

研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
（総括・分担）研究報告書

原発性脂質異常症に関する調査研究

研究代表者 斯波 真理子 国立研究開発法人国立循環器病研究センター 分子病態部 非常勤研究員

研究要旨

指定難病である家族性高コレステロール血症（FH）（ホモ接合体）、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、脳腱黄色腫症、無βリポタンパク血症、家族性低βリポタンパク血症1（ホモ接合体）の8疾患を中心に、前期研究班の成果を継承し、難病診療体制の構築、診断精度の向上、診療ガイドライン策定を、学会横断的オールジャパン体制で目指す。またレジストリ研究（PROLIPID研究）を発展させ難病患者の前例登録を目指すとともに、難病等患者データベースの利活用、さらには逆にPROLIPID研究の成果を還元する（臨床像や資料実態、予後に関するデータの解析・報告）。研究班独自のホームページ（HP）の機能拡充や患者会との連携、学会シンポジウム等での発表を通じて情報発信・普及啓発を行い、難病患者の予後改善に繋げる。Web形式の市民公開講座の開催や関連学会HPとのリンク、さらには研究班公式SNSを通じて正しい情報発信を行う。小児慢性特定疾患と成人難病との齟齬がある家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体を始め、その他疾患についても移行期医療の推進を目指し、疫学研究を継続するとともに都道府県とも連携し移行期医療支援体制整備事業の円滑な遂行に寄与する。担当する8疾患のうち、令和3年度に新たに指定された家族性低βリポタンパク血症1（ホモ接合体）以外の7疾患に関する英文総説を発表した。これらの英文総説には、昨年度に改訂された新たな診断基準の他、最新のエビデンスに基づいた診断・治療に関する情報を総括した。また、これらの指定難病に関するレジストリ研究（PROLIPID研究）のプロトコル論文を発表した。また、研究班HPのアップデートを行い、医療従事者だけでなく一般からの問い合わせにも対応した窓口を開設し運用を開始した。さらには、研究班SNS（Facebook）ページを開設し、担当する難病に関する情報提供を開始した。難病情報センターの疾患に関する解説（病気）の更新作業を全8疾患について行った。第53回日本動脈硬化学会総会・学術集会において研究班主催のシンポジウムを開催、第19回国際動脈硬化学会サテライトシンポジウムを開催、日本動脈硬化学会第22回動脈硬化教育フォーラムにおいて、市民公開講座を開催した。また、難治性FH患者会・総会において講演を行った。香川県における小児FHマススクリーニングに関する研究成果を論文報告した。FHにおけるアキレス腱肥厚に関する研究を行い、来年度のガイドライン改訂の基準となるデータを報告した。また、ホモFHに関する指定難病データを用いた研究計画を策定し、倫理審査を終了し、データ取得の申請を行った。また、指定難病に関する遺伝子パネル解析を遂行し、関連する報告を行った。

分担研究者
 石橋 俊 自治医科大学・医学部内科学講座内
 分泌代謝学部門・教授
 横山 信治 中部大学・応用生物学部・客員教授
 島野 仁 筑波大学・医学医療系内分泌代謝・
 糖尿病内科・教授
 横手 幸太郎 千葉大学・大学院医学研究院・内分
 泌代謝・血液・老年内科学講座・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・理事長
 塚本 和久 帝京大学・医学部内科学講座・教授
 林 登志雄 国立大学法人東海国立大学機構・名
 古屋大学大学院医学系研究科看護
 学専攻健康発達看護学講座・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・医学研究科代謝生化学・
 教授
 土橋 一重 山梨大学・大学院総合研究部・小児
 科・医学研究員
 岩永 善高 国立循環器病研究センター・情報利
 用促進部・情報利用促進部特任部長
 竹上 未紗 国立循環器病研究センター・予防医
 学・疫学情報部・室長
 関島 良樹 信州大学・医学部内科学第三・教授
 石垣 泰 岩手医科大学・糖尿病・代謝内科・
 教授
 岡崎 啓明 東京大学・医学部附属病院・病院診
 療医（出向）
 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・循環器内科
 学・准教授
 小関 正博 大阪大学・大学院医学系研究科 循
 環器内科学講座・助教
 代田 浩之 順天堂大学・大学院医学研究科・循
 環器内科学・特任教授
 高橋 学 自治医科大学・医学部・客員研究員
 中村 公俊 熊本大学・大学院生命科学研究部小
 児科学講座・教授
 三井田 孝 順天堂大学・大学院医学研究科
 臨床病態検査医学・教授
 川尻 剛照 金沢大学・大学院 医薬保健研究総
 合研究科 循環器内科学・准教授
 南野 哲男 香川大学・医学部 循環器・腎臓・
 脳卒中内科学・教授
 岡崎 佐智子 東京大学・保健・健康推進本部・助
 教
 和田 淳 岡山大学・学術研究院医歯薬学域・
 腎・免疫・内分泌代謝内科学・教授

小倉 正恒 千葉大学大学院医学研究院・特任准
 教授
 吉田 博 東京慈恵会医科大学・臨床検査医学
 講座・教授
 片岡 有 国立循環器病研究センター・心臓血
 管内科冠疾患科・医長
 多田 隼人 国立大学法人金沢大学附属病院・循
 環器内科・助教

A. 研究目的

1. 難病診断精度の向上

指定難病である家族性高コレステロール血症（FH）（ホモ接合体）、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、脳腱黄色腫症、無βリポタンパク血症、家族性低βリポタンパク血症1（ホモ接合体）はそれぞれ遺伝性の希少疾患である。希少であるが故に正確な診断に必要な情報である、遺伝子変異の情報やその表現型に関する情報が希少であった。従って診断に必要な遺伝子パネル解析に関する研究を遂行するとともに、病原性変異情報の収集を行い、また疫学研究としてのレジストリ研究も活用することによりより精密な診断基準を策定・改訂するなどすることでこれら疾患の診断制度の向上を目指すものである。

2. 難病疫学研究

前述のように、これらの指定難病はいずれも希少であり故に臨床データさらには遺伝子のデータなども包括的にかつ全国にわたり集積すべきである。このような観点から我々はレジストリ研究（PROLIPID）研究を開始し、これらの希少疾患の臨床データのみならず遺伝学的背景についての情報も全国において収集することを目的とする。このような希少疾患に関するレジストリ研究は国内はもとより海外の患者に対する正確な診断・治療に資すると考えられプロトコル論文を英文で報告するとともに、成果についても英文雑誌への発表を予定する。また、近年開発され我が国でも上梓された PCSK9 阻害薬は難治性の高コレステロール血症患者に対して高い有効性を示す。一方で、本薬剤の導入により、これまで難治性高コレステロール血症患者に対して行われてきた LDL アフェレシス治療を中断する症例も出てきているが、このような症例、特にホモ FH 症例について PCSK9 阻害薬使用による LDL アフェレシス治療の中断が与える影響は不明であった。そこで、本研究班を中心として、日本動脈硬化学会の協力も得てこのような症例の全国調査研究を行いその予後調査を行うこととした。さらには難病等患者データベースのうち、ホモ FH のデータベースを活用し、本邦における診断・治療の実態を調査することとした。

3. 診療提供体制の構築/普及啓発

これら希少難病は、希少であるが故にこれまで

その診療体制が全ての地域で十分であるとは言えない状況であった。そこで、診療提供体制の構築・その普及啓発を目的として、関連学会シンポジウム等での疾患啓発・関連学会 HP とのリンク・研究班 HP での問い合わせ窓口の設置・研究班 HP での患者向け療養上の注意点の公開・疫学研究成果公開・研究班 SNS による正しい情報発信・患者会の開催や参加・市民公開講座の開催を予定する。

4. 移行期医療推進

これらの難病は全て遺伝性疾患であり、その症候は幼少期から出現するものが多い。一方で幼少期に診断されずに成人期に至り診断される症例もあり、また成人期になり顕性化する合併症も多いことから小児期から成人期にかけてシームレスに診断・治療が行われる体制の構築が望ましい。また、疾患によっては小児慢性特定疾患に指定されているものもあり、これらの制度上のギャップをいかにスムーズに埋めて患者およびその家族に安心して医療を受けて頂けるかというのも課題であると考え。従ってこれら疾患領域における移行期医療推進を目指し、これら疾患の中で最も頻度の高い FH における小児期および青年期の FH マスクリーニング研究を行い、効率的なスクリーニング法の開発を目指す。

B. 研究方法

1. 遺伝子パネル解析開発および病原性遺伝子変異情報の収集

金沢大学循環器内科で開発運用されている本研究班の関与する 8 疾患の原因遺伝子をカバーするパネル解析スキームを利用し、班員の所属研究機関やその関連施設での症例の解析を進める。解析した遺伝子変異の病原性の判定に関する研究も進めるとともに、判定の結果病原性であるとされた遺伝子変異情報について整理し報告する。これに伴い令和 4 年度より遺伝学的検査が保険収載された 4 疾患（家族性高コレステロール血症・原発性高カイトミクロン血症・無 β リポタンパク血症・家族性低 β リポタンパク血症 1 ホモ接合体）および既に収載されているタンジール病に関する検査結果の解釈に資する。

2. 疫学研究 (PROLIPID 研究)

担当 8 疾患のうち 7 疾患についてはレジストリ研究 (PROLIPID 研究) を既に開始・運用している。令和 3 年度に新たに指定された家族性低 β リポタンパク血症 1 ホモ接合体についてもレジストリに登録できるようにまずは項目の選定を行うとともに倫理審査を進める。本研究の特徴の一つとして、遺伝学的検査結果も収集する点が挙げられる。これにより臨床情報に留まることなく遺伝的背景についても情報を集積し、疾患の予後との関連を全国調査する。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。

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、ラソステロール、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)、脳髄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、一般診療の範疇内であり、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で承認されている。

3. 難病等患者データベースを用いた研究

担当8疾患のうち最も頻度の高いホモFHに関して、難病等患者データベースを用いて本疾患の診断・治療・予後に関する調査を行う。調査項目は生年月日、性別、出生市区町村、家族歴、発症年月、介護認定、要介護度、生活状況、身長、体重、脈拍、拡張期血圧、収縮期血圧、皮膚黄色腫(+出現時期)、腱黄色腫(+出現時期およびアキレス腱の厚さ)、弁疾患(有り無し、種類、手術の有無)、冠動脈疾患(有り無し、罹患枝数、PCIの有無、CABGの有無)、大動脈瘤(有り無し、大動脈瘤の部位、手術の有無)、閉塞性動脈硬化症(有り無し、Fontaine分類)、頸動脈硬化症(有り無し、平均IMT)、角膜輪の有無、頸部雑音の有無、心雑音の有無、検査年月日(未治療時、薬物治療時、LDLアフェレシス治療前、LDLアフェレシス治療後)、総コレステロール(未治療時、薬物治療時、LDLアフェレシス治療前、LDLアフェレシス治療後)、LDLコレステロール(未治療時、薬物治療時、LDLアフェレシス治療前、LDLアフェレシス治療後)、HDLコレステロール(未治療時、薬物治療時、LDLアフェレシス治療前、LDLアフェレシス治療後)、トリグセリド(未治療時、薬物治療時、LDLアフェレシス治療前、LDLアフェレシス治療後)、LDL受容体活性(未治療時、薬物治療時、LDLアフェレシス治療前、LDLアフェレシス治療後)、遺伝子検査実施の有無、遺伝子変異の有無・種類、鑑別診断、診断のカテゴリー、症状の概要・経過・特記すべき事項など、LDLアフェレシス治療(有無、回数、開始年月日)、スタチン治療(有無、薬剤名、用量、治療効果)、レジニン治療(有無、薬剤名、用量、治療効果)、プロブコール治療(有無、薬剤名、用量、治療効果)、エゼチミブ治療(有無、薬剤名、用量、治療効果)、抗凝固剤・抗血小板剤(有無、薬剤名、用量、治療効果)、その他の薬剤(有無、薬剤名、用量、治療効果)、記載年月日、とする。

解析は

- ・本症の上記各調査項目の平均値もしくは中央値、割合、期間、薬剤投与量、治療期間を評価する。
- ・本症の合併症（皮膚黄色腫、腱黄色腫、弁疾患、冠動脈疾患、大動脈瘤、閉塞性動脈硬化症、頸動脈硬化症、角膜輪の有無、頸部雑音の有無、心雑音の有無）の関連因子を、ロジスティック回帰分析で解析する（上記すべての調査項目）。
- ・遺伝子検査実施の割合、変異の有無の割合、変異の有無ならびに種類別に症候出現時期や本症合併症（皮膚黄色腫、腱黄色腫、弁疾患、冠動脈疾患、大動脈瘤、閉塞性動脈硬化症、頸動脈硬化症、角膜輪の有無、頸部雑音の有無、心雑音の有無）の割合、各薬物治療の効果を比較する（カイ二乗検定および分散分析）。

4. 疾患啓発

関連学会でのシンポジウムや患者会への参加や講演、市民公開講座を開催し、疾患の啓発活動を行う。前期班において研究班HPを作成し運用を開始したが、医療従事者や患者からの問い合わせ窓口を作成する。また、研究班HPに患者向けの療養上の注意点を公開するとともに、研究班SNSページを開設し、疾患についての正しい情報を発信する。また、疾患に関する個々の研究を通じて疾患啓発を行う。

5. 移行期医療推進

5-1. 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。

5-2. 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）。

C & D. 研究結果と考察

1. 遺伝子パネル解析開発および病原性遺伝子変

異情報の収集

金沢大学循環器内科で開発運用されている本研究班の関与する8疾患の原因遺伝子をカバーするパネル解析スキーム（[資料1](#)）を利用し、班員の所属研究機関やその関連施設での症例の解析を進めた。令和3年度には合計384例の解析を行い、そのうち7例の本研究班に関連した指定難病の診断に至った（[資料2](#)）。FHに関連した病原性遺伝子変異情報に関する英文論文を既に公表したほか（[資料3](#)）、シトステロール血症に関する病原性遺伝子変異に関する研究が勧められ、令和4年3月12日第86回日本循環器学会学術集会に於いて報告された。こちらについても英文雑誌への報告を予定している。これらの動きに平行して、本研究班、日本動脈硬化学会や日本人類遺伝学会より求めていた遺伝学体検査の保険収載のうち、令和4年度より、家族性高コレステロール血症・原発性高カイロミクロン血症・無βリポタンパク血症・家族性低βリポタンパク血症1ホモ接合体の4疾患が認められるにいたったが、これらの疾患の遺伝学的検査後の、病原性変異かどうかの判定において寄与すると思われる。

2. 疫学研究（PROLIPID 研究）

PROLIPID研究は、本研究班が扱う希少難病の研究の発展のために開始されたが、世界的にみてもこのような疾患におけるレジストリ研究は希少であり、成果は国内にとどまらず世界に発信すべきものである。このような視点から、本レジストリ研究に関するプロトコル論文を英文雑誌へと発表した（[資料4](#)、J Atheroscler Thromb誌：IF = 4.928）。また令和3年度に新たに難病指定された、家族性低βリポタンパク血症1ホモ接合体についてもレジストリ研究として登録ができるよう、項目の選定作業を開始するとともに、倫理審査の準備を行っている。

現状では合計980例の登録が完了し、約半数で5年のフォローアップも終了し、臨床的イベントデータの集積も進んでいる。希少難病の大規模レジストリは世界的にも大変貴重なデータであり、今後各疾患毎に必要な解析を予定する。

3. 難病等患者データベースを用いた研究

担当8疾患のうち最も頻度の高いホモFHに関して、難病等患者データベースを用いて本疾患の診断・治療・予後に関する調査を行うこととし、研究計画を立案し（[資料5](#)）、倫理審査を終了し、データ取得に関して厚生労働大臣より認可を得た（[資料6](#)）。現在データの受け取りにむけた最終調整中であり、データを受け取り次第解析予定である。

4. 疾患啓発

第53回日本動脈硬化学会総会・学術集会（令和3年10月）において本研究班主催のシンポジウムが

開催され、研究班で扱う難病についての症例報告やその診断・治療に関する議論が行われた。現地＋web形式（ハイブリッド形式）での開催で多くの医療従事者が本研究班の担当する難病についての最新の知識を共有することができた（資料7）。また、第19回国際動脈硬化学会サテライトシンポジウムとして（令和3年10月）、小児FHに関するシンポジウムを本研究班により開催した（資料8）。小児期からの診断や治療の重要性について議論され、本邦のみならず、海外からの演者や聴講者に対して疾患についての啓発を行った。また、第22回日本動脈硬化学会動脈硬化教育フォーラムにおいて、本研究班主催の市民公開講座を開催した（資料9）。医療従事者のみならず、一般市民に対して、血清脂質値の異常が難病の可能性があること、さらにはどのように診断するか、また研究班HPの問い合わせ窓口についても広く周知された。また、第86回日本循環器学会学術集会において、小児FHに関するシンポジウムが開催され、小児期からの診断や治療の重要性について議論され、本邦のみならず、海外からの演者や聴講者に対して疾患についての啓発を行うとともに、自民党参議院議員 自見英子先生からも循環器基本法や成育基本法などの法に基づいた小児の医療体制の充実の必要性のご発表があった（資料10）。また、疾患啓発の一環として、研究班HPにおいて、医療従事者向けの各疾患の英文総説・和文総説の公開とともに、一般の患者様やそのご家族様からの問い合わせにも対応する窓口を設置した（資料11）。令和3年度には医療従事者からの問い合わせ3件、一般の問い合わせが3件あり、うち2件では新規の難病診断に至った。難病情報センターHPの病気の解説（一般利用者向け）の改訂を行い、担当する全8疾患について改訂した（資料12）。また、令和3年9月に難治性高コレステロール血症患者会に研究班としてメンバーが参加し講演を行った。また、各疾患の研究および疾患啓発として、それぞれ学会発表・和文論文発表・英文論文発表を行った（資料13～資料20）

5. 移行期医療推進

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い、1回の測定よりも複数回の測定値で判定することが望ましいことや、現状での成人の診断基準を若年成人に当てはめた場合に、感度が低下することなどが報告された（資料21）。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。研究開始後香川県下の多くの医療施設と拠点病院との連携や、保健指導のモデリングが進むとともに、実際に2年間で新規の小児FHが50例以上、さらにはリバーサカスケードスクリーニング（小児を発端としてその親の世代の診断）として50例以上の新規成人FHの診断に至った。また、現状の小児FHの診断基準では感度・特異度ともに低いことが判明した（資料22）。

これらの成果はいずれも令和4年度に改訂予定であるFHの診断基準・ガイドラインに根拠として採用予定であり、移行期医療の推進のみならず正確な診断にも寄与しうる。

疾患の頻度が比較的高いFHについてはそのスクリーニング法が問題となることが多いが、発端者を契機にスクリーニングするカスケードスクリーニングの有用性を本研究班からは既に報告している（資料23）が、今回新たにマススクリーニングの有用性を示したものとなり、このような取り組みが今後費用対効果も検証したうえで全国的な取り組みへと拡大する足掛かりとなりうるものである。

6. 班会議

前述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24、資料25のとおりである。

また、班独自のホームページ（nanbyo-lipid.com）を作成し、令和元年7月にアクセスできるようになった。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. ホモFH

（学会等講演）

Sachiko Okazaki: „Early diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia in young adults“ The 19th International Symposium on Atherosclerosis (ISA) (2021年10月24日-27日 Kyoto, Japan (virtual))

Minamino T. Universal Screening for Familial Hypercholesterolemia in Children in Kagawa. ISA 2021 Pediatric Familial Hypercholesterolemia Satellite Symposium. 「Screening of Pediatric FH, when and how?」 2021.10.22

Harada-Shiba M, Familial hypercholesterolemia and PCSK9 inhibitor. ISA 2021, Luncheon Seminar 6, 2021年10月24日～27日, Kyoto, Japan.

Harada-Shiba M, Next steps after the global call to action. Roundtable session hosted by the WHF, FH Europe and EAS at the 89th EAS Congress, 2021年5月30日～6月2日, Web開催

Yu Kataoka, Sayaka Funabashi, Mika Hori, Matsune Ogura, Takahito Doi, Ryo Nishikawa, Kosaku Tsuda, Teruo Noguchi, Mariko Harada-Shiba IAS-defined Severe FH as a Very High-risk Target Requiring More Intensive Lipid-Lowering Management for their Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease The 19th International Symposium on Atherosclerosis (ISA) (2021年10月24日-27日 Kyoto, Japan (virtual))

Nagahara K, Tada H, Mizuno K, Hasegawa Y, Dobashi K. Genetic Analysis in FH children. The 19th international symposium on atherosclerosis (10/24-27/2021, Kyoto) S35, "Pediatric" familial hypercholesterolemia (FH) in children and young adults

Ogura M and McGowan M. Symposium 1: Awareness of Familial Hypercholesterolemia. The 19th International Symposium on Atherosclerosis (ISA 2021). Kyoto. Oct 25, 8:40-10:10. 国際会館アネックスホールでHybrid開催 (現地開催+WEB配信)

Ogura M. Latest Data on siRNA against PCSK9. International Congress on Lipids and Atherosclerosis 2021. Seoul, South Korea Sep 11. Webで発表

Ogura M. Awareness of Familial Hypercholesterolemia in Japan. The 19th International Symposium on Atherosclerosis (ISA 2021). Kyoto. Oct 25, 8:40-10:10. 国際会館アネックスホールでHybrid開催 (現地開催+WEB配信)

Ogura M, Harada-Shiba M, Masuda D, Arai H, Bujo H, Ishibashi S, Daida H, Koga N, Oikawa S, Yamashita S. On behalf of the FAME Study Group. Factors Associated with Carotid Atherosclerosis and Achilles Tendon Thickness in Japanese Patients with Familial Hypercholesterolemia: A Subanalysis of the Familial Hypercholesterolemia Expert Forum (FAME) Study (Poster Session). The 19th International Symposium on Atherosclerosis (ISA 2021). Kyoto.

Hirowatari Y, Ogura M, Manita D, Horiuchi M, Harada-Shiba M. Characteristics of HDL Subfraction Separated by Anion-Exchange Liquid Chromatography and Comparison between Chromatographic Patterns and Cholesterol Efflux Capacity with Familial Hypercholesterolemia (Poster Session). The 19th International Sympos

ium on Atherosclerosis (ISA 2021). Kyoto.

