

厚生省特定疾患調査研究

**原発性高脂血症調査研究班
平成11年度研究報告書**

平成12年3月

班長 北

徹

厚生省特定疾患調査研究

**原発性高脂血症調査研究班
平成11年度研究報告書**

平成 12 年 3 月

班長 北 徹

序 文

厚生省原発性高脂血症調査研究班は、昭和58年に垂井清一郎大阪大学名誉教授を初代班長として発足した。その目的は我が国において急速に増加しつつある冠動脈硬化症を中心とした動脈硬化性疾患や一部の症例における急性膵炎、黄色腫症などと密接に関連する血清脂質、リポ蛋白異常、特に難治性高脂血症の原因究明及び治療対策の確立をめざすものであった。これまでに垂井班、山本班、中村班によって原発性高脂血症の疾患概念、定義が示され、我が国における疾患別の頻度、特徴、治療法、予後がまとめられてきた。しかしながら、研究の進歩により疾患によっては定義そのものを修正したり、疾患の病態解析が必要になったり、発症頻度についても詳しい調査を行う必要が生じてきた。今回このような観点から新たな研究班を構成するにあたり、これまでの班研究の成果を総括すると、以下ようになる。

初代垂井班（昭和58－62年）においては、まず（1）わが国の原発性高脂血症の実態についての疫学調査が行われた。これは26施設における症例調査により、（a）日本人における高脂血症表現型の頻度分布が示され、（b）血清脂質と血管合併症の関連が検討された。また、（c）家族性高コレステロール血症における合併症の検討が詳細に行われた。さらに、難病疫学班（青木国男班長）との共同研究によるアンケート調査により、重症の高脂血症の全国の実態が調査された。また、（2）原発性高脂血症の分類とそれぞれの診断基準が確立された。すなわち欧米の分類を参考にしながらわが国の実態を考慮した上で原発性高脂血症の分類を行い、診断基準が提示された。さらに（3）高脂血症に続発する臨床症状の予防及び治療をめざしてそれぞれの疾患単位に応じた具体的な治療指針が検討され、（4）高脂血症の病因・病態に関する研究が行われた。

山本班（昭和63年－平成4年）においては高脂血症の病因に対する第二次疫学調査が行われた。すなわち垂井班の原発性高脂血症第一次疫学調査の後、原因を追跡できる重症高脂血症（家族性高コレステロール血症、高カイロマイクロン血症、およびIII型高脂血症）についての第二次疫学調査を行った。さらに、家族性高コレステロール血症ホモ接合体またはまたはこれに準ずる患者の治療として、LDLアフェレーシス療法が確立された。

中村班（平成5－7年）においては原発性高脂血症の頻度ならびに実態の調査が行われた。その結果、全国的血清脂質調査により、総コレステロール300 mg/dl以上の例は約100万人、男女比1対2.7。生活指導が必要とされる総コレステロール220 mg/dl以上は2,370万人、HDLコレステロール40 mg/dl以下は1,586万人、300 mg/dl以上の高トリグリセライド血症例は約23万人と推定された。一次、二次医療機関における原発性高脂血症の取り扱いについて、血清脂質濃度に応じた必要な検査項目、治療指針（食事、運動、薬物）の提言がなされた。

このように原発性高脂血症の病態解析は着実に進められてきた。これらの調査結果をふまえて平成8年度に新たに発足した北班においては特に家族性複合型高脂血症を中心に原発性高脂血症の実態調査と病態解析、HMG-CoA還元酵素阻害剤ならびにフィブラート系薬剤の副作用調査、高脂血症の治療法としての食事療法のガイドラインの作成を行い、多大な成果を上げることができた。私どもの班も第2期目に入り、

- (1) 原発性高脂血症の実態調査と病態解析(FCHL, CETP 欠損症などの高 HDL 血症)
- (2) わが国における脂質代謝異常症の遺伝子異常のデータベース作成
- (3) 原発性高脂血症による合併症の基礎的、及び臨床的解析。特に遺伝因子と環境因子の相互作用の検討
- (4) 原発性高リポ蛋白(a)血症と粥状動脈硬化性疾患との疫学的、基礎的研究
- (5) 西暦 2000 年をむかえるにあたり、10 年ごとに行われている日本人の血清脂質値の調査

を目標として3年間の調査研究がスタートした。班員の皆様のご協力を得て幸い調査は順調に進んでいる。ここに平成11年度班研究報告書を作成するに当たり関係者各位に感謝申し上げる次第である。

平成12年3月

原発性高脂血症調査研究班班長 北 徹

目次

I 班員構成

II 総括研究報告書 1

III 分担研究報告書

1. タンジール病患者細胞を用いたコレステロール引き抜き (Cholesterol efflux) の分子機構に関する研究 9

分担研究者 松澤佑次 大阪大学大学院医学系研究科 分子制御内科教授

2. 炎症性大腸疾患における Lp(a)の変動について 11

分担研究者 及川眞一 日本医科大学第三内科 助教授

3. 発生工学的手法によるモデル動物の作成 14

スクアレン合成酵素ノックアウトマウス

分担研究者 山田信博 筑波大学臨床医学系内科 教授

4. アポ蛋白異常症の解析：変異アポ A-I の発現とその機能解析を中心に 17

分担研究者 佐々木淳 福岡大学医学部第二内科 助教授

5. 原発性高脂血症に関する研究 19

分担研究者 江見 充 日本医科大学老人病研究所 教授

6. 家族性複合型高脂血症の疫学調査 24

分担研究者 斎藤 康 千葉大学医学部第二内科 教授

7. 家族性複合型高脂血症の疫学とその原因遺伝子の検討 27

分担研究者 馬淵 宏 金沢大学医学部内科学第二講座 教授

8. 小児に於ける家族性複合型高脂血症及び CETP 遺伝子変異と HDL の関連について 31

分担研究者 太田 孝男 琉球大学医学部小児科 教授

9. 健常小児を対象とした家族性高脂血症スクリーニング成績 34

特に家族性複合型高脂血症の診断の可能性について一

分担研究者 岡田知雄 日本大学医学部小児科 講師

IV 研究成果の刊行に関する一覧表 37

1. 班 員 構 成

原発性高脂血症調査研究班

区分	氏名	所属	職名
分科会長	北 徹	京都大学大学院医学研究科 臨床生体統御医学講座	教授
分科会員	斉藤康	千葉大学医学部第2内科	教授
分科会員 (監事)	松澤佑次	大阪大学医学部第2内科	教授
分科会員	馬淵宏	金沢大学第2内科	教授
分科会員	太田孝男	琉球大学医学部小児科	教授
分科会員	岡田知雄	日本大学医学部小児科	講師
分科会員	山田信博	筑波大学医学部臨床系	教授
分科会員	及川眞一	日本医科大学第3内科	助教授
分科会員	佐々木淳	福岡大学医学部	助教授
分科会員	江見充	日本医科大学老人病研究所	教授
(事務局) 経理事務連絡 担当責任者	北 徹	京都大学大学院医学研究科 臨床生体統御医学講座	教授

