

アポ A-II 異常は、これまでのところ、A-II Hiroshima⁽¹⁹⁾の報告があるのみであった(表 11)。

表 12 には、日本人で報告された、家族性 HDL 欠損症や Tangier 病の原因遺伝子である ABCA1 遺伝子変異を示す。調査研究班・北班時代には、日本人の ABCA1 遺伝子異常はまだ報告されていなかったが、今回の追加調査で明らかとなったように、日本人においても徐々に報告例が増えてきている。

5. ステロール蓄積疾患を惹起する遺伝子異常

植物ステロール蓄積疾患である脳髄黄色腫症(CTX)、及びシステロール血症は、本来原発性高脂血症ではなく、類縁疾患として認識されるべきものであり、当初の調査では対象疾患とはしていなかったが、症例調査票による研究班への症例登録があったため、別途遺伝子異常の検索を行い、データベースに加えた(表 13)。CTX は Cyp27、システロール血症は ABCG5/G8 の遺伝子変異で発症することが知られており^(20,21)、近年日本人での報告例も増えてきている。

D. 考察

今回、日本人の原発性高脂血症および関連疾患の、遺伝子解析の現状をまとめ、報告した。遺伝子異常は 15 遺伝子、195 変異のほり、日本人原発性脂質代謝異常症における遺伝子異常の多様性が示された。FCHL は頻度的には高いと推察され、動脈硬化性疾患の合併も多く、その診断・治療の確立は重要な問題であるが、いまだ単一の原因遺伝子異常が同定されておらず、FCHL に関する検討は、今後の重要な課題であると思われる。

E. 結論

日本人の原発性高脂血症及び関連疾患における、原因遺伝子異常のデータベース作成を行った。原因遺伝子異常は 15 遺伝子・195 変異に達し、日本人の原発性脂質代謝異常症の原因遺伝子異常の多様性が明らかとなった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Maruyama T, et al. Prevalence and phenotypic spectrum of cholesteryl ester transfer protein gene mutations in Japanese

hyperalphalipoproteinemia. *Atherosclerosis* 166: 177-185, 2003.

2. Maruyama T, et al. Mutations in Japanese subjects with primary hyperlipidemia: results from the Research Committee of the Ministry of Health and Welfare of Japan. *J Atheroscler Thromb*, in press

H. 知的財産権の出願、登録状況

特になし

(参考文献)

- (1) 山下静也、丸山貴生、松沢佑次:本邦における原発性高脂血症の病態と遺伝子解析. 厚生省原発性高脂血症調査研究班平成 8 年度研究報告書. pp43-50.
- (2) 武城英明、高橋和男、斎藤康:本邦における原発性高脂血症の病態と遺伝子解析. 厚生省原発性高脂血症調査研究班平成 9 年度研究報告書. pp50-58.
- (3) 石橋俊、塩乃入太、大橋健、後藤田貴也、山田信博、武城英明、山下静也、北徹:本邦における原発性高脂血症の病態と遺伝子解析. 厚生省原発性高脂血症調査研究班平成 10 年度研究報告書. pp47-51.
- (4) Maruyama T, Miyake Y, Tajima S, Harada-Shiba M, Yamamura T, Tsushima M, Kishino B, Horiguchi Y, Funahashi T, Matsuzawa Y, and Yamamoto A: Common mutations in the low-density-lipoprotein-receptor gene causing familial hypercholesterolemia in the Japanese population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 15: 1713-1718, 1995
- (5) Yu W, Nohara A, Higashikata T, Lu H, Inazu A, and Mabuchi H: Molecular genetic analysis of familial hypercholesterolemia: spectrum and regional difference of LDL receptor gene mutations in Japanese population. *Atherosclerosis* 165: 335-342, 2002
- (6) Funahashi T, Yamashita S, Maruyama T, Ueyama Y, Menju M, Nagai Y, Takemura K, Miyake Y, Tajima S and Matsuzawa Y: A compound heterozygote for familial hypercholesterolemia with a homozygous mother. *J Intern Med* 239: 187-190, 1996
- (7) Soutar AK, Knight BL, and Patel DD: Identification of a point mutation in growth factor repeat C of the low density lipoprotein-receptor gene in a patient with homozygous familial hypercholesterolemia that affects ligand binding and intracellular movement of receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 86: 4166-4170, 1989

- (8) Kane JP and Havel RJ: Disorders of the biogenesis and secretion of lipoproteins containing the B apolipoproteins. In: *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th Ed, ed by Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, and Valle D, pp 2717-2752, McGraw-Hill, New York, 2001
- (9) Nohara A, Yagi K, Inazu A, Kajinami K, Koizumi J, and Mabuchi H: Absence of familial defective apolipoprotein B-100 in Japanese patients with familial hypercholesterolemia. *Lancet* 345: 1438, 1995
- (10) Harada-Shiba M, Takagi A, Miyamoto Y, Tsushima M, Ikeda Y, Yokoyama S, and Yamamoto A: Clinical features and genetic analysis of autosomal recessive hypercholesterolemia. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 2541-2547, 2003
- (11) 垂井清一郎: 厚生省原発性高脂血症調査研究班昭和62年度研究報告書. pp11-37.
- (12) Takagi A, Ikeda Y, Tsutsumi Z, Shoji T, and Yamamoto A: Molecular studies on primary lipoprotein lipase (LPL) deficiency: one base deletion (G916) in exon 5 of LPL gene causes no detectable LPL protein due to the absence of LPL mRNA transcript. *J Clin Invest* 89: 581-591, 1992
- (13) Kobayashi J, Nishida T, Ameis D, Stahnke G, Schotz MC, Hashimoto H, Fukamachi I, Shirai K, Saito Y, and Yoshida S: A heterozygous mutation (the codon for Ser447→a stop codon) in lipoprotein lipase contributes to a defect in lipid interface recognition in a case with type I hyperlipidemia. *Biochem Biophys Res Commun* 182: 70-77, 1992
- (14) Ikeda Y, Ashida Y, Takagi A, Fukuoka T, Tsuru A, Tsushima M, and Yamamoto A: Mechanism of the production of small dense LDL (sLDL) in hypertriglyceridemia. In: *Atherosclerosis XI*. Ed by Jacotot B, Mathe D, and Fruchart JC, pp 777-788, Elsevier Science, Singapore, 1998
- (15) Oikawa S, Matsunaga A, Saito Y, Sato H, Seki T, Hoshi K, Hayasaka K, Kotake H, Midorikawa H, Sekikawa A, Hara S, Abe K, Toyota T, Jingami H, Nakamura H, and Sasaki J: Apolipoprotein E Sendai (arginine145proline): a new variant associated with lipoprotein glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol* 8: 820-823, 1997
- (16) Brown ML, Inazu A, Hesler CB, Agellon LB, Mann C, Whitlock ME, Marcel YL, Milne RW, Koizumi J, Mabuchi H, Takeda R, and Tall AR: Molecular basis of lipid transfer protein deficiency in a family with increased high-density lipoproteins. *Nature* 342: 448-451, 1989
- (17) Takahashi K, Jiang XC, Sakai N, Yamashita S, Hirano K, Bujo H, Yamazaki H, Kusunoki J, Miura T, Kussie P, Matsuzawa Y, Saito Y, and Tall A: A missense mutation in the cholesteryl ester transfer protein gene with possible dominant effects on plasma high density lipoproteins. *J Clin Invest* 92: 2060-2064, 1993
- (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, and Matsuzawa Y: Prevalence and phenotypic spectrum of cholesteryl ester transfer protein gene mutations in Japanese hyperalphalipoproteinemia. *Atherosclerosis* 166: 177-185, 2003
- (19) Deeb SS, Takata K, Peng R, Kajiyama G, and Albers JJ: A splice-junction mutation responsible for familial apolipoprotein A-II deficiency. *Am J Hum Genet* 46: 822-827, 1990
- (20) Bjorkhem I, Boberg KM, and Leitersdorf E: Inborn errors in bile acid biosynthesis and storage of sterols other than cholesterol. In: *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th Ed, ed by Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, and Valle D, pp 2961-2988, McGraw-Hill, New York, 2001
- (21) Lee MH, Lu K, Hazard S, Yu H, Shulenin S, Hidaka H, Kojima H, Allikmets R, Sakuma N, Pegoraro R, Srivastava AK, Salen G, Dean M, and Patel SB: Identification of a gene, ABCG5, important in the regulation of dietary cholesterol absorption. *Nat Genet* 27: 79-83, 2001

