

胞レベルと *in vivo* で増加した。AP2 の PKD による特異的磷酸化部位が同定された。2) HDL 管理のガイドラインについて、次のような枠組みで策定すべきとの結論を得た。① HDL の低下は、(1) とりわけ我が国においては、動脈硬化性疾患発症の強い危険因子であり、公衆衛生学的には LDL の上昇よりも重要な危険因子と言えるかも知れず、(2) その改善(上昇)がリスク軽減をもたらすと考えることには、合理的根拠があるが、(3) HDL 上昇が動脈硬化性疾患の予防治療をもたらすという直接的証拠はまだ得られていない。② 何らかの介入手段による HDL の上昇がリスク低下を可逆的にもたらすとすれば、その効果は少なくとも HDL-CH 60 mg/dl を越えて期待でき、最終的に我が国の 60 - 70 % の虚血性心疾患の予防が可能とのシミュレーションが成り立つ。③ リスク管理上の低 HDL-CH 血症の定義は、50 mg/dl 以下に設定できる。一方、HDL コレステロールの増加については、60 mg/dl を越えて、おそらく 70 mg/dl までは HDL 上昇がリスクを減らす可能性が有るが、80 mg/dl を越えてこれを行う根拠はない。ホモ型 CETP 欠損症では、リスクの上昇の可能性も視野に入れて、他のリスクの管理を行いつつ追跡観察をすべきである。

E、結論

1) ABCA1 の活性発現制御について、その転写制御と蛋白質分解の両面から、新しい機構を発見した。2) HDL-C の管理ガイドラインの考え方の整理が出来た。

F、研究発表

当該年度内の発表論文(○印が本研究課題と直接関連する論文)

発表論文リスト

- 1. Shinji Yokoyama. HDL Biogenesis and Cellular Cholesterol Homeostasis. *Annals of Medicine* (2008) **40**: 29-38.
- 2. Mohammad Anwar Hossain, Maki Tsujita, Frank J. Gonzalez, and Shinji Yokoyama. Effects of Fibrate Drugs on Expression of ABCA1 and HDL Biogenesis in Hepatocytes. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* (2008) **51**: 258-266.
3. Wei Hu, Sumiko Abe-Dohmae, Maki Tsujita, Noriyuki Iwamoto, Osamu Ogikubo, Takanobu Otsuka, Yosataka Kumon, Shinji Yokoyama. Biogenesis of High Density Lipoprotein by Serum Amyloid A is Dependent on ATP-Binding Cassette Transporter A1- in the Liver *in vivo*. *J. Lipid Res.* (2008) **49**: 386-393.
4. Yuko Nagayasu, Jin-ichi Ito, Tomo Nishida, and Shinji Yokoyama. Fibroblast Growth Factor-1 for Biogenesis of Apolipoprotein E-High Density Lipoprotein is Down-Regulated by Long-Time Secondary Culture. *J. Biochem.* (2008) **143**: 611-616.
- 5. Rui Lu, Reijiro Arakawa, Chisato Ito-Osumi, Noriyuki Iwamoto and Shinji Yokoyama. ApoA-I Facilitates ABCA1 Recycle/Accumulation to Cell Surface by Inhibiting Its Intracellular Degradation and Increases HDL Generation. *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.* (2008) **28**: 1820-1824.
6. Tomoko Nishimaki-Mogami¹, Norimasa Tamehiro, Yoji Sato, Kei-ichiro Okuhira, Kimie Sai, Hiroyuki Kagechika, Koichi Shudo, Sumiko Abe-Dohmae, Shinji Yokoyama, Yasuo Ohno, Kazuhide Inoue and Jun-ichi Sawada. The RXR agonists PA024 and HX630 have different abilities to activate LXR/RXR and to induce ABCA1 expression in

- macrophage cell lines. *Biochemical Pharmacology* (2008) **76**: 1006-1013.
7. Tamio Teramoto, Yasuo Ohashi, Noriaki Nakaya, Shinji Yokoyama, Kyoichi Mizuno, Haruo Nakamura, for the MEGA Study Group. Novel practical risk prediction tools for coronary heart disease in mild to moderate hypercholesterolemia in Japan: Originated from the MEGA Study Data. *Circulation Journal* (2008) **72**: 1569-1575.
 - 8. Noriyuki Iwamoto, Sumiko Abe-Dohmae, Rui Lu, and Shinji Yokoyama. Involvement of Protein Kinase D in Phosphorylation and Increase of DNA Binding of Activator Protein 2 β to Down-Regulate ATP-Binding Cassette Transporter A1. *Arterioscl. Thromb. Vas. Biol.* (2008.) **28**: 2282-2287.
 - 9. Masaki Ogata, Maki Tsujita, Mohammad Anwar Hossain, Nobukatsu Akita, Frank J. Gonzalez, Bart Staels, Shogo Suzuki, Tatsuya Fukutomi, Genjiro Kimura, and Shinji Yokoyama. On the Mechanism for PPAR Agonists to Enhance ABCA1 Gene Expression. *Atherosclerosis in press*.

