

樹, 石井新哉, 芝崎保, 及川眞一:
GHRP-2 試験とインスリン負荷試験に
よる GH の頂値の関係について

(3) 第 41 回日本動脈硬化学会総会

谷村恭子, 及川眞一:
Fasting compared with postprandial
serum apolipoproteinB48 level for
the presence of carotid plaque.

中島泰, 首藤真理子, 長尾元嗣, 谷村
恭子, 岡島史宜, 杉原仁, 大久保孝義,
今井潤, 及川眞一: High molecular
weight adiponectin level reflects not
only the glucose tolerance but also
insulin reaction during OGTT

原田太郎, 岡島史宜, 首藤真理子, 長

尾元嗣, 中島泰, 谷村恭子, 及川眞一:
The frequency of Achilles' tendon
xanthoma and serum lipids profile
in acute coronary syndrome

G. 知的財産権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

图1

受診時年齢分布

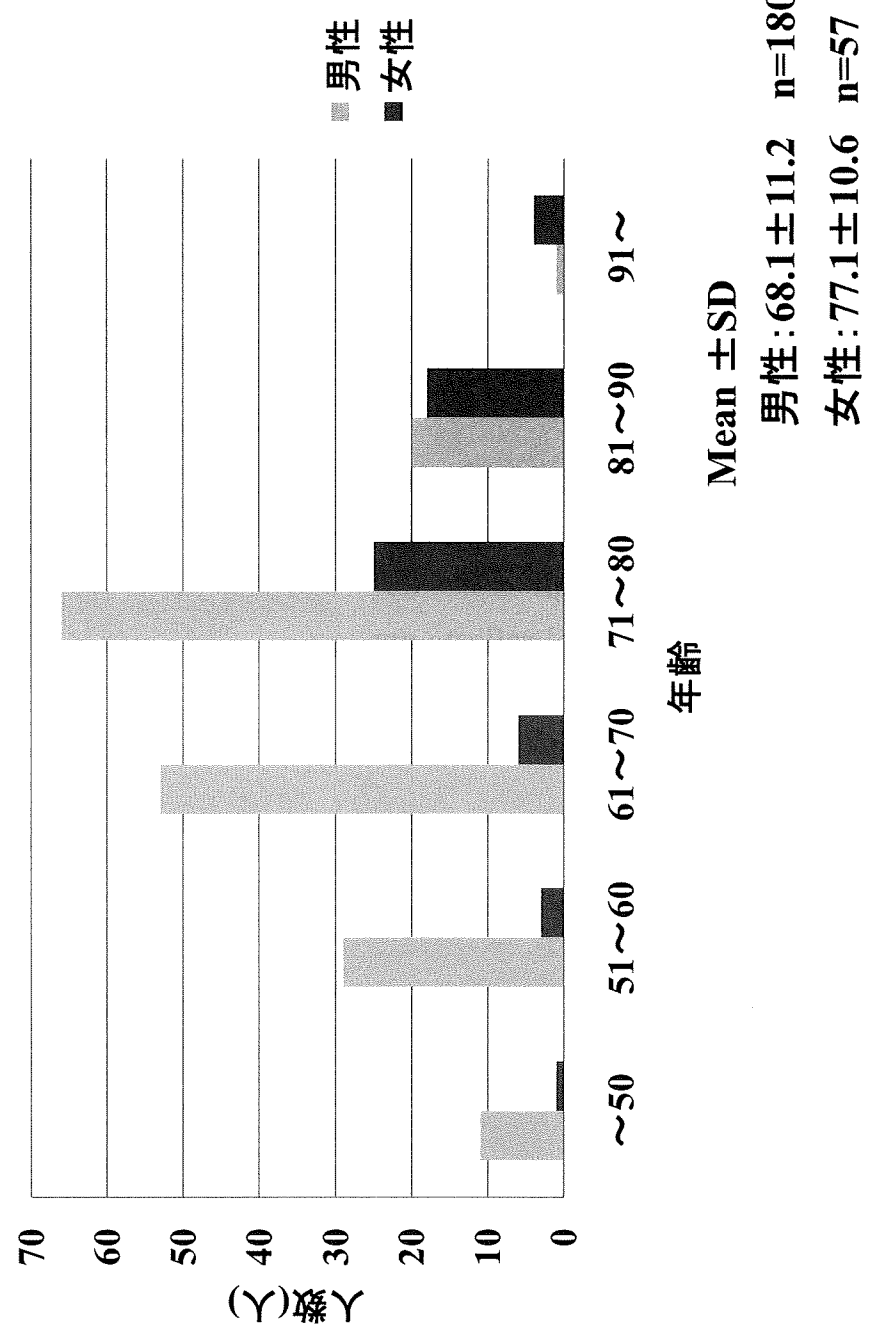


図2

発症前脂質異常症治療薬投与

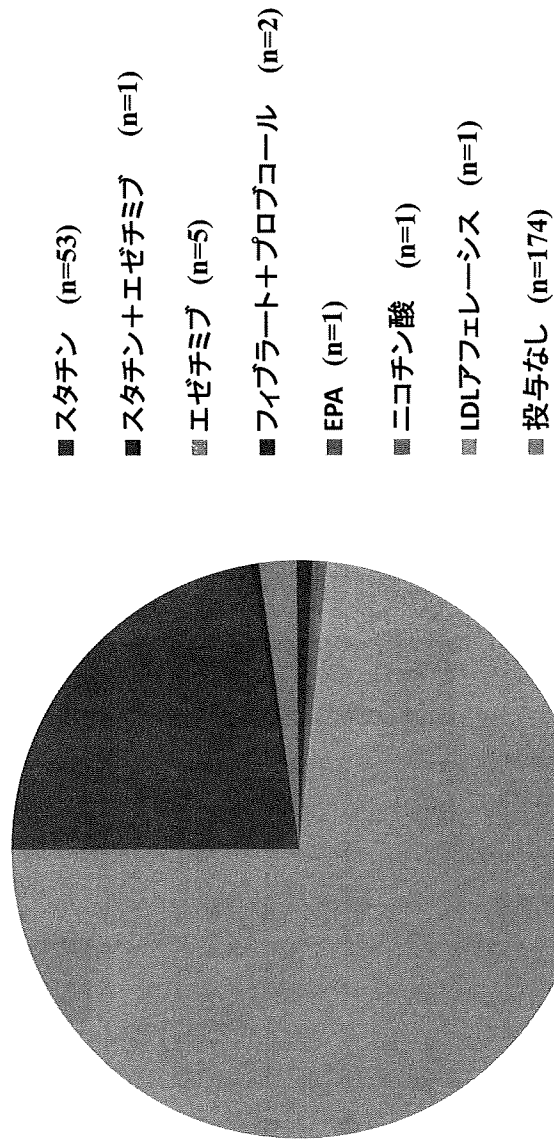
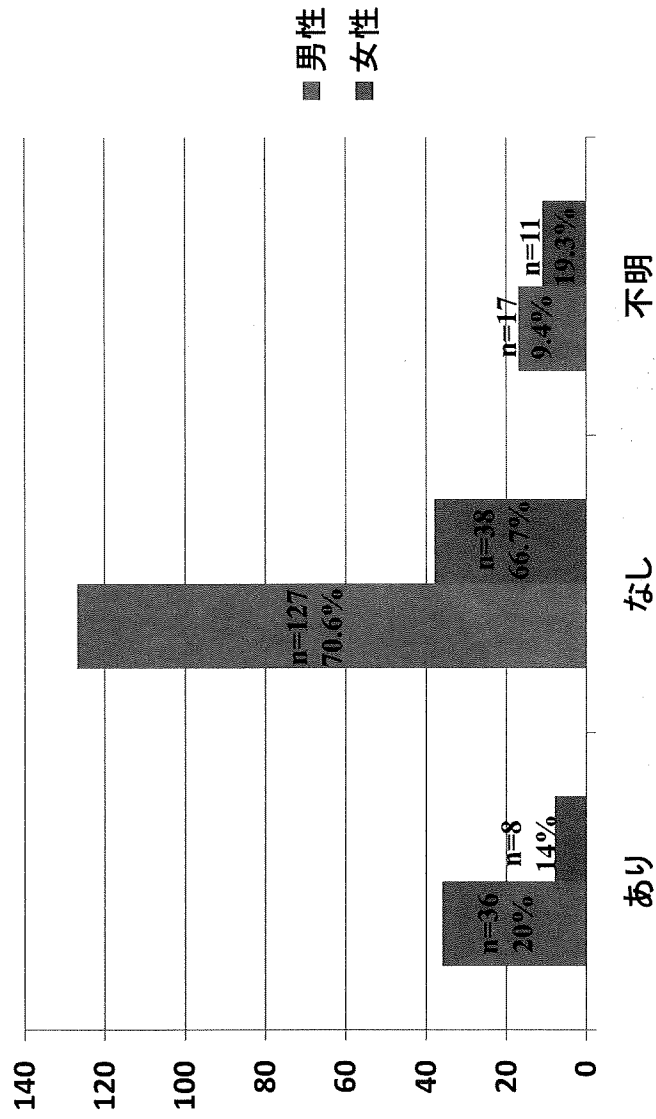


