

令和 5 年 6 月 5 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2022

課題番号：17K09859

研究課題名(和文)ライソゾーム酸性リパーゼによる冠動脈疾患進展の機序解明と制御

研究課題名(英文) Roles of Lysosomal Acid Lipase in Development of Coronary Artery Disease

研究代表者

野原 淳 (Nohara, Atsushi)

金沢大学・保健学系・研究協力員

研究者番号：50313648

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：GWASで冠疾患とLIPA遺伝子は関連が報告されているが、実際の機序は十分に解明されていない。コレステロールエステル蓄積症(CESD)およびWolman病はLysosomal Acid Lipase (LAL)の遺伝的欠損である。成人期CESDは、家族性高コレステロール血症(FH)が鑑別疾患に上げられる。我々は400例以上のFHを含む冠疾患ハイリスク患者血液サンプルにおけるLAL活性を測定し、LAL活性と冠動脈硬化性所見は正の相関の傾向であることを見いだした。HMG-CoA阻害薬投与前後での検討からはLAL活性はスタチンにより有意の変動を示しており有効性の一部を成している可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心血管疾患の多くは動脈硬化症を背景としており、脂質代謝異常は特に冠動脈疾患リスクの中核の1つである。しかし脂質代謝の理解は未だ十分に解明されているとは言い難い。本研究は遺伝学的に冠動脈疾患リスクになることが示されているが、機序が不明なままになっているLIPA遺伝子でコードされるLysosomal Acid Lipase(LAL)が、実際の患者においてどのような影響を及ぼしているのかを検討し、その一端を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Although GWAS has reported an association between coronary disease and the LIPA gene, the actual mechanism has not been fully elucidated. Cholesterol ester storage disease (CESD) and Wolman's disease are genetic defects in Lysosomal Acid Lipase (LAL). In adults with CESD, familial hypercholesterolemia (FH) is raised as a differential disease. We measured LAL activity in blood samples from more than 400 patients with high risk of coronary disease, including FH, and found a positive correlation between LAL activity and findings of coronary arteriosclerosis. A study before and after administration of HMG-CoA inhibitors showed significant changes in LAL activity due to statins, which may be part of the efficacy.

研究分野：脂質異常症

キーワード：Lysosomal acid lipase 家族性高コレステロール血症 冠動脈疾患 HMG-CoA-reductase阻害薬

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ライソゾーム酸性リパーゼ(Lysosomal acid lipase: LAL)は、かつてノーベル賞を受賞した Goldstein と Brown が報告したとおり、LDL 受容体から取り込まれたコレステロールエステルの代謝に主要な役割を果たしている脂質水解酵素で LIPA 遺伝子によりコードされる。(Coronary Artery Disease (C4D) Genetics Consortium. *Nat Genet.* 2011, Wild PS, et al. *Circ Cardiovasc Genet.* 2011)

近年複数の GWAS 研究で LIPA 遺伝子は冠動脈疾患感受性遺伝子であることが示されている。またモデル動物で、LAL 補充は動脈硬化性プラークを減少させた。(Du H, et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004)。また、細胞内 LAL がマクロファージの M2 型活性化に必須であることが報告されている。(Huang SC, et al. *Nat Immunol.* 2014)

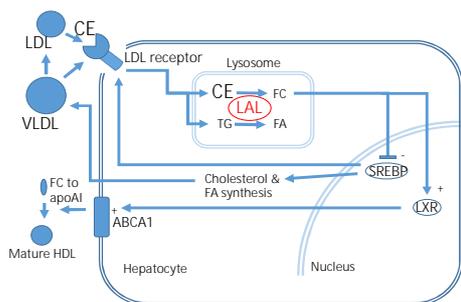


Fig.1 LAL hydrolyze CE from LDL and VLDL taken up by LDL receptor. LAL regulates cholesterol and FA synthesis through SREBPs repression, and HDL maturation with ABCA1 through LXRs activation.

