厚生労働科学研究委託費(再生医療実用化研究事業)

「LDL アフェレーシス療法施行中の重症家族性高コレステロール血症に対する、同種脂肪組織由来多系統前駆細胞（ADMPC）を用いた細胞移植療法の確立」

委託業務成果報告（業務項目）

ＡＤＭＰＣ移植の実施

（血清酸化脂質測定の最適化と実施）

担当責任者：

お茶の水女子大学大学院・人間文化創成科学研究科・講師

市育代

研究要旨

生体に存在する過酸化脂質である酸化コレステロールは動脈硬化巣に多く存在し、動脈硬化惹起性の物質であることが指摘されている。本研究では、LDL アフェレーシス療法施行中の重症家族性高コレステロール血症患者の血清酸化コレステロールの詳細を明らかにし、ADMPC 移植後にそれらの酸化脂質がどのように変化するかを明らかにする。さらに、酸化コレステロール以外のステロールについても網羅的な解析を行い、病態との関連について明らかにする。

今年度は、ヒト血漿サンプル中のステロールを測定するための前処理法およびガスクロマトグラフィー質量分析装置（GC-MS）を用いた高感度な分析法の確立を行った。過酸化脂質の測定にあたり、前処理に用いる抗酸化剤の濃度検討とともに、加温による酸化反応を回避するため、常温による反応の検討を行った。また、GC-MS を用いた測定では寄与率の高い検量線を作製することができ、ヒト血漿において 10 種類の酸化コレステロールと 6 種類のステロールを高感度に定量できる測定系を確立した。

研究協力者（順不同）

なし	

A．研究目的

生体内の過酸化脂質は、ガンや老化、動脈硬化の原因物質であることが知られている。酸化コレステロールは動脈硬化巣や酸化 LDL に多く存在することが知られており、生体内において活性酸素やフリーラジカルを生じさせることで、更なる過酸化脂質を発生させることが示唆されている。さらに最近では、酸化コレステロール自身が生理活性を持つ脂質であることが分かってきており、動脈硬化と酸化コレステロールとの関連性が注目されている。LDL アフェレーシス療法施行中の重症家族性高コレステロール血症患者では、顕著なコレステロールおよび LDL コレステロールの増加がみられるが、酸化コレステロールなどコレステロール以外のステロールの詳細は分かっていない。最近、コレステロールの前駆物質である Desmosterol が動脈硬化発症マウスの腹腔マクロファージで増加することが報告されている（Cell, 2012）。したがって、動脈硬化患者ではコレステロール以外のステロールも動脈硬化の発症や進展に関わっている可能性がある。

本研究では、従来の LDL アフェレーシスを定期的に試行している際の過酸化脂質である酸化コレステロールの血清分布と、ADMPC 移植療法前後の酸化コレステロールの血清分布を検証し、有害な変化が生じないか安全性確保の点から検討する。他のステロールについても網羅的な解析を行う予定である。脂質の解析を行うにあたり、酸化コレステロールなどの過酸化脂質は不安定な物質であることから、安定した測定系の確立が求められる。そこで今年度は、酸化コレステロールを安定して測定できるサンプルの前処理と GC-MS による分析法の確立を目指す。さらに、他のステロールについても同様に GC-MS による高感度な測定系の確立を行う。

B．研究方法

酸化コレステロールは不安定な物質で、コレステロールの 1/1000 以下とごく微量な成分であり、質量分析装置による安定した測定系を確立する必要がある。サンプルの前処理ではコレステロールの酸化防止のため、脂質抽出の段階で抗酸化剤の濃度検討を行った。また、前処理中の加温は酸化を促進させる可能性があることから、常温による反応条件の検討も行った。

C．研究結果

GC-MS による酸化コレステロール及びステロールの測定系の確立

血清酸化コレステロールの測定にあたり、以下の手順で測定を行った。

①血清からの脂質抽出→②不ケン化物の抽出→③固相カラムによるステロールと酸化コレステロールの分画→④トリメチルシリル誘導体化→⑤GC-MS による測定

① 血清からの脂質抽出は 0.01%

dibutylhydroxytoluene 含有の有機溶媒を用いて、Bligh & Dyer 法にて行った。

② 脂質抽出物からの不ケン化物抽出では、通常 60～70℃での加温条件下で水酸化カリウムによるケン化行うが、本研究では脂質の酸化反応を防ぐため、遮光下で常温にて一晩ケン化を行った。

③ 微量な酸化コレステロールを正確に測定するには、コレステロールと酸化コレステロールを事前に分ける必要がある。本研究では固相カラムを用いてコレステロールと酸化コレステロールの分画を行うことにした。

④ 常温にてトリメチルシリル誘導体化を行う方法を確立した。

⑤ GC-MS による測定では、寄与率 0.999 以上の検量線を作製し、内部標準法による定量を行った。

上記の方法によって、100 μL の血清を用いて 10 種類の酸化コレステロールと 6 種類のステロールを測定する系を確立した。

<酸化コレステロール>

7α-hydoroxycholesterol, 7β-hydoroxycholesterol, 7-ketocholesterol, Epoxycholesterol, Cholestanetriol, 4β-hydoroxycholesterol, 22(R)-hydoroxycholesterol, 24-hydoroxycholesterol, 25-hydoroxycholesterol, 27-hydoroxycholesterol

