

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名 : (日本語) 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業  
(英語) Practical Research Project for Life-Style related Diseases including Cardiovascular Diseases and Diabetes Mellitus

研究開発課題名 : (日本語) 家族性高コレステロール血症の新規原因遺伝子解析研究—診断精度向上・冠動脈疾患リスク層別化を目的として—  
(英語) Discovery of a novel causal gene in familial hypercholesterolemia: improvement of diagnostic accuracy and cardiovascular risk stratification

研究開発担当者 (日本語) 国立循環器病研究センター 病態代謝部 部長 斯波 真理子  
所属 役職 氏名 : (英語) Mariko Harada-Shiba, Director, Department of Molecular Innovation in Lipidology, National Cerebral and Cardiovascular Center Research Institute

実施期間 : 平成 28 年 10 月 3 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) FH の新規原因/病態修飾遺伝子の解明  
開発課題名 : (英語) Elucidation of a novel causal/modifier gene in familial hypercholesterolemia

研究開発分担者 (日本語) 国立循環器病研究センター 病態代謝部 室長 堀 美香  
所属 役職 氏名 : (英語) Mika Hori, Laboratory chief, Department of Molecular Innovation in Lipidology, National Cerebral and Cardiovascular Center Research Institute

研究開発分担者 (日本語) 国立循環器病研究センター 病態ゲノム医学部 部長 高橋 篤  
所属 役職 氏名 : (英語) Atsushi Takahashi, Director, Department of Genomic Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center Research Institute

研究開発分担者 (日本語) 国立循環器病研究センター 創薬オミックス解析センター センター長  
南野 直人  
所属 役職 氏名 : (英語) Naoto Minamino, Director, Omics Research Center, National Cerebral and Cardiovascular Center

研究開発分担者（日本語）国立循環器病研究センター 創薬オミックス解析センター  
部長 関根 章博

所属 役職 氏名：（英語）Akihito Sekine, Director, Omics Research Center, National Cerebral and  
Cardiovascular Center

分担研究 （日本語）FH 原因/病態修飾遺伝子解析による冠動脈疾患発症予測法の確立  
開発課題名： （英語）Establishment of the method to predict pathogenesis of cardiovascular diseases by  
genetic analysis for familial hypercholesterolemia

研究開発分担者 （日本語）国立循環器病研究センター 病態代謝部 室長 堀 美香  
所属 役職 氏名： （英語）Mika Hori, Laboratory chief, Department of Molecular Innovation in Lipidology,  
National Cerebral and Cardiovascular Center Research Institute

研究開発分担者 （日本語）国立循環器病研究センター 心臓血管内科 医長 片岡 有  
所属 役職 氏名： （英語）Yu Kataoka, Medical director, Division of Coronary Disease, National Cerebral and  
Cardiovascular Center, Department of Cardiovascular Medicine

研究開発分担者 （日本語）国立循環器病研究センター 副院長 安田 聡  
所属 役職 氏名： （英語）Satoshi Yasuda, Deputy director, National Cerebral and Cardiovascular Center

研究開発分担者 （日本語）国立循環器病研究センター 心臓血管内科 部長 野口 暉夫  
所属 役職 氏名： （英語）Teruo Noguchi, Director, Division of Coronary Disease,, National Cerebral and  
Cardiovascular Center

研究開発分担者 （日本語）国立循環器病研究センター 循環器病統合情報センター 西村 邦宏  
所属 役職 氏名： （英語）Kunihiro Nishimura, Laboratory chief, Research and Development Initiative Center,  
National Cerebral and Cardiovascular Center

研究開発分担者 （日本語）国立循環器病研究センター 糖尿病・動脈硬化内科 部長 細田 公則  
所属 役職 氏名： （英語）Kiminori Hosoda, Director, Division of Endocrinology and Metabolism, National  
Cerebral and Cardiovascular Center

研究開発分担者 （日本語）国立循環器病研究センター 病態代謝部 室長 小倉 正恒  
所属 役職 氏名： （英語）Masatsune Ogura, Laboratory Chief, Department of Molecular Innovation in  
Lipidology, National Cerebral and Cardiovascular Center Research Institute

研究開発分担者 （日本語）国立循環器病研究センター 病態ゲノム医学部 部長 高橋 篤  
所属 役職 氏名： （英語）Atsushi Takahashi, Director, Department of Genomic Medicine, National Cerebral  
and Cardiovascular Center Research Institute

研究開発分担者 (日本語) 国立循環器病研究センター 循環器病統合情報センター  
センター長 宮本 恵宏

所属 役職 氏名: (英 語) Yoshihiro Miyamoto, Director, Research and Development Initiative Center, National  
Cerebral and Cardiovascular Center