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
学童期の体重と血清脂質レベルの関連解析
分担研究者 太田 孝男（琉球大学医学部 教授）

研究要旨 近年、世界的に肥満児の増加が問題になってきている。成人と同様に小児肥満は脂質異常を合併しやすいと考えられている。本年度の研究で私達は学童期の体重と脂質異常の関連を検討した。那覇市での小児生活習慣病健診受診学童879名（男児：536名、女児：343名）を対象とした。体重はBMI-Z-score (BMISD)で評価した。脂質に関しては、LDL-C、TG、HDL-C及びapoBについて検討した。LDL-C、TG、apoBは男女ともにBMISDと有意な正相関を示した。HDL-Cは男女ともにBMISDと逆相関を示した。その相関はHOMA-IRで補正すると、女児ではLDL-C、HDL-C、apoBと有意相関を示したが、男児ではHDL-Cとのみ有意相関を示した。また、脂質異常値をとる相対危険度は女児ではBMISDとLDL-C、TG、HDL-C、apoB全てに有意相関が認められたが、男児ではHDL-Cのみに有意相関が認められた。しかし、HOMA-IRで補正すると男児では相関は消え、女児でのHDL-Cのみが有意相関を示した。以上の結果から男児では肥満児に認められる脂質異常症の殆どは体重と関係なく、女児でもインスリン抵抗性が無い場合、脂質異常症は肥満以外の要因によって起こることが示唆された。

A. 研究目的

一般に小児期脂質異常症は原発性が多く、二次性の割合は少ないと考えられてきた。しかし、最近の肥満児の増加は原発性脂質異常症を肥満による二次性と見誤る可能性が高くなってきている。血清脂質値が体重と相関する事は良く知られているが、肥満で脂質異常症の割合が増加するか否かについて、検討された報告は少ない。体重の増加と脂質異常症の関連を明確にする事は、小児期の脂質異常症の診断・治療・管理に極めて重要だと考えられる。

小児期には家族性高コレステロール血症のみならず、III型高脂血症以外のほとんど全ての脂質異常症が存在することが明らかになっている。私達は本研究班研究で小児期の高中性脂肪(TG)血症を伴うIIb型及びIV型高脂血症がインスリン抵抗性と関連している事を明らかにしている。そこで、今年度の研究では小児期の体重と脂質異常症の関連及びそれに及ぼすインスリン抵抗性の影響について検討した。

B. 研究方法

沖縄県那覇市で行われている小児生活習慣病健診受

診児（879名：男児536名、女児343名）を対象に血清脂質、アポB、インスリン、血糖を測定した。採血は朝食前空腹時に行った（朝食の摂取は自己申告で摂取児は本研究対象から除いた）。インスリン抵抗性の指標としてはHOMA-IRを用いた。体重はBMI z-score (BMISD)を用いて評価した

（倫理面への配慮）

生活習慣病健診は保護者の同意を得て行われている。

C&D. 研究結果と考察

健診受診時の身体計測データに基づきBMISDを求めた。脂質異常値の判定基準には対象児の90パーセントイル以上（男児：LDL-C>138 mg/dl, TG>145 mg/dl, apoB>101 mg/dL, 女児：LDL-C>133 mg/dl, TG>148 mg/dl, apoB>98 mg/dL）及び10パーセントイル以下（男児：HDL-C<44 mg/dL, 女児：HDL-C<43 mg/dL）を用いた。

表1に対象学童の脂質、その他データをしめす。男女差が認められたため、以下の解析は男女別に行った。

表 1. 対象児の臨床及び生化学的データ

	男児	女児
No	536	343
BMISD	1.52 ± 1.16	1.31 ± 1.20**
LDL-C	106 ± 25	102 ± 24*
TG	83 ± 63	85 ± 50
HDL-C	59 ± 12	57 ± 11*
ApoB	78 ± 18	76 ± 18
HOMA-IR	2.42 ± 2.37	2.83 ± 2.36*

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001. 値は mean ± SD

表 2 に年齢で補正した BMISD と各脂質との相関を示す。血清 TG は正規分布しなかったため log 変換を行った。表 2 に示すように、BMISD は血清脂質及び apoB と有意な相関を示した。

表 2. BMISD と血清脂質レベルの相関 (年齢補正)

	男児		女児	
	r	p	r	p
LDL-C	0.103	<0.02	0.148	<0.01
Log TG	0.194	<0.001	0.261	<0.001
HDL-C	-0.343	<0.001	-0.429	<0.001
ApoB	0.167	<0.001	0.254	<0.001

表 3 には HOMA-IR で補正後の相関を示す。

表 3. BMISD と血清脂質 (年齢、HOMA-IR 補正)

	男児		女児	
	r	p	r	p
LDL-C	0.033	0.447	0.111	<0.05
Log TG	-0.063	0.146	0.036	0.508
HDL-C	-0.186	<0.001	-0.214	<0.001
ApoB	0.033	0.447	0.147	<0.01

表に示すように、男児では HOMA-IR 補正後 HDL-C のみ、女児では LDL-C、HDL-C、apoB に有意相関が認められた。男女ともに血清 TG には相関が認められなかった。この結果は男児では体重増加に伴う脂質レベルの変化は HDL-C 以外はすべてインスリン抵抗性に依存していることを示している。女児では TG はインスリン抵抗性に依存していたが、他の脂質はインスリン抵抗性に依存しない BMISD との関連の存在を示唆していた。そこで、脂質異常症との BMISD との関連を調べた。表 4 に BMISD と血清脂質、apoB 異常値との相対危険度を示す (ロジスティック回帰分析)。

表 4. BMISD と脂質異常症の相対危険度

	β	P-value	Exp (β)	95%CI
男児				
LDL-C	0.067	0.597	1.07	0.84-1.37
TG	0.206	0.099	1.23	0.96-1.57
HDL-C	0.378	<0.01	1.46	1.15-1.85
ApoB	0.159	0.203	1.17	0.92-1.50
女児				
LDL-C	0.327	<0.05	1.39	1.05-1.83
TG	0.374	<0.02	1.45	1.07-1.98
HDL-C	0.790	<0.001	2.20	1.61-3.02
ApoB	0.407	<0.01	1.50	1.13-2.00