<ステロール>

Cholesterol, Desmosterol, Lathosterol, Lanosterol, β-sitosterol, Campesterol

D. 考察

今年度はヒトの血清酸化コレステロールおよびステロールを高感度に測定できる系を確立することができた。来年度はこの測定系を用いて LDL アフェレーシス療法施行中の重症家族性高コレステロール血症患者の血清酸化コレステロールおよびステロールの詳細な解析を行う。また、測定できるステロールをさらに増やす予定である。来年度以降は、重症家族性高コレステロール血症患者のステロール代謝の特徴を明らかにし、病態との関連性について検討する。

E. 結論

今年度はヒトの血漿において 10 種類の酸化コレステロールと 6 種類のステロールを高感度に定量できる測定系を確立した。重症家族性高コレステロール血症患者において、血清中の過酸化脂質に関する知見は非常に少ない。したがって、本研究における血清酸化コレステロールの網羅的な解析は家族性高コレステロール血症の病態に関する新たな知見を提示できる可能性がある。

F．健康安全情報

特になし

G．研究発表

G－1．論文発表

なし

G－2．学会発表

なし

H．知的財産権の出願・登録状況

H－1．　取得特許

なし

H－2．　実用新案登録

なし

H－3．　その他

【政策への提言】

なし

様式第１９

学　会　等　発　表　実　績

委託業務題目
「LDLアフェレーシス療法施行中の重症家族性高コレステロール血症に対する、同種脂肪組織由来多系統前駆細胞（ADMPC）を用いた細胞移植療法の確立」

機関名　国立大学法人大阪大学

１．学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
Serum adiponectin levels correlated with serum apolipoprotein B-48 and remnant lipoprotein-cholesterol concentrations and carotid intima-media（ポスター）	Hanada H, Masuda D, Fushimi E, Takehashi M, Mugii S, Okubo M, Maeda I, Suehisa E, Hidaka Y, Sakata Y, Yamashita S	82nd Congress of the European Atherosclerosis Society (EAS2014)	May 31-June 3, 2014	国外
A novel potent and selective PPARalpha agonist, K-877, ameliorates both fasting and postprandial hypertriglyceridemia（ポスター）	Masuda D, Kobayashi T, Okada T, Nakaoka H, Kawase R, Nakatani K, Koseki M, Ohama T, Nishida M, Sakata Y, Yamashita S	82nd Congress of the European Atherosclerosis Society (EAS2014)	May 31-June 3, 2014	国外
Eicosapentaenoic acid ameliorates postprandial hypertriglyceridemia（ポスター）	Masuda D, Kobayashi T, Okada T, Nakaoka H, Kawase R, Nakatani K, Koseki M, Ohama T, Nishida M, Sakata Y, Yamashita S	82nd Congress of the European Atherosclerosis Society (EAS2014)	May 31-June 3, 2014	国外
TTC39B deficiency promotes HDL production and impairs non-HDL absorption in small intestine（ポスター）	Koseki M, Hsieh J, Yakushiji E, Welch C, Lqbal J, Hussain MM, Takiguchi S, Rader DJ, Sakata Y, Yamashita S, Tall AR	82nd Congress of the European Atherosclerosis Society (EAS2014)	May 31-June 3, 2014	国外
Serum apolipoprotein B-48 concentrations are correlated with plaque score of carotid arteries（ポスター）	Okubo M, Hanada H, Matsui M, Hidaka Y, Masuda D, Sakata Y, Yamashita S	82nd Congress of the European Atherosclerosis Society (EAS2014)	May 31-June 3, 2014	国外
Effect of niacin on oxidized low-density lipoprotein levels in Chinese patients with dyslipidemia（ポスター）	Hu M, Yang Y, Yamashita S, Masuda D, Tomlinson B	82nd Congress of the European Atherosclerosis Society (EAS2014)	May 31-June 3, 2014	国外

Probucol enhances HDL-mediated reverse cholesterol transport and attenuates atherosclerosis（口頭）	Yamashita S	IMPACT Investigator Meeting	June 7-8, 2014	国外
Linagliptin improves the prognosis of ischemic cardiomyopathy in a new murine model of diet-induced myocardial infarction（ポスター）	Nakaoka H, Nishida M, Nakahawa-Toyama Y, Okada T, Kawase R, Nakatani K, Masuda D, Ohama T, Koseki M, Yamashita S	74th Scientific Sessions of American Diabetes Association (ADA2014)	June 13-17, 2014	国外
DPP-4 inhibitor, anagliptin, ameliorates both fasting and postprandial hypertriglyceridemia（口頭）	Masuda D, Kobayashi T, Okada T, Nakaoka H, Kawase R, Nakatani K, Koseki M, Ohama T, Nishida M, Sakata Y, Yamashita S	74th Scientific Sessions of American Diabetes Association (ADA2014)	June 13-17, 2014	国外
Association of high serum apolipoprotein B-48 level with increased proteinuria and reduced estimated glomerular filtration rate (eGFR)（ポスター）	Masuda D, Okubo M, Hanada H, Koseki M, Ohama T, Nishida M, Matsui M, Hidaka Y, Sakata Y, Yamashita S	European Society of Cardiology (ESC) Congress 2014	Aug 30-Sep 3, 2014	国外
A *novel potent and selective* PPARalpha agonist, K-877, ameliorates the atherogenic profile of fasting and postprandial hypertriglyceridemia in mice（ポスター）	Masuda D, Kobayashi T, Nakaoka H, Kawase R, Nakatani K, Koseki M, Ohama T, Nishida M, Sakata Y, Yamashita S	European Society of Cardiology (ESC) Congress 2014	Aug 30-Sep 3, 2014	国外
TTC39B, a novel gene influencing HDL cholesterol levels: Ttc39b deficiency enhanced intestinal Abca1, increased HDL cholesterol levels and reduced atherosclerosis（ポスター）	Koseki M, Hsieh J, Yakushiji E, Welch C, Lqbal J, Hussain MM, Rader DJ, Tall AR,Sakata Y, Yamashita S	European Society of Cardiology (ESC) Congress 2014	Aug 30-Sep 3, 2014	国外
Comprehensive risk management for prevention of cardiovascular complications of type 2 diabetes（座長）	Yamashita S	9th Metabolic Syndrome, Type 2 Diabetes and Atherosclerosis Congress (MSDA 2014)	Sep 12-14, 2014	国外
Ttc39b deficiency increases HDL production and impairs non-HDL absorption in intestinal enterocytes（ポスター）	Koseki M, Hsieh J, Yakushiji E, Welch C, Iqbal J, Hussain M, Takiguchi S, Rader D, Sakata Y, Tall A, Yamashita S	9th Metabolic Syndrome, Type 2 Diabetes and Atherosclerosis Congress (MSDA 2014)	Sep 12-14, 2014	国外

