

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) 臨床研究・治験推進研究事業
(英語) Project Promoting Clinical Trials for Development of New Drugs

研究開発課題名： (日本語) PCSK9 をターゲットとした核酸医薬の薬事申請を目指した治験に橋渡しするための非臨床試験
(英語) Development of antisense drug targeting PCSK9 as a potential agent for dyslipidemia

研究開発担当者 (日本語) 病態代謝部 部長 斯波真理子
所属 役職 氏名： (英語) National Cerebral and Cardiovascular Center Research Institute,
Department of Molecular Innovation in Lipidology, Director, Mariko
Harada-Shiba

実施期間： 平成26年 5月13日 ～ 平成29年 3月31日

分担研究 (日本語)
開発課題名： (英語)

研究開発分担者 (日本語)
所属 役職 氏名： (英語)

II. 成果の概要 (総括研究報告)

- ・ 研究開発代表者による報告の場合

本研究では、家族性高コレステロール血症 (FH) を始めとする難治性高コレステロール血症に対する新しい治療法の開発を目的とし、以下の通り PCSK9 をターゲットとした架橋型人工核酸搭載アランチセンス分子の薬効薬理及び毒性に関する試験を行った。

我々は、本研究開始時まで従来活性評価法を用いてヒト肝臓由来細胞株において高活性なアランチセンスを選出していたが、カニクイザルを用いた薬効確認試験では全く薬効が認められなかつ

た。その原因を *in vitro* と *in vivo* でのアンチセンス分子の動態の違いにあると考え、新たに構築した評価法により開発化合物を再選別した。再選別した開発化合物はカニクイザルに対して薬効として顕著な LDL-C 低下作用を示したものの、ラットを用いた予備毒性試験では、従来問題視されていた肝毒性ではなく腎毒性が認められた。

これまでのアンチセンス医薬の腎障害による開発中止例、及び予備毒性試験の結果を踏まえて、本開発化合物に腎障害を回避するための改良を施すこととした。既に我々は、GalNAc 分子をアンチセンスにコンジュゲートすることで肝臓への選択性が高まり、肝臓において 10 倍以上の活性が得られることを報告している。すなわち、GalNAc とコンジュゲートしたアンチセンスを用いることで投与量を減少できると共に、薬物の腎臓への蓄積の軽減が期待出来る。そこで、GalNAc とコンジュゲートした開発化合物を用いて薬効及び安全性について評価を行った。その結果、これまでのアンチセンスに比べて 30 分の 1 の用量で著効を示すと共に、期待通り腎毒性の回避にも成功した。

以上のことから、本研究により得られた進化させた開発化合物は、臨床化に向けた用量低減による薬価の低下、及び毒性の低減が期待できる。また本研究により、安全性に関する新たな情報は十分に蓄積でき、核酸医薬の開発において重要な知見を得たものと考えられる。

Familial hypercholesterolemia (FH) is characterized by hypercholesterolemia and premature coronary artery disease. PCSK9 is considered to be a good target molecule to reduce low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C). Thus, we have been developing an antisense oligonucleotide (ASO), targeting PCSK9. In this study, we studied pharmacology and toxicity of the candidate ASO.

We selected candidate ASOs before this study, but those candidates did not show any effect on reduction of plasma LDL-C level, and therefore we optimized the sequence and the chemical structure of a candidate ASO to increase activity for the potential development of human therapeutic agents by using our original method. Proof of concept (POC) of model animals (cynomolgus monkeys) was established by using the ASO. However, this ASO exhibited renal toxicity as SPC5001. In this viewpoint, in order to deliver the ASO to the liver selectively, we designed the GalNAc-conjugated ASO, and we performed pharmacological studies in cynomolgus monkeys and general toxicity studies in cynomolgus monkeys and rodents under the consultation of Pharmaceutical and Medical Devices Agency (PMDA). These results indicate that this GalNAc-conjugated ASO showed high efficacy with lower dose level, and that avoidance of renal toxicity caused by the accumulation of ASO. The effective dose level was reduced to 1/30 compared with the unconjugated ASO. Therefore, this GalNAc-conjugated ASO was determined as the final development candidate.

This study will enable us to start a clinical study for the treatment of FH in the future.

