

総括研究報告書

「non HDL 等血中脂質評価指針及び脂質標準化システムの構築と基盤整備に関する研究」

研究代表者 寺本民生 帝京大学医学部臨床研究医学講座 特任教授

研究要旨

本研究は、(1)わが国におけるnon HDLの冠動脈疾患(CAD)リスクとしての意義をLDL-Cとの比較という観点から疫学手法で検証、(2)どのような条件(患者背景・脂質レベル・採血時間など)で測定した場合にLDL-C直接法が信頼できるのか、(3)高脂血症のタイプや採血条件により直接法で測定したLDL-Cとnon HDLの関係が異なるのか、という3点を明らかにすることを目的とした。この目的完遂のため、昨年度から、疫学グループと臨床検査グループに分けて検討した。1. 疫学グループは、本年度は、non HDLのCAD予測因子としての意義を検討するため、昨年検討対象とした95件の論文に加え、2014年7月までの論文を精査の上、最終的に119件の論文が対象となった。このうち、LDL-Cもしくはnon HDLとCADとについて検討した論文が35件であった。このうち、non HDLの予測能がLDL-Cを凌駕するとした論文が21件、同等とした論文が14件であり、LDL-Cがnon HDLを凌駕するという論文はなかった。また、国内の4つの住民健診のコホート研究(NIPPON DATA 90, 吹田コホート、CIRCS、岩手県北コホート)の結果をメタ解析し、non HDLとLDL-CのCADに対する予測能を検討した。対象者は416662名であり、追跡期間は6~18年であった。その結果、non HDLとLDL-Cの間で、予測能の差は認められなかった。以上、疫学研究のレベルからは、昨年度の検討と同様、non HDLのCADの予測能はLDL-Cに勝るとも劣らないということが証明された。2. 臨床検査グループは、本年度は、健常群と患者群から空腹時および食後に183検体を採取した。検体は、大阪大学と国立循環器病研究センターの2施設において、インフォームドコンセントを取得した者から採取した。血清を分離後に2本に分け、1本はCDCの基準法により、もう1本は直接法によりLDL-CとHDL-Cを測定した。直接法は、国内で最もよく使用されている上位4試薬を用いた。現在、対象者の背景を調査中で、昨年度の検討で測定した173検体のデータと合わせて詳細に解析を行う予定である。一方、欧米と我が国のTG値の差の原因である遊離グリセロールを、グリセロール未消去法とグリセロール消去法のTG値の差として測定した。遊離グリセロールには大きな個人差を認めた。次年度では、臨床的な背景と遊離グリセロールの関係を検討する計画である。

最終年度は、特定健診にnon HDLを導入することを前提に、基準値の設定を行う。

A . 研究目的

本研究は、(1) わが国における non HDL の冠動脈疾患 (CAD) リスクとしての意義を LDL-C との比較という観点から疫学手法で検証、(2) どのような条件 (患者背景・脂質レベル・採血時間など) で測定した場合に LDL-C 直接法が信頼できるのか、(3) 高脂血症のタイプや採血条件により直接法で測定した LDL-C と non HDL の関係が異なるのか、という3点を明らかにすることを目的とする。最初の2年間で新鮮血を用いた LDL-C 直接法について標準的な BQ 法との比較での検討を行い、non HDL と LDL-C 直接法の関係を解析する。一方、疫学的には、わが国で既に報告されている疫学研究の中から non HDL と、比較できる LDL-C のあるものを選定し、メタ解析などの手法を用いて、わが国における CAD 発症の予測因子としていずれが優れるのか検討する。これらの検討により、将来 non HDL が特定健診で用いる指標として相応しいのか提言できる情報を提供する。また、現行の LDL-C 直接法の適用範囲を求め、従来情報の有効活用を検討する。

2年間の研究結果をもとに、特定健診に non HDL を導入することを前提に、その基準値や受診勧奨の値を決定することも目的とする。

B . 研究方法

1. 疫学的検討: 本研究における文献選定基準は昨年と同様の基準に従った。基本的には1990年以降、2014年7月までの国内外の文献から LDL-C と non HDL の CAD 発症予測を比較検討しているものを網羅することとした選択した。

さらに文献の漏れ等を防ぐために上記の検索条件から "Human" の条件 (MESH) を外した検索式で再度2013年9月1日~2014年7月31日までの文献を検索した。

