

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）総合研究報告書

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(FH)と高トリグリセライド血症

LDL 受容体および Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type9(PCSK9)変異に関する研究

分担研究者 野原 淳 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科脂質研究講座

研究協力者 川尻剛照, 岡崎智子, 野口 徹, 小林淳二, 馬淵 宏

研究要旨 FH は高 LDL 血症と早発性冠動脈硬化症を呈する常染色体優性遺伝性疾患であるが、現在の標準的治療では治療および予後改善がしばしば不十分な難治性疾患である。我々は遺伝子解析により日本人では LDL 受容体(LDLR)遺伝子に加え、LDLR を制御する PCSK9 遺伝子、ARH 遺伝子がある原因となることを示してきた。本邦における遺伝疫学的研究として、臨床診断 FH の 940 例においてその原因遺伝子を検討したところ 77% が LDLR 変異、5%が PCSK9 変異によるものであったが、PCSK9 変異による FH は有意に TG 高値であった。さらに腱黄色腫を欠く FH は TG が高い場合に家族性複合型高脂血症(FCHL)と診断される可能性があるため FCHL80 家系で PCSK9 遺伝子を検討したところ 7.9%に PCSK9 変異を確認した。これは非 FH とされる患者でも FH 遺伝子変異を持つ症例が少なからず混在しており、早期診断・早期治療に遺伝子解析が有用であることを示唆する。PCSK9 は近年治療標的となっているが、本邦では機能亢進型では E32K 変異、機能低下変異として R93C 変異が比較的高頻度であることを見いだした。LDLR 遺伝子変異ホモ接合体では VLDL 産生増加が報告されているが、我々は FH の原因遺伝子である PCSK9 機能亢進型ホモ接合体変異の kinetic study では同様に VLDL 産生増加を確認する一方、ARH 症例の kinetic study で LDL および VLDL の FCR は低下しているが、VLDL レムナント異化は何らかの機序によりむしろ亢進、脂肪負荷試験でも ARH のレムナント代謝はヘテロ FH より良好である結果を得た。これらの結果はいずれの FH 原因遺伝子変異も LDL 高値に寄与する一方、VLDL 代謝にはそれぞれ異なったメカニズムで作用していることを示唆する。

A. 研究目的

FH は高 LDL 血症を特徴とする常染色体優性遺伝性疾患であるが、現在の標準的治療では治療および予後改善がしばしば不十分な難治性疾患である。しばしば高 TG 血症を伴い、高 TG も冠動脈疾患発症を促進する可能性が示唆されている。古典的 FH は LDL 受容体(LDLR)遺伝子変異により発症するもので、その機序からは LDL 代謝遅延がその主たる病態であることは明らかである一方、ホモ接合体では VLDL 産生増加が生じうるとことも報告されているが機序は十分解明されていない。近年の遺伝子解析の進展により LDLR に加え、APOB、PCSK9、ARH 遺伝子が遺伝性高 LDL 血症の成因になることが示されてきているが、これらの遺伝子変異による TG 代謝の理解は不十分である。PCSK9 遺伝子は現在治療標的として新薬の開発が競って行われており、本邦でも治験が行われているが、日本人における PCSK9 遺伝子変異についての情報は重要である。

本研究において我々は FH 症例における原因遺伝子の遺伝疫学的研究を行い、またその遺伝子変異が TG 代謝に及ぼす影響について検討した。

B. 研究方法

臨床診断された FH ヘテロ接合体の 940 例において、High Resolution Melting (HRM) 法 および Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA)法、直接塩基配列決定法を用いて、LDLR 遺伝子全エクソンの変異を検出、PCSK9 遺伝子において本邦で高頻度に FH の原因となることを確認した E32K 変異の解析を行い、臨床像の検討を行った。この検討において PCSK9 変異は有意に TG が高値であったため、TG および LDL-C 高値を特徴とする家族性複合型高脂血症(FCHL)と診断されている可能性が想定されたため PCSK9 遺伝子 E32K 変異を FCHL80 家系で検討した。また FH 遺伝子変異が確認されている症例に