分担研究 (日本語) 新たな FH 診断体系・ガイドライン作成を目指す研究

開発課題名: (英 語) Update of diagnostic system and guideline for familial hypercholesterolemia

研究開発分担者 (日本語) 自治医科大学内科学講座内分泌代謝学部門 教授 石橋 俊

所属 役職 氏名: (英 語) Shun Ishibashi, Professor, Department of Medicine, Division of Endocrinology and  
Metabolism, Jichi Medical University

研究開発分担者 (日本語) 金沢大学 医薬保健研究域医学系医学教育研究センター 助教 野原 淳

所属 役職 氏名: (英 語) Atsushi Nohara, Assistant Professor, Health Service Center, Kanazawa University  
Graduate School of Medical Sciences

研究開発分担者 (日本語) 国立循環器病研究センター 循環器病統合情報センター センター長  
宮本 恵宏

所属 役職 氏名: (英 語) Yoshihiro Miyamoto, Director, Research and Development Initiative Center,  
National Cerebral and Cardiovascular Center

研究開発分担者 (日本語) 国立循環器病研究センター 病態代謝部 室長 小倉 正恒

所属 役職 氏名: (英 語) Masatsune Ogura, Laboratory Chief, Department of Molecular Innovation in  
Lipidology, National Cerebral and Cardiovascular Center Research Institute

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

・ 研究開発代表者による報告の場合

・ 研究開発分担者による報告の場合

### 和文

#### 1. 家族性高コレステロール血症 (FH) 遺伝子診断のオールジャパン体制の構築

研究代表者は、本研究をオールジャパン体制でより発展させるために、同事業に採択された金沢大学グループ (金沢 G) と共同で研究を実施することとした。①FH 遺伝子診断協議会を立ち上げ (国循 G、金沢 G、原発性高脂血症調査研究班 (代表石橋俊)、遺伝学専門家)、FH 遺伝子変異のアノテーションを共同で開始し、②現行の FH 診断基準の検証:より高感度、特異度を示す診断基準について検討し、③FH 遺伝子変異の地域差の検討・まとめを行った。

今後は、定期的に遺伝子変異のアノテーションを実施し、最終的には、本邦の FH の診断率を向上させ、FH の予後改善を目指す。

## 2. 研究課題について

「研究開発課題 1: FH の新規原因/病態修飾遺伝子の解明」では、FH の遺伝子診断の標準化・高精度化のために、エクソーム解析により新規原因/病態修飾遺伝子の探索を行った。既知原因遺伝子に変異を認めない 127 家系について、エクソーム解析を行った。遺伝統計学的解析によりいくつかの候補遺伝子を絞りこみ、現在検証している。

「研究開発課題 2: FH 原因/病態修飾遺伝子解析による冠動脈疾患発症予測法の確立」では、FH 原因/病態修飾遺伝子の有無と冠動脈疾患の発症率、重症度との関係を解明することを目的とし、高頻度の *LDLR* 変異や *PCSK9* 変異について、その変異の有無について冠動脈疾患の層別化を行った。*LDLR* 遺伝子の 1 変異と *PCSK9* 遺伝子の 1 変異について、心血管イベントの発生率の上昇が認められ、これらの変異を有する患者は、冠動脈疾患の高リスク群であることが示唆された。

「研究開発課題 3: 新たな FH 診断体系・ガイドライン作成を目指す研究」では、国循受診患者及び全国の医療施設から、FH 及び FH 疑い患者の遺伝子検体とそれに付随する臨床情報を収集し、バイオバンクに蓄積している。代表者は、日本動脈硬化学会 FH ガイドライン検討委員会において、委員長としてガイドラインの改訂に向けて議論を重ね、小児 FH 診療指針、FH 診療ガイドラインの作成を終えた。FH の診断基準については、上述したように、金沢 G と共同で、FH 診断基準の検証を行う予定であり遺伝子解析により FH と確定診断された患者のデータを収集している。

今後は、本研究の研究開発課題 1 及び 2 の成果により得られた FH の新規原因/修飾遺伝子について詳細な解析を行い、新規 FH 原因/修飾遺伝子変異を用いた層別化を行い、冠動脈疾患発症に関わるリスク因子およびリスクに応じた治療法について提案し、次回のガイドラインに反映させる予定である。

## 英文

### 1. Establishment of All-Japan genetic diagnosis system in familial hypercholesterolemia (FH)

We decided to collaborate with Kanazawa university group (Kanazawa group), which was adopted to this AMED project, to develop this project in all-Japan framework. We carried out as follows: ①Establishment of a FH genetic diagnosis council including NCVC group, Kanazawa group, the research committee for primary hyperlipidemia, research on measures against intractable diseases by the Ministry of Health, Labour and Welfare in Japan, and genetic specialists to perform the annotation of FH gene mutation found in the genetic tests performed by NCVC and Kanazawa groups; ②Validation of the current FH guideline to increase the sensitivity and the specificity of diagnosis for FH; ③Study of the regional difference in FH genetic mutations.

