

- variations in muscle mass, muscle strength and physical performance measures *Eur Geriatr Med* 5:155–164, 2014
- 2) Sewo Sampaio PY, Sampaio RA, Yamada M, Ogita M, Arai H. Comparison of frailty among Japanese, Brazilian Japanese descendants and Brazilian community-dwelling older women. *Geriatr Gerontol Int.* in press
 - 3) Nishiguchi S, Yamada M, Fukutani N, Adachi D, Tashiro Y, Hotta T, Morino S, Shirooka H, Nozaki Y, Hirata H, Yamaguchi M, Arai H, Tsuboyama T, Aoyama T. Differential Association of Frailty With Cognitive Decline and Sarcopenia in Community-Dwelling Older Adults. *J Am Med Dir Assoc*, in press.
 - 4) Sampaio PYS, Sampaio RAC, Yamada M, Arai H, Comparison of frailty between users and non-users of a day care center using the Kihon Checklist in Brazil, *J Clin Gerontol Geriatr*, 5:82–85, 2014
 - 5) Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, Zúñiga C, Arai H, Boirie Y, Chen LK, Fielding RA, Martin FC, Michel JP, Sieber C, Stout JR, Studenski SA, Vellas B, Woo J, Zamboni M, Cederholm T. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age Ageing*, 43:748–59, 2014
 - 6) Tanigawa T, Takechi H, Arai H, Yamada M, Nishiguchi S, Aoyama T. Effect of physical activity on memory function in older adults with mild Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Geriatr Gerontol Int*, 14:758–62, 2014
 - 7) Chen LK, Liu LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Bahyah KS, Chou MY, Chen LY, Hsu PS, Krairit O, Lee JS, Lee WJ, Lee Y, Liang CK, Limpawattana P, Lin CS, Peng LN, Satake S, Suzuki T, Won CW, Wu CH, Wu SN, Zhang T, Zeng P, Akishita M, Arai H, Sarcopenia in Asia: consensus report of the asian working group for sarcopenia, *J Am Med Dir Assoc*, 15(2): 95–101,2014.
 - 8) Yamada M, Moriguchi Y, Mitani T, Aoyama T, Arai H, Age-dependent changes in skeletal muscle mass and visceral fat area in Japanese adults from 40 to 79 years-of-age, *Geriatr Gerontol Int*, 14 Suppl 1:8–14, 2014.
 - 9) Sampaio RAC, Sampaio PYS, Yamada M, Yukutake T, Uchida MC, Tsuboyama T, Arai H, Arterial stiffness is associated with low skeletal muscle mass in Japanese community-dwelling older adults, *Geriatr Gerontol Int*, 14 Suppl, 1:109–14, 2014.
 - 10) Yamada M, Nishiguchi S, Fukutani N, Tanigawa T, Yukutake T, Kayama H, Aoyama T, Arai H, Prevalence of sarcopenia in community-dwelling Japanese older adults, *J Am Med Dir Assoc*, 14(12): 911–5,2013.
 - 11) Sampaio PYS, Sampaio RAC, Yamada M, Ogita M, Arai H, Validation and Translation of the Kihon Checklist (frailty index) into Brazilian Portuguese, *Geriatr*

- Gerontol Int, in press.
- 12) Tanigawa T, Takechi H, Arai H, Yamada M, Nishiguchi S, Aoyama T, Effect of physical activity on memory function in older adults with mild Alzheimer's disease and mild cognitive impairment, Geriat Gerontol Int, in press.
- 13) Yukutake T, Yamada M, Fukutani N, Nishiguchi S, Kayama H, Tanigawa T, Adachi D, Hotta T, Morino S, Tashiro Y, Arai H, Aoyama T, Arterial stiffness determined by cardio-ankle vascular index (CAVI) is associated with poor cognitive function in community-dwelling elderly, J Atheroscler Thromb, in press.
- 14) Yamada M, Arai H, Nishiguchi S, Kajiwara Y, Yoshimura K, Sonoda T, Yukutake T, Kayama H, Tanigawa T, Aoyama T, Chronic kidney disease (CKD) is an independent risk factor for long-term care insurance (LTCI) need certification among older Japanese adults: A two-year prospective cohort study, Arch Gerontol Geriatr, in press.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
- H-1. 取得特許
なし
- H-2. 実用新案登録
なし
- H-3. その他
【政策への提言】
なし

厚生労働科学研究委託費(再生医療実用化研究事業)

「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」

委託業務成果報告 (業務項目)

ADMPC の安全性の検討

(安全性確保に関する助言)

担当責任者 :

近畿大学薬学総合研究所 所長・特任教授

早川堯夫

研究要旨

「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」を目指し、その治療用細胞資材として肝要な同種脂肪組織由来多系統前駆細胞(ADMPC)の安全性について検討する必要がある。本研究では、ADMPC を含むヒト幹細胞の観点を網羅した臨床応用に用いる細胞ソースとしての幹細胞の在り方および取り扱いについて、注意すべき事項や留意点など、必要事項の抽出や掌握及び国内外の状況調査、それらを総合的に取りまとめた情報を把握し、分析と考察を行った。

研究協力者 (順不同)

森山博由	近畿大学薬学総合研究所 准教授
------	-----------------

A.研究目的

再生医療実用化推進と安全性確保には研究開発の推進と規制環境の整備が車の両輪である。研究分担者はこれまで、薬事法及び医療法下のヒト細胞加工製品の品質・安全性確保に関する研究に従事し、現行の全ての関連指針の通知化に寄与してきた。これらの指針は、多種多様な製品で想定しうるあらゆる可能性を網羅できるように作成されたものである。ところで、幹細胞を用いた基礎および臨床応用にわたる再生医療研究開発や承認審査においては、ヒト幹細胞の品質及び安全性を的確にかつ合理的に確保する必要があるのは言うまでもない。そこでは、細胞の種類や特性、臨床適用法などをふまえたリスクに基づく適切な試験の実施やデータの評価がなされるべきであり、過剰な試験やデータを求めず、その安全性を確保することが望ましい。しかし、現行の指針等で示されている網羅的事項の中から、これらに叶う必要かつ十分な項目の選択及びデータの評価を開発者・臨床医・研究者など実施に携わるものが自身で判断することは容易ではない。本研究で用いる細胞ソースであるところの同種脂肪組織由来多系統前駆細胞(ADMPC)についても、まさに同様の障壁が存在する。そこで本研究では、同種脂肪組織由来多系統前駆細胞(ADMPC)およびこれらを含むヒト幹細胞を用いた再生医療のレギュラトリーサイエンスについて、その歩を進めるべく、広く国内外の情報を収集解析し、また現行の指針等と比べながら、「LDL アフェレーン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」のための安全性の確保等の在り方や留意点についての総合的な検討を行うこと