表に示すように、男児の脂質異常の相対危険度は HDL-C 以外は体重との相関が認められなかった。女児では全ての脂質異常の相対危険度は体重と有意な相関を示していた。次にインスリン抵抗性の相対危険度への影響を検討した。その結果、男児の体重と低 HDL-C 血症の関連は消失し、女児でも低 HDL-C 以外の脂質異常相対危険度との有意な相関は消えた。これらの結果は肥満児に認められる脂質異常症は男児では遺伝性を含めた他の要因によって起こっている可能性が高いこと、女児ではインスリン抵抗性の影響が強いことを示唆している。

E. 結論

肥満児は成人と同様に多くの合併症を伴っており、脂質異常症も同様に考えられる傾向に有る。しかし、本研究で示したように脂質異常症に対する体重の影響には学童期であっても明確な男女差が認められる。女児の場合は体重増加に伴うインスリン抵抗性の増大が脂質異常症に大きく影響している。この事は、肥満女児ではインスリン抵抗性を評価し、問題が無い場合は脂質異常症が肥満合併症でない可能性を疑い、管理・治療すべきである。一方、男児では肥満児に認められる脂質異常症の殆どは肥満合併症ではなく、遺伝性の可能性を含めて原因検索をする必要がある。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

・Yoshida T, Nagasaki H, Asato Y, Ohta T.

The Ratio of High-Molecular Weight Adiponectin and Total Adiponectin Differs in Preterm and Term Infants. *Pediatr Res* (2009, in press).

2. 学会発表

無し

H. 知的財産権の出願、登録状況

該当なし。

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遺伝子異常データベースの up date

分担研究者 鈴木浩明（筑波大学大学院人間総合科学研究科）

研究要旨

本研究班では、平成 16 年度に平成 15 年度までに報告された我が国における原発性高脂血症に関する遺伝子変異の収集を行い、データベースを作成した。今回は、平成 15 年度以降、論文もしくは学会発表のあった日本人の原発性高脂血症に関する遺伝子異常を MEDLINE および医学中央雑誌で検索し、データベースの up date を行った。

新規遺伝子変異（総遺伝子変異数）は、*LDLR*: 36 (111), *LDLRAP1*: 0 (1), *MTTP*: 0 (3), *APOB*: 2 (5), *ABCA1*: 5 (16), *APOA1*: 4 (22), *APOA2*: 0 (1), *APOC2*: 0 (3), *APOE*: 2 (17), *LPL*: 9 (32), *LIPC*: 0 (1), *LCAT*: 0 (13), *CETP*: 0 (9), *ABCG5*: 2 (8), *CYP27A1*: 0 (8)であった。

発症頻度の高い遺伝子変異や最近遺伝子変異が明らかとなった疾患では、新規遺伝子変異が報告されていた。今後、インターネット上にデータベースを公開し、遺伝子変異や表現型について更新していく必要があると考えられた。

A. 研究目的

原発性高脂血症は、脂質代謝に関与する遺伝子の異常により発症すると考えられており、原因遺伝子が明らかになってきている。わが国においても、これまで多くの原発性高脂血症に関連する遺伝子変異が報告されてきたが、データベースとしてはまとまっていなかった。本研究班では、平成 16 年度に平成 15 年度までに報告された我が国における原発性高脂血症に関する遺伝子変異の収集を行い、データベースを作成した (Maruyama T, et al. *J Atheroscler Thromb* 11: 131-45, 2004)。今回は、平成 15 年度以降、論文もしくは学会発表のあった日本人の原発性高脂血症に関する遺伝子異常を MEDLINE および医学中央雑誌で検索し、データベースの up date を行った。

B. 研究方法

2003 年以降に論文もしくは学会発表された原発性高脂血症に関する遺伝子異常を MEDLINE および医学中央雑誌で検索した。

検討した遺伝子は、平成 16 年度に作成したデータベースと同じく、原発性高脂血症およびその類縁疾患に関する遺伝子異常 16 遺伝子であった (表 1)。遺伝子異常の表記方法は、den Dunnen と Antonarakis の提唱した方法 (den Dunnen JT and Antonarakis SE. *Hum Mutat* 15: 7-12, 2000) に則った。

C. 研究結果

新規遺伝子変異（総遺伝子変異数）は、*LDLR*: 36 (111), *LDLRAP1*: 0 (1), *APOB*: 2 (5), *MTTP*: 0 (3), *APOA1*: 4 (22), *APOA2*: 0 (1), *LCAT*: 0 (13), *CETP*: 0 (9), *APOC2*:

0 (3), *LPL*: 9 (32), *LIPC*: 0 (1), *APOE*: 2 (17), *ABCA1*: 5 (16), *ABCG5*: 2 (8), *ABCG8*: 0 (0), *CYP27A1*: 0 (8)であった (表1~表16)。

D. 考察

発症頻度が高い疾患や最近遺伝子変異が明らかとなった疾患では、新規遺伝子変異が報告されていた。しかし、学会発表のみで論文化されていないものも散見され、データベースの定期的なアップデートにより、症例を集積していく必要があると考えられた。

E. 結論

原発性高脂血症に関する遺伝子異常データベースのアップデートを行った。

F. 健康被害情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Suzuki H, Isaka M, Suzuki S. Type 1 diabetes mellitus associated with Graves' disease and Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Intern Med.* 2008; 47: 1241-4.
2. Takekoshi K, Isobe K, Suzuki H, Nissato S, Kawakami Y, Kawai K, Yamada N. R46Q mutation in the succinate dehydrogenase B gene (*SDHB*) in a Japanese family with both abdominal and thoracic paraganglioma following metastasis. *Endocr J.* 2008; 55: 299-303.
3. Kumadaki S, Matsuzaka T, Kato T, Yahagi N, Yamamoto T, Okada S,

Kobayashi K, Takahashi A, Yatoh S, Suzuki H, Yamada N, Shimano H. Mouse *Elovl6* promoter is an SREBP target. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008; 368:261-6.