表1. 日本人で報告されたLDL受容体遺伝子異常

Position	Mutation	Name	Nucleotide Change	Effect on Coding Sequence	Class	Author	References
intron 1	68-1 G→C		G→C at 68-1	3' splice signal	class 1	Maruyama T	Hum Mutat 11: 480-481, 1998
exon 2	W23X	Nanao	G→A at 132	Trp→Stop at 23	NR	Yu W	Atherosclerosis 165: 335-342, 2002
exon 2	C25Y†		G→A at 137	Cys→Tyr at 25	NR	Yu W	Atherosclerosis 165: 335-342, 2002
exon 2	D26N		G→A at 139	Asp→Asn at 26	NR	Varret M	Nucl Acid Res 26:248-252, 1998
exons 2-3	In1-In3 del		deletion of 4kb	deletion of exons 2, 3	class 3	Yamakawa K	Hum Genet 82: 317-321, 1989
exons 2-3	In1-In3 del		deletion of 5kb	deletion of exons 2, 3	NR	Kigawa K	J Biochem (Tokyo) 113: 372-376, 1993
exons 2-3	In1-In3 del	Tonami-2	deletion of 10kb	deletion of exons 2, 3	class 3	Kajinami K	Circulation (Suppl) 80: 11278, 1989
exons 2-4	In1-In4 del	Kanazawa-1	deletion of 12kb	deletion of exons 2-4	NR	Kajinami K	J Intern Med 227: 247-251, 1990
exon 3	C54S		T→A at 223	Cys→Tyr at 54	class 2	Emi M	Jpn Heart J 39: 785-789, 1998
exon 3	230delG†		deletion of G at 230	frame shift	NR	Yu W	Atherosclerosis 165: 335-342, 2002
exon 3	C61F†		G→T at 244	Cys→Phe at 61	NR	Yu W	Atherosclerosis 165: 335-342, 2002
exon 3	C74X		C→A at 285	Cys→Stop at 74	class 1	Hirayama T	J Hum Genet 43: 250-254, 1998
exon 3	C74G†‡		T→G at 286	Cys→Gly at 74	NR	Miyake Y	Domyakukoka 26: 109, 1999
exon 3	C74F†		G→T at 288	Cys→Phe at 74	NR	Yu W	Atherosclerosis 165: 335-342, 2002
exon 4	327insC†		insertion of C at 327	premature stop at codon 158	NR	Hirota R	Ann Clin Biochem 39(Pt 5): 526-530, 2002
exon 4	R94H	Fukuoka	G→A at 344	Arg→His at 94	NR	Varret M	Nucl Acid Res 26:248-252, 1998
exon 4	355del7bp†		deletion of GGGAAAGT at 355	premature stop at codon 183	NR	Hattori H	Hum Mutat 14: 87, 1999
exon 4	C100G†		T→G at 361	Cys→Gly at 100	NR	Yu W	Atherosclerosis 165: 335-342, 2002
exon 4	S109T†		T→A at 388	Ser→Thr at 109	NR	Yu W	Atherosclerosis 165: 335-342, 2002
exon 4	389insC†		insertion of C at 389	frame shift	NR	Yu W	Atherosclerosis 165: 335-342, 2002
exon 4	E119K	Phillippines	G→A at 418	Glu→Lys at 119	class 2B	Hobbs HH	Hum Mutat 1: 445-466, 1992
exon 4	C134R†		T→C at 463	Cys→Arg at 134	NR	Yu W	Atherosclerosis 165: 335-342, 2002
exon 4	C139R†		T→C at 478	Cys→Arg at 139	NR	Yu W	Atherosclerosis 165: 335-342, 2002
exon 4	C163R†		T→C at 530	Cys→Arg at 163	NR	Yu W	Atherosclerosis 165: 335-342, 2002
exon 4	V168M†		G→A at 565	Val→Met at 168	NR	Yu W	Atherosclerosis 165: 335-342, 2002
exon 4	C183S†		G→C at 611	Cys→Ser at 183	NR	Yu W	Atherosclerosis 165: 335-342, 2002
exon 4	E207K†‡		G→A at 685	Glu→Lys at 207	NR	Miyake Y	Domyakukoka 26: 109, 1999
exon 5	D245N†	Naha	G→A at 796	Asp→Asn at 245	NR	Yu W	Atherosclerosis 165: 335-342, 2002
exon 5	D245G†		A→G at 797	Asp→Gly at 245	NR	Yu W	Atherosclerosis 165: 335-342, 2002
exon 6	D280Y	Tsuruga	G→T at 901	Asp→Tyr at 280	NR	Yu W	Atherosclerosis 165: 335-342, 2002
exon 7	C317S	Wakayama	T→A at 1012	Cys→Ser at 317	class 2	Funahashi T	J Intern Med 239: 187-190, 1996
exon 7	C317R	Gifu	T→C at 1012	Cys→Arg at 317	NR	Varret M	Nucl Acid Res 26:248-252, 1998
exon 7	R329X†		C→T at 1048	Arg→Stop at 329	NR	Yu W	Atherosclerosis 165: 335-342, 2002
exons 7-14	In6-In14 del	Osaka-2	deletion of 12kb	deletion of exons 8-14	class 5	Miyake Y	J Biol Chem 264: 16584-16590, 1989
exons 7-14	Ex7-In14 del	Okayama	deletion of 13kb	deletion of exons 8-14	NR	Kajinami K	J Intern Med 227: 247-251, 1990
exon 8	1061insT†		insertion of T at 1061	frame shift	NR	Yu W	Atherosclerosis 165: 335-342, 2002
exon 8	D335H	Kanagawa	G→C at 1066	Asp→His at 335	NR	Varret M	Nucl Acid Res 26:248-252, 1998
exon 8	1115del59bp, ins56bp		deletion of 9bp, insertion of 56bp from 1115	GlyGlyGlyTyr→AlaLeuAsn from 551	NR	Yamakawa K	Hum Genet 93: 625-628, 1994
exon 8	C358Y		G→A at 1136	Cys→Tyr at 358	class 5	Hirayama T	J Hum Genet 43: 250-254, 1998
exon 8	1158insC†‡		insertion of C at 1158	frame shift	NR	Miyake Y	Domyakukoka 24: 733, 1997
exon 9	F382L		T→A at 1207	Phe→Leu at 382	NR	Varret M	Nucl Acid Res 26:248-252, 1998
exon 9	1246ins5bp		insertion of 5bp at 1246	frame shift after Arg395	NR	Hattori H	Hum Mutat 14: 87, 1999
exon 9	R395W‡	Morioka	C→T at 1246	Arg→Trp at 395	defective	Yagi K	Domyakukoka 22: 100, 1994
exon 9	E397K†		G→A at 1252	Glu→Lys at 397	NR	Yu W	Atherosclerosis 165: 335-342, 2002
exon 9	V408M	Afrikaner-2	G→A at 1285	Val→Met at 408	NR	Varret M	Nucl Acid Res 26:248-252, 1998
exon 9	A410T†		G→A at 1291	Ala→Thr at 410	NR	Hattori H	Hum Mutat 14: 87, 1999
exon 9	D412H	Osaka-3	G→C at 1297	Asp→His at 412	class 2	Miyake Y	Eur J Biochem 210: 1-7, 1992
exon 10	A480E‡		C→A at 1502	Ala→Glu at 480	class 2B	Miyake Y	Domyakukoka 24: 733, 1997
exon 10	V502M†		G→A at 1567	Val→Met at 502	class 2A	Yu W	Atherosclerosis 165: 335-342, 2002
intron 10	1587-1 G→A†		G→A at 1587-1	3' splice signal	NR	Yu W	Atherosclerosis 165: 335-342, 2002
exon 11	W512X†		G→A at 1599	Trp→Stop at 512	NR	Hattori H	Hum Mutat 14: 87, 1999
exon 11	1687insC†		insertion of C at 1687	premature stop at codon 559	NR	Hattori H	Hum Mutat 14: 87, 1999
exon 11	L547V†		C→G at 1702	Leu→Val at 547	NR	Hattori H	Hum Mutat 14: 87, 1999
intron 11	1705+1 G→C		G→C at 1705+1	5' splice signal	class 1	Miyake Y	Int Symp on Lipoprotein Metabolism & Atherogenesis, Kyoto
exon 12	S565X†		C→G at 1757	Ser→Stop at 565	NR	Miyake Y	Domyakukoka 26: 109, 1999
exon 12	1773insG		insertion of G at 1773	frame shift	class 1	Hirayama T	J Hum Genet 43: 250-254, 1998
exon 12	R574Q		G→A at 1784	Arg→Gln at 574	NR	Varret M	Nucl Acid Res 26:248-252, 1998
exon 12	P587S		C→T at 1822	Pro→Ser at 587	class 2	Hirayama T	J Hum Genet 43: 250-254, 1998
intron 12	1845+2 T→C	Niigata	T→C at 1845+2	5' splice signal	class 1	Maruyama T	Eur J Biochem 232: 700-705, 1995
exon 13	1963delT		deletion of T at 1963	frame shift	class 1	Hirayama T	J Hum Genet 43: 250-254, 1998
exon 13	1867delATC†		deletion of ATC at 1867-1869	deletion of Ile at 602	NR	Yu W	Atherosclerosis 165: 335-342, 2002
exon 13	L621S†		T→G at 1925	Leu→Ser at 621	NR	Yu W	Atherosclerosis 165: 335-342, 2002
exon 14	G655S†		G→A at 2026	Gly→Ser at 655	NR	Yu W	Atherosclerosis 165: 335-342, 2002
exon 14	2035insT†		insertion of T at 2035	premature stop at codon 696	NR	Hattori H	Hum Mutat 14: 87, 1999
exon 14	P664L	Kanazawa-2	C→T at 2054	Pro→Leu at 664	class 2B	Soutar AK	Proc Natl Acad Sci USA 86: 4166-4170, 1989
exon 14	2055delG†		deletion of G at 2055	frame shift	NR	Yu W	Atherosclerosis 165: 335-342, 2002
exon 14	E693K†		G→A at 2140	Glu→Lys at 693	NR	Hattori H	Hum Mutat 14: 87, 1999
exon 15	In14-In15 del	Tonami-1	deletion of 6kb	deletion of exon 15	NR	Kajinami K	Arteriosclerosis 8: 187-192, 1988
exon 15	2199delCA	Mishima	deletion of CA at 2199 or 2201	frame shift after Thr713	NR	Tashiro J	Eur J Clin Invest 28: 712-719, 1998
exon 15	Q718X‡	Yokote	C→T at 2215	Gln→Stop at 718	NR	Higashikata T	Domyakukoka 23: 847, 1996
exons 15-16	In14-In16 del		deletion of 5.5kb	deletion of exons 15, 16	NR	Yamakawa K	Hum Genet 82: 317-321, 1989
intron 15	2312-3 C→A†		C→A at 2312-3	3' splice signal	NR	Yu W	Atherosclerosis 165: 335-342, 2002
exon 16	1655delTT		deletion of T at 1655	frame shift after Asp530	NR		
exons 16-17	In15-In17 del		deletion of 4kb	deletion of exons 16, 17	NR	Yamakawa K	Hum Genet 82: 317-321, 1989
exons 16-18	In15-Ex18 del	Osaka-1	deletion of 7.8kb	deletion of exons 16-18	class 4B	Miyake Y	Proc Natl Acad Sci USA 78: 5151-5155, 1981
exon 17	2412insG‡		insertion of G after 2412	frame shift after Gly784	NR	Miyake Y	Domyakukoka 22: 646, 1995
exon 17	K790X		A→T at 2431	Lys→Stop at 790	class 1, 4	Maruyama T	Arterioscler Thromb Vasc Biol 15: 1713-1718, 1995

†: Mutation reported after the closing of registration to the Research Committee in 1998.

‡: Mutation reported in an abstract form in Japanese.

表2. 日本人で報告された低βリポ蛋白血症におけるアポB遺伝子異常

Mutation	Name	Nucleotide Change	Effect on Coding Sequence	Author	References
Q1755X	ApoB-38.7	C→T at 5472	Gln→Stop at 1755	Ohashi K	Arterioscler Thromb Vasc Biol 18: 1330-1334, 1998
7612insA†§	ApoB-54.4	insertion of A at 7612	Trp→Stop at 2468	Ohashi K	Domyakukoka 29: 259, 2001
R2486X†§	ApoB-54.8	C→T at 7665	Arg→Stop at 2486	Ohashi K	Domyakukoka 24: 142, 1998

†: Mutation reported after the closing of registration to the Research Committee in 1998.

§: Mutation reported in an abstract form in Japanese.

表3. 日本人で報告された無βリポ蛋白血症におけるMTP遺伝子異常

Position	Mutation	Nucleotide Change	Effect on Coding Sequence	Author	References
intron 2	G1237A§	G→A at 1237	3' splice signal	Ohashi K	Domyakukoka
intron 9	1237-1 G→A§	G→A at 1237-1	3' splice signal	Yo S	Domyakukoka 24: 734, 1997
exon 11	1389delA	deletion of A at 1389	frame shift after Glu162	Ohashi K	J Lipid Res 41: 1199-1204, 2000
exon 16	N780Y	A→T at 2338	Asn→Tyr at 780	Ohashi K	J Lipid Res 41: 1199-1204, 2000

§: Mutation reported in an abstract form in Japanese.