また、国内の4つのコホート研究 (NIPPON DATA90、吹田コホート、CIRCS、岩手県北コホート) の協力を得て、non HDL の CAD 発症予測能親日その LDL-C との比較を実際のデータを用いて具体的に行う。本研究のエンドポイントは心筋梗塞、冠動脈疾患 (少なくとも心筋梗塞を含む) 、脳卒中 (= 脳梗塞 + 脳出血 + くも膜下出血 + 分類不能) 、脳梗塞、全循環器疾患 (少なくとも脳卒中と心筋梗塞を含む) の死亡 (NIPPON DATA90) または発症 (その他の3コホート) とした。LDL-C、Non HDL については、39mg/dl (1mmol/L) 増加に対するエンドポイント増加の相対リスク 日本動脈硬化学会 (JAS) のカットオフ基準 (スクリーニング基準) に基づくエンドポイント増加の相対リスク (LDL-C : 140mg/dl 未満に対する140mg/dl 以上の相対リスク / Non HDL : 170mg/dl 未満に対する170mg/dl 以上のエンドポイント増加の相対リスク) ATP-III のカットオフ基準に基づくエンドポイント増加の相対リスク (LDL-C : 160mg/dl 未満に対する160mg/dl 以上の相対リスク / Non HDL : 190mg/dl 未満に対する190mg/dl 以上のエンドポイント増加の相対リスク) の3パターンについて検討した。また、参考として総コレステロール (TC) についても、JAS 基準 (カットオフ値 220mg/dl)、ATP-III 基準 (カットオフ値 240mg/dl) に基づく相対リスクを推定した。個々のコホート研究での相対リスク (ハザード比) は男女計及び男女別に Cox 比例ハザ

ードモデルを用いて推定し、性別(男女計のみ)、年齢、HDL コレステロール(HDL-C)、高血圧の有無(収縮期血圧 140mmHg or 拡張期血圧 90mmHg or 降圧薬服用)、糖尿病の有無(随時血糖 200mg/dl or 空腹時血糖 126mg/dl or HbA1c 6.1%(JDS値) or 血糖降下薬等の使用)、現在喫煙の有無、現在飲酒の有無、BMI を調整変数として用いた。また、サンプルサイズ的に可能であれば65歳未満と65歳以上の群に層別化して、同様の解析を行った。

上記の手法を用いて個々のコホートから得られた多変量調整ハザード比は、Random effect modelであるDerSimonian-Liard法を用いて結果の統合を行い、異質性の検討はCochrane Q 検定及び I² 値にて行い、Cochrane Q 検定の結果が p<0.05 もしくは I² 値が 40%を超える場合、異質性を無視できないと考えた。

2. 臨床検査学的検討

a) LDL-C 直接法の正確性とその使用適正条件の検討:

国立循環器病研究センターと大阪大学医学部附属病院において、成人被験者から、食後の絶食時間に関わらず静脈血を採取した。血清を分離後、2本に分けた。これらの検体は、4以下に保って24時間以内に直接法またはRMP法でLDL-CとHDL-Cを測定した。2本に分けた検体のうちの1本は、国立循環器病研究センター予防健診部の脂質基準分析室(国内で唯一CDCの認証を受けている)に送った。超遠心法で1.006より軽い分画をチューブスライサーで除去した上層(分画)と、その下層にヘパリン・マンガンを添加してアポB含有リポ蛋白も除去した上清を得た(分画)。分画とのコレステロール

濃度はAbell-Kendall法で定量した。LDL-Cは[分画のコレステロール濃度]-[分画のコレステロール濃度]で求め、分画のコレステロール濃度をHDL-Cとした。

2本に分けた血清のうちもう1本は、京都府立医科大学検査部へ4以下で凍結しないように輸送した。先行研究と同じ分析機であるHitachi 7170を用いて、4社のLDL-CおよびHDL-C直接法でLDL-CおよびHDL-Cを測定した。

b) グリセロール未消去法と消去法の2種類のTG測定試薬を用いた遊離グリセロール測定の検討:

生化学検査の残余血清を用いて、血清TG値を、グリセロール未消去法とグリセロール消去法の2法で測定した。両者の差を、遊離グリセロール濃度とし、その分布を調べた。また、一部の検体は凍結保存し、後日に遊離グリセロール測定と同時に、遊離脂肪酸濃度も測定し、両者の関係を調べた。