II. 総括研究報告

厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）
総括研究報告書

原発性高脂血症に関する調査研究
主任研究者 北 徹 （京都大学医学部 教授）

研究要旨 高脂血症は、動脈硬化、腎症、膵炎などの発症と深く関わりがあり、その病態解明は治療法の開発につながるため、臨床的に極めて重要である。これまでの調査研究班においては原発性高脂血症の疾患概念、定義が示され、我が国における疾患別の頻度、特徴、治療法、並びに予後がまとめられてきた。本研究班においては家族性複合型高脂血症(FCHL)の実態調査と病態解析をさらに進め、高リポ蛋白(a)血症と粥状動脈硬化性疾患との関係に関する疫学的、基礎的研究を推進する。本年度はFCHLにおけるリポ蛋白リパーゼ、PPAR α の意義を検討し、また小児における高脂血症患児のスクリーニング及び経過観察より、FCHLの頻度を検討し、今後の治療指針作成の一助とする。これらの研究は来年度以降も引き続き実施していく。

分担研究者名＝齊藤 康（千葉大学医学部、教授）、松澤佑次（大阪大学医学部、教授）、馬淵宏（金沢大学医学部、教授）、山田信博（筑波大学医学部、教授）、及川真一（日本医科大学、助教授）、太田 孝男（琉球大学医学部、教授）、岡田知雄（日本大学医学部、講師）、佐々木淳（福岡大学医学部、助教授）、江見充（日本医科大学老人研、教授）

A. 研究目的

高脂血症は、動脈硬化、腎症、膵炎などの発症と深く関わりがあり、その病態解明は治療法の開発につながるため、臨床的に極めて重要である。今回私どもの班においては原発性高脂血症の実態調査と病態解析をさらに進め、特に家族性複合型高脂血症の基礎的、および臨床的病態解析を行う。遺伝因子と環境因子の相互作用の検討においては、高脂血症と合併症との関連、および合併症を増悪させる要因を解析することにより合併症である虚血性心疾患を初めとする動脈硬化性疾患の発生を低下させることを目的とする。また、小児期に発現する遺伝性素因による脂質代謝異常症の、その後の環境因子による変化の推移を小児期から成人まで追跡調査し、遺伝素因と環境因子の相互作用を検討し、高脂血症と合併症との関連及び合併症を増悪させる要因を解析していく予定である。また、従来粥状動脈硬化症との関連が示唆されていた高リポ蛋白(a)血症と粥状動脈硬化症との関連について日本国民における実態を調査、研究することをも目的とする。

B. 研究方法

(1)当研究班で解析を開始した家族性複合型高

脂血症に注目し、これまで進められてきた家系調査の解析を進めたい。具体的には、対象（高脂血症者と正脂血症者）の年齢及び性別分布の影響、年齢及び性別分布の偏り、二次性高脂血症者やFCHL以外の原発性高脂血症の除外を徹底させる。

(2)原因遺伝子解析についてはFCHLに特異的なリポ蛋白リパーゼ遺伝子異常の可能性や連鎖解析可能な家系の遺伝情報蓄積を行う。

(3)小児でのIIb型高脂血症とFCHLの関係を明確にし、成人の解析をあわせて動脈硬化性疾患との関連を考慮した新たな臨床指標の確立をめざす。小児期から成人期への経過観察を行うことにより高脂血症と合併症との関連及び合併症を増悪させる要因を解析していく。

(4)原発性高脂血症による合併症の基礎的、および臨床的解析については、これまでの調査研究で原発性高脂血症の臨床症状との関連がかなり明確になってきた。これまでの研究は高脂血症の発症要因に偏っており、今後は合併症の防止を中心としたものになっていくべきではないかと考えられる。特に、遺伝因子と環境因子の相互作用の検討等は、今後積極的に調査されるべきであろう。この研究の延長として、これらの解析を進めていきたい。具体的には小児高脂血症患児の解析を通して環境要因の関与について調査する。

(5)高リポ蛋白(a)血症と粥状動脈硬化性疾患との疫学的、基礎的研究においては、粥状動脈硬化症の独立した危険因子でありながらその病態が明らかになってない原発性の高脂血症で、これまでの原発性高脂血症班会議における研究対象とならなかった疾患に高リポ蛋白(a)血症について調査する。本班の発足時にはこの疾患の原因や重要性が明らかでなかったことより、その研究が遅れている。最近になりその原因となるアポ(a)の構造が明らかになり、その測定法

が普及してくるなど研究の素地が出来つつある。したがって本疾患の頻度、および粥状動脈硬化性疾患との関わりを通じて病態及び治療法を研究することは次期班の研究対象として大いに意義があると考えられる。

C. 研究結果

(1)原発性高脂血症の実態調査と病態解析、においては本年度は家族性複合型高脂血症（以下 FCHL）の病態解析を中心に重点的に調査した。まず成人の FCHL に関しては3つの班員により研究成果が発表された。まず、千葉県安房地区の住民検診受診者を対象に、FCHL の特徴的高脂血症表現型である IIb 型高脂血症について検討した結果、過去3年間で2回以上 TC220mg/dl、TG200mg/dl を呈する住民を抽出することにより FCHL の患者絞り込みにも有用であるという結論に至った。この方法で抽出した IIb 型高脂血症を呈する住民118名の家系調査を行い、FCHL32家系を同定した。その中で中性脂肪の分解に関与するリポ蛋白リパーゼ(LPL)活性の測定を行ったところ、FCHL 患者においては正常対照群に比べ、LPL 蛋白量、活性ともに有意に減少しており、FCHL 発症における LPL 遺伝子の関与が示唆された。また、北陸地方における FCHL の調査においても、40家系の調査が行われた。その家系における調査により、脂肪酸代謝に重要な役割を演じていると考えられている PPAR α 遺伝子の変異を見だし、この変異保因者において総コレステロール、中性脂肪値いずれも高値をとる傾向が認められた。この結果より、PPAR α 変異体が FCHL 患者の血清脂質値に影響を及ぼす可能性が示唆された。また、日本人ではないが、ユタ州における FCHL 家系における調査においては LDL 受容体の変異による病態の修飾が示唆され、また、コレステロールエステル転送蛋白 (CETP) 遺伝子多型のリポ蛋白値多様性への関与も示唆された。従って、今年度においては FCHL そのものの原因遺伝子の同定には至らなかったが、その病態を修飾するいくつかの遺伝子が同定された。残念ながら、本年度の FCHL の解析においては、診断基準にばらつきがみられたため、来年度以降にその診断基準を統一し、さらに病態に関与する因子の解析を進める予定である。

また、小児における高脂血症を調査した結果、小児において IIb 型高脂血症を呈する場合は FCHL である可能性が高く、小児の IIb 型高脂血症は FH と同様に注意深い観察が必要と考えられた。また、今回の調査においては小児における FH の頻度が0.2%と報告され、これまで成人において推定されていた値にほぼ近い頻度が世界で初め

