

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

総括研究報告書

原発性高脂血症に関する調査研究

研究代表者 斯波真理子 国立循環器病研究センター研究所 非常勤研究員

研究要旨

今期班では前期班（班長：石橋俊）の研究成果を継承しながら、指定難病7疾患（家族性高コレステロール血症（FH）ホモ接合体、レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ（LCAT）欠損症、シトステロール血症、タンジール病、原発性高カイロミクロン血症、脳髄黄色腫症、無 β リポ蛋白血症）についてそれぞれ疾患担当責任者を決め、全疾患のレジストリ構築、疾患概念のまとめ（システムティックレビューの作成）、診療上の課題の明確化と解決方法の考案（小児慢性特定疾病と成人指定難病の該当疾患の違い等に起因する小児から成人期への移行期医療に関する課題など）をオールジャパン・学会横断的体制で行い、研究班独自のホームページの開設や患者会等との連携、学会シンポジウムや市民公開講座発表等による情報発信・疾患啓発を実施する。これにより難病患者診断率および受給者数の向上と患者 QOL 及び予後の改善が期待できる。

疫学研究（PROLIPID 研究）については7つの担当疾患すべてのレジストリ項目の決定、倫理委員会での承認を経て、登録システムの構築が完了した。また登録患者数が前年度の587名から965例へと大幅に増加した。FHを除く新診断基準については疾患担当責任者が中心となり、改善案作成後に日本動脈硬化学会理事会で承認を得、難病検討委員会へ新診断基準（案）を提出した。また無 β リポタンパク血症の類縁疾患である家族性低 β リポタンパク血症1ホモ接合体の診断基準を作成し、動脈硬化学会理事会で承認を得、難病検討委員会に提出した。7疾患すべての英文総説が疾患担当責任者らにより執筆され、日本動脈硬化学会の英文雑誌 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis（JAT）誌にすべてアクセプトされた。FHの新診断基準および診療ガイドライン作成を担当する日本動脈硬化学会の作成班に協力した。また東京大学および香川県の検討結果から、若年および小児の高LDL-C血症患者（児）ではFHが高頻度で存在することが分かり、健診スクリーニングの有用性が示唆された。移行期医療については移行期に行き場がなくなる（小児慢性特定疾病だが成人指定難病ではない）疾患としてアポリポタンパク A-I 欠損症があることが判明したため、診断基準を作成し、動脈硬化学会理事会で承認を得、難病検討委員会に提出した。

分担研究者

石橋 俊	自治医科大学・医学部・教授
横山 信治	中部大学・生物機能開発研究所・ 客員教授
島野 仁	筑波大学・医学医療系・教授
横手幸太郎	千葉大学・大学院医学研究院・教授
武城 英明	東邦大学・医学部・教授
山下 静也	りんくう総合医療センター・病院長
塚本 和久	帝京大学・医学部・教授
林 登志雄	東海国立大学機構名古屋大学・大学 院医学系研究科・教授
池脇 克則	防衛医科大学校・抗加齢血管内科・ 教授
後藤田貴也	杏林大学・医学部・教授
土橋 一重	山梨大学・大学院総合研究部・医学 研究員
宮本 恵宏	国立循環器病研究センター・オーブ ンイノベーションセンター・センタ ー長
竹上 未紗	国立循環器病研究センター・ 研究所・室長
関島 良樹	信州大学・医学部・教授
石垣 泰	岩手医科大学・医学部・教授
岡崎 啓明	東京大学・医学部附属病院・助教
野原 淳	石川県立中央病院・遺伝診療科・ 診療部長
小山 信吾	山形大学・医学部附属病院・講師
稲垣 恭子	日本医科大学・医学部・講師
尾野 亘	京都大学・医学研究科・准教授
小関 正博	大阪大学・大学院医学系研究科・ 助教
代田 浩之	順天堂大学・保健医療学部・ 特任教授
高橋 学	自治医科大学・医学部・学内講師
中村 公俊	熊本大学・生命科学研究部・教授
三井田 孝	順天堂大学・大学院医学研究科・ 教授
川尻 剛照	金沢大学・大学院医薬保健研究総合 研究科・准教授
南野 哲男	香川大学・医学部・教授
岡崎 佐智子	東京大学・保健・健康推進本部・ 助教
多田 隼人	金沢大学・附属病院・助教
和田 淳	岡山大学・医学部・教授
小倉 正恒	国立循環器病研究センター・研究 所・室長

A. 研究目的

1. 診療体制の構築に資する研究

まず、指定難病である 7 つの原発性脂質異常症について概要を記す。

家族性高コレステロール血症 (Familial Hypercholesterolemia: FH) (ホモ接合体) は LDL 受容体およびその関連遺伝子の変異を 2 つ以上有する遺伝病であり、常染色体優性遺伝形式をとる。ヘテロ接合体が 200 人から 500 人に 1 人存在することから、ホモ接合体患者は 16 万人から 100 万人に 1 人の頻度で認められ、わが国における患者数は、数百人と推定される。FH ホモ接合体は、生下時より著明な高 LDL コレステロール (LDL-C) 血症を示し、幼児期より動脈硬化症による冠動脈疾患や大動脈弁狭窄症、大動脈弁上狭窄症などを引き起こし、未治療では 30 歳まで生きられないことが多い。多くの脂質異常症治療薬が LDL 受容体の活性化をその主要機序としているために LDL 受容体活性が著しく低い FH ホモ接合体の治療は困難であり、定期的な LDL アフェレシスや LDL 受容体経路を介さない脂質低下治療薬であるミクロソームトリグリセリド転送タンパク (Microsome Triglyceride Transfer Protein: MTP) 阻害薬の投与が必要であるが、治療費が極めて高額である。ヘテロ接合体はホモ接合体ほどではないものの生下時からの高 LDL-C 血症による早発性冠動脈疾患のハイリスク群である。

レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ (LCAT) 欠損症は、LCAT 遺伝子変異による遺伝病で常染色体劣性遺伝形式をとる。低 HDL-コレステロール血症のほか、幼少時から進行する腎障害、角膜混濁により長期にわたり日常生活に高度の支障をきたす。現在のところ有効な治療法は確立されていない。

シトステロール血症は ATP 結合カセットトランスポーター (ATP-binding cassette transporter: ABC) G5 または G8 の遺伝子変異による遺伝病である。植物ステロールが蓄積することにより高率に早発性心血管疾患を発症する。幼少期に黄色腫を認めることから FH ホモ接合体との鑑別が重要である。

タンジール病は ABCA1 の遺伝子変異による遺伝病で常染色体劣性遺伝形式をとる。極端な低 HDL-コレステロール血症とそれに伴う末梢組織への脂質沈着、末梢神経障害などをきたし、早発性冠動

脈疾患の発症が生命予後を規定する。

原発性高カイロミクロン血症は脂質異常症 WHO 分類での I 型および V 型を指し、カイロミクロン代謝に関与する種々の蛋白の欠損・機能異常を背景として発症する。例としてリポ蛋白リパーゼ (Lipoprotein Lipase: LPL) 欠損症やアポリポ蛋白 C-II 欠損症などの遺伝子変異による遺伝病で常染色体劣性遺伝形式をとる。高カイロミクロン血症は急性膵炎のリスクが高く、その発症や重症度が生命予後を規定する。膵炎の予防のために脂肪制限が生涯必要で、現在のところ治療法は確立されていない。しかし高カイロミクロン血症患者のなかでも膵炎を起こさない患者もいれば、重症膵炎を繰り返す患者もおり、予測することが現時点では困難である。高カイロミクロン血症は他疾患や薬剤により生じることもある点、一般検査では中性脂肪高値の中に含まれることから診断が困難な点、患者数が稀少である点などから、高カイロミクロン血症と予後の関連は明らかになっていない。

脳腱黄色腫症は CYP27A1 の遺伝子変異による遺伝病で常染色体劣性遺伝形式をとる。血清コレステロールが脳を含む末梢組織に過剰に蓄積することによって、巨大な黄色腫の出現や認知症、錐体路症状、精神症状などの神経症状、早発性冠動脈疾患をきたす。

無 β リポタンパク血症は MTP の遺伝子変異による遺伝病で常染色体劣性遺伝形式をとる。MTP は肝臓においてリポ蛋白の合成・分泌を担い、腸管では脂質の吸収を担うため、極端な低 LDL-コレステロール血症に加え、脂溶性ビタミン (A, D, E, K) 吸収障害の結果、低身長、頻回の下痢、進行性神経障害、夜盲症などをきたし日常生活への支障をきたす。

これら 7 疾患については、著明な脂質異常症 (極端な高 LDL コレステロール (LDL-C) 血症、極端な高トリグリセライド (TG) 血症、極端な低 HDL-C 血症、極端な低脂血症) や黄色腫の出現を契機に発見されることが多いが、専門家が少なく、また脂質代謝学そのものが複雑なために非専門家にとって正確な診断は困難である。そのため速やかな治療の開始もできず、合併症の発症や生命予後の悪化につながっている。

したがって難治性脂質異常症に対する診療体制の構築は重要課題であると考え。そこで非専門医が上記のような極端な脂質異常症や黄色腫を呈

する患者に遭遇した場合に専門医に紹介できるシステムづくりや、紹介までの間に可能な検査、疾患の概要が手軽に理解できる日本語総説や患者への説明資料の作成、海外で脂質異常症難病の診療や研究を行っている医師・研究者に向けて英文総説の公開が必要と考えた。

2. 疫学研究 (指定難病 7 疾患の予後実態調査 (PROLIPID 研究))

本研究事業の中の調査研究の一環として、我が国の原発性高脂血症のうち、前期班 (班長: 石橋俊) では FH (ホモ・ヘテロ接合体含む)、家族性 III 型高脂血症、高カイロミクロン血症患者の病態および治療実態の調査を行い、登録がスタートしていたが、今期の斯波班では上記に加えて指定難病である LCAT 欠損症、シトステロール血症、タンジール病、脳腱黄色腫症、無 β リポ蛋白血症についても病態および治療実態の調査を行うこととした。診療の実際や予後の現状、危険因子などについて把握するとともに、その後前向きに各種イベントの発生および死亡を追跡することにより、難病患者における自然経過・イベント発生率・死亡率を明らかにし、予後改善への貢献、診療ガイドラインの改訂を目的とする。

