

Banyu Foundation Research Grant 2012—生活習慣病領域—

研究成果報告書(追加助成) <概要>

所 属	京都大学 循環器内科
氏 名	堀江 貴裕
研究テーマ	動脈硬化形成過程におけるマイクロ RNA の機能解析 ～新規動脈硬化治療法の開発を目指して～

概要の構成は自由ですが、研究助成報告として広報資料に掲載されます点をご留意ください。研究目的、研究手法、研究成果などを 1 ページにまとめてください。(図表、写真などの貼付を含む)

研究目的:

動脈硬化は心血管疾患の主たる原因の一つであり、我が国を含め全世界で心血管疾患が未だ主要な死因の一つである現状は、新たな動脈硬化予防法・治療法の開発が必要である。近年、内在性のマイクロ RNA (miRNA) とよばれる 20 塩基長程度の小さな non-coding RNA が遺伝子発現を精巧に調節しており、さまざまな疾患の形成に関わることが明らかになってきた。本研究の目的は、コレステロール代謝に関わる miRNA を同定し、その機能を詳細に解明することにより、動脈硬化に対する既存の薬剤とは全く異なる新規治療法の開発へつなげることである。

研究手法および成果:**① miR-33 のコレステロール代謝における役割の解明**

コレステロール代謝遺伝子を制御する重要な転写因子である sterol regulatory element binding protein 2 (*SREBP2*) のイントロン 16 に microRNA(miR)-33 が存在する。コレステロール輸送蛋白である ATP-binding cassette A1 (ABCA1) の 3' UTR には miR-33 の結合配列がある。ABCA1 は HDL 形成に不可欠な分子で低 HDL 血症をきたす Tangier 病の責任遺伝子である。miR-33 欠損マウスを作製したところ、マクロファージ・肝臓の ABCA1 発現上昇、アポリポ蛋白 A-1 (ApoA-I) に対するコレステロール引き抜き能の亢進、血中 HDL コレステロール (HDL-C) 上昇を認めた (*Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010)。また、miR-33 欠損マウスは肝臓における脂質合成が脂肪酸合成に傾いていた (*Nat Commun.* 2013)。これらの結果より miR-33 は細胞内コレステロールの恒常性維持に寄与していると考えられた。

② miR-33 の動脈硬化形成における役割の解明

動脈硬化に与える miR-33 の影響を明らかにするため、miR-33・アポ E ダブル欠損マウスを作製し、アポ E 欠損マウスと比較をした。ダブル欠損マウスより採取した腹腔内マクロファージは ApoA-I および HDL-C に対するコレステロール引き抜き能の増加を示した。ダブル欠損マウスはアポ E 欠損マウスと比較し、血中 HDL-C の有意な上昇を示す一方で、大動脈プラークの減少を認め、動脈硬化巣のマクロファージ浸潤を抑制した。骨髄のみで miR-33 が欠損したアポ E 欠損マウスにおいては、アポ E 欠損マウスと比較して、血中の HDL-C 値は同程度ながら、動脈硬化形成の抑制傾向および動脈硬化巣の脂質蓄積の有意な低下を認めた (*J Am Heart Assoc.* 2012, *J Atheroscler Thromb.* 2014)。

③ *SREBP1* のイントロンに存在する miR-33b の生体における役割の解明

一方、ヒトは脂肪酸代謝を制御する *SREBP1* のイントロンに miR-33(a) と同源性の高い miR-33b が存在する (ヒトは miR-33 を miR-33a と表記、マウスには miR-33b は存在しない)。miR-33b を *SREBP1* のイントロンにノックインしたマウスを作製すると、肝臓中 ABCA1 の発現は減少し、細胞外へのコレステロール引き渡しの減少、血中 HDL-C 低下を示した (*Sci Rep.* 2014)。

以上より、miR-33a, miR-33b は細胞内コレステロールの恒常性維持に関わっていることが明らかとなった。miR-33a, miR-33b の制御は高脂血症・動脈硬化症への治療応用へつなげると期待される。

Banyu Foundation Research Grant 2012—生活習慣病領域—

研究成果報告書(追加助成) <詳細>

所 属	京都大学 循環器内科
氏 名	堀江 貴裕
研究テーマ	動脈硬化形成過程におけるマイクロ RNA の機能解析 ～新規動脈硬化治療法の開発を目指して～

目的/研究方法/結果/考察/今後の課題など(3 ページ以内)

