

Kobayashi J, Bujo H, and Saito Y. (2001) Clinical characterization of a case with familial hypobetalipoproteinemia caused by apo B-76, a new truncation of apolipoprotein B, combined with apo E2/E2 phenotype. Intern. Med. 40:1015-1019.

8. Ishii I, Tomizawa A, Kawachi H, Suzuki T, Kotani A, Koshushi I, Itoh H, Morisaki N, Bujo H, Saito Y, Ohmori S, and Kitada M. (2001) Histological and functional analysis of vascular smooth muscle cells in a novel culture system with honeycomb-like structure. Atherosclerosis. 158:377-384

9. Taira K, Bujo H, Kobayashi J, Takahashi K, Miyazaki A, and Saito Y. (2001) Positive family history for CHD and "midband lipoproteins" are potential risk factors of carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis 160:391-397.

10. Kobayashi J, Okamoto H, Otabe M, Bujo H, and Saito Y. (2002) Effect of HDL, from Japanese White Rabbit administered a new cholesteryl ester transfer protein inhibitor JTT-705, on cholesteryl ester accumulation induced by acetylated low density lipoprotein in J774 macrophage. Atherosclerosis. in press.

11. Shibasaki T, Takahashi K, Ito T, Miyazawa S, Ito M, Kobayashi J, Bujo H, Saito Y. (2002) Alterations of insulin sensitivity by the implantation of 3T3-L1 cells in nude mice. A role for TNF- α . Diabetologia. In press.

12. Tanaga K, Bujo H, Inoue M, Mikami K, Kotani K, Takahashi K, Kanno T, and Saito Y. (2002) Increased circulating MDA-LDL levels in patients with coronary artery diseases and its association with the peak sizes of LDL particles. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. in press

13. Zhu Y, Bujo H, Yamazaki H, Hirayama S, Kanaki T, Takahashi K, Shibasaki M, Schneider WJ, and Saito Y. (2002) Enhanced expression of LDLR family member LR11 increases migration of smooth muscle cells in vitro. Circulation. in press.

E. 知的財産権の出願、登録状況
特になし。

家族性複合型高脂血症における核内受容体遺伝子の検討，および LDL-R 遺伝子遺伝子変異の確認されない家族性高コレステロール血症の検討

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，于 文新，東方利徳

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）症例を対象として peroxisome proliferator-activated receptor（PPAR） γ 2 遺伝子および δ 遺伝子を検討した。同定された変異を一般人で検討したところ PPAR γ 2 遺伝子 P12A ヘテロ接合体で有意に HDL-C 低値が認められた。以前 LDL-C 高値と関連があることを報告した PPAR α G395E 変異は機能解析で転写促進を示した。臨床診断家族性高コレステロール血症患者では LDL-R 遺伝子に変異が検出されない症例が 63% 存在しこれらの症例では高脂血症およびアキレス腱肥厚が軽症であった。

た。

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。我々は前回本症に関連して、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したこと、さらにこの変異は一般人においても存在する多型で、一般人においても有意に LDL コレステロール値を上昇と相関があり、血清脂質値に影響を与えていることを報告した。今回この変異が実際に機能に変化をきたしているものであるか検討するため、培養細胞を用いて PPAR α 変異体の機能解析を行った。また PPAR には α 以外に γ および δ のアイソフォームがあることが知られており、同様にこれらの遺伝子変異が血清脂質値に与える影響について PPAR γ 2 および PPAR δ 遺伝子多型についても高脂血症群において検出し、一般人口中における血清脂質値を検討することとした。

また FCHL 同様に高頻度である遺伝性高脂血症として家族性高コレステロール血症（Familial Hypercholesterolemia：FH）がある。FH は LDL-R 遺伝子異常により発症するとされるが、アキレス腱肥厚が軽症な症例や IIb 型の高脂血症を認める症例もあり、このような症例は FCHL の臨床像に類似点が見いだされる。臨床的に FH と診断されている症例について遺伝子レベルで LDL-R 遺伝子に変異が確認される症例と確認されない症例の臨床像を検討し

B. 研究対象と方法

1) FCHL 40 例を含む原発性高脂血症 100 例において PPAR δ および PPAR γ 2 遺伝子の全翻訳領域を PCR-DGGE 法によるスクリーニングを行い、検出された多型の影響を、一般人男性 298 例において検討した。

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。

2) 前回報告した FCHL 患者において同定され、一般人においても 3% に認められる PPAR α 遺伝子 Gly395Glu（G395E）および 0.7% に認められた Asp140Asn（D140N）変異を PPAR α cDNA プラスミドを用いた培養細胞 HepG2 へのトランスフェクションアッセイにて in vitro の機能解析を行った。

3) 以下の診断基準を満たし臨床的に診断された FH 200 家系を対象として LDL-R 遺伝子全翻訳領域をサザンブロット法、PCR-DGGE 法、PCR-SSCP 法、直接塩基配列決定法にて変異の検出を行った。LDL-R 遺伝子に変異が検出されない症例では家族性欠陥アポ B 血症（Familial Defective Apolipoprotein B-100；FDB）の原因となりうるアポ B100 遺伝子コドン 3500 周辺について PCR-DGGE 法によるスクリーニングを行った。

FH 診断基準；① TC 230mg/dl 以上で腱黄色腫を認めること。② 一親等に本症があり、TC 230mg/dl 以上であること。①もしくは②のい

ずれかを満足するものを臨床的に FH と診断した。

(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、高脂血症に参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。本遺伝子解析研究は金沢大学ヒトゲノム倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

1) PPAR δ 遺伝子において Thr411 (silent C to T) を、PPAR γ 2 遺伝子に Pro12Ala, Pro297 (silent C to G), His477 (silent C to T) を認めた。PPAR γ 2 遺伝子 P12A 変異は一般人の 7% に存在し、血清脂質値の検討においては有意に HDL-C 低値と関連があった。これまでに PPAR γ 2H477H はサイレント変異でアミノ酸置換はないが、総コレステロール値が低かったとする報告がある。今回の我々の検討では血清脂質値に影響は見られなかった。その他の多型は血清脂質値に有意な変化を認めなかった。(Table 1.)

2) HepG2 細胞に対する *in vitro* のトランスフェクションアッセイによる機能解析において PPAR α 遺伝子 G395E および D140N 変異はいずれも wild type と比較し有意に機能亢進を示した。

3) 臨床診断 FH 200 家系中、125 家系 (62.5%) で 37 種類の LDL-R 変異が同定された。残り 75 家系 (37.5%) は LDL-R 遺伝子に変異は確認されなかった。FDB は今回の検討からは見いだされなかった。LDL-R に遺伝子変異が検出されなかった発端者は有意に TC および LDL-C が低値であった。TG に明らかな差は認めなかった。またアキレス腱肥厚出現率に有意差は認められなかったが、アキレス腱肥厚の程度は有意に軽症であった。またリンパ球における LDL-R 活性は有意ではないものの LDL-R 変異確定群に見られた LDL-R 活性の低下は変異が検出されない群において認められなかった。(Table 2.)

