

200400810A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

原発性高脂血症に関する調査研究

平成16年度総括・分担研究報告書

主任研究者 齋藤 康

平成17(2005)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			----- 11
	京都大学大学院医学研究科	北 徹	
2. 日本人の脂質代謝異常の起因遺伝子のデータベースの作成			----- 16
	日本人の高脂血症起因遺伝子異常		
	大阪大学大学院医学系研究科	山下 静也	
3. メタボリックシンドロームにおけるsdLDL出現の頻度			----- 18
	金沢大学大学院医学系研究科	馬淵 宏	
4. 小児における家族性高コレステロール血症の診断基準の確立及び 小児におけるIIb型高脂血症の特徴			----- 21
	琉球大学医学部	太田 孝男	
5. HDLに関する研究			----- 23
	名古屋市立大学大学院	横山 信治	
6. 血清中性脂肪値と動脈硬化発症の疫学調査			----- 26
	東邦大学医学部附属佐倉病院	白井 厚治	
7. スタチンによる脂質プロファイルの検討			----- 28
	北海道大学医学部附属病院	佐久間一郎	
8. 日本の糖尿病患者における高脂血症の現況と治療			----- 35
	筑波大学大学院人間総合科学研究科	山田 信博	
9. 酸化LDLによる生活習慣病の誘発一酸化LDLと 膵β細胞インスリン分泌能との関連			----- 38
	日本医科大学	及川 眞一	
10. 高齢者高脂血症がADL(高齢者総合機能評価、潜在性臓器不全) 及び生命予後に与える寄与の検討			----- 40
	名古屋大学大学院医学系研究科	林 登志雄	
11. 脂質性動脈硬化ブランク同定に関する研究			----- 43
	山口大学医学部	松崎 益徳	
12. 家族性複合型高脂血症の症例解析			----- 48
	国立熊本病院	小堀 祥三	
13. 日本人における高コレステロール血症治療薬目標値に関する研究			----- 49
	国際医療福祉大学大学院	佐々木 淳	
14. 動脈硬化発症要因に遺伝子およびその重積性に関する研究 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			----- 51
	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			----- 55
IV.研究成果の刊行物・別冊			----- 63

1. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
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 本研究班は、これまでの継続課題を基盤に以下の項目を主要課題とする。

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家族性高コレステロール血症の診断法の確立
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

本研究計画の最終年度としてこれまでの研究成果に関わる最終的な解析を行った。ゲノム解析ではこれまでに調査解析を進めていた『日本人の原発性高脂血症及び関連疾患における遺伝子異常のデータベース作成』を作成した。ハイリスク高脂血症調査では、家族性複合型高脂血症、家族性高コレステロール血症、メタボリックシンドローム等の病態を明らかにした。小児家族性高コレステロール血症について全国アンケート調査から診断基準を提唱した。HDL 調査は、LDL 低下療法との比較から医学的および医療経済的に HDL 治療の有用性が明らかにした。検査法の実態調査から、LDL 直接測定法の客観的評価の必要性とトリグリセリドの治療目標値の設定に関する成績が明らかになった。これらの研究成果は、今後、原発性高脂血症の診療に関わる診療における有用なデータベースとして提供される。

分担研究者

北 徹（京都大学大学院教授）、山下静也（大阪大学大学院助教授）、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）、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

これまでに継続している研究班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した。

- 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. 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

これまでに着手してきた下記の日本人の原発性高脂血症及び関連疾患における遺伝子異常のデータベースの作成を終了した。

(1) 日本人の脂質代謝異常の起因遺伝子のデータベースの作成—日本人の高脂血症起因遺伝子異常—

本邦における原発性高脂血症及び関連疾患における遺伝子異常のデータベース作成を試みた。原発性高脂血症調査研究班（北班）で実施された全国レベルの症例調査の結果を基礎に、平成 15 年末までに学会・論文等で公表された遺伝子変異を調査蒐集し遺伝子ごとに集計した。日本人原発性高脂血症及び関連疾患の原因遺伝子変異として、現在までに 15 遺伝子に 190 の遺伝子変異が報告されており、改めてその多様性が確認された。疾患別では家族性高コレステロール血症における低比重リポ蛋白受容体遺伝子変異が最も多く報告されていた。一方、家族性複合型高脂血症は頻度的には高いと推定され、診断治療法の確立が急務であるが、単一遺伝子異常は未だ同定されておらず、本疾患の分子機構の解明が重要な課題であると考えられた。

(2) 日本人の脂質代謝異常の起因遺伝子のデータベースの作成—2000 年調査解析—

西暦 2000 年に行われた日本人の血清脂質調査においてインフォームドコンセントによる同意が得られた 2267 名の方を対象に脂質関連遺伝子の SNP と血清脂質との関係に関する解析を行った。その結果コレステリルエステル転送蛋白 (CETP) Int14 +I G_A、D442G、Taq1B 多型、リポ蛋白リパーゼ (LPL) S477X 多型、肝性トリグリセリドリパーゼ(HL) 514CT 多型と HDL コレステロール血症との関係が明らかになるとともに、アポリポ蛋白 C3 (ApoC3) SstI 多型、CETP D442G 多型、LPL S447X 多型とトリグリセリドとの関係が明らかになった。MTHFR C667T 遺伝子多型の T アレルと血清ホモシステインレベルとの相関も明らかになった。この調査は脂質関連遺伝子に関する日本人におけるもっとも大きな調査である。

(3) 日本人の脂質代謝異常の起因遺伝子のデータベースの作成 —一般住民の SNPs 解析—

高脂血症を有する一般住民 537 名における 413 種類の SNPs を解析した。対象の臨床的指標は、男女比 3 : 7、年齢 61±10 才、喫煙者 11%、総コレステロール値 249±37 mg/dl、中性脂肪値 129±77 mg/dl、HDL コレステロール値 53±18 mg/dl だった。高血圧は 12%

にみられ、糖尿病の既往は除かれた。

SNPs 解析は $R > 0.1$ を有する SNPs を最初にスクリーニングした。その結果、統計学的有意な SNPs は、標準化 LDL コレステロールを規定する 12 種類 (高脂血症関連 SNPs 4 種類)、標準化 HDL コレステロールを規定する 32 種類 (高脂血症関連 SNPs 4 種類)、標準化中性脂肪を規定する 14 種類 (高脂血症関連 SNPs 4 種類)、IMT を規定する 16 種類 (高脂血症関連 SNPs は含まれず) を同定した。

これらの抽出した SNPs と危険因子を合わせて下記の重回帰式を得た。

$$[\text{標準化 LDL}] = 160.08 - 0.2082[\text{年齢}] + 0.2141[\text{血圧}] + 10.769[\text{LRP5}] - 5.219[\text{MMP8}] - 9.421[\text{LHCGR}] - 7.517[\text{CENTG1}]$$

$$[\text{標準化 HDL}] = 94.889 - 0.1778[\text{体重}] - 21.895[\log(\text{adj-TG})] + 9.228[\text{CETP}] - 2.112[\text{AMPK1}] + 3.141[\text{ABCA1}] + 1.899[\text{SCARB1}]$$

$$[\text{標準化 TG}] = 268.16 + 0.8634[\text{血圧}] - 2.470[\text{Adj-HDL}] + 19.287[\text{MC3R}] - 62.338[\text{KCNA10}] + 15.401[\text{MMP3}] + 13.032[\text{MIZF}]$$

$$[\text{IMT}] = 0.8223 - 0.08595[\text{女性}] + 0.005203[\text{年齢}] + 0.002172[\text{最高血圧}] - 0.002183[\text{HDL}] - 0.5794[\text{KIF9}] - 0.04985[\text{MEP1A}] + 0.07177[\text{INTERIM}] + 0.04165[\text{LEPRE1}] - 0.04425[\text{CHN2}] + 0.04550[\text{CHSY1}]$$