2. 研究の目的

LAL では血液で評価しうる血清脂質の変化は一部に過ぎず、細胞内脂質蓄積を介する細胞傷害と炎症惹起が重要である。単純に血清脂質で LAL 作用を評価することはできない。細胞内脂質の蓄積は肝臓では NASH/NAFLD、マクロファージでは泡沫化による粥状硬化や M1 分化による肝臓や脂肪組織での炎症惹起、膵細胞ではインスリン分泌能などを引き起こす。

スタチンは LDL 受容体発現亢進を介して LDL を細胞内に取り込むことで血中 LDL-C を低下させて動脈硬化症を抑制する。しかし細胞内に取り込まれたコレステロールエステル代謝/泡沫化細胞形成について、動脈硬化症治療でどのような介入が可能かはほとんど未確立と言ってよい。LAL の制御はスタチン治療後の残存リスク治療に貢献できる可能性がある。

本研究ではこれまでの研究成果を基に LAL 機能を糖代謝/リポ蛋白代謝全体から理解を深め、高リスクな患者の冠動脈硬化症を抑制することを目指した。

3. 研究の方法

LIPA 遺伝子変異と LAL 活性

a. LAL と冠動脈硬化症：遺伝子診断確定 FH および冠疾患ハイリスク患者において、冠動脈疾患発症に LAL 活性および LIPA 遺伝子変異がどのような影響を与えているか検討した。

b. CESD スクリーニング：LIPA 遺伝子変異：LAL 欠損症である CESD(Cholesteryl ester storage disease)は FH 類似の高脂血症を呈する。

糖代謝異常やメタボリックシンドロームと LAL 活性および LIPA 遺伝子変異

LAL と HDL 成熟および HDL 組成との関連を検討する

LAL 制御をめざした治療として、脂質異常症治療薬投与による検討。

4. 研究成果

LIPA 遺伝子多型が FH の脂質代謝および糖代謝に影響を与えている

Table1. LIPA gene T16P genotyping among patients with genetically determined heterozygous FH

LIPA T16P	TT	TP+PP	p-value
Number(M/F)	104(51/53)	84(45/39)	
Age (years)	47 ± 18	47 ± 17	ns
BMI (kg/m ²)	23 ± 3.0	23 ± 3.0	ns
T.Chol (mg/dl)	367 ± 62	343 ± 71	p<0.05
Triglycerides	137 ± 78	130 ± 107	ns
HDL-C	49 ± 15	48 ± 15	ns
LDL-C	286 ± 62	268 ± 70	p<0.05
nonHDL-C	317 ± 62	295 ± 72	p<0.05
apoA1	121 ± 23	115 ± 29	ns
HDL-C/apoA1	0.44 ± 0.11	0.52 ± 0.20	p<0.05
HDL-C esterification(%)	81 ± 4.2	82 ± 3.7	ns
FPG (mg/dl)	102 ± 23	100 ± 18	ns
HbA1c (%)	5.9 ± 1.2	6.2 ± 1.4	ns
HOMA-IR	1.95 ± 1.2	1.91 ± 1.2	ns
Insulinogenic index	0.9 ± 0.6	0.4 ± 0.3	p<0.05

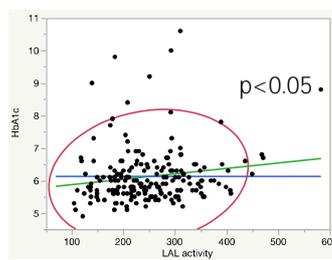


Figure 2. LAL activities correlated with HbA1c

なお、遺伝子変異が検出されなかった臨床診断 FH を対象とした LIPA 遺伝子解析では、CESD を来す遺伝子変異は確定されず、また LAL 欠損症も同定されなかった。本邦における FH の臨床像を呈する CESD は稀である可能性がある。

HbA1c と LAL 活性は FH において正相関を呈した。(Fig.2) LIPA T16P 多型は前術の通り Insulinogenic index に相関を認めており、細胞内コレステロール代謝は糖代謝との関連において LAL を介する可能性がある。

LAL 活性の役割から想定される Free cholesterol についての検討では、LAL 活性と有意の負の相関であった。血液中の LAL 活性と細胞内のコレステロールバランスは異なるコントロールであることが示唆される。(Table 2)