表4. 日本人で報告されたリポ蛋白リパーゼ(LPL)遺伝子異常

Position	Mutation	Name	Nucleotide Change	Effect on Coding Sequence	Class	Author	References
exon 1	W(-14)X		G→A at 216	Trp→Stop at (-14)		Nakaura T	J Atheroscler Thromb 3: 17-24, 1996
exon 2	N43S		A→G at 383	Asn→Ser at 43		Kobayashi J	Biochem Biophys Res Commun 205: 506-515, 1994
intron 2	423+1 G→A		G→A at 423+1	5' splice signal	class 1	Gotoda T	J Biol Chem 266: 24757-24762, 1991
exon 3	Y61X		T→A at 432	Tyr→Stop at 61	class 1	Gotoda T	Biochim Biophys Acta 1138: 353-356, 1992
exon 3	G1058†		G→A at 1058	Gly→Arg at 105	class 2	Ikeda Y	Clin Sci (Lond) 99: 569-578, 2000
exon 5	G154V†		G→T at 716	Gly→Val at 154	class 1	Ikeda Y	J Lipid Res 42: 1072-1081, 2001
exon 5	G188E		G→A at 818	Gly→Glu at 188	class 1	Emi M	J Biol Chem 265: 5910, 1990
exon 5	I194T§		T→C at 836	Ile→Thr at 194		Kobayashi J	Domyakukoka 25: 131, 1997
exon 5	K198R		A→G at 848	Lys→Arg at 198			
exon 5	V200A		T→C at 854	Val→Ala at 200		Takagi A	Atherosclerosis 134: 27-28, 1997
exon 5	D204E		C→G at 867	Asp→Glu at 204	class 2	Gotoda T	J Clin Invest 88: 1856-1864, 1991
exon 5	916delG	Arita	deletion of G at 916	frame shift after Glu220		Takagi A	J Clin Invest 89: 581-591, 1992
exon 6	C239X§	Obama	C→A at 972	Cys→Stop at 239		Ikeda Y	Domyakukoka 25: 141, 1998
exon 6	R243C§		G→T at 983	Arg→Cys at 243		Ikeda Y	Domyakukoka 25: 141, 1998
exon 6	R243H		G→A at 983	Arg→His at 243	class 2	Gotoda T	J Clin Invest 88: 1856-1864, 1991
exon 6	A261T§		C→A at 1036	Ala→Thr at 261		Takagi A	Domyakukoka 23: 872, 1996
exon 6	F270L	Mima	T→G at 1065	Phe→Leu at 270	class 2	Takagi A	Biochim Biophys Acta 1502: 433-446, 2000
exon 6	C278R		T→C at 1087	Cys→Arg at 278		Takagi A	Atherosclerosis 134: 27-28, 1997
exon 6	L303F†		G→C at 1069	Leu→Phe at 303	class 1	Saika Y	Eur J Clin Invest 33: 216-222, 2003
exon 7	del A§		deletion of A at codon 291	frame shift after codon 303		Kobayashi J	Domyakukoka 25: 131, 1997
exon 7	A334T		G→A at 1255	Ala→Thr at 334		Kobayashi J	Biochem Biophys Res Commun 191: 1046-1054, 1993
exon 8	1400delG		deletion of G at 1400	frame shift after Trp382	class 2 or 3	Gotoda T	J Clin Invest 88: 1856-1864, 1991
exon 8	W382X†		G→A at 1401	Trp→Stop at 382	class 1	Takagi A	Clin Chim Acta 285: 143-154, 1999
intron 8	1496+2 T→C†		T→C at 1496+2	5' splice signal	class 1	Ikeda Y	J Lipid Res 42: 1072-1081, 2001
exon 9	S447X		C→G at 1595	Ser→Stop at 447		Kobayashi J	Biochem Biophys Res Commun 182: 70-77, 1992

†: Mutation reported after the closing of registration to the Research Committee in 1998.

§: Mutation reported in an abstract form in Japanese.

表5. 日本人で報告されたアポ蛋白C-II遺伝子異常

Position	Mutation	Name	Nucleotide Change	Effect on Coding Sequence	Author	References
intron 2	93+1 G→C	Tokyo	G→C at 93+1	5' splice signal	Okubo M	Atherosclerosis 130: 153-160, 1997
exon 3	108delC	Japan	deletion of C at 108	frame shift	Xiong WJ	Am J Hum Genet 48: 383-389, 1991
exon 3	W26R	Wakayama	T→C at 180	Trp→Arg at 26	Inadera H	Biochem Biophys Res Commun 193: 1174-1183, 1993

表6. 日本人で報告された肝性リパーゼ遺伝子異常

Position	Mutation	Nucleotide Change	Effect on Coding Sequence	Author	Reference
exon 2	C53G	T→G at 230	Cys→Gly at 53	Ikeda Y	Atherosclerosis XI: 777-788, 1998

表7. 日本人で報告されたアポ蛋白E遺伝子異常

Exon	Mutation	Name	Nucleotide Change	Effect on Coding Sequence	Class	Author	References
3	E3K	E-5	G→A at 28	Glu→Lys at 3	E-5	Tajima S	J Biochem (Tokyo) 104: 48-52, 1988
3	R25C	E2 Kyoto	C→T at 94	Arg→Cys at 25	LPG	Moriyama K	Kidney Int 56: 421-427, 1999
3	Q46H§		G→C at 159	Gln→His at 46	NR	Hisaki M	Domyakukoka 23: 891, 1996
4	135-142 ins†	E-5	insertion of 24bp from codon 135	duplication of 135-142	E-5	Yamanouchi T	J Hum Genet 46: 633-639, 2001
4	141-143 del†	E-Tokyo	deletion of 9bp from codon 141	deletion of 141-143	LPG	Konishi K	Nephron 83: 214-218, 1999
4	141-146 del†	E-Machoshi	deletion of 18bp from codon 141	deletion of 141-146	LPG	Ogawa T	Pediatr Nephrol 14: 149-151, 2000
4	R142S†§	E-1		Arg→Ser at 142	type III (d)	Sakuma N	Domyakukoka 29: 252, 2001
4	K146E	E-1	A→G at 457	Lys→Glu at 146	type III (d)	Moriyama K	Biochim Biophys Acta 1128: 58-64, 1992
4	R145H	E-2 Kochi	G→A at 465	Arg→His at 145	type III (d)	Suchiro	
4	156-173 del†	E-1	deletion of 54bp from codon 156	deletion of Q156-G173	LPG	Ando M	Kidney Int 56: 1317-1323, 1999
4	Q187E	E2 Toranomon	C→G at codon 187	Gln→Glu at 187	type III (d)	Okubo M	Atherosclerosis 140: 187-190, 1998
4	A216V§	E3 Nananuma	C→T at 668	Ala→Val at 216	type III (d)	Matsumaga A	Domyakukoka 23: 846, 1996
4	R224Q	E2 Fukuoka	C→A at 692	Arg→Gln at 224	type III (d)	Moriyama K	Biochim Biophys Acta 1301: 185-190, 1996
4	E244K, E245K	E7 Suita	G→A at 751,754	Glu→Lys at 244,245	E-7	Tajima S	J Biochem (Tokyo) 105: 249-253, 1989
4	R145P	E2 Sendai	G→C at 445	Arg→Pro at 145	LPG	Moriyama K	Biochim Biophys Acta 1301: 185-190, 1996

Abbreviations: (d), dominant; LPG, lipoprotein glomerulopathy.

†: Mutation reported after the closing of registration to the Research Committee in 1998.

§: Mutation reported in an abstract form in Japanese.

表8. 日本人で報告されたコレステロールエステル転送蛋白(CETP)遺伝子異常

Position	Mutation	Nucleotide Change	Effect on Coding Sequence	Class	Author	References
promoter	(-69)G→A†	G→A at (-69)	promoter	deficiency	Nagano M	Arterioscler Thromb Vasc Biol 21: 985-990, 2001
exon 5	L151P†	T→C at codon151	Leu→Pro at 151	deficiency	Nagano M	J Lipid Res 43: 1011-1018, 2002
exon 6	G181X	G→T at 722	Gly→Stop at 181	deficiency	Arai T	J Lipid Res 37: 2145-2154, 1996
exon 9	R282C†	C→T at codon282	Arg→Cys at 282	deficiency	Nagano M	J Lipid Res 43: 1011-1018, 2002
exon 10	Q309X	C→T at 1106	Gln→Stop at 309	deficiency	Gotoda T	Biochem Biophys Res Commun 194: 519-524, 1993
intron 10	1111+2 T→G	T→G at 1111+2	5' splice signal	deficiency	Sakai N	J Lipid Res 37: 2065-2073, 1996
intron 14	1451+1 G→A	G→A at 1451+1	5' splice signal	deficiency	Brown ML	Nature 342: 448-451, 1989
intron 14	1451+3 ins T‡	insertion of T at 1451+3	5' splice signal	deficiency	Inazu A	Domyakukoka 21: 73, 1993
exon 15	D442G	A→G at 1506	Asp→Gly at 442	deficiency	Takahashi K	J Clin Invest 92: 2060-2064, 1993

†: Mutation reported after the closing of registration to the Research Committee in 1998.

‡: Mutation reported in an abstract form in Japanese.

表9. 日本人で報告されたlecithin:cholesterol acyltransferase (LCAT)遺伝子異常

Exon	Mutation	Nucleotide Change	Effect on Coding Sequence	Class	Author	References
1	N5I	A→T at 15	Asn→Ile at 5	deficiency	Okubo M	Int J Clin Lab Res 26: 250-254, 1996
1	124insC	insertion of C at 124	frame shift after Pro10	deficiency	Bujo H	Biochem Biophys Res Commun 181: 933-940, 1991
2	G30S‡	G→T at 188	Gly→Ser at 30	deficiency	Yo S	Domyakukoka 23: 179, 1995
3	R99C†§	C→T at codon 99	Arg→Cys at 99	FED	Shinoda Y	Domyakukoka 24: 690, 1997
4	T123I‡	C→T at 418	Thr→Ile at 123	FED	Nishioka K	Domyakukoka 23: 179, 1995
4	R140C‡	C→T at 518	Arg→Cys at 140	deficiency	Aragane K	Domyakukoka 23: 847, 1996
4	G141 ins	insertion of GGC from 521	insertion of Gly141	deficiency	Gotoda T	Lancet 388: 778-781, 1991
6	N228K	C→A at 784	Asn→Lys at 228	deficiency	Gotoda T	Lancet 388: 778-781, 1991
6	P250R‡	C→G at 852	Pro→Arg at 250	deficiency	Aragane K	Domyakukoka 23: 180, 1995
6	873delG	deletion of G at 873	frame shift after Val264	deficiency	Moriyama K	J Lipid Res 36: 2329-2343, 1995
6	M293I	G→A at 979	Met→Ile at 293	deficiency	Maeda E	Biochem Biophys Res Commun 178: 460-466, 1991
6	T321M‡	C→T at 1065	Thr→Met at 321	deficiency		Domyakukoka
6	G344S	G→A at 1130	Gly→Ser at 344	deficiency	Moriyama K	J Lipid Res 36: 2329-2343, 1995

†: Mutation reported after the closing of registration to the Research Committee in 1998.

‡: Mutation reported in an abstract form in Japanese.

Abbreviation: FED; fish eye disease.