Marta Futema, Shizuya Yamashita Screening of pediatric FH, when and how? ISA2021 Pediatric Familial Hypercholesterolemia Satellite Symposium (October 22, 2021, Kyoto & Web)

Shizuya Yamashita, Daisaku Masuda, Mariko Harada-Shiba, Hidenori Arai, Hideaki Bujo, Shun Ishibashi, Hiroyuki Daida, Nobuhiko Koga, Shinichi Oikawa, FAME Study Group Effectiveness and safety of lipid-lowering drug treatments in Japanese patients with familial hypercholesterolemia (FH): FAME Study 第53回日本動脈硬化学会総会・学術集会(2021年10月23-24日、国立京都国際会館&web)

Ryo Naito, Hiroyuki Daida, Daisaku Masuda, Mariko Harada-Shiba, Hidenori Arai, Hideaki Bujo, Shun Ishibashi, Nobuhiko Koga, Shinichi Oikawa, Shizuya Yamashita, FAME Study Group. Relation of serum lipoprotein (a) to lipid profiles and atherosclerotic diseases in Japanese patients with heterozygous familial hypercholesterolemia (FH): From the FAME Study 第53回日本動脈硬化学会総会・学術集会(2021年10月23-24日、国立京都国際会館&web)

Kota Matsuki, Mariko Harada-Shiba, The CACHE investigators Association of familial hypercholesterolemia with levels of serum lathosterol and campesterol: The CACHE study FH analysis The 19th International Symposium on Atherosclerosis (October 24-27, 2021, Kyoto)

Takeshi Okada, Masahiro Koseki, Makoto Nishida, Takashi Omatsu, Katsunao Tanaka, Hiroyasu Inui, Jiuyang Chang, Kotaro Kanno, Ayami Suga, Tohru Ohama, Mitsuaki Ishihara, Takeshi Kujiraoka, Hiroaki Hattori, Daisaku Masuda, Shizuya Yamashita, Yasushi Sakata Targeted exon sequencing of 36 lipid-related genes in patients with clinically diagnosed familial hypercholesterolemia The 19th International Symposium on Atherosclerosis (October 24-27, 2021, Kyoto)

Ryo Naito, Hiroyuki Daida, Daisaku Masuda, Mariko Harada-Shiba, Hidenori Arai, Hideaki Bujo, Shun Ishibashi, Nobuhiko Koga, Shinichi Oikawa, Shizuya Yamashita Associations of Lp(a) with other lipid profiles and cardiovascular disease in Japanese patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: Familial Hypercholesterolemia Expert Forum (FAME) Study The 19th International Symposium on Atherosclerosis (October 24-27, 2021, Kyoto)

Takeshi Okada, Masahiro Koseki, Makoto Nishida, Takashi Omatsu, Katsunao Tanaka, Hiroyasu Inui, Jiuyang Chang, Kotaro Kanno, Ayami Suga, Tohru Ohama, Mitsuaki Ishihara, Takeshi

Kujiraoka, Hiroaki Hattori, Daisaku Masuda, Shizuya Yamashita, Yasushi Sakata Targeted Next-generation Sequencing of 36 Lipid-Related Genes in Patients with Clinically Diagnosed Familial Hypercholesterolemia AHA Scientific Sessions 2021 (November 13-15, 2021, On-demand)

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:「動脈硬化性疾患予防のための若年成人健診LDL-Cスクリーニングの有用性」第64回日本糖尿病学会年次学術集会 (2021年5月20-22日 富山 (virtual))

岡崎 啓明:「若年の高コレステロール血症は動脈硬化ハイリスク:診断と治療の進め方」明日へのシンポジウム 2 「脂質異常症の疑問を解決する」第53回日本動脈硬化学会総会 (2021年10月23・24日 京都 (virtual))

岡崎 啓明:「糖尿病と高尿酸血症:リスクと介入の基本」高血圧・循環器病予防療養指導士セミナー第53回日本動脈硬化学会総会 (2021年10月23・24日 京都 (virtual))

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:「動脈硬化性疾患予防のための若年成人 LDL- コレステロール健診の意義」第53回日本動脈硬化学会総会 (2021年10月23・24日 京都 (virtual))

岡崎啓明:「意外に身近な原発性脂質異常症」2021年6月29日 CVRM EXPERT Seminar (於:東京)

岡崎啓明:「動脈硬化予防のための若年期からのコレステロール管理」2021年7月6日 動脈硬化性疾患予防講演会 (於:東京)

岡崎啓明:「脂質管理の新たな治療戦略2021年3月26日 Kowa Webカンファレンス (於:岐阜 (virtual))

岡崎啓明:「cholesterol x years: 家族性高コレステロール血症の早期診断・早期治療」2021年3月17日 代謝・循環器疾患 学術講演会 (於:東京)

小倉正恒. 高LDL-C血症患者に潜むコレステリルエステル蓄積病を見つける! 治す! 第124回日本小児科学会学術集会 教育セミナー21 2021年4月17日. 京都市内ホテルからWEB配信

小倉正恒. 職場で高LDL-C血症の相談を受けたら~効率よくFHを見逃さないためのポイント~. 第53回日本動脈硬化学会総会・学術集会 合同シンポジウム6 (日本産業衛生学会) 職場における動脈硬化性疾患 (過労死) 予防と産業医の役割 2021年10月24日. 京都府京都市 (現地開催+WEB配信)

小倉正恒. 高LDLコレステロール血症に潜むライ

ソゾーム酸性リパーゼ欠損症. 第35回日本小児脂質研究会 ランチョンセミナー. (WEB配信)

小倉正恒, 斯波真理子, 増田大作, 荒井秀典, 武城英明, 石橋俊, 代田浩之, 古賀伸彦, 及川眞一, 山下静也. 家族性高コレステロール血症における頸動脈硬化とアキレス腱の厚さに関連する因子: Familial Hypercholesterolemia Expert Forum (FAME) 研究サブ解析. 第53回日本動脈硬化学会総会・学術集会 一般演題 (Moderated Poster Session 11. FH) 2021年10月24日. 京都府京都市 (現地開催+WEB配信)

多田隼人 シンポジウム7. 循環器疾患予防のリスク管理の現状 家族性高コレステロール血症における高LDL-C血症暴露蓄積の心血管疾患に及ぼす影響 第69回日本心臓病学会学術集会 米子Sep 17-19, 2021

多田隼人 シンポジウム3. 高コレステロール血症および末梢動脈疾患に対するLDLアフェレシス治療の新たな知見 分子標的薬時代のFHホモ接合体に対するLDLアフェレシス治療・PROLIPID研究について 第42回日本アフェレシス学会学術大会 東京 Oct 16-17, 2021

多田隼人 明日へのシンポジウム2. 脂質異常症の疑問を解決する 意外と知らないFH類似疾患とpolygenic FH:鑑別とその治療について 第53回日本動脈硬化学会総会・学術集会 京都 Oct 23-24, 2021

多田隼人, 岡田寛史, 野村章洋, 野原 淳, 高村雅之, 川尻剛照. ロミタピドを含む集学的LDL-C低下療法により動脈硬化進行抑制が得られたホモ接合体性家族性高コレステロール血症の小児例. 第53回日本動脈硬化学会総会 Oct 23-24, 2021 (京都)

多田隼人. 難治性FH: FHの個別化医療について. 第1回難治性FHセミナー May 29, 2021 (Web)

多田隼人. 見逃していませんか? 家族性高コレステロール血症~スクリーニング・遺伝子診断・個別化医療~. CVIT-TVインターベンション医が知っておくべき家族性高コレステロール血症診療のコツ Aug 20, 2021 (Web)

多田隼人. 本邦と欧州における診断基準の比較について. 第2回難治性FHセミナー Nov 13, 2021 (Web)

多田隼人. 家族性高コレステロール血症診療を見直す: 北陸プラス家族性高コレステロール血症レジストリー研究. 北陸プラス家族性高コレステロール血症 (FH) レジストリー講演会 Nov 19, 2021 (金沢)

松木恒太, 斯波真理子, The CACHE Investigators 家族性高コレステロール血症とコレステロール合成・吸収マーカーの関連: CACHE研究FH解析 第53回日本動脈硬化学会総会・学術集会 (2021年10月23-24日, 国立京都国際会館&web)

岡田健志、小関正博、西田 誠、尾松 卓、田中克尚、乾 洋勉、冠野昂太郎、嵯峨礼美、大濱 透、石原光昭、鯨岡 健、服部浩明、増田大作、山下静也 次世代シーケンサーを用いた家族性高コレステロール血症患者における脂質関連36遺伝子の遺伝子変異解析 第53 回日本動脈硬化学会総会・学術集会(2021年10月23-24日、国立京都国際会館&web)

斯波真理子 特別講演 脂質異常症難病の8疾患 第35回小児脂質研究会 (2021年11月19-20日(Web開催))

土井貴仁、片岡有、野口暉夫、斯波真理子、急性冠症候群既往の家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者における予後の性差に関する検討、第53回日本動脈硬化学会総会・学術集会、ポスター発表、2021年10月23日~24日、京都

斯波真理子 明日へのシンポジウム 新規技術による脂質低下薬の開発、第53回日本動脈硬化学会総会・学術集会、2021年10月23日~24日、京都

小関正博, Frederick Raal, Daniel Gaudet, 藤井直彦, 川尻剛照, 大坪義彦, 柳光司, Shazia Ali, Poulabi Banerjee, Kuo-Chen Chan, Nagwa Khillia, Robert Porady, Yi Zhang, 斯波真理子, 家族性高コレステロール血症ホモ接合体の日本人患者におけるエビナクマブの長期安全性と有効性の検討、第53回日本動脈硬化学会総会・学術集会、2021年10月23日~24日、京都

山岡誠、道倉雅仁、小倉正恒、細田公則、斯波真理子、家族性高コレステロール血症患者におけるLipoprotein(a)とアキレス腱厚との関連性、第53回日本動脈硬化学会総会・学術集会、2021年10月23日~24日、京都

平川晋也、花房規男、石森勇、和田篤志、大久保淳、岩本ひとみ、中永士師明、佐藤元美、太田秀一、清島真理子、横山陽子、伊藤孝史、草生真規雄、王子聡、村上淳、土谷健、斯波真理子、山路健、松尾秀徳、日本アフェレシスレジストリについて~REDCap-SaaSを利用したデータ登録システムの構築~、第42回日本アフェレシス学会学術大会、2021年10月16日~17日、東京

槇野久士、玉那覇民子、松原正樹、肥塚諒、小川浩司、細田公則、斯波真理子、FHにおけるLDLアフェレシス治療のポジショニング~COVID-19感染禍における考察も含めて、第42回日本アフェレシス学会学術大会、シンポジウム、2021年10月16日~17日、東京

杉本紀人、林淳祐、船木涼平、保積恵美、和田郁人、斯波真理子、和田俊一、浦田秀仁、プロドラッグ型ホスホトリエステル修飾を導入したGapmer核酸の合成とその評価、日本核酸医学学会第6回年会、ポスター発表、2021年6月27日~29日、Web

Harada-Shiba M, Kokame K, Kakuni M, Wada F. Development of nucleic acid drugs and model animals, 第43回日本血栓止血学会学術集会、シ

ンポジウム1、2021年5月28日~31日、Web

山下静也 3. デイスカッション(診断に難渋している症例相談など) 第1回難治性FH Web Seminar (2021年5月29日、Web開催)

山下静也 特別講演 小関正博 「家族性高コレステロール血症の最前線-FHのその常識、もしかして非常識?」 第2回Senshu FH Network (2021年8月7日)

山下静也 もしかしてあなたも? 家族性高コレステロール血症 NHKきょうの健康 徹底対策! 動脈硬化(4) (2021年10月7日放送)

山下静也 本邦におけるFHの実態調査(FAME Study) 第2回難治性FH Web Seminar (2021年11月13日、Web開催)

(和文論文)

岡崎啓明: 「【内科疾患の診断基準・病型分類・重症度】(第10章)代謝・内分泌「家族性高コレステロール血症」」内科127(4): 944-948, (2021.04)

岡崎啓明: 「スタチンによる筋症状: N-of-1試験からわかったこと ~ノセボ効果の見える化により、研究参加者の多くがスタチン再開~」The Mainichi Medical Journal (MMJ) 17(4):116, (2021.08)

塚本和久 発展する脂質異常症治療 — 現状と課題 (特集)健康診断と予防医学 Medical Practice 38(2), 219-225, 2021

塚本和久 脂質異常症—高LDLコレステロール血症 今日の治療指針 2021年版—私はこう治療している (福井次矢、高木誠、小室一成 総編集) 医学書院 pp 774-777, 2021

塚本和久 高LDLコレステロール血症 私の治療 (猿田享男、北村惣一郎 総監修) 日本医事新報 5085, pp 42-43, 2021

土橋一重 治療法の再整理とアップデートのために 専門家による私の治療 家族性高コレステロール血症(小児) 日本医事新報5061: 43-44, 2021. 4月

小倉正恒 「家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体の治療」(特集 脂質異常症の動向と治療の展望~ここまで到達した高コレステロール血症の治療~(総説)) カレントセラピー 2021; 39巻9号: 22-27

小倉正恒 「RNAi治療薬inclisiranによるPCSK9阻害」(話題/総説)糖尿病・内分泌代謝科 2021; 53巻3号: 318-324

小倉正恒 「脂質異常症の間診・身体所見と臨床検査」(総説)日本医師会雑誌「生涯教育シリーズ-101 内分泌疾患・糖尿病・代謝疾患—診療のエッセンス」2021; 150巻・特別号(2): 275-276

小倉正恒 「角膜輪、皮膚黄色腫の写真/アキレス

臍肥厚の肉眼的所見とX線像・超音波画像」(カラー口絵/解説) 日本医師会雑誌「生涯教育シリーズ-101 内分泌疾患・糖尿病・代謝疾患—診療のエッセンス」2021; 150巻・特別号(2): 275-276

山下静也 第22章 脂質異常症用薬 ポケット判 治療薬UP-TO-DATE 2021 (監修: 矢崎義雄、編集: 松澤佑次、永井良三、伊藤貞嘉、松原和夫): 350-362, 2021 (メデイカルレビュー社)

山下静也 2. 脂質異常症 日常診療に活かす診療ガイドラインUP-TO-DATE 2022-2023, in press (メデイカルレビュー社)

山下静也、秋下雅弘、浅田祐士郎、荒井秀典、石橋俊、江頭健輔、岡村智教、梶波康二、木下 誠、葛谷雅文、神崎恒一、斯波真理子、島野 仁、平田健一、横手幸太郎、横出正之、吉田雅幸、増田大作 脂質異常症改善薬の臨床評価に関するガイドラインについて 薬生薬審発0706第1号 (令和3年7月6日)

山下静也 2020年度日本内科学会生涯教育講演会 Cセッション 脂質異常症の検査と治療の最前線 日本内科学会雑誌110(3): 546-555, 2021

山下静也 特集 ドクターにお聞きしました コレステロールと中性脂肪 すこぶる第217号 冬号2021 (令和3年1月1日発行): 6-11, 2021

山下静也 III章. 代謝疾患 1. 脂質代謝異常 1) リポタンパク代謝とその調節機構 生涯教育シリーズ101 日本医師会雑誌第150巻・特別号(2) 内分泌疾患・糖尿病・代謝疾患—診療のエッセンス (監修: 横手幸太郎、編集: 小川佳宏、下村伊一郎、山内敏正): S268-271, 2021

山下静也 特集: 脂質異常症の動向と治療の展望—ここまで到達した高コレステロール血症の治療—家族性高コレステロール血症の診断と問題点 カレントセラピー 39(9): 813-819, 2021

山下静也 徹底対策! 動脈硬化 もしかしてあなたも? 家族性高コレステロール血症 きょうの健康2021年10月号: 38-41, 2021

斯波真理子, LDLR (関連疾患: 家族性高コレステロール血症), 小児科診療 Vol. 84 No. 11, 1540-1544. 2021. 11

斯波真理子, 家族性高コレステロール血症, 日本医師会雑誌 第150巻 特別号(2), 277-279, 2021. 10

斯波真理子, 小児家族性高コレステロール血症の地用, Current Therapy Vol. 39 No. 9, 34-38, 2021. 9

(英文論文)

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. Homozygous Familial Hypercholesterolemia.

esterolemia.

J Atheroscler Thromb. 2021 Jul 1;28(7):665-678.

Matsunaga K, Mizobuchi A, Fu HY, Ishikawa S, Tada H, Kawashiri MA, Yokota I, Sasaki T, Ito S, Kunikata J, Iwase T, Hirao T, Yokoyama K, Hoshikawa Y, Fujisawa T, Dobashi K, Kusaka T, Minamino T.

Universal Screening for Familial Hypercholesterolemia in Children in Kagawa, Japan. J Atheroscler Thromb. 2021 Jun 26.

Sayaka Funabashi, Yu Kataoka, Sayaka Funabashi, Mika Hori, Masatsune Ogura, Yuriko Nakao, Kunihiro Nishimura, Takahito Doi, Ryo Nishikawa, Kosaku Tsuda, Teruo Noguchi, Mariko Harada-Shiba. Substantially elevated atherosclerotic risks in Japanese Severe Familial Hypercholesterolemia Defined by the International Atherosclerosis Society. JACC Asia 2021;1:245-255.

Yokoyama S. Finding Importance for Universal Screening of Familial Hypercholesterolemia. J Atheroscler Thromb. 2021 Jul 10. doi: 10.5551/jat.ED183. Epub ahead of print. PMID: 34248088.

Yokoyama S. Measurement of Achilles Tendon Thickness is a Key for International Harmonization in Clinical Diagnosis of Familial Hypercholesterolemia. J Atheroscler Thromb. 2021 Jun 5. doi: 10.5551/jat.ED180. Epub ahead of print. PMID: 34092747.

Omote K, Yokota I, Nagai T, Sakuma I, Nakagawa Y, Kamiya K, Iwata H, Miyauchi K, Ozaki Y, Hibi K, Hiro T, Fukumoto Y, Mori H, Hokimoto S, Ohashi Y, Ohtsu H, Ogawa H, Daida H, Iimuro S, Shimokawa H, Saito Y, Kimura T, Matsuzaki M, Nagai R, Anzai T. High-Density Lipoprotein Cholesterol and Cardiovascular Events in Patients with Stable Coronary Artery Disease Treated with Statins: An Observation from the REAL-CAD Study. J Atheroscler Thromb 2021. Jan 9. doi: 10.5551/jat.59881. Online ahead of print.

Naito R, Daida H, Masuda D, Harada-Shiba M, Arai H, Bujo H, Ishibashi S, Koga N, Oikawa S, Yamashita S. Relation of Serum Lipoprotein(a) Levels to Lipoprotein and Apolipoprotein Profiles and Atherosclerotic Diseases in Japanese Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: Familial Hypercholesterolemia Expert Forum (FAME) Study. J Atheroscler Thromb 2021. Aug 30. doi: 10.5551/jat.63019. Online ahead of print

Fukase T, Dohi T, Kato Y, Chikata Y, Takahashi N, Endo H, Doi S, Nishiyama H, Okai I, Iwata H, Okazaki S, Isoda K, Miyauchi K, Daida

- H, Minamino T. High Apolipoprotein E Levels Predict Adverse Limb Events in Patients with Peripheral Artery Disease Due to Peripheral Artery Disease Undergoing Endovascular Treatment and On-Statins Treatment. *Int Heart J* 2021;62:872-8.
- Fukase T, Dohi T, Chikata Y, Takahashi N, Endo H, Doi S, Nishiyama H, Kato Y, Okai I, Iwata H, Okazaki S, Isoda K, Miyauchi K, Daida H, Minamino T. Serum apolipoprotein E levels predict residual cardiovascular risk in patients with chronic coronary syndrome undergoing first percutaneous coronary intervention and on-statin treatment. *Atherosclerosis* 2021;333:9-15.
- Dobashi K.: Changes in Serum Cholesterol in Childhood and its Tracking to Adulthood. *J Atheroscler Thromb.* 2021. (in press)
- Nagahara K, Nishibukuro T, Ogiwara Y, Ikegawa K, Tada H, Yamagishi M, Kawashiri MA, Ochi A, Toyoda J, Nakano Y, Adachi M, Mizuno K, Hasegawa Y, Dobashi K.: Genetic Analysis of Japanese Children Clinically Diagnosed with Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb.* 2021. (in press)
- Matsunaga K, Mizobuchi A, Fu HY, Ishikawa S, Tada H, Kawashiri MA, Yokota I, Sasaki T, Ito S, Kunikata J, Iwase T, Hirao T, Yokoyama K, Hoshikawa Y, Fujisawa T, Dobashi K, Kusaka T, Minamino T.: Universal Screening for Familial Hypercholesterolemia in Children in Kagawa, Japan. *J Atheroscler Thromb.* 2021. (in press)
- EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). Global perspective of familial hypercholesterolaemia: a cross-sectional study from the EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *Lancet.* 2021 Nov 6;398(10312):1713-1725.
- Yamashita S, Masuda D, Harada-Shiba M, Arai H, Bujo H, Ishibashi S, Daida H, Koga N, Oikawa S; FAME Study Group. Effectiveness and Safety of Lipid-Lowering Drug Treatments in Japanese Patients with Familial Hypercholesterolemia: Familial Hypercholesterolemia Expert Forum (FAME) Study. *J Atheroscler Thromb.* 2021 May 13. doi: 10.5551/jat.62764. Epub ahead of print. PMID: 33980760.
- 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.* 2021; 10(4): e018263.
- 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.* 2021. doi: 10.5551/jat.58909
- 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.* 2021 Jul;14(7):1483-1485.
- Kuyama N, Kataoka Y, Takegami M, Nishimura K, Harada-Shiba M, Hori M, Ogura M, Otsuka F, Asaumi Y, Noguchi T, Tsujita K, Yasuda S. Circulating Mature PCSK9 Level Predicts Diminished Response to Statin Therapy. *J Am Heart Assoc.* 2021; 10(11): e019525.
- Ishii T, Ogura M, Nakamori H, Hori M, Harada-Shiba M, Tamura K, Oyama K. Switching from lipoprotein apheresis to evolocumab in FH siblings on hemodialysis: case reports and discussion. *CEN Case Rep.* 2021; 10(4): 592-597.
- Ogura M, Harada-Shiba M, Masuda D, Arai H, Bujo H, Ishibashi S, Daida H, Koga N, Oikawa S, Yamashita S; FAME Study Group. Factors Associated with Carotid Atherosclerosis and Achilles Tendon Thickness in Japanese Patients with Familial Hypercholesterolemia: A Subanalysis of the Familial Hypercholesterolemia Expert Forum (FAME) Study. *J Atheroscler Thromb.* 2021 Jun 10. doi: 10.5551/jat.62925. Online ahead of print.
- Tada H, Hori M, Matsuki K, Ogura M, Nohara A, Kawashiri MA, Harada-Shiba M. Achilles Tendon Thickness Assessed by X-ray Predicting a Pathogenic Mutation in Familial Hypercholesterolemia Gene. *J Atheroscler Thromb.* 2021 Jun 11. doi: 10.5551/jat.62869. Online ahead of print.
- Yoshida H, Hirowatari Y, Ogura M, Harada-Shiba M. Current concept and residual issues of lipoprotein(a) determination for a cardiovascular risk factor. *Eur J Clin Invest.* 2021 Nov 8:e13700, in press
- Funabashi S, Kataoka Y, Hori M, Ogura M, Nakao Y, Nishimura K, Doi T, Nishikawa R, Tsuda K, Noguchi T, Harada-Shiba M. Substantially Elevated Atherosclerotic Risks in Japanese Severe Familial Hypercholesterolemia Defined by the International Atherosclerosis Society. *JACC: Asia.* 2021 Sep, 1(2): 245-255.

Michikura M, Ogura M, Hori M, Matsuki K, Makino H, Hosoda K, Harada-Shiba M. Association between Achilles tendon softness and atherosclerotic cardiovascular disease in patients with familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*. 2021, accepted.

Tada H, Okada H, Nohara A, Yamagishi M, Takamura M, Kawashiri MA. Effect of Cumulative Exposure to Low-Density Lipoprotein-Cholesterol on Cardiovascular Events in Patients With Familial Hypercholesterolemia. *Circ J*. 2021 Oct 25;85(11):2073-2078

Nomura A, Sato T, Tada H, Kannon T, Hosomichi K, Tsujiguchi H, Nakamura H, Takamura M, Tajima A, Kawashiri MA. Polygenic risk scores for low-density lipoprotein cholesterol and familial hypercholesterolemia. *J Hum Genet*. 2021 Nov;66(11):1079-1087

Tada H, Yamagami K, Kojima N, Shibayama J, Nishikawa T, Okada H, Nomura A, Usui S, Sakata K, Takamura M, Kawashiri MA. Prevalence and Impact of Apolipoprotein E7 on LDL Cholesterol Among Patients With Familial Hypercholesterolemia. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Apr 13;8:625852

Tada H, Takamura M, Kawashiri MA. Familial Hypercholesterolemia: A Narrative Review on Diagnosis and Management Strategies for Children and Adolescents. *Vasc Health Risk Manag*. 2021 Feb 17;17:59-67

Tada H, Okada H, Nomura A, Nohara A, Yamagishi M, Takamura M, Kawashiri MA. Prognostic impact of cascade screening for familial hypercholesterolemia on cardiovascular events. *J Clin Lipidol*. 2021 Mar-Apr;15(2):358-365

Tada H, Okada H, Nomura A, Usui S, Sakata K, Nohara A, Yamagishi M, Takamura M, Kawashiri MA. Clinical Diagnostic Criteria of Familial Hypercholesterolemia - A Comparison of the Japan Atherosclerosis Society and Dutch Lipid Clinic Network Criteria. *Circ J*. 2021 May 25;85(6):891-897

Antonio J Vallejo-Vaz, Christophe AT Stevens, Alexander RM Lyons, Kanika S Dharmayat, Tomas Freiburger, G Kees Hovingh, John JP Kastelein, Pedro Mata, Frederick J Raal, Raul D Santos, Handrean Soran, Gerald F. Watts, Marianne Abifadel, Carlos A Aguilar-Salinas, Khalid Alhabib, Mutaz Alkhneifawi, Wael Almahmed, Fahad Alnouri, Rodrigo Alonso, Khalid Al-Rasadi, Ahmad Al-Sarraf, Nasreen Al-Sayed, Francisco Araujo-Pestana, Tester F Ashavaid, Maciej Banach, Sophie Béliard, Christoph J Binder, Martin P Boggsrud, Mafalda Bourbon, Krzysztof Chlebus, Pablo Corral, Kairat Davletov, Olivier S Descamps, Ronen Durst, Marat

Ezhov, Dan Gaita, Jacques Genest, Urh Groselj, Mariko Harada-Shiba, Kirsten B Holven, Meri Kaykcioglu, Weerapan Khovidhunkit, Katarina Lalic, Gustavs Latkovskis, Ulrich Laufs, Evangelos Liberopoulos, Marcos M Lima-Martinez, Jie Lin, Vincent Maher, David Marais, Winfried März, Erkin Mirrahimov, André R Mizer, Olena Mitchenko, Hapizah Nawawi, Børge G Nordestgaard, Andrie Panayiotou, György Paragh, Zaneta Petrulioniene, Belma Pojskic, Arman Postadzhiyan, Katarina Raslova, Ashraf Reda, Željko Reiner, Fouzia Sadiq, Wilson E hidiamen Sadoh, Heribert Schunkert, Aleksandr B Shek, Mario Stoll, Erik Stroes, Ta-Chen Su, Tavintharan Subramaniam, Andrey V Susekov, Myra Tilney, Brian Tomlinson, Thanh Huong Truong, Alexandros Tselepis, Anne Tybjærg-Hansen, Alejandra Vázquez Cárdenas, Margus Viigimaa, Luya Wang, Shizuya Yamashita, Lale Tokgozoglul, Alberico L. Catapano, Kausik K Ray; on behalf of the EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC) Investigators Global perspective of familial hypercholesterolaemia: a cross-sectional study from the EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC) *Lancet* 398(10312):1713-1725, 2021

Kawame H, Fukushima A, Fuse N, Nagami F, Suzuki Y, Sakurai-Yageta M, Yasuda J, Yamaguchi-Kabata Y, Kinoshita K, Ogishima S, Takai T, Kuriyama S, Hozawa A, Nakaya N, Nakamura T, Minegishi N, Sugawara J, Suzuki K, Tomita H, Uruno A, Kobayashi T, Aizawa Y, Tokutomi T, Yamamoto K, Ohneda K, Kure S, Aoki Y, Katagiri H, Ishigaki Y, Sawada S, Sasaki M, Yamamoto M. The return of individual genomic results to research participants: design and pilot study of Tohoku Medical Megabank Project. *J Hum Genet*. 2021 Jul 8. doi: 10.1038/s10038-021-00952-8. Online ahead of print.

