

Table 1 冠動脈病変の有無と患者背景

	all <i>n</i> = 125	Coronary artery stenosis	
		(-) <i>n</i> = 49	(+) <i>n</i> = 76
Age (years)	61 ± 12	59 ± 11	64 ± 10**
Male/female	73/52	23/26	50/26**
BMI (kg/m ²)	26.3 ± 5.2	26.2 ± 5.9	26.0 ± 4.8
Duration of diabetes (years)	9.0 (2.0-17.0)	6.0 (1.0-11.5)	10.0 (3.3-19.8)**
Hypertension	69%	49%	82%**
Systolic blood pressure (mmHg)	135 ± 19	134 ± 18	138 ± 19
Diastolic blood pressure (mmHg)	77 ± 12	78 ± 11	77 ± 12
Current smoking, <i>n</i> (%)	31%	31%	32%
Family history of Coronary artery disease	19%	18%	20%
Retinopathy	36%	20%	46%**
Nephropathy	39%	33%	43%
Neuropathy	57%	49%	62%
HbA1c (%)	9.9 ± 2.0	9.7 ± 2.0	10.0 ± 2.4
Fasting plasma glucose (mg/dL)	163 ± 52	171 ± 64	158 ± 43
Total cholesterol (mg/dl)	194 ± 45	195 ± 40	193 ± 48
LDL cholesterol (mg/dl)	119 ± 36	115 ± 28	121 ± 41
HDL cholesterol (mg/dl)	46 ± 16	50 ± 19	44 ± 13**
Non-HDL cholesterol (mg/dl)	147 ± 41	145 ± 31	149 ± 47
LDL-C/HDL-C ratio	2.8 ± 1.1	2.4 ± 0.8	3.0 ± 1.3**
Triglycerides (mg/dl)	142 ± 61	145 ± 62	139 ± 62
C-reactive protein (mg/dl)	0.12 (0.08-0.28)	0.11(0.09-0.26)	0.11(0.07-0.24)
eGFR	86 ± 28	87 ± 23	85 ± 32
Statin use	36%	33%	38%
Max IMT (mm)	2.3 (1.4-3.0)	1.6 ± (1.2-2.6)	2.6 ± (2.0-3.3)**
Complex carotid plaque	40%	18%*	54%*
FRS (%)	20.0 (12.0-27.0)	22.0 (17.0-32.0)	14.0 (7.0-20.0)**
UKPDS (%)	23.2 (13.5-39.2)	31.3 (19.3-46.8)	14.7 (9.7-27.7)**
JALS (%)	0.28 (0.15-0.67)	0.51 (0.19-0.81)	0.20 (0.11-0.28)**

Data are mean ± SD or median (interquartile range). ***p*<0.01,

BMI, body mass index; eGFR, estimated glomerular filtration rate; hypertension, systolic blood pressure ≥ 140 and/or diastolic blood pressure ≥ 90 or treatment; LDL/HDL ratio, LDL-to-HDL cholesterol ratio; IMT, intima-media thickness; ACEI, Angiotensin-converting-enzyme inhibitor; ARB: Angiotensin II Receptor Blocker; FRS, Framingham risk score; UKPDS, UKPDS risk engine; JALS, JALS-ECC risk score

Table 2 冠動脈不安定プラークの有無と患者背景

	all <i>n</i> = 125	Vulnerable coronary plaque	
		(-) <i>n</i> = 38	(-) <i>n</i> = 87
Age (years)	61 ± 12	63 ± 11	60 ± 12
Male/female	73/52	29/9	44/43**
BMI (kg/m ²)	26.3 ± 5.2	27.2 ± 5.0	25.9 ± 5.3
Duration of diabetes (years)	9.0 (2.0-17.0)	11.0 (4.0-20.0)	8.0 (1.0-15.0)
Hypertension,	69%	76%	51%
Systolic blood pressure (mmHg)	135 ± 19	134 ± 16	136 ± 20
Diastolic blood pressure (mmHg)	77 ± 12	77 ± 12	79 ± 11
Current smoking	31%	50%	23%**
Family history of Coronary artery disease	19%	15%	20%
Retinopathy	36%	37%	36%
Nephropathy	39%	40%	39%
Neuropathy	57%	53%	59%
HbA1c (%)	9.9 ± 2.0	9.5 ± 1.9	9.5 ± 2.1
Fasting plasma glucose (mg/dL)	163 ± 52	167 ± 58	154 ± 43
Total cholesterol (mg/dL)	194 ± 45	189 ± 40	204 ± 54
LDL cholesterol (mg/dL)	119 ± 36	112 ± 30	134 ± 45**
HDL cholesterol (mg/dL)	46 ± 16	49 ± 18	41 ± 9*
LDL/HDL ratio	147 ± 41	140 ± 33	163 ± 53*
Triglycerides (mg/dL)	2.8 ± 1.1	2.59 ± 1.02	3.51 ± 1.49**
C-reactive protein (mg/dL)	0.12 (0.08-0.28)	0.08 (0.12-0.30)	0.10 (0.07-0.26)
eGFR (ml/min/1.73m ²)	86 ± 28	89 ± 31	78 ± 19*
Statin use	36%	30%	50%*
Max-IMT of carotid artery (mm)	2.3 (1.4-3.0)	2.1 (1.3-2.8)	2.6 (2.1-3.2)
Complex carotid plaque	40%	31%	61%**
FRS (%)	20.0 (12.0-27.0)	19.8 (11.2-31.4)	36.8 (23.7-50.6) **
UKPDS (%)	23.2 (13.5-39.2)	17.0 (9.0-22.0)	27.0 (19.5-33.0) **
JALS (%)	0.28 (0.15-0.67)	0.54 (0.31-1.06)	0.22 (0.13-0.55) **

Data are mean ± SD or median (interquartile range). **p*<0.05, ***p*<0.01.

BMI, body mass index; eGFR, estimated glomerular filtration rate; hypertension, systolic blood pressure ≥ 140 and/or diastolic blood pressure ≥ 90 or treatment; LDL/HDL ratio, LDL-to-HDL cholesterol ratio; IMT, intima-media thickness; ACEI, Angiotensin-converting-enzyme inhibitor; ARB: Angiotensin II Receptor Blocker; FRS, Framingham risk score; UKPDS, UKPDS risk engine; JALS, JALS-ECC