We will perform a constant annotation of FH gene mutations in the council.

### 2. Discovery of a novel causal gene in FH: improvement of diagnostic accuracy and cardiovascular risk stratification

#### 1. Elucidation of a novel causal/modifier gene in FH

We performed whole exome sequencing using 127 families without a mutation in either *LDLR* or *PCSK9* gene. Some candidate genes were found by genetic statistics and they have been validated.

#### 2. Establishment of the method to predict pathogenesis of cardiovascular diseases by genetic analysis for FH

The aim of this study to perform cardiovascular risk stratification in FH by presence/absence of FH-causative gene mutations. We examined the association of 5 *LDLR* gene mutations or 3 *PCSK9* gene mutations with the cardiovascular risk. The rate of main cardiovascular events was significantly increased by the presence either a *LDLR*

gene mutation or a *PCSK9* gene mutation.

### 3. Update of a diagnostic system and a guideline for FH

We have collected DNA samples and their clinical information in FH or probable FH patients from hospitals throughout Japan and have stored them in NCVC bio-bank. I am a chairman for the Committee for Epidemiology and the Clinical Management of Atherosclerosis. In this year, we made a novel Japanese Atherosclerosis Society (JAS) guideline for FH and made a guideline for FH diagnosis in children. They will be published in June 2017.

We will validate the candidate genes which we found in the issue 1 in vitro and in vivo and perform cardiovascular risk stratification in FH by presence/absence of mutations of these genes. In future, we will publish the next guideline to show a novel risk factor or a novel therapy for cardiovascular diseases.

## III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0 件、国際誌 16 件)

(斯波真理子、共著者に分担者含む)

1. Michikura M, Ogura M, Yamamoto M, Sekimoto M, Fuke C, Hori M, Arai K, Kihara S, Hosoda K, Yanagi K, Harada-Shiba M: Use of Achilles tendon ultrasonography for diagnosis of familial hypercholesterolemia among Japanese subjects. *Circ J*. in press
2. Kataoka Y, Harada-Shiba M, Nakao K, Nakashima T, Kawakami S, Fujino M, Kanaya T, Nagai T, Tahara Y, Asaumi Y, Hori M, Ogura M, Goto Y, Noguchi T, Yasuda S: Mature proprotein convertase subxilin/kexin Type 9, coronary atheroma burden and vessel remodeling in heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2017;11:413-421.
3. Furuhashi M, Ogura M, Matsumoto M, Yuda S, Muranaka A, Kawamukai M, Omori A, Tanaka M, Moniwa N, Ohnishi H, Saitoh S, Harada-Shiba M, Shimamoto K, Miura T, Serum FABP5 concentration is a potential biomarker for residual risk of atherosclerosis in relation to cholesterol efflux from macrophages. *Sci Rep*, 7(1): 217, 2017.3
4. Raal FJ, Hovingh GK, Blom D, Santos RD, Harada-Shiba M, Bruckert E, Couture P, Soran H, Watts GF, Kurtz C, Honarpour N, Tang L, Kasichayanula S, Wasserman SM, Stein EA, Long-term Treatment with Evolocumab Added to Conventional Drug Therapy, with or without Apheresis, in 106 Homozygous Familial Hypercholesterolaemia Patients. *Lancet Diabetes & Endocrinology*, 5(4): 280-290, 2017.2
5. Yamamoto H, Takada T, Yamanashi Y, Ogura M, Masuo Y, Harada-Shiba M, Suzuki H, VLDL/LDL acts as a drug carrier and regulates the transport and metabolism of drugs in the body. *Sci Rep*, 7(1): 633, 2017.4
6. Harada-Shiba M, Ikewaki K, Nohara A, Otsubo Y, Yanagi K, Yoshida M, Chang Q, Foulds P, Efficacy and Safety of Lomitapide in Japanese Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*, 24(4): 402-411, 2017.4
7. Vallejo-Vaz AJ, Akram A, Kondapally Seshasai SR, Cole D, Watts GF, Hovingh GK, Kastelein JJ, Mata P, Raal FJ, Santos RD, Soran H, Freiburger T, Abifadel M, Aguilar-Salinas CA, Alnouri F, Alonso R, Al-Rasadi K, Banach M, Bogsrud MP, Bourbon M, Bruckert E, Car J, Ceska R, Corral P, Descamps O, Dieplinger H, Do CT, Durst R, Ezhov MV, Fras Z, Gaita D, Gaspar IM, Genest J, Harada-Shiba M, Jiang L, Kayikcioglu M, Lam CS, Latkovskis G, Laufs U, Liberopoulos E, Lin J, Lin N, Maher V, Majano N, Marais AD, März W, Mirrakhimov E, Miserez AR,