2. LCAT欠損症

(学会等講演)

黒田正幸、前澤善朗、山本徳男、三川信之、和田淳、益崎裕章、花岡英紀、麻生雅是、齋藤康、横手幸太郎。Familial LCAT deficiency and its treatment by Genetically Modified Adipocytes, GMAC.

第62回日本先天代謝異常学会学術集会。2021. 11. 4-6. 名古屋

塚越彩乃、前澤善朗、黒田正幸、寺本直弥、金子ひより、南塚拓也、林愛子、正司真由美、加藤尚也、越坂理也、横手幸太郎。微量アルブミン尿を呈するLCAT欠損症の1例。

第53回日本動脈硬化学会総会・学術集会。2021. 10. 23-24. 京都

斯波真理子 特別講演 脂質異常症難病の8疾患

第35回小児脂質研究会 (2021年11月19-20日 (Web開催))

(英文論文)

Masayuki Kuroda, Hideaki Bujo, Koutaro Yokote, Takeyoshi Murano, Takashi Yamaguchi, Masatsune Ogura, Katsunori Ikewaki, Masahiro Koseki, Yasuo Takeuchi, Atsuko Nakatsuka, Mika Hori, Kota Matsuki, Takashi Miida, Shinji Yokoyama, Jun Wada, Mariko Harada-Shiba. Current Status of Familial LCAT Deficiency in Japan: J Atheroscler Thromb 2021 Jul 1;28(7):679-691.

3. シトステロール血症

(学会等講演)

Satoru Takase, Hiroyuki Ishiura, Masaki Tanaka, Sachiko Okazaki, Mikio Takanashi, Chengheng Li, Jingxuan Shi, Yoko Iizuka, Jun Mitsui, Shoji Tsuji, Takashi Kadowaki, Toshimasa Yamauchi, Hiroaki Okazaki. „Combined Genetic Defects of Sitosterolemia and Familial Hypercholesterolemia”. American Heart Association Scientific Sessions 2021 (2021年11月13日-15日, virtual)

Takeshi Okada, Masahiro Koseki, Hisashi Kato, Koichi Tomita, Takahiro Matsui, Katsunao Tanaka, Jiuyang Chang, Hiroyasu Inui, Kotaro Kanno, Ayami Saga, Tohru Ohama, Mitsuaki Ishihara, Takeshi Kujiraoka, Hiroaki Hattori, Makoto Nishida, Shizuya Yamashita, Yasushi Sakata. A case with sitosterolemia accompanied with macrothrombocytopenia and bilateral elbow tuberous xanthomas. The 19th International Symposium on Atherosclerosis (October 24-27, 2021, Kyoto)

多田隼人. 意外と知らないFH類似疾患とpolygenic FH: 鑑別とその治療について. 第53回日本動脈硬化学会総会 Oct 23-24, 2021 (京都)

岡田健志、小関正博、加藤 恒、富田興一、松井崇浩、田中克尚、乾 洋勉、冠野昂太郎、大濱 透、西田 誠、石原光昭、鯨岡 健、服部浩明、山下静也、坂田泰史. 巨大血小板性血小板減少症と両側肘部黄色腫を契機に診断されたシトステロール血症の1例. 第53回日本動脈硬化学会総会・学術集会(2021年10月23-24日、国立京都国際会館&web)

斯波真理子 特別講演 脂質異常症難病の8疾患 第35回小児脂質研究会 (2021年11月19-20日 (Web開催))

(英文論文)

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. Diagnosis and Management of Sitosterolemia 2021. J Atheroscler Thromb. 2021 Aug 1;28(8):791-8

01.

Iyama K, Ikeda S, Koga S, Yoshimuta T, Kawano H, Tsuji S, Ando K, Matsushima K, Tada H, Kawashiri MA, Kawakami A, Maemura K. Acute Coronary Syndrome Developed in a 17-year-old boy with Sitosterolemia Comorbid with Takayasu Arteritis: A Rare Case Report and Review of the Literature. Intern Med. 2021 Oct 5. doi: 10.2169/internalmedicine.8288-21. Online ahead of print.

Yamada Y, Sugi K, Gatate Y, Senbonmatsu T, Inoue I, Fukushima K, Iguchi A, Nakajima H, Muramatsu T, Nakano S, Tada H. Premature Acute Myocardial Infarction in a Young Patient With Sitosterolemia. CJC Open. 2021 May 4;3(8):1085-1088

4. タンジール病

(学会等講演)

斯波真理子 特別講演 脂質異常症難病の8疾患 第35回小児脂質研究会 (2021年11月19-20日 (Web開催))

(英文論文)

Koseki M, Yamashita S, Ogura M, Ishigaki Y, Ono K, Tsukamoto K, Hori M, 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 Tangier Disease. J Atheroscler Thromb. 28(8):802-810, 2021

5. 原発性高カイロミクロン血症

(学会等講演)

Yokote K. (2021) (Web講演) From Fibrates to SPPARM α : A New Challenge to Residual Cardiovascular. The 19th International Symposium on Atherosclerosis. 2021.10.26, Kyoto, Japan.

Yokote K. (2021) (Web講演) Future perspectives on the management of triglyceride and residual risk. The 19th International Symposium on Atherosclerosis. 2021.10.26, Kyoto, Japan.

Yokote K, Yamashita S, Arai H, Araki E, Matsushita M, Nojima T, Suganami H, Ishibashi S. (2021) (Web一般演題)

Effect of pemafibrate, a selective PPAR α modulator (SPPARM α), on neutrophil-lymphocyte ratio (NLR): a pooled-analysis from 6 randomized, double-blind, placebo-controlled trials. The 19th International Symposium on Atherosclerosis.

lerosis. 2021.10.26, Kyoto, Japan.

Daisaku Masuda, Shziuya Yamashita, Katsunao Tanaka, Takeshi Okada, Masahiro Koseki, Mako to Nishida, Kenta Mori, Tatsurou Ishida, Ken-ichi Hirata APSAVD-IAS-JAS Joint Symposium "Evidence of Triglyceride-rich Lipoproteins and Remnant Cholesterol for Residual Cardiovascular Risk Management" Multicenter clinical study for the examination of apolipoprotein B-48 level as a screening marker for coronary artery disease The 19th International Symposium on Atherosclerosis (October 24-27, 2021, Kyoto)

Katsunao Tanaka, Masahiro Koseki, Hisashi Kato, Jiuyang Chang, Takeshi Okada, Kotaro Kanno, Hiroyasu Inui, Yinghong Zhu, Tohru Ohama, Makoto Nishida, Kazuya Miyashita, Shizuya Yamashita, Yasushi Sakata A case of anti-GPIIb/IIIa antibody positive hyperchylomicronemia accompanied with idiopathic thrombocytopenic purpura The 19th International Symposium on Atherosclerosis (October 24-27, 2021, Kyoto)

Hidenori Arai, Shizuya Yamashita, Koutaro Yokote, Eiichi Araki, Mitsunori Matsushita, To shiaki Nojima, Hideki Suganami, Shun Ishibashi Efficacy and safety of pemafibrate, a selective PPAR α modulator (SPPARM α), in older patients with hypertriglyceridemia in combination with or without statin: a pooled analysis from 6 randomized, double-blind, placebo-controlled trials The 19th International Symposium on Atherosclerosis (October 24-27, 2021, Kyoto)

田中 督記, 高梨 幹生, 木村 武史, 李 騁騁, 石 婧璇, 高瀬 暁, 岡崎 佐智子, 飯塚 陽子, 門脇 孝, 山内 敏 正, 岡崎 啓明: 「インスリン欠乏時の重度高中性脂肪血症のマウスモデル確立と分子機序解明」第64回日本糖尿病学会年次学術集会 (2021年5月20-22日 富山 (virtual))

岡崎 啓明: 「中性脂質代謝と動脈硬化: 新たな制御標的の探索」第16回五島雄一郎賞受賞講演 第53回日本動脈硬化学会総会 (2021年10月23・24日 京都 (virtual))

岡崎 啓明: 「後に SLE を発症した抗 GPIIb/IIIa 抗体による原発性高カイトロミクロン血症」のディスカッション」シンポジウム14: 「行列のできる診療相談所: 迷い・悩んだ症例から学ぶ、原発性脂質異常症診断・治療」第53回日本動脈硬化学会総会 (2021年10月23・24日 京都 (virtual))

田中 督記, 石 婧璇, 高梨 幹生, 高瀬 暁, 岡崎 佐智子, 飯塚 陽子, 門脇 孝, 山内 敏正, 岡崎 啓明: 「ベキサロテンによる薬剤性高中性脂肪血症のマウスモデル確立と分子機序解明」第53回日本動脈硬化学会総会 (2021年10月23・24日 京都 (virtual))

佐藤 元彌, 田村 嘉章, 中西 恵, 糸数 祐公子, 全 秀剛, 大隅 瞬, 岡崎 啓明, 豊島 堅志, 千葉 優子, 荒木 厚: 「著明な高トリグリセライド (TG) 血症による急性膵炎を発症した2型糖尿病の1例」第672回日本内科学会関東地方会 (2021年10月9日 東京)

高橋 学, 田副 文子, 武井 祥子, 宮下 かずや, 武井 暁一, 若林 徹治, 永島 秀一, 倉科 智行, 岡田 健太, 海老原 健, 石橋 俊: GPIIb/IIIa異常により重症高トリグリセライド血症を呈した2症例 日本動脈硬化学会総会プログラム・抄録集53回 Page67 (2021.10)

小倉正恒. 高トリグリセライド血症の成因. 第53回日本動脈硬化学会総会・学術集会 スポンサー シンポジウム トリグリセライド管理を基盤とした動脈硬化のリスクマネジメント 2021年10月23日. 京都府京都市 (現地開催+WEB配信)

山下 静也, 荒井 秀典, 横手 幸太郎, 荒木 栄一, 松下 光儀, 野島 俊秋, 菅波 秀規, 石橋 俊 低 HDL-C血症合併高TG血症患者における選択的PPAR α モジュレーター (SPPARM α) ペマフィブラート (PEM) のHDLに及ぼす影響~国内プラセボ (PBO) 対照6治験併合解析~ 第53回日本動脈硬化学会総会・学術集会 (2021年10月23-24日、国立京都国際会館&web)

田中克尚, 小関 正博, 加藤 恒, 岡田 健志, 嵯峨 礼美, 冠野 昂太郎, 常 久洋, 乾 洋勉, 朱 穎竈, 大濱 透, 西田 誠, 宮下かずや, 山下静也, 坂田泰史 特発性血小板減少性紫斑病を伴う抗GPIIb/IIIa抗体陽性自己免疫性高カイトロミクロン血症の1例 第53回日本動脈硬化学会総会・学術集会 (2021年10月23-24日、国立京都国際会館&web)

斯波真理子 特別講演 脂質異常症難病の8疾患 第35回小児脂質研究会 (2021年11月19-20日 Web開催)

斯波真理子 会長講演 原発性高カイトロミクロン血症の病態とアンチセンスを用いた新規治療法の開発 第20回遺伝子・デリバリー研究会シンポジウム (2021年12月4日、慶応大学日吉キャンパス)

(和文論文)

岡崎啓明: 「Angiopoietin-like 3 protein抑制による脂質異常症治療について」糖尿病・内分泌代謝科 53(3): 284-291, (2021.09)

岡崎啓明: 「【内科疾患の診断基準・病型分類・重症度】(第10章)代謝・内分泌「原発性高カイトロミクロン血症」」内科127(4): 949-953, (2021.04)

岡崎啓明: 「特集 2020年代の内科診療— 26テーマの近未来予想 「脂質異常症診療: 期待される高LDL-C血症, 高TG血症の新薬とパラダイムシフト」内科128(6):, (2021.12掲載予定)

岡崎啓明: 「脂質異常症—高TG血症, 低HDLコレステロール血症」今日の治療指針2022, 医学書院 (2

021年度掲載予定)

岡崎啓明:「脂質異常症(糖尿病合併例も含めて)」最新ガイドラインに基づく代謝・内分泌疾患診療指針, 総合医学社(2021年度掲載予定)

岡崎啓明:「その他の原発性脂質異常症」『日本医師会雑誌』特別号「内分泌疾患・糖尿病・代謝疾患一診療のエッセンス」(2021年度掲載予定)

岡崎啓明:「脂質異常・メタボ」『ほどほど簡単な内科診療の問題集』(2021年度掲載予定)

塚本和久 難治性高トリグリセライド血症 脂質異常症の動向と治療の展望 カレントセラピー 39(9), 860-864, 2021

塚本和久 高トリグリセライド血症 私の治療(猿田享男、北村惣一郎 総監修) 日本医事新報 5086, p39, 2021

(英文論文)

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 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 Primary Chylomicronemia. *J Atheroscler Thromb.* 2021 Sep 1;28(9):883-904.

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 Cardiomyopathy with Massive Myocardial Triglyceride which Was Proven Using Proton-magnetic Resonance Spectroscopy. *Intern Med.* 2021;60:1217-1220.

Koutaro Yokote, Shizuya Yamashita, Hidenori Arai, Eiichi Araki, Mitsunori Matsushita, Toshiaki Nojima, Hideki Suganami, Shun Ishibashi Effects of pemafibrate on glucose metabolism markers and liver function tests in patients with hypertriglyceridemia: A pooled analysis of six phase 2 and phase 3 randomized double-blind placebo-controlled clinical trials *Cardiovasc Diabetol* 20(1):96, 2021

6. 脳腱黄色腫症

(学会等講演)

関島良樹. 小児期から認知されるべき疾患「脳腱黄色腫症」—脳神経内科医の立場から—. 第63回日本小児神経学会学術集会, 福岡, 2021. 5. 27. ~31. (教育講演)

関島良樹. 見逃していませんか? 治療可能な代謝性疾患「脳腱黄色腫症」. 第41回静岡小児臨床研究

ネットワーク勉強会, 静岡, 2021. 7. 17. (教育講演)

関島良樹. 小児期から認知されるべき疾患「脳腱黄色腫症」—脳神経内科医の立場から—. 第62回日本先天代謝異常学会学術集会, 名古屋, 2021. 11. 4 (教育講演)

尾松 卓、小関正博、岡田健志、田中克尚、冠野昂太郎、嵯峨礼美、乾 洋勉、常 久洋、大濱 透、石原光昭、鯨岡 健、服部浩明、西田 誠、山下静也、坂田 泰史 全身性に著明な腱黄色腫を認めた脳腱黄色腫症の一例 第53 回日本動脈硬化学会総会・学術集会(2021年10月23-24日、国立京都国際会館&web)

斯波真理子 特別講演 脂質異常症難病の8疾患 第35回小児脂質研究会 (2021年11月19-20日Web開催)

(和文論文)

関島良樹: 脳腱黄色腫症. *新薬と臨床* 70(5):44-50, 2021

(英文論文)

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* 28(9):905-925, 2021.

7. 無βリポタンパク血症

(学会等講演)

Satoru Takase, Hiroyuki Ishiura, Madoka Sawatari, Yugo Takaki, Nagisa Komatsu, Masaki Tanaka, Sachiko Okazaki, Mikio Takanashi, Cheng Li, Jingxuan Shi, Yoko Iizuka, Jun Mitsui, Shoji Tsuji, Takashi Kadowaki, Toshimasa Yamauchi, Hiroaki Okazaki: „Whole-exome sequencing revealed APOB variants of newly identified pathogenicities in a case of compound heterozygous FHBL1 “. The 19th International Symposium on Atherosclerosis (ISA) (2021年10月24日-27日 Kyoto, Japan (virtual))

高瀬 暁, 石浦 浩之, 佐渡 円香, 高木 祐吾, 小松 なぎさ, 田中 督記, 岡崎 佐智子, 高梨 幹生, 李 騁騁, 石 婧璇, 飯塚 陽子, 辻 省次, 門脇 孝, 山内 敏正, 岡崎 啓明:「全エクソーム解析にて同定された家族性低βリポ蛋白血症複合ヘテロ接合体(ナンセンス変異+ミスセンス変異)の一例」第64回日本糖尿病学会年次学術集会(2021年5月20-22日 富山 (virtual))

斯波真理子 特別講演 脂質異常症難病の8疾患 第35回小児脂質研究会 (2021年11月19-20日Web開催)

b開催)

(英文論文)

Takahashi M, Okazaki H, Ohashi K, Ogura M, Ishibashi S, Okazaki S, Hirayama S, 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 Abetalipoproteinemia. *J Atheroscler Thromb*. 2021 Oct 1;28(10):1009-1019.

Takahashi M, Ozaki N, Nagashima S, Wakabayashi T, Iwamoto S, Ishibashi S. Normal plasma apoB48 despite the virtual absence of apoB100 in a compound heterozygote with novel mutations in the MTP gene. *J Clin Lipidol*. 2021 May 8:S1933-2874(21)00071-4. doi:10.1016/j.jacl.2021.04.013. Online ahead of print.

8. 家族性低 β リポタンパク血症1(ホモ接合体)

(学会等講演)

多田隼人. ヒトゲノム情報を動脈硬化予防にどう活かすか?北陸糖尿病合併症研究会 Sep 2, 2021 (金沢)

多田隼人. Fine tuning Your Medical Practice for Cardiology based on Human Genetics. 東京循環器ネットワーク講演会 Nov 20, 2021 (東京)

Satoru Takase, Hiroyuki Ishiura, Madoka Sawatari, Yugo Takaki, Nagisa Komatsu, Masaki Tanaka, Sachiko Okazaki, Mikio Takanashi, Cheng Li, Jingxuan Shi, Yoko Iizuka, Jun Mitsui, Shoji Tsuji, Takashi Kadowaki, Toshimasa Yamauchi, Hiroaki Okazaki: „Whole-exome sequencing revealed APOB variants of newly identified pathogenicities in a case of compound heterozygous FHBL1 “. The 19th International Symposium on Atherosclerosis (ISA) (2021年10月24日-27日 Kyoto, Japan (virtual))

高瀬 暁, 石浦 浩之, 佐渡 円香, 高木 祐吾, 小松 なぎさ, 田中 督記, 岡崎 佐智子, 高梨 幹生, 李 騁騁, 石 婧璇, 飯塚 陽子, 辻 省次, 門脇 孝, 山内 敏正, 岡崎 啓明:「全エクソーム解析にて同定された家族性低 β リポ蛋白血症複合ヘテロ接合体(ナンセンス変異+ミスセンス変異)の一例」第64回日本糖尿病学会年次学術集会 (2021年5月20-22日 富山 (virtual))

斯波真理子 特別講演 脂質異常症難病の8疾患 第35回小児脂質研究会 (2021年11月19-20日Web開催)

9. その他脂質異常症

(学会等講演)

Hiroyuki Daida. Plenary Symposium 5 “Epidemiology” New Era of Pharmacological Therapy for Coronary Artery Disease: The role of n-3 polyunsaturated fatty acid for the cardiovascular disease prevention; Where are we now? The 19th International Symposium on Atherosclerosis (ISA 2021)

Shizuya Yamashita Novel strategy for prevention of cardiovascular disease by increasing CETP and enhancing reverse cholesterol transport (RCT) with probucol The 19th International Symposium on Atherosclerosis (October 24-27, 2021, Kyoto)

Masahiro Koseki, Kotaro Kanno, Jiuyang Chang, Ayami Saga, Takeshi Okada, Hiroyasu Inui, Katsunao Tanaka, Takashi Omatsu, Tomoaki Higo, Seiko Ide, Shigeyoshi Saito, Yoshihiro Kamada, Tohru Ohama, Makoto Nishida, Shizuya Yamashita, Yasushi Sakata. Steatohepatitis-related atherosclerosis and/or cardiomyopathy in a rodent model The 19th International Symposium on Atherosclerosis (October 24-27, 2021, Kyoto)

Tetsuo Shoji, The CACHE Investigators Association of kidney function with levels of serum lathosterol and campesterol: The CACHE study CKD analysis The 19th International Symposium on Atherosclerosis (October 24-27, 2021, Kyoto)

Takeshi Matsumura, Yasushi Ishigaki, Tomoko Nakagami, Tetsuo Shoji, The CACHE Investigators Relationship between diabetes and serum lathosterol and campesterol levels: The CACHE study DM analysis The 19th International Symposium on Atherosclerosis (October 24-27, 2021, Kyoto)

Kotaro Kanno, Masahiro Koseki, Ayami Saga, Hiroyasu Inui, Takeshi Okada, Takashi Omatsu, Katsunao Tanaka, Tohru Ohama, Makoto Nishida, Shizuya Yamashita, Yasushi Sakata Cholesterol-dominant steatohepatitis was accompanied with cardiac inflammation and dysfunction, which were suppressed by pemafibrate The 19th International Symposium on Atherosclerosis (October 24-27, 2021, Kyoto)

Koutaro Yokote, Shizuya Yamashita, Hidenori Arai, Eiichi Araki, Mitsunori Matsushita, Toshiaki Nojima, Hideki Suganami, Shun Ishibashi Effects of pemafibrate, a selective PPAR α modulator (SPPARM α), on neutrophil-lymphocyte ratio (NLR): a pooled-analysis from 6 randomized, double-blind, placebo-controlled trials The 19th International Symposium on Atherosclerosis (October 24-27, 2021, Kyoto)

Yutaka Ishibashi, The CACHE Investigators The values of cholesterol synthesis and absorption markers in Japanese healthy subjects: CACHE study HEALTHY analysis The 19th International Symposium on Atherosclerosis (October 24-27, 2021, Kyoto)

Daisaku Masuda, Shizuya Yamashita, Katsunao Tanaka, Takeshi Okada, Masahiro Koseki, Makoto Nishida, Kenta Mori, Tatsuro Ishida, Ken-ichi Hirata Usefulness of apolipoprotein B-48 concentration measurement in ischemic heart disease screening for cases without classical coronary risk factors The 19th International Symposium on Atherosclerosis (October 24-27, 2021, Kyoto)

Daisaku Masuda, Hiroyuki Hanada, Koushi Sako, Makoto Abe, Shohei Yoshima, Ryosuke Muraki, Shunsuke Tamaki, Ryu Shutta, Yoshiyuki Nagai, Shizuya Yamashita Usefulness of non-HDL-Cholesterol minus direct LDL cholesterol concentration (non-HDL-CdLDL-C) calculation in estimating remnant cholesterol levels The 19th International Symposium on Atherosclerosis (October 24-27, 2021, Kyoto)