(倫理面への配慮)

無作為抽出した者のうち口頭による事前説明を行った後、書面での同意を得た者が本コホートの対象者である。また、本コホート研究は滋賀医大の倫理委員会の査定後、承認を得ている(No.17-19、No.17-83)。

C. 結果

1. 疫学的検討:今年度は、検索式の条件で121件、検索式から"Human"を外した条件で191件の論文が新たに選定された(重複あり)。これを各研究分担者等に送付し、昨年度選定済みのものを除くと計19件がエビデンステーブル作成の対象となった。昨年度(2013年度)は1085件の論文が選定さ

れ、100 件の論文についてエビデンステーブルが作成されており、今年度と合わせると計 119 件のエビデンステーブルが作成された。

この 119 件の文献から、特定健診対象者のセッティングが近い(地域、職域、健診受診者の集団など)、エンドポイントが脳・心血管疾患、冠動脈疾患(心筋梗塞)、心不全、冠動脈石灰化、頸動脈 IMT、糖尿病のいずれか、Non-HDL または LDL-C のいずれかがこれらのエンドポイントと関連を示しているものを選定すると 35 件が該当した。研究の行われた地域の内訳は、日本 4 件、東アジア 1 件、非アジア(欧米) 30 件であった。そして Non HDL の予測能が LDL-C より優れるという論文が 21 件(日本人集団の論文は 1 件)、両者の予測能に差はないという論文が 14 件(日本人集団の論文は 3 件)であり、LDL-C の予測能が Non-HDL-C を凌駕するという論文はなかった。

2、国内地域コホートのメタ解析

解析対象者の総数は 41,662 名(男性 15,372 名/女性 26,290 名)、追跡期間は 6 年(岩手)~18 年(NIPPON DATA90)であった。

JAS 基準によるスクリーニング値を閾値とした解析では、LDL-C、Non-HDL-C、HDL-C、TC の心筋梗塞に対する予測能は同程度であると考えられる。また、ATP-III 基準を用いた解析でも同様の結果であった。

男女別に検討したところ、女性では、男性と異なり LDL-C、Non-HDL-C、TC のいずれも心筋梗塞と有意な関連が見られなかった。また、女性では男性と比べて研究間の異質性が高い傾向にあった。

一方、脳卒中および脳梗塞については、男女共に有意な関連は見られなかった。

また、65 歳未満及び 65 歳以上に対する年齢階層別の検討では、個々の年齢層におけるイベント発生数が十分ではないために、安定した結果を得ることができなかった。

3. 臨床検査学的検討

a)LDL-C 直接法の正確性とその使用適正条件の検討:

2 施設において、合計で 183 人からサンプルを採取した。TG 値は、最大値が 1,518 mg/dL、最小値は 31 mg/dL であった。解析対象となる TG が 1,000 mg/dL 未満の検体は 180 例で、前回の検体数と合わせると 353 例となった。また、LDL-C 直接法の正確性に試薬間の性能の差が大きかった 400 mg/dL 以上の高 TG 血症の検体は 10 例(5.6%)を占めた。

次に、採取した検体の LDL-C 値の分布を同様に調べた。LDL-C が 300 mg/dL 以上の高度な高 LDL-C 血症の検体は認めなかった。しかし、家族性高コレステロール血症のヘテロ型の典型例に認められる 200~299 mg/dL の高 LDL-C 血症検体は、6 例(3.3%)であった。前回の検討と合わせると、この範囲の検体数は 10 例となった。Miller らの検討では、200 mg/dL 以上の高 LDL-C 血症の検体が 5 例しかなく、日常臨床で遭遇する LDL-C の範囲を十分にカバーしていないと思われた。一方、50 mg/dL 未満の低 LDL-C 血症の検体は 3 例(1.7%)しかなく、Miller らの検討では 13 例もあり、低 LDL-C 血症の頻度(7.4%)高すぎると思われた。

最後に、採取した検体の HDL-C の分布を検討した(表 2)。HDL-C 値は、最大値が 239 mg/dL、最小値は 15 mg/dL だった。HDL-C が 100 mg/dL 以上で、本検討の除外対象となる検体が 7 例と多く、前回と合わせ

