

20020701

厚生労働科学研究費補助金  
特定疾患対策研究事業

# 原発性高脂血症に関する調査研究

平成14年度総括・分担研究報告書

主任研究者 齋藤 康

平成15(2003)年3月

# 目 次

I. 総括研究報告	
原発性高脂血症に関する調査研究	1
千葉大学大学院医学研究院	齋藤 康
II. 分担研究報告	
1. 西暦2000年日本人の血清脂質調査	13
京都大学大学院医学研究科	北 徹
2. 高HDL血症におけるコレステリルエステル転送蛋白遺伝子に関する研究	17
大阪大学大学院医学系研究科	松澤 佑次
3. 核内受容体群遺伝子変異と血清脂質値および家族性複合型高脂血症との関連	19
金沢大学大学院医学系研究科	馬淵 宏
4. HDLの代謝に関する研究	23
名古屋市立大学大学院	横山 信治
5. 冠動脈疾患発症における原発性高脂血症に関する研究	26
北海道大学医学部附属病院	佐久間一郎
6. マルティプルリスクファクターシンドロームの分子病態に関する研究	38
筑波大学臨床医学系	山田 信博
7. 原発性高カイロミクロン血症におけるインスリン分泌能	41
日本医科大学	及川 眞一
8. 中性脂肪値の正常範囲設定に関する調査	44
東邦大学医学部付属佐倉病院	白井 厚治
9. 糖尿病合併高脂血症患者における血管合併症に関する研究	46
名古屋大学大学院	林 登志雄
10. 日本人における3型高脂血症(アポE2/2遺伝型)の臨床的特徴	48
川崎医科大学	衛藤 雅昭
11. LDLアフェレーシスにおける冠動脈プラークの退縮に関する研究	50
山口大学大学院医学研究科	松崎 益徳
12. 2型糖尿病における動脈硬化危険因子に関する研究	54
国立熊本病院	小堀 祥三
13. 日本人高コレステロール血症男性における冠動脈疾患と 脳梗塞の危険因子に関する研究	56
国際医療福祉大学大学院	佐々木 淳
14. 小児における家族性複合型高脂血症の診断法の確立 (小児におけるLDL粒子サイズの検討)	60
琉球大学医学部	太田 孝男
15. 一般住民における高脂血症起因遺伝子多型に関する研究	62
千葉大学大学院医学研究院	武城 英明
III.研究成果の刊行に関する一覧表	65
IV.研究成果の刊行物・別冊	83

# I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（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 齋藤 康（千葉大学大学院医学研究院 教授）

研究要旨 近年、欧米に加え我が国における大規模臨床試験の結果から、動脈硬化予防における高脂血症の治療の意義が確立された。今後、これらの蓄積された我が国における高脂血症に関わるエビデンスを個々の症例の診療に直結させるために、最新技術を用いた診断指針の確立と普及が必要である。昭和 58 年より発足したこれまでの研究班の研究成果を踏まえて、本研究班は以下の 5 課題を主要調査研究対象とする。

- 1) 高脂血症の診断指針と病態解析におけるゲノム解析の有用性の検討
- 2) ハイリスク高脂血症の診断と病態および発症要因に関する研究
- 3) 小児高脂血症における FCHL および FH の診断法の確立
- 4) 動脈硬化発症における HDL に関する研究
- 5) 高脂血症に関する各種検査法の実態調査

今年度の研究成果を基盤に整備した 5 つの研究グループよりなる研究調査体制を作成した。これらの研究体制のもとで本研究の主要 5 課題を進展させる。今後、各年度に総括班がこれらの分担課題を統合し、最終年度に我が国の最新の疫学計に基づいた新規の高脂血症診療の指針と実施法、症例の長期観察体制を確立する。

分担研究者

北 徹（京都大学大学院教授）、松澤佑次（大阪大学大学院教授）、馬淵 宏（金沢大学大学院教授）、横山信治（名古屋市立大学大学院教授）、太田孝男（琉球大学教授）、佐々木淳（国際医療福祉大学教授）、及川眞一（日本医科大学教授）、山田信博（筑波大学教授）、林登志雄（名古屋大学大学院講師）、白井厚治（東邦大学付属佐倉病院教授）、佐久間一郎（北海道大学医学部付属病院講師）、衛藤雅昭（川崎医大助教授）、松崎益徳（山口大学教授）、小堀祥三（国立熊本病院部長）、武城英明（千葉大学大学院教授）

A. 研究目的

近年、欧米に加え我が国における大規模臨床試験の結果から、動脈硬化予防における高脂血症の治療の意義が確立された。今後、これらの蓄積された我が国における高脂血症に関わるエビデンスを個々の症例の診療に直結させるために、最新技術を用いた診断指針の確立と普

及が必要である。

昭和 58 年より発足した本研究班は、垂井班、山本班、中村班により、主に原発性高脂血症の疾患別頻度の同定、診断基準の整備、治療法及び予後、とくに動脈硬化における意義の確立が行なわれた。引き続いて北班により今年度までに以下の成果を得た。（1）2000 年の日本人における高脂血症の発症頻度に関する調査研究（10 年毎に行なわれてきた実態調査の一環）。（2）複合型高脂血症の診断法の確立。（3）小児高脂血症の現状と病態の解析。（4）脂質代謝異常に関連する遺伝子異常の検出。これらの成果は、我が国の原発性高脂血症の特異性ととも、食生活の欧米化にともなう欧米諸国と同レベルの動脈硬化のリスクファクターとしての高脂血症の位置付けを明らかにした。本研究班により 20 年間に蓄積した統一基準に基づく国民の血清脂質に関わる診断、病態と予後データに、現在急速に進展する新たな検査法の開発

と遺伝子異常のデータを組み合わせることによりこれまでの基準を見直し統合的な診断指針を作成することは、これまでの研究実績を有する本研究班により唯一可能であるとともに、諸外国における成績と比較する我が国独自の調査成績を呈示することとなる。

以上の研究成果を踏まえて、これらのなかで継続が必要な事項を引き継ぐとともに、本研究班は以下の5課題を主要調査研究対象とする。

- 1) 高脂血症の診断指針と病態解析におけるゲノム解析の有用性の検討
- 2) ハイリスク高脂血症の診断と病態および発症要因に関する研究
- 3) 小児高脂血症におけるFCHLおよびFHの診断法の確立
- 4) 動脈硬化発症におけるHDLに関する研究
- 5) 高脂血症に関する各種検査法の実態調査