- ・ 研究開発分担者による報告の場合

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 13件、国際誌 25件）

1. Kataoka Y, Harada-Shiba M, Nakao K, Nakashima T, Kawakami S, Fujino M, Kanaya T, Nagai T, Tahara Y, Asaumi Y, Hori M, Ogura M, Goto Y, Noguchi T, Yasuda S, Mature Proprotein Convertase Subtilisin/kexin Type 9, Coronary Atheroma Burden and Vessel Remodeling in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia, *J Clin Lipidol*, in press
2. 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*, in press
3. 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.
4. Shibata MA, Shibata E, Maemura K, Kondo Y, Harada-Shiba M, Pathological and molecular analyses of atherosclerotic lesions in ApoE-knockout mice, *Med Mol Morphol*, 2017.
5. 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.
6. Ohshima M, Taguchi A, Sato Y, Ogawa Y, Saito S, Yamahara K, Ihara M, Harada-Shiba M, Ikeda T, Matsuyama T, Tsuji M, Evaluations of Intravenous Administration of CD34+ Human Umbilical Cord Blood Cells in a Mouse Model of Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy, *Dev Neurosci*, 2016, 38(5): 331-341.
7. Ohshima M, Coq JO, Otani K, Hattori Y, Ogawa Y, Sato Y, Harada-Shiba M, Ihara M, Tsuji M, Mild intrauterine hypoperfusion reproduces neurodevelopmental disorders observed in prematurity, *Sci Rep*, 2016.
8. EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration., Vallejo-Vaz AJ, Akram A, Kondapally Seshasai SR, Cole D, Watts GF, Hovingh GK, Kastelein JJ, Mata P, Raal FJ, Santos RD, Soran H, Freiburger T, Abifadel M, Aguilar-Salinas CA, Alnouri F, Alonso R, Al-Rasadi K, Banach M, Bogsrud MP, Bourbon M, Bruckert E, Car J, Ceska R, Corral P, Descamps O, Dieplinger H, Do CT, Durst R, Ezhov MV, Fras Z, Gaita D, Gaspar IM, Genest J, Harada-Shiba M, Jiang L, Kayikcioglu M, Lam CS, Latkovskis G, Laufs U, Liberopoulos E, Lin J, Lin N, Maher V, Majano N, Marais AD, März W, Mirrakhimov E, Miserez AR, Mitchenko O, Nawawi H, Nilsson L, Nordestgaard BG, Paragh G, Petrulioniene Z, Pojskic B, Reiner Ž, Sahebkar A, Santos LE, Schunkert H, Shehab A, Slimane MN, Stoll M, Su TC, Susekov A, Tilney M, Tomlinson B, Tselepis AD, Vohnout B, Widén E, Yamashita S, Catapano AL, 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.
9. 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.
 10. Yamamoto T, Wada F, Harada-Shiba M: Development of Antisense Drugs for Dyslipidemia, *J Atherosclerosis Thrombosis*, 2016, 23(9): 1011-1025.
 11. Santos RD, Gidding SS, Hegele RA, Cuchel M, Barter PJ, Watts GF, Baum SS, Catapano AL, Chapman MJ, Defesche J, Folco E, Freiburger T, Genest J, Hovingh G.K, Harada-Shiba M, Humphries SE, Jackson AS, Mata P, Moriarty P, Raal FJ, Rasadi KA, Ray KK, Reiner Z, Sijbrands E J.G, Yamashita S: Defining severe familial hypercholesterolemia: Implications for clinical management, *Lancet Diabetes and Endocrinology*, 2016, 4(10): 850-861.
 12. 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.
 13. 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, 0(3): 547-555.
 14. 和田郁人, 山本剛史, 斯波真理子, 高コレステロール血症に対する核酸医薬の開発, 監修 和田猛, 核酸医薬の創製と応用展開, シーエムシー出版, 2016, 270-278.
 15. Wada S, Yasuhara H, Wada F, Sawamura M, Waki R, Yamamoto T, Harada-Shiba M, Obika S: Evaluation of the effects of chemically different linkers on hepatic accumulations, cell tropism and gene silencing ability of cholesterol-conjugated antisense oligonucleotides, *J Controlled Release*, 2016, 226: 57-65.
 16. Yamamoto T, Sawamura M, Wada F, Harada-Shiba M, Obika S: Serial incorporation of a monovalent GalNAc phosphoramidite unit into hepatocyte-targeting antisense oligonucleotides, *Bioorg Med Chem*, 2016, 24(1): 26-32.
 17. Ogura M, Hori M, Harada-Shiba M: Association between cholesterol efflux capacity and atherosclerotic cardiovascular disease patients with familial hypercholesterolemia, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 36: 181-188, 2016.1
 18. Miyagi Y, Harada-Shiba M, Ohta T: Effect of statin therapy in 4-year-old dichorionic diamniotic twin with familial hypercholesterolemia showing multiple xanthomas, *J Atheroscler Thromb*, 2016, 23(1): 112-117.
 19. Harada-Shiba M, Arisaka O, Ohtake A, Okada T, Suganami H, NK-104-PH01 study registration group : Efficacy and Safety of Pitavastatin in Japanese Male Children with Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*, 2016, 23(1): 48-55.
 20. 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, Vol.31 No.13, 23-27.

