

## B. 研究方法

外来患者：当院内内分泌代謝糖尿病内科 13 名の担当医に初診以来通常 1-3 ヶ月の間隔で定期的に検査，治療通院している患者 1237 名について、複合型高脂血症以下 IIb 型を抽出した。スクリーニングの方法は、血中脂質値が下記の条件を通院中の検査で一度でも満たした症例を、複合型高脂血症（以下 IIb 型）として解析した。血清 TC 値 220mg/dl 以上かつ血清 TG 値 150mg/dl 以上を満たした症例を通常複合型高脂血症、血清 TC 値 240mg/dl 以上かつ血清 TG 値 200mg/dl 以上を満たした症例をハイリスク複合型高脂血症として抽出した。特に当科通院患者は主として糖尿病であり、約 70% をしめる事は特記すべき点である。

表 1 解析に用いた複合型（IIb 型）高脂血症

### 通常 IIb

TC > 220mg/dl および TG > 150mg/dl

### ハイリスク IIb

TC > 240mg/dl および TG > 200mg/dl

スクリーニング時の検査値を治療前値とし、以後生活習慣の改善，薬物治療を開始し、直近の外来受診時の検査値を治療後値とした。

該当患者を男女別に、年齢，身長，体重，BMI、ウエスト周囲径，収縮期血圧，拡張期血圧，HbA1c，治療前後の総コレステロール，トリグリセリド値，HDL コレステロール値，LDL コレステロール（計算値 TC -

HDLc - TG/5），nonHDL コレステロール（TC - HDLc），背景因子として糖尿病，高血圧，メタボリックシンドローム，虚血性心疾患，脳梗塞の有無，動脈硬化症診療ガイドライン（2002 年度版）のカテゴリー（A, B1, B2, B3, B4, C）分類，治療内容（食事運動療法，薬物スタチン，フィブラート，レジン，プロブコール，ニコチン酸）について調べた。

これらについて、上記通常 IIb，ハイリスク IIb 間，あるいは、nonHDL コレステロール値が男性 190 mg/dl、女性 180 mg/dl 以上と未満のグループで比較，検討した。

## C. 研究結果

### 1. 通常 IIb 型グループの特徴 表 1

TC > 220mg/dl および TG > 150mg/dl を満たす高脂血症患者は、全数 1200 名のうち、男女とも 100 名であり、当科受診患者の約 6 分の 1 に該当した。BMI は男女とも 25 以上と肥満傾向にあり、特に男性では腹囲 90 cm 近く上腹部肥満であった。糖尿病患者が 7 割を占めるが HbA1c は 7 前後の血糖コントロールであった。TC, LDL は男女で大差ないが、TG は明らかに男性の方が高く、HDL は女性のほうが高かった。従って、nonHDL は、男性のほうが約 10 mg/dl 高いグループとなった。治療後、TC, LDL, TG, nonHDL いずれもが低下していたが、コレステロール値のほうが、TG よりも良好なコントロールを得ている印象であった。患者背景としては、DM の他に高血圧は男性 6 割，女性 4 割，メタボリックシンドローム（MetS）は、男 40%，女 25% であった。この MetS の割合は、昨年度各班員らが報告した各集団（われわれ

の2型糖尿病患者のコーホート JDCS も含めて)の男性 20-30%, 女性 10%以下に比し, 明きらかに高値であり IIb 型高脂血症では, MetS が多く含まれていることがわかった。動脈硬化症診療ガイドラインにおけるリスクの分類では, 糖尿病患者(これだけで B3 に分類)が多く含まれている関係上 その多くが B3, B4, C に含まれ,

ハイリスクグループに属した。治療については食事については 2-4 割にとどまり特にスタチンの使用が半分以上を占めた。フィブラートは 10 数%にとどまった。動脈硬化症既往では, 虚血性心疾患が 10 数%と高めであった。

表1 当科のIIb型高脂血症 男(103) 女(102)  
平均 SD 平均 SD

	平均	SD	平均	SD
年齢	58.8	13.70	61.4	13.16
身長	165.9	5.60	153.1	6.84
体重	71.8	13.03	60.0	10.29
BMI	25.6	3.51	25.5	4.32
ウエスト(*)	89.9	8.60	84.1	12.74
血圧(SBP)	127.9	11.84	127.5	12.57
血圧(DBP)	77.1	12.35	74.6	9.25
HbA1c	7.1	1.59	6.8	1.27
治療前TC	255.3	41.32	249.3	31.79
治療前TG	301.8	238.23	221.7	74.27
治療前HDL-c	47.4	13.12	55.6	18.33
治療前cLDL-c	147.5	45.86	154.4	39.64
治療前non-HDLc	209.1	44.37	198.4	38.55
治療後TC	199.5	36.66	210.7	30.28
治療後TG	203.8	120.75	170.9	96.63
治療後HDL-c	49.3	17.63	56.7	18.00
治療後cLDL-c	107.1	42.48	121.5	31.95
治療後non-HDLc	150.1	38.51	155.8	33.73
糖尿病	74	0.72	69	0.68
高血圧	61	0.59	40	0.39
MetS	41	0.40	25	0.25
喫煙	22	0.21	5	0.05
冠動脈疾患	14	0.14	3	0.03
脳梗塞	7	0.07	5	0.05
A	2	0.02	5	0.05
B1	3	0.03	5	0.05
B2	5	0.05	5	0.05
B3	17	0.17	24	0.24
B4	30	0.29	18	0.18
C	18	0.17	4	0.04
食事運動	23	0.22	40	0.39
スタチン	61	0.59	49	0.48
フィブラート	15	0.15	12	0.12
レジン	4	0.04	1	0.01
ニコチン酸	0	0.00	0	0.00

表2 通常 IIb 型高脂血症とハイリスク II b の比較 (男性)

	通常 IIb		ハイリスク IIb		P 値
	平均	SD	平均	SD	
n	103		31		
年齢	58.8	13.70	53.9	13.84	0.109
身長	165.9	5.60	167.7	4.81	0.134
体重	71.8	13.03	76.9	14.55	0.092
BMI	25.6	3.51	26.9	4.24	0.122
ウエスト(*)	89.9	8.60	92.4	11.06	0.329
血圧(SBP)	127.9	11.84	131.6	12.56	0.180
血圧(DBP)	77.1	12.35	82.1	9.19	0.059
HbA1c	7.1	1.59	6.7	1.46	0.284
治療前TC	255.3	41.32	284.5	45.89	0.002
治療前TG	301.8	238.23	417.7	320.41	0.038
治療前HDL-c	47.4	13.12	46.5	15.27	0.770
治療前cLDL-c	147.5	45.86	155.9	55.39	0.414
治療前non-HDLc	209.1	44.37	238.8	50.76	0.003
治療後TC	199.5	36.66	211.3	39.66	0.135
治療後TG	203.8	120.75	276.6	131.76	0.006
治療後HDL-c	49.3	17.63	46.3	15.01	0.406
治療後cLDL-c	107.1	42.48	109.7	34.51	0.758
治療後non-HDLc	150.1	38.51	162.7	40.91	0.134
n	103	比率	31	比率	
糖尿病	74	0.72	20	0.65	
高血圧	61	0.59	19	0.61	
MetS	41	0.40	13	0.42	
喫煙	22	0.21	8	0.26	
冠動脈疾患	14	0.14	4	0.13	
脳梗塞	7	0.07	2	0.06	
A	2	0.02	1	0.03	
B1	3	0.03	2	0.06	
B2	5	0.05	2	0.06	
B3	17	0.17	5	0.16	
B4	30	0.29	10	0.32	
C	18	0.17	5	0.16	
食事運動	23	0.22	6	0.19	
スタチン	61	0.59	22	0.71	
フィブラート	15	0.15	3	0.10	
レジン	4	0.04	0	0.00	
ニコチン酸	0	0.00	0	0.00	