## B&C. 研究方法と結果

- 1) 高脂血症の診断指針と病態解析におけるゲノム解析の有用性の検討

高脂血症を有する一般住民368名における105種類のSNPsが解析された。危険因子および測定値とSNPsの相関を検討したところ、血清TG値、またHDL-Cと有意な相関を示す10種類のSNPsが同定された。これらの結果は、一般住民において遺伝子多型が高脂血症を起因する可能性を明らかにしゲノムワイドなSNPs解析の必要性を示した。西暦2000年における約1万2千人の血清脂質調査の結果が解析された。この10年間に日本人の総コレステロール、HDLコレステロールレベルに変化はなかった。ただ、30歳代と40歳代の男性における中性脂肪の増加が認められ、マルチプルリスク症候群の増加が懸念された。家族性複合型高脂血症および原発性高脂血症症例から、既に報告したPPAR- $\alpha$  G395EおよびD140N変異、PPAR- $\gamma$  2 P12A変異以外に、RXR- $\gamma$  G14S変異とFXR -1 G to C多型が同定された。核内受容体群遺伝子変異は一般人血清脂質値へ影響を及ぼし、とくにRXR- $\gamma$ は家族性複合型高脂血症発症との関連が示唆される。

- 2) ハイリスク高脂血症の診断と病態および発症要因に

## 関する研究

原発性高脂血症の心筋梗塞発症に対する関与を検討した結果、男女とも、冠動脈危険因子の中では低HDLコレステロール血症、高血圧症、耐糖能異常の相対危険度が高く、いわゆるmetabolic syndromeが心筋梗塞発症に重要であることが明らかになった。一方、リスク集積と動脈硬化惹起性の関連性を検討するモデルとして、マルチプルリスクファクターモデルマウスの作製が試みられ、脂質合成転写調節や過食が高脂血症を中心とするリスク集積や増大、動脈硬化症進展に深く関与する結果が得られ、エネルギー代謝を制御することがリスク管理ならびに動脈硬化抑制両面において治療の手段になることが明らかになった。LDLアフェレーシスと脂質低下薬剤との併用による強力なコレステロール低下療法により1年間の前向きコントロール研究を行った成績では、LDLアフェレーシスが、薬剤抵抗性かつ冠動脈疾患を有するヘテロFHに対し1年間治療を行うことで冠動脈プラークを退縮させることがIVUSによる評価を行うことで明らかになった。

- 3) 小児高脂血症におけるFCHLおよびFHの診断法の確立  
家族性複合型高脂血症 (FCHL)の小児期における診断法を確立するため、190名の非肥満小児を対象にLDL粒子サイズの検討を行った。成人FCHLの診断基準に含まれているアポB/LDL-C比は少なくとも女児ではLDL粒子サイズの予測因子としては使えないことが明らかになった。今後、対象児を増やし高脂血症児及び肥満児について更なる検討が必要である。

- 4) 動脈硬化発症におけるHDLに関する研究

高HDL血症症例624人におけるCETP活性・CETP遺伝子異常を検討した結果から、我が国における高HDL血症の成因としてCETP欠損症が多いことが明らかとなった。一方で、CETP遺伝子異常の表現型も必ずしも一様ではなく他の因子や変異の関与が示唆された。HDLは細胞膜表面のABCA1の存在により、アポリポ蛋白質と細胞膜の脂質から生じる。ABCA1の機能不全を起こすTangier病の変異には、ABCA1の糖鎖による翻訳後修飾の異常を起こすものがあり、その細胞内輸送が障害されているものが含まれることが明らかになった。

#### 5) 高脂血症に関する各種検査法の実態調査

高レムナント血症の臨床的特徴を検討した結果、3型高脂血症の発症に糖尿病や肥満が強く関与し、高頻度に冠動脈硬化を合併していた。そのレムナントはより atherogenic であった。また、動脈硬化の危険因子といわれているレムナントの出現率と中性脂肪値との関係から、中性脂肪値の正常値設定を検討した結果、中性脂肪は非糖尿病患者 150mg/dl 以下、糖尿病では 100mg/dl 以下が正常と推測された。高カイロミクロン血症者に 75gOGTT を行い IRI 反応、HOMA-R を検討した結果から、原発性高カイロミクロン血症はインスリン分泌を亢進させインスリン抵抗性に関連し DM 発症の危険因子であると考えられた。2型糖尿病における動脈硬化化危険因子及び動脈硬化性疾患の頻度を検討したところ、糖尿病では、LDL-C やレムナントなどの動脈硬化惹起性高脂血症が多くみられた。これらの危険因子の中で虚血性心疾患に対しては HDL-C が統計学的に有意に関連し、脳梗塞および頸動脈肥厚については有意の危険因子はなかったが、fibrinogen、高感度 CRP および HDL-C が相対的に関与している可能性が示唆された。九州脂質治療研究 (KLIS) の結果を用い、冠動脈疾患 (CAD) 危険因子の解析を行った結果では、TC、LDL-C および HDL-C の影響は CAD と脳梗塞では異なっている可能性が示唆された。糖尿病は CAD のみならず脳梗塞に関しても重要な危険因子であり、高コレステロール血症患者の管理上重要な合併症であると考えられた。

(倫理面への配慮)

遺伝子解析に関しては厚生科学審議会『遺伝子解析研究に付随する倫理問題に対応するための指針』に基づいた遺伝子解析実施大学の倫理委員会の承認の上、インフォームドコンセント取得後、施行した。

#### D. 考察

今年度、上記5項目に関する研究成果を基盤に、これらの主要項目を実施するための症例登録システム、ゲノム解析システムの整備に着手した。実際のワーキング体制として、包括班による統合システムのもと 5 研究グル

ープによる研究調査体制を設け、各項目に適した研究班を作成した結果、ゲノム解析、ハイリスク高脂血症、小児高脂血症、HDL 研究、検査法評価に5区分 (<ゲノム>、<ハイリスク>、<小児>、<HDL>、<検査>) した推進システムとした。これらのシステムの整備を基礎に今後各研究グループ単位に以下の主要研究を進展させる。

1) 全国におけるゲノム解析の有用性の調査<ゲノム>: 近年新たに開発された動脈硬化症を考慮した高脂血症に関連する診断法とゲノム解析法の現状について実態を疫学調査する。

2) 高脂血症における SNPs 解析を基盤とした動脈硬化発症リスクの疫学調査 <ゲノム>: 高脂血症患者を対象とした SNPs 解析を進展させ、動脈硬化発症リスクと合わせてデータベースの作成を行う。

3) メタボリックシンドロームの症例登録 <ハイリスク>: マルチプルリスクファクター症候群 (メタボリックシンドローム) の我が国における診断基準を作成のための頻度、病態調査を行う。