については安定同位体を用いたアポ B の kinetic study を
防衛医科大学（神経・抗加齢・血管内科）との共同研究で
行った．なお遺伝子解析は本学倫理委員会承認されており，患者からすべて文書による同意を得たうえで行っている．

C．研究結果

FH の原因遺伝子についての遺伝疫学的調査では，LDL 受容体変異が 732 例，PCSK9 変異が 56 例，LDL 受容体変異と PCSK9 変異の合併が 9 例，変異が検出されなかったのは 143 例であった（表 1）なお LDL 受容体変異と PCSK9 変異の合併例は表 1 の臨床像の解析からは除外した．

表 1

	LDLR mutations	PCSK9 mutation	Not detected	
Number	732	56	143	p-value
Age (years)	62 ± 17	61 ± 18	68 ± 20	ns
BMI (kg/m2)	24.0 ± 2	23.9 ± 3	23.9 ± 3	ns
T.Chol (mg/dl)	344 ± 71	280 ± 81	281 ± 59	<0.001
Triglycerides (mg/dl)	126 ± 94	150 ± 84	145 ± 74	<0.05*
HDL-C(mg/dl)	47 ± 15	51 ± 15	55 ± 27	<0.001
LDL-C(mg/dl)	268 ± 73	198 ± 82	198 ± 65	<0.001
F-Chol(mg/dl)	60 ± 9	74 ± 2	74 ± 2	<0.05
apoAI	122 ± 27	142 ± 28	139 ± 30	<0.01
apoAII	32 ± 7	35 ± 11	32 ± 6	ns
apoB	183 ± 51	130 ± 49	148 ± 42	<0.001
apoCII	4.3 ± 2	5.1 ± 2	5.7 ± 2	<0.001
apoCIII	10 ± 4	12 ± 5	11 ± 4	ns
apoE	6.3 ± 3	5.4 ± 1	5.5 ± 1	ns

* log-transformed

LDL 受容体変異は PCSK9 変異および変異非検出例に比べ有意に LDL-C が高値である一方 PCSK9 変異および変異非検出例においては TG が有意に高値であった．

また軟線撮影によるアキレス腱肥厚は LDL 受容体変異で 13.6±5(mm)，PCSK9 変異で 13.7±4，変異非検出例で 10.9±3 で，臨床診断されている FH の中では変異非検出例で低値であった．

FH では腱黄色腫は必発ではないため，黄色腫がない場合は通常の高 LDL 血症と診断されたり，TG 高値の場合は家族性複合型高脂血症(FCHL)と診断される可能性が指摘されている．我々は PCSK9 遺伝子 E32K 変異が FCHL と診断されている可能性を検討した．(表 2) 一般人コントロールでは E32K 変異は 1.7%であったが，FCHL では 7.5%と有意に高値であった．

表 2	FCHL	Control	p<0.05
	(n=80)	(n=345)	
	E32K 6 (7.5%)	6 (1.7%)	

表 3 に FCHL で E32K 変異の有無による血清脂質値を示す

が，E32K の有無で明らかな血清脂質値の差は確認されず血清脂質値からの推定するのは困難であった．また多くの症例は肥満傾向で家族調査がされていなければメタボリックシンドロームとされる症例であった．

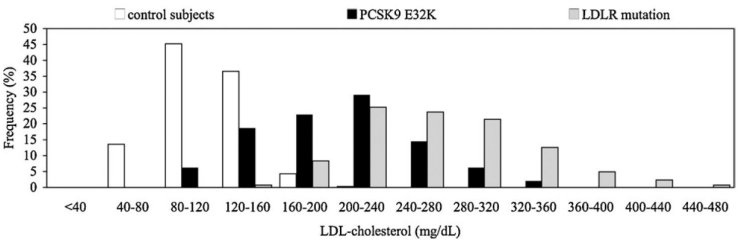
表 3

	FCHL		
	PCSK9 E32K	WT	
Number	5	74	
T.Chol (mg/dl)	254 ± 54	265 ± 38	ns
Triglycerides (mg/dl)	176 ± 64	209 ± 115	ns
HDL-C(mg/dl)	50 ± 17	49 ± 17	ns
LDL-C(mg/dl)	169 ± 50	176 ± 35	ns

Mean ± S.D.

