

厚生労働省厚生科学研究費補助金研究

**原発性高脂血症調査研究班  
平成12年度研究報告書**

平成13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的実態が調査された。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300mg/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220mg/dl以上は2,370万人、HDLコレステロール40mg/dl以下は1,586万人、300mg/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。特に(1)に関しては家族性複合型高脂血症(FCHL)の新たな診断基準を班員の協力により作成することができたことを報告させていただきたい。この診断基準を元に日本におけるFCHL研究が飛躍的に進歩することを期待したい。また、(5)の西暦2000年日本人の血清脂質調査もまた、班員をはじめとする多くの協力者によりその調査がほぼ終わりに近づいていることに感謝したい。ここに平成12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。

#### 家族性複合型高脂血症(FCHL)新診断基準

<項目>

- 1) IIb型を基準とするが、IIa、IV型の表現型もとり得る。
  - 2) アポ蛋白 B/LDL-コレステロール > 1.0 または Small dense LDL (LDL 粒子径<25.5nm) の存在を証明する。
  - 3) 家族性高コレステロール血症や糖尿病など二次性高脂血症を除く。
  - 4) 第一度近親者にIIb、IIa、IV型のいずれかの表現型の高脂血症が存在し、本人を含め少なくとも1名にIIb型またはIIa型が存在する。
- 1) ~ 4) のすべてを満たせば確診とするが、1) ~ 3) のみでも日常診療における簡易診断基準として差し支えない。

平成13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. ヒト単球由来マクロファージ及び粥状動脈硬化巣に発現する HDL 受容体、 SR-BI (Scavenger receptor class B type I) とその変異体の役割 ..... 11

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. アポ E 欠損マウスにおけるアポ E Sendai の強発現と脂質代謝および腎病変の関係 .. 14

分担研究者 及川眞一 日本医科大学第三内科 教授

#### 3. ホルモン感受性リパーゼノックアウトマウスの樹立と解析 ..... 25

分担研究者 山田信博 筑波大学臨床医学系内科 教授

#### 4. 遺伝子変異によるリポ蛋白異常症の病態解析: アポ E, ABCA1 遺伝子異常を中心として 27

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 ..... 31

分担研究者 江見 充 日本医科大学老人病研究所 教授

#### 6. 我が国における家族性複合型高脂血症の診断基準作成調査研究 ..... 37

分担研究者 齋藤 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 ..... 42

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. 小児の IIb 及び IV 型高脂血症と家族性複合型高脂血症の関連及び CETP 遺伝子変異と HDL の関連について ..... 47

分担研究者 太田 孝男 琉球大学医学部小児科 教授

#### 9. 家族性複合型高脂血症の小児例とその家族に関する研究 ..... 50

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 ..... 59

# 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 加齢医学	教授
分科会員	齋藤康	千葉大学医学部第2内科	教授
分科会員 (監事)	松澤佑次	大阪大学大学院医学研究科 分子制御内科学	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	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 加齢医学	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 （京都大学医学研究科 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、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PPAR $\alpha$ 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も引き続き実施していく。

分担研究者名＝斉藤 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、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、研究することを目的とする。さらには平成12年（西暦2000年）は、10年ごとに行っている日本人の血清脂質調査の年にあたっており、この調査も併せて行う。

#### 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) 1960年から10年おきに調査されている日本人の血清脂質に関する調査を行う。この調査においては全国約45施設においてあらゆる年代にわたって血清脂質のみならず、血糖、ヘモグロビンA1c、アポEフェノタイプ、ホモシステインを20000例を目標に測定する。さらに京都大学医の倫理委員会承認されたインフォームドコンセントに基づき、リポ蛋白リパーゼ、CETP、アポC3の遺伝子調査も併せて行う。



### C. 研究結果

(1) まず、本年度におけるもっとも大きな成果は家族性複合型高脂血症 (FCHL) の新しい診断基準を班員の協力の元作成したことであろう。報告書の最後にその概念及び診断基準を示す。今後はこの診断基準を元に FCHL に関する解析をすすめることになる。

この診断基準の確定には齊藤、馬淵両班員を中心に行われた FCHL の解析が寄与するところが大きい。すなわち、FCHL の解析からアポ B/LDL コレステロールの比が 1 以上の症例が 44%認められ、small dense LDL を認めた症例が全症例の 73%に及んだ。これらの解析を元に FCHL の診断基準を検討、作成した。

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 $\alpha$  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 $\alpha$  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。今後は新しい診断基準を用いて FCHL の病因解明をさらにすすめる。

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 II b 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 II b 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、今回の解析では CETP 欠損症例の解析が行われ、小児においては CETP 欠損ヘテロ接合体において高 HDL 血症を呈しにくく、ホモ接合体においては高 HDL 血症を呈することが明らかになった。また、小児 FCHL 症例においても成人と同様にアポ B が高値で LDL の粒子径が小さい傾向 (small dense LDL) にあった。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新規分子をクローニングした。その結果コレステロール引き抜きに関わる受容体として知られている SR-BI のスプライス変異体である SR-BIII であることが明らかとなり、SR-BI と同様に HDL の引き抜きに関与することが示された。

また、リポ蛋白糸球体症の原因としてアポ E Sendai (145 アルギニン→プロリン) の存在があげられるが、本年度はアポ E ノックアウトマウスにこのアポ E Sendai のトランスジェニックマウスを作成することにより、マウスにおいてヒトにみられるリポ蛋白糸球体症に類似する病変を作成することに成功した。また、このアポ E Sendai は野生型のアポ E3 に比較して、LDL 受容体、VLDL 受容体の両方に対して、その結合能が数倍低下していることが示された。したがって、リポ蛋白糸球体症患者におけるリポ蛋白代謝異常はアポ E の LDL 受容体への結合能の低下が原因であると考えられた。