ると 13 例になった。また、HDL-C が 20 mg/dL 未満の症例は 1 例のみであった。Miller らの検討では、著明な高 HDL-C 血症は 1 例のみだったが、逆に低 HDL-C 血症が 4 例あり、頻度が高すぎると考えられた。

b) TG の標準化に関する検討：

外来および入院患者の生化学検体の残余検体 94 例について、グリセロール未消去法と消去法による TG 値の差として、遊離グリセロール濃度の分布を測定した。平均は 6.0 ± 5.4 mg/dL であった。10 mg/dL 以上の値を示す検体が 18 例 (19.1%) 認められ、なかには 20 mg/dL 以上の高い値を示す検体もあった。一部の症例では、遊離グリセロールがマイナスとなり、検体中の干渉物質の影響が疑われた。

94 例中 52 例については、遊離グリセロール濃度と遊離脂肪酸濃度を同時に測定した。両者の間には、有意な正の相関を認めた ($Y = 0.0435X + 0.368$, $R = 0.701$, $p < 0.0001$)。

D . 考察

疫学的検討：1990 年以降、non-HDL コレステロールの臨床的意義に関するエビデンスは着実に蓄積されていた。そして健診集団と近い非患者の一般集団の研究に限っても 35 件あり、日本におけるエビデンスも 4 件あった。論文の数としては、Non-HDL-C の予測能が LDL-C より優れるという論文が多いが、これらには Publication Bias が考えられ、Non-HDL-C の予測能が高いという結論の論文のほうが公表されやすい傾向にあると考えられる。また日本のエビデンスに限ると 4 つのうち 3 つまでもが両者の予測能に差はないという結果であった。以上のことから文献レビューの結論としては、「プライマリ

ケアのセッティングで、Non-HDL-C の脳・心血管疾患等のイベント予測能は LDL-C と同等(もしくは優れるかもしれない)と考えられた

なお尤度比検定などを用いて non-HDL-C と LDL-C の予測能を直接比較した 9 件の文献において、ほとんどの研究で LDL-C の測定法としては Friedewald 式を用いていた。したがって LDL-C を直接法で測定した場合の発症予測能と Non-HDL-C の発症予測能についてはほとんど検証されていない。

いずれにせよ、Non-HDL-C のプライマリアでの検査項目としての有用性に関するエビデンスについては今後さらに集積が必要である。また現状のエビデンスはほとんどが観察研究(コホート研究)に基づいており、無作為化比較試験において Non HDL の治療効果を検証した文献はない。ただし既存の多くの臨床試験で、総コレステロールと HDL-C の測定はなされているため、既存データの再解析等を行えば容易に検証は可能と考えられた。

なお現在の日本動脈硬化学会等の内外のガイドラインでは、Non-HDL-C の基準値は、LDL-C プラス 30mg/dl とされている。これは Non HDL が LDL-C の管理目標値達成後の二次目標とされているためであり、対象者の TG が 150mg/dl 以上あることが前提となっている。しかしながら、今後、Non-HDL-C を LDL-C の代わりに一次予防の指標として用いるとすると、全員が高 TG 血症を有するわけではないため、Non-HDL-C について健診用の基準値が必要とされる。吹田研究においては Non-HDL と LDL-C の心筋梗塞の発症予測能は同等であることが示されているが、Non-HDL-C と LDL-C 値のカットオフ

ポイントの対応については検証されていない。今後、この分野でも再検討が必要となるであろう。

臨床検査学的検討：LDL-C と HDL-C の直接法は、リポ蛋白中のコレステロール濃度を測定する検査である。1990 年代に、我が国の試薬メーカーが、前処理をせず血清を使って直接これらを測定する方法を発表した。それまでは、LDL-C は研究室レベルで行われている超遠心法か計算式で、HDL-C も超遠心法か前処理を必要とする沈殿法でしか定量できなかった。現在では、LDL-C と HDL-C 直接法は、健診や医療施設におけるルチン検査として一般に使用されるようになった。

しかし、化学的な純物質が存在するコレステロールとは異なり、LDL-C や HDL-C 直接法は、標準物質を用いて精度管理することができない。さらに、直接法では、凍結検体や長期保存検体を用いると、マトリックス効果のために新鮮検体とは異なった測定値となることが知られている。そこで、本検討では、これまでの検討と同様に、新鮮な検体を新たに採取して正確性を検討することにした。検体の輸送・保存方法、測定手技(大型自動分析機のメーカーと型番号なども含め)を前回と同様に行い、我が国で行われた検討結果を合わせて解析できるように計画した。