D. 考察

FCHL は当初常染色体優性遺伝性疾患として報告されたが、一般人 100 人に 1 人と極めて高頻度に存在するにもかかわらず、現在までその主原因遺伝子は、いまだ明らかではない。現在も単一遺伝子によるとする仮説に基づきリンケージ解析等が続けられているが、その一方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も示唆されるに至っている。われわれ

前回 FCHL 患者において同定した核内受容体 PPAR α 遺伝子 G395E 変異は、欧米にて報告されている L162V 変異同様に機能解析では亢進を示し、一般人において高脂血症の素因として影響を及ぼしている。ただしその血清脂質値上昇の程度は FCHL 患者家系内における変異の有無での検討よりも軽症であり、どちらかといえば前述の後者のように他の遺伝素因、環境素因と共に相乗的に高脂血症をきたす可能性を示唆するものである。我々の検討では PPAR γ 2P12A 変異ヘテロ接合体は有意に HDL-C 低値と相関が見られた。同変異については糖尿病抵抗性との関連が示唆されているが、Mori らは糖尿病患者におけるコレステロール値の上昇との関連を (Diabetes 2001)、Pihlajamaki らは高齢者 Ala ホモ接合体で HDL-C 上昇と有意の相関があったこと (Atherosclerosis 2000) を報告している。Pihlajamaki らの報告でも有意ではないものの Ala ヘテロ接合体は HDL-C は低値をとる傾向を示しており、我々の検討と矛盾する結果ではないが、その機序は耐糖能障害にも関連しうるため解釈は難しい。

臨床診断 FH における LDL-R 変異確定の有無による検討では、興味深いことに LDL-R 変異の確定されない症例は軽症例であった。すなわち高 LDL-C 血症の程度は軽く、アキレス腱肥厚の出現率は差がないものの肥厚の程度は軽症であった。リンパ球は線維芽細胞に比べて LDL-R 活性が FH と正常人との差が小さいが、採血で測定可能であり簡便な検査法である。我々は以前 FH と非 FH とのカットオフ値は 90% 程度が適切であることを報告しているが、今回の検討でも LDL-R 変異が確定した群の平均値は 84.3% であった。これは前回の我々の検討に一致する結果であるが、この検査は LDL-R 結合までを評価するものであり、細胞内への取り込みおよびリサイクリングの障害については反映されない検査法としての限界も示していると思われる。しかしこれを考慮しても LDL-R 変異非検出症例では明らかな LDL-R 活性低下が見られず、これらの症例は LDL-R 遺伝子以外の原因遺伝子により FH 様の臨床像を呈している可能性は否定できない。今回の検討は全エクソンおよび隣接するイントロンを対象としているため、エクソンから離れた位置の変異が検出できなかった可能性は否定できない。なおアポ B 遺伝子コドン 3500 周辺には遺伝子変異は検出されず、家族性欠陥アポ B 血症は否定的であった。しかし LDL-R 変異非検出症例では FCHL に特徴的とされるアポ B/LDL-C 比の上昇は

Table 1. 一般人男性298例におけるPPAR γ 2遺伝子多型

	PPAR γ 2 P12A			PPAR γ 2 P297P			PPAR γ 2 H477H		
	wt/wt	hetero	p-value	C/C	C/G	p-value	C/C	C/T T/T	p-value
Number	278	20		279	19		210	88	
Age (years)	46 \pm 10	48 \pm 9	ns	46 \pm 9	47 \pm 12	ns	46 \pm 10	48 \pm 9	ns
Height (cm)	169 \pm 6	168 \pm 5	ns	169 \pm 6	170 \pm 5	ns	169 \pm 6	168 \pm 5	ns
Weight (kg)	67.1 \pm 8	67.4 \pm 6	ns	67.0 \pm 8	69.5 \pm 10	ns	67.2 \pm 9	67.1 \pm 7	ns
BMI (kg/m ²)	23.6 \pm 3	23.9 \pm 2	ns	23.5 \pm 2	24.1 \pm 3	ns	23.6 \pm 3	23.6 \pm 2	ns
TC (mg/dl)	194 \pm 33	192 \pm 31	ns	194 \pm 33	191 \pm 30	ns	192 \pm 32	199 \pm 34	ns
TG (mg/dl)	138 \pm 93	124 \pm 51	ns	136 \pm 88	154 \pm 120	ns	131 \pm 83	153 \pm 106	ns
HDL-C (mg/dl)	49 \pm 12	42 \pm 10	p=0.018	48 \pm 12	48 \pm 13	ns	48 \pm 12	49 \pm 13	ns
LDL-C (mg/dl)	119 \pm 30	125 \pm 34	ns	119 \pm 31	117 \pm 30	ns	119 \pm 30	120 \pm 33	ns

Table 2. 臨床診断FHにおけるLDL-R変異の有無による臨床像の検討.

	LDL-R mutation (+)	LDL-R mutation (-)	p value
Number	125	75	
M/F	58/67	32/43	ns
Age (years)	47 \pm 16	44 \pm 15	ns
BMI (kg/m ²)	22.5 \pm 3.0	24.0 \pm 4.2	ns
TC (mg/dl)	336 \pm 57	298 \pm 65	<0.001
TG (mg/dl)	135 \pm 84	140 \pm 81	ns
HDL-C (mg/dl)	44 \pm 13	45 \pm 12	ns
LDL-C (mg/dl)	266 \pm 57	233 \pm 58	<0.01
ApoA1 (mg/dl)	118 \pm 18	108 \pm 26	ns
ApoB (mg/dl)	185 \pm 46	159 \pm 35	0.02
ApoE (mg/dl)	6.8 \pm 0.3	6.3 \pm 0.2	ns
ApoB/LDL-C	0.73 \pm 0.13	0.72 \pm 0.15	ns
Xanthoma	77%	73%	ns
ATT (mm)	13.2 \pm 4.1	11.2 \pm 2.6	0.003
CHD	29%	22%	0.05
LDL-R activity*	84.3 \pm 20.2	108.8 \pm 40.8	0.09

* lymphocyte

は認められず、少なくともこれらの症例が FCHL の大部分を占めるということはなさそうである。これらの症例がどのような原因により高脂血症をきたしているのかは今後さらに検討を進める必要がある。

