

Genet. 2000 ; 45 346-350.

17) Emi, M., Hirayama, T., Tsuji, M.¹⁾, Hata, A.²⁾ (¹⁾Hokkaido Cent. Hosp., ²⁾Asahikawa Med. Sch.) : Novel mutations of the LDL Receptor Gene in Familial Hypercholesterolemia Pedigress in Hokkaido. *Lipoprot. Metab. Atherogen.* 2000;1: 48-50.

18) 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.

19) Hirano, A., Nagai, H., Harada, H., Terada, Y., Haga, S.¹⁾, Kajiwara, T.¹⁾, Emi, M. (¹⁾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.

20) 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

21) Shinohara, Y., Iwasaki, H., Ota, N., Nakajima, T., Kodaira, M., Kajita, M., Shiba, T.¹⁾, Emi, M. (¹⁾Kitasato Univ.) : Novel single nucleotide polymorphisms of human nuclear facor kappa-B 2 identified by sequencing the entire gene. *J. Hum. Genet.* 2001; 46: 50-52

22) Keicho, N.¹⁾, Emi, M., Kajita, M., Matsushita, I.¹⁾, Nakata, K.¹⁾, Azuma, A.²⁾, Ohishi, N.³⁾, Kudoh, S.²⁾ (¹⁾Int. Med. Ctr. Jpn., ²⁾Dept. Intern. Med. IV., ³⁾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.

23) Harada, H., Nagai, H., Mine, N., Terada, Y., Fujiwara, H., Mikami, I., Tsuneizumi, M., Yabe, A., Miyazaki, K., Yokota, T., Imoto, I.¹⁾, Inazawa, J.¹⁾, Emi, M. (¹⁾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)

25) Ota, N., Nakajima, T., Suzuki, T.²⁾, Hosoi, T.²⁾, Orimo, H.²⁾, Inoue, S.³⁾, Shirai, Y.¹⁾, Emi, M. (¹⁾Dept. Orthoped., ²⁾Tokyo Metropol. Inst. Gerontol., ³⁾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)

26) Nakazawa, I., Nakajima, T., Ishigami, T.¹⁾, Umemura, S.¹⁾, Emi, M. (¹⁾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)

27) Hirano, A., Nagai, H., Harada, H., Haga, S.¹⁾, Kajiwara, T.¹⁾, Emi, M. (¹⁾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)

28) Ota, N., Nakajima, T., Suzuki, T.²⁾, Hosoi, T.²⁾, Orimo, H.²⁾, Inoue, S.³⁾, Shirai, Y.¹⁾, Emi, M. (¹⁾Dept. Orthoped., ²⁾Tokyo Metropol.

Inst. Gerontol., ³⁾ 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)

29) Yoshida, S., Fukino, K., Harada, H., Nagai, H., Imoto, I. ²⁾, Inazawa, J. ²⁾, Takahashi, H. ¹⁾, Teramoto, A. ¹⁾, Emi, M. (¹⁾Dept. Neurosurg., ²⁾ 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)

30) Nakazawa, I., Nakajima, T., Ishigami, T., Umemura, S. ¹⁾, Emi, M. (¹⁾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)

〈総説〉

1) 中島敏晶、江見 充：高脂血症。(特集- ポストゲノム心血管病 I) 分子心血管病 2000; 1:67-74.

2) 永井尚生、原田晴仁、江見 充：遺伝的機構と遺伝医学。(特集- ゲノム時代の遺伝医学) *Molecular Medicine* 2000; 37: 1268-1279.

3) 三上 巖、永井尚生、原田晴仁、江見 充：単一塩基多型解析法と遺伝性腫瘍への応用。(特集- 遺伝性腫瘍症 (I)) *日本臨牀* 2000; 58: 34-38.

4) 中島敏晶、江見 充：ゲノム研究の現況。最新・分子動脈硬化学 2000; 1: 199-207 メディカルレビュー社

5) 江面陽一、江見 充：リウマチと骨粗鬆症 - 慢性関節リウマチに伴う骨粗鬆症における遺伝子マーカーの意義。 *CLINICAL CALCIUM* 2001; (印刷中)

(学会発表)

1) 小川純人 ¹⁾, 星野眞二郎 ¹⁾, 細井孝之 ¹⁾²⁾, 白木正孝 ³⁾, 折茂肇 ²⁾, 江見 充, 井上聡 ¹⁾, 大内尉義 ¹⁾ (¹⁾ 東大・加齢医学, ²⁾ 東京都老人医療セ, ³⁾ 成人病診療研究所): エストロゲン受容体 β (ER β) 遺伝子多型の骨量に及ぼす影響. 第18回日本骨代謝学会, 2000.

2) 岩崎公典、太田信孝、篠原靖智、小平美奈、梶田満子、井上 聡 ¹⁾、細井孝之 ²⁾、鈴木隆雄 ²⁾、中島敏晶 ³⁾、井ノ上逸朗 ³⁾、江見 充 (¹⁾ 東大老年科、²⁾ 東京都老人総合研、³⁾ 東大・医科研・ゲノム情報応用): 骨量規定候補遺伝子の SNP の解析. 第10回メディカルジェネティクス研究会 2000. 9. 7-8. 東京

3) 梶田満子、岩崎公典、中島敏晶 ¹⁾、太田信孝、篠原靖智、小平美奈、井ノ上逸朗 ¹⁾、江見 充 (¹⁾ 東大・医科研・ゲノム情報応用): 一塩基伸長による SNP タイピング法の検討. 第10回メディカルジェネティクス研究会 2000. 9. 7-8. 東京

4) 太田信孝、中島敏晶 ¹⁾、鈴木隆雄 ²⁾、吉田英世 ²⁾、細井孝之 ³⁾、折茂 肇 ⁴⁾、白井康正 ⁵⁾、江見 充 (¹⁾ 東大・医科研・ゲノム情報応用、²⁾ 都老人研・疫学、³⁾ 都老人医療センター・内分泌内科、⁴⁾ 都老人研、⁵⁾ 整形外科): 骨粗鬆症の TNFA 遺伝子座における sib-pair 解析. 第10回メディカルジェネティクス研究会 2000. 9. 7-8. 東京

5) 仲沢一郎、中島敏晶 ¹⁾、石上友章 ²⁾、原田晴仁、永井尚生、梅村 敏 ²⁾、江見 充 (¹⁾ 東大・医科研・ゲノム情報応用、²⁾ 横浜市大・第二内科): アドレノメデュリン受容体構成遺伝子群の SNPs 解析. 第10回メディカルジェネティクス研究会 2000. 9. 7-8. 東京

6) 仲沢一郎、中島敏晶 ¹⁾、原田晴仁、永井尚生、梅村 敏 ²⁾、江見 充 (¹⁾ 東大・医科研・ゲノム情報応用、²⁾ 横浜市大・第二内科): Tissue-Type Plasminogen Activator (TPA) 遺伝子上の SNPs と Alu 挿入欠失多型. 第68回日本医科大学医学会総会 2000. 9. 9. 東京

