

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08125

研究課題名（和文）家族性高コレステロール血症の残余リスク制圧：HDLを悪玉化させる原因脂質の探索

研究課題名（英文）Residual risk control in familial hypercholesterolemia: Identification of lipids responsible for HDL malignant transformation

研究代表者

小倉 正恒（Ogura, Masatsune）

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・室長

研究者番号：30532486

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究計画では家族性高コレステロール血症（FH）患者を対象にHDLを悪玉化させる原因脂質を探索した。申請者は今までにFH患者においてコレステロール引き抜き能がHDL-C値よりも有用な残余リスクマーカーであることを報告した。しかし引き抜き能測定法が標準化できない課題に直面したため、引き抜き能低下と冠動脈疾患に共通する真の悪玉脂質をHDL構成成分の中から見つけることで課題を克服しようと考えた。そこで患者HDL分画のリピドミクス解析を実施して、引き抜き能と負に関連し、動脈硬化重症度と正に関連する脂質分子種を複数同定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の達成は引き抜き能に代わる動脈硬化予測バイオマーカーの確立や創薬（得られた脂質分子の阻害薬）の基盤を築く。家族性高コレステロール血症（FH）患者のHDL代謝は非FHと大きな差異はないため、全ハイリスク患者におけるLDL-C低下治療後の残余リスク制圧につながる。

研究成果の概要（英文）：In this research project, we searched for the lipids that are responsible for making HDL bad in patients with familial hypercholesterolemia (FH). We have previously reported that cholesterol efflux capacity is a more useful residual risk marker than HDL-C levels in patients with FH. However, we faced the challenge of not being able to standardize the method for measuring the efflux capacity. We decided to overcome the problem by identifying the true bad lipids, which are common to both impaired efflux capacity and coronary artery disease, among the HDL components. Therefore, we performed lipidomic analysis of patient HDL fractions and identified several lipid species that were negatively associated with efflux capacity and positively associated with atherosclerosis severity.

研究分野：脂質代謝学

キーワード：HDL機能 家族性高コレステロール血症 動脈硬化予防

1. 研究開始当初の背景

(1)「善玉コレステロール」と考えられてきた HDL-C は 2016 年以降、その血中濃度が高すぎるとむしろ心血管リスクが高くなるという疫学研究成果が相次いで報告され^{1) - 3)}、スタチン内服患者に血清 HDL-C 値を上昇させる効果のあるナイアシン、フィブラート、コレステリルエステル転送蛋白 (CETP) 阻害薬を併用しても、全死因死亡、冠動脈疾患死、急性心筋梗塞・脳卒中の発症を減少しないという 11 万 7411 人のメタ解析結果が最近発表された⁴⁾。すなわち LDL-C 値と異なり、HDL-C 値の増加と心血管疾患発症の低下の因果関係はもはや示せない。

(2)そこで「HDL は濃度(量)よりも機能(質)が重要」という考えに基づき、放射性コレステロールで標識した培養細胞に患者 HDL 分画を作用させ、培地中に引き抜かれた放射能をカウントする「コレステロール引き抜き能」(以下、引き抜き能)の測定系が開発され、米国の臨床研究^{5), 6)}において、引き抜き能は HDL-C 値よりも冠動脈疾患の良好な予測指標であることが報告された。我々も引き抜き能が HDL-C 値よりも家族性高コレステロール血症 (familial hypercholesterolemia: FH) 患者における冠動脈疾患発症⁷⁾、端野・壮警町住民コホートにおける頸動脈硬化の重症度⁸⁾の良好な予測指標であることを明らかにした。このように引き抜き能は HDL-C 値よりも有用な動脈硬化性心血管疾患 (atherosclerotic cardiovascular disease: ASCVD) 発症のサロゲートマーカーとしての地位を確立したが、各施設の培養細胞と保存プール血漿を用いるため、臨床検査としての標準化は不可能である。また、引き抜き能の多寡(現象)は治療標的にならない。そこで次のステップとして引き抜き能という現象を司る物質を HDL 粒子構成分子の中から同定したいと考えた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、FH 患者における引き抜き能低下と ASCVD の発症・重症化の共通脂質分子を特定することである。