4. Kato T, Shimano H, Yamamoto T, Ishikawa M, Kumadaki S, Matsuzaka T, Nakagawa Y, Yahagi N, Nakakuki M, Hastay AH, Takeuchi Y, Kobayashi K, Takahashi A, Yatoh S, Suzuki H, Sone H, Yamada N. Palmitate impairs and eicosapentaenoate restores insulin secretion through regulation of SREBP-1c in pancreatic islets. *Diabetes.* 2008; 57: 2382-92.

2. 学会発表

1. 渡邊和寿, 大木真也, 横尾友隆, 鈴木浩明, 島野仁, 石川三衛, 川上正舒, 山田信博, 豊島秀男. ビオグリタゾン結合タンパク mitoNEET の機能解析. 第40回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2008年
2. Yokoo T, Watanabe K, Tada-Iida K, Suzuki H, Shimano H, Ishikawa S, Kawakami M, Yamada N, Toyoshima H. Identification of CF266, a novel intestine-specific secretory protein with incretin-like activity. The 40th annual scientific meeting of the Japan Atherosclerosis Society. 2008

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

表1. 検討した遺伝子

病名	遺伝子	日本人で報告されている遺伝子変異	新たに報告された遺伝子変異
家族性高コレステロール血症 (FH)	LDLR	111	36
Autosomal Recessive Hypercholesterolemia (ARH)	LDLRAP1	1	0
家族性低βリポタンパク血症	APOB	5	2
無βリポタンパク血症	MTPP	3	0
アポリポタンパクA-II欠損症	APOA1	22	4
アポリポタンパクA-II欠損症	APOA2	1	0
レシチン:コレステロールアシルトランスフェラーゼ (LCAT) 欠損症	LCAT	13	0
コレステロールエステル転送蛋白 (CETP) 欠損症	CETP	9	0
アポリポタンパクC-II欠損症	APOC2	3	0
家族性リポタンパクリパーゼ (LPL) 欠損症	LPL	32	9
肝性リパーゼ欠損症	LIPC	1	0
Ⅲ型高脂血症・リポタンパク系球体症	APOE	17	2
Tangier病・家族性低HDL血症	ABCA1	16	5
シトステロール血症	ABCG5	8	2
シトステロール血症	ABCG8	0	0
脳髄黄色腫症	CYP27A1	8	0

表2. 日本人家族性高コレステロール血症患者におけるLDL受容体遺伝子(LDLR)変異
報告時の変異
アミノ酸番号

領域	遺伝子変異	アミノ酸変異	名称	制限酵素	発表者	文献
promoter	c.-137C>T				Miyake Y	Atherosclerosis, in press*
promoter	c.-134C>T				Miyake Y	Atherosclerosis, in press*
promoter	c.1-?..67+?del				Miyake Y	Atherosclerosis, in press*
exon 1	c.1A>C	Exon 1 deletion		NialII-	Miyake Y	Atherosclerosis, in press*
exon 1	c.20-21delAA	p.M1L		Tsp509I-	Miyake Y	Atherosclerosis, in press*
exon 1	c.29G>A	p.K7IfsX21		Sau96I-, AvalI-	Miyake Y	Atherosclerosis, in press*
exon 1	c.68-1G>C	p.W10X		DdeI+	Miyake Y	Atherosclerosis, in press*
exon 2	c.131G>A	3' splice acceptor mutation in intron 1	Nanao	BsiI-, BsiYI-	Maruyama T	Hum Mutat 11:480-1, 1998
exon 2	c.137G>A	p.W44X		AccI+	Yu W	Atherosclerosis 165:335-42, 2002
exon 2	c.137G>C	p.C46Y		Hpy188I+, BsmAI+, Bsal+	Yu W	Atherosclerosis 165:335-42, 2002
exon 2	c.139G>A	p.C46S		BsrDI+, HpyCH4V+	Takahashi M	Clin Genet 59: 290-2, 2001*
exons 2-3	c.68-?..313+?del	p.D47N	Tsukuba		Varret M	Nucl Acet Res 26:248-52, 1998
exons 2-3	c.68-?..313+?del	4 kb deletion of exons 2-3			Yamakawa K	Hum Genet 82: 317-21, 1989
exons 2-3	c.68-?..313+?del	5 kb deletion of exons 2-3			Kigawa K	J Biochem (Tokyo) 113: 372-6, 1993
exons 2-4	c.68-?..694+?del	10 kb deletion of exons 2-3	Tonami-2		Kajimami K	Circulation (Suppl) 80: II278, 1989
exons 2-6	c.68-?..940+?del	12 kb deletion of exons 2-4	Kanazawa-1		kajimami K	J Intra Med 227: 247-51, 1990
exon 3	c.223T>A	Exons 2-6 deletion			Miyake Y	Atherosclerosis, in press*
exon 3	c.230delG	p.G75S		AluI-	Emi M	Jpn Heart J 39: 785-9, 1998
exon 3	c.244G>T	p.G77AfsX53		TseI-, MspAII-, ApeKI-,	Yu W	Atherosclerosis 165:335-42, 2002
exon 3	c.283T>G	p.C82F			Yu W	Atherosclerosis 165:335-42, 2002
exon 3	c.285G>A	p.C95G		DdeI+	Miyake Y	Atherosclerosis, in press*
exon 3	c.288G>T	p.C95X		Hpy188I-, DdeI-,	Hirayama T	J Hum Genet 43: 250-4, 1998
exon 3	c.301G>A	p.C95F			Yu W	Atherosclerosis 165:335-42, 2002
exon 4	c.327..328insC	p.E101K			Miyake Y	Atherosclerosis, in press
exon 4	c.344G>A	p.S110LfsX20			Hirota R	Ann Clin Biochem 39 (Pt 5): 526-30, 2002
exon 4	c.355..361del	p.R115H	Fukuoka		Varret M	Nucl Acet Res 26:248-52, 1998
exon 4	c.361T>G	p.G119AfsX85			Hattori H	Hum Mutat 14: 87, 1999
exon 4	c.388T>A	p.C121G			Yu W	Atherosclerosis 165:335-42, 2002
exon 4	c.389..390insC	p.S130T			Yu W	Atherosclerosis 165:335-42, 2002
exon 4	c.401G>T	p.S130T			Yu W	Atherosclerosis 165:335-42, 2002
exon 4	c.418G>A	p.S130fsX50			Miyake Y	Atherosclerosis, in press*
exon 4	c.463T>C	p.C134F			Hobbs HH	Hum Mutat 1: 445-66, 1992
exon 4	c.478T>C	p.E130K	Phillipines		Yu W	Atherosclerosis 165:335-42, 2002
exon 4	c.500G>A	p.C155R			Yu W	Atherosclerosis 165:335-42, 2002
exon 4	c.550T>C	p.C160R			Yu W	Atherosclerosis 165:335-42, 2002
exon 4	c.565G>A	p.C167Y			Miyake Y	Atherosclerosis, in press*
exon 4	c.611G>C	p.C184R			Yu W	Atherosclerosis 165:335-42, 2002
exon 4	c.661..681dup	p.V189M			Yu W	Atherosclerosis 165:335-42, 2002
exon 4	c.667..681dup	p.C204S			Yu W	Atherosclerosis 165:335-42, 2002
exon 4	c.681G>A	p.D221-D227dup			Hattori H	Hum Mutat 14: 87, 1999
exon 4	c.682G>A	p.C222X			Miyake Y	Atherosclerosis, in press*
exon 4	c.796G>A	p.K223-D227dup			Miyake Y	Atherosclerosis, in press*
exon 5	c.797A>G	p.D227E	Naha		Miyake Y	Atherosclerosis, in press*
exon 5	c.695-?..817+?del	p.E228K			Miyake Y	Atherosclerosis, in press*
		p.C204S			Yu W	Atherosclerosis 165:335-42, 2002
		p.D266G			Yu W	Atherosclerosis 165:335-42, 2002
		Exon 5 deletion			Miyake Y	Atherosclerosis, in press*