7) 篠原靖智、岩崎公典、太田信孝、小平美奈、

- 梶田満子、中島敏晶¹⁾、井ノ上逸朗¹⁾、江見 充
(¹⁾東大・医科研・ゲノム情報応用)：ゲノムシ
ーケンスによる骨粗鬆症候補遺伝子の SNP の検
出. 第 68 回日本医科大学医学会総会 2000. 9.
9. 東京
- 8) 阿竹智子、岩崎公典、梶田満子、篠原靖智、
中島敏晶¹⁾、原田晴仁、永井尚生、江見 充 (¹⁾
東大・医科研・ゲノム情報応用)：Gene Scan
を用いた SNP 解析の条件検討. 第 68 回日本医
科大学医学会総会 2000. 9. 9. 東京
- 9) 小平美奈、岩崎公典、篠原靖智、梶田満子、
中島敏晶¹⁾、原田晴仁、永井尚生、江見 充 (¹⁾
東大・医科研・ゲノム情報応用)：新鮮および
凍結した全血からの DNA 抽出における溶媒層分
画法と疎水カラム法の比較. 第 68 回日本医科
大学医学会総会 2000. 9. 9. 東京
- 10) 野辺由紀子、梶田満子、江見 充、P.
Hopkins¹⁾ (¹⁾ユタ大学)：高脂血症大家系内の
多様な表現型への修飾遺伝子の関与. 第 68 回
日本医科大学医学会総会 2000. 9. 9. 東京
- 11) 太田信孝、中島敏晶¹⁾、鈴木隆雄²⁾、吉田英
世²⁾、細井孝之⁴⁾、折茂 肇⁴⁾、白井康正⁵⁾、江
見 充 (¹⁾東大・医科研・ゲノム情報応用、²⁾都
老人研・疫学、³⁾都老人医療センター・内分泌
内科、⁴⁾都老人研、⁵⁾整形外科)：sib-pair
解析による骨粗鬆症の原因遺伝子座の同定. 第
68 回日本医科大学医学会総会 2000. 9. 9. 東京
- 12) 江見 充、島田 隆¹⁾ (¹⁾第二生化学)：遺
伝子解析研究の倫理対応- 遺伝子診断と遺伝子
研究の区別化. 日本人類遺伝学会第 45 回大会
2000. 10. 25-27. 福岡
- 13) 岩崎公典、太田信孝、篠原靖智、小平美奈、
梶田満子、井上 聡¹⁾、細井孝之²⁾、鈴木隆雄²⁾、
中島敏晶³⁾、井ノ上逸朗³⁾、江見 充 (¹⁾東大老
年科、²⁾東京都老人総合研、³⁾東大・医科研・
ゲノム情報応用)：SNP 開発による骨粗鬆症候補
遺伝子の解析. 日本人類遺伝学会第 45 回大会
2000. 10. 25-27. 福岡
- 14) 梶田満子、岩崎公典、中島敏晶¹⁾、太田信孝、
篠原靖智、小平美奈、井ノ上逸朗¹⁾、江見 充
(¹⁾東大・医科研・ゲノム情報応用)：骨粗鬆症
候補遺伝子の一塩基伸長法による SNP タイピン
グの検討. 日本人類遺伝学会第 45 回大会
2000. 10. 25-27. 福岡
- 15) 平野 明、永井尚生、原田晴仁、芳賀駿介
¹⁾、梶原哲郎¹⁾、江見 充 (¹⁾東京女子医大第二
病院外科)：インテグリン β 4 遺伝子の一塩基多
型 (SNPs) の同定. 日本人類遺伝学会第 45 回
大会 2000. 10. 25-27. 福岡
- 16) 太田信孝、白井康正¹⁾、中島敏晶²⁾、鈴木隆
雄³⁾、吉田英世³⁾、細井孝之⁴⁾、折茂 肇⁵⁾、江
見 充 (¹⁾整形外科、²⁾東大・医科研・ゲノム
情報応用、³⁾都老人研・疫学、⁴⁾都老人医療セ
ンター・内分泌内科、⁵⁾都老人研)：同胞対解
析による骨粗鬆症と TNFA 座の連鎖. 日本人類
遺伝学会第 45 回大会 2000. 10. 25-27. 福岡
- 17) 仲沢一郎、中島敏晶¹⁾、石上友章²⁾、原田晴
仁、永井尚生、梅村 敏²⁾、江見 充 (¹⁾東大・
医科研・ゲノム情報応用、²⁾横浜市大・第二内
科)：血圧調節因子受容体 CRLR および RAMP2 の
遺伝子構造と SNP 多型. 日本人類遺伝学会第 45
回大会 2000. 10. 25-27. 福岡

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

分担研究者 齋藤 康 （千葉大学大学医学部第二内科 教授）

研究要旨 我が国における家族性複合型高脂血症 FCHL の病態検討を行った。家系調査より同定した FCHL32 症例の血清脂質および関連蛋白値を解析した結果、IIb 型高脂血症を呈しアポ蛋白 B が高値だった。アポ蛋白 B 値は LDL コレステロール値と正の相関を示し、IIa 型高脂血症と比較し上方にシフトすることから高 VLDL 血症が推測された。アポ蛋白 B 値は 130mg/dL 以上は全症例の 57%に、150mg/dL 以上は全症例の 25%に存在した。アポ B と LDL-コレステロールの比が 1.0 を超す頻度は 44%であり、一方、IIa 型高脂血症ではみられなかった。Small, dense LDL の合併頻度は全症例の 73%だった。以上、我が国の FCHL において、hyperapo B および small, dense LDL の存在が特徴的である。

A. 研究目的

家族性複合型高脂血症 FCHL は、同一家系内に様々な表現型の高脂血症患者を集積し、冠動脈硬化の発症頻度が高い遺伝性疾患である。欧米の一般人口における頻度は家族性高コレステロール血症より高く、わが国の心筋梗塞発症患者（65 歳以下）においても約 30%を FCHL が占めることが報告されている。その病因遺伝子は不明だが、本病態として血清低比重リポ蛋白（LDL）、超低比重リポ蛋白（VLDL）の増加、アポ（蛋白）B の増加が主にみられ、これらはアポ B 合成増加または異化低下、さらに、トリグリセリド TG を分解するリポ蛋白リパーゼ（LPL）活性低下が関与する可能性が示唆されている。また、インスリン抵抗性に基づく症候群と病態が一部類似することから、シンドローム X や肥満との関連も推測されている。われわれはこれまでに、家系調査により FCHL 患者 34 症例を実際に同定し、その有病率は少なくとも 0.54%であることを報告し、その表現型である高コレステロール(TC)血症および高 TG 血症に加え、Small, dense LDL が高頻度に存在することを示した。そこで本年度は、我が国における FCHL の新たな診断基準作成を目的に、同定した患者の病態について検討した。