前回の検討では、TG が 1,000mg/dL 以上、HDL-C が 100 mg/dL 以上、LDL-C または HDL-C が 20 mg/dL 未満の場合に、直接法の正確性を検討する対象から除外した。しかし、この範囲内であっても、Ⅰ型(n=1)およびⅡ型高脂血症(n=2)では、CDC の RMP 法と直接法の LDL-C の間に乖離が認められた。直接法は、LDL や HDL の組成が正常の

粒子と著しく異なる場合に、異なる試薬間での測定値にばらつきが生じる。現在、今回の検討で集めた解析対象者の背景因子を調査中である。従来、胆汁うっ滞性肝疾患では直接法でうまく LDL-C や HDL-C を測定できないことが知られている。今回の検討で、直接法を使用すべきでないその他の疾患群を明確にすることが期待される。また、前回と今回のデータを一緒に解析することにより、食後検体でも LDL-C と HDL-C 直接法が正確であるか、結論を出すことができると考えられる。

今年度から、TG 測定に関連して、遊離グリセロールの検討を新しく開始した。臨床検体において、遊離グリセロール濃度の個人差が予想以上に大きいこと、遊離グリセロール濃度と遊離脂肪酸濃度が有意に正相関することが示された。一般に、遊離脂肪酸は空腹時に高く、食事摂取で低下する。これは、空腹時に分泌が高まるカテコラミンの作用で、脂肪組織の TG がグリセロールと遊離脂肪酸に分解されるためと推定されている。以上の結果から、空腹時の遊離グリセロールは、脂肪組織の TG の分解を反映している可能性が考えられる。したがって、TG 測定法をグリセロール消去法からグリセロール未消去法に変えた場合、リポ蛋白由来でない TG(すなわち脂肪組織由来の TG)を血清 TG として測りこむ危険性があることがわかった。また、遊離グリセロール濃度に個人差が大きいこと、HbA1c の国際標準化で行ったように、一律に一定の値を加えて補正することができないことも示唆された。次年度では、肥満の有無や食事後の絶食時間なども加味して、遊離グリセロールを TG として測定すべきか否かさらに検討する予定である。

E . 結論

文献レビューで選定された 119 件の前向き研究のうち、特定健診対象者と属性が近い集団に限定した 35 件の文献を精査した。その結果、出版バイアスの影響等を考慮すると、Non-HDL-C の循環器系・代謝系疾患の発症予測能は LDL-C と同等と考えられ、簡便性やコストを考えると Non-HDL-C は有用であると考えられた。ただし無作為化比較対照試験でのエビデンスは少なく、すぐに LDL-C の代替指標になるかどうかは未知数な点も残る。

また、国内コホート研究のメタ解析から、男性ではコレステロール 1 mmol/L (39mg/dl) の増加に対するリスク、JAS 基準に基づくリスク、ATP III 基準に基づくリスク、いずれの場合も LDL-C、Non-HDL-C とともに特に心筋梗塞の発症もしくは死亡と有意な関連を示し、異質性も確認されなかった。女性においてはそもそもエンドポイントとの有意な関連が明瞭ではなく、異質性も高かった。男女計では、イベント数の多い男性と同様となったが、39mg/dl 増加に対するリスクでは男女差による顕著な異質性が見られた。

また、LDL-C と Non HDL の心筋梗塞の発症もしくは死亡に対する相対リスクは、39mg/dl 増加に対して約 1.5、各学会基準のカットオフ値以上で約 2.0 であり、両者で差を認めず、ほぼ同等の予測能であることが示された。

LDL-C と HDL-C 直接法の正確性について信頼性のある結論を得るために、適切な検体収集をすることができた。比較対照法である CDC の基準測定法で、一週間に最大 10 本までしか LDL-C と HDL-C の測定ができない

ことと、TG、LDL-C、HDL-C の 3 項目について解析のために望ましい値の範囲の検体を集めるのが困難であったため、検体収集に時間がかかってしまった。次年度には、前回の検討で得られた結果と合わせて、Error Component Analysis を行う予定である。