Figure 1. リスクスコアの3分位と冠動脈病変(50%狭窄以上)の割合

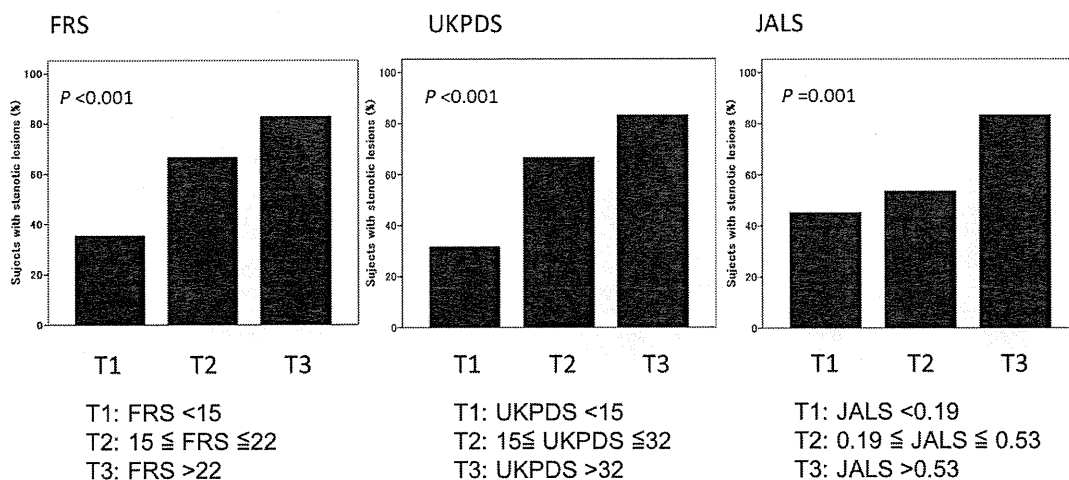


Figure 2. Max-IMT(三分位)とリスクスコアの組み合わせと冠動脈病変

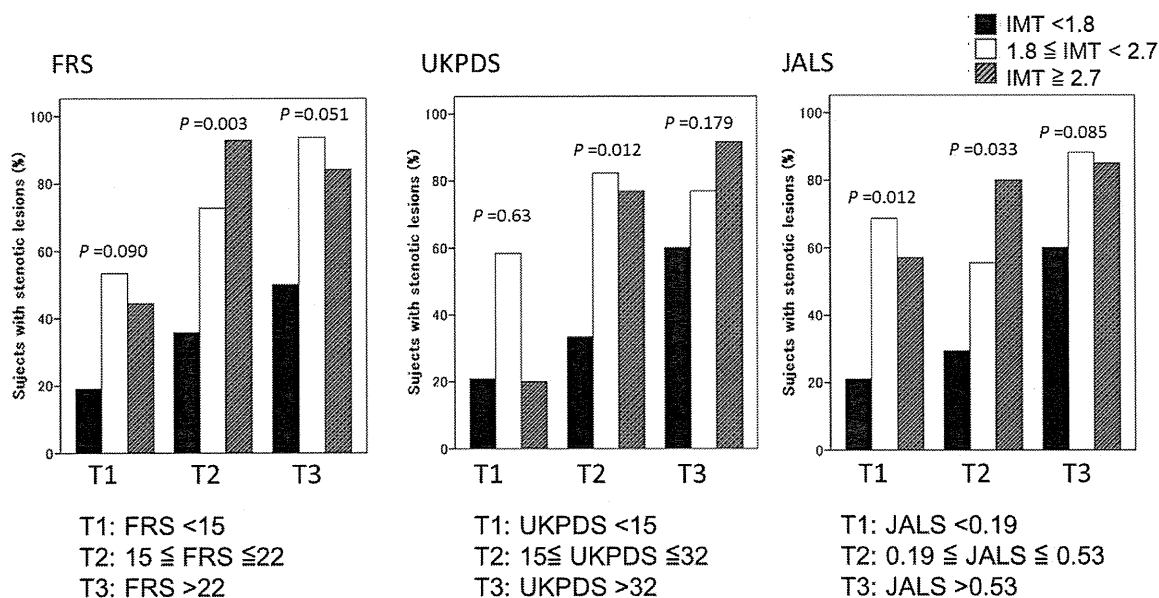


Figure 3. リスクスコア(3分位)と冠動脈不安定プラーク病変の割合

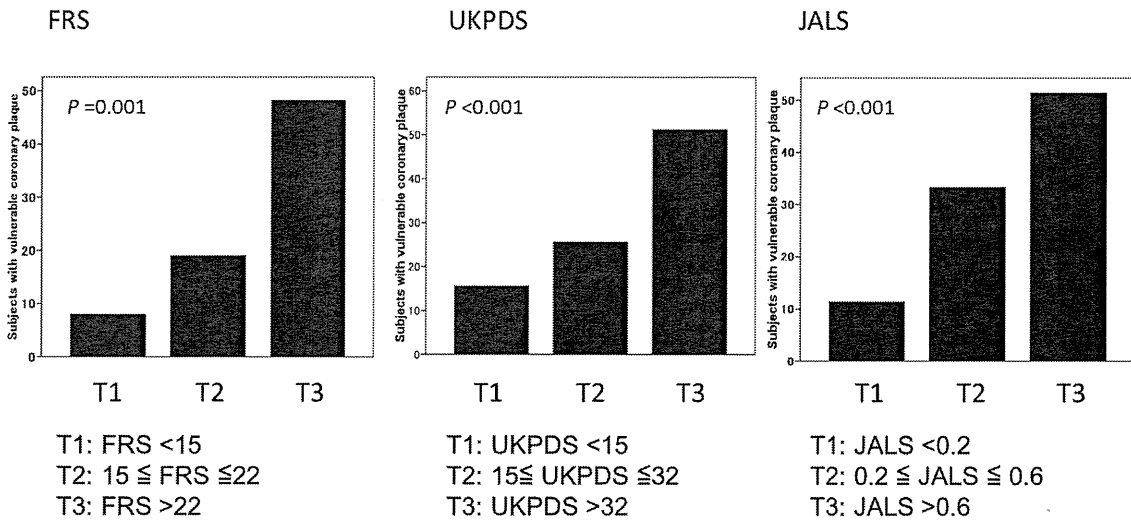
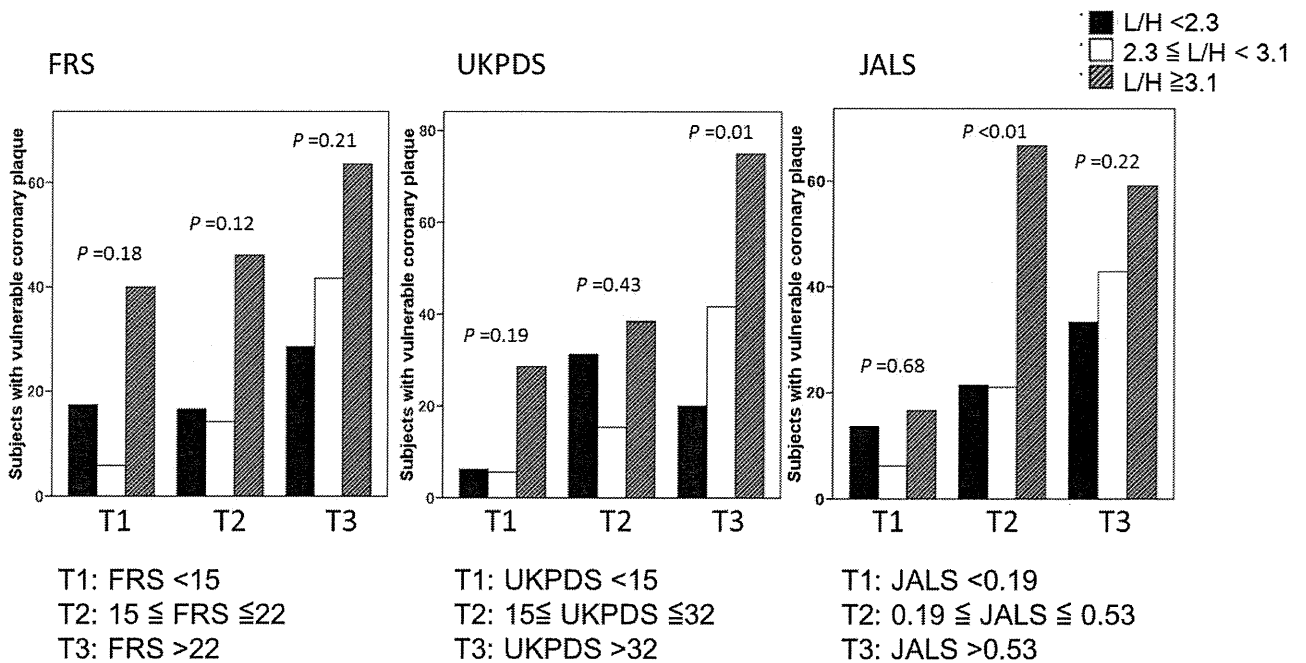