B. 研究方法

昨年度までに実施した千葉県安房地区における疫学調査より同定した FCHL32 症例を解析対象とした。空腹時採血により、総コレステロール値、トリグリセライド値、HDL コレステロール値、アポ蛋白値、LDL コレステロール値（直接法）を測定した。LDL 粒子サイズは、ポリアクリルアミドディスクゲル電気泳動法により測定し LDL 粒子径 < 25.5nm を Small, dense LDL とした。

C. 研究結果

FCHL32 症例の検討結果を示す。

症例プロファイル

性別：男 18、女 14

平均年齢：60±8 歳（平均±標準偏差）

BMI：24.9±3.3 kg/m²

2. 平均血清脂質値

総コレステロール値：230±31 mg/dL

LDL コレステロール値：138±31 mg/dL

HDL コレステロール値：46±12 mg/dL

トリグリセライド値：255±131 mg/dL

アポ蛋白値

アポ蛋白 A-I 値：133±22 mg/dL

アポ蛋白 A-II 値：31.4±5.5 mg/dL

アポ蛋白 B 値 : 136±23 mg/dL
アポ蛋白 C-II 値 : 5.7±2.2 mg/dL
アポ蛋白 C-III 値 : 14.0±4.9 mg/dL
アポ蛋白 E 値 : 6.5±2.1 mg/dL

4. アポ蛋白 B 値の分布

アポ B>130mg/dL : 全症例の 57%

(参考 : 対照 IIa 症例の 19%)

アポ B>140mg/dL : 全症例の 40%

(参考 : 対照 IIa 症例の 10%)

アポ B>150mg/dL : 全症例の 25%

(参考 : 対照 IIa 症例の 2%)

アポ蛋白 B 値と LDL コレステロール値の関係

相関式 (図 1) : $y = 0.53x + 62.3$ ($r = 0.81$, $p < 0.0001$)

(参考 : 対照 IIa 症例 $y = 0.53x + 36.1$ ($r = 0.70$, $p < 0.0001$))

アポ B / LDL-コレステロール = 1.02 (図 2)

(参考 : 対照 IIa 症例 1.27)

アポ B / LDL-コレステロール > 1.0 の頻度 : 44%

(参考 : 対照 IIa 症例 0%)

6. Small dense LDL

Small dense LDL の合併頻度 : 全症例の 73%

D. 考察

我が国における FCHL の血清脂質値および関連蛋白の解析から、hyperapo B および small, dense LDL の存在が特徴的であり、これらの検出が本疾患の診断に有用と考えられる。

E. 研究成果

1. 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.

2. 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.

3. 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.

4. 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.

5. 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.

6. 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.

7. 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.

8. 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 inspidus. Endocri. J. 47, 557-562.

9. 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.

10. 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

11. 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.

F. 知的財産権の出願、登録状況

特になし。

図1
血清LDLコレステロール値とアポ蛋白B値の関係

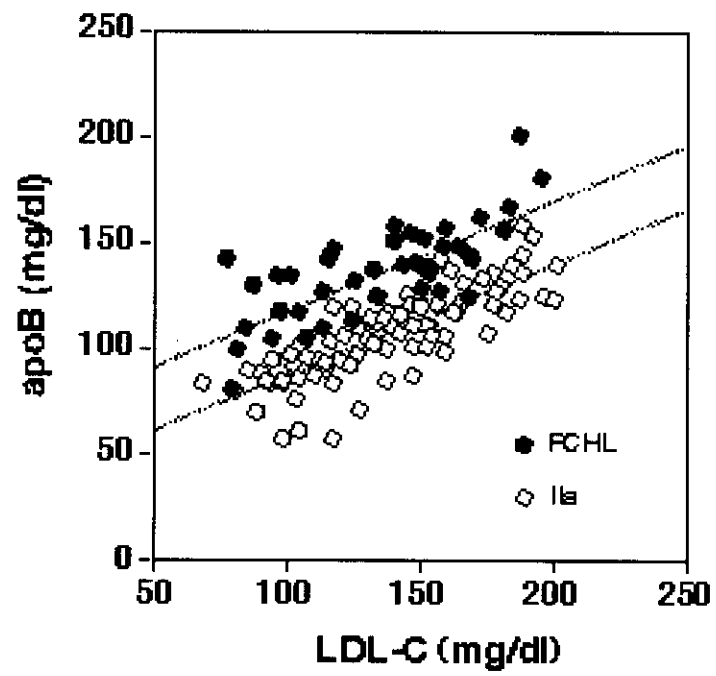
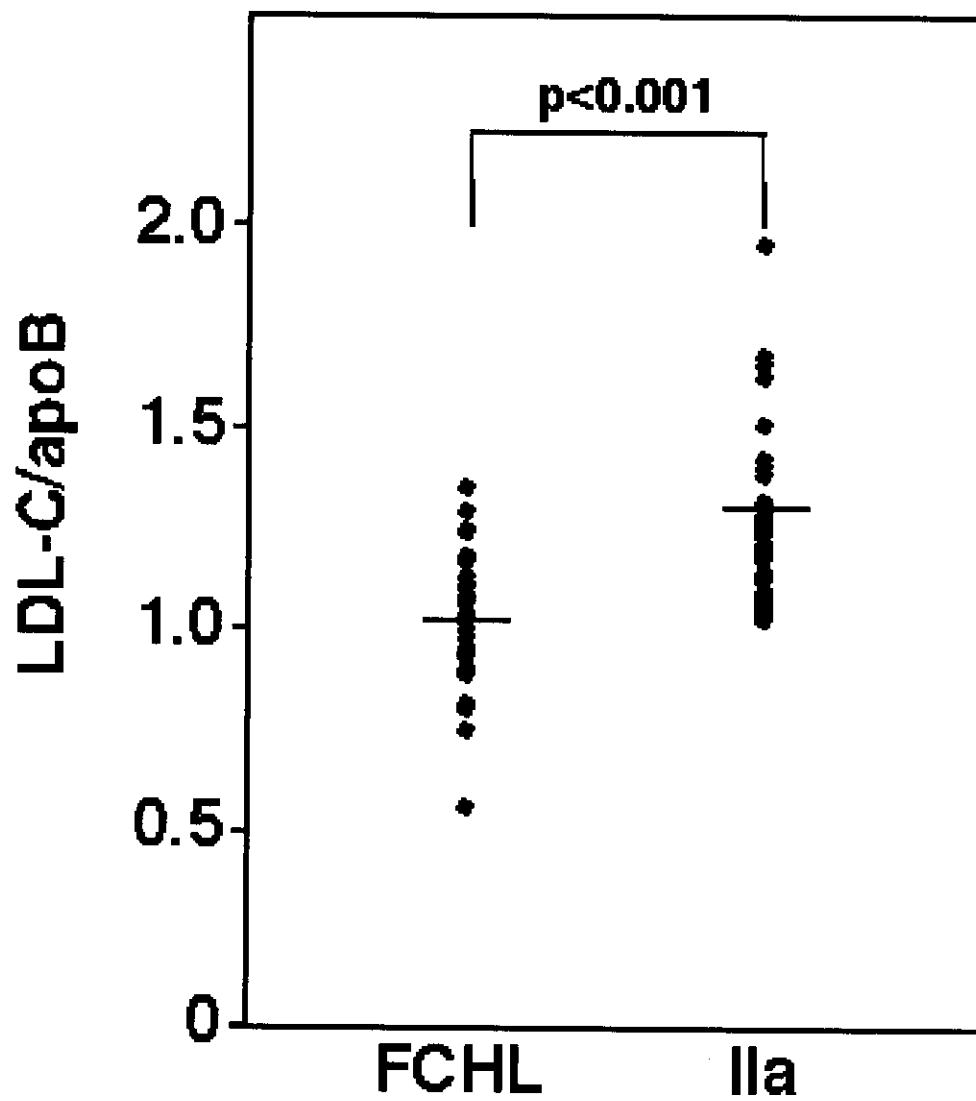


