

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 再生医療実用化研究事業  
(英語) Research Project for Practical Applications of Regenerative Medicine

研究開発課題名： (日本語) LDL アフェレーシス療法施行中の重症家族性高コレステロール血症に対する、同種脂肪組織由来多系統前駆細胞 (ADMPC) を用いた細胞移植療法の確立  
(英語) Establishment of allogeneic adipose tissue-derived multilineage progenitor cells(ADMPC)-transplantation therapy in severe familial hypercholesterolemia patients undergoing LDL-apheresis therapy

研究開発担当者 (日本語) 大阪大学大学院医学系研究科 特任教授 山下静也  
所属 役職 氏名： (英語) Shizuya Yamashita, Professor, Division of Community Medicine, Department of Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine

実施期間： 平成28年 4月 1日 ～ 平成29年 3月31日

分担研究 (日本語) 提供者・被験者が入院する病棟スタッフの教育・管理、病棟マニュアルの整備・検証

開発課題名： (英語) Education and management of ward staff of the hospital, maintenance and verification of hospital manual

研究開発分担者 (日本語) 大阪大学大学院医学系研究科循環器内科・教授 坂田泰史  
所属 役職 氏名： (英語) Yasushi Sakata, Professor, Department of Cardiovascular Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine

分担研究 (日本語) 被験者・提供者のスクリーニング・同意取得・登録、ADMPC の分離、培養、移植の実施、被験者の検査・経過観察

開発課題名： (英語) Screening, consent acquisition, registration of donors and

recipients/ Separation, culturing and transplantation of  
ADMPC/examination and follow-up of the recipients

研究開発分担者 (日本語) 大阪大学・保健センター・准教授 西田誠  
所属 役職 氏名 : (英 語) Makoto Nishida, Associate Professor, Osaka University Health Care  
Center

研究開発分担者 (日本語) 大阪大学・保健センター・助教 小関正博  
所属 役職 氏名 : (英 語) Masahiro Koseki, Assistant Professor, Osaka University Health Care  
Center

分担研究 (日本語) 脂肪組織吸引採取の最適化と実施  
開発課題名 : (英 語) Optimization and implementation of adipose tissue aspiration  
collection

研究開発分担者 (日本語) 大阪大学大学院医学系研究科・形成外科・教授 細川瓦  
所属 役職 氏名 : (英 語) Ko Hosokawa, Professor, Department of Plastic Surgery, Osaka  
University Graduate School of Medicine,

研究開発分担者 (日本語) 大阪大学大学院医学系研究科・形成外科・講師 富田興一  
所属 役職 氏名 : (英 語) Koichi Tomita, Professor, Department of Plastic Surgery, Osaka  
University Graduate School of Medicine

分担研究 (日本語) 経皮経肝門脈穿刺術の最適化と実施  
開発課題名 : (英 語) Optimization and implementation of percutaneous hepatic portal  
vein puncture

研究開発分担者 (日本語) 大阪大学大学院医学系研究科・放射線統合医学・教授 富山憲幸  
所属 役職 氏名 : (英 語) Noriyuki Tomiyama, Professor, Department of diagnostic and  
interventional radiology, Osaka University Graduate School of  
Medicine

研究開発分担者 (日本語) 大阪大学大学院医学系研究科・放射線統合医学・講師 大須賀慶悟  
所属 役職 氏名 : (英 語) Keigo Osuga, Lecturer, Department of diagnostic and  
interventional radiology, Osaka University Graduate School of  
Medicine,

分担研究 (日本語) 経門脈細胞移植術の最適化と実施  
開発課題名 : (英 語) Optimization and implementation of cell transplantation via  
portal vein

研究開発分担者 (日本語) 大阪大学大学院医学系研究科・生体機能補完医学・特任教授 伊藤壽記  
所属 役職 氏名 : (英 語) Toshinori Ito, Professor, Department of complementary and  
alternative medicine, Osaka University Graduate School of

Medicine

研究開発分担者 (日本語) 大阪大学医学部附属病院・移植医療部・特任助教 川本弘一  
所属 役職 氏名 : (英 語) Koichi Kawamoto, Assistant professor, Osaka University Hospital,  
Department of transplantation medicine

分担研究 (日本語) プロジェクト全体のマネージメント  
開発課題名 : (英 語) Management of the entire project

研究開発分担者 (日本語) 大阪大学医学部附属病院・未来医療開発部・講師 江副幸子  
所属 役職 氏名 : (英 語) Sachiko Ezoe, Lecturer, Medical Center for translational and  
clinical research, Osaka University Hospital