Shun Ishibashi, Hidenori Arai, Koutaro Yokote, Eiichi Araki, Mitsunori Matsushita, Toshiaki Nojima, Hideki Suganami, Shizuya Yamashita Effects of pemafibrate, a selective PPAR α modulator (SPPARM α), on serum levels of remnant lipoprotein cholesterol (RemL-C): a pooled-analysis from 4 randomized, double-blind, placebocontrolled trials The 19th International Symposium on Atherosclerosis (October 24-27, 2021, Kyoto)

Tetsuya Matoba, Yusuke Akiyama, Hiroshi Yoshida, Kazuhiko Kotani, Tetsuo Shoji, The Cache Investigators Associations of serum levels of cholesterol synthesis and absorption markers and the presence of cardiovascular diseases: The CACHE study CVD analysis The 19th International Symposium on Atherosclerosis (October 24-27, 2021, Kyoto)

Ayami Saga, Masahiro Koseki, Kotaro Kanno, Jiuyang Chang, Katsunao Tanaka, Takashi Omatsu, Sae Nishihara, Masumi Asaji, Takeshi Okada, Yoshihiro Kamada, Yinghong Zhu, Hiroyasu Inui, Tohru Ohama, Makoto Nishida, Shizuya Yamashita, Yasushi Sakata 7-ketocholesterol exacerbates psoriasis-like dermatitis in diet-induced steatosis mice The 19th International Symposium on Atherosclerosis (October 24-27, 2021, Kyoto)

Hiroyasu Inui, Makoto Nishida, Masumi Asaji, Ayami Saga, Kotaro Kanno, Jiuyang Chang, Yinghong Zhu, Takeshi Okada, Katsunao Tanaka, Tohru Ohama, Masahiro Koseki, Shizuya Yamashita, Yasushi Sakata XCR1+ dendritic cell-I-

duced CD4+ T helper-1 activation leads to exacerbation of remodeling after myocardial infarction The 19th International Symposium on Atherosclerosis (October 24-27, 2021, Kyoto)

Shohei Yoshima, Shunsuke Tamaki, Yoshiyuki Nagai, Ryu Shutta, Daisaku Masuda, Ryosuke Muraki, Makoto Abe, Koji Sako, Shizuya Yamashita, Masahiro Seo, Takahisa Yamada, Akito Nakagawa, Yoshio Yasumura, Yusuke Nakagawa, Masamichi Yano, Takaharu Hayashi, Shungo Hikoso, Yohei Sotomi, Yasushi Sakata; the OCVC-Heart Failure Investigators The Systemic Inflammation-based Glasgow Prognostic Score Predicts Prognosis in Acute Decompensated Heart Failure Patients With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction: AHA Scientific Sessions 2021 (November 13-15, 2021, On-demand)

Shunsuke Tamaki, Yoshiyuki Nagai, Ryu Shutta, Daisaku Masuda, Ryosuke Muraki, Shohei Yoshima, Makoto Abe, Koji Sako, Shizuya Yamashita, Masahiro Seo, Takahisa Yamada, Akito Nakagawa, Yoshio Yasumura, Yusuke Nakagawa, Masamichi Yano, Takaharu Hayashi, Shungo Hikoso, Yohei Sotomi, Yasushi Sakata, the OCVC-Heart Failure Investigators The combination of the neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios as a novel predictor of cardiac death in acute decompensated heart failure patients with preserved left ventricular ejection fraction: a multicenter study AHA Scientific Sessions 2021 (November 13-15, 2021, On-demand)

横手幸太郎 (Web 講演) 糖尿病における脂質異常症管理のエッセンス. 日本糖尿病学会中国四国地方会第59回総会 イブニングセミナー1. 2021.10.22, 千葉 (岡山)

横手幸太郎 (講演) 糖尿病患者における脂質管理の重要性と心血管リスク因子の包括的マネジメント. 第53回日本動脈硬化学会総会・学術集会 シンポジウム10. 2021.10.24, 京都

横手幸太郎 (Web 講演) 臨床研究から考える糖尿病の動脈硬化と予防. 第53回日本動脈硬化学会総会・学術集会 シンポジウム10. 2021.10.24, 千葉 (京都)

大村寛敏. シンポジウム1 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022の方向性-改訂へ向けたトピックス: 高リスク病態を合併する冠動脈疾患におけるアテローム硬化性心血管疾患 (ASCVD) 抑制のために薬物療法. 第53回日本動脈硬化学会総会・学術集会 (2021.10)

上條香織, 渡邊佳孝, 渡邊常樹, 日比野聡, 高柳隆章, 渡邊修一郎, 阿部祥英, 土橋一重 ステロイド感受性ネフローゼ症候群における血清レブチン値の推移に関する検討 第56回日本小児腎臓病学会 7/9-10/2021 高知市

阿部祥英, 上條香織, 渡邊佳孝, 渡邊修一郎, 土橋一重 小児ネフローゼ症候群における血清アディポネクチン増加の誘因に関する検討 第35回日本小児脂質研究会 11/19-20/2021 東京 (WEB)

増田大作 「日本人におけるリポ蛋白プロファイルの変化をふまえた心血管イベント残余リスクに対する介入の重要性」ランチョンセミナー1、第53回日本動脈硬化学会総会・学術集会(2021年10月23-24日、国立京都国際会館&web)

増田大作 「脂質異常症」専門薬剤師認定取得のための薬物療法集中講義、一般社団法人日本医療薬学会(2021年10月11日収録、web配信)

小倉正恒(座長). Moderated Poster Session 2: 原発性脂質異常症. 第53回日本動脈硬化学会総会・学術集会 2021年10月23日. 京都府京都市(現地開催+WEB配信)

増田大作, 山下静也, 田中克尚, 岡田健志, 小関正博, 西田 誠, 森 健太, 石田達郎, 平田健一 古典的冠疾患リスクを有さない症例に対する虚血性心疾患スクリーニングにおけるアポリポタンパク質B-48濃度測定の有用性 第53回日本動脈硬化学会総会・学術集会(2021年10月23-24日、国立京都国際会館&web)

増田大作, 花田浩之, 山下静也 レムナントコレステロール値の推測におけるnon-HDLコレステロール-直接法LDLコレステロール濃度算定の有用性の検討 第53回日本動脈硬化学会総会・学術集会(2021年10月23-24日、国立京都国際会館&web)

乾 洋勉, 西田 誠, 朝治真澄, 嵯峨礼美, 冠野昂太郎, 常 久洋, 朱 穎竝, 岡田健志, 田中克尚, 大濱 透, 小関正博, 山下静也, 坂田泰史 心筋梗塞後に活性化したXCR1+樹状細胞によるTh1の誘導がリモデリングの増悪につながる 第53回日本動脈硬化学会総会・学術集会(2021年10月23-24日、国立京都国際会館&web)

庄司哲雄, The CACHE Investigators 腎機能とコレステロール合成・吸収マーカーの関連: CACHE研究CKD解析 第53回日本動脈硬化学会総会・学術集会(2021年10月23-24日、国立京都国際会館&web)

的場哲哉, 秋山雄介, 吉田 博, 小谷和彦, 庄司哲雄, The CACHE Investigators コレステロール吸収・合成マーカーと心血管疾患の関連: CACHE研究CVD解析 第53回日本動脈硬化学会総会・学術集会(2021年10月23-24日、国立京都国際会館&web)

嵯峨礼美, 小関正博, 冠野昂太郎, 常 久洋, 田中克尚, 尾松 卓, 朝治真澄, 岡田健志, 鎌田佳宏, 乾 洋勉, 朱 穎竝, 大濱 透, 西田 誠, 山下静也, 坂田泰史 7-ketocholesterolは食餌誘導性脂肪肝炎モデルマウスにおいて乾癬様皮膚炎を促進させる 第53回日本動脈硬化学会総会・学術集会(2021年10月23-24日、国立京都国際会館&web)

松村 剛, 石垣 泰, 中神朋子, The CACHE Inves

tigators 糖尿病とコレステロール合成・吸収マーカーの関連: CACHE研究DM解析 第53回日本動脈硬化学会総会・学術集会(2021年10月23-24日、国立京都国際会館&web)

石橋 豊, The CACHE Investigators 健常者におけるコレステロール合成・吸収マーカー値: CACHE研究健常者解析 第53回日本動脈硬化学会総会・学術集会(2021年10月23-24日、国立京都国際会館&web)

荒木栄一, 山下静也, 荒井秀典, 横手幸太郎, 松下光儀, 野島俊秋, 菅波秀規, 石橋 俊 インスリン抵抗性を起因とする病態における選択的PPAR α モジュレーター(SPPARM α)ペマフィブラート(PEM)の有効性と安全性~国内プラセボ(PBO)対照6治験併合解析~ 第53回日本動脈硬化学会総会・学術集会(2021年10月23-24日、国立京都国際会館&web)

山下静也 日本動脈硬化学会 第38回大島賞受賞講演 佐藤靖史: チューブリン脱チロシン化と血管生物学 第53回日本動脈硬化学会総会・学術集会(2021年10月23-24日、国立京都国際会館&web)

山下静也 市民公開講座 ポストコロナの生活習慣病対策 閉会の挨拶 第53回日本動脈硬化学会総会・学術集会(2021年10月23-24日、国立京都国際会館&web)

山下静也 動脈硬化性疾患予防のための危険因子の評価・管理と診療ガイドライン 第28回日本未病学会学術集会(2021年11月20-21日、大阪御堂会館)

山下静也 特別講演 怖い脳心血管病を起こす動脈硬化にならないためには?~脂質異常症とメタボを中心に~ (公社)大阪府診療放射線技士会 令和3年度府民公開講座(2021年5月22日、Web開催)

山下静也 血管の炎症を防げ! NHKきょうの健康 徹底対策! 動脈硬化(1)(2021年10月4日放送)

山下静也 危険を早めに発見! 最新検査 NHKきょうの健康 徹底対策! 動脈硬化(2)(2021年10月5日放送)

(和文論文)
佐藤靖史, 山下静也 世界の動脈硬化診療の潮流 巻頭言 メディカルビューポイント42(10):1, 2021

山下静也 徹底対策! 動脈硬化 血管の炎症を防げ! きょうの健康2021年10月号:26-29, 2021

山下静也 徹底対策! 動脈硬化 危険を早めに発見! 最新検査 きょうの健康2021年10月号:30-33, 2021

山下静也 脂質異常症改善薬の臨床評価に関するガイドライン2020の解説 日本病院薬剤師会雑誌, in press

山下静也 動脈硬化学のトピックス: メタボリッ

クシンドロームの黎明期 日本動脈硬化学会50周年記念誌, in press

(英文論文)

Yokoyama S, Remaley AT, Sampson M, Ai M, Okazaki M. Validation by HPLC

analyses of new equations for estimating cholesterol in plasma lipoprotein subfractions.

Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids. 2021 Sep;1866(9):158986. doi: 10.1016/j.bbailip.2021.158986. Epub 2021 Jun 5. PMID:34102316.

Komatsu T, Ayaori M, Uto-Kondo H, Hayashi K, Tamura K, Sato H, Sasaki M, Nishida T, Takiguchi S, Yakushiji E, Nakaya K, Ikewaki K: A torvastatin Reduces Circulating S100A12 Levels in Patients with Carotid Atherosclerotic Plaques - A Link with Plaque Inflammation. J Atheroscler Thromb. 2021 May 1. Online ahead of print.

Umezawa A, Maruyama C, Endo T, Suenaga Y, Shijo Y, Kameyama N, Sato A, Nishitani A, Ayari M, Waki M, Teramoto T, Ikewaki K: Effects of Dietary Education Program for the Japan Diet on Cholesterol Efflux Capacity: A Randomized Controlled Trial. J Atheroscler Thromb. 2021 May 22. doi: 10.5551/jat.62832. Online ahead of print.

Yoshida H, Ito K, Manita D, Sato R, Hiraishi C, Matsui S, Hirowatari Y. Clinical significance of intermediate-density lipoprotein cholesterol determination as a predictor for coronary heart disease risk in middle-aged men. Front Cardiovasc Med. 2021, 756057, in press

Manita D, Yoshida H, Koyama I, Nakamura M, Hirowatari Y. Verification of low-density lipoprotein cholesterol levels measured by anion-exchange high performance liquid chromatography in comparison with beta quantification reference measurement procedure. J Appl Lab Med 2021; 6: 654-67

Kayamori Y, Nakamura M, Kishi K, Miida T, Nishimura K, Okamura T, Hirayama S, Ohmura H, Yoshida H, Ai M, Tanaka A, Sumino H, Murakami M, Inoue I, Teramoto T, Yokoyama S. Comparison of the Japan Society of Clinical Chemistry reference method and CDC method for HDL and LDL cholesterol measurements using fresh sera. Prac Lab Med 2021;25: e00228

Matsui S, Hiraishi C, Sato R, Kojima T, Ando K, Fujimoto K, Yoshida H.

Associations of homocysteine with B vitamins and zinc in serum levels of patients with type 2 diabetes mellitus: A cross-sectional study.

J Nutr Sci Vitaminol 2021; 67: 429-435

Yanai H, Yoshida H. Secondary dyslipidemia: its treatments and association with atherosclerosis. Global Health Med 2021; 3:15-23

Yoshida H. To be Functional, or not to be Low in Cholesterol, that is the Clinical Concern when Evaluating Anti-Atherosclerotic Actions of High-Density Lipoproteins. J Atheroscler Thromb 2021; 28: 694-5

Minami-Takano A, Iwata H, Miyosawa K, Shiozawa T, Hayashi H, Funamizu T, Ishii K, Nozaki Y, Tabuchi H, Sekita G, Shimada K, Sumiyoshi M, Nakazato Y, Daida H, Minamino T. The association between impairment of HDL cholesterol efflux capacity and atrial remodeling in atrial fibrillation. Sci Rep 2021;11:3547.

Abe M, Ozaki Y, Takahashi H, Ishii M, Masunaga N, Ismail TF, Iimuro S, Fujita R, Iwata H, Sakuma I, Nakagawa Y, Hibi K, Hiro T, Fukumoto Y, Hokimoto S, Miyauchi K, Ogawa H, Daida H, Shimokawa H, Saito Y, Matsuzaki M, Akao M, Kimura T, Nagai R. Relation of renal function to mid-term prognosis of stable angina patients with high- or low-dose pitavastatin treatment: REAL-CAD substudy. American heart journal 2021;240:89-100.

Nishitani-Yokoyama M, Daida H, Shimada K, Ushijima A, Kida K, Kono Y, Sakata Y, Nagayama M, Furukawa Y, Fukuma N, Saku K, Miura SI, Ohya Y, Goto Y, Makita S. Effects of Phase I Comprehensive Cardiac Rehabilitation on Risk Factor Modification and Exercise Capacity in Patients With Acute Coronary Syndrome - Results From the JACR Registry. Circulation reports 2020;2:715-21

Ohmura H. Can We Apply the Cumulative Exposure to Low-Density Lipoprotein-Cholesterol Hypothesis in Clinical Practice? Circ J. 2021; 85:2079-2080.

Tamai T, Kamijo K, Abe Y, Hibino S, Sakurai S, Watanabe S, Watanabe Y, Nimura S, Shiratori A, Takayanagi T, Watanabe T, Nakano Y, Ikeda H, Dobashi K, Nakano Y, Mizuno K, Itabashi K: Distribution of serum adiponectin isoforms in pediatric patients with steroid-sensitive nephrotic syndrome. Clin Exp Nephrol. 2021; 25(9): 1027-1034.

Arai H, Bujo H, Masuda D, Ishibashi T, Nakagawa S, Tanabe K, Kagimura T, Kang HJ, Kim MH, Sung J, Kim SH, Kim CH, Park JE, Ge J, Oh B H, Kita T, Saito Y, Fukushima M, Matsuzawa Y, Yamashita S. Integrated Analysis of Two Probuocol Trials for the Secondary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Events: PROSPECTIVE and IMPACT. J Atheroscler Thromb. 2021 Apr 18. doi: 10.5551/jat.62821. Epub ahead

d of print. PMID: 33867420.

Tada H, Kurashina T, Ogura M, Takegami M, Miyamoto Y, Arai H, Harada-Shiba M, Ishibashi S. Prospective Registry Study of Primary Dyslipidemia (PROLIPID): Rationale and Study Design. *J Atheroscler Thromb*. 2021 Oct 22. doi: 10.5551/jat.63222. Online ahead of print.

Shizuya Yamashita, Hidenori Arai, Hideaki Bujo, Daisaku Masuda, Tohru Ohama, Toshiyuki Ishibashi, Koji Yanagi, Yasuji Doi, Satoshi Nakagawa, Koichi Yamashiro, Kenichiro Tanabe, Toru Kita, Masunori Matsuzaki, Yasushi Saito, Masanori Fukushima, Yuji Matsuzawa, on Behalf of the PROSPECTIVE Study Group. Probuco-1 Trial for Secondary Prevention of Atherosclerotic Events in Patients with Coronary Heart Disease (PROSPECTIVE) *J Atheroscler Thromb* 28(2):103-123, 2021

Takeshi Okada, Mizuki Sumida, Tohru Ohama, Yuki Katayama, Hiroyasu Inui, Kotaro Kanno, Daisaku Masuda, Masahiro Koseki, Makoto Nishida, Norihiro Kayahara, Yasushi Sakata, Shizuya Yamashita. Development of an enzyme-linked immunosorbent assay for oxidized high-density lipoprotein and its clinical application for cardiovascular risk assessment *J Atheroscler Thromb* 28(7):703-715, 2021

Jiuyang Chang, Masahiro Koseki, Ayami Saga, Kotaro Kanno, Tomoaki Higo, Daisuke Okuzaki, Takeshi Okada, Hiroyasu Inui, Masumi Asaji, Yinghong Zhu, Yoshihiro Kamada, Masafumi Ono, Toshiji Saibara, Ikuyo Ichi, Tohru Ohama, Makoto Nishida, Shizuya Yamashita, Yasushi Sakata. Dietary oxysterol, 7-ketocholesterol, accelerates hepatic lipid accumulation and macrophage infiltration in obese mice *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Mar 10;11:614692. doi: 10.3389/fendo.2020.614692. eCollection 2020

Shizuya Yamashita, Yuji Matsuzawa. Adiposity measures and mortality in an Asian population *Nat Rev Endocrinol* 17(2):69-70, 2021

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* 28(9):974-996, 2021

Shizuya Yamashita, Daisaku Masuda, Yuji Matsuzawa. Editorial: New horizons for an old, mysterious drug probucol *J Atheroscler Thromb* 28(2):100-102, 2021

Hidenori Arai, Hideaki Bujo, Daisaku Masuda,

Toshiyuki Ishibashi, Satoshi Nakagawa, Koichi Yamashiro, Kenichiro Tanabe, Kenichi Kagimura, Hyun-Jae Kang, Moo Hyun Kim, Jidong Sung, Sang-Hyun Kim, Cheol-Ho Kim, Jeong Euy Park, Junbo Ge, Byung-Hee Oh, Toru Kita, Masunori Matsuzaki, Yasushi Saito, Masanori Fukushima, Yuji Matsuzawa, Shizuya Yamashita. Integrated analysis of two probucol trials for the secondary prevention of atherosclerotic cardiovascular events -PROSPECTIVE and IMPACT- *J Atheroscler Thromb*. 2021 Apr 18. doi: 10.5551/jat.62821. Online ahead of print

Daisaku Masuda, Shizuya Yamashita. Editorial: Serum HDL-cholesterol level does not influence cardiovascular event rate under sufficient lowering of LDL-cholesterol by pitavastatin in patients with stable coronary artery disease *J Atheroscler Thromb*, 2021 Mar 24. doi: 10.5551/jat.ED165. Online ahead of print

Shiro Hoshida, Shungo Hikoso, Yukinori Shinoda, Koichi Tachibana, Tomoko Minamisaka, Shunsuke Tamaki, Masamichi Yano, Takaharu Hayashi, Akito Nakagawa, Yusuke Nakagawa, Takahisa Yamada, Yoshio Yasumura, Daisaku Nakatani, Yasushi Sakata, Osaka Cardiovascular Conference Investigators. Diastolic index as a short-term prognostic factor in heart failure with preserved ejection fraction *Open Heart*. 2020 Dec;7(2):e001469

Shiro Hoshida, Koichi Tachibana, Yukinori Shinoda, Tomoko Minamisaka, Takahisa Yamada, Yoshiharu Higuchi, Yusuke Nakagawa, Haruhiko Abe, Hisakazu Fuji, Yoshio Yasumura, Shungo Hikoso, Daisaku Nakatani, Yasushi Sakata, Osaka Cardiovascular Conference Investigators. Left atrial pressure overload and prognosis in elderly patients with heart failure and preserved ejection fraction: a prospective multicenter observational study *BMJ Open* 2021 Sep 30;11(9):e044605

Bolrathanak Oeun, Shungo Hikoso, Daisaku Nakatani, Hiroya Mizuno, Shinichiro Suna, Tetsuhisa Kitamura, Katsuki Okada, Tomoharu Dohi, Yohei Sotomi, Hirota Kida, Akihiro Sunaga, Taiki Sato, Akito Nakagawa, Yusuke Nakagawa, Takaharu Hayashi, Masamichi Yano, Shunsuke Tamaki, Yoshio Yasumura, Takahisa Yamada, Yasushi Sakata, OCVC-Heart Failure Investigators. Prognostic significance of dipstick proteinuria in heart failure with preserved ejection fraction: insight from the PURSUIT-HFpEF registry *BMJ Open* 2021 Sep 15;11(9):e049371

Yamaguchi T, Ohira M, Kawagoe N, Nakamura S, Tanaka S, Oka R, Watanabe Y, Sato Y, Nagayama D, Saiki A, Matsuzawa Y, Bujo H, Terai K, Hiruta N, Tatsuno I, Nakaseko C, Kikuchi H,

Matsuoka K, Yokota H, Shimizu N. High pre sepsin concentrations in bile and its marked elevation in biliary tract diseases: A retrospective analysis. Clin Chim Acta. 2021 Oct;521:278-284. doi: 10.1016/j.cca.2021.07.025.

Watanabe K, Suzuki H, Jiang M, Tsukano S, Kataoka S, Ito S, Sakai T, Hirokawa T, Haniu H, Numano F, Hoshina S, Hasegawa S, Matsunaga M, Chiba K, Saito N, Yoshida H, Takami S, Okubo S, Hirano H, Saitoh A, Bujo H. Soluble LR11 as a Novel Biomarker in Acute Kawasaki Disease. Circ J. 2021 Sep 16. doi: 10.1253/circj.CJ-20-1271. Online ahead of print.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

資料 1. 遺伝子パネル解析スキーム

網羅的遺伝子解析：
次世代シーケンサーによる候補遺伝子パネル解析



Biomek NX[®]
(BECKMAN COULTER)
による半自動サンプル調整



遺伝性脂質異常症の既知原因22遺伝子

ABCA1, ABCG5, ABCG8, ANGPTL3, APOA1, APOB, APOC2, APOC3, APOA5, APOE, CETP, GPIHBP1, LCAT, LDLR, LDLRAP1, LIPG, LMF1, LPL, MTP, PCSK9, SAR1B, CYP27A1

カバーするメンデル型原発性脂質異常症：赤字は指定難病 総解析検体数 (N = 384)

• ホモ接合体性家族性高コレステロール血症 (FH)	2例
• ヘテロ接合体性家族性高コレステロール血症 (FH)	212例
• 常染色体劣性高コレステロール血症 (ARH)	0例
• シトステロール血症	2例
• 家族性Ⅲ型高脂血症	0例
• 家族性低ベータリポ蛋白血症	2例
• 無ベータリポ蛋白血症	0例
• コレステリルエステル転送蛋白 (CETP) 欠損症	12例
• リポ蛋白糸球体症	0例
• 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 ...	1例
• タンジール病	0例
• アポA1欠損症	0例
• リポ蛋白リパーゼ欠損症を含む、原発性高カイロミクロン血症	2例

資料3. FHに関連した病原性遺伝子変異情報に関する英文論文

J Clin Lipidol. May-Jun 2020;14(3):346-351.e9.

doi: 10.1016/j.jacl.2020.03.002. Epub 2020 Mar 24.