図 2

LDLコレステロール値とアポ蛋白B値の比



分担研究者 馬淵 宏（金沢大学医学部内科学第二講座）

研究協力者 野原 淳，野末 剛，東方利徳（同上）

稲津明広（金沢大学医学部保健学科）

研究要旨

家族性複合型高脂血症（FCHL）の疫学調査から集団検診における診断基準として TC 228mg/dl 以上，TG 139mg/dl 以上，HDL-C 45.5mg/dl 以下が妥当とし，住民健診受診者において診断基準を満たす症例の頻度および臨床像について経年的に検討した。1997 年および 1998 年珠洲市集団検診において 1997 年は 2913 人中 101 人（3.6%），1998 年は 2847 人中 133 人（4.7%）が FCHL 候補スクリーニング基準を満たし経年的に安定した結果であった。原因遺伝子候補として peroxisome proliferator-activated receptor（PPAR） α 遺伝子 G395E 変異体を FCHL 家系において同定した。この変異を一般人口中において検討した結果，同変異保持者はコレステロール高値を示した。同遺伝子変異が FCHL 患者および一般人口中の血清脂質値に関与している可能性がある。

A. 研究目的

家族性複合型高脂血症（Familial combined hyperlipidemia：FCHL）は，最も頻度の高い遺伝性高脂血症で，高頻度に早発性冠動脈硬化症を合併する¹⁾。本研究班においてこれまでにわれわれは，疫学調査から集団検診における FCHL 候補症例のスクリーニング基準として TC 228mg/dl 以上，TG 139mg/dl 以上，HDL-C 45.5mg/dl 以下が妥当であろうと報告した。そこで今回は，一般住民健診受診者を対象に，この FCHL 候補スクリーニング基準を満たす症例を経年的に比較検討した。

近年，核内受容体である peroxisome proliferator-activated receptor α （PPAR α ）はフィブラート系薬剤により活性化され高脂血症を是正するだけでなく，生理的にも脂質代謝において重要な働きをしていると考えられるようになっている。前回我々は本症に関連して，核内受容体である peroxisome proliferator-activated receptor α （PPAR α ）遺伝子について検討し，一部の家系においてその遺伝子変異が臨床像と高い相関を示すことを報告した。今回さらに一般人における同遺伝子

の変異が血清脂質値に与える影響を検討した。

また FCHL において lipoprotein lipase（LPL）は，その血清脂質値に影響を与える遺伝子（modifier gene）と考えられる。高脂血症患者における LPL タンパク量および活性値において，FCHL とその他の高脂血症患者において遺伝子変異が及ぼす検討を行った。

B. 研究対象と方法

我々はこれまでに集団検診における FCHL 候補スクリーニングの基準として TC 228mg/dl 以上，かつ TG 139mg/dl 以上，HDL-C 45.5mg/dl 以下が考えられることを報告した。この基準にて，1997 年および 1998 年珠洲市集団検診受診者（それぞれ 2913 人および 2847 人）において検討した。

前回の報告の通り FCHL 患者において同定された PPAR α 遺伝子 Gly395Glu（G395E）および Asp140Asn（D140N）の有無と血清脂質値に及ぼす影響を，一般人口中の男性 298 例を対象とし PCR-RFLP 法を用いて検討した。

LPL 遺伝子の検討では当院にて post heparin lipolytic activity（PHLA）を計測した高脂血症

患者 404 例 (FCHL31 例および FH39 例を含む) を対象とした。FCHL および FH 患者において、本邦において報告のある LPL 遺伝子多型および変異を PCR-RFLP 法にてスクリーニングし、LPL タンパク量および活性値におよぼす影響の検討を行った。FCHL 診断基準は下記に示す。

FCHL 診断基準：① TC が 220mg/dl 以上または/かつ TG が 150mg/dl 以上で腱黄色腫のない原発性高脂血症で、② 近親者 (両親、兄弟、子供) を含む家族内に本人も含めて 2 人以上の原発性高脂血症患者が存在し、少なくとも 1 人は IIb 型高脂血症である。

(倫理面への配慮) 患者のプライバシー保護の上で学術発表する場合もある旨も説明し、高脂血症に関与しうる遺伝子の解析に同意を得ることのできた症例を対象とした。

C. 研究結果

集団検診受診者において 1997 年は 2913 人中 101 人 (3.6%)、1998 年は 2847 人中 133 人 (4.7%) が FCHL 候補スクリーニング基準を満たした。

一般人口男性 298 例中において PPAR α 遺伝子 G395E を 6 例に、D140N を 2 例に認めた。血清脂質値において G395E 保持者は有意に総コレステロール値および LDL コレステロール値の上昇を認めたが、中性脂肪および HDL コレステロール値の有意の変化は認めなかった。D140N では有意の血清脂質値の変化を認めなかった。(表 1)

LPL 遺伝子の検討において、FCHL 患者 31 例中 5 例に S447X 多型を認めたが、その他の LPL 遺伝子変異は認めなかった。S447X 多型保持者は FCHL 患者において LPL タンパク量は有意差を認めなかったが、LPL 活性値は有意に低値であった。

(表 2) FCHL 以外の高脂血症患者においては S447X 多型の有無により LPL タンパク量および活性値に有意差は認めなかった。

D. 考察

FCHL 候補スクリーニング基準をみたす集団はは経年的にほぼ同等の頻度であり、安定した基準を考えられた。FCHL は遺伝性高脂血症であるため若年時より高脂血症が持続しており、早発性冠動脈硬化症を有する症例が多く、非遺伝性高脂血症と区別して治療を検討する必要がある。FCHL は一般人口中 1%前後と考えられており、スクリーニング基準で 3-5%まで絞り込みを行うことで、さらなる調査を行う場合にも効率よく FCHL 患者を検出することが可能になると考えられる。