分担研究 (日本語) ADMPC 培養法の安全性確保に関する検討と助言  
開発課題名 : (英 語) An investigation and advice effective for ensuring safety of the  
ADMPC culture method. -Optimization for the culture medium of  
ADMPC and its technical advice-

研究開発分担者 (日本語) 近畿大学 薬学総合研究所 研究所顧問/客員教授 早川堯夫  
所属 役職 氏名 : (英 語) Takao Hayakawa, Adviser/Visiting professor, Pharmaceutical  
Research and Technology Institute, Kindai University

研究開発分担者 (日本語) 近畿大学 薬学総合研究所 准教授 森山博由  
所属 役職 氏名 : (英 語) Hiroyuki Moriyama, Associate Professor, Pharmaceutical Research  
and Technology Institute, Kindai University

分担研究 (日本語) 対象疾患についての新規治療法と同種 ADMPC 移植療法の融合の検討  
開発課題名 : (英 語) Consideration of fusion of new therapy for target disease and  
homologous ADMPC transplantation therapy

研究開発分担者 (日本語) 国立長寿医療研究センター・副院長 荒井秀典  
所属 役職 氏名 : (英 語) Hidenori Arai, Deputy director, National Center for Geriatrics  
and Gerontology

分担研究 (日本語) LDL アフェレーシス療法を受けている家族性高コレステロール血症の患者  
会での広報活動、移植症例の診療と選定  
開発課題名 : (英 語) Public relation activities at the patient advocacy group of  
familial hypercholesterolemia receiving LDL-apheresis therapy,  
Medical treatment of transplanted recipients

研究開発分担者 (日本語) 国立循環器病研究センター・病態代謝部・部長 斯波真理子  
所属 役職 氏名: (英語) Mariko Shiba, Director, Department of Molecular Innovation in Lipidology, National Cerebral and Cardiovascular Center Research Institute,

研究開発分担者 (日本語) 健保連大阪中央病院・循環器内科・医務局長 柳光司  
所属 役職 氏名: (英語) Koji Yanagi, Director, Department of Cardiovascular Medicine, Kenporen Osaka Central Hospital

分担研究 (日本語) 血清酸化脂質の測定の最適化と実施  
開発課題名: (英語) Optimization and implementation of serum oxidized lipid measurement

研究開発分担者 (日本語) お茶の水大学大学院・栄養科・講師 市育代  
所属 役職 氏名: (英語) Ikuyo Ichi, Lecturer, Institute for Human Life Innovation, Ochanomizu University,

分担研究 (日本語) 研究結果の統計解析  
開発課題名: (英語) Statistical analysis of research results

研究開発分担者 (日本語) 和歌山医科大学・臨床研究センター・副センター長 下川敏雄  
所属 役職 氏名: (英語) Toshio Shimokawa, Deputy Director, Clinical Study Support Center, Wakayama Medical University

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

### 和文

家族性高コレステロール血症は、主として LDL 受容体遺伝子の変異により LDL が肝臓に回収されず、血中 LDL コレステロール値が異常高値を示す疾患である。ヘテロ接合体は薬物療法に反応するが、家族性高コレステロール血症の中で特に重症のホモ接合体は薬剤治療に抵抗性であり、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)療法を必要としている。LDL アフェレーシスは根治的治療法ではなく、体力的、時間的制約も大きい。根治的治療法として生体肝移植が挙げられるが、脳死肝移植は本邦ではドナーの制約からほとんど実現していない。

そこで我々研究班では、LDL 受容体を回復する肝臓移植の代替的な根治的治療法として、

健常者由来の脂肪組織由来多系統前駆細胞を用いた細胞移植療法の開発に取り組んできた。健常提供者から脂肪組織を吸引採取し、脂肪組織由来多系統前駆細胞（ADMPC）を分離・培養して十分な細胞数を得た後、被験者に経皮経門脈的に細胞移植を行う。これまでの前臨床試験で、*in vitro*での肝細胞様細胞への分化、ヒト ADMPC を WHHL ウサギに移植する動物モデルでの有効性が確認された。これらの結果を踏まえ、同種 ADMPC 移植療法の安全性を明らかにすることを目的に、再生医療等安全性確保法にもとづいて第 1 種再生医療等提供計画を作成・申請し、平成 27 年 12 月 25 日適合性確認を得て実施体制が整った。平成 28 年 2 月 16 日に first-in-human 症例の同種 ADMPC 移植( $4.8 \times 10^8$ /body)を実施した。平成 28 年 7 月移植後 20 週の観察期間を終えた。主要評価項目である安全性に関する評価項目について、被験者、提供者ともに大きな有害事象は認めなかった。