3. 難病の普及啓発に関する研究 (国際協調も含む)

各疾患の一般医家への啓蒙が不十分なために、適切な診断と治療が実施されておらず、難病患者の不安を払しょくできていない現状がある。そこで難病患者および難病患者を診療する医療従事者へ疾患についての啓発を実施し、難病患者の生命予後及び QOL の改善につなげる必要がある。

4. 診断基準・診療ガイドラインの作成に資する研究

平成 27 年 1 月に施行された「難病の患者に対する医療等に関する法律」に基づき新たに指定難病を拡大する方向となったため、前期研究班 (班長: 石橋俊) ではすでに指定難病であった FH ホモ接合体を除く 6 疾患について診断基準・重症度分類の策定を行ったが、複数の疾患で現行の診断基準に合致しないが遺伝子変異からその疾患と診断される症例などが報告され、次期の診断基準や臨床調査個人票の全面改定時期に備えて改善案を策定し、学会承認まで得ておく必要がある。

特に頻度が比較的高いFHの診断基準については明らかにFHのフェノタイプを呈しながら、遺伝子診断ではLDLR変異もPCSK9-GOF変異を認めない患者が30%以上存在する(Ohta N, Hori M, Ogura M, Harada-Shiba M, J Clin Lipidol 2016)。逆に遺伝子診断でFHと診断できたが、LDL-C値やアキレス腱の厚さが診断基準を満たさない患者も日常診療で経験する。そこで遺伝子診断されたが現行の診断基準では基準を満たさない患者の頻度や特徴を明らかにし、次の診断基準作成時に議論すべき課題に関する情報を提供することを目的として研究を実施する。具体的には以下の3つの研究を実施する。

(1) 遺伝子検査によりFHと診断された患者における原稿診断基準の蓋然性の検討(国立循環器病研究センター)

(2) Young FH コホート研究(東京大学)

(3) 小児生活習慣病予防健診を活用した家族性高コレステロール血症の早期診断と継続的支援のための保健と医療の連携モデル構築(香川大学)

5. 小児成人期移行医療(トランジション)の推進に資する研究

原発性脂質異常症のうち成人指定難病と小児慢性特定疾病の該当疾患と分類法が大きく異なっている。両制度は基礎となる法律が異なるため、両者の違い自体は大きな問題ではないが、移行期にスムーズに小児科から内科へ連携できるか、また小児科が成人になっても診療すべき疾患か、小児科から内科が診療すべき疾患なのか等は切実な未解決課題である。また小児科から診断・治療を実施することにより、生命予後やQOLが改善する可能性があるのであれば、小児科医への疾患啓発や連携も極めて重要である。

B. 研究方法

1. 診療体制の構築に資する研究

7つの指定難病それぞれに対する疾患担当責任者を決定した。またその疾患担当責任者が中心となって日本語版および英語版の総説を執筆し、他の班員が査読を実施した。また日本語総説などを全国の非専門医にも読んでいただくために、昨年度作成した本研究班独自のホームページに掲載した。一般医家がアクセスしやすいように難病情報センターとリンクさせるようにする。

2. 疫学研究(指定難病7疾患の予後実態調査(PROLIPID研究))

最終年度である本年度は、担当7疾患すべてのレジストリ項目を決定し、国立循環器病研究センターの倫理委員会から承認を受けた後に後述のシステムに統合、登録サイトをオープンし、新規患者登録の推進を図った。

本研究への参加に同意した全国の国公立病院、大学病院関連施設および日本動脈硬化学会の会員が所属する医療機関において、研究期間中に来院した原発性高脂血症患者を登録する前向きコホート研究である。本研究の参加に同意した各研究協力施設は、各施設の倫理委員会承認後、患者登録を開始する。協力施設が独自の倫理委員会を有しない場合は、所属長の許可を得たうえで自治医科大学の倫理審査委員会にて審査する。各研究協力施設の担当者は、本研究への参加について研究対象者から文書による同意を取得できた患者を登録する。一部の症例が多い施設に関しては過去に遡り、症例を登録する。

登録は、Electronic Data Captureシステム(以下、EDC)の一つであるResearch Electronic Data Capture (REDCap)を用いる。(REDCap: 米国でNIHの援助によりヴァンダービルト大学が開発し、アカデミアを中心に世界で広く使われているデータ管理システム。) REDCap上には個人情報に含まれず、互いの研究者間に個人情報が漏れることはない。各研究協力施設の医師は、本研究に該当する患者が来院した際に、患者を登録し、ベースライン調査項目(後述)を入力する。EDC上には氏名、住所など個人を特定する情報は含めず、研究IDのみを用いる。患者の氏名、住所および家族などの連絡先といった個人情報は各研究協力施設の個人情報担当者が保有し、住民票による追跡を必要とする場合にのみ研究全体の個人情報担当者からの照会を行う。過去の患者を本研究に登録する際は、担当医師がREDCap登録するか、あるいはREDCapに登録する項目をCD-R、またはUSBにて収集し、データマネジメント担当者がREDCapに情報入れる。

登録終了後、1年毎にアウトカム調査を行う。各協力施設の担当者は、イベント発症および死亡の有無を報告する。アウトカム調査時に通院していない患者は、本人または登録時に本人以外の連絡先として申請されている家族に郵送、または電話にて問い合わせる。本研究参加施設以外の医療機関に転院していた場合は、各協力施設担当者が、

該当する医療機関にイベント発症時の状況を問い合わせる。

各協力施設で追跡不可能な場合は、各協力施設から全体の個人情報担当者に報告する。研究者は定期的に（4年に1度）患者や登録時に本人以外の連絡先として申請されている家族に直接連絡を取るか、医療機関や公的機関（保健所、都道府県・市町村等）に問い合わせ、診療・介護・転出入・死亡等に関する情報について一定の請求手続き（閲覧、転記、写しの交付等：例、住民票請求、死亡小票請求）を経てアウトカムを把握する。追跡手続きについては研究参加時に説明の上で同意を取得する。

2-3) 測定項目

1) ベースライン調査…患者イニシャル、生年月日（重複登録の確認目的）、性別、満年齢、身長、体重、ウエスト周囲長、血圧、特徴的身体所見の有無（アキレス腱肥厚、その他の腱黄色腫、結節性黄色腫、扁平黄色腫、手掌線状黄色腫、発疹性黄色腫、角膜輪、角膜混濁、肝腫大、脾腫、末梢神経障害、浮腫、オレンジ色の特徴的な扁桃腫大、その他）の有無、登録時血液検査データ（検査日、採血条件、総コレステロール、HDLコレステロール、トリグリセリド、LDLコレステロール（総コレステロールがない場合のみ）、遊離コレステロール、FC/CE比、血糖値、インスリン、HOMA-IR、insulinogenic index、BUN、クレアチニン、GOT (AST)、（以降はデータがあれば入力）GPT (ALT)、 γ -GTP、アルブミン、HbA1c、ヘモグロビン、アミラーゼ、膵型アミラーゼ、リパーゼ、尿酸、apoB、apoC-II、apoC-III、apoE、apoA-I、apoA-II、Lp(a)、レムナントリポ蛋白コレステロール (RLP-C)、リポ蛋白リパーゼ (LPL)（ヘパリン前後）、血中脂肪酸分画（EPA、AA、EPA/AA比）、リポ蛋白分画 HPLC法 (HDL、LDL、IDL、VLDL、Other、その他)、白血球、赤血球、Ht、Plt、総ビリルビン、有棘赤血球の存在、赤血球形態異常、直接ビリルビン、TSH、free T3、free T4、シトステロール、コレスタノール、ラノステロール、カンペステロール、ビタミン A、D、E、K)、生理学的検査 (PWV、ABI 検査値、12誘導心電図異常の有無、頸動脈エコーでの狭窄の有無、心エコーでの弁膜症有無)、血族結婚の有無、2親等以内の家族歴（若年性冠動脈疾患・家族性高コレステロール血症・高中性脂肪血症）、合併症の有無（耐糖能障害、糖尿病（病型）、慢性腎臓病 (CKD)、末梢動脈疾患 (PAD)、冠動脈疾患（発症年齢、治療

内容）、高血圧症、脳梗塞・TIA・脳出血、大動脈弁狭窄症、大動脈弁上狭窄、胸・腹部大動脈瘤、甲状腺機能低下症、急性膵炎、肝腫大、脾腫、血液疾患、自己免疫疾患、白内障、慢性の下痢、骨粗鬆症、新生児～乳児期の遷延性黄疸・胆汁うっ滞、神経症状、関節炎、出血傾向、脂肪便、網膜色素変性、視野狭窄、夜盲、視力低下、運動失調、痙性麻痺）、現在の投薬状況（降圧薬、経口糖尿病薬、糖尿病注射薬、抗血小板薬・抗凝固薬）、服用中の脂質異常症治療薬の種類と用量および開始時期、LDLアフェレシスの有無と開始時期および施行頻度、生活習慣（喫煙・飲酒・運動習慣）、栄養士による栄養指導の有無、診断的検査（*LDLR* 遺伝子変異、*PCSK9* 遺伝子変異、*ARH* 遺伝子変異、その他の遺伝子変異、アポ E 遺伝型、アポ E 表現型、シトステロール血症遺伝子変異（*ABCG5*、*ABCG8*）、脳腱黄色腫症遺伝子変異（*CYP27A1*）、*LCAT* 欠損症遺伝子変異（*LCAT*）、タンジール病遺伝子変異（*ABCA1*）、無 β リポ蛋白血症遺伝子変異（*MTTP*）、低ベータリポ蛋白血症遺伝子変異（*APOB*）、リポ蛋白電気泳動パターン、アポ E 表現型）、アキレス腱軟線撮影でのアキレス腱厚