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

V型高脂血症により急性腹症を来した 16 歳女子高生を通して発見された家族性複合型高脂血症の一家系について検討した。両親は又従兄妹結婚であり、発端者の父親が IIa 型高脂血症であった。そこで、発端者の家系者 26 名中 19 名が調査された。その結果、V型高脂血症は発端者のみ、父親、父方祖母、2 名の父方伯母、2 名の父方いとこに IIa 型高脂血症、父方の従兄弟 3 名に IV 型高脂血症がみられた。19 名中 10 名に何らかの高脂血症がみられ家族性複合型高脂血症の多数例の一家系と考えられた。家系者の高脂血症者と正脂血症者の間でアポリポ蛋白 B に有意の差がみられた。

メタボリックシンドローム(MS)は一般人口に占める頻度が高く、米国では NCEP-ATPIII の基準に従って診断し一般人口に占める頻度を求めると、年齢と共に増加し、60 代では男女とも 40%以上を占める。比較としてこれに準じた基準で、石川県で成人病検診の受診者での MS の頻度を算出すると 40 代の男性で約 20%程度、女性はその半数以下であった。MS の脂質代謝異常の特徴は高 TG 血症、低 HDL 血症であるが、sdLDL の出現など、LDL の質的変化が推測される。MS 患者では LDL 粒子の質的異常が出現する率が高く、これが動脈硬化症の発症、進展に一部関与することが推測された。一方、対照としたヘテロ FH 患者では、このような所見はみられなかった。また、sdLDL を評価する方法として、apoB/LDL-C \geq 1.0 の基準の方が RM 値 \geq 0.4 基準と比較し、感受性が低い可能性が推測された。今後の課題としては、まず、メタボリックシンドロームの診断として、ウェスト 85cm 以上(男性)、90cm 以上(女性)を必須項目とする正式な基準を用いての検討、ならびに、今回のように sdLDL を定性するのみならず、定量する方法などとの結果の整合性に関する検討が必要と思われる。

スタチンによる脂肪、リポ蛋白、アポ蛋白、さらに NMR を利用したリポ蛋白粒子のプロファイルへの効果を検討した。スタチン投与による脂肪、リポ蛋白、アポ蛋白、さらにリポ蛋白粒子のプロファイルへの効果を検討したところ脂質プロファイルを改善し、small dense LDL-C 直接測定法の利用が有用であることが明らかとなった。

血管内超音波法 (IVUS) の高周波信号 (RF 信号) の Wavelet 解析が脂質性動脈硬化プラーク同定に有用か否かを冠動脈疾患患者の剖検組織ならびに冠動脈アテレクトミーで得られた組織を用いて in vivo および in vitro で検討した。その結果、IVUS の RF 信号の Wavelet 解析により 80%以上の感度と特異度をもって脂質性プラークの同定が可能であった。Wavelet 解析は冠動脈疾患の患者における不安定プラークの評価に有用である可能性が示唆された。現在、動脈硬化プラークにおける線維領域と脂肪領域の鑑別に信頼され、かつ市販化された手法がないことから、in vivo で正確に不安定プラークが同定でき、あるいは脂質低下療法によるプラーク安定

化を経時的かつ正確に評価できる Wavelet 解析は冠動脈疾患患者の治療を革新させる可能性が示唆された。

わが国有数の 2 型糖尿病患者コホートの中間解析により、日本人 2 型糖尿病患者においても、高血圧や高脂血症が大血管合併症のリスクを大きく上昇させており、その予防のためには、血糖や血圧のコントロールと共に脂質のコントロールも重要であることが明らかになった。また糖尿病患者では、虚血性心疾患が脳血管障害より高頻度にみられるなど、非糖尿病患者にはみられない特徴が明らかになっている。さらに日本人糖尿病患者と欧米人糖尿病患者との間には、基礎的病態から薬物の効果に至るまで多くの違いが存在していることもわかってきた。

日本で始めての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、総コレステロール値の低下率と冠動脈イベントおよび脳梗塞発症に関する解析を行った。その結果、冠動脈イベントおよび脳梗塞発症のリスクは総コレステロール低下率 15%以上、治療後の総コレステロール目標値は 220mg/dl 以下が望ましいと考えられた。

家族性高コレステロール血症は早発性粥状硬化発症の主たる原因である。この機序として酸化 LDL (oxLDL) の関与が指摘されている。oxLDL はスカベンジャー受容体から代謝されるがこの経路については動脈壁マクロファージでの検討が主である。このような変性リポ蛋白は様々な臓器に影響することが考えられる。そこでこのような変性 LDL が生活習慣病、特に糖尿病発症に影響することを想定して、インスリン分泌能との関連性を検討した。変性 LDL である oxLDL は膵 β 細胞のインスリン発現を低下させ、また、グルコースに対する分泌反応を低下させることが認められた。これらの作用はスカベンジャー受容体を介して行われる可能性が示唆された。しかし、AcLDL では認められないことから、oxLDL 粒子内の過酸化物が作用物質であることが考えられた。

3) 小児高脂血症におけるFCHLおよびFHの診断法の確立

昨年度作成した家族性高コレステロール血症(FH)の診断基準(案)の妥当性を調べるため、FH 小児の全国調査を行った。全国 115 カ所の小児内分泌学会評議員所属医療施設にフォロー中 FH 患児の初診時脂質レベルにつ

いてアンケート調査を行った。その結果、フォロー中の患児総数は 206 名（ホモ 3 名、ヘテロ 203 名）であった。FH 診断基準（案）で採用した総コレステロール 220mg/dl 以下の患児は 1 名認められたが、3 ヶ月後の値は 220mg/dl 以上に上昇しており、結果として診断基準案で 100%の患児を発見可能であることが明確になった。また家族性複合型高脂血症(FCHL)の小児での診断基準作成のために、学童の IIb 型高脂血症について検討した。その結果 IIb 型では成人と同様に LDL 粒子サイズは小さく apoB/LDL-C 比もやや高値を示した。しかし、両パラメーターともに学童では肥満の影響を強く受けるため、FCHL の診断では肥満の影響を除外する必要性が強く示唆された。ちなみに成人 FCHL の診断基準を用いた学童での FCHL 頻度は非肥満では 0.36%、肥満では 6.75%であった。

4) 動脈硬化発症における HDL に関する研究

細胞脂質から HDL が新生する反応の律速遺伝子 ABCA1 とその近縁関連遺伝子の機能と反応機構を研究し、また我が国の低 HDL 血症の治療による心筋梗塞の予防効果のシミュレーションを試みた。1) ABCA1 は、PPAR α アゴニストであるフィブラート剤により LXR を介した転写促進により蛋白質レベルが増加し、HDL 新生が増加することが分かった。2) ABCA1 による HDL 新生には細胞外に遊離のアポリポ蛋白質が存在することが必要で、末梢細胞では HDL から apoA-I 等の遊離により、肝細胞では自ら分泌するアポリポ蛋白質の autocrine 作用により反応が進行する。3) HDL 増加は LDL 低下よりも全般的な治療効率が高く、我が国における心筋梗塞予防の最終的な期待値は LDL 低下によっては 40% に止まるのに対し、HDL 増加によれば 65% の予防が期待された。