図3

アキレス腱肥厚 (ATT)の有無



発症後初回測定時血清脂質

図4

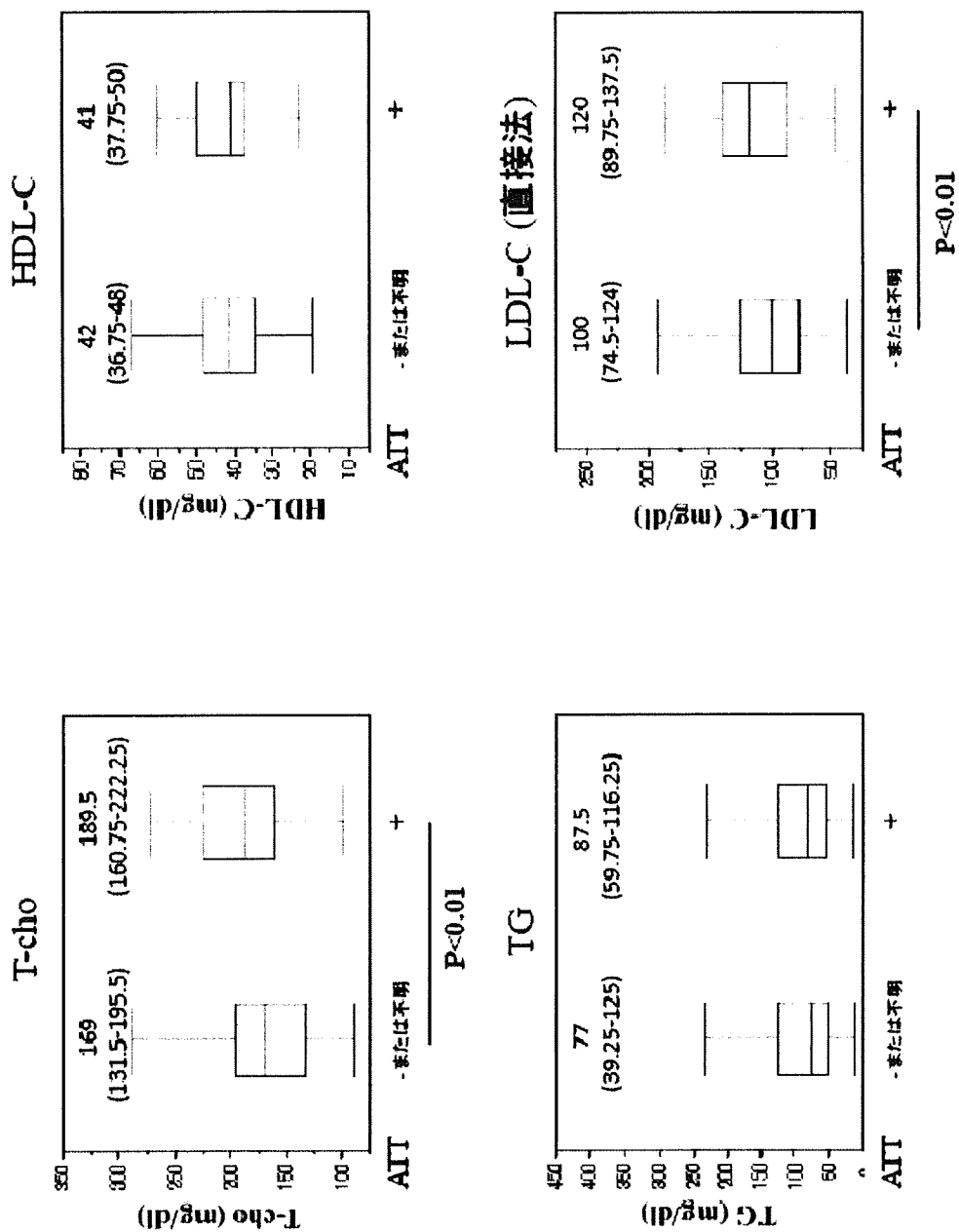
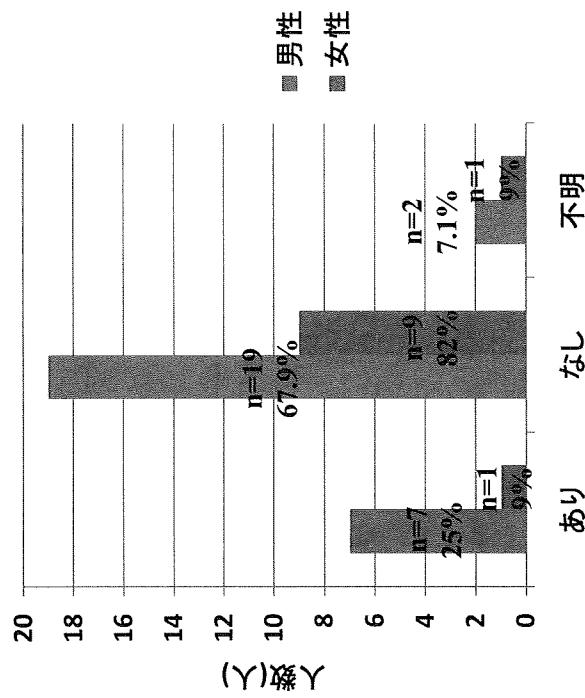


図5

アキレス腱肥厚の有無
(男性<55歳、女性<65歳)



アキレス腱肥厚の有無
(<65歳)

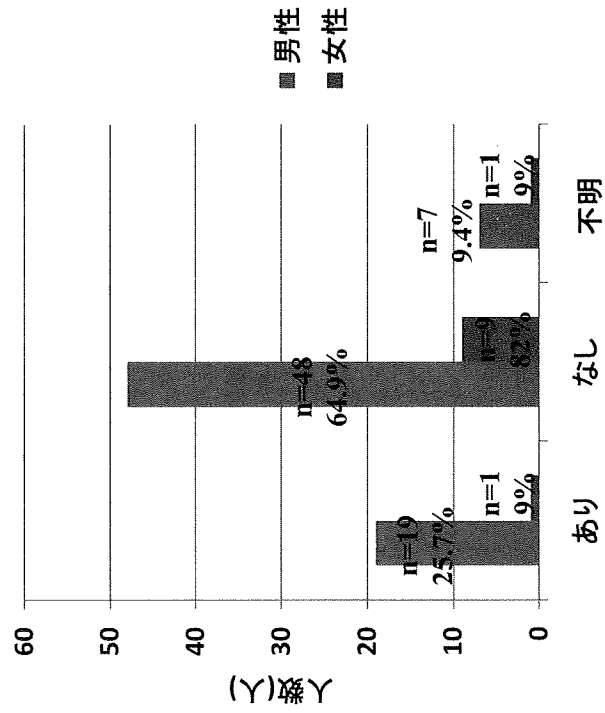


図6

FH診断score

score	人数	
	男性	女性
12	1	0
11	1	0
10	9	1
8	1	0
6	33	8
5	6	1
4	6	7
0	123	40

分担研究者 林 登志雄（名古屋大学大学院医学系研究科老年科学）

研究要旨 当科及び関連施設での家族性高コレステロール血症治療の変遷及び愛知県でのLDLアフェレーシスの施行状況の変遷について検討した。

目的、方法) 1) FH治療の変遷 strong statin 及び他剤の併用について、当科外来患者を中心に検討した。2) LDLアフェレーシスの有用性、使用実績の変遷について。愛知県内の病院に照会し使用実績を確認、当該症例のプロフィール等について検討した。結果) FHヘテロ型の治療成績の変遷、心血管病の発症実態を外来通院者を中心に検討し、現在はストロングスタチンの使用が多く、併用療法も多く行われていた。

LDL123, HDL58mg/dlであったが、虚血性心疾患、脳血管障害の発症は少なかった。

LDLアフェレーシスは愛知県内での施行病院は激減しており、施行患者は虚血性心疾患罹患FH患者が二次予防に行っている例が殆どであった。脂質コントロールが原因と思われる心血管病の再発、脳血管障害は認めず有用性は高いと思われた