4) 小児高脂血症の実態調査<小児>: 全国主要機関における小児 FH と FCHL 症例の診断法と病態の実態調査を行なう。

5) 新診断基準 (北班) による FCHL の頻度、病態、動脈硬化性疾患の合併状況に関する実態調査<ハイリスク> 北班により作成された診断基準に基づいた FCHL 症例を診断し、頻度、病態、動脈硬化性疾患の合併状況について疫学調査を行う。

6) 血清 HDL-C 値と動脈硬化発症の疫学調査<HDL> 我が国における血清 HDL-C 値の冠動脈疾患発症リスクを疫学調査する。

7) HDL 代謝異常に関わる遺伝子解析<HDL> HDL 代謝異常に関わる遺伝子解析の研究調査を行い、HDL 代謝異常にとまなう合併症の実態調査を行う。

8) 血清 TG 値と動脈硬化発症の疫学調査<検査> 我が国における血清 TG 値の冠動脈疾患発症リスクを疫学調査する。我が国で実施された疫学調査における TG レベルのメタアナリシスを行う。

9) 高脂血症に関する各種検査法の実態調査<検査> アポ蛋白、pre $\beta$ -HDL、レムナント、small dense

LDL、酸化 LDL、CETP 活性、Lp(a)、apoB48 等の検査法の有用性を検討する。FH、III 型高脂血症等のハイリスク高脂血症における臨床的関連性を明らかにする。これらの一連の検体および資料収集による高脂血症、脂質異常の分布および冠動脈疾患との関連を解析するために、解析検体数と収集地域の検証と解析法の統一化と評価を行なう〈統括班〉。

## E. 結論

今年度の研究成果を基盤に整備した 5 つの研究グループよりなる研究調査体制により、本研究の主要 5 課題を進展させる。各年度に総括班がこれらの分担課題を統合し、最終年度に我が国の最新の疫学計に基づいた新規の高脂血症診療の指針と実施法、症例の長期観察体制を確立する。

## F. 健康危険情報

特記事項なし

## G. 研究発表

### 論文発表

1. Shibasaki M, Takahashi K, Ito T, Miyazawa S, Ito M, Kobayashi J, Bujo H, Saito Y. Alterations of insulin sensitivity by the implantation of 3T3-L1 cells in nude mice. A role for TNF- $\alpha$ ? *Diabetologia*. 2002;45:518-26.
2. Zhu Y, Bujo H, Yamazaki H, Hirayama S, Kanaki T, Takahashi K, Shibasaki M, Schneider WJ, Saito Y. Enhanced expression of the LDL receptor family member LR11 increases migration of smooth muscle cells in vitro. *Circulation*. 2002 ;105:1830-6.
3. Tanaga K, Bujo H, Inoue M, Mikami K, Kotani K, Takahashi K, Kanno T, Saito Y. Increased circulating malondialdehyde-modified LDL levels in patients with coronary artery diseases and their association with peak sizes of LDL particles. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22:662-6.
4. Ishii I, Satoh H, Kawachi H, Jingami H, Matsuoka N, Ohmori S, Bujo H, Yamamoto T, Saito Y, Kitada M. Intimal smooth muscle cells up-regulate beta-very low density lipoprotein-mediated cholesterol accumulation by enhancing beta-very low density lipoprotein uptake and decreasing cholesterol efflux. *Biochim Biophys Acta*. 2002;1585:30-8.
5. Matsumoto F, Bujo H, Kuramochi D, Saito K, Shibasaki M, Takahashi K, Yoshimoto S, Ichinose M, Saito Y. Effects of nutrition on the cell survival and gene expression of transplanted fat tissues in mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002;295:630-5.
6. Kanaki T, Bujo H, Mori S, Yanjuan Z, Takahashi K, Yokote K, Morisaki N, Saito Y. Functional analysis of aortic endothelial cells expressing mutant PDGF receptors with respect to expression of matrix metalloproteinase-3. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002;294:231-7.
7. Kobayashi J, Okamoto H, Otabe M, Bujo H, Saito Y. 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*. 2002;162:131-5.
9. Taira K, Bujo H, Kobayashi J, Takahashi K, Miyazaki A, Saito Y. Positive family history for coronary heart disease and 'midband lipoproteins' are potential risk factors of carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2002;160:391-7.
10. Hayashida, K., Kume, N., Minami, M., Kita, T. Lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) supports adhesion of mononuclear leukocytes and a monocyte-like cell line THP-1 cells under static and flow conditions. *FEBS Lett*. Vol. 511: 170-174, 2002.
11. Ho, H. K., Matsubayashi, K., Lim, F. S., Sahadevan, S., Kita, T., Saijoh, K. Hypertension in Japanese old-old *Lancet* 359: 804, 2002.
12. Morimoto, M., Kume, N., Miyamoto, S.,

- Mizoguchi, A., Nozaki, K., Sadamasa, N., Kita, T., Hashimoto, N. The roles of MMPs for cerebral aneurysm formation Strategic Medical Science Against Brain Attack. Springer 223-233, 2002.
13. Kume, N., Kita, T. New Scavenger Receptors and Their Functions in Atherogenesis. Current Atherosclerosis reports 4: 253-257, 2002.
14. Yokode, M., Kita, T. Aging and Oxidative Stress. Japan Med. Assoc. J. 45(7): 277-282, 2002.
15. Tanaka, M., Fukuyama, H., Yamauchi, H., Narita, M., Nabatame, H., Yokode, M., Fujimoto, N., Kita, T., Murakami, M. Regional cerebral blood flow abnormalities in non-demented patients with memory impairment. J. Neuroimaging. in press.
16. 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.
17. Morimoto, M., Miyamoto, S., Mizoguchi, A., Kume, N., Kita, T., Hashimoto, N. A mouse model of cerebral aneurysm-experimental induction by renal hypertesion and local hemodynamic changes. Stroke 2002 in press
18. Maruyama T, Sakai N, Ishigami M, Hirano K, Arai T, Okada S, Okuda E, Ohya A, Nakajima N, Kadowaki K, Fushimi E, Yamashita S, Matsuzawa Y. Prevalence and phenotypic spectrum of cholesteryl ester transfer protein gene mutations in Japanese hyperalphalipoproteinemia. Atherosclerosis 166: 177-185, 2003
19. 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
20. Noji Y, Higashikata T, Inazu A, Nohara A, Ueda K, Miyamoto S, Kajinami K, Takegoshi T, Koizumi J, Mabuchi H. Long-term treatment with pitavastatin (NK-104), a new HMG-CoA reductase inhibitor, of patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis. 163(1):157-164, 2002.
21. Guo Z, Inazu A, Yu W, Suzumura T, Okamoto M, Nohara A, Higashikata T, Sano R, Wakasugi K, Hayakawa T, Yoshida K, Suehiro T, Schmitz G, Mabuchi H. Double deletions and missense mutations in the first nucleotide-binding fold of the ATP-binding cassette transporter A1 ( ABCA1) gene in Japanese patients with Tangier disease. J Hum Genet. 47(6):325-329, 2002.
22. Yu W, Nohara A, Higashikata T, Lu H, Inazu A, Mabuchi H. Molecular genetic analysis of familial hypercholesterolemia: spectrum and regional difference of LDL receptor gene mutations in Japanese population. Atherosclerosis. 165(2):335-342, 2002.
23. Huang Z, Inazu A, Nohara A, Higashikata T, Mabuchi H. Cholesteryl ester transfer protein inhibitor (JTT-705) and the development of atherosclerosis in rabbits with severe hypercholesterolaemia. Clin Sci (Lond). 2002 Dec;103(6):587-594.
24. Huang Z, Inazu A, Kawashiri MA, Nohara A, Higashikata T, Mabuchi H. Dual Effects on HDL Metabolism by Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibition in HepG2 Cells. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2003 Feb
25. Qianqian Li, Shinji Yokoyama, Luis B. Agellon. Active taurocholic acid flux through hepatoma cells increases the cellular pool of unesterified cholesterol derived from lipoproteins. Biochim. Biophys. Acta (2002) 1580: 22-30.
26. Jin-ichi Ito, Yuko Nagayasu, Koichi Kato, Ryuichiro Sato and Shinji Yokoyama. Apolipoprotein A-I induces translocation of cholesterol, phospholipid and caveolin-1 to cytosol