21. 小倉正恒, 斯波真理子: リスクファクターコントロール: 脂質代謝異常—さらなる LDL-C の低下と HDL への介入, 医学のあゆみ, 2016, Vol.259 No.6, 689-694.
22. 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.XXXV II No.1, 81-87.
23. 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, Vol.64 No.11, 1095-1101.
24. 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, Vol.17 No.1, 7-9.
25. 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.
26. 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, Vol.15 No.3, 62-67.
27. 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, Vol.36 No.5, 49-54(639-644).
28. 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, Vol.15 No.2, 43-49.
29. 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.
30. 和田郁人, 斯波真理子: 家族性高コレステロール血症: 明日への治療 PCSK9, APOB をターゲットとした分子標的薬, 日本医事新報, 2016, No.4804, 39-45.
31. 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, Vol.33 No.4, 611-613.
32. Vallejo-Vaz A J, Kondapally Seshasai S R, Cole D, Hovingh G.K, Kastelein J J.P, Mate P, Raal F J, Santos R D, Soran H, Watts G F, Abifadel M, Aguilar-Salinas C A, Akram A, Alnouri F, Alonso R, Al-Rasadi K, Banace M, Bogsrud M P, Bourbon M, Bruckert E, Car J, Corral P, Descamps O, Dieplinger H, Durst R, Freiburger T, Gaspar I M, Genest J, Harada-Shiba M, Jiang L, Kayikcioglu M, Lam Carolyn, Latkovskis G, Laufs Ulrich, Liberopoulos E, Nilsson L, Nordestgaard B G, O'Donoghue J M, Sahebkar A, Schunkert H, Shehab A, Stoll M, Su T-C, Susekov A, Widen E, Catapano A L, Ray K K, Familial hypercholesterolemia, Atherosclerosis, 2015, 243(1): 257-259.
33. Hopkins PN, Defesche J, Fouchier SW, Bruckert E, Luc G, Cariou B, Sjouke B, Leren TP, Harada-Shiba M, Mabuchi H, Rabes JP, Carrie A, van Heyningen C, Carreau V, Farnier M, Teoh Y P, Bourbon M, Kawashiri MA, Nohara A, Soran H, Marais AD, Tada H, Abifadel M, Boileau C, Chanu B, Katsuda S, Kishimoto I, Lambert G, Makino H, Miyamoto Y, Pichelin M, Yagi K, Yamagishi M, Zair Y, Mellis S, Yancopoulos GD, Stahl N, Mendoza J, Du Y, Hamon S, Krempf M, Swergold GD, Characterization of Autosomal Dominant Hypercholesterolemia Caused by PCSK9 Gain of Function Mutations and its Specific Treatment with Alirocumab, a PCSK9 Monoclonal Antibody, Circ Cardiovasc Genet, 2015, 8(6): 823-831.

34. Shibata MA, Kusakabe M, Shibata E, Morimoto J, Fujioka S, Harada-Shiba M, Iinuma M, Treatment with Tenascin C Antibody and/or α -Mangostin Reduces Tumor Growth and Lymph Node Metastasis in a Model of Metastatic Mammary Cancer, BAOJ Cancer Res Ther, an open access journal, 2015, Volume1;Issue 3; 011: 1-13.
35. Stefanutti C, D'Alessandri G, Petta A, Harada-Shiba M, Julius U, Soran H, Moriarty PM, Romeo S, Drogari E, Jaeger BR; MightyMedic (Multidisciplinary International Group for Hemapheresis TherapY and MEtabolic DIsturbances Contrast) Working Group, First on-line survey of an international multidisciplinary working group (MightyMedic) on current practice in diagnosis, therapy and follow-up of dyslipidemias, Atheroscler Suppl, 2015, 18: 241-250.
36. Yamamoto Y, Yahara A, Waki R, Yasuhara H, Wada F, Harada-Shiba M, Obika S, Amido-bridged nucleic acids with small hydrophobic residues enhance hepatic tropism of antisense oligonucleotides in vivo, Organic & Bionolecular Chemistry, 2015, 13(12): 3757-3765.
37. Hori M, Ishihara M, Yuasa Y, Makino H, Yanagi K, Tamanaha T, Kishimoto I, Kujiraoka T, Hattori H, Harada-Shiba M, Removal of plasma mature and furin-cleaved proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (pcsk9) by low-density lipoprotein-apheresis in familial hypercholesterolemia: Development and application of a new assay for pcsk9, J. Clin. Endocrinol. Metab, 2015, 100(1): E41-49.
38. Ohshima M, Taguchi A, Tsuda H, Sato Y, Yamahara K, Harada-Shiba M, Miyazato M, Ikeda T, Iida H, Tsuji M, Intraperitoneal and intravenous deliveries are not comparable in terms of drug efficacy and cell distribution in neonatal mice with hypoxia-ischemia, Brain Dev, 2015, 37(4): 376-386.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Prevalence and Characteristics of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Subjects in Premature Acute Myocardial Infraction, ポスター発表, 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 年 3 月 17 日~19 日, 国内
2. 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 年 3 月 17 日~19 日, 国内
3. Characteristics of Mature and Furin-cleaved Proprotein Convertase Subtilisin/kexin Type 9 in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia 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 年 3 月 17 日~19 日, 国内
4. EXPLORE-J(Exploration into the Lipid Management and Persistent Risk in Patients Hospitalized for Acute Coronary Syndrome in Japan):Baseline Date, 口頭, 中村正人, 宇野希