Clinical application of serum apolipoprotein B-48 measurement to evaluate the accumulation of chylomicron remnants and residual risk status in atherosclerotic cardiovascular diseases（ポスター）	Masuda D, Okubo M, Kobayashi T, Nakatan K, Koseki M, Ohama T, Hanada H, Nishida M, Sakata Y, Yamashita S	9th Metabolic Syndrome, Type 2 Diabetes and Atherosclerosis Congress (MSDA 2014)	Sep 12-14, 2014	国外
Progranulin plays a crucial role in the development of atherosclerosis（ポスター）	Kawase R, Ohama T, Matsuyama A, Zhu Y, Okada T, Nakatani K, Masuda D, Koseki M, Makoto Nishida M, Sakata Y, Yamashita S	9th Metabolic Syndrome, Type 2 Diabetes and Atherosclerosis Congress (MSDA 2014)	Sep 12-14, 2014	国外
Lipoprorein subfractions hghly associated with renal damage in familial LCAT deficiency（ポスター）	Kuroda M, Holleboom AG,Stroes ESG, Asada S, Aoyagi Y, Kamata K, Yamashita S, Ishibashi S, Saito Y, Bujo H	9th Metabolic Syndrome, Type 2 Diabetes and Atherosclerosis Congress (MSDA 2014)	Sep 12-14, 2014	国外
Plenary lecture I Postprandial hyperlipidaemia: its etiology, clinical significance and treatment（口頭）	Yamashita S	9th Congress of the Asian-Pacific Society of Atherosclerosis and Vascular Diseases (APSAVD) and 16th Diabetes and Cardiovascular Risk Factors -- East Meets West Symposium	Sep 25-28, 2014	国外
Lunch Symposium 1A "New role of statins in diabetes mellitus" Overview -- Characteristics of pitavastatin（口頭）	Yamashita S	9th Congress of the Asian-Pacific Society of Atherosclerosis and Vascular Diseases (APSAVD) and 16th Diabetes and Cardiovascular Risk Factors -- East Meets West Symposium	Sep 25-28, 2014	国外
Effects of probucol on ischemic cardiomyopathy and cardiac functions in hypo E/SR-BI knockout mice（口頭）	Yamashita S	The 8th Otsuka Asian Atherosclerosis Conference	Oct 11-12, 2014	国外
Panel discussion Basic and clinical findings on the pleiotropic functions of probucol（口頭）	Yamashita S	The 8th Otsuka Asian Atherosclerosis Conference	Oct 11-12, 2014	国外
The current perspective on HDL and CETP（口頭）	Yamashita S	Japan Cardiovascular Residual Risk Advisory Board	November 9, 2014	国外
A role of an HDL-associated anti-inflammatory protein, progranulin, in acute coronary syndrome (ポスター)	Kawase R, Ohama T, Matsuyama A, Zhu Y, Okada T, Nakatani K, Masuda D, Koseki M, Nishida M, Sakata Y, Yamashita S	Scientific Sessions 2014 of the American Heart Association	Nov 15-19, 2014	国外