研究目的:

動脈硬化は心筋梗塞、脳梗塞、閉塞性動脈硬化症をはじめとする心血管疾患の主原因の一つである。我が国を含め全世界で心血管疾患が未だ主要な死因の一つである現状は、新たな動脈硬化予防法・治療法の開発が必要である。近年、内在性のマイクロ RNA (miRNA) とよばれる 20 塩基長程度の小さな non-coding RNA が遺伝子発現を精巧に調節しており、さまざまな疾患の形成に関わることが明らかになってきた。miRNA は塩基配列相補性を示すメッセンジャー RNA (mRNA) の 3' 非翻訳領域 (UTR) を標的とし、翻訳抑制あるいは分解を介してその発現を抑制する。コレステロールの正常なホメオスタシスは細胞生存に必須であるが、末梢組織におけるコレステロールの過剰な蓄積は動脈硬化をきたす。本研究の目的は、コレステロール代謝に関わる miRNA を同定し、その機能を詳細に解明することにより、miRNA 制御による動脈硬化に対する全く新しい治療法の開発へつなげることである。miR-33 は以下のようにコレステロール代謝に関わる可能性がある。本研究の研究テーマは以下である。

- ① miR-33 のコレステロール代謝における役割の解明
- ② miR-33 の動脈硬化形成における役割の解明
- ③ *SREBP1* のイントロンに存在する miR-33b の生体における役割の解明

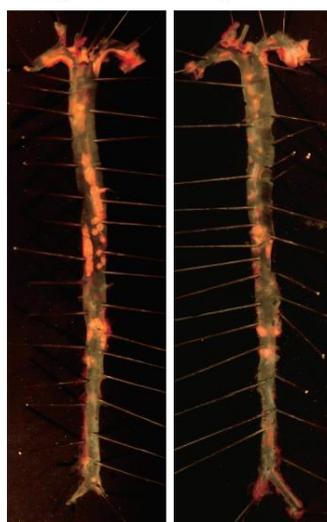
方法・結果・考察:**① miR-33 のコレステロール代謝における役割の解明**

種々のコレステロール代謝遺伝子を制御する重要な転写因子である sterol regulatory element binding protein 2 (*SREBP2*) のイントロン 16 に microRNA(miR)-33 が存在する。コレステロール輸送蛋白である ATP-binding cassette A1 (ABCA1) の 3' UTR には miR-33 の結合配列が 3 箇所存在する。これらの関係が種を超えて、高度に保存されて存在することに注目した。ABCA1 は HDL コレステロール (HDL)-C 形成に不可欠な分子で低 HDL-C 血症をきたす遺伝病である Tangier 病の責任遺伝子である。生体での機能を明らかにするため miR-33 欠損マウスを作製したところ、このマウスはマクロファージおよび肝臓の ABCA1 の発現の上昇、アポリポ蛋白 A-I (ApoA-I) に対するコレステロールの引き抜き能の亢進、HDL-C の著明な上昇を認めた ([Horie T, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 107:17321-6:2010](#)、第 75 回日本循環器学会 YIA 優秀賞)。これらのことから、miR-33 は生体において ABCA1 を標的としその発現を抑制し、HDL-C の形成を負に制御していることが示された。また、miR-33 欠損マウスは肝臓における脂質合成が脂肪酸合成に傾いており、miR-33 が *SREBP1* の発現を制御していることが原因であることが明らかとなった。この現象から *SREBP1* と *SREBP2* 間の遺伝子発現調節機構に miR-33 が関与していることが明らかとなった。 ([Horie T and Nishino T, et al. Nat Commun. 4:2883:2013](#)、第 51 回日本臨床分子医学会・学術奨励賞)。これらの結果から、miR-33 は細胞内コレステロールの恒常性維持に寄与していると考えられた。