2) アウトカム調査…冠動脈疾患の有無（急性心筋梗塞、狭心症）とその発症年月日・入院年月日とその関連項目（発症時の症状、心電図変化の有無、心筋逸脱酵素上昇の有無、経皮的冠動脈インターベンションの有無、経皮的冠動脈血栓溶解療法の有無、冠動脈バイパス術の有無、冠動脈 CT/MRI 検査の有無。）脳血管疾患の有無（脳梗塞・脳出血）とその発症年月日・入院年月日とその関連項目（発症時の神経症状、画像検査の有無とその所見）、心房細動の有無、塞栓源の有無、大動脈弁狭窄症および閉鎖不全症・大動脈弁上狭窄の有無、僧房弁狭窄・三尖弁狭窄および閉鎖不全症の有無、大動脈瘤の有無、末梢血管疾患の有無、急性膵炎の有無

主要評価項目は心血管および脳血管イベント、大動脈瘤、末梢動脈疾患、急性膵炎で、副次的評価項目は全死亡としている。

（倫理面への配慮）

本研究は前向き観察研究であり、研究の遂行に伴う研究対象者本人への身体的不利益・危険性は生じない。予後追跡調査のために説明同意文書での本人の同意に基づき個人情報を収集する。その保管は各研究協力施設であり、他の研究者によるアクセスは不可能である。また収集する

個人情報も氏名・住所・電話番号・関係者連絡先と、一般診療の範囲内であり、研究参加者への不利益は発生しないと考える。また本研究はヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針で定めた倫理規定等を遵守するとともに、国立循環器病研究センター倫理委員会承認されている。

3. 難病の普及啓発に関する研究

FH ホモ接合体については「難治性家族性高コレステロール血症患者会」と「高コレステロール血症患者の集い」を共催する。患者会代表による自身の病気や治療に対する思いの講演や食事療法や新しい治療法に関する講演、患者と医療従事者のグループセッションを実施し、患者のニーズを探るために「集い」に関するアンケート調査を実施する。

本研究班の班員および研究協力者は脂質代謝領域や神経領域のエキスパートであり、かつ各関連学会において要職に就いているものが多い。したがって学会等でシンポジウムを企画し、または招待講演等により、非専門医に対して該当疾患に関する疾患啓発を実施することが十分可能である。そこで、そのような機会を生かし、発表や日本語および英語論文・総説の執筆を積極的に行う。

特に今年度はアジアをはじめ海外への脂質難病の疾患啓発を図るため、各疾患担当者が中心となり、英語総説を執筆する。来年度にかけて、班員による査読を実施し、日本動脈硬化学会の英文誌である *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 誌に invited review article として令和 2 年度中に 7 疾患すべて publish されることを目指す。

4. 診断基準・診療ガイドラインの作成に資する研究

各疾患について、最新の文献や診療情報から疾患担当責任者を中心に新しい診断基準案やガイドライン案を作成し、班会議で議論を行い、日本動脈硬化学会承認に向けて準備を進める。脳腱黄色腫症は新しい診断基準及びガイドラインを昨年度すでに策定し、日本神経学会で承認を得た。

FH に関する 3 つの研究の方法は以下のとおりである。なお各研究はヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針で定めた倫理規定等を遵守すると

ともに、それぞれの所属機関における倫理委員会承認されている。

(1) 国立循環器病研究センターおよび金沢大学で遺伝子検査により FH と診断された患者における現行診断基準の蓋然性の検討

対象は臨床的に FH を疑われ、当センターで遺伝子解析をした患者である。FH の診断基準は、2017 年の日本動脈硬化学会の基準 (①未治療時の LDL-C 値: 180 mg/dL 以上、②アキレス腱厚: Xp 測定で 9 mm 以上、③FH または早発性冠動脈疾患の家族歴) を用いた。

(2) Young FH コホート研究 (東京大学)

東京大学では以前より新入生健診で LDL-C 測定を行っており (新入生対象、毎年約 3,000 人)、平成 25 年度から、若年成人高 LDL-C 血症のうち同意を得られたものを対象に、FH 遺伝子変異を解析し、LDL-C 健診測定の FH 診断における有用性を継続的に検討している。また若年成人 (20 歳前後) の遺伝子診断された FH の特徴と現行の診断基準の蓋然性についての検討を行う。

(3) 小児生活習慣病予防健診を活用した家族性高コレステロール血症の早期診断と継続的支援のための保健と医療の連携モデル構築 (香川大学)

平成 29 年度から香川県小児生活習慣病予防健診 (10 歳児童が対象、毎年 8,000 名が受診) を実施、LDL \geq 140 mg/dL を示した児童に対して、医療機関への受診を勧奨している。平成 30 年度からは金沢大学 (川尻剛照 (分担者)) との共同研究で、小児予防健診で LDL \geq 140 mg/dL 以上 10 歳小児 (24 名) に遺伝子検査を実施した (LDL 受容体、PCSK9、アポ B 遺伝子など 21 遺伝子を含む遺伝性脂質異常症網羅的遺伝子解析パネル)。

5. 小児成人期移行医療 (トランジション) の推進に資する研究

昨年度は成人指定難病と小児慢性特定疾病において疾患が一致していないことが班内で共有された。今年度は上記が原因で、例えば小児慢性特定疾病であるが成人指定難病でないために移行期に行き場がなくなってしまうなど、小児成人期移行時期に患者が不利益を被る可能性について整理し、その対策を練ることとした。

C&D. 研究結果と考察

下記の研究結果については年に 2 回実施される全体班会議で討議・承認されたものである。班会

議の会議次第は資料1のとおりである。

また、班独自のホームページ (nanbyo-lipid.com) はすでに作成が完了し、令和元年7月からアクセスできる。

1. 診療体制の構築に資する研究

昨年度、疾患担当責任者を下記のように決定した。

- (1) FH ホモ接合体：野原淳
- (2) LCAT 欠損症：武城英明、黒田正幸、村野武義
- (3) シトステロール血症：川尻剛照、多田隼人
- (4) タンジール病：小関正博
- (5) 原発性高カイロミクロン血症：後藤田貴也、岡崎啓明
- (6) 脳腱黄色腫症：関島良樹、小山信吾
- (7) 無βリポ蛋白血症：岡崎啓明、高橋学

一般医家への疾患啓発の一環として昨年度までに各疾患について日本語総説を疾患担当者が中心となり執筆し、すでに班独自のホームページにアップロードされており、PDF ファイルで読むことができるようになってきている。

今年度はアジアをはじめとする海外に脂質異常症難病について疾患啓発を行う目的で、各疾患について英文総説を疾患担当者が中心となり執筆した。疾患担当者以外の班員はそれぞれ割り当てられた2疾患の英語総説の査読を担当した。その結果、すべての疾患について、日本動脈硬化学会の英文誌 *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* (JAT 誌) に invited review articles として投稿、アクセプトされ、全て早期公開されている。各疾患の英語総説は資料2のとおりである。

システマティックレビュー執筆およびレジストリ登録項目決定に責任を持つ各疾患担当者の任命は、本研究班本部（難病診療連携拠点）と各疾患担当者（医療支援ネットワーク）が協調し、できる限り早期に正しい診断ができる難病の医療提供体制を整える。また班独自のHPによる積極的な情報発信は上記診療体制に全国の非専門医が容易にアプローチできる機会を与える。このことは難病患者診断率および受給者証取得者数の向上に寄与し、難病法の施策に直接的に反映する。システマティックレビューの英文化と JAT 誌への掲載は海外の難病を治療している医師への貴重な情報を提

供し、国際貢献および論文引用等、間接的な波及効果が期待できる。特に JAT 誌 (IF: 3.876) は、国内のみならず、アジアからの引用件数が急増し、Impact Factor も上昇中である。

2. 疫学研究（指定難病7疾患の予後実態調査（PROLIPID研究））

現在までに担当7疾患すべての PROLIPID システムへのレジストリ項目の追加、EDC システムの構築、PROLIPID 研究の変更点に関する倫理委員会への変更申請がレジストリシステム担当の宮本班員および竹上班員（国立循環器病研究センター）により提出され、承認された。また症例登録の推進を図った。

令和3年3月末時点の登録患者数（FH（ヘテロ接合体も含む）は965例（資料3）と昨年度よりも378例増加した。今後は全疾患の登録が可能になるため各施設での倫理委員会における迅速審査申請の依頼がなされた。また今までのプロトコルでは登録時の服薬状況のみが入力されていたが、新薬の登場や治療概念の変化に伴い、難病の治療も変化していくことが予想されるため、5年目と10年目に服薬状況を改めて確認し、入力することが班会議で決定された。

すでに班独自のホームページに PROLIPID の入り口もオープンとなったため、より多くの医療機関からのアクセスや患者登録が期待できる。このことにより、診療の実際や予後の現状、危険因子などについてより大きなN数で把握するとともに、その後前向きに各種イベントの発生および死亡を追跡することにより、難病患者におけるイベント発生率・死亡率を明らかにし、予後改善への貢献、診療ガイドラインの改訂に寄与することができる。また患者数が非常に少ない脂質異常症難病のデータベースの構築により、実際の診断状況や患者の自覚症状・多覚的所見が明らかになり、今後の診断基準や治療指針作成に資することが可能になる。次年度以降の課題として、「PROLIPID研究」と「指定難病患者データベースおよび小児慢性特定疾病児童等データベースの第三者利用に基づいた研究」のすみわけに関する議論が不十分であるため、班会議等で議論を深めていく必要がある。

3. 難病の普及啓発に関する研究

平成30年度は多くの班員が指定難病に関する教育講演やシンポジウム講演、日本動脈硬化学会主

催の FH 疾患啓発研修会等で非専門医をはじめとする医療従事者に向けてメッセージを発信した (G. 研究発表参照)。特に本研究班との共催シンポジウムが日本動脈硬化学会および日本臨床化学会で企画・開催された。

FH ホモ接合体については「難治性家族性高コレステロール血症患者会」と「高コレステロール血症患者の集い」を共催してきたが、今年度は新型コロナウイルス感染症の影響で開催を断念した。来年度は WEB 形式を含む患者に安全な方法で実施予定である。