表10 日本人で報告されたアポ蛋白A-II遺伝子異常

Position	Mutation	Name	Nucleotide Change	Effect on Coding Sequence	Class	Author	References
promoter	-27A→C		A→C at (-27)	TATA box	deficiency	Matsunaga A	Arterioscler Thromb Vasc Biol 19: 348-355, 1999
exon 3	78delA‡		deletion of A at 693 (codon -5)	frame shift after Arg(-5)	deficiency	Itoh T	Domyakukoka 24: 287, 1996
exon 3	105insC	Tsukuba	insertion of C at 105	frame shift after Glu5	deficiency	Nakata K	Biochem Biophys Res Commun 196: 950-955, 1991
exon 3	W8X		G→A at 729	Trp→Stop at 8	deficiency	Takata K	Arterioscler Thromb Vasc Biol 15: 1866-1874, 1995
exon 3	D13Y	Yame	G→T at 743	Asp→Tyr at 13		Takada Y	J Lipid Res 32: 275-280, 1991
exon 3	A37T		G→A at 815	Ala→Thr at 37		Araki K	Biochim Biophys Acta 1214: 272-278, 1994
exon 4	D51V	Kaho	A→T at 1447	Asp→Val at 51		Moriyama K	J Atheroscler Thromb 3: 12-16, 1996
exon 4	335ins23bp	Sasebo	insertion of 23 bp from 1779	frame shift after Gly81	deficiency	Moriyama K	Arterioscler Thromb Vasc Biol 16: 1416-1423, 1996
exon 4	Q84X		C→T at 1545	Gln→Stop at 84	deficiency	Matsunaga T	Proc Natl Acad Sci USA 88: 2793-2797, 1991
exon 4	A95D	Hita	C→A at 1579	Ala→Asp at 95		Araki K	Biochim Biophys Acta 1214: 272-278, 1994
exon 4	Y100H	Karatsu	T→C at 1593	Tyr→His at 100		Moriyama K	Clin Genet 49: 79-84, 1996
exon 4	K106 del	Nanakuma	deletion of AAG at 1601-1606	deletion of Lys106 or 107		Moriyama K	J Atheroscler Thromb 3: 12-16, 1996
exon 4	W108R	Tsushima	T→C at 1617	Trp→Arg at 108		Araki K	Biochim Biophys Acta 1214: 272-278, 1994
exon 4	E110K	Fukuoka	G→A at 1623	Glu→Lys at 110		Takada Y	Biochim Biophys Acta 1043: 169-176, 1990
exon 4	V156E	Oita	T→A at 1762	Val→Glu at 156	deficiency	Huang W	Arterioscler Thromb Vasc Biol 18: 389-396, 1998
exon 4	H162Q	Kurume	T→G at 1781	His→Gln at 162		Moriyama K	Clin Genet 49: 79-84, 1996
exon 4	2100delC†		deletion of C at codon 184	frame shift after Glu183		Yokota H	Atherosclerosis 162: 399-407, 2002
exon 4	E235 del	Nichinan	deletion of GAG at 1995-2000	deletion of Gln 235	low HDL	Han H	Arterioscler Thromb Vasc Biol 19: 1447-1455, 1999

†: Mutation reported after the closing of registration to the Research Committee in 1998.

‡: Mutation reported in an abstract form in Japanese.

表11. 日本人で報告されたアポ蛋白A-II遺伝子異常

Mutation	Name	Nucleotide Change	Effect on Coding Sequence	Class	Author	Reference
243+1 G→A	Hiroshima	G→A at 243+1	5' splice signal	deficiency	Deeb SS	Am J Hum Genet 46: 822-827, 1990

表12. 日本人家族性HDL欠損症及びTangier病事例におけるATP Binding Cassette Transporter-1 (ABCA1) 遺伝子異常

Disorder	Mutation	Nucleotide Change	Effect on Coding Sequence	Author	References
FHD	A255T	G→A at 1158	Ala→Thr at 255	Nishida Y	Biochem Biophys Res Commun 290: 713-721, 2002
TD	N935H	A→C at 3198	Asn→His at 935	Guo Z	J Hum Genet 47: 325-329, 2002
TD	N935S	A→G at 3199	Asn→Ser at 935	Guo Z	J Hum Genet 47: 325-329, 2002
FHD	3787del4bp	deletion of CGCC from 3787	premature stop at 1224	Huang W	Biochim Biophys Acta 1537: 71-78, 2001
TD	D1229N	G→A at 3805	Asp→Asn at 1229	Huang W	Biochim Biophys Acta 1537: 71-78, 2001
FHD	N1611D	A→G at 5226	Asn→Asp at 1611	Nishida Y	Biochem Biophys Res Commun 290: 713-721, 2002
TD	R1680W	C→T at 5946	Arg→Trp at 1680	Ishii J	J Hum Genet 47: 366-369, 2002
FHD	R1851X	C→T at 5946	Arg→Stop at 1851	Nishida Y	Biochem Biophys Res Commun 290: 713-721, 2002
TD	R2021W	C→T at 6181	Arg→Trp at 2021	Huang W	Biochim Biophys Acta 1537: 71-78, 2001
TD	In12-In14 del	deletion of 1221bp	deletion of exons 13, 14	Guo Z	J Hum Genet 47: 325-329, 2002
TD	In16-In31 del	deletion of 19.9kb	deletion of exons 17-31	Guo Z	J Hum Genet 47: 325-329, 2002

All mutations have been reported after the closing of registration to the Research Committee.

Abbreviations: FHD; familial high-density lipoprotein deficiency, TD; Tangier disease.

表13. 日本人脳腫黄色腫症(CTX)及びシトステロール血症における遺伝子異常

Disorder	Gene	Mutation	Nucleotide Change	Effect on Coding Sequence	Author	Reference
CTX	Cyp27	R104W†	C→T at codon 104	Arg→Trp at 104	Nakashima N	J Lipid Res 35: 663-668, 1994
CTX	Cyp27	E162X	G→T at codon 162	Glu→Stop at 162	Wakamatsu N	J Neurol Neurosurg Psychiatry 67: 195-198, 1999
CTX	Cyp27	R362H	G→A at codon 362	Arg→His at 362	Chen W	Biochim Biophys Acta 1317: 119-126, 1996
CTX	Cyp27	P368R	G→C at codon 368	Pro→Arg at 368	Okuyama E	J Lipid Res 37: 631-639, 1996
CTX	Cyp27	R372Q	G→A at codon 372	Arg→Gln at 372	Chen W	J Lipid Res 38: 870-879, 1997
CTX	Cyp27	intron 7 +1G→A	G→A at intron 7 +1	5' splice signal	Shiga K	J Neurol Neurosurg Psychiatry 67: 675-677, 1999
CTX	Cyp27	R441W	C→T at codon 441	Arg→Trp at codon 441	Kim KS	J Lipid Res 35: 1031-1039, 1994
CTX	Cyp27	R441Q	G→A at codon 441	Arg→Gln at codon 441	Kim KS	J Lipid Res 35: 1031-1039, 1994
Sitosterolemia	ABCG5	R419H	G→A at 1396	Arg→His at 419	Lee MH	Nat Genet 27: 79-83, 2001
Sitosterolemia	ABCG5	exon 3 del	deletion of exon 3		Lu K	Am J Hum Genet 69: 278-290, 2001
Sitosterolemia	ABCG5	R408X	C→T at 1362	Arg→Stop at 408	Lu K	Am J Hum Genet 69: 278-290, 2001
Sitosterolemia	ABCG5	R389H	G→A at 1306	Arg→His at 389	Lu K	Am J Hum Genet 69: 278-290, 2001
Sitosterolemia	ABCG5	R550S	A→C at 1790	Arg→Ser at 550	Lu K	Am J Hum Genet 69: 278-290, 2001

Abbreviations: ABCG5; ATP-binding cassette transporter subfamily G member 5, CTX; cerebrotendinous xanthomatosis, CYP27; sterol 27-hydroxylase.

†: Mutation registered to the Research Committee

原発性高脂血症症例調査票 (北班)

施設名: _____ 病院 _____ 科 _____

診断名: _____ 疾患番号 () (別表1参照)
(臨床的にホモ接合体・ヘテロ接合体・不明) (○をつける)

ふりがな _____

患者名: _____ (重複を避けるため氏名は漢字で、ふりがなも記入)

性別: (男・女)

生年月日: (西・T・S・H) ____年 ____月 ____日

年齢: 歳 _____

身長: _____ cm 体重: _____ kg

現症: 血圧: _____ / _____ mmHg
角膜炎・角膜炎 (有・無) (○をつける)
黄色腫 (有・無) (眼瞼・手掌線状・結膜性・固 (アキレス腱を含む))
喫煙歴: (有・無) 有の場合、 ____本 x ____年

合併症: 高血圧 (有・無) 註1
糖尿病 (有・無) 註2
冠動脈疾患 (有・無)
病名: (狭心症註3、心筋梗塞註4)
発症年月日: 19 ____年 ____月 ____日
負荷心電図 (陽性・陰性) (検査法: Master double, Treadmill)
脳血管障害 (有・無) (病名: 脳出血、脳梗塞)
脳動脈硬化 (有・無・不明)
閉塞性動脈硬化症 (有・無)
膵炎 (有・無)
その他 (具体的に記入して下さい) ()

血清脂質・アポ蛋白 (検査日: 19 ____年 ____月 ____日):
TC _____ mg/dl TG _____ mg/dl HDL-C _____ mg/dl
Apo A-I _____ mg/dl Apo A-II _____ mg/dl Apo B _____ mg/dl
Apo C-II _____ mg/dl Apo C-III _____ mg/dl Apo E _____ mg/dl
CETP活性: _____ %、CETP蛋白量: _____ % (正常平均の何%かで表示)
LPL活性: _____ %、LPL蛋白量: _____ % (正常平均の何%かで表示)
HTGL活性: _____ %、HTGL蛋白量: _____ % (正常平均の何%かで表示)
LCAT活性: _____ %、LCAT蛋白量: _____ % (正常平均の何%かで表示)
LDL受容体活性 (正常平均の何%かで表示)

線維芽細胞: Binding _____ %、Internalization _____ %、Degradation _____ % (37度)
リンパ球: _____ %

ApoE phenotype: _____

高脂血症表現型: I・IIa・IIb・III・IV・V・高HDL血症 (○をつける)

図1. 症例調査票

厚生科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)分担研究報告書
高齢者における総合機能評価、潜在性臓器不全、生命予後における高脂血症の寄与の検討
分担研究者 林 登志雄(名古屋大学大学院医学系研究科老年科学 講師)

研究要旨 高齢者における総合機能評価、潜在性臓器不全、生命予後における高脂血症の寄与の検討

目的) 1) 高齢者高脂血症患者において糖尿病合併による心血管リスクを検討した。2) 外来、在宅医療、各種施設入居者等疾患合併高齢者における、高脂血症と各種バイオマーカーの関係、疾病罹患及び生命予後との関係を検討した。3) 検診受診自立高齢者における高脂血症の頻度、経年変動を検討した。結果) 糖尿病及び、高コレステロール血症の合併が高齢者においても有意な冠危険因子で、トレッドミル運動負荷テストが診断ツールとして有効であった。高齢者高脂血症者において、糖尿病合併患者もスタチンは内皮機能を有効に改善した。潜在性心不全及び、炎症性サイトカインの経年的上昇、血管反応の良好さが生存にかかわった。高齢者断面調査からうつスコアとbADL、心機能(EF)とIADL、左室後壁厚とbADLと認知機能及び高脂血症が関係した。高脂血症は本邦健康高齢者では減少しなかった。