② **miR-33 の動脈硬化形成における役割の解明**

HDL-C は心血管疾患発症と逆相関を示すので、miRNA-33 は動脈硬化形成に関与する可能性がある。この検証を行うため、miR-33 欠損マウスと動脈硬化モデルであるアポ E 欠損マウスを交配し、miR-33・アポ E ダブル欠損マウスを作製し、アポ E 欠損マウスとの比較を行った。このダブル欠損マウスより採取した腹腔内マクロファージはコレステロール輸送蛋白 ABCA1 および ABCG1 の有意な発現上昇を示し、ApoA-I および HDL-C に対するコレステロール引き抜き能の増加を示した。また、ダブル欠損マウスのマクロファージはコレステロール負荷によるアポトーシスを有意に抑制した。

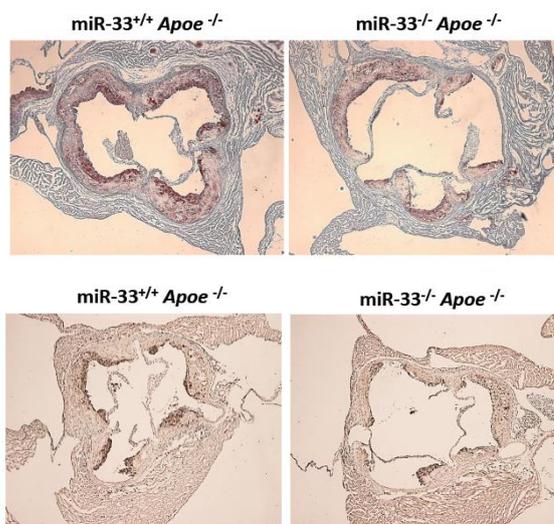
miR-33^{+/+} Apoe^{-/-} miR-33^{-/-} Apoe^{-/-}



16 週間のウェスタン食負荷 (0.15%コレステロール含) の後に動脈硬化病変の検討を行った。血中 HDL-C 値はダブル欠損マウスで有意な上昇を示した (オス; 19.1 ± 1.0 vs. 23.6 ± 1.6、メス; 10.2 ± 0.5 vs. 17.3 ± 1.7 (mg/dl))。ポリエチレングリコールを用いてアポ B を除去した血清 (PEG-HDL) によるコレステロール引き抜き能を J774 マクロファージで検討したが、ダブル欠損マウスの血清で有意な増加を示したのでダブル欠損マウスの HDL-C の上昇は機能的であると考えられた。大動脈のプラークを SudanIV 染色したところ左図のように有意にダブル欠損マウスで減少を認めた (オス; 24.7 ± 1.4 % vs. 17.2 ± 1.1 %)。大動脈基部の動脈硬化性病変 (Oil red O 染色; 下図の上) およびマクロファージの集積 (CD68 染色; 下図の下) も有意にダブル欠損マウスで低下を示した (オス; plaque area; 29.0 ± 1.9 % vs. 23.4 ± 1.0 %, CD68-positive area; 24.9 ± 1.0 % vs. 20.5 ± 0.7 %)。マクロファージ内の miR-33 の動脈硬化形成における機能を明らかにするために、

骨髄移植の実験を行った。骨髄のみで miR-33 が欠損したアポ E 欠損マウスにおいては、miR-33 が存在するアポ E 欠損マウスと比較して、血中の HDL-C 値は同程度ながら、動脈硬化形成の抑制傾向 (27.1 ± 0.7 % vs. 25.0 ± 1.2 %)、および有意な動脈硬化巣の脂質蓄積の低下 (3.2 ± 0.4 % vs. 1.9 ± 0.3%) を認めた (Horie T and Baba O, et al. *J Am Heart Assoc.* 1(6):2012、Horie T, et al. *J Atheroscler Thromb* 21:17-22:2014、第 45 回日本動脈硬化学会・若手研究者奨励賞最優秀賞)。

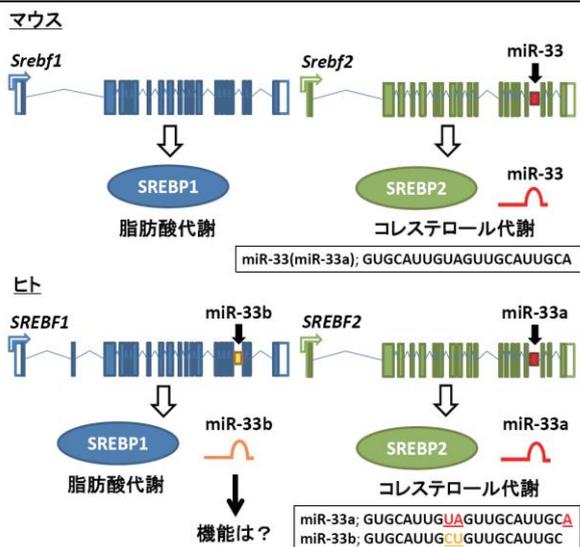
これらの結果から、miR-33 の欠損はマクロファージのコレステロール引き抜き能の改善、血清 HDL-C 上昇によるコレステロール逆輸送系の亢進を介して動脈硬化の形成を抑制したと考えられた。miR-33 の抑制は既存の薬剤とは異なる新たな動脈硬化に対する治療戦略となりうると考えられた。