### D. 考察

本年度、家族性複合型高脂血症の病態解析をすすめるとともに診断基準を改訂した。この診断基準の作成により、FCHL を内臓肥満、シンドローム X のようなマルチプルリスクファクター症候群のように動脈硬化性疾患としての認識をさらに深め、この基準を元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 の診断基準を新たに作成したが、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. 健康危険情報  
特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kataoka, H., Yokode, M., Murayama, T., Mori, S., Ozaki, H., Sano, H., Yokota, Y., Nishikawa, S.-I., Kita, T. Novel Snail-related zinc finger transcription factor Smuc regulates the activities of basic helix-loop-helix transcription factors. *Nucl. Acid Res.* 28:626-633, 2000.
2. Kataoka, H., Kume, N., Miyamoto, S., Minami, M., Murase, T., Sawamura, T., Masaki, T., Hashimoto, N., Kita, T. Biosynthesis and posttranslational processing of lectin-like oxidized LDLreceptor-1 (LOX-1). N-linked glycosylation affects the cell-surface expression and the ligand binding. *J. Biol. Chem.* 275: 6573-6579, 2000
3. Murase, T., Kume, N., Kataoka, H., Sawamura, T., Masaki, T., Kita, T. Identification of soluble forms of lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 20:715-720, 2000
4. Takeoka, H., Iehara, N., Uematsu-Yanagida, M., Abe, H., Sunamoto, M., Yamada, Y., Doi, T., Kita, T. A multifunctional transcription factor (Alp145) regulates the smooth muscle phenotype in mesangial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 18;252(2):290-295, 2000
5. Murayama T, Yokode M, Horiuchi H, Yoshida H, Sano H, Kita T Overexpression of low density lipoprotein receptor eliminates apolipoprotein B100-containing lipoproteins from circulation and markedly prevents early atherogenesis in apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis* 153:295-302, 2000
6. Minami, M., Kume, N., Kataoka, H., Morimoto, M., Hayashida, K., Sawamura, T., Masaki, T., Kita, T. Transforming Growth Factor- $\beta_1$  Increases the Expression of Lectin-like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 272:357-361, 2000
7. Chen, Mingyi., Kakutani, M., Minami, M., Kataoka, H., Kume, N., Narumiya, S., Kita, T., Masaki, T., Sawamura, T. Increased Expression of Lectin-like Oxidized Low Density Lipoprotein Receptor-1 in Initial Atherosclerotic Lesions of Watanabe Heritable Hyperlipidemic Rabbits. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* vol. 20: 1107-1115, 2000
8. Matsuzawa, Y., Itakura, H., Kita, T., Mabuchi, H., Matsuzaki M., Nakaya, N., Oikawa, S., Saito, Y., Sasaki, J., Shimamoto, K., J-LIT Study Group. Design and Baseline Characteristic of a Cohort Study in Japanese Patients with Hypercholesterolemia: The Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT). *Current Therapeutic Research.* 61:219-243, 2000
9. Shirakawa, R., Yoshioka, A., Horiuchi, H., Nishioka, H., Tabuchi, A., Kita, T. Small GTPase Rab4 Regulates  $Ca^{2+}$ -induced  $\alpha$ -Granule Secretion in Platelets. *J. Bio. Chem.* 275:33844-33849, 2000
10. Ozaki, H., Ishii, K., Arai, H., Horiuchi, H., Kawamoto, T., Suzuki, H., Kita, T. Junctional Adhesion Molecule (JAM) Is Phosphorylated by Protein Kinase C upon Platelet Activation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 276:873-878, 2000
11. Yokode, M., Murayama, T., Kataoka, H., Imabayashi, T., Yoshida, H., Sano, H., Nishikawa, S., Nishikawa, S-I., Kita, T. Molecular dissection of signal transduction pathway by antagonistic monoclonal antibody against c-fms: the pivotal role of macrophage in atherogenesis. *Circulation In Molecular basis of lipoprotein metabolism and atherogenesis.* (Springer-Verlag, Tokyo, Kita, T., and Yokode, M., eds.) pp. 246-251, 2000
12. Shimaoka, T., Kume, N., Minami, M., Hayashida, K., Kataoka, H., Kita, T., Yonehara, S. Molecular cloning of a novel scavenger receptor for oxidized low density lipoprotein, SR-PSOX, on macrophages. *J. Biol. Chem.* 275:40663-40666, 2000
13. Nakamura, T., Tsubono, Y., Kameda-Takemura, K., Funahashi, T., Yamashita, S., Hisamichi, S., Kita, T., Yamamura, T., Matsuzawa, Y; The Group of the Research for the Association between Host Origin and Atherosclerotic Diseases under the Preventive Measure for Work-related

Diseases of the Japanese Labor Ministry. Magnitude of Sustained Multiple Risk Factors for Ischemic Heart Disease in Japanese Employees - A Case-Control Study- Jpn. Circ. J. 65: 11-17, 2001

14. Nishioka, H., Horiuchi, H., Tabuchi, A., Yoshioka, A., Shirakawa, R., Kita, T. Small GTPase Rho regulates thrombin-induced platelet aggregation. Biochem. Biophys. Res. Commun.

15. Sano, H., Sudo, T., Yokode, M., Murayama, T., Kataoka, H., Takakura, N., Nishikawa, S., Nishikawa, S., Kita, T. Functional Blockade of Platelet-derived Growth Factor Receptor -  $\beta$  but Not of Receptor- $\alpha$  Prevents Vascular Smooth Muscle Cell Accumulation in the Fibrous Cap Lesions in Apolipoprotein E-deficient Mice.

Circulation in press

16. Kataoka, H., Kume, N., Miyamoto, S., Minami, M., Morimoto, M., Hayashida, K., Hashimoto, N., Kita, T. Oxidized low density lipoprotein (Ox-LDL) modulates Bax/Bcl-2 through lectin-like Ox-LDL receptor-1 in vascular smooth muscle cells. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. in press

17. Shimaoka, T., Kume, N., Minami, M., Hayashida, K., Sawamura, T., Kita, T., Yonehara, S. LOX-1 supports adhesion of Gram-positive and Gram-negative bacteria. J. Immunol. in press.