A. 研究目的

背景) 高齢者においては高脂血症患者の頻度が増大する。本邦においては糖尿病罹患患者及び心血管合併症の急増が懸念されている。高齢者の自立維持にCGA(高齢者総合機能評価)が重要である一方、様々な潜在性臓器不全が存在する。腎機能(年齢)にて補正したBNP値等、血管内分泌物質及びサイトカインのバイオマーカーの診断指標としての有用性、生命予後への関与が指摘されるが高脂血症の関与については不明である。

目的) 1) 高齢者高脂血症患者において糖尿病合併による、心血管リスクの増大及びその予防法を検討する。2) 外来、在宅医療、各種施設入居者等疾患合併高齢者における、高脂血症と各種バイオマーカーの関係、疾病罹患及び生命予後との関係を検討する。3) 検診受診自立高齢者における高脂血症の頻度、経年変動を検討する。

B&C. 研究方法と結果

検討1) 65才以上の自立高齢者176名にトレッドミル運動負荷テスト(TMT)を行い、平均 4.1 ± 0.5 年フォローした。TMTにて虚血を疑われ、CAGにて確認または、

経過中に虚血性心疾患を発症したものを分析した。各冠危険因子の多変量分析によるオッズ比は糖尿病, 4.167; 高コレステロール血症, 4.485; 糖尿病+高コレステロール血症, 8.652; ($P < 0.01$)であった。年齢は有意であったが高血圧は有意ではなかった。対象者を高コレステロール血症群、糖尿病群、糖尿病+高コレステロール血症群、非罹患群の4群に分類すると、心疾患は各群(内はTMT陽性者の内)で11.9(33.3), 13.3(40.0), 27.7(47.4), 2.6(12.5)%に発症した。

検討2) 高齢者高コレステロール血症患者を糖尿病合併及び非合併患者に分類しスタチン製剤投与時の脂質及び血管内皮機能関連因子の変動を検討した。対象は糖尿病合併群(DMHC群13名)、非合併群(HC群13名)であった。動脈硬化学会ガイドラインに従いスタチンを増量投与した。開始時に比し、6カ月経過時血清脂質プロフィールは有意に改善したが両群に有意差は認めなかった。血清TNF α 、イソプロスタニンに改善を認めた。

検討3) 老年科外来、入院(退院時)、特別養護老人ホーム、在宅医療において高齢者の血清脂質、バイオマ

一カー、心機能を非侵襲的に評価した。今回は 1年後の追跡調査を行い 生存群 死亡群で 高脂血症及び血管内作動物質、サイトカインの考察を行った。75歳以上で腎機能障害を認めない（血清クレアチニン 2.0mg/dl未満）高齢患者 487名を対象とした。この内1年後の追跡しえたのは 442名 死亡が確認ができたのは 45名であった。結果は、BNP = 15.873 + 1.565 × (IL-6), cGMP = 3.656 + 0.016 × (BNP)で、高齢者にはBNP高値で潜在性心不全を疑われる患者が少なくなかった。BNPはIL-6に依存していた。cGMPは一般にはBNPに依存したが 在宅群ではTNF- α 、腎不全群ではNOに依存し病態による変動が認められた。高脂血症患者はIIaが15%、IIbが7%、その他の高脂血症を5%に認め、サイトカイン増悪に有意に関与しており、解析をすすめている。要介護度1.67で、CGAではbADL 12.96で iADL男性では2.396,女性では5.389、認知機能はHDS-Rで 25.22 GDS-15は、2.798であった。UCGではEF 59.9, LVPW 8.09, LVDd 59.9 等であった。うつスコアがbADLと相関し、心機能(EF)がiADLと相関した。bADL, HDS-Rが左室後壁厚と比例し、心拍数とは相関性がなかった。高脂血症は左室後壁厚と比例していた。検討4 ADLが自立している健常高齢者を検診にて縦断的にフォローした。1989-98年の10年間で、70代の高齢者（毎年約800名受診）の血清総コレステロール値は横断値で約14mg/dl、平均3.2回の受診による縦断値で約20mg/dl上昇していた。2003年の値を解析している。

（倫理面への配慮）

名古屋大学医学部倫理委員会で試験の妥当性を検討し承認をえた。

D&E. 考察と結論

糖尿病及び、高コレステロール血症の合併が高齢者においても有意な冠危険因子であり、TMTが診断ツールとして有効な可能性が示唆された。

高齢者高脂血症患者において、糖尿病合併患者もスタチン製剤は内皮機能を有効に改善する効果が期待された。潜在性心不全の経年的進行、炎症性サイトカイン（biomaker）の経年的上昇、血管反応の良好さの維持が生存にかかわる事が示唆された。高齢者断面調査の

結果からうつスコアとbADL、心機能(EF)とiADLとの関係、心機能の面から、左室後壁厚とbADLと認知機能の関係が示唆された。高脂血症は本邦健常高齢者では減少していない事が示された。

F. 健康危険情報

現在のところは認めない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1: Hayashi T, Iguchi A, Ignarro LJ, Gene transfer of endothelial NO synthase (eNOS), but not eNOS plus inducible NOS regressed atherosclerosis in rabbits. *Cardiovascular Research* 2004 61 339-351
- 2: Hayashi T, Iguchi A et al., A new HMG-CoA reductase inhibitor, Pitavastatin remarkably retards the progression of high cholesterol induced atherosclerosis in rabbits. *Atherosclerosis* 2004 (in press)
- 3: Watanabe H, Hayashi T, Nitric oxide: inhibitory effects on endothelial cell calcium signaling, prostaglandin I₂ production and nitric oxide synthase expression. *Cardiovascular Research* 2004 (in press)
- 4: Arockia Rani P J, Hayashi T, Iguchi A, et al. Concomitant production of nitric oxide and superoxide in human macrophages. *Biochim Biophys Res Commun* 2003 310 367-370.
- 5: Hayashi T, Sumi D, Iguchi A et al.. Sarpgrelate HCl, a selective 5-HT_{2A} antagonist, retards the progression of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2003 168:23-31.
- 6: Sumi D, Hayashi T, et al. 17 β -estradiol inhibits NADPH oxidase activity through the regulation of p47phox mRNA and protein expression. *Biochim Biophys Acta*. 2003;1640:113-118.
- 7: Tsunekawa T, Hayashi T, Iguchi A et al. Plasma adiponectin plays an important role in improving insulin resistance with glimepiride in elderly type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care*. 2003;26:285-289.
- 8: Pi J, Hayashi T, Yamamoto M, Kumagai Y. et al. A potential mechanism for the impairment of nitric oxide formation caused by prolonged oral exposure to arsenate in rabbits. *Free Radic Biol Med*. 2003 ;35:102-113.

H. 知的財産権の出願、登録状況
特になし

厚生科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）分担研究報告書

日本人における3型高脂血症（アポ E2/2 遺伝型）と糖尿病

分担研究者 衛 藤 雅 昭（川崎医科大学内科学 助教授）

研究要旨

日本人における3型高脂血症（アポ E2/2 遺伝型）と糖尿病

【目的】高レムナント血症を呈する3型高脂血症は極めて稀なため、不明の部分が多い。その臨床的特徴を、とくに糖尿病との関連で検討した。【方法】診断は(1)血中TC、TGの高値、(2)アポ E2/2 遺伝型、(3) broad β band の存在により行った。【結果】75%は肥満を、43.8%は糖尿病を、25%は耐糖能異常を有していた。80%は血中 RLP-C 50 mg/dl 以上、RLP-C/TG 比 0.1 以上であり、新しい診断指標となりうる。37.5%が冠動脈硬化を有しており、欧米人3型高脂血症患者のその頻度に匹敵した。7名の糖尿病合併患者のうち2名は顕性腎症を有していた。糖尿病を有する患者の TG-rich リポ蛋白は培養ヒトマクロファージに対して CE 合成能を有意に亢進させた。【考察】日本人3型高脂血症の発症に糖尿病や肥満が強く関与している。高頻度に冠動脈硬化を合併していた。とくに糖尿病合併患者のレムナントがより atherogenic であった。また、糖尿病性腎症との関連も示唆された。

A. 研究目的

アポ E2/2 遺伝型を基盤として高レムナント血症を呈する3型高脂血症は、早期に冠動脈硬化症を発症し、レムナントリポ蛋白の atherogenicity を示す典型的な遺伝性高脂血症である。しかし、従来からの報告の大部分は欧米からのものである。また、本疾患は極めて稀なため、本邦における3型高脂血症についての報告は少なく、アポ E2/2 遺伝型にどのような因子が加わって3型高脂血症を発症するのか、果たして日本人3型高脂血症でも冠動脈硬化が多いのか、そのレムナントリポ蛋白は atherogenic か、など不明の部分が多い状況である。3型高脂血症（アポ E2/2 遺伝型）の臨床的特徴を、とくに糖尿病との関連で検討した。また、3型高脂血症を有する糖尿病患者由来レムナントリポ蛋白の atherogenicity についても

検討した。

B. 研究方法

3型高脂血症の診断は(1)血中総コレステロール(TC)、トリグリセライド(TG)の高値、(2)アポ E2/2 遺伝型、(3)ポリアクリルアミド電気泳動上 broad β band の存在により行った。RLP-C を免疫吸着-酵素法により測定した。患者血漿から Havel らの方法により超遠心分離した TG-rich リポ蛋白を濃度一定でヒト単球由来マクロファージに添加、培養し、¹⁴C オレイン酸を使用してコレステロールエステル(CE)合成能を Oram の方法により測定した。糖尿病は日本糖尿病学会に診断基準により診断した。

(倫理面への配慮)

患者全員より informed consent を得た上で本研究をおこなった。

C&D. 研究結果と考察

男性 9 名、女性 7 名、平均年齢は 50.8 才であった。75%は肥満 (BMI 25 以上) を、43.8%(7 人)は糖尿病を、25%は耐糖能異常 (IGT) を有していた。平均血中 TG および TC 値はそれぞれ 381mg/dl、253mg/dl であり、また平均 VLDL-C/血中 TG 比は 0.27 であり、これまでに報告されている欧米人 3 型高脂血症患者のそれに比べて、いずれも低い傾向にあった。80% は血中 RLP-C 50 mg/dl 以上、RLP-C/TG 比 0.1 以上であり、これらは新しい診断指標となりうる。37.5%が冠動脈硬化を有しており、報告されている欧米人 3 型高脂血症患者のその頻度と同程度であった。7 名の糖尿病合併患者のうち 2 名は顕性腎症を有しており、われわれが以前から明らかにしつつあるアポ E2-レムナントの nephrotoxicity を示唆した (Am J Kidney Dis 40:243-251, 2002)。患者血漿から単離された、レムナントを含む TG-rich リポ蛋白は培養ヒトマクロファージに対して CE 合成能を有意に亢進させた。とくに糖尿病を有する 3 型高脂血症患者のそれは有意にその合成能を亢進させた。

E. 結論

日本人 3 型高脂血症の発症に糖尿病や肥満が強く関与している。日本人 3 型高脂血症患者は欧米と同程度に高頻度に冠動脈硬化を合併していた。また、そのレムナントは atherogenic であり、とくに糖尿病合併患者のそれがより atherogenic であった。

F. 健康危険情報

.....