E. 結論

- 1) FCHLを対象としてPPAR γ 2遺伝子および δ 遺伝子を検索し、同定された変異を一般人において検討した。PPAR γ 2遺伝子P12A変異はHDL-C値と有意な関連が見られた。
- 2) PPAR α 遺伝子G395EおよびD140N変異はin vitroの機能解析で転写促進を示した。
- 3) 臨床診断FHにおいてLDL-R遺伝子に変異が検出されない症例は血清脂質値およびアキレス腱肥厚が軽症であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Lu H, Higashikata T, Inazu A, Nohara A, Yu W, Shimizu M, Mabuchi H. Association of Estrogen Receptor alpha Gene Polymorphisms with Coronary Artery Disease in Patients with Familial Hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* (in press)
- 2) Noji Y, Higashikata T, Inazu A, Nohara A, Ueda K, Miyamoto S, Kajinami K, Takegoshi T, Koizumi J, Mabuchi H, For the Hokuriku NK-104 Study Group. Long-term Treatment with Pitavastatin (NK-104) a New HMG-CoA Reductase Inhibitor, of Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* (in press)
- 3) Inazu A, Mabuchi H. An unsolved mystery of promoter variation in CETP gene and atherosclerosis. *Eur J Clin Invest*. 31(7):558-559, 2001.
- 4) Akihiro Inazu, Yoshiko Nishimura, Yumiko Terada, Hiroshi Mabuchi. Effects of hepatic lipase gene promoter nucleotide variations on serum HDL cholesterol concentration in the general Japanese population. *J Hum Genet*. 46: 172-177, 2001.
- 5) Noji Y, Kajinami K, Kawashiri MA, Todo Y, Horita T, Nohara A, Higashikata T, Inazu A, Koizumi J, Takegoshi T, Mabuchi H. Circulating matrix metalloproteinases

and their inhibitors in premature coronary atherosclerosis. *Clin Chem Lab Med*. 39(5):380-384, 2001.

2. 学会発表

- 1) Hong Lu, Toshinori Higashikata, Hiroshi Mabuchi et al. Association of estrogen receptor alpha gene polymorphisms with coronary artery disease in patients with familial hypercholesterolemia. XIV International Symposium on Drug Affecting Lipid Metabolism, Sep 9-12, 2001.
- 2) Zhi-Ping Huang, Akihiro Inazu, Hiroshi Mabuchi et al. Decreased SR-BI and increased LDL receptor expressions by CETP antisense treatment in HepG2 cells. XIV International Symposium on Drug Affecting Lipid Metabolism, Sep 9-12, 2001.
- 3) Yoshihiro Noji, Akihiro Inazu, Hiroshi Mabuchi, et al. Clinical manifestation and gene analysis of a case of pseudoxanthoma elasticum (PXE) associated with familial hypercholesterolemia (FH). XIV International Symposium on Drug Affecting Lipid Metabolism, Sep 9-12, 2001.
- 4) Yu Wenxin, Atsushi Nohara, Hiroshi Mabuchi, et al. LDL-receptor gene mutations in Japanese patients with familial hypercholesterolemia. XIV International Symposium on Drug Affecting Lipid Metabolism, Sep 9-12, 2001.
- 5) Atsushi Nohara, Kenji Miwa, Hiroshi Mabuchi, et al. A novel gain-of-function polymorphism in peroxisome proliferator activated receptor-alpha gene associated with elevated plasma cholesterol levels. XIV International Symposium on Drug Affecting Lipid Metabolism, Sep 9-12, 2001.
- 6) Akimichi Asano, Kunimasa Yagi, Hiroshi Mabuchi. A novel dominant-negative mutation in the hepatocyte nuclear factor-1alpha in diabetic patients with familial combined hyperlipidemia. XIV International Symposium on Drug Affecting Lipid Metabolism, Sep 9-12, 2001.
- 7) Toshinori Higashikata, Atsushi Nohara, Hiroshi Mabuchi, et al. Weaning from

- LDL-apheresis treatment in two hypercholesterolemic patients with coronary heart disease by using atorvastatin. XIV International Symposium on Drug Affecting Lipid Metabolism, Sep 9-12, 2001.
- 8) Junji Koizumi, Masami Shimizu, Hiroshi Mabuchi, et al. XIV International Symposium on Drug Affecting Lipid Metabolism, Sep 9-12, 2001.
- 10) Tatsuo Haraki, Kosei Ueda, Hiroshi Mabuchi, et al. XIV International Symposium on Drug Affecting Lipid Metabolism, Sep 9-12, 2001.
- 11) 野末 剛、東方 利徳、馬淵 宏他. 脳腱黄色腫症 (Cerebrotendinous xanthomatosis; CTX) の遺伝子解析とケノデオキシコール酸 (CDCA) の治療効果. 第 33 回日本動脈硬化学会総会, 2001.
- 12) 野末 剛、東方 利徳、馬淵 宏他. Pravastatin・Simvastatin 併用療法から Atorvastatin 単独療法への切り替え. 第 33 回日本動脈硬化学会総会, 2001.
- 13) 呂 紅、東方 利徳、馬淵 宏他. Association of estrogen receptor alpha gene polymorphisms with coronary artery disease in patients with familial hypercholesterolemia. 第 33 回日本動脈硬化学会総会, 2001.
- 14) 于 文新、野原 淳、馬淵 宏他. 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解析. 第 33 回日本動脈硬化学会総会, 2001.
- 15) 堀田 孝裕、東方 利徳、馬淵 宏他. 家族性高コレステロール血症における大血管瘤形成について? LDL 受容体遺伝子高頻度変異 (K790X) 症例における検討?. 第 33 回日本動脈硬化学会総会, 2001.
- 16) 野原 淳、水野美保子、馬淵 宏他. Peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) ミスセンス変異体が一般人の血清脂質値に与える影響. 第 33 回日本動脈硬化学会総会, 2001.
- 17) 東方 利徳、三輪 健二、馬淵 宏他. 家族性高コレステロール血症 (FH) に対する全血 LDL 吸着器 (direct adsorption of lipoproteins, DALI) を用いた LDL アフェレーシス (LDL-A) 治療. 第 33 回日本動脈硬化学会総会, 2001.
- 18) 馬淵 宏. 「動脈硬化診療ガイドライン」

の提案. 第 33 回日本動脈硬化学会総会, 2001.

19) Atsushi Nohara, Mihoko Mizuno, Hiroshi Mabuchi, et al. PPAR- α variant is associated with primary hyperlipidemia. 第 65 回日本循環器学会, 2001.

