

厚生科学研究研究費補助金

長寿科学総合研究事業

高齢者高脂血症の長期予後に関する研究

平成 13 年度総括・分担研究報告書

主任研究者 北 徹

平成 14 年 3 月

目 次

I	研究者構成	
II	総括研究報告	1
III	分担研究報告	5
	1. 加齢にともなう内臓脂肪の増加とそれともなうマルチプルリスクおよび安静時心電図虚血性変化の関係	7
	大阪大学大学院医学系研究科分子制御内科	松澤祐次
	2. 高齢者高脂血症の予後	11
	茨城キリスト教大学生生活科学部	板倉弘重
	3. 高齢者高脂血症の長期予後に関する研究	13
	名古屋市立大学医学部生化学第一講座	横山信治
	4. 高齢者高脂血症の長期予後に関する研究	16
	神戸大学大学院医学系研究科循環動態医学講座（循環呼吸器病態学）	横山光宏
	5. ヘテロ接合体性家族性高コレステロール血症（FH）におけるエストロゲン受容体（ER） α 遺伝子多型と冠動脈疾患発症の関連	19
	金沢大学医学部内科学第二講座	馬淵 宏
	6. 高齢者における血清コレステロール値と冠動脈イベント、脳梗塞発症に関する前向き調査	27
	国際医療福祉大学大学院	佐々木 淳
	7. 高齢者高脂血症の長期予後に関する研究	30
	広島大学医学部第2内科	大久保雅通
	8. 高齢者高脂血症の長期予後に関する研究	34
	杏林大学医学部高齢医学教室	秋下雅弘
	9. 高齢者高脂血症の長期予後に関する研究—高齢者血清脂質値の経年変化及び糖尿病合併高齢者高脂血症患者の予後調査—	38
	名古屋大学大学院医学研究科老年医学	林登志雄
	10. プラバスタチン投与高齢高脂血症患者の血清脂質値と心イベント発症に関する研究	44
	千葉大学大学院医学研究院細胞治療学	森聖二郎
	11. 高齢者高脂血症の長期予後に関する研究	48
	東北大学医学部老年・呼吸器内科	大類 孝
IV	研究成果の刊行に関する一覧表	50

序文

高脂血症は急性心筋梗塞症などの生命に関わる心血管疾患と密接に関連することが示され、薬物療法が積極的になされるようになってきている。申請者らは平成8-10年度に厚生省長寿科学研究事業を実施し、高齢者の高コレステロール血症治療ガイドラインをとりまとめた。ところが、我が国においては高齢者高脂血症の長期予後に関する研究がほとんど実施されておらず、上記ガイドラインは諸外国の調査結果等を検討して作製せざるを得なかった。そして、我が国における調査の必要性を痛切に感じた。

そこで、我が国における高齢者高脂血症の長期予後の現状を把握することを目的として、本研究が平成11年度よりスタートした。本年は、班員それぞれ、独自の高齢者高脂血症の予後調査を進めた。また、同時に、既存の大規模スタディに協力を求め、JLITスタディ、KLISスタディの結果が報告され、協力が得られることとなり、1998年にまとめた高齢者の高コレステロール血症治療ガイドラインを検証した。ここに、この結果を報告し、この指針が高齢者高コレステロール血症診療の一助とならんことを希望する。

平成14年3月

長寿科学総合研究事業

高齢者高脂血症の長期予後に関する研究

主任研究者 北 徹

I . 研究者構成

長寿科学総合研究事業
高齢者高脂血症の長期予後に関する研究者

区分	氏名	所属	職名
主任研究者	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
分担研究者	松澤 佑次	大阪大学大学院医学系研究科 分子制御内科学	教授
分担研究者	板倉 弘重	茨城キリスト教大学生活科学部食物健康 科学科	教授
分担研究者	横山 信治	名古屋市立大学医学部生化学第一講座	教授
分担研究者	横山 光宏	神戸大学医学部内科学第一	教授
分担研究者	馬淵 宏	金沢大学医学部第2内科	教授
分担研究者	佐々木 淳	国際医療福祉大学大学院	教授
分担研究者	大久保雅通	広島大学医学部附属病院第2内科	講師
分担研究者	秋下 雅弘	杏林大学医学部高齢医学教室	講師
分担研究者	林 登志雄	名古屋大学医学部老年科	助手
分担研究者	森 聖二郎	千葉大学医学部第二内科	助手
分担研究者	大類 孝	東北大学医学部附属病院老人科	助手
研究協力者	江草玄士	江草玄士クリニック	院長