Mitchenko O, Nawawi H, Nilsson L, Nordestgaard BG, Paragh G, Petrulioniene Z, Pojskic B, Reiner Ž, Sahebkar A, Santos LE, Schunkert H, Shehab A, Slimane MN, Stoll M, Su TC, Susekov A, Tilney M, Tomlinson B, Tselepis AD, Vohnout B, Widén E, Yamashita S, Catapano AL, Ray KK, Pooling and expanding registries of familial hypercholesterolaemia to assess gaps in care and improve disease management and outcomes: Rationale and design of the global EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration. *Atheroscler Suppl*, 22: 1-32, 2016.12

8. Ogura M, Makino H, Kamiya C, Yoshimatsu J, Soran H, Eatough R, Perrone G, Harada-Shiba M, Stefanutti C: Lipoprotein apheresis is essential for managing pregnancies in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: Seven case series and discussion. *Atherosclerosis*, 254: 179-183, 2016.11

9. Santos RD, Gidding SS, Hegele RA, Cuchel M, Barter PJ, Watts GF, Baum SS, Catapano AL, Chapman MJ, Defesche J, Folco E, Freiburger T, Genest J, Hovingh G.K, Harada-Shiba M, Humphries SE, Jackson AS, Mata P, Moriarty P, Raal FJ, Rasadi KA, Ray KK, Reiner Z, Sijbrands E J.G, Yamashita S: Defining severe familial hypercholesterolemia: Implications for clinical management. *Lancet Diabetes and Endocrinology*, 4(10): 850-861, 2016.10

10. Ohta N, Hori M, Takahashi A, Ogura M, Makino H, Tamanaha T, Fujiyama H, Miyamoto Y, Harada-Shiba M: Proprotein convertase subtilisin/kexin 9 V4I variant with LDLR mutations modifies the phenotype of familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*, 10(3): 547-555, 2016.5

(石橋俊)

1. Ohmura H, Fukushima Y, Mizuno A, Niwa K, Kobayashi Y, Ebina T, Kimura K, Ishibashi S, Daida H; Research Committee on Primary Hyperlipidemia of the Ministry of Health and Welfare of Japan. Estimated Prevalence of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Int Heart J*. 2017;58:88-94.

2. Nagashima S, Morishima K, Okamoto H, Ishibashi S. Possible involvement of PCSK9 overproduction in hyperlipoproteinemia associated with hepatocellular carcinoma: A case report. *J Clin Lipidol*. 2016;10:1045-9.

3. Ishibashi S, Yamashita S, Arai H, Araki E, Yokote K, Suganami H, Fruchart JC, Kodama T; K-877-04 Study Group. Effects of K-877, a novel selective PPAR $\alpha$  modulator (SPPARM $\alpha$ ), in dyslipidaemic patients: A randomized, double blind, active- and placebo-controlled, phase 2 trial. *Atherosclerosis*. 2016;249:36-43.

(宮本恵宏)

1. Hirata T, Sugiyama D, Nagasawa SY, Murakami Y, Saitoh S, Okayama A, Iso H, Irie F, Sairenchi T, Miyamoto Y, Yamada M, Ishikawa S, Miura K, Ueshima H, Okamura T, Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan Research G. *European journal of epidemiology*. A pooled analysis of the association of isolated low levels of high-density lipoprotein cholesterol with cardiovascular mortality in Japan. 2016. *Eur J Epidemiol*. 2016 Oct 5. [Epub ahead of print]

(関根章博)

1. Takeda H, Ueda Y, Inuzuka T, Yamashita Y, Osaki Y, Nasu A, Umeda M, Takemura R, Seno H, Sekine A, Marusawa H. Evolution of multi-drug resistant HCV clones from pre-existing resistant-associated variants during direct-acting antiviral therapy determined by third-generation sequencing. *Sci Rep*. 2017 Mar 31;7:45605. doi: 10.1038/srep45605. PMID:28361915