FH にスタチン投与する場合、LAL 活性はアポ CII, CIII と有意の正相関を示した。これは非 FH のスタチン投与下では認められず、生来の LDLR 活性低下に、スタチン投与によるコレステロール合成低下が同時にある場合に明瞭化する可能性があり、LAL 活性は脂肪肝など SREBP を介した脂肪酸合成との関連が示唆されるが、さらなる検討が必要である。

Table 2. Physiological LAL activities and lipid levels with and without statins

	426 (222/204)		p-value
	Without statins	With statins	
Number (M/F)	426 (222/204)		
Age (years)	57 ± 16		
BMI (kg/m ²)	24 ± 3.6		
	Without statins	With statins	
	177 (84/93)	249 (138/111)	
Age (years)	52 ± 17	60 ± 15	<0.001
BMI (kg/m ²)	23 ± 4	24 ± 3.5	<0.05
LAL activities (pmol/punch/h)			
	192 ± 63	245 ± 81	<0.0001
Lipid levels at LAL measurement			
T.Chol (mg/dl)	246 ± 59	185 ± 42	<0.0001
TG (mg/dl)	177 ± 172	123 ± 70	ns
HDL-C(mg/dl)	60 ± 20	55 ± 16	<0.05
LDL-C(mg/dl)	148 ± 63	106 ± 32	<0.0001
FC(mg/dl)	74 ± 25	56 ± 17	<0.0001
CE ratio(%)	70 ± 9	71 ± 2	ns

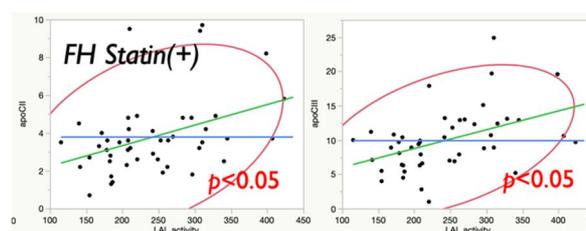


Figure3. Physiological LAL activities and apoCII, and apoCIII in FH and non-FH with statins