③ **SREBP1 のイントロンに存在する miRNA-33b の生体における役割の解明**

ヒトは脂肪酸代謝の遺伝子を制御する転写因子である SREBP1 のイントロンに miR-33(a) と相同性のある miR-33b が存在する (次ページ: ヒトにおいて miR-33 は miR-33a と表記される)。しかし、げっ歯類には SREBP1 のイントロンに miR-33b が存在しないため、miR-33b の機能解析は難しい。

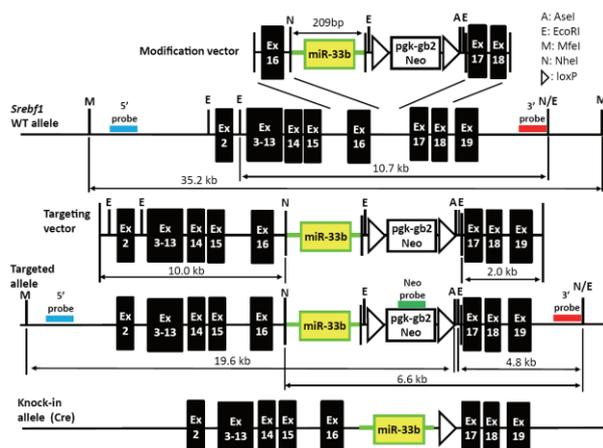
目的/研究方法/結果/考察/今後の課題など(3 ページ以内)



miR-33 制御による新規治療をヒトに応用するには、その効果判定および予期せぬ副作用を予見するためにも miR-33b の生体における役の解明が必須である。SREBP1 はインスリン抵抗性、肥満、脂肪肝などの病的状態で発現の亢が認められる一方で、脂肪酸合成酵素の発現進を介して血中の中性脂肪生成や脂肪肝形成関与する。miR-33b は miR-33(a)と配列に相補があるため、miR-33(a)の標的遺伝子である ABCA1 を標的としうる。このことは上記のインス抵抗性や肥満などの病的状態では miR-33(a)の発現に加え miR-33b の発現が亢進しており、

ABCA1 の発現抑制が強く表れ、結果として低 HDL-C 血症をきたすという新しいメカニズムの存在する可能性を示唆する。従って、miR-33(a)に併せて miR-33b の抑制がさらなる HDL-C 上昇作用をきたす可能性がある。中性脂肪などの他の脂質代謝に与える影響もある可能性がある。

これらをマウスにおいて詳細に検証するため、*Srebp1* のイントロンにヒトの miR-33b をノックインしたマウスの作製を行った(右図)。ヒトにおいて miR-33b は *SREBP1* のイントロン 16 に存在する。エクソン 16 とエクソン 17 はヒトとマウスで高度に保存されており、マウスの *Srebp1* のイントロン 16 に通常の ES 細胞を用いた相同組み換え方法を用いてヒトの miR-33b 配列を挿入した。miR-33b ノックインマウスはメンデルの法則に従い生まれた。ノックインにより *Srebp1* のイントロン 16 のスプ