3. 研究の方法

(1)FH 患者 250 名の引き抜き能と酵素法で測定した HDL 分画(ポリエチレングリコール(PEG)沈殿で得たアポリポタンパク B 除去血漿)中の代表的なリン脂質成分であるホスファチジルコリン(PC)、スフィンゴミエリン(SM)、リゾ PC(LPC)濃度との関連を検討した。

(2)FH ホモ接合体患者のうち若年性 ASCVD 患者 12 名と冠動脈疾患未発症者 17 名の上記 HDL 分画を共同研究者の馬場健史教授、和泉自泰准教授(九州大学・生体防御医学研究所)に送付し、超臨界流体クロマトグラフィー質量分析法(SFC/MC)により HDL 分画中のリン脂質について脂肪酸側鎖の違いまで含めて測定を依頼した。測定結果について、引き抜き能および冠動脈疾患との関連を検討し、ASCVD 患者でその血中濃度が高く、かつ引き抜き能と負の関連を示す HDL 分画中の悪玉脂質を探索した。

なお、本研究計画は国立循環器病研究センター倫理委員会において承認されている。

4. 研究成果

(1)コレステロール引き抜き能と HDL 分画中の PC、SM、LPC 濃度との関連 (FH 患者 250 名)

図 1. HDL 分画中の総リン脂質に占める各リン脂質(酵素法)の割合と引き抜き能の関連

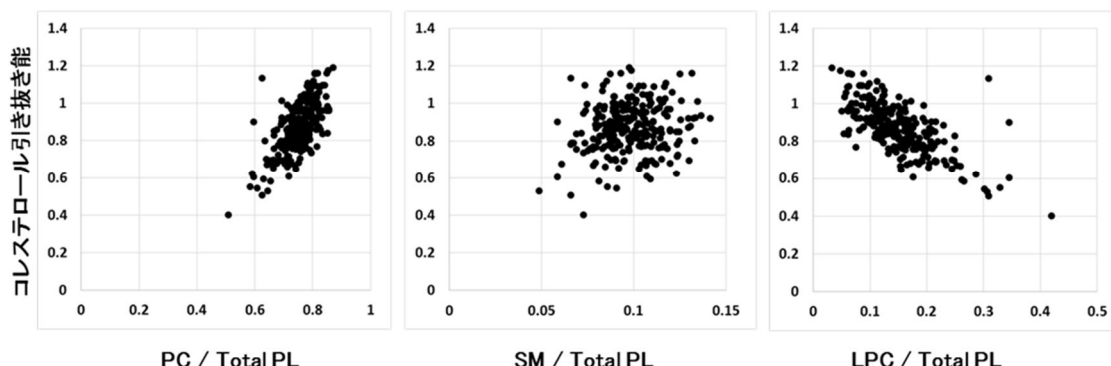


図 1 に示すようにコレステロール引き抜き能は HDL 分画中の総リン脂質 (Total PL) に占める PC の割合と強く正に関連し ($R=0.73$)、SM の割合とは弱く負に関連した ($R=-0.38$)。また LPC の割合とは強く負に関連し ($R=-0.78$)、興味深いことに同じ程度の LPC/Total PL 比であってもコレステロール引き抜き能が大きく異なることから、各リン脂質の脂肪酸側鎖情報の違いが同じリン脂質クラスの中でも引き抜き能に影響を及ぼす可能性が考えられた。

(2) FH ホモ接合体患者 29 名の臨床的特性 (表 1)

表 1 に HDL 分画のリピドミクス解析を実施した FH ホモ接合体患者 29 名の臨床的特性を示す。平均 44 歳と若年ながら 42% の患者がすでに ASCVD を有するハイリスク集団であった。なお FH ホモ接合体は遺伝子検査の結果、LDL 受容体関連遺伝子 (*LDLR*, *PCSK9*, *ARH (LDLRAP1)*) の病原性変異を 2 つ以上有しているものと定義した。