重症の家族性高コレステロール血症に対する治療法としては、2016 年 4 月から、生活習慣病領域で初の抗体医薬であるヒト抗 PCSK9 モノクローナル抗体が承認され治療戦略が一変した。しかし抗 PCSK9 抗体は LDL 受容体活性が一部でも残存している症例でしか効果がないことが明らかになり、よりホモ接合体を中心とした最重症例に対する本細胞移植療法の確立が期待される状況となった。本細胞移植療法で一定の LDL 受容体活性を回復し、抗 PCSK9 抗体医薬で LDL 受容体のリサイクルを増強する組み合わせは合理的なハイブリッド療法となる。

## 英文

Familial hypercholesterolemia (FH) patients are characterized by high LDL cholesterol levels in the blood and premature cardiovascular disease. Although most of heterozygous FH patients are able to be treated with statin, ezetimibe and bile acid sequestrants and anti-PCSK9 antibodies, homozygous FH patients are resistant to drug therapy. Therefore, many of homozygous FH patients used to be treated by LDL-apheresis. However, the effect of removing LDL cholesterol is still not sufficient and definitive therapies need to be developed.

With the increase of the evidence about the safety of mesenchymal stem cells and percutaneous transhepatic portal approach in islet transplantation, we have developed a cell transplantation therapy

with allogeneic adipose tissue-derived multilineage progenitor cells, as an alternative treatment instead of liver transplantation.

We have generated a protocol for the phase 1 clinical study. The primary endpoint should be safety evaluation including allergic reaction, rejection reaction, thrombosis and complications in the blood vessel by cell-transplantation. The secondary endpoint should be the efficacy including changes in serum lipid such as LDL-C, TC, HDL-C, TG and Lp(a), and Seccession possibility of LDL-apheresis.

We transplanted the first case in February 16th, 2016. Then we are collecting clinical data for twenty weeks.

As a treatment for severe familial hypercholesterolemia, from April, 2016, the anti-PCSK9 monoclonal antibody, which is the first antibody drug in the lifestyle-related disease area, has been available and the treatment strategy has changed dramatically. However, anti-PCSK9 antibody has been effective mainly in heterozygotes whose LDL receptor activity maintained by 50%, and it has been considered importantly that this cell transplantation therapy for the most severe cases, homozygous FH, might have to be developed and established. Combination of restoring LDL receptor activity by cell transplantation therapy and enhancesment of recycling of LDL receptor with anti-PCSK9 antibody drug is rational, and we would like to develop it into hybrid therapy.

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 17 件、国際誌 11 件）

1. 山下静也. 動脈硬化性疾患予防ガイドラインに基づく治療指針. 2017, 53(3), 61-71.
2. Santos RD, Gidding SS, Hegele RA, Cuchel MA, Barter PJ, Watts GF, Baum SJ, Catapano AL, Chapman MJ, Defesche JC, Folco E, Freiburger T, Genest J, Hovingh GK, Mariko Harada-Shiba, Humphries SE, Jackson AS, Mata P, Moriarty PM, Raal FJ, Al-Rasadi K, Ray KK, Reiner Z, Sijbrands EJ, Yamashita S; International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. Defining severe familial hypercholesterolaemia and the implications for clinical management: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016, 4(10), 850-861.
3. Watts FG, Ding YP, George P, Hagger SM, Hu M, Lin J, Khoo KL, Marais AD, Miida T, Nawawi MH, Pang J, Park EJ, Gonzalez-Santos BL, Su TC, Truong HT, Santos DR, Soran