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計33件（うち査読付論文 29件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 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.	4. 巻 -
2. 論文標題 Homozygous Familial Hypercholesterolemia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.RV17050	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tada Hayato, Okada Hirofumi, Nohara Atsushi, Takamura Masayuki, Kawashiri Masa-aki	4. 巻 340
2. 論文標題 Genetic mutations, regression of Achilles tendon thickness, and cardiovascular events among patients with familial hypercholesterolemia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Atherosclerosis	6. 最初と最後の頁 28 ~ 34
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.atherosclerosis.2021.11.031	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Harada-Shiba Mariko, Ako Junya, Hirayama Atsushi, Nakamura Masato, Nohara Atsushi, Sato Kayoko, Murakami Yoshitaka, Koshida Ryusuke, Ozaki Asuka, Arai Hidenori	4. 巻 -
2. 論文標題 Familial Hypercholesterolemia in Patients with Acute Coronary Syndrome: Genetic Insights from EXPLORE-J	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.62989	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tada Hayato, Hori Mika, Matsuki Kota, Ogura Masatsune, Nohara Atsushi, Kawashiri Masa-aki, Harada-Shiba Mariko	4. 巻 -
2. 論文標題 Achilles Tendon Thickness Assessed by X-ray Predicting a Pathogenic Mutation in Familial Hypercholesterolemia Gene	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.62869	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Abe T, Matsuo H, Furuichi K, Furukawa Y, Furuya M, Furuya T, Hanafusa N, Hara W, Harada-Shiba M, Hasegawa M, Hattori N, Hattori M, Hidaka S, Hidaka T, Nohara A, Nomura K, Yamaji K., et al	4. 巻 25
2. 論文標題 The Japanese Society for Apheresis clinical practice guideline for therapeutic apheresis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Therapeutic Apheresis and Dialysis	6. 最初と最後の頁 728 ~ 876
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1744-9987.13749	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakamura Masato, Ako Junya, Arai Hidenori, Hirayama Atsushi, Nohara Atsushi, Murakami Yoshitaka, Ozaki Asuka, Harada-Shiba Mariko	4. 巻 28
2. 論文標題 Lipid Management and 2-Year Clinical Outcomes in Japanese Patients with Acute Coronary Syndrome: EXPLORE-J	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 1307 ~ 1322
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.59543	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamagishi M, Tamaki N, Akasaka T, Ikeda T, Ueshima K, Uemura S, Otsuji Y, Kihara Y, Kimura K, Kimura T, Kusama Y, Kumita S, Sakuma H, Jinzaki M, Daida H, Takeishi Y, Tada H, Chikamori T, Tsujita K, Teraoka K, Nakajima K, Nakata T, Nakatani S, Nogami A, Node K, Nohara A, Hayashi K, Yoshino H, et al.	4. 巻 85
2. 論文標題 JCS 2018 Guideline on Diagnosis of Chronic Coronary Heart Diseases	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 402 ~ 572
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-19-1131	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tada Hayato, Okada Hirofumi, Nomura Akihiro, Nohara Atsushi, Yamagishi Masakazu, Takamura Masayuki, Kawashiri Masa-aki	4. 巻 15
2. 論文標題 Prognostic impact of cascade screening for familial hypercholesterolemia on cardiovascular events	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Lipidology	6. 最初と最後の頁 358 ~ 365
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jacl.2020.12.012	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Wilemon Katherine A., Harada-Shiba Mariko, Koseki Masahiro, Nicholls Stephen J., Nohara Atsushi, Nordestgaard Borge G., Ray Kausik K., Reda Ashraf, Sampietro Tiziana, Santos Raul D., Schalkers Inge, Schreier Laura, Shapiro Michael D., Sijbrands Eric, Tomlinson Brian, Watts Gerald F., Gidding Samuel S. et al.	4. 巻 5
2. 論文標題 Reducing the Clinical and Public Health Burden of Familial Hypercholesterolemia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JAMA Cardiology	6. 最初と最後の頁 217 ~ 217
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1001/jamacardio.2019.5173	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Tada Hayato, Okada Hirofumi, Nomura Akihiro, Nohara Atsushi, Usui Soichiro, Sakata Kenji, Takamura Masayuki, Kawashiri Masa-aki	4. 巻 22
2. 論文標題 A reassessment of the Japanese clinical diagnostic criteria of familial hypercholesterolemia in a hospital-based cohort using comprehensive genetic analysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Practical Laboratory Medicine	6. 最初と最後の頁 e00180 ~ e00180