PCSK9 変異と LDLR 変異における LDL-C の分布は図 1 の通りであり LDLR に比べ機能亢進型 PCSK9 変異 E32K の分布は正常範囲にまで広がっているものであった．(表 2)

図 1.



我々は一般人集団における PCSK9 機能低下型変異と考えられる R93C 変異を検討した．(表 4)

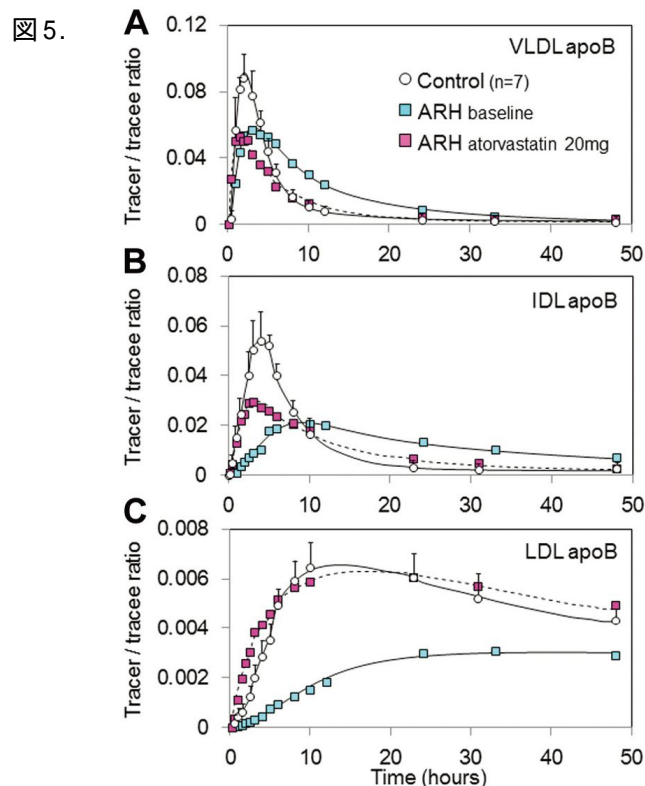
表 4 一般集団でのPCSK9 R93C変異保有者の分布

	TC quartile			
	1 (n=78) TC 114-173	2 (n=76) TC 174-194	3 (n=75) TC 195-223	4 (n=73) TC 224-343
PCSK9 R93C Carrier(s)	5	5	2	1
%	6.41%	6.58%	2.67%	1.37%
TC (mg/dL)	153.1 ± 15.9	183.6 ± 6.1	209.9 ± 7.8	243.1 ± 22.0
TG (mg/dL)	101.7 ± 51.1	115.4 ± 60.9	122.6 ± 57.7	141.5 ± 53.1
HDL-C (mg/dL)	44.8 ± 10.9	47.7 ± 11.8	50.0 ± 12.3	52.9 ± 14.4
nonHDL-C (mg/dL)	108.3 ± 18.5	135.9 ± 12.4	159.8 ± 13.9	190.1 ± 27.4
LDL-C (mg/dL)	87.9 ± 15.3	112.8 ± 13.1	135.3 ± 13.4	161.8 ± 24.4
PCSK9 (ng/mL) (n=140)	247.9 ± 104.1 (n=38)	261.7 ± 127.4 (n=30)	286.8 ± 111.6 (n=33)	293.2 ± 123.5 (n=39)

HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; TC, total cholesterol; TG, triglycerides; Values represent mean ± S.D.