exon 6	c.828C>A	p.C276X	C255X	Ddel+	Miyake Y	Atherosclerosis, in press*
exon 6	c.883G>T	p.V295F	V274F	ApoI+, Tsp509I+	Miyake Y	Atherosclerosis, in press*
exon 6	c.901G>T	p.D301Y	D280Y		Yu W	Atherosclerosis 165:335-42, 2003
exon 7	c.1012T>A	p.C338S	C317S	CviKI-/+	Funahashi T	J Intern Med 239: 187-90, 1996
exon 7	c.1012T>C	p.C338R	C317R	HaeII+	Varret M	Nucl Acet Res 26:248-52, 1998
exon 7	c.1028G>T	p.G343V	G322V	AatI+	Miyake Y	Atherosclerosis, in press*
exon 7	c.1048C>T	p.R340X	R329X	BsrI+, TspRI+	Yu W	Atherosclerosis 165:335-42, 2002
exon 7	c.941-?_2140+?del	12 kb deletion of exons 7-14			Miyake Y	J Biol Chem 364: 16584-90, 1989
exon 7	Ex7-In14 del	13 kb in frame deletion of exons 7-14			Kajinami K	J Intern Med 227: 247-51, 1990
exon 8	c.1061_1061insT	p.D354fsX4	D333fsX4		Yu W	Atherosclerosis 165:335-42, 2003
exon 8	c.1062_1063insT	p.I355fsX3	I334fsX3		Miyake Y	Atherosclerosis, in press*
exon 8	c.1066G>C	p.D356H	D335H	TaqI-	Varret M	Nucl Acet Res 26:248-52, 1998
exon 8	c.1069G>T	p.E357X	E336X		Miyake Y	Atherosclerosis, in press*
exon 8	c.1107_1111dup	p.L371fsX44	L350fsX44		Miyake Y	Atherosclerosis, in press*
exon 8	c.1111_1131del	p.L371-C377del	L350-C356del		Miyake Y	Atherosclerosis, in press*
exon 8	c.1115_1123delinsCACTGA	p.E372_Y375delinsALN	E351_Y354delinsALN		Yamakawa K	Hum Genet 93: 625-8, 1994
exon 8	c.1136G>A	p.C379Y	C358Y	TspRI-	Hirayama T	J Hum Genet 43: 250-4, 1998
exon 9	c.1207T>C	p.F403L	F382L		Varret M	Nucl Acet Res 26:248-52, 1998
exon 9	c.1242_1246dup	p.R416fsX12	R395fsX12	RsrII+	Hattori H	Hum Mutat 14: 87, 1999
exon 9	c.1246C>T	p.R416W	R395W	MspI-	Yagi K	J Jpn Atheroscler Soc 22: 100, 1994
exon 9	c.1252G>A	p.E418K	E397K		Yu W	Atherosclerosis 165:335-42, 2002
exon 9	c.1265T>G	p.L422R	L401R	Fnu4HII+, AcII+	Miyake Y	Atherosclerosis, in press*
exon 9	c.1285G>A	p.V429M	V408M	NlaIII+, MaeII-, Tail-	Varret M	Nucl Acet Res 26:248-52, 1998
exon 9	c.1291G>A	p.A431T	A410T	Tsp45I+	Hattori H	Hum Mutat 14: 87, 1999
exon 9	c.1297G>C	p.D433H	D412H	HpyCH4V+	Miyake Y	Eur J Biochem 210: 1-7, 1992
exon 9	c.1158-?_1586+?del	Exon 9-10 deletion			Miyake Y	Atherosclerosis, in press*
exon 10	c.1502C>A	p.A501E	A480E	AcII-	Miyake Y	J Jpn Atheroscler Soc 24: 733, 1997
exon 10	c.1562C>T	p.A521V	A500V	Sau96I-, HaeIII-	Miyake Y	Atherosclerosis, in press*
exon 10	c.1567G>A	p.V523M	V502M	NlaIII+	Yu W	Atherosclerosis 165:335-42, 2002
intron 10	c.1587-1G>A	3' splice acceptor mutation in intron 10			Yu W	Atherosclerosis 165:335-42, 2002
exon 11	c.1599G>A	p.W523X	W512X	BsrI-	Hattori H	Hum Mutat 14: 87, 1999
exon 11	c.1618G>A	p.A530T	A519T	AcI-	Miyake Y	Atherosclerosis, in press*
exon 11	c.1687_1689insC	p.N564QfsX16	N543QfsX16		Hattori H	Hum Mutat 14: 87, 1999
exon 11	c.1691A>G	p.N564S	N543S		Miyake Y	Atherosclerosis, in press*
exon 11	c.1702C>G	p.L568V	L547V	Bfal-	Hattori H	Hum Mutat 14: 87, 1999
intron 11	c.1705+1G>C	5' splice donor mutation in intron 11			Hattori H	J Hum Genet 47:80-7, 2002
exon 12	c.1731G>T	p.W577C	W556C		Hattori H	J Hum Genet 47:80-7, 2002*
exon 12	c.1773_1774insG	p.G582fsX11	G571fsX11		Hirayama T	J Hum Genet 43: 250-4, 1998
exon 12	c.1784G>A	p.R595Q	R574Q	MspI-, HpaII-	Varret M	Nucl Acet Res 26:248-52, 1998
exon 12	c.1822C>T	p.P608S	P587S		Hirayama T	J Hum Genet 43: 250-4, 1998
intron 12	c.1845+1G>A	5' splice donor mutation.		BsaHI+	Miyake Y	Atherosclerosis, in press*
intron 12	c.1845+2T>C	5' splice donor mutation.			Maruyama T	Eur J Biochem 232: 700-5, 1995
exon 11	1963delT	p.F655fsX10	F634fsX10		Hirayama T	J Hum Genet 43: 250-4, 1998
exon 13	1871_1873delTTCA	p.I624del	I603del		Yu W	Atherosclerosis 165:335-42, 2002
exon 13	c.1925T>C	p.L642S	L621S		Yu W	Atherosclerosis 165:335-42, 2002
exon 13	c.1846-?_2311+?del	Exon 13-15 deletion			Miyake Y	Atherosclerosis, in press*
exon 13	c.1846-?_3429+?del	Exon 13-18 deletion			Miyake Y	Atherosclerosis, in press*