- in rat astrocytes. *J. Biol. Chem.* (2002) 277: 7929-7935.
27. Sachiko Ueno, Jin-ichi Ito, Yuko Nagayasu, Toshiaki Furukawa, Shinji Yokoyama. An Acidic fibroblast growth factor-like factor secreted into the brain cell culture medium upregulates apoE synthesis, HDL secretion and cholesterol metabolism in rat astrocytes. *Biochim. Biophys. Acta* (2002) 1589: 261-272.
28. Reijiro Arakawa and Shinji Yokoyama. Helical apolipoproteins stabilize ATP-binding cassette transporter A1 by protecting it from thiol protease-mediated degradation. *J. Biol. Chem.* (2002) 277: 22426-22429.
29. Cheng-ai Wu, Maki Tsujita, Kuniko Okumura-Noji, Shinichi Usui, Hajime Kakuuchi, Mitsuyo Okazaki, Shinji Yokoyama. Cholesteryl Ester Transfer Protein Expressed in Lecithin: Cholesterol Acyltransferase-Deficient Mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* (2002) 22: 1347-1353
30. Youichiro Wada, Akira Sugiyama, Takashi Yamamoto, Makoto Naito, Noriko Noguchi, Shinji Yokoyama, Maki Tsujita, Yoshiki Kawabe, Mika Kobayashi, Akashi Izumi, Takahide Khoro, Toshiya Tanaka, Hirokazu Taniguchi, Hidenori Koyama, Ken-ichi Hirano, Shizuya Yamashita, Yuji Matsuzawa, Etsuo Niki, Takao Hamakubo and Tatsuhiko Kodama. Lipid accumulation in smooth muscle cells under LDL loading is independent of the LDL receptor pathway and enhanced by hypoxic conditions. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* (2002) 22: 1712-1719.
31. Jin-ichi Ito, Yuko Nagayasu, Sachiko Ueno and Shinji Yokoyama. Apolipoprotein-Mediated Cellular Lipid Release Requires Replenishment of Sphingomyelin in a Phosphatidylcholine-Specific Phospholipase C-Dependent Manner. *J. Biol. Chem.* (2002) 277: 44709-44714.
32. Yoshio Yamauchi, Sumiko Abe-Dohmae and Shinji Yokoyama. Differential Regulation of Apolipoprotein A-1/ATP binding Cassette Transporter A1-mediated Cholesterol and Phospholipid release. *Biochim. Biophys. Acta* (2002) 1585: 1-10.
33. Mariko Harada-Shiba, Atsuko Takagi Yoshihiro Miyamoto, Motoo Tsushima, Yasuyuki Ikeda, Shinji Yokoyama, and Akira Yamamoto. Clinical Features and Genetic Analysis of Autosomal Recessive Hypercholesterolemia. *J. Clin. Endocrin. and Met.* (2002) in press.
34. Akitomo Goto, Kanna Sasai, Shogo Suzuki, Tatsuya Fukutomi, Shigenori Ito, Toyoaki Matsushita, Mitsuhiro Okamoto, Takahiko Suzuki, Makoto Itoh, Kuniko Okumura-Noji, and Shinji Yokoyama. Plasma Concentrations of LPL and LCAT are in Putative Association with Female Sex and Alcohol That are Independent Negative Risk Factors For Coronary Atherosclerosis in Japanese. *Clin. Chim. Acta* (2002) 329, 69-76.
35. Arowu R. Tanaka, Sumiko Abe-Dohmae, Tomohiro Ohnishi, Ryo Aoki, Gaku Morinaga, Kei-ichiro Okuhira, Yuika Ikeda, Fumi Kano, Michinori Matsuo, Noriyuki Kioka, Teruo Amachi, Masayuki Murata, Shinji Yokoyama, and Kazumitsu Ueda. Effects of Mutations of ABCA1 in the First Extracellular Domain on Subcellular Trafficking and ATP binding/hydrolysis. *J. Biol. Chem.* (2003) 278, 8815-8819.
36. Ichiro Sakuma, Ming-Yue Liu, Atsushi Sato, Toshio Hayashi, Akihisa Iguchi, Akira Kitabatake, Yuichi Hattori. Endothelium-dependent hyperpolarization and relaxation in mesenteric arteries of middle-aged rats: influence of oestrogen. *Br J Pharmacol* 135(1): 48-54, 2002
37. Ichiro Sakuma, Yasuhiro Akaishi, Hiroshi Tomioka, Atsushi Sato, Akira Kitabatake, Yuichi Hattori: Interactions of sildenafil with various coronary vasodilators in isolated porcine coronary

artery. *Eur J Pharmacol* 437: 155-163, 2002

38. S. Jesmin, I. Sakuma, Y. Hattori, S. Fujii, A. Kitabatake: Long-acting calcium channel blocker benidipine suppresses expression of angiogenic growth factors and prevents cardiac remodeling in a Type II diabetic rat model. *Diabetologia* 45: 402-415, 2002