(細田公則)

1. Mori E, Fujikura J, Noguchi M, Nakao K, Matsubara M, Sone M, Taura D, Kusakabe T, Ebihara K, Tanaka T, Hosoda K, Takahashi K, Asaka I, Inagaki N, Nakao K. Impaired adipogenic capacity in induced pluripotent stem cells from lipodystrophic patients with BSCL2 mutations. *Metabolism*. 2016. 65:543-56.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

国際学会

1. Harada-Shiba M, MTP inhibitor and apheresis therapy in patients with homozygous hypercholesterolemia - experiences from Japan, The 11th ISFA Congress, 口頭発表、2017年5月19日、Copenhagen, Denmark 国外

2. Harada-Shiba M, Long-term outcome of apheresis treatment in patients with severe cardiovascular disease resulting from hypercholesterolemia, The 11th ISFA Congress, 口頭発表、2017年5月18日、Copenhagen, Denmark 国外

3. Ogura M, Morimoto M, Harada-Shiba M, Antioxidant property of HDL as well as cholesterol efflux capacity are independent risk markers for atherosclerotic cardiovascular disease in patients with familial hypercholesterolemia, 85th EAS Congress, ポスター発表、2017年4月23日～26日、Praha、国外

4. Ogura M, Furuhashi M, Morimoto M, Matsumoto M, Miura T, Harada-Shiba M, Fatty acid-binding protein 5 as a residual risk for atherosclerotic cardiovascular disease in patients with familial hypercholesterolemia, 85th EAS Congress, Science at a glance, ポスター発表、2017年4月23日～26日、Praha、国外

5. Harada-Shiba M, Characteristics, Genetic Analysis and Treatment of Homozygous Familial Hypercholesterolemia, ICLA 2016, Joint symposium, 口頭発表、2016年9月9日～10日、Seoul Korea、国外

6. Ogura M, Morimoto M, Harada-Shiba M, Antioxidant property of high-density lipoprotein predicts the presence of atherosclerotic cardiovascular disease and corneal arcus in patients with familial hypercholesterolemia, ESC Congress Rome 2016, ポスター発表、2016年8月26日～31日、Roma、国外

7. Harada-Shiba M, Homozygous familial hypercholesterolemia(HoFH) in Japan-Current situation and upcoming treatment-, 10th APSAVDC Congress, Luncheon Seminar2, 口頭発表、2016年7月14日～16日、東京、国内

8. Hori M, Ohta N, Takahashi A, Ogura M, Makino H, Tamanaha T, Miyamoto Y, Harada-Shiba M, Proprotein convertase subtilisin/kexin9(PCSK9) V41 variant with LDLR mutations modifies the phenotype of heterozygous familial hypercholesterolemia, 84th EAS Congress, ポスター発表、2016年5月29日～6月1日、Innsbruck, Austria、国外

9. D'erasmo L, Minicocci I, Masana L, Roeters van Lennep J, Harada-Shiba M, Muntoni S, Pintus P, Bertolini S, Sirtori C, Calabresi L, Pavanello C, Avema M, Cefalu A.B, Noto D, Pacifico A, Pes G, Fellin R, Manazato E, Zambon S, Arca M, Response to treatment and occurrence of cardiovascular(CV) complications in patients with autosomal recessive hypercholesterolemia(ARH): a retrospective analysis, 84th EAS Congress, Young Investigator Session, 口頭発表、2016年5月29日～6月1日、Innsbruck, Austria、国外

10. Harada-Shiba M, Ohta T, Ohtake A, Okada T, Arisaka O, Kastelein J, Luirink I, Efficacy and safety of Pitavastatin in paediatric FH compared with other statins from Cochrane database, 84th EAS Congress, Science at a Glance, ポスター発表、2016年5月29日～6月1日、Innsbruck, Austria、国外

11. Ogura M, Harada-Shiba M, High-density lipoprotein phospholipid content and apolipoprotein A-1 level are determinants of cholesterol efflux capacity in patients with familial hypercholesterolemia, 84th EAS Congress,

Science at a Glance, ポスター発表, 2016年5月29日～6月1日, Innsbruck, Austria、国外

12. Doi T, Kataoka Y, Asaumi Y, Hori M, Nishikawa R, Tsuda K, Ogura M, Noguchi T, Harada-Shiba M, Yasuda S: Sex-related Differences in Clinical Characteristics, Low-density Lipoprotein Cholesterol Control and Cardiovascular Outcomes in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. European society of cardiology congress 2017, ポスター発表予定、2017年8月26日 Barcelona, Spain