Ⅱ. 総括研究報告

高齢者高脂血症の長期予後に関する研究
総括研究報告書

主任研究者名 北 徹、京都大学大学院医学研究科教授

研究要旨

高脂血症は急性心筋梗塞症などの生命に関わる心血管疾患と密接に関連することが示され、薬物療法が積極的になされるようになってきている。申請者らは平成8～10年度に厚生省長寿科学研究事業を実施し、高齢者の高コレステロール血症治療ガイドラインをとりまとめた。ところが、我が国においては高齢者高脂血症の長期予後に関する研究がほとんど実施されておらず、上記ガイドラインは諸外国の調査結果等を検討して作成せざるを得なかった。しかし、最近、欧米の大規模スタディの高齢者に対するサブ解析の結果が充実し、また、わが国における大規模スタディであるJ-LITスタディやKLISスタディの結果が公表され、高齢者に対するサブ解析がなされた。本年は3年計画の最終年度であり、それらの結果を総合的に検討し、1998年にまとめた高齢者高脂血症のガイドラインを検証した。その結果、以下のように結論した。高齢者でも、コレステロール降下療法は冠動脈イベント発症を若年者と同様に抑制する。高齢者におけるコレステロール降下療法は、高齢者の方が若年者より冠動脈イベント発症の頻度が高いので、絶対リスクの抑制効果がより大きく、若年者より大きな予防効果が期待できる。しかし、薬物代謝に重要な肝・腎機能は高齢になるに従い低下する。そのため、高齢者に薬物療法を施行する場合には、副作用の出現等によりきめ細かな注意を要する。このため、65才～74才の前期高齢者のコレステロール値管理基準は、本年、改訂発表されるであろう日本動脈硬化学会の成人のコレステロール値管理基準に従い、75才以上の後期高齢者に関しては上記のことを留意しながら、それぞれの患者毎に判断すべきである。

分担研究者名＝松澤佑次（大阪大学大学院医学系研究科）、板倉弘重（茨城キリスト教大学）、横山信治（名古屋市立大学医学部）、横山光宏（神戸大学医学部）、馬淵宏（金沢大学医学部）、佐々木淳（国際医療福祉大学）、大久保雅通（広島大学医学部）、秋下雅弘（杏林大学医学部）林登志雄（名古屋大学医学部）、森聖二郎（千葉大学医学部）、大類孝（東北大学医学部）

A. 研究目的

高脂血症は急性心筋梗塞症などの生命に関わる心血管疾患と密接に関連することが示され、薬物療法が積極的になされるようになってきている。申請者らは平成8～10年度に厚生省長寿科学研究事業を実施し、高齢者の高コレステロール血症治療ガイドラインをとりまとめた。ところが、我が国においては高齢者高脂血症の長期予後に関する研究がほとんど実施されておらず、上記ガイドラインは諸外国の調査結果等を検討して作製せざるを得なかった。そこで、本研究では、最近、公表された欧米の大規模スタディの高齢者のサブ解析およびわが国における大規模スタディである J-LIT や KLIS スタディの高齢者での結果をもとに、1998年に発表したガイドラインを検証することを目的とした。

B. 研究方法

最近、公表された欧米の大規模スタディの高齢者のサブ解析およびわが国における大規模スタディである J-LIT や KLIS スタディの高齢者での結果をもとに、1998年に発表したガイドラインを検証した。

(倫理面への配慮)

検討対象とした結果はすでに公表されており、倫理面での問題はない。

C. 研究結果

討論の末、以下のように結論した。高齢者でも、コレステロール降下療法は冠動脈イベント発症を若年者と同様に抑制する。高齢者におけるコレステロール降下療法は、高齢者の方が若年者より冠動脈イベント発症の頻度が高いので、絶対リスクの抑制効果がより大きく、若年者より大きな予防効果が期待できる。しかし、薬物代謝に重要な肝・腎機能は高齢になるに従い低下する。そのため、高齢者に薬物療法を施行する場合には、副作用の出現等によりきめ細かな注意を要する。このため、65才～74才の前期高齢者のコレステロール値管理基準は、本年、改訂発表されるであろう日本動脈硬化学会の成人のコレステロール値管理基準に従い、75才以上の後期高齢者に関しては上記のことを留意しながら、それぞれの患者毎に判断すべきである。