A catalog of the pathogenic mutations of LDL receptor gene in Japanese familial hypercholesterolemia

[Hayato Tada](#)¹, [Mika Hori](#)², [Akihiro Nomura](#)¹, [Kazuyoshi Hosomichi](#)³, [Atsushi Nohara](#)⁴, [Masa-Aki Kawashiri](#)⁵, [Mariko Harada-Shiba](#)²

Affiliations expand

- PMID: 32331935
- DOI: [10.1016/j.jacl.2020.03.002](https://doi.org/10.1016/j.jacl.2020.03.002)

Abstract

Background: Little data exist on the pathogenic mutations of LDL receptor in Japanese familial hypercholesterolemia (FH).

Objective: We aimed to catalog the pathogenic mutations of LDL receptor gene in the 2 major Japanese FH-care centers (Kanazawa University and National Cerebral and Cardiovascular Center Research Institute), where genetic testing of FH has been performed centrally on requests from institutes all over Japan during more than past 2 decades.

Methods: 796 FH subjects from 472 families who had nonsynonymous mutations in LDL receptor gene were included in this study. Genetic mutations were analyzed for mutations by Sanger sequencing as well as by multiplex ligation probe dependent amplification technique for large rearrangements. Pathogenic mutations were defined either as 1) protein truncated variants, 2) registered as pathogenic in ClinVar, or Human Gene Mutation Database (HGMD), or meet the criteria of American College of Medical Genetics and Genomics guideline, or 3) CADD score > 10.

Results: We found 138 different mutations. Among them, 132 mutations were considered as pathogenic, including 19 large rearrangement mutations. However, 6 missense mutations were classified as variants of unknown significance. A single mutation accounted for as much as 41% of the FH subjects recruited from Kanazawa University mainly due to founder gene effect, whereas many singleton mutations were found from National Cerebral and Cardiovascular Center Research Institute located in Osaka.

Conclusions: We provided the largest catalog of pathogenic mutations of LDL receptor gene in Japanese FH. This could aid to determine the pathogenicity of the LDL receptor genetic mutations not only in Japanese but also in other ethnicities.

資料4. PROLIPID研究プロトコール論文

J Atheroscler Thromb. 2021 Oct 22. doi: 10.5551/jat.63222. Online ahead of print.

Prospective Registry Study of Primary Dyslipidemia (PROLIPID): Rationale and Study Design

[Hayato Tada](#)¹, [Tomoyuki Kurashina](#)², [Masatsune Ogura](#)³, [Misa Takegami](#)⁴, [Yoshihiro Miyamoto](#)⁵, [Hidenori Arai](#)⁶, [Mariko Harada-Shiba](#)⁷, [Shun Ishibashi](#)², [Committee on Primary Dyslipidemia under the Research Program on Rare and Intractable Disease of the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan](#)

Affiliations expand

Abstract

Primary dyslipidemias are inherited disorders in plasma lipoprotein metabolism that lead to serious cardiovascular and other complications. The Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) covers medical expenses, under the Research Program on Rare and Intractable Diseases, for homozygous familial hypercholesterolemia (FH), familial chylomicronemia, sitosterolemia, cerebrotendinous xanthomatosis, lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency, Tangier disease, and abetalipoproteinemia. Apolipoprotein A1 deficiency, heterozygous FH, and type III hyperlipoproteinemia are covered by the MHLW Pediatric Chronic Disease Program. Heterozygous FH and type III hyperlipoproteinemia are also important for their relatively common prevalence and, accordingly, high impact on Japanese public health by significant contribution to the overall prevalence of cardiovascular diseases. Therefore, a systemic survey of these diseases is mandatory to estimate their actual situation, such as prevalence, clinical manifestations, and prognoses among the Japanese population. The impact of these rare and intractable diseases on cardiovascular and other complications will likely be higher among Japanese people than other ethnicities because the general Japanese population has many cardioprotective aspects. The current study intends to conduct a multicenter registry of these diseases to assess their demographics and clinical features comprehensively. Methods and Analysis: The Prospective Registry Study of Primary Dyslipidemia is a registry-based prospective, observational, multicenter cohort study in Japan, enrolling patients who fulfill the Japanese clinical criteria of the primary dyslipidemias listed above, from 26 participating institutes from August 2015 to March 2023. A total of 1,000 patients will be enrolled in the study and followed for 10 years. Clinical parameters are collected, including physical and laboratory findings, genetic analysis, drugs, lifestyle management, and clinical events, especially cardiovascular events. The primary endpoint of this study is the new onset of cardiovascular disease and acute pancreatitis, and the secondary endpoint is death from any causes. Ethics and Dissemination: This study complies with the Declaration of Helsinki, the Ethical Guidelines for Medical and Health Research Involving Human Subjects, and all other applicable laws and guidelines in Japan. The institutional review boards have approved this study protocol at all participating institutes. The final results are to be published at appropriate international conferences and in peer-reviewed journals.

資料5. 難病等患者データベースを利用した研究計画

研究計画書

1 課題名： 指定難病家族性高コレステロール血症(ホモ接合体)の診断・治療に係る全国実態調査研究

2 研究期間： 承認日(2021年6月16日)～西暦 2024年3月31日

(原則5年間を超えないこと、なお、研究期間には、症例登録期間、追跡(観察)期間を含みます。)

3 研究実施体制

	氏名	所属部局	所属分野等	職名	研修の受講
研究代表者 研究責任者	多田 隼人	附属病院	循環器内科	助教	■受講済 □未受講
研究分担者 (学内)	川尻 剛照	医薬保健研究域医学系	循環器内科	准教授	■受講済 □未受講

厚労省科研費事業難病研究班

各研究機関の役割：金沢大学の間解析結果を原発性脂質異常症研究会議などで共有し、アドバイスをを行う。なお、厚労省指定難病患者データベースの情報の授受はない。

研究機関名	所属部局	所属分野等	職名	研究責任者
国立循環器病研究センター	分子病態部		非常勤研究員	斯波 真理子
中部大学	応用生物学部・生物機能開発研究所		客員教授	横山 信治
筑波大学	医学医療系	内分泌代謝・糖尿病内科	教授	島野 仁
千葉大学	大学院医学研究院	内分泌代謝・血液・老年内科学	教授	横手 幸太郎
自治医科大学	医学部内科学講座	内分泌代謝学部門	教授	石橋 俊
東邦大学医療センター佐倉病院	検査部		教授	武城 英明
地方独立行政法人りんくう総合医療センター			理事長	山下 静也
帝京大学	医学部	内科学講座	教授	塚本 和久
名古屋大学	大学院医学系研究科	看護学専攻健康発達看護学講座	教授	林 登志雄
防衛医科大学校	抗加齢血管内科		教授	池脇 克則
杏林大学	医学研究科	生化学	教授	後藤田 貴也
山梨大学	大学院総合研究部	小児科	医学研究員	土橋 一重
国立循環器病研究	循環器病統合情報センター		副センター	岩永 善高

センター			長	
国立循環器病研究センター	予防医学疫学情報部		室長	竹上 未紗
信州大学	医学部	内科学(脳神経内科、リウマチ・膠原病内科)	教授	関島 良樹
岩手医科大学	糖尿病・代謝内科		教授	石垣 泰
東京大学医学部附属病院	糖尿病・代謝内科		助教	岡崎 啓明
石川県立中央病院	遺伝診療科		診療部長	野原 淳
山形大学	医学部	第三内科	講師	小山 信吾
日本医科大学	糖尿病・内分泌代謝内科		助教	稲垣 恭子
京都大学	医学部 内科学講座	循環器内科学分野	准教授	尾野 亘
大阪大学	大学院医学系研究科	循環器内科学講座	助教	小関 正博
順天堂大学	大学院医学研究科	循環器内科学	特任教授	代田 浩之
自治医科大学	医学部 内科学講座	内分泌代謝学部門	講師	高橋 学
熊本大学	大学院生命科学研究部	小児科学講座	教授	中村 公俊
順天堂大学	大学院医学研究科	臨床病態検査医学	教授	三井田 孝
香川大学	医学部	循環器・腎臓・脳卒中内科学	教授	南野 哲男
東京大学	保健・健康推進本部		助教	岡崎 佐智子
千葉大学	大学院医学研究院	総合医科学講座	特任准教授	小倉 正恒
東京慈恵会医科大学	臨床検査医学講座		教授	吉田 博
岡山大学	大学院医歯薬学総合研究科	腎・免疫・内分泌代謝内科学	教授	和田 淳
国立循環器病研究センター	心臓血管内科	冠疾患科	医長	片岡 有

研究に関する業務の一部委託について

委託しない

委託する(以下に記入)

委託する業務の内容及び委託先の監督方法(委託契約で定める予定の措置等):

4 研究等の概要

(必要に応じ倫理審査の判断材料になる論文・資料・調査票などを添付する。専門外の委員、外部委員が研究内容を把握できるように記述を工夫する。)

4.1 研究の目的・意義・科学的合理性の根拠

(研究の背景や倫理的側面を含める。なお、「科学的合理性」とは、その分野において一般的に受け入れられた科学的原則に従い、科学的文献その他科学に関連する情報及び十分な実験に基づくことを指す。)

家族性高コレステロール血症(FH)は、LDL 受容体やその関連分子の遺伝子異常に伴う、常染色体優性遺

伝形式を呈する疾患である。高 LDL-C 血症、皮膚黄色腫、早発性冠動脈疾患を特徴とし、ヘテロ接合体の頻度は一般人口の約 300 人に 1 人程度と比較的高頻度認められる疾患である(文献1)。FHホモ接合体については幼少期からの著明な高 LDL-C 血症、早発性冠動脈疾患に加えて大動脈弁疾患や大動脈弁上狭窄を呈し、小児期にこれらの致死性的合併症を併発しうる指定難病である。一般人口の数十万人に 1 人程度と希少疾患であり、その診療実態や合併症に関するデータは乏しいのが現状である(指定難病 079)。研究代表者(多田隼人)は研究分担者らとともに、厚労省科研費事業難病研究班(原発性脂質異常症調査研究班)において、本症の診療に関する実態調査を行う立場にあるが、厚労省指定難病患者データベースを活用し、本邦における実態調査を行うとの発想に至った。

4.2 対象材料 (複数選択可能)

人体から取得した試料

試料の種類:

内容を明示しない研究利用の同意を取得している(同意書の様式を添付)

研究利用の同意を取得していない

■ 情報

情報の種類:

厚労省が管理する指定難病患者データベースにおける家族性高コレステロール血症(ホモ接合体)の臨床個人票情報(氏名や住所などのいわゆる個人情報を除く)。

対象材料の詳細情報・数量等:約 400 例

研究対象期間:西暦 2020 年 4 月～西暦 2021 年 3 月

4.3 実施方法

(研究のデザイン、予定研究対象者数及びその設定根拠、統計解析の方法(統計学的な根拠によらずに研究対象者数を設定する場合を含む)、評価の項目及び方法等を含む。利用目的に、他機関に試料・情報を提供することが含まれる場合には、その旨を記載する必要がある。多施設共同研究の場合には、全体計画と本学の役割分担についてわかるように記入する。)

A) **研究デザイン:**横断研究

B) **対象:**令和 2 年度に指定難病患者データベースに登録された家族性高コレステロール血症(ホモ接合体)患者。

C) **除外基準:**

- 特に設けない

D) **調査項目:**生年月日、性別、出生市区町村、家族歴、発症年月、介護認定、要介護度、生活状況、身長、体重、脈拍、拡張期血圧、収縮期血圧、皮膚黄色腫(+出現時期)、腱黄色腫(+出現時期およびアキレス腱の厚さ)、弁疾患(有り無し、種類、手術の有無)、冠動脈疾患(有り無し、罹患枝数、PCI の有無、CABG の有無)、大動脈瘤(有り無し、大動脈瘤の部位、手術の有無)、閉塞性動脈硬化症(有り無し、Fontaine 分類)、頸動脈硬化症(有り無し、平均 IMT)、角膜輪の有無、頸部雑音の有無、心雑音の有無、検査年月日(未治療時、薬物治療時、LDL アフェレシス治療前、LDL アフェレシス治療後)、総コレステロール(未治療時、薬物治療時、LDL アフェレシス治療前、LDL アフェレシス治療後)、LDL コレステロール(未治療時、薬物治療時、LDL アフェレシス治療前、LDL アフェレシス治療後)、HDL コレステロール(未治療時、薬物治療時、LDL アフェレシス治療前、LDL アフェレシス治療後)、トリグセリド(未治療時、薬物治療時、LDL アフェレシス治療前、LDL アフェレシス

治療後)、LDL 受容体活性(未治療時、薬物治療時、LDL アフェレシス治療前、LDL アフェレシス治療後)、遺伝子検査実施の有無、遺伝子変異の有無・種類、鑑別診断、診断のカテゴリー、症状の概要・経過・特記すべき事項など、LDL アフェレシス治療(有無、回数、開始年月日)、スタチン治療(有無、薬剤名、用量、治療効果)、レジン治療(有無、薬剤名、用量、治療効果)、プロブコール治療(有無、薬剤名、用量、治療効果)、エゼチミブ治療(有無、薬剤名、用量、治療効果)、抗凝固剤・抗血小板剤(有無、薬剤名、用量、治療効果)、その他の薬剤(有無、薬剤名、用量、治療効果)、記載年月日

E) 解析及び評価

- ・本症の上記各調査項目の平均値もしくは中央値、割合、期間、薬剤投与量、治療期間を評価する。
- ・本症の合併症(皮膚黄色腫、腱黄色腫、弁疾患、冠動脈疾患、大動脈瘤、閉塞性動脈硬化症、頸動脈硬化症、角膜輪の有無、頸部雑音の有無、心雑音の有無)の関連因子を、ロジスティック回帰分析で解析する(上記すべての調査項目)。
- ・遺伝子検査実施の割合、変異の有無の割合、変異の有無ならびに種類別に症候出現時期や本症合併症(皮膚黄色腫、腱黄色腫、弁疾患、冠動脈疾患、大動脈瘤、閉塞性動脈硬化症、頸動脈硬化症、角膜輪の有無、頸部雑音の有無、心雑音の有無)の割合、各薬物治療の効果を比較する(カイニ乗検定および分散分析)。

- F) **本学の役割**: 本学が代表となり厚労省より指定難病患者データを受け取り管理する。解析は研究代表者(多田隼人)が、インターネットに接続のない PC で行い、中間解析結果を原発性脂質異常症研究班会議などで共有し、研究分担者よりアドバイスを得る。

5 実施に際しての倫理的配慮について

5.1 個人情報の取り扱いについて

5.1.1 試料・情報の匿名化について(以下の何れかを選択すること)

既に匿名化されている試料・情報

- 厚労省により匿名化された情報(特定の個人を識別することができないもので対応表が作成されていない)を用いる

匿名化する

匿名化する時期:

匿名化の方法:

- 匿名化(特定の個人を識別することができないもので、対応表を作成しない)
- 匿名化(特定の個人を識別することができないもので、対応表を作成し本学が保有)

対応表の保管方法:

- 匿名化(特定の個人を識別することができないもので、本学が対応表を保有しない)
- ※多施設共同研究で本学が試料・情報の提供を受ける場合

匿名化しない

匿名化しない理由:

□ その他()

5.1.2 個人情報保護の具体的な方法

本学では匿名化後の情報のみを扱うが、情報の漏洩防止策としては、匿名化したデータであっても、インターネットアクセスのないパソコンで管理し、解析も同パソコンで行う。

5.1.3 金沢大学における個人情報管理者

管理者氏名・職名:大林 尊子、技術補佐員

5.2 対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益

(負担及びリスクが考えられる場合それらを最小化する対策も記入すること)

厚労省より提供された匿名化データを用いた、後ろ向き観察研究であるため、個人情報の漏洩意外には特にリスクを有さない。

個人情報の漏洩防止策としては、解析用のパソコンには非匿名化したデータしかいれず、マスターデータはハードディスクに保存し、鍵のかかった個人情報管理者のデスクで管理することで、最大限の防止を図る。

5.3 インフォームド・コンセントを受ける手続等

※C、D の理由には、倫理指針から該当する理由(人体から取得された試料を用いない研究のため等。無記名調査の場合はその旨)を記載すること。

5.3.1 対象者からインフォームド・コンセントを受ける手続(下記の該当項目を選択する)

□ 新たに情報等を取得する

対象者各人に(1.書面のみ 2. 口頭のみ 3. 書面と口頭)で説明もしくは提示し

A. 対象者の署名入りの同意書を保管する。

B. 対象者の同意の署名が記された調査票を保管する。

C. 「倫理指針」において、次の理由より、本研究は同意を得ることを必ずしも必要としないため代わりに情報を公開する(理由:)

⇒5.3.2 本学における情報公開の具体的方法を記載

D. その他(方法と理由:)

□ 金沢大学にて保有する既存試料・情報を用いる(ただし、他機関に提供する場合を除く。)

□ 人体から取得された試料を用いる

対象者各人に(1.書面のみ 2. 口頭のみ 3. 書面と口頭)で説明もしくは提示し

A. 対象者の署名入りの同意書を保管する。

B. 対象者の同意の署名が記された調査票を保管する。

C. 「倫理指針」において、次の理由より、本研究は同意を得ることを必ずしも必要としないため代わりに情報を公開する(理由:)

⇒5.3.2 本学における情報公開の具体的方法を記載

D. その他(方法と理由:)

□ 人体から取得された試料を用いない

対象者各人に(1.書面のみ 2. 口頭のみ 3. 書面と口頭)で説明もしくは提示し

A. 対象者の署名入りの同意書を保管する。

B. 対象者の同意の署名が記された調査票を保管する。

C. 「倫理指針」において、次の理由より、本研究は同意を得ることを必ずしも必要としないため代わりに情報を公開する(理由:)

⇒5.3.2 本学における情報公開の具体的方法を記載

D. その他(方法と理由:)

□ 他機関に既存試料・情報を提供する

対象者各人に(1.書面のみ 2. 口頭のみ 3. 書面と口頭)で説明もしくは提示し

A. 対象者の署名入りの同意書を保管する。

B. 対象者の同意の署名が記された調査票を保管する。

C. 「倫理指針」において、次の理由より、本研究は同意を得ることを必ずしも必要としないため代わりに情報を公開する(理由:)

⇒5.3.2 本学における情報公開の具体的方法を記載

D. その他(方法と理由:)

・提供先の機関名称:

・提供先の責任者名：

※提供先が複数になる場合は欄を増やして追記して下さい。

※海外の場合は、その旨がわかるように記載すること。

■ 他機関から既存試料・情報の提供を受ける

各提供元において、対象者各人に(1. 書面のみ 2. 口頭のみ 3. 書面と口頭) で説明もしくは提示し

A. 対象者の署名入りの同意書を保管している。

B. 対象者の同意の署名が記された調査票を保管している。

C. 「倫理指針」において、次の理由より、本研究は同意を得ることを必ずしも必要としないため代わりに情報を公開している(理由:)

D. その他(方法と理由:)

・提供元の機関名称: 厚生労働省

・提供元の責任者名: 厚生労働大臣 田村憲久

・提供元のインフォームド・コンセントの方法: 書面によるインフォームド・コンセントを受けている。

・提供元の研究対象者への情報公開: オプトアウトによる研究情報の公開

・提供元の対応表の管理方法:

5.3.2 本学における情報公開の具体的方法(該当しない場合は記載不要)

情報公開の方法: 金沢大学附属病院 Web サイトに掲載する。 ⇒ 揭示文書案を添付

(複数選択可) 研究分野の Web サイトに掲載する。 ⇒ 揭示文書案を添付

上記以外の Web サイト(具体的な掲載場所:)に掲載される。

⇒ 揭示文書案を添付

外来に掲示する。 ⇒ 揭示文書案を添付

その他(具体的方法:)

5.4 代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続き等

5.4.1 対象者から書面又は口答による同意を取得するか(上記 5.3 で A 又は B に該当があるか)

取得しない ⇒ 5.4.2 から 5.4.4 記載不要

取得する

5.4.2 対象者について(下記の該当項目を選択する。複数選択可。)

A. 下記特例を対象にしない ⇒ 5.4.3 及び 5.4.4 記載不要

B. 未成年者

C. 十分な判断力がないと客観的に判断される成年者

D. 意識のない場合、または緊急かつ生命の危機が生じている成年者

E. 病名に対する配慮が必要な成年者

F. その他(死者を含む)

5.4.3 代諾者等について

(下記に①代諾者等の選定方針、②代諾者等への説明事項、③研究対象とする必要理由を記載すること。)

5.4.4 具体的な手続き方法(下記の該当項目を選択する。複数選択可。)

- A. 対象者本人からインフォームド・コンセントを取得する。
- B. 対象者本人からインフォームド・アセントを取得する。
- C. 代諾者の署名入りの同意書を保管する。
- D. 代諾者の同意の署名が記された調査票を保管する。
- E. その他(方法と理由:)

5.5 対象者等の経済的負担又は謝礼の有無とその内容

(経済的負担)

無し

有り(内容:)

(謝礼)

無し

有り(内容:)

6 試料・情報の保管および廃棄の方法(研究に用いられる情報に係る資料を含む)

6.1 試料・情報の研究期間中の取り扱い

本学では匿名化後の情報のみを扱うが、情報の漏洩防止策としては、匿名化したデータであっても、インターネットアクセスのないパソコンで管理し、解析も同パソコンで行う。

6.2 試料・情報の研究終了後の取り扱い(下記の該当項目を選択する)

人体から取得した試料

研究終了後に廃棄する

保管する(下記に記入)

(保管する試料の①名称、②保管場所、③保管終了年月、④管理責任者、⑤保管の際の匿名化の方法)

研究に用いられる情報及び当該情報に係る資料(調査表、匿名化の対応表を含む)

電子データ及び実験・観察ノートは研究終了若しくは中断または、論文等が発表されてから遅い時期から10年間、その他の研究データ等は5年間保存した後、破棄する。

保管する(下記に記入)

(保管する情報・資料の①名称、②保管場所、③保管終了年月、④管理責任者、⑤保管の際の匿名化の方法)

7 研究機関長への報告(基本的に「その他」以外は全て選択する。)

有害事象報告(随時)

研究計画書からの重大な逸脱に関する報告(随時)

実施状況報告(年1回)

終了報告(研究終了時)

その他()

8 研究の資金源等と利益相反

8.1 本学において使用する研究費

(使用予定の研究費を記載。該当研究費においてカッコにその研究課題名または相手方企業名等記載。)

運営費交付金

科学研究費(課題名:)

■ 厚生労働科学研究費(課題名:原発性脂質異常症に関する調査研究)

その他公的研究費(機関名及び事業名・プログラム名:)

寄附金

共同研究費(相手方機関名:)

受託研究費(相手方機関名:)

その他()

8.2 研究者の研究に係る利益相反(研究に係る利益相反及び個人の収益等)

本研究に係る利益相反はない。

9 研究結果の公表方法(学会発表や論文掲載、公開データベースへの登録等)

研究成果は学会等での発表及び、論文化を行い、公開する予定である。

10 モニタリングの実施

■ なし ※侵襲があり、介入がある場合は必須であるが、カルテ研究等では必須ではない。

あり

(具体的な時期, 方法:)

※本学が主たる研究機関となる場合は、本学以外の研究機関のモニタリング時期, 方法を記載すること。

11 備考:特記事項なし

12 連絡先(窓口分野(診療科)等の名称、住所、電話番号、担当者氏名を含む)

住所:〒920-8641 金沢市宝町 13-1

電話番号:076-265-2251

金沢大学附属病院 循環器内科 多田 隼人 (助教)

参考文献:

1. 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. 2021 in press

資料6. 研究計画に対する厚生労働大臣からの認可

大

様式2

難病等患者データの提供に関する承諾通知書

(厚生労働省発健0225第11号
令和4年2月25日

全沢大学附属病院 循環器内科
多田 隼人 様

厚生労働大臣
後藤 茂之



令和3年12月24日付難病等患者データの提供に関する申出について承諾しましたので通知します。

1 難病等患者データの提供を承諾した学術研究の名称	指定難病家族性高コレステロール血症（ホモ接合体）の診断・治療に係る全国実態調査研究
2 提供予定時期	別途調整
3 難病等患者データを提供するにあたり利用者等に付加する追加的な条件	なし
4 その他留意事項	研究にあたっては、本データの特性を十分に把握したうえで、本研究で明らかにできることやその限界を念頭においた研究を行っていただきたい。 原則として研究成果の公表時には、最小集計単位は順守いただく必要があるが、これを順守することで研究結果が著しく損なわれる場合には、研究対象疾患における外形的な特徴から個人を識別できる恐れがないか等を勘案の上で、審査会において個別に公表の可否を判断するため、第三者提供窓口までご連絡いただきたい。