を目的とする。

B.研究方法

2014年 IABS 理事会[国際生物製剤標準化連盟理事会](ストラスブルグ・フランス)、2014年 ISSCR[第12回国際幹細胞学会](カナダ・バンクーバー)、Translational Regenerative Medicine Congress 2014(再生医療実用化推進会議)2014(ドイツ・ライプツヒ)、国際脂肪療法科学会議 2014(International Federation for Adipose Therapeutics and Science (IFATS) 2014)(オランダ・アムステルダム)、生体組織工学及び再生医療治療薬学会年会議 2014(Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society [Termis] Annual Conference - meeting 2014)(アメリカ合衆国ワシントン DC)に参加し、調査研究活動を実施する。それらの知見を加味し、研究分担者である早川堯夫が理事を務める IABS(国際生物製剤標準化連盟)ミーティングを主催し、国内外の研究者とともに国際調和を目指した研究発表および議論を行う。

これらの研究から得られた成果を参考とし、再生医療に大きく貢献する幹細胞5指針案への充当、ならびに現時点までに体系化された指針案の英文での情報発信をおこなうことで、本研究課題に肝要な戦略支援のための参考指針を取り纏める。

C.研究結果

2014年 IABS 理事会[国際生物製剤標準化連盟理事会](ストラスブルグ・フランス)、Translational Regenerative Medicine Congress 2014(再生医療実用化推進会議)2014(ドイツ・ライプツヒ)に出席し、ヒト幹細胞加工製品を含む先端医療医薬品等の品質・安全性確保

に関する各国の最新の薬事規制の考え方についての意見交換と課題の抽出及び問題提起を行い、討議と意見交換を深める中で、臨床研究及び基礎研究に用いる体性幹細胞における基準や品質評価等に有用な情報交換と議論ならびに、それらの最新の知見を共有できる国際的ネットワークの構築に至った。続いて、2014年 ISSCR[第12回国際幹細胞学会](カナダ・バンクーバー)、国際脂肪療法科学会議 2014(International Federation for Adipose Therapeutics and Science (IFATS) 2014)(オランダ・アムステルダム)に出席し、ヒト幹細胞利用再生医療の研究開発動向の調査・研究及び製品の品質・安全性確保に関するわが国の指針の紹介と意見交換を行うことで、幹細胞学全般から当該細胞(ADMPC)を見直すことで、本研究事業を進捗する上での有効と思しき幹細胞性状の知見等を蓄積した。同様に、生体組織工学及び再生医療治療薬学会年会議 2014(Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society [Termis] Annual Conference - meeting 2014)(アメリカ合衆国ワシントン DC)に於いては、ヒト幹細胞の臨床応用に関する欧米における最新の研究開発動向についての調査研究を実施し、欧州の動向を参考にしつつ、最新の研究開発動向、規制状況及び患者団体等を含めて開発支援を推進するアプローチを参考に、本研究に活用すべく方策を講ずるなどの結果を得た。また、これらの成果を、研究分担者である早川堯夫が理事を務める IABS(国際生物薬品標準化連盟)が主催した東京ミーティングにおける情報発信内容に加味し、国内外の幹細胞治療・基礎研究の専門家を含む、産官学で活躍する第一線の再生医療規制科学関係者・研究者とともに、再生医療の

国際調和を目指した研究発表および議論を行った。これは、ADMPCの安全性の検討に寄与するのみならず、本研究事業支援という意味でも大きく貢献するものとなった。また、ここまでの研究成果から得られた知見や幹細胞を用いた再生医療に係る薬事戦略支援の指針案となる幹細胞5指針の内容の充実、ならびに、現時点で取り纏めに至っている同指針を英文化(論文発表の項 1~5)し、その草稿をまとめるに至った。加えて、これらの成果は、当該年度の「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行令」及び「再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則」の取扱いについて(平成26年10月31日医政研発1031第1号厚生労働省医政局研究開発振興課長通知)、生物由来原料基準の一部を改正する件(平成26年厚生労働省告示第375号)の政策提言としても反映された。

D.考察

本研究を通じて、主にヒト(同種・自己)体性幹細胞における安全性に関する項目を取り上げるに至った。これは、我々が別途草案し、平成24年9月に公表されたヒト幹細胞由来製品の品質及び安全性の確保に関する5つの薬事指針の報告とリンクして機能すると思われる。その要項を含んだ結果として、論文発表成果の2)に取り纏めるに至っている。また、平成26年度の再生医療等の安全性の確保等に関する法律(関係法令等:再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行令(平成26年8月8日政令第278号)、再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則(厚生労働省令第110号)、再生医療の迅速かつ安全な研究開発及び提供並びに普及の促進に

関する基本的な方針(平成26年11月25日閣議決定)など)や幹細胞5指針を踏まえた本研究の確認申請制度要項精査が肝要であると思われる。これにより、本研究における安全性確保の側面は大幅に増強され、今後の臨床研究の展開を大きくサポートすることが考察できる。

E. 結論

本研究で見えてきた安全性に関する基本要素や最新の国内外の知見を的確に押さえつつ、当該年度までに築いた本件に関わる国際的ネットワークを最大限に活用し、広く国内外での最新動向を把握し、さらに、より有効で安全な幹細胞の在り方を検討できるであろう。また、成果として報告した最新の幹細胞の安全性の観点を包含した5指針案英語版は、上述の世界協調との背景も有しており、本研究のより具体的な方策を乗じていくことにこうげんできる。これこそが、本研究の目指す難治性疾患の先進医療への構築には重要であると結論づけられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takao Hayakawa, Takashi Aoi, Akihiro Umezawa, Keiya Ozawa, Yoji Sato, Yoshiki Sawa, Akifumi Matsuyama, Shinya Yamanaka, and Masayuki Yamato. Study on Ensuring the Quality and Safety of Pharmaceuticals and Medical Devices Derived from the Processing of Autologous Human Somatic Stem Cells. *Regenerative Therapy* 2015 in press.
- 2) Takao Hayakawa, Takashi Aoi, Akihiro Umezawa, Keiya Ozawa, Yoji Sato, Yoshiki Sawa, Akifumi Matsuyama, Shinya Yamanaka, and Masayuki Yamato. Study on Ensuring the Quality and Safety of Pharmaceuticals and Medical Devices

Derived from the Processing of Allogenic Human Somatic Stem Cells. *Regenerative Therapy* 2015 in press.