て報告された。小児と成人では同じ遺伝的背景があってもその表現型には大きな違いが認められ、何らかの環境因子が遺伝因子に加わる事で成人の表現型が完成される可能性が強いことが明らかになった。また、小児の IIb 型高脂血症は殆どが家族性複合型高脂血症であった。また、学童期においても脂質調査が行われ、FCHL が疑われる症例の頻度が0.75%と報告された。このように小児期に発現する遺伝性素因による脂質代謝異常症の、その後の環境因子による変化の推移を小児期から成人まで追跡調査し、遺伝素因と環境因子の相互作用を検討し、高脂血症と合併症との関連及び合併症を増悪させる要因を解析していく予定である。また、学童期までに FCHL が疑われる症例においては家族歴を詳細に検討するとともに、今後適切に管理していくための方法を考慮する必要性が感じられた。

また、これまで高 HDL 血症と動脈硬化の関連を検討してきたが、今年度はさらに HDL を介した動脈硬化防御機構として、末梢組織に蓄積したコレステロールの引き抜きに関与する分子機構を HDL 欠損症であるタンジール病をモデルに検討した。その結果低分子量 G 蛋白質である Cdc42 の発現がタンジール病では低下しており、Cdc42 が細胞骨格や小胞輸送に重要であることから、コレステロール引き抜き機構を考え得る上で興味深いと考えられる。

潰瘍性大腸炎やクローン病などの炎症性腸疾患において動脈硬化との関連が深い Lp(a)が高値を示すことが示された。クローン病などにおいては炎症の程度に応じて血漿 Lp(a)値が増加していた。手術施行例においてはその増加が認められたことから、Lp(a)の上昇はクローン病の予後に関係する可能性が考えられた。

新たなアポ A-I、アポ E の変異体を見だし、特にアポ E 変異体がリポ蛋白糸球体症患者より検出されたことから、複数のアポ E 変異によりリポ蛋白糸球体症が発症する可能性が示唆された。

D. 考察

今年度においては FCHL そのものの原因遺伝子の同定には至らなかったが、その病態を修飾するいくつかの遺伝子が同定された。残念ながら、本年度の FCHL の解析においては診断基準にばらつきが認められたため、来年度以降にその診断基準を統一し、さらに病態に関与する因子の解析を進める予定である。また、小児における高脂血症を調査した結果、小児と成人では同じ遺伝的背景があってもその表現型には大きな違いが認められ、何らかの環境因子が遺伝因子に加わることで成人の表現型が完成される可

能性が強いことが明らかになった。今後は小児期に発症する遺伝素因による脂質代謝異常症の、その後の環境因子による変化の推移を小児期から成人まで追跡調査し、遺伝素因と環境因子の相互作用を検討し、高脂血症と合併症との関連及び合併症を増悪させる要因を解析していく予定である。また、学童期までに FCHL が疑われる症例においては家族歴を詳細に検討するとともに、今後適切に管理していくための指針を考慮する必要性が感じられた。

E. 結論

本年度の研究を通して FCHL の病態の多様性がさらに明らかとなったが、今後はさらにその主要な合併症である虚血性心疾患との関連においてさらに検討が必要となろう。また、小児期における血清脂質のスクリーニングにより、高脂血症の早期発見とその家系調査による FCHL、家族性高コレステロール血症の早期発見、早期治療により、血管合併症の発症を未然に防ぐことが可能になると思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Akira Matsunaga, Jun Sasaki, Takeo Komatsu, Kazuro Kanatsu, Emiko Tsuji, Kengo Moriyama, Takafumi Koga, Kikuo Arakawa, Shinichi Oikawa, Takao Saito, Toru Kita, Toshio Doi: A novel apolipoprotein E mutation, E2 (Arg25Cys), in lipoprotein glomerulopathy. *Kidney International* 56: 421-427, 1999.

Takao Saito, Shinichi Oikawa, Hiroshi Sato, Toshinobu Sato, Sadayoshi, Ito, Jun sasaki: Lipoprotein glomerulopathy: Significance of lipoprotein and ultrastructural features. *Kidney International* 56(Suppl. 71) S37-S41, 1999.

Sasaki A, Oikawa S, Takayoshi T: Microalbuminuria is closely related to diabetic macroangiopathy. *Diabetes Research and Clinical Practice* 44: 35-40, 1999.

Saito T, Oikawa S, Sato H, Sasaki J: Lipoprotein glomerulopathy: Renal lipidosis induced by novel apolipoprotein E variants. *Nephron* 83: 193-201, 1999.

Konishi K, Saruta T, Kuramochi S, Oikawa S, Saito T, Han H, Matsunaga A, Sasaki J: Association of a novel 3-amino acid deletion mutation of apolipoprotein E (apoE Tokyo) with lipoprotein glomerulopathy. *Nephron* 83: 214-218, 1999.
Ando M, Sasaki J, Hua H, Matsunaga A, Uchida

K, Jou K, Oikawa S, Saito T, Nohei H: A novel 18-amino acid deletion in apolipoprotein E associated with lipoprotein glomerulopathy. *Kid Int* 56: 1317-1323, 1999.

豊田隆謙、及川眞一、他. 糖尿病合併慢性動脈閉塞症患者に対するベラスタトリウム (ドルナー.) の効果. *内分泌・糖尿病科* 8:104-114, 1999

Kajinami K, Mabuchi H: Therapeutic effects of LDL apheresis in the prevention of atherosclerosis. *Current Opinion in Lipidology*.10:401-406, 1999

Kajinami K, Kasashima S, Oda Y, Mabuchi H, et al: Coronary ectasia in familial hypercholesterolemia histopathologic study regarding matrix metalloproteinases. *Mod Pathol*.12:1174-1180, 1999

Inazu A, Koizumi J, Kajinami K, Mabuchi H, et al: Opposite effects on serum cholesteryl ester transfer protein levels between long-term treatment with pravastatin and probucol in patients with primary hypercholesterolemia and xanthoma. *Atherosclerosis*.145:405-4

Kawashiri M, Kajinami K, Nohara A, Mabuchi H, et al: Plasma homocysteine level and development of coronary artery disease. *Coronary Artery Disease*.10:443-447, 1999

Yang XP, Inazu A, Yagi K, Mabuchi H, et al: Abetalipoproteinemia caused by maternal isodisomy of chromosome 4q containing an intron 9 splice acceptor mutation in the microsomal triglyceride transfer protein gene. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*.19:1950-1955, 1999

For the research group on serum lipid survey 1990 in Japan, Mabuchi H, et al: Analysis of serum lipid levels in Japanese men and women according to body mass index. Increase in risk of atherosclerosis in postmenopausal women. *Atherosclerosis*.143:55-73, 1999

Hirano K, Yamashita S, Nakagawa N, Ohya T, Matsuyama A, Okamoto Y, Matsumoto K, Matsuura F, Sakai N, Miyagawa J, Matsuzawa Y. Expression of human scavenger receptor class B type I in cultured human monocyte-derived macrophages and in human atherosclerotic lesions. *Circ Res*. 85: 108-116, 1999.