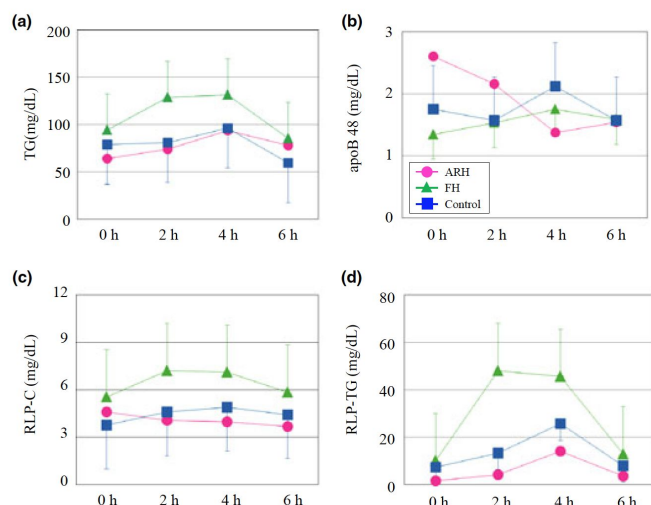
PCSK9 R93C ヘテロは non-carrier と比較して TC が 11.0% 低値、TG が 14.1%低値、LDL-C が 12.7%低値，また、血漿 PCSK9 濃度 は non-carriers と比較し 12.4% 低値であった．遺伝的に LDL-C が高い FH が，非 FH の LDL-C 高値と比較しても格段に高い冠疾患罹患率を示すのと同様に，生来 LDL-C が低い PCSK9 変異は冠疾患の生涯リスク軽減に大きく影響している可能性がありさらなる検討を行う必要がある．

ARH(LDLRAP1) 遺伝子変異による autosomal recessive hypercholesterolemia (ARH) は FH ホモ接合体類似の高 LDL-C 血症及び腱黄色腫を呈する。ARH マウスモデルで LDL 異化は低下しているが、一方 VLDL 異化については保たれていることが報告されている。我々は本邦 2 例目の ARH の家系を同定し、安定同位体を用いたアポ B の kinetic study を行った。その結果 ARH では LDL および VLDL の FCR は低下しているが、VLDL レムナント異化は何らかの機序によりむしろ亢進していることが明らかとなった。(図 5)



さらに ARH 症例におけるレムナント代謝を明らかにするため行った脂肪負荷試験では ARH のレムナント代謝はヘテロ FH より良好であった。(図 6)

図 6



我々は臨床診断 FH の遺伝子解析から PCSK9 E32K 変異ホモ接合体を 2 症例同定した。これらの症例におけるアポ B 代謝を明らかにするため kinetic study を行ったところ、LDL 異化低下に加えて VLDL 産生過剰が認められた。1 例ではスタチンによる治療後も再評価を行ったところ、LDL 異化低下は改善したが VLDL 産生過剰は改善が見られなかった。これらの結果は、PCSK9 機能亢進型遺伝子変異は LDL 受容体のリサイクル量低下による LDL 取り込み低下とは別に、何らかの機序により VLDL の産生に関わっていることを示唆すると考えられた。

D. 考察

FH を来す基本的な病態は LDL 受容体機能の低下が主因であることは疑いない。その一方でアポ B 産生の主たる臓器である肝臓からはアポ B は VLDL として分泌されているが、この段階から LDL 機能関連の遺伝子は影響を持つ可能性がある。LDLR 遺伝子変異ホモ接合体で肝臓からの VLDL 産生増加が報告されているが、我々は FH 原因遺伝子である PCSK9 遺伝子や ARH 遺伝子の変異も VLDL 産生に関わるものの LDL 代謝とは異なったメカニズムで作用している結果を得た。スタチンの登場により LDL-C の治療は大幅に進歩しているが、冠疾患の「残存リスク」の一つである VLDL 代謝異常はまだまだコントロールが容易ではない。我々はこれらの FH 遺伝子による知見が新たな治療標的を見いだすことを期待している。