- H, Yamashita S, Tomlinson B, for the members of the "Ten countries Study". Translational research for improving the care of familial hypercholesterolemia: the "Ten Countries Study" and beyond. *J Atheroscler Thromb*. 2016, 23(8), 891-900.
4. Teramoto T, Uno K, Miyoshi I, Khan I, Gorcyca K, Sanchez JR, Yoshida S, Mawatari K, Masaki T, Arai H, Yamashita S. Low-density lipoprotein cholesterol levels and lipid-modifying therapy prescription patterns in the real world: An analysis of more than 33,000 high cardiovascular risk patients in Japan. *Atherosclerosis*. 2016, 251, 248-254.
  5. The EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration: Antonio J. Vallejo-Vaz, Akram A, Rao Kondapally SS, Cole D, Watts FG, G. Hovingh K, Kastelein J.P.J, Mata P, Raal FJ, Raul D. Santos, Soran H, Freiburger T, Abifadel M, Carlos A. Aguilar-Salinas, Alnouri F, Alonso R, Al-Rasadi K, Banach M, Bogsrud PM, Bourbon M, Bruckert E, Car J, Ceska R, Corral P, Descamps O, Dieplinger H, Do TC, Durst R, Ezhov VM, Fras Z, Gaita D, Gaspar MI, Genest J, Harada-Shiba M, Jiang L, Kayikcioglu M, Lam S.P.C, Latkovskis G, Laufs U, Liberopoulos E, Lin J, Lin N, Maher V, Majano N, Marais AD, März W, Mirrakhimov E, Miserez RA, Mitchenko O, Nawawi H, Nilsson L, Nordestgaard GB, Paragh G, Petruioniene Z, Pojskic B, Reiner Ž, Sahebkar A, Santos EL, Schunkert H, Shehab A, Slimane NM, Stoll M, Su TC, Susekov A, Tilney M, Tomlinson B, Tselepis D.A, Vohnout B, Widén E, Yamashita S, Catapano LA, Ray KK. Pooling and expanding registries of familial hypercholesterolaemia to assess gaps in care and improve disease management and outcomes: Rationale and design of the global EAS familial hypercholesterolaemia studies collaboration. *Atheroscler Suppl*. 2016, 22, 1-32.
  6. 山下静也. 特集 家族性高コレステロール血症 (FH)診療のパラダイムシフト-PCSK9 のインパクト- FHヘテロの薬物療法 (PCSK9 阻害薬は除く). *呼吸と循*. 2016, 64(11), 1079-1086.
  7. 小関正博、山下静也 重症 FH に対する根治的治療法の開発-同種脂肪組織由来多系統前駆細胞移植療法について 家族性高コレステロール血症 (FH) Up to date
  8. 小関正博 10. 家族性高コレステロール血症を対象疾患として現在開発中の治療法 (siRNA、アンチセンス、stem cell) *Medical View* 季刊「動脈硬化予防 Prevention of Arteriosclerosis」Vol.16, No.2 特集「家族性高コレステロール血症と動脈硬化」
  9. Furuhashi M, Ogura M, Matsumoto M, Yuda S, Muranaka A, Kawamukai M, Omori A, Tanaka M, Moniwa N, Ohnishi H, Saitoh S, Harada-Shiba M, Shimamoto K, Miura T, Serum FABP5 concentration is a potential biomarker for residual risk of atherosclerosis in relation to cholesterol efflux from macrophages. *Sci Rep*. 2017, 7(1), 217.
  10. Raal FJ, Hovingh GK, Blom D, Santos RD, Harada-Shiba M, Bruckert E, Couture P, Soran H, Watts GF, Kurtz C, Honarpour N, Tang L, Kasichayanula S, Wasserman SM, Stein EA, Long-term Treatment with Evolocumab Added to Conventional Drug Therapy, with or without Apheresis, in 106 Homozygous Familial Hypercholesterolaemia Patients. *Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2017, 5(4), 280-290.
  11. Harada-Shiba M, Ikewaki K, Nohara A, Otsubo Y, Yanagi K, Yoshida M, Chang Q, Foulds P, Efficacy and Safety of Lomitapide in Japanese Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*. 2017, 24(4). 402-411.