5) 高脂血症に関する各種検査法の実態調査

血清トリグリセリドの動脈硬化進展閾値の設定根拠について、前向き疫学調査とレムナント出現閾値から検討した。高コレステロール血症患者で、5 年間、前向き調査が行なわれた九州脂質介入試験 (K L I P) と千葉脂質介入試験 (C L I P) の計 8,889 例における心筋梗塞発生 94 例を対象に、トリグリセリド (TG) との関わりを検討した。TG 値を 6 細分してみると 70-110mg/dl では心筋梗塞発症 1000 人、1 年当たり 2.2 人に比

し、110-150mg/dl で 3.0 人、それ以上では、150-210、210-270、270-350、350 以上層別にみても、増加傾向は認めなかった。一方、70mg/dl 以下では 3.0 人と高値を示した。

TG 値を 3 分画に大別すると、150mg/dl 以下では、1000 人 1 年当たり 2.8 人、150-299mg/dl では 3.0 人、300mg/dl 以上では 3.98 人であった。従って、今回の分析では TG の冠動脈疾患発生に対する閾値は、大別すると傾向が窺えるが、細分化すると明確には求められなかった。レムナントは冠動脈疾患の危険因子とされているが、レムナント出現に対するトリグリセリド値の閾値を求めた。対象は健康診断受診者と糖尿病患者で、レムナントはリポ蛋白ディスク電気泳動でのミドバンドの出現で検出した。非糖尿病患者では 150 mg/dl 以上でミドバンドが出現し始め、糖尿病患者では 100mg/dl から増加傾向を認めた。また食前食後とも同様であった。従って、レムナントの出現を目安にすると、トリグリセリド値は健常者では 150mg/dl 以下、糖尿病患者では 100mg/dl 以下が望ましいと思われた。以上から、今回の前向き疫学試験からは、TG 値は冠動脈疾患のリスクにはなりうるが、明確な閾値はもとめられなかった。一方、レムナント出現という病態から考慮すると、背景にリスクのない場合はトリグリセリド値 150mg/dl、しかし糖尿病患者では 100mg/dl 前後である可能性がみられたが、今後、更なる前向き調査・検討が必要である。

高齢者高脂血症が ADL (高齢者総合機能評価、潜在性臓器不全) 及び生命予後に与える寄与の検討した。約 772 名の対象者のうち自立高齢者に約 20%、虚弱高齢者に約 8% の糖尿病患者を認め、前者には約 70%、後者には約 40% の高脂血症合併を認めた。高脂血症ガイドライン脂質目標値達成率は各々 29%、62% であった。糖尿病非合併者の高脂血症の頻度は、各々約 52%、24% であり、目標値達成率は 58%、69% であった。バイオマーカーでは TNF α が病態重症度と IL-6 は加えて加齢にも相関していた。BNP 値は多くの死亡例の前年度値が高い事が注目された。

(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

今年度までの研究成果の一部はすでに学会誌に発表された。さらに最終年度に得られた成果について学術誌において引き続き公表し、その成果を一般に活用されるようにする。これらの成果は、主に日本動脈硬化学会誌および学会ホームページを介して今後とも提供を継続し、一般における活用を促進する。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

論文発表

1. Ito M, Bujo H, Takahashi K, Arai T, Tanaka I, Saito Y. Implantation of primary cultured adipocytes secreting insulin modifies plasma glucose levels in diabetic mice. *Diabetologia* 2005 in press.
2. Miyazawa-Hoshimoto S, Takahashi K, Bujo H, Hashimoto N, Yagui K, Saito Y. The roles of degree of fat deposition and its localization on VEGF expression in adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004 Dec 21; [Epub ahead of print]
3. Seki N, Bujo H, Jiang M, Shibasaki M, Takahashi K, Hashimoto N, Saito Y. A potent activator of PPARalpha and gamma reduces the vascular cell recruitment and inhibits the intimal thickening in hypercholesterolemic rabbits. *Atherosclerosis.* 2005 Jan;178:1-7.
4. Kitagawa Y, Bujo H, Takahashi K, Shibasaki M, Ishikawa K, Yagui K, Hashimoto N, Noda K, Nakamura T, Yano S, Saito Y. Impaired glucose tolerance is accompanied by decreased insulin sensitivity in tissues of mice implanted with cells that overexpress resistin. *Diabetologia.* 2004;47:1847-53.
5. Bujo H, Takahashi K, Saito Y, Maruyama T, Yamashita S, Matsuzawa Y, Ishibashi S, Shionoiri F, Yamada N, Kita T; Research Committee on Primary Hyperlipidemia of the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Clinical features of familial hypercholesterolemia in Japan in a database from 1996-1998 by the research committee of the ministry of health, labour and welfare of Japan. *J Atheroscler Thromb.* 2004;11:146-51.
6. Zhu Y, Bujo H, Yamazaki H, Ohwaki K, Jiang M, Hirayama S, Kanaki T, Shibasaki M, Takahashi K, Schneider WJ, Saito Y. LR11, an LDL Receptor Gene Family Member, Is a Novel Regulator of Smooth Muscle Cell Migration. *Circ Res.* 2004; 94:752-8
7. Yamazaki K, Bujo H, Taira K, Ito N, Shibasaki M, Takahashi K, Saito Y. Increased circulating malondialdehyde-modified LDL in the patients with familial combined hyperlipidemia and its relation with the hepatic lipase activity. *Atherosclerosis.* 2004 ;172:181-7.
8. Tanaga K, Bujo H, Zhu Y, Kanaki T, Hirayama S, Takahashi K, Inoue M, Mikami K, Schneider WJ, Saito Y. LRP1B attenuates the migration of smooth muscle cells by reducing membrane localization of urokinase and PDGF receptors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:1422-8.
9. Fujita Y, Ezura Y, Emi M, Sato K, Takada D, Iino Y, Katayama Y, Takahashi K, Kamimura K, Bujo H, Saito Y. Hypercholesterolemia associated with splice-junction variation of inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain 4 (ITIH4) gene. *J Hum Genet.* 2004;49:24-8.
10. Shibasaki M, Bujo H, Kobayashi H, Takahashi K, Saito Y. Statins as a possible distribution modulator of bone marrow-derived smooth muscle cells in plaques? *Atherosclerosis.* 2004;176:427-8.