Figure 4. LDL/HDL比の併用によるリスクの層別化



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

原発性高脂血症に関する調査研究 -高齢者脂質異常症について-

研究分担者 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 1) 当科及び関連施設での家族性高コレステロール血症(FH)患者の高齢化、動脈硬化性疾患合併と遺伝子変異の関連を検討した。2) 全国規模の糖尿病コホートにて動脈硬化性疾患合併要因としての脂質の関与を年代別に検討した。
方法 1) FH患者: 当科及び関連施設のFH通院患者を高齢者、非高齢者に分類し、動脈硬化性疾患合併、遺伝子変異の関連及び検査値等を比較した。2) 糖尿病患者コホートの検討。全国40施設にて施行しているコホート研究の登録後5.5年間の動脈硬化性疾患合併例について背景因子等につき検討した。**結果** 1) FH患者: 65歳で区分すると非高齢者は38名、高齢者は41名、虚血性心疾患/脳血管障害(IHD/CVA)の合併は各々37.27%, LDL受容体変異を50%に、PCSK9ヘテロダイマー、フリーフラグメント高値を10%に認めたが虚血性心疾患との関連は例数が少なく不明であった。2) 糖尿病コホート患者: 2010年9月末5.5年経過時3,378例:追跡率84%で登録時平均年齢 68歳、糖尿病罹病期間9.6±8.0年。IHD 152例, 発症率0.78%, CVA 104例, 0.56%を認めた。IHD:非高齢者でHbA1c値、前期高齢者にLDL/HDL比、後期高齢者はHDLが、CVA:後期高齢者にHDL-Cが負のriskだった。

A. 研究目的

1) 家族性高コレステロール血症(FH)患者研究: 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、FHへの関心が高まりつつある。一方FH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、虚血性心疾患等のイベント発症年齢も高齢化している。これらを踏まえ、当科及び関連施設のFHの外来患者につき今年度は遺伝子変異との関連を検討した。

2) 糖尿病合併高脂血症患者の検討 高齢化の進展も相まって複数の生活習慣病理慣例が増加している。糖尿病患者は虚血性心疾患罹患年齢が14歳若いというカナダの大規模研究もあり全国40施設にて施行しているコホート研究の登録後5.5年間の動脈硬化性疾患合併例について背景因子等につき検討した。

B&C. 研究方法と結果

方法 1) FH患者の高齢化 当科及び関連施設のFHでの外来患者を高齢者、非高齢者に分類し、診断年齢、合併疾患、現在の検査値等を遺伝子変異(LDL受容体変異6種とPCSK9ヘテロダイマー、フリーフラ

グメント定量による変異検出結果と比較した。2) 糖尿病合併高脂血症患者の検討 全国40施設にて施行しているコホート研究の登録後5.5年間の動脈硬化性疾患合併例(虚血性心疾患:IHD,脳血管障害CVA)について背景因子等につき検討した。

結果 主なものを記す

1) FH患者の高齢化と遺伝子変異との関連

① 外来患者のFHヘテロ患者は18歳以下の13名は本検討から除外し、男性39, 女性40名、計79名を対象とした。家族歴80.7%, 腱黄色種93.7%, FH診断平均年齢46.8歳, 現年齢64.8歳であった。②65歳で区分すると非高齢者は38名, 高齢者は41名, 虚血性心疾患/脳血管障害(IHD/CVA)の合併は各々37.27%, 糖尿病、高血圧症、メタボリック症候群の合併は31/28%, 44/50%, 38/17%であった。③非高齢者/高齢者のイベント発症者は14/11名で診断年齢は42.6/58.0歳、糖尿病、高血圧症、メタボリック症候群の合併は56/25%, 67/91%, 29/45%であった。遺伝子変異は今回は22名に検討でき、非高齢者、高齢者ともLDL受容体変異を50%に、PCSK9ヘテロダイマー、フリーフラグメント高

値を10%に認めた。虚血性心疾患既往者と上記遺伝子変異との関連は非高齢者、高齢者とも認められなかった。例数の少なさを原因と想定し継続して検討している。

2) 糖尿病コホート研究、全国40施設より糖尿病コホート患者4014名を2004年度に登録し経過を観察している。尚、登録時、脂質異常症と記載又はLDL-C120mg/dl以上、又はTG150mg/dl以上、又はHDL-C40mg/dl未満、及び高脂血症薬服用者を脂質異常者とすると2302名に及んだ。これらの登録時成績と5.5年経過時のイベント成績を解析した。5.5年間で3,378例：追跡率84%で登録時平均年齢 68歳、糖尿病罹病期間9.6±8.0年。IHD 152例、発症率 0.78%, CVA 104例、0.56%を認めた。IHD:非高齢者でHbA1c値、前期高齢者にLDL-C/HDL-C比、後期高齢者はHDL-Cが、CVA:後期高齢者にHDL-Cが負のriskだった。

(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得ている。

D&E. 考察と結論

考察) 名古屋大学附属病院老年内科及び関連病院外来通院中のFHヘテロ79名、平均年齢65歳を、高齢者、非高齢者に分類し、IHD/CVA 合併率、LDL 受容体,PCSK9 遺伝子変異との関連を検討した。今回はIHD等との関連は認められなかったが解析例数が少なかった影響も考えており継続して検討して行きたい。

コホート研究として40施設より2型糖尿病4014名登録し、5.5年経過時点でIHD/CVA 合併の規定要因を、血清脂質値の関与を中心に検討し非高齢者においてはLDL-C, LDL-C/HDL-C, 後期高齢者においてはHDL-Cが関連し年代差が示唆され薬剤や運動等との影響の検討が必要と考えられた。考察 1) FHの高齢化、合併症と遺伝子変異 2) 糖尿病合併脂質異常症コホート研究により動脈硬化性疾患のリスクとしての脂質に年代差がある可能性が確認された。今後も検討していく必要が有ると推測された。

F. 健康危険情報

現在のところ認めていない。

G. 研究発表

(1) 論文発表

- 1: Hayashi T, Nomura H, Ina K, Kato T, Hirose T, Nonogaki Z, Suzuki Y. Place of death for the elderly in need of end-of-life home care: A study in Japan Arch Gerontol Geriatr 2011;53:242-244
- 2: Claudio Napoli, Francesco Cacciatore, Hayashi T, Amelia Casamassimi, Costanza Casini, Mohammed Al-Omran, Louis J. Ignarro Endothelial Progenitor Cells as Therapeutic Agents in the Microcirculation. Atherosclerosis 2011; 215:9-22
- 3: Matsui-Hirai H, Hayashi T, Yamamoto S, Ina K, Maeda M, Kotani H, Iguchi A, Ignarro L.J., Hattori Y. Dose-Dependent Modulatory Effects of Insulin on Glucose-induced Endothelial Senescence in vitro and in vivo: A Relationship between Telomeres and Nitric Oxide. J Pharmacol Exp Ther 2011;337:591-599
- 4: Hayashi T, Kawashima S, Nomura H, Itoh H, Watanabe H, Ohru T, Yokote K, Sone H, Hattori Y, Yoshizumi M, Ina K, Kubota K; Japan Cholesterol and Diabetes Mellitus Investigation Group. Age, gender, insulin and blood glucose control status alter the risk of ischemic heart disease and stroke among elderly diabetic patients. Cardiovasc Diabetol. 2011;10:86-91.
- 5: Hayashi T, Ina K, Maeda M, Nomura H. The effects of selective estrogen receptor modulator treatment following hormone replacement therapy on elderly postmenopausal women with osteoporosis. Nitric Oxide. 2011;24:199-203.
- 6: Hirai H, Kanaya R, Maeda M, Qunfang D, Ina K, Hayashi T. The role of insulin growth factor on atherosclerosis and endothelial function: the effect on hyperlipidemia and aging. Life Sci. 2011;88:425-431.
- 7: Ina K, Hayashi T, Nomura H, Ishitsuka A, Hirai H, Iguchi A. Depression, quality of life (QoL) and will to live of community-dwelling postmenopausal women in three Asian countries: Korea, China and Japan. Arch Gerontol Geriatr. 2011;53:8-12.
- 8: Ochiai M, Hayashi T, Morita M, Ina K, Maeda M, Watanabe F, Morishita K Short-term effects of

L-citrulline supplementation on arterial stiffness in middle-aged men Int. J. Cardiology 2012 (in press)9: 9: Yokoyama S, Yamashita S, Ishibashi S, Sone H, Oikawa S, Shirai K, Ohta T, Bujo H, Kobayashi J, Arai H, Harada-Shiba M, Eto M, Hayashi T, Gotoda T, Suzuki H, Yamada N. Background to Discuss Guidelines for Control of Plasma HDL-Cholesterol in Japan. J Atheroscler Thromb. 2012 (in press).