ライジングには問題は認めなかった。LXR アゴニスト刺激により、*Srebp1* の発現と共に miR-33b が発現をすることを、ノックインマウスの初代肝臓細胞および肝臓組織にて確認を行った。miR-33b ノックインマウスにおいては miR-33a の標的と知られる ABCA1、ABCG1、SREBP1 等の発現が低下をしており、これらのマウスから採取した腹腔内マクロファージにおいてはコレステロール引き抜き能が低下をしていた。さらに血清中の HDL-C が 35%の低下を示し、HPLC による解析を行ったところ、特に大きな粒子サイズの HDL-C が低下した(Horie T and Nishino T, et al. *Sci Rep* 16;4:5312:2014.)。 *Srebp1* (*Srebf1*)のイントロンに miR-33b をノックインしたマウスは血清中 HDL コレステロール低下を示した。これらの結果から miR-33b は動脈硬化・脂質代謝異常に対する治療の標的遺伝子となりうること、さらに人がマウスよりも HDL-C が少ない理由の一つである事が示唆された。さらには、このマウスは miR-33b の生理的機能・病態形成の役割の解明、薬物スクリーニングなどに有用であると考えられた。

以上の結果より、miR-33a,miR-33b は生体において、細胞内コレステロールの恒常性維持に関わっていることが明らかとなった。miR-33a,miR-33b の制御は高脂血症・動脈硬化症への治療応用へつながると期待される。引き続き、臨床応用へ向けて研究を続けて成果を積み上げていきたい。

Banyu Foundation Research Grant 2012—生活習慣病領域—
研究成果報告書(追加助成) <発表実績/予定一覧>

所 属	京都大学 循環器内科
氏 名	堀江 貴裕

1. 論文発表実績	
<ul style="list-style-type: none"> ・ 掲載年次順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ・ 論文 PDF 添付ありとなしに分けてリストを作成のこと。 ・ 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)、査読の有無について記入する。なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。 ・ 国内外雑誌を問わない。 ・ 印刷中は in press と記入、学会のアブストラクトおよび投稿中の論文は含めない。 ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 	
① <論文 PDF 添付あり>	
1	<u>Horie T.</u> , Nishino T, Baba O, Kuwabara Y, Nakao T, Nishiga M, Usami S, Izuhara M, Nakazeki F, Ide Y, Koyama S, Sowa N, Yahagi N, Shimano H, Nakamura T, Hasegawa K, Kume N, Yokode M, Kita T, Kimura T, Ono K. MicroRNA-33b knock-in mice for an intron of sterol regulatory element-binding factor 1 (Srebf1) exhibit reduced HDL-C in vivo. <i>Sci Rep.</i> 2014; 4:5312. doi: 10.1038/srep05312 査読有
2	<u>Horie T.</u> , Baba O, Kuwabara Y, Yokode M, Kita T, Kimura T, Ono K; MicroRNAs and lipoprotein metabolism. <i>J Atheroscler Thromb</i> 2014;21:17-22. 査読有
3	<u>Horie T.</u> , Nishino T, Baba O, Kuwabara Y, Nakao T, Nishiga M, Usami S, Izuhara M, Sowa N, Yahagi N, Shimano H, Matsumura S, Inoue K, Marusawa H, Nakamura T, Hasegawa K, Kume N, Yokode M, Kita T, Kimura T, and Ono K ; MicroRNA-33 regulates sterol regulatory element-binding protein 1 expression in mice <i>Nat Commun.</i> 2013;4:2883. doi: 10.1038/ncomms3883. 査読有
4	<u>Horie T.</u> , Baba O, Kuwabara Y, Chujo Y, Watanabe S, Kinoshita M, Horiguchi M, Nakamura T, Chonabayashi K, Hishizawa M, Hasegawa K, Kume N, Yokode M, Kita T, Kimura T, and Ono K. MicroRNA-33-deficiency reduces the progression of atherosclerotic plaque in apoE ^{-/-} mice. <i>J Am Heart Assoc.</i> 1(6):2012. 査読有
5	<u>Horie T.</u> , Ono K, Horiguchi M, Nishi H, Nakamura T, Nagao K, Kinoshita M, Kuwabara Y, Marusawa H, Iwanaga Y, Hasegawa K, Yokode M, Kimura T, Kita T. MicroRNA-33 encoded by an intron of <i>Srebp2</i> regulates HDL in vivo. <i>Proc Natl Acad Sci U S A.</i> 107(40):17321-6:2010. 査読有
② <論文 PDF 添付なし>	
1	Kuwabara Y, <u>Horie T.</u> , Baba O, Watanabe S, Nishiga M, Usami S, Izuhara M, Nakao T, Nishino T, Otsu K, Kita T, Kimura T, Ono K. MicroRNA-451 Exacerbates Lipotoxicity in Cardiomyocytes and High-Fat Diet-Induced Cardiac Hypertrophy in Mice through Suppression of the LKB1/AMPK Pathway. <i>Cir Res.</i> 2014 in press. 査読有
2	Watanabe S, <u>Horie T.</u> , Nagao K, Kuwabara Y, Baba O, Nishi H, Sowa N, Narazaki M, Matsuda T, Takemura G, Wada H, Hasegawa K, Kimura T, Ono K. Cardiac-Specific Inhibition of Kinase Activity in Calcium/Calmodulin-Dependent Protein Kinase Kinase-β Leads to Accelerated Left Ventricular Remodeling and Heart Failure after Transverse Aortic Constriction in Mice. <i>PLoS One.</i> 2014 Sep 25;9(9):e108201. doi: 10.1371/journal.pone.0108201. eCollection 2014. 査読有