39. Matsuzaki M, Hiramori K, Imaizumi T, Kitabatake A, Hishida H, Nomura M, Fujii T, Sakuma I, Fukami K, Honda T, Ogawa H, Yamagishi M: Intravascular ultrasound evaluation of coronary plaque regression by low density lipoprotein-apheresis in familial hypercholesterolemia. The Low Density Lipoprotein-Apheresis Coronary Morphology and Reserve Trial (LACMART). *J Am Coll Cardiol* 40(2): 220-227, 2002

40. Sato A, Miura H, Liu Y, Somberg LB, Otterson MF, Demeure MJ, Schulte WJ, Eberhardt LM, Loberiza FR, Sakuma I, Gutterman DD: Effect of gender on endothelium-dependent dilation to bradykinin in human adipose microvessels. *Am J Physiol* 283(3):H845-852, 2002

41. Jesmin S, Hattori Y, Sakuma I, Mowa CN, Kitabatake A: Role of ANG II in coronary capillary angiogenesis at the insulin-resistant stage of a NIDDM rat model. *Am J Physiol* 283(4):H1387-H1397, 2002

42. Jesmin S, Sakuma I, Hattori Y, Kitabatake A: In vivo estrogen manipulations on coronary capillary network and angiogenic molecule expression in middle-aged female rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22(10):1591-1597, 2002

43. Subrina Jesmin, Chishimba N. Mowa, Naoyuki Matsuda, Alaa-Eldin Salah-Eldin, Hiroko Togashi, Ichiro Sakuma, Yuichi Hattori, and Akira Kitabatake. Evidence for a potential role of estrogen in the penis: Detection of estrogen receptor- $\alpha$  and - $\beta$  messenger ribonucleic acid and protein. *Endocrinology* 143

(12): 4764-4774, 2002

44. Liu MY, Hattori Y, Sato A, Ichikawa R, Zhang XH, Sakuma I: Ovariectomy Attenuates Hyperpolarization and Relaxation Mediated by Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor in Female Rat Mesenteric Artery: A Concomitant Decrease in Connexin-43 Expression. *J Cardiovasc Pharmacol* 40(6): 938-948, 2002

45. Mitsuhiro Fukao, Ichiro Sakuma, Atsushi Sato, Ming-Yue Liu, Satoshi Nawate, Satoko Watanuki, Yasuhiro Akaishi, Hiroko Takano, Satoshi Watanabe, Kazuhiro Abe, Akira Kitabatake, Morio Kanno: Essential role of estrogen in the EDHF-mediated responses of mesenteric arteries from middle-aged female rats: possible contribution of gap junctional protein connexin-43. In *EDHF 2000*. ed Paul M. Vanhoutte. Taylor & Francis, London. pp313-322, 2002

46. Makino T, Hattori Y, Matsuda N, Onozuka H, Sakuma I, Kitabatake A: Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Angiotensin II Type 1 Receptor Blockade on beta-Adrenoceptor Signaling in Heart Failure Produced by Myocardial Infarction in Rabbits: Reversal of Altered Expression of beta-Adrenoceptor Kinase and Gia. *J Pharmacol Exp Ther* 304(1): 370-379, 2003

47. Jesmin S, Hattori Y, Sakuma I, Liu MY, Mowa CN, Kitabatake A: Estrogen deprivation and replacement modulate cerebral capillary density with vascular expression of angiogenic molecules in middle-aged female rats. *J Cereb Blood Flow Metab*. 23(2): 181-189, 2003

48. Sone H, Shimano H, Sakakura Y, Inoue N, Amemiya-Kudo M, Yahagi N, Osawa M, Suzuki H, Yokoo T, Takahashi A, Iida K, Toyoshima H, Iwama A, Yamada N: Acetyl-coenzyme A synthetase is a lipogenic enzyme controlled by SREBP-1 and energy status. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 282:E222-E230, 2002