- 3) Takao Hayakawa, Takashi Aoi, Akihiro Umezawa, Keiya Ozawa, Yoji Sato, Yoshiki Sawa, Akifumi Matsuyama, Shinya Yamanaka, and Masayuki Yamato. Study on Ensuring the Quality and Safety of Pharmaceuticals and Medical Devices Derived from Processing of Autologous Human Induced Pluripotent Stem Cell (-Like Cells). *Regenerative Therapy* 2015 in press.
- 4) Takao Hayakawa, Takashi Aoi, Akihiro Umezawa, Keiya Ozawa, Yoji Sato, Yoshiki Sawa, Akifumi Matsuyama, Shinya Yamanaka, and Masayuki Yamato. Study on Ensuring the Quality and Safety of Pharmaceuticals and Medical Devices Derived from Processing of Allogenic Human Induced Pluripotent Stem Cell (-Like Cells). *Regenerative Therapy* 2015 in press.
- 5) Takao Hayakawa, Takashi Aoi, Akihiro Umezawa, Keiya Ozawa, Yoji Sato, Yoshiki Sawa, Akifumi Matsuyama, Shinya Yamanaka, and Masayuki Yamato. Study on Ensuring the Safety and Quality of Pharmaceuticals and Medical Devices Derived from the Processing of Human Embryonic Stem Cells. *Regenerative Therapy* 2015 in press.
- 6) Moriyama H, Moriyama M, Isshi H, Ishihara S, Okura H, Ichinose A, Ozawa T, Matsuyama A, Hayakawa T. Role of notch signaling in the maintenance of human mesenchymal stem cells under hypoxic conditions. *Stem Cells Dev.* 2014 Sep;23(18):2211-24.
- 7) Moriyama M, Moriyama H, Uda J, Matsuyama A, Osawa M, Hayakawa T. BNIP3 plays crucial roles in the differentiation and maintenance of epidermal keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 2014 Jun;134(6):1627-35.
- 8) Takayama K, Kawabata K, Nagamoto Y, Inamura M, Ohashi K, Okuno H, Yamaguchi T, Tashiro K, Sakurai F, Hayakawa T, Okano T, Furue MK, Mizuguchi H. CCAAT/enhancer binding

- protein-mediated regulation of TGF β receptor 2 expression determines the hepatoblast fate decision. *Development*. 2014 Jan;141(1):91-100.
- 9) Yagi Y, Kakehi K, Hayakawa T, Suzuki S. Application of microchip electrophoresis sodium dodecyl sulfate for the evaluation of change of degradation species of therapeutic antibodies in stability testing. *Anal Sci*. 2014;30(4):483-8.
 - 10) Toshio Morikawa, Kiyofumi Ninomiya, Katsuya Imura, Takahiro Yamaguchi, Yoshinori Akagi, Masayuki Yoshikawa, Takao Hayakawa, Osamu Muraoka, Hepatoprotective triterpenes from traditional Tibetan medicine *Potentilla anserina*. *Phytochemistry*, **102**, 169-181 (2014).
 - 11) Toshio Morikawa, Yusuke Nakanishi, Kiyofumi Ninomiya, Hisashi Matsuda, Souichi Nakashima, Hisako Miki, Yu Miyashita, Masayuki Yoshikawa, Takao Hayakawa, Osamu Muraoka, Dimeric pyrrolidinoindoline-type alkaloids with melanogenesis inhibitory activity in flower buds of *Chimonanthus praecox*. *J. Nat. Med.*, **68**, 539-549 (2014).
- ## 2. 研究発表
- 1) Hiroyuki Moriyama, Mariko Moriyama, Akifumi Matsuyama, Takao Hayakawa. 低酸素暴露を介する脂肪由来間葉系幹細胞のドーパミン産生細胞分化誘導. Mar, 4-6, 2014. 第 13 回日本再生医療学会総会. 京都.
 - 2) Mariko Moriyama, Junki Uda, Hiroyuki Moriyama, Akifumi Matsuyama, Masatake Osawa, Takao Hayakawa. オートファジー関連分子 BNIP3 は、表皮分化ならびに表皮形態維持に重要な働きをする. Mar 4-6, 2014. 第 13 回日本再生医療学会総会. 京都.
 - 3) 森山麻里子, 宇田純輝, 松山晃文, 早川堯夫, 森山博由. オートファジーと皮膚構築. 皮膚の会(総会), Mar 15-16, 2014. 松山.
 - 4) 森山博由. 再生医療を照らす脂肪由来幹細胞の製造法と派生效果. 5/14~5/16, 2014, BIO tech 2014 -国際バイオテクノロジー展/技術会議-アカデミックフォーラム. 東京.
 - 5) Moriyama Hiroyuki, Moriyama Mariko, Ueda Ayaka, Nishibata Yusuke, Okura Hanayuki, Matsuyama Akifumi, Hayakawa Takao. ROLE OF NOTCH SIGNALING IN THE MAINTENANCE OF HUMAN MESENCHYMAL STEM CELLS UNDER HYPOXIC CONDITIONS. June 18 - 21, 2014, 12th ISSCR at Vancouver, CANADA.
 - 6) Uda Junki, Moriyama Mariko, Moriyama Hiroyuki, Osawa Masatake, Hayakawa Takao. BNIP3 PLAYS CRUCIAL ROLES IN THE DIFFERENTIATION AND MAINTENANCE OF EPIDERMAL KERATINOCYTES. June 18 - 21, 2014, 12th ISSCR at Vancouver, CANADA.
 - 7) Moriyama Mariko, Moriyama Hiroyuki, Sawaragi Kei, Okura Hanayuki, Matsuyama Akifumi, Hayakawa Takao. Development of a single tet-off lentiviral vector system with tightly regulated and homogeneous expression of target genes in human adipose-derived mesenchymal stem cells. June 18 - 21, 2014, 12th ISSCR at Vancouver, CANADA.
 - 8) Ohmori Shigenari, Taniguchi Yuki, Moriyama Mariko, Moriyama Hiroyuki, Hayakawa Takao. DIFFERENTIATION OF DOPAMINERGIC NEURONAL CELLS FROM HUMAN ADIPOSE-DERIVED MULTILINEAGE PROGENITOR CELLS. June 18 - 21, 2014, 12th ISSCR at Vancouver, CANADA.
 - 9) 大森重成、森山麻里子、谷口祐紀、深瀬堯哉、松山晃文・早川堯夫、森山博由. ヒト脂肪組織由来多系統前駆細胞 (hADMPC) を用いたドーパミン産生細胞への誘導法の確立. 2014 年 8 月 28~29 日, 生体機能と創薬シンポジウム 2014. 東大阪.
 - 10) 大森重成、森山麻里子、谷口祐紀、深瀬堯哉、松山晃文・早川堯夫、森山博由. ヒト脂肪組織由来多系統前駆細胞 (hADMPC) を用いたドーパミン産生細胞への誘導法の確立. 2014 年 8 月 28~29 日, 生体機能と創薬シンポジウム 2014. 東大阪.
 - 11) 河野真有香、森山麻里子、中北和樹、早川堯夫、森山博由. 幹細胞資材における