G. 知的所有権の取得状況

- | | |
|-----------|----|
| 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（原発性高脂血症調査研究事業）
分担研究報告書

FCHL 患者で発見された Acyl-CoA:Cholesterol Acyltransferase-1 (ACAT-1)
遺伝子変異と血清脂質・アポ蛋白との関連について
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) の原因遺伝子候補として Acyl-CoA:Cholesterol Acyltransferase-1 (ACAT-1) 遺伝子を 30 名の FCHL 患者で解析し、2 つの遺伝子変異を発見した (R526G, -77G? A)。R526G 変異は高脂血症者及び正脂血症者の脂質・アポ蛋白濃度に影響を与えないサイレントな変異であった。-77G? A 変異は R526G 変異と同様に正脂血症者の脂質・アポ蛋白濃度には影響を与えなかったが高脂血症者では HDL-C、アポ A-I 濃度に大きな影響を与えた。-77G? A 変異を有する高脂血症患者では変異を持たない患者に比べ HDL-C、アポ A-I 濃度は有意な高値を示した。以上の結果から ACAT-1 の肝臓或いはマクロファージにおける活性の変化が血中 HDL 濃度を制御している可能性が示唆された。

A. 研究目的

Acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT) は細胞内で遊離コレステロール (FC) をエステル化する酵素でその活性亢進は apoB 含有リポ蛋白の増加と関連する事が動物実験から報告されている。しかしヒトでは 2 つの ACAT (ACAT-1, ACAT-2) のどちらが肝臓で発現しているのか、またその活性がリポ蛋白代謝にどのような影響を与えるかについては未だに不明である。私達は ACAT-2 に関して遺伝子異常とリポ蛋白代謝について既に報告しているが、リポ蛋白代謝との特異的な関連は認めなかった。今回は ACAT-1 について遺伝子解析を行い、リポ蛋白代謝との関連を検討した。

B. 研究方法

ACAT-1 の遺伝子構造はすでに発表されていたが、症例解析のための情報は充分でなかった。そこで、TY. Chang (Dartmouth Medical School) の協力を得て独自に症例解析に必要な ACAT-1 遺伝子の構造を明確にした。その後、30 名の FCHL 患者の ACAT-1 遺伝子を白血球を用いて全解析し、2 つの遺伝子変異を発見した (R526G, -77G? A)。次に、これらの遺伝子変異が FCHL に特異的であるのかを検討するため、本研究では 137 名の正脂血症者及び 151 名の高脂血症者について 2 つの変異を direct sequencing で解析し、遺伝子変異と血液中の脂質・アポ蛋白濃度との関連を解析した。

C. 研究結果

R526G の変異アリル頻度は正脂血症者 0.686、高脂血症者 0.635 で有意差は認めなかった。また、R526G は正脂血症者及び高脂血症者の脂質・アポ蛋白濃度に影響を与えなかった。3' -UTR の 1 塩基変異 -77G? A の変異アリル頻度は正脂血症者 0.515、高脂血症者 0.493 で両者間に有意差は認められなかった。この変異は R526G と同様に正脂血症者の脂質・アポ蛋白濃度には影響を与えなかった。しかし、高脂血症者では変異を有する群 (GA, AA) の HDL-C 濃度 (GG: 48 ± 2, GA: 58 ± 2, AA: 59 ± 3 mg/dl, p<0.001) 及びアポ A-I 濃度 (GG: 134 ± 2, GA: 148 ± 3, AA: 149 ± 5 mg/dl, p<0.001) は変異のない群 (GG) に比べ有意に高かった。次に高脂血症タイプ別に -77G? A 変異の影響を調べた。IIa 型高脂血症 (61 名) では変異を有する群で HDL-C 濃度 (GG: 57 ± 3, GA: 64 ± 3, AA: 67 ± 4 mg/dl)、アポ A-I 濃度 (GG: 141 ± 7, GA: 157 ± 5, AA: 154 ± 8 mg/dl) は共に高い傾向にはあったが有意差は認められなかった。IIb 型高脂血症 (44 名) では変異を有する群で HDL-C 濃度 (GG: 39 ± 2, GA: 51 ± 3, AA: 47 ± 3 mg/dl, p<0.01)、アポ A-I 濃度 (GG: 127 ± 6, GA: 143 ± 5, AA: 145 ± 6 mg/dl, p<0.05) と有意な高値を示した。IV 型高脂血症 (46 名) では両群に全く差を認めなかった。IIa、IIb で変異を有する群と有さない群で HDL 関連以外の脂質・アポ蛋白濃度には有意差は認められなかった。FCHL (85 名) では変異を有する群で (GG: 48 ± 3, GA: 58 ± 3, AA: 59 ± 4 mg/dl, p<0.001) 及びアポ A-I 濃度 (GG: 136 ± 5, GA:

151 ± 4, AA: 154 ± 6 mg/dl, p<0.01)は変異のない群 (GG) に比べ有意に高かった。

D. 考察

今回私達は ACAT-1 遺伝子変異 (-77G-A) が高脂血症患者で血中 HDL-C、apoA-I 濃度に影響を与える事を見いだした。高脂血症患者でも特に IIb 型、FCHL 患者で強い影響が認められた。RT-PCR を用いた mRNA サイズの検討では GG、GA、AA でサイズに変化はなく、ACAT 活性に変化があるとすれば転写レベルで本変異が関係している事が考えられた。最近の研究では、血中 HDL 濃度には ABCA1 の関与が報告されている。ABCA1 は肝臓やマクロファージに発現しているが、マクロファージの ABCA1 を選択的に欠損させた場合でも血中 HDL 濃度には大きな影響は認められなかったという報告から考えると血中 HDL 濃度に影響を与えるのは肝臓に発現する ABCA1 である可能性が高いと思われる。本研究での高脂血症患者、特に IIb 型で ACAT-1 の遺伝子変異が HDL 濃度に影響を与える事実は肝臓からの ABCA1 を経由したコレステロールの放出が HDL 濃度に大きく関与していることを示すものかもしれない。

肝臓での ACAT-1 の発現が充分で無い場合、高脂血症患者で増加することが予測される細胞内 FC は VLDL としての放出よりも HDL として血中に放出されるのであろう。まとめとして、高脂血症患者では細胞内の FC 濃度も血中 HDL の調節因子であることが示唆された。また、FCHL に認められる低 HDL 血症の要因として今後 ACAT-1 の関与も考慮すべきであろう。動脈硬化との関連でも、-77G-A 変異の頻度が高い事から ABCA1 や細胞外の FC acceptor に異常が存在する場合、変異の存在が細胞内の FC 濃度を上げ、細胞障害を起こす可能性も考えられた。また、マクロファージの泡沫化抑制、FC 蓄積等から動脈硬化を促進する可能性も考えられる。今後 CAD 患者の解析、及び変異 ACAT-1 の発現実験等を通して ACAT-1 の生理的意義を検討していきたい。

E. 結論

今回の研究では、成人患者が中心で小児においての遺伝子解析は行わなかった。小児では遺伝子解析へのアレルギーが最近強くなっており承諾を得ることが難しくなっている。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。これまで遺伝子異常とその表現形の関連はその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。そのためにも、地道に解析の承諾を得る努力を続け、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て行きたい。

F. 研究発表

1. 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* 1531: 230-240, 2001.