11. Yoshida Y, Hashimoto N, Tokuyama Y, Kitagawa H, Takahashi K, Yagui K, Kanatsuka A, Bujo H, Iigurashi M, Miyazawa S, Yoshida S, Saito Y. Effects of weight loss in obese subjects with normal fasting plasma glucose or impaired glucose tolerance on insulin release and insulin resistance according to a minimal model analysis. *Metabolism*. 2004;53:1095-100.
12. Scherzer CR, Offe K, Gearing M, Rees HD, Fang G, Heilman CJ, Schaller C, Bujo H, Levey AI, Lah JJ. Loss of apolipoprotein E receptor LR11 in Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2004;61:1200-5.
13. H Arai, A Yamamoto, Y Matsuzawa, Y Saito, N Yamada, S Oikawa, H Mabuchi, T Teramoto, J Sasaki, N Nakaya, H Itakura, Y Ishikawa, Y Ouchi, H Horibe, and T Kita Serum Lipid Survey and its Recent Trend in the General Japanese Population in 2000, *J Arteriosclerosis Thrombosis*, in press
14. H Arai, A Yamamoto, Y Matsuzawa, Y Saito, N Yamada, S Oikawa, H Mabuchi, T Teramoto, J Sasaki, N Nakaya, H Itakura, Y Ishikawa, Y Ouchi, H Horibe, T Egashira, Hi Hattori, T Kita Common haplotypes in four genes influence genetic variance of triglyceride and HDL-cholesterol in the general Japanese population. submitted.
15. Horiuchi H, Kita T, Mabuchi H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Nakaya N, Oikawa S, Saito Y, Sasaki J, Shimamoto K, Itakura H; J-LIT Study Group. Primary cardiovascular events and serum lipid levels in elderly Japanese with hypercholesterolemia undergoing 6-year simvastatin treatment: a subanalysis of the Japan lipid intervention trial. *J Am Geriatr Soc*. 2004; 52: 1981-7.
16. Wada T, Ishine M, Sakagami T, Okumiya K, Fujisawa M, Murakami S, Otsuka K, Yano S, Kita T, Matsubayashi K. Depression in Japanese community-dwelling elderly — prevalence and association with ADL and QOL. *Arch Gerontol Geriatr* 39: 15-23, 2004
17. Horiuchi H, Matsuzawa Yuji, Mabuchi H, Itakura H, Sasaki J, Yokoyama M, Ishikawa Y, Yokoyama S, Mori S, Ohru T, Akisita M, Hayashi T, Yamane K, Egusa G, and Kita T. Strategy for treating elderly Japanese with hypercholesterolemia. *GGI*. 4:151-156, 2004
18. Maruyama T, Yamashita S, Matsuzawa Y, et al: Mutations in Japanese subjects with primary hyperlipidemia: Results from the Research Committee of the Ministry of Health and Welfare of Japan since 1996. *J Atheroscler Thromb* 11:131-145, 2004.
19. Nagano M, Yamashita S, Hirano K, et al.: Molecular mechanisms of cholesteryl ester transfer protein deficiency in Japanese. *J Atheroscler Thromb* 11:110-121, 2004.
20. Okazaki M, Usui S, Yamashita S: Measurement of serum lipoprotein subclasses by an HPLC method. Lipoproteins and Vascular Diseases Division Newsletter "The Fats of Life" (Published by the American Association for Clinical Chemistry) 18:64-68, 2004
21. Chan DC, Watts GF, Ng TW, Yamashita S, et al: Adiponectin and other adipocytokines as predictors of markers of triglyceride-rich lipoprotein metabolism. *Clin Chem* 51:578-585, 2005.
22. Okazaki M, Usui S, Ishigami M, et al: Identification of unique lipoprotein subclasses for visceral obesity by component analysis of cholesterol profile in high-performance liquid chromatography. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, in press.
23. Yamashita S, Kuwasako T, Janabi M, et al: Physiological and pathological roles of a multi-ligand receptor CD36 in atherogenesis; Insights from CD36-deficient patients. *Mol Cell Biochem*, in press.

24. Nakagawa-Toyama Y, Hirano K, Tsujii, K, et al: Human scavenger receptor class B type I is expressed with cell-specific fashion in both initial and terminal site of reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis*, in press.
25. Mabuchi H, Higashikata T, Nohara A, Lu H, Yu WX, Nozue T, Noji Y, Katsuda S, Kawashiri MA, Inazu A, Kobayashi J, Koizumi J. Cutoff Point Separating Affected and Unaffected Familial Hypercholesterolemic Patients Validated by LDL-receptor Gene Mutants. *J Atheroscler Thromb*. 2005;12(1):35-40.
26. Todo Y, Kobayashi J, Higashikata T, Kawashiri M, Nohara A, Inazu A, Koizumi J, Mabuchi H. Detailed analysis of serum lipids and lipoproteins from Japanese type III hyperlipoproteinemia with apolipoprotein E2/2 phenotype. *Clin Chim Acta*. 2004 Oct;348(1-2):35-40.
27. Kobayashi J, Sasaki T, Watanabe M. The relationship of abdominal fat mass assessed by helical or conventional computed tomography to serum leptin concentration. *J Atheroscler Thromb*. 2004;11(3):173-9.
28. Murase Y, Asano A, Kobayashi J, Yamaaki N, Mabuchi H. Impact of adiposity on carotid atherosclerosis in Japanese males with metabolic syndrome. *J Intern Med*. 2005 Mar;257(3):311-2.
29. Liang H, Yagi K, Asano A, Kobayashi J, Mabuchi H. Association between CTLA-4 +49 A/G Polymorphism and Type 1B Diabetes in Japanese Population. *Endocrine*. 2004 ;25:105-10.
30. Shimizu M, Ino H, Yasuda T, Fujino N, Uchiyama K, Mabuchi T, Konno T, Kaneda T, Fujita T, Masuta E, Katoh M, Funada A, Mabuchi H. Gene mutations in adult Japanese patients with dilated cardiomyopathy. *Circ J*. 2005 ;69(2):150-3.
31. Inoue M, Shimizu M, Ino H, Yamaguchi M, Terai H, Fujino N, Sakata K, Funada A, Tatami R, Ishise S, Kanaya H, Mabuchi H. Differentiation between patients with takotsubo cardiomyopathy and those with anterior acute myocardial infarction. *Circ J*. 2005 Jan;69(1):89-94.
32. Mabuchi H, Haba T, Tatami R, Miyamoto S, Sakai Y, Wakasugi T, Watanabe A, Koizumi J, Takeda R. Effects of an inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase on serum lipoproteins and ubiquinone-10 levels in patients with familial hypercholesterolemia. 1981. *Atheroscler Suppl*. 2004;5:51-5.
33. Mabuchi H. Penicillin for hypercholesterolemia. *Atheroscler Suppl*. 2004 Oct;5(3):23.
34. Kobayashi J. Pre-heparin lipoprotein lipase mass. *J Atheroscler Thromb*. 2004;11(1):1-5
35. Yagi K, Kobayashi J, Yasue S, Yamaguchi M, Shiobara S, Mabuchi H. Four unrelated cases with Takayasu arteritis and CD36 deficiency: possible link between these disorders. *J Intern Med*. 2004 Jun;255(6):688-9.
36. Murase Y, Yagi K, Kobayashi J, Nohara A, Asano A, Koizumi K, and Mabuchi H. Association of coronary artery ectasia with plasma insulin levels in Japanese men of heterozygous familial hypercholesterolemia with the low-density lipoprotein receptor gene mutation K790X. *Clin Chim Acta* (in press)
37. Ohta T, Takata K, Katsuren K, Fukuyama S. The Influence of the Acyl-CoA:Cholesterol Acyltransferase-1 Gene (-77G/A) Polymorphisms on Plasma Lipid and Apolipoprotein Levels in Normolipidemic and Hyperlipidemic Subjects. *Biochim Biophys Acta Biochim Biophys Acta* 1682: 56-62, 2004
38. Simabukuro T, Sunagawa M, Ohta T. Low-Density Lipoprotein Particle Size and Its Regulatory Factors in School Children. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 2923-2927, 2004