3	Tamaki Y, Iwanaga Y, Niizuma S, Kawashima T, Kato T, Inuzuka Y, Horie T , Morooka H, Takase T, Akahashi Y, Kobuke K, Ono K, Shioi T, Sheikh SP, Ambartsumian N, Lukanidin E, Koshimizu TA, Miyazaki S, Kimura T. Metastasis-associated protein, S100A4 mediates cardiac fibrosis potentially through the modulation of p53 in cardiac fibroblasts. <i>J Mol Cell Cardiol.</i> 57:72-81:2013. 査読有
4	Sowa N, Horie T , Kuwabara Y, Baba O, Watanabe S, Nishi H, Kinoshita M, Takanabe-Mori R, Wada H, Shimatsu A, Hasegawa K, Kimura T, and Ono K. MicroRNA 26b Encoded by the Intron of Small CTD Phosphatase (SCP) 1 Has an Antagonistic Effect on its Host Gene. <i>J Cell Biochem.</i> 113(11):3455-65:2012. 査読有
5	Takaya T, Nishi H, Horie T , Ono K, Hasegawa K. Roles of microRNAs and myocardial cell differentiation. <i>Prog Mol Biol Transl Sci.</i> 111:139-52:2011. 査読有
6	Kuwabara Y, Ono K, Horie T , Nishi H, Nagao K, Kinoshita M, Watanabe S, Baba O, Kojima Y, Shizuta S, Imai M, Tamura T, Kita T, Kimura T. Increased microRNA-1 and microRNA-133a Levels in Serum of Patients with Cardiovascular Disease Indicate the Existence of Myocardial damage. <i>Circ Cardiovasc Genet.</i> 4(4):446-54:2011. 査読有
7	Nishi H, Ono K, Horie T , Nagao K, Kinoshita M, Kuwabara Y, Watanabe S, Takaya T, Tamaki Y, Takanabe-Mori R, Wada H, Hasegawa K, Iwanaga Y, Kawamura T, Kita T, Kimura T. MicroRNA-27a regulates beta cardiac myosin heavy chain gene expression by targeting thyroid hormone receptor beta2 in neonatal rat ventricular myocytes. <i>Mol Cell Biol.</i> 31(4):744-55:2011. 査読有
8	Wada H, Ura S, Kitaoka S, Satoh-Asahara N, Horie T , Ono K, Takaya T, Takanabe-Mori R, Akao M, Abe M, Morimoto T, Murayama T, Yokode M, Fujita M, Shimatsu A, Hasegawa K. Distinct characteristics of circulating vascular endothelial growth factor-A and C levels in human subjects. <i>PLoS One</i> 6(12):e29351:2011 査読有
9	Kinoshita M, Ono K, Horie T , Nagao K, Nishi H, Kuwabara Y, Takanabe-Mori R, Hasegawa K, Kita T, Kimura T. Regulation of adipocyte differentiation by serotonin (5-HT), 5-HT type 2A receptor (5-HT _{2A} R), and 5-HT _{2C} R and involvement of microRNA-448-mediated repression of KLF5. <i>Mol Endocrinol.</i> 24(10):1978-87:2010. 査読有
10	Horie T , Ono K, Nishi H, Nagao K, Kinoshita M, Watanabe S, Kuwabara Y, Nakashima Y, Takanabe-Mori R, Nishi E, Hasegawa K, Kita T, Kimura T. Acute Doxorubicin Cardiotoxicity is Associated with miR-146a-induced Inhibition of the Neuregulin-ErbB Pathway. <i>Cardiovascular Res.</i> 87(4):656-64:2010. 査読有