A. 研究目的

当研究班の尽力により家族性高コレステロール血症(FH) ホモ患者が特定疾患に認定された。行政(県等)の担当者からは当面の対象者が少ない中で、今後の展開への質問も多い。FHに関しては、ストロングスタチンを初めとする強力な高脂血症薬が普及してきていると推測される。一方ネフローゼ症候群等では、LDLアフェレーシスを一時的に使用する試みがある。これらを踏まえ、FHヘテロ患者の診断法の普及に加え、治療法の標準化の可能性、及びLDLアフェレーシスの適応要件が課題となってくると推測される。今回以下を検討した。

1) FH治療の変遷 strong statin 及び他剤の併用について、当科外来患者を中心に検討した。

2) LDLアフェレーシスの有用性、使用実績の変遷について。愛知県内の病院に電話照会を行い使用実績を確認し、協力頂ける施設において当該症例のプロフィール等について検討した。合併症としては心血管合併症のリスクに注目した。

B&C. 研究方法と結果

方法) 1) 家族性高コレステロール血症(FHホモ及びヘテロ)罹患患者に対する薬物治療の実態を当科外来患者を対象に発症時、初診時から現在に至るまでを検討した。2) LDLアフェレーシス施行状況につき、愛知県内の82病院に照会した。施行実績、2004年及び現在(2009年)での施行状況、さらには現在施行中の患者さんのプロフィール(病歴、検査成績、他の併用治療等)についても検討した。

検討項目は1頻度、2年齢、3血圧、4HbA1c、5TC、TG、HDL-C、LDL-C、apoBのmean±SD 6危険因子(糖尿病、高血圧、メタボリックシンドローム、喫煙習慣)の頻度 7冠動脈疾患、脳梗塞の頻度

8動脈硬化性疾患診療ガイドラインに基づく各カテゴリーの頻度

9高脂血症治療について：食事・運動療法のみ、スタチン(ストロング、レギュラー)、フィブレート系、レジン、ニコチン酸製剤、プロブコール、エゼチミブ、LDLアフェレーシスの使用頻度

10. 高脂血症、若年性虚血性心疾患の家族歴

11. 家族性高コレステロール血症 (FH) の頻度 (及び診断根拠) 等である。

結果) 主なものを記す

① 外来患者の FH ヘテロ患者は男性 33, 女性 35 名、計 68 名、外来患者に占める頻度は 8.21, 5.76, 6.73%であった。18 歳以下の 13 名は本検討から除外した。平均診断年齢は 48.9, 44.7, 47.0 歳で、現年齢は 61.7, 63.4, 62.7 歳であった。家族歴、アキレス腱黄色種、皮膚結節黄色腫は男女計で 71.9, 89.3, 9.3%に認めた。血圧

127.0/76.1mmHg, HbA1C 6.26%に認めた。既往は男性、女性、全体の順で、糖尿病 23.1, 18.2, 20.8, 高血圧 34.4, 45.5, 40.0%, メタボリック症候群 47.0, 9.1, 27.7%に認め、本邦で報告される同年代の平均と著変を認めなかった。冠疾患は 6.1, 8.6, 7.1%だったが脳梗塞は女性のみ 2.9%であった。脂質プロフィールは初診時、5 年前、3 年前、現在の順に平均(SD)mg/dl で LDL-C は 229.4 (30.9), 150.2(30.0), 135.2(31.6), 122.7(25.7)と 46.7%低下し、HDL-C 59.8(28.1), TG 116.6(48.3)は著変なく、non-HDL-C が 219.4(30.9), 177.7(36.7), 160.0(31.1), 152.4 (25.7) と apoB 以上に段階的に低下していた。薬剤はレギュラー、ストロングスタチンが平均値で 5 年前は各々 31.5, 23.8%に使用され、現在は 36.5, 50.8%に使用されていた。但し、ストロングスタチンの倍量投与は内 40%にすぎず、エゼチミブ等の併用患者が増加していた。ホモ症例は 1 例であるが家族全員と一緒にフォローしている。

② 愛知県内 8 2 病院に電話にて照会したところ、FH ヘテロ患者に対し LDL アフェレーシスの施行実績をもつものは 12 病院あった。(ネフローゼ症候群におけるアフェレーシス等、一時的なものは除いた) 前回 04 年調査時は 8 病院が定期的なアフェレーシスを施行していたが、今回は 3 病院に減少していた。理由として薬物療法の発展に加え、医療費負担の重さをあげる施設が多かった。現在施行されている 12 例のアフェレーシス (1 例は FH ホモ) のプロフィールは、男性 7 名、女性 5 名、FH 診断年齢 38.6 (10.1) 歳、現

年齢 60.4 (9.2) 歳で、家族歴 92%, 腱黄色腫 100% で、虚血性心疾患の既往が 92% に認められ、2 次予防と治療されている患者が殆どであった。LDL 値は前後で 141.4/26.8mg/dl, TG 値, nonHDL-C 値も 169/37.3, 192.8/42.8mg/dl になっておりほとんどが隔週で施行されていた。平均 10 年のアフェレーシス歴をもつが、経過中に虚血性心疾患を生じたものは男性で 1 名ステント内血栓 (アフェレーシス 20 年目)、女性で異型狭心症 1 名だった。高血圧症, 糖尿病, メタボリック症候群を各々 30% 前後に認めたが、脳血管障害, ASO の発症は認めなかった。

(倫理面への配慮)

名古屋大学医学部倫理委員会で試験の妥当性を検討し承認をえた。

D&E. 考察と結論

結論) FH ヘテロ型の治療成績の変遷、心血管病の発症実態を外來通院者を中心に検討し、現在はストロングスタチンの使用が多く、併用療法も多く行われていた。LDL 123, HDL 58mg/dl であったが、虚血性心疾患、脳血管障害の発症は少なかった。LDL アフェレーシスは愛知県内での施行病院は激減しており、施行患者は虚血性心疾患罹患 FH 患者が二次予防に行っている例が殆どであった。脂質コントロールが原因と思われる心血管病の再発、脳血管障害は認めず有用性は高いと思われた考察 1) FH ヘテロ型の治療成績の変遷、心血管病の発症実態を外來通院者を中心に検討した。ストロングスタチンの倍量投与例は予想より少なく、フィブレート, エゼチミブ等が病態に合わせ使用されていた。これは薬効に加え、高血圧, 糖尿病等の合併が FH ヘテロ患者においても一般的罹患率を示す事に起因すると考えられた。平均 LDL 123, HDL 58mg/dl であったが、虚血性心疾患、脳血管障害の発症は少なく興味深かった。2 次予防例が少ない事も一因と考えられた。一方、LDL アフェレーシス施行病院は激減しており、施行患者は虚血性心疾患罹患 FH 患者が二次予防例に限られている傾向だった。これらの患者に関しては

10年来、心血管病の再発、脳血管障害は認めず有用性は高いと思われた。一方、医療費負担で通院間隔が不定期なる患者も存在し今後の検討課題と考えられた。当該研究班の尽力によりFHホモ症例が特定疾患として認められたが、今後、ヘテロ例でも動脈硬化性疾患二次予防例はアフエレーシスの適応につき広く検討されてもよいと推測された。

F. 健康危険情報

現在のところは認めない。

G. 研究発表

(1) 論文発表

- 1: Hayashi T, Iguchi A. Possibility of the regression of atherosclerosis through the prevention of endothelial senescence by the regulation of nitric oxide and free radical scavengers. *Geriatr Gerontol Int.* 2010
- 2: Funami J, Hayashi T, Nomura H, Ding QF, Ishitsuka-Watanabe A, Matsui-Hirai H, Ina K, Zhang J, Yu ZY, Iguchi A. Clinical factors such as B-type natriuretic peptide link to factor VII, endothelial NO synthase and estrogen receptor alpha polymorphism in elderly women. *Life Sci.* 2009;85:316-21.
- 3: Hayashi T, Kawashima S, Itoh H, Yamada N, Sone H, Watanabe H, Hattori Y, Ohru T, Yokote K, Nomura H, Umegaki H, Iguchi A; Japan CDM Group. Low HDL cholesterol is associated with the risk of stroke in elderly diabetic individuals: changes in the risk for atherosclerotic diseases at various ages. *Diabetes Care.* 2009;32:1221-3.
- 4: Kishimoto N, Hayashi T, Sakuma I, Kano-Hayashi H, Tsunekawa T, Osawa M, Ina K, Iguchi A. A hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor improves endothelial function within 7 days in patients with chronic hemodialysis. *Int J Cardiol.* 2009

5: Zhang XH, Yokoo H, Nishioka H, Fujii H, Matsuda N, Hayashi T, Hattori Y. Beneficial effect of the oligomerized polyphenol oligonol on high glucose-induced changes in eNOS phosphorylation and dephosphorylation in endothelial cells. *Br J Pharmacol.* 2010 (in press)