4. 診断基準・診療ガイドラインの作成に資する研究

次の全体改訂に向けて新診断基準案を本研究班で作成し、関連学会で承認を得ておく必要があるため、すでに新しい診断基準案を作成し、令和 2 年 2 月 1 日に日本動脈硬化学会の理事会で承認を得ていた。なお指定難病のうち脳腱黄色腫症については、疾患担当責任者である関島班員および小山班員らが平成 30 年 5 月に新しい診断基準および診療ガイドラインを作成し、すでに日本神経学会で承認され、公開されている

(<http://www.ctx-guideline.jp/guideline/>)。今年度の途中に全体改訂の情報および新診断基準の募集があったため、学会承認された新診断基準案を難病対策課(難病検討委員会)に提出した。提出した診断基準案は資料 3 のとおりである。

また FH ホモ接合体を含む FH についての新診断基準案は「日本動脈硬化学会 動脈硬化性疾患予防ガイドライン (2022 年版)」に反映すべく、斯波班長を委員長として本研究班のメンバー数名も委員となり、動脈硬化学会ガイドライン委員会(委員長: 斯波班長)が診断基準の改訂作業と診療ガイドラインの作成を進めているところである。今年度は遺伝子検査により確定診断された FH 患者(国立循環器病研究センター、金沢大学、各 500 名)についての臨床情報を収集・解析が完了し(JAT in press)、次期ガイドラインにおける診断基準の策定に役立てることが決定している。

東京大学(大学入学時健診)および香川大学(10 歳時健診)の検討結果から、若年高 LDL-C 血症では FH が高頻度で見つかること、その親へのリバースカスケイドスクリーニングが可能であることなどの健診スクリーニングの有用性が証明され、これらの成果が学会等で報告された。またその成果

内容が次期診断基準への資料となることが決まった。

無 β リポ蛋白血症については、岡崎班員から類縁疾患として家族性低 β リポタンパク血症 (FHBL) 1 (ホモ接合体) を指定難病に追加することが提案され、診断基準も示された。令和 2 年 1 月 5 日の班会議で承認、2 月 1 日に学会承認を得た。これにより「家族性低 β リポタンパク血症 (FHBL) 1 (ホモ接合体)」の新規難病指定を目指す。診断基準は資料 3 のとおりである。

またタンジール病の鑑別疾患であり、小児で登録の可能性があるアポリポタンパク A-I 欠損症(両疾患とも小児慢性特定疾病では、LCAT 欠損症とともに高比重リポタンパク欠乏症に属している)については移行期に行き場なくなることが判明し、小関班員・山下班員が診断基準を作成し、令和 2 年 1 月 5 日の班会議で承認、2 月 1 日に学会承認を得た。これにより「アポリポタンパク A-I 欠損症」の新規難病指定を目指す。診断基準は資料 3 のとおりである。

5. 小児成人期移行医療(トランジション)の推進に資する研究

成人指定難病と小児慢性特定疾病の疾患の不一致(資料 4)について、昨年度から班会議で議論が開始された。表 1 (成人) と表 2 (小児) で下記のように対象疾患名や疾患の括りが異なることが班員全体で共有された。①FH は成人はホモ接合体のみ、小児はヘテロも含む、②LCAT 欠損症とタンジール病は小児の「133 HDL 欠乏症」というくりに含まれると考えられる、同じく難病であるアポ A-I 欠損症も含まれると考えるが、成人指定難病ではない、③シトステロール血症と CTX は、小児では「134 その他の脂質代謝異常症」に含まれると考えられる、④小児では家族性複合型高脂血症、アポリポタンパク E 異常症が含まれている。これらについて、移行期に患者のデメリットにならないような体制の整備が必要であることが共有されたが、現状で上記疾患については、移行期に患者のデメリットはほぼ無いことが確認された (FH ヘテロ接合体は 200-300 人に 1 人と非常に頻度が高いため、成人の FH ヘテロ接合体を指定難病とするのは持続可能な難病支援体制としては非現実的であることも共有された)。アポリポタンパク E 異常症については、移行期に行き場はなくなるものの内服薬である程度管理は可能であり、また類

縁疾患であるリポ蛋白糸球体症（アポリポタンパク E 異常症を伴う）についても腎疾患として難病指定が可能であることから今回は新規難病指定の申請を提出しないこととなった。

上述の通り、「アポリポタンパク A-I 欠損症」についてはいまだ有効な治療方法もなく、HDL 欠乏症として小児慢性特定疾病に登録されてきた患者が移行期に行き場をなくすことが明らかとなったため、診断基準を策定した。その結果、脂質難病の患児が移行期に行き場なくなる事態はなくなる予定である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表（下線は班員）

【家族性高コレステロール血症】

- 1) Tada H, Kawashiri MA, Nohara A, Takamura M, Prognostic Impact of Cascade Screening for Familial Hypercholesterolemia on Cardiovascular Events, European Society of Cardiology Congress 2020 Aug 29-Sep 2, 2020 (Amsterdam)
- 2) Sachiko Okazaki, Satoru Takase, Masaki Tanaka, Midori Kubota, Eisuke Amiya, Mikio Takanashi, Chengcheng Li, Jingxuan Shi, Hiroshi Noto, Yoko Iizuka, Shintaro Yanagimoto, Takashi Kadowaki, Toshimasa Yamauchi, Hiroaki Okazaki. Universal Screening for Familial Hypercholesterolemia in Young Adults : The Young FH Study. American Heart Association Scientific Sessions 2020 (2020 年 11 月 Dallas, Texas(virtual))
- 3) Koseki M, Prevalence of Coronary Artery Disease and Achievement of Low-density Lipoprotein Cholesterol Management Targets in Familial Hypercholesterolemia Patients at Osaka University Hospital, 88th European Atherosclerosis Congress (EAS), ポスター発表 (共著者), 2020 年 10 月 4-7 日 (Virtual)
- 4) Koseki M, Targeted Exon Sequencing of Lipid-Related Genes in Patients with Clinically Diagnosed Familial Hypercholesterolemia, American Heart Association Scientific Sessions 2020, ポスター発表 (共著者), 2020 年 11 月 13-17 日 (Virtual)
- 5) 多田隼人 (座長: 塚本和久) : 遺伝学から考える超積極的 LDL-C 低下療法のススメ, 第 20 回日本動脈硬化学会動脈硬化教育フォーラム, 2020 年 2 月 2 日 (東京)
- 6) 斯波真理子 (座長: 川尻剛照, 島野仁) : HoFH 治療の進歩と課題, シンポジウム 2, FH の診断治療の進歩と課題 (小児を含む), 第 52 回日本動脈硬化学会, 2020 年 7 月 17 日~31 日 (Web 開催)
- 7) 小倉 正恒 (座長: 川尻剛照, 島野仁) : FH 診断基準の方向性, シンポジウム 2, FH の診断治療の進歩と課題 (小児を含む), 第 52 回日本動脈硬化学会, 2020 年 7 月 17 日~31 日 (Web 開催), 2020 (総会プログラム・抄録集 95)
- 8) 多田隼人, 岡田寛史, 野村章洋, 野原 淳, 高村雅之, 川尻剛照 (座長: 川尻剛照, 島野仁) : FH の遺伝子解析の最先端 (遺伝子解析の最先端と将来の方向性), シンポジウム 2, 第 52 回日本動脈硬化学会総会 2020 年 7 月 17 日~31 日 (Web 開催)
- 9) 南野哲男 (座長: 川尻剛照, 島野仁) : FH のリバース・カスケードスクリーニング, シンポジウム 2, 第 52 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2020 年 7 月 17 日~31 日 (Web 開催)
- 10) 土橋一重 (座長: 川尻剛照, 島野仁) : 小児 FH の問題点, シンポジウム 2, FH の診断治療の進歩と課題 (小児を含む), 第 52 回日本動脈硬化学会総会学術集会, 2020 年 7 月 17 日~31 日 (Web 開催)
- 11) 多田隼人, 岡田寛史, 野村章洋, 野原 淳, 高村雅之, 川尻剛照 : Prevalence, self-awareness, and LDL cholesterol levels among patients highly suspected as familial hypercholesterolemia in a Japanese community, 第 52 回日本動脈硬化学会総会, 2020 年 7 月 17 日~31 日 (Web 開催)
- 12) 土橋一重 (座長: 横手幸太郎, 荒井秀典) : 小児期の脂質異常症とメタボリックシンドローム, シンポジウム 9 メタボ~フレイルライフステージごとの動脈硬化リスク, 第 52 回日本動脈硬化学会総会学術集会, 2020 年 7 月 17 日~31 日 (Web 開催)
- 13) 山口崇, 中村祥子, 岡怜奈, 田中翔, 河越尚幸, 渡邊康弘, 大平征宏, 清水直美, 齋木厚人, 辻沙耶佳, 大城崇司, 龍野一郎 : 肥満外科治療は体重減少非依存性に HDL-C を上昇させる, 第 52 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2020 年 7 月 17 日~31 日 (Web 開催)
- 14) 岡崎佐智子, 高瀬暁, 田中督記, 久保田みどり, 網谷英介, 高梨幹生, 李騁騁, 石婧璇