Matsumoto K, Hirano K, Nozaki S, Takamoto A, Nishida M, Nakagawa-Toyama Y, Janabi MY, Ohya T, Yamashita S, Matsuzawa Y. Expression of

macrophages scavenger receptor, Cd36, in cultured human aortic smooth muscle cells in association with expression of peroxisome proliferator activated receptor- γ , which regulates gain of macrophages-like phenotype in vitro and its implication in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* In press.

Komuro R, Yamashita S, Sumitsuji S, Hirano K, Maruyama T, Nishida M, Matsuura F, Matsuyama A, Sugimoto T, Ouch N, Sakai S, Nakamura T, Funahashi T, Matsuzawa Y. Tangier Disease with continuously massive and longitudinal diffuse calcification in the coronary arteries: Demonstration by the sagittal images of intravascular ultrasoundgraphy-Circulation. In press

Osuga J, Ishibashi S, Oka T, Yagyu H, Tozawa R, Fujimoto A, Shionoiri F, Yahagi N, Kraemer FB, Tsutsumi O, Yamada N. Targeted disruption of hormone sensitive lipase results in male sterility and adipocyte hypertrophy but not in obesity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97:787-792, 2000

Yuan X, Ishibashi S, Hatakeyama S, Saito M, Nakayama J, Nikaido R, Haruyama T, Watanabe Y, Iwata H, Iida M, Sugimura H, Yamada N, Ishikawa F. The presence of telomeric G-strand tails in the telomerase catalytic subunit TERT knockout mice. *Genes Cells* 4:563-572, 1999

Yagyu H, Ishibashi S, Chen Z, Osuga J, Okazaki M, Perrey S, Kitamine T, Shimada M, Ohashi K, Harada K, Shionoiri F, Yahagi N, Gotoda T, Yazaki Y, Yamada N Overexpressed lipoprotein lipase protects against atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice. *J. Lipid Res* 40:1677-85, 1999

Tozawa R, Ishibashi S, Osuga J, Yagyu H, Oka T, Chen Z, Ohashi K, Perrey S, Shionoiri F, Yahagi N, Harada K, Gotoda T, Yazaki Y, Yamada N. Embryonic Lethality and Defective Neural Tube Closure in Mice Lacking Squalene Synthase *J. Biol. Chem.* 274: 30843-30848, 1999

Osuga J, Yonemoto M, Yamada N, Shimano H, Yagyu H, Ohashi K, Harada K, Kamei T, Yazaki Y, Ishibashi S. Cholesterol lowering in low density lipoprotein receptor knockout mice overexpressing apolipoprotein E. *J. Clin. Invest.* 102:386-94, 1998

Taira K, Saito Y. et al. Delayed post-prandial lipid metabolism in subjects with intra abdominal visceral fat

accumulation. *Eur J Clin Invest.* 29, 301-308, 1999

Kobayashi J, Saito Y. et al. Effect of troglitazone on plasma lipid metabolism and lipoprotein lipase. *Br J Clin Pharmacol.* 47, 433-439, 1999.

Tashiro J, Saito Y. et al. Modification of lipoprotein lipase catalytic activity by sialic acids. *Scand J Clin Invest.* 59. 71-76. 1999.

Komukai M., Saito Y, et al. Carvastatin suppresses intimal thickening of rabbit carotid artery after balloon catheter injury. *Scand J Clin Invest.* 59. 159-166. 1999.

Kobayashi, J., Saito, Y., et al. A novel frameshift mutation in exon 6 (the site of Asn 291) of the lipoprotein lipase gene in type I hyperlipidemia. *Clin Chim Acta.* 285:173-182, 1999.

Kanaki, T., Saito, Y., et al. Expression of LR11, a mosaic LDL receptor family member, is markedly increased in atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 19:2687-95, 1999.

Haruno, A., Saito, Y., et al. Extracellular matrix accumulation on the thickened neointima in a rat double-balloon injury model *Scand J Clin Invest.* 59:395-403, 1999.

Morisaki, N., Saito, Y., et al. Angiogenic Interaction between retinal endothelial cells and pericytes from diabetic rabbits, and phenotypic changes of diabetic cells. *Cell. Mol. Biol.* 45:67-77, 1999.

Suzuki, H., Saito, Y., et al. Hyperlipidemic effect of NK-104, a potent HMG-CoA reductase inhibitor, in guinea pigs. *Atherosclerosis.* 146:259-270, 1999

Kuramoto, N., Saito, Y., et al. Effect of ACE gene on diabetic nephropathy in NIDDM patients with insulin resistance. *Am. J. Kid. Dis.* 33:276-281, 1999.

Matsumoto, T., Saito, Y., et al. Platelet-derived growth factor activates p38 mitogen-activated protein kinase through a Ras-dependent pathway. *J. Biol. Chem.* 274:13954-60, 1999.

Takemoto. M., Saito, Y., et al. Enhanced expression of osteopontin by high glucose in

cultured rat aortic smooth muscle cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 258:722-726, 1999.

Han H, Sasaki J, Matsunaga A, Hakamata H, Wei Huang, Ageta M, Taguchi T, Koga T, Arakawa K. A novel mutant, apo A-I Nichinan (Glu235->O), associated with low HDL cholesterol levels and reduced cholesterol efflux from cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19:1447-1455, 1999.

Matsunaga A, Sasaki J, Han H, Huang W, Kugi M, Koga T, Ichiki S, Shinkawa T, Arakawa K. Compound heterozygosity for an apolipoprotein A1 gene promoter mutation and structural nonsense mutation with apolipoprotein A1 deficiency. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19:348-355, 1999.

Huang W, Sasaki J, Matsunaga A, Han H, Li W, Koga T, Kugi M, Ando S, Arakawa K. A single amino acid deletion in the carboxy terminal of apolipoprotein A-I Impairs lipid binding and cellular interaction. *Arterioscler Thromb Vasc Bio* 20: 210-216, 2000.

Ando M, Sasaki J, Han H, Matsunaga A, Uchida K, Jou K, Oikawa S, Saito T, Nihei H. A novel 18-amino acid deletion in apolipoprotein E associated with lipoprotein glomerulopathy. *Kidney International* 56:1317-1323, 1999

Konish K, Saruta T, Kuramochi S, Oikawa S, Saito T, Han H, Matsunaga A, Sasaki J. Association of a novel 3-amino acid deletion mutation of apolipoprotein E (apo E Tokyo) with lipoprotein glomerulopathy. *Nephron* 83: 214-218, 1999.

Nakajima, T., Hamakubo, T., Kodama, T., Inazawa, J. & Emi, M. : Genomic structure and chromosomal mapping of the human sterol regulatory element binding protein (SREBP) cleavage-activating protein (SCAP) gene. *J. Hum. Genet.* 44, 402-407, 1999.