Ttc39b deficiency has a beneficial role on cholesterol and triglyceride absorption in enterocytes（ポスター）	Koseki M, Hsieh J, Yakushiji E, Welch C, Iqbal J, Hussain MM, Tall AR, Sakata Y, Yamashita S	Scientific Sessions 2014 of the American Heart Association	Nov 15-19, 2014	国外
Proteomic analysis of chylomicron remnants isolated by apolipoprotein B-48 immunoprecipitation （ポスター）	Masuda D,Kobayashi T, Okubo M, Okada T, Nakaoka H, Kawase R, Nakatani K, Ohama T, Koseki M, Hanada H, Nishida M, Sakata Y, Yamashita S	Scientific Sessions 2014 of the American Heart Association	Nov 15-19, 2014	国外
Postprandial hyperlipidemia and atherosclerosis（口演）	Yamashita S	Joint Meeting of Coronary Revascularization	Dec 12-13, 2014	国外
Reverse cholesterol transport and atherosclerosis （口演）	Yamashita S	Joint Meeting of Coronary Revascularization	Dec 12-13, 2014	国外
An open-label, phase I trial of transplantation therapy with allogeneic adipose adipose tissue-derived multilineage progenitor cells in homozygous familial hypercholesterolemia patients （ポスター）	Koseki M, Nakatani K, Saga A, Tomita K, Osuga K, Ezoe S, Sakata Y, Yamashita S	Deuel Conference 2015	Mar 3-6, 2015	国外
An open-label, phase I trial of transplantation therapy with allogeneic adipose adipose tissue-derived multilineage progenitor cells in homozygous familial hypercholesterolemia patients（ポスター）	Koseki M, Nakatani K, Saga A, Tomita K, Osuga K, Ezoe S, Sakata Y, Yamashita S	83rd Congress of the European Atherosclerosis Society (EAS2015)	Mar 22-25, 2015	国外
PANELIST (Invited)	M. Koseki	EAS Congress 2015 （欧州動脈硬化学会） FH Patients Advocacy Group Representatives Meeting （家族性高コレステロール血症患者支援代表者会議）	March 21, 2015	国外
SPEAKER (Invited)	S. Yamashita	EAS Congress 2015 （欧州動脈硬化学会） FH Patients Advocacy Group Representatives Meeting （家族性高コレステロール血症患者支援代表者会議）	March 22, 2015	国外
ランチョンセミナー13 Vascular statinの特徴とさらなる可能性 （座長）	山下静也	第57回日本糖尿病学会年次学術集会	2014.5.22-24	国内

糖転移ヘスペリジンの中性脂肪低下作用：現状と今後の可能性（口演）	山下静也	第68回日本栄養・食糧学会大会	2014.5.30-6.1	国内
ランチョンセミナー3　糖尿病の最新治療～SGLT-2阻害薬への期待～（座長）	山下静也	第46回日本動脈硬化学会総会・学術集会	2014.7.10-11	国内
Poster Session 43: HDL-cholesterol（座長）	山下静也	第46回日本動脈硬化学会総会・学術集会	2014.7.10-11	国内
我が国における家族性高コレステロール血症ホモ接合体の実態調査（口演）	斯波真理子、荒井秀典、山下静也、石橋　俊	第46回日本動脈硬化学会総会・学術集会	2014.7.10-11	国内
English Session 2: HDL Update 2014 — from Basic Science to Therapeutic Horizons —（座長）	山下静也	第46回日本動脈硬化学会総会・学術集会	2014.7.10-11	国内
血清アディポネクチン濃度の低値と血清アポB-48 濃度・RemL-C 濃度の高値は頸動脈中膜 肥厚度と相関する（ポスター）	花田浩之、増田大作、伏見悦子、竹橋正則、麦居聡美、大久保学、前田育宏、末久悦次、日高　洋、坂田泰史、山下静也	第46回日本動脈硬化学会総会・学術集会	2014.7.10-11	国内
Serum apolipoprotein B-48 levels are associated with reduced estimated glomerular filtration rate and increased proteinuria（ポスター）	Manabu Okubo, Daisaku Masuda, Hiroyuki Hanada, Yoh Hidaka, Yasushi Sakata, Shizuya Yamashita	第46回日本動脈硬化学会総会・学術集会	2014.7.10-11	国内
Pretreatment with probucol prevents ischemic cardiomyopathy in a novel murine model of diet-induced myocardial infarction（ポスター）	Hajime Nakaoka, Yumiko Toyama, Makoto Nishida, Takeshi Okada, Ryota Kawase, Kazuhiro Nakatani, Daisaku Masuda, Tohru Ohama, Masahiro Koseki, Masayuki Kohashi, Chifumi Nagano, Yasushi Sakata, Shizuya Yamashita	第46回日本動脈硬化学会総会・学術集会	2014.7.10-11	国内
カイロミクロンレムナント蓄積に着目した動脈硬化性疾患残余リスクの量的・質的評価（ポスター）	増田大作、小林卓哉、大久保学、花田浩之、西田　誠、日高　洋、坂田泰史、山下静也	第46回日本動脈硬化学会総会・学術集会	2014.7.10-11	国内
nonHDL-C濃度はRemL-C濃度と相関するがCM-R蓄積を反映する血清アポB-48濃度は脂肪酸の酸化ストレス産物HODE、HETE濃度と相関する（ポスター）	大久保学、増田大作、花田浩之、麦居聡美、前田育宏、末久悦次、日高　洋、七里元督、吉田康一、西田　誠、坂田泰史、山下静也	第46回日本動脈硬化学会総会・学術集会	2014.7.10-11	国内