- 能登洋、飯塚陽子、柳元伸太郎、門脇孝、山内敏正、岡崎啓明：若年成人における健診LDL-C スクリーニングの意義：FH 低診断の克服，第52回日本動脈硬化学会総会・学術集会，2020年7月17日～31日 (Web開催)
- 1 5) 高瀬暁，田中督記，岡崎佐智子，高梨幹生，李騁騁，石婧璇，飯塚陽子，門脇孝，山内敏正，岡崎啓明：家族性高コレステロール血症と診断された症例に見出されたシトステロール血症，第52回日本動脈硬化学会総会・学術集会，2020年7月17日～31日 (Web開催)
- 1 6) 岡崎啓明 (座長：横手幸太郎，荒井秀典)：メタボ～フレイル～ライフステージごとの動脈硬化リスク 健康長寿のためのLDL-Cの健診スクリーニング young FH研究からの提言，第52回日本動脈硬化学会総会・学術集会，2020年7月17日～31日 (Web開催)
- 1 7) 野原 淳 (座長：松尾 汎)：家族性高コレステロール血症におけるアキレス腱計測の意義，第 24 回 診断技術向上セミナー 3<特別セッション>成人家族性高コレステロール血症スクリーニングに用いる「超音波によるアキレス腱厚測定」の標準的評価法，第 52 回日本動脈硬化学会総会・学術集会，2020年7月17日～31日 (Web開催)
- 1 8) 多田隼人：遺伝子診療の利点と注意点，第24回日本心不全学会学術集会，2020年10月15日～17日 (Web開催)
- 1 9) Tada H，Kawashiri MA，Nohara A，Takamura M，Prognostic Impact of Cascade Screening among Patients with Familial Hypercholesterolemia：第84回日本循環器学会学術集会，2020年7月27日～8月2日 (Web開催)
- 2 0) 土橋一重：小児の家族性高コレステロール血症，日本動脈硬化学会共催シンポジウム 家族性高コレステロール血症の疾患啓発，第119回日本皮膚科学会総会，2020年6月4日～7日 (Web開催)
- 2 1) 野原 淳 (座長：松永彰，木原進士)：著明な高コレステロール血症を見たら，シンポジウム6 (日本動脈硬化学会との共催) 原発性脂質異常症のスクリーニング，第60回日本臨床化学会・年次学術集会，2020年10月30日～11月1日 (Web開催)
- 2 2) 渡部俊之，横村 守，石田恵梨，河野正臣，中川央充，根間敏郎，村野武義，武城英明，平山 哲，三井田 孝 (座長：大久保滋夫，中川央充)：トリグリセライド(TG)測定法における遊離グリセロールの影響．第60回日本臨床検査医学会年次学術集会，2020年11月 (Web開催)
- 2 3) 岡崎佐智子，高瀬暁，久保田みどり，田中督記，網谷英介，高梨幹生，李騁騁，石婧璇，能登洋，飯塚陽子，柳元伸太郎，門脇孝，山内敏正，岡崎啓明：家族性高コレステロール血症早期診断のための健診スクリーニングの有用性および若年成人のための診断基準についての検討，第63回日本糖尿病学会年次学術集会，2020年10月 (Web開催)
- 2 4) 高瀬 暁，田中 督記，岡崎佐智子，高梨 幹生，李 騁騁，石 婧璇，飯塚 陽子，門脇 孝，山内 敏正，岡崎 啓明：特異な臨床経過から診断し得た家族性高コレステロール血症とシトステロール血症の合併例，第63回日本糖尿病学会年次学術集会，2020年10月 (Web開催)
- 2 5) 小関正博：Targeted Exon Sequencing of Lipid-Related Genes in Patients with Familial Hypercholesterolemia，第 52 回日本動脈硬化学会総会・学術集会，2020年7月17～31日 (WEB開催)
- 2 6) 小関正博：The Current Status of Achievement of Low-density Lipoprotein Cholesterol Management Targets in Familial Hypercholesterolemia Patients in Osaka University Hospital，第 84 回日本循環器学会学術集会，2020年7月27日～8月2日 (WEB開催)
- 2 7) 代田浩之 (座長：斯波 真理子，佐藤 元美)：Lp(a) と 心血管疾患リスク～LDL アフェレンシスへの期待～，シンポジウム5 脂質異常症・動脈硬化領域における LDL アフェレンシス治療の近年の位置づけ，第41回日本アフェレンシス学会年次学術集会，2020年10月 (東京)
- 2 8) 野原 淳 (座長：斯波 真理子，佐藤 元美)：FH と 遺伝子変異—遺伝子変異と治療の選択—，SYMPOSIUM 5 脂質異常症・動脈硬化領域における LDL アフェレンシス治療の近年の位置づけ，第41回日本アフェレンシス学会年次学術集会，2020年10月 (東京)
- 2 9) 加茂 夕紀，藤本 進一郎，青島 千紘，川口 裕子，高村 和久，比企 誠，富澤 信夫，隈丸 加奈子，野崎 侑衣，工藤 綾子，高橋 大悟，代田 浩之：A Study of Heart Valve Calcification Using Coronary CT Angiography，日本循環器学会学術集会抄録集 84 回 Page PJ11-4，2020年07月
- 3 0) 石垣 泰，外館 祐介，八代 諭，佐々木 真理：超高磁場MRIを用いた代謝異常患者における脳血管画像解析：第34回日本糖尿病合併症学会シンポジウム，2019年9月27日 (大阪)
- 3 1) 小倉 正恒，神谷 千津子，片岡 有，吉松 淳，斯波 真理子：循環器疾患患者の妊娠と出産 (Management of Pregnancy and Delivery in Women with Familial Hypercholesterolemia)．第84回日本循環器学

- 会学術集会. 2020 (抄録集 シンポジウム23 - 5)
- 3 2) 斯波真理子: 小児脂質異常症, 総編集 水口雅, 市橋光, 崎山弘, 伊藤秀一, 今日の小児治療指針 第17版, 医学書院, 253, 2020.
- 3 3) 小倉正恒: もっともっとくわしく知りたい! イラストでわかる脂質・脂肪酸・コレステロールのふしぎ 続発性脂質異常症, Nutrition Care 13(4) 335 - 338, 2020.
- 3 4) 小倉正恒: 家族性高コレステロール血症ホモ接合体の管理, 糖尿病・内分泌代謝科 51(2) 157 - 163, 2020.
- 3 5) 小倉正恒: VI: 脂質異常症の治療 3. LDL-Cを下げる, そうだったんだ! 脂質異常症 (第2版): 治療の新潮流を探る, 伊藤浩編, 文光堂, 東京: 160-173 (分担執筆), 2020
- 3 6) 小倉正恒: 5章. 各疾患・ライフステージの心血管イベントリスク・治療の違いを知ろう!, 3. 小児や妊娠可能女性の家族性高コレステロール血症はどのように管理すればよいですか?, 評価・処方 of “いま” を押さえる 見直し! 脂質異常症, 小倉正恒編, 日本医事新報社, 東京: 145-148 (分担執筆・企画編集), 2020
- 3 7) 多田隼人, 岡田寛史, 高村雅之, 川尻剛照: 遺伝子研究からみた脂質異常症, 糖尿病・内分泌代謝科 Vol. 51 No. 2, 85-91, 2020
- 3 8) 土橋一重: 小児疾患の薬物治療ガイドライン総まとめ, 編集: 五十嵐隆 第6章 内分泌・代謝疾患 5. 家族性高コレステロール血症, 月刊薬事 増刊号: 1425-1431, 2020.
- 3 9) 土橋一重: 総説 小児家族性高コレステロール血症診療ガイド, 小児科 61: 878-886, 2020.
- 4 0) 土橋一重: 小児期における肥満・脂質異常症の治療, 診断と治療 108: 1381-1385, 2020.
- 4 1) 山下静也: LDL コレステロールが高い状態を放置しないで, 日医ニュース 令和2年8月5日号 健康ぷらざ No. 533:1, 2020
- 4 2) 山下静也: II 脂質異常症の病態と診断 3. LDL の目標値はなぜ病態で異なる?, そうだったんだ! 脂質異常症【第2版】治療の新潮流を探る (編集: 伊藤浩): 61-67, 2020 (文光堂)
- 4 3) 山下静也: 2. 代謝・内分泌検査/B. 脂質代謝 総コレステロール, 臨床検査ガイド 2020年改訂版 これだけは必要な検査のすすめかた・データのみかた (大西宏明, Medical Practice 編集委員会: 矢崎義雄, 小池和彦, 小室一成, 須永眞司, 山内敏正): 287-294, 2020 (文光堂)
- 4 4) 岡崎啓明: 「糖尿病患者の脂質異常症」【糖尿病エキスパートブック 食事療法・栄養指導に活かす最新情報】「臨床栄養」136(6):853-858, 2020. 05
- 4 5) 岡崎啓明: 「PCSK9 阻害薬を処方すべき患者とは」【いま知っておきたい! 内科最新トピックス】内科 126(3):617-620, 2020. 09
- 4 6) 岡崎啓明: 「PCSK9 阻害薬」診断と治療 108(10), 2020. 10
- 4 7) 石垣 泰: 脂質異常症—高 LDL コレステロール血症. 今日の治療指針 医学書院; 2019: 745-50
- 4 8) 稲垣恭子: Lp(a)と動脈硬化 Medical View Point Vol. 41 No. 8 P. 4
- 4 9) 稲垣恭子: MTP 阻害薬 (microsomal triglyceride transfer protein inhibitor): ロミタピド 51 (2): 151-156, 2020
- 5 0) 野原 淳: 【脂質異常症と動脈硬化 update】「PCSK9 阻害薬」, 糖尿病・内分泌代謝科 (2435-1946) 51 巻 2 号 Page129-135 (2020. 08)
- 5 1) 野原 淳: 2章 薬を知ろう! 「4. 家族性高コレステロール血症ホモ接合体の治療, MTP 阻害薬とアフェレシスについて教えて下さい」, 見直し! 脂質異常症 あなたも名医! 評価・処方の “いま” を押さえる (jmed) 小倉 正恒 (編), 日本医事新報社, 東京: 52-62, 2020
- 5 2) 野原 淳: 「脂質異常症の成因・病態生理」, 動脈硬化予防のための肥満・脂質異常症診療戦略 肥満・脂質異常の病態・診断基準, 診断と治療 108(10):1325-1333, 2020. 10
- 5 3) 野原 淳: I 症候編 1. 全身的にみられる症候 「脂質異常症」, 今日の診断指針 第8版 永井 良三 (総編集), 浅利 靖 (ほか責任編集), 医学書院, 123-126, 2020. 4
- 5 4) Harada-Shiba M, Ali S, Gipe DA, Gasparino E, Son V, Zhang Y, Pordy R, Catapano AL. A randomized study investigating the safety, tolerability, and pharmacokinetics of evinacumab, an ANGPTL3 inhibitor, in healthy Japanese and Caucasian subjects. Atherosclerosis. 314:33-40. 2020.
- 5 5) Yamashita S, Masuda D, Akishita M, Arai H, Asada Y, Dobashi K, Egashira K, Harada-Shiba M, Hirata K, Ishibashi S, Kajinami K, Kinoshita M, Kozaki K, Kuzuya M, Ogura M, Okamura T, Sato K, Shimano H, Tsukamoto K, Yokode M, Yokote K, Yoshida M. Guidelines on the Clinical Evaluation of Medicinal Products for Treatment of Dyslipidemia. J Atheroscler Thromb. 27(11):1246-1254. 2020.
- 5 6) Blom DJ, Harada-Shiba M, Rubba P, Gaudet D, Kastelein J J.P, Charng M-J, Pordy R, Donahue S, Ali S, Dong Y, Khilla N, Baccara-Dinet M, Rosenson R. Efficacy and