10: Arai H, Ishibashi S, Bujo H, Hayashi T, Yokoyama S, Oikawa S, Kobayashi J, Shirai K, Ota T, Yamashita S, Gotoda T, Harada-Shiba M, Sone H, Eto M, Suzuki H, Yamada N. Management of Type IIb Dyslipidemia. J Atheroscler Thromb. 2012 (in press)

11: Gotoda T, Shirai K, Ohta T, Kobayashi J, Yokoyama S, Oikawa S, Bujo H, Ishibashi S, Arai H, Yamashita S, Harada-Shiba M, Eto M, Hayashi T, Sone H, Suzuki H, Yamada N. Diagnosis and management of type I and type v hyperlipoproteinemia. J Atheroscler Thromb. 2012;19:1-12

【書籍】

林 登志雄 疾患からみた薬理学 改訂3版 骨粗鬆症 2011 pp.132-141

(2) 学会発表 (主なもののみ)

<国内>

#1 第54回日本糖尿病学会年次学術集会 2011年5月19-21日札幌

1. 脂質異常症合併糖尿病患者の薬物療法における医療経済解析用アセスメントモデル 伊奈孝一郎, 林 登志雄

#2 第53回日本老年医学会学術集会 2011年6月15-17日 東京

2. 糖尿病合併心血管病への動脈硬化危険因子の影響-5年度調査- 林 登志雄, 伊奈孝一郎, 大類 孝, 井藤英喜, 荒木 厚, 横手幸太郎, 吉栖正生, 梅垣宏行, 野村秀樹

3. 高血圧モデル・アンギオテンシン II による血管内皮細胞老化は HMG-CoA 還元酵素阻害剤により回復する。林 登志雄, 伊奈孝一郎

4. 細胞老化抑制物質の検討- 高グルコースモデル

を用いて- 林 登志雄, 伊奈孝一郎

5. 在宅医療において在宅しを規定する因子について検討 伊奈孝一郎, 林 登志雄, 野村秀樹, 広瀬貴久, 野々垣禪, 鈴木祐介

6. 糖尿病合併脂質異常症患者薬物療法における医療経済解析のためのアセスメントモデル 伊奈孝一郎, 林 登志雄

#3. 日本アミノ酸学会第4回夏のシンポジウム

アミノ酸は生活習慣病に役立つか?—アミノ酸とエネルギー代謝制御の視点から—2011年9月9日

7. 動脈硬化症とアミノ酸 —アルギニン, シトルリンを中心に— 林 登志雄

#4. 第5回日本アミノ酸学会年次集会: アミノ酸と臨床栄養に関するワークショップ

生活習慣病、老化とアミノ酸 林 登志雄

<海外>

#1 9th Asia/Oceania Regional Congress of Gerontology and Geriatrics Gerontology and Geriatrics 2011 23-27 Oct. 2011 Melbourne Australia

1. Low HDL-Cholesterol is Associated With Risk of Ischemic heart disease and Stroke in Elderly Diabetic Individuals. Hayashi T, Ina K, Nomura H and on behalf of JCDM investigators

2. Dose-Dependent Modulatory Effects of Insulin on Glucose-induced Endothelial Senescence in vitro and in vivo: A Relationship between Telomeres and Nitric Oxide. Hayashi T, Hirai H, Maeda M, Ina K.

原発性高脂血症に関する調査研究

研究分担者 平田 健一 神戸大学大学院医学研究科 教授

研究要旨

抗動脈硬化疾患の戦略として、LDL降下療法は、一定の評価を得、患者の予後改善に有用であることが立証されている。しかし、LDL降下療法にて得られる心血管イベント減少率は30-40%程度であり、現状この残存リスクが問題となっている。残存リスクの主因として考えられている因子として低HDL血症があり、HDLの産生、代謝経路の探索やHDL関連療法の開発は緊急の課題として挙げられる。HDL異常症の原因遺伝子としてCETPがあり、CETP欠損症は高HDL血症を来す。低HDL血症の原因としては、単一遺伝子異常によるタンジール病が報告されているが、低HDL血症を呈する患者の多くは、幾つかの遺伝子と環境因子による影響が大きいと考えられている。我々の発見した血管内皮リパーゼ（EL）は、マウスにおいて循環HDLの規定因子であるが、ヒトにおける脂質や動脈硬化性疾患に対する影響は、未だ不明な点も多い。今研究において、ヒトにおけるELの役割を明確にし、HDL異常症の原因であるか、さらにHDL関連療法の標的蛋白と成り得るかを検討する。

A. 研究目的

我々が発見した血管内皮リパーゼ（EL）は、血清HDLコレステロール値の規定因子として報告されている^{1,2}。HDLは、冠動脈疾患の負の危険因子であるが、ELと冠動脈疾患進展の関連については、未だ不明である³。また、EL阻害によりHDLを上昇させることが、抗動脈硬化作用を呈するののかについては全く解明されていない。冠動脈疾患の発症、進展におけるELの役割を解明し、HDLを介する新規動脈硬化治療法開発を目指す。

B. 研究方法

神戸大学医学部附属病院循環器内科病棟入院となった患者から入院翌朝の定期空腹時採血の際、研究用の血清も回収している。入院患者を、冠動脈造影検査で診断された

冠動脈疾患群と、不整脈で入院された非冠動脈疾患群の2群に分けて、脂質パラメーターの比較を行う。患者からの採血に際して、当医学研究科における倫理委員会において承認を得、患者個人とインフォームドコンセントを得た上で研究を行っている。

この保存血清を用いて、ELISA法による血清EL濃度の測定と、蛍光プローブを用いたEL活性の測定を行っている。ELISAに関して、我々は以前にも報告しているが、より感度の高い系を作成する為、IBLと共同研究を行い、新たな抗体を作成し、Sandwich ELISAを作製した。EL活性については、血清中にはEL以外にもリン脂質分解活性を持った蛋白が存在する為、まず血清からヒトEL抗体を用いた免疫沈降法にて血清中ELを選択的に採取し、BODIPY蛍光プローブを用いて、リン脂質分解活性を測定し

ている。EL阻害によるHDL上昇と抗動脈硬化作用に関しては、今までの特許申請されたEL阻害剤を参考にし、新規のEL阻害剤の作成を準備中である。アデノウイルスを用いて、マウスにヒトELを導入し、ヒトEL阻害剤の作成に関わる解析を行う。

近年、HDL増加療法に関して、量的な改善に加え、質的な改善も必要であるとの報告がある⁴。そこで、EL阻害により増加したHDLが”functional”であるかの確認のため、HDLの主要な抗動脈硬化作用であるコレステロール引き抜き作用や抗炎症作用をEL活性の低い、あるいは高い患者群から採取したHDLを用いて、培養細胞にて検証を行う。