また FH 以上に頻度が多い家族性複合型高脂血症では高 TG 血症が高頻度であり、同時に肥満、耐糖能障害や高血圧などのメタボリックシンドロームに準じる病態が良く認められる。腱黄色腫を欠く FH はしばしば臨床的に診断困難であるが、PCSK9 変異は有意に TG 高値であり FCHL やメタボリックシンドロームと診断されていることが示唆された。PCSK9 変異は LDLR 遺伝子変異より軽症の症例もいるが、LDLR 変異同様に重症も患者も多く存在しており、確定診断することで家族全体の予後を改善することは LDLR 変異による FH と変わらない。腱黄色腫がなくてもプライマリーケアレベルから積極的に家族調査を行い、

遺伝子診断も駆使して早期診断・早期治療を家族全体に行うことを啓蒙しなければならないことを示唆する。

E. 結論

臨床的にヘテロ FH と診断されている症例の約 8 割で遺伝子診断が可能で、LDL 受容体変異に比べて PCSK9 遺伝子変異症例では有意に TG が高値、高 LDL-C 血症は軽症であった。PCSK9 遺伝子変異は腱黄色腫を伴わず家族性複合型高脂血症と診断されていた症例にも 7%以上が同定された。積極的に FH を疑い家族調査を行い、必要に応じて遺伝子診断をすることで、FH を代表とする冠疾患リスクの高い遺伝性高脂血症の早期診断・早期治療に役立つことが示唆される。

また FH 原因遺伝子である LDLR 変異と PCSK9 機能亢進型変異は LDL-C 高値に加え、VLDL 産生も亢進をしめすが、ARH 遺伝子変異では LDL-C 高値にもかかわらず VLDL 代謝は良好に保たれている結果であった。残存リスクである VLDL 代謝の新しいコントロール方法につながる知見の可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kobayashi J, Noguchi T, Nohara A, Mabuchi H: Comparison of the effects of losartan vs. ramipril on several adipocytokines and vascular remodeling biomarkers. *Hypertens Res.* 34: 52-54, 2011
- 2) Mabuchi H, Nohara A, Noguchi T, Kobayashi J, Kawashiri MA, Tada H, Nakanishi C, Mori M, Yamagishi M, Inazu A, Koizumi J; Hokuriku FH Study Group: Molecular genetic epidemiology of homozygous familial hypercholesterolemia in the okuriku district of Japan. *Atherosclerosis* 214: 404-407, 2011
- 3) Kawashiri MA, Kobayashi J, Nohara A, Noguchi T, Tada H, Nakanishi C, Inazu A, Mabuchi H, Yamagishi M: Impact of bezafibrate and atorvastatin on lipoprotein subclass in patients with type III hyperlipoproteinemia:

result from a crossover study. *Clin Chim Acta.* 412: 1068-107, 2011

- 4) Nakajima K, Nakano T, Tokita Y, Nagamine T, Inazu A, Kobayashi J, Mabuchi H, Stanhope KL, Havel PJ, Okazaki M, Ai M, Tanaka A: Postprandial lipoprotein metabolism: VLDL vs. chylomicrons. *Clin Chim Acta.* 412: 1306-1318, 2011
- 5) Noguchi T, Kobayashi J, Yagi K, Nohara A, Yamaaki N, Sugihara M, Ito N, Oka R, Kawashiri MA, Tada H, Takata M, Inazu A, Yamagishi M, Mabuchi H: Comparison of effects of bezafibrate and fenofibrate on circulating proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 and adipocytokines levels in dyslipidemic subjects with impaired glucose tolerance or type 2 diabetes mellitus: Results from a crossover study. *Atherosclerosis.* 217:165-170, 2011
- 6) Tada H, Kawashiri MA, Ohtani R, Noguchi T, Nakanishi C, Konno T, Hayashi K, Nohara A, Inazu A, Kobayashi J, Mabuchi H, Yamagishi M. A novel type of familial hypercholesterolemia: Double heterozygous mutations in LDL receptor and LDL receptor adaptor protein 1 gene. *Atherosclerosis.* 219:663-666, 2011
- 7) Kawashiri MA, Nohara A, Noguchi T, Tada H, Nakanishi C, Mori M, Konno T, Hayashi K, Fujino N, Inazu A, Kobayashi J, Mabuchi H, Yamagishi M. Efficacy and Safety of Coadministration of Rosuvastatin, Ezetimibe, and Colestimide in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 109:364-9, 2012
- 8) Ohtani R, Inazu A, Noji Y, Wakasugi T, Miwa K, Tada H, Kawashiri MA, Noguchi T, Nohara A, Kobayashi J, Koizumi J, Yamagishi M, Mabuchi H. Novel mutations of cholesteryl ester transfer protein (CETP) gene in Japanese hyperalphalipoproteinemic subjects. *Clin Chim Acta.* 413(5-6):537-43, 2012
- 9) Tada H, Kawashiri MA, Tanaka A, Nakano T, Nakajima K, Inoue T, Noguchi T, Nakanishi C, Konno T, Hayashi K, Nohara A, Inazu A, Kobayashi J, Mabuchi H, Yamagishi M. Post-prandial remnant lipoprotein metabolism in autosomal recessive