- 世子, 平山篤志, 阿古潤也, 野原淳, 荒井秀典, 斯波真理子, 第 81 回日本循環器学会学術集会, s 5, 2017 年 3 月 17 日~19 日, 国内
5. Serum FABP4 is a Potential Biomarker for Residual Risk of Atherosclerosis in Relation to Cholesterol Efflux from Macrophages, ポスター発表, Furuhashi M, Ogura M, Yuda S, Muranaka A, Kawamukai M, Tanaka M, Moniwa N, Ohnishi H, Saitoh S, Harada-Shiba M, Shimamoto K, Miura T, 第 81 回日本循環器学会学術集会, 2017 年 3 月 17 日~19 日, 国内
 6. 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 年 3 月 17 日~19 日, 国内
 7. The Potential Ability of Mature Proprotein Subxilisin/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 年 3 月 17 日~19 日, 国内
 8. 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, ポスター発表, 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 年 3 月 7 日~9 日, 国内
 9. 地域や職場環境での脂質異常管理, 口頭, 斯波真理子, 第 17 回動脈硬化教育フォーラム, 日本医師会認定産業医制度 産業医養成講座, 2017 年 1 月 29 日, 国内
 10. Nmu/Ldlr 二重欠損マウスにおける脂質・糖代謝及び動脈硬化初期病変の評価, ポスター発表, 堀美香, 阪田真澄, 斯波真理子, 第 39 回日本分子生物学会年会, 2016 年 11 月 30 日~12 月 2 日, 国内
 11. LDLR 遺伝子複合ヘテロと PCSK9 遺伝子ヘテロのダブルヘテロ接合体異変が判明した FH の一例, 口頭, 後藤元秀, 山本幸代, 土橋一重, 荒木俊介, 久保和泰, 川越倫子, 河田泰定, 斯波真理子, 楠原浩一, 第 30 回日本小児脂質研究会, 2016 年 11 月 26 日~27 日, 国内
 12. 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 年 11 月 26 日~27 日, 国内
 13. 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, ポスター発表, 肥塚諒, 松尾実紀, 椋谷真由, 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 年 11 月 25 日~27 日, 国内
 14. 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 年 11 月 25 日~27 日, 国内
 15. 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 年 11 月 25 日~27 日, 国内
 16. 抗ヒト PCSK9 アンチセンス薬の臨床応用へ向けた効率的スクリーニング及び非ヒト霊長類を用いた薬効確認試験, ポスター発表, 和田郁人, 山本剛史, 橘敬祐, 小林直之, 小比賀聡, 斯波真理子, 日本核酸医薬学会第 2 回年会, 2016 年 11 月 15 日~17 日, 国内
 17. 人工核酸による ABCA1 発現上昇を介した新規動脈硬化症治療法の開発研究, 口頭, 和田郁人, 上田哲也, 小比賀聡, 斯波真理子, 遺伝子・デリバリー研究会第 16 回夏期セミナー, 2016 年 9 月 12 日~13 日, 長崎