D. 考察

高齢者のコレステロール値管理は、種々の側面があり判断に迷うときがある。すなわち、高齢になるほど心血管イベントの絶対リスクが上昇するので高齢者こそコレステロールを低く管理した方がよい。しかし、高齢者では、薬物の代謝に関わる肝・腎機能が低下していることが多く、薬物療法によりきめ細かな注意を要する。さらに、85才を越えるような超高齢者の場合には総コレステロール値と総脂肪が逆相関するというデータもある。そのため、それらのバランスを考慮し、高齢者のコレステロール値を管理しなければならないであろう。また、食生活が急速に西洋化したわが国において、現在の日本人における大規模疫学調査がなく、コレステロール値と心血管イベントの絶対リスクを推定できるデータがない。予防医学における意志決定において絶対評価の推定は必須であり、早急な調査研究が望まれる。

E. 結論

我が国の高齢者高脂血症の治療指針を作成した。

F. 研究発表

1. 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 LDL receptor-1(LOX-1). N-linked glycosylation affects the cell-surface expression and the ligand binding.
J. Biol. Chem. 275: 6573-6579, 2000.
2. 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.
3. Matsuzawa, Y., Itakura, H., Kita, T., Mabuchi, H., Matsuzaki, M., Nakaya, N., Oikawa, S., Saito, Y., Sasaki, J., Shimamoto, K., L-LIT Study group.
Design and Baseline Characteristics of a Cohort Study in Japanese Patients with Hypercholesterolemia;The Japan Lipid Intervention Trial(J-LIT).
Current Therapeutic Research. 61: 219-243, 2000.

4. Kita, T., Kume, N., Ishii, K., Arai, H., Horiuchi, H., Yokode, M.
LOX-1 and Atherosclerosis Gerontological Approaches to Care for the Aged in the 21st Century Proceedings of the 6th Asia/Oceania Regional Congress of Gerontology 59-64, 2000.
5. Fujiwara, Y., Shinkai, S., Watanabe, S., Kumagai, S., Suzuki, T., Shibata, H., Hoshi, T., Kita, T.
The Effect of Chronic Medical Conditions on Functional Capacity Changes in Japanese Community-Dwelling Older Adults.
J. Aging Physical. Activity 8: 148-161, 2000.
6. Shirakawa, R., Yoshioka, A., Horiuchi, H., Nishioka, H., Tabuchi, A., Kita, T.
Small GTPase Rab4 Regulates Ca²⁺-induced α -Granule Secretion in Platelets.
J. Biol. Chem. 275: 33844-33849, 2000.
7. 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.
8. Morimoto, M., Kume, N., Miyamoto, S., Ueno, Y., Kataoka, H., Minami, M., Hayashida, K., Hashimoto, N., Kita, T.
Lysophosphatidylcholine Induces Early Growth Response Factor-1 Expression and Activates the Core Promoter of PDGF-A Chain in Vascular Endothelial Cells.
Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 21: 771-776, 2001.
9. 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. 21: 955-960, 2001.
10. 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 - β but Not of

Receptor - α Prevents Vascular Smooth Muscle Cell Accumulation in the Fibrous Cap Lesions in Apolipoprotein E-deficient Mice.

Circulation 103: 2955-2960, 2001.