2. Arashiro R, Katsuren K, Maung KK, Fukuyama S, Ohta T. Effect Of A Common Mutation (D442G) Of The Cholesteryl Ester Transfer Protein Gene On Lipids And Lipoproteins In Children. *Pediatr Res* 50: 455-459, 2001

G. 知的所有権の取得状況

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | なし |

（分担）研究報告書

健常小児を対象とした家族性複合型高脂血症 FCHL 調査成績とその展開について

分担研究者 岡田知雄 日本大学医学部小児科

研究協力者 有坂 治 独協医科大学小児科

研究協力者 杉原茂孝 東京女子医大第二病院小児科

研究要旨

小児 FCHL 疑診例では全員が small, dense LDL (SDLDL) であったが、小児の SDLDL についてはまだ不明な点が多い。今回、成長に伴う SDLDL の出現頻度や肥満の経過に伴う LDL 粒子サイズについて検討した。新生児期には SDLDL は見られず、また学童期に肥満度が変化しても粒子サイズは変化しなかった。幼児から学童への血清脂質変化追跡（千葉県）は、IIb とその背景を解明するため、その集団全体の追跡が検討された。平成 5 年度に 4? 5 歳児童健診を受け、その 5 年後、8 年後に追跡された。幼児期から学童期 9-10 歳にかけては、TC, HDLC の上昇が認められたが、学童期から思春期には増加はなく TC はわずかに低下傾向を示した。肥満度はこの集団では 4-5 歳から 9-10 歳にかけて増加傾向が認められた。

また、本研究を遂行するうちに必然的に現状におけるわが国の健常な小児自体の血清脂質レベルとその基準値に関する検討が必要となった。1993 年から 1999 年にかけて全国 19 都府県から集められた 9 歳? 16 歳の小児の調査成績を対象に分析した。さらに、FCHL のような遺伝的素因と環境因子との相互作用により高脂血症を発現すると考えられる家族性高脂血症をスクリーニングするためのわが国の上述した小児データに基づく基準値の検討も行った。その結果、LDL コレステロール値 LDLC の 75th パーセンタイル値は 110mg/dl、と National Cholesterol Education Program の基準値を追認する結果となった。また、TC、LDLC の各値の相対頻度は 1990 年に報告された「日本人の血清脂質調査研究班」の小児 9 歳以上の報告とよく一致していた。

A. 研究目的

家族性複合型高脂血症 (FCHL) コーホート調査
- 小型高密度低比重リポ蛋白 (LDL) 粒子サイズに関する検討 -

有坂 治, 小嶋恵美, 今高麻理子,
三宅紀子*

獨協医科大学小児科,

順天堂大学臨床病理科*

昨年度は、小児コーホート調査において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 粒子は全例が small dense LDL (SDLDL) 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。

今年度は、LDL 粒子の直径サイズを多数例の新生児、学童、成人および冠動脈疾患患者で測定し、成長に伴う小型 LDL 粒子の出現頻度、LDL 粒子サイズと肥満や脂質値との関係、肥満の経過に伴う LDL 粒子サイズの変化を検討した。

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)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。

1) LDL粒子サイズの測定

対象は1998?2001年に当院で採血した在胎25?41週の未熟児・新生児31例(平均出生体重1967g)、およびコーホート内の学童(8?13歳)286例、健康成人214例、および冠動脈疾患患者213例(J病院)。LDL粒子径は、血清5 μ lを密度勾配電気泳法で泳動後、LDLの泳動バンドをコンピュータで画像処理して求めた。Kraussらに従い直径25.5nm以下をSDLDL、25.5nm以上をnonSDLDLと判定した。

2) LDL粒子サイズと肥満や血清脂質値との関係

小児286名において、BMIや脂質値とLDLサイズの関係を検討した。さらに32例において、1~3年の経過で、LDL粒子サイズの変化と肥満との関係を検討した。

C. 結果

1) SDLDLの頻度

SDLDLは新生児では認められず、その出現頻度は、新生児0、学童7%、成人19%および冠動脈疾患患者39%であった。また新生児のLDL粒子径は25.6~28.2nmでありは学童や成人値(24?26nm)より大であった。

2) LDL粒子サイズと肥満度・脂質値との関係

LDL粒子径(nm)と各パラメーターとの相関は、BMI($r=-0.30$, $p<0.01$), HDL-C($r=0.54$, $p<0.01$), LDL-C($r=0.02$, ns), TG($r=-0.44$, $p<0.01$), apoA1($r=0.35$, $p<0.01$), apoB($r=0.19$, $p<0.05$), および動脈硬化指数($r=0.46$, $p<0.01$)であった。

3) 肥満の経過とLDL粒子サイズ

1~3年の追跡例(32例)においては、肥満の改善や悪化とLDL粒子サイズの変化との間には明らかな関係は認められなかった。

D. 考察

LDL粒子の小型化には、遺伝的因子および環境因子が関与するとされるが、今回、新生児のLDL粒子サイズは学童の粒子サイズより大きく、出生後に小型化することが示された。これまでの検討で、学童年齢でSDLDLの出現が認められたが、幼児期におけるSDLDLの出現の有無および頻度について明らかでない。次年度の検討課題とする。

また、横断的検討では、LDL粒子サイズと肥満度との間には負の相関が認められたが、肥満児を1~3年間追跡した縦断的検討においては、LDL粒子サイズの変化(SDLDL \rightarrow NSDLDLあるいはNSDLDL \rightarrow SDLDL)と肥満度の変化(悪化あるいは改善)との関係は明らかでなかった。

最近、高トリグリセリド血症とSDLDL形成との関係が注目されている(Kondo A, et al: Clin Chem 2001)。今後、空腹時のみならず、食後血清トリグリセリド値とLDL粒子サイズとの関係についての検討も必要である。さらに、SDLDL出現とトリグリセリド値との関係が年齢により異なるのかどうかの検討も行いたい。

E. 結論

今年度は、これまで測定してきた学童、健康成人および冠動脈疾患患者に加えて、新たに新生児でLDL粒子サイズを測定し、新生児のLDL粒子は学童平均より大きく、SDLDLの出現がない(32例において)ことを示した。さらに、肥満の長期経過とLDL粒子サイズの変化との関係を検討したところ、肥満度の変化とLDL粒子径の変化との間には明らかな関係は認められなかった。