Hopkins, P., Wu, L., Stephenson, S., Xin, Y., Katsumata, H., Nobe, Y., Nakajima, T., Hirayama, T., Emi, M. & Williams, R. : A Novel LDLR Mutation, H190Y, in a Utah Kindred with Familial Hypercholesterolemia. *J. Hum. Genet.* 44, 364-367, 1999.

Nobe, Y., Emi, M., Katsumata, H., Nakajima, T., Hirayama, T., Wu, L., Stephenson, S., Hopkins, P. & Williams, R. : Familial Hypercholesterolemia in Utah Kindred with Novel 2412-6 Ins G Mutations in exon 17 of the LDL Receptor Gene. *Jpn. Heart J.* 40, 435-441,

1999.

Katsumata, H., Emi, M., Nobe, Y., Nakajima, T., Hirayama, T., Wu, L., Stephenson, S., Hopkins, P. & Williams, R. : Familial Hypercholesterolemia in Utah Kindred with Novel R103W Mutations in Exon 4 of the LDL Receptor Gene. *Jpn. Heart J.* 40, 443-450, 1999.

Iwaki, K., Nakajima, T., Ota, N. & Emi, M. : A common Ile796Val polymorphism of the human SREBP cleavage-activating protein (SCAP) gene. *J. Hum. Genet.* 44, 421-422, 1999.

Wu, L., Hopkins, P., Xin, Y., Stephenson, S., Williams, R., Nobe, Y., Motonaga, M., Nakajima, T. & Emi, M. : Co-segregation of Elevated LDL with a Novel Mutation (D92K) of the LDL Receptor in a Kindred with Multiple Lipoprotein Abnormalities. *J. Hum. Genet.* 45, (in press), 2000

Nakajima, T., Ota, N., Kodama, T. & Emi, M. : Isolation and radiation hybrid mapping of a highly polymorphic CA repeat sequence at the SREBP cleavage-activating protein (SCAP) locus. *J. Hum. Genet.* 44, 350-351, 1999.

Nakajima, T., Iwaki, K., Hamakubo, T., Kodama, T., Inazawa, J. & Emi, M. : Genomic structure and chromosomal mapping of the human Site-1 protease (S1P) gene. *J. Hum. Genet.* 45, (in press). 2000

Ota, N., Nakajima, T., Takeuchi, T., Shirai, Y. & Emi, M. : A highly polymorphic CA repeat marker at the interleukin-11 locus. *Genes, Immunity.* 1: 159-160. 1999.

Mine, N., Bando, K., Utada, Y., Nagai, H., Araki, T. & Emi, M. : Two single nucleotide polymorphisms of the hSNF5/IN11 gene. *J. Hum. Genet.* 44: 354-355. 1999.

岡田知雄. 小児の血清総コレステロール値 variability の意味するもの 治療学 33 巻 1 号 82 頁 1999 年

Hattori H, Nagano M, Iwata F, Homma Y, Egashira T, Okada T. Identification of recurrent and novel mutations in the LDL receptor gene in Japanese familial hypercholesterolemia. *Human Mutation in Brief* 248 p1-5, 1999

Ohta T, Saku K, Takata K, Adachi N. Soluble vascular cell adhesion molecule-1 and soluble intercellular adhesion molecule-1

correlate with lipid and apolipoprotein risk factors for coronary artery disease in children. *Eur J Pediatr* 158:592-598, 1999.

Saku K, Zhang B, Ohta T, Liu T, Arakawa K. Quantity and function of high density lipoproteins as an indicator for coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 33:436-443, 1999.

Saku K, Eckardstein A, Zhang B, Liu R, Jimi S, Ohta T, Assmann G, Arakawa K. In vivo kinetics of human apoA-I variants in rabbits. *Eur J Clin Invest*. 29 :196-203, 1999.

Ou J, Saku K, Jimi S, Liao YL, Ohta T, Zhang B, Arakawa K. Combined effects of probucol and bezafibrate on lipoprotein metabolism and cholesteryl ester transfer protein mRNA in cholesterol-fed rabbits. *J Circ J* 63:471-477, 1999

Ueno Y, Kume N, Miyamoto S, Morimoto M, Kataoka H, Ochi H, Nishi E, Moriwaki H, Minami M, Hashimoto N, Kita T: Lysophosphatidylcholine phosphorylates CREB and activates the jun2TRE site of c-jun promoter in vascular endothelial cells. *FEBS Lett* 1999 457:241-245

Abe H, Iehara N, Utsunomiya K, Kita T, Doi T: A vitamin D analog regulates mesangial cell smooth muscle phenotypes in a transforming growth factor-beta type II receptor-mediated manner. *J Biol Chem* 1999 274:20874-20878

Kataoka H, Kume N, Miyamoto S, Minami M, Moriwaki H, Murase T, Sawamura T, Masaki T, Hashimoto N, Kita T: Expression of lectinlike oxidized low-density lipoprotein receptor-1 in human atherosclerotic lesions. *Circulation* 1999 99:3110-3117

Murase T, Kume N, Hase T, Shibuya Y, Nishizawa Y, Tokimitsu I, Kita T: Gallates inhibit cytokine-induced nuclear translocation of NF-kappaB and expression of leukocyte adhesion molecules in vascular endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999 19:1412-1420

Kita T: LOX-1, a possible clue to the missing link between hypertension and atherogenesis. *Circ Res* 1999 84:1113-1115

Yoshida H, Yokode M, Yamamoto A, Masaki R, Murayama T, Horiuchi H, Kita T: Compensated endocytosis of LDL by hamster cells co-expressing the two distinct mutant LDL

receptors defective in endocytosis and ligand binding. *J Lipid Res* 1999 40:814-823

Yamamoto A, Horibe H, Mabuchi H, Kita T, Matsuzawa Y, Saito Y, Nakaya N, Fujioka T, Tenba H, Kawaguchi A, Nakamura H, Goto Y: Analysis of serum lipid levels in Japanese men and women according to body mass index. Increase in risk of atherosclerosis in postmenopausal women. Research Group on Serum Lipid Survey 1990 in Japan. *Atherosclerosis* 1999 143:55-73

Murayama T, Yokode M, Kataoka H, Imabayashi T, Yoshida H, Sano H, Nishikawa S, Nishikawa S, Kita T: Intraperitoneal administration of anti-c-fms monoclonal antibody prevents initial events of atherogenesis but does not reduce the size of advanced lesions in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 1999 99:1740-1746

Ozaki H, Ishii K, Arai H, Kume N, Kita T: Lysophosphatidylcholine activates mitogen-activated protein kinases by a tyrosine kinase-dependent pathway in bovine aortic endothelial cells. *Atherosclerosis* 139: 261- 266, 1999

Ozaki H, Ishii K, Horiuchi H, Arai H, Kawamoto T, Ozawa K, Iwamatsu A, Kita T: Combined treatment of TNF- α and IFN- γ . Causes redistribution of junctional adhesion molecule in human endothelial cells. *J Immunol* 163: 553-557, 1999

Yanagita M, Ishii K, Ozaki H, Arai H, Nakano, T, Ohashi K, Mizuno K, Kita T, and Doi T: Warfarin inhibits Gas6-mediated mesangial cell proliferation. *J Am Soc Nephrol* 12:2503-2509, 1999.