表3 通常 IIb 型高脂血症とハイリスク IIb の比較 (女性)

	通常 IIb		ハイリスク IIb		P 値
	平均	SD	平均	SD	
n	52		48		
年齢	60.0	13.0	63.7	12.4	0.214
身長	153.9	7.2	152.2	6.4	0.327
体重	59.7	9.7	60.3	11.4	0.818
BMI	25.3	3.9	25.8	4.9	0.651
ウエスト(*)	84.7	12.2	81.5	12.9	0.409
血圧(SBP)	127.0	13.2	127.9	12.1	0.779
血圧(DBP)	74.7	8.6	74.3	10.3	0.873
HbA1c	6.6	1.3	7.1	1.1	0.109
治療前TC	258.9	24.1	228.8	21.9	0.000
治療前TG	227.3	77.0	207.5	55.6	0.206
治療前HDL-c	49.0	14.7	64.6	19.6	0.000
治療前cLDL-c	171.0	34.3	123.7	18.7	0.000
治療前non-HDLc	216.4	27.9	163.4	15.5	0.000
治療後TC	210.1	30.8	211.2	29.9	0.869
治療後TG	164.4	59.8	175.1	125.0	0.599
治療後HDL-c	52.2	13.3	61.9	20.7	0.011
治療後cLDL-c	128.4	36.1	114.0	25.6	0.030
治療後non-HDLc	161.3	35.5	149.3	31.0	0.089
n	102	比率	26	比率	
糖尿病	69	0.68	18	0.69	
高血圧	40	0.39	12	0.46	
MetS	25	0.25	3	0.12	
喫煙	5	0.05	2	0.08	
冠動脈疾患	3	0.03	1	0.04	
脳梗塞	5	0.05	1	0.04	
A	5	0.05	3	0.12	
B1	5	0.05	4	0.15	
B2	5	0.05	1	0.04	
B3	24	0.24	4	0.15	
B4	18	0.18	8	0.31	
C	4	0.04	1	0.04	
食事運動	40	0.39	13	0.50	
スタチン	49	0.48	12	0.46	
フィブラート	12	0.12	1	0.04	
レジン	1	0.01	0	0.00	
ニコチン酸	0	0.00	0	0.00	

表4 nonHDL カットオフ 190 mg/dL の比較 (男性)

	nonHDL > 190		nonHDL < 190		P 値
	平均	SD	平均	SD	
n	51		54		
年齢	58.9	12.6	58.3	15.4	0.851
身長	166.4	5.1	164.9	6.6	0.217
体重	72.5	12.7	70.8	13.3	0.546
BMI	25.7	3.6	25.6	3.5	0.964
ウエスト(*)	90.3	9.3	90.1	8.3	0.940
血圧(SBP)	130.0	8.7	125.8	14.2	0.116
血圧(DBP)	79.6	7.7	74.3	15.4	0.051
HbA1c	6.8	1.4	7.5	1.8	0.065
治療前TC	269.9	41.8	238.5	40.3	0.001
治療前TG	347.4	286.1	235.8	109.7	0.031
治療前HDL-c	42.4	8.0	54.9	15.2	0.000
治療前cLDL-c	158.9	51.6	135.3	38.1	0.029
治療前non-HDLc	228.4	41.6	181.7	39.1	0.000
治療後TC	202.3	35.1	197.1	38.4	0.491
治療後TG	229.1	127.0	179.5	107.2	0.041
治療後HDL-c	43.2	9.9	55.0	21.2	0.001
治療後cLDL-c	113.3	31.8	101.5	50.5	0.176
治療後non-HDLc	159.1	36.5	141.3	38.8	0.026

表5 nonHDL カットオフ 180 mg/dL の比較 (女性)

	nonHDL > 180		nonHDL < 180		P 値
	平均	SD	平均	SD	
n	52		48		
年齢	60.0	13.0	63.7	12.4	0.214
身長	153.9	7.2	152.2	6.4	0.327
体重	59.7	9.7	60.3	11.4	0.818
BMI	25.3	3.9	25.8	4.9	0.651
ウエスト(*)	84.7	12.2	81.5	12.9	0.409
血圧(SBP)	127.0	13.2	127.9	12.1	0.779
血圧(DBP)	74.7	8.6	74.3	10.3	0.873
HbA1c	6.6	1.3	7.1	1.1	0.109
治療前TC	258.9	24.1	228.8	21.9	0.000
治療前TG	227.3	77.0	207.5	55.6	0.206
治療前HDL-c	49.0	14.7	64.6	19.6	0.000
治療前cLDL-c	171.0	34.3	123.7	18.7	0.000
治療前non-HDLc	216.4	27.9	163.4	15.5	0.000
治療後TC	210.1	30.8	211.2	29.9	0.869
治療後TG	164.4	59.8	175.1	125.0	0.599
治療後HDL-c	52.2	13.3	61.9	20.7	0.011
治療後cLDL-c	128.4	36.1	114.0	25.6	0.030
治療後non-HDLc	161.3	35.5	149.3	31.0	0.089

## 2. ハイリスク IIb グループと通常 IIb 型グループの比較

### 表 2 (男性) 表 3 (女性)

上記の様な特徴をもつ通常 IIb 型グループの中でも、より高脂血症が重度で

TC > 240mg/dl および TG > 200mg/dl を満たすハイリスク IIb グループを抽出し、通常群と比較した。

男性の場合

以下、有意差はないものの、ハイリスク IIbの方が若年化、BMI、腹囲からより肥満が強い傾向が認められた。TC は 30 mg/dl TG は 120 mg/dl の有意増加を認めたが LDLc は 10 mg/dl 高値にとどまった。HDL の低下は有意ではなかった。NonHDL の有意増加分 30 mg/dl のうち、LDLc が 10 mg/dl、TG 高値に関連したレムナント分の増加は 20 mg/dl と評価された。治療後いずれの値も改善したが、TG の高値だけは、両群で有意差を残した。

女性については、男性と同様の傾向であったが、TG の両群の差が 50 mg/dl 程度で nonHDL では有意差が生じなかった。患者背景については、男女ともに糖尿病、高血圧、MetS、動脈硬化症既往症の頻度、カテゴリー、治療内容については差を認めなかった。

## 3. NonHDL コレステロール カットオフによる分類

### 表 4 (男性) 表 5 (女性)

nonHDL コレステロール に関して男性 190 mg/dl、女性 180 mg/dl 以上、以下に分類した。このカットオフは、IIb 群を男女において半数ずつに分ける値となっている。男性 NonHDL > 190 の高値群のほうが低値群に比して、有意差をもって TC、TG 高

値、HDL の低値を示した。肥満の傾向は無かった。さらに血圧上昇、HbA1c 低下の傾向を示したが患者背景については差が認めなかった。女性 NonHDL > 190 の高値群のほうが低値群に比して、男性同様有意差をもって TC、高値、HDL の低値を示した。LDL が有意に高値であったが TG は差を認めなかった。患者背景についてはカテゴリー B 4, C が多かった。