13. Nishikawa R, Kataoka Y, Doi T, Tsuda K, Ogura M, Hori M, Asaumi Y, Noguchi T, Harada-Shiba M, Yasuda S: Substantial cardiovascular risks in heterozygous familial hypercholesterolemia patients with acute myocardial infarction who exhibited multi-vessel disease, European society of cardiology congress 2017, ポスター発表予定、2017年8月27日 Barcelona, Spain

14. Nohara A, Kawashiri M-A, Tada H, Yoshida M, Mori M, Nakanishi C, Yagi K, Inazu A, Yamagishi M, Mabuchi H Clinical Characteristics of Double Heterozygotes With PCSK9 Gain-of-Function Mutations and LDLR Mutations. ポスター発表, American Heart Association Scientific Sessions 2016, Nov. 12-16, 2016, New Orleans, USA.

#### 国内学会

1. 斯波真理子: 家族性高コレステロール血症のガイドライン 第49回日本動脈硬化学会総会・学術集会、シンポジウム、口頭発表予定、2017年7月7日、広島

2. Hori M, Ohta N, Masuda H, Ogura M, Makino H, Tamanaha T, Hosoda K, Miyamoto Y, Harada-shiba M: The frequency and the spectrum of FH causing mutations in Japanese heterozygous familial hypercholesterolemia. 第49回日本動脈硬化学会総会・学術集会、ポスター発表予定、2017年7月7日、広島

3. 小倉正恒: 新しい時代の FH 治療～論語と算盤～第49回日本動脈硬化学会総会・学術集会、シンポジウム、口頭発表予定、2017年7月6日、広島

4. 西川諒, 片岡有, 中島啓裕, 川上将司, 藤野雅史, 西平賢作, 中尾一泰, 永井利幸, 金谷智明, 田原良雄, 浅海泰栄, 野口輝夫, 後藤葉一, 小倉正恒, 斯波真理子, 安田聡, Prevalence and Characteristics of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Subjects in Premature Acute Myocardial Infarction, 第81回日本循環器学会学術集会, ポスター発表, 2017年3月17日～19日, 金沢

5. Ogura M, Harada-Shiba M, Antioxidant Property of HDL as a Novel Residual Risk for Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Patients with Familial Hypercholesterolemia, 第81回日本循環器学会学術集会, Featured Research Session 25, 口頭発表, 2017年3月17日～19日, 金沢

6. Nakao K, Kataoka Y, Noguchi T, Ogura M, Yasuda S, Harada-Shiba M, Characteristics of Mature and Furin-cleaved Proprotein Convertase Subtilisin/kexin Type 9 in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Subjects Receiving High-intensity Statin, 第81回日本循環器学会学術集会, 口頭発表 (English)55, 2017年3月17日～19日, 金沢

7. 中村正人, 宇野希世子, 平山篤志, 阿古潤也, 野原淳, 荒井秀典, 斯波真理子, EXPLORE-J(Exploration into the Lipid Management and Persistent Risk in Patients Hospitalized for Acute Coronary Syndrome in Japan): Baseline Data, 第81回日本循環器学会学術集会, Late Breaking Cohort Studies 5, 口頭発表, 2017年3月17日～19日, 金沢

8. Furuhashi M, Ogura M, Yuda S, Muranaka A, Kawamukai M, Tanaka M, Moniwa N, Ohnishi H, Saitoh S, Harada-Shiba M, Shimamoto K, Miura T, Serum FABP4 is a Potential Biomarker for Residual Risk of Atherosclerosis in Relation to Cholesterol Efflux from Macrophages, 第81回日本循環器学会学術集会, ポスター発表, 2017年3月17日～19日, 金沢