2. 学会発表

1. 第34回脳のシンポジウム(日本学術会議、脳・神経学研究連絡委員会)

1999 3.19—20、東京

血管分子細胞生物学—最近の話題(概論、オーバービュー)

北 徹

2. 第63回日本循環器学会総会・学術集会国際セッション

1999 3.27—29 東京

10) Lipid lowering and atherosclerosis Inducible expression of LOX-1, a novel receptor for oxidized LDL, in activated smooth muscle cells and macrophages Kume N, Moriwaki, H., Murase H, Kataoka M, Minami M, Kita T

3. 第63回日本循環器学会総会・学術集会

- 1999 3.27—29 東京
培養血管内皮細胞における新規酸化 LDL 受容体 LOX-1 のシアストレスによる発現調節
村瀬孝利、久米典昭、南 学、森脇秀明、北 徹、片岡大治
4. 第 63 回日本循環器学会総会・学術総会
1999 3.27—29 東京
新規酸化 LDL 受容体 LOX-1 のマクロファージにおける発現
森脇秀明、久米典昭、南 学、村瀬孝利、北 徹、片岡大治
5. 第 63 回日本循環器学会総会・学術総会
1999 3.27—29 東京
新規酸化 LDL 受容体 (LOX-1) の動脈硬化病変における発現～ウサギ動脈硬化モデルにおける検討～
南 学、久米典昭、森脇秀明、北 徹、片岡大治、沢村達也
6. 第 63 回日本循環器学会総会・学術総会
1999 3.27—29 東京
血管内皮細胞におけるリゾフォスファチジルコリンによる CREB, c-Jun のリン酸化と Jun 2 TRE および AP-1 の活性化
上野泰、片岡大治、森本将史、宮本亨、橋本信夫、久米典昭、西英一郎、越智弘、森脇秀明、北 徹
7. 第 96 回日本内科学会講演会
1999 3.30—4.1 大阪
動脈硬化の分子機構
北 徹
8. The Fifth Saratoga International Conference on Atherosclerosis
1999 5.17-21 Barcelona
Molecular Aspects of Lipid Metabolism in Atherosclerosis
T Kita
9. 6th Asia Oceania Regional Congress of Gerontology
1999 6.8-10 Soul, Korea
Hyperlipidemia and Atherosclerosis
T Kita
10. 日本老年医学会
1999 6.16-18 京都
会長講演～動脈硬化研究の展望～
北 徹
11. 日本老年医学会
1999 6.16-18 京都
高齢者の高コレステロール血症治療ガイドライン
北 徹、秦葭哉、馬淵宏、斉藤康、寺本民生、山田信博、及川眞一、山下静也
12. 日本老年医学会
1999 6.16-18 京都
高齢者における電解質異常の解析 - 低 Na 血症
家原典之、辻博子、宮田学、稲田雅美、土井俊夫、北 徹
14. 日本老年医学会
1999 6.16-18 京都
慢性疾患の通院状況が地域高齢者の高次

生活機能の低下に及ぼす影響

- 藤原佳典、新開省二、渡部修一郎、熊谷修、鈴木隆雄、柴田博、北 徹
15. 日本老年医学会
1999 6.16-18 京都
ヒト末梢血 CD4+T リンパ球の加齢変化
金子至寿佳、若月芳雄、臼井崇、北 徹
16. 日本老年医学会
1999 6.16-18 京都
ポスター～メサングウム増殖性腎炎における Warfarin の作用機序～
柳田素子、石井賢二、尾崎春信、川元隆弘、荒井秀典、北 徹、土井俊夫
17. 日本老年医学会
1999 6.16-18 京都
ポスター～新規酸化 LDL 受容体 LOX-1 のマクロファージにおける発現についての検討～
森脇秀明、久米典昭、南 学、北 徹
18. 日本老年医学会
1999 6.16-18 京都
ポスター～新規酸化 LDL 受容体の動脈硬化病変における発現～ウサギ動脈硬化モデルにおける検討～
南 学、久米典昭、片岡大治、森脇秀明、沢村達也、北 徹、眞崎知生
19. 日本老年医学会
1999 6.16-18 京都
ポスター～リゾリン脂質による血管内皮細胞の活性化～
尾崎 春信、石井 賢二、荒井 秀典、久米 典昭、北 徹
20. 日本老年医学会
1999 6.16-18 京都
ポスター～Lysophosphatidylcholine は好中球で P13 キナーゼを活性化し活性酸素を産生する～
西岡弘晶、堀内久徳、荒井秀典、北 徹
21. 日本老年医学会
1999 6.16-18 京都
ポスター～家族性高コレステロール血症患者の診療における低比重リポ蛋白受容体分子間相互作用の重要性～
吉田浩之、横出正之、村山敏典、北 徹
22. 第 5 回血管研究会
1999.9.4 東京
内皮細胞新規接着分子 JAM の炎症性サイトカインによる発現調節
尾崎春信、石井賢二、堀内久徳、荒井秀典、北 徹
23. 第 4 回「老年医学」市民公開講演
1999.9.11 東京
北 徹 終末期医療の目標
24. 第 2 回日本血管細胞生物学会
1999.9.24 前橋、群馬
新規酸化 LDL 受容体 LOX-1 のヒト動脈硬化病変における発現
片岡大治、久米典昭、南 学、森脇秀明、沢村達也、眞崎知生、北 徹
25. 第 2 回日本血管細胞生物学会

1999.9.25 前橋。群馬

培養血管内皮細胞における可溶性レクチン様酸化LDL受容体の産生

村瀬孝利、久米典昭、片岡大治、沢村達也、眞崎知生、北 徹

26.平成11年度日本動脈硬化学会冬季大会

1999.11.25 大阪

北 徹 オーバービュー：酸化LDL概念の確立

27.平成11年度日本動脈硬化学会冬季大会

1999.11.25 大阪

尾崎春信、石井賢二、荒井秀典、北 徹

血小板における Junctional adhesion

Molecule, JAMの発現とリン酸化機序の検討

28.平成11年度日本動脈硬化学会冬季大会

1999.11.25 大阪

吉田浩之、横出正之、村山敏典、佐野秀人、北 徹

変異Rab5発現アデノウイルスベクターを用いたLDL受容体の肝細胞内選別輸送の検討

29.平成11年度日本動脈硬化学会冬季大会

1999.11.25 大阪

山崎雅秀、荒井秀典、石井賢二、北 徹

MCP-1受容体を介した情報伝達におけるチロシンキナーゼPyk2の役割の検討

30.第16回国際心臓研究学会

1999.12.2-3 福岡

北 徹、久米 典昭

Role of Lectin-like oxidized low density

lipoprotein receptor-1 in atherogenesis

31. 2nd Congress of the Asian-Pacific

Society of Atherosclerosis and Vascular

Disease

2000.1.30-2.2

Thailand

北 徹

32. 第37回日本臨床分子医学会

2000.3.10-11 筑波

北 徹

我が国における高脂血症の遺伝子異常解析

33. 江見 充、野辺由紀子、中島敏晶、平山恒

憲、Wu, L., Hopkins, P., Williams, R. :混合型

高脂血症の発症関わる遺伝因子の解析. 第9

回メディカルジェネティクス研究会

1999.6.19-20. 東京

34. 中島敏晶、太田信孝、江見 充：“ステロールセンサー” SREBP

cleavage-activating protein, SCAP, の遺伝

子構造の解析と遺伝子多型マーカーの同定.