hypercholesterolaemia. *Eur J Clin Invest*. 2012 Oct;42(10):1094-9.

10) Tada H, Kawashiri MA, Ikewaki K, Terao Y, Noguchi T, Nakanishi C, Tsuchida M, Takata M, Miwa K, Konno T, Hayashi K, Nohara A, Inazu A, Kobayashi J, Mabuchi H, Yamagishi M. Altered metabolism of low-density lipoprotein and very-low-density lipoprotein remnant in autosomal recessive hypercholesterolemia: results from stable isotope kinetic study in vivo. *Circ Cardiovasc Genet*. 2012 Feb 1;5(1):35-41.

11) Harada-Shiba M, Arai H, Oikawa S, Ohta T, Okada T, Okamura T, Nohara A, Bujo H, Yokote K, Wakatsuki A, Ishibashi S, Yamashita S. Guidelines for the management of familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*. 2012;19(12):1043-60.

12) Harada-Shiba M, Arai H, Okamura T, Yokote K, Oikawa S, Nohara A, Okada T, Ohta T, Bujo H, Watanabe M, Wakatsuki A, Yamashita S. Multicenter study to determine the diagnosis criteria of heterozygous familial hypercholesterolemia in Japan. *J Atheroscler Thromb*. 2012 Nov 26;19(11):1019-26.

13) Kawashiri MA, Nohara A, Noguchi T, Tada H, Nakanishi C, Mori M, Konno T, Hayashi K, Fujino N, Inazu A, Kobayashi J, Mabuchi H, Yamagishi M. Efficacy and safety of coadministration of rosuvastatin, ezetimibe, and colestimide in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2012 Feb 1;109(3):364-9.

14) Tada H, Kawashiri MA, Ohtani R, Noguchi T, Nakanishi C, Konno T, Hayashi K, Nohara A, Inazu A, Kobayashi J, Mabuchi H, Yamagishi M. A novel type of familial hypercholesterolemia: double heterozygous mutations in LDL receptor and LDL receptor adaptor protein 1 gene. *Atherosclerosis*. 2011 Dec;219(2):663-6.

15) 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, Ohta T, Oikawa S, Okada T, Wakatsuki A. Familial Hypercholesterolemia Executive Summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for the Diagnosis and Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases in Japan. *J Atheroscler Thromb*. 2013 Dec 10. [Epub ahead of print].

16) Nohara A, H Mabuchi. MTP inhibitor for treating severe LDL cholesterolemia. *Clinical Lipidology*, 2013.8(4):387-389.

17) Nozue T, Hattori H, Ishihara M, Iwasaki T, Hirano T, Kawashiri MA, Yamagishi M, Michishita I. Comparison of effects of pitavastatin versus pravastatin on serum proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 levels in statin-naive patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2013;111(10):1415-9.

18) Kawashiri MA, Yamagishi M, Sakamoto T, Takayama T, Hiro T, Daida H, Hirayama A, Saito S, Yamaguchi T, Matsuzaki M; COSMOS Investigators. Impact of Intensive Lipid Lowering on Lipid Profiles Over Time and Tolerability in Stable Coronary Artery Disease: Insights From a Subanalysis of the Coronary Atherosclerosis Study Measuring Effects of Rosuvastatin Using Intravascular Ultrasound in Japanese Subjects (COSMOS). *Cardiovasc Ther*. 2013 Dec;31(6):335-43.