C. 研究結果

現在、患者血清の採取と、検査データの解析を主に行っている。冠動脈疾患患者と非冠動脈疾患患者の比較では、スタチン内服率の相違により、冠動脈疾患群で有意にLDLコレステロールが低下していた。一方、中性脂肪やHDLには差を認めなかった。EL ELISAに関しては、共同研究において血清中のヒトELを認識しうる抗体の開発に成功し、Sandwich ELISAにて、測定可能であることを確認し、患者血清中のEL濃度の測定を開始している。男性の新規冠動脈疾患患者において血清EL濃度は、HDLコレステロール濃度と逆相関を示した。EL活性測定においても、ヒト血清中のHDL濃度と負の相関を認めている。

コレステロール引き抜きに関しては、ヒト単球系細胞THP-1を用いた実験系の確立が終了した段階である。

D. 考察

本臨床研究において、血清EL濃度、活性がHDL-C濃度と逆相関を示したことから、ヒトにおいてもELは、HDL濃度の規定因子であることが確認できた。低HDL血症は、動脈硬化性疾患の危険因子として確立されており、EL活性を制御することができれば、低HDL血症に対する新規の治療薬の発見に繋がる。

E. 結論

ヒトにおいて血中EL濃度、活性は、循環HDLの規定因子であった。今後、濃度活性との相関、抗動脈硬化治療薬（スタチン、レニン・アンギオテンシン系阻害剤など）における効果、さらにEL活性、massが冠動脈疾患患者の再発イベントの予測因子になりうるかに関して、前向き研究を予定している。

F. 健康危険情報

無し

G. 研究発表

1. 論文発表

無し

2. 学会発表

Ishida T, Toh R, Sun L, Yasuda T, Hirata K.

Role of endothelial lipase in HDL metabolism and atherosclerosis in humans.

79th European Atherosclerosis Society Congress (Gothenburg, Sweden, 28 June, 2011)

H. 知的財産権の出願・登録状況

無し

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

脂質異常症のゲノムワイド関連解析の現状

研究分担者 後藤田 貴也 東京大学大学院臨床分子疫学特任准教授

研究要旨 ヒトの血清脂質値および脂質異常症を対象としたゲノムワイド関連解析（GWAS）に関する情報を収集・整理した。これまでに欧米人を中心として血清脂質値に関連する約 100 余りの遺伝子座が報告され、その多くはすでに生化学的手法等により脂質との関連が示唆されている候補遺伝子を内包していたが、日本人を含む東アジア人に特有な遺伝子座・SNP は報告されていない。

A. 研究目的

日本人における血清脂質値・脂質異常症を対象としたゲノムワイド関連解析（GWAS）の報告は未だなく、欧米人における報告を中心として情報を収集・整理する。

B. 研究方法

ヒト血清脂質値および脂質異常症を対象とする GWAS に関する情報を、内外の文献および学会抄録データベースを検索することにより収集し考察を加えた。

C. 研究結果

2007 年以来、主に欧米人を対象とした血清脂質値に関する GWAS の結果が次々と報告され、2010 年には 2 つの大きなメタ解析の結果が報告されている。とくに、Global Lipids Genetics Consortium (GLGC) による報告 (Nature 2010;466:707-713) は全ゲノムに及ぶ約 260 万個の SNP を解析し合計 46 の GWAS の結果をまとめた過去最大規模のメタ解析であり、10 万名以上の対象者にはアジア系人種も含まれている。この報告では、

血清脂質濃度とゲノムワイドレベルで有意な相関を示す 95 の遺伝子座のリストが示され、その後幾つか新規な遺伝子座が追加報告されたが replication study で確認されたものではなく、この GLGC による報告をベースとして研究が進められている。

最近、韓国のグループによる東アジア系人種に特化した GWAS の結果が報告 (Nat Genet 2011;43:990-995) され、12q24.13 領域と HDL-C 値との新規な association が報告されている。しかし、この領域は ALDH2 遺伝子と重複し東アジア人で selective sweep を受けた領域であるため、必ずしも脂質値と関連を示す新規な領域とは言えないものと考えられる。

日本人を対象とする脂質に特化した GWAS の報告はまだなされていないが、2 型糖尿病や高血圧症に関する GWAS はすでに報告されており、それらの副次的エンドポイントとして脂質値との関連を検討した preliminary な報告がなされつつあるが、日本人に特異的な遺伝子座の存在は確認されていない。

D. 考察

GWASにより血清脂質値に関連する100あまりの遺伝子座が報告されているが、日本人を含む東アジア人に特有な遺伝子座は報告されていない。一方で、集団中の upper extreme を対象とした in depth resequencingにより rare variant を探る試みも多く行われており、原発性高脂血症を対象とした同様な試みにより新たな原因遺伝子変異の同定が期待される。

E. 結論

GWASの結果から示唆される遺伝子座の広範な resequencingにより、原発性高脂血症の成因解明が進むことが期待される。

G. 研究発表

1. 論文発表

Gotoda T, Shirai K, Ohta T, Kobayashi J, Yokoyama S, Oikawa S, Bujo H, Ishibashi S, Arai H, Yamashita S, Harada-Shiba M, Eto M, Hayashi T, Sone H, Suzuki H, Yamada N. Diagnosis and management of type I and type v hyperlipoproteinemia. J Atheroscler Thromb 2012;19:1-12.

2. 学会発表

山本隆史, 代田翠, 喬荊, 飯塚陽子, 藤田敏郎, 後藤田貴也: SHRの遺伝解析により同定された内臓脂肪蓄積関連遺伝子 SLC22A18と脂肪蓄積メカニズム. 第54回日本糖尿病学会年次学術集会(2011年)

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

LDL-C 値、アキレス腱厚さをを用いた超ハイリスク FH の抽出法

研究分担者 斯波真理子 国立循環器病センター研究所 特任部長

研究要旨

家族性高コレステロール血症 (FH) ヘテロ接合体は、高 LDL-C 血症、黄色腫、若年性動脈硬化症による冠動脈疾患が特徴的である。我々は、FH ヘテロ接合体の予後を左右する重篤な合併症である CAD の予防について、検討を重ねてきた。本年度は、国立循環器病研究センター代謝内科において外来フォロー中の FH329 例について、LDL-C 値およびアキレス腱厚さ (ATT) の 3 分位による CAD リスクを計算し、FH の中でもより高い CAD リスクを有する群の抽出する試みを行った。その結果、FH ヘテロ接合体の中でも、未治療時 LDL-C 値が 260 mg/dl 以上、あるいは ATT が 14.5 mm 以上の例で、CAD リスクが極端に高いことが示された。

A. 研究目的

家族性高コレステロール血症 (Familial hypercholesterolemia; FH) は、LDL 受容体経路に関わる遺伝子による遺伝病であり、常染色体性優性遺伝形式をとる。高 LDL 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 (CAD) を主徴とする。我々は、FH ヘテロ接合体の予後を左右する重篤な合併症である CAD の予防について、検討を重ねてきた。本年度は、国立循環器病研究センター代謝内科において外来フォロー中の FH329 例について、LDL-C 値およびアキレス腱厚さ (ATT) の 3 分位による CAD リスクを計算し、FH の中でもより高い CAD リスクを有する群の抽出する試みを行った。なお、本研究の内容は、Journal of Atherosclerosis and Thrombosis に採択された (参

考文献 1)。

B. 研究方法

国立循環器病研究センター糖尿病・代謝内科外来にてフォローされ、臨床的に FH ヘテロ接合体と診断された症例 329 例 (男性 139 例、女性 190 例) を対象とした。初診時に CAD スクリーニングをとしてトレッドミルを行い、陽性例に対しては CAG を行い、冠動脈に 75% 以上の狭窄を有する例および CAD 既往を有する例は除外した。さらに、未治療時の TC 値、HDL-C 値、TG 値、ATT 値のいずれかのデータが存在市内例および TG 値が 300 mg/dL 以上の例は除外し、最終的に 109 例の解析を行った。初診時より、食事療法や薬物療法は、当センターの FH 診療プロトコールに従って行った。本研究については、