## D. 考察

上記の結果をまとめると以下のようになる

1. IIbは男の方が女よりもTGが高く、治療抵抗性であった、アルコールの関与が推測される。
  2. IIbは上腹部肥満、MetSが多かった
  3. 特に重度IIbは年齢が若く、HbA1cは低い傾向があった
  4. 重度IIbの男では、より血圧、ウエストが高値でMetS的であった
  5. 重度IIbの女では、血圧や高コレステロールなどのリスクに差を認め、MetSで説明できない原発性複合型高脂血症の素因が強いことが推測された。またカテゴリー上ハイリスクが多かった。
  6. NonHDLの程度は、TC、TG、HDLの程度をよく反映していた
  7. スタチンによる治療が多くLDLの低下は良好であるが、TG、nonHDLはじゅうぶんとはいえなかった
- 解釈すると以下の点が推論される。
1. 男のIIbは、TC /TGあるいはnonHDL高値に、リスク重積の素因を含んでいることが示唆される。
  2. 一方、女のIIbは、他のリスクとは独立している。

3. IIBの重度が強いほうが、年齢が低く、血糖管理はむしろよいという予想外の関連が示唆された

4. nonHDLは、IIB型における脂質血中脂質全般の傾向をそのまま反映しており、良好なマーカーである

#### E. 結論

IIB型高脂血症は、男性ではMetSの関与、女性では原発性複合型高脂血症の素因が関与していることが推測される。コレステロール、TG両方のリスクを有しており、その評価には、nonHDLが優れた指標になることが明らかになった。高TG血症の診療指標にも有用と考える。今後の診療には、男性については、MetSの管理、女性については、IIB型は、脂質の値の高低に関係なく原発性高脂血症を意識して管理すべきである。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

1. Yamamoto T, Shimano H, Inoue N, Nakagawa Y, Matsuzaka T, Takahashi A, Yahagi N, Sone H, Suzuki H, Toyoshima H, Yamada N. Protein Kinase A suppresses SREBP-1c expression via phosphorylation of LXR in the liver. *J Biol Chem.* 2007 Feb 12; [Epub ahead of print]
2. Shimano H. SREBP-1c and TFE3, energy transcription factors that regulate hepatic insulin signaling. *J Mol Med.* 2007 Feb 6; [Epub ahead of print]
3. Ishikawa M, Okajima F, Inoue N, Motomura K, Kato T, Takahashi A, Oikawa S, Yamada N, Shimano H. Distinct Effects of Pravastatin, Atorvastatin, and Simvastatin on Insulin Secretion from a beta-cell Line, MIN6 Cells. *J Atheroscler Thromb.* 2006 Dec;13(6):329-35
4. Shibata N, Jishage K, Arita M, Watanabe M, Kawase Y, Nishikawa K, Natori Y, Inoue H, Shimano H, Yamada N, Tsujimoto M, Arai H. Regulation of hepatic cholesterol synthesis by a novel protein (SPF) that accelerates cholesterol biosynthesis. *FASEB J.* 2006 Dec;20(14):2642-4. Epub 2006 Oct 31.
5. Shimano H. *Nippon Yakurigaku Zasshi.* 2006 Jul;128(1):42-5. Review. [Japanese.]
6. Kato T, Shimano H, Yamamoto T, Yokoo T, Endo Y, Ishikawa M, Matsuzaka T, Nakagawa Y, Kumadaki S, Yahagi N, Takahashi A, Sone H, Suzuki H, Toyoshima H, Hasty AH, Takahashi S, Gomi H, Izumi T, Yamada N. Granuphilin is activated by SREBP-1c and involved in impaired insulin secretion in diabetic mice. *Cell Metab.* 2006 Aug;4(2):143-54.
7. Okazaki H, Igarashi M, Nishi M, Tajima M, Sekiya M, Okazaki S, Yahagi N, Ohashi K, Tsukamoto K, Amemiya-Kudo M, Matsuzaka T, Shimano H, Yamada N, Aoki J, Morikawa R, Takanezawa Y, Arai H, Nagai R, Kadowaki T, Osuga J, Ishibashi

- S. Identification of a novel member of the carboxylesterase family that hydrolyzes triacylglycerol: a potential role in adipocyte lipolysis. *Diabetes*. 2006 Jul;55(7):2091-7
8. Shimohata H, Yoh K, Morito N, Shimano H, Kudo T, Takahashi S. MafK overexpression in pancreatic beta-cells caused impairment of glucose-stimulated insulin secretion. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006 Aug 4;346(3):671-80. Epub 2006 Jun 8.
9. Okazaki H, Tazoe F, Okazaki S, Isoo N, Tsukamoto K, Sekiya M, Yahagi N, Iizuka Y, Ohashi K, Kitamine T, Tozawa R, Inaba T, Yagyu H, Okazaki M, Shimano H, Shibata N, Arai H, Nagai RZ, Kadowaki T, Osuga J, Ishibashi S. Increased cholesterol biosynthesis and hypercholesterolemia in mice overexpressing squalene synthase in the liver. *J Lipid Res*. 2006 Sep;47(9):1950-8. Epub 2006 Jun 1.
10. Motoyama K, Fukumoto S, Koyama H, Emoto M, Shimano H, Maemura K, Nishizawa Y. SREBP inhibits VEGF expression in human smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006 Mar 31;342(1):354-60. Epub 2006 Feb 3.
- Nakagawa Y, Shimano H, Yoshikawa T, Ide T, Tamura M, Furusawa M, Yamamoto T, Inoue N, Matsuzaka T, Takahashi A, Hastay AH, Suzuki H, Sone H, Toyoshima H, Yahagi N, Yamada N. TFE3 transcriptionally activates hepatic IRS-2, participates in insulin signaling and ameliorates diabetes. *Nat Med*. 2006
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）。
1. 特許取得
- |       |                   |
|-------|-------------------|
| 出願番号  | PCT/JP2006/300008 |
| 発明者   | 島野 仁、加藤豊範         |
| 発明の名称 | 脂肪毒性の改善剤          |
| 出願人   | 持田製薬株式会社          |
| 出願日   | 2006年1月4日         |
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

原発性高脂血症に関する調査研究

FHにおける複合型高脂血症

分担研究者 斯波真理子 国立循環器病センター研究所 室長

#### 研究要旨

家族性高コレステロール血症(FH)は、LDL受容体遺伝子欠損による遺伝病であり、常染色体性優性の遺伝型式をとる。ヘテロ接合体は、高LDL-コレステロール血症、黄色腫、若年性動脈硬化症を主徴とする。FHの脂質代謝異常は、IIa型をとることが有名であるが、IIb型をとる例も少なくない。本研究では、FHにおける高中性脂肪血症の頻度、病態、予後との関わりを調べ、今後のFHの治療指針の参考にすることを目的とした。対象は国立循環器病センター代謝内科を受診中のFHヘテロ接合体164例におけるIIa型、通常IIb型およびハイリスクIIb型の頻度を調べ、心血管疾患の有無との関連を検討した。IIa型は全体の70.5%であり、その32%に冠動脈疾患を有していた。通常IIb型は全体の28.3%で、その35%に冠動脈疾患を有しており、ハイリスクIIb型は全体の11.6%で、その37%に冠動脈疾患を有していた。また、冠動脈疾患を有している群で、アキレス腱肥厚が厚いこと、BMIが高値であること、喫煙本数およびBrinkman Indexが高値であることが示された。

#### A. 研究目的

家族性高コレステロール血症(FH)は、LDL受容体遺伝子欠損による遺伝病であり、常染色体性優性の遺伝型式をとる。FHヘテロ接合体は、高コレステロール血症、黄色腫、若年性動脈硬化症を呈し、男性では30歳頃から、女性では50歳頃から心筋梗塞を発症すると言われている。FHの脂質代謝異常は、IIa型をとることが有名であるが、IIb型をとる例も少なくな