19) Yamaaki N, Yagi K, Kobayashi J, Nohara A, Ito N, Asano A, Nakano K, Liu J, Okamoto T, Mori Y, Ohbatake A, Okazaki S, Takeda Y, Yamagishi M. Impact of serum retinol-binding protein 4 levels on regulation of remnant-like particles triglyceride in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Res*. 2013;2013:143515-143519.

20) Ahmadvand H, Mabuchi H, Nohara A, Kobayahi J, Kawashiri MA. Effects of coenzyme Q(10) on LDL oxidation in vitro. *Acta Med Iran*. 2013;51(1):12-8.

2. 学会発表

1) Tada H, Takata M, Tetsuka N, Takenaka M, Noguchi T, Nakanishi C, Mori M, Kawashiri MA, Nohara A, Inazu A, Kobayashi J, Yamagishi M, Mabuchi H

Identification of a Novel Mutation for Sitosterolemia: An Infantile Case with Severe Hypercholesterolemia and Systemic Xanthomatosis Resembling Homozygous Familial Hypercholesterolemia. 第43回日本動脈硬化学会総会 July 16-17, 2011 (札幌)

2) Kawashiri MA, Oka R, Kobayashi J, Noguchi T, Tada H, Nakanishi C, Mori M, Nohara A, Inazu A, Yamagishi M, Mabuchi H. Oral supplementation of Coenzyme Q10 to hypercholesterolemic patients under statin therapy: A prospective randomized double-blinded pilot study.

第43回日本動脈硬化学会総会 July 16-17, 2011 (札幌)

3) Kawashiri MA, Nohara A, Noguchi T, Tada H, Nakanishi C, Mori M, Inazu A, Kobayashi J, Mabuchi H, Yamagishi M
Elevation of PCSK9 levels after statin therapy: study with different types of lipid lowering drugs

第43回日本動脈硬化学会総会 July 16-17, 2011 (札幌)

4) Kawashiri MA, Ikewaki K, Tada H, Noguchi T, Nohara A, Inazu A, Kobayashi J, Mabuchi H and Yamagishi M Impaired LDL catabolism and increased VLDL and VLDL remnant production in homozygous familial hypercholesterolemia with PCSK9 gene mutation. 第75回日本循環器学会総会 (Yokohama) August 3-4, 2011

5) Tada T, Kawashiri MA, Nakanishi C, Hodatsu A, Mori M, Tsubokawa T, Konno T, Hayashi K, Uchiyama K, Nohara A, Fujino N, Ino H, Inazu A, Kobayashi J, Mabuchi H, Yamagishi M Impact of Double Heterozygous Mutation in LDL Receptor (LDLR) and LDL Receptor Adaptor Protein 1 (LDLRAP1) gene on Clinical Phenotype of Atherosclerosis

第75回日本循環器学会総会 August 3-4, 2011 (横浜)

6) Tada H, Kawashiri MA, Nakano T, Nakajima K, Nakanishi C, Tsubokawa T, Konno T, Hayashi K, Uchiyama K, Nohara A, Fujino N, Ino H, Inazu A, Kobayashi J, Mabuchi H, Yamagishi M Altered Metabolism of Post-prandial Remnant Lipoprotein Fractions in Autosomal Recessive Hypercholesterolemia. The 84th American Heart Association

2011 Scientific Sessions Nov.12-16, 2011 (Orlando)

7) Tada H, Kawashiri MA, Nakanishi C, Hodatsu A, Mori M, Tsubokawa T, Konno T, Hayashi K, Uchiyama K, Nohara A, Fujino N, Ino H, Inazu A, Kobayashi J, Mabuchi H, Yamagishi M. A Novel Type of Homozygous Familial

Hypercholesterolemia: Double Heterozygous Mutations in LDL Receptor and LDL Receptor Adaptor Protein 1 gene