18. アンチセンス核酸の活性向上に向けた単量体 GalNAc の構造最適化研究, 口頭, 澤村元気, 山本剛史, 小比賀聡, 斯波真理子, 遺伝子・デリバリー研究会第 16 回夏期セミナー, 2016 年 9 月 12 日~13 日, 長崎
19. 肝指向性コレステロール修飾型アンチセンス分子の高活性化に向けた検討, 口頭, 上田哲也, 和田郁人, 小比賀聡, 斯波真理子, 遺伝子・デリバリー研究会第 16 回夏期セミナー, 2016 年 9 月 12 日~13 日, 国内
20. 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 年 9 月 9 日~10 日, 国外
21. Characteristics, Genetic Analysis and Treatment of Homozygous Familial Hypercholesterolemia, 口頭, Harada-Shiba M, ICLA 2016, 2016 年 9 月 9 日~10 日, 国外
22. Antioxidant property of high-density lipoprotein predicts the presence of atherosclerotic cardiovascular disease and corneal arcus in patients with familial hypercholesterolemia, ポスター発表, Ogura M, Morimoto M, Harada-Shiba M, ESC Congress Rome 2016, 2016 年 8 月 26 日~31 日, 国外
23. Homozygous familial hypercholesterolemia(HoFH) in Japan-Current situation and upcoming treatment-, 口頭, Harada-Shiba M, 10th APSAVDC Congress, 2016 年 7 月 14 日~16 日, 国内
24. 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, ポスター発表, 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 年 7 月 14 日~15 日, 国内
25. マンゴスチン果皮抽出物 (α および γ -mangostin) の ApoE-KO マウスにおける動脈硬化発症に対する抑制効果, ポスター発表, 柴田雅朗, 柴田映子, 斯波真理子, 第 48 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2016 年 7 月 14 日~15 日, 国内
26. 動脈硬化症治療を目的とした ABCA1 発現上昇を誘導する人工核酸の開発研究, ポスター発表, 上田哲也, 和田郁人, 小比賀聡, 斯波真理子, 第 48 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2016 年 7 月 14 日~15 日, 国内
27. Lomitapide Efficacy and Safety of in Japanese Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia on Concurrent Lipid-Lowering Therapy, ポスター発表, Harada-Shiba M, Yoshida M, Ikewaki K, Nohara A, Yanagi K, Otsubo Y, Foulds P, 第 48 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2016 年 7 月 14 日~15 日, 国内
28. PCSK9 V4I 変異と E32K 変異を有する家系について, ポスター発表, 太田直孝, 堀美香, 増田弘明, 藤山啓美, 新井浩司, 宮本恵宏, 斯波真理子, 第 48 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2016 年 7 月 14 日~15 日, 国内
29. 抗ヒト PCSK9 アンチセンス薬の臨床応用へ向けた効率的スクリーニング及び非ヒト霊長類を用いた薬効確認試験, ポスター発表, 和田郁人, 山本剛史, 小林直之, 橘敬祐, 伊藤浩介, 小比賀聡, 斯波真理子, 第 48 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2016 年 7 月 14 日~15 日, 国内

30. 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, ポスター発表, 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 年 7 月 14 日～15 日, 国内
31. 未治療時の家族性高コレステロール血症患者における LDL-コレステロールとアキレス腱の肥厚及び硬さとの関連, ポスター発表, 道倉雅仁, 小倉正恒, 富家千鶴, 木原進士, 斯波真理子, 第 48 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2016 年 7 月 14 日～15 日, 国内
32. 家族性高コレステロール血症の残余リスクとしての HDL 機能, 口頭, 小倉正恒, 森本めぐむ, 太田愛美, 道倉雅仁, 堀美香, 斯波真理子, 第 48 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2016 年 7 月 14 日～15 日, 国内
33. 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 年 7 月 14 日～15 日, 国内
34. 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 年 7 月 14 日～15 日, 国内
35. 家族性高コレステロール血症治療－最新の話題－, 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 年 7 月 7 日～9 日, 国内
36. 家族性高コレステロール血症患者における残余リスク, 口頭, 小倉正恒, 斯波真理子, 第 52 回日本循環器病予防学会学術集会, 2016 年 6 月 17 日～18 日, 国内
37. 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, ポスター発表, 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 年 6 月 16 日～17 日, 国内
38. Proprotein convertase subtilisin/kexin9(PCSK9) V41 variant with LDLR mutations modifies the phenotype of heterozygous familial hypercholesterolemia, ポスター発表, Hori M, Ohta N, Takahashi A, Ogura M, Makino H, Tamanaha T, Miyamoto Y, Harada-Shiba M, 84th EAS Congress, 2016 年 5 月 29 日～6 月 1 日, 国外
39. 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, 84th EAS Congress, 2016 年 5 月 29 日～6 月 1 日, 国外
40. Efficacy and safety of Pitavastatin in paediatric 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, 84th EAS Congress, 2016 年 5 月 29 日～6 月 1 日, 国外
41. High-density lipoprotein phospholipid content and apolipoprotein A-1 level are determinants of cholesterol efflux capacity in patients with familial hypercholesterolemia, 口頭, Ogura M, Harada-Shiba M, 84th EAS Congress, 2016 年 5 月 29 日～6 月 1 日, 国外
42. 動脈硬化症の治療に向けた遺伝子発現誘導型核酸の開発研究, ポスター発表, 和田郁人, 上田哲也, 山本剛史, 小比賀聡, 斯波真理子, 第 16 回遺伝子・デリバリー研究会シンポジウム, 2016 年 5 月 16 日, 国内