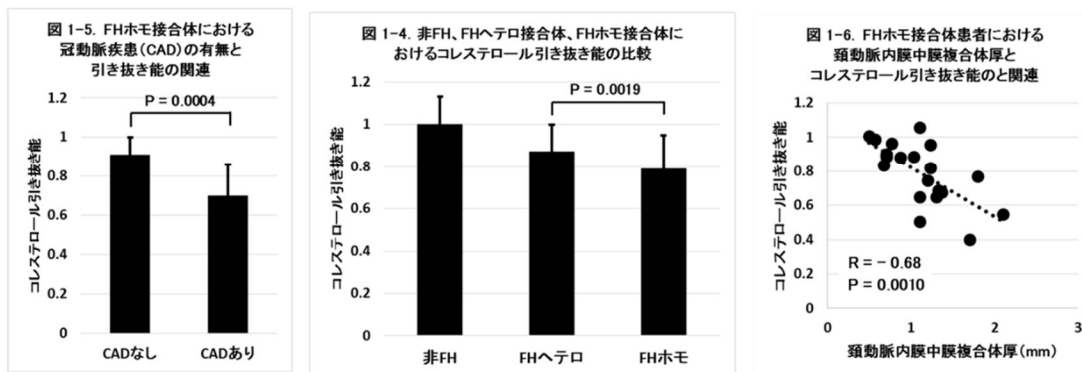
表 1. FHホモ接合体患者29名の臨床的特性

年齢	44±15 歳
女性 (%)	15 (52%)
BMI	23±4
LDL-C	176 [125-255] mg/dL
TG	105 [58-141] mg/dL
HDL-C	42 [32-57] mg/dL
冠動脈疾患 (%)	12 (42%)
Mutation	<i>LDLR/LDLR</i> : 14 (48%), <i>LDLR/PCSK9</i> : 13 (45%), <i>ARH・PCSK9</i> : 各1
糖尿病 (%)	4 (14%)
喫煙歴	Current: 2 (7%), Past: 6 (21%), Never: 21 (78%)
アフェレシス (%)	9 (31%)
ATT (mm)	13 [10-20]
Whole Max IMT	1.7 [0.9-2.8] mm
CCA Max IMT	1.3 [0.8-1.7] mm
CCA Mean IMT	1.1 [0.7-1.3] mm
Corneal arcus	23 (79%)
Efflux capacity	0.8 [0.7-0.9]

(3) FH ホモ接合体における引き抜き能の臨床的意義 (図 2)

図 2 に FH ホモ接合体における引き抜き能と動脈硬化の関連について示す。FH ホモ接合体患者においても、ASCVD をすでに有している患者において引き抜き能は低く (図 2 左) また引き抜き能は頸動脈超音波法で評価した内膜中膜複合体厚と負に関連した (図 2 右)。さらに FH ホモ接合体の引き抜き能は非 FH、FH ヘテロ接合体よりも低かった (図 2 中央)。

図 2. FHホモ接合体における引き抜き能と動脈硬化の関連



(4) FH ホモ接合体の HDL 分画中に含まれる悪玉脂質分子の探索

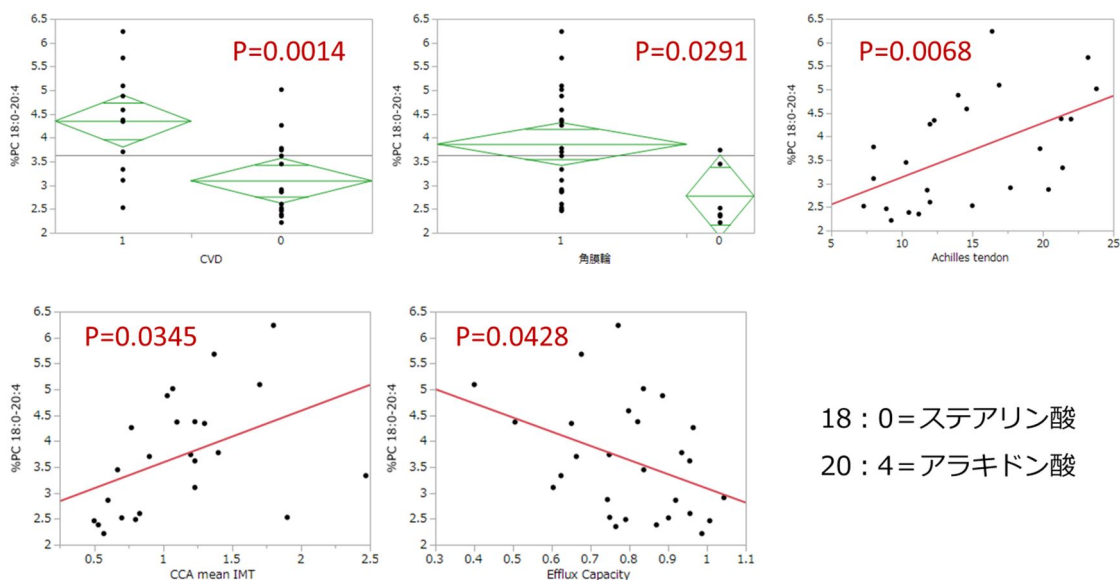
29 名の患者の血漿を PEG 沈殿して得られた HDL 分画を SFC/MC によりリピドーム解析を実施したところ、合計 215 種類の脂質 (phosphatidylcholine (PC), LPC, phosphatidylethanolamine (PE), Lyso-PE, Ether-PC, PE plasmalogens (PE pln), phosphatidylinositol (PI), sphingomyelin (SM), Ceramides, cholesteryl ester (CE), diacylglycerol (DAG), triacylglycerol (TAG)) を定量できた。すべての測定できたリン脂質が患者の HDL-C 濃度と正に相関してしまいうため、各脂質クラスの総量に対する比率 (例: LPC 14:0/total LPC) をパラメーターとして採用した。