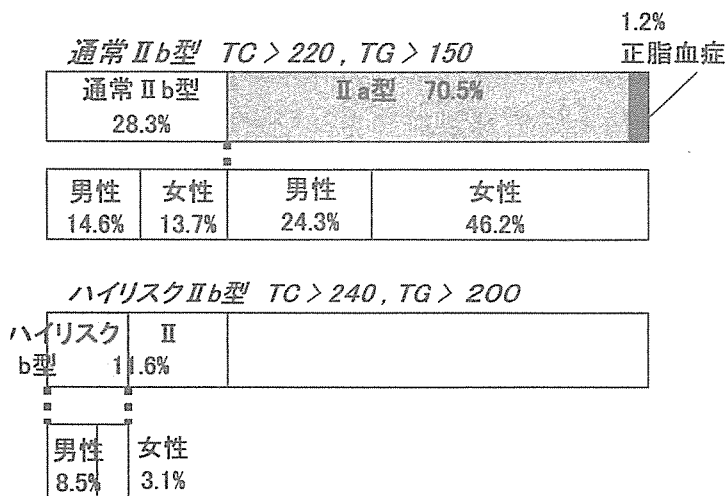
い。本研究では、FHにおける高中性脂肪血症の頻度、病態、予後との関わりを調べ、今後のFHの治療指針の参考にすることを目的とした。

#### B. 研究方法

国立循環器病センターの代謝内科外来にてフォローされ、FHと診断された症例164例（男性64例、女性86例）を対象とした。高脂血症のタイプ分類では、I

Ia型が70.5%であり、内訳は男性24.3%、女性46.2%、であった。TC>220 mg/dl、TG>150 mg/dlの通常IIb型は全体の28.3%で、内訳は男性14.6%、女性13.7%であった。TC>240 mg/dl、TG>200 mg/dlのハイリスクIIb型は全体の11.6%で、内訳は男性8.5%、女性3.1%であった(図1)。中性脂肪値が高値である群で、男性の割合が多かった。これらの患者について、冠動脈疾患の合併のリスクファクターを検討した。

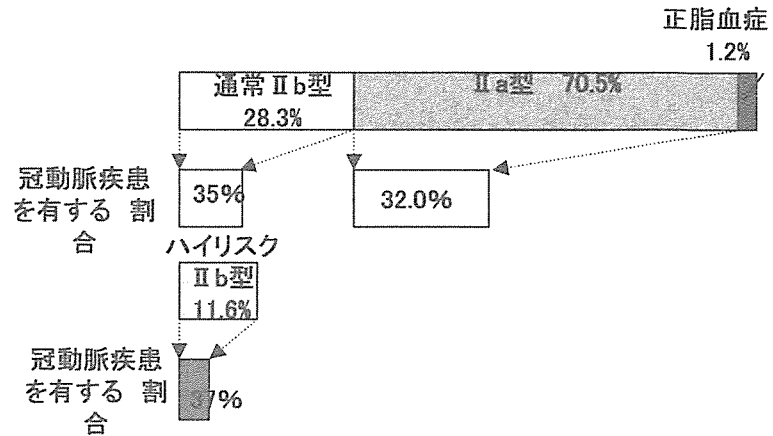
図1 家族性高コレステロール血症患者の高脂血症分類と男女比率



C. 研究結果

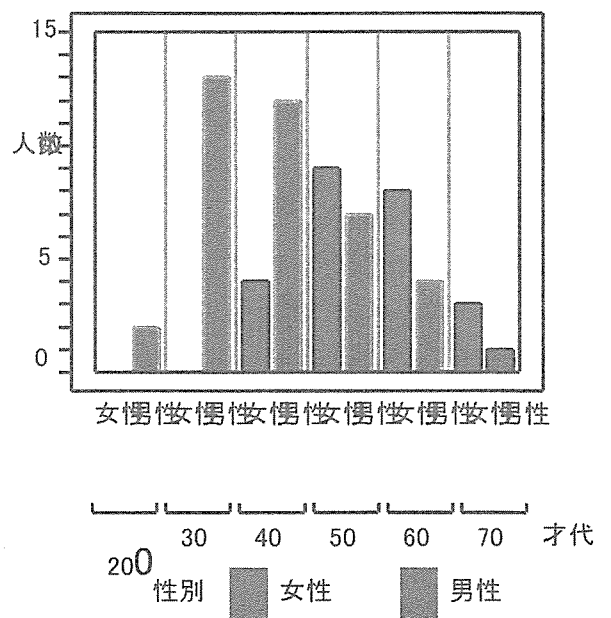
家族性高コレステロール血症患者でIa型を示す患者で冠動脈疾患を合併している患者は32.0%、通常IIb型では35%、ハイリスクIIb型では37%であり、中性脂肪値が上昇している群において、冠動脈疾患の合併が、やや多かった(図2)。

図2 家族性高コレステロール血症の高



家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体における初発心イベントの男女別年齢を図3に示す。男性は20歳代から心イベントを引き起こす例があり、30歳代でピークとなるが、女性の初発心イベントは40歳以降であることがわかる。これらの結果より、家族性高コレステロール血症は、できるだけ早期に発見し、早期に治療を開始することが重要であることがわかった。

図3 FHにおける初発心イベントの男女別年齢



次に、家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体で、40歳以上の136例（男性52例、女性84例）について、冠動脈疾患の合併の有無を調べ、そのリスクについて検討した。136例のプロフィールを表1に示す。136例中、40%の54例において、冠動脈疾患の合併を認めた。男性は52例中62%の32例、女性は84例中26%の22例において、その合併を認めた（図4）。

表1 家族性高コレステロール血症(FH)ヘテロ接合体（40才以上、136例）のプロフィール

年齢	64.3 ± 10.5才	
男性	52例、女性：84例	
初診時		
TC	290.8 ± 49.5	mg/dl
TG	163.4 ± 127.6	mg/dl
HDL-C	54.6 ± 13.3	mg/dl
LDL-C	243.2 ± 76.1	mg/dl
nonHDL-C	271.0 ± 76.7	mg/dl

図4 家族性高コレステロール血症(FH)ヘテロ接合体（40才以上、136例）の内訳

136例

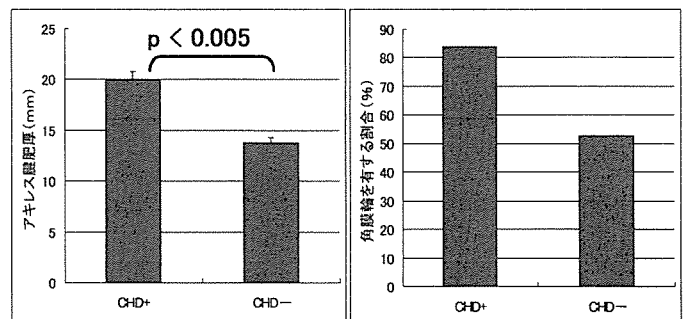
CHD ⊕ 54例		CHD ⊖ 82例	
男性:32	女性:22	男性:20	女性:62

男性 52例中、32例 62%がCHD ⊕  
 女性 84例中、22例 26%がCHD ⊕

昨年度の研究成果により、家族性高コレステロール血症における心血管疾患合併のリスクとして、年齢、性別、初診時

のLDL-C値、頸動脈エコー狭窄度、small dense LDL値、HbA1Cなどを報告した。本年はさらにいくつかの項目について検討した。まず、X線で撮影して測定したアキレス腱の厚さは、冠動脈疾患を合併している群で有意に高値であり、また、冠動脈疾患合併群の80%以上に角膜輪を認めた。一方、冠動脈疾患を合併していない群で、約50%に角膜輪を認めた（図5）。