(表3続き)

領域	遺伝子変異	アミノ酸変異	報告時の変異 アミノ酸番号	名称	制限酵素	発表者	文献
exon 14	c.2026G>A	p.G676S	G655S		AcII-, AluI+	Yu W	Atherosclerosis 165:335-42, 2002
exon 14	2035_2036insT	p.Y679LfsX38	Y658LfsX38			Hattori H	Hum Mutat 14: 87, 1999
exon 14	c.2042G>C	p.C681S	C660S			Miyake Y	Atherosclerosis, in press*
exon 14	c.2054C>T	p.P685L	P664L		Kanazawa-2 PstI+	Soutar AK	Proc Natl Acad Sci USA 86: 4166-70, 1989
exon 14	2055delG	p.P685fsX24	P664fsX24		AcI-	Atherosclerosis 165:335-42, 2002	
exon 14	c.2087G>T	p.C696F	C675F		HhaI-	Miyake Y	Atherosclerosis, in press*
exon 14	2102delG	p.G701fsX8	G680fsX8			Miyake Y	Atherosclerosis, in press*
exon 14	c.2140G>A	p.E714K	E693K			Hattori H	Hum Mutat 14: 87, 1999
exon 15	2141-?_2311+?del	6 kb deletion of exon 15	F713SfsX47	Tonami-1		kajinami K	Atherosclerosis 8: 187-92, 1988
exon 15	2201_2202delCA	p.F74SfsX47	Q718X	Mishima		Tashiro J	Eur J Clin Invest 28: 712-9, 1988
exon 15	c.2215C>T	p.Q739X	Q718X	Yokote		Higashikata T	Jpn Atheroscler Soc 23: 847, 1996
exon 15-16	2141-?_2389+?del	5.5 kb deletion of exons 15-16			PstI-	Yamakawa K	Hum Genet 82: 317-21, 1989
intron 15	2312-3C>A	3' splice acceptor mutation in intron 15				Yu W	Atherosclerosis 165:335-42, 2002
exon 11	1655delT	p.I552TfsX15	I531TfsX15			Yamakawa-K	Human Genet 92: 331-5, 1993
exon 16	2389G>A	p.V797M	V776M		NlaIII+	Miyake Y	Atherosclerosis, in press*
exon 16-17	c.2312-?_2547+?	4 kb deletion of exons 16-17				Yamakawa K	Hum genet 82: 317-21, 1989
exon 16-18	c.2312-?_3429+?	7.8 kb deletion of exons 16-18		Osaka-1		Miyake Y	Proc Natl Acad Sci USA 78: 5151-5, 1981
exon 17	c.2416_2417insG	p.V806fsX11	V785fsX11			Yu W	Atherosclerosis 165:335-42, 2002
exon 17	2431A>T	p.K811X	K790X		MboII-	Maruyama T	Arterioscler Thromb Vasc Biol 15: 1713-8, 1995

c. cDNA配列の翻訳開始ATGのAを1とする。

p. Coding sequenceの最初のメチオニンを1とする。

報告時の変異アミノ酸番号は、成熟蛋白の最初のアミノ酸を1としている。

*: 新規遺伝子変異

表3. 日本人autosomal recessive hypercholesterolemia患者におけるLDL受容体アダプター蛋白1遺伝子(LDLRAP1)変異