FCHL の原因遺伝子は高頻度の疾患にも関わらず、いまだ明らかではない。おそらくは単純な単一遺伝性疾患ではなく、複数の遺伝素因と環境要因に左右される疾患である可能性がある。われわれは前回 FCHL 患者において核内受容体 PPAR α 遺伝子変異を同定したことを報告したが、今回の検討からは同 PPAR α 変異体が一般人においても血清脂質値に影響を及ぼしている可能性があるといえる。ただしその血清脂質値上昇の程度は FCHL 患者家系におけるよりも軽症であり、他の遺伝素因、環境素因により相乗的に高脂血症をきたす可能性が考えられる。

LPL は FCHL における modifier gene として知られている。今回の検討では LPL 遺伝子 S447X 変異は、FCHL 患者において LPL 活性低値と関連する可能性が示唆された。FH およびその他の原発性高脂血症患者においては S447X 変異と LPL 活性低値との関連は明らかではなく、FCHL 患者においてのみ関連が認められている臨床的意義や機序については今後の検討が必要と考えられた。

E. 結論

1) FCHL スクリーニング基準をみたす集団はは経年的にほぼ同等の頻度であり、安定した基準と考えられた。

2) FCHL 患者にて同定された PPAR α 変異体が一般

人においても血清脂質値に影響を及ぼす可能性がある。

3) LPL 遺伝子 S447X 変異は, FCHL 患者において LPL 活性低値と関連する可能性が示唆された。

【謝辞】

一般住民健診の成績は, 輪島市および珠洲市保健所のデータを使用させて頂きました。

F. 研究発表

論文発表

1) 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.

2) 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.

3) Inazu A, Koizumi J, Mabuchi H. Cholesteryl ester transfer protein and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 11:389-396, 2000.

学会発表

1) Zhigang Guo, Akihiro Inazu, Hiroshi Mabuchi et al. Identification of ABC1 gene mutations in three Japanese patients with Tangier disease. 73rd Scientific Sessions of American Heart Association, Nov 12-15, 2000.

2) Hiroshi Mabuchi, Hokuriku FH Study Group. Long-term effects of NK-104 (itavastatin), a new HMG-CoA reductase inhibitor, in patients

with heterozygous familial hypercholesterolemia. XIIth International Symposium on Atherosclerosis, June 25-29, 2000.

3) Zhi Ping Huang, Akihiro Inazu, Atsushi Nohara et al. Decreased SR-BI expression by CETP antisense treatment in HepG2 cells. XIIth International Symposium on Atherosclerosis, June 25-29, 2000.

4) Akihiro Inazu, Yoshihiro Noji, Yasuhiro Todo, et al. Clinical and molecular characteristics of homozygous CETP deficiency. XIIth International Symposium on Atherosclerosis, June 25-29, 2000.

5) Kosei Ueda, Tatsuo Haraki, Kotaro O-e et al. Apolipoprotein(a) phenotype in patients with coronary artery disease. XIIth International Symposium on Atherosclerosis, June 25-29, 2000.

6) Zhigang Guo, Akihiro Inazu, Hiroshi Mabuchi et al. A large deletion of ABC1 gene in a patient with Tangier disease. XIIth International Symposium on Atherosclerosis, June 25-29, 2000.

7) Atushi Nohara, Mihoko Mizuno, Akihiro Inazu et al. Identification of novel missense variants in the coding region of peroxisome proliferator-activated receptor alpha in the patients with primary hyperlipidemia. XIIth International Symposium on Atherosclerosis, June 25-29, 2000.

8) Tatsuo Haraki, Kosei Ueda, Kotaro O-e et al. Vasomotor response to acetylcholine and its correlates with serum lipid levels in early postmenopausal women. XIIth International Symposium on Atherosclerosis, June 25-29, 2000.

10) Wixen Yu, Atsushi Nohara, Akihiro Inazu et

a1. Regional difference of LDL receptor gene mutations in Japanese patients with familial hypercholesterolemia. XIIth International Symposium on Atherosclerosis, June 25-29, 2000.

11) 馬淵 宏, 野原 淳, 東方利徳他. HMG-CoA 還元酵素阻害剤市販後, 男性 FH 患者の寿命が 10 年延びた. 第 32 回日本動脈硬化学会総会, 2000.

12) 稲津明広, 野路善博, 藤堂康宏他. ホモ接合体性 CETP 欠損症の分子遺伝学的検討および臨床像. 第 32 回日本動脈硬化学会総会, 2000.

13) 野原 淳, 水野美保子, 井沢 朗他. 原発性高脂血症患者における peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) ミスセンス変異体の同定. 第 32 回日本動脈硬化学会総会, 2000.

14) 黄 志平, 稲津明広, 野原 淳他. Decreased SR-B1 expression by CETP antisense treatment in HepG2 cells. 第 32 回日本動脈硬化学会総会, 2000.

15) 郭 志剛, 稲津明広, 于 文新他. ABC-1 遺伝子 26kb 欠失によるタンジール病家系. 第 32 回日本動脈硬化学会総会, 2000.

16) 于 文新, 野原 淳, 稲津明広他. 北陸地方家族性高コレステロール血症における LDL レセプター遺伝子変異. 第 32 回日本動脈硬化学会総会, 2000.

G. 知的所有権の取得状況

特許取得	なし
実用新案登録	なし
その他	なし

表1 一般人口男性における PPAR α 遺伝子 G395E 変異と血清脂質値

	wt / wt	G395E / wt	p-value
Number	292	6	
Age (years)	46 \pm 9	45 \pm 6	ns
Height (cm)	169 \pm 6	171 \pm 2	ns
Weight (kg)	67.1 \pm 8	70.7 \pm 4	ns
BMI (kg/m ²)	23.6 \pm 3	24.1 \pm 2	ns
Cholesterol (mg/dl)	193 \pm 32	223 \pm 31	p=0.027
Triglycerides (mg/dl)	137 \pm 91	134 \pm 41	ns
HDL cholesterol (mg/dl)	48 \pm 12	49 \pm 16	ns
LDL cholesterol (mg/dl)	119 \pm 30	148 \pm 26	p=0.020