- safety of Alirocumab in adults with homozygous familial hypercholesterolemia The ODYSSEY HoFH trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 76(2):131-142. 2020.
- 5 7) Hori M, Takahashi A, Son C, Ogura M, Harada-Shiba M. The first Japanese cases of familial hypercholesterolemia due to a known pathogenic APOB gene variant, c.10580 G>A: p.(Arg3527Gln) *J Clin Lipidol*. 14(4):482-486. 2020.
- 5 8) Tada H, Hori M, Nomura A, Hosomichi K, Nohara A, Kawashiri MA, Harada-Shiba M. A catalog of the pathogenic mutations of LDL receptor gene in Japanese familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 14(3):346-351.e9. 2020.
- 5 9) Hori M, Takahashi A, Son C, Ogura M, Harada-Shiba M. The benign c.344G > A: p.(Arg115His) variant in the LDLR gene interpreted from a pedigree-based genetic analysis of familial hypercholesterolemia. *Lipids Health Dis*, 19(1):62. 2020.
- 6 0) Wilemon KA, Patel J, Aguilar-Salinas C, Ahmed CD, Alkhnifsawi M, Almahmeed W, Alonso R, Al-Rasadi K, Badimon L, Bernal LM, Bogsrud MP, Braun LT, Brunham L, Catapano AL, Cillikova K, Corral P, Cuevas R, Defesche JC, Descamps OS, de Ferranti S, Eisele JL, Elikir G, Folco E, Freiburger T, Fuggetta F, Gaspar IM, Gesztes AG, Groselj U, Hamilton-Craig I, Hanauer-Mader G, Harada-Shiba M, Hastings G, Hovingh GK, Izar MC, Jamison A, Karlsson GN, Kayikcioglu M, Koob S, Koseki M, Lane S, Lima-Martinez MM, Lopez G, Martinez TL, Marais D, Marion L, Mata P, Maurina I, Maxwell D, Mehta R, Mensah GA, Miserez AR, Neely D, Nicholls SJ, Nohara A, Nordestgaard BG, Ose L, Pallidis A, Pang J, Payne J, Peterson AL, Popescu MP, Puri R, Ray KK, Reda A, Sampietro T, Santos RD, Schalkers I, Schreier L, Shapiro MD, Sijbrands E, Soffer D, Stefanutti C, Stoll M, Sy RG, Tamayo ML, Tilney MK, Tokgozoglu L, Tomlinson B, Vallejo-Vaz AJ, Vazquez-Cardenas A, de Luca PV, Wald DS, Watts GF, Wenger NK, Wolf M, Wood D, Zegerius A, Gaziano TA, Gidding SS. Reducing the clinical and public health burden of familial hypercholesterolemia: A global call to action. *JAMA cardiology*. 5(2):217-229, 2020.
- 6 1) Tada H, Okada H, Nomura A, Nohara A, Takamura M, Kawashiri MA, A Healthy Family of Familial Hypobetalipoproteinemia Caused by a Protein-truncating Variant in the PCSK9 Gene, *Intern Med*. 59(6):783-787. 2020
- 6 2) Tada H, Usui S, Sakata K, Takamura M, Kawashiri MA, Low-Density Lipoprotein Cholesterol Level cannot be too Low: Considerations from Clinical Trials, Human Genetics, and Biology, *J Atheroscler Thromb*. 1;27(6):489-498. 2020
- 6 3) Tada H, Okada H, Yoshida S, Shimojima M, Nomura A, Tsuda T, Mori M, Takashima SI, Kato T, Usui S, Sakata K, Hayashi K, Fujino N, Inazu A, Takahara S, Imai Y, Matsubara T, Nohara A, Miwa K, Namura M, Terai H, Yoshida T, Araki T, Minamoto M, Aburao T, Ito Y, Nakanishi C, Kawasaki S, Todo Y, Koizumi J, Kita Y, Matsumoto H, Shintaku H, Hodatsu A, Ino H, Higashikata T, Takata M, Misawa K, Yamaguchi M, Noji Y, Osato K, Mabuchi T, Ichise T, Kaku B, Katsuda S, Fujimoto M, Uchiyama K, Fujioka K, Nakahashi T, Nozue T, Michishita I, Usuda K, Otowa K, Okeie K, Hirota S, Aburadani I, Kurokawa K, Takatori O, Hondo S, Oda H, Takata S, Murai H, Kinoshita M, Nagai H, Sekiguchi Y, Sakagami S, Omi W, Fujita C, Katsuki T, Ootsuji H, Igarashi A, Nakano M, Okura S, Maeno K, Mitamura Y, Sugimoto N, Yamamoto M, Akao H, Kajinami K, Takamura M, Kawashiri MA, Hokuriku-plus familial hypercholesterolaemia registry study: rationale and study design, *BMJ Open*. 10;10(9):e038623. 2020
- 6 4) Tada H, Okada H, Nomura A, Nohara A, Usui S, Sakata K, Takamura M, Kawashiri MA, A reassessment of the Japanese clinical diagnostic criteria of familial hypercholesterolemia in a hospital-based cohort using comprehensive genetic analysis, *Pract Lab Med*. 19;22:e00180. 2020
- 6 5) Tada H, Shibayama J, Nishikawa T, Okada H, Nomura A, Usui S, Sakata K, Hashiba A, Inazu A, Takamura M, Kawashiri MA, Prevalence, self-awareness, and LDL cholesterol levels among patients highly suspected as familial hypercholesterolemia in a Japanese community, *Pract Lab Med*. 19;22:e00181. 2020
- 6 6) Philip J Barter, Shizuya Yamashita, Ulrich Laufs, Alvaro J Ruiz, Rody Sy, Mark David G. Fang, Emanuela Folco, Peter Libby,

- Yuji Matsuzawa, Raul D. Santos. Gaps in beliefs and practice in dyslipidaemia management in Japan, Germany, Colombia and the Philippines: insights from a web-based physician survey. *Lipids in Health and Disease* 19:131, 2020
- 6 7) Gerald F. Watts, Samuel S. Gidding, Pedro Mata, Jing Pang, David R. Sullivan, Shizuya Yamashita, Frederick J. Raal, Raul D. Santos, Kausik K. Ray. Familial hypercholesterolaemia: evolving knowledge for designing adaptive models of care. *Nat Rev Cardiol.* 17(6):360-377, 2020
- 6 8) Yoshida H, Tada H, Ito K, Kishimoto Y, Yanai H, Okamura T, Ikewaki K, Inagaki K, Shoji T, Bujo H, Miida T, Yoshida M, Kuzuya M, Yamashita S. Reference Intervals of Serum Non-Cholesterol Sterols by Gender in Healthy Japanese Individuals. *J Atheroscler Thromb.* 1;27(5):409-417. 2020 May
- 6 9) Yamashita S, Arai H, Bujo H, Masuda D, Ohama T, Ishibashi T, Yanagi K, Doi Y, Nakagawa S, Yamashiro K, Tanabe K, Kita T, Matsuzaki M, Saito Y, Fukushima M, Matsuzawa Y; PROSPECTIVE Study Group. Probuco Trial for Secondary Prevention of Atherosclerotic Events in Patients with Coronary Heart Disease (PROSPECTIVE). *J Atheroscler Thromb.* 2020 Apr 24.
- 7 0) Suwa S, Ogita M, Takahashi N, Wada H, Dohi T, Kasai T, Okazaki S, Shimada K, Miyauchi K, Bujo H, Daida H. Impact of LR11 as Residual Risk on Long-Term Clinical Outcomes in Patients with Coronary Artery Disease Treated with Statins after First Percutaneous Coronary Intervention. *Int Heart J.* 30;61(3):470-475. 2020 May
- 7 1) Shimizu M, Miyazaki T, Takagi A, Sugita Y, Ouchi S, Aikawa T, Shiozawa T, Hiki M, Takahashi S, Hiki M, Shimada K, Daida H. Low coenzyme Q10 levels in patients with acute cardiovascular disease are associated with long-term mortality. *Heart Vessels.* 2020 Sep 16. doi: 10.1007/s00380-020-01698-7. Online ahead of print. PMID: 32939561
- 7 2) Kamo Y, Fujimoto S, Aoshima C, Kawaguchi YO, Nozaki Y, Kudo A, Takahashi D, Takamura K, Hiki M, Tomizawa N, Kumamaru KK, Aoki S, Daida H. A study on the prevalence, distribution and related factors of heart valve calcification using coronary CT angiography. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2020 Jul 1;29:100571. doi: 10.1016/j.ijcha.2020.100571. eCollection 2020 Aug. PMID: 32642552
- 7 3) Doi T, Hori M, Harada-Shiba M, Kataoka Y, Onozuka D, Nishimura K, Nishikawa R, Tsuda K, Ogura M, Son C, Miyamoto Y, Noguchi T, Shimokawa H, Yasuda S. Patients with *LDLR* and *PCSK9* Gene Variants Experienced Higher Incidence of Cardiovascular Outcomes in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Am Heart Assoc.* 10: e018263, 2021
- 7 4) Nishikawa R, Furuhashi M, Hori M, Ogura M, Harada-Shiba M, Okada T, Koseki M, Kujiraoka T, Hattori H, Ito R, Muranaka A, Kokubu N, Miura T. A Resuscitated Case of Acute Myocardial Infarction with both Familial Hypercholesterolemia Phenotype Caused by Possibly Oligogenic Variants of the *PCSK9* and *ABCG5* Genes and Type I *CD36* Deficiency. *J Atheroscler Thromb.* in press.
- 7 5) Michikura M, Ogura M, Hori M, Furuta K, Hosoda K, Harada-Shiba M. Achilles Tendon Softness as a New Tool for Diagnosing Familial Hypercholesterolemia. *JACC Cardiovasc Imaging.* In press.
- 7 6) Nohara A, Tada H, Ogura M, Okazaki S, Ono K, Shimano H, Daida H, Dobashi K, Hayashi T, Hori M, Matsuki K, Minamino T, Yokoyama S, Harada-Shiba M; Committee on Primary Dyslipidemia under the Research Program on Rare and Intractable Disease of the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb.* in press.