18. Yanagita, M., Arai, H., Ishii, K., Nakano, T., Ohashi, K., Mizuno, K., Varnum, B., Fukatsu, A., Doi, T., Kita, T. Gas6 regulates mesangial cell proliferation through Axl in experimental glomerulonephritis Am. J. Pathol. in press

19. Kita, T., Kume, N., Ochi, H., Nishi, E., Nagano, Y. & Yokode, M. Lysophosphatidylcholine induced gene expression of endothelial platelet-derived growth factor- $\beta$ -chain and intercellular adhesion molecule-1. Medical Science Symposia Series, in press.

20. Ashida, N., Arai, H., Yamasaki, M., and Kita, T. Distinct signaling pathways for MCP-1-dependent integrin activation and chemotaxis J. Biol. Chem. 2001 in press

21. Morimoto, M., Kume, N., Miyamoto, S., Ueno, Y., Kataoka, H., Minami, M., Hayashida, K., Hashimoto, N., Kita, T. Lysophosphatidylcholine Induces Egr-1

Expression and Activates the Core Promoter of PDGF-A Chain in Vasucular Endothelial Cells. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2001 in press.

22. Yamasaki, M., Arai, H., Ashida, N., Ishii, K., and Kita, T. Monocyte chemoattractant protein-1 causes differential proline-rich tyrosine kinase 2-mediated signaling in THP-1 cells Biochem. J. 2001 in press

23. Kanaki, T., Morisaki, N., Bujo, H., Takahashi, K., Ishii, I. and Saito, Y. (2000) The regulatory expression of procollagen COOH-terminal proteinase enhancer in the proliferation of vascular smooth muscle cells. Biochem. Biophys. Res. Commun. 270, 1049-1054.

24. Hirayama, S., Bujo, H., Yamazaki, H., Kanaki, T., Takahashi, K., Kobayashi, J., Schneider, W.J. and Saito, Y. (2000) Differential expression of LR11 during proliferation and differentiation of cultured neuroblastoma cells. Biochem. Biophys. Res. Commun. 275, 365-373.

25. Hikita, M., Bujo, H., Hirayama, S., Takahashi, K., Morisaki, N. and Saito, Y. (2000) Differential regulation of leptin receptor expression by insulin and leptin in neuroblastoma cells. Biochem. Biophys. Res. Commun. 271, 703-709.

26. Kobayashi, J., Murano, S., Yokote, K., Mori, S., Matsunaga, A., Sasaki, J., Takahashi, K., Bujo, H. and Saito, Y. (2000) Marked decrease in plasma apolipoprotein A-I and high density lipoprotein-cholesterol in a case with Werner syndrome. Clin. Chim. Acta. 293, 63-73.

27. Hikita, M., Bujo, H., Yamazaki, K., Taira, K., Takahashi, K., Kobayashi, J. and Saito, Y. (2000) Differential expression of lipoprotein lipase gene in tissues of the rat model with visceral obesity and postprandial hyperlipidemia. Biochem. Biophys. Res. Commun. 277, 423-429.

28. Takahashi, K., Kobayashi, J., Bujo, H., Takahashi, M., Taira, K., Kaneko, K., Tashiro, J., Shinomiya, M., Miyazaki, A. and Saito, Y. (2000) Long-term (14 years) effect of LDL apheresis on obstructive changes in aortocoronary saphenous-vein bypass grafts in a case of heterozygous

- familial hypercholesterolemia with the LDL receptor proline664 to leucine mutation. *Intern. Med.* 39, 804-809.
29. Hirayama, S., Kobayashi, J., Taira, K., Hikita, M., Bujo, H., Morisaki, N., Matsunaga, A., Sasaki, J. and Saito, Y. (2000) Marked elevation in serum apolipoprotein E in a case of heterozygous cholesteryl ester transfer protein deficiency. *Clin. Chim. Acta.* 301, 55-64.
30. Takahashi-Tezuka, M., Kobayashi, J., Otabe, M., Hirai, A., Tashiro, J., Bujo, H., Morisaki, N., Saito, Y. and Yoshida, S. (2000) A clinical feature of hyperlipidemia with central diabetes insipidus. *Endocri. J.* 47, 557-562.
31. Miyazaki, O., Kobayashi, J., Fukamachi, I., Miida, T., Bujo, H. and Saito, Y. (2000) A new sandwich enzyme immunoassay for measurement of plasma pre-beta1-HDL levels. *J. Lipid Res.* 41, 2083-2088.
32. Kobayashi J, Tashiro J, Bujo H, Morisaki N, Saito Y. (2001) Effect of lipoprotein lipase on binding of chylomicrons to LDL receptor-deficient Chinese hamster ovary cells. *Ann Clin Biochem.* 38:124-128
33. Kobayashi J, Saito Y, Taira K, Hikita M, Takahashi K, Bujo H, Morisaki N, Saito Y. (2001) Effect of apolipoprotein E3/4 phenotype on postprandial triglycerides and retinyl palmitate metabolism in plasma from hyperlipidemic subjects in Japan. *Atherosclerosis* 154:539-546.
34. Kawashiri M, Kajinami K, Nohara A, Yagi K, Inazu A, Koizumi J, Mabuchi H. Effect of common Methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation on coronary artery disease in familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 86:840-845, 2000.
35. Kajinami K, Koizumi J, Ueda K, Miyamoto S, Takegoshi T, Mabuchi H, the Hokuriku NK-104 Study Group. Effect of NK-104, a new hydroxymethylglutaryl-coenzyme reductase inhibitor, on low-density lipoprotein cholesterol in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 85:178-183, 2000.
36. Inazu A, Koizumi J, Mabuchi H. Cholesteryl ester transfer protein and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 11:389-396, 2000.
37. Dobiasova M, Adler L, Ohta T, Frohlich J. Effect of labeling of plasma lipoproteins with [<sup>3</sup>H]-cholesterol on values of esterification rate of cholesterol in apoB lipoproteins depleted plasma (FERHDL). *J Lipid Res* 41: 1356-1357, 2000
38. Zhang B, Saku K, Ohta T. In vivo metabolism of HDL, apoA-I, and LpA-I, and function of HDL- A clinical perspective. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis.* 7: 59-66, 2000
39. Katsuren K, Tamura T, Arashiro R, Takata K, Matsuura T, Niikawa N, Ohta T. Structure of the Human Acyl-CoA:Cholesterol Acyltransferase-2 (ACAT-2) Gene and Its Relation to Dyslipidemia *Biochim Biophys Acta* 2001 In press
40. Hirano K, Yamashita S, Matsuzawa Y. Pros and cons of inhibiting CETP. *Curr Opin Lipid.* *Curr Opin Lipiol*, 11:589-594, 2000
41. Hirano K, Matsuura F, Zhang Z, Tsukamoto K, Matsuyama A, Takaishi K, Komuro R, Suehiro T, Yamashita S, Takai Y, Matsuzawa Y. Decreased expression of a member of RhoGTPases family, Cdc42Hs, in cells from Tangier disease. - The G protein may play a role in cholesterol efflux from the cells-. *FEBS letter.* 484: 275-279, 2000.
42. Zhang Z, Yamashita S, Hirano K, Nakagawa-Toyama Y, Miyagawa J, Nishida M, Sakai N, Matsuzawa Y. Expression of cholesteryl ester transfer protein in human atherosclerotic lesions and its implication in the reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis.* In press.
43. 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.
44. 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 U S A. 97(2):787-92, 2000