引き抜き能および ASCVD の有無との関連を検討したところ、概して PC や PE、SM や CE は引き抜き能と正に関連し、ASCVD 患者でその血中濃度が低い、いわゆる「善玉脂質」と考えられた。逆に、Lyso-PC および Lyso-PE は引き抜き能と負に関連し、ASCVD 患者でその血中濃度が高い、いわゆる「悪玉脂質」と考えられた。PI や Ceramides、DAG、TAG は一定の傾向を示さなかった。

興味深いことに、多くが善玉脂質である PC と PE のうち、「PC 18:0-20:4/Total PC」および「PE 18:0-20:4/Total PE」は、引き抜き能と負に関連し、ASCVD 患者でその血中濃度が高いため「悪玉脂質」である可能性が示唆された。ホスホオリパーゼ A2 (PLA2) などにより sn-2 位のアラキドン酸が切断され、その代謝産物(エイコサノイド等)が引き抜き能低下および動脈硬化プラーク形成進展に寄与しているのであれば、アラキドン酸カスケードの下流の酵素や脂質メディエーターおよびその受容体、また PC や PE にアラキドン酸を導入する酵素なども創薬ターゲットとして有望かもしれない。

HDL 研究は量 (HDL-C 値) から質 (HDL 機能) にパラダイムシフトし、我々を含む国内外のグループが、搬出能が種々の疾患のサロゲートマーカーであることを報告している。しかし搬出能を規定する因子の探索研究はまだ少ない。冠動脈疾患を若年発症した高 HDL-C 患者 (平均 86 mg/dL) では、同程度の HDL-C 値の健常者と比較して HDL 中の総リン脂質量が少なく、かつ引き抜き能が低下していた⁹⁾が、リン脂質の脂肪酸側鎖情報を含む組成の影響は明らかでない。LPC が動脈硬化惹起的か、抗動脈硬化的かについてはまだ結論が出ていないが、LPC の脂肪酸側鎖情報の議論が不十分なためと考え、本研究結果はある程度の道筋は示せたのではないかと考える。最近、神戸大学の津田らは、リポミクス解析を用いて冠動脈疾患患者 4 名の HDL には対照群 4 名に比較して炎症性脂質ロイコトリエン B4 を産生する酵素群が含まれ、マクロファージの炎症を惹起することを報告した¹⁰⁾。引き抜き能との関連は不明だが、リポミクス解析により HDL と細胞間の相互作用の一端を解明した研究である。また、悪玉脂質と考えられた Lyso-PC や Lyso-PE のうち、脂肪酸側鎖が 3 脂肪酸であるものについては、引き抜き能や ASCVD と関連せず、すべての Lyso-PC や Lyso-PE が悪玉脂質ではないと考えられた。上記の結果からは、PLA2 を単純に阻害する戦略は不十分であり、実際に PLA2 活性を全体的に阻害する PLA2 阻害薬は心血管イベントを抑制しなかった。したがって、多くの種類がある PLA2 分子種のうち HDL 粒子上で PC や PE をリゾ化する PLA2 の特定などが新たな阻害薬の開発につながると考えている。