9. Harada-Shiba M, Hori M, Kataoka Y, Ogura M, Treatment of Familial Hypercholesterolemia, 第 81 回日本循環器学会学術集会, ミート・ザ・エキスパート 2, 口頭発表, 2017 年 3 月 17 日～19 日, 金沢
10. Kataoka Y, Ogura M, Noguchi T, Yasuda S, Harada-Shiba M, The Potential Ability of Mature Proprotein Subxilisin/Kexin Type 9 Measurement for Diagnosis of Familial Hypercholesterolemia, 第 81 回日本循環器学会学術集会, Plenary Session 1, 口頭発表, 2017 年 3 月 17 日～19 日, 金沢
11. 斯波真理子, 地域や職場環境での脂質異常管理, 第 17 回動脈硬化教育フォーラム, 日本医師会認定産業医制度 産業医養成講座, 口頭発表, 2017 年 1 月 29 日, 宮崎
12. 後藤元秀, 山本幸代, 土橋一重, 荒木俊介, 久保和泰, 川越倫子, 河田泰定, 斯波真理子, 楠原浩一, LDLR 遺伝子複合ヘテロと PCSK9 遺伝子ヘテロのダブルヘテロ接合体異変が判明した FH の一例, 第 30 回日本小児脂質研究会, 一般演題 1, 口頭発表, 2016 年 11 月 26 日～27 日, 東京
13. 斯波真理子, 家族性高コレステロール血症の新しい治療, 第 30 回日本小児脂質研究会, ランチョンセミナー-1, 口頭発表, 2016 年 11 月 26 日～27 日, 東京
14. 肥塚諒, 松尾実紀, 椛谷真由, 大畑洋子, 小倉正恒, 玉那覇民子, 榎野久士, 孫徹, 細田公則, 斯波真理子, 幼少時より LDL アフェレシスを実施していたにも関わらず, 冠動脈病変の進行, 大動脈弁上狭窄を認めた FH ホモ接合体の 3 例, 第 37 回日本アフェレシス学会学術大会, ポスター発表, 2016 年 11 月 25 日～27 日, 横浜
15. 堀美香, 南野直人, 斯波真理子, LDL アフェレシスにより除去されるタンパク質の解析—FH と末梢動脈疾患—, 第 37 回日本アフェレシス学会学術大会, シンポジウム 5, 口頭発表, 2016 年 11 月 25 日～27 日, 横浜
16. 榎野久士, 斯波真理子, FH ホモ接合体の臨床経過と新しい治療, 第 37 回日本アフェレシス学会学術大会, シンポジウム 5, 口頭発表, 2016 年 11 月 25 日～27 日, 横浜
17. Harada-Shiba M, Yoshida M, Ikewaki K, Nohara A, Yanagi K, Otsubo Y, Foulds P, Lomitapide Efficacy and Safety of in Japanese Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia on Concurrent Lipid-Lowering Therapy, 第 48 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, ポスター発表, 2016 年 7 月 14 日～15 日, 東京
18. 太田直孝, 堀美香, 増田弘明, 藤山啓美, 新井浩司, 宮本恵宏, 斯波真理子, PCSK9 V4I 変異と E32K 変異を有する家系について, 第 48 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, ポスター発表, 2016 年 7 月 14 日～15 日, 東京
19. 小倉正恒, 古橋真人, 森本めぐむ, 松本めぐみ, 三浦哲嗣, 斯波真理子, 家族性高コレステロール血症における残余リスクマーカーとしての脂肪酸結合蛋白, 第 48 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, ポスター発表, 2016 年 7 月 14 日～15 日, 東京
20. 道倉雅仁, 小倉正恒, 冨家千鶴, 木原進士, 斯波真理子, 未治療時の家族性高コレステロール血症患者における LDL-コレステロールとアキレス腱の肥厚及び硬さとの関連, 第 48 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, ポスター発表, 2016 年 7 月 14 日～15 日, 東京
21. 小倉正恒, 森本めぐむ, 太田愛美, 道倉雅仁, 堀美香, 斯波真理子, 家族性高コレステロール血症の残余リスクとしての HDL 機能, 第 48 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, シンポジウム 4, 口頭発表, 2016 年 7 月 14 日～15 日, 東京
22. 小倉正恒, 堀美香, 榎野久士, 玉那覇民子, 斯波真理子, 家族性高コレステロール血症ホモ接合体 Up to date, 第 48 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, シンポジウム 1, 口頭発表, 2016 年 7 月 14 日～15 日, 東京