11. Yanagita, M., Arai, H., Ishii, K., Nakano, T., Ohashi, K., Mizuno, K., Varnum, B., Fukatsu, A., Doi, T., Kita, T.
Gas 6 regulates mesangial cell proliferation through Axl in experimental glomerulonephritis.
Am.J. Pathol. 158: 1423-1432, 2001.
12. Yoshioka, A., Shirakawa, R., Nishioka, H., Tabuchi, A., Higashi, T., Ozaki, H., Yamamoto, A., Kita, T., and Horiuchi, H.
Identification of protein kinase C α as an essential, but not sufficient, cytosolic factor for Ca^{2+} -induced α - and dense-core granule secretion in platelets.
J. Biol. Chem. 276: 39379-39385, 2001.
13. Minami, M., Kume, N., Shimaoka, T., Kataoka, H., Hayashida, K., Akiyama, Y., Nagata, I., Ando, K., Nobuyoshi, M., Hanyuu, M., Kodama, M., Yonehara, S., Kita, T.
Expression of SR-PSOX, a novel cell-surface receptor for atherogenic oxidized low density lipoprotein, in human atherosclerotic lesions.
Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 21: 1796-1800, 2001.
14. Yanagita, M., Arai, H., Nakano, T., Ohashi, K., Mizuno, K., Fukatsu, A., Doi, T., and Kita, T.
Gas6 induces mesangial cell proliferation via latent transcription factor STAT3.
J Biol Chem, 276: 42364-42369, 2001.
15. Ho, H. K., Matsubayashi, K., Lim, F. S., Sahadevan, S., Kita, T., Saijoh, K.
Hypertension in Japanese old-old
Lancet 359: 804, 2002.
16. Yanagita, M., Ishimoto, Y., Arai, H., Nagai, K., Ito, T., Nakao, T., Salant, D.J., Fukatsu, A., Doi, T., Kita, T.
Essential role of Gas6 for glomerular injury in nephrotoxic nephritis.
J. Clin. Invest. 110: 239-246, 2002.
17. Tanaka, M., Matsubayashi, K., Yokode, M., Kita, T.
Donepezil and athetosis in an elderly patient with Alzheimer's disease.

J. Am. Geriatr. Soc. In press.

G. 知的所有権の取得状況: なし

Ⅲ. 分担研究報告

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

分担研究報告書

加齢にともなう内臓脂肪の増加とそれにとともなうマルチプルリスクおよび安静時心電図虚血性変化の関係

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学教室
教授

研究要旨 加齢にともなう内臓脂肪の増加を基盤としたマルチプルリスクの割合および虚血性心疾患との関係を検討した。男性では、加齢にともなって肥満度、皮下脂肪面積はほぼ一定であったが、女性においては年齢とともに増加した。CTにて測定した内臓脂肪面積は男女とも加齢に伴い増加し、特に女性においては閉経後に著増した。これに伴って高脂血症をはじめとするマルチプルリスクの増加を認めた。特に女性においてはマルチプルリスクの割合が閉経後に急激に増加することが明らかとなった。これらのことから加齢に伴う内臓脂肪の蓄積は高脂血症をはじめとする種々の代謝異常（マルチプルリスク）の基盤をなすこと、高齢者特に閉経後の女性の危険因子（脂質代謝異常、耐糖能異常、高血圧、肥満）は内臓脂肪症候群の一部分症である可能性を考慮して治療する必要があることが明らかとなった。

A. 研究目的

ライフスタイルの欧米化に伴い動脈硬化性疾患の増加が大きな社会問題となりつつある。その危険因子としての高脂血症、高血圧、糖尿病などは近年の我が国においてきわめて頻度の高い疾患（common disease）となっているが、これら多彩な commonn disease の共通の基盤として過栄養による内臓脂肪の蓄積が大きな位置を占めている。これまでに我々は高度肥満者において加齢とともに内臓脂肪の増加が生じることを報告している。従って、一般健常人において加齢に伴う肥満度、脂肪分布の変化と種々の代謝異常の合併との関係を検討することは、高齢者における動脈硬化性疾患の合併を予測する上でも大きな意義を持つと思われる。今回、人間ドック受診者において加齢にともなう内臓脂肪の増加とそれにとともなうマルチプルリスクの割合の増加および虚血性心疾患の関

連を検討した。

B. 研究方法

厚生省糖尿病高危険群におけるインスリン抵抗性とその生活基盤に関する多施設共同追跡研究班の協力人間ドック3施設（市立伊丹病院人間ドック、大阪健康倶楽部関山診療所、千里ライフサイエンス検診センター）を受診した男性559例（平均年齢 54.5 ± 8.7 才、平均 BMI 23.5 ± 2.8 ($16.0-34.2$) kg/m^2)、女性196例（平均年齢 55.5 ± 7.9 才、平均 BMI 22.5 ± 2.9 ($16.2-34.5$) kg/m^2) の計755例（平均年齢 54.7 ± 8.5 才、平均 BMI 23.2 ± 2.9 ($16.0-34.5$) kg/m^2) において同意のもとに身長、体重、血圧、安静時心電図、血清脂質・リポ蛋白値、空腹時血糖、糖化ヘモグロビン (HbA1c) を測定するとともに、臍周囲においてCTを撮影し我々が開発したCT値を用いた計測法にて腹部内臓脂肪面積 (VFA)、腹部皮下脂肪面積 (SFA) を計測した。我が国における加齢と危険因子の集積 (マルチプルリスク) との関係と脂肪分布との関連において検討するために、対象を30才代 (男性35人、女性5人)、40才代 (同114人、31人)、50才代 (同257人、101人)、60才代 (同133人、52人)、70才代 (同20人、7人) に分けて性別・年代別にBMI、VFA、SFA、内臓脂肪蓄積者の割合、マルチプルリスク者の割合、危険因子数、安静時虚血性心電図変化を年代別・性別に検討した。