また、遊離グリセロールについての検討では、グリセロール未除去法とグリセロール除去法の 2 つの TG 値の差として、遊離グリセロール値を求めることの妥当性が検証できた。次年度は、遊離グリセロールと絶食時間の関係、ヘパリン使用者において様々な条件下で保存した検体を二法で測定した TG 値の安定性、肥満や内服薬等が遊離グリセロールに与える影響などを検討する計画である。

F . 健康危険情報

該当なし

G . 研究発表

1. 論文発表

1. Hirayama A, Honarpour N, Yoshida M, Yamashita S, Huang F, Scott M W, asserman, Teramoto T. Effects of Evolocumab (AMG145), a Monoclonal Antibody to PCSK9, in Hypercholesterolemic, Statin-Treated Japanese Patients at High Cardiovascular Risk - Primary Results From the Phase 2 YUKAWA Study- Circulation Journal 178(5):1073-1082, 2014
2. The STABILITY Investigators, White HD, Held C, Stewart R, Tarka E, Brown R, Davies RY, Budaj A, Harrington RA, Steg PG, Ardissino D, Armstrong PW, Avezum A, Aylward

- PE, Bryce A, Chen H, Chen MF, Corbalan R, Dalby AJ, Danchin N, De Winter RJ, Denchev S, Diaz R, Elisaf M, Flather MD, Goudev AR, Granger CB, Grinfeld L, Hochman J S, Husted S, Kim HS, Koenig W, Linhart A, Lonn E, López-Sendón J, Manolis AJ, Mohler ER 3rd, Nicolaou JC, Pais P, Parkhomenko A, Pedersen TR, Pella D, Ramos-Corrales MA, Ruda M, Sereg M, Siddique S, Sinnaeve P, Smith P, Sritara P, Swart HP, Sy RG, Teramoto T, Tse HF, Watson D, Weaver WD, Weiss R, Viigimaa M, Vinereanu D, Zhu J, Cannon CP, Wallentin L. Darapladib for Preventing Ischemic Events in Stable Coronary Heart Disease. *N Engl J Med* 370(18):1702-1711,2014
3. Teramoto T, Masakazu T, Yoji M, Giacomomo R, Kathryn A. Krueger. Efficacy, safety, tolerability, and pharmacokinetic profile of evacetrapib administered as monotherapy or in combination with atorvastatin in Japanese patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol*. 133(12):2021-2029,2014
 4. Naveed A. Sattar, Henry Ginsberg, Kaushik Ray, M. John Chapman, Marcello Arca, Maurizio Averna, D. John Betteridge, Deepak Bhatnagar, Elena Biliano, Rafael Carmena, Richard Ceska, Alberto Corsini, Raimund Erbel, Paul D. Flynn, Xavier Garcia-Moll, Janusz Gumprrecht, Ishibashi S, Selim Jambart, John J.P. Kastelein, Vincent Maher, Pedro Marques da Silva, Luis Masana, Odawara M, Terje R. Pedersen, Carlo Maria Rotella, Ibrahim Salti, Teramoto T, Lale Togooglu, Peter P. Toth, Paul Valensi, Bruno Verges. The use of statins in people at risk of developing diabetes mellitus: Evidence and guidance for clinical practice. *Atherosclerosis Supplements* 15:1-15,2014
 5. Teramoto T, Kawamori R, Miyazaki S, Teramukai S, Sato Y, Okuda Y and Shirayama M. Lipid and Blood Pressure Control for the Prevention of Cardiovascular Disease in Hypertensive Patients: A Subanalysis of the OMEGA Study. *J Atheroscler Thromb* 21,2014
 6. Nakamura M, Yokoyama S, Kayamori Y, Iso H, Kitamura A, Okamura T, Kiyama M, Noda H, Nishimura K, Nakai M, Koyama I, Mahnaz D, Hubert W, Teramoto T, Miyamoto Y. HDL cholesterol performance using an ultracentrifugation reference measurement procedure and the designated comparison method. *clinica chimica Acta*. 439:185-190,2015
 7. Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T, Uchiyama S, Yamazaki T, Oikawa S, Sugawara M, Ando K, Murata M, Yokoyama K, Ishizuka N. Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Japanese Patients 60 Years or Older With Atherosclerotic Risk Factors. A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 312(23):2510-20,