45. Saito T, Sato H, Kudo K, Oikawa S, Shibata T, Hara Y, Yoshinaga K, Sakaguchi H: Lipoprotein glomerulopathy: Glomerular lipoprotein thrombi in a patient with hyperlipoproteinemia. Am J Kidney Dis 13: 148-153, 1989.

46. Oikawa S, Matsunaga A, Saito T, Sato H, Seki T, Hoshi K, Hayasaka K, Kotake H, Midorikawa H, Sekikawa A, Hara S, Abe K, Toyota T, Jingami H, Nakamura H, Sasaki J: Apolipoprotein E Sendai (Arginine 145→Proline): A new variant associated with lipoprotein glomerulopathy. J Am Soc Nephrol 8:820-823, 1997.

47. Matsunaga A, Sasaki J, et al.: A novel apolipoprotein E mutation, E2 (Arg25Cys) in lipoprotein glomerulopathy. Kidney International 56:421-427, 1999.

48. Ando M, Sasaki J, Han H, Matsunaga A, et al.: A novel 18-amino acid deletion in apolipoprotein E associated with lipoprotein glomerulopathy. Kidney International 56:1317-1323, 1999.

49. 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 a polipoprotein E (apo E Tokyo) with lipoprotein glomerulopathy. Nephron 83:214-218, 1999

50. Iida, A., Emi, M., Matsuoka, R.<sup>1)</sup>, Inazawa, J.<sup>2)</sup>, Ohashi, H.<sup>3)</sup>, Fukushima, Y.<sup>4)</sup>, Nakamura, Y.<sup>5)</sup> (<sup>1)</sup> Tokyo Women's Med. Univ., <sup>2)</sup> Tokyo Med. Dent. Univ., <sup>3)</sup> Saitama Child. Med. Ctr., <sup>4)</sup> Shinshu Univ. <sup>5)</sup> Univ. Tokyo) : Disruption in the human UVRAG/DHTX gene at 11q13.5 associated with left-right axis malformations. Hum. Genet. 2000; 106: 277-87.

51. Nakajima, T., Iwaki, K., Kodama, T.<sup>1)</sup>, Inazawa, J.<sup>2)</sup>, Emi, M. (<sup>1)</sup> Univ. Tokyo, <sup>2)</sup> Tokyo Med. Dent. Univ.) : Genomic structure and chromosomal mapping of the human Site-1 protease (S1P) gene. J. Hum. Genet. 2000; 45: 212-217.

52. Ogawa, S.<sup>1)</sup>, Hosoi, T.<sup>1,2)</sup>, Shiraki, M.<sup>3)</sup>, Orimo, H.<sup>2)</sup>, Emi, M., Muramatsu, M.<sup>4)</sup>, Ouchi, Y.<sup>1)</sup>, Inoue, S.<sup>1)</sup> (<sup>1)</sup> Univ. Tokyo, <sup>2)</sup> Tokyo Metropol. Geriat. Hosp. <sup>3)</sup> Res. Inst. Prac. Involu. Dis., <sup>4)</sup> Saitama Med. Sch.) :

Association of Estrogen Receptor  $\beta$  Gene Polymorphism with Bone Mineral Density. Biochem. Biophys. Res. Comm. 2000; 269: 537-541.

53. Wu, L.<sup>1)</sup>, Hopkins, P.<sup>1)</sup>, Xin, Y.<sup>1)</sup>, Stephenson, S.<sup>1)</sup>, Williams, R.<sup>1)</sup>, Nobe, Y., Kajita, M., Nakajima, T., Emi, M. (<sup>1)</sup> Univ. Utah) : Co-segregation of elevated LDL with a novel mutation (D92K) of the LDL receptor in a kindred with multiple lipoprotein abnormalities. J. Hum. Genet. 2000; 45: 154-158.