39. Fukuyama S, Hiramatsu M, Akagi M, Higa M, Ohta T. Novel Mutations of the Chloride Channel Kb (ClC-Kb) Gene in Two Japanese Patients Clinically diagnosed as Bartter Syndrome with Hypocalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 5847-5850, 2004
40. Yamamoto T, Shimano H, Nakagawa Y, Ide T, Yahagi N, Matsuzaka T, Nakakuki M, Takahashi A, Suzuki H, Sone H, Toyoshima H, Sato R, Yamada N. SREBP-1 interacts with HNF-4alpha and interferes with PGC-1 recruitment to suppress hepatic gluconeogenic genes. *J Biol Chem*. 279:12027-35, 2004.
41. Ide T, Shimano H, Yahagi N, Matsuzaka T, Nakakuki M, Yamamoto T, Nakagawa Y, Takahashi A, Suzuki H, Sone H, Toyoshima H, Fukamizu A, Yamada N. SREBPs suppress IRS-2-mediated insulin signalling in the liver. *Nat Cell Biol*. 6:351-7, 2004.
42. Matsuzaka T, Shimano H, Yahagi N, Amemiya-Kudo M, Okazaki H, Tamura Y, Iizuka Y, Ohashi K, Tomita S, Sekiya M, Hasty A, Nakagawa Y, Sone H, Toyoshima H, Ishibashi S, Osuga J, Yamada N. Insulin-independent induction of sterol regulatory element-binding protein-1c expression in the livers of streptozotocin-treated mice. *Diabetes*. 53:560-9, 2004.
43. Sone H, Yoshimura Y, Ito H, Ohashi Y, Yamada N. Energy intake and obesity in Japanese patients with type 2 diabetes. *Lancet* 363: 248-249, 2004
44. Sone H, Mizuno S, Ohashi Y, Yamada N. Type 2 diabetes prevalence in Asian subjects. *Diabetes Care* 27: 1251-1252, 2004.
45. Sone H, Mizuno S, Aida R, Ohashi Y, Yamada N. Alcohol Use and Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med* 141:408-9, 2004.
46. Sone H, Yamada N, Mizuno S, Ohashi Y, Ishibashi S, Yamazaki Y. Requirement for hypertension and hyperlipidemia medication in U.S. and Japanese patients with diabetes. *Am J Med*. 117:711-2, 2004.
47. Kon Koh K, Yeal Ahn J, Hwan Han S, Kyu Jin D, Sik Kim H, Cheon Lee K, Kyun Shin E, Sakuma I: Effects of fenofibrate on lipoproteins, vasomotor function, and serological markers of inflammation, plaque stabilization, and hemostasis. *Atherosclerosis*. 174(2): 379-383, 2004
48. Hayashi T, Nomura H, Esaki T, Hattori A, Kano-Hayashi H, Iguchi A, The treadmill exercise-tolerance test is useful for the prediction and prevention of ischemic coronary events in elderly diabetics *J Diabetes and its complication* (in press)
49. Hayashi T, Packiasamy AR, Kano-Hayashi H, Tsunekawa T, Dingqunfang D, Sumi D, Fukatsu A, Iguchi A. NADPH Oxidase Inhibitor, Apocynin, restores the impaired endothelial dependent and independent responses and scavenges superoxide anion in Rats with Type II Diabetes Complicated by NO Dysfunction *Diabetes, Obesity and Metabolism* (in press)
50. D Qunfang, T Hayashi, P AR Juliet, A Miyazaki, A Fukatsu, H Shiraishi, T Nomura, A Iguchi The effect of high glucose on NO and superoxide anion through endothelial GTPCHI and NADPH oxidase *Life Sciences*, 2004. 75, 3185-3194
51. Nomura H, Hayashi H, Hayashi T., Endo H, Miura H, Satake S, Iguchi A "Bowel incontinence is related to improvement in basic activities of daily living (BADL) in residents of long-term care health facilities for the elderly in Japan". *Geriatrics Gerontology International* 4, (in press) 2004
52. Horiuchi H, Matsuzawa Y, Mabuchi H, Itakura H, Sasaki J, Yokoyama M, Ishikawa Y, Yokoyama S, Mori S, Ohru T, Akishita M, Hayashi

- T, Yamane K, Egusa G, Kita T. Strategy for treating elderly Japanese with hypercholesterolemia. *Geriatrics Gerontology International* 4, 151-157, 2004
53. Hayashi T, Rani P JA, Fukatsu A, Matsui-Hirai H, Osawa M, Miyazaki A, Tsunekawa T, Kano-Hayashi H, Iguchi A, Sumi D, Ignarro LJ. A new HMG-CoA reductase inhibitor, pitavastatin remarkably retards the progression of high cholesterol induced atherosclerosis in rabbits. *Atherosclerosis*. 2004;176:255-63.
54. Juliet PA, Hayashi T, Daigo S, Matsui-Hirai H, Miyazaki A, Fukatsu A, Funami J, Iguchi A, Ignarro LJ.. Combined effect of testosterone and apocynin on nitric oxide and superoxide production in PMA-differentiated THP-1 cells. *Biochim Biophys Acta*. 2004;1693:185-91.
55. Takeuchi K, Watanabe H, Tran QK, Ozeki M, Sumi D, Hayashi T, Iguchi A, Ignarro LJ, Ohashi K, Hayashi H. Nitric oxide: inhibitory effects on endothelial cell calcium signaling, prostaglandin I₂ production and nitric oxide synthase expression. *Cardiovasc Res*. 2004 ;62:194-201.
56. 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
57. Iwashita M, Matsushita Y, Sasaki J, Arakawa K, Kono S; Kyushu Lipid Intervention Study (KLIS) Group. Relation of serum total cholesterol and other factors to risk of cerebral infarction in Japanese men with hypercholesterolemia. *Circ J*. 2005 Jan;69(1):1-6.
58. Horiuchi H, Matsuzawa Y, Mabuchi H, Itakura H, Sasaki J, Yokoyama M, Ishikawa Y, Yokoyama S, Mori S, Phru T, Akishita M, Hayashi T, Yamane K, Egusa G, Kita T: Strategy for treating elderly Japanese with hypercholesterolemia. *Geriat Gerontol Internat* 2004; 4: 151-156
59. K Sugimoto, M Tsujita, C Wu, K Suzuki, S Yokoyama A Inhibitor of acylCoA: cholesterol acyltransferase increases expression of ATP-binding cassette transporter A1 and thereby enhances the apoA-I-mediated release of cholesterol from macrophages. *Biochim. Biophys. Acta* (2004) 1636: 69-76
60. R Arakawa, M Hayashi, AT. Remaley, BH. Brewer, Y Yamauchi, S Yokoyama. Phosphorylation and Stabilization of ATP Binding Cassette Transporter A1 by Synthetic Amphiphilic Helical Peptides. *J. Biol. Chem.* (2004) 279: 6217-6220.
61. K Okuhira, M Tsujita, Y Yamauchi, S Abe-Dohmae, KKato, T Handa, S Yokoyama. Potential Involvement of Dissociated Apolipoprotein A-I in the ABCA1-Dependent Cellular Lipid Release by High Density Lipoprotein. *J. Lipid Res.* (2004) 45: 645-652.
62. T Tada, J Ito, M Asai, S Yokoyama. Fibroblast growth factor 1 is produced prior to apolipoprotein E in the astrocytes after cryo-injury of mouse brain. *Neurochemistry International* (2004) 45: 23-30
63. C Wu, M Tsujita, M Hayashi, Shinji Yokoyama. Probucol Inactivates ABCA1 in Plasma Membrane for its Function to Mediate Apolipoprotein Binding and HDL Assembly and for its Proteolytic Degradation. *J. Biol. Chem.* (2004) 279: 30168-30174
64. H Yamagata, Y Chen, H Akatsu, K Kamino, J Ito, S Yokoyama, Takayuki Yamamoto, K Kosaka, T Miki, I Kondo. Promoter polymorphism in FGF1 gene increases risk of definite Alzheimer's disease *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (2004) 321: 320-323