43. 家族性高コレステロール血症を対象とした核酸医薬の開発, 口頭, 斯波真理子, 第 16 回遺伝子・デリバリー研究会シンポジウム, 2016 年 5 月 16 日, 国内
44. Therapeutic Approach of Critical Limb Ischemia by LDL-Apheresis-Its Effect and Mechanism-, 口頭発表, Harada-Shiba M, 第 80 回日本循環器学会学術集会, 2016 年 3 月 18 日~20 日, 国内
45. 脂肪由来間葉系幹細胞培養上清の LDL 受容体欠損マウスへの血中投与による動脈硬化抑制効果, 口頭発表, 高藤義正, 堀美香, 斯波真理子, 第 15 回日本再生医療学会総会, 2016 年 3 月 17 日~19 日, 国内
46. 家族性高コレステロール血症に対する LDL アフェレシス治療のこれまでとこれから, 口頭発表, 斯波真理子, 小倉正恒, 第 34 回日本アフェレシス学会関西地方会, 2016 年 3 月 12 日, 国内
47. ApoE/NMU 二重欠損マウスにおける脂質代謝及び動脈硬化初期病変の評価, ポスター発表, 堀美香, 水野敏秀, 斯波真理子, BMB2015, 2015 年 12 月 1 日~12 月 4 日, 国内
48. 拡張可能な簡略型 GalNAc ユニットの搭載したアンチセンス核酸の in vivo 活性制御に関する検討, ポスター発表, 澤村元気, 山本剛史, 斯波真理子, 小比賀聡, 日本核酸医薬学会第 1 回年会, 2015 年 11 月 30 日~12 月 2 日, 国内
49. AmNA 搭載型アンチセンス核酸の肝毒性低減効果, ポスター発表, 脇玲子, 和田郁人, 山本剛史, 斯波真理子, 小比賀聡, 日本核酸医薬学会第 1 回年会, 2015 年 11 月 30 日~12 月 2 日, 国内
50. 長鎖ノンコーディング RNA の昨日を制御し得る人工核酸の設計と評価, ポスター発表, 和田郁人, 山本剛史, 上田哲也, 斯波真理子, 小比賀聡, 日本核酸医薬学会第 1 回年会, 2015 年 11 月 30 日~12 月 2 日, 国内
51. Efficacy and safety of lomitapide in Japanese patients with homozygous familialhypercholesterolemia on concurrent lipid-lowering thrapy, 口頭, Harada-Shiba M, Yoshida M, Ikewaki K, Nohara A, Yanagi K, Ostubo Y, Foulds P, Sumeray M, American Heart Association Scientific Sessions 2015, 2015 年 11 月 7 日~11 日, 国外
52. GalNAc 修飾型アンチセンス核酸の構造最適化及び薬効評価, 口頭発表, 澤村元気, 山本剛史, 斯波真理子, 小比賀聡, 遺伝子・デリバリー研究会 第 15 回夏期セミナー, 2015 年 9 月 7 日~8 日, 国内
53. 長鎖ノンコーディング RNA を標的とした核酸医薬の基盤構築, 口頭発表, 和田郁人, 山本剛史, 小比賀聡, 斯波真理子, 遺伝子・デリバリー研究会 第 15 回夏期セミナー, 2015 年 9 月 7 日~8 日, 国内
54. ApoC-III 標的型アンチセンス医薬の臨床応用に向けた構造最適化に関する検討, ポスター発表, 和田郁人, 山本剛史, 小比賀聡, 斯波真理子, 第 47 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2015 年 7 月 9 日~10 日, 国内
55. 間葉系幹細胞培養上清(MSC-CM)の動脈硬化性病変を形成する細胞に対する抗炎症作用, ポスター発表, 高藤義正, 堀美香, 斯波真理子, 第 47 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2015 年 7 月 9 日~10 日, 国内
56. Pathological and molecular biological analyses of atherosclerosis in ApoE-deficient mice as a human disease model for evaluation of toxicologic pathology study, ポスター発表, Shibata MA, Shibata E, Harada-Shiba M, 第 47 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2015 年 7 月 9 日~10 日, 国内