A novel gene identified in genome wide association studies, affecting HDLcholesterol levels（口演）	Masahiro Koseki, Joanne Hsieh, Emi Yakushiji, Shunichi Takiguchi, Jahangir Iqbal, M. Mahmood Hussain, Daniel Rader, Alan Tall, Ysushi Sakata, Shizuya Yamashita	第46回日本動脈硬化学会総会・学術集会	2014.7.10-11	国内
Myocardial energy production is preserved through increased utilization of glucose and ketone bodies in long-chain fatty acid transporter CD36-knockout mice（ポスター）	Kazuhiro Nakatani, Tadashi Watabe, Daisaku Masuda, Takeshi Okada, Ryota Kawase, Hajime Nakaoka, Atsuhiko Naito, Ohama Tohru, Masahiro Koseki, Makoto Nishida, Yasushi Sakata, Jun Hatazawa, Shizuya Yamashita	第46回日本動脈硬化学会総会・学術集会	2014.7.10-11	国内
抗炎症性蛋白progranulin(PGRN)の急性冠症候群発症における役割（ポスター）	川瀬良太、大濱透、森田雅也、黒住祐磨、夏川知輝、伊藤賀敏、増田大作、小関正博、西田　誠、澤野宏隆、土井泰治、坂田泰史、山下静也	第46回日本動脈硬化学会総会・学術集会	2014.7.10-11	国内
Session 27：リポタンパク質（座長）	増田大作	第46回日本動脈硬化学会総会・学術集会	2014.7.10-11	国内
Serum apolipoprotein B-48 concentrations are correlated with plaque xcore of carotid arteries（ポスター）	Manabu Okubo, Daisaku Masuda, Hiroyuki Hanada, Yoh Hidaka, Yasushi Sakata, Shizuya Yamashita	第46回日本動脈硬化学会総会・学術集会	2014.7.10-11	国内
Eicosapentaenoic acid（EPA）ameliorates postprandial hypertriglyceridemia in mice with high-fat diet（座長）	Takuya Kobayashi, Daisaku Masuda, Takeshi Okada, Hajime Nakaoka, Ryota Kawase, Kazuhiro Nakatani, Masahiro Koseki, Tohru Ohama, Makoto Nishida, Yasushi Sakata, Shizuya Yamashita	第46回日本動脈硬化学会総会・学術集会	2014.7.10-11	国内
特別発言　脂質管理のあるべき姿とは―ACC/AHA ガイドラインの改訂を受けて―（口演）	山下静也	第46回日本動脈硬化学会総会・学術集会	2014.7.10-11	国内

ランチョンセミナー5　高LDL-C血症・高TG血症合併例のリスクとその治療（口演）	山下静也	第104回日本循環器学会中国・四国合同地方会	2014.7.18-19	国内
シンポジウム6「食品機能と生活習慣病予防」柑橘類由来ポリフェノール「糖転移ヘスペリジン」の機能性食品素材としての可能性（口演）	山下静也	第21回日本未病システム学会学術集会	2014.11.2	国内
動脈硬化で命を落とさないためには？（口演）	山下静也	日本動脈硬化学会第6回市民公開講座	2014.11.30	国内
教育講演　動脈硬化性疾患予防ガイドラインの将来展望　（座長）	山下静也	日本動脈硬化学会第15回動脈硬化教育フォーラム	2015.2.8	国内
予防医学的観点からみた脂質異常症の診断基準値および管理目標値（口演）	山下静也	日本総合健診医学会第43回大会	2015.2.20-21	国内
幹細胞を融合した強化型自家神経グラフトの開発：グラフト内シュワン細胞に対する細胞治療法（口頭）	冨田興一、西林章光、矢野健二、細川亙	第23回日本形成外科学会基礎学術集会 シンポジウム3	2014.10.10	国内
Islet Cell Biology, Regeneration, and Transplantation (invited)	K. Kawamoto	The Qatar-Japan Symposium on Tissue Regeneration Therapy	2014.1.27	国外

２．学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所（学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外の別
Committee Report 8 Metabolic Syndrome; Executive Summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for the Diagnosis and Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases in Japan—2012 Version	Tamio Teramoto, Jun Sasaki, Shun Ishibashi, Sadatoshi Birou, Hiroyuki Daida, Seitaro Dohi, Genshi Egusa, Takafumi Hiro, Kazuhiko Hirobe, Mami Iida, Shinji Kihara, Makoto Kinoshita, Chizuko Maruyama, Takao Ohta, Tomonori Okamura, Shizuya Yamashita, Masayuki Yokode, Kotaro Yokote; Committee for Epidemiology and Clinical Management of Atherosclerosis	J Atheroscler Thromb 21(1):1-5, 2014	2014	国内

Committee Report 9 Familial Hypercholesterolemia; Executive Summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for the Diagnosis and Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases in Japan—2012 Version	Tamio Teramoto, Jun Sasaki, Shun Ishibashi, Sadatoshi Birou, Hiroyuki Daida, Seitaro Dohi, Genshi Egusa, Takafumi Hiro, Kazuhiko Hirobe, Mami Iida, Shinji Kihara, Makoto Kinoshita, Chizuko Maruyama, Takao Ohta, Tomonori Okamura, Shizuya Yamashita, Masayuki Yokode, Kotaro Yokote; Committee for Epidemiology and Clinical Management of Atherosclerosis	J Atheroscler Thromb 21(1):6-10, 2014	2014	国内
Committee Report 10 Other Types of Primary Hyperlipoproteinemia (Hyperlipidemia) Executive Summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for the Diagnosis and Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases in Japan—2012 Version	Tamio Teramoto, Jun Sasaki, Shun Ishibashi, Sadatoshi Birou, Hiroyuki Daida, Seitaro Dohi, Genshi Egusa, Takafumi Hiro, Kazuhiko Hirobe, Mami Iida, Shinji Kihara, Makoto Kinoshita, Chizuko Maruyama, Takao Ohta, Tomonori Okamura, Shizuya Yamashita, Masayuki Yokode, Kotaro Yokote; Committee for Epidemiology and Clinical Management of Atherosclerosis	J Atheroscler Thromb 21(2):82-5, 2014	2014	国内