図3. HDL分画中のPC 18:0-20:4/Total PC (%) は悪玉マーカー



< 参考文献 >

- 1) Ko DT, Alter DA, Guo H, Koh M, Lau G, Austin PC, Booth GL, Hogg W, Jackevicius CA, Lee DS, Wijeysondera HC, Wilkins JT and Tu JV. High-Density Lipoprotein Cholesterol and Cause-Specific Mortality in Individuals Without Previous Cardiovascular Conditions: The CANHEART Study. *J Am Coll Cardiol.* 68:2073-2083.
- 2) Madsen CM, Varbo A and Nordestgaard BG. Extreme high high-density lipoprotein cholesterol is paradoxically associated with high mortality in men and women: two prospective cohort studies. *Eur Heart J.* 38:2478-2486.
- 3) Hirata A, Sugiyama D, Watanabe M, Tamakoshi A, Iso H, Kotani K, Kiyama M, Yamada M, Ishikawa S, Murakami Y, Miura K, Ueshima H, Okamura T and Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan Research G. Association of extremely high levels of high-density lipoprotein cholesterol with cardiovascular mortality in

a pooled analysis of 9 cohort studies including 43,407 individuals: The EPOCH-JAPAN study. *J Clin Lipidol*. 2018;12:674-684 e5.

4) Keene D, Price C, Shun-Shin MJ and Francis DP. Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials including 117,411 patients. *BMJ*. 349:g4379.

5) Khera AV, Cuchel M, de la Llera-Moya M, Rodrigues A, Burke MF, Jafri K, French BC, Phillips JA, Mucksavage ML, Wilensky RL, Mohler ER, Rothblat GH and Rader DJ. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. *N Engl J Med*. 364:127-35.

6) Rohatgi A, Khera A, Berry JD, Givens EG, Ayers CR, Wedin KE, Neeland IJ, Yuhanna IS, Rader DR, de Lemos JA and Shaul PW. HDL cholesterol efflux capacity and incident cardiovascular events. *N Engl J Med*. 371:2383-93.

7) Ogura M, Hori M and Harada-Shiba M. Association Between Cholesterol Efflux Capacity and Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Patients With Familial Hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 36:181-8.

8) 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 and Miura T. Serum FABP5 concentration is a potential biomarker for residual risk of atherosclerosis in relation to cholesterol efflux from macrophages. *Sci Rep*. 7:217.

9) Agarwala AP, Rodrigues A, Risman M, et al. High-Density Lipoprotein (HDL) Phospholipid Content and Cholesterol Efflux Capacity Are Reduced in Patients With Very High HDL Cholesterol and Coronary Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*; 35:1515-1519.

10) Tsuda S, Shinohara M, Oshita T, et al. Novel mechanism of regulation of the 5-lipoxygenase/leukotriene B4 pathway by high-density lipoprotein in macrophages. *Sci Rep*; 7:12989.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Makino Hisashi, Koezuka Ryo, Tamanaha Tamiko, Ogura Masatsune, Matsuki Kota, Hosoda Kiminori, Harada-Shiba Mariko	4. 巻 26
2. 論文標題 Familial Hypercholesterolemia and Lipoprotein Apheresis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 679 ~ 687
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.RV17033	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 Hori Mika, Ohta Naotaka, Takahashi Atsushi, Masuda Hiroaki, Isoda Rieko, Yamamoto Suguru, Son Cheol, Ogura Masatsune, Hosoda Kiminori, Miyamoto Yoshihiro, Harada-Shiba Mariko	4. 巻 289
2. 論文標題 Impact of LDLR and PCSK9 pathogenic variants in Japanese heterozygous familial hypercholesterolemia patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Atherosclerosis	6. 最初と最後の頁 101 ~ 108
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.004	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 オープンアクセスとしている（また、その予定である）	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 オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Takiguchi Shunichi, Ayaori Makoto, Yakushiji Emi, Nishida Takafumi, Nakaya Kazuhiro, Sasaki Makoto, Iizuka Maki, Uto-Kondo Harumi, Terao Yoshio, Yogo Makiko, Komatsu Tomohiro, Ogura Masatsune, Ikewaki Katsunori	4. 巻 38
2. 論文標題 Hepatic Overexpression of Endothelial Lipase Lowers High-Density Lipoprotein but Maintains Reverse Cholesterol Transport in Mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology	6. 最初と最後の頁 1454 ~ 1467
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/ATVBAHA.118.311056	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 -