23. 片岡有, 中尾一泰, 野口暉夫, 安田聡, 斯波真理子, 家族性高コレステロール血症における、血液中 PCSK9 サブタイプ : matured PCSK9 と冠動脈硬化形成の関係 : 冠動脈内超音波検査による解析, 第 48 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, シンポジウム 1, 口頭発表, 2016 年 7 月 14 日~15 日, 東京
24. 斯波真理子, 家族性高コレステロール血症治療—最新の話題—, 第 25 回 日本心血管インターベンション治療学会, Scientific Session, 口頭発表, 2016 年 7 月 7 日~9 日, 東京
25. 小倉正恒, 斯波真理子, 家族性高コレステロール血症患者における残余リスク, 第 52 回日本循環器病予防学会学術集会, 一般演題 E, 口頭発表, 2016 年 6 月 17 日~18 日, 埼玉
26. 若林 徹治, 高橋 学, 山室 大介, 武井 祥子, 武井 暁一, 山崎 久隆, 永島 秀一, 海老原 健, 石橋 俊, 高橋 将文, 野牛 宏晃マクロファージのアシル CoA コレステロールアシルトランスフェラーゼ 1 (ACAT1) 欠損マウスの皮膚黄色腫、動脈硬化病変形成におけるインフラマソームの役割についての検討、東京 48 回 日本動脈硬化学会総会 2016 年 7 月 14~15 日
27. 高瀬 暁, 石浦 浩之, 蔵野 信, 高梨 幹生, 岡崎 佐智子, 飯塚 陽子, 吉田 博, 澤野 文夫, 原 眞純, 塚本 和久, 大須賀 淳一, 辻 省次, 石橋 俊, 門脇 孝, 岡崎 啓明、新規構造変異による apoC-II 低下症 (hypoapoC-II) (会議録) 東京 48 回 日本動脈硬化学会総会 2016 年 7 月 14~15 日
28. 石橋 俊、原発性高脂血症最新情報 指定難病とレジストリー調査 PROLIPID 登録のお願い、難治性疾患政策研究事業原発性高脂血症に関する調査研究 東京 第 48 回日本動脈硬化学会総会 2016 年 7 月 14~15 日
29. 高瀬 暁、石浦 浩之、蔵野 信、三井 純、高梨 幹生、平 美乃、久保田 みどり、岡崎 佐智子、飯塚 陽子、吉田 博、多田 紀夫、澤野 文夫、原 眞純、大須賀 淳一、島野 仁、辻 省次、石橋 俊、門脇 孝、岡崎 啓明 apoC-II 低下症 (hypoapoC-II) に見出された新たな構造変異、京都、第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会 2016 年 5 月 19~21 日
30. 宮本恵宏、疫学研究の今日 : スクリーニング基準の設定から患者管理まで 循環器疾患の疫学調査に求められること、シンポジウム 5、口頭、第 48 回日本動脈硬化学会総会・学術集会、2016/07/14
31. 竹上未紗、原発性高脂血症患者レジストリー PROLIPID 研究 Prospective registry study of primary hyperlipidemia、口頭、第 48 回日本動脈硬化学会総会・学術集会、2016/07/15
32. Masaki R, Okemoto K, Maekawa K, Ishida T, Nakajima M, Sekine A, Ueda R, Tohkin M, Miyata N, Saito Y, Iida S: Serum lipid metabolomics can predict sensitivity to bortezomib treatment in multiple myeloma. 口頭発表、第 78 回日本血液学会学術集会, 2016/10/13, 国内
33. 松原正樹, 神田一, 今村博臣, 井上真由美, 野口倫生, 細田公則, 垣塚彰, 中尾一和ミトコンドリア A3243G 変異患者から樹立した疾患特異的 iPS 細胞の機能解析, ポスター発表, 第 89 回日本内分泌学会学術総会, 2016/4/21
34. 野原淳、Raising Awareness and Make Early Diagnosis to Prevent Early Death for People with FH –Kanazawa Declaration 2017–会長特別企画「若者を心血管病から守る : 金沢宣言への提言—」, 口頭発表, 第 81 回日本循環器学会学術集会, 2017/03/17-19,

### (3) 国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(斯波真理子)

1. 家族性高コレステロール血症・アフェレシス患者会総会、斯波真理子、2017/4/16、国内
2. 市民セミナー、斯波真理子「コレステロール高めは放置しない!」、2017/2/5、国内
3. FH デー市民公開講座、斯波真理子「家族性高コレステロール血症について」2016/9/25、国内
4. 高コレステロール血症患者の集い、斯波真理子「治療薬、治療法の現状と今後」、2016/9/24、国内

(細田公則)

1. 糖尿病と肥満、細田公則, 国立循環器病研究センター 世界糖尿病デーの院内イベント 2016, 2016/11/30, 国内
2. 生活習慣病・心臓病の予防と健康長寿の医学：動脈硬化研究の最先端,細田公則, 第 15 回 国循市民公開講座, 2016/11/26, 国内
3. 高齢者の方に適した糖尿病の新しい薬と、新しい血糖値の目標について、細田公則, 吹田循環器病予防友の会(さつき循友会)平成 28 年度健康講演会, 2016/11/25, 国内
4. 循環器病予防を目指した生活習慣病の克服 ～ 克服の方法と国循の取り組み ～, 細田公則, 第 14 回 国循市民公開講座, 2016/7/29, 国内
5. 皆さんの血糖コントロール、肥満、血圧、合併症、治療を一緒に考えましょう、細田公則, 国立循環器病研究センター せんり会, 2016/5/6, 国内

### (4) 特許出願