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.plabm.2020.e00180	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tada Hayato, Okada Hirofumi, Nomura Akihiro, Nohara Atsushi, Takamura Masayuki, Kawashiri Masa-aki	4. 巻 59
2. 論文標題 A Healthy Family of Familial Hypobetalipoproteinemia Caused by a Protein-truncating Variant in the PCSK9 Gene	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 783 ~ 787
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.3737-19	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kojima Nobuko, Tada Hayato, Usui Soichiro, Sakata Kenji, Hayashi Kenshi, Nohara Atsushi, Inazu Akihiro, Takamura Masayuki, Kawashiri Masa-aki	4. 巻 507
2. 論文標題 Serum sitosterol level predicting ABCG5 or ABCG8 genetic mutations	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinica Chimica Acta	6. 最初と最後の頁 11 ~ 16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cca.2020.04.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tada Hayato, Hori Mika, Nomura Akihiro, Hosomichi Kazuyoshi, Nohara Atsushi, Kawashiri Masa-aki, Harada-Shiba Mariko	4. 巻 14
2. 論文標題 A catalog of the pathogenic mutations of LDL receptor gene in Japanese familial hypercholesterolemia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Lipidology	6. 最初と最後の頁 346 ~ 351.e9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jacl.2020.03.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Wilemon Katherine A., Nohara Atsushi, Nordestgaard Borge G., Gidding Samuel S. et al.	4. 巻 5
2. 論文標題 Reducing the Clinical and Public Health Burden of Familial Hypercholesterolemia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JAMA Cardiology	6. 最初と最後の頁 217 ~ 217
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1001/jamacardio.2019.5173	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Tada Hayato, Okada Hirofumi, Nomura Akihiro, Yashiro Satoshi, Nohara Atsushi, Ishigaki Yasushi, Takamura Masayuki, Kawashiri Masa-aki	4. 巻 83
2. 論文標題 Rare and Deleterious Mutations in ABCG5/ABCG8 Genes Contribute to Mimicking and Worsening of Familial Hypercholesterolemia Phenotype	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 1917 ~ 1924
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-19-0317	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Peloso Gina M., Nomura Akihiro, Khera Amit V., Nohara Atsushi, Kawashiri Masa-aki, Tada Hayato, Dewey Frederick E., Carey David J., Baras Aris, Kathiresan Sekar et al.	4. 巻 12
2. 論文標題 Rare Protein-Truncating Variants in APOB, Lower Low-Density Lipoprotein Cholesterol, and Protection Against Coronary Heart Disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circulation: Genomic and Precision Medicine	6. 最初と最後の頁 e002376
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCGEN.118.002376	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Nakamura Masato, Ako Junya, Arai Hidenori, Hirayama Atsushi, Murakami Yoshitaka, Nohara Atsushi, Uno Kiyoko, Ozaki Asuka, Harada-Shiba Mariko	4. 巻 26
2. 論文標題 Investigation into Lipid Management in Acute Coronary Syndrome Patients from the EXPLORE-J Study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 559 ~ 572
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.45583	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nohara Atsushi, Otsubo Yoshihiko, Yanagi Koji, Yoshida Masayuki, Ikewaki Katsunori, Harada-Shiba Mariko, Jurecka Agnieszka	4. 巻 26
2. 論文標題 Safety and Efficacy of Lomitapide in Japanese Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH): Results from the AEGR-733-301 Long-Term Extension Study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 368 ~ 377
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.45708	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tada Hayato, Nomura Akihiro, Okada Hirofumi, Nakahashi Takuya, Nozue Tsuyoshi, Hayashi Kenshi, Nohara Atsushi, Yagi Kunimasa, Inazu Akihiro, Michishita Ichiro, Mabuchi Hiroshi, Yamagishi Masakazu, Kawashiri Masa-aki	4. 巻 488
2. 論文標題 Clinical whole exome sequencing in severe hypertriglyceridemia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinica Chimica Acta	6. 最初と最後の頁 31 ~ 39
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cca.2018.10.041	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tada Hayato, Kawashiri Masa-aki, Nomura Akihiro, Teramoto Ryota, Hosomichi Kazuyoshi, Nohara Atsushi, Inazu Akihiro, Mabuchi Hiroshi, Tajima Atsushi, Yamagishi Masakazu	4. 巻 12