49. Yoshikawa T, Shimano H, Yamada N. et al. Polyunsaturated fatty acids suppress sterol regulatory element-binding protein-1c promoter activity by inhibition of liver X receptor (LXR) binding to LXR response elements. *J Biol Chem* 2002 277(3):1705-1711
50. Matsuzaka T, Shimano H, Yahagi N, Amemiya-Kudo M, Yoshikawa T, Hasty AH, Tamura Y, Osuga J, Okazaki H, Iizuka Y, Takahashi A, Sone H, Gotoda T, Ishibashi S, Yamada N: Dual regulation of mouse Delta(5)- and Delta(6)-desaturase gene expression by SREBP-1 and PPAR $\alpha$ . *J Lipid Res* 43:107-114,2002
51. Iida KT, Suzuki H, Sone H, Shimano H, Toyoshima H, Yatoh S, Asano T, Okuda Y, Yamada N: Insulin inhibits apoptosis of macrophage cell line. THP-1 cells, via phosphatidylinositol-3-kinase-dependent pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22:380-386,2002
52. Yahagi N, Shimano H, Yamada N. et al. Absence of sterol regulatory element-binding protein-1 (SREBP-1) ameliorates fatty livers, but not obesity or insulin resistance in Lepob/Lepob mice. *J Biol Chem*. 2002 May 31;277(22):19353-7
53. Iida KT, Kawakami Y, Suzuki H, Sone H, Shimano H, Toyoshima H, Okuda Y, Yamada N: PPAR $\gamma$  ligands, troglitazone and pioglitazone, up-regulate expression of HMG-CoA synthase and HMG-CoA reductase gene in THP-1 macrophages. *FEBS Lett* 520:177-181,2002
54. Okazaki H, Osuga JI, Tsukamoto K, Isoo N, Kitamine T, Tamura Y, Tomita S, Sekiya M, Yahagi N, Iizuka Y, Ohashi K, Harada K, Gotoda T, Shimano H, Kimura S, Nagai R, Yamada N, Ishibashi S: Elimination of cholesterol ester from macrophage foam cells by adenovirus-mediated gene transfer of hormone-sensitive lipase. *J Biol Chem* 277:31893-31899,2002
55. Matsuzaka T, Shimano H, Yahagi N, Yoshikawa T, Amemiya-Kudo M, Hasty AH, Okazaki H, Tamura Y, Iizuka Y, Ohashi K, Osuga J, Takahashi A, Yato S, Sone H, Ishibashi S, Yamada N: Cloning and characterization of a mammalian fatty acyl-CoA elongase as a lipogenic enzyme regulated by SREBPs. *J Lipid Res*. 2002 Jun;43(6):911-920.
56. Amemiya-Kudo M, Shimano H, Hasty AH, Yahagi N, Yoshikawa T, Matsuzaka T, Okazaki H, Tamura Y, Iizuka Y, Ohashi K, Osuga JI, Harada K, Gotoda T, Sato R, Kimura S, Ishibashi S, Yamada N: Transcriptional activities of nuclear SREBP-1 $\alpha$ , -1c, and -2 to different target promoters of lipogenic and cholesterogenic genes. *J Lipid Res* 43:1220-1235,2002
57. Sone H, Takahashi A, Shimano H, Ishibashi S, Yoshino G, Morisaki N, Saito Y, Kawazu S, Teramoto T, Fujita T, Shiba T, Iwamoto Y, Kuzuya N, Akanuma Y, Yamada N: HMG-CoA reductase inhibitor decreases small dense low-density lipoprotein and remnant-like particle cholesterol in patients with type-2 diabetes. *Life Sci* 71:2403-2412,2002
58. Okazaki H, Osuga JI, Tamura Y, Yahagi N, Tomita S, Shionoiri F, Iizuka Y, Ohashi K, Harada K, Kimura S, Gotoda T, Shimano H, Yamada N, Ishibashi S: Lipolysis in the Absence of Hormone-Sensitive Lipase: Evidence for a Common Mechanism Regulating Distinct Lipases. *Diabetes* 51:3368-3375,2002
59. Sone H, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N: Obesity and type 2 diabetes in Japanese patients. *Lancet* 361:85,2003
60. Toyota T, Oikawa S, the Beraprost Sodium Study Group: Effects of beraprost Sodium (Dorner) in patients with diabetes mellitus complicated by chronic arterial obstruction. *Angiology* 53(1):7-13, 2002
61. 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
62. Nagashima T, Oikawa S, Hirayama Y, Tokita Y, Sekikawa A, Ishigaki Y, Yamada R, Miyazawa T: Increase of serum phosphatidylcholine hydroperoxide dependent on glycemic control in type 2 diabetic patients. *Diab Res Clin Pract* 56(1)19-25, 2002
63. Tanaka S, Tanabe Y, Tamura H, Ishii S, Shuto Y, Kamegai J, Sugihara H, Kobayashi M, Wakabayashi I, Murano T, Shirai K, Oikawa S: Chylomicronemia caused by lipoprotein lipase gene mutation related to a hyper-response of insulin secretion to glucose. *Int Med.* 41: 300-303, 2002
64. Shuto Y, Shibasaki T, Otagiri A, Kuriyama H, Ohata H, Tamura H, Kamegai J, Sugihara H, Oikawa S, Wakabayashi I: Hypothalamic growth hormone secretagogue receptor regulates growth hormone secretion, feeding, and adiposity. *J Clin Invest* 109(11): 1429-1436, 2002.
65. Tamura H, Kamegai J, Shimizu T, Ishii S, Sugihara H, Oikawa S: Ghrelin stimulates GH but not food intake in arcuate nucleus ablated rats. *Endocrinology* 143(9)3268-3275, 2002
66. Ishii S, Kamegai J, Tamura H, Shimizu T, Sugihara H, Oikawa S: Role of ghrelin in streptozotocin-induced diabetic hyperphagia. *Endocrinology* 143(12): 4934-4937, 2002
67. 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: Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia-Primary prevention cohort study of the Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT)- *Circ J* 66(12): 1087-1095, 2002
68. Mabuchi H, Kita T, Mabuchi H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Nakaya N, Oikawa S, Saito Y, Sasaki J, Shimamoto K, Itakura H, and the J-LIT Study group: Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia-Secondary prevention cohort study of the Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT)- *Circ J* 66(12): 1096-1100, 2002
69. Kotake H, Sekikawa A, Tokita Y, Ishigaki Y, Oikawa S: Effect of HMG-CoA reductase inhibitor on plasma cholesteryl ester transfer protein activity in primary hypercholesterolemia: Comparison among CETP/Taq1B genotype subgroups. *J Atheroscler Thromb* 9(5): 207-212, 2002
70. Eto M, Saito M, Nakata H et al : Type III hyperlipoproteinemia with apolipoprotein E2/2 genotype in japan. *Clinical Genetics* 61:416-422, 2002
71. Matsuzaki M, Hiramori K, Imaizumi T, Kitabatake A, Hishida H, Nomura M, Fujii T, Sakuma I, Fukami K, Honda T, Ogawa H, Yamagishi M. Intravascular ultrasound evaluation of coronary plaque regression by low density lipoprotein-apheresis in familial hypercholesterolemia: the Low Density Lipoprotein-Apheresis Coronary Morphology and Reserve Trial (LACMART). *J Am Coll Cardiol.* 2002 Jul 17;40(2):220-227.
72. 小堀祥三、矢野美由紀、野満郁、高橋毅、東輝一朗、宮\_久義：血糖コントロールクリティカルパスによる医療の質の向上、医療マネジメント学会誌 3:262-266、2002
73. Hoang A, Huang W, Sasaki J, Sviridov D. Natural mutations of apolipoprotein A-I impairing activation of lecithin:cholesterol acyltransferase. *Biophys Biochim Acta* . 1631(1): 72-76, 2003.
74. Sviridov D, Hoang A, Huang W, Sasaki J.