- ウイルス混入及び残存試験法確立を目的とした高感度・高精度な新規核酸増幅基盤技術開発. 2014年8月28~29日, 生体機能と創薬シンポジウム 2014. 東大阪.
- 12) 谷口祐紀, 森山麻里子, 大森重成, 早川堯夫, 森山博由. キンドラー症候群患者由来ヒト脂肪組織由来多系統前駆細胞(hADMPC)より樹立した iPS 細胞の皮膚ケラチノサイトへの分化誘導法確立. 2014年8月28~29日生体機能と創薬シンポジウム 2014. 東大阪.
 - 13) 山田 翼, 森山麻里子, 宇田純輝, 森山博由, 早川堯夫. BCL-2 ファミリー分子 BNIP3 が表皮分化および表皮形態維持に及ぼす影響. 2014年8月28~29日, 生体機能と創薬シンポジウム 2014. 東大阪.
 - 14) 百合祐樹, 森山麻里子, 森山博由, 早川堯夫. 新規ヒト脂肪組織由来多能性前駆細胞に存在する OCT4 陽性細胞は真の多能性幹細胞たりうるのか?. 2014年8月28~29日, 生体機能と創薬シンポジウム 2014. 東大阪.
 - 15) 石原慎, 森山麻里子, 阪口公一, 石濱里穂, 大倉華雪, 松山晃文, 早川堯夫, 森山博由. 低酸素状態における Notch シグナルと解糖系の関係. 2014年8月28~29日, 生体機能と創薬シンポジウム 2014. 東大阪.
 - 16) 曾根千晶, 森山麻里子, 大倉華雪, 松山晃文, 早川堯夫, 森山博由. 新規ヒト脂肪組織由来多系統前駆細胞(hADMPC)を用いたインスリン産生細胞の作製. 2014年8月28~29日, 生体機能と創薬シンポジウム 2014. 東大阪.
 - 17) Tadashi Michiyama, Horoyuki Moriyama, Mario Moriyama, Takao Hayakawa, Kiyofumi Ninomiya, Osamu Muraoka, Saowanee Chaipetch, Toshio Morikawa. Inhibitory effects of oligostilbenoids from bark of *Shorea roxburghii* on malignant melanoma cell growth: implications for a candidate of novel topical anticancer agents. The 27th International Conference on Polyphenols (ICP2014), (Nagoya, Japan), 2014.9.
 - 18) MARIKO MORIYAMA, JUNKI UDA, MASATAKE OSAWA, TAKAO HAYAKAWA, HIROYUKI MORIYAMA. BNIP3 Plays Crucial Roles in the Differentiation and Maintenance of Epidermal Keratinocytes. Sept 11-15, 2014. European society for dermatological research (ESDR). Copenhagen, Danmark.
 - 19) JUNKI UDA, MARIKO MORIYAMA, MASATAKE OSAWA, TAKAO HAYAKAWA, HIROYUKI MORIYAMA. BNIP3 PLAYS CRUCIAL ROLES IN THE DIFFERENTIATION AND MAINTENANCE OF EPIDERMAL KERATINOCYTES. Sept 22-26, 2014. Austrarian society for Dermatology Research (ASDR). Sydney, Australia.
 - 20) ○宇田純輝, 森山麻里子, 北川綾弓, 野村昇吾, 早川堯夫, 森山博由. Bcl-2 ファミリー分子 BNIP3 が表皮構築に及ぼす影響. 第64回 日本薬学会近畿支部総会・大会. [口頭発表] 10/11, 2011, 京都薬科大学, 京都.
 - 21) 雨宮有佑, 北野亮介, 古谷圭史, 村上健太, 森山麻里子, 早川堯夫, 森山博由. 日本の新薬承認格差の現状とその打開策についての検討. [ポスター発表]第64回 日本薬学会近畿支部総会・大会. 10/11, 2011, 京都薬科大学, 京都.
 - 22) 山田翼, 森山麻里子, 宇田純輝, 早川堯夫, 森山博由. BCL-2 ファミリー分子 BNIP3 と表皮分化および形態維持機構との関連性. [ポスター発表]第64回 日本薬学会近畿支部総会・大会. 10/11, 2011, 京都薬科大学, 京都.
 - 23) 石原慎, 森山麻里子, 阪口公一, 上村充香, 大石実央, 大倉華雪, 松山晃文, 早川堯夫, 森山博由. 低酸素状態における Notchシグナルと解糖系の相関性. [ポスター発表]第64回 日本薬学会近畿支部総会・大会. 10/11, 2011, 京都薬科大学, 京都.
 - 24) 石濱里穂, 森山麻里子, 鈴木格, 早川堯夫, 森山博由. ヒト脂肪組織由来多系統前駆細胞(hADMPC)を用いたメラノサイトの作製. [ポスター発表]第64回 日本薬学会近畿支部総会・大会. 10/11, 2011, 京都薬科大学, 京都.
 - 25) 曾根千晶, 森山麻里子, 大倉華雪, 松山晃文, 早川堯夫, 森山博由. 新規ヒト脂肪組織由来多系統前駆細胞 (hADMPC)を用いたインスリン産生細胞の作成. [ポスター発表]第64回 日本薬学会近畿支