57. Effects of overexpressed LDLRAP1 on lipid metabolism, ポスター発表, Wada S, Sawamura M, Wada F, Harada-Shiba M, 第 47 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2015 年 7 月 9 日～10 日, 国内
58. 動脈硬化モデル ApoE-KO マウスの CT による病態イメージングとその病理組織像:内臓脂肪、脂肪肝と動脈硬化の石灰化病変の検出と定量化, ポスター発表, 柴田映子, 柴田雅朗, 斯波真理子, 第 47 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2015 年 7 月 9 日～10 日, 国内
59. 新規分子非ヘテロダイマー型 60kDa PCSK9 特異的 ELISA の構築と血中動態, ポスター発表, 岩崎忠雄, 石原光昭, 鯨岡健, 小川一行, 服部浩明, 堀美香, 斯波真理子, 第 47 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2015 年 7 月 9 日～10 日, 国内
60. 超音波エラストグラフィを用いた家族性高コレステロール血症患者のアキレス腱の質的評価, ポスター発表, 道倉雅仁, 小倉正恒, 富家千鶴, 河野雄平, 木原進士, 斯波真理子, 第 47 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2015 年 7 月 9 日～10 日, 国内
61. Combination of LDL receptor adaptor protein 1 (LDLRAP1) and PCSK9 mutations shows severe clinical phenotype in heterozygous familial hypercholesterolemia, ポスター発表, Ohta N, Hori M, Makino H, Masuda H, Fujiyama H, Tamanaha T, Miyamoto Y, Harada-Shiba M, 第 47 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2015 年 7 月 9 日～10 日, 国内
62. Proprotein convertase subtilisin/kexin 9(PCSK9) variants in Japanese heterozygous familial hypercholesterolemia, ポスター発表, Hori M, Ohta N, Ogura M, Makino H, Tamanaha T, Miyamoto Y, Harada-Shiba M, 第 47 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2015 年 7 月 9 日～10 日, 国内
63. 家族性高コレステロール血症の残存リスクとしての LDL 粒子の質的評価, ポスター発表, 小倉正恒, 道倉雅仁, 富家千鶴, 堀美香, 森本めぐむ, 斯波真理子, 第 47 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2015 年 7 月 9 日～10 日, 国内
64. 家族性高コレステロール血症の男児患者におけるピタバスタチンの長期投与の有効性及び安全性, ポスター発表, 斯波真理子, 太田孝男, 大竹明, 岡田知雄, 有阪治, 第 47 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2015 年 7 月 9 日～10 日, 国内
65. 架橋型人工核酸を用いた分子標的薬開発, 口頭発表, 斯波真理子, 第 47 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2015 年 7 月 9 日～10 日, 国内
66. 家族性高コレステロール血症に対する新しい治療法の開発と臨床応用, 口頭発表, 小関正博, 嵯峨礼美, 江副幸子, 小林卓哉, 朝治真澄, 松田響, 朱穎竝, 岡田健志, 西良雅己, 中谷和弘, 川瀬良太, 増田大作, 大濱透, 西田誠, 富田興一, 細川互, 大須賀慶悟, 富山憲幸, 川本弘一, 伊藤壽記, 柳光司, 市育代, 森山博由, 早川堯夫, 荒井秀男, 斯波真理子, 坂田泰史, 山下静也, 第 47 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2015 年 7 月 9 日～10 日, 国内
67. Role of proprotein convertase subtilisin/kexin 9(PCSK9) variants in Japanese heterozygous familial hypercholesterolemia, ポスター発表, Hori M, Ohta N, Makino H, Tamanaha T, Kawano Y, Miyamoto Y, Harada-Shiba M, XV II International Symposium on Atherosclerosis 2015, 2015 年 5 月 23 日～26 日, 国外
68. The outlook for the management of HoFH in Asia, 口頭発表, Harada-Shiba M, XV II International Symposium on Atherosclerosis 2015, 2015 年 5 月 23 日～26 日, 国外