54. Yoshida, K.<sup>1)</sup>, Ishigami, T., Nakazawa, I., Ohno, A.<sup>1)</sup>, Tamura, K.<sup>1)</sup>, Fukuoka, M.<sup>1)</sup>, Mizushima, S.<sup>1)</sup>, Umemura, S.<sup>1)</sup> (<sup>1)</sup> Yokohama City Univ.) : Association of essential hypertension in elderly Japanese with I/D polymorphism of the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene. J. Hum. Genet. 2000;45: 294-298.

55. Nakajima, T., Iwaki, K., Hamakubo, T.<sup>1)</sup>, Kodama, T.<sup>1)</sup>, Emi, M. (<sup>1)</sup> Univ. Tokyo) : Genomic structure of the gene encoding human 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A reductase: comparison of exon/intron organization of sterol-sensing domains among four related genes. J. Hum. Genet. 2000; 45: 284-289.

56. Ikeda, K.<sup>1)</sup>, Sato, M.<sup>1)</sup>, Tsutsumi, O.<sup>2)</sup>, Tsuchiya, F.<sup>1)</sup>, Tsuneizumi, M., Emi, M., Imoto, I.<sup>3)</sup>, Inazawa, J.<sup>3)</sup>, Muramatsu, M.<sup>1)</sup>, Inoue, S.<sup>1)</sup> (<sup>1)</sup> Saitama Med. School, <sup>2)</sup> Univ. Tokyo, <sup>3)</sup> Tokyo Med. Dent. Univ.) : Promoter analysis and chromosomal mapping of human EBAG9 gene. Biochem. Biophys. Res. Comm. 2000; 273: 654-660.

57. Ogawa, S.<sup>1)</sup>, Emi, M., Shiraki, M.<sup>2)</sup>, Hosoi, T.<sup>3)</sup>, Ouchi, Y.<sup>1)</sup>, Inoue, S.<sup>1)</sup> (<sup>1)</sup> Univ. Tokyo, <sup>2)</sup> Res. Inst. Prac. Involu. Dis., <sup>3)</sup> Tokyo Metropol. Geriat. Hosp.) : Association of estrogen receptor  $\beta$  (ESR  $\beta$ ) gene polymorphism with blood pressure. J. Hum. Genet. 2000; 45: 327-330.

58. Orimo, H.<sup>1)</sup>, Nakajima, E.<sup>1)</sup>, Yamamoto, M.<sup>1)</sup>, Ikejima, M.<sup>1)</sup>, Emi, M., Shimada, T.<sup>1)</sup>. (<sup>1)</sup>Dept. Biochem. II.) : Association between single nucleotide polymorphisms in the hMSH3 gene and sporadic colon cancer with microsatellite instability. J. Hum. Genet. 2000; 45: 228-230.

59. Ezura, Y., Chakravarti, S.<sup>2)</sup>, Oldberg, A.<sup>3)</sup>, Chervoneva, I.<sup>1)</sup>, Birk, D.<sup>1)</sup> (<sup>1)</sup> Thomas