領域	遺伝子変異	アミノ酸変異	報告時の変異 アミノ酸番号	名称	制限酵素	発表者	文献
Exon 6	c.599_606insC	p.K204fsX17	K204fsX17		-	Harada-Shibe J	Clin Endocrinol Metab 88: 2541-7, 2003

表4. 日本人低βリポタン血症患者におけるアポリポroteinB遺伝子(APOB)変異

領域	遺伝子変異	オリジナル	アミノ酸変異	オリジナル	名称	制限酵素	発表者	文献
Exon 14	c.1902_1903delTC	2030_2031delTC	p.S634fsX15	S607fsX15	ApoB-13.7		Katsuda S	Clin Chim Acta 399:64-8, 2009*
Exon 26	c.5344C>T	5472C>T	p.Q1782X	Q1755X	ApoB-38.7		Ohashi K	Arterioscler Thromb Vasc Biol 18: 1330-4, 1998
Exon 26	c.7484insA	7612insA	p.W2495X	W2468X	ApoB-54.4		Ohashi K	J Jpn Atheroscler Soc 29: 259, 2001
Exon 26	c.7537C>T	7665C>T	p.R2513X	R2486X	ApoB-54.8		Ohashi K	J Jpn Atheroscler Soc 24: 142, 1998
Exon 26	c.11283G>A	1141G>A	p.C3761X	C3734X	ApoB-82		Hpy188II Katsuda S	Clin Chim Acta 399:64-8, 2009*

c. cDNA配列の翻訳開始ATGのAを1とする。
 p. Coding sequenceの最初のメチオンを1とする。
 報告時の変異アミノ酸番号は、成熟蛋白の最初のアミノ酸を1としている。
 *: 新規遺伝子変異

表5. 日本人無βリポタン血症患者におけるミクロソームトリグリセリド転送蛋白遺伝子(MTTP)変異

領域	遺伝子変異	オリジナル	アミノ酸変異	制限酵素	発表者	文献
Intron 9	c.1236-1G>A	3' splice acceptor mutation in	-	Yang XP	Arterioscler Thromb Vasc Biol 19: 1950-55, 1999	
Exon 11	c.1389delA	p.A464fsX14	-	Ohashi K	J Lipid Res 41: 1199-204, 2000	
Exon 16	c.2338A>T	p.N780Y	-	Ohashi K	J Lipid Res 41: 1199-204, 2000	

表6. 日本人アポリポroteinA-I欠損症患者におけるアポリポroteinA-I遺伝子(APOA1)変異

領域	遺伝子変異	オリジナル	アミノ酸変異	オリジナル	名称	制限酵素	発表者	文献
Promoter*	-21A>C	TATA box					Matsunaga A	Arterioscler Thromb Vasc Biol 19: 348-55, 1999
Intron 2	c.43+1G>C	5' splice donor mutation in intron 2	BfaI+				Yamakawa-Kobayashi K	Hum Mol Genet 8:331-336, 1999*
Exon 3	c.78delA	p.R20fsX16	H(-5)fsX				Itoh T	Domyakokoka 24: 287, 1996
Exon 3	c.86insC	p.Q29fsX16	Q5fsX30	Tsukuba			Nakata K	Biochem Biophys Res Commun 196: 950-5, 1993
Exon 3	c.95G>A	p.W32X	W8X				Takata K	Arterioscler Thromb Vasc Biol 15: 1866-74, 1995
Exon 3	c.109G>T	p.D37Y	D13Y	Yame			Takada Y	J Lipid Res 32: 275-80, 1991
Exon 3	c.181G>A	p.A61T	A37T				Araki K	Biochim Biophys Acta 1214: 272-8, 1994
Exon 3	c.187_190delGGAA	p.G63fsX3	G39fsX3				Yamakawa-Kobayashi K	Hum Mol Genet 8:331-336, 1999*
Exon 4	c.224A>T	p.D75V	D51V	Kaho			Moriyama K	J Atheroscler Thromb 3: 12-6, 1996
Exon 4	c.323C>T	p.Q108X	Q84X				Matsunaga T	Proc Natl Acad Sci USA 88: 2793-7, 1991
Exon 4	c.366C>A	p.A119D	A95D	Hita			Araki K	Biochim Biophys Acta 1214: 272-8, 1994
Exon 4	c.370T>C	p.Y124H	Y100H	Karatsu			Moriyama K	Atheroscler Thromb 3: 12-6, 1996
Exon 4	c.388_390delAAG	p.K130del	K106del	Nanakuma			Moriyama K	Biochim Biophys Acta 1043: 169-76, 1990
Exon 4	c.394T>C	p.W132R	W108R	Tsushima			Araki K	Arterioscler Thromb Vasc Biol 18: 389-96, 1998
Exon 4	c.400G>A	p.E134K	E110K	Fukuoka			Takada Y	Clin Genet 49: 79-84, 1996
Exon 4	c.539T>A	p.V180E	V156E	Ohta			Huang W	Biochim Biophys Acta 1214: 272-8, 1994
Exon 4	c.533_555dup	p.H186fsX47	H162fsX47	Sasebo			Moriyama K	Arterioscler Thromb Vasc Biol 16: 1416-23, 1996
Exon 4	c.558T>G	p.H186Q	H162Q	Kurume			Moriyama K	Clin Genet 49: 79-84, 1996
Exon 4	c.613_614delICT	p.L229fsX57	L205fsX57				Matsuyama A	The 34th Annual Scientific Meeting of the Japan Atherosclerosis Society 168, 2002*
Exon 4	c.624delC	p.N208fsX17	N184fsX17				Yokota H	Atherosclerosis 162: 399-407, 2002
Exon 4	c.742_745delIAGCT	p.F249fsX5	F225fsX5				Yamakawa-Kobayashi K	Hum Mol Genet 8:331-336, 1999*
Exon 4	c.775_777delIGAG	p.G259del	G235del	Nichinan			Han H	Arterioscler Thromb Vasc Biol 19: 1447-55, 1999