図5 家族性高コレステロール血症の冠動脈疾患(CHD)合併の有無とアキレス腱肥厚および角膜輪



BMIは冠動脈疾患合併のある群で有意に高値であり、腹囲は高値の傾向を示したことから、家族性高コレステロール血症の重要なリスクに、内臓肥満があげられることが示唆された（図6）。一方、20歳の時の体重は、冠動脈疾患合併の有無で、違いを認めなかった（図7）。

図6 家族性高コレステロール血症の冠動脈疾患合併の有無と肥満度

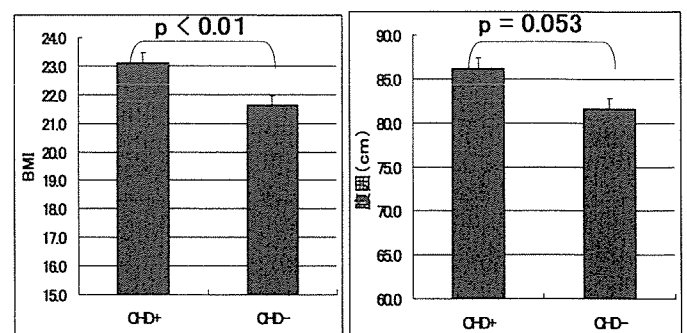
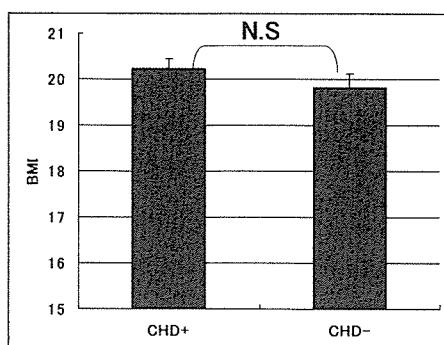
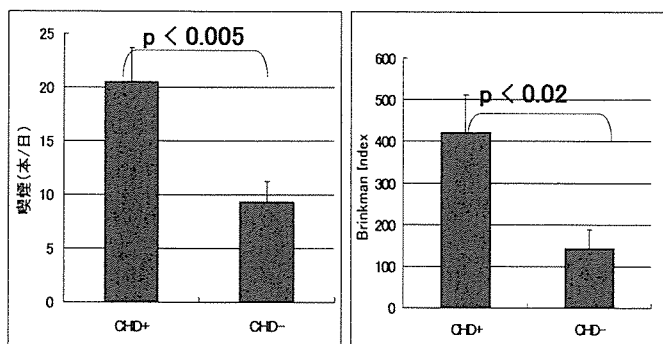


図7 家族性高コレステロール血症の冠動脈疾患合併の有無と肥満度(20歳時)



喫煙は、動脈硬化の強いリスクファクターであることが知られているが、家族性高コレステロール血症において、どの程度のリスクがあるかを調べた(図8)。冠動脈疾患を有する群で、1日平均20本の喫煙をしており、一方、冠動脈疾患を合併しない群では、平均10本以下であった。Brinkman Indexでは、さらに違いが強調された(図8)。

図8 家族性高コレステロール血症の冠動脈疾患合併の有無と喫煙



#### D. 考察

家族性高コレステロール血症は、LDL受容体の遺伝子異常による、高コレステロール血症と、若年性動脈硬化症を認める遺伝病である。単一遺伝子疾患であ

るが、その病態は、均一ではない。20歳代で心筋梗塞を引き起こす例から、80歳でも冠動脈疾患を認めない症例も存在する。本年度の研究では、家族性高コレステロール血症において、中性脂肪値も高値を示すIIb型の高脂血症において、冠動脈疾患のリスクが上昇するかどうかを検討したところ、ごくわずかな上昇を認めるのみであった。中性脂肪値以外のリスクとしては、昨年度の研究成果である、年齢、初診時LDL-C値、頸動脈エコーによる狭窄度、small dense LDL、HbA1Cのほかに、アキレス腱の厚さ、角膜輪、肥満度、喫煙などが、リスクファクターとしてあげられた。また、従来報告と異なり、家族性高コレステロール血症は、20歳代より初発心イベントを認め、30歳代に最大の頻度を認めることから、従来、知られているよりも、より早期の診断、早期の治療開始が重要であることが示唆された。

#### E. 結論

本研究において、家族性高コレステロール血症の治療においては、早期診断、早期治療が重要であることがわかった。

#### F. 健康危険情報

本研究では現在のところ健康に危険を及ぼす可能性はない。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- I. Ichi, K. Nakahara, Y. Miyashita, A. Hidaka, S. Kutsukake, K. Inoue, T. Maruyama, Y. Miwa, M. Harada-Shiba, M.

Tsushima, S. Kojo and Kisei Cohort Study Group, Association of ceramides in human plasma with risk factors of atherosclerosis. *Lipids*. 2006; 41(9): 859-863

2. J. Jo, N. Nagaya, Y. Miyahata, M. Kataoka, M. Harada-shiba, K. Kangawa, Y. Tabata, Transplantation of genetically engineered mesenchymal stem cells improves cardiac function in rats with myocardial infarction: benefit of a novel nonviral vector, cationized dextran. *Tissue Engineering*, in press.

3. A. Yamamoto, M. Harada-Shiba, M. Endo, N. Kusakabe, T. Tanioka, H. Kato, and T. Shoji, The effect of ezetimibe on serum lipids and lipoproteins in patients with homozygous familial hypercholesterolemia undergoing LDL-apheresis therapy. *Atherosclerosis*. 186(1): 126-131 (2006)

## 2. 学会発表 国内学会

・斯波真理子: Discovery and clinical characterization of autosomal recessive hypercholesterolemia、日瑞循環器代謝学シンポジウム、シンポジウム (2007年3月 東京)

・斯波真理子、大平望都、西山伸宏、宮田完二郎、山崎裕一、片岡一則: Effect of Adrenomedullin Gene Transfer Using PEG-PAsp(DET) in a Model Animal of Pulmonary Arterial Hypertension、

第71回日本循環器学会学術集会、一般演題 (2007年3月 神戸)

・斯波真理子: Autosomal Recessive Hypercholesterolemia の臨床症状、診断と遺伝子改変動物による解析、第17回生物試料分析科学大会、シンポジウム (2007年1月 松本)

・南雲彩子、榎野久士、杉沢貴子、中濱肇、吉政康直、斯波真理子: LDL アフェレシスにより除去されるリポ蛋白分画とその推移の検討、アフェレシス学会関西地方会、一般演題 (2006年12月 奈良)

・斯波真理子、榎野久士、中濱肇、南雲彩子、横山信治、都島基夫、吉政康直、山本章、友池仁暢: 家族性高コレステロール血症 (FH) ホモ接合体およびヘテロ接合体に対する LDL アフェレシス施行の長期予後について、第26回日本アフェレシス学会学術大会、シンポジウム (2006年7月 滋賀)

・斯波真理子: 家族性高コレステロール血症 (FH) の予後を決定する因子としての耐糖能、第7回 Atherosclerosis and Biolipid Conference、シンポジウム (2006年7月 小樽)

・斯波真理子: Autosomal Recessive Hypercholesterolemia (ARH) 遺伝子の機能解析、第38回日本動脈硬化学会総会、シンポジウム (2005年7月 東京)

・安部映里、高木敦子、大平望都、前田律子、神野桂子、横山信治、浅田祐士郎、寒川賢治、友池仁暢、斯波真理子: ニューロメジンU (NMU) の脂質代謝における役割-遺伝子改変動物での検討-、第38回日本動脈硬化学会総会、一般演題 (2006年7月 東京)

・大平望都、高見沢格、安部映里、前田

律子、神野桂子、西山伸宏、宮田完二郎、寒川賢治、片岡一則、斯波真理子：遺伝子導入ベクターPEG-DETを用いた肺高血圧モデル動物の治療効果、第38回日本動脈硬化学会総会、一般演題（2006年7月 東京）