【書籍】

Hayashi T, Ighich A. Free Radicals as Atherosclerotic Risk in Relation to Nitric Oxide (Chapter 21) PP. 673-703 NITRIC OXIDE, SECOND EDITION (Edition by Louis J Ignarro)

【総説】

1 林 登志雄, 余澤雲編 「これからの老年医学」井口昭久監修、中国語版 昆明中央出版(印刷中)2009

(2) 学会発表

<国内>

第9回日本NO学術集会 5月8-9日 静岡

1. シンポジウムNOとインスリン抵抗性-糖尿病・老化) グルコースとインスリンの細胞老化ストレスを介する動脈硬化への作用 林 登志雄
2. セミナー: 「シトルリン・疾患治療への応用と展望」シトルリン~NO産生と動脈硬化予防への展望 林 登志雄
3. 閉経後高齢女性におけるラロキシフェンの有用性の検討-HRTからの移行例との比較試験成績から- 伊奈孝一郎, 林 登志雄
4. Hydroxymethylglutaryl Coenzyme A 還元酵素阻害剤は慢性透析患者においてPleiotropic効果として、動脈硬化血管の内皮機能を改善する。伊奈孝一郎, 林登志雄他
5. 日本人高齢女性における遺伝子変異解析に基づく、遺伝薬理学関連動脈硬化症の可能性の検討 石塚 麻子, 林 登志雄他
6. IGF-1 (インスリン様細胞成長因子) の動脈硬化症への影響について 金谷りえ, 林 登志雄他
7. L-シトルリンの短期間摂取がヒトの血管弾性に及ぼす影響 落合将之、林 登志雄他

8. エストロゲン及び一酸化窒素の老化シグナルへの影響 平井 寿子、林 登志雄他

第 52 回日本糖尿病学会学術集会 5 月 21-24 日 大阪

9. 優秀演題 糖尿病罹患における脳卒中リスクとしての脂質の影響- 年齢による危険因子の変化- 伊奈孝一郎、林 登志雄他

10. 優秀演題 血管内非細胞老化におけるグルコースとインシュリンの役割 林 登志雄他

第 51 回日本老年医学会 6 月 20- 22 日 横浜

11. 糖尿病合併心血管病危険因子の検討-日本人における脂質の寄与の年代差 林 登志雄他

12. 本邦高齢女性における動脈硬化関連遺伝子変異の病態解析における有用性の検討 伊奈孝一郎、林 登志雄他

13. グルコースとインシュリンの細胞老化と動脈硬化への作用 (2 報) 林 登志雄他

14. 東アジア 3 カ国閉経後から後期高齢女性の精神、QOL の検討 伊奈孝一郎、林 登志雄他

15. 老化及び老年医学研究 2007 年度受賞者講演 血管老化を標的とした一酸化窒素、活性酸素制御を介する動脈硬化退縮療法 林 登志雄

第 41 回日本動脈硬化学会学術集会 7 月 17-18 日 下関
16. Short-term effects of L-citrulline supplementation on arterial stiffness in middle-aged men.

M. Ochiai, K. Morishita, T. Hayashi

平成 21 年度愛知難病研究会特別講演 11 月 24 日

17. 愛知県における原発性高脂血症の実態と診療の在り方について- 早期診断と在宅医療 林 登志雄 <海外>

The American Geriatrics Society 2009 Annual Scientific Meeting May 3-5, Chicago, IL, USA
GACA Poster

18. The role of glucose and insulin on endothelial senescence- The relation of diversity effect of insulin and telomerase" at the special American. Hayashi T, Matsui-Hirai H, Ina K, Iguchi A.

The American Diabetes Association' s 69th Scientific Sessions in New Orleans June 5-9

19. HDL regulates the risk of stroke in very elderly diabetic individuals -The change in the risk factors for atherosclerotic diseases at various ages. T. Hayashi, H. Itoh, H. Watanabe, Y. Hattori, T. Ohru, M. Yoshimizu, K. Yokote, H. Nomura, H. Umegaki, A. Iguchi, J. CDM-group.

19th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatric Paris, July 5-9 2009

20. Oral communications: Low HDL-cholesterol is associated with the risk of stroke in elderly diabetic individuals. Hayashi T, Itoh H, Watanabe H, Sone H, Yamada N, Hattori Y, Ohru T, Yokote K, Nomura H, Umegaki H, Iguchi A.

21. Depression, Quality of Life and Living will of community-dwelling postmenopausal and elderly women in three asian countries, Japan, Korea and China. Ina K, Hayashi T.

The 10th International Symposium on Mechanisms of Vasodilatation June 1-3, 200- Matsushima, Miyagi

22. Biphasic effects of insulin on endothelial senescence. K Ina, T. Hayashi et al.

23. A new view of atherosclerosis related pharmacogenetics based gene analysis in Japanese elderly women. K Ina, T. Hayashi et al.

America' s Gerontology Society 62nd Annual Scientific Meeting. Atlanta, GA, Late Breaker Poster Session

Nov. 18-22:

24. Interactions of glucose and insulin in regulation of replicative and stress-induced endothelial senescence -The relationship between telomere and nitric oxide- Hayashi T, Matsui-Hirai H et al.

スタチンにより家族性高コレステロール血症の予後は
どのように変化をしたか？

分担研究者 斯波真理子 国立循環器病センター研究所・室長

研究要旨

家族性高コレステロール血症(FH)は、LDL 受容体遺伝子欠損による遺伝病であり、常染色体性優性の遺伝型式をとる。FH ヘテロ接合体は、高コレステロール血症、黄色腫、若年性動脈硬化症(CAD)を主徴とし、動脈硬化症による冠動脈疾患がその予後を規定している。コレステロール合成経路の阻害薬であるスタチンが開発され、日本においては1989年10月より臨床の場において使用されるようになり、FH ヘテロ接合体に対しても LDL コレステロール値を低下することが可能になった。国立循環器病センターに受診した329例のFH ヘテロ接合体のうち、経過中にCADを引き起こした例が101例認められた。そこで我々は、CAD発症日が1989年以前および以後で、CADの発症年齢の相違を検討した。CAD発症日が1989年9月以前の例に比べて、1989年10月以後の例は、発症年齢が約10歳高齢であった。このCAD発症年齢の差には、スタチン服用の有無が一番大きく関わっていたことが推定された。

研究協力者

国立循環器病センター代謝内科

山下 貴裕
榎野 久士
宮本 恵宏
岸本 一郎
吉政 康直

国立循環器病センター研究所バイオサイエンス部

鈴木 朗
山本 剛史
和田 俊輔
宮田 浩子
柴田 栄子
井上 麻衣
合田 睦美
湯浅 由美子

A. 研究目的

家族性高コレステロール血症(FH)は、LDL受容体遺伝子欠損による遺伝病であり、常染色体性優性の遺伝型式をとる。FHヘテロ接合体は、高LDLコレステロール血症、黄色腫、若年性動脈硬化症を呈し、男性では30歳頃から、女性では50頃から心筋梗塞を発症すると言われている。CADが予後を規定することから、FHヘテロ接合体においてはCADの予防

が治療の第一の目的となる。

FHヘテロ接合体に対して、低脂肪食などの食事療法を行なうことは必要ではあるものの、LDLコレステロール値を低下させる効果は極めて少ない。また、コレステリドなどのスタチン以前の薬剤もまた、LDLコレステロール値の低下に対しては、効果が少なかった。

1989年10月より、日本において最初のスタチンであるプラバスタチンが上市され、FHヘテロ接合体のLDLコレステロール値を20~25%程度低下させることが出来るようになった。そこで我々は、スタチンがFHヘテロ接合体の予後にどのような影響を及ぼしたかについて、CADの初発年齢を指標に検討を行なった。

B. 研究方法

国立循環器病センター代謝内科を受診して臨床的にFHヘテロ接合体であると診断された329例を対象として、初発のCADイベントの年齢について解析を行った。解析には、SPSS Ver. 16を用いた。

C. 研究成果

臨床像を表1に示す。329例中101例について、CADを有していた。CAD(-)群と

CAD(+)群に分けて、動脈硬化のリスクの違いを検討したところ、年齢、性別、BMI、未治療時総コレステロール値、HDL コレステロール値、LDL コレステロール値、高血圧、糖尿病、CAD 家族歴、喫煙について、有意な違いを認めた。CAD 初発年齢は、男性において 59.4±9.6 歳、女性において 46.3±10.6 歳であった。