【LCAT 欠損症】

- 1) 小倉正恒 (座長: 松永彰, 木原進士): HDL 異常低値・異常高値の話題と原発性脂質異常症の診療・研究の方向性について, シンポジウム 6 (日本動脈硬化学会との共催) 原発性脂質異常症のスクリーニング, 第 60 回日本臨床化学会・年次学術集会, 2020 年 10 月 30 日~11 月 1 日 (Web 開催)
- 2) 武城英明 (座長: 小倉正恒, 千葉仁志): 低 HDL-C 血症の検査の進め方—LCAT 欠損症とタンジール病—, JSCC 国際学術シンポジウム HDL 研究のトピックス, 第 60 回日本臨床化学会・年次学術集会, 2020 年 10 月 30 日~11 月 1 日 (Web 開催)
- 3) 黒田 正幸, 石川 耕, 前澤 善朗, 三川 信之, 窪田 吉孝, 青柳 靖之, 浅田 咲世,

- 鬼武 彰宣、切無澤 美香、和田 淳、山本 徳男、花岡 英紀、麻生 雅是、齋藤 康、横手 幸太郎 (座長：斯波真理子、石橋俊)：LCAT 遺伝子導入脂肪細胞 (LCAT-GMAC) による家族性 LCAT 欠損症の治療，シンポジウム 20，第 52 回日本動脈硬化学会総会・学術集会，7 月 17 日～7 月 31 日 (Web 開催)
- 4) 小関正博：著名な低 HDL コレステロール血症をきたす原発性脂質異常症の臨床的特徴と鑑別，第 117 回日本内科学会総会・講演会 ポスター発表，2020 年 8 月 9 日 (Web 開催)
- 5) 小倉正恒：【脂質がつなぐもの：生物工学的脂質研究が導く新しい学際研究と産業 (後編)】HDL はまだ死んでいない，生物工学会誌 98(10)：536 - 539，2020.
- 6) 小倉正恒：令和時代の脂質異常症の診断と治療 update 動脈硬化予防における HDL-C 値の考え方，Medical View Point. Vol. 41 (8)，2，2020.
- 7) Yamamuro D, Yamazaki H, Osuga JI, Okada K, Wakabayashi T, Takei A, Takei S, Takahashi M, Nagashima S, Holleboom AG, Kuroda M, Bujo H, Ishibashi S. Esterification of 4 β -hydroxycholesterol and other oxysterols in human plasma occurs independently of LCAT. J Lipid Res. 2020 Sep;61(9):1287-1299.
- 8) Yamamuro D, Yamazaki H, Osuga JI, Okada K, Wakabayashi T, Takei A, Takei S, Takahashi M, Nagashima S, Holleboom AG, Kuroda M, Bujo H, Ishibashi S. Esterification of 4 β -hydroxycholesterol and other oxysterols in human plasma occurs independently of LCAT. J Lipid Res. 2020; 61: 1287-1299. doi: 10.1194/jlr.RA119000512.
- 9) Kuroda M, Bujo H, Yokote K, Murano T, Yamaguchi T, Ogura M, Ikewaki K, Koseki M, Takeuchi Y, Nakatsuka A, Hori M, Matsuki K, Miida T, Yokoyama S, Wada J, Harada-Shiba M; Committee on Primary Dyslipidemia under the Research Program on Rare and Intractable Disease of the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Current Status of Familial LCAT Deficiency in Japan. J Atheroscler Thromb. in press.
- 【シトステロール血症】
- 1) Tada H：最新の方法論と将来展望②ゲノム疫学，第 84 回日本循環器学会学術集会，2020 年 7 月 27 日～8 月 2 日 (Web 開催)
- 2) Tada H：本当は楽しい循環器遺伝学「ゲノム」アレルギーを無くそう！，第 84 回日本循環器学会学術集会，2020 年 7 月 27 日～8 月 2 日 (Web 開催)
- 3) 池脇克則、佐々木誠、川尻剛照、多田隼人 (座長：斯波真理子、石橋俊)：シトステロール血症の治療標的，シンポジウム 20 原発性脂質異常症の分子メカニズムと治療との関連，第 52 回日本動脈硬化学会総会・学術集会，2020 年 7 月 17 日～31 日 (Web 開催)
- 4) 高瀬暁，田中督記，岡崎佐智子，高梨幹生，李 騁騁，石婧璇，飯塚陽子，門脇孝，山内敏正，岡崎啓明：家族性高コレステロール血症と診断された症例に見出されたシトステロール血症，第 52 回日本動脈硬化学会総会・学術集会，2020 年 7 月 17 日～31 日 (Web 開催)
- 5) 多田隼人、高村雅之：脂質異常症 特集/ゲノム医療と分子標的治療の最新情報，臨床と研究 97 巻 4 号 51-57，2020
- 6) 多田隼人：LDL-C 値が高い患者に遭遇したら？，見直し！脂質異常症 63-68，2020
- 7) 塚本和久：シトステロール血症，今日の診断指針 第 8 版 (永井良三、総編集) 医学書院，pp 1199-1201，2020
- 8) 石垣 泰：脂質異常症—高 LDL コレステロール血症. 今日の治療指針 医学書院；2019：745-50
- 9) Yoshida H, Tada H, Ito K, Kishimoto Y, Yanai H, Okamura T, Ikewaki K, Inagaki K, Shoji T, Bujo H, Miida T, Yoshida M, Kuzuya M, Yamashita S. Reference Intervals of Serum Non-Cholesterol Sterols by Gender in Healthy Japanese Individuals, J Atheroscler Thromb. 2020 May 1;27(5):409-417
- 1 0) Hayato Tada, Akihiro Nomura, Masatsune Ogura, Kazushige Dobashi, Kyoko Inagaki, Yasushi Ishigaki, Kimitoshi Nakamura, Katsunori Ikewaki, Kazuhiisa Tsukamoto, Shizuya Yamashita, Masa-aki Kawashiri, Mariko Harada-Shiba. Diagnosis and management of sitosterolemia 2020. J Atheroscler Thromb, in press
- 1 1) Kojima N, Tada H, Usui S, Sakata K, Hayashi K, Nohara A, Inazu A, Takamura M, Kawashiri MA, Serum sitosterol level predicting ABCG5 or ABCG8 genetic mutations, Clin Chim Acta. 2020 Aug;507:11-16
- 1 2) Nomura A, Emdin CA, Won HH, Peloso GM, Natarajan P, Ardissino D, Danesh J, Schunkert H, Correa A, Bown MJ, Samani NJ, Erdmann J, McPherson R, Watkins H, Saleheen D, Elosua R, Kawashiri MA, Tada H, Gupta N, Shah SH, Rader DJ, Gabriel S, Khera AV, Kathiresan S, Heterozygous ABCG5 Gene

Deficiency and Risk of Coronary Artery Disease, *Circ Genom Precis Med.* 2020 Oct;13(5):417-423

- 1 3) Tada H, Okada H, Nomura A, Yashiro S, Nohara A, Ishigaki Y, Takamura M, Kawashiri MA. Rare and Deleterious Mutations in ABCG5/ABCG8 Genes Contribute to Mimicking and Worsening of Familial Hypercholesterolemia Phenotype. *Circ J.* 2019; 83(9):1917-1924.
- 1 4) Tada H, Nomura A, Ogura M, Ikewaki K, Ishigaki Y, Inagaki K, Tsukamoto K, Dobashi K, Nakamura K, Hori M, Matsuki K, Yamashita S, Yokoyama S, Kawashiri MA, Harada-Shiba M; Committee on Primary Dyslipidemia under the Research Program on Rare and Intractable Disease of the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Diagnosis and Management of Sitosterolemia 2021. *J Atheroscler Thromb.* in press.

【タンジール病】

- 1) 小倉正恒 (座長:松永彰, 木原進士): HDL 異常低値・異常高値の話題と原発性脂質異常症の診療・研究の方向性について, シンポジウム 6 (日本動脈硬化学会との共催) 原発性脂質異常症のスクリーニング, 第 60 回日本臨床化学会・年次学術集会, 2020 年 10 月 30 日~11 月 1 日 (Web 開催)
- 2) 小倉正恒 (座長: 斯波真理子, 石橋俊): タンジール病の治療は可能か?, シンポジウム 20 原発性脂質異常症の分子メカニズムと治療との関連, 第 52 回日本動脈硬化学会, 2020 年 7 月 17 日~31 日 (Web 開催) (総会プログラム・抄録集 143)
- 3) 武城英明 (座長: 小倉正恒, 千葉仁志): 低 HDL-C 血症の検査の進め方—LCAT 欠損症とタンジール病—, JSCC 国際学術シンポジウム「HDL 研究のトピックス」, 第 60 回日本臨床化学会・年次学術集会, 2020 年 10 月 30 日~11 月 1 日 (Web 開催)
- 4) 小関正博: 著名な低 HDL コレステロール血症をきたす原発性脂質異常症の臨床的特徴と鑑別, 第 117 回日本内科学会総会・講演会, ポスター発表, 2020 年 8 月 9 日 (Web 開催)
- 5) 小倉正恒: 【脂質がつなぐもの: 生物工学的脂質研究が導く新しい学際研究と産業(後編)】 HDL はまだ死んでいない, *生物工学会誌* 98(10): 536 - 539, 2020.
- 6) 小倉正恒: 令和時代の脂質異常症の診断と治療 update 動脈硬化予防における HDL-C 値の考え方, *Medical View Point.* Vol. 41(8), 2,

2020.