表2 FCHL 患者における LPL 遺伝子 S447X 変異と血清脂質値

	SS447	XS/XX447	p-value
Number	26	5	
BMI (kg/m ²)	23.7 \pm 2.3	23.7 \pm 2.2	ns
Cholesterol (mg/dl)	240 \pm 142	228 \pm 46	ns
Triglycerides (mg/dl)	150 \pm 71	173 \pm 40	ns
HDL cholesterol (mg/dl)	50 \pm 23	37 \pm 8	ns
LDL cholesterol (mg/dl)	160 \pm 121	156 \pm 33	ns
LPL mass (ng/ml)	241 \pm 86	176 \pm 40	ns
LPL activity (μmol FFA/min/ml)	0.156 \pm 0.042	0.110 \pm 0.043	p=0.034
HTGL (μmol FFA/min/ml)	0.255 \pm 0.082	0.276 \pm 0.035	ns

厚生科学研究費補助金（原発性高脂血症調査研究事業）
分担研究報告書

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

分担研究者 太田 孝男 （琉球大学医学部 教授）

研究要旨 家族性複合型高脂血症 (FCHL) 及び CETP 遺伝子変異について小児を対象に検討した。FCHL に関しては IIb 及び IV 型高脂血症児の家族解析を行い、79% の IIb 及び 10% の IV 型高脂血症児が FCHL であることを明らかにした。CETP の遺伝子解析は D442G 変異について行い 21 名のヘテロ小児と 1 名のホモ小児を発見した。ホモ小児では高 HDL 血症が認められたが、ヘテロ小児には高 HDL 血症は認められなかった。CETP 蛋白量はホモ、ヘテロ共に対照児に比べ有意な低値を示したが、CETP 蛋白量と HDL レベルには相関は認められず、総コレステロール、LDL-C、アポ B と相関が認められた。以上の結果から、小児と中高年者のリポ蛋白代謝には遺伝的背景は同じでもその表現形には違いが存在することが強く示唆された。

A. 研究目的

家族性複合型高脂血症 (FCHL) は中高年で虚血性心疾患を高頻度に合併するが未だ病因が解明されていない。本研究で私達は成人に比べ環境因子の影響の少ない小児を対象に IIb 型及び IV 型高脂血症と FCHL の関連について検討し、病因の解明を試みた。更に、小児における CETP と HDL の関係を明確にするため小児を対象に CETP 欠損症 (D442G, Int14A) の遺伝子解析を行い、小児における CETP と HDL の関連について検討した。

B. 研究方法

私達は平成 2 年度より熊本市で家族性高コレステロール血症 (FH) の早期発見、将来の動脈硬化性心疾患の発症予防を目的とした高脂血症のスクリーニングを 1 歳 6 ヶ月児を対象として、耳朶より採血し、全血中のアポ B 濃度を ELISA で測定する事で行っている。今回、スクリーニング陽性児のなかで IIb 型及び IV 型高脂血症を呈した児の家族調査を行ない FCHL との関連を検討した。IIb 型高脂血症の診断は LDL-C > 120 mg/dl かつ血

清トリグリセライド > 150 mg/dl を用いて診断した。FCHL の診断には本研究班の診断基準を用いた。CETP 欠損症は若年者を対象とし、琉球大学附属病院小児科受診者で、CETP 遺伝子解析を保護者が承諾した児について行った。遺伝子解析は頻度の高い D442G, Int14A について PCR-RFLP を用いて行った。また CETP 蛋白定量は SRL に依頼して行った。

(倫理面への配慮) 本研究での研究対象者には小児の場合は保護者・本人、成人の場合は本人に研究の意義等について充分説明し、同意の得られた者のみについて採血を行ったので倫理的には問題ないと考えた。

C. 研究結果

1. 小児に於ける FCHL について: 現在、IIb 型高脂血症を呈する 128 名、IV 型高脂血症児 98 名をフォローしておりその全員に協力を要請した。これまでに 34 名の IIb 型、10 名の IV 型高脂血症にの保護者が家族解析に同意し両親及び兄弟姉妹の家族解析 (77 名) を行った。その結果、27

名の IIb 型高脂血症児の両親いずれかに IIa、IIb、IV 型の高脂血症が認められ FCHL の診断基準に合致した。両親、兄弟、姉妹を合わせた高脂血症は IIa 18 名、IIb 11 名、IV 16 名であった。IV 型高脂血症児の家族解析はまだ 10 名しか終了していないが、1 名が FCHL の診断基準に合致していた。

2. 小児 CETP 欠損症と HDL : Int14A の患児は未だ発見できていないが、D442G 21 名のヘテロ (男児 10 名、女児 11 名) 及び 1 名のホモ患者 (女児) を発見した。ホモ患児 (5 歳) は他院から (東京都) から高 HDL 血症 ($\text{HDL-C} > 100 \text{ mg/dl}$) として検査依頼の症例だった。CETP 蛋白量は予想した様にヘテロ小児 (男児: $1.9 \pm 0.2 \mu\text{g/ml}$ 、女児: $2.0 \pm 0.1 \mu\text{g/ml}$) と対照群 (男児: 2.7 ± 0.1 、女児: $2.6 \pm 0.1 \mu\text{g/ml}$) に比し有意に低下していた (値は mean \pm SEM)。しかし、HDL-C、apoA-I、apoA-II 濃度はヘテロと対照群で違いは認められなかった。また、蛋白量と HDL-C、apoA-I、apoA-II 濃度との間にも有意な相関は認められなかった。ヘテロ小児では CETP 蛋白量は総コレステロール、LDL-C、アポ B 濃度と強い正相関を示した。対照児群では CETP 蛋白濃度は脂質、アポ蛋白濃度と全く相関を示さなかった。ホモ患児の CETP 蛋白量は $1.3 \mu\text{g/ml}$ 、apoA-I 224、apoA-II 36.1、HDL-C 110 mg/dl であり、成人のデータと同様であった。

D. 考察

今回の結果から小児での IV 型高脂血症児の 10%、IIb 型高脂血症児の 79% が FCHL の診断基準に合致しており、若年小児における FCHL の存在が明らかになった。また、小児においては成人に比し、糖尿病や肥満等の環境因子の影響も少なく、IIb 型高脂血症が FCHL の本態である可能性が強く示唆された。FCHL の治療・管理の面からは、将来の虚血性心疾患の発症予防のために今後、小児の IIb 型高脂血症は FH と同様に注意深い経過観察が必要となるであろう。また、予想されたことではあるが小児の高脂血症には遺伝的背景を持っている場合が成人に比べ多いため、家族解析

が必須である事が本研究からも再認識された。

CETP に関しては、D442G 変異は小児でも成人と同様 CETP 蛋白量を明らかに低下させるが、HDL に対する影響は認められなかった。CETP 蛋白量と HDL 濃度とは全く相関が見られず、恐らく、小児では少量の CETP でリポ蛋白代謝が維持されており、血中の CETP 蛋白量は必要量を大きく上回っているものと思われた。ヘテロ患児では CETP はむしろ LDL 量を規定している因子の様に思われた。今後、中年と若年者でのリポ蛋白代謝に必要な CETP 量の検討が必要であろう。また過剰と思われる小児に於ける CETP 蛋白量の生理的な意義についても HDL に捕らわれない検討が必要だと思われた。