G. 研究発表

1. 論文発表

Ohtsuki T, Sakaguchi H, Eto M et al. IL-6 is a key factor in growth inhibition of human melanoma cells induced by pravastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor. *Int J Oncology* 23:763-768, 2003

Otsuki T, Sakaguchi H, Hatayama T, Fujii T, Tsujioka T, Sugihara T, Takata A, Hyodoh F, Eto M. Effects of an HMG-CoA reductase inhibition, simvastatin, on human melanoma cells. *Oncology Reports* (in press)

Matsuda M, Kawasaki F, Yamada K, Kanda Y, Saito M, Eto M, Matsuki M, Kaku K. Impact of adiposity and plasma adiponectines on diabetic angiopathies in Japanese type 2 diabetic subjects. *Diabetic Medicine* (in press)

Hamano M, Saito M, Eto M et al. Serum amyloid A (SAA), C-reactive protein (CRP) and remnant-like lipoprotein particles (RLP)-cholesterol in type 2 diabetic patients with coronary heart disease. *Ann Clin Biochem* (in press)

Saito M, Eto M, Nitta H, et al. Effect of apolipoprotein E4 allele on plasma LDL-cholesterol response to diet therapy in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* (in press)

H. 知的財産権の出願、登録状況

.....

厚生科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）分担研究報告書

血管リモデリングに関する研究

分担研究者 松崎益徳（山口大学大学院医学研究科器官病態内科学）

研究要旨 血管内エコー法（IVUS）で冠動脈同一部位のリモデリング局所規定因子を経時的に検討した。経皮的冠動脈形成術未施行冠動脈疾患患者の冠動脈病変の IVUS 画像（平均面積狭窄率 $50 \pm 12\%$ ）を得た後、平均 10 ヶ月後に再度 IVUS を行い、同一断面において血管面積（VA）、プラーク面積（PA）、血管内腔面積（LA）、プラークの最大厚（maxTh）、プラークの最小厚（minTh）、プラークの偏心性指標（ $Ecc = \min Th / \max Th$ ）、血管周囲長（L）及び血管断面円形度（ $Circ = 4 * \pi * VA / L^2$ ）とそれぞれの%変化率（% Δ ）を算出した。PA は 45%の部位で増大、55%で退縮した。% Δ VA は% Δ PA と有意に相関（ $r = 0.57, p < 0.0001$ ）し、% Δ VA は Ecc（ $r = 0.32, p < 0.001$ ）、また% Δ maxTh と% Δ Circ（ $r = 0.31, p < 0.005$ ）はそれぞれ有意な負の相関を認めた。本研究結果から、プラーク量の増大に比例して血管断面積は増大し、偏心性プラーク部位ほど陽性リモデリングを生じやすく、プラーク最大厚が増大するほど血管断面が楕円化することが示唆された。

A. 研究目的

血管リモデリングの存在については 1893 年の Thoma (1) 以来様々な報告がなされているが、1987 年 Gragov らは、左冠状動脈主幹部の剖検による病理学的検討から、40%以下の狭窄度ではプラークの増大に伴い血管径は代償的に拡大して内腔断面積が維持されるが、それ以上のプラーク量の増大に対しては血管径の拡大は不十分となり内腔の狭窄を生じると報告した (2)。この冠動脈硬化病変の形成に伴う動脈径の変化は Compensatory enlargement と呼ばれているが、この現象はその後様々な画像診断法により証明され、さらには冠動脈だけでなく、大腿動脈、頸動脈等にも存在することが報告された (3-7)。

血管内エコー法（IVUS）は、唯一生体でプラークの断面積や性状、分布を観察できる手段であり、これを用いていくつかの冠動脈リモデリング様式についての報告がなされてきた。この結果、リモデリング様式は、多くの局所因子あるいは全身的な因子によって規定されることが明らかとなってきたが不明な点も多い。また、これまで行われた冠動脈リモデリング様式につ

いての報告のほとんどは、病変と近位側あるいは遠位側対照血管との比較による検討であり、対照部位自体もリモデリングを来している可能性があるため、一回の観察のみでリモデリング様式を解析することには問題があるとされてきた。本研究では、冠動脈リモデリング様式の局所規定因子を明らかにするため、血管内エコー法を用いて冠動脈の同一部位を経時的に観察し、その比較検討を行った。

B. 研究方法

対象患者：対象は 1999 年から 2003 年までの間に IVUS を行った連続 351 症例のうち、少なくとも 2 度以上の IVUS 施行歴があり経時的に観察可能であった 18 症例（男性 11 症例、女性 7 症例）である。この選択にあたって、血管の屈曲のため斜入しているもの、ノイズ、高度石灰化などにより画像の解析が行えないものは除外した。

IVUS イメージング：IVUS カテーテルは 30MHz もしくは 40MHz の CVIS/Boston Scientific 社製のものを使用し、経皮的冠動脈形成術を行っていない冠動脈病変について、末梢側から中枢側へ Auto Pullback Device を用い

て0.5mm/秒の速度で引き抜き、得られた画像をS-VHSのビデオテープに録画保存した。

解析指標：得られた前後のIVUS像について、側枝や石灰化の有無など2つ以上のランドマークならびに引き抜き時間を基準とすることで同一断面のIVUS像を得た。これらの断面について、血管面積(VA)、プラーク面積(PA)、血管内腔面積(LA)、プラークの最大厚(maxTh)、プラークの最小厚(minTh)、プラークの偏心性指標($Ecc = \min Th / \max Th$)、血管周囲長(L)、及び血管断面円形度($Circ = 4 * \pi * VA / L^2$)を求めた。Eccは値が小さいほどプラークが偏心性に分布していることを示す。Circは値が大きくなるほど(1に近づくほど)円形に近づくことを意味し、小さくなるほど非円形(楕円)に近づくことを意味する。また、それぞれの経時的变化を%変化率(% Δ)として算出した。リモデリングの様式については、前後においてVAが増加を示したものを陽性リモデリング、VAが減少したものを陰性リモデリングとした。これらの解析は画像解析ソフトNIH image (Public Domain)を用いて計測した。

統計解析：統計解析はStat View (Abacus社、U.S.A.)を用い、2群間の比較はt-検定を用いて行った。数値は平均値±標準偏差で表現し、 $P < 0.05$ を有意とした。(倫理面への配慮)プロトコールは施設の倫理審査委員会で承諾を得た後、すべての患者から文書にて同意を得た。

C. 研究結果

対象患者は冠動脈疾患患者18症例(年齢 69 ± 7 歳、 $41 \sim 82$ 歳)で、得られた病変は107断面であった。疾患の内訳は急性冠症候群6症例、安定型狭心症12症例で、冠動脈疾患の危険因子である高血圧を有するものは13症例、高脂血症は13症例(すべてスタチン系薬剤を服用)、糖尿病は8症例、喫煙は4症例で認められた。観察断面の内訳は左冠動脈主幹部28断面、右冠動脈61断面、左冠動脈前下行枝10断面、左冠動脈回旋枝8断面、平均面積狭窄率(血管内腔面積/血管面積)は $50 \pm 12\%$ で、平均観察期間は 10 ± 4.9 ヶ月であった。プラーク面積は45%の断面で増大し、55%の断面で退縮していた。50%の部位で陽性リモデリングを、50%で陰性リモデリングを来たしていた。また、同一症例

の中で、陽性リモデリングのみを呈したものは3例、陰性リモデリングのみを呈したものは7例で、両者が混在していたものは8例であった。

血管断面面積の%変化率(% Δ VA)はプラーク面積の%変化率(% Δ PA)と有意な相関($r = 0.57, p < 0.0001$)を呈していた。血管内腔面積の%変化率(% Δ LA)とプラーク面積の%変化率(% Δ PA)との間にも相関が認められた($r = 0.19, p < 0.05$)。また、血管断面面積%変化率はプラークの偏心性指標(Ecc)と有意な負の相関($r = 0.32, p < 0.001$)を認め、プラークの最大厚の%変化率(% Δ maxTh)と血管断面円形度の%変化率(% Δ circ)との間には有意な負の相関($r = 0.31, p < 0.005$)が見られた。

D. 考察

本研究の結果、プラーク面積が増大するにつれて血管面積が増大(陽性リモデリング)し、プラーク面積が減少するにつれて血管面積が減少(陰性リモデリング)することが示唆された。また、プラークが偏心性に存在していた部位ほど血管面積が増大(陽性リモデリング)しやすいこと、プラークの最大厚が増大すればするほど血管断面面積はより非円形(楕円)になることが示された。

IVUS上のリモデリングの定義には様々なものがあるが、一般的にもっとも使用されるのはMintzらによる定義で、外弾性板で囲まれた血管断面面積(external elastic membrane cross sectional area: EEM CSA)を測定し、病変部位/対照部位の比(remodel ratio: RR)が1.0以上を陽性リモデリング、1.0未満を陰性リモデリングとするものである(8)。しかし、これらの定義で問題となるのは、対照部位自体もリモデリングを来している可能性があるため、リモデリング様式を誤って評価する恐れがあるということである。そこで本研究では、冠動脈同一部位の経時的变化を観察して、プラークの増大、減少に伴って陽性あるいは陰性リモデリングが起こることを示した。

Glagovらは、面積狭窄率が約40%になるまではCompensatory enlargementにより内腔断面面積が維持されると報告している(2)。その理由として、面積狭窄率が40%を超えるとプラークが動脈壁全周にわたり、

血流などの物理的変化を血管中膜が感知しなくなりリモデリングがそれ以上起こらないと推測している。しかしながら、今回の研究では40%以上の狭窄度でも陽性あるいは陰性リモデリングを呈する症例が認められており、Glagovの唱えたりリモデリングの限界点については更なる検討が必要と考えられる。

リモデリング様式には個人差があることは知られているが、その理由については未だ不明な点が多い。その規定因子として糖尿病や喫煙が挙げられている。本研究において、同一患者においても陽性リモデリングと陰性リモデリングが混在しえることが判明した。このことは、全身因子だけがリモデリングを規定しているわけではなく、何らかの局所規定因子が存在することを意味する。