- Jefferson Univ., <sup>2</sup> Johns Hopkins Univ., <sup>3</sup> Univ. Lund): Differential Expression of Lumican and Fibromodulin Regulate Collagen Fibrillogenesis in Developing Mouse Tendons. *J. Cell Biol.* 2000; 151: 779-787
60. Tsukamoto, K., Yoshida, H.<sup>1</sup>, Watanabe, S.<sup>1</sup>, Suzuki, T.<sup>1</sup>, Miyao, M.<sup>2</sup>, Hosoi, T.<sup>2</sup>, Orimo, H.<sup>1</sup>, Emi, M. (<sup>1</sup> Tokyo Metropol. Inst. Gerontol., <sup>2</sup> Univ. Tokyo) : Association of Bone Mineral Density with Polymorphism of the Human Matrix Gla protein locus in elderly women. *J. Bone. Miner. Metab.* 2000 ; 18: 27-30.
61. Yokota, T., Nakata, T., Minami, S., Inazawa, J.<sup>1</sup>, Emi, M. (<sup>1</sup> Tokyo Med. Dent. Univ.) : Genomic organization and chromosomal mapping of ELKS, a gene rearranged in a papillary thyroid carcinoma. *J. Hum. Genet.* 2000; 45: 6-11.
62. Keicho, N.<sup>1</sup>, Ohashi, J.<sup>1</sup>, Tamiya, G.<sup>2</sup>, Nakata, K.<sup>3</sup>, Taguchi, Y.<sup>4</sup>, Azuma, A.<sup>5</sup>, Ohishi, N.<sup>1</sup>, Emi, M. Park, M.<sup>6</sup>, Inoko, H.<sup>2</sup>, Tokunaga, K.<sup>1</sup>, Kudoh, S.<sup>5</sup> (<sup>1</sup> Univ. Tokyo., <sup>2</sup> Tokai Univ., <sup>3</sup> Toranomon Hosp. <sup>4</sup> Tenri Hosp., <sup>5</sup> Dept. Intern. Med. IV., <sup>6</sup> Seoul Nat. Univ.) : Fine localization of a major disease-susceptibility locus for diffuse panbronchiolitis. *Am. J. Hum. Genet.* 2000; 66: 501-507.
63. Tsukamoto, K., Orimo, H.<sup>1</sup>, Hosoi, T.<sup>1</sup>, Miyao, M.<sup>1</sup>, Ota, N., Nakajima, T., Yoshida, H.<sup>2</sup>, Watanabe, S.<sup>2</sup>, Suzuki, T.<sup>2</sup>, Emi, M. (<sup>1</sup> Univ. Tokyo, <sup>2</sup> Tokyo Metropol. Inst. Gerontol.) : Association of Bone Mineral density with Polymorphism of the Human Calcium-Sensing Receptor Locus. *Calcif. Tissue Int.* 2000; 66: 181-183.
64. Ota, N., Hunt, S.<sup>2</sup>, Nakajima, T., Suzuki, T.<sup>3</sup>, Hosoi, T.<sup>3</sup>, Orimo, H.<sup>3</sup>, Shirai, Y.<sup>1</sup>, Emi, M. (<sup>1</sup> Dept. Orthoped. <sup>2</sup>Univ. Utah, <sup>3</sup> Tokyo Metropol. Inst. Gerontol.): Linkage of human tumor necrosis factor-alpha to human osteoporosis by sib-pair analysis. *Genes, Immunity.* 2000; 1: 260-264.
65. Miyao, M.<sup>1</sup>, Hosoi, T.<sup>1</sup>, Emi, M., Nakajima, T., Inoue, S.<sup>1</sup>, Hoshino, S.<sup>1</sup>, Shiraki, M.<sup>3</sup>, Orimo, H.<sup>1,2</sup>, Ouchi, Y.<sup>1,2</sup> (<sup>1</sup> Univ. Tokyo, <sup>2</sup> Tokyo Metropol. Geriat. Hosp., <sup>3</sup> Res. Inst. Prac. Involu. Dis.) : Association of bone mineral density with a dinucleotide repeat polymorphism at the calcitonin locus. *J. Hum. Genet.* 2000 ; 45 346-350.
66. Emi, M., Hirayama, T., Tsuji, M.<sup>1</sup>, Hata, A.<sup>2</sup> (<sup>1</sup> Hokkaido Cent. Hosp., <sup>2</sup> Asahikawa Med. Sch.) : Novel mutations of the LDL Receptor Gene in Familial Hypercholesterolemia Pedigress in Hokkaido. *Lipoprot. Metab. Atherogen.* 2000;1: 48-50.
67. Iwasaki, H., Ota, N., Nakajima T., Shinohara, Y., Kodaira M., Kajita, M., Emi, M. : Five novel single-nucleotide polymorphisms of human interferon gamma identified by sequencing the entire gene. *J. Hum. Genet.* 2001; 46:32-34.
68. Hirano, A., Nagai, H., Harada, H., Terada, Y., Haga, S.<sup>1</sup>, Kajiwara, T.<sup>1</sup>, Emi, M. (<sup>1</sup>Tokyo Women' s Med. Univ.) : Nine novel single-nucleotide polymorphisms of the Intergrin beta4 gene in the Japanese population. *J. Hum. Genet.* 2001; 46: 35-37.
69. Kajita, M., Iwasaki, H., Ota, N., Shinohara, Y., Kodaira, M., Nakajima, T., Emi, M. : Novel single nucleotide polymorphisms of the human Colony-stimulating factor 2 (CSF2) identified by sequencing entire gene. *J. Hum. Genet.* 2001; 46: 48-49
70. Shinohara, Y., Iwasaki, H., Ota, N., Nakajima, T., Kodaira, M., Kajita, M., Shiba, T.<sup>1</sup>, Emi, M. (<sup>1</sup>Kitasato Univ.) : Novel single nucleotide polymorphisms of human nuclear factor kappa-B 2 identified by sequencing the entire gene. *J. Hum. Genet.* 2001; 46: 50-52
71. Keicho, N.<sup>1</sup>, Emi, M., Kajita, M., Matsushita, I.<sup>1</sup>, Nakata, K.<sup>1</sup>, Azuma, A.<sup>2</sup>, Ohishi, N.<sup>3</sup>, Kudoh, S.<sup>2</sup> (<sup>1</sup>Int. Med. Ctr. Jpn., <sup>2</sup>Dept. Intern. Med. IV., <sup>3</sup>Univ. Tokyo.) : Overestimated frequency of a possible emphysema-susceptibility allele when microsomal epoxide hydrolase is genotyped by the conventional polymerase chain reaction-based method. *J. Hum. Genet.* 2001; 46: 96-98.
72. Harada, H., Nagai, H., Mine, N., Terada, Y., Fujiwara, H., Mikami, I., Tsuneizumi, M., Yabe, A., Miyazaki, K., Yokota, T., Imoto, I.<sup>1</sup>, Inazawa, J.<sup>1</sup>, Emi, M. (<sup>1</sup> Tokyo Med. Dent. Univ.) : Molecular cloning, tissue expression, and chromosomal assignment of a novel gene encoding a