65. Y Yamauchi, CCY Chang, M Hayashi, S Abe-Dohmae, PC. Reid, T Chang, S Yokoyama. Intracellular Cholesterol Mobilization Involved in the ABCA1/Apolipoprotein-Mediated Assembly of High Density Lipoprotein in Fibroblasts. *J. Lipid Res.* (2004) 45: 1943-1951.
66. J Ito, H Li, Y Nagayasu, A Kheirollah S Yokoyama. Apolipoprotein A-I Induces Translocation of Protein Kinase-C α to a Cytosolic Lipid-Protein Particle in Astrocytes. *J. Lipid Res.* (2004) 45: 2269-2276.
67. M Harada-Shiba, A Takagi, K Marutsuka, S Moriguchi, H Yagyu, S Ishibashi, Y Asada, S Yokoyama. Disruption of autosomal recessive hypercholesterolemia gene shows different phenotype in vitro and in vivo. *Circulation Res.* (2004) 95: 945-952.
68. M Tsujita, C Wu, S Abe-Dohmae, S Usui, M Okazaki, S Yokoyama. On the Hepatic Mechanism of HDL Assembly by the ABCA1/ApoA-I Pathway. *J. Lipid Res.* (2005) 46: 154-162.
69. J Ito, Y Nagayasu, R Lu, A Kheirollah M Hayashi S Yokoyama Astrocytes produce and secrete fibroblast growth factor-1 that promotes production of apoE-high density lipoprotein in a manner of autocrine action. *J. Lipid Res.* in press.
70. R Arakawa, N Tamehiro, T Nishimaki-Mogami, K Ueda S Yokoyama. Fenofibric acid, an active form of fenofibrate, increases apoA1-mediated HDL biogenesis by enhancing transcription of ABCA1 gene in an LXR-dependent manner. *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.* in press.
71. Okajima F, Kurihara M, Ono C, Nakajima Y, Tanimura K, Sugihara H, Tatsuguchi A, Nakagawa K, Miyazawa T, Oikawa S: Oxidized but not acetylated low-density lipoprotein reduces preproinsulin mRNA expression and secretion of insulin from HIT-T15 cells. *Biochim Biophys Acta* 1687:173-180, 2005
72. Yajima H, Ikeshima E, Shiraki M, Kanaya T, Fujiwara D, Odai H, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki A, Oikawa S, Kondo K: Isohumulones, bitter acids derived from hops, activate both peroxisome proliferator-activated receptor α and γ and reduce insulin resistance. *J Biol Chem* 279(32)33456-33462, 2004

H. 知的財産権の出願、登録状況 特になし。

II. 分 担 研 究 報 告

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

西暦2000年日本人の血清脂質調査

京都大学大学院医学研究科循環病態学

分担研究者 (北 徹)

研究協力者(荒井秀典)

研究要旨

西暦 2000 年に行われた日本人の血清脂質調査においてインフォームドコンセントによる同意が得られた 2267 名の方を対象に脂質関連遺伝子の SNP と血清脂質との関係に関する解析を行った。その結果コレステリルエステル転送蛋白 (CETP) Int14 +1 G→A, D442G, Taq1B 多型、リポ蛋白リパーゼ (LPL) S477X 多型、肝性トリグリセリドリパーゼ (HL) 514CT 多型と HDL コレステロール血症との関係が明らかになるとともに、アポリポ蛋白 C3 (ApoC3) SstI 多型、 CETP D442G 多型、 LPL S447X 多型とトリグリセリドとの関係が明らかになった。 MTHFR C667T 遺伝子多型の T アレルと血清ホモシステインレベルとの相関も明らかになった。この調査は脂質関連遺伝子に関する日本人におけるもっとも大きな調査である。今後はこのデータをもとに高脂血症や血管イベント発症との相関を検討する。

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。近年メタボリックシンドロームが脚光を浴びており、その中で、トリグリセリドと HDL コレステロールの重要性が認識されている。従って本研究においてはトリグリセリドと HDL コレステロール代謝に関わる遺伝子として、コレステロールエステル転送蛋白 (CETP)、リポ蛋白リパーゼ (LPL)、肝性トリグリセリドリパーゼ (HL)、アポリポ蛋白 C3 (ApoC3) の遺伝子多型と血清脂質との関係及びホモシステイン代謝に関わる遺伝子である MTHFR 遺伝子多型と血清ホモシステインとの関係につき検討した。

B. 研究方法

全国9施設においてインフォームドコンセントにより同意が得られた健常人を対象に血液を採取して、DNAを分離し、インベーター法により CETP のポリモルフィズムである Int14 +1 G→A, D442G, and Taq1B, LPL のポリモルフィズムである S447X, HL のポリモルフィズムである 514CT, ApoC3 のポリモルフィズムである SstI, MTHFR のポリモルフィズムである C667T を解析した。血清脂質のみならず、血糖、ヘモグロビン A1c 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プロトコルに従い、文書による同意を得たのち、血液を採取した。遺伝子解析結果及びその個人情報に関しては西暦 2000 年日本人の血清脂質委員会代表者京都大学北 徹がこの研究以外の研究のために使用されることのないよう責任を持って管理する。なお、研究代表者の指導のもと、ヒトゲ

ノム・解析研究の倫理指針に従い、京都大学大学院医学研究科加齢医学 荒井秀典を個人情報管理者とする。

C&D. 研究結果と考察

1. CETPInt14 +1 G→A 多型とHDL コレステロールとの関係。表1に示すようにヘテロにおいてHDL コレステロールが有意に高値を示した。

表1

	wt	hetero
age	47.0±16.9	58.7±26.7
sex (% men)	43.2	25.0
incidence(%)	99.4	0.6
HDL-c	59.5±15.8*	81.8±34.8*
TG	120±94.9	152±111
LDL-c	118±32.6	119±36.5

Data are expressed as mean±SD. *, p<0.01 wt vs. hetero.