12. Ogura M, Makino H, Kamiya C, Yoshimatsu J, Soran H, Eatough R, Perrone G, Harada-Shiba M, Stefanutti C: Lipoprotein apheresis is essential for managing pregnancies in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: Seven case series and discussion. *Atherosclerosis*. 2016, 254, 179-183.
13. Yamamoto T, Wada F, Harada-Shiba M: Development of Antisense Drugs for Dyslipidemia. *J Atherosclerosis Thrombosis*. 2016, 23(9), 1011-1025.
14. Ogura M, Harada-Shiba M: Clinical Inertia in the Management of Hypercholesterolemia: What Clinicians Need to do. *J Atheroscler Thromb*. 2016, 23(5), 552-553.
15. Ohta N, Hori M, Takahashi A, Ogura M, Makino H, Tamanaha T, Fujiyama H, Miyamoto Y, Harada-Shiba M: Proprotein convertase subtilisin/kexin 9 V4I variant with LDLR mutations modifies the phenotype of familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2016, 10(3), 547-555.
16. 小倉正恒, 斯波真理子. PCSK9 阻害薬の展望と FH 診療の課題. *Diabetes Journal*. 2017, 45(1), 22-26.
17. 小倉正恒, 斯波真理子. FH 診療—これからの展望と課題. *BIO Clinica*. 2016, 31(13), 23-27.
18. 堀美香, 斯波真理子. 家族性高コレステロール血症診断・治療の新たな展開—PCSK9 を中心として—. *循環器病研究の進歩*. 2016, Vol.XXXVII (1) , 81-87.
19. 小倉正恒, 斯波真理子. FH 診療の展望と課題. *呼吸と循環 家族性高コレステロール血症 (FH) 診断のパラダイムシフト—PCSK9 のインパクト—*. 2016, 64(11), 1095-1101.
20. 小倉正恒, 斯波真理子. HDL 機能と心血管疾患—FH 患者からの知見—. *循環 plus*. 2016, 17 (1), 7-9.
21. 小倉正恒, 斯波真理子. 30 万人が罹患する高頻度の遺伝性代謝疾患. *medical ASAHI October*. 2016, 18-19.
22. 小倉正恒, 斯波真理子. 新たな脂質異常症治療標的としての PCSK9. *Mebio*. 2016, 33(9), 49-56.
23. 小倉正恒, 斯波真理子. 包括的管理からみた家族歴の重要性 (FH を中心に) . *動脈硬化予防*. 2016, 15 (3), 62-67.
24. 小倉正恒, 斯波真理子. 家族性高コレステロール血症をめぐる最近の話題 (小児を含む) . *TOTAL VASCULAR MANAGEMENT ISSUE 3*. 2016, 18-22.
25. 小倉正恒, 斯波真理子. PCSK9 をターゲットとした新規治療法. *Progress in Medicine*. 2016, 36 (5), 49-54(639-644).
26. 小倉正恒, 斯波真理子. LDL コレステロール値の高い患者に摂取コレステロールの制限は無意味か?. *動脈硬化予防*. 2016, 15 (2), 43-49.
27. 斯波真理子. 抗 PCSK9 抗体で注目、家族性高コレステロール血症の遺伝子検査の実態は?, *日経バイオテク 法人版 オンライン*, 2016.
28. 小倉正恒, 斯波真理子. 新しい治療薬 (抗 PCSK9 阻害抗体・MTP 阻害薬・LPL 遺伝子治療) . *Medical Practice*. 2016, 33 (4), 611-613.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Development of cell therapy in severe familial hypercholesterolemia, English Poster, Koseki M, Saga A, Kobayashi T, Asaji M, Okada T, Kawase R, Tomita K, Osuga K, Ezoe S, Nishida



- M, Sakata Y, Yamashita S, Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology/Peripheral Vascular Disease (ATVB/PVD) Scientific Sessions 2016, 2016/5/5-2016/5/7, 国外.
2. Current status-phase I trial of cell-transplantation therapy with allogeneic adipose tissue-derived multilineage progenitor cells in severe familial hypercholesterolemia patients undergoing LDL-apheresis, English Oral, Koseki M, Saga A, Okada T, Kobayashi T, Asaji M, Kawase R, Nishida M, Sakata Y, Yamashita S, 84th European Atherosclerosis Society (EAS) Congress, 2016/5/29-2016/6/1, 国外.
  3. Translational research for improving the care of familial hypercholesterolaemia: The "Ten Countries Study" and beyond, English Poster, Watts G F, George P, Hagger MS, Hu M, Lin J, Lin KK, Marais AD, Miida T, Nawawi HM, Pang J, Park JE, Gonzalez-Santos LB, Su TC, Truong TH, Santos RD, Soran H, Yamashita S, Tomlinson B, 84th European Atherosclerosis Society (EAS) Congress, 2016/5/29-2016/6/1, 国外.
  4. Recent progress in the diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia in Japan, English Oral, Yamashita S, The 5th International Congress on Lipid Metabolism and Atherosclerosis (ICLA2016), 2016/9/9-2016/9/10, 国外.
  5. Experience from the first-in-human case--A phase I clinical trial evaluating the safety of allogeneic adipose tissue-derived multilineage progenitor cells-transplantation therapy in severe familial hypercholesterolemia patients, English Poster, Koseki M, Saga A, Okada T, Kanno K, Tomita K, Osuga K, Ezoe S, Nishida M, Sakata Y, Yamashita S, The American Heart Association (AHA) Scientific Sessions 2016 (AHA2016), 2016/11/12-2016-11/16, 国外.
  6. 重症家族性高コレステロール血症に対する新しい細胞移植治療法の開発と臨床応用, Poster, 小関正博, 嵯峨礼美, 岡田健志, 川瀬良太, 小林卓哉, 朝治真澄, 江副幸子, 西田 誠, 坂田泰史, 山下静也, 第 113 回日本内科学会総会・講演会, 2016/4/15-2016/4/17, 国内.
  7. Development of Cell-transplantation Therapy in Severe Familial Hypercholesterolemia, Oral, Koseki M, Saga A, Okada T, Kawase R, Tomita K, Osuga K, Ezoe S, Nishida M, Sakata Y, Yamashita S, 第 48 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2016/7/14-2016/7/15, 国内.
  8. Symposium 1 Familial Hypercholesterolemia (FH) - High Risk: Current and future therapies for familial hypercholesterolemia, Oral, Yamashita S, 10th Congress of the Asian-Pacific Society of Atherosclerosis and Vascular Diseases (10th APSAVD Congress), 2016/7/14-2016/7/15, 国内.
  9. 家族性高コレステロール血症最前線-早期診断にて救える命があります-, 座長, 山下静也, EAS-FH day 家族性高コレステロール血症 医師向けセミナー, 2016/9/25, 国内.
  10. 働き盛りを襲う怖い病気を早期発見！早期治療！, パネリスト, 山下静也, 日本動脈硬化学会 EAS-FH day 市民講座, 2016/9/25, 国内.
  11. FH(家族性高コレステロール血症) について, Oral, 山下静也, EAS-FH day プレスセミナー, 2016/9/25, 国内.
  12. 最も高頻度な遺伝性疾患 家族性高コレステロール血症の病態と治療～早期発見・早期治療の重要性～, Oral, 山下静也, 第 75 回日本公衆衛生学会総会, 2016/10/26-2016/10/28, 国内.
  13. 今後の FH 治療はこう変わる！, 座長・演者, 山下静也, PCSK9 Summit-ATIS への新たな挑