- Structure–function studies of apoA-I variants: site-directed mutagenesis and natural mutations. *J Lipid Res.* 43(8): 1283–1292, 2002.
75. Saito Y, Yamada N, Teramoto T, Itakura H, Hata Y, Nakaya N, Mabuchi H, Tushima M, Sasaki J, Goto Y, Ogawa N. Clinical efficacy of pitavastatin, a new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, in patients with hyperlipidemia. Dose-finding study using the double-blind, three-group parallel comparison. *Arzneimittel forschung* . 52(4): 251–255, 2002.
76. Saito Y, Yamada N, Teramoto T, Itakura H, Hata Y, Nakaya N, Mabuchi H, Tushima M, Sasaki J, Ogawa N, Goto Y. A randomized, double-blind trial comparing the efficacy and safety of pitavastatin versus pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* . 162(2): 373–379, 2002.
77. Sasaki J, Yamamoto K, Ageta M. Effects of fenofibrate on high-density lipoprotein particle size in patients with hyperlipidemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, crossover study. *Clin Ther.* 24(10): 1614–1626, 2002.
78. Kugi M, Matsunaga A, Ono J, Arakawa K, Sasaki J. Antioxidative Effects of Fluvastatin on Superoxide Anion Activated by Angiotensin II in Human Aortic Smooth Muscle Cells. *Cardiovasc Drugs Ther.* 16(3): 79. Yamamoto A, Arakawa K, Sasaki J, Matsuzawa Y, Takemura K., Tsushima M., Fujinami T., Mabuchi H., Itakura H, Yamada N, Toyota T, Oikawa S. Rosuvastatin Dose-Ranging Trialist Group. Report of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guideline for Diagnosis and Treatment of Hyperlipidemia in Japanese adults. Clinical effects of rosuvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor, in Japanese patients with primary hypercholesterolemia: an early phase II study. *J Atheroscler Thromb.* 9(1): 48–56, 2002.
80. Hata Y, Mabuchi H, Saito Y, Itakura H, Egusa G, Ito H, Teramoto T, Tsushima M, Tada N, Oikawa S, Yamada N, Yamashita S, Sakuma N, Sasaki J. Working Committee on JAS Guideline for Diagnosis and Treatment of Hyperlipidemias. *J Atheroscler Thromb.* 9(1): 1–27, 2002.
81. Mabuchi H, Kita T., Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Nakaya N, Oikawa S, Saito Y, Sasaki J, Shimamoto K, Itakura H, The J-LIT Study Group. Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia and coronary heart disease. *Circ J.* 66(12): 1096–1100, 2002.
82. Matsuzaki M, Kita T, Mabuchi H, Matsuzawa Y, Nakaya N, Oikawa S, Saito Y, Sasaki J, Shimamoto K, Itakura H, The J-LIT Study Group. Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia. *Circ J.* 66(12): 1087–1095, 2002.
83. Ohta T, Koji Kiwaki, Fumio Endo, Hozo Umehashi, Ichiro Matsuda. Dyslipidemia in Young Japanese Children: Its Relation to Familial Hypercholesterolemia and Familial Combined Hyperlipidemia. *Pediatr Int* 44: 602–607, 2002
84. Arashiro R, Katsuren K, Fukuyama S, Ohta T. Effect of Trp64Arg Mutation of the  $\beta$ 3-Adrenergic Receptor Gene and C161T Substitution of the Peroxisome Proliferator Activated Receptor  $\alpha$  Gene on Obesity in Japanese Children. *Pediatr Int*, in press
85. Katsuren K, Fukuyama S, Arashiro R, Takata K, Ohta T. Effects of a New Single-Nucleotide Polymorphism in the Acyl-CoA:Cholesterol Acyltransferase-2 Gene on Plasma Lipids and Apolipoproteins in Patients with Hyperlipidemia. *J Atheroscler Thromb.* in press.

## H. 知的財産権の出願、登録状況

### 1. アポリポタンパク質 E の分泌促進剤

出願番号：特願 2001-263547

発明者：横山信治・金明俊、

出願人：中外製薬 特許出願中

### 2. プロテアーゼ阻害剤による低 HDL 血症改善

出願番号：特願 2001-314756

発明者：横山信治・荒川礼二郎、

出願人：グレラン製薬 特許出願中

## II. 分担研究報告

## 厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）

### 分担研究報告書

#### 西暦 2000 年日本人の血清脂質調査

分担研究者 北 徹（京都大学大学院医学研究科循環病態学）

#### 研究要旨

西暦 2000 年を迎えるに当たり、1960 年より 10 年ごとに行われている日本人の血清脂質調査を行い、約 1 万 2 千人の血清脂質調査を行った。その結果この 10 年間に日本人の総コレステロール、HDL コレステロールレベルに変化はなかった。ただ、30 歳代と 40 歳代の男性における中性脂肪の増加が認められ、マルチプルリスク症候群の増加が懸念された。

#### A. 研究目的

現在生活習慣の欧米化に伴い、心筋梗塞や狭心症、脳梗塞の原因となりうる高脂血症を持った人々が増加傾向にある。高脂血症は栄養の取り過ぎや運動不足などの生活習慣と遺伝的な素因の両者が原因で発症する病気であるが、日本人の高脂血症になりやすい体質の詳細についてはまだよくわかっていない。日本における血清脂質と虚血性心疾患の発症などの関係を明らかにするため、日本動脈硬化学会においては 10 年ごとに日本人における血清脂質の調査を行っており、2000 年にも日本全国において多施設での血清脂質調査を実施予定である。この調査においては日本人における血清脂質値の年次的な変化を追跡する。

#### B. 研究方法

全国 40 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 フェノタイプを測定した。さらには身長・体重、年齢、家族歴、腹囲、高脂血症治療歴、血圧なども併せて調査した。

#### （倫理面への配慮）

京都大学医の倫理委員会において承認されたインフォームドコンセントを用い、文書による同意を得た。

#### C&D. 研究結果と考察

約 1 万 3 千名の検体を解析した。血清脂質レベルに関しては表 1 に示すように総コレステロールの平均値が 201mg/dl と 10 年前と比べ、変化がなかった。尿酸値は男性において高い傾向があった。

また、年齢別の総コレステロールレベルに関しては男性において 30 歳代から上昇する傾向を示し、女性においては 50 歳代から上昇する傾向があった（表 2）。また、トリグリセリドに関しては年齢とともに増加する傾向があるが、特に男性の 30 歳から 50 歳において特に高い傾向が認められ、マルチプルシクルファクター症候群との関連が示唆された（表 3）。HDL コレステロールは 20 歳以降において男性が低い傾向がみられた（表 4）。



表1

	男女計	男	女
総コレステロール	201	202	200
中性脂肪	118	136	92
HDLコレステロール	59	55	65
LDLコレステロール	118	121	115
RLPコレステロール	4.5	5.4	3.4
HbA1c	4.9	5	4.9
インスリン	7	7	8
尿酸	5.4	6	4.3
	男女計	男	女

表2 コレステロール

年齢	男女	男	女
0-9歳	186	185	186
10-19	181	178	183
20-29	180	181	180
30-39	195	200	185
40-49	201	204	195
50-59	211	207	218
60-69	209	200	218
70-79	206	198	214
80-89	197	181	208
平均	201	202	200

表3 トリグリセリド

年齢	男女	男	女
0-9歳	56	53	59
10-19	67	66	68
20-29	83	105	73
30-39	118	142	70
40-49	129	150	87
50-59	129	139	108
60-69	123	128	117
70-79	118	123	113
80-89	100	93	105
平均	118	136	92

表4 HDLコレステロール

年齢	男女	男	女
0-9歳	69	70	68
10-19	65	63	66
20-29	64	56	68
30-39	58	54	67
40-49	58	55	65
50-59	59	56	65
60-69	57	55	60
70-79	57	55	60
80-89	58	54	61
平均	59	55	65

## E. 結論

西暦2000年日本人の血清脂質調査を行い、10年前と比較し日本人の総コレステロールに変化がないことが明らかになった。ただ、青壮年男性におけるトリグリセリドの上昇が顕著になっており、今後のマルチプルシルクファクター症候群の増加が懸念される。

## F. 健康危険情報

なし。

## G. 研究発表

## 1. 論文発表

1. Hayashida, K., Kume, N., Minami, M., Kita, T.

Lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) supports adhesion of mononuclear leukocytes and a monocyte-like cell line THP-1 cells under static and flow conditions.