- subunit of the human signal-recognition particle. *J. Hum. Genet.* 2001; 46: 70-75.
- 24) Yokota, T., Nagai, H., Harada, H., Mine, N., Terada, Y., Fujiwara, H., Yabe, A., Miyazaki, K., Emi, M.: Identification, tissue expression, and chromosomal position of a novel gene encoding human ubiquitin-conjugating enzyme E2-230k. *Gene.* 2001; (in press)
73. Ota, N., Nakajima, T., Suzuki, T.<sup>2)</sup>, Hosoi, T.<sup>2)</sup>, Orimo, H.<sup>2)</sup>, Inoue, S.<sup>3)</sup>, Shirai, Y.<sup>1)</sup>, Emi, M. (<sup>1)</sup>Dept. Orthoped., <sup>2)</sup>Tokyo Metropol. Inst. Gerontol., <sup>3)</sup>Univ. Tokyo): A nucleotide variant in the promoter region of the interleukin-6 gene associated with decreased bone-mineral density. *J. Hum. Genet.* 2001; 46: (in press)
74. Nakazawa, I., Nakajima, T., Ishigami, T.<sup>1)</sup>, Umemura, S.<sup>1)</sup>, Emi, M. (<sup>1)</sup>Yokohama City Univ.): Human calcitonin receptor-like receptor for Adrenomedullin: genomic structure, eight single nucleotide polymorphisms, and haplotype analysis. *J. Hum. Genet.* 2001; 46: (in press)
75. Hirano, A., Nagai, H., Harada, H., Haga, S.<sup>1)</sup>, Kajiwara, T.<sup>1)</sup>, Emi, M. (<sup>1)</sup>Tokyo Women's Med. Univ.): Two novel single-nucleotide polymorphisms of the Caspase-9 (CASP9) gene in the Japanese population. *Genes, Immunity.* 2001; (in press)
76. Ota, N., Nakajima, T., Suzuki, T.<sup>2)</sup>, Hosoi, T.<sup>2)</sup>, Orimo, H.<sup>2)</sup>, Inoue, S.<sup>3)</sup>, Shirai, Y.<sup>1)</sup>, Emi, M. (<sup>1)</sup>Dept. Orthoped., <sup>2)</sup>Tokyo Metropol. Inst. Gerontol., <sup>3)</sup>Univ. Tokyo): Association of single nucleotide variant in human tumor necrosis factor alpha promoter region with decreased bone mineral density. *Genes, Immunity.* 2001; (in press)
77. Yoshida, S., Fukino, K., Harada, H., Nagai, H., Imoto, I.<sup>2)</sup>, Inazawa, J.<sup>2)</sup>, Takahashi, H.<sup>1)</sup>, Teramoto, A.<sup>1)</sup>, Emi, M. (<sup>1)</sup>Dept. Neurosurg., <sup>2)</sup>Tokyo Med. Dent. Univ.): The c-Jun NH2-terminal kinase3 (JNK3) gene: genomic structure chromosomal assignment, and loss of expression in brain tumors. *J. Hum. Genet.* 2001; 46: (in press)
78. Nakazawa, I., Nakajima, T., Ishigami, T., Umemura, S.<sup>1)</sup>, Emi, M. (<sup>1)</sup>Yokohama City Univ.): Linkage disequilibrium and haplotype analysis among eight novel single nucleotide polymorphisms of human Tissue-type plasminogen activator gene. *J. Hum. Genet.* 2001; (in press)
79. 星恵美、今高 (大山) 麻理子、有阪治、他: LDL 粒子サイズからみた生活習慣病に伴う脂質異常値の検討. 第 21 回日本肥満学会プログラム・抄録集, pp135、2000
80. Imataka M: Prevalence of small dense low-density lipoprotein particles in children, adults and coronary artery disease patients. *Dokkyo J Med Sciences* 2001 (in press)
81. Iwata F, Okada T, Harada K: Assessment of obesity in children. *Int J Obesity* 24:1542-1543, 2000
82. Noto N, Okada T, Yamasuge M, Taniguchi K, Karasawa K, Ayusawa M, Sumitomo N, Harada, K: Noninvasive Assessment of the Early Progression of Atherosclerosis in Adolescents with Kawasaki Disease and Coronary Artery Lesions. *Pediatrics* (in press)
83. Kinoshita M, Oikawa S, Hayasaka K, Sekikawa A, Nagashima T, Toyota T, Miyazawa T. : Age-related Increases in Plasma Phosphatidylcholine Hydroperoxide Concentrations in Control Subjects and Patients with Hyperlipidemia. *Clin Chem* 46:822-828, 2000
84. Ishigaki Y, Oikawa S, Suzuki T, Usui S, Magoori K, Kim DH, Suzuki H, Sasaki J, Sasano K, Okazaki M, Toyota T, Saito T, and Yamamoto T: Virus mediated transduction of apoE-Sendai develops lipoprotein glomerulopathy in apoE deficient mice. *J Biol Chem* 275:31269-31273, 2000
- G. 知的所有権の取得状況  
なし

## 家族性複合型高脂血症 (FCHL) の概念、診断基準

家族性複合型高脂血症 (FCHL) は患者を longitudinal に観察すると、IIa、IIb、あるいはIV型の表現型を呈し、一方では第一度近親者にIIa、IIb、あるいはIV型の表現型の高脂血症患者が存在する遺伝性高脂血症として定義されたものである。FCHL は同一個人でも家族でもIIbを中心とする種々の表現型があり、しかも食事療法への反応性が良好であることが特徴と言える。当初はGoldstein & Brownらによって monogenic な遺伝疾患と考えられていたが、その後種々の遺伝子異常や内臓脂肪蓄積などによって、門脈への遊離脂肪酸流入亢進を介して超低比重リポ蛋白 (VLDL) 合成・分泌の過剰状態が引き起こされ、FCHL の概念に極めて類似した病態となることが明らかになってきた。このような病態に特徴的な点は、VLDL 合成・分泌の過剰によって、LDL のコレステロール値に比べてアポBが過剰になっていること (hyperapoB)、あるいは通常のLDLよりも小さくトリグリセリドに富み、酸化を受けやすいLDL、即ち small dense LDL の存在である。また、このような病態の発症には過栄養などの後天的要因に対して、高脂血症が誘発されやすい何らかの polygenic な遺伝的基盤が存在するものと考えられる。

従来、FCHL の診断には、我が国では厚生省原発性高脂血症研究班の診断基準注が用いられてきたが、その診断には家系の詳細な調査が必須であった。しかし、家系調査は極めて煩雑であることから、上記の概念の変遷を念頭に置いた上で、より簡便な診断基準を確立することが急務であった。そこで、FCHL の病態に共通するリポ蛋白像、即ち、hyperapoB あるいは small dense LDL 等の特徴的なリポ蛋白像を基本にした診断基準案を今回提唱する。

### 家族性複合型高脂血症 (FCHL) 新診断基準

<項目>

- 1) IIb型を基準とするが、IIa、IV型の表現型もとり得る。
  - 2) アポ蛋白B/LDL-コレステロール > 1.0 または Small dense LDL (LDL 粒子径 < 25.5nm) の存在を証明する。
  - 3) 家族性高コレステロール血症や糖尿病など二次性高脂血症を除く。
  - 4) 第一度近親者にIIb、IIa、IV型のいずれかの表現型の高脂血症が存在し、本人を含め少なくとも1名にIIb型またはIIa型が存在する。
- 1) ~ 4) のすべてを満たせば確診とするが、1) ~ 3) のみでも日常診療における簡易診断基準として差し支えない。