The 84th American Heart Association 2011 Scientific Sessions Nov.12-16, 2011 (Orlando)

8) Tada H, Kawashiri MA, Nakanishi C, Hodatsu A, Mori M, Tsubokawa T, Konno T, Hayashi K, Uchiyama K, Nohara A, Fujino N, Ino H, Inazu A, Kobayashi J, Mabuchi H, Yamagishi M. Lack of Association between Common p.T111I Variant in the Endothelial Lipase Gene and the Risk for Coronary Artery

Disease in Familial Hypercholesterolemia: Insights from the Modulation of Phospholipids in the HDL Particles

The 84th American Heart Association 2011 Scientific Sessions Nov.12-16, 2011 (Orlando)

9) Kawashiri MA, Ikewaki K, Tada H, Noguchi T, Nohara A, Inazu A, Kobayashi J, Mabuchi H, Yamagishi M. Statin Therapy Improves Fractional Catabolic Rate of LDL without Affecting Impaired VLDL and VLDL Remnant Catabolism in Homozygous FH Patient Due to PCSK9 Gene Mutation: Evidence from Kinetic Study with Stable Isotope. American Heart Association's Scientific Sessions, 2012, Los Angeles (USA). (Circulation, 126(22S): A13869. 2012)

10) Nohara A, Noguchi T, Tada H, Mori M, Nakanishi C, Kawashiri MA, Yagi K, Inazu A, Kobayashi J, Yamagishi M, Mabuchi H. Impact of ER-Stress Affecting Variant of XBP-1 Gene on Lipids, Diabetes, Chronic Kidney Disease, and Coronary Artery Disease. American Heart Association's Scientific Sessions, 2012, Los Angeles (USA). (Circulation, 126(22S): A18569. 2012)

11) Nohara A, Inazu A, Noguchi T, Tada H, Mori M, Nakanishi C, Kawashiri MA, Yagi K, Kobayashi J, Yamagishi M, Mabuchi H. Triglyceride-Rich High-Density Lipoprotein Composition as Residual

Risk Biomarker of Coronary Artery Disease Including Reduced eGFR and Pre-diabetes. American Heart Association's Scientific Sessions, 2012, Los Angeles (USA). (Circulation, 126(22S): A18745. 2012)

12) 野原 淳. 家族性高コレステロール血症の診断および治療の課題. シンポジウム3：日本における原発性高脂血症の現状. 第45回日本動脈硬化学会総会・学術集会 (2013 東京)

13) Nohara A, Ohtani R, Noguchi T, Inoue T, Mori M, Nakanishi C, Kawashiri MA, Yagi K, Inazu A, Yamagishi M, Mabuchi H. Usefulness of FH Gene Test in Patients with Dyslipidemia. 第45回日本動脈硬化学会総会・学術集会 (2013 東京)

14) Nohara A, Noguchi T, Inoue T, Mori M, Nakanishi C, Kawashiri MA, Yagi K, Inazu A, Yamagishi M, Mabuchi H. Common PCSK9 E32K Variant as Genetic Background of Familial Combined Hyperlipidemia. The 81st European Atherosclerosis Society Congress, 2013, Lyon (France).

15) Mabuchi H, Nohara A, Noguchi T, Inoue T, Mori M, Nakanishi C, Kawashiri MA, Yagi K, Inazu A, Yamagishi M. Hokuriku FH Research Group. High Frequency and Mild Phenotype in True Homozygous or Double Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Caused by PCSK9 Mutation (E32K) in Japan. The 81st European Atherosclerosis Society Congress, 2013, Lyon (France).

16) Nohara A, Noguchi T, Inoue T, Mori M, Nakanishi C, Kawashiri MA, Yagi K, Inazu A, Yamagishi M, Mabuchi H. Common PCSK9 E32K Variant as Genetic Background of Familial Combined Hyperlipidemia. 第77回日本循環器学会学術総会, (横浜 2013).

G. 知的財産権の出願, 登録状況

該当しない.