国立循環器病研究センター倫理委員会にて承認された（承認番号 M20-25-2）。

総コレステロール(TC)値、トリグリセリド(TG)値、HDL-C 値は酵素法にて測定した。LDL-C 値は Friedwald の式を用いて計算した。

LDL-C 値について、3 分位に分け、(1) LDL-C < 206、(2) 206 ≤ LDL-C < 260、(3) 260 mg/dL ≤ LDL-C とした。ATT 値についても 3 分位に分け、(1) ATT < 9.0、(2) 9.0 ≤ ATT < 14.5、(3) 14.5 ≤ ATT とした。

初診時から CAD 発症時あるいは 2010 年 12 月までの間に、冠動脈疾患を引き起こした例は 21 例であり、その群を CAD (+)、引き起こさなかった群を CAD (-) とし、ロジスティック解析によりオッズ比を求めた。連続変数については ANOVA を用いて解析し、カテゴリーデータについては χ^2 検定を行った。解析は、SPSS バージョン 17.0 を用いた。

C. 研究結果

1. CAD (+) および (-) 群の比較

CAD を有する群 (CAD+) と有さない群 (CAD-) の特徴を表 1 に示す。CAD (+) 群は CAD (-) 群に比べて高齢で、ATT 値が高値、角膜輪を有する例が多く、未治療時の TC 値、LDL-C 値が高値、喫煙の習慣のある例が多く、高血圧の頻度が高値であった。(表 1)。

	Total n=109	CAD(-) n=88	CAD(+) n=21	p value
Age (years)	41.9 ± 16.2	39.7 ± 16.7	50.9 ± 10.5	<0.01
Sex (Male), n (%)	43 (39.4%)	30 (34.1%)	12 (57.1%)	0.052
Achilles tendon thickness (mm)	12.6 ± 5.4	11.5 ± 4.5	17.4 ± 6.3	<0.0001
Skin xanthomas, n (%)	25 (22.9%)	16 (18.2%)	9 (42.9%)	0.052
Arcus cornea, n (%)	45 (41.3%)	27 (30.7%)	16 (76.2%)	0.001
Total cholesterol (mg/dl)	321 ± 68	309 ± 56	368 ± 92	<0.001
Triglyceride (mg/dl)	139 ± 82	134 ± 85	156 ± 65	0.272
HDL-C (mg/dl)	51 ± 15	51 ± 15	50 ± 15	0.747
LDL-C (mg/dl)	242 ± 70	232 ± 59	287 ± 92	0.001
Smoking (past or current), n (%)	42 (38.5%)	28 (31.8%)	14 (66.6%)	0.003
Hypertension, n (%)	19 (17.4%)	10 (11.4%)	9 (42.9%)	0.003
Diabetes Mellitus, n (%)	9 (8.2%)	5 (5.7%)	4 (19.0%)	0.186
Family history of CAD, n (%)	47 (43.1%)	37(42.0%)	10 (47.6%)	0.411

表 1. 冠動脈疾患 (CAD) を有する群と有しない群の比較

2. LDL-C 値の 3 分位による解析

LDL-C 値により 3 分位に分け、それぞれの群の特徴を表 2 に示す。総コレステロール値、CAD の頻度のみに、有意差を生じた。

さらに、それぞれの群の CAD リスクのオッズ比を表 3 に示す。年齢、性別、高血圧、糖尿病、喫煙、CAD の家族歴、低 HDL-C 値 (HDL-C < 40 mg/dL) を交絡因子として調整したところ、LDL-C 値が 260 mg/dL 以上の群で、オッズ比が 8.29 となった。

3. ATT 値の 3 分位による解析

次に、ATT 値により 3 分位を行った。それぞれの群の特徴を表 4 に示す。LDL-C 値、喫煙、CAD 罹患頻度と ATT 値は関連

LDL-C (mg/dl) categories	206 ≤LDL-C < 260 ≤LDL-C			p value
	LDL-C <206 n=36	206 ≤LDL-C < 260 n=36	260 ≤LDL-C n=37	
Age (years)	43.7 ± 15.6	42.0 ± 17.5	40.0 ± 15.8	0.645
Sex (Male), n (%)	14 (38.9%)	13 (36.1%)	15 (40.5%)	0.928
Body mass index (kg/m ²)	22.2 ± 3.3	22.5 ± 3.2	22.8 ± 6.8	0.880
Total cholesterol (mg/dl)	258 ± 28	308 ± 20	394 ± 55	<0.001
Triglyceride (mg/dl)	149 ± 102	134 ± 67	134 ± 74	0.672
HDL-C (mg/dl)	54 ± 16	51 ± 15	47 ± 14	0.100
Smoking (past or current), n (%)	15 (41.7%)	10 (27.8%)	15 (40.5%)	0.385
Hypertension, n (%)	5 (13.9%)	6 (16.7%)	3 (8.1%)	0.660
Diabetes Mellitus, n (%)	2 (5.6%)	3 (8.3%)	2 (5.4%)	0.831
Family History of CAD, n (%)	17 (47.2%)	14 (38.9%)	16 (43.2%)	0.775
Achilles Tendon Thickness (mm)	10.7 ± 4.2	12.5 ± 5.5	14.6 ± 5.8	0.282
CAD, n (%)	5 (13.9%)	3 (8.3%)	13 (35.1%)	0.02

表 2. LDL-C 値による分類での臨床的特徴

LCL-C categories	n	Odds Ratio	95% CI	p value
LDL-C <206 mg/dl	36	1.0 (referent)	-	-
206 ≤LDL-C <260 mg/dl	36	0.42	0.05-3.26	0.409
260 mg/dl ≤LDL-C	37	8.29	1.33-51.47	0.023

表 3. LDL-C 値の 3 分位による CAD リスク解析

ATT (mm) categories	ATT <9 9 ≤ATT <14.5 14.5 ≤ ATT			p value
	n=36	n=37	n=36	
Age (years)	39.7 ± 18.3	39.4 ± 16.4	45.2 ± 13.5	0.177
Sex (Male), n (%)	11 (30.6%)	13 (35.1%)	18 (50.0%)	0.207
BMI (kg/m ²)	22.3 ± 2.8	21.7 ± 2.8	23.1 ± 2.7	0.883
Total cholesterol (mg/dl)	293 ± 42	319 ± 66	350 ± 79	0.002
Triglycerides (mg/dl)	140 ± 106	134 ± 69	142 ± 67	0.505
HDL-C (mg/dl)	57 ± 14	47 ± 14	48 ± 15	0.916
LDL-C (mg/dl)	208 ± 44	245 ± 67	274 ± 78	0.003
Smoking habits, n (%)	9 (25.0%)	13 (35.1%)	14 (38.9%)	0.001
Hypertension, n (%)	4 (11.1%)	2 (5.4%)	8 (22.2%)	0.094
Diabetes Mellitus, n (%)	1 (2.8%)	1 (2.7%)	5 (13.9%)	0.125
Family history of CAD, n (%)	16 (44.4%)	17 (46.0%)	14 (38.9%)	0.815
CAD, n (%)	2 (5.6%)	4 (10.8%)	15 (41.7%)	<0.001

表 4. ATT 値による分類での臨床的特徴

を認めた。年齢、性別、高血圧、糖尿病、喫煙、CAD の家族歴、低 HDL-C 値 (HDL-C <40 mg/dL) を交絡因子として調整したところ ATT が 14.5 mm 以上の群はオッズ比が 7.82 であった。