- 戦-, 2016/11/5. 国内.
14. 内服治療と月 1 回の LDL アフェレシスを施行し冠動脈硬化症の進展を抑制し得た 32 才家族性高コレステロール血症ホモ接合体の 1 例, 口頭, 水本拓見, 柳 光司, 竹内千里, 日本アフェレシス学会, 2016/11/27, 国内.
  15. Conditioned Medium from Mesenchymal Stem Cells Repress Atherosclerosis by Suppression of Adhesion Molecules in Endothelial Cells and Macrophage Accumulation in LDL Receptor Deficient Mice, 口頭, Takafuji Y, Hori M, Mizuno T, Harada-Shiba M, ICLA 2016, Joint symposium, 2016/9/9-2016/9/10, 国内.
  16. Characteristics, Genetic Analysis and Treatment of Homozygous Familial Hypercholesterolemia, 口頭, Harada-Shiba M, ICLA 2016, Joint symposium, 2016/9/9-2016/9/10, 国外.
  17. Antioxidant property of high-density lipoprotein predicts the presence of atherosclerotic cardiovascular disease and corneal arcus in patients with familial hypercholesterolemia , ポスター, Ogura M, Morimoto M, Harada-Shiba M, ESC Congress Rome 2016, 2016/8/26-2016-8/31, 国外.
  18. Homozygous familial hypercholesterolemia(HoFH) in Japan-Current situation and upcoming treatment-, 口頭, Harada-Shiba M, 10<sup>th</sup> APSAVDC Congress, 2016/7/14-2016/7/16, 国内.
  19. Proprotein convertase subtilisin/kexin9(PCSK9) V41 variant with LDLR mutations modifies the phenotype of heterozygous familial hypercholesterolemia, Hori M, Ohta N, Takahashi A, Ogura M, Makino H, Tamanaha T, Miyamoto Y, Harada-Shiba M, ポスター, 84<sup>th</sup> EAS Congress, 2016/5/29-2016/6/1, 国外.
  20. Response to treatment and occurrence of cardiovascular(CV) complications in patients with autosomal recessive hypercholesterolemia(ARH): a retrospective analysis, 口頭, D'erasmo L, Minicocci I, Masana L, Roeters van Lennep J, Harada-Shiba M, Muntoni S, Pintus P, Bertolini S, Sirtori C, Calabresi L, Pavanello C, Avema M, Cefalu A.B, Noto D, Pacifico A, Pes G, Fellin R, Manazato E, Zambon S, Arca M, 84<sup>th</sup> EAS Congress, 2016/5/29-2016/6/1, 国外
  21. Efficacy and safety of Pitavastatin in pediatric FH compared with other statins from Cochrane database , 口頭, Harada-Shiba M, Ohta T, Ohtake A, Okada T, Arisaka O, Kastelein J, Luirink I, , 84<sup>th</sup> EAS Congress, 2016/5/29-2016/6/1, 国外.
  22. High-densuty lipoprotein phospholipid content and apolipoprotein A-1 level are determinants of cholesterol efflux compacity in patients with familial hypercholesterolemia , 口頭, Ogura M, Harada-Shiba M, 84<sup>th</sup> EAS Congress, 2016/5/29-2016/6/1, 国外.
  23. Prevalence and Characteristics of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Subjects in Premature Acute Myocardial Infraction, ポスター, 西川諒, 片岡有, 中島啓裕, 川上将司, 藤野雅史, 西平賢作, 中尾一泰, 永井利幸, 金谷智明, 田原良雄, 浅海泰栄, 野口輝夫, 後藤葉一, 小倉正恒, 斯波真理子, 安田聡, 第 81 回日本循環器学会学術集会, 2017/3/17-2017/3/19, 国内.
  24. Antioxidant Property of HDL as a Novel Residual Risk for Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Patients with Familial Hypercholesterolemia, 口頭, Ogura M, Harada-Shiba M, ,