F. 研究発表

1) 星恵美, 今高麻理子, 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 22 回日本肥満学会プログラム・抄録集, 2000

2) 小嶋恵美, 今高麻理子, 有阪治, 他: 新生児, 学童, 成人および冠動脈疾患患者における SLDL の頻度. 第 23 回日本肥満学会プログラム・抄録集, 2001

3) Imataka M: Prevalence of small dense low-density lipoprotein particles in children, adults and coronary artery disease patients. Dokkyo J Med Sciences 28:617-622, 2001

4) Fujiwara S, Kojima M, Arisaka O: Association of small dense LDL and hypertriglyceridemia firms with age (in preparation)

幼児・学童の生活習慣病健診における血清脂質の変動についての研究

杉原茂孝¹、藤田幸子¹、伊藤けい子¹、村田光範^{1,2}
石井荘子²、坂本元子²

東京女子医科大学附属第二病院小児科¹、
和洋女子大学²

A. 研究目的

我々は、昨年度、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 424 名中 2 例 (0.47%)、女子 451 名中 3 例 (0.67%) に、IIb 型高脂血症が認められた。そのなかに肥満傾向児はなかった。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 (表 1)。

そこで、今回、平成 5 年度に 4-5 歳児健診を受け、その 5 年後 (平成 10 年) と 8 年後 (平成 13 年) に経過を追うことのできた 237 名 (男子 119 名、女子 118 名) を対象とし、成長に伴う血清脂質の変動について解析した。

B. 研究方法

対象は、平成 5 年度に千葉県 Y 市において、生活習慣病健診を受けた 4-5 歳児 249 名 (男子 126 名、女子 123 名) 中、その 5 年後 (平成 10 年、9-10 歳時) と 8 年後 (平成 13 年、12-13 歳時) に経過を追うことのできた 237 名 (男子 119 名、女子 118 名) である。

TC 値、HDL-C 値、動脈硬化指数 (AI)、肥満度などの変動について検討を行った。

肥満度は、性別・年齢別・身長別標準体重表より算出した。動脈硬化指数 (AI) は、 $AI = (TC - HDL - C) / HDL - C$ により算出した。

4-5 歳時を A、9-10 歳時を B、12-13 歳時を C とする。

A、B、C 時のいずれかの健診時に高 TC 血症 (200mg/dl 以上) が 1 回以上認められたのは男子 26 名、女子 21 名であった。この集団についても検討を行った。

C. 結果

4-5 歳の幼児期 (A) と 5 年後 (B)、および 8 年後 (C) の TC、HDL-C、AI、肥満度にそれぞれ有意な相関がみられた。特に B と C の間で高い相関係数 (0.70-0.89) が得られた (表 2)。

男子 119 名、女子 118 名について成長に伴う変動を調べたところ、TC、HDL-C はともに幼児期 (A) から学童期 (B) にかけて上昇し、TC は学童期から思春期 (C) にかけて減少、HDL-C は学童期から思春期にかけて横ばいであった (図 1)。AI は男女とも幼児期から学童期、思春期

へと低下した (図 2)。この間肥満度の分布に有意な差はなかった。

A、B、C 時のいずれかの健診時に高 TC 血症 (200mg/dl 以上) が 1 回以上認められた男子 26 名 (22%)、女子 21 名 (18%) についても、成長に伴い同様の変動がみられた。

血清脂質と肥満度との関係をみると (表 3)、男子では、幼児期 (A) に TC が肥満度と負の相関を示したが、HDL-C と AI は肥満度と有意な関連を示さなかった。学童期 (B)、思春期 (C) には HDL-C が肥満度と負の相関、AI が正の相関を示した。女子では、A 時には TC、HDL-C、AI ともに肥満度と有意な相関を示さず、B 時に HDL-C と AI が肥満度との関連を示した。C 時にはその関連は弱まった。

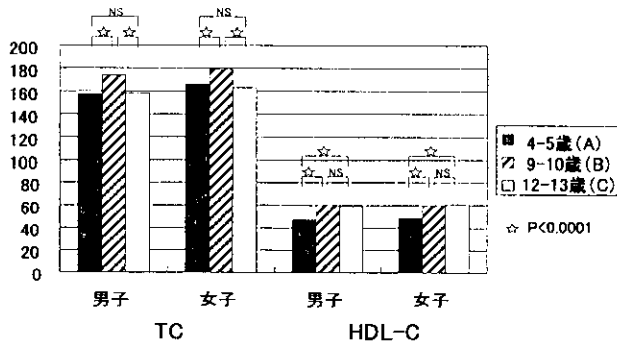
即ち、TC は体型との関連が少なく、HDL-C と AI は学童期から思春期初期に肥満との関連が強くみられた。

D. 結論

TC、HDL-C、AI、肥満度は幼児期から学童期、思春期へとそれぞれトラッキングを示した。TC、HDL-C、AI は幼児期から学童期、思春期へとそれぞれ異なった様式で成長に伴い変動した。

血清脂質と肥満度との関連は幼児期にはほとんどみられないが、HDL-C については、学童期から思春期初期に肥満度との関連が著明にみられた。

図 1. TC および HDL-C の成長に伴う変動 (平均値)



E. 研究発表

1. 論文発表

Ikezaki, A., M. Murata, S. Sugihara et. al. Clinical characteristics of obese Japanese children with acanthosis nigricans. Clin Pediatr Endocrinol, 10: 47-52, 2001.

2. 学会発表

1) 杉原茂孝, 伊藤けい子, 寒川賢治, 他. ミニシンポジウム I. 肥満臨床-3. 単純性肥満児における血中グレリンの検討. 第 22 回日本肥満学会, 2001 年, 10 月, 前橋

2) 杉原茂孝, 岩間彩香, 三浦直子, 池崎綾子, 松岡尚史, 近藤千里, 伊藤けい子. 単純性肥満児における acanthosis nigricans とインスリン抵抗性, 腹囲, adipocytokine の関連, 及びその性差. 第 15 回日本小児脂質研究会, 2001 年 11 月 30 日, 北九州市.