第9回メディカルジェネティクス研究会

1999.6.19-20. 東京

35. 中島敏晶、岩木喜久美、太田信孝、稲澤譲

治、江見 充：“ステロールセンサー” SREBP

cleavage-activating protein の遺伝子構造

の解析. 第67回日本医科大学医学会. 1999.9.

東京

36. 岩木喜久美、太田信孝、中島敏晶、柴忠義、江見 充：SCAP, NFKB1, IL-11 遺伝子座のDNA多型性マーカーの単離. 第67回日本医科大学医学会. 1999.9. 東京

37. 元永満子、永井尚生、峯 伸也、横田 隆、宮崎久美、七井 彩、中島敏晶、原田晴仁、江見 充：Sequencher プログラムによるゲノム塩基配列のコンティグ形成. 第67回日本医科大学医学会. 1999.9. 東京

38. 宮崎久美、永井尚生、七井 彩、元永満子、峯 信也、横田 隆、原田晴仁、江見 充：ABI PRISM377-96を用いた大量塩基配列解析. 第67回日本医科大学医学会. 1999.9. 東京

39. 七井 彩、永井尚生、宮崎久美、元永満子、峯 伸也、横田 隆、中島敏晶、原田晴仁、江見 充：BLASTおよびGrail2によるゲノム配列からの遺伝子予測. 第67回日本医科大学医学会. 1999.9. 東京

40. 江見 充、野辺 由紀子、中島敏晶、平山恒憲、Wu, L., Hopkins, P., Williams, R. 心血管研：混合型高脂血症に関わる遺伝因子の解析. 日本人類遺伝学会第44回大会. 1999.11. 仙台

41. 中島敏晶、岩木喜久美、太田信孝、稲澤譲治、江見 充：“ステロールセンサー” SREBP cleavage-activating protein(SCAP)遺伝子の構造解析と多型マーカーの同定. 日本人類遺伝学会第44回大会. 1999.11. 仙台

42. 松浦文彦、平野賢一、山下静也、松山晃文、小室竜太郎、松澤佑次. HDL欠損症により見出した動脈硬化関連遺伝子の異常発現. Jpn Cir J. 64; suppl1-290, 2000.

43. 平野賢一、松浦文彦、松山晃文、塚本幸資、山下静也、松澤佑次. タンジール病患者解析より発見した高比重リポ蛋白によるコレステロール引き抜きの分子機構. Jpn Cir J. 64; suppl1-426, 2000.

44. Hirano K. A novel function of a member of RhoGTPases family, Cdc42Hs, as a physiological component for high density lipoprotein-mediated cholesterol efflux. . Involvement of decreased expression of the small G protein in the pathogenesis of Tangier disease

G. 知的所有権の取得状況
なし。

III. 分担研究報告

タンジール病患者細胞を用いたコレステロール引き抜き（Cholesterol efflux）の分子機構に関する研究

分担研究者 松澤佑次 大阪大学大学院医学系研究科 分子制御内科教授

研究要旨

高比重リポ蛋白（HDL）を介する動脈硬化防御機構として末梢組織に蓄積したコレステロールをくみ出し（Cholesterol efflux, CE）、最終的に肝臓へと輸送するいわゆるコレステロール逆転送系（Reverse cholesterol transport, RCT）が最も重要である。CE は、RCT の第一段階にあたりその重要性はいうまでもないが、その分子機構はいまだ明らかではない。我々は、本研究において、CE 障害モデル疾患であるタンジール病患者由来細胞の解析から、低分子量 G 蛋白である Cdc42 が CE において重要な役割を果たしていることを見いだした。

A. 研究目的

高比重リポ蛋白（HDL）を介する動脈硬化防御機構として末梢組織に蓄積したコレステロールをくみ出し（Cholesterol efflux, CE）最終的に肝臓へと輸送するいわゆるコレステロール逆転送系（Reverse cholesterol transport, RCT）が最も重要である。CE は、RCT の第一段階にあたりその重要性はいうまでもないが、その分子機構はいまだ明らかではない。本研究は、CE 障害モデル疾患であるタンジール病（TD）患者由来細胞の解析により、CE の分子機構を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

TD 患者由来細胞より、mRNA を抽出し、cDNA library を作成し、cDNA subtraction 法により、異常発現遺伝子を同定した。

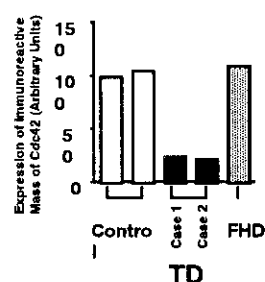
（倫理面への配慮）

DNA 解析については、患者より informed consent を得た。

C. 研究結果

(1) TD 細胞では、低分子量 G 蛋白である Cdc42 の発現が低下していた（図 1）。

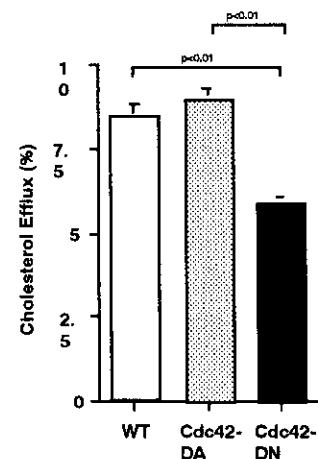
図 1 タンジール患者細胞（TD）における Cdc42 の発



現低下（Western blot）

図 2

Cdc42 dominant negative (Cdc42-DN) 変異体発現 MDCK 細胞におけるコレステロール引き抜きの低下（Closed bar）



(2)TD 細胞では、CE の低下、細胞骨格異常、細胞増殖の低下が認められた。

(3)Cdc42 の dominant negative form を正常細胞に遺伝子導入することにより、CE の低下(図 2)、細胞骨格の異常などの TD 細胞の表現型が再現できた。

D. 考察

Cdc42 は、アクチン骨格などの細胞形態、細胞周期、小胞輸送などに関与することが知られているが、これまでコレステロール代謝や細胞内脂質輸送における意義は全く明らかではなかった。本研

究により、本分子の新しい機能として、細胞よりのコレステロールの引き抜きに関与することが明かとなった。

E. 結論

低分子量G蛋白である Cdc42 が、CE において重要な役割を果たしていることを見いだした。

F. 研究発表

1. 論文発表

(1) Hirano K, Yamashita S, Nakagawa N, Ohya T, Matsuyama A, Okamoto Y, Matsumoto K, Matsuura F, Sakai N, Miyagawa J, Matsuzawa Y.