Committee Report 11 Coronary Artery Disease. Executive Summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for the Diagnosis and Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases in Japan—2012 Version	Tamio Teramoto, Jun Sasaki, Shun Ishibashi, Sadatoshi Birou, Hiroyuki Daida, Seitaro Dohi, Genshi Egusa, Takafumi Hiro, Kazuhiko Hirobe, Mami Iida, Shinji Kihara, Makoto Kinoshita, Chizuko Maruyama, Takao Ohta, Tomonori Okamura, Shizuya Yamashita, Masayuki Yokode, Kotaro Yokote; Committee for Epidemiology and Clinical Management of Atherosclerosis	J Atheroscler Thromb 27;21(2):86-92, 2014	2014	国内
Committee Report 12 Diabetes mellitus. Executive Summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for the Diagnosis and Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases in Japan—2012 Version	Tamio Teramoto, Jun Sasaki, Shun Ishibashi, Sadatoshi Birou, Hiroyuki Daida, Seitaro Dohi, Genshi Egusa, Takafumi Hiro, Kazuhiko Hirobe, Mami Iida, Shinji Kihara, Makoto Kinoshita, Chizuko Maruyama, Takao Ohta, Tomonori Okamura, Shizuya Yamashita, Masayuki Yokode, Kotaro Yokote; Committee for Epidemiology and Clinical Management of Atherosclerosis	J Atheroscler Throm Feb 27;21(2):93-98, 2014	2014	国内
Committee Report 13 Chronic Kidney Disease. Executive Summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for the Diagnosis and Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases in Japan—2012 Version	Tamio Teramoto, Jun Sasaki, Shun Ishibashi, Sadatoshi Birou, Hiroyuki Daida, Seitaro Dohi, Genshi Egusa, Takafumi Hiro, Kazuhiko Hirobe, Mami Iida, Shinji Kihara, Makoto Kinoshita, Chizuko Maruyama, Takao Ohta, Tomonori Okamura, Shizuya Yamashita, Masayuki Yokode, Koutaro Yokote	J Atheroscler Thromb 21(3):173-174, 2014	2014	国内

Committee Report 14 Cerebrovascular Diseases. Executive Summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for the Diagnosis and Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases in Japan—2012 Version	Tamio Teramoto, Jun Sasaki, Shun Ishibashi, Sadatoshi Birou, Hiroyuki Daida, Seitaro Dohi, Genshi Egusa, Takafumi Hiro, Kazuhiko Hirobe, Mami Iida, Shinji Kihara, Makoto Kinoshita, Chizuko Maruyama, Takao Ohta, Tomonori Okamura, Shizuya Yamashita, Masayuki Yokode, Koutaro Yokote	J Atheroscler Thromb 21(3):175-179, 2014	2014	国内
Committee Report 15 The Elderly. Executive Summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for the Diagnosis and Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases in Japan—2012 Version	Tamio Teramoto, Jun Sasaki, Shun Ishibashi, Sadatoshi Birou, Hiroyuki Daida, Seitaro Dohi, Genshi Egusa, Takafumi Hiro, Kazuhiko Hirobe, Mami Iida, Shinji Kihara, Makoto Kinoshita, Chizuko Maruyama, Takao Ohta, Tomonori Okamura, Shizuya Yamashita, Masayuki Yokode, Koutaro Yokote	J Atheroscler Thromb 21(3):180-185, 2014	2014	国内
Committee Repor 16 Women. Executive Summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for the Diagnosis and Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases in Japan—2012 Version	Tamio Teramoto, Jun Sasaki, Shun Ishibashi, Sadatoshi Birou, Hiroyuki Daida, Seitaro Dohi, Genshi Egusa, Takafumi Hiro, Kazuhiko Hirobe, Mami Iida, Shinji Kihara, Makoto Kinoshita, Chizuko Maruyama, Takao Ohta, Tomonori Okamura, Shizuya Yamashita, Masayuki Yokode, Koutaro Yokote	J Atheroscler Thromb 21(4):291-295, 2014	2014	国内

Committee Report 17 Diagnosis of Atherosclerosis. Executive Summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for the Diagnosis and Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases in Japan—2012 Version	Tamio Teramoto, Jun Sasaki, Shun Ishibashi, Sadatoshi Birou, Hiroyuki Daida, Seitaro Dohi, Genshi Egusa, Takafumi Hiro, Kazuhiko Hirobe, Mami Iida, Shinji Kihara, Makoto Kinoshita, Chizuko Maruyama, Takao Ohta, Tomonori Okamura, Shizuya Yamashita, Masayuki Yokode, Koutaro Yokote	J Atheroscler Thromb 21(4):296-298, 2014	2014	国内
Committee Report Appendix Statements	Tamio Teramoto, Jun Sasaki, Shun Ishibashi, Sadatoshi Birou, Hiroyuki Daida, Seitaro Dohi, Genshi Egusa, Takafumi Hiro, Kazuhiko Hirobe, Mami Iida, Shinji Kihara, Makoto Kinoshita, Chizuko Maruyama, Takao Ohta, Tomonori Okamura, Shizuya Yamashita, Masayuki Yokode, Koutaro Yokote	J Atheroscler Thromb 21(4):299-303, 2014	2014	国内
Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the international FH foundation	Gerald F. Watts, Samuel Gidding, Anthony S. Wierzbicki, Peter P. Toth, Rodrigo Alonso, W. Virgil Brown, Eric Bruckert, Joep Defesche, Khoo Kah Lin, Michael Livingston, Pedro Mata, Klaus G Parhofer, Frederick J. Raal, Raul D. Santos, Eric J. G. Sijbrands, William G. Simpson, David R. Sullivan, Andrey V. Susekov, Brian Tomlinson, Albert Wiegman, Shizuya Yamashita, John J. P. Kastelein	Int J Cardiol 171(3):309-25, 2014	2014	国内

Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International FH Foundation	Gerald F. Watts, Samuel Gidding, Anthony S. Wierzbicki, Peter P. Toth, Rodrigo Alonso, W. Virgil Brown, Eric Bruckert, Joep Defesche, Khoo Kah Lin, Michael Livingston, Pedro Mata, Klaus G Parhofer, Frederick J. Raal, Raul D. Santos, Eric J. G. Sijbrands, William G. Simpson, David R. Sullivan, Andrey V. Susekov, Brian Tomlinson, Albert Wiegman, Shizuya Yamashita, John J. P. Kastelein	J Clin Lipidol 8(2):148-172, 2014	2014	国内
Effects of evolocumab (AMG 145), a monoclonal antibody to PCSK9, in hypercholesterolemic, statin-treated Japanese patients at high caardiovascular risk	Atsushi Hirayama, Narimon Honarpour, Masayuki Yoshida, Shizuya Yamashita, Huang F, Scotte M Wasserman, Tamio Teramoto	Circ J 78(5):1073-1082, 2014	2014	国内
Executive Summary　Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International FH Foundation	Gerald F. Watts, Samuel Gidding, Anthony S. Wierzbicki, Peter P. Toth, Rodrigo Alonso, W. Virgil Brown, Eric Bruckert, Joep Defesche, Khoo Kah Lin, Michael Livingston, Pedro Mata, Klaus G Parhofer, Frederick J. Raal, Raul D. Santos, Eric J. G. Sijbrands, William G. Simpson, David R. Sullivan, Andrey V. Susekov, Brian Tomlinson, Albert Wiegman, Shizuya Yamashita, John J. P. Kastelein	J Atheroscler Thromb 21(4):368-374, 2014	2014	国内
Correspondence　Impact of the Integrated Guidance on the Care of Familial Hypercholesterolaemia	Hidenori Arai, Yu-An Ding, Shizuya Yamashita	J Atheroscler Thromb 21(4):366-367, 2014	2014	国内

Reference Interval for the Apolipoprotein B-48 Concentration in Healthy Japanese Individuals	Daisaku Masuda, Makoto Nishida, Toshihiko Arai, Hiroyuki Hanada, Hiroshi Yoshida, Keiko Yamauchi-Takihara, Toshiki Moriyama, Norio Tada, Shizuya Yamashita	J Atheroscler Thromb 21(6):618-627, 2014	2014	国内
Serum apolipoprotein B-48 concentration is associated with a reduced estimated glomerular filtration rate and increased proteinuria	Manabu Okubo, Hiroyuki Hanada, Masahiko Matsui, Yoh Hidaka, Daisaku Masuda, Yasushi Sakata, Shizuya Yamashita	J Atheroscler Thromb 21(9):974-982, 2014	2014	国内
Lipoprotein subfractions highly associated with renal damage in familial LCAT deficiency	Masayuki Kuroda, Adriaan G. Holleboom, Erik S.G. Stroes, Sakiyo Asada, Yasuyuki Aoyagi, Kouju Kamata, Shizuya Yamashita, Shun Ishibashi, Yasushi Saito, and Hideaki Bujo	Arterioscler Thromb Vasc Biol 34(8):1756-1762, 2014	2014	国外
Association of lifestyle-related factors with circadian onset patterns of acute myocardial infarction: a prospective observational study in Japan	Ryuya Edahiro, Yasuhiko Sakata, Daisaku Nakatani, Shinichiro Suna, Masaya Usami, Sen Matsumoto, Masahiko Hara, Tetsuhisa Kitamura, Hiroshi Sato, Shizuya Yamashita, Shinsuke Nanto, Shungo Hikoso, Yasushi Sakata, Masatsugu Hori, Toshimitsu Hamasaki, Issei Komuro, on behalf of the OACIS Investigators	BMJ Open 4(6):e005067, 2014	2014	国外
CD36, but not GPR120, is required for efficient fatty acid utilization during endurance exercise	Mina Fujitani, Shigenobu Matsumura, Daisaku Masuda, Shizuya Yamashita, Tohru Fushiki、Kazuo Inoue	Biosci Biotechnol Biochem 78(11):1871-1878, 2014	2014	国外

DIEP Flap Breast Reconstruction Using 3-Dimensional Surface Imaging and a Printed Mold.	K. Tomita, K. Yano, Y. Hata,A. Nishibayashi, K. Hosokawa	Plastic and Reconstructive Surgery Global Open	2015	国外
Eyebrow reconstruction using a composite skin graft from sideburns.	K. Matsuda,M. Shibata,S. Kanazawa, T. Kubo, K. Hosokawa	Plastic and Reconstructive Surgery Global Open	2015	国外
Simple method to prevent retension of skin staples.	K. Matsuda,M. Shibata,K. Hosokawa	Eplasty	2015	国外
Breast reconstruction following breast-conserving surgery with a subcutaneous tissue expander and latissimus dorsi flap.	K. Tomita, K. Yano,Y. Sugio, T. Ishihara, A. Nishibayashi,K. Matsuda, K. Hosokawa	Plastic and Reconstructive Surgery Global Open	2014	国外
Cyp26b1 within the growth plate regulates bone growth in juvenile mice.	Y. Minegishi, Y. Sakai, Y. Yahara,H. Akiyama, H. Yoshikawa, K. Hosokawa, N. Tsumaki	Biochem Biophys Res Commun	2014	国外
Topological analysis for arteriovenous malformations via computed tomography angiography: Part 2: Practical application.	Y. Hata, K. Osuga,S. Uehara,K. Yano, M. Kikuchi, K. Tomita, K. Matsuda, T. Kubo, T. Fujiwara,K. Hosokawa	Plastic and Reconstructive Surgery Global Open	2014	国外
Topological analysis for arteriovenous malformations via computed tomography angiography: Part 1: Mathematical concepts	Y. Hata, K. Osuga,T. Kubo,K. Matsuda,K. Tomita,M. Kikuchi,T. Fujiwara, K. Yano,K, Hosokawa	Plastic and Reconstructive Surgery Global Open	2014	国外
(+)-Catechin protects dermal fibloblasts against oxidative stress-induced apoptosis.	T. Tanigawa, S. Kanazawa, R. Ichibori, T. Fujiwara, T. Magome, K. Shingaki, S. Miyata, Y. Hata, K. Tomita, K. Matsuda,T. Kubo, M. Tohyama, K. Yano,K. Hosokawa	BMC Complementary and Alternative Medicine	2014	国外