- 2014
8. Miida T, Nishimura K, Okamura T, Hirayama S, Ohmura H, Yoshida H, Miyashita Y, Ai M, Tanaka A, Sumino H, Murakami M, Inoue I, Kayamori Y, Nakamura M, Nobori T, Miyazawa Y, Teramoto T, Yokoyama S. Validation of homogeneous assays for HDL-cholesterol using fresh samples from healthy and diseased subjects. *Atherosclerosis*, 233(1), 253-259, 2014.
 9. Yamaguchi S, Zhang B, Tomonaga T, Seino U, Kanagawa A, Nagasaka H, Suzuki A, Miida T, Yamada S, Sasaguri Y, Doi T, Saku K, Okazaki M, Tochino Y, Hirano K. Selective evaluation of high density lipoprotein from mouse small intestines by an in situ perfusion technique. *J Lipid Res*, 55(5), 905-918, 2014.
 10. Yokoyama S, Ueshima H, Miida T, Nakamura M, Takata K, Fukukawa T, Goto T, Harada-Shiba M, Sano M, Kato K, Matsuda K. High-density lipoprotein levels have markedly increased over the past twenty years in Japan. *J Atheroscler Thromb*, 21(2), 151-160, 2014.
 11. Idei M, Hirayama S, Miyake N, Kon M, Horiuchi Y, Ueno T, Miyake K, Sato N, Yoshii H, Yamashiro K, Onuma T, Miida T. The mean postprandial triglyceride concentration is an independent risk factor of carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *Clin Chim Acta*, 430, 134-139, 2014.
 12. Tabe Y, Jin L, Konopleva M, Shikami M, Kimura S, Andreeff M, Raffeld M, Miida T. Class IA PI3K inhibition inhibits cell growth and proliferation in mantle cell lymphoma. *Acta Haematol*, 131(1), 59-69, 2014.
 13. Shoji H, Murano Y, Mori M, Matsunaga N, Ohkawa N, Suganuma H, Ikeno M, Hisata K, Hirayama S, Ueno T, Miida T, Shimizu T. Lipid profile and atherogenic indices soon after birth in Japanese preterm infants. *Acta Paediatr*, 103(1), 22-26, 2014.
 14. Nagasaka H, Tsukahara H, Okano Y, Hirano K, Sakurai T, Hui S-P, Ohura T, Usui H, Yorifuji T, Hirayama S, Ohtake A, Miida T. Changes of lipoproteins in phenylalanine hydroxylase-deficient children for the first early of life. *Clin Chim Acta*, 433, 1-4, 2014.
 15. Nishioka E, Yokoyama K, Matsukawa T, Vigeh M, Hirayama S, Ueno T, Miida T, Makino S, Takeda S. Evidence that birth weight is decreased by lead at its maternal levels below 5µg/dl in male but not in female newborns. *Reprod Toxicol*, 47, 21-26, 2014.
 16. Ikeda N, Shoji H, Murano Y, Mori M, Matsunaga N, Suganuma H, Ikeno M, Hisata K, Hirayama S, Ueno T, Miida T, Shimizu T. Effects of

breastfeeding on the risk factors for metabolic syndrome in preterm infants. J Dev Orig Health Dis, 5(6), 459-464, 2014.

17. Miller WG, Myers GL, Sakurabayashi I, Nakamura M, et al. Seven direct methods for measuring HDL and LDL cholesterol compared with ultracentrifugation reference measurement procedures. Clin Chem 2010;56:977-986.
18. Nakamura M, Iso H, Kitamura A, et al. Total cholesterol performance of Abell-Levy-Brodie-Kendall reference measurement procedure: Certification of Japanese in-vitro diagnostic assay manufacturers through CDC's Cholesterol Reference Method Laboratory Network. Clin Chim Acta に投稿中

2. 学会発表

1 . Lipoprotein Particle Profiles by Nuclear Magnetic Resonance, Standard Lipids and Coronary Artery Calcification in a Japanese General Population: the Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis (SESSA)

2 . Relationship of High-density Lipoprotein Cholesterol and Particle Concentrations with Subclinical Carotid Atherosclerosis in Japanese Men

上記2演題とも、第45回日本動脈硬化学会にて発表[平成25年7月18-19日、於：新宿]

3 . 岡村智教 . 動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症の管理 : 最新の疫学知見と日米の

ガイドラインから . 東京都医師会雑誌 67(10): 1283-1290, 2014.

H . 知的財産権の出願・登録状況

該当なし。