	Total subjects (n=329)	CAD(+) (n=101)	CAD(-) (n=228)	p value
年齢 (歳)	43.8±16.0	48.9±10.2	41.6±17.6	<0.001
性別 (男性/女性, 男性%)	139/190 (42.2%)	66/35 (65.3%)	73/155 (32.0%)	<0.001
BMI (kg/m ²)	22.0±3.2	23.0±2.7	22.6±3.3	<0.001
総コレステロール (mg/dl)	319±70	333±85	313±61	0.039
中性脂肪 (mg/dl)	132±80	139±61	129±87	NS
HDL コレステロール (mg/dl)	50±17	42±14	54±17	<0.001
LDL コレステロール (mg/dl)	241±72	259±84	232±65	<0.001
高血圧 (n, %)	54 (16.4%)	33 (32.7%)	21 (9.2%)	<0.001
糖尿病 (n, %)	13 (4%)	8 (7.9%)	5 (2.2%)	0.014
冠動脈疾患家族歴 (n, %)	121 (36.8%)	46 (45.5%)	75 (32.9%)	0.028
喫煙 (n, %)	127 (38.6%)	72 (71.3%)	55 (24.1%)	<0.001

表 1. FH ヘテロ接合体の臨床像

最初の CAD イベントが起きた年齢分布を図 1 に示す。男性のほうが、初発 CAD イベントが若年齢に分布していることがわかった。

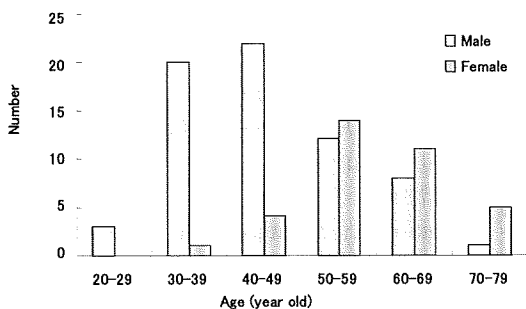


図 1. 最初の CAD イベントの年齢分布

FH の動脈硬化発症、進展予防、CAD 発症予防のために、LDL コレステロール値の低下が必要となるが、スタチンの発売まで、有効な手段がなかった。1989 年 10 月に日本においては最初のスタチンであるプラバスタチンが発売され、FH においても LDL コレステロール値の低下が可能になった。そこで我々は、CAD イベントをすでに引き起こしている 101 例について、CAD イベント発症の時期を 1989 年 10 月より以前と以後の 2 つのグループに分けて、Group 1 と Group 2 とした (図 2)。Group 1 が 53 例、Group 2 が 48 例であった。これらの年齢分

布を、男女別に図 3 に示す。男性および女性において、1989 年 10 月以降に CAD を引き起こしてきた例が、より高齢に分布することがわかる。

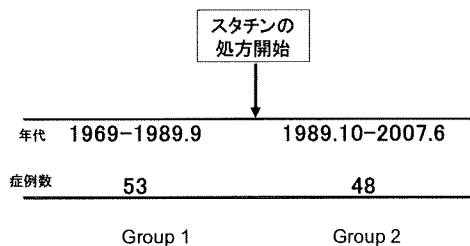


図 2. CAD 初発年齢解析に用いた年代区分

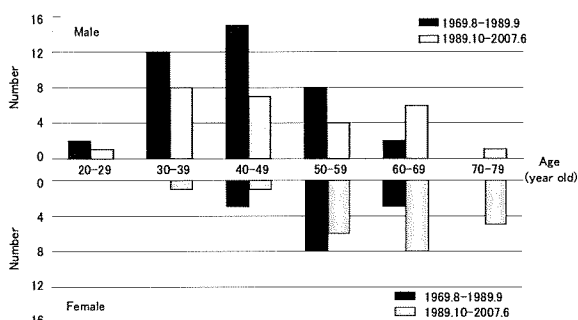


図 3. 初回 CAD イベント発症時の年齢分布

	Group 1 1969-Sept. 1989	Group 2 Oct.1989-June 2007	p value
n	53	48	
Age	48.4±9.1	49.5±11.4	0.584
Sex			
Male	39 (73%)	27 (56%)	0.088
BMI (kg/m ²)	22.6±2.8	23.5±2.6	0.288
Total cholesterol (mg/dl)	343±84	321±85	0.195
Triglycerides (mg/dl)	(114) 103-193	(148) 82-208	0.785
HDL cholesterol (mg/dl)	40±15	44±13	0.127
LDL cholesterol (mg/dl)	268±80	250±87	0.279
Hypertension (n, %)	21 (39.6%)	12 (25.0%)	0.118
Diabetes Mellitus (n, %)	2 (4%)	4 (8.3%)	0.535
Family history of CAD (n, %)	23 (43.4%)	25 (52.1%)	0.317
Smoking habits (n, %)	41 (83.7%)	31 (64.6%)	0.036
Achilles tendon thickness (mm)	16.0±5.3	16.5±6.1	0.710

表 2. CAD 発症の年代別臨床像 (初診時)

	Group 1 1989-Sept. 1989	Group 2 Oct.1989-June 2007	p value
n	53	48	
Age of onset of CAD	46.9±9.6	54.2±13.2	0.002
Lipid and lipoprotein profile at the event			
Total cholesterol (mg/dl)	323±100	267±95	0.011
Triglycerides (mg/dl)	(119) 98-162	(121) 79-152	0.427
HDL cholesterol (mg/dl)	36±13	41±12	0.088
LDL cholesterol	257±100	199±95	0.011
Medication, n (%)			
Statin	1 (2.0)	24 (50.0)	<0.0001
Probucol	6 (11.8)	17 (35.4)	0.005
Cholestyramine	3 (5.7)	11 (22.9)	0.015
Aspirin	1 (2.0)	7 (14.6)	0.021
No medication	44 (83.0)	22 (45.8)	<0.001

表 3. CAD 発症の年代別臨床像(イベント時)

Variables	Age (95% CI) in Group 1	Age (95% CI) in Group 2	p value
Overall	46.9 (44.2-50.0)	54.2 (50.9-58.0)	0.002
Smoking habits	46.9 (43.7-50.0)	53.4 (50.2-56.5)	0.005
Sex	47.9 (45.2-50.7)	53.1 (50.2-55.9)	0.013
LDL cholesterol	48.2 (44.2-52.3)	54.5 (50.9-58.2)	0.029
Statin	49.1 (45.9-48.3)	51.8 (48.3-55.4)	0.325
Aspirin	47.9 (44.9-51.0)	53.2 (50.0-56.4)	0.021
Probucol	48.1 (45.0-51.2)	53.0 (49.9-56.2)	0.034
Cholestyramine	47.6 (44.4-50.8)	53.6(50.2-56.9)	0.013

表 4. それぞれの交絡因子にて調整後の CAD 発症年齢

Group 1 と Group 2 において、初診時の臨床像は、喫煙の割合以外に有意差を認めなかった。一方、イベント時の臨床像においては、総コレステロール値、LDL コレステロール値が Group 1 において有意に高値であり、スタチン、プロブコール、コレステラミン、アスピリンの服用は Group 2 において多かった。喫煙、性別、LDL コレステロール値、スタチン服用、アスピリン服用、プロブコール服用、コレステラミン服用を交絡因子として調整したところ、スタチン服用のみで、Group 1 と Group 2 の年齢差が有意ではなくなった。

D. 考察

FH は、生下時より LDL コレステロール値が高値で、若年齢より動脈硬化が進行する遺伝病である。CAD を高頻度に有し、FH の予後を規定していることから、CAD をいかに予防するかが治療上、最も重要である。FH は、食事療法、体重の是正をはじめとした生活習慣の改善が必要であるが、これらのみで高 LDL コレステロール血症を完全にコントロールできる例は非常に稀である 1989 年 10 月に、日本において最初のスタチンであるプラバスタチンが上梓され、FH においても LDL コレステロール値を低下させることが可能になった。そこで我々は、CAD を有する FH を、その発症年代について 1989 年 10 月以前に発症したグループ(Group 1)と、1989 年 10 月以後に発症したグループ(Group 2)に分類し、解析を行った。Group 1 は、Group 2 よりも CAD 発症年齢が低く、その年齢差は、交絡因子として喫煙、性別、LDL コレステロール値、アスピリン服用、プロブコール服用、コレステラミン服用で調整後も有意差が存在したが、スタチン服用の因子で調節することにより、有意差は消失した。これらのことから、

1989 年 10 月以後に CAD 発症した例においては、CAD 発症の年齢が高く、この差はスタチン服用の因子が大きく影響していることがわかった。

E. 結論

1989 年 10 月以降に CAD イベントを発症した FH においては、発症年齢が高齢になってきており、この高年齢化はスタチン服用の因子によるところが大きいといえる。