2. 論文標題 Oligogenic familial hypercholesterolemia, LDL cholesterol, and coronary artery disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Lipidology	6. 最初と最後の頁 1436 ~ 1444
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jacl.2018.08.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tada Hayato, Nohara Atsushi, Inazu Akihiro, Sakuma Nagahiko, Mabuchi Hiroshi, Kawashiri Masa-aki	4. 巻 25
2. 論文標題 Sitosterolemia, Hypercholesterolemia, and Coronary Artery Disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 783 ~ 789
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.RV17024	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tada Hayato, Nomura Akihiro, Nohara Atsushi, Inazu Akihiro, Mabuchi Hiroshi, Yamagishi Masakazu, Kawashiri Masa-aki	4. 巻 25
2. 論文標題 Post-prandial Remnant Lipoprotein Metabolism in Sitosterolemia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 1188 ~ 1195
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.44768	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nohara Atsushi, Ohmura Hirotohi, Okazaki Hiroaki, Ogura Masatsune, Kitagawa Kazuo, Koseki Masahiro, Sato Kayoko, Tsukamoto Kazuhisa, Yamashita Shizuya, On behalf of the Japan Atherosclerosis Society Working Group on Statement for Appropriate Use of PCSK9 Inhibitors	4. 巻 25
2. 論文標題 Statement for Appropriate Clinical Use of PCSK9 Inhibitors	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 747 ~ 750
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.45229	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Harada-Shiba Mariko, Arai Hidenori, Ishigaki Yasushi, Ishibashi Shun, Okamura Tomonori, Ogura Masatsune, Dobashi Kazushige, Nohara Atsushi, Bujo Hideaki, Miyauchi Katsumi, Yamashita Shizuya, Yokote Koutaro, Working Group by Japan Atherosclerosis Society for Making Guidance of Familial Hypercholesterolemia	4. 巻 25
2. 論文標題 Guidelines for Diagnosis and Treatment of Familial Hypercholesterolemia 2017	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 751 ~ 770
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.CR003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tada Hayato, Kawashiri Masa-aki, Nohara Atsushi, Sakata Kenji, Inazu Akihiro, Mabuchi Hiroshi, Yamagishi Masakazu, Hayashi Kenshi	4. 巻 482
2. 論文標題 Remnant-like particles and coronary artery disease in familial hypercholesterolemia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinica Chimica Acta	6. 最初と最後の頁 120 ~ 123
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cca.2018.04.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hayashi Kenshi, Tsuda Toyonobu, Nomura Akihiro, Fujino Noboru, Nohara Atsushi, Sakata Kenji, Konno Tetsuo, Nakanishi Chiaki, Tada Hayato, Nagata Yoji, Teramoto Ryota, Tanaka Yoshihiro, Kawashiri Masa-aki, Yamagishi Masakazu, on behalf of the Hokuriku-Plus AF Registry Investigators	4. 巻 82
2. 論文標題 Impact of B-Type Natriuretic Peptide Level on Risk Stratification of Thromboembolism and Death in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation The Hokuriku-Plus AF Registry	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 1271 ~ 1278
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-17-1085	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Harada-Shiba Mariko, Ohta Takao, Ohtake Akira, Ogura Masatsune, Dobashi Kazushige, Nohara Atsushi, Yamashita Shizuya, Yokote Koutaro, Joint Working Group by Japan Pediatric Society and Japan Atherosclerosis Society for Making Guidance of Pediatric Familial Hypercholesterolemia	4. 巻 25
2. 論文標題 Guidance for Pediatric Familial Hypercholesterolemia 2017	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 539 ~ 553
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.CR002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Liu Jianhui, Yagi Kunimasa, Nohara Atsushi, Chujo Daisuke, Ohbatake Azusa, Fujimoto Aya, Miyamoto Yukiko, Kobayashi Junji, Yamagishi Masakazu	4. 巻 12
2. 論文標題 High frequency of type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in Japanese subjects with the angiotensin-like protein 8 R59W variant	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Lipidology	6. 最初と最後の頁 331 ~ 337
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jacl.2017.12.011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Okada Hirofumi, Tada Hayato, Hayashi Kenshi, Kawashima Hiroki, Takata Tadanori, Sakata Kenji, Nohara Atsushi, Mabuchi Hiroshi, Yamagishi Masakazu, Kawashiri Masa-aki	4. 巻 25
2. 論文標題 Aortic Root Calcification Score as an Independent Factor for Predicting Major Adverse Cardiac Events in Familial Hypercholesterolemia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 634 ~ 642