- 第 81 回日本循環器学会学術集会, 2017/3/17-2017/3/19, 国内.
25. Characteristics of Mature and Furin-cleaved Proprotein Convertase Subtilisin/kexin Type 9 in Heterozygous Familial Hypercholesteremia Subjects Receiving High-intensity Statin , 口頭, Nakao K, Kataoka Y, Noguchi T, Ogura M, Yasuda S, Harada-Shiba M, 第 81 回日本循環器学会学術集会, 2017/3/17-2017/3/19, 国内.
  26. Treatment of Familial Hypercholesterolemia, 口頭, Harada-Shiba M, Hori M, Kataoka Y, Ogura M, 第 81 回日本循環器学会学術集会, 2017/3/17-2017/3/19, 国内.
  27. The Potential Ability of Mature Proprotein Subtilisin/Kexin Type 9 Measurement for Diagnosis of Familial Hypercholesterolemia, 口頭, Kataoka Y, Ogura M, Noguchi T, Yasuda S, Harada-Shiba M, 第 81 回日本循環器学会学術集会, 2017/3/17-2017/3/19, 国内.
  28. 脂肪由来間葉系幹細胞培養上清の抗動脈硬化作用における機序の解析, ポスター, 高藤義正, 堀美香, 斯波真理子, 第 16 回日本再生医療学会総会, 2017/3/7-2017/3/9, 国内.
  29. 家族性高コレステロール血症の新しい治療, 口頭, 斯波真理子, 第 30 回日本小児脂質研究会, 2016/11/26-2016/11-27, 国内.
  30. 幼少時より LDL アフェレシスを実施していたにも関わらず、冠動脈病変の進行、大動脈弁上狭窄を認めた FH ホモ接合体の 3 例, ポスター, 肥塚諒, 松尾実紀, 椛谷真由, 大畑洋子, 小倉正恒, 玉那覇民子, 榎野久士, 孫徹, 細田公則, 斯波真理子, 第 37 回日本アフェレシス学会学術大会, 2016/11/25-2016/11-27, 国内.
  31. LDL アフェレシスにより除去されるタンパク質の解析—FH と末梢動脈疾患—, 口頭, 堀美香, 南野直人, 斯波真理子, 第 37 回日本アフェレシス学会学術大会, 2016/11/25-2016/11-27, 国内.
  32. FH ホモ接合体の臨床経過と新しい治療, 口頭, 榎野久士, 斯波真理子, 第 37 回日本アフェレシス学会学術大会, 2016/11/25-2016/11-27, 国内.
  33. 間葉系幹細胞培養上清の血中投与による LDL 受容体欠損マウスにおける抗動脈硬化作用, ポスター, 高藤義正, 堀美香, 水野敏秀, 斯波真理子, 第 48 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2016/7/14-2016/7/15, 国内.
  34. 家族性高コレステロール血症における残余リスクマーカーとしての脂肪酸結合蛋白, ポスター, 小倉正恒, 古橋真人, 森本めぐむ, 松本めぐみ, 三浦哲嗣, 斯波真理子, 第 48 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2016/7/14-2016/7/15, 国内.
  35. 家族性高コレステロール血症ホモ接合体 Up to date, 口頭, 小倉正恒, 堀美香, 榎野久士, 玉那覇民子, 斯波真理子, 第 48 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2016/7/14-2016/7/15, 国内.
  36. 家族性高コレステロール血症における、血液中 PCSK9 サブタイプ : matured PCSK9 と冠動脈硬化形成の関係 : 冠動脈内超音波検査による解析, 口頭, 片岡有, 中尾一泰, 野口暉夫, 安田聡, 斯波真理子, 第 48 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2016/7/14-2016/7/15, 国内.
  37. 家族性高コレステロール血症治療—最新の話—, 口頭, 斯波真理子, 第 25 回 日本心血管インターベンション治療学会, 2016/7/7-2016/7/9, 国内.
  38. 間葉系幹細胞培養上清による抗炎症作用を介した動脈硬化抑制効果, ポスター, 高藤義正, 堀美香, 水野敏秀, 斯波真理子. 第 37 回日本炎症・再生医学会. 2016/6/16-2016/6/17, 国内.
  39. ヒト脂肪由来間葉系幹細胞の糖代謝制御機構, 口頭, 森山博由, 森山麻里子, 早川堯夫. 同志社大学リトリート, 2016/8/21, 国内.