- 部総会・大会. 10/11, 2011, 京都薬科大学, 京都.
- 26) 大森重成, 森山麻里子, 谷口祐紀, 深瀬堯哉, 松山晃文, 早川堯夫, 森山博由. ヒト脂肪組織由来多系統前駆細胞 (hADMPC) を用いたドパミン産生細胞への誘導法の確立. [ポスター発表] 第64回日本薬学会近畿支部総会・大会. 10/11, 2011, 京都薬科大学, 京都.
 - 27) 道山 忠史, 森山 麻里子, 二宮 清文, Saowanee Chaipech, 村岡 修, 森川 敏生, 早川 堯夫, 森山 博由. 悪性黒色腫細胞に対する *Shorea roxburghii* 由来オリゴスチルベノイドの影響. 第64回日本薬学会近畿支部総会・大会. 10/11, 2011, 京都薬科大学, 京都.
 - 28) 北野亮介, 雨宮有佑, 古谷圭史, 村上健太, 森山麻里子, 早川堯夫, 森山博由. 再生医療製品実用化における規制制度の課題について. [ポスター発表] 第64回日本薬学会近畿支部総会・大会. 10/11, 2011, 京都薬科大学, 京都.
 - 29) 野村昇吾, 森山麻里子, 宇田純輝, 早川堯夫, 森山博由. 表皮構築過程における Foxo3a の関与. [ポスター発表] 第64回日本薬学会近畿支部総会・大会. 10/11, 2011, 京都薬科大学, 京都.
 - 30) 森山 麻里子, 宇田 純輝, 石濱 里穂, 大森 重成, 石原 慎, 曾根 千晶, 谷口祐紀, 百合 祐樹, 早川 堯夫, 森山 博由. 「贅肉は贅沢! ? ヒト脂肪組織由来多系統前駆細胞の魅力」【講演】Nov 23, 2014, 第5回生命機能研究会, 甲南大学ポートアイランドキャンパス, 神戸.
 - 31) 宇田 純輝, 森山 麻里子, 早川 堯夫, 森山 博由. オートファジー制御関連分子 BNIP3 は表皮分化ならびに表皮形態維持に重要な働きをする. [口頭発表] Nov 23, 2014, 第5回生命機能研究会, 甲南大学ポートアイランドキャンパス, 神戸. [最優秀口頭発表賞受賞]
 - 32) 大森重成, 森山麻里子, 谷口祐紀, 深瀬堯哉, 松山晃文, 早川堯夫, 森山博由. ヒト脂肪組織由来多系統前駆細胞 (hADMPC) を用いたドパミン産生細胞への誘導法の確立. [ポスター発表] Nov 23, 2014, 第5回生命機能研究会, 甲南大学ポートアイランドキャンパス, 神戸.
 - 33) 石濱里穂, 森山麻里子, 鈴木格, 早川堯夫, 森山博由. ヒト脂肪組織由来多系統前駆細胞(hADMPC)を用いたメラノサイトの作製. [ポスター発表] Nov 23, 2014, 第5回生命機能研究会, 甲南大学ポートアイランドキャンパス, 神戸.
 - 34) 百合祐樹, 森山麻里子, 早川堯夫, 森山博由. 新規ヒト脂肪組織由来多能性前駆細胞に存在する OCT4 陽性細胞は真の多能性幹細胞たりうるのか? [ポスター発表] Nov 23, 2014, 第5回生命機能研究会, 甲南大学ポートアイランドキャンパス, 神戸.
 - 35) Junki Uda, Mariko Moriyama, Hiroyuki Moriyama, Takao Hayakawa. BNIP3 PLAYS CRUCIAL ROLES IN THE DIFFERENTIATION AND MAINTENANCE OF EPIDERMAL KERATINOCYTES. [Oral presentation] The 36th annual meeting of the molecular biology society of Japan. Nov 25-27, Pacifico-Yokohama, Yokohama, Japan.
 - 36) Junki Uda, Mariko Moriyama, Hiroyuki Moriyama, Takao Hayakawa. BNIP3 PLAYS CRUCIAL ROLES IN THE DIFFERENTIATION AND MAINTENANCE OF EPIDERMAL KERATINOCYTES. [Poster presentation] The 36th annual meeting of the molecular biology society of Japan. Nov 25-27, Pacifico-Yokohama, Yokohama, Japan.
 - 37) Shin Ishihara, Mariko Moriyama, Koichi Sakaguchi, Hanayuki Okura, Akifumi Matsuyama, Takao Hayakawa, Hiroyuki Moriyama. Role of Notch signaling in glycolysis regulation under hypoxic conditions. [Oral presentation] The 36th annual meeting of the molecular biology society of Japan. Nov 25-27, Pacifico-Yokohama, Yokohama, Japan.
 - 38) Shin Ishihara, Mariko Moriyama, Koichi Sakaguchi, Hanayuki Okura, Akifumi Matsuyama, Takao Hayakawa, Hiroyuki Moriyama. Role of Notch signaling in glycolysis regulation under hypoxic conditions. [Poster presentation] The 36th annual meeting of the molecular biology society of Japan. Nov 25-27, Pacifico-Yokohama, Yokohama, Japan.
 - 39) Riho Ishihama, Tadashi Michiyama, Hiroyuki Moriyama, Mariko Moriyama, Takao Hayakawa, Kiyofumi Ninomiya,

- Osamu Muraoka, Saowanee Chaipech^{1,2} and Toshio Morikawa. Inhibitory Effects of Oligostilbenoids from Bark of *Shorea roxburghii* on Malignant Melanoma Cell Growth: Implications for a Candidate of Novel Topical Anticancer Agents. [Poster presentation] The 36th annual meeting of the molecular biology society of Japan. Nov 25–27, Pacifico–Yokohama, Yokohama, Japan.
- 40) Chiaki Sone, Mariko Moriyama, Hanayuki Okura, Akifumi Matsuyama, Takao Hayakawa, Hiroyuki Moriyama. Transdifferentiation of human adipose tissue-derived multilineage progenitor cells into insulin-producing cells. [Poster presentation] The 36th annual meeting of the molecular biology society of Japan. Nov 25–27, Pacifico–Yokohama, Yokohama, Japan.
- 41) Junki Uda, Mariko Moriyama, Hiroyuki Moriyama, Takao Hayakawa. BNIP3 PLAYS CRUCIAL ROLES IN THE DIFFERENTIATION AND MAINTENANCE OF EPIDERMAL KERATINOCYTES. [Oral presentation] The 39th annual meeting of the Japanese society for Investigative Dermatology. Dec 12–14, Expopark–Hankyu Osaka, Japan.
- 42) Mariko Moriyama. BNIP3 Plays Crucial Roles in the Differentiation and Maintenance of Epidermal Keratinocytes. Looking to the future of Notch signaling. December 18th, 2014. Institute for Protein Research, Osaka University, Osaka, Japan.
- 43) Kiyofumi Ninomiya, Toshio Morikawa, Taku Matsumoto, Mayumi Sueyoshi, Seiya Miyazawa, Shunsuke Saeki, Saowanee Chaipech, Takao Hayakawa, Osamu Muraoka. Anti-inflammatory effects and mode of action of prenylcoumarins from Thai natural medicine *Mammea siamensis*. The 27th International Conference on Polyphenols (ICP2014), (Nagoya, Japan), 2014.9.
- 44) Toshio Morikawa, Ikuko Hachiman, Kiyofumi Ninomiya, Hisashi Matsuda, Yuki Hata, Kaoru Sugawara, Yuri Sakata, Masayuki Yoshikawa, Takao Hayakawa, Osamu Muraoka. Antiallergic principles from *Myristica fragrans*: inhibitors of degranulation and TNF- α release in RBL-2H3 cells. The 27th International Conference on Polyphenols (ICP2014), (Nagoya, Japan), 2014.9.
- 45) Tadashi Michiyama, Horoyuki Moriyama, Mario Moriyama, Takao Hayakawa, Kiyofumi Ninomiya, Osamu Muraoka, Saowanee Chaipech, Toshio Morikawa. Inhibitory effects of oligostilbenoids from bark of *Shorea roxburghii* on malignant melanoma cell growth: implications for a candidate of novel topical anticancer agents. The 27th International Conference on Polyphenols (ICP2014), (Nagoya, Japan), 2014.9.
- 46) Kiyofumi Ninomiya, Toru Minamino, Kaiten Ozeki, Natsuko Matsuo, Chihiro Kawabata, Takao Hayakawa, Toshio Morikawa. Effects of constituents from hooks of *Uncaria rhynchophylla* on neurite outgrowth and TNF- α -induced cell damage. The 8th JSP–CCTCM–KSP Joint Symposium on Pharmacognosy, (Fukuoka, Japan), 2014.9.
- 47) 第四回ウィリアムハンコック賞 (4th William Hancock Award) 受賞 基調講演, On January 27–29, 2015 WCBP2015 (the CASSS Board). Mayflower Renaissance Hotel, Washington, DC.
- 48) 2015 IABS meeting [International Regulatory Endeavor towards Sound Development of Human Cell Therapy Products], Challenges for developing a minimum consensus package plus case by case approaches for evaluating cell therapy products. February 18–19th, 2015. Hitotsubashi Hall, Tokyo, Japan.
- 49) 2015 IABS meeting [International Regulatory Endeavor towards Sound Development of Human Cell Therapy Products], Specifications. February 18–19th, 2015. Hitotsubashi Hall, Tokyo, Japan.
- I. 知的財産権の出願・登録状況
1) 記載事項なし