F. 健康危険情報

本研究では現在のところ健康に危険を及ぼす可能性はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

原著論文

- 1) Harada-Shiba M, Sugisawa T, Makino H, Abe M, Tsushima M, Yoshimasa Y, Yamashita T, Miyamoto Y, Yamamoto A, Tomoike H, Yokoyama S: Impact of statin treatment on the clinical fate of heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*, in press
- 2) Harada-Shiba M, Takamisawa I, Miyata K, Ishii T, Nishiyama N, Itaka K, Kangawa K, Yoshihara F, Asada Y, Hatakeyama K, Nagaya N and Kataoka K: Intratracheal gene transfer of adrenomedullin using polyplex nanomicelles attenuates monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. *Mol Ther*, 2009; 17:1180-1186.
- 3) Watanabe K, Harada-Shiba M, Suzuki A, Gokuden R, Kurihara R, Sugao Y, Mori T, Katayama Y and Niidome T: In vivo siRNA delivery with dendritic poly(L-lysine) for the treatment of hypercholesterolemia. *Mol Biosyst*, 2009; 5:1306-1310.
- 4) Fujita Y, Kakino A, Harada-Shiba M, Sato Y, Otsui K, Yoshimoto R and Sawamura T: C-reactive protein uptake by macrophage via class A scavenger receptor. *Clin Chem*, in press
- 5) Harada K, Miyamoto Y, Morisaki H, Ohta N, Yamanaka I, Kokubo Y, Makino H, Harada-Shiba M, Okayama A, Tomoike H, Okumura T, Saito Y, Yoshimasa Y, Morisaki T, A novel Thr56Met mutation of the autosomal recessive hypercholesterolemia gene associated with hypercholesterolemia. *J. Atheroscler*

Thromb, in press

総説

1. 大畑洋子、斯波真理子「家族性高コレステロール血症 (FH, LDL 受容体遺伝子異変)」
The Lipid Vol.20 14-19 (366-371) No.4
2. 斯波真理子「遺伝子異変による LDL 代謝異常—変異遺伝子の発見と装薬への応用—特集にあたって」
The Lipid Vol.20 No.4 12-13(364-365) 2009
3. 山下貴裕、斯波真理子「常染色体劣性遺伝性高コレステロール血症 (ARH)」
The Lipid Vol.20 No.4 20-25(372-377) 2009.
4. 鈴木朗、斯波真理子「高分子ナノキャリアによる遺伝子デリバリー」
The Lung perspectives Vol. 17 No.3 67-71(289-293) 2009
5. 斯波真理子「家族性高コレステロール血症と類縁疾患」
血管医学 Vol. 10 No. 1 41-47 2009
6. 槇野久士、斯波真理子「循環器疾患に関する大規模臨床試験脂質異常症」
Heart View Vol. 13 No. 4, 67-71(415-419) 2009
7. 槇野久士、斯波真理子 「脂質異常症」
Heart View Vol.13 No.4 67-70(415-418) 2009
8. 杉沢貴子、斯波真理子 「トリグリセリド低下作用」
薬局 2009Vol.60 55-58 (239-242)No.2

2. 学会発表

国内学会

1. 鈴木彩香、馬原淳、山下敦、姜貞勲、森反俊幸、斯波真理子、山岡哲二
血中 LDL 濃度の低下効果を有するガラクトース修飾デキストラン硫酸の合成と評価
日本再生医療学会 ポスター発表 2010年 3月 広島
2. 斯波真理子
家族性高コレステロール血症の性差
日本性差医学医療学会 シンポジウム
2010年2月 東京
3. 斯波真理子
Impact of statin treatment on the clinical fate of heterozygous familial hypercholesterolemia
日本循環器学会 シンポジウム 2010年 3月 京都
4. Tachibana Y, Kamata W, Kang J, Harada-

- Shiba M, and Yamaoka T, Development of siRNA carrier for liver targeting, Joint Symposium of the 5th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society and the 19th Antisense Symposium ポスター発表 2009年 福岡
5. Kamata W, Tachibana Y, Kang J, Miyata H, Harada-Shiba M, Obika S, Yamaoka T, Hepatocyte-specific siRNA delivery for treating familial hypercholesterolemia, Joint Symposium of the 5th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society and the 19th Antisense Symposium ポスター発表 2009年 福岡
6. Yamamoto T, Harada-Shiba M, Wada S, Torigoe H, Yamamoka T, Narukawa K, Imashi T and Obika S, Therapeutic application of 2',4'-BNA/LNA-modified oligonucleotide for the treatment of hypercholesterolemia, Joint Symposium of the 5th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society and the 19th Antisense Symposium ポスター発表 2009年 福岡
7. Watanabe K, Harada-Shiba M, Suzuki A, Higuchi Y, Kawakami S, Hashida M, Gokuden R, Kurihara R, Sugao Y, Mori T, Katayama Y, Niidome T, Systemic oligonucleotide delivery with dendritic poly(L-lysine) into the mouse models of the liver diseases, Joint Symposium of the 5th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society and the 19th Antisense Symposium ポスター発表 2009年 福岡
8. Suzuki A, Miyata K, Itaka K, Nishiyama N, Miyata H, Inoue M, Shibata E, Yamaguchi S, Ishii T, Kataoka K, Harada-Shiba M, Safe and efficient gene delivery to cystic fibrosis cells by using polyplex nanomicelles, Joint Symposium of the 5th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society and the 19th Antisense Symposium ポスター発表 2009年 福岡
9. 湯浅由美子、槇野久士、尾崎司、南野直人、宇佐美眞、吉政康直、斯波真理子
「LDL-アフェレーシス (LDL-A)」治療時に除去される物質のプロテオーム解析
日本アフェレーシス学会 一般演題
2009年9月 札幌
10. 斯波真理子、山本剛史、山岡哲二、小比賀聡、小川浩司、峠崎純一、西岡宏、西垣孝幸、吉田幸太郎、槇野久士「家族性高コレステロール血症 (FH) に対する治療法の変遷と今後の展望」第30回日本アフェレーシス学会 シンポジウム 2009年9月 札幌
11. 槇野久士、湯浅由美子、吉政康直、斯波真理子「LDLアフェレーシスにより除去

される分子の検討」第30回アフェレーシス学会 シンポジウム 2009年9月 札幌

12. 宮本恵宏、吉政康直、斯波真理子、太田直孝、山本賢、藤山啓美、佐野隆宏、佐野道孝「遺伝子診断に基づく家族性高コレステロール血症の診断基準の有用性の検討」第16回日本遺伝子医療学会大会一般口演口頭発表 2009年7月30日～8月1日 北海道

13. Suzuki A, Obika S, Yamaoka T, Torige H, Miyata H, Jinno K, Inoue M, Nagumo A, Gouda M, Harada-Shiba M, Therapeutic use of bridged nucleic acid(BNA)for the treatment of hypercholesterolemia」第41回日本動脈硬化学会総会・学術集会ポスター発表 2009年7月17日～18日 山口

14. Yuasa Y, Makino H, Sugisawa T, Nishimura M, Osaki T, Minamino N, Usami M, Yoshimasa Y, Tomoike H, Harada-Shiba M, Proteomic analysis of substances removed by LDL-Apheresis(LDL-A) Treatment 第41回日本動脈硬化学会総会・学術集会 ポスター発表 2009年7月17日～18日 山口

15. Harada-Shiba M, Yamashita S, Arai H, Bujo H, Matsui S, Fukushima M, Saito Y, Kita T, Matsuzawa Y, Decrease in Achilles tendon xanthomas by probucol is associated with decreased LDL-C and TC levels in patients with familial hypercholesterolemia(FH) 第41回日本動脈硬化学会総会・学術集会ポスター発表2009年7月17日～18日 山口

16. Ohta N, Harada-Shiba M, Miyamoto Y, Ura T, Makino H, Sugisawa T, Yoshimasa Y, Yokoyama S, Tomoike H, Yamada N, Verification of the diagnostic criteria for familial hypercholesterolemia」第41回日本動脈硬化学会総会・学術集会ポスター発表 2009年7月17日～18日 山口

17. Bujo H, Yamashita S, Arai H, Harada-Shiba M, Matsui S, Fukushima M, Saito Y, Kita T, Matsuzawa Y, Decrease in HDL-cholesterol levels by probucol treatment is not associated with cardiovascular risk in patients with familial hypercholesterolemia, 第41回日本動脈硬化学会総会・学術集会シンポジウム 2009年7月17日～18日 山口

18. Hirano K, Zang B, Yamaguchi S, Ikegami C, Nagasaka H, Miida T, Sasaguri Y, Okazaki M, Harada-Shiba M, Saku K, Tochino Y, Selective evaluation of high density lipoprotein from mouse small intestines by in situ perfusion technique, 第41回日本動脈硬化学会総会・学術集会シンポジウム 2009年7月17日～18日 山口

19. Harada-Shiba M, Sugisawa T, Makino H, Yoshimasa Y, Yokoyama S, Tomoike H, Non HDL-cholesterol as a risk factor for C

AD in heterozygous familial hypercholesterolemia(FH), 第41回日本動脈硬化学会総会・学術集会シンポジウム 2009年7月17日～18日 山口