69. Effects of Selective Down-regulation of Apolipoprotein C-III by Antisense Oligonucleotides, ポスター発表, Wada F, Yamamoto T, Obika S, Harada-Shiba M, XV II International Symposium on Atherosclerosis 2015, 2015年5月23日～26日, 国外
70. FH diagnostic criteria in Japan, 口頭発表, Harada-Shiba M, XV II International Symposium on Atherosclerosis 2015, 2015年5月23日～26日, 国外
71. Cholesterol Efflux Capacity in Patients with Familial Hypercholesterolemia, ポスター発表, Ogura M, Morimoto M, Hori M, Harada-Shiba M, XV II International Symposium on Atherosclerosis 2015, 2015年5月23日～26日, 国外
72. MTP inhibition for hoFH and chylomicronemia?, 口頭発表, Harada-Shiba M, XV II International Symposium on Atherosclerosis 2015, 2015年5月23日～26日, 国外
73. Anti-Inflammatory Effect of Mesenchymal Stem Cell-Conditioned Medium(MSC-CM) to Cells Related to Formation of Atherosclerotic Lesion, ポスター発表, Takafuji Y, Hori M, Harada-Shiba M, 第79回日本循環器学会学術集会, 2015年4月24日～26日, 国内
74. Intracranial Atherosclerotic Disease in Familial Hypercholesterolemia-a Cross Sectional Study, 口頭発表, Fukuda-Doi M, Toyoda K, Ogura M, Nishimura K, Harada-Shiba M, 第79回日本循環器学会学術集会, 2015年4月24日～26日, 国内
75. Role of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin 9(PCSK9) Variants in Japanese Heterozygous Familial Hypercholesterolemia, 口頭発表, Hori M, Ohta N, Makino H, Tamanaha T, Kishimoto I, Kawano Y, Miyamoto Y, Harada-Shiba M, 第79回日本循環器学会学術集会 2015年4月24日～26日, 国内
76. 家族性高コレステロール血症患者のアキレス腱評価における超音波法の優位性, ポスター発表, 道倉雅仁, 小倉正恒, 山本真大, 関本雅彦, 富家千鶴, 河野雄平, 柳光司, 斯波真理子, 第79回日本循環器学会学術集会, 2015年4月24日～26日, 国内
77. Hepatitis B and C Virus Infection and the Risk of Arterial Stiffness Measured by CAVI in Japanese Middleaged Men, ポスター発表, Ogura M, Harada-Shiba M, 第79回日本循環器学会学術集会, 2015年4月24日～26日, 国内
78. 家族性高コレステロール血症の最近の知見, 口頭発表, 斯波真理子, 第79回日本循環器学会学術集会, 2015年4月24日～26日, 国内
79. 家族性高コレステロール血症 (FH) 合併妊娠患者に対する Management -LDLApheresisiを中心とした脂質管理-, 口頭発表, 小川浩司, 西垣孝行, 四井田英樹, 高橋裕三, 吉田幸太郎, 中崎宏則, 守田佳保里, 前千力, 林輝行, 榎野久士, 斯波真理子, 第79回日本循環器学会学術集会, 2015年4月24日～26日, 国内
80. Removal of Plasma Mature and Furin-cleaved Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin 9(PCSK9) by LDLapheresis in Familial Hypercholesterolemia with or without ApoB, ポスター発表, Hori M, Yuasa Y, Makino H, Yanagi K, Tamanaha T, Kishimoto I, Hattori H, Harada-Shiba M, 第79回日本循環器学会学術集会, 2015年4月24日～26日, 国内
81. Efficacy and Safety of LIVALO Tablet(NK-104) in Japanese Pediatric Patients with Heterozygous FH, ポスター発表, Harada-Shiba M, Arisaka O, Okada T, Ootake A, 第79回日本循環器学会学術集会, 2015年4月24日～26日, 国内

82. Cholesterol Efflux Capacity as an Emergent Biomarker in Patients with Familial Hypercholesterolemia already Prescribed Statin, 口頭発表, Ogura M, Morimoto M, Hishida A, Koezuka R, Tochiya M, Tamanaha T, Makino H, Kishimoto I, Kawano Y, Harada-Shiba M, 第 79 回日本循環器学会学術集会, 2015 年 4 月 24 日～26 日, 国内
83. Serum Total Bilirubin Levels in Japanese Patients with Familial Hypercholesterolemia, ポスター発表, Ogura M, Morimoto M, Hishida A, Koezuka R, Tochiya M, Tamanaha T, Makino H, Kishimoto I, Kawano Y, Harada-Shiba M, 第 79 回日本循環器学会学術集会, 2015 年 4 月 24 日～26 日, 国内
84. 肝炎ウイルス感染と動脈硬化指標 CAVI との関連, ポスター発表, 小倉正恒, 斯波真理子, 第 112 回日本内科学会総会・講演会 2015 年 4 月 10 日～12 日, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 家族性高コレステロール血症・アフェレーシス患者会、斯波真理子「FH の遺伝子と新しい治療の開発」2017/4/16
2. 市民セミナー、斯波真理子「コレステロール高めは放置しない」、2017/2/5、国内
3. FH デー市民公開講座、斯波真理子「家族性高コレステロール血症」2016/9/25、国内
4. 高コレステロール血症患者の集い、斯波真理子「治療薬、治療法の現状と今後」、2016/9/24、国内
5. 第 16 回動脈硬化教育フォーラム市民公開講座、斯波真理子「家族でコレステロールが高い時。食生活が問題？それとも遺伝？」、2016/2/7、国内
6. 家族性高コレステロール血症・アフェレーシス患者会総会、斯波真理子「新しい治療法開発の取り組みについて」、2015/10/25、国内
7. 北千里高校文化祭、斯波真理子、堀美香、小倉正恒、和田郁人、高藤義正「動脈硬化の仕組みを知る」、2015/9/11,12、国内
8. 家族性高コレステロール血症・アフェレーシス患者会総会、斯波真理子「新しい治療について」、2015/4/20、国内

(4) 特許出願

公開を希望しない