Expression of human scavenger receptor class B type I in cultured human monocyte-derived macrophages and in human atherosclerotic lesions. *Circ Res.* 85: 108-116, 1999.

(2) Matsumoto K, Hirano K, Nozaki S, Takamoto A, Nishida M, Nakagawa-Toyama Y, Janabi MY, Ohya T, Yamashita S, Matsuzawa Y. Expression of macrophages scavenger receptor, Cd36, in cultured human aortic smooth muscle cells in association with expression of peroxisome proliferator activated receptor- γ , which regulates gain of macrophages-like phenotype in vitro and its implication in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* In press.

(3) Komuro R, Yamashita S, Sumitsuji S, Hirano disease. *YIA.* *Jpn Cir J.* 64; supplI-426, 2000.

G. 知的所有権の取得状況

特になし。

K, Maruyama T, Nishida M, Matsuura F, Matsuyama A, Sugimoto T, Ouch N, Sakai S, Nakamura T, Funahashi T, Matsuzawa Y. Tangier Disease with Continuously Massive and Longitudinal Diffuse Calcification in the Coronary Arteries -Demonstration by the Sagittal Images of Intravascular Ultrasoundgraphy- *Circulation.* In press

2. 学会発表

(1) 松浦文彦、平野賢一、山下静也、松山晃文、小室竜太郎、松澤佑次。HDL 欠損症により見い出した動脈硬化関連遺伝子の異常発現。 *Jpn Cir J.* 64; supplI-290, 2000。

(2) 平野賢一、松浦文彦、松山晃文、塚本幸資、山下静也、松澤佑次。タンジール病患者解析より発見した高比重リポ蛋白によるコレステロール引き抜きの分子機構。 *Jpn Cir J.* 64; supplI-426, 2000。

(3) Hirano K. A novel function of a member of RhoGTPases family, Cdc42Hs, as a physiological component for high density lipoprotein-mediated cholesterol efflux. . Involvement of decreased expression of the small G protein in the pathogenesis of Tangier

炎症性大腸疾患における Lp(a)の変動について
日本医科大学第三内科：及川眞一
東北大学第三内科：野口光徳、樋渡信夫

高 Lp(a)血症は動脈硬化の独立した危険因子の一つであるが、Lp(a)の血中濃度は Lp(a)の構造と関係し、遺伝的に規定されている。一方、炎症病変や腎疾患では二次的な高 Lp(a)血症が認められる。一方、クローン病では炎症と血栓形成性が同時に認められることから、クローン病における高 Lp(a)血症の意義について検討した。健常者 (n=40)、潰瘍性大腸炎 (UC, n=18)、クローン病 (CD, n=22) を対象とした。血漿 Lp(a)値を比較検討した。入院時における Lp(a)値は健常者、UC 患者に比し CD 患者で有意に増加していた。CD 患者の Lp(a)値は治療後、炎症の改善とともに低下した。入院時の Lp(a)値は CRP、IL-6、CDAI とそれぞれ有意な正相関を示した。6 ヶ月以降の状態、手術例では非手術例に比し、有意に高値であった。これら 2 群について、Lp(a)のフェノタイプには差異を認めなかった。炎症性大腸疾患である CD では UC 幹事に比して炎症の程度に応じて血漿 Lp(a)値が増加していた。手術施行例で増加していたことから、Lp(a)の上昇は CD の予後に関係する可能性が考えられた。

【目的】

Lp(a)は動脈硬化性疾患で上昇することが指摘され、高 Lp(a)血症は動脈硬化の独立した危険因子の一つであると考えられている。この Lp(a)の血中濃度は Lp(a)の構造と関係し、遺伝的に規定されていると考えられる。一方、腎疾患では高 Lp(a)血症が認められるが、これは腎障害による二次的な変化と考えられている。また、炎症性疾患でも有意な上昇が認められ、炎症のメディエーターとの関連性が議論されている。

一方、炎症性腸疾患、特にクローン病では様々な因子が関与して、その病態を修飾し、予後に関与することが指摘されている。特に、血栓形成性が強い疾患であることが指摘されている。このような炎症と血栓形成性が同時に認められるクローン病において血中 Lp(a)が病態にどの様に関連し、その予後をいかに修飾するかについて検討し、高 Lp(a)血症の意義について考察した。

【対象と方法】

健常者 (n=40)、潰瘍性大腸炎 (UC, n=18)、クローン病 (CD, n=22) を対象とした。血漿 Lp(a)値を比較検討した。CD 患者では入院時・入院治療 2 週、4 週後の絶食時と、経口摂取後の病状安定期に、血漿 Lp(a)を ELISA 法で経時的に測定した。また、そのフェノタイプをウエスタンブロッティング法で検討した。さらに、IL-6、CRP を測定し、クローン病における炎症状態を判定する CDAI (Crohn's disease activity index) との関係を検討した。また、退院後 6 ヶ月までに保存的治療が継続された例と外科的治療が行われた例についての比較検討を行い、クローン病の短期的な予後と血中 Lp(a)値との関係を検討した。

【結果】

入院時における Lp(a)値は健常者 (median=11.5, 9.0-14.2mg/dl)・UC 患者 (median=14.5, 8.1-16.5mg/dl) に比し CD 患者で有意 ($p<0.01$) に増加 (median=23.6 mg/dl, 13.0-34.5 mg/dl) していた (Fig. 1)。CD 患者の Lp(a)値は入院に増加していたが、エレメンタル (ED) 食による治療後、炎症の改善とともに低下した (Fig. 2)。入院時の Lp(a)値は CRP、IL-6、CDAI とそれぞれ有意な正相関を示した (それぞれ、 $r=0.854, 0.765, 0.627$)。6 ヶ月以降の状態、手術例 (n=10, median=27.2mg/dl) では非手術例 (n=12, median=9.8mg/dl) に比し、有意 ($p<0.01$) に高値であった (Fig. 3)。これら 2 群について、Lp(a)のフェノタイプには差異を認めなかった。

【考察】

CD は下痢・血便など、激しい消化器症状を呈する炎症性腸疾患の一つである。この病因として多くのサイトカインの関与が想定されている。特に IL-6 が上昇する病態では Lp(a)が増加することが指摘されている。培養肝細胞では培地内に添加された IL-6 の量に依存して Lp(a)の mRNA が増加する。一方、これを抑制するサイトカインの作用が認められており、これらのバランスが Lp(a)の発現に重要であろうと考えられている。CD では IL-6 の増加が認められた。このような結果は炎症の激しさを示すことが考えられるが、一方では Lp(a)の合成を増加させることが考えられる。また、このような変化はこれまでの報告のように、炎症時の急性蛋白としての反応を示すものと考えられる。一方、CD は血栓性病変を呈することが指摘されている。このような血栓形成の増強は CD の多彩な予後に関係する。CD における血栓形成性には本研究で示された Lp(a)の関与も考えられる。