備考

- 1 指定難病患者データ及び小児慢性特定疾病児童等データの提供に関するガイドラインの規程に従い、速やかに、難病等患者データの利用に係る必要書類を提出すること。
- 2 本承諾書において承諾された難病等患者データの利用は、「難病等患者データの提供に関する申出書」及び上記「3 難病等患者データを提供するにあたり利用者等に付加する追加的な条件」の範囲で行うこと。
これらの範囲に変更を行う必要が生じた場合には、速やかにガイドライン等に定める手続きを行うこと。
- 3 用紙の大きさは、日本産業規格A4とすること。

シンポジウム14

第5会場（2F Room B-2） 10月24日（日） 14:30～16:30

行列のできる診療相談所:迷い・悩んだ症例から学ぶ、原発性脂質異常症診断・治療

座長：斯波真理子 (Mariko Harada-Shiba)

国立循環器病研究センター研究所

島野 仁 (Hitoshi Shimano)

筑波大学 医学医療系 内分泌代謝糖尿病内科

S14-1. 多発性巨大黄色腫を伴う家族性高コレステロール血症：脳腱黄色腫の診断

○東 幸仁、丸橋 達也

広島大学 原爆放射線医科学研究所 ゲノム障害病理医学

ディスカッサント：

関島 良樹

信州大学医学部脳神経内科、リウマチ・膠原病内科

S14-2. 早発性冠動脈疾患を発症したシトステロール血症患者の一例

○山田 良大¹、杉 佳紀¹、湯手 康道¹、千本松 孝明¹、井上 郁夫²、福島 賢慈³、井口 篤志⁴、中嶋 博之⁴、村松 俊裕¹、中埜 信太郎¹、多田 華人⁵

¹埼玉医科大学国際医療センター 心臓内科

²埼玉医科大学病院 内分泌内科・糖尿病内科

³埼玉医科大学国際医療センター 核医学診療科

⁴埼玉医科大学国際医療センター 心臓血管外科

⁵金沢大学附属病院 循環器内科

ディスカッサント：

多田 華人

金沢大学附属病院循環器内科

S14-3. 後にSLEを発症した抗GPIIb/IIIa抗体による原発性高カイロミクロン血症

○國津 智彬¹、野々村 和男¹、斯波 真理子²

¹済生会守山市民病院 小児科

²国立循環器病研究センター研究所 分子病態部

ディスカッサント：

岡崎 啓明

東京大学医学部附属病院

S14-4. LCAT欠損症

○舟田 晃

大阪府済生会千里病院 循環器内科

ディスカッサント：

黒田 正幸

国立大学法人千葉大学

S14-5. 40年以上通院加療中の家族性コレステロール血症ホモ接合体の一例

○岡田 健志^{1,2}、小関 正博¹、西田 誠^{1,3}、尾松 卓¹、田中 克尚¹、乾 洋勉¹、冠野 昂太郎¹、嵯峨 礼美¹、大濱 透¹、山下 静也⁴、坂田 泰史¹

¹大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学

²大阪大学大学院医学系研究科 総合地域医療学寄附講座

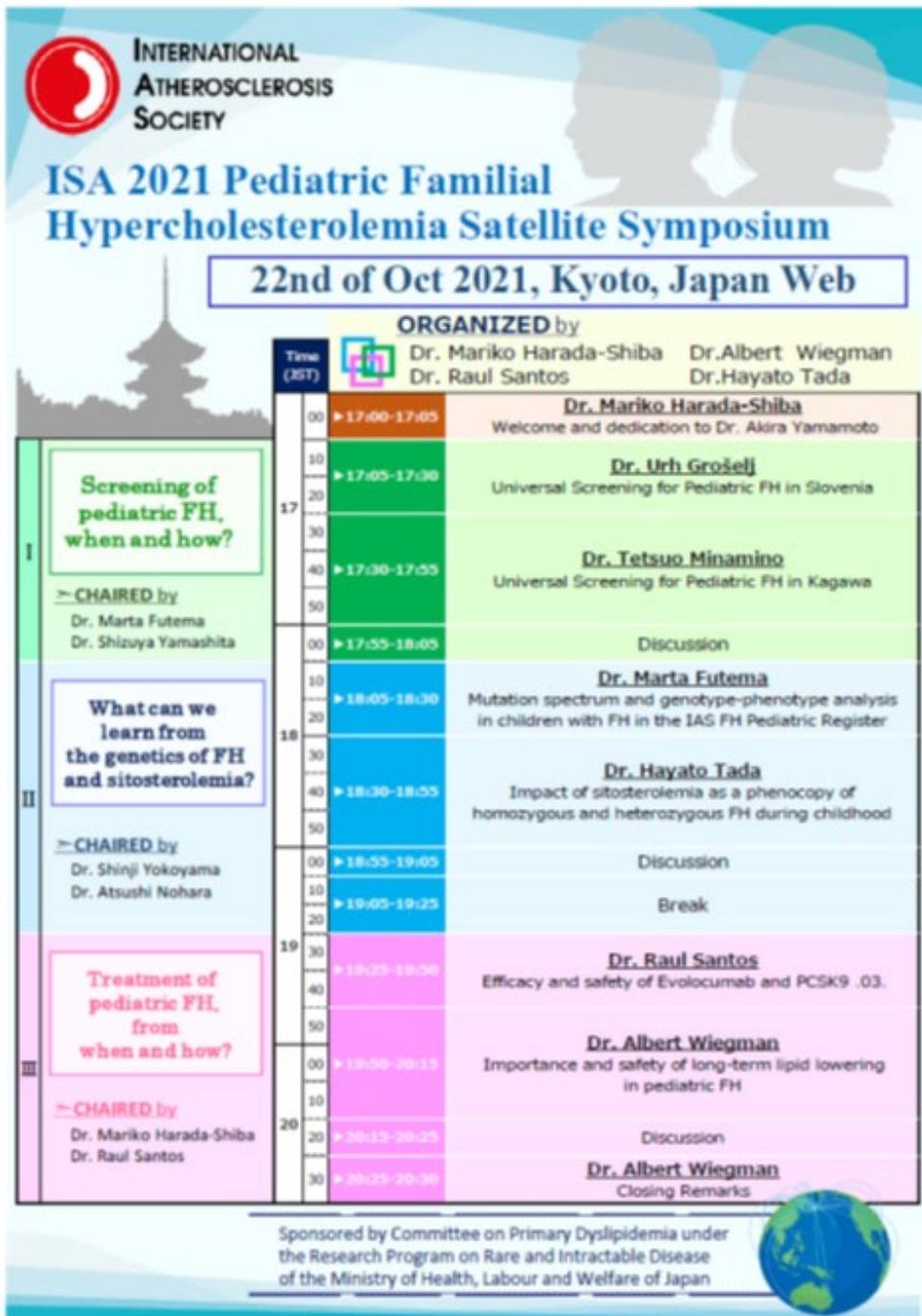
³大阪大学キャンパスライフ健康支援センター

⁴りんくう総合医療センター

ディスカッサント：

野原 淳

石川県立中央病院遺伝診療科



INTERNATIONAL ATHEROSCLEROSIS SOCIETY

ISA 2021 Pediatric Familial Hypercholesterolemia Satellite Symposium

22nd of Oct 2021, Kyoto, Japan Web

ORGANIZED by
 Dr. Mariko Harada-Shiba Dr. Albert Wiegman
 Dr. Raul Santos Dr. Hayato Tada

Time (JST)	Topic	Chair
17:00-17:05	Welcome and dedication to Dr. Akira Yamamoto	Dr. Mariko Harada-Shiba
17:05-17:30	Universal Screening for Pediatric FH in Slovenia	Dr. Urh Grošelj
17:30-17:55	Universal Screening for Pediatric FH in Kagawa	Dr. Tetsuo Minamino
17:55-18:05	Discussion	
18:05-18:30	Mutation spectrum and genotype-phenotype analysis in children with FH in the IAS FH Pediatric Register	Dr. Marta Futema
18:30-18:55	Impact of sitosterolemia as a phenocopy of homozygous and heterozygous FH during childhood	Dr. Hayato Tada
18:55-19:05	Discussion	
19:05-19:25	Break	
19:25-19:50	Efficacy and safety of Evolocumab and PCSK9 .03.	Dr. Raul Santos
19:50-20:15	Importance and safety of long-term lipid lowering in pediatric FH	Dr. Albert Wiegman
20:15-20:25	Discussion	
20:25-20:30	Closing Remarks	Dr. Albert Wiegman

Session I: Screening of pediatric FH, when and how?
 CHAIRED by Dr. Marta Futema, Dr. Shizuya Yamashita

Session II: What can we learn from the genetics of FH and sitosterolemia?
 CHAIRED by Dr. Shinji Yokoyama, Dr. Atsushi Nohara

Session III: Treatment of pediatric FH, from when and how?
 CHAIRED by Dr. Mariko Harada-Shiba, Dr. Raul Santos

Sponsored by Committee on Primary Dyslipidemia under the Research Program on Rare and Intractable Disease of the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan

第22回動脈硬化教育フォーラム市民公開講座

その脂質異常、難病かもしれませんよ!?

コレステロール・トリグリセライド、 甘く見てはいけません!!

会期 2022年2月6日(日) 13:00~14:30(受付12:30開始)

会場 都市センターホテル 5階「スバル」
〒102-0093 東京都千代田区平河町2-4-1

先着50名様
ご招待!!

入場無料・事前申込制

申込締切
2022年1月27日(金)

FAQまたはホームページよりお申込みください。
お申込みいただいた方には
別途メールにてご案内します。

YouTubeでの
ライブ配信も実施します。
YouTube視聴の方は人数制限なし。
お申込み不要です。



講師
 斯波 真理子 先生 国立循環器病研究センター研究所
 栗山 幸生 先生 難治性家族性高コレステロール血症患者会 代表

講演 1
**あなたの悪玉(LDL)コレステロールが高いのは、
遺伝が原因ではないですか!?**
 多田 隼人 先生
 金沢大学金沢大学附属病院 循環器内科/大学院先端予防医学研究科 循環予防医学

講演 2
トリグリセライドに関連した難病について
 岡崎 啓明 先生
 東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科

講演 3
HDLコレステロールに関連した難病について
 小関 正博 先生
 大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学

◎東京メトロ 有楽町線「平河町」駅 南北線「永田町」駅
4番・5番出口より徒歩約4分、6番出口より徒歩約3分
◎東京メトロ 有楽町線「錦町」駅 平河町方面1番出口より徒歩約4分
◎東京メトロ 丸ノ内線・有楽町線「赤坂見附」駅 D出口より徒歩約8分

一般社団法人
日本動脈硬化学会

申込方法は裏面をご確認ください



資料11. 研究班HP問い合わせ窓口



ご所属・職位		<input type="text"/>
お名前	必須	<input type="text"/>
電話番号		<input type="text"/>
メールアドレス	必須	<input type="text"/>
メールアドレス確認	必須	<input type="text"/>
お問い合わせ内容	必須	<input type="text"/>

資料12. 研究班HPでの疾患解説

<p>家族性高コレステロール血症 (ホモ接合体)</p> <p>患者・ご家族の方 ▶</p> <p>医療関係者の方 (和文総説) ▶</p> <p>医療関係者の方 (英文総説) ▶</p>	<p>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</p> <p>患者・ご家族の方 ▶</p> <p>医療関係者の方 (和文総説) ▶</p> <p>医療関係者の方 (英文総説) ▶</p>
<p>シトステロール血症</p> <p>患者・ご家族の方 ▶</p> <p>医療関係者の方 (和文総説) ▶</p> <p>医療関係者の方 (英文総説) ▶</p>	<p>タンジール病</p> <p>患者・ご家族の方 ▶</p> <p>医療関係者の方 (和文総説) ▶</p> <p>医療関係者の方 (英文総説) ▶</p>
<p>原発性高カイロミクロン血症</p> <p>患者・ご家族の方 ▶</p> <p>医療関係者の方 (和文総説) ▶</p> <p>医療関係者の方 (英文総説) ▶</p>	<p>脳腱黄色腫症</p> <p>患者・ご家族の方 ▶</p> <p>医療関係者の方 (和文総説) ▶</p> <p>医療関係者の方 (英文総説) ▶</p>
<p>無βリポタンパク血症</p> <p>患者・ご家族の方 ▶</p> <p>医療関係者の方 (和文総説) ▶</p> <p>医療関係者の方 (英文総説) ▶</p>	<p>家族性低βリポタンパク血症1 (ホモ接合体)</p> <p>患者・ご家族の方 ▶</p> <p>医療関係者の方 (和文総説) ▶</p> <p>医療関係者の方 (英文総説) ▶</p>

資料13. 家族性高コレステロール血症（ホモ接合体）学会発表・和文論文・英文論文

（学会等講演）

Sachiko Okazaki: „Early diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia in young adults
“ The 19th International Symposium on Atherosclerosis (ISA) (2021年10月24日-27日 Kyoto, Japan (virtual))

Minamino T. Universal Screening for Familial Hypercholesterolemia in Children in Kagawa. ISA 2021 Pediatric Familial Hypercholesterolemia Satellite Symposium. 「Screening of Pediatric FH, when and how?」
2021.10.22

Harada-Shiba M, Familial hypercholesterolemia and PCSK9 inhibitor. ISA 2021, Luncheon Seminar 6, 2021年10月24日～27日, Kyoto, Japan.

Harada-Shiba M, Next steps after the global call to action. Roundtable session hosted by the WHF, FH Europe and EAS at the 89th EAS Congress, 2021年5月30日～6月2日, Web開催

Yu Kataoka, Sayaka Funabashi, Mika Hori, Masatsune Ogura, Takahito Doi, Ryo Nishikawa, Kosaku Tsuda, Teruo Noguchi, Mariko Harada-Shiba IAS-defined Severe FH as a Very High-risk Target Requiring More Intensive Lipid-Lowering Management for their Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease The 19th International Symposium on Atherosclerosis (ISA) (2021年10月24日-27日 Kyoto, Japan (virtual))

Nagahara K, Tada H, Mizuno K, Hasegawa Y, Dobashi K. Genetic Analysis in FH children. The 19th international symposium on atherosclerosis (10/24-27/2021, Kyoto) S35, “Pediatric” familial hypercholesterolemia (FH) in children and young adults

Ogura M and McGowan M. Symposium 1: Awareness of Familial Hypercholesterolemia. The 19th International Symposium on Atherosclerosis (ISA 2021). Kyoto. Oct 25, 8:40-10:10. 国際会館アネックスホールでHybrid開催（現地開催+WEB配信）

Ogura M. Latest Data on siRNA against PCSK9. International Congress on Lipids and Atherosclerosis 2021. Seoul, South Korea Sep 11. Webで発表

Ogura M. Awareness of Familial Hypercholesterolemia in Japan. The 19th International Symposium on Atherosclerosis (ISA 2021). Kyoto. Oct 25, 8:40-10:10. 国際会館アネックスホールでHybrid開催（現地開催+WEB配信）

Ogura M, Harada-Shiba M, Masuda D, Arai H, Bujo H, Ishibashi S, Daida H, Koga N, Oikawa S, Yamashita S. On behalf of the FAME Study Group. Factors Associated with Carotid Atherosclerosis and Achilles Tendon Thickness in Japanese Patients with Familial Hypercholesterolemia: A Subanalysis of the Familial Hypercholesterolemia Expert Forum (FAME) Study (Poster Session). The 19th International Symposium on Atherosclerosis (ISA 2021). Kyoto.

Hirowatari Y, Ogura M, Manita D, Horiuchi M, Harada-Shiba M. Characteristics of HDL Subfraction Separated by Anion-Exchange Liquid Chromatography and Comparison between Chromatographic Patterns and Cholesterol Efflux Capacity with Familial Hypercholesterolemia (Poster Session). The 19th International Symposium on Atherosclerosis (ISA 2021). Kyoto.

Marta Futema, Shizuya Yamashita Screening of pediatric FH, when and how? ISA2021 Pediatric Familial Hypercholesterolemia Satellite Symposium (October 22, 2021, Kyoto & Web)

Shizuya Yamashita, Daisaku Masuda, Mariko Harada-Shiba, Hidenori Arai, Hideaki Bujo, Shun Ishibashi, Hiroyuki Daida, Nobuhiko Koga, Shinichi Oikawa, FAME Study Group Effectiveness and safety of lipid-lowering drug treatments in Japanese patients with familial hypercholesterolemia (FH): FAME Study 第53回日本動脈硬化学会総会・学術集会(2021年10月23-24日、国立京都国際会館& web)

Ryo Naito, Hiroyuki Daida, Daisaku Masuda, Mariko Harada-Shiba, Hidenori Arai, Hideaki Bujo, Shun Ishibashi, Nobuhiko Koga, Shinichi Oikawa, Shizuya Yamashita, FAME Study Group. Relation of serum lipoprotein (a) to lipid profiles and atherosclerotic diseases in Japanese patients with heterozygous familial hypercholesterolemia (FH): From the FAME Study 第53回日本動脈硬化学

会総会・学術集会(2021年10月23-24日、国立京都国際会館&web)

Kota Matsuki, Mariko Harada-Shiba, The CACHE investigators Association of familial hypercholesterolemia with levels of serum lathosterol and campesterol: The CACHE study FH analysis The 19th International Symposium on Atherosclerosis (October 24-27, 2021, Kyoto)

Takeshi Okada, Masahiro Koseki, Makoto Nishida, Takashi Omatsu, Katsunao Tanaka, Hiroyasu Inui, Jiuyang Chang, Kotaro Kanno, Ayami Saga, Tohru Ohama, Mitsuaki Ishihara, Takeshi Kujirakawa, Hiroaki Hattori, Daisaku Masuda, Shizuya Yamashita, Yasushi Sakata Targeted exon sequencing of 36 lipid-related genes in patients with clinically diagnosed familial hypercholesterolemia The 19th International Symposium on Atherosclerosis (October 24-27, 2021, Kyoto)

Ryo Naito, Hiroyuki Daida, Daisaku Masuda, Mariko Harada-Shiba, Hidenori Arai, Hideaki Bujo, Shun Ishibashi, Nobuhiko Koga, Shinichi Oikawa, Shizuya Yamashita Associations of Lp(a) with other lipid profiles and cardiovascular disease in Japanese patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: Familial Hypercholesterolemia Expert Forum (FA ME) Study The 19th International Symposium on Atherosclerosis (October 24-27, 2021, Kyoto)

Takeshi Okada, Masahiro Koseki, Makoto Nishida, Takashi Omatsu, Katsunao Tanaka, Hiroyasu Inui, Jiuyang Chang, Kotaro Kanno, Ayami Saga, Tohru Ohama, Mitsuaki Ishihara, Takeshi Kujirakawa, Hiroaki Hattori, Daisaku Masuda, Shizuya Yamashita, Yasushi Sakata Targeted Next-generation Sequencing of 36 Lipid-Related Genes in Patients with Clinically Diagnosed Familial Hypercholesterolemia AHA Scientific Sessions 2021 (November 13-15, 2021, On-demand)

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: 「動脈硬化性疾患予防のための若年成人健診LDL-Cスクリーニングの有用性」第64回日本糖尿病学会年次学術集会 (2021年5月20-22日 富山 (virtual))

岡崎 啓明: 「若年の高コレステロール血症は動脈硬化ハイリスク: 診断と治療の進め方」明日へのシンポジウム 2 「脂質異常症の疑問を解決する」第53回日本動脈硬化学会総会 (2021年10月23・24日 京都 (virtual))

岡崎 啓明: 「糖尿病と高尿酸血症: リスクと介入の基本」高血圧・循環器病予防療養指導士セミナー第53回日本動脈硬化学会総会 (2021年10月23・24日 京都 (virtual))

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: 「動脈硬化性疾患予防のための若年成人LDL-Cコレステロール健診の意義」第53回日本動脈硬化学会総会 (2021年10月23・24日 京都 (virtual))

岡崎啓明: 「意外に身近な原発性脂質異常症」2021年6月29日 CVRM EXPERT Seminar (於: 東京)

岡崎啓明: 「動脈硬化予防のための若年期からのコレステロール管理」2021年7月6日 動脈硬化性疾患予防講演会 (於: 東京)

岡崎啓明: 「脂質管理の新たな治療戦略2021年3月26日 Kowa Webカンファレンス (於: 岐阜 (virtual))

岡崎啓明: 「cholesterol x years: 家族性高コレステロール血症の早期診断・早期治療」2021年3月17日 代謝・循環器疾患 学術講演会 (於: 東京)

小倉正恒. 高LDL-C血症患者に潜むコレステリルエステル蓄積病を見つける! 治す! 第124回日本小児科学会学術集会 教育セミナー21 2021年4月17日. 京都市内ホテルからWEB配信

小倉正恒. 職場で高LDL-C血症の相談を受けたら~効率よくFHを見逃さないためのポイント~. 第53回日本動脈硬化学会総会・学術集会 合同シンポジウム6 (日本産業衛生学会) 職場における動脈硬化性疾患 (過労死) 予防と産業医の役割 2021年10月24日. 京都府京都市 (現地開催+WEB配信)

小倉正恒. 高LDLコレステロール血症に潜むライソゾーム酸性リパーゼ欠損症. 第35回日本小児脂質研究会 ランチョンセミナー. (WEB配信)

小倉正恒, 斯波真理子, 増田大作, 荒井秀典, 武城英明, 石橋俊, 代田浩之, 古賀伸彦, 及川眞一, 山下静也. 家族性高コレステロール血症における頸動脈硬化とアキレス腱の厚さに関連する因子: Familial Hyper

cholesterolemia Expert Forum (FAME) 研究サブ解析. 第53回日本動脈硬化学会総会・学術集会 一般演題 (Moderated Poster Session 11. FH) 2021年10月24日. 京都府京都市 (現地開催+WEB配信)

多田隼人 シンポジウム7. 循環器疾患予防のリスク管理の現状 家族性高コレステロール血症における高LDL-C血症暴露蓄積の心血管疾患に及ぼす影響 第69回日本心臓病学会学術集会 米子 Sep 17-19, 2021

多田隼人 シンポジウム3. 高コレステロール血症および末梢動脈疾患に対するLDLアフェレシス治療の新たな知見 分子標的薬時代のFHホモ接合体に対するLDLアフェレシス治療・PROLIPID研究について 第42回日本アフェレシス学会学術大会 東京 Oct 16-17, 2021

多田隼人 明日へのシンポジウム2. 脂質異常症の疑問を解決する 意外と知らないFH類似疾患とpolygenic FH: 鑑別とその治療について 第53回日本動脈硬化学会総会・学術集会 京都 Oct 23-24, 2021

多田隼人、岡田寛史、野村章洋、野原 淳、高村雅之、川尻剛照. ロミタピドを含む集学的LDL-C低下療法により動脈硬化進行抑制が得られたホモ接合体性家族性高コレステロール血症の小児例. 第53回日本動脈硬化学会総会 Oct 23-24, 2021 (京都)

多田隼人. 難治性FH: FHの個別化医療について. 第1回難治性FHセミナー May 29, 2021 (Web)

多田隼人. 見逃していませんか? 家族性高コレステロール血症～スクリーニング・遺伝子診断・個別化医療～. CVIT-TVインターベンション医が知っておくべき家族性高コレステロール血症診療のコツ Aug 20, 2021 (Web)

多田隼人. 本邦と欧州における診断基準の比較について. 第2回難治性FHセミナー Nov 13, 2021 (Web)

多田隼人. 家族性高コレステロール血症診療を見直す: 北陸プラス家族性高コレステロール血症レジストリー研究. 北陸プラス家族性高コレステロール血症 (FH) レジストリー講演会 Nov 19, 2021 (金沢)

松木恒太、斯波真理子、The CACHE Investigators 家族性高コレステロール血症とコレステロール合成・吸収マーカーの関連: CACHE研究FH解析 第53 回日本動脈硬化学会総会・学術集会(2021年10月23-24日、国立京都国際会館&web)

岡田健志、小関正博、西田 誠、尾松 卓、田中克尚、乾 洋勉、冠野昂太郎、嵯峨礼美、大濱 透、石原光昭、鯨岡 健、服部浩明、増田大作、山下静也 次世代シーケンサーを用いた家族性高コレステロール血症患者における脂質関連36遺伝子の遺伝子変異解析 第53 回日本動脈硬化学会総会・学術集会(2021年10月23-24日、国立京都国際会館&web)