・前田律子、斯波真理子、伊藤恒賢、大和田一雄、大平望都、安部映里、神野桂子、桑原大幹、南野直人、友池仁暢：高中性脂肪血症ウサギの内臓脂肪および血清のプロテオーム解析、第38回日本動脈硬化学会総会、一般演題（2006年7月 東京）

・南雲彩子、槇野久士、吉政康直、都島基夫、千葉喜英、池田智明、横山信治、山本章、友池仁暢、斯波真理子：LDL-アフエレンシスを行いながら妊娠出産を行ったFHホモ接合体2例について、第38回日本動脈硬化学会総会、一般演題（2006年7月 東京）

・Mariko Harada-Shiba, Moto Ohira, Nobuhiro Nishiyama, Kanjiro Miyata, Keiji Itaka, Yuichi Yamasaki, Kazunori Kataoka : Effect of Adrenomedullin gene transfer using PEG-DET in model animals for pulmonary hypertension, The First FIP-APSTJ Joint Workshop on Gene Delivery、一般演題（2006年7月 札幌）

・大平望都、安部映里、高見沢格、神野桂子、前田律子、西山伸宏、宮田完二郎、寒川賢治、片岡一則、斯波真理子：遺伝子導入ベクターPEG-DETを用いた肺高血圧モデル動物の治療効果、遺伝子デリバリー研究会第6回シンポジウム、一般演題（2006年5月19日 福岡）

## 国際学会

・Harada-Shiba M, Makino, Sugisawa T, Nagumo A, Nakahata H, Yoshimasa Y, tomoike H. Factors that determine the prognosis of FH under LDL-apheresis therapy.

6th World Congress of the International Society for Apheresis; ISFA, Symposium (March 2-4, 2007 Yokohama, Japan)

・Sugisawa T, Makino H, Nagumo A, Nakahata H, Yoshimasa Y, Harada-Shiba. Skin perfusion pressure can be recovered by LDL-apheresis in familial hypercholesterolemia. 6th World Congress of the International Society for Apheresis; ISFA, General presentation.

(March 2-4, 2007 Yokohama, Japan)

・Nagumo A, Makino H, Sugisawa T, Yoshimasa Y, Nakahata H, Harada-Shiba M. Analysis of Changes of Lipoprotein Profile during and after LDL-apheresis. 6th World Congress of the International Society for Apheresis; ISFA, General presentation.

(March 2-4, 2007 Yokohama, Japan)

・Harada-Shiba M, Ohira M, Nishiyama N, Miyata K, Itaka K, Yamasaki Y, Kataoka K. Effect of Adrenomedullin Gene Transfer Using PEG-DET in Model Animals for Pulmonary Arterial Hypertension. UT Symposium on Nano-Bio Integration. General presentation (December 4-7, 2006 Tokyo, Japan)

・Harada-Shiba M, Takagi A, Marutsuka K, Moriguchi S, Yagyu H, Ishibashi S.

Asada Y. Yokoyama S. Autosomal recessive hypercholesterolemia (ARH) knockout mouse has delayed catabolism of LDL in vivo but normal internalization of LDL in vitro. XIV International symposium on Atherosclerosis, XIV International symposium on Atherosclerosis. General presentation. (June 18-22, 2006 Rome, Italy)

・ Nagumo A, Makino H, Okada S, Miyamoto Y, Yosimasa Y, Ikeda T, Yamamoto A, Harada-Siba M. Pregnancy of homozygous familial hypercholesterolemic patients with coronary artery disease treated with LDL-apheresis, XIV International symposium on Atherosclerosis, XIV International symposium on Atherosclerosis. General presentation. (June 18-22, 2006 Rome, Italy)

・ Harada-Shiba M, Minamino N, Kuwahara H, Ito T, Maeda R, Ohira M, Abe E, Jinno K, Tomoike H: Proteome analysis of hypertriglyceridemic rabbits. XIV International symposium on Atherosclerosis. General presentation. (June 18-22, 2006 Rome, Italy)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

出願番号：特願 2005-243938

発明者：斯波真理子

発明の名称：高コレステロール血症の疾患モデルマウス

出願人：国立循環器病センター総長

出願日：平成 17 年 10 月 28 日

特許第 3709438 号

出願番号：特願 2002-130779

発明者：斯波真理子

発明の名称：染色体性劣性高コレステロール血症遺伝子における新規変異

出願人：国立循環器病センター総長

出願日：平成 14 年 5 月 2 日

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

原発性高脂血症に関する調査研究

分担研究者 小林淳二 金沢大学大学院医学系研究科脂質研究講座 教授  
研究協力者 野原 淳 金沢大学大学院医学系研究科脂質研究講座  
川尻剛照 金沢大学大学院医学系研究科臓器機能制御学  
馬淵 宏 金沢大学大学院医学系研究科脂質研究講座

研究要旨

核内受容体遺伝子と家族性複合型高脂血症 (FCH) との関係を実験的に調査した。一般人や FCH 以外の高脂血症患者と比較して、Retinoid X receptor (RXR)  $\gamma$  遺伝子 Gly14Ser 変異を有する者が FCH で有意に高かった。臨床像を詳細に検討したところ、この変異は TG 高値、HDL 低値、LPL 活性、蛋白低値と関係した。以上から FCH の一つの成因として核内受容体の遺伝子変異の可能性が示唆された。

A. 研究目的

家族性複合型高脂血症 (FCH) はもっとも頻度の高い遺伝性高脂血症であり、冠動脈疾患の成因として重要である。その成因としての候補遺伝子の一つとしてリポ蛋白リパーゼ (LPL)、また候補の遺伝子座として chromosome 1q 21-23 が挙げられていたが未だ決定的なものはない。今回、糖脂質代謝と深く関わる核内受容体に注目し、その遺伝子変異と FCH の関わりとの関係を明らかにする。

B. 研究方法

60 名の FCH を含む 180 名の高脂血症患者を対象として、核内受容体 PPAR- $\alpha$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ , FXR, LXR $\alpha$ , RXR $\gamma$  遺伝子を PCR-DGGE 法でスクリーニングした。更に、FCH で頻度が高いことが判明した RXR $\gamma$  変異 (Gly14Ser) に関しては、冠動脈疾患を有する 175 名 (上述とは別の患者群) を対象として変異の有無による臨床像の相違を詳細に比較検討した

(倫理面への配慮)

すべての患者に遺伝子解析を行う旨の承諾書を取得した。

C. 研究結果

今回スクリーニングした核内受容体遺伝子の中で、

PPAR- $\alpha$  Gly395Glu, PPAR- $\alpha$  Asp140Asn, PPAR- $\gamma$  Pro12Ala, FXR -1g/t, RXR $\gamma$  Gly14Ser などの変異が同定された。この中で、RXR $\gamma$  遺伝子変異 (Gly14Ser) は FCH (n=60) 中 9 名 (15%)、FCH 以外の高脂血症 (n=120) 中 5 名 (4%)、一般人 (n=298) 中 15 名 (5%) にみられ、FCH で有意に頻度が高かった (p=0.03)。一方、上述した他の核内受容体遺伝子変異の出現頻度はこの 3 群間で差がなかった。次に、冠動脈疾患を有する患者 175 名での臨床、脂質プロファイルを比較検討したところ、Gly14Ser 保有者 (n=9) は非保有者 (n=166) と比較し、年齢、BMI は差がなかった (年齢  $58 \pm 7$  vs.  $58 \pm 15$  y, ns; BMI  $23.9 \pm 2$  vs.  $23.4 \pm 5$  kg/m<sup>2</sup>, ns) が、血清トリグリセリド (TG) 高値 ( $168 \pm 55$  vs.  $137 \pm 67$  mg/dl, p<0.05)、RLP-C 高値 ( $8.0 \pm 4$  vs.  $5.7 \pm 4$ )、一方で HDL 低値 ( $38 \pm 9$  vs.  $52 \pm 19$  mg/dl, p<0.05)、HDL<sub>2</sub>-C 低値であった ( $21 \pm 4$  vs.  $30 \pm 12$  mg/dl, p<0.05)。また、ヘパリン静注後血漿 (PHP) LPL 活性 ( $0.08 \pm 0.03$  vs.  $0.11 \pm 0.06$  U, p<0.05)、蛋白量 ( $149 \pm 38$  vs.  $222 \pm 85$  ng/ml, p<0.01) が低かった。また、冠動脈硬化の重症度を示す指数である coronary stenosis index (CSI) は、有意に高かった ( $21.4 \pm 6$  vs.  $12.3 \pm 10$ )。