冠動脈リモデリングの様式を規定する局所規定因子についてIVUSを用いて検討したいくつかの報告がある。Yoshitakeらは側枝分枝前と分枝後でリモデリング様式が異なることを報告した(11)。IwamiらはIVUSを用いた一時点の解析により、偏心性プラークのある部位ほど陽性リモデリングをきたしやすいとしており(12)、これは本研究の結果とほぼ一致している。一方で、逆に求心性プラークのある部位で陽性リモデリングが起こりやすいとしたBlankらの報告がある(13)。その報告によれば、求心性プラークでは面積狭窄率が55%未満の部位でリモデリングが起こりやすく、偏心性プラークでは55%以上の部位でリモデリングが起こりやすいとし、その理由として、求心性プラークの方がdiffuseな病変であり、早期にリモデリングを生じることを挙げている。しかし、上記のいずれの報告も病変部位と対照部位との比較であり、かつ、びまん性病変であればあるほど対照となる部位自体もリモデリングを来している可能性が高いことを考えると、経時的観察によらなければその病変のリモデリング様式を解析することは困難であると考えられる。

偏心性プラークが陽性リモデリングを来しやすい理由として、以下のことが考えられる。すなわち、Schoenhagenらはacute coronary syndromeに見られる不安定プラークには陽性リモデリングが見られやすく、一方、安定プラークにはむしろ陰性リモデリング

が見られやすいと報告した(14)。不安定プラークの特徴として偏心性であること、石灰化がないこと、線維性被膜が菲薄化し脂質コアが発達していること、炎症性細胞浸潤が著明なこと等が様々な病理学的検討により報告されてきた。従って、偏心性プラークは求心性プラークよりも不安定である可能性は高く、陽性リモデリングを来しやすいのではないかと推測している。

Hiroらは、リモデリングがあっても内腔狭窄をきたしている部位では、偏心性プラークが多く、血管や内腔断面がより非円形化している事が多いことを報告した(15)。本研究でも、経時的な最大プラーク厚の増加が血管断面の非円形化(楕円化)を引き起こすことが示された。血管断面が楕円化することにより、リモデリングに際しては断面積の変化だけではなく血管断面の形状が変化していることを意味している。このことは同一断面において血管壁のリモデリングが不均一に生じていることを示唆している。最大プラーク厚の増大は通常偏心性プラークの増大を意味するため同一断面におけるプラーク生成の不均一性と、リモデリングの不均一性が相関していることを示唆している。このことにより、血管リモデリングは、プラークの生成ないし成熟過程、あるいは粥状化に局所的に関連していることが推測される。

本研究における限界：本研究の限界には以下のことが考えられる。1) 2回にわたって注意深く観察部位を選んだもののIVUS断面が斜入している可能性があり、経時変化を正確に観察しえていない部位がありうること、2) プラークが著しく増大しているところは狭窄が強くなりIVUSが挿入できないこと、3) 10ヶ月という短い期間での、しかも2点間のみの観察であり、より長い観察期間の方が望ましいこと、4) 症例ごとに全身因子や基礎疾患、内服薬が異なり均一な症例群を解析していないこと、などである。

本研究の臨床的意義：陽性リモデリングはプラークの不安定化に関連するといわれている。従って、リモデリングの様式を決定する局所因子を解明することはプラークの不安定化の局所規定因子を解明する一助となり、冠動脈疾患の病態解明に有用であると考えられる。

参考文献

1. Thoma R: Untersuchungen über die Histogenese und Histomechanik des Gefasssystems. Enke, Stuttgart, 1893.
2. Glagov S, Weisenber E, Zarins CK, et al.: Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 316: 1371-1375, 1987.
3. McPherson DD, Sirna SJ, Hiratzka LF, et al.: Coronary artery remodeling studied by high-frequency epicardial echo-cardiography: An early compensatory mechanism in patients with obstructive atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 17: 79-86, 1991.
4. Hermiller JB, Tenaglia AN, Kisslo KB, et al.: In vivo validation of compensatory enlargement of atherosclerotic coronary arteries. *Am J Cardiol* 71: 665-668, 1991.
5. Ge J, Erbel R, Zamorano J, et al.: Coronary artery remodeling in atherosclerotic disease: An intravascular ultrasonic study in vivo. *Coron Artery Dis* 4: 981-986, 1993.
6. Gerber TC, Erbel R, Gorge G, et al.: Extent of atherosclerosis and remodeling of the left main coronary artery determined by intravascular ultrasound. *Am J Cardiol* 63: 666-671, 1994.
7. Losordo DW, Rosenfield K, Kaufman J, et al.: Focal compensatory enlargement of human arteries in response to progressive atherosclerosis. In vivo documentation using intravascular ultrasound. *Circulation* 89: 2570-2577, 1994.
8. Mintz GS, Kent KM, Pichard AD, et al.: Contribution of inadequate arterial remodeling to the development of focal coronary artery stenoses. An intravascular ultrasound study. *Circulation* 95: 1791-1798, 1997.
9. Weissman NJ, Sheris SJ, Chari R, et al.: Intravascular ultrasound analysis of plaque characteristics associated with coronary artery remodeling. *Am J Cardiol* 84:37-40, 1999
10. Kornowsky R, Mintz GS, Lansky AJ, et al.: Insulin dependence blunts the adaptive remodeling response to plaque accumulation in diabetes mellitus: An intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 29:365A, 1997 (abstract)
11. Yoshitake S, Fujii T, Hiro T, et al: Nonuniformity of coronary arterial remodeling around flow divider in atherosclerosis: An intravascular ultrasound study. *Circulation* 1998 (abstract)
12. Iwami T, Fujii T, Miura T, et al.: Influence of plaque morphology on the development of coronary remodeling: intravascular ultrasound study. *Circulation* 94:I-604, 1996 (abstract)
13. Blank RD, Yeung AC: Effect of atherosclerotic plaque topography on coronary artery remodeling: An intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 29:125A, 1997 (abstract)
14. Schoenhagen P, Ziada KM, Kapadia SR, Crowe TD, Nissen SE, Tuzcu EM: Extent and direction of arterial remodeling in stable versus unstable coronary syndromes: An intravascular ultrasound study. *Circulation* 101: 598-603, 2000.
15. Hiro T, Fuji T, Yoshitake S, et al.: Local Geometrical Determinants of Vascular Remodeling in Coronary Atherosclerosis: An Intravascular Ultrasound Study. *J Am Coll Cardiol* 33: 18A, 1999 (abstract)

E. 結論

本研究の結果から、冠動脈リモデリングの様式はプラーク量の増減やプラークの偏心性分布等によって局所的に規定されていることが示唆された。今後はさらにプラークの組織性状や局所の病理学的組織変化との関連を研究する必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

本研究において、特に明らかな有害事象はみられなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

論文投稿準備中。

2. 学会発表

J Cardiol 42(Suppl. I): 350, 2003.

Circulation J 67(Suppl. I): 29, 2003.

Circulation J 67(Suppl. I): 290, 2003.

H. 知的財産権の出願、登録状況

特になし。

研究要旨

トリグリセリドが正常範囲にある低HDL-C血症に対してフェノフィブラートを投与しHDL-Cは投与前 35.0 ± 3.2 mg/dLから投与8週 44.0 ± 5.9 mg/dL ($p < 0/05$)と有意に上昇した。このことは、低HDL-C血症患者に対するフェノフィブラート投与はHDL-Cを9mg/dL強上昇させた。このことは約1万歩の歩行に相当すると考えられる。動脈硬化症を防御する上で貴重なツールとなることが示唆された。

A. 研究目的

HDL-Cが虚血性疾患の負の危険因子であることは種々の研究結果から明らかである。したがって、臨床的にHDL-C血症を是正することは重要となる。HDL-Cを上昇させる手段として認められているものとしてはウォーキングなどの運動であり、高トリグリセリド血症に対する薬物療法における副次的なHDL-Cの上昇が知られている。しかし、HDL-Cを主眼においた薬物療法は少ない。そこで、トリグリセリドが正常範囲にある低HDL-C血症に対してフェノフィブラートを投与しその効果を検討した。

B. 研究方法

対象はTCが220-230mg/dLかつTG <150 mg/dLのHDL-C <40 mg/dLの高脂血症患者5名であり、フェノフィブラート150mg/日が投与された。年齢は54-62歳。投与前、投与4週後、8週後の血清脂質、アポタンパク(A-I、A-II、B、C-II、C-III、E)およびCETP、LPLを測定した。

（倫理面への配慮）

対象者の人権の擁護について一得られた成績に関しては、個々の症例で発表は行わず、単に統計上の数値として発表する。

C&D. 研究結果と考察

HDL-Cは投与前 35.0 ± 3.2 mg/dLに比し、投与4週 44.2 ± 6.3 mg/dL ($p < 0/05$)と投与8週 44.0 ± 5.9 mg/dL ($p < 0/05$)で共に有意に上昇した。アポA-IおよびA-IIも同様に有意に上昇した。LPLは相対的に上昇した。その他の血清脂質、アポタンパクには有意の

変化なく、CETPにも変化はみられなかった。

E. 結論

低HDL-C血症患者に対するフェノフィブラート投与はHDL-Cを9mg/dL強上昇させた。このことは約1万歩の歩行に相当すると考えられる。動脈硬化症を防御する上で貴重なツールとなることが示唆された。

F. 健康危険情報

本研究においては該当する健康危険情報は認めなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

T. Takahashi, K. Itai, N. Ishii, R. Goto, K. Higashi, S. Kobori: Inhibitory Effect of HMG-CoA Reductase Inhibitors for the Development and Progression of Intimal-medial Thickness in Carotid Artery in Type 2 Diabetes Mellitus with Hypercholesterolemia, JAT(submission)

S. Kobori T. Takahashi, K. Itai, N. Ishii, R. Goto, K. Higashi, : Effect of fenofibrate for serum hypo-high density lipoprotein-cholesterolemic subjects. JAT(submission)

小堀祥三、高橋毅、東輝一郎、蛭原賢司、宮村信博、山田和範、後藤嘉樹、吉成元孝、平松真祐、東堂龍平、宮崎久義:糖尿病へのクリティカルパスの応用、医療マネジメント学会 4: 292-296、2003

H. 知的財産権の出願、登録状況

出願・登録の予定なし。

厚生科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）分担研究報告書

日本人高コレステロール血症男性における冠動脈イベントと脳梗塞発症に及ぼす危険因子の重なりに関する研究

国際医療福祉大学大学院
医療福祉学研究科保健医療学専攻
分担研究者（佐々木 淳）

研究要旨

日本で初めての長期大規模コレステロール低下介入試験である九州脂質治療研究（KLIS: Kyushu Lipid Intervention Study）のデータを用い、冠動脈イベントおよび脳梗塞発症に及ぼす危険因子の重積に関する解析を行った。冠動脈イベント、脳梗塞、さらに拡大評価項目の冠動脈イベント+脳梗塞発症は喫煙、高血圧、糖尿病、狭心症の合併数が増すほど相対リスクの増加がみとめられ、高コレステロール血症患者の管理上その他の危険因子管理の重要性が示された。

A. 研究目的

KLIS (Kyushu Lipid Intervention Study:九州脂質治療研究)は中高年の日本人男性高コレステロール血症患者を対象に、HMG-CoA 還元酵素阻害薬であるプラバスタチン投与による冠動脈イベント及び脳梗塞の初発抑制効果を確認する目的で実施された非無作為一次予防試験である。対照としては従来の治療薬および食事・運動療法群とし平均5年間追跡した。その結果、冠動脈イベントおよび脳梗塞予防効果を示す結果が得られた。しかし、日本人高コレステロール血症患者における危険因子の重積に関しては十分に評価されていない。