20. 鈴木朗、宮田完二郎、位高啓二、西山伸宏、宮田浩子、井上麻衣、柴田映子、山口知是、石井武彦、片岡一則、斯波真理子「嚢胞性線維症に対する経肺遺伝子治療法の開発」遺伝子・デリバリー研究会第9回シンポジウム ポスター発表 2009年7月9日～11日 大阪

21. 渡部和人、斯波真理子、鈴木朗、樋口ゆり子、川上茂、橋田充、御供田理沙、栗原亮介、菅尾祐輔、森健、片山佳樹、新留琢郎「肝疾患治療に向けたリジンデンドリマーによるオリゴ核酸デリバリー」遺伝子・デリバリー研究会第9回シンポジウム ポスター発表 2009年7月9日～11日 大阪

22. 山崎毅、大石基、田村磨聖、斯波真理子、菊池明彦、長崎幸夫「高いHDL/LDL比を示す高機能型胆汁酸吸着剤としての4級化ナノゲルの創製」平成21年度繊維学会年次大会 ポスター発表 2009年6月10日～12日 東京

23. 山崎 毅、大石 基、田村磨聖、斯波真理子、菊池明彦、長崎幸夫「経口投与型胆汁酸吸着剤の設計—高いHDL/LDL比を示す4級化ナノゲルの設計と評価」第58回高分子学会年次大会ポスター発表会2009年5月27日～29日 神戸

24. 杉沢貴子、斯波真理子、槇野久士、宮本恵宏、吉政康直、都島基夫、山本章、友池仁暢「スタチンは家族性高コレステロール血症(FH)ヘテロ接合体における冠動脈疾患(CAD)の発症年齢を遅らせたか？」第106回日本内科学会ポスター発表 2009年4月10日 東京

25. 杉沢貴子、斯波真理子、槇野久士、宮本恵宏、吉政康直、都島基夫、山本章、友池仁暢「家族性高コレステロール血症(FH)ヘテロ接合体におけるLDL-C及びアキレス腱肥厚(ATT)による冠動脈疾患(CAD)高リスク患者の抽出」第106回日本内科学会ポスター発表 2009年4月10日 東京

国際学会

1. Harada-Shiba M, Sugisawa T, Yoshimasa Y, Yamamoto A, Yokoyama S, Tomoike H, Impact of statins on the clinical fate of heterozygous familial hypercholesterolemia, 2009 International Symposium on Atherosclerosis ポスター発表 2009年6月 Boston, USA

2. Harada-Shiba M, Sugisawa T, Yoshimasa Y, Yamamoto A, Yokoyama S, Tomoike

H, Identifying very high risk patients of coronary artery disease in heterozygous familial hypercholesterolemia from clinical features,

2009 International Symposium on Atherosclerosis ポスター発表 2009年6月

Boston, USA

3. Yamazaki T, Tamura M, Oishi M, Harada-Shiba M, Kikuchi A, Nagasaki Y, Enhanced serum cholesterol reduction in vivo by PEGylated nanogels containing quaternary polyammine core as a bile acid adsorbent, 3rd International Symposium on Atomic Technology/3rd Polyscale Technology Workshop 2009年3月 東京

4. Arai H, Yamashita S, Bujo H, Harada-Shiba M, Matsui S, Fukushima M, Saito Y, Kita T, Matsuzawa Y, Long-term probucol treatment prevents cardiovascular events in coronary artery disease patients with heterozygous familial hypercholesterolemia, International Symposium on Atherosclerosis 2009年6月 Boston, USA

原発性高脂血症に関する調査研究

家族性高コレステロール血症の遺伝子変異解析に関する研究

分担研究者 小林淳二 金沢大学大学院医学系研究科脂質研究講座

研究協力者 野口 徹、川尻剛照、野原 淳、馬淵 宏

研究要旨 本邦における PCSK9 E32K 遺伝子変異保有者は一般人の 1.71%，臨床像から家族性高コレステロール血症と診断された症例の 6.42%と比較的高頻度であった。血中 PCSK9 濃度は LDL-C と正相関した。E32K 遺伝子変異保有者では同じ PCSK9 濃度あたりの LDL-C 濃度がより高かった。一方、LDL-R 変異保有者では血中 PCSK9 濃度と LDL-C の間に有意な相関がなく、LDL-R 異常による血中 LDL-C への影響が PCSK9 濃度の影響を超えたものであることを示唆した。PCSK9 E32K 保有者では血中 PCSK9 の濃度および機能が上昇していることが示唆された。PCSK9 E32K 遺伝子変異は LDL 受容体の遺伝子変異に比して臨床像がマイルドであり、薬剤に対する反応性も良好であった。

A. 研究目的

PCSK9 (Protein convertase subtilisin kexin 9)は、サブチリシン・セリンプロテアーゼファミリーの 9 番目のメンバーで、腎臓、肝臓、および小腸で主に発現している 692 アミノ酸からなる分子量約 77 kDa の細胞外タンパク質である。様々な遺伝子解析により、常染色体優性高コレステロール血症 (ADH) の原因となる 3 番目の遺伝子 (その他は LDLR と APOB) として同定された。今回 PCSK9 の E32K 変異を有する症例の意義を詳細に解析したので報告する。

B. 研究方法

351 名の一般健診受診者を LDL-C 濃度で 5 群にわけ PCSK9 の E32K 変異の出現を調べた。FH と臨床的に診断された患者 514 名を対象とし、血清脂質、PCSK9 変異との関係を検討した。(倫理面への配慮) 遺伝子解析はすべての患者から事前に承諾書を文書で得た上で行った。

C. 研究結果

一般集団では第 4 五分位、第 5 五分位で、PCSK9 の E32K 変異をそれぞれ 5.71, 2.86%に認めたが、第 1 から第 3 五分位にはこの変異を認めなかった (表 1)。一方、臨床的に FH と診断された症例の中で、PCSK9 の E32K 変異を有する症例と LDL-R 変異を有する症例の脂質を比較した (表 2)。その結果、TC、LDL-C は LDL-R 変異群でより高く、逆に TG は E32K 変異群で高かった。HDL-チャ両群で差が

なし。つぎに、E32K 変異群、LDL-R 変異群、対照群の LDL-C の分布を示す。

表 1

一般集団での PCSK9 E32K 変異保有者の分布

	LDL-C quantile					total (n=351)	ANOVA P Value
	1 (n=69) LDL-C 47.8-88.1	2 (n=79) LDL-C 88.2-104.3	3 (n=72) LDL-C 104.4-122.5	4 (n=79) LDL-C 122.6-138.9	5 (n=70) LDL-C 139.0-222.4		
Number of PCSK9 E32K Carrier %	0	0	0	4 (5.71%)	2 (2.86%)	6 (1.71%)	
Age (y)	43.3 ± 12.2	47.3 ± 9.1	43.1 ± 9.4	46.8 ± 9.8	49.0 ± 7.4	45.9 ± 9.9	<0.001
TC (mg/dL)	146.3 ± 18.0	170.5 ± 13.9	184.6 ± 14.0	203.1 ± 12.3	225.2 ± 19.4	180.0 ± 31.2	<0.001
TG (mg/dL)	111.2 ± 73.9	118.2 ± 59.0	112.3 ± 62.9	110.2 ± 46.4	125.6 ± 53.3	115.5 ± 59.7	0.517
HDL-C (mg/dL)	51.9 ± 11.6	50.3 ± 14.0	49.9 ± 11.7	51.4 ± 11.4	46.0 ± 11.2	49.9 ± 12.1	<0.05
LDL-C (mg/dL)	72.2 ± 10.9	96.5 ± 5.4	112.2 ± 5.4	129.7 ± 4.4	154.1 ± 14.0	113.0 ± 29.2	<0.001

HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; TC, total cholesterol; TG, triglyceride

五川 一般集団	6/351 1.71%	太阪 低脂血症群	0/78 0.00%	群馬 一般集団	3/188 1.60%
臨床診断FH	33/514 6.42%	高脂血症群	5/96 5.21%		
		治療群	3/96 3.13%		

Myake, * et al. *Atherosclerosis* 2008;198(1): 29-36

表 2

PCSK9 E32K 変異保有者の脂質プロフィール (1)

	PCSK9 E32K Carrier	LDLR Mutation Carrier	Control	ANOVA P Value
n	48	262	345	
TC (mg/dL)	278.9 ± 59.3**	343.5 ± 59.0***	185.5 ± 31.0	<0.001
TG (mg/dL)	151.4 ± 76.9**	115.4 ± 58.6**	115.4 ± 60.1	<0.001
HDL-C (mg/dL)	51.5 ± 12.8	48.7 ± 15.3	49.8 ± 12.1	0.365
LDL-C (mg/dL)	197.4 ± 55.4**	271.7 ± 58.6***	112.6 ± 29.2	<0.001

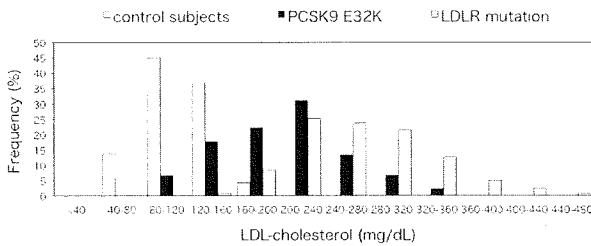
HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; TC, total cholesterol; TG, triglyceride

P < 0.01 vs. Control; *P < 0.001 vs. PCSK9 E32K carrier. Values represent mean ± SD.