FEBS Lett. Vol. 511: 170-174, 2002.

2. Ho, H. K., Matsubayashi, K., Lim, F. S., Sahadevan, S., Kita, T., Saijoh, K.

Hypertension in Japanese old-old  
Lancet 359: 804, 2002.

3. Morimoto, M., Kume, N., Miyamoto, S., Mizoguchi, A., Nozaki, K., Sadamasa, N., Kita, T., Hashimoto, N.

The roles of MMPs for cerebral aneurysm formation

Strategic Medical Science Against Brain Attack. Springer 223-233, 2002.

4. Kume, N., Kita, T.

New Scavenger Receptors and Their Functions in Atherogenesis.

Current Atherosclerosis reports 4: 253-257, 2002.

5. Yokode, M., Kita, T.

Aging and Oxidative Stress.

Japan Med. Assoc. J. 45(7): 277-282, 2002.

6. Tanaka, M., Fukuyama, H., Yamauchi, H., Narita, M., Nabatame, H., Yokode, M., Fujimoto, N., Kita, T., Murakami, M. Regional cerebral blood flow abnormalities in non-demented patients with memory impairment.

J. Neuroimaging. in press.

7. 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.

8. Morimoto, M., Miyamoto, S., Mizoguchi, A., Kume, N., Kita, T., Hashimoto, N.

A mouse model of cerebral aneurysm-experimental induction by renal hypertesion and local hemodynamic changes.

Stroke 2002 in press

H. 知的財産権の出願、登録状況なし。

表 2 総コレステロール

項目	10 歳階級区分	男女計			男			女		
		人数	平均 値	標準 偏差	人数	平均 値	標準 偏差	人数	平均 値	標準 偏差
0	0-9 歳	216	186	27	102	185	26	114	186	27
1	10-19	465	181	28	196	178	28	269	183	27
2	20-29	1,256	180	31	394	181	32	861	180	31
3	30-39	1,642	195	34	1,101	200	34	541	185	31
4	40-49	3,564	201	33	2,399	204	32	1,165	195	32
5	50-59	3,467	211	34	2,328	207	33	1,139	218	34
6	60-69	1,625	209	34	844	200	34	780	218	32
7	70-79	551	206	33	271	198	32	280	214	32
8	80-89	53	197	33	23	181	29	30	208	32
	計	12,839	201	34	7,658	202	34	5,179	200	35

表 3 トリグリセリド

項目	10 歳階級区分	男女計			男			女		
		人数	平均 値	標準 偏差	人数	平均 値	標準 偏差	人数	平均 値	標準 偏差
0	0-9 歳	216	56	30	102	53	30	114	59	30
1	10-19	465	67	36	196	66	39	269	68	33
2	20-29	1,256	83	65	394	105	74	861	73	58
3	30-39	1,642	118	109	1,101	142	123	541	70	42
4	40-49	3,564	129	103	2,399	150	112	1,165	87	63
5	50-59	3,467	129	102	2,328	139	115	1,139	108	66
6	60-69	1,625	123	83	844	128	98	780	117	64
7	70-79	551	118	63	271	123	67	280	113	59
8	80-89	53	100	44	23	93	38	30	105	47
	計	12,839	118	96	7,658	136	109	5,179	92	62

厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）  
分担研究報告書

高 HDL 血症におけるコレステリルエステル転送蛋白遺伝子に関する研究  
分担研究者 松澤佑次（大阪大学大学院医学系研究科教授）

**研究要旨**

我が国においては HDL-C 値が高値を示す高 HDL 血症の頻度が高く、その中でも CETP 欠損症のしめる割合が多いことが報告されているが、その詳細は明らかではなかった。今回、我々がこれまでに経験した高 HDL 血症症例 624 人における CETP 活性・CETP 遺伝子異常を検査し、CETP 遺伝子異常の高 HDL 血症表現型に与える影響を検討した。HDL-C 値が 100 mg/dl 以上の症例の 64.1%、75-100 mg/dl の症例の 55.1%において CETP 活性が正常の 75%以下であり、我が国における高 HDL 血症の成因として CETP 欠損症が多いことが明らかとなった。これら CETP 活性低下症例の 65.7%において検索した 4 つの CETP 遺伝子変異の少なくとも 1 つが存在しており、その中でも Intron14 スプライス異常 (In14) と exon10 ミスセンス変異 (Ex10) が最も common な CETP 変異であることが確認された。In14 ホモ接合体はすべての症例で、Ex10 ホモ接合体は 64.3%が HDL-C 値が 100 mg/dl 以上であった。逆に、ヘテロ接合体においては、Ex10 が In14 よりも HDL-C 高値を示す割合が高かった。In14 の 5.7%、Ex10 の 7.2%においてむしろ HDL-C 値が 40 mg/dl 以下の低 HDL 血症であり、CETP 遺伝子異常の表現型も必ずしも一様ではなく、他の因子や変異の関与が示唆された。

**A. 研究目的**

我が国の高 HDL 血症症例におけるコレステリルエステル転送蛋白 (CETP) 遺伝子異常の関与及び CETP 遺伝子異常が高 HDL 血症表現型に与える影響を明らかにする。

**B. 研究方法**

当院受診した高 HDL 血症症例 624 人における CETP 活性・CETP 遺伝子異常を検査した。

(倫理面への配慮)

患者からはすべての解析におけるインフォームド・コンセントを取得している。

**C&D. 研究結果と考察**

HDL-C 値が 100 mg/dl 以上の症例の 64.1%、75-100 mg/dl の症例の 55.1%において CETP 活性が正常の 75%以下であり、我が国における高 HDL 血症の成因として CETP 欠損症が多いことが明らかとなった。これら CETP 活性低下症例の 65.7%において検索した 4 つの CETP 遺伝子変異の少なくとも 1 つが存在しており、

その中でも Intron14 スプライス異常 (In14) と exon10 ミスセンス変異 (Ex10) が最も common な CETP 変異であることが確認された。In14 ホモ接合体はすべての症例で、Ex10 ホモ接合体は 64.3%が HDL-C 値が 100 mg/dl 以上であった。逆に、ヘテロ接合体においては、Ex10 が In14 よりも HDL-C 高値を示す割合が高かった。In14 の 5.7%、Ex10 の 7.2%においてむしろ HDL-C 値が 40 mg/dl 以下の低 HDL 血症であり、CETP 遺伝子異常の表現型も必ずしも一様ではなく、他の因子や変異の関与が示唆された。

**E. 結論**

我が国において高 HDL 血症の原因として CETP 遺伝子異常に起因する者が多い。しかし、CETP 遺伝子異常にも表現型には多様性が存在する。

**F. 健康危険情報**

特になし