ATT (mm) categories	n	Odds Ratio	95% CI	p value
ATT <9 mm	36	1.0 (referent)	-	-
9 ≤ATT <14.5 mm	37	1.42	0.18 - 11.14	0.740
14.5 mm ≤ATT	36	7.82	1.28 - 47.7	0.001

表 5. ATT 値の 3 分位による分類での CAD リスク

LDL-C and ATT categories	n	Odds Ratio	95% CI	p value
LDL-C <260, ATT <14.5 mm	54	1.0 (referent)	-	-
LDL-C <260, ATT ≥14.5 mm or LDL-C ≥260, ATT <14.5 mm	37	23.94	3.11-184.16	0.002
LDL-C ≥260, ATT ≥14.5 mm	18	20.62	2.91-145.89	0.002

表 6. ATT 値および LDL-C 値による CAD リスク

LDL-C 値が 260 未満、ATT 値が 14.5 未満の群に比し、LDL-C 値が 260 以上あるいは ATT 値が 14.5 以上の群は、24 倍もの CAD リスクを有することが示された。また、LDL-C 値が 260 以上かつ ATT が 14.5 以上である群においても、CAD リスクは対照群の 20 倍以上であることが示された。

D. 考察

FH へテロ接合体は生下時より暴露される高 LDL-C 血症により、若年齢で動脈硬化が進行し、CAD を高頻度に有する。FH においては、CAD リスクが高く、コレステロール低下療法を行う必要がある。しかしながら、FH の中でも 20 歳台に CAD

を引き起こす重症例から、70歳台でもCADを有しない例まであり、病態は均一ではない。FHの診療において、CADリスクを正確に把握し、超ハイリスクの症例を選択して、より若年齢より、より積極的に脂質低下治療を行う必要がある。FHのリスク因子としては、加齢、高BMI値、高LDL-C、低HDL-C値、高TG値、高血圧、糖尿病、CADの家族歴、喫煙の習慣、高ATT値などの報告がある。本研究の結果でも、これらのリスク因子がCAD発症のリスクに関わっていることが示された。

高LDL-C血症は、CADのリスクであることは古くから知られているが、FHの中でも、極端に高LDL-C値を示す群では、極端に高いCADリスクを有することが明らかとなり、FHの中でも超高リスク群を選び出すcriteriaを示すことができたことは、非常に有意義である。

アキレス腱肥厚は、FHに特徴的な臨床所見であり、高LDL-C値と年数との掛け算に比例すると言われている。アキレス腱の厚さ(ATT)は、組織へのコレステロールの沈着量を非侵襲的に測定できる指標であり、動脈硬化の進行とも相関すると言われている。今回、我々は、日本人のFHにおけるLDL-C値、ATT値とCAD罹患頻度との関係を明らかにすることができ、簡単で確実なハイリスク群の抽出に、LDL-C値とATT値が有用であるということを示すことが出来た。

E. 結論

FHヘテロ接合体の中でも、未治療時LDL-C値が260 mg/dl以上、あるいはATTが14.5 mm以上の例で、CADリスクが極端に高いことが示された。

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

(欧文)

- 1) Uchida S, Itaka K, Chen Q, Osada K, Ishii T, Shibata M, Harada-Shiba M, Kataoka K: PEGylated polyplex with optimized PEG shielding enhances gene introduction in lungs by minimizing inflammatory responses: *in press*
- 2) Uchida S, Itaka K, Chen Q, Osada K, Miyata K, Ishii T, Harada-Shiba M, Kataoka K: Combination of chondroitin sulfate and polyplex micelles from Poly(ethylene glycol)-poly{N'-[N-(2-aminoethyl)-2-aminoethyl]aspartamide} block copolymer for prolonged in vivo gene transfection with reduced toxicity: *J Control Release, 2011 Oct 30; 155(2): 296-302. Epub 2011 May 5.*
- 3) Sugisawa T, Okamura T, Makino H, Watanabe M, Kishimoto I, Miyamoto Y, Iwamoto N, Yamamoto A, Yokoyama S, Harada-Shiba M: Defining patients with extremely high risk for coronary artery disease in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis, in press*
- 4) Yokoyama S, Yamashita S, Ishibashi S, Sone H, Oikawa S, Shirai K,

- Ohta T, Bujo H, Kobayashi J, Arai H, Harada-Shiba M, Eto M, Hayashi T, Gotoda T, Suzuki H, Yamada N: Background to discuss guidelines for control of plasma HDL-cholesterol in Japan: A revised edition(May 2,2009)of the report on the meeting of the Research Group for the Management of Primary Hyperlipidemia(January 30,2009), *in press*
- 5) Gotoda T, Shirai K, Ohta T, Kobayashi J, Yokoyama S, Oikawa S, Bujo H, Ishibashi S, Arai H, Yamashita S, Harada-Shiba M, Eto M, Hayashi T, Sone H, Suzuki H, Yamada N: Diagnosis and management of type I and type V hyperlipoproteinemia. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, **18**, *in press*
- 6) Arai H, Ishibashi S, Bujo H, Hayashi T, Yokoyama S, Oikawa S, Kobayashi J, Shirai K, Ota T, Yamashita S, Gotoda T, Harada-Shiba M, Sone H, Eto M, Suzuki H, Yamada N: The Research Committee for Primary Hyperlipidemia, Research on Measures against Intractable Diseases by the Ministry of Health,Labor,and Welfare in Japan. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, **18**, *in press*

(和文) なし

2. 総説

(欧文)

- 1) Shibata M, Morimoto J, Shibata E, Harada-Shiba M, Fujioka S, Inhibition of Tumor Growth and Metastasis by a Combination of Anti-VEGF-C and Enhanced IL-12 Therapy in an Immunocompetent Mouse Mammary Cancer Model, *edited by Esra Gunduz and Mehmet Gunduz, Breast Cancer-Current and Alternative Therapeutic Modalities, In Tech, 489-502, November 2011*
- 2) Iwamoto N, Harada-Shiba M, Intratracheal Gene Transfer Using Polyplex Nanomicelles and Their Application to Cardiology, Nanomedicine and the Cardiovascular System, *editors Ross J. Hunter,Victor R. Preedy, Nanomedicine and the Cardiovascular System, Science Publishers, 284-302, 2011*

(和文)

- 1) 斯波真理子: LDL アフェレシスの適応の是非—日本と世界の違い—, *月刊循環器 CIRCULATION 第2巻 第3号:92-99,2012*
- 2) 岩本紀之, 斯波真理子: 脂質異常症に対するアフェレシス治療の現況, *臨床透析 第27巻 第12号:23-28 (1555-1560), 2011*
- 3) 斯波真理子: 脂質異常症の病態と治療 家族性高コレステロール血症, *臨床と研究 第88巻 第10号:45-49 (1263-1267) ,2011*
- 4) 斯波真理子: 家族性高コレステロール血症の診断と治療, *日本医*

**師会雑誌 第140巻 第6号:
1247-1250, 2011**

- 5) 斯波真理子: 動脈硬化症例 Q&A 妊娠を合併した家族性高コレステロール血症ホモ接合体例, *News and Scope No.4: 9-10, 2011*
- 6) 斯波真理子: 実地医家による診断を視野に家族性高コレステロール血症 G L 作成, *Medical Tribune Vol.44 No.35:27, 2011*
- 7) 斯波真理子: 家族性高コレステロール血症の治療指針と実態, *Medical Tribune circulation today 2011 8 62, 2011*
- 8) 斯波真理子: 家族性高コレステロール血症をどのように診るか?, *Heart View Vol.15 No.9:32-37, 2011*
- 9) 斯波真理子: 家族性高コレステロール血症をどう扱うか, *medicina Vol.48 No.5: 837-841, 2011*
- 10) 斯波真理子: 原発性高脂血症の治療, *脂質異常症診療 Q&A: 91-98, 2011*