表 1. 4-5歳時に生活習慣病健診でIIb型高脂血症がみられた5例と5年後の健診結果

症例	性	4-5歳時					9-10歳時				
		肥満度 (%)	TC (mg/dl)	HDL-C (mg/dl)	LDL-C (mg/dl)	TG (mg/dl)	AI	肥満度 (%)	TC (mg/dl)	HDL-C (mg/dl)	AI
1	男	11.3	225	51	140	172	3.4	9.0	201	54	2.7
2	男	-5.4	232	61	129	212	2.8	-16.9	220	72	2.1
3	女	-5.5	227	51	125	254	3.5	6.7	203	55	2.7
4	女	12.9	204	38	135	157	4.4	-7.9	232	54	3.3
5	女	-8.0	219	54	121	219	3.1	-8.9	185	57	2.2

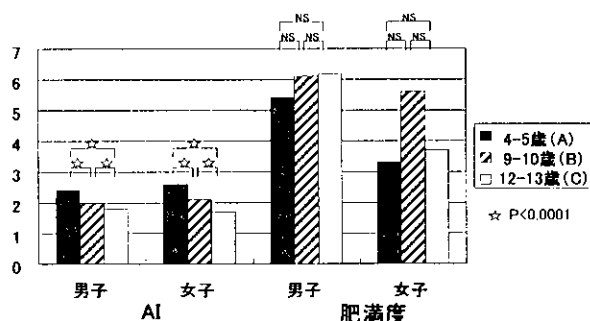
表 3. 4-5歳時 (A) から 5 年後 (B)、および 8 年後 (C) の血清脂質と肥満度の相関関係

		(Spearman の順位相関係数 r_s)		
		TC	HDL-C	AI
男子				
A	4-5歳時 (幼児期)	-0.205	-0.179	0.003
B	9-10歳時 (学童期)	0.187	-0.251	0.429
C	12-13歳時 (思春期)	0.071	-0.307	0.377
女子				
A	4-5歳時 (幼児期)	-0.062	0.062	-0.120
B	9-10歳時 (学童期)	0.013	-0.401	0.409
C	12-13歳時 (思春期)	-0.114	-0.198	0.144

表2. 4-5歳時(A)から5年後(B)、および8年後(C)へのtracking

(Spearmanの順位相関係数 r_s)				
男子	TC	HDL-C	AI	肥満度
A と B	0.693	0.658	0.567	0.618
A と C	0.620	0.578	0.490	0.584
B と C	0.761	0.811	0.806	0.888
女子	TC	HDL-C	AI	肥満度
A と B	0.633	0.515	0.571	0.522
A と C	0.624	0.595	0.657	0.515
B と C	0.620	0.760	0.705	0.783

図2. 動脈硬化指数(AI) および肥満度の成長に伴う変動(平均値)



小児における血清脂質基準値の検討—1993年から1999年における予防医学事業中央会成績から—

岡田知雄¹、村田光範²、山内邦昭³、原田研介¹
 日本大学医学部小児科学教室¹
 東京女子医大第二病院小児科²
 東京都予防医学協会³

A 研究目的

過去における本学会において FCHL を小児期に同定する作業で常に問題になったのは、現在のわが国の小児の血清脂質の現状と基準値はどのようになっているのか、という基本的な

問題であった。今日まで、小児の血清脂質の正常値とされてきた内容は、世界各国において用いられている National Cholesterol Education Program の勧告かそれに類似した値であって、わが国全体の血清脂質の現状をもとにした成績ではなかった。当然、人種差や冠動脈疾患の罹病率等は異なることから、小児においてもわが国独自のデータを基にした解析がなされる必要があると考え、検討した。

B 研究方法

対象は、1993年から1999年の7年間に日本各地で行われた小児生活習慣病予防健診を受診し、予防医学事業中央会により集計された9歳?16歳の小児。総コレステロール(TC)、HDLコレステロール(HDL-C)、トリグリセライド(TG)を空腹時に得られた検体より測定し、Friedewald式よりLDLコレステロール(LDL-C)を算出した。各血清脂質について、1999年に得られた性別年齢別測定値の平均値と有意差の認められない(student t-test)各健診年度の性別年齢別群を抽出して、パーセンタイル値(th%)を求めた。TC、LDLCの基準値は小児に対するNational Cholesterol Education Programガイドラインに従って、75th%、95th%をカットオフ値として適性域、境界域、高値を設定した。HDL-C、TGのカットオフ値はそれぞれ5th%、95th%とした。ただし、基準値としての簡便性を優先し、男女、年齢を統一して小児一般に対するものとした。

C 結果

TCの75th%は188mg/dl、95th%は220mg/dl、LDLCの75th%は113mg/dl、95th%は142mg/dl、HDL-Cの5th%は39mg/dl、TGの95th%は139mg/dlであった。基準値は各値の概数で設定し下表のご

とくになった。

表 小児における血清脂質基準値

総コレステロール (LDL コレステロール)

コレステロール適正域	
190 mg/dl 未満	(110mg/dl 未満)
コレステロール境界域	
190? 219mg/dl	(110? 139mg/dl)
高コレステロール血症	
220mg/dl 以上	(140mg/dl 以上)
高トリグリセライド血症	140mg/dl 以上
低 HDL コレステロール血症	40mg/dl 未満

D 考察

成人の新基準値より、TC、LDLC は低い基準値となった。National Cholesterol Education Program の TC、LDLC 高値よりも高い基準値 (それぞれ+20、+10mg/dl) となった。FCHL などの家族性高脂血症の家族の小児では、75th%以上をカットオフ値とすべきではないかと考えられた。また、TC、LDLC の各値の相対頻度は1990年の「日本人の血清脂質調査研究班」の報告の9歳以上小児と一致した成績であった。

E 結論

National Cholesterol Education Program に習い、TC、LDLC 値は FCHL などの家族性高脂血症の家族の小児では、75th%をカットオフ値とすると、その絶対値は 190mg/dl、110mg/dl となり National Cholesterol Education Program と比べて TC は 20mg/dl 高くなったが、LDLC は一致するという結果であった。今後さらに検討を加え、以上の基準値についての妥当性を確認したい。

F 発表

1 論文発表

Okada T, Murata M, Yamauchi K, Harada K.

New criteria of normal serum lipid levels
Japanese children: The nationwide study.