また表2に各遺伝子多型の出現頻度を示す。

表2

	incidence (%)		
CETP D442G	Wt	hetero	homo
	91.6	8.1	0.2
CETP Taq1B	B1B1	B1B2	B2B2
	35.8	48.4	15.8
LPL S447X	Wt	hetero	homo
	78.0	20.7	1.3
HL C514T	CC	CT	TT
	24.9	50.4	24.7
ApoC3	S1S1	S1S2	S2S2
	42.0	45.8	12.2
MTHFR C667T	CC	CT	TT
	32.7	49.0	18.3

2. CETP D442G 多型とHDL コレステロール及びトリグリセリドとの関係。図1に示すように日本人においてはヘテロとホモにおいてHDL コレステロールが高い傾向があった。統計学的には男性においてヘテロで有意にHDL コレステロールが高かった。またトリグリセリドに関しては図2に示すようにヘテロの男性において有意に低かった。

図1

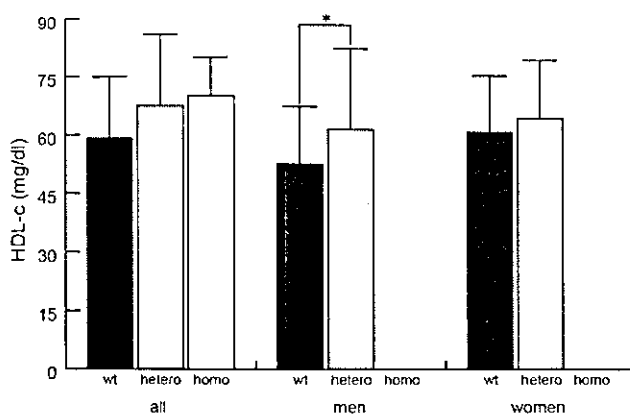
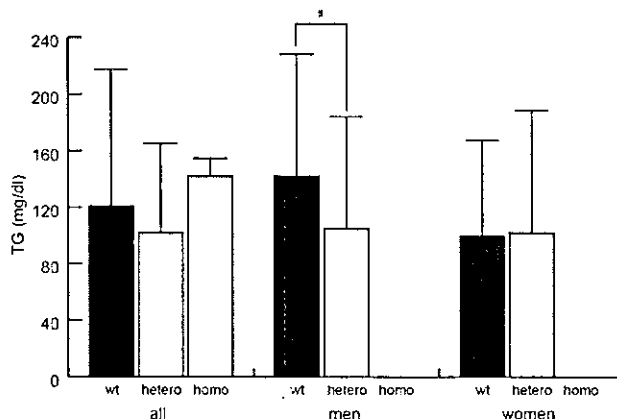
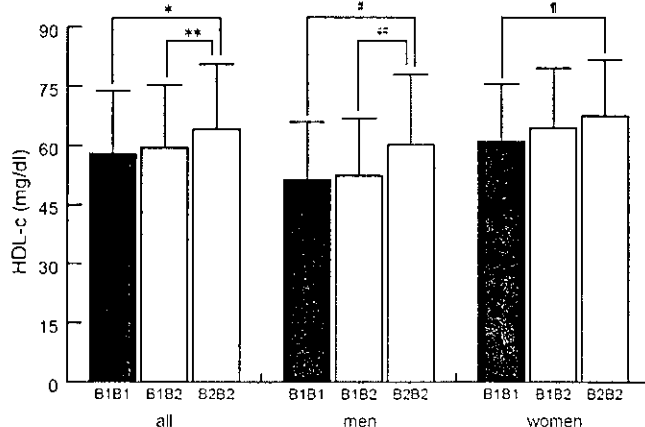


図2



3. CETP Taq1B とHDL コレステロールとの関係。CETP Taq1B に関しては図3に示すように男女いずれにおいてもB2 アレルを持つ人においてHDL コレステロールが有意に高値を示した。

図3



4. LPL S447X 多型とHDL コレステロール及びトリグリセリドとの関係。図4に示すようにLPL S447X 多型ヘテロにおいてHDL コレステロールが

高値を示す傾向があり、女性においてその差は有意であった。また、トリグリセリドについても有意ではなかったが、図5に示すように野生型、ヘテロ、ホモの順にトリグリセリドが減少した。

図4

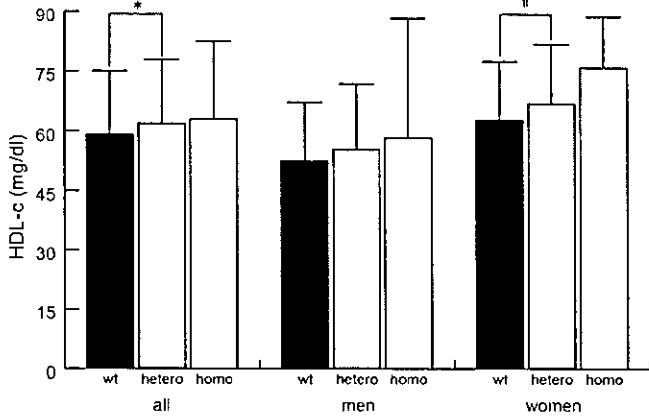
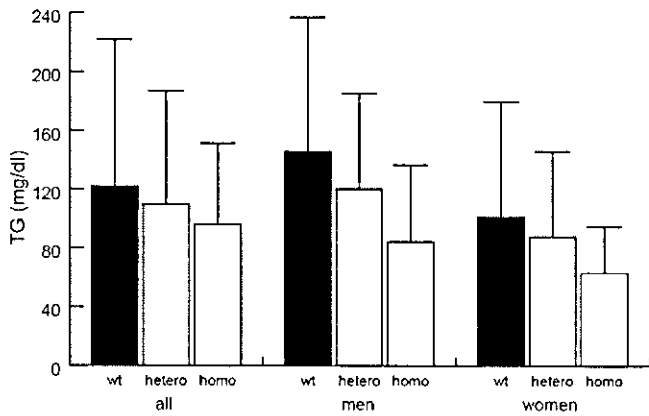


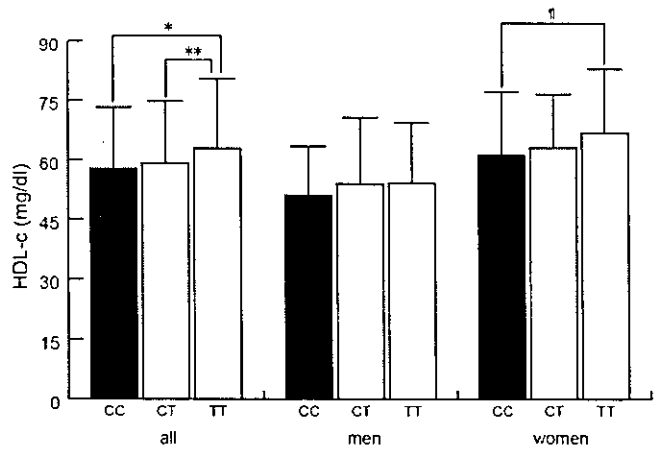
図5



5. HL 514CT と HDL コレステロールとの関係。

HL 514CT に関しては図5に示すように T アレルを持つ人において HDL コレステロールが有意に高値を示した。この傾向は女性において統計学的に有意であった。

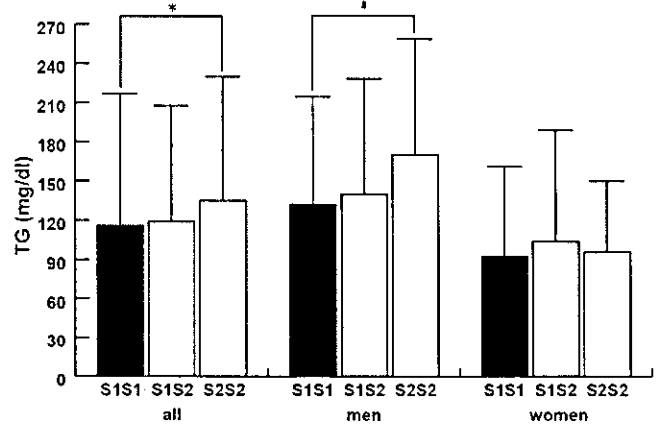
図6



7. ApoC3 SstI 多型とトリグリセリドとの関係。図6

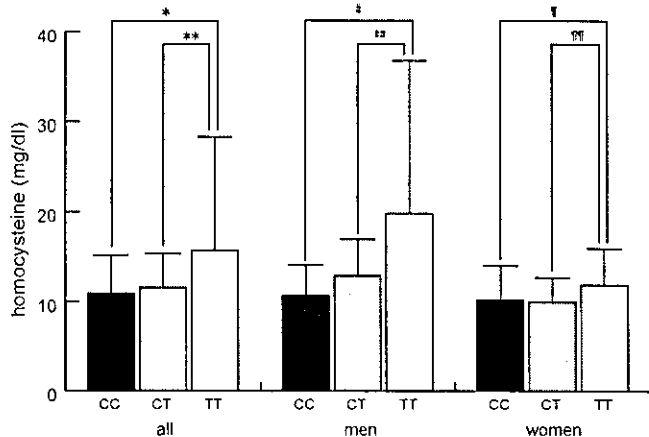
に示すように ApoC3 SstI 多型 S2 アレルを持つ人においてトリグリセリドが高くなる傾向が認められた。この傾向は男性において有意であった。