C. 研究結果

本研究の対象である一般健常人において加齢にともなう体脂肪分布および肥満度の変化とマルチプルリスクの増加、それにともなう虚血性心疾患の関係に関して検討を行った。肥満度 (BMI) と皮下脂肪面積 (SFA) は男性では各年代を通じてほぼ一定、女性では年齢とともに増加する。内臓脂肪面積 (VFA) は男女とも加齢によって増加するが、特に女性においては50才以降の閉経後に急激な増加を来すことが確認できた。内臓脂肪面積が 100cm^2 以上存在する内臓脂肪蓄積者の割合も男女とも年齢とともに増加し、各年代を通じて男性の方が割合が高いものの女性では閉経後に急激に増加し、男性の割合に近づくことが明らかとなった。これに伴って脂質代謝異常、耐糖能異常、高血圧、肥満のうち2つ以上の危険因子を有するマルチプルリスクの割合は男性では30才代で30%から70才代で40%へと加齢とともに緩やかに増加するのに対し、女性においては30才代でほとんど0%から70才代で約40%へと急激に増加する。この

女性における増加も閉経後に著明であった。また、平均保有危険因子数を性別、年代別に検討しても同様な結果が得られた。さらに、これらマルチプルリスクを背景とした安静時心電図虚血生変化の割合も男女とも加齢とともに増加するが、特に女性においては50才以降に急激に増加することが明らかとなった。

D. 考察

本研究により男女とも加齢にともない内臓脂肪の蓄積とそれを基盤とした種々の代謝異常の合併が、特に女性においては50才以降の閉経後にその変化が急激に生じることが明らかとなった。また、このマルチプルリスクを背景として安静時心電図の虚血性変化の割合も同様の増加を示すことが明らかとなった。従って、高齢者特に閉経後の女性においては個々の危険因子一つ一つを個別に診療するのではなく、内臓脂肪症候群の1部分症である可能性を考慮し、十分な生活習慣改善療法を徹底するとともに、他の危険因子の検索も必要であると考えられた。

E. 結論

加齢に伴う内臓脂肪の蓄積は種々の代謝異常（マルチプルリスク）の基盤をなす。従って、高齢者特に閉経後の女性の代謝異常は内臓脂肪症候群の一部分症である可能性を考慮して治療する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

(1) Matsuzawa Y, et al.: New criteria for "obesity disease" in Japan. *Circ J* 2002 in press .

(2) Nagaretani H, et al.: Visceral fat is a major determinant of multiple risk factor clustering in Japanese men with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 24: 2127-2133, 2001.

(3) Nakamura T, et al.: Magnitude of Sustained Multiple Risk Factors for Ischemic Heart Disease in Japanese Employees - A Case-Control Study -. *Japan Circulation Journal*. 65:11-17, 2001

(4) Kobayashi H, et al.: Visceral fat Accumulation Contributes to Insulin Resistance, Small-Sized Low-Density Lipoprotein, and Progression of Coronary Artery Disease in