II. 政策への提言

- 1) 「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行令」及び「再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則」の取扱いについて(平成 26 年 10 月 31 日医政研発 1031 第1号厚生労働省医政局研究開発振興課長通知)
- 2) 生物由来原料基準の一部を改正する件(平成 26 年厚生労働省告示第 375 号);
- 3) ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針(平成 25 年厚生労働省告示第 317 号)
- 4) ヒト(自己)体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について(平成 24 年 9 月 7 日薬食発 0907 第 2 号)
- 5) ヒト(同種)体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について(平成 24 年 9 月 7 日薬食発 0907 第 3 号)
- 6) ヒト(自己)iPS(様)細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について(平成 24 年 9 月 7 日薬食発 0907 第 4 号)
- 7) ヒト(同種)iPS(様)細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について(平成 24 年 9 月 7 日薬食発 0907 第 5 号)
- 8) ヒト ES 細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について(平成 24 年 9 月 7 日薬食発 0907 第 6 号)(URL)
<http://www.nihs.go.jp/cgtp/cgtp/sec2/sispsc/html/regulation.html>
- 9) 厚生科学審議会ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する検討の見直しに関する専門委員会での提言
- 10) 厚生労働省医薬食品局「薬事法改正における再生医療製品の位置づけに関する意見交換会」での提言

厚生労働科学研究委託費(再生医療実用化研究事業)

「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」

委託業務成果報告(業務項目)

プロジェクトの総合推進

(プロジェクト全体のマネージメント)

ADMPC移植の実施

(免疫抑制療法に関する助言)

担当責任者：

大阪大学医学部附属病院・未来医療開発部・血液内科・講師

江副幸子

研究要旨

本研究において、プロジェクトマネージャ（PM）としてプロジェクト全体のマネージメントを行っている。本年度は実施計画書の作成と、細胞培養における体制整備を行った。

実施計画書の作成においては、免疫抑制剤の設定についての検討を行った。また、試験物概要書の作成においては、適切な培養方法と試薬の選択に関与した。さらに培養工程においては、大阪大学医学部附属病院未来医療センター内細胞培養施設（CPC）での培養について閉鎖経路ニットの利用について検討した。さらに、製品標準書、標準業務手順書の作成についてアドバイスを行った。今年度は再生医療等の安全性確保等に関する法律が制定されたため、それに併せて細胞調製施設の管理についても体制整備を行った。

研究協力者（順不同）

なし	
----	--

A. 研究目的

本研究においては、当初、ヒト幹細胞に関

する指針に則り正しくヒト幹細胞臨床研究

が実施されるよう、実施計画書の作成に参

画した。特に、血液疾患領域での移植経験等から免疫抑制剤の適正使用について検討した。さらに、大阪大学医学部附属病院未来医療センター内 GPC において臨床研究に用いる脂肪組織由来多系統前駆細胞 (ADMPC) が適切に培養されるよう体制整備を行った。

B. 研究方法

1. 実施計画書の作成

非臨床試験では免疫抑制剤をラビットに投与した成績が示されている。臨床研究期間において移植細胞の効果が検証できるよう、また、当該疾患患者における副作用の影響等を考慮し生体肝細胞移植などの文献を元に免疫抑制剤の選択について検討した。

2. 試験物概要書の作成

培養方法における検討を行った。培養細胞の細胞数、dish の数が非常に多くなることから、安全キャビネットの利用法、品質管理のためのサンプリングについての最適化について検討した。さらに培養に用いる血清については、安定性を重視し、ウシ血清を用いることとしたが、安全なウシ血清の選択について検討した。

3. GPC 利用についての検討

大阪大学医学部附属病院未来医療センター内 GPC には現在 6 つの開放系ユニットと 2 つの閉鎖系アイソレータがあり、細胞培養のスケールが大きいことから、開放形ユニットを利用することになるが、インキ

ュベータへの収納、細胞回収時の作業の流れについて検討した。

4. 製品標準書、標準業務手順書の作成

最適な培養方法の確認を行い、標準業務手順書 (SOP) の作成に参画した。さらに、工程管理システムに載せるため、業者と交渉を行った。

5. 再生医療新法への対応

大阪大学医学部附属病院未来医療センターにおける GPC の設置と体制、文書について新法への対応を行った。新法に定められた SOP の作成と新法に則した SOP の改訂を行いさらに新法に対応して実施体制の改正をおこなった。

C. 研究結果

1. 高脂血症モデルラビットを用いた前臨床試験では、シクロスポリン A、メチルプレドニゾロン、シクロフォスファミド、ラパマイシンの多剤併用による免疫抑制によりヒト ADMPC の効果を示すこと、さらに免疫抑制剤を off とすることにより、効果が消失することが示されている。なお、シクロスポリン、メチルプレドニゾロンには血糖上昇、脂質異常といった副作用が報告されており、病態をむしろ悪化させる可能性がある。また、ラパマイシンにも高脂血症の副作用が報告され、シクロフォスファミドは骨髄抑制の可能性がある。

生体肝移植においては、シクロスポリン

またはタクロリムス、副腎皮質ステロイド、プラス アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、ミゾリビンなどが用いられている。

本研究においては、分権的に最も原病への影響が少ないと考えられるタクロリムス単独での免疫抑制が妥当と考えられた(1-4)。

また、投与期間については、非臨床試験の結果から免疫抑制剤を一生用いることが効果の持続には適切と考えられる。しかし、長期投与による感染症、腎障害、その他の副作用を考え、臨床研究期間内での効果の評価を可能とするため移植全日から移植後16週までとすることが妥当と考える。

2. 細胞数、純度の試験において、サンプリングの方法を検討し、1回目の回収細胞の一部を品質試験に供することを決定した。自己血清を用いることにより培養効率が安定しないことが判明したためウシ血清を用いることが妥当と考えられた。BSE 発症地域ではないオーストラリア産のウシ血清を用いることとした。

3. 最終培養 Dish 数は300にも及ぶことから、2つの安全キャビネットを用いることを検討し、細胞調製ユニット内での調整に問題が無いことを確認した。また、細胞回収に要する時間が長時間となることから、移植までの間放置することにより細胞のダメージがあり得ることを検証し、2~3回にわけて出荷することを検討した。