本研究ではKLIS患者における主要危険因子の重積が冠動脈イベントおよび脳梗塞発症に及ぼす影響を検討した。

B. 研究方法

KLISのデータを用いて解析を行った。解析対象症例は登録された5640例より、

同意撤回	147例
契約不備	616例
除外規定違反	97例
補正因子欠損	67例

を除外した4713例について検討を行った。

冠動脈イベントもしくは脳梗塞の危険因子として狭心症、高血圧、糖尿病、喫煙を特定した。

これらの危険因子が全くない症例を基準として、各危険因子が1つの場合、2つ以上の場合のイベントの発症の相対危険について検討を行った。

狭心症、糖尿病、喫煙については医師からの報告に基づき有無を定義し、高血圧については登録時血圧160/90mmHgもしくは降圧治療薬服用者を高血圧と定義した。

評価項目は冠動脈イベント、脳梗塞および冠動脈イベント+脳梗塞とした。冠動脈イベントは、致死性・非致死性心筋梗塞の発症、冠動脈インターベンションの施行および心臓死・突然死と定義した。

統計解析はCox比例ハザードモデルを用い、リスクファクターの集積に対する相対危険およびその95%信

頼区間を算出した。なお、95%信頼区間が1を含まない時「有意差あり」と判断した。

調整因子として、年齢、TC、HDL-C、BMI、飲酒習慣の有無、高脂血症治療歴、スタチン系薬剤使用歴の有無を用いた。

(倫理面への配慮)

KLIS 開始に際し試験目的・内容および結果の発表に関して本人に十分説明し、Informed consent を取得した。

C&D. 研究結果と考察

Risk Factor 数	冠イベント		脳梗塞		冠イベント+脳梗塞	
	RR	(95%CI)	RR	(95%CI)	RR	(95%CI)
0	1.00	—	1.00	—	1.00	—
1	1.70	(0.97-2.98)	1.32	(0.70-2.51)	1.61	(1.05-2.49)
2以上	2.79	1.60-4.87	2.54	(1.37-4.71)	2.89	(1.37-4.41)

RR : 相対危険 95%CI : 95%信頼区間

冠動脈イベント、脳梗塞および冠動脈イベント+脳梗塞共に高コレステロール血症に加え喫煙、高血圧、糖尿病、狭心症の合併数が増すほどに各イベントの発症危険度が増加した。冠動脈イベント、脳梗塞はそれぞれ合併数2個以上で有意となった。拡大評価項目の冠動脈イベント+脳梗塞では合併数1個以上で優位になり、2個以上では相対リスク2.89であった。5年間の前向き臨床試験の結果から危険因子の重なりは心血管リスクを増すことが示された。

E. 結論

1) 冠動脈イベント、脳梗塞、冠動脈イベント+脳梗塞発症は喫煙、高血圧、糖尿病、狭心症の合併数が増すほど相対リスクが増加した。

2) 高コレステロール血症以外の危険因子の重積により冠動脈イベントのみならず脳梗塞発症リスクが高まり、高コレステロール血症患者の管理上その他の危険因子管理の重要性が示された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

I. 論文発表

1) Ikewaki K, Matsunaga A, Han H, Watanabe H, Endo A, Tohyama J, Kuno M, Mogi J, Sugimoto K, Tada N, Sasaki J, Mochizuki S. A novel two nucleotide deletion in the apolipoprotein A-I gene, apoA-I Shinbashi, associated with high density lipoprotein deficiency, corneal opacities, planar xanthomas, and premature coronary artery disease.

Atherosclerosis. 2004 Jan;172(1):39-45.

2) 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.

3) Sasaki J, Arakawa K, Iwashita M, Matsushita Y, Kono S; Kyushu Lipid Intervention Study (KLIS) Group. Reduction in serum total cholesterol and risks of coronary events and cerebral infarction in Japanese men: the Kyushu Lipid Intervention Study.

Circ J. 2003 Jun;67(6):473-8.

4) Ikewaki K, Mabuchi H, Teramoto T, Yamada N, Oikawa S, Sasaki J, Takata K, Saito Y; Japan CETP Study Group. Association of cholesteryl ester transfer protein activity and TaqIB polymorphism with lipoprotein variations in Japanese subjects.

Metabolism. 2003 Dec;52(12):1564-70.

5) Pravastatin use and risk of coronary events and cerebral infarction in Japanese men with moderate hypercholesterolemia: the Kyushu Lipid Intervention Study.

J Atheroscler Thromb. 2000;7(2):110-21.

H. 知的財産権の出願、登録状況

特になし

厚生科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）分担研究報告書

LDLコレステロール測定法の限界

分担研究者 白井厚治（東邦大学医学部付属佐倉病院 内科）

研究要旨

LDLコレステロール測定法については、計算法と直接法があり、後者においても現在、わが国では4社がそれぞれの方法を開発し日常診療で使用されている。その相同性、及びそれぞれの有用性と限界を以下の2点から検討した。

1. 各種LDL-C直接測定法値間、及び、Friedwald 計算式値間の相違：13サンプルを第一化学（D）、和光純薬（W）、協和発酵（K）製を測定キットで各々測定比較すると、それぞれの間には相関は見られたが、D、K、Wの平均値は、それぞれ 140.6, 154.1, 155mg/dl と差が見た。個々を見ると、差は2-42 mg/dl とかなりの差を認めた。Fは142と平均値Dに最も近かった。その相違を明らかにするため、ゲルろ過法で血清リポ蛋白（Ⅲ型、V型）を分離しVLDL、IDL、LDL画分のコレステロール値を見ると、Wは、VLDL、IDLコレステロールを一部測定、一方D、KはほとんどLDL画分のみを測定しており、画分間のはかりこみに差を認めた。

2. 検診時、直接法と Friedwald 計算式法により求めた値の高 LDL 血症発生率の相違：検診時、LDL 140mg/dl 以上を高値とした時、Fのみ高値は13%、Dのみ高値は2%。160mg/dl 以上とすると、Fのみ22%、Dのみ17%であった。

以上より、LDL測定値は、測定系で個々異なり指導目標の設定時にも差が認められ、より整合性を高める必要のあることが判明した。

A. 研究目的

LDLコレステロールは、動脈硬化の促進因子として確立されており、臨床的にも日常測定されている。しかしその測定法については、計算法と直接法があり、後者においてさらに4社がそれぞれの方法を開発しているが、その相同性、相互互換性、またLDLの亜分画の中でいかなる分画を測定しているのか明らかでなく、その有用性と限界性を知る必要性があると考え、以下の2点を検討した。

1. 各種LDL-C直接測定法の値間、及び Friedwald 計算式値との相違とその要因分析：

2. 検診時の直接法と Friedwald 計算式法の異常発生率の相違の実態、及びVLDLのコレステロール/中性脂肪係数の適用範囲

B. 研究方法

LDLコレステロール値測定は、直接法については、第一化学（D）、和光純薬（W）、協和発酵製（K）を比較検討した。計算法は、Friedwald法を用いた。

対象サンプルは、キット間の検討では、13人の高脂血症患者の血清を用い、同時に3社の方法とFriedwald法で測定した。ゲルろ過法に

よるリポ蛋白分析では、Ⅲ型、Ⅴ型の血清を、Sephrose 6B (25 x 600 mm) を用い、VLDL, IDL, LDL を分離のため、4mづつ分取した。用いた濾過用液は、0.14 M NaCl, pH7.4, 10 mM トリス緩衝液、1 mM EDTA を含有した。

検診での異常値の発生頻度については、997 サンプルを用いた。VLDL のコレステロール/中性脂肪係数は、Friedwald 式に準じて、(総コレステロール - LDL - C)/TG より求めた。

C&D. 研究結果と考察

1. 第一化学 (D)、和光純薬 (W)、協和発酵製 (K) を比較すると、表 1 のごとく、それぞれの間には相関は見られたが、13 サンプルで、D, K, W の順に、140.6, 154.1, 155mg/dl と低値であった。個々を見ると、差は 2 - 42 mg/dl とかなりの差を認めた。Friedwald 式値は 142 と D に最も近かった。

その相違点を見るため、特に VLDL, IDL のコレステロールのはかり込みを調べるため、ゲル濾過法で血清リポ蛋白を分離し VLDL, IDL, LDL 画分のコレステロールの測定値を見た。図 1, 2 に示すごとく、W は、VLDL, IDL - コレステロールを一部測定、一方 D, K はほとんど LDL 画分のみを測定しており、画分間のはかりこみに差を認めた。

したがって、LDL キット間には、測定値に差があり、その差は無視できないもので、VLDL, IDL コレステロールのはかりこみが一因とも思われたが、尚も、差がみられ、詳細不明である。

2. 検診時サンプルでの直接法と Friedwald 計算式法による高 LDL 血症発生率の相違をみた。図 3 に示すごとく、LDL 140mg/dl 以上を高値とした時、F のみ高値であった群は 13%、D のみ高値は 2%、伴に高値は、85%。160mg/dl 以上でみると、F のみ 22%、D のみ 17% で、伴に高値は 61% であった。したがっ

て、検診時など、異常値群の設定には、F と D 間では、約 15 - 30% の発生頻度の誤差を生じる可能性が認められた。

その要因として、F の係数を、中性脂肪の値別に見ると、図 4 に示すごとく、中性脂肪 50mg/dl 以下で 4、50 - 150mg/dl で 5、150mg/dl 以上で 6、400mg/dl 以上で 7 を示した。

日本人の VLDL のコレステロール/中性脂肪比は、5 を適用できる範囲は、狭いことが明らかとなった。

E. 結論

以上より、LDL 測定値は、各社測定キット間、また F 式値とも個々異なり、日常診療時、目標値の設定時に、大きな差が認められることが推測された。

よって整合性をもっと得るため検討を行なう必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

H. 知的財産権の出願、登録状況

なし

表1

対象血清の血清脂質

No.	T-CHO	TG	HDL	Midband の有無	LDL			
					計算式	第一	協和	
A-1	249	310	49	±	138	148	156.7	161.2
A-2	225	155	55	+	139	135	161.9	153.2
A-3	195	143	53	±	113.4	117	123.5	121.3
A-4	283	71	71	-	197.8	182	197.4	193.7
A-5	247	89	60	-	169.2	164	168.9	172.1
A-6	202	77	43	±	143.6	137	144.2	140.1
A-7	220	392	39	+	102.6	128	128.1	131.8
B-1	181	253	29	+	101.4	95	104	104.7
B-2	227	108	53	+	152.4	142	144.8	144.6
B-3	354	284	39	+	258.2	240	287.2	282.6
B-4	181	280	57	-	68	89	88.7	102.2
B-5	227	248	39	+	138.4	144	159.2	169.5
B-6	282	582	37	+	128.6	107	139.2	140.5
平均					142.35	140.6	154.14	155.19