## D. 考察

今回の研究から核内受容体の一つ RXR  $\gamma$  遺伝子の Gly14Ser 変異が FCH にて有意に頻度が高いことが明らかとなった。RXR  $\gamma$  遺伝子は mice において LPL 活性の制御に関係することが知られている。更に、ヒトにおいてその遺伝子座が chromosome 1q 21-23 に存在することが明らかとなっている。今回の検討から、RXR  $\gamma$  遺伝子の Gly14Ser 変異は、TG 代謝に関わる LPL の発現をなんらかの機序により低下させ、高 TG、低 HDL 血症を引き起こし、これが FCH の一つの成因となりうることが判明した。更に、冠動脈硬化の重症度が高いことが明らかとなった。FCH は運動、食事などのライフスタイルの介入に感受性が高いことが従来知られているが、今回の検討から、その成因として遺伝的要因の重要性も改めて確認され、動脈硬化の進展度にも明かな差があることが判明したことから、動脈硬化の早期発見、早期治療の原則から、遺伝的素因が明らかになった場合、より強力な介入が必要となると思われた。

## E. 結論

Retinoid X receptor (RXR)  $\gamma$  遺伝子 Gly14Ser 変異は LPL 活性、蛋白の低下と関係し、その結果、高 TG、低 HDL 血症をきたし、FCH の一成因をなす可能性が示唆された。更に、動脈硬化の進展と関わる可能性も示唆された。

## F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

### 論文発表

1) Nohara A, Kawashiri M, Claudel T, Mizuno M, Tsuchida M, Takata M, Katsuda S, Miwa K, Inazu A, Kuipers F, Kobayashi J, Koizumi J, Yamagishi M, Mabuchi H. High frequency of a retinoid X receptor  $\gamma$  gene variant in familial combined hyperlipidemia that associates with atherogenic dyslipidemia

Arterioscler Thromb Vasc Biol. (in press)

2) Kobayashi J, Murase Y, Asano A, Nohara A, Kawashiri M, Inazu A, Yamagishi M, Mabuchi H. Effects of walking with pedometers on serum lipid and adiponectin levels in Japanese middle-aged men.

J Atheroscler Thromb. 2006;13:197-201

3) Murase Y, Kobayashi J, Nohara A, Asano A, Yamaaki N, Suzuki K, Sato H, Mabuchi H. Raloxifene promotes adipocyte differentiation of 3T3-L1 Cells  
Eur J Pharmacology 2006;538:1-4

4) Mabuchi H, Nohara A, Kobayashi J, Kawashiri MA, Inazu A. Coenzyme Q10 reduction with statins: another pleiotropic effect

Curr Drug Therapy. 2007; 2:39-51.

### 学会発表

1) Nohara A, Tada H, Katsuda S, Kawashiri M, Inazu A, Kobayashi J, Yamagishi M, Mabuchi H.

Impact of common variants of farnesoid-X-receptor gene on cardiovascular risk factors

Circulation Supple II-41 AHA in 2006 (Chicago IL)

2) Nohara A, Tsuchida M, Takata M, Katsuda S, Miwa K, Kawashiri M, Inazu A, Kobayashi J, Koizumi J, Mabuchi H. RXR gamma and FXR variants affect serum cholesterol levels mainly through lipoprotein lipase levels.

5<sup>th</sup> APSAVD, Jeju Korea, April 12~15, 2006

3) Kobayashi J, Nohara A, Kawashiri M, Yagi K, Inazu A, Koizumi J, Yamagishi M, Mabuchi H.

The relationships between fasting serum apolipoprotein B48 and lipoprotein lipase mass

5<sup>th</sup> APSAVD, Jeju Korea, April 12~15, 2006

4) 小林淳二、馬渕宏、西村幸二、的場宗敏、前川信政  
メタボリックシンドロームの診断基準のすべて一脂質代謝異常よりの考察

第27回日本肥満学会 シンポジウム1 (2006. 10. 神戸)

## H. 知的財産権の出願、登録状況

該当しない。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書  
原発性高脂血症に関する調査研究  
界面活性剤を用いたレムナントリポ蛋白コレステロール測定  
—食後高脂血症分析における有用性の検討—

分担研究者 山下 静也（大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学）  
共同研究者 松浦 文彦（大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学）  
石神 真人（大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻）  
山村 卓（大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻）  
宮内 一人（協和メデックス（株））

#### 研究要旨

食後高脂血症はレムナントリポ蛋白(レムナント)の蓄積を介する動脈硬化易発症病態として近年注目されている。一方、血中レムナント量を正確に測定するアッセイ系としては我々の開発した外因性のカイロミクロンレムナントを定量するアポB 48測定系が唯一である。本研究では、新規に開発された界面活性剤であるレムナントリポ蛋白コレステロール(D-RLPC)試薬を用い、健常者、IIa型およびIIb型高脂血症患者においてレムナント測定、分析を試みた。さらに、本試薬の測定意義を明確にするために脂肪負荷試験を行い、カイロミクロン、カイロミクロンレムナントとの関連を検討した。また、強力な血清総コレステロール(TC)低下作用とともに血清中性脂肪(TG)低下効果も有する atorvastatin の食後高脂血症に対する効果も併せて検討した。脂肪負荷試験において、RLP-Cは常にTGより遅れてピークを迎えること、また、ゲル濾過による分析から、本試薬がレムナント測定、特にアポB-48を含有する外因性レムナントの測定に有用であることが示された。また、atorvastatinにより RLP-C値のピーク出現時間が促進されたことより、atorvastatinの食後高脂血症改善機序として、外因性リポ蛋白代謝の改善が重要であることが明らかとなった。

#### A. 研究目的

食後高脂血症はレムナントリポ蛋白(レムナント)の蓄積を介する動脈硬化易発症病態として近年注目されている。一方、血中レムナント量を正確に測定するアッセイ系としては我々の開発した外因性のカイロミクロンレムナントを定量するアポB 48測定系が唯一である。本研究では、新規に開発された界面活性剤であるレムナントリポ蛋白コレステロール(D-RLPC)試薬を用い、健常者、IIa型およびIIb型高脂血症患者においてレムナント測定、分析を試みた。さらに、本試薬の測定意義を明確にするために脂肪負荷試験を行い、

カイロミクロン、カイロミクロンレムナントとの関連を検討した。また、強力な血清総コレステロール(TC)低下作用とともに血清中性脂肪(TG)低下効果も有する atorvastatinの食後高脂血症に対する効果も併せて検討した。