- 7) Koseki M, Yamashita S, Ogura M, Ishigaki Y, Ono K, Tsukamoto K, Hori M, Matsuki K, Yokoyama S, Harada-Shiba M, on behalf of the Committee on Primary Dyslipidemia under the Research Program on Rare and Intractable Disease of the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Current Diagnosis and Management of Tangier Disease. *J Atheroscler Thromb.* in press.

【原発性高カイロミクロン血症】

- 1) Yamashita.S: Role of Pemafibrate in Cardiovascular Risk Reduction, <Symposium: Lipid II> Lipid Lowering Treatment, The 17th Asia-Oceania Congress of Endocrinology and the 8th Seoul International Congress of Endocrinology and Metabolism, 2020 年 10 月 28 日~10 月 31 日
- 2) Hiroaki Okazaki: “Critical Role of SREBP-1c Large-VLDL Pathway in Environment-induced Hypertriglyceridemia of apoA-V Deficiency” Presentations by the 2020 ATVB Journal Early Career Investigator Award Recipients (Daniel Steinberg Early Career Investigator Award in Atherosclerosis/Lipoproteins), *Vascular Discovery: From Genes to Medicine Scientific Sessions 2020* (2020 年 5 月 Chicago, USA (virtual))
- 3) 山下静也: 冠動脈疾患リスクとしての高 TG 血症とその治療~SPPARM α への期待~, ランチョンセミナー 35 New Horizons of Residual Cardiovascular Risk, 第 84 回日本循環器学会学術集会, 2020 年 7 月 27 日~8 月 2 日 (Web 開催)
- 4) 岡崎啓明 (座長: 松永彰, 木原進士): 著明な高トリグリセライド血症をみたら, シンポジウム 6 (日本動脈硬化学会との共催) 原発性脂質異常症のスクリーニング, 第 60 回日本臨床化学会・年次学術集会, 2020 年 10 月 30 日~11 月 1 日 (東京・Web 開催)
- 5) 寺本 直弥、前澤 善朗、山口 崇、村野 武義、金子 ひより、南塚 拓也、馬場 雄介、林 愛子、木下 大輔、加藤 尚也、越坂 理也、中嶋 克行、村上 正巳、武城英明、横手 幸太郎: 抗 GPIIb/IIIa 抗体による高カイロミクロン血症の一例, 第 52 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2020 年 7 月 17 日~31 日 (Web 開催)
- 6) 岡崎 啓明: 中性脂肪の動脈硬化リスクに迫

- る 中性脂肪と動脈硬化 分子遺伝学から考える, 第 52 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2020 年 7 月 17 日~31 日(Web 開催)
- 7) 岡崎 啓明, 後藤田貴也 (座長: 斯波真理子, 石橋俊): 原発性高カイロミクロン血症の治療標的, シンポジウム 20 原発性脂質異常症の分子メカニズムと治療との関連, 第 52 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2020 年 7 月 17 日~31 日(Web 開催)
- 8) 岡崎啓明: 高中性脂肪血症の機序と対策, 第 30 回臨床内分泌代謝 Update, 2020 年 11 月 (東京・Web 開催)
- 9) 岡崎啓明: 環境と遺伝子~高 TG 血症はなぜ増悪するのか?, 第 62 回日本脂質生化学会, 2020 年 5 月 (東京・Web 開催)
- 1 0) 小倉正恒: もっともつとくわしく知りたい! イラストでわかる脂質・脂肪酸・コレステロールのふしぎ 続発性脂質異常症, *Nutrition Care* 13(4) 335 - 338, 2020.
- 1 1) 小倉正恒: ω 3 脂肪酸と動脈硬化予防, *BIO INDUSTRY* 37(10) 63 - 72, 2020.
- 1 2) 多田隼人, 高村雅之: 遺伝子研究・臨床研究から考察するスタチン残余リスクにおける高中性脂肪血症治療の意義, *日本臨床生理学雑誌* Vol. 50 No. 3, 101-107, 2020
- 1 3) 岡崎啓明: 「血中脂質研究の今 環境と遺伝子 高 TG 血症はなぜ増悪するのか?」脂質生化学研究 62:8-11, 2020. 05
- 1 4) 岡崎啓明: 「糖尿病患者の脂質異常症」【糖尿病エキスパートブック 食事療法・栄養指導に活かす最新情報】「臨床栄養」136(6):853-858, 2020. 05
- 1 5) 岡崎啓明: 「TG 値が高い患者に遭遇したら?」*jmedmook*70「見直し!脂質異常症」2020. 10
- 1 6) 岡崎啓明: 「原発性高カイロミクロン血症」新薬と臨牀 70(1), 2021 (予定)
- 1 7) Tada H, Takamura M, Kawashiri MA, Genomics of hypertriglyceridemia, *Adv Clin Chem.* 2020;97:141-169
- 1 8) Chie Iitake, Daisaku Masuda, Masahiro Koseki, Shizuya Yamashita. Marked effects of novel selective peroxisome proliferator-activated receptor α modulator, pemafibrate in severe hypertriglyceridemia. *Cardiovasc Diabetol* 19:201, 2020 (<https://doi.org/10.1186/s12933-020-01172-8>)
- 1 9) Shizuya Yamashita, Mitsuyo Okazaki, Takeshi Okada, Daisaku Masuda, Koutaro Yokote, Hidenori Arai, Eiichi Araki, Shun Ishibashi. Distinct differences in lipoprotein particle number evaluation between GP-HPLC and NMR: analysis in dyslipidemic patients administered a selective PPAR α modulator, pemafibrate. *J Atheroscler Thromb*, in press
- 2 0) Shizuya Yamashita, Daisaku Masuda, Yuji Matsuzawa. Review: Pemafibrate, a new selective PPAR α modulator: Drug concept and its clinical applications for dyslipidemia and metabolic diseases. *Curr Atheroscler Rep.* 2020 Jan 23;22(1):5. doi: 10.1007/s11883-020-0823-5.
- 2 1) Konishi H, Miyauchi K, Onishi A, Suzuki S, Fuchimoto D, Shitara J, Endo H, Wada H, Doi S, Naito R, Ogita M, Dohi T, Kasai T, Daida H. Effect of pemafibrate (K-877), a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor α modular (SPPARM α), in atherosclerosis model using low density lipoprotein receptor knock-out swine with balloon injury. *PLoS One.* 2020 Nov 17;15(11):e0241195. doi: 10.1371/journal.pone.0241195. eCollection 2020. PMID: 33201888
- 2 2) Sai E, Shimada K, Aikawa T, Aoshima C, Takamura K, Hiki M, Yokoyama T, Miyazaki T, Fujimoto S, Konishi H, Hirano KI, Daida H, Minamino T. Triglyceride Deposit Cardiomyovasculopathy with Massive Myocardial Triglyceride which was Proven Using Proton-magnetic Resonance Spectroscopy. *Intern Med.* 2020 Nov 9. doi: 10.2169/internalmedicine.6126-20. Online ahead of print. PMID: 33162485
- 2 3) Takashi Yamamoto, Takanari Gotoda. Polygenic Architecture of Common Severe Hypertriglyceridemia. *J Atheroscler Thromb*, 2020 Dec 1;27(12):1255-1256. doi: 10.5551/jat.ED133. Epub 2020 Jun 4. PMID: 32493883 DOI: 10.5551/jat.ED133
- 2 4) Kawasaki M, Kambe A, Yamamoto Y, Arulmozhiraja S, Ito S, Nakagawa Y, Tokiwa H, Nakano S, Shimano H. Elucidation of Molecular Mechanism of a Selective PPAR α Modulator, Pemafibrate, through Combinational Approaches of X-ray Crystallography, Thermodynamic Analysis, and First-Principle Calculations. *Int J Mol Sci.* 2020 Jan 6;21(1):361. doi: 10.3390/ijms21010361. PMID: 31935812; PMCID:PMC6981837.
- 2 5) Okazaki H, Gotoda T, Ogura M, Ishibashi S, Inagaki K, Daida H, Hayashi T, Hori M, Masuda D, Matsuki K, Yokoyama S,

Harada-Shiba M; Committee on Primary Dyslipidemia under the Research Program on Rare and Intractable Disease of the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Current Diagnosis and Management of Primary Chylomicronemia. J Atheroscler Thromb. in press.

【脳腱黄色腫症】

- 1) 小山信吾 (座長: 関島良樹): 脳腱黄色腫症の診断と病態に即した疾患修飾療法, シンポジウム 8, 第 38 回日本神経治療学会学術大会, 2020 年 10 月 29 日, 東京
- 2) 稲葉雄二, 関島良樹: 小児期から認知されるべき疾患 脳腱黄色腫症. 日本小児科学会雑誌 124(10): 1475-1483, 2020
- 3) Koyama S, Sekijima Y, Ogura M, Hori M, Matsuki K, Miida T, Harada-Shiba M; Committee on Primary Dyslipidemia under the Research Program on Rare and Intractable Disease of the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Cerebrotendinous Xanthomatosis: Molecular Pathogenesis, Clinical Spectrum, Diagnosis, and Disease-Modifying Treatments. J Atheroscler Thromb. in press.

【無βリポタンパク血症】

- 1) 高橋学, 岡崎啓明, 石橋俊 (座長: 斯波真理子, 石橋俊): 無βリポタンパク血症の治療標的は存在するのか?, シンポジウム 20, 原発性脂質異常症の分子メカニズムと治療との関連, 第 52 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2020 年 7 月 17 日~31 日 (Web 開催)
- 2) 矢作直也 (大会長・企画: 三井田孝): 著明な低脂血症をみたら,, シンポジウム 6 (日本動脈硬化学会との共催) 原発性脂質異常症のスクリーニング, 第 60 回日本臨床化学会・年次学術集会, 2020 年 10 月 30 日~11 月 1 日 (東京・Web 開催)
- 3) Manabu Takahashi, Hiroaki Okazaki, Ken Ohashi, Masatsune Ogura, Shun Ishibashi, Sachiko Okazaki, Satoshi Hirayama, Mika Hori, Kota Matsuki, Shinji Yokoyama, Mariko Harada-Shiba, on behalf of the Committee on Primary Dyslipidemia under the Research Program on Rare and Intractable Disease of the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Current Diagnosis and Management of Abetalipoproteinemia. J Atheroscler Thromb. in press.