E. 結論

小児に於けるリポ蛋白異常の検討は成人に比べ環境因子の影響が少ないため、様々な遺伝子変異と表現形の関連を明確にするのに適切だと思われる。これまでの、遺伝子異常とその表現形の関連はほとんどが成人患者データからの推測であった。成人では様々な環境因子に修飾され本来の遺伝子異常の姿が誤解される可能性がある。今後、リポ蛋白代謝に関連すると思われる他の遺伝子異常についても小児において検討し、遺伝子異常と表現形の正確な関連を明らかにし、将来の動脈硬化性疾患の発症予防に役立てたい。

F. 研究発表

1. Dobiasova M, Adler L, Ohta T, Frohlich J. Effect of labeling of plasma lipoproteins with [^3H]-cholesterol on values of esterification rate of cholesterol in apoB lipoproteins depleted plasma (FERHDL). *J Lipid Res* 41: 1356-1357, 2000
2. 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

3. KatsurenK, TamuraT, ArashiroR, TakataK, 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

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

分担研究者 岡田知雄 日本大学医学部小児科

研究協力者 杉原茂孝 東京女子医科大学第二病院小児科

研究協力者 有阪 治 獨協医科大学小児科

研究要旨

平成 11 年度における知見から、さらに広範な地域における血清脂質リポ蛋白タイプ IIb (LDL-C120mg/dl 以上かつ TG150mg/dl 以上) を示す小児の実態調査を必要とし、また一部について小児期の脂質代謝上の問題点を検討するため二次検診以降における本人の臨床検査や家族成績との比較を行った。その結果、以下の項目が小児期早期から発現する家族性複合型高脂血症 FCHL としての特徴及び問題点と考えられた。1) FCHL の幼児期における検討では、875 名の 4-5 歳の幼児を対象とした健常集団における IIb の出現率は、男子 2 例 0.47%、女子 3 例 0.67%であり、いずれも肥満を伴っていない、むしろ痩せ型であった。2) これら 5 例の幼児例の 5 年後（小学 4 年）においても、いずれも肥満は伴っていない、また血清脂質の悪化はみられなかった。3) 中学 1 年 286 名における IIb 出現率は 4 名 0.64%であり、いずれも LDL 粒子径が 25.5nm 未満の small dense LDL を示し、成人と同じような機構の脂質代謝異常が FCHL の基盤として存在する可能性が示唆された。4) 小学生から中学生への追跡例では、肥満や加齢による TG 値への変動要因が顕著化する。5) 高 TG 血症の有無に関わらず、アポ B 値は高値の傾向にある。6) IIb は FCHL の診断特異性は高いが、それ以外の表現型から FCHL と判定しうるような項目を今後整理することも重要と考えられた。

1. 八日市場市幼児における生活習慣病予防健診からの家族性複合型高脂血症に関する調査について

研究協力者 杉原茂孝 1 東京女子医科大学第二病院小児科教授 藤田幸子 1、伊藤けい子 1、石井荘子 2、坂本元子 2、村田光範 1
東京女子医科大学第二病院小児科 1、和洋女子大学 2

研究要旨

4-5 歳の幼児における生活習慣病予防健診からの家族性複合型高脂血症に関する調査を行った。
男子 2 例 (0.47%)、女子 3 例 (0.67%) に、IIb

型高脂血症が認められた。調査対象者の肥満度は-12%から 11.3%に分布し、肥満傾向児はなかった。むしろ肥満度がマイナスのやせ型が多い。この 5 例について、5 年後の小学校 4 年時の健診では肥満度や血液検査の悪化は認められなかった。この点については、予防健診に伴い生活習慣病についての教育指導をおこなっているが、指導介入の効果か、他の要素の影響か、今後の検討が必要と思われた。また今後、可能な範囲で家族歴の再調査を行う予定である。

A. 研究目的

家族性複合型高脂血症 (Familial Combined Hyperlipidemia:FCHL) の小児期、特に幼児期における出現頻度とその臨床的特徴について

検討することを目的とし、今回は幼児における IIb 型高脂血症の頻度および臨床的特徴を検討した。

B. 研究方法

1) 対象：平成3年から6年の4年間に八日市場市で行われた小児生活習慣病予防健診に参加した875名（年齢4-5歳、男子424名、女子451名）。

2) 方法：身長、体重、血圧を測定し、性別・身長別標準体重表より肥満度を計算した。肘静脈より採血を行い、TC、HDL-C、TGを測定した。

LDL-Cは、 $LDL-C=TC-HDL-C-TG/5$

(Friedewaldの式)により算出した。動脈硬化指数(AI)は、 $AI=(TC-HDL-C)/HDL-C$ により算出した。

C. 結果

1) 対象児の体型の評価：男女別に肥満度の分布を検討した。図1に示すように今回の対象では、肥満度-5-5%のものが最も多いが、15%以上の肥満傾向児がやや多い集団であった。肥満度15%以上の児は男子で35例(8.3%)、女子で46例(10.2%)であった。

2) 高脂血症の出現頻度：図2、図3にLDL-CとTGの分布を示す。表1に示すように、それぞれ単独に高値を示すものは、10%前後認められた。しかし、両者とも高値のIIb型は、男子2例(0.47%)、女子3例(0.67%)と非常に少数であった。

3) 高脂血症IIb型を示した児の臨床的特徴を表2に示す。肥満度は-12%から11.3%に分布し、肥満傾向児はなかった。むしろ肥満度がマイナスのやせ型が多い。血圧は、1例、収縮期血圧が119とやや高めであったが、他の4例は正常であった。TCは、204から232に、

LDL-Cは、121.2から139.6に分布した。HDL-Cは1例38と低値であったが、他の4例は50以上を示した。AIは5例中4例で3以上であった。

4) これら幼児期に高脂血症IIb型を示した児の5年後(小学校4年時)の健診の結果を表3に示す。残念ながら、TGの測定は行っていない。5例ともに特に肥満傾向は認められず、血圧も異常な上昇はなかった。TCは185から232に分布したが、HDL-Cのわずかな上昇があり、AIは減少していた。

D. 考察

4-5歳の幼児における生活習慣病予防健診からの家族性複合型高脂血症に関する調査を行った。今回は幼児におけるIIb型高脂血症の頻度と臨床的特徴を検討したところ、男子2例(0.47%)、女子3例(0.67%)にとIIb型高脂血症が認められた。

今後、可能な範囲で家族歴の再調査を行う予定である。また、この5例について、5年後の小学校4年時の健診では肥満度や血液検査の悪化は認められなかった。この点については、予防健診に伴い生活習慣病についての教育指導をおこなっているが、指導介入の効果か、他の要素の影響か、今後の検討が必要と思われた。