図7



8. MTHFR C667T 多型と血清ホモシステインとの関係。図8に示すように T アレルを持つ人において血清のホモシステイン値が有意に高値を示した。

図8



E. 結論

西暦2000年日本人の血清脂質調査のなかで、2267名を対象として脂質関連遺伝子のSNPの出現頻度およびそれぞれのSNPと血清脂質との関が明らかになった。この調査は脂質代謝関連遺伝子の遺伝子多型の調査に関しては日本で最大の調査であり、今後これらのデータのさらなる解析及び、これらの遺伝子多型と今後の高脂血症、メタボリックシンドローム発症との関係及び予後との関係についても解析が必要と考えられる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

論文発表

1. Hidenori Arai, Akira Yamamoto, Yuji Matsuzawa, Yasushi Saito, Nobuhiro Yamada, Shinichi Oikawa, Hiroshi Mabuchi, Tamio Teramoto, Jun Sasaki, Noriaki Nakaya, Hiroshige Itakura, Yuichi Ishikawa, Yasuyoshi Ouchi, Hiroshi Horibe, and Toru Kita Serum Lipid Survey and its Recent Trend in the General Japanese Population in 2000, *J Arteriosclerosis Thrombosis*, in press
2. Hidenori Arai, Akira Yamamoto, Yuji Matsuzawa, Yasushi Saito, Nobuhiro Yamada, Shinichi Oikawa, Hiroshi Mabuchi, Tamio

Teramoto, Jun Sasaki, Noriaki Nakaya, Hiroshige Itakura, Yuichi Ishikawa, Yasuyoshi Ouchi, Hiroshi Horibe, Tohru Egashira, Hiroaki Hattori, and Toru Kita Common haplotypes in four genes influence genetic variance of triglyceride and HDL-cholesterol in the general Japanese population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, submitted.

3. Horiuchi H, Kita T, Mabuchi H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Nakaya N, Oikawa S, Saito Y, Sasaki J, Shimamoto K, Itakura H; J-LIT Study Group. Primary cardiovascular events and serum lipid levels in elderly Japanese with hypercholesterolemia undergoing 6-year simvastatin treatment: a subanalysis of the Japan lipid intervention trial. *J Am Geriatr Soc*. 2004; 52: 1981-7.
4. Bujo H, Takahashi K, Saito Y, Maruyama T, Yamashita S, Matsuzawa Y, Ishibashi S, Shionoiri F, Yamada N, Kita T; Research Committee Primary Hyperlipidemia of the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Clinical features of familial hypercholesterolemia in Japan in a database from 1996-1998 by the research committee of the ministry of health, labour and welfare of Japan. *J Atheroscler Thromb*. 2004; 11: 146-51.
5. Maruyama T, Yamashita S, Matsuzawa Y, Bujo H, Takahashi K, Saito Y, Ishibashi S, Ohashi K, Shionoiri F, Gotoda T, Yamada N, Kita T; Research Committee on Primary Hyperlipidemia of the Ministry of Health and Welfare of Japan. Mutations in Japanese subjects with primary hyperlipidemia--results from the Research Committee of the Ministry of Health and Welfare of Japan since 1996-. *J Atheroscler Thromb*. 2004; 11: 131-45.
6. Wada T, Ishine M, Sakagami T, Okumiya K,

Fujisawa M, Murakami S, Otsuka K, Yano S, Kita T, Matsubayashi K. Depression in Japanese community-dwelling elderly — prevalence and association with ADL and QOL. Arch Gerontol Geriatr 39: 15-23, 2004

7. Horiuchi H, Matsuzawa Yuji, Mabuchi H, Itakura H, Sasaki J, Yokoyama M, Ishikawa Y, Yokoyama S, Mori S, Ohru T, Akisita M, Hayashi T, Yamane K, Egusa G, and Kita T. Strategy for treating elderly Japanese with hypercholesterolemia. GGI. 4:151-156, 2004

H. 知的財産権の出願、登録状況
なし

日本人の脂質代謝異常の起因遺伝子のデータベースの作成
-日本人の高脂血症起因遺伝子異常-

分担研究者 山下 静也（大阪大学医学系研究科分子制御内科学）

共同研究者 丸山 貴生（大阪大学医学系研究科分子制御内科学）

研究要旨

本邦における原発性高脂血症及び関連疾患における遺伝子異常のデータベース作成を試みた。原発性高脂血症調査研究班（北班）で実施された全国レベルの症例調査の結果を基礎に、平成15年末までに学会・論文等で公表された遺伝子変異を調査蒐集し遺伝子ごとに集計した。日本人原発性高脂血症及び関連疾患の原因遺伝子変異として、現在までに15遺伝子に190の遺伝子変異が報告されており、改めてその多様性が確認された。疾患別では家族性高コレステロール血症における低比重リポ蛋白受容体遺伝子変異が最も多く報告されていた。一方、家族性複合型高脂血症は頻度的には高いと推定され、診断治療法の確立が急務であるが、単一遺伝子異常は未だ同定されておらず、本疾患の分子機構の解明が重要な課題であると考えられた。

A. 研究目的

日本人原発性高脂血症及び関連疾患における原因遺伝子変異のデータベースを作成すること。

B. 研究方法

原発性高脂血症調査研究班（北班）での全国症例調査結果を基礎として、平成15年末までに学会論文で公表された遺伝子変異を可能な限り調査蒐集し、データをupdateして現時点でのデータベース化をはかった。

（倫理面への配慮）

本研究はすでに公表された遺伝子変異の集計、データベース化を目的としたもので、患者個人からの直接のインフォームドコンセントは得ていない。

C&D. 研究結果と考察

日本人原発性高脂血症及び関連疾患の原因遺伝子変異として、現在までに15遺伝子に190の遺伝子変異が報告

されており、改めてその多様性が確認された。疾患別では家族性高コレステロール血症における低比重リポ蛋白受容体遺伝子変異が最も多く報告されていた。一方、家族性複合型高脂血症は頻度的には高いと推定され、診断治療法の確立が急務であるが、単一遺伝子異常は未だ同定されておらず、本疾患の分子機構の解明が重要な課題であると考えられた。

E. 結論

日本人原発性高脂血症及び関連疾患における原因遺伝子異常データベースを作成した。原因遺伝子異常は15遺伝子190変異に達し、改めてその多様性が認識された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表