4. 製品標準書、標準業務手順書の作成を行った。今後、ドライラン、コールドランを実施し、工程が適切であるかを確認する。

5. 2014年11月に「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」が施行され、これまでのヒト幹細胞臨床研究指針に取って代わることになる。この法律に合致させるため、従来大阪大学医学部附属病院未来医療センターCPCに備わっている品質マニュアル、3管理基準書、SOPの改訂を進め、さらに施設登録を行うため、規程の作成をおこなった。確保法に準拠した実施体制の整備を行った。

D. 考察

本研究は、First in humanの研究であり、安全性、有効性については不明である。再生医療の中でも同種（他家）移植はこれまで数少なく、免疫抑制剤の適正投与についてはいまだ確立したものがない。本研究の実施においては慎重に進め、安全性について確実に検証しながら実施することが必要である。本研究の対象疾患はきわめてまれな疾患であるが、難治性で患者は週に一回のアフェレーシスによりQOLを大きく損なわれている上、十分な効果がなく、多くは血管障害などにより命の危険にさらされているのが現状である。

そのような患者に新たな細胞を用いた治療法が確立されれば、患者だけでなく、家族や社会全体にとってもきわめて意義深いことである。

本研究を実施するに当たり、安全性、有効性を正しく評価できるように実施体制、細胞培養施設の衛生環境、倫理性について慎重に適切に実施することが肝要である。また、プロトコル、SOP が遵守されていること、安全性、倫理性の配慮が十分行われていることについては、モニタリング、監査等の実施の中で検証されていくことが必要である。

E. 結論

本研究が、法のもとに正しく行われ、倫理性を配慮し、安全性を確保しつつ、より有効な治療法の開発につながることを目的としてプロジェクトマネジメントを行った。

F. 健康安全情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

参照

1. Hadded E, McAlister V, et al. Cyclosporin versus tacrolimus for liver transplanted patients. The Cochrane collaboration, 2009
2. Starzl TE, Kintmalm GBG, Porter KA, et al. Live transplantation with use of cyclosporine A and prednisone. N Engl J med. 2009
3. No author listed, A comparison of tacrolimus (FK 506) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation. The U.S. Multicenter FK506 Liver Study Group. N Engl J med, 1994
4. O' Grady JG, Hardy P, Burroughs AK, et al. Randomized controlled trial of tacrolimus versus microemulsified cyclosporine (TMC) in liver transplantation: poststudy surveillance to 3 years. Am J Transplantation, 2007

厚生労働科学研究委託費(再生医療実用化研究事業)

「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」

委託業務成果報告(業務項目)

実施体制の確立と調整

(患者会での広報)

担当責任者：

国立循環器病研究センター研究所・病態代謝部長

斯波真理子

研究要旨

家族性高コレステロール血症(FH)ホモ接合体および重症ヘテロ接合体患者は、スタチンなどの薬剤に対して抵抗性を示すため、LDL コレステロールのコントロールにはLDL アフェレーシス治療が必要である。本研究においては、これらの患者を対象として、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することを最終目的とし、臨床試験実施のための体制構築を行った。家族性高コレステロール血症・アフェレーシス患者会の総会において本研究についての資料を配布し、説明を行った。本研究への理解と協力を促す基盤を構築し、実施体制を確立した。

研究協力者 (順不同)

小倉正恒	国立循環器病研究センター研究所 病態代謝部
堀 美香	国立循環器病研究センター研究所 病態代謝部

A. 研究目的

家族性高コレステロール血症 (FH) は LDL 受容体関連遺伝子の変異による遺伝病で、高 LDL コレステロール血症、皮膚および腱黄色腫、若年性動脈硬化症による冠動脈疾

患を特徴とする。動脈硬化症の発症や進展を予防するため、薬剤による LDL-C 値のコントロールが重要である。特に FH ホモ接合体や重症ヘテロ接合体は、スタチンなどの薬剤に抵抗性を示し、LDL アフェレーシス

を施行が必要である。しかしながら、LDL アフェレーシスは精神的、身体的、時間的負担が大きく、新しい治療法の開発が望まれている。本研究では、これらの重症家族性高コレステロール血症に対して、新しい治療法として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することを最終目的とし、本年度は、臨床試験実施のための体制構築を行った。

B. 研究方法

家族性高コレステロール血症・アフェレーシス患者会の総会（2014年10月26日開催）において、本研究についての資料を配布するとともに、内容、方法、参加のための条件、意義などについて説明した。その後、質疑応答を行い、参加者からの疑問に答えた。

C. 研究結果

家族性高コレステロール血症・アフェレーシス患者会の総会において以下の内容で説明を行った。また、欠席者には、資料と説明の文書を送付した。

家族性高コレステロール血症は、肝臓のLDL受容体の欠損により血中のLDLコレステロール値が高くなる病気であるが、今回の治療方法は、肝臓移植の代わりにLDL受容体が正常の健常者の脂肪組織から一種の幹細胞を分離・培養し、患者の肝臓内に移植する治療方法である。平成20年より研

究を開始しており、昨年より大学の倫理委員会、今年1月に厚生労働省の倫理委員会に臨床研究試験の実施を申請し、最終的に8月に承認され、9月に実施を許可する大臣意見書が公布された。本年11月以降に開始可能な状況になる予定である。

初めての治療法であり、安全性、有効性を示すデータはないが、モデル動物であるウサギにこの細胞を移植した実験では、LDLコレステロールは半分（ヘテロ）程度まで低下している。最終的には、スタチン、新規薬剤を併用してLDLアフェレーシスの回数を減らす、あるいは離脱するということを目標にしている。効果の持続期間に関してデータはないが、類似の治療法である膵島移植では、治療後に半数の患者では2年後までの効果が継続したという報告がある。

治療期間は、提供する側は「2泊の入院」、治療を受ける患者は「1～2週間の入院」臨床研究に関して、患者負担は発生しない。

これらの説明に対して、参加者から、以下の質問が寄せられた。

1. 細胞を提供する人は、家族でなければならぬのか？
2. LDLアフェレーシスは、普段行っている病院で続けてもよいのか？
3. この治療が成功すれば、LDLアフェレーシスをやめることができるのか？

D. 考察

FH ホモ接合体および重症ヘテロ接合体は、スタチンなどの LDL コレステロール値のコントロールが困難であり、LDL アフェレーシス治療を必要とする。しかしながら、LDL アフェレーシスは精神的、身体的、時間的負担が大きく、より負担の少ない治療法が望まれている。本研究の、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は、これらの患者にとって極めて望まれている方法であり、実際、患者会での説明の際の期待感も高いものであった。来年度における臨床試験の実施のために、本年度は本研究への理解と協力を促す基盤を構築し、実施体制を確立することができた。

E. 結論

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のための、候補となる患者の理解と協力を促す基盤を構築し、実施体制を確立した。