#### B. 研究方法

血清コレステロール測定系において、レムナントを界面活性剤とホスホリパーゼ-D(D-RLPC試薬)にて選択的に可溶化し、レムナントに含まれるエステル型コレステロールおよび遊離型コレステロールの合計をレ

ムナントコレステロール(RLP-C)として測定した。IIa型高脂血症 (n=3)、IIb型高脂血症 (n=6)患者において atorvastatin 10 mg/日、4週間投与前後で 30 g/m<sup>2</sup>の脂肪負荷試験を行った。また、高脂肪食負荷後 12時間時点での血清をゲル濾過し、RLP-C とともにアポ蛋白分析を行った。アポ B-48 測定は我々の開発したアポ B-48特異的モノクローナル抗体を用いた化学発光法によった。

#### C&D. 研究結果と考察

健常人 (n=39)における空腹時血清の平均(3.4 mg/dL)+2SD 値 6.2 mg/dL を RLP-C の正常上限値とすると、IIa型高脂血症においては平均 5.4 mg/dL と正常範囲内であったが IIb型高脂血症では平均 12.7 mg/dL と空腹時においても著しい高値を示した。IIa型高脂血症では脂肪負荷により、TG 値は3時間後にピークを迎え、一方、RLP-C 値は4時間後にピークを示した。IIa型高脂血症において atorvastatin は TC 値、RLP-C 値を強力に低下させたが TG 値への効果は弱く、TG 値、RLP-C 値のピークの位置にも影響を及ぼさなかった。IIb型高脂血症においては TC 値、TG 値、RLP-C 値全てを強力に低下させ、TG 値のピークは atorvastatin 投与前は脂肪負荷後4時間であったが、atorvastatin 投与により負荷後3時間に促進された。RLP-C 値のピークに関しては、atorvastatin 投与前は負荷後6時間であったが、投与後は4時間後に促進された。ゲル濾過による検討では、RLP-C 値のピークはいわゆる large VLDL の位置に存在し、アポ B-48 に富んでおり、カイロミクロンレムナントと考えられた。

#### E. 結論

脂肪負荷試験において、RLP-C は常に TG より遅れてピークを迎えること、また、ゲル濾過による分析から、本試薬がレムナント測定、特にアポ B-48 を含有する外因性レムナントの測定に有用であることが示された。また、atorvastatin により RLP-C 値のピーク出現時間が促進されたことより、atorvastatin の食後高脂血症

改善機序として、外因性リポ蛋白代謝の改善が重要であることが明らかとなった。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

論文発表

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* May 3 [Epub ahead of print].

O.Sakamoto, D.Aburakawa, J.Takeyama, et al: An atypical phenotypic case of abetalipoproteinemia, who showed mainly fatty liver without steatorrhea and acanthocytosis. *Eur J Pediatr* 165(1):68-70, 2006.

A.Matsuyama, N.Sakai, H.Hiraoka, et al: Cell-surface expressed moesin-like HDL/apo A-I binding protein promotes cholesterol efflux from human macrophages. *J Lipid Res* 47(1):78-86, 2006.

I.Sato, T.Taniguchi, Y.Ishikawa, et al: The lipoprotein fraction between VLDL and LDL detected by biphasic agarose gel electrophoresis reflects serum remnant lipoprotein and Lp(a) concentrations. *J Atheroscler Thromb* 13(1):55-61, 2006.

M.Shimamura, M.Matsuda, H.Yasumo, et al: Angiotensin-like protein 3 regulates plasma HDL cholesterol through suppression of endothelial lipase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27(2):366-372, 2007.

B.F.Asztalos, E.J. Schaefer, K.V. Horvath, et al: Role of LCAT in HDL remodeling: Investigation of LCAT deficiency states. *J Lipid Res* 2006 Dec 20; [Epub ahead of print].

#### H. 知的財産権の出願、登録状況

特になし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書  
高脂血症と無症候性下肢閉塞性動脈硬化症：地域一般住民からの検討  
（端野・壮瞥町研究）

分担研究者 島本 和明 札幌医科大学医学部

研究要旨：地域一般住民を対象に FormPWV/ABI を用いて Ankle Brachial Index (ABI)の測定を行い無症候性の下肢閉塞性動脈硬化症(ASO)の頻度を調査するとともに動脈硬化危険因子、特に高脂血症との関係を検討した。一般住民では ASO の頻度は男女 2.7%で、60 歳以上では 3.4 %、60 歳未満では 1.0%であり、平均 ABI 値と総コレステロール、喫煙者との関連が認められた。また多変量解析で ASO の関連因子として高総コレステロール血症が抽出され、脂質代謝異常が日本人の動脈硬化性疾患の初期病変に関与することが確認された。

#### A. 研究目的

本邦では生活様式とくに食生活の欧米化によりコレステロールレベルの上昇や糖尿病の増加など動脈硬化危険因子の構造が変化し、虚血性心疾患や脳梗塞などの頻度が増加している。同時に末梢動脈硬化、特に下肢閉塞性動脈硬化症（ASO）も増加していると考えられるが、一般住民対象における ASO の発生頻度や疫学の報告は極めて少ない。これは ASO の病初期は無症候性であり、診断が困難であること、症状からの診断のみでは歩行障害や下肢の神経症状を示す他の疾患との鑑別が困難であることによる。最近、四肢血圧の同時測定が容易に行える機器が開発され、比較的簡便に上肢/下肢血圧比の評価が可能となった。そこで、今回は北海道二地域で地域住民検診を受診した集団に Ankle Brachial Index (ABI)の測定を行い、無症候性 ASO の頻度を調査するとともに動脈硬化危険因子、特に高脂血症との関連を検討した。

#### B. 研究方法

北海道 S 町、T 町の地域住民検診を受診し ABI を測定した 40 歳から 92 歳の男性 544 人、女性 854 人の計 1,398 人を解析対象とした。平均年齢は 64 歳で、早朝空腹時に採血を行い、安静座位にて血圧を測定した。解析項目は空腹時血糖(FBS)、グリコヘモグロン A1C(HbA1c)、総コレステロール、中性脂肪、HDL コレステロール、喫煙の既往、現在の喫煙の有無などである。

日本コーリン社製の FormPWV/ABI にて ABI を測定し、左右いずれかの ABI が 0.9 未満を ASO と定義した。また、糖尿病は空腹時血糖 126mg/dl 以上か糖尿病治療者、高血圧は収縮期血圧 140mmHg 以上、または拡張期血圧 90 mmHg 以上、または降圧剤内服者、高脂血症は総コレステロール 220mg/dl 以上、または中性脂肪 150mg/dl 以上、または HDL コレステロール 40mg/dl 未満の者、肥満は Body Mass Index 25 以上とした。喫煙者は現在あるいは過去の喫煙者とした。そして ABI と対象者の収縮期血圧(SBP)、拡張期血圧(DBP)、空腹時血糖(FBS)、ヘモグロビン A1C(HbA1c)、総コレステロール、中性脂肪、HDL コレステロールについての関連と、ASO と高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙、肥満等危険因子との関連について検討した。

(倫理面への配慮)：個人データの利用は検診受診者からインフォームドコンセントを得た。また、個人情報保護のために、個人識別が困難なデータベースを作成して解析を行った。

#### C. 研究結果

左右平均の ABI は男性  $1.093 \pm 0.081$ 、女性  $1.090 \pm 0.071$  であり、男女差を認めなかった。中性脂肪、空腹時血糖、喫煙率では男性が有意に高く各々中性脂肪は男性  $124.1 \pm 87.0$ mg/dl 女性  $96.3.8 \pm 46.9$ mg/dl、空腹時血糖は男性  $102.9 \pm 24.7$ mg/dl 女性  $95.4 \pm 18.6$ mg/dl 喫煙率