2. 学会発表

- ・ 第 11 回臨床内分泌代謝：Update 2001 年 3 月 10-11 日
 - (1)肥満と高脂血症の成因の接点 高橋雅彦、他
- ・ 第 44 回日本糖尿病学会総会 2001 年 4 月 16-18 日
 - (2)厚生省：糖尿病発症高危険群におけるインスリン抵抗性とその生活習慣基盤に関する多施設共同追跡調査研究班 中村 正、他
- ・ 第 98 回日本内科学会講演会 2001 年 4 月 12-14 日
 - (3)生活習慣病と脂肪細胞 中村 正、他
- ・ 第 22 回日本肥満学会 2001 年 10 月 11-12 日
 - (4)都市部在住一般健診集団における加齢にともなう肥満度および体脂肪分布の変化とマルチプルリスクとの関連性について 辻井健一、他
 - (5)内臓脂肪量推定指標としてのウエスト周囲径計測基準値妥当性の検証 梁 美和、他
 - (6)腹部脂肪分布評価法の規格統一化(5)－脂肪体積値と脂肪面積の関係について－ 善積 透、他
 - (7)腹部脂肪分布評価法の規格統一化(6)－Magnetic Resonance Imaging を用いた脂肪面積計測の可能性について その 2－ 善積 透、他

G. 知的所有権の所有状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

高齢者高脂血症の予後

分担研究者 板倉 弘重（茨城キリスト教大学教授）

わが国の高脂血症患者約5万例（70才以下）にシンバスタチンを投与して6年間の追跡調査を行った前向きスタディ、J-LIT スタディが行われ、現在、解析中である。予備解析では、高齢者（65-70才）でも、高コレステロール血症は心血管イベントの重要なリスクファクターとなっているようである。

研究目的：血清脂質のコントロールが冠動脈疾患発症リスクを低下させることが欧米の研究で証明されているが、わが国におけるデータはなかった。そこで、わが国における大規模調査が必要であり、J-LIT スタディが計画された。

方法：わが国の高脂血症患者約5万例（70才以下）にシンバスタチンを投与して6年間の追跡調査を行うという前向きスタディ、J-LIT スタディが計画、実施された。その結果は現在、解析中である。

結果、結論、考察：全体では、コレステロールを低下させることによって冠動脈イベント発症率の低下が認められた。一次予防については、第65回日本循環器学会総会にて、2次予防については第10回心臓血管薬物療法国際会議にて発表された。また、予備解析ではコレステロール低下療法による心血管イベント発症については、高齢者（65-70才）の方が若年者より効果が大きいようである。平成13年度には、高齢者に焦点を当てた解析結果が明らかになり、国際学会（DALM）にて結果を発表された。

発表論文

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

Mabuchi, H., Kita, T., Matsuzaki, M., Matsuzawa, Y., Nakaya, N., Oikawa, S., Saito, Y., Sasaki, J., Shimamoto, K., Itakura, H., and the J-LIT Study Group.

A Large Scale Cohort Study on the Relationship between Serum Cholesterol Levels and Coronary Events under Low-Dose Simvastatin Administration in Japanese Hypercholesterolemic Patients with Coronary Heart Disease: Japan Lipid Intervention Trial(J-LIT)- Secondary Prevention Study.

Circulation Journal, in press

Matsuzaki, M., Kita, T., Mabuchi, H., Matsuzawa, Y., Nakaya, N., Oikawa, S., Saito, Y., Sasaki, J., Shimamoto, K., Itakura, H., and the J-LIT Study Group.

A Large Scale Cohort Study on the Relationship between Serum Cholesterol Levels and Coronary Events under Low-Dose Simvastatin Administration in Japanese Patients with Hypercholesterolemia: Japan Lipid Intervention Trial(J-LIT)- Primary Prevention Study.

(J-LIT)- Secondary Prevention Study.

学会発表

XIV International Symposium on Drugs Affecting Lipid Metabolism

September 9-12, 2001 New York, New York

The J-LIT Study: The Relationship Between Plasma Lipid Levels and Risk of Coronary Heart Diseases in Japanese Elderly Hypercholesterolemic Patients without Coronary Heart Disease.

Horiuchi, H., Kita, T., Mabuchi, H., Matsuzaki, M., Matsuzawa, Y., Nakaya, N., Oikawa, S., Saito, Y., Sasaki, J., Shimamoto, K., Itakura, H., the J-LIT Study Group.