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.42705	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Liu J, Yagi K, Nohara A, Chujo D, Ohbatake A, Fujimoto A, Miyamoto Y, Kobayashi J, Yamagishi M.	4. 巻 12
2. 論文標題 High frequency of type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in Japanese subjects with the angiotensin-like protein 8 R59W variant.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Clin Lipidol	6. 最初と最後の頁 331-337
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jacl.2017.12.011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nohara A.	4. 巻 265
2. 論文標題 sLR11 as a novel predictor of vascular calcification.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Atherosclerosis	6. 最初と最後の頁 242-243
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.atherosclerosis.2017.07.025	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tada H, Kawashiri MA, Okada H, Nakahashi T, Sakata K, Nohara A, Inazu A, Mabuchi H, Yamagishi M, Hayashi K.	4. 巻 120
2. 論文標題 Assessments of Carotid Artery Plaque Burden in Patients With Familial Hypercholesterolemia.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Am J Cardiol	6. 最初と最後の頁 1955-1960
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.amjcard.2017.08.012.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tada H, Kawashiri MA, Nohara A, Inazu A, Mabuchi H, Yamagishi M.	4. 巻 38
2. 論文標題 Impact of clinical signs and genetic diagnosis of familial hypercholesterolaemia on the prevalence of coronary artery disease in patients with severe hypercholesterolaemia.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Eur Heart J	6. 最初と最後の頁 1573-1579
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/eurheartj/ehx004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計13件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Nohara A.
2. 発表標題 SYMPOSIUM 18 : PCSK9 Inhibitors: Management of High-Risk for Cardiovascular Disease
3. 学会等名 The 19th International Symposium on Atherosclerosis (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 野原 淳
2. 発表標題 第26回診断技術向上セミナー：家族性高コレステロール血症におけるアキレス腱計測の意義
3. 学会等名 第53回 日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 野原 淳
2. 発表標題 FHと遺伝子変異 遺伝子変異と治療の選択
3. 学会等名 第41回日本アフェレシス学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Atsushi NOHARA
2. 発表標題 SYMPOSIUM: Effect of PCSK9i on Lp(a)
3. 学会等名 The 12th ISFA2019 & The 40th JSFA2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Atsushi NOHARA
2. 発表標題 診断技術向上セミナー “Why” and “How” We Should Diagnose Familial Hypercholesterolemia with Standard Evaluation Method for Achilles Tendon Thickness
3. 学会等名 第51回日本動脈硬化学会総会・学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Atsushi Nohara, Masa-aki Kawashiri, Hayato Tada, Mika Mori, Chiaki Nakanishi, Akihiro Inazu, Hiroshi Mabuchi
2. 発表標題 CLINICAL IMPLICATION OF FH GENE TEST: DETECTION RATES IN LDLR AND PCSK9 GENES IN JAPAN
3. 学会等名 86th EAS Congress (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Atsushi Nohara, Masa-aki Kawashiri, Yoshikatsu Eto, Hayato Tada, Mika Mori, Chiaki Nakanishi, Akihiro Inazu, Hiroshi Mabuchi
2. 発表標題 Lysosomal Acid Lipase Activities Negatively Correlated with Cholesterol-esterification Rates in Statin Users, and were Lower with Common Functional Variant LIPA T16P Carriers in Heterozygous FH
3. 学会等名 2019 ASBMB Deuel Conference on Lipids (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野原 淳
2. 発表標題 家族性高コレステロール血症の最新の診断と治療～FH遺伝子診断の有用性～
3. 学会等名 第25回日本遺伝子診療学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 野原 淳
2. 発表標題 シンポジウム2「脂質領域・動脈硬化領域におけるLDLアフェレンス治療の役割」
3. 学会等名 第39回日本アフェレンス学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 野原 淳
2. 発表標題 シンポジウム4：家族性高コレステロール血症の診断と治療 -ガイドラインを踏まえて-
3. 学会等名 第37回日本脳神経超音波学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 野原 淳
2. 発表標題 日本動脈硬化学会 合同セッション PSCK9阻害剤の臨床「家族性高コレステロール血症」
3. 学会等名 第27回日本心血管インターベンション治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 野原 淳
2. 発表標題 シンポジウム：FH awareness 「FHにおいて遺伝子診断をどのように役立てるか」
3. 学会等名 第50回 日本動脈硬化学会総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Atsushi Nohara, Masa-aki Kawashiri, Yoshikatsu Eto, Miwa Fujisaki, Hayato Tada, Mie Yoshida, Mika Mori, Chiaki Nakanishi, Kunimasa Yagi, Akihiro Inazu, Masakazu Yamagishi, Hiroshi Mabuchi
2. 発表標題 COMMON FUNCTIONAL VARIANT LIPA T16P AFFECTS HDL COMPOSITION AMONG PATIENTS WITH HETEROZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA
3. 学会等名 European Atherosclerosis Society（国際学会）
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関