斯波真理子 特別講演 脂質異常症難病の8疾患 第35回小児脂質研究会 (2021年11月19-20日 (Web開催))

土井貴仁、片岡有、野口暉夫、斯波真理子、急性冠症候群既往の家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者における予後の性差に関する検討, 第53回日本動脈硬化学会総会・学術集会, ポスター発表, 2021年10月23日～24日, 京都

斯波真理子 明日へのシンポジウム 新規技術による脂質低下薬の開発、第53回日本動脈硬化学会総会・学術集会、2021年10月23日～24日, 京都

小関正博, Frederick Raal, Daniel Gaudet, 藤井直彦, 川尻剛照, 大坪義彦, 柳光司, Shazia Ali, Poulabi Banerjee, Kuo-Chen Chan, Nagwa Khillia, Robert Pordy, Yi Zhang, 斯波真理子, 家族性高コレステロール血症ホモ接合体の日本人患者におけるエビナクマブの長期安全性と有効性の検討, 第53回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2021年10月23日～24日, 京都

山岡誠, 道倉雅仁, 小倉正恒, 細田公則, 斯波真理子, 家族性高コレステロール血症患者におけるLipoprotein (a)とアキレス腱厚との関連性, 第53回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2021年10月23日～24日, 京都

平川晋也, 花房規男, 石森勇, 和田篤志, 大久保淳, 岩本ひとみ, 中永士師明, 佐藤元美, 太田秀一, 清島真理子, 横山陽子, 伊藤孝史, 草生真規雄, 王子聡, 村上淳, 土谷健, 斯波真理子, 山路健, 松尾秀徳, 日本アフェレシス学会学術大会, 2021年10月16日～17日, 東京

榎野久士, 玉那覇民子, 松原正樹, 肥塚諒, 小川浩司, 細田公則, 斯波真理子, FHにおけるLDLアフェレシス治療のポジショニング～COVID-19感染禍における考察も含めて, 第42回日本アフェレシス学会学術大会, シンポジウム, 2021年10月16日～17日, 東京

杉本紀人, 林淳祐, 船木涼平, 保積恵美, 和田郁人, 斯波真理子, 和田俊一, 浦田秀仁, プロドラッグ型ホスホトリエステル修飾を導入したGapmer核酸の合成とその評価, 日本核酸医学学会第6回年会, ポスター発表, 2021年6月27日~29日, Web

Harada-Shiba M, Kokame K, Kakuni M, Wada F. Development of nucleic acid drugs and model animals, 第43回日本血栓止血学会学術集会, シンポジウム1, 2021年5月28日~31日, Web

山下静也 3. デイスカッション (診断に難渋している症例相談など) 第1回難治性FH Web Seminar (2021年5月29日, Web開催)

山下静也 特別講演 小関正博 「家族性高コレステロール血症の最前線—FHのその常識、もしかして非常識?—」 第2回Senshu FH Network (2021年8月7日)

山下静也 もしかしてあなたも? 家族性高コレステロール血症 NHKきょうの健康 徹底対策! 動脈硬化 (4) (2021年10月7日放送)

山下静也 本邦におけるFHの実態調査 (FAME Study) 第2回難治性FH Web Seminar (2021年11月13日, Web開催)

(和文論文)

岡崎啓明: 「【内科疾患の診断基準・病型分類・重症度】(第10章)代謝・内分泌「家族性高コレステロール血症」」内科127(4): 944-948, (2021.04)

岡崎啓明: 「スタチンによる筋症状: N-of-1試験からわかったこと ~ノセボ効果の見える化により、研究参加者の多くがスタチン再開~」The Mainichi Medical Journal (MMJ) 17(4):116, (2021.08)

塚本和久 発展する脂質異常症治療 — 現状と課題 (特集) 健康診断と予防医学 Medical Practice 38 (2), 219-225, 2021

塚本和久 脂質異常症—高LDLコレステロール血症 今日の治療指針 2021年版—私はこう治療している (福井次矢, 高木誠, 小室一成 総編集) 医学書院 pp 774-777, 2021

塚本和久 高LDLコレステロール血症 私の治療 (猿田享男, 北村惣一郎 総監修) 日本医事新報 5085, pp 42-43, 2021

土橋一重 治療法の再整理とアップデートのために 専門家による私の治療 家族性高コレステロール血症 (小児) 日本医事新報5061: 43-44, 2021. 4月

小倉正恒 「家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体の治療」(特集 脂質異常症の動向と治療の展望~ここまで到達した高コレステロール血症の治療~(総説)) カレントセラピー 2021; 39巻9号: 22-27

小倉正恒 「RNAi治療薬inclisiranによるPCSK9阻害」(話題/総説) 糖尿病・内分泌代謝科 2021; 53巻3号: 318-324

小倉正恒 「脂質異常症の問診・身体所見と臨床検査」(総説) 日本医師会雑誌「生涯教育シリーズ-101 内分泌疾患・糖尿病・代謝疾患—診療のエッセンス」2021; 150巻・特別号(2): 275-276

小倉正恒 「角膜輪、皮膚黄色腫の写真/アキレス腱肥厚の肉眼的所見とX線像・超音波画像」(カラー口絵解説) 日本医師会雑誌「生涯教育シリーズ-101 内分泌疾患・糖尿病・代謝疾患—診療のエッセンス」2021; 150巻・特別号(2): 275-276

山下静也 第22章 脂質異常症用薬 ポケット判 治療薬UP-TO-DATE 2021 (監修: 矢崎義雄, 編集: 松澤佑次, 永井良三, 伊藤貞嘉, 松原和夫) :350-362, 2021 (メデイカルレビュー社)

山下静也 2. 脂質異常症 日常診療に活かす診療ガイドラインUP-TO-DATE 2022-2023, in press (メデイカルレビュー社)

山下静也, 秋下雅弘, 浅田祐士郎, 荒井秀典, 石橋 俊, 江頭健輔, 岡村智教, 梶波康二, 木下 誠, 葛谷雅文, 神崎恒一, 斯波真理子, 島野 仁, 平田健一, 横手幸太郎, 横出正之, 吉田雅幸, 増田大作 脂質異常症改善薬の臨床評価に関するガイドラインについて 薬生薬審発0706第1号 (令和3年7月6日)

山下静也 2020年度日本内科学会生涯教育講演会 Cセッション 脂質異常症の検査と治療の最前線 日本内科学会雑誌110(3):546-555, 2021

山下静也 特集 ドクターにお聞きしました コレステロールと中性脂肪 すこぶる第217号 冬号2021
(令和3年1月1日発行) :6-11, 2021

山下静也 Ⅲ章. 代謝疾患 1. 脂質代謝異常 1) リポタンパク代謝とその調節機構 生涯教育シリーズ10
1 日本医師会雑誌第150巻・特別号(2) 内分泌疾患・糖尿病・代謝疾患—診療のエッセンス (監修: 横手幸
太郎、編集: 小川佳宏、下村伊一郎、山内敏正) :S268-271, 2021

山下静也 特集: 脂質異常症の動向と治療の展望—ここまで到達した高コレステロール血症の治療—家族性
高コレステロール血症の診断と問題点 カレントセラピー 39(9):813-819, 2021

山下静也 徹底対策! 動脈硬化 もしかしてあなたも? 家族性高コレステロール血症 きょうの健康2021
年10月号:38-41, 2021

斯波真理子, LDLR (関連疾患: 家族性高コレステロール血症), 小児科診療 Vol.84 No.11, 1540-1544. 2
021.11

斯波真理子, 家族性高コレステロール血症, 日本医師会雑誌 第150巻 特別号(2), 277-279, 2021.10

斯波真理子, 小児家族性高コレステロール血症の地用, Current Therapy Vol.39 No.9, 34-38,2021.9

(英文論文)

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. Homozygous Familial Hypercho
lesterolemia.

J Atheroscler Thromb. 2021 Jul 1;28(7):665-678.

Matsunaga K, Mizobuchi A, Fu HY, Ishikawa S, Tada H, Kawashiri MA, Yokota I, Sasaki T, Ito
S, Kunikata J, Iwase T, Hirao T, Yokoyama K, Hoshikawa Y, Fujisawa T, Dobashi K, Kusaka T,
Minamino T.

Universal Screening for Familial Hypercholesterolemia in Children in Kagawa, Japan. J Atheroscle
r Thromb. 2021 Jun 26.

Sayaka Funabashi, Yu Kataoka, Sayaka Funabashi, Mika Hori, Masatsune Ogura, Yuriko Nakaok
u, Kunihiro Nishimura, Takahito Doi, Ryo Nishikawa, Kosaku Tsuda, Teruo Noguchi, Mariko Har
ada-Shiba. Substantially elevated atherosclerotic risks in Japanese Severe Familial Hypercholester
olemia Defined by the International Atherosclerosis Society. JACC Asia 2021;1:245-255.

Yokoyama S. Finding Importance for Universal Screening of Familial
Hypercholesterolemia. J Atheroscler Thromb. 2021 Jul 10. doi: 10.5551/jat.ED183.Epub ahead of p
rint. PMID: 34248088.

Yokoyama S. Measurement of Achilles Tendon Thickness is a Key for
International Harmonization in Clinical Diagnosis of Familial
Hypercholesterolemia. J Atheroscler Thromb. 2021 Jun 5. doi: 10.5551/jat.ED180.Epub ahead of pr
int. PMID: 34092747.

Omote K, Yokota I, Nagai T, Sakuma I, Nakagawa Y, Kamiya K, Iwata H, Miyauchi K, Ozaki Y,
Hibi K, Hiro T, Fukumoto Y, Mori H, Hokimoto S, Ohashi Y, Ohtsu H, Ogawa H, Daida H, Iim
uro S, Shimokawa H, Saito Y, Kimura T, Matsuzaki M, Nagai R, Anzai T. High-Density Lipoprot
ein Cholesterol and Cardiovascular Events in Patients with Stable Coronary Artery Disease Treat
ed with Statins: An Observation from the REAL-CAD Study. J Atheroscler Thromb 2021. Jan 9.
doi: 10.5551/jat.59881. Online ahead of print.

Naito R, Daida H, Masuda D, Harada-Shiba M, Arai H, Bujo H, Ishibashi S, Koga N, Oikawa S,
Yamashita S. Relation of Serum Lipoprotein(a) Levels to Lipoprotein and Apolipoprotein Profiles a
nd Atherosclerotic Diseases in Japanese Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemi
a: Familial Hypercholesterolemia Expert Forum (FAME) Study. J Atheroscler Thromb 2021. Aug
30. doi: 10.5551/jat.63019. Online ahead of print

Fukase T, Dohi T, Kato Y, Chikata Y, Takahashi N, Endo H, Doi S, Nishiyama H, Okai I, Iwata
H, Okazaki S, Isoda K, Miyauchi K, Daida H, Minamino T. High Apolipoprotein E Levels Predic
t Adverse Limb Events in Patients with Peripheral Artery Disease Due to Peripheral Artery Dise
ase Undergoing Endovascular Treatment and On-Statins Treatment. Int Heart J 2021;62:872-8.

Fukase T, Dohi T, Chikata Y, Takahashi N, Endo H, Doi S, Nishiyama H, Kato Y, Okai I, Iwata H, Okazaki S, Isoda K, Miyauchi K, Daida H, Minamino T. Serum apolipoprotein E levels predict residual cardiovascular risk in patients with chronic coronary syndrome undergoing first percutaneous coronary intervention and on-statin treatment. *Atherosclerosis* 2021;333:9-15.

Dobashi K.: Changes in Serum Cholesterol in Childhood and its Tracking to Adulthood. *J Atheroscler Thromb.* 2021. (in press)

Nagahara K, Nishibukuro T, Ogiwara Y, Ikegawa K, Tada H, Yamagishi M, Kawashiri MA, Ochi A, Toyoda J, Nakano Y, Adachi M, Mizuno K, Hasegawa Y, Dobashi K.: Genetic Analysis of Japanese Children Clinically Diagnosed with Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb.* 2021. (in press)

Matsunaga K, Mizobuchi A, Fu HY, Ishikawa S, Tada H, Kawashiri MA, Yokota I, Sasaki T, Ito S, Kunikata J, Iwase T, Hirao T, Yokoyama K, Hoshikawa Y, Fujisawa T, Dobashi K, Kusaka T, Minamino T.: Universal Screening for Familial Hypercholesterolemia in Children in Kagawa, Japan. *J Atheroscler Thromb.* 2021. (in press)

EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). Global perspective of familial hypercholesterolaemia: a cross-sectional study from the EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *Lancet.* 2021 Nov 6;398(10312):1713-1725.

Yamashita S, Masuda D, Harada-Shiba M, Arai H, Bujo H, Ishibashi S, Daida H, Koga N, Oikawa S; FAME Study Group. Effectiveness and Safety of Lipid-Lowering Drug Treatments in Japanese Patients with Familial Hypercholesterolemia: Familial Hypercholesterolemia Expert Forum (FAME) Study. *J Atheroscler Thromb.* 2021 May 13. doi: 10.5551/jat.62764. Epub ahead of print. PMID: 33980760.

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.* 2021; 10(4): e018263.

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.* 2021. doi: 10.5551/jat.58909

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.* 2021 Jun 1;14(7):1483-1485.

Kuyama N, Kataoka Y, Takegami M, Nishimura K, Harada-Shiba M, Hori M, Ogura M, Otsuka F, Asaumi Y, Noguchi T, Tsujita K, Yasuda S. Circulating Mature PCSK9 Level Predicts Diminished Response to Statin Therapy. *J Am Heart Assoc.* 2021; 10(11): e019525.

Ishii T, Ogura M, Nakamori H, Hori M, Harada-Shiba M, Tamura K, Oyama K. Switching from lipoprotein apheresis to evolocumab in FH siblings on hemodialysis: case reports and discussion. *CEN Case Rep.* 2021; 10(4): 592-597.

Ogura M, Harada-Shiba M, Masuda D, Arai H, Bujo H, Ishibashi S, Daida H, Koga N, Oikawa S, Yamashita S; FAME Study Group. Factors Associated with Carotid Atherosclerosis and Achilles Tendon Thickness in Japanese Patients with Familial Hypercholesterolemia: A Subanalysis of the Familial Hypercholesterolemia Expert Forum (FAME) Study. *J Atheroscler Thromb.* 2021 Jun 10. doi: 10.5551/jat.62925. Online ahead of print.

Tada H, Hori M, Matsuki K, Ogura M, Nohara A, Kawashiri MA, Harada-Shiba M. Achilles Tendon Thickness Assessed by X-ray Predicting a Pathogenic Mutation in Familial Hypercholesterolemia Gene. *J Atheroscler Thromb.* 2021 Jul 1. doi: 10.5551/jat.62869. Online ahead of print.

Yoshida H, Hirowatari Y, Ogura M, Harada-Shiba M. Current concept and residual issues of lipo

protein(a) determination for a cardiovascular risk factor. *Eur J Clin Invest.* 2021 Nov 8:e13700, in press

Funabashi S, Kataoka Y, Hori M, Ogura M, Nakaoku Y, Nishimura K, Doi T, Nishikawa R, Tsuda K, Noguchi T, Harada-Shiba M. Substantially Elevated Atherosclerotic Risks in Japanese Severe Familial Hypercholesterolemia Defined by the International Atherosclerosis Society. *JACC: Asia.* 2021 Sep, 1(2): 245-255.

Michikura M, Ogura M, Hori M, Matsuki K, Makino H, Hosoda K, Harada-Shiba M. Association between Achilles tendon softness and atherosclerotic cardiovascular disease in patients with familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb.* 2021, accepted.

Tada H, Okada H, Nohara A, Yamagishi M, Takamura M, Kawashiri MA. Effect of Cumulative Exposure to Low-Density Lipoprotein-Cholesterol on Cardiovascular Events in Patients With Familial Hypercholesterolemia. *Circ J.* 2021 Oct 25;85(11):2073-2078

Nomura A, Sato T, Tada H, Kannon T, Hosomichi K, Tsujiguchi H, Nakamura H, Takamura M, Tajima A, Kawashiri MA. Polygenic risk scores for low-density lipoprotein cholesterol and familial hypercholesterolemia. *J Hum Genet.* 2021 Nov;66(11):1079-1087

Tada H, Yamagami K, Kojima N, Shibayama J, Nishikawa T, Okada H, Nomura A, Usui S, Sakata K, Takamura M, Kawashiri MA. Prevalence and Impact of Apolipoprotein E7 on LDL Cholesterol Among Patients With Familial Hypercholesterolemia. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Apr 13;8:625852

Tada H, Takamura M, Kawashiri MA. Familial Hypercholesterolemia: A Narrative Review on Diagnosis and Management Strategies for Children and Adolescents. *Vasc Health Risk Manag.* 2021 Feb 17;17:59-67

Tada H, Okada H, Nomura A, Nohara A, Yamagishi M, Takamura M, Kawashiri MA. Prognostic impact of cascade screening for familial hypercholesterolemia on cardiovascular events. *J Clin Lipidol.* 2021 Mar-Apr;15(2):358-365

Tada H, Okada H, Nomura A, Usui S, Sakata K, Nohara A, Yamagishi M, Takamura M, Kawashiri MA. Clinical Diagnostic Criteria of Familial Hypercholesterolemia - A Comparison of the Japan Atherosclerosis Society and Dutch Lipid Clinic Network Criteria. *Circ J.* 2021 May 25;85(6):891-897

Antonio J Vallejo-Vaz, Christophe AT Stevens, Alexander RM Lyons, Kanika S Dharmayat, Tomas Freiburger, G Kees Hovingh, John JP Kastelein, Pedro Mata, Frederick J Raal, Raul D Santos, Handrean Soran, Gerald F. Watts, Marianne Abifadel, Carlos A Aguilar-Salinas, Khalid Alhabib, Mutaz Alkhnifsawi, Wael Almahmeed, Fahad Alnouri, Rodrigo Alonso, Khalid Al-Rasadi, Ahmad Al-Sarraf, Nasreen Al-Sayed, Francisco Araujo-Pestana, Tester F Ashavaid, Maciej Banach, Sophie Béliard, Christoph J Binder, Martin P Bogsrud, Mafalda Bourbon, Krzysztof Chlebus, Pablo Corral, Kairat Davletov, Olivier S Descamps, Ronen Durst, Marat Ezhov, Dan Gaita, Jacques Genest, Urh Groselj, Mariko Harada-Shiba, Kirsten B Holven, Meral Kayikcioglu, Weerapan Khovidhunkit, Katarina Lalic, Gustavs Latkovskis, Ulrich Laufs, Evangelos Liberopoulos, Marcos M Lima-Martinez, Jie Lin, Vincent Maher, David Marais, Winfried März, Erkin Mirrakhimov, André R Miserez, Olena Mitchenko, Hapizah Nawawi, Børge G Nordestgaard, Andrie Panayiotou, György Paragh, Zaneta Petrulioniene, Belma Pojskic, Arman Postadzhiyan, Katarina Raslova, Ashraf Reda, Željko Reiner, Fouzia Sadiq, Wilson Ehidiemen Sadoh, Heribert Schunkert, Aleksandr B Shek, Mario Stoll, Erik Stroes, Ta-Chen Su, Tavintharan Subramaniam, Andrey V Susekov, Myra Tilney, Brian Tomlinson, Thanh Huong Truong, Alexandros Tselepis, Anne Tybjærg-Hansen, Alejandra Vázquez Cárdenas, Margus Viigimaa, Luya Wang, Shizuya Yamashita, Lale Tokgozoglu, Alberico L. Catapano, Kausik K Ray; on behalf of the EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC) Investigators Global perspective of familial hypercholesterolaemia: a cross-sectional study from the EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC) *Lancet* 398(10312): 1713-1725, 2021

Kawame H, Fukushima A, Fuse N, Nagami F, Suzuki Y, Sakurai-Yageta M, Yasuda J, Yamaguchi-Kabata Y, Kinoshita K, Ogishima S, Takai T, Kuriyama S, Hozawa A, Nakaya N, Nakamura T, Minegishi N, Sugawara J, Suzuki K, Tomita H, Uruno A, Kobayashi T, Aizawa Y, Tokutomi T, Yamamoto K, Ohneda K, Kure S, Aoki Y, Katagiri H, Ishigaki Y, Sawada S, Sasaki M, Yama

moto M. The return of individual genomic results to research participants: design and pilot study of Tohoku Medical Megabank Project. *J Hum Genet.* 2021 Jul 8. doi: 10.1038/s10038-021-00952-8. Online ahead of print.

資料14. LCAT欠損症 学会発表・和文論文・英文論文

(学会等講演)

黒田正幸、前澤善朗、山本徳男、三川信之、和田淳、益崎裕章、花岡英紀、麻生雅是、齋藤康、横手幸太郎.
Familial LCAT deficiency and its treatment by Genetically Modified Adipocytes, GMAC.
第62回日本先天代謝異常学会学術集会.2021. 11. 4-6. 名古屋

塚越彩乃、前澤善朗、黒田正幸、寺本直弥、金子ひより、南塚拓也、林愛子、正司真由美、加藤尚也、越坂理也、横手幸太郎. 微量アルブミン尿を呈するLCAT欠損症の1例.
第53回日本動脈硬化学会総会・学術集会. 2021. 10. 23-24. 京都

斯波真理子 特別講演 脂質異常症難病の8疾患 第35回小児脂質研究会 (2021年11月19-20日 (Web開催))

(英文論文)

Masayuki Kuroda, Hideaki Bujo, Koutaro Yokote, Takeyoshi Murano, Takashi Yamaguchi, Masatsune Ogura, Katsunori Ikewaki, Masahiro Koseki, Yasuo Takeuchi, Atsuko Nakatsuka, Mika Hori, Kota Matsuki, Takashi Miida, Shinji Yokoyama, Jun Wada, Mariko Harada-Shiba. Current Status of Familial LCAT Deficiency in Japan: J Atheroscler Thromb 2021 Jul 1;28(7):679-691.

資料15. シトステロール血症 学会発表・和文論文・英文論文

(学会等講演)

Satoru Takase, Hiroyuki Ishiura, Masaki Tanaka, Sachiko Okazaki, Mikio Takanashi, Chengcheng Li, Jingxuan Shi, Yoko Iizuka, Jun Mitsui, Shoji Tsuji, Takashi Kadowaki, Toshimasa Yamauchi, Hiroaki Okazaki. „Combined Genetic Defects of Sitosterolemia and Familial Hypercholesterolemia” . American Heart Association Scientific Sessions 2021 (2021年11月13日-15日, virtual)

Takeshi Okada, Masahiro Koseki, Hisashi Kato, Koichi Tomita, Takahiro Matsui, Katsunao Tanaka, Jiuyang Chang, Hiroyasu Inui, Kotaro Kanno, Ayami Saga, Tohru Ohama, Mitsuaki Ishihara, Takeshi Kujiraoka, Hiroaki Hattori, Makoto Nishida, Shizuya Yamashita, Yasushi Sakata A case with sitosterolemia accompanied with macrothrombocytopenia and bilateral elbow tuberous xanthomas The 19th International Symposium on Atherosclerosis (October 24-27, 2021, Kyoto)

多田隼人. 意外と知らないFH類似疾患とpolygenic FH : 鑑別とその治療について. 第53回日本動脈硬化学会総会 Oct 23-24, 2021 (京都)

岡田健志、小関正博、加藤 恒、富田興一、松井崇浩、田中克尚、乾 洋勉、冠野昂太郎、大濱 透、西田 誠、石原光昭、鯨岡 健、服部浩明、山下静也、坂田泰史 巨大血小板性血小板減少症と両側肘部黄色腫を契機に診断されたシトステロール血症の1例 第53 回日本動脈硬化学会総会・学術集会(2021年10月23-24日、国立京都国際会館&web)

斯波真理子 特別講演 脂質異常症難病の8疾患 第35回小児脂質研究会 (2021年11月19-20日 (Web開催))

(英文論文)

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. Diagnosis and Management of Sitosterolemia 2021. J Atheroscler Thromb. 2021 Aug 1;28(8):791-801.

Iyama K, Ikeda S, Koga S, Yoshimuta T, Kawano H, Tsuji S, Ando K, Matsushima K, Tada H, Kawashiri MA, Kawakami A, Maemura K. Acute Coronary Syndrome Developed in a 17-year-old boy with Sitosterolemia Comorbid with Takayasu Arteritis: A Rare Case Report and Review of the Literature. Intern Med. 2021 Oct 5. doi: 10.2169/internalmedicine.8288-21. Online ahead of print.