Objective assessment of facial skin aging and the associated environmental factors in Japanese monozygotic twins.	R. Ichibori, T. Fujiwara, T. Tanigawa, S. Kanazawa, K. Shingaki,K. Torii, K. Tomita,K. Yano,Osaka Twin Research Group,Y. Sakai,K. Hosokawa	Journal of Cosmetic Dermatology	2014	国外
Repair of symptomatic perineal hernia with a titanium mesh.	Y. Imagawa, K. Tomita, K. Kitahara, K. Yano, K. Hosokawa	Hernia	2014	国外
Anatomic evaluation of the internal mammary vessels using multidetector CT angiography images in 100 Asian patients.	H. Tashima, M. Fujikawa,K. Izumi, K. Matsuda, K. Tomita,K. Hosokawa	Eplasty	2014	国外
Initial experience with use of hydrogel microcoils in embolization of pulmonary arteriovenous malformations.	K. Osuga,K. Kishimoto,K. Tanaka,M. Nakamura, Y. Ono,N. Maeda, H. Higashihara, T. Nakazawa, N. Tomiyama	SpringerPlus	2014	国外
Topological analysis for arteriovenous malformations via computed tomography angiography: Part 2: Practical application.	Y. Hata, K. Osuga,S. Uehara,K. Yano, M. Kikuchi, K. Tomita, K. Matsuda, T. Kubo, T. Fujiwara,K. Hosokawa	Plastic and Reconstructive Surgery Global Open	2014	国外
Topological analysis for arteriovenous malformations via computed tomography angiography: Part 1: Mathematical concepts	Y. Hata, K. Osuga,T. Kubo,K. Matsuda,K. Tomita,M. Kikuchi,T. Fujiwara, K. Yano,K. Hosokawa	Plastic and Reconstructive Surgery Global Open	2014	国外
Percutaneous sclerotherapy for venous malformations in the extremities: clinical outcomes and predictors of patient satisfaction	M. Nakamura,K. Osuga,N. Maeda, H. Higashihara, K. Hamada , N. Hashimoto, S. Uehara,N. Tomiyama	Springerplus	2014	国外

In Vivo Evaluation of Irinotecan-Loaded QuadraSphere Microspheres for Use in Chemoembolization of VX2 Liver Tumors	K. Tanaka,N. Maeda, K. Osuga, Y. Higashi, A. Hayashi,Y. Hori,K. Kishimoto,E. Morii,F. Ohashi,N. Tomiyama	J Vasc Interv Radiol	2014	国外
Embolic effects of transcatheter mesenteric arterial embolization with microspheres on the small bowel in a dog model	K. Kishimoto,K. Osuga,N. Maeda,Y. Higashi,A. Hayashi,Y. Hori, M. Nakamura,F. Ohashi ,E. Morii ,N. Tomiyama	J Vasc Interv Radiol	2014	国外
Role of pyruvate kinase M2 in transcriptional regulation leading to epithelial–mesenchymal transition	A.Hamabe,M.Konno,N.Tanuma,H.Shima,K.Tsunekuni,K. Kawamoto,N. Nishida,J. Koseki,K. Mimori,N. Gotoh,H. Yamamoto,Y. Doki,M. Mori,H. Ishii	Proc Natl Acad Sci U S A	2014	国外
Interferon-α acts on the S/G2/M phases to induce apoptosis in the G1 phase of an IFNAR2-expressing hepatocellular carcinoma cell line.	S. Maeda,H. Wada,Y. Naito,H. Nagano,S. Simmons,Y. Kagawa,A. Naito,J. Kikuta,T. Ishii,Y. Tomimaru,N. Hama,K. Kawamoto,S. Kobayashi,H. Eguchi,K. Umeshita,H. Ishii,Y. Doki,M. Mori,M. Ishii	J Biol Chem	2014	国外
脂肪由来間葉系幹細胞を用いた細胞療法の膵島移植への応用 CD90high脂肪由来間葉系幹細胞亜分画の有効性	川本弘一、今野雅允、石井秀始、富丸慶人、濱直樹、和田浩志、小林省吾、江口英利、種村匡弘、伊藤壽記、森正樹、土岐祐一郎、永野浩昭	Organ Biology	2014	国内

（注１）発表者氏名は、連名による発表の場合には、筆頭者を先頭にして全員を記載すること。
（注２）本様式はexcel形式にて作成し、甲が求める場合は別途電子データを納入すること。