F. 健康安全情報

なし

G. 研究発表

G-1. 論文発表

論文

- 1) Pang J, Sullivan D R, Harada-Shiba M, YA Ding P, Selvey S, Ail S, Watts G F, Significant Gaps in Awareness of

Familial Hypercholesterolaemia among Physicians in selected Asia-Pacific Countries: a Pilot Study, Journal of Clinical Lipidology, im press

- 2) 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. 2014;jc20143066
- 3) Teramoto T, Sasaki J, Ishibashi S, Birou S, Daida H, Dohi S, Egusa G, Hiro T, Hirobe K, Iida M, Kihara S, Kinoshita M, Maruyama C, Ohta T, Okamura T, Yamashita S, Yokode M, Yokote K, Harada-Shiba M, Arai H, Bujo H, Nohara A, Oikawa S, Okada T, Wakatsuki A: Familial hypercholesterolemia, J Atheroscler Thromb, 21: 6-10, 2014.
- 4) Nagasaki Y, Yamazaki T, Kikuchi A, Harada-Shiba M: Elevated atherogenic index following oral administration of quaternized

polyamine nanogels, Colloids and Surfaces. B, Biointerfaces, 113: 237-242, 2014.

- 5) Yuasa Y, Osaki T, Makino H, Iwamoto N, Kishimoto I, Usami M, Harada-Shiba M: Proteomic analysis of proteins eliminated by LDL-apheresis, Ther Apher Dial, 18(1): 93-102, 2014.
- 6) Yokoyama S, Ueshima H, Miida T, Nakamura M, Takata K, Fukukawa T, Goto T, Harada-Shiba M, Sano M, Kato K, Matsuda K: High-density lipoprotein levels have markedly increased over the past twenty years in japan, J Atheroscler Thromb, 21(2): 151-160, 2014.

総説

- 1) 小倉正恒, 斯波真理子: 動脈硬化症の治療標的ー脂質代謝を中心に, 臨床検査 Vol.59 No.2, 133-141, 2015.2
- 2) 安原秀典, 和田俊輔, 斯波真理子: 第 6 節 PCSK9, series モデル動物利用マニュアル 疾患モデルの作製と利用ー脂質代謝異常と関連疾患<上巻> 180-194, 2015.1
- 3) 和田俊輔, 斯波真理子, 小比賀聡: 第 5 節 ARH, series モデル動物利用マニュアル 疾患モデルの作製と利用ー脂質代謝異常と関連疾患<上巻> 169-179, 2015.1
- 4) 小倉正恒, 斯波真理子: 重症高コレステロール血症の治療, Annual Review 2015 糖尿病・代謝・内分

泌, 133-140, 2015.1

- 5) 斯波真理子: 補助療法 LDL アフェレシス, 高 LDL-C 血症 低 LDL-C 血症 診断と治療の ABC 101, 196-203, 2015.1
- 6) 小倉正恒, 斯波真理子: 家族性高コレステロール血症への対応, 動脈硬化予防 Vol.13 No.4, 36-41, 2015.1
- 7) 榎野久士, 斯波真理子: Low density lipoprotein(LDL)アフェレシス, 人工臓器 43 巻 3 号, 197-201, 2014.
- 8) 和田郁人, 山本剛史, 小比賀聡, 斯波真理子: 新規人工核酸を基盤とした循環器疾患の新たな治療薬の開発, 循環器病の進歩 Vol.XXXV No.1, 60-68, 2014.11
- 9) 斯波真理子: すべては患者さんのためにー脂質代謝異常研究の最前線で, 糖尿病診療マスター Vol.12 No.8, 772-778, 2014.11
- 10) 小倉正恒, 斯波真理子: 家族性高コレステロール血症, Current Therapy Vol.32 No.9, 95 (927) , 2014.9
- 11) 榎野久士, 斯波真理子: 家族性高コレステロール血症に対する LDL アフェレシスの治療効果と臨床評価方法, 日本アフェレシス学会雑誌 33 巻 2 号, 129-134, 2014.5
- 12) 小倉正恒, 斯波真理子: 脂質異常症, 内科 Vol.113 No.6, 1558-1561, 2014.6
- 13) 斯波真理子: 家族性高コレステロール血症 (FH), 診断と治療 第

- 102 卷 第 5 号, 757-761, 2014.5
- 14) 小倉正恒, 斯波真理子: 家族性高コレステロール血症 (PCSK9, ARH) と黄色腫, 動脈硬化, *The Lipid*, Vol.25 No.2, 2014.4
- 15) 斯波真理子; 家族性高コレステロール血症, あなたも名医! パターンで把握する脂質異常症治療, *jmed31*, 134-138, 2014.4
- 16) 小倉正恒, 斯波真理子: 家族性高コレステロール血症を再考する, *Vascular Medicine*, Vol.10 No.1, 2014.4

G-2. 学会発表

(国際学会)

- 1) Ogura M, Hori M, Harada-Shiba M, Serum Total Bilirubin Levels in Japanese Patients with Familial Hypercholesterolemia, *The 2nd World Congress of Clinical Lipidology*, 2014 年 12 月 5 日~7 日, Vienna, Austria
- 2) Harada-Shiba M, Management of pregnancy and delivery in 4 homozygous FH with LDL apheresis, 9th LIPIDCLUB & Therapeutic Apheresis 2014, 2014 年 6 月 6 日~7 日, Rome
- 3) Harada-Shiba M, Yamamoto T, Yasuhara H, Wada F, Wada S, Shibata M.A, Obika S, Long Term Effect of Bridged Nucleic Acid(BNA)-Based Antisense Targeting PCSK9 on Metabolism and Inflammation, 82nd European Atherosclerosis Society, ポスター発表, 2014 年 5 月 31 日~6 月 3 日, Madrid Spain
- 4) Harada-Shiba M, Efficacy of Evolocumab(AMG145) in Patients with PCSK9 Gain-of-Function Mutations, 82nd European Atherosclerosis Society, Clinical and Late Breaking Session 1, 2014 年 5 月 31 日~6 月 3 日, Madrid Spain (国内学会)
- 1) 柴田映子, 柴田雅朗, 斯波真理子, 動脈硬化の治療実験モデルとして ApoE-KO マウスを用いるための基礎的解析, 第 46 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, ポスター発表, 2014 年 7 月 10 日~11 日, 東京
- 2) Ohta N, Hori M, Fujiwara A, Fujiyama H, Sano M, Tamanaha T, Makino H, Kishimoto I, Miyamoto Y, Harada-Shiba M, Characteristics of heterozygous familial hypercholesterolemia with mutations in between LDLR, PCSK9 and LDLRAP1 gene, 第 46 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, ポスター発表, 2014 年 7 月 10 日~11 日, 東京
- 3) 小倉正恒, 榎野久士, 玉那覇民子, 肥後諒, 菱田藍, 長谷川夕希子, 岸本一郎, 斯波真理子, 冠動脈三枝病変を合併した家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体高齢初