Pediatric International. (In preparation)

2 学会発表

- 1) 原 光彦、岩田富士彦、岡田 知雄、
原田 研介 小児生活習慣病と高脂血症 第
15回日本小児脂質研究会 2001年12月1日
- 2) Kuromori Y, Okada T, Hara M, Iwata F,
Karasawa K, Ayusawa M, Noto N, Sumitomo N,
Harada K. Relationship between the lowering
of serum HDL-cholesterol and altered
function of HDL subclasses in male childhood
obesity. 23th International congress of
Pediatrics, Beijing, September 9-14, 2001
- 3) 岡田知雄 小児肥満と高脂血症 第22回
日本肥満学会 シンポジウム：小児肥満の判定
と健康障害 (肥満症) 平成13年10月11
日

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

IV. 研究成果の刊行 に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

著者名	論文題目	雑誌名	巻:頁、西暦年号.
Nakamura T, Tsubono Y, Kita T, et al.	Magnitude of Sustained Multiple Risk Factors for Ischemic Heart Disease in Japanese Employees – A Case –Control Study-	Jpn. Circ. J.	65: 11-17, 2001
Kume N, Kita T.	Lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 (LOX-1) in atherogenesis.	Trends Cardiovasc. Med.	11: 22-25, 2001
Kume N, Kita T.	Roles of lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 (LOX-1) and its soluble forms in atherogenesis.	Curr. Op. Lipidol.	12: 419-423, 2001
Sakurabayashi I, Saito Y, Kita T, Matsuzawa, Y, Goto Y.	Reference intervals for serum apolipoproteins A-I, A-II, B, C- II, C-III, and E in healthy Japanese determined with a commercial immunoturbidimetric assay: effects of sex, age, smoking, drinking, and Lp(a) level.	Clinica Chimica Acta,	312: 87-95, 2001
Kita T, Kume N, Minami M, et al.	Role of Oxidized LDL in Atherosclerosis“ Atherosclerosis VI” The Sixth Saratoga International Conference	Ann. N. Y. Acad. Sci.	947: 199-206, 2001

- (注) 1. 研究班員および協力者の指名にはアンダラインを引くこと。
 2. この表に記入した雑誌を一部添付すること。
 3. 投稿中、印刷中のものも記載すること。

研究成果の刊行に関する一覧表

著者名	論文題目	雑誌名	巻:頁、西暦年号.
Nishida Y, Hirano K, Yamashita S, Matsuzawa Y, et al.	Expression of functional analyses of novel mutations in ATP-binding cassette transporter-1 in Japanese patients with high density lipoprotein deficiency.	Biochem Biophys Res Commun.	290: 713-721, 2002
Tsukamoto K, Hirano K, Yamashita S, Matsuzawa Y, et al.	ATP-binding Cassette Transporter-1 (ABCA1) Induces Rearrangement of Actin Cytoskeletons through Possible Interaction between ABCA1 and Cdc42.	Biochem Biophys Res Commun.	287: 757-765, 2001
Zhang Z, Yamashita S, Hirano K, Matsuzawa Y, et al.	Expression of cholesteryl ester transfer protein in human atherosclerotic lesions and its implication in the reverse cholesterol transport.	Atherosclerosis.	159: 67-75, 2001
Hirano K, Yamashita S, Sakai N, Matsuzawa Y.	Low and high HDL syndrome. The encyclopedia of endocrinology and endocrine disease.		In press.

(注) 1. 研究班員および協力者の指名にはアンダーラインを引くこと。
 2. この表に記入した雑誌を一部添付すること。
 3. 投稿中、印刷中のものも記載すること。

研究成果の刊行に関する一覧表

著者名	論文題目	雑誌名	巻:頁、西暦年号
Shuto Y, Shibasaki T, Wada K, Oikawa S, et al.	Generation of polyclonal antiserum against the growth hormone secretagogue receptor (GHS-R) evidence that the GHS-R exists in the hypothalamus, pituitary and stomach of rats.	Life Science	68: 991-996, 2001
Toyota T, Oikawa S, Abe R, et al.	Effect of cilostazol on lipid, uric acid and glucose metabolism in patients with impaired glucose tolerance or type 2 diabetes mellitus. A double-blind, placebo-controlled study.	Clin Drug Invest	21(5): 325-335, 2001
Kamegai, J, Tamura, H, Shimizu, T, Oikawa S, et al.	Regulation of the ghrelin gene: Growth hormone-releasing hormone upregulates ghrelin mRNA in the pituitary.	Endocrinology	142(9):4154-4157, 2001
Naito T, Oikawa S, Kotake H, et al.	Effect of glucose concentration on foam cell formation in THP-1 cell.	J Athero Thoromb	8(2)55-62, 2001
Toyota T, Oikawa S, et al.	Effects of beraprost Sodium (Dorner) in patients with diabetes mellitus complicated by chronic arterial obstruction.	Angiology	53(1)7-13, 2002
Saito T, Ishigaki Y, Oikawa S, Yamamoto T.	Role of apolipoprotein E variants in lipoprotein glomerulopathy and other renal diseases.	Clin Exp Nephrol	5(4)201-208, 2001
Saito T, Ishigaki Y, Oikawa S, Yamamoto T.	Etiological significance of apolipoprotein E mutations in lipoprotein glomerulopathy.	Trends Cardiovasc Med	12(2) 63-67, 2002
及川眞一	高脂血症と臓器障害: 動脈から腎・腎へ.	日本臨床内科医学会誌	15 (5) 355-358, 2001
岡島史宜、及川眞一	インスリン抵抗性症候群・Syndrome X・死の四重奏・内臓脂肪症候群の定義と病像.	内科	87: 850-854, 2001
及川眞一、小竹英俊	高脂血症診療ガイドライン.	カレントセラピー	19(6)679-685, 2001
小竹英俊、及川眞一	プロブコール、ニコチン酸製剤、陰イオン交換樹脂.	臨床と研究	78: 895-900, 2001
田村秀樹、及川眞一	肥満のメカニズム.	血圧	8(6)619-623, 2001
岡島史宜、及川眞一	インスリン抵抗性症候群・Syndrome X・死の四重奏・内臓脂肪症候群の定義と病像.	内科	87(5) 850-854, 2001

(注) 1. 研究班員および協力者の指名にはアンダラインを引くこと。

2. この表に記入した雑誌を一部添付すること。

3. 投稿中、印刷中のものも記載すること。

研究成果の刊行に関する一覧表

著者名	論文題目	雑誌名	巻・頁、西暦年号
及川眞一	外国人の成績を日本人に適用できるか.	The Lipids	12(4)391-394, 2001
及川眞一、鈴木健司	マルチプルリスクファクターとしてのIGT.	Diabetes Fronyier	12(3)332-334, 2001
及川眞一	各種ガイドラインの使い方.	日本内科学会雑誌	90(10)2003-2009, 2001
小竹英俊、及川眞一	原発性高脂血症の薬物療法	CLINIC MAGAZINE	11月号 50-54, 2001
谷村恭子、及川眞一	細小血管症と大血管症との関係.	内分泌・糖尿病科	4(10)422-426, 2001
小竹英俊、及川眞一	脂質代謝からみた糖代謝調節への関わりと発症の予防.	プラクティス	18(6)633-638, 2001---11月
小竹英俊、及川眞一	日本人の体位の推移一肥満の日常化.	総合臨床	50:3146-3152(12)2001

(注) 1. 研究班員および協力者の指名にはアンダラインを引くこと。
 2. この表に記入した雑誌を一部添付すること。
 3. 投稿中、印刷中のものも記載すること。