いずれの群も正規分布に近い分布を示した。LDL-R 変異群、E32K 変異群、対照群の順に LDL-C が高値だった(図 1)。

図 1

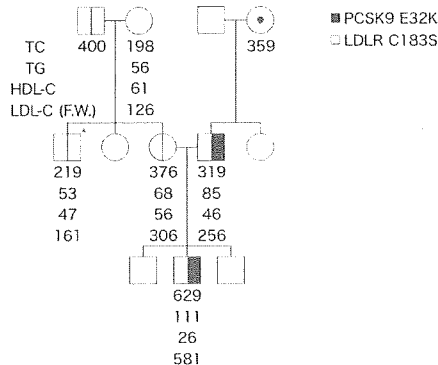
PCSK9 E32K変異保有者の脂質プロファイル (2)



つぎに、E32K 変異ヘテロと LDL-R 変異(C183S)ヘテロを同時に有する症例の家系図を示す(図 2)。症例は2歳の男児であるが、TC629 であり、父親は TC319 で E32K 変異ヘテロ、母親は TC376 で LDL-R 変異(C183S)ヘテロであった。また、本人は理学所見上、臀部や膝関節の屈側などに皮膚黄色腫を有していた。ピタバスタチン 2mg により TC が 500mg/dl 未満となり、更に、エゼチミブ 10mg の併用により TC336 まで改善し、黄色腫も退縮傾向を示している。

図 2

LDL 受容体遺伝子変異との合併例

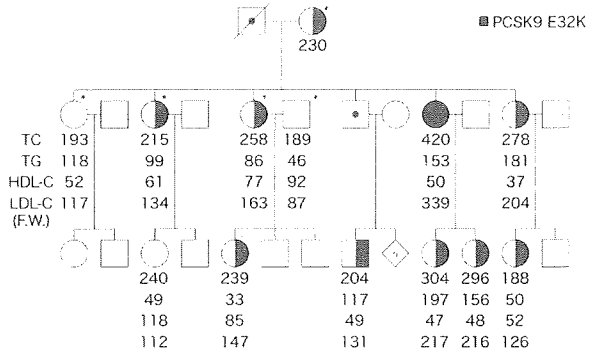


ついで、E32K 変異ホモの家系図を示す(図 3)。発端者は 52 歳の女性でアキレス腱肥厚を有していた(右 10mm, 左

11mm)。TC は 420mg/dl と E32K 変異ヘテロと LDL-R 変異(C183S)ヘテロの症例よりマイルドであった。コレステミドとアトルバスタチンの併用により TC232 まで低下した。

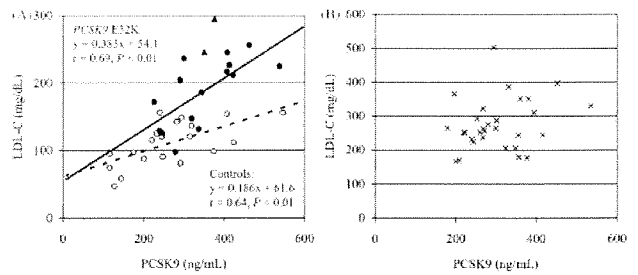
図 3

PCSK9 E32Kホモ接合体家系



つぎに ELISA 法で測定した血清 PCSK 9 濃度と LDL-C 値の相関性を検討した(図 4)

図 4



E32K 変異ヘテロ症例(黒丸)、ホモ症例(三角)、対照者(白丸)を左に、LDL-R 変異を有する症例を右に示す。

LDL-C と PCSK9 濃度は正の相関を示したが、E32K 変異ヘテロ症例においてグラフの傾きがより急峻だった。一方、LDL-R 変異症例では、有意な相関関係がみられなかった。

D. 考察

今回の一般健診者、臨床的に FH と診断した症例の解析結果から、PCSK9 の E32K 変異が遺伝性高コレステロール血症の一つの成因であることが明らかとなった。Miyake らは、低 LDL-C 群、高 LDL-C 群、脂質低下剤服用群に分類

し、この変異の有無を調べている。それぞれの群で、本変異の出現率は、0%, 5.21%, 3.13%であり高LDL-C血症との関連を示唆している(Atherosclerosis 196; 29-36)。今回の健診者での成績で、高LDLC群にこの変異を認め、低LDLC群に認めなかった結果はこれを支持するものと考ええる。図4の結果から、E32Kは血清PCSK9の蛋白量の増加のみならず、LDL-Rを分解する機能の亢進にも関与することが示された。ただし、その詳細なメカニズムは今後の検討を待たなければならない。脂質低下剤による治療に関し、E32KヘテロとLDL-Rヘテロの合併例では、脂質低下剤に反応しやすくTCが治療前の半分くらいまで低下、黄色腫の退縮も認め、これはLDL-Rホモとは異なる特徴と考えられた。

E. 結論

PCSK9のE32K変異は比較的高頻度にあり、遺伝性高コレステロール血症の成因として重要である。また、LDL-R変異のFHと比較して高コレステロール血症の程度はマイルドである。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) The E32K variant of PCSK9 exacerbates the phenotype of familial hypercholesterolemia by increasing PCSK9 function and concentration in the circulation. Noguchi T, Katsuda S, Kawashiri MA, Tada H, Nohara A, Inazu A, Yamagishi M, Kobayashi J, Mabuchi H. *Atherosclerosis. in press*
- 2) Retinoid X Receptor Heterodimer Variants and Cardiovascular Risk Factors. Nohara A, Kobayashi J, Mabuchi H. *J Atheroscler Thromb* 16: 303-318, 2009
- 3) Contribution of visceral adiposity and insulin resistance to metabolic risk factors in Japanese men. Oka R, Kobayashi J, Yagi K, Miyamoto S, Sakurai M, Nakamura K, Miura K, Inazu A, Nakagawa H, Yamagishi M. *Metabolism* 2009 Nov 18.

4) Formation of pre β 1-HDL during lipolysis of triglyceride-rich lipoprotein. Miyazaki O, Fukamachi I, Mori A, Hashimoto H, Kawashiri M, Nohara A, Noguchi T, Inazu A, Yamagishi M, Mabuchi H and Kobayashi J. *Biochem Biophys Res Commun* 379:55-59, 2009

5) Difference between fasting and nonfasting triglyceridemia; the influence of waist circumference. Oka R, Kobayashi J, Miura K, Yagi K, Hifumi S, Tadashi M, Mabuchi H, Miyamoto S, Takeda Y, Inazu A, Nohara A, Kawashiri M, Nagasawa S, Yamagishi M. *J Atheroscler Thromb* 16: 633-640, 2009

2. 学会発表

- 1) Noguchi T, Kawashiri M, Katsuda S, Nohara A, Kobayashi J, Inazu A, Takata M, Tsuchida M, Tada H, Nakanishi C, Mori M, Yamagishi M, Mabuchi H: Effects of PCSK9 and LDLR mutation on circulating PCSK9 levels. 第41回日本動脈硬化学会総会, 下関, 2009. 7
- 2) Noguchi T, Katsuda S, Kawashiri MA, Nohara A, Kobayashi J, Inazu A, Takata M, Tsuchida M, Tada H, Nakanishi C, Yamagishi M, Mabuchi H: Profiles of gain-of-function PCSK9 mutation: including pure homozygote and compound heterozygote with LDLR gene mutation. XV international symposium on Atherosclerosis, Boston USA, 2009. 6
- 3) Mabuchi H, Nohara A, Noguchi T, Kobayashi J, Kawashiri MA, Takada M, Tsuchida M, Tada H, Nakanishi C, Mori M, Yamagishi M, Koizumi J, Inazu A: Molecular genetic epidemiology of familial hypercholesterolemia in Hokuriku District of Japan. XV international symposium on Atherosclerosis, Boston USA, 2009. 6

G. 知的財産権の出願、登録状況

該当しない。