E. 結論

幼児におけるIIb型高脂血症の頻度は、男子0.47%、女子0.67%と低く、肥満との関連はなかった。

G. 研究発表

学会発表

藤田幸子、杉原茂孝、他：幼児・学童健診における5年間の成長にともなう体型・血圧・血清脂質の変化の解析、小児保健学会、2000年、11月、高知

2. 芝山町における生活習慣病危険因子に関する

るコーホート研究—家族性複合型高脂血症 (FCHL) の予備調査

有阪 治、今高 (大山) 麻理子、星 恵美、三宅紀子*

獨協医科大学小児科、順天堂大学臨床病理科*

研究要旨 小児コーホート調査において、IIb型脂質異常を示し家族性複合型高脂血症 (FCHL) が疑われる小児の頻度は0.64%であり、LDL 粒子サイズは全例が small dense LDL (SDLDL) を示し、成人と同様に SDLDL を形成する脂質代謝異常が FCHL の基盤に存在することが示唆された。

A. 研究目的

家族性複合型高脂血症 (FCHL) の小児期における出現頻度とその特徴を明らかにする。

B. 研究方法

1992年より千葉県芝山町(人口約8300人)に小児コーホート(3小学校と1中学校の児童・生徒580名)を設定し、動脈硬化危険因子(血清脂質、血圧、体格、家族歴)の調査を実施してきた(Arisaka O: J Pediatr Gastroenterol Nutr 1997; J Paediatr Child Health 1997)。今回、FCHLの実態を明らかにするために、本コーホートの調査結果についてretrospectiveな解析を行い、今回は予備調査として、主にコーホート背景の検討を行なった。

1) 小児期ではFCHLの血清脂質値(TC、TG)は動揺するとされるが、一般小児の脂質値の変動(トラッキング)について検討するために、同一小児集団の6年間の追跡(小学1年[1992年]→中学1年[1998年])結果を解析した。

2) 高TG血症を伴うFCHLの病態と関係があるとされるsmall, dense LDL (SDLDL) (粒子径<25.5 nm)の出現頻度を明らかにするために、LDL粒子径を密度勾配電気泳動法で測定した(Metabolism 1997)。

3) 1998年に健診を受けた286名のうち、FCHL疑診例 (IIb型パターン; LDL-C 120mg/dl以上かつTG 150mg/dl以上)を抽出した。

C. 研究結果

1) 7歳時と13歳時の6年間での各値のトラッキング(同一児童78名)を相関係数で示すと、BMI ($r=0.73$)、TC ($r=0.65$)、LDL-C ($r=0.71$)、TG ($r=0.13$)、動脈硬化指数 ($r=0.65$)であった。

2) SDLDLの出現頻度は男女とも9%(小児286名中)であった。LDL粒子径(24nm~26nm)とTG値は相関した ($r=-0.44$, $p<0.01$)。

3) FCHL疑診例は632名中4名(0.64%)であった。

4) 4名ともにSDLDLを示した。

D. 考察

成長期の小児において、BMIや血清脂質値にはトラッキングが認められ、小児期の各値の傾向が成人期まで継続することが推測された。小児のSDLDLの出現は9%であり、健康成人や冠動脈疾患患者より低く、SDLDLの出現には、後天的な環境因子が影響する可能性が示された。

小児のFCHL疑診例は1%以下であったが、今後、過去の健診データを解析し、成長に伴う脂質値の変動状態や家族歴についても解析を行う予定である。

E. 結論

小児のFCHLの頻度は1%以下であり、成人と同様にSDLDLを形成する脂質代謝異常がFCHLの基盤に存在することが示唆された。

F. 研究発表

1) 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

2) 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)

3. 家族性複合型高脂血症と判断される小児とその家族への取り組みについて

-冠動脈性心疾患ハイリスク例の早期同定評価と対応-

岡田知雄、黒森由紀、岩田富士彦、原光彦、滝川逸郎、原田研介

日本大学医学部 小児科

研究要旨

小児という早期から表現型 IIb をとる FCHL では成人においてみられるような TG、LDL-C に関する代謝異常と基本的には変わらないと考えられる。したがって、家族歴を良く解析し、早期からの対応により、FCHL の CHD 発病リスクを下げられると考えられた。

A. 研究目的

小児における FCHL の臨床像の検討と、その家族背景を明らかにし、今後の調査方法を検討する。

B. 研究方法

1) 対象

家族性複合型高脂血症 (FCHL) と診断された児 8 人 5 家系であり、男 6 人 (75%)、女 2 人 (25%)、平均年齢は 11.5 ± 6.4 歳 (3-23 歳) であった。

2) 方法

できうる限りの家系図を作成し、肥満度、血清総コレステロール (TC)、HDL-C、LDL-C、中性

脂肪 (TG)、空腹時血糖 (BS)、HbA1c、空腹時インスリン (IRI)、Apo-A1、Apo-B、Apo-CII、Lp (a)、LDL-C/Apo-B、LDL レセプター活性 (%LDL)、Apo-E gene について検討した。

C. 結果

1) 8 例には肥満児が 8 例中 3 例 (37.5%) 含まれており、前回の伊東市での調査と較べてほぼ同様の比率であった。また、肥満の程度としては軽度ないし中等度肥満であり、高度肥満の者はいなかった。

2) TC は平均 211.0 ± 35.0 mg/dl で 300 mg/dl を越える高値を示した者はいなかった。HDL-C は平均 54.6 ± 14.2 mg/dl であり、40 mg/dl 以下の極端な低値を示した者もいなかった。LDL-C は平均 130.2 ± 34.1 mg/dl であり、120 mg/dl 未満の者も 4 人みられた。TG は平均 130.8 ± 79.0 mg/dl であり、140 mg/dl 以上の者が 4 人みられた。

3) HDL-C と正の相関を示すといわれる Apo-A1 は平均 122.3 ± 12.0 mg/dl と低下しており、TC、LDL-C と正の相関を示すといわれる Apo-B は平均 108.2 ± 26.9 mg/dl と高値を示した。Apo-CII は平均 4.0 ± 1.9 mg/dl と高値を示した。Lp (a) は平均 11.7 ± 7.8 mg/dl であった。LDL-C/Apo-B は 1.28 ± 0.29 と低下傾向を示した。

4) %LDL は 54% の 1 例を除き、60% 以下を示した者は 1 人もいなかった。また、この児に関しても、3 歳という年齢因子のために低下している可能性がある。

5) 血糖は平均 83.0 ± 4.0 mg/dl、HbA1c は平均 $4.9 \pm 0.2\%$ と特に異常を認めず、また、肥満児と非肥満児の間で差はみられなかったが、IRI は肥満児 11.0 ± 4.0 mg/dl (7.0-15.0)、非肥満児 5.5 ± 4.1 mg/dl (2.0-10.0) と肥満児 FCHL に高い傾向がみられた。

6) Apo-E gene は E3/3 以外に E3/2 であったも