「高齢者高脂血症の長期予後に関する研究」

分担研究者 横山信治 名古屋市立大学医学部 生化学第一講座教授

研究要旨：名古屋市立大学第一内科及びその関連施設で冠状動脈造影を施行した110例について、1) コレステリルエステル転送蛋白質（CETP）の遺伝子多形性と血漿CETP濃度、2) LPL及びLCATの血漿中濃度、を測定した。CETPについて、遺伝子異常によるCETP欠損症を除いた106例について検討を行った結果、冠状動脈病変の進行度と血漿CETP濃度の間に直接の有意の相関は認められなかった。CETPは血漿HDLとは有意の相関は無くLDLと正相関を示した。また冠状動脈病変はLDLと弱い正相関、HDLと強い負の相関を示した。TaqIB多形性に於いてB2B2タイプはそれがCETP濃度を下げるときのみHDL上昇による負に危険因子になりうることを示された。LPLとLCATについては、全体としては冠状動脈病変との相関は認められなかったが、非飲酒者群においてのみの解析で、LPLと冠状動脈病変に負の相関が認められた。

A. 研究目的

CETPは血漿リポ蛋白質間でコレステリルエステルを転送することにより、結果としてHDL濃度の主要な制御因子となっている。我が国に於いてその先天的欠損症が多数存在することが知られ、それが高HDL血症呈することから、CETPと冠状動脈硬化症の関連が臨床的に興味を持たれるに至った。遺伝子異常に基づくCETPの低下は高HDL血症の臨床像に反して動脈硬化症のリスクとなるという研究結果が示されているが動物実験の結果は必ずしもこれを支持しない。また正常なCETP遺伝子を持つ群に於ける血漿CETPの血管病変への寄与については、十分な考察は行われていない。また、血漿コレステロール・リポ蛋白質代謝に重要な役割を持つ酵素であるLPLとLCATについても、血中濃度と動脈硬化症との直接的関連は不明確である。本研究の目的は、遺伝子異常によるCETP発現障害を除いた患者群に於いて、冠状動脈病変と血漿CETP濃度・遺伝子多形性との関連を直接検証し、またLPL及びLCAT濃度についても検討しようと言うものである。

B. 研究方法

CETPの測定は酵素免疫法に依った。抗体は以前我々が家兎CETPに対して得たモノクローナル抗体のうちヒトCETPと交叉するものを2種類用いて確立したサンドイッチ法に依った。今回の測定開始に先立ち、本測定系が第一化学薬品によってキット化されたので、これを用いた。患者は名古屋市立大学第一内科およびその関連の病院にて新規に冠状動脈造影を行ったもののうち、70歳以下で抗高脂血症薬服用の既往のないもの（連続110例）を対象とした。それらについて、CETP欠損症については、intron 14G → AとD442G（exon 15）をRT-RFLPにて検索し、D442Gヘテ

ロ4例を除外した。遺伝子多形性については、1405VとTaqIBについて検討した。冠状動脈病変については、AHAによる15文面分類に対しそれぞれ狭窄度を点数化してその合計をcoronary score（SC）とし指標とした。血漿CETP濃度、LPL濃度、LCAT濃度、は特異抗体を用いたELISAにより測定した。総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール、トリグリセリドを脂質は酵素学的に測定した。プロトコールは事前に患者に説明し、文書にて同意を得た。

C. 研究結果

CETP欠損症を除く106例の平均年齢は59.1歳、内訳は男69人・女37人であった。CSとCETPの間に有意の相関関係は認められなかった（ $r = 0.06$ 、 $P = 0.52$ ）。CETP濃度に有意に関連する因子としては、性差（女性 < 男性、 $p < 0.02$ ）、アルコール摂取（常飲者 > 非常飲者、 $p < 0.05$ ）、総コレステロール（ $r = 0.43$ 、 $p < 0.0001$ ）、LDLコレステロール（ $r = 0.36$ 、 $p < 0.0001$ ）が挙げられた。HDLコレステロールとは有意の相関は認められなかった（ $r = 0.08$ 、 $p = 0.40$ ）。CETPはCSとの有意の相関はなく（ $r = 0.06$ 、 $p = 0.52$ ）、また臨床的に冠状動脈疾患と診断された者とそうでない者との間にも差はなかった（ 2.36 ± 0.57 対 2.24 ± 0.21 、 $p = 0.24$ ）。CSとは、総コレステロール、LDLコレステロール、トリグリセリドが正の相関を示し、HDLコレステロールは負の相関を示した。遺伝子多形性1405VがCETP濃度、HDL、CSに何らの関連性を持たなかったのに比べ、CETP濃度はCSの低い（<4）群での多形性に影響を受けた（B1B1 > B2B2、 $p < 0.05$ ）。LPL濃度は、トリグリセリドと負（ $r = -0.36$ 、 $p < 0.0001$ ）