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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ogura Masatsune	4. 巻 71
2. 論文標題 PCSK9 inhibition in the management of familial hypercholesterolemia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 1 ~ 7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2017.07.002	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15件 (うち招待講演 8件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Ogura M, Takeda H, Izumi Y, Hori M, Matsuki K, Ymamamoto M, Bamba T, Harada-Shiba M
2. 発表標題 Lipidomic analysis for the prediction of cholesterol efflux capacity and atherosclerotic cardiovascular disease among patients with familial hypercholesterolemia
3. 学会等名 International Conference on the Bioscience of Lipids (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ogura M, Takeda H, Izumi Y, Hori M, Matsuki K, Ymamamoto M, Bamba T, Harada-Shiba M
2. 発表標題 Identification of bad lipids in HDL fraction which predict both decreased cholesterol efflux capacity and the severity of atherosclerosis
3. 学会等名 International Atherosclerosis Society 2019 HDL Workshop (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小倉正恒
2. 発表標題 HDLの善悪を考える
3. 学会等名 第33回日本小児脂質研究会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小倉正恒
2. 発表標題 FHを忘れない
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 小倉正恒
2. 発表標題 小児と妊娠可能女性に関する諸問題
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 小倉正恒
2. 発表標題 FH診断におけるアキレス腱評価
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 小倉正恒
2. 発表標題 家族性高コレステロール血症患者におけるHDL分画中リン脂質クラスとコレステロール引き抜き能および動脈硬化との関連
3. 学会等名 第51回日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小倉正恒
2. 発表標題 高LDLコレステロール血症に潜む身近な遺伝病～家族性高コレステロール血症（FH）のスクリーニングを学ぶ～
3. 学会等名 第11回日本肥満学会スキルアップセミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masatsune Ogura, Yuji Hirowatari, Daisuke Manita, Mariko Harada-Shiba
2. 発表標題 Association between alpha-tocopherol concentration in HDL fraction and cholesterol efflux capacity in patients with familial hypercholesterolemia
3. 学会等名 European Atherosclerosis Society Congress 2018（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masatsune Ogura, Yasuki Ito, Mariko Harada-Shiba
2. 発表標題 Clinical significance of apolipoprotein E-containing HDL cholesterol/total HDL cholesterol ratio in patients with familial hypercholesterolemia
3. 学会等名 59th International Conference on the Bioscience of Lipids (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小倉 正恒
2. 発表標題 HDLの量と質
3. 学会等名 第61回日本糖尿病学会年次学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小倉 正恒, 堀 美香, 斯波 真理子
2. 発表標題 家族性高コレステロール血症ホモ接合体 (HoFH) におけるコレステロール引き抜き能
3. 学会等名 第50回日本動脈硬化学会 総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小倉 正恒
2. 発表標題 FH診断基準を再考する
3. 学会等名 第50回日本動脈硬化学会 総会・学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masatsune Ogura, Makoto Watanabe, Megumu Horiuchi, Yoshihiro Miyamoto, Mariko Harada-Shiba
2. 発表標題 Cholesterol efflux capacity and incident atherosclerotic cardiovascular disease events in a Japanese general population: The Suita Study
3. 学会等名 第50回日本動脈硬化学会 総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小倉 正恒, 廣渡 祐史, 真仁田 大輔 斯波 真理子
2. 発表標題 家族性高コレステロール血症患者におけるHDL分画中の トコフェロール濃度とコレステロール引き抜き能、動脈硬化との関連
3. 学会等名 第55回日本臨床分子医学会 学術集会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 小倉正恒	4. 発行年 2020年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 14
3. 書名 そうだったんだ！脂質異常症 第2版	

〔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
研究協力者	馬場 健史 (Bamba Takeshi)		

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	斯波 真理子 (Harada-Shiba Mariko)		

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