学会発表
(国内)

- 1) 湯浅由美子, 榎野久士, 岩本紀之, 尾崎司, 南野直人, 柳光司, 宇佐美眞, 斯波真理子, FH 患者の LDL-A 治療で除去される動脈硬化危険因子の検討, 第 32 回日本アフェレシス学会学術大会, 2011 年 9 月 30 日~10 月 2 日, 東京
- 2) 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, 藤井順也, 守田佳保里, 林輝行, 中谷理恵子, 岩本紀之, 榎野久士, 斯波真理子, LDL-Apheresis 施行中の血圧低下に関する当院における対応, 第 32 回日本アフェレシス学会学術大会, 2011 年 9 月 30 日~10 月 2 日, 東京
- 3) 榎野久士, 岩本紀之, 斯波真理子, FH 治療における LDL アフェレシス治療の適応と限界, 第 32 回日本アフェレシス学会学術大会, 2011 年 9 月 30 日~10 月 2 日, 東京
- 4) 柴田映子, Carlos Agudelo, 井上麻衣, 森本めぐむ, 宮田完二郎, 位高啓史, 西山伸宏, 石井武彦, 西川元也, 高倉喜信, 柴田雅朗, 片岡一則, 斯波真理子, 嚢胞性線維症モデル動物への経肺遺伝子導入, アンチセンス・遺伝子・デリバリー シンポジウム 2011, ポスター発表, 2011 年 9 月 1 日~2 日, 大阪
- 5) 和田俊輔, 山本剛史, 中谷萌夏, 山岡哲二, 鳥越秀峰, 小比賀聡, 斯波真理子, 化学修飾型 siRNA が in vivo において及ぼす影響, アンチセンス・遺伝子・デリバリー シンポジウム 2011, ポスター発表, 2011 年 9 月 1 日~2 日, 大阪
- 6) 中谷萌夏, 斯波真理子, 山本剛史, 和田俊輔, 安原秀典, 鳥越秀峰, 佐々木澄美, 山岡哲二, 生川径祐, 小比賀聡, 次世代型 BNA を用いた抗 PCSK9 アンチセンス医薬の開発, アンチセンス・遺伝

- 子・デリバリー シンポジウム
2011, ポスター発表, 2011年9月
1日~2日, 大阪
- 7) Harada-Shiba M, Development of Nucleic Acid Durg for Dyslipidemia Using 2',4'-Control HDL in Vivo, 第75回日本循環器学会総会・学術集会, Plenary Session 2(H), 2011年8月3日~4日, 横浜
 - 8) Ishihara M, Kujiraoka T, Iwasaki T, Ogawa K, Hattori H, Harada-Shiba M, Development of sandwich ELISA for Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9), 第43回日本動脈硬化学会総会・学術集会, ポスター発表, 2011年7月15日~16日, 札幌
 - 9) Asada T, Ishihara M, Iwasaki T, Kodama M, Fujiwara A, Murakami M, Yoshida R, Toyomasa T, Ohta N, Sano T, Sano M, Harada-Shiba M, Serum PCSK9 levels in familial hypercholesterolemia (FH) patients, 第43回日本動脈硬化学会総会・学術集会, ポスター発表, 2011年7月15日~16日, 札幌
 - 10) Iwamoto N, Makino H, Nakatani R, Suzuki Y, Iwamiya T, Kamiya C, Katsuragi S, Ikeda T, Kishimoto I, Harada-Shiba M, Management of pregnancy and delivery in homozygous familial hypercholesterolemia, 第43回日本動脈硬化学会総会・学術集会, ポスター発表, 2011年7月15日~16日, 札幌
 - 11) Ohta N, Miyamoto Y, Makino H, Iwamoto N, Fujino M, Fujiyama H, Ishihara M, Sano T, Sano M, Harada-Shiba M, Clinical characteristics of familial hypercholesterolemia with mutation in PCSK9 gene, 第43回日本動脈硬化学会総会・学術集会, ポスター発表, 2011年7月15日~16日, 札幌
 - 12) Yuasa Y, Iwamoto N, Makino H, Osaki T, Minamide N, Usami M, Harada-Shiba M, Change of serum levels in patients of substances removed by LDL-Apheresis(LDL-A)treatment, 第43回日本動脈硬化学会総会・学術集会, ポスター発表, 2011年7月15日~16日, 札幌
 - 13) Wada S, Yamamoto T, Nakatani M, Yamaoka T, Shibata E, Inoue M, Morimoto M, Obika S, Harada-Shiba M, Therapeutic effects of each modification in siRNA for dyslipidemia, 第43回日本動脈硬化学会総会・学術集会, ポスター発表, 2011年7月15日~16日, 札幌
 - 14) Yamamoto T, Harada-Shiba M, Nakatani M, Wada S, Narukawa K, Sasaki K, Torigoe H, Yamaoka T, Imanishi T, Obika S, BNA Therapy for Hypercholesterolemia, 第43回日本動脈硬化学会総会・学術集会, Panel Discussion 2, 2011年7月15日~16日, 札幌
 - 15) Makino H, Harada-Shiba M, Long-term effect of LDL-apheresis in patients with familial hypercholesterolemia, 第43回日本動脈硬

化学会総会・学術集会, Panel Discussion 2, 2011年7月15日～16日, 札幌

- 16) Harada-Shiba M, Management of familial hypercholesterolemia(FH), 第43回日本動脈硬化学会総会・学術集会, Guideline-Revision of JAS Guidline in2012 (新ガイドライン2012に向けて), 2011年7月15日～16日, 札幌

(国際)

- 1) Wada S, Yamamoto T, Nakatani M, Yamaoka T, Torigoe H, Obika S, Harada-Shiba M, Development of the 2',4'-BNA based siRNA drug and elucidation of the effects on its chemical modifications. The 38th International Symposium on Nucleic Acid Chemistry, ポスター発表 2011年11月9日～11日, 札幌
- 2) Yamamoto T, Harada-Shiba M, Nakatani M, Wada S, Sasaki K, Yasuhara H, Torigoe H, Yamaoka T, Imanishi T, Obika S, Evaluation of Efficacies of BNA-modified Anti-PCSK9 Antisenses. The 38th International Symposium on Nucleic Acid Chemistry, ポスター発表 2011年11月9日～11日, 札幌
- 3) Harada-Shiba M, Effects of LDL-apheresis on patients with familial hypercholesterolemia-long term experience from Japan. 8 International Society for Apheresis Congress(ISFA Vienna 2011), 2011

年9月14日～17日, Vienna, Austria

H. 知的所有権の出願・取得状況

特許取得

- 1) 高コレステロール血症の疾患モデルマウス
登録番号：第4734523号
特許権者：財団法人ヒューマンサイエンス振興財団
発明者：斯波真理子、寒川賢治
出願番号：特願2005-243938
出願日：平成17年8月25日
登録日：平成23年5月13日

特許出願中

- 1) オリゴヌクレオチド、およびオリゴヌクレオチドを有効成分として含有する高脂血症治療剤
登録番号：特願2011-271751
出願人：国立大学法人大阪大学、独立行政法人国立循環器病研究センター
発明者：小比賀聡、斯波真理子他
出願日：平成23年12月12日
- 2) PCSK9の吸着体およびPCSK9の吸着器
出願番号：特許2011-153216
出願人：国立循環器病研究センター、株式会社カネカ
発明者：斯波真理子、湯浅由美子他
出願日：平成23年7月11日
- 3) 高コレステロール血症と動脈硬化の検出方法
出願番号：特願2011-100682
出願人：株式会社ビー・エム・エル、国立循環器病研究センタ