Yamada Y, Sugi K, Gatate Y, Senbonmatsu T, Inoue I, Fukushima K, Iguchi A, Nakajima H, Muramatsu T, Nakano S, Tada H. Premature Acute Myocardial Infarction in a Young Patient With Sitosterolemia. CJC Open. 2021 May 4;3(8):1085-1088

資料16. タンジール病学会発表・和文論文・英文論文

(学会等講演)

斯波真理子 特別講演 脂質異常症難病の8疾患 第35回小児脂質研究会 (2021年11月19-20日 (Web開催))

(英文論文)

Koseki M, Yamashita S, Ogura M, Ishigaki Y, Ono K, Tsukamoto K, Hori M, 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 Tangier Disease. *J Atheroscler Thromb.* 28(8):802-810, 2021

資料17. 原発性高カイロミクロン血症 学会発表・和文論文・英文論文

(学会等講演)

Yokote K. (2021) (Web講演)

From Fibrates to SPPARM α : A New Challenge to Residual Cardiovascular.
The 19th International Symposium on Atherosclerosis. 2021.10.26, Kyoto, Japan.

Yokote K. (2021) (Web講演)

Future perspectives on the management of triglyceride and residual risk.
The 19th International Symposium on Atherosclerosis. 2021.10.26, Kyoto, Japan.

Yokote K, Yamashita S, Arai H, Araki E, Matsushita M, Nojima T, Suganami H, Ishibashi S. (2021) (Web一般演題)

Effect of pemafibrate, a selective PPAR α modulator (SPPARM α), on neutrophil-lymphocyte ratio (NLR): a pooled-analysis from 6 randomized, double-blind, placebo-controlled trials.
The 19th International Symposium on Atherosclerosis. 2021.10.26, Kyoto, Japan.

Daisaku Masuda, Shizuya Yamashita, Katsunao Tanaka, Takeshi Okada, Masahiro Koseki, Makoto Nishida, Kenta Mori, Tatsuro Ishida, Ken-ichi Hirata APSAVD-IAS-JAS Joint Symposium "Evidence of Triglyceride-rich Lipoproteins and Remnant Cholesterol for Residual Cardiovascular Risk Management" Multicenter clinical study for the examination of apolipoprotein B-48 level as a screening marker for coronary artery disease The 19th International Symposium on Atherosclerosis (October 24-27, 2021, Kyoto)

Katsunao Tanaka, Masahiro Koseki, Hisashi Kato, Jiuyang Chang, Takeshi Okada, Kotaro Kanno, Hiroyasu Inui, Yinghong Zhu, Tohru Ohama, Makoto Nishida, Kazuya Miyashita, Shizuya Yamashita, Yasushi Sakata A case of anti-GPIIb/IIIa antibody positive hyperchylomicronemia accompanied with idiopathic thrombocytopenic purpura The 19th International Symposium on Atherosclerosis (October 24-27, 2021, Kyoto)

Hidenori Arai, Shizuya Yamashita, Koutaro Yokote, Eiichi Araki, Mitsunori Matsushita, Toshiaki Nojima, Hideki Suganami, Shun Ishibashi Efficacy and safety of pemafibrate, a selective PPAR α modulator (SPPARM α), in older patients with hypertriglyceridemia in combination with or without statin: a pooled analysis from 6 randomized, double-blind, placebo-controlled trials The 19th International Symposium on Atherosclerosis (October 24-27, 2021, Kyoto)

田中 督記, 高梨 幹生, 木村 武史, 李 騁騁, 石 婧璇, 高瀬 暁, 岡崎 佐智子, 飯塚 陽子, 門脇 孝, 山内 敏正, 岡崎 啓明: 「インスリン欠乏時の重度高中性脂肪血症のマウスモデル確立と分子機序解明」第64回日本糖尿病学会年次学術集会 (2021年5月20-22日 富山 (virtual))

岡崎 啓明: 「中性脂質代謝と動脈硬化:新たな制御標的の探索」第16回五島雄一郎賞受賞講演 第53回日本動脈硬化学会総会 (2021年10月23・24日 京都 (virtual))

岡崎 啓明: 「後に SLE を発症した抗 GPIIb/IIIa 抗体による原発性高カイロミクロン血症」のディスカッション シンポジウム14: 「行列のできる診療相談所: 迷い・悩んだ症例から学ぶ、原発性脂質異常症診断・治療」 第53回日本動脈硬化学会総会 (2021年10月23・24日 京都 (virtual))

田中 督記, 石 婧璇, 高梨 幹生, 高瀬 暁, 岡崎 佐智子, 飯塚 陽子, 門脇 孝, 山内 敏正, 岡崎 啓明: 「ベキサロテンによる薬剤性高中性脂肪血症のマウスモデル確立と分子機序解明」第53回日本動脈硬化学会総会 (2021年10月23・24日 京都 (virtual))

佐藤 元彌, 田村 嘉章, 中西 恵, 糸数 祐公子, 全 秀剛, 大隅 瞬, 岡崎 啓明, 豊島 堅志, 千葉 優子, 荒木 厚: 「著明な高トリグリセライド (TG) 血症による急性膵炎を発症した2型糖尿病の1例」第67回日本内科学会関東地方会 (2021年10月9日 東京)

高橋 学, 田副 文子, 武井 祥子, 宮下 かずや, 武井 暁一, 若林 徹治, 永島 秀一, 倉科 智行, 岡田 健太, 海老原 健, 石橋 俊: GPIIb/IIIa異常により重症高トリグリセライド血症を呈した2症例 日本動脈硬化学会総会プログラム・抄録集53回 Page67(2021.10)

小倉正恒. 高トリグリセライド血症の成因. 第53回日本動脈硬化学会総会・学術集会 スポンサーシップ シンポジウム トリグリセライド管理を基盤とした動脈硬化のリスクマネジメント 2021年10月23日. 京都府京都市 (現地開催+WEB配信)

山下 静也、荒井 秀典、横手 幸太郎、荒木 栄一、松下 光儀、野島 俊秋、菅波 秀規、石橋 俊 低HDL-C血症合併高TG血症患者における選択的PPAR α モジュレーター (SPPARM α) ペマフィブラート (PEM) のHDLに及ぼす影響～国内プラセボ (PBO) 対照6治験併合解析～ 第53 回日本動脈硬化学会総会・学術集会(2021年10月23-24日、国立京都国際会館&web)

田中克尚、小関 正博、加藤 恒、岡田 健志、嵯峨 礼美、冠野 昂太郎、常 久洋、乾 洋勉、朱 穎 竝、大濱 透、西田 誠、宮下かずや、山下静也、坂田泰史 特発性血小板減少性紫斑病を伴う抗GPIIb/IIIa抗体陽性自己免疫性高カイロミクロン血症の1例 第53 回日本動脈硬化学会総会・学術集会(2021年10月23-24日、国立京都国際会館&web)

斯波真理子 特別講演 脂質異常症難病の8疾患 第35回小児脂質研究会 (2021年11月19-20日Web開催)

斯波真理子 会長講演 原発性高カイロミクロン血症の病態とアンチセンスを用いた新規治療法の開発 第20回遺伝子・デリバリー研究会シンポジウム (2021年12月4日、慶応大学日吉キャンパス)

(和文論文)

岡崎啓明：「Angiotensin-like 3 protein抑制による脂質異常症治療について」糖尿病・内分泌代謝科 53 (3): 284-291, (2021.09)

岡崎啓明：「【内科疾患の診断基準・病型分類・重症度】(第10章)代謝・内分泌「原発性高カイロミクロン血症」」内科127(4): 949-953, (2021.04)

岡崎啓明：「特集 2020 年代の内科診療— 26 テーマの近未来予想 「脂質異常症診療:期待される高LDL-C血症, 高TG血症の新薬とパラダイムシフト」内科128(6):, (2021.12掲載予定)

岡崎啓明：「脂質異常症—高TG血症, 低HDLコレステロール血症」今日の治療指針2022, 医学書院 (2021年度掲載予定)

岡崎啓明：「脂質異常症 (糖尿病合併例も含めて)」最新ガイドラインに基づく 代謝・内分泌疾患診療指針, 総合医学社 (2021年度掲載予定)

岡崎啓明：「その他の原発性脂質異常症」『日本医師会雑誌』特別号「内分泌疾患・糖尿病・代謝疾患—診療のエッセンス」 (2021年度掲載予定)

岡崎啓明：「脂質異常・メタボ」『ほほどほ簡単な内科診療の問題集』(2021年度掲載予定)

塚本和久 難治性高トリグリセライド血症 脂質異常症の動向と治療の展望 カレントセラピー 39 (9), 860-864, 2021

塚本和久 高トリグリセライド血症 私の治療 (猿田享男、北村惣一郎 総監修) 日本医事新報 5086, p39, 2021

(英文論文)

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 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 Primary Chylomicronemia. J Atheroscler Thromb. 2021 Sep 1;28(9):883-904.

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 Cardiomyopathy with Massive Myocardial Triglyceride which Was Proven Using Proton-magnetic Resonance Spectroscopy. Intern Med. 2021;60:1217-1220.

Koutaro Yokote, Shizuya Yamashita, Hidenori Arai, Eiichi Araki, Mitsunori Matsushita, Toshiaki Nojima, Hideki Suganami, Shun Ishibashi Effects of pemafibrate on glucose metabolism markers and liver function tests in patients with hypertriglyceridemia: A pooled analysis of six phase 2 and phase 3 randomized double-blind placebo-controlled clinical trials Cardiovasc Diabetol 20(1):96, 2021

資料18. 脳腱黄色腫症 学会発表・和文論文・英文論文

(学会等講演)

関島良樹. 小児期から認知されるべき疾患「脳腱黄色腫症」－脳神経内科医の立場から－. 第63回日本小児神経学会学術集会, 福岡, 2021.5.27.~31. (教育講演)

関島良樹. 見逃していませんか? 治療可能な代謝性疾患「脳腱黄色腫症」. 第41回静岡小児臨床研究ネットワーク勉強会, 静岡, 2021.7.17. (教育講演)

関島良樹. 小児期から認知されるべき疾患「脳腱黄色腫症」－脳神経内科医の立場から－. 第62回日本先天代謝異常学会学術集会, 名古屋, 2021.11.4 (教育講演)

尾松 卓、小関正博、岡田健志、田中克尚、冠野昂太郎、嵯峨礼美、乾 洋勉、常 久洋、大濱 透、石原光昭、鯨岡 健、服部浩明、西田 誠、山下静也、坂田 泰史 全身性に著明な腱黄色腫を認めた脳腱黄色腫症の一例 第53 回日本動脈硬化学会総会・学術集会(2021年10月23-24日、国立京都国際会館&web)

斯波真理子 特別講演 脂質異常症難病の8疾患 第35回小児脂質研究会 (2021年11月19-20日Web開催)

(和文論文)

関島良樹: 脳腱黄色腫症. 新薬と臨床 70(5): 44-50, 2021

(英文論文)

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 28 (9): 905-925, 2021.

資料19. 無 β リポタンパク血症 学会発表・和文論文・英文論文

(学会等講演)

Satoru Takase, Hiroyuki Ishiura, Madoka Sawatari, Yugo Takaki, Nagisa Komatsu, Masaki Tanaka, Sachiko Okazaki, Mikio Takanashi, Chengcheng Li, Jingxuan Shi, Yoko Iizuka, Jun Mitsui, Shoji Tsuji, Takashi Kadowaki, Toshimasa Yamauchi, Hiroaki Okazaki: „Whole-exome sequencing revealed APOB variants of newly-identified pathogenicities in a case of compound heterozygous FHL1 “. The 19th International Symposium on Atherosclerosis (ISA) (2021年10月24日-27日 Kyoto, Japan (virtual))

高瀬 暁, 石浦 浩之, 佐渡 円香, 高木 祐吾, 小松 なぎさ, 田中 督記, 岡崎 佐智子, 高梨 幹生, 李 騁騁, 石 婧璇, 飯塚 陽子, 辻 省次, 門脇 孝, 山内 敏正, 岡崎 啓明: 「全エクソーム解析にて同定された家族性低 β リポ蛋白血症複合ヘテロ接合体(ナンセンス変異+ミスセンス変異)の一例」第64回日本糖尿病学会年次学術集会 (2021年5月20-22日 富山 (virtual))

斯波真理子 特別講演 脂質異常症難病の8疾患 第35回小児脂質研究会 (2021年11月19-20日Web開催)

(英文論文)

Takahashi M, Okazaki H, Ohashi K, Ogura M, Ishibashi S, Okazaki S, Hirayama S, 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 Abetalipoproteinemia. *J Atheroscler Thromb.* 2021 Oct 1;28(10):1009-1019.

Takahashi M, Ozaki N, Nagashima S, Wakabayashi T, Iwamoto S, Ishibashi S. Normal plasma apoB48 despite the virtual absence of apoB100 in a compound heterozygote with novel mutations in the MTTP gene. *J Clin Lipidol.* 2021 May 8;S1933-2874(21)00071-4. doi:10.1016/j.jacl.2021.04.013. Online ahead of print.

資料20. 家族性低 β リポタンパク血症1(ホモ接合体) 学会発表・和文論文・英文論文

(学会等講演)

多田隼人. ヒトゲノム情報を動脈硬化予防にどう活かすか? 北陸糖尿病合併症研究会 Sep 2, 2021 (金沢)

多田隼人. Fine tuning Your Medical Practice for Cardiology based on Human Genetics. 東京循環器ネットワーク講演会 Nov 20, 2021 (東京)

Satoru Takase, Hiroyuki Ishiura, Madoka Sawatari, Yugo Takaki, Nagisa Komatsu, Masaki Tanaka, Sachiko Okazaki, Mikio Takanashi, Chengcheng Li, Jingxuan Shi, Yoko Iizuka, Jun Mitsui, Shoji Tsuji, Takashi Kadowaki, Toshimasa Yamauchi, Hiroaki Okazaki: „Whole-exome sequencing revealed APOB variants of newly-identified pathogenicities in a case of compound heterozygous FHL1 “. The 19th International Symposium on Atherosclerosis (ISA) (2021年10月24日-27日 Kyoto, Japan (virtual))

高瀬 暁, 石浦 浩之, 佐渡 円香, 高木 祐吾, 小松 なぎさ, 田中 督記, 岡崎 佐智子, 高梨 幹生, 李 騁騁, 石 婧璇, 飯塚 陽子, 辻 省次, 門脇 孝, 山内 敏正, 岡崎 啓明: 「全エクソーム解析にて同定された家族性低 β リポ蛋白血症複合ヘテロ接合体(ナンセンス変異+ミスセンス変異)の一例」 第64回日本糖尿病学会年次学術集会 (2021年5月20-22日 富山 (virtual))

斯波真理子 特別講演 脂質異常症難病の8疾患 第35回小児脂質研究会 (2021年11月19-20日Web開催)

MP8-5 動脈硬化性疾患予防のための若年成人LDL-コレステロール健診の意義

○岡崎 佐智子^{1,2}、高瀬 暁¹、田中 督記¹、久保田 みどり¹、網谷 英介³、高梨 幹生¹、
李 騁騁¹、石 靖璇¹、能登 洋⁴、飯塚 陽子¹、柳元 伸太郎²、門脇 孝¹、山内 敏正¹、
岡崎 啓明¹

¹東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科

²東京大学 保健・健康推進本部

³東京大学医学部附属病院 循環器内科

⁴聖路加国際病院 内分泌代謝科

【研究背景】 家族性高コレステロール血症（FH）は高頻度な遺伝性疾患である。生下時より高LDL-コレステロール（LDL-C）血症が持続するため、動脈硬化ハイリスクとなる。しかしFHは世界的に低診断で、特に早期治療すべき若年成人の低診断が課題である。現在の診断基準の活用と、発端者の家族を診断するカスケードスクリーニングに加えて、若年期でのユニバーサルスクリーニング（健診）を併用することにより診断率の向上が期待されるが、十分検証されていない。また、日本のFH臨床診断基準でのLDL-Cのカットオフは、小児LDL-C \geq 140mg/dl、成人（15歳以上）LDL-C \geq 180mg/dlであり、移行期での診断の難しさが課題である。【問い】 若年成人LDL-C健診はFHの早期発見に有用か？どのような指標が早期診断に望ましいか？【方法】 健診由来の若年成人（18-30歳）高LDL-C血症患者（LDL-C \geq 160mg/dl）を対象に、FH原因遺伝子の変異を検索、臨床指標を収集し、解析した。【結果・考察】 若年成人高LDL-C血症では、高いFH原因遺伝子変異陽性率（3割以上）を認め、その頻度は非肥満で更に高かった（約4割）。FHハイリスク指標として、生活指導後も持続するLDL-C高値などが挙げられた。現行の国内外の診断基準は特異度は高いが、感度が低い（約30%未満）ことがわかった。【結語】 若年成人LDL-C健診はFHの早期発見に有用と分かった。現行の診断基準の低感度を考えると、FHと診断されない場合でも、FHハイリスク指標を参考にしながら継続的に治療することが大切と考えられた。またFH変異がない場合でも、若年からの高LDL-C血症持続は動脈硬化ハイリスクであり、LDL-Cの積年的効果を早期除去できる点で、健診は有意義と考えられた。

資料 22. 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）研究成果

J Atheroscler Thromb. 2021 Jun 26. doi: 10.5551/jat.62780. Online ahead of print.

Universal Screening for Familial Hypercholesterolemia in Children in Kagawa, Japan

[Keiji Matsunaga](#)¹, [Asako Mizobuchi](#)¹, [Hai Ying Fu](#)¹, [Shohei Ishikawa](#)², [Hayato Tada](#)³, [Masa-Aki Kawashiri](#)³, [Ichiro Yokota](#)⁴, [Tsuyoshi Sasaki](#)⁵, [Shigeru Ito](#)⁶, [Jun Kunikata](#)⁷, [Takashi Iwase](#)⁸, [Tomohiro Hirao](#)⁹, [Katsunori Yokoyama](#)¹⁰, [Yoichi Hoshikawa](#)¹⁰, [Takuji Fujisawa](#)¹¹, [Kazushige Dobashi](#)¹², [Takashi Kusaka](#)⁸, [Tetsuo Minamino](#)¹

Affiliations expand PMID: 34176852

Abstract

Aim: Familial hypercholesterolemia (FH) is an underdiagnosed autosomal dominant genetic disorder characterized by high levels of plasma low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) from birth. This study aimed to assess the genetic identification of FH in children with high LDL-C levels who are identified in a universal pediatric FH screening in Kagawa, Japan.

Method: In 2018 and 2019, 15,665 children aged 9 or 10 years underwent the universal lipid screening as part of the annual health checkups for the prevention of lifestyle-related diseases in the Kagawa prefecture. After excluding secondary hyper-LDL cholesterolemia at the local medical institutions, 67 children with LDL-C levels of ≥ 140 mg/dL underwent genetic testing to detect FH causative mutations at four designated hospitals.

Results: The LDL-C levels of 140 and 180 mg/dL in 15,665 children corresponded to the 96.3 and 99.7 percentile values, respectively. Among 67 children who underwent genetic testing, 41 had FH causative mutations (36 in the LDL-receptor, 4 in proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, and 1 in apolipoprotein B). The area under the curve of receiver operating characteristic curve predicting the presence of FH causative mutation by LDL-C level was 0.705, and FH causative mutations were found in all children with LDL-C levels of ≥ 250 mg/dL.

Conclusion: FH causative mutations were confirmed in almost 60% of the referred children, who were identified through the combination of the lipid universal screening as a part of the health checkup system and the exclusion of secondary hyper-LDL cholesterolemia at the local medical institutions.

Keywords: Children; Familial hypercholesterolemia; Genetic testing; Low-density lipoprotein cholesterol.

資料23. FHカスケードスクリーニング有用性の研究成果

J Clin Lipidol. Mar-Apr 2021;15(2):358-365.

doi: 10.1016/j.jacl.2020.12.012. Epub 2021 Jan 4.

Prognostic impact of cascade screening for familial hypercholesterolemia on cardiovascular events

[Hayato Tada](#)¹, [Hirofumi Okada](#)², [Akihiro Nomura](#)², [Atsushi Nohara](#)³, [Masakazu Yamagishi](#)⁴, [Masayuki Takamura](#)², [Masa-Aki Kawashiri](#)²

Affiliations expand

PMID: 33461934 DOI: [10.1016/j.jacl.2020.12.012](https://doi.org/10.1016/j.jacl.2020.12.012)

Abstract

Background: Familial hypercholesterolemia (FH) is an autosomal dominant disorder mainly caused by mutations in the low-density lipoprotein (LDL) receptor or associated genes, resulting in elevated serum cholesterol levels and an increased risk of premature atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD).

Objective: We aimed to evaluate the prognostic impact of cascade screening for FH.

Methods: We retrospectively investigated the health records of 1050 patients with clinically diagnosed FH, including probands and their relatives who were cascade-screened, who were referred to our institute. We used Cox models that were adjusted for established ASCVD risk factors to assess the association between cascade screening and major adverse cardiac events (MACE). The median period of follow-up evaluating MACE was 12.3 years (interquartile ranges [IQR] = 9.1-17.5 years), and MACE included death associated with ASCVD, or acute coronary syndrome.

Results: During the observation period, 113 participants experienced MACE. The mean age of patients identified through cascade screening was 18-years younger than that of the probands (38.7 yr vs. 57.0 yr, $P < 0.0001$), with a lower proportion of ASCVD risk factors. Interestingly, patients identified through cascade screening under milder lipid-lowering therapies were at reduced risk for MACE (hazard ratio [HR] = 0.67; 95%CI = 0.44 to 0.90; $P = 0.0044$) when compared with the probands, even after adjusting for those known risk factors, including age, and prior ASCVD.

Conclusions: The identification of patients with FH via cascade screening appeared to result in better prognosis.

会議次第

* 斯波班長ご挨拶

* 新班員ご紹介

0. 第2回 班会議日程について

1. 基本的戦略（本研究班の位置づけ）

2. 全担当疾患のレジストリシステム構築（PROLIPIDの拡充）

3. 指定難病患者及び小児慢性特定疾病児童等データベースの第三者利用

4. 班独自のホームページの作成・公開

5. 全担当疾患の総説の執筆と公開

6. 患者向けの療養上の注意点等のまとめと班HPでの公開

7. 関連学会シンポジウム等での疾患啓発の実施

8. 診断・治療に必須だが未保険収載または効能追加が望ましい項目の明確化

9. 小児成人移行期医療の課題の明確化と対策

10. FHの新しい治療をめぐる諸問題

11. FHの新しい診断基準・診療ガイドライン作成

12. FHホモ接合体の臨床個人調査票に関する論点

12-2. FHホモ接合体以外の臨床個人調査票に関する論点

13. FHのスクリーニングのあり方に関する研究

14. AMEDとの連携、国際協調など

15. 遺伝学的検査（パネル解析開発）

16. 病原性遺伝子変異情報の収集

17. 診療ガイドラインの策定

18. 家族性低 β リポタンパク血症（FHBL）1（ホモ接合体）アポA1欠損症難病指定に向けて

* まとめ

会議次第

* 斯波班長ご挨拶

0. 次回 令和4年度 第1回 班会議日程について

1. 基本的戦略（本研究班の位置づけ）

2. 全担当疾患のレジストリシステム構築（PROLIPIDの拡充）

3. 指定難病患者及び小児慢性特定疾病児童等データベースの第三者利用

4. 班独自のホームページの作成・公開

5. 全担当疾患の総説の執筆と公開

6. 患者向けの療養上の注意点等のまとめと班HPでの公開

7. 関連学会シンポジウム等での疾患啓発の実施

8. 診断・治療に必須だが未保険収載または効能追加が望ましい項目の明確化

9. 小児成人移行期医療の課題の明確化と対策

10. 令和3年度 難治性疾患政策研究班意見交換会（令和3年10月21日開催）情報共有

11. 家族性低 β リポタンパク血症（FHBL）1（ホモ接合体）アポA1欠損症難病指定に向けて

12. FHの新しい治療をめぐる諸問題

13. FHの新しい診断基準・診療ガイドライン作成

14. FHホモ接合体以外の臨個票に関する論点

15. FHのスクリーニングのあり方に関する研究

16. AMEDとの連携、国際協調など

17. 遺伝学的検査（考え方・定義）

18. 病原性遺伝子変異情報の収集

19. 妊婦に対するスタチン（FDAの方針転換）

* まとめ