### (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

#### 1. ホームページを作成し公開した（患者向け、医療関係者向け）

トップ

<http://fh-osaka-univ.org/>



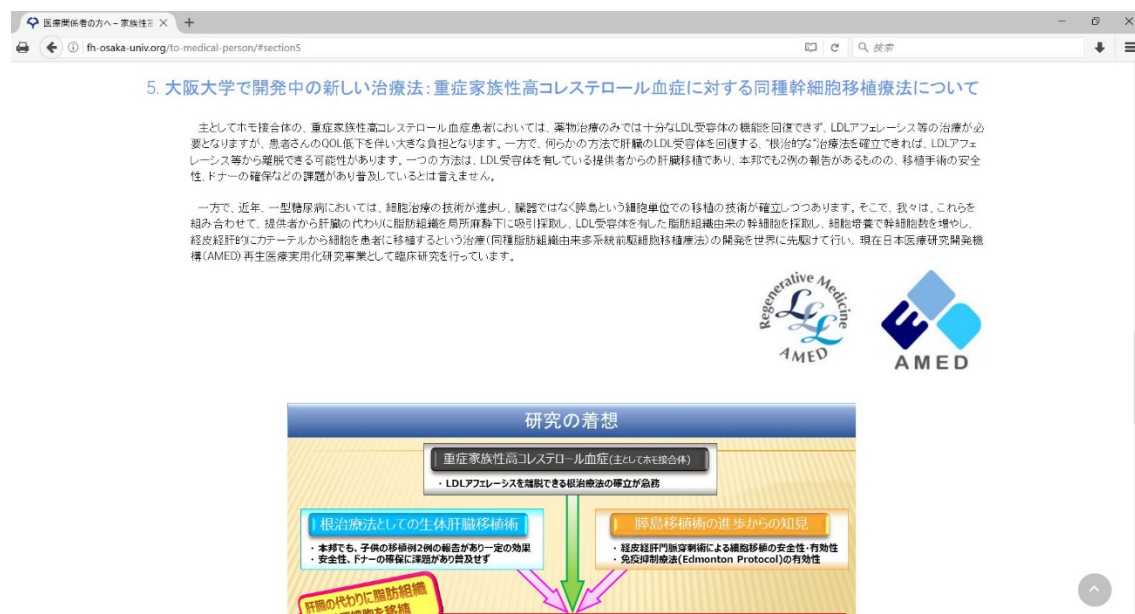
患者向け：ご存知ですか？家族性高コレステロール血症のこと。

<http://fh-osaka-univ.org/to-patients/>



医療関係者向け：

<http://fh-osaka-univ.org/to-medical-person/>



2. 家族性高コレステロール血症・LDLアフェレーシス 患者会

斯波真理子、小関正博

2016年4月24日 (大阪中央病院) 国内

3. 家族性高コレステロール血症・LDLアフェレーシス 患者会

斯波真理子、小関正博

2016年9月24日 (国立循環器病研究センター) 10周年記念大会 国内

4. 市民公開講座: コレステロールが高いとなぜ悪い・FH (家族性高コレステロール血症) Day-

山下静也、斯波真理子

2016年9月25日 14:00-16:00 (JPタワーホール カンファレンス) 国内

5. 公開セミナー: EAS-FH Day家族性高コレステロール血症

山下静也、斯波真理子

2016年9月25日 11:00-12:00 (JPタワーホール カンファレンス) 国内

6. FH Global Summit 2016 (米国・ダラス)

斯波真理子、山下静也、小関正博

2016年10月17-18日 国外

(4) 特許出願

特になし