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 発表年順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ・ アブストラクト、プログラム等の PDF を添付すること。 ・ 国内外を問わない。 ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2014 年 11 月	日本分子生物学会 Takahiro Horie, Tomohiro Nishino, Osamu Baba, Yasuhide Kuwabara, Tetsushi Nakao, Masataka Nishiga, Shunsuke Usami, Masayasu Izuhara, Fumiko Nakazeki, Yuya Ide, Satoshi Koyama, Hitoshi Shimano, Masayuki Yokode, Toru Kita, Takeshi Kimura, and Koh Ono Srebf1 のイントロンに microRNA-33b をノックインしたマウスは HDL コレステロールの減少を示す
2	2014 年 11 月	アメリカ心臓学会 Takahiro Horie, Tomohiro Nishino, Osamu Baba, Yasuhide Kuwabara, Tetsushi Nakao, Masataka Nishiga, Shunsuke Usami, Masayasu Izuhara, Fumiko Nakazeki, Yuya Ide, Satoshi Koyama, Hitoshi Shimano, Masayuki Yokode, Toru Kita, Takeshi Kimura, and Koh Ono MicroRNA-33b knock-in mice for an intron of sterol regulatory element-binding factor 1 (Srebf1) exhibit reduced HDL-C <i>in vivo</i> .
3	2014 年 9 月	ヨーロッパ心臓学会 Takahiro Horie, Tomohiro Nishino, Osamu Baba, Yasuhide Kuwabara, Tetsushi Nakao, Masataka Nishiga, Shunsuke Usami, Masayasu Izuhara, Naoya Sowa, Takeshi Kimura, Koh Ono MicroRNA-33 deficiency leads to high fat diet- induced obesity and insulin resistance <i>in vivo</i> .
4	2014 年 4 月	日本臨床分子医学会 堀江貴裕、西野共達、馬場理、桑原康秀、矢作直也、島野仁、横出正之、北徹、木村剛、尾野亘 SREBP-2 のイントロンに存在するマイクロ RNA-33 は SREBP-1 の発現を制御する。
5	2014 年 3 月	日本循環器学会 Takahiro Horie, Tomohiro Nishino, Osamu Baba, Yasuhide Kuwabara, Tetsushi Nakao, Masataka Nishiga, Shunsuke Usami, Masayasu Izuhara, Naoya Sowa, Naoya Yahagi, Hitoshi Shimano, Masayuki Yokode, Toru Kita, Takeshi Kimura, Koh Ono MicroRNA-33 Encoded by an Intron of Sterol Regulatory Element-Binding Protein 2 (Srebp2) Regulates Srebp1 <i>in vivo</i> .
6	2013 年 7 月	日本動脈硬化学会 Takahiro Horie, Osamu Baba, Yasuhide Kuwabara, Yoshimasa Chujo, Shin Watanabe, Minako Kinoshita, Masahito Horiguchi, Tomoyuki Nakamura, Kazuhisa Chonabayashi, Masakatsu Hishizawa, Koji Hasegawa, Noriaki Kume, Masayuki Yokode, Toru Kita, Takeshi Kimura, Koh Ono MicroRNA-33 Deficiency Reduces the Progression of Atherosclerotic Plaque in ApoE ^{-/-} Mice

7	2012年11月	アメリカ心臓学会 Horie T, Baba O, Ono K, Kuwabara Y, Hasegawa K, Kume N, Yokode M, Kita T, Kimura T MicroRNA-33 Deficiency Reduced Atherosclerosis Formation In Vivo.
8	2012年7月	日本動脈硬化学会学術集会 Takahiro Horie, Osamu Baba, Koh Ono, Shin Watanabe, Hitoo Nishi, Minako Kinoshita, Yasuhide Kuwabara, Yoshimasa Chujo, Naoya Sowa, Koji Hasegawa, Noriaki Kume, Masayuki Yokode, Toru Kita, Takeshi Kimura. MicroRNA-33 deficiency reduced atherosclerosis formation <i>in vivo</i> .

3. 投稿、発表予定 (投稿中の論文も含める)

	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		