saito N, Watanabe S, Otani C, Miyasaka Y, Kuwabara Y, Nishino T, Nakao T, Nishiga M, Nishi H, Nakashima Y, Nakazeki F, Koyama S, Kimura M, Tsuji S, Rodriguez RR, Xu S, Yamasaki T, Watanabe T, Yamamoto M, Yanagita M, Kimura T, Kakizuka A, Ono K.	4. 巻 4(6)
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 Transl Sci.	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) doi: 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 Ono K, Wada H, Satoh-Asahara N, Inoue H, Uehara K, Funada J, Ogo A, Horie T, Fujita M, Shimatsu A, Hasegawa K	4. 巻 in press
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, multicentre, Phase IV trial.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Am J Cardiovasc Drugs.	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 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 Nakazeki Fumiko, Tsuge Itaru, Horie Takahiro, Imamura Keiko, Tsukita Kayoko, Hotta Akitsu, Baba Osamu, Kuwabara Yasuhide, Nishino Tomohiro, Nakao Tetsushi, Nishiga Masataka, Nishi Hitoo, Nakashima Yasuhiro, Ide Yuya, Koyama Satoshi, Kimura Masahiro, Tsuji Shei, et al.	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 Clinical Science	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 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, Sowa Naoya, Hanada Ritsuko, Kuwabara Yasuhide, Nakao Tetsushi, Nishiga Masataka, Nishi Hitoo, Nakashima Yasuhiro, Nakazeki Fumiko, Ide Yuya, Koyama Satoshi, Kimura Masahiro, et al.	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 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) 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) doi: 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 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) doi: 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 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) doi: 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) doi: 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 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) doi: 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13件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 堀江貴裕、中関典子、津下到、今村恵子、木村剛、井上治久、尾野巨
2. 発表標題 MiR-33a は、SPG4 遺伝性痙性対麻痺における新規治療標的である
3. 学会等名 第56回日本臨床分子医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takahiro Horie, Takeshi Kimura, Koh Ono
2. 発表標題 MiR-33a/b are a novel therapeutical target for vascular disease.
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 Takahiro Horie, Satoshi Koyama, Takeshi Kimura, Koh Ono
2. 発表標題 The identification of differential roles of microRNA-33a and -33b during atherosclerosis progression with genetically modified mice.
3. 学会等名 2019 XXIII ISHR WORLD CONGRESS（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takahiro Horie, Satoshi Koyama, Yui Miyasaka, Takeshi Kimura, Koh Ono
2. 発表標題 Identification of Differential Roles of Microrna-33a and -33b During Atherosclerosis Progression with Genetically Modified Mice.
3. 学会等名 Basic Cardiovascular Sciences Scientific Sessions 2019（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takahiro Horie, Satoshi Koyama, Yui Miyasaka, Takeshi Kimura, Koh Ono
2. 発表標題 Identification of Differential Roles of Microrna-33a and -33b During Atherosclerosis Progression with Genetically Modified Mice
3. 学会等名 ESC Congress 2019（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takahiro Horie, Tomohiro Nishino, Tetsushi Nakao, Fumiko Nakazeki, Yuya Ide, Satoshi Koyama, Masahiro Kimura, Koji Hasegawa, Takeshi Kimura, Koh Ono
2. 発表標題 SREBF1/MicroRNA-33b axis exhibits potent effect on unstable atherosclerotic plaque formation in vivo
3. 学会等名 Asian Pacific Society of Cardiology (APSC) Congress 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takahiro Horie, Fumiko Nakazeki, Masataka Nishiga, Takahiro Horie, Hitoo Nishi, Yasuhiro Nakashima, Osamu Baba, Yasuhide Kuwabara, Tomohiro Nishino, Tetsushi Nakao, Yuya Ide, Satoshi Koyama, Masahiro Kimura, Shuhei Tsuji, Naoya Sowa, Takeshi Kimura, and Koh Ono
2. 発表標題 Loss of periostin ameliorates adipose tissue inflammation and fibrosis in vivo
3. 学会等名 第50回日本動脈硬化学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takahiro Horie, Fumiko Nakazeki, Takeshi Kimura, Koh Ono
2. 発表標題 Loss of periostin ameliorates adipose tissue inflammation and fibrosis in vivo
3. 学会等名 The 2nd JCS Council Forum on Basic Cardiovascular Research
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takahiro Horie, Tomohito Nishino, Takeshi Kimura, Koh Ono
2. 発表標題 SREBF1/MicroRNA-33b axis exhibits potent effect on unstable atherosclerotic plaque formation in vivo
3. 学会等名 The 2nd JCS Council Forum on Basic Cardiovascular Research
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takahiro Horie
2. 発表標題 MicroRNA in Atherosclerosis (JCS-KSC Joint Symposium (Basic Research))
3. 学会等名 The 61st Annual Scientific Meeting of The Korean Society of Cardiology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 堀江貴裕、木村剛、尾野亘
2. 発表標題 動脈硬化性疾患に対する核酸医薬の可能性 (シンポジウム 13 : 脂質異常症治療薬の新展開)
3. 学会等名 第65回日本心臓病学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takahiro Horie
2. 発表標題 Serum HDL Cholesterol decreases in microRNA-33b knock-in mice for an intron of sterol regulatory element-binding factor 1 (Srebf1).
3. 学会等名 THE 43rd NAITO CONFERENCE Noncoding RNA :Biology, Chemistry, & Diseases
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

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計3件

産業財産権の名称 microRNA (miR) -33aおよびmiR-33bを個別に制御できる合成核酸医薬の開発と大動脈瘤に対する効果	発明者 尾野 亘、堀江貴裕、西野共達、山崎智弘	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、6592	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 心筋細胞の保護用の医薬組成物	発明者 垣塚彰、尾野 亘、堀江貴裕、井手裕也、斉藤成達、木村	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、6046	出願年 2019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、特願2017- 59580	出願年 2017年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

京都大学医学部附属病院 循環器内科 分子循環器グループ http://kyoto-u-cardio.jp/kisokenkyu/metabolic/
--

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
---------------------------	-----------------------	----