### 旧診断基準

大項目

- 1) IIb型、IIa型、IV型の表現型のいずれかを示す。
- 2) 第一度近親者に上記いずれかのタイプの高脂血症が存在し、本人を含め少なくとも一名にIIb型またはIIa型が存在する。
- 3) 家族性高コレステロール血症を除外しうる。

小項目

- 1) 多くは血清コレステロールが 300mg/dl 以下
- 2) 経過中にIIa型⇔IIb型⇔IV型と表現型が変化しうる。
- 3) 思春期以降に高脂血症が増悪する。
- 4) 臍黄色腫を伴わない。

大項目のすべてを満たせば確診、小項目は参考。



# III. 分担研究報告

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、ヒト粥状動脈硬化巣、泡沫細胞に HDL 受容体である Scavenger receptor class B type I (SR-BI) が発現していること、さらに我々がマクロファージ cDNA からクローニングしたそのスプライス変異体が発現していることを見いだした。

A. 研究目的

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をくみ出し、最終的に肝臓へと輸送するコレステロール逆転送系 (RCT) が最も重要である。我々はこれまでコレステリルエステル転送蛋白 (CETP) 欠損症などの高 HDL 血症の解析により、RCT のメカニズムについて解明してきた。その第 1 段階である末梢の泡沫細胞よりのコレステロールの引き抜き (Cholesterol efflux, CE) の分子機構は全く明らかではないが、我々はげっ歯類の肝臓における HDL 受容体として知られる Scavenger Receptor Class B Type I (SR-BI) が、ヒト粥状動脈硬化巣、単球由来マクロファージ (Mφ) において発現していることを報告した。今回は、Mφ cDNA library より、新規遺伝子をクローニングし、その塩基配列を決定したところ SR-BI の変異体であった。そこで、以下の方法を用いて、その発現調節や機能を解析した。

B. 研究方法

細胞表面発現については、細胞をビオチン化の後、streptoavidin beads を用いて免疫沈降の後、ウエスタンブロットを行った。2. SR-BI 及

び新規変異体 cDNA を発現ベクターに組み込み、COS-7 細胞及び HEK293 細胞に遺伝子導入し、HDL の結合、HDL 脂質の取り込みを検討した。3. 細胞よりのコレステロールの引き抜きは、細胞を [<sup>3</sup>H] cholesterol にて標識し、HDL<sub>3</sub> による引き抜き活性を検討した。

C. 研究結果

塩基配列決定の結果、新規 cDNA は、SR-BI の splice variant であり、SR-BIII と命名した。SR-BIII は、Mφ に特異的に発現し、既存のスカベンジャー受容体クラス B が膜 2 回貫通型であるのに対し、SR-BI のアミノ末端側の細胞膜貫通ドメインが欠失した膜 1 回貫通型の固有の構造をとる分子であった。2. 機能実験の結果、SR-BI が、HDL 脂質の取り込み、細胞からのコレステロールの引き抜き能を有するのに対し、SR-BIII 単独発現細胞ではどちらの機能も有さなかった。3. しかしながら、SR-BIII を SR-BI と共発現させると、SR-BI のコレステロール引き抜き能のみを著明に増強する作用を有していた。4. 以上のメカニズムの解析のため、SR-BIII の細胞内分布について検討したが、SR-BIII 単独発現細胞では、SR-BIII は、ほとんど細胞内

にとどまっているが、SR-BI と共発現させると糖鎖修飾を受け、SR-BI と heterodimer を形成することにより、細胞表面に発現するものと考えられた。

#### D&E. 考察及び結論

末梢細胞からのコレステロール引き抜き場において、そのアクセプターとして、遊離アポ A-I、小粒子 HDL が想定されている。本研究において HDL 受容体である SR-BI, SR-BIII が発現が動脈硬化巣において発現していることを見出した。In vitro の系において、SR-BIII は、SR-BI の持つコレステロール取込み能と引き抜き能のうち、後者のみを著明に増強する作用を有していた。CE の分子機構を解明するうえで意義深いと思われる。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 論文発表

Hirano K, Yamashita S, Matsuzawa Y. Pros and cons of inhibiting CETP. *Curr Opin Lipid. Curr Opin Lipiol*, 11:589-594, 2000

Hirano K, Matsuura F, Zhang Z, Tsukamoto K, Matsuyama A, Takaishi K, Komuro R, Suehiro T, Yamashita S, Takai Y, Matsuzawa Y. Decreased expression of a member of RhoGTPases family, Cdc42Hs, in cells from Tangier disease. - The G protein may play a role in cholesterol efflux from the cells-. *FEBS letter*. 484: 275-279, 2000.

Zhang Z, Yamashita S, Hirano K, Nakagawa-Toyama Y, Miyagawa J, Nishida M, Sakai N, Matsuzawa Y. Expression of cholesteryl ester transfer protein in human atherosclerotic lesions and its implication in the reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis*. In press.

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.

##### 学会発表

Hirano K, Tsukamoto K, Yamashita S, Matsuzawa Y. Cloning and Expression of a Novel Splice Form of Human Scavenger Receptor Class B Type I (SR-BI) Which Has a Single Putative Transmembrane Domain at the Carboxy Terminus and Is Expressed Exclusively in Differentiated Macrophages. Accepted for 72 nd American Heart Association.

Hirano K, Tsukamoto K, Zhang Z, Shishio N, Matsuyama A, Sakai N, Yamashita S, Matsuzawa Y. Macrophage-specific variant of human scavenger receptor class B type I (SR-BI), SR-BIII, has possible function to regulate direction of SR-BI-mediated cholesterol flux as an accessory protein. Accepted for 73 rd American Heart Association.

H. 知的財産権の出願、登録状況  
特になし。