c. cDNA配列の翻訳開始ATGのAを1とする。
 p. Coding sequenceの最初のメチオンを1とする。
 報告時の変異アミノ酸番号は、成熟蛋白の最初のアミノ酸を1としている。
 *: 新規遺伝子変異

表7. 日本人におけるアポリポrotein-A-II遺伝子(APOA2)変異

領域	遺伝子変異	オリジナル	名称	制限酵素	発患者	文献
Intron 3	c.185+1G>A	243+1G>A	Hiroshima	-	Deeb SS	Am J Hum Genet 46: 822-7, 1990

c. cDNA配列の翻訳開始ATGのAを1とする。

表8. 日本人レシチンコレステロールアルシルトランスフェラーゼ(LCAT)欠損症患者におけるLCAT遺伝子変異

領域	遺伝子変異	オリジナル	アミノ酸変異	オリジナル	制限酵素	表現型	発患者	文献
Exon 1	c.86A>T	15A>T	p.N29I	N5I	-	deficiency	Okubo M	Int J Clin Lab Res 26: 250-4, 1996
Exon 1	c.102insC	124insC	p.H55fsX7	-	-	deficiency	Bujo H	Biochem Biophys Res Commun 181: 933-40, 1991
Exon 2	c.160G>A	188G>A	p.G54S	-	-	deficiency	Yang XP	J Lipid Res 38: 585-91, 1997
Exon 3	c.367C>T	-	p.R123C	G30S	PvuII+	Fish Eye Disease	Shimoda Y	J Jpn Atheroscler Soc 24: 690, 1997
Exon 4	c.440C>T	418C>T	p.T147I	T123I	AcI-	Fish Eye Disease	Nishioka K	J Jpn Atheroscler Soc 23: 179, 1995
Exon 4	c.490C>T	518C>T	p.R164C	R140C	BssHII-	deficiency	Aragane K	J Jpn Atheroscler Soc 23: 847, 1996
Exon 4	c.492,493insGGC	-	p.164,165insG	140,141insG	-	deficiency	Gotoda T	Lancet 388: 778-81, 1991
Exon 6	c.756C>A	784C>A	p.N252K	N228K	-	deficiency	Gotoda T	Lancet 388: 778-81, 1991
Exon 6	c.821C>G	852C>G	p.P274R	P250R	AcI-	deficiency	Aragane K	J Jpn Atheroscler Soc 23: 180, 1995
Exon 6	c.862delG	873delG	p.V288fsX121	V264fsX121	PmlI-	deficiency	Moriyama K	J Lipid Res 36: 2329-43, 1995
Exon 6	c.951G>A	979G>A	p.M317I	M293I	AflIII-	deficiency	Maeda E	Biochem Biophys Res Commun 178: 460-6, 1991
Exon 6	c.1034C>T	1065C>T	p.T345M	T321M	NlaIII+	deficiency	-	-
Exon 6	c.1102G>A	1130G>A	p.G368S	G344S	-	deficiency	Moriyama K	J Lipid Res 36: 2329-43, 1995

c. cDNA配列の翻訳開始ATGのAを1とする。
p. Coding sequenceの最初のメチオニンを1とする。

表9. 日本人コレステロールエステル転送蛋白(CETP)欠損症患者におけるCETP遺伝子変異

領域	遺伝子変異	オリジナル	アミノ酸変異	オリジナル	制限酵素	発患者	文献
promoter	-	-	-	-	-	-	-
Exon 5	c.503T>C	-69G>A	p.L168P	promoter	-	-	Arterioscler Thromb Vasc Biol 21: 985-90, 2001
Exon 6	c.592G>T	722G>T	p.G198X	L151P	-	-	J Lipid Res 43: 1011-8, 2002
Exon 9	c.895C>T	-	p.R299C	G181X	-	-	J Lipid Res 37: 2145-54, 1996
Exon 10	c.976C>T	1106C>T	p.Q326X	R282C	HaeIII-	-	J Lipid Res 43: 1011-8, 2002
Intron 10	c.981+2T>G	1111+2T>G	5' splice donor mutation in intron 10	Q309X	Ddel+	-	Biochem Biophys Res Commun 194: 519-24, 1993
Intron 14	c.1321+1G>A	1451+1G>A	5' splice donor mutation in intron 14	-	-	-	J Lipid Res 37: 2145-54, 1996
Intron 14	c.1321+2-3insT	1451+3insT	5' splice donor mutation in intron 14	-	-	-	nature 342: 448-51, 1989
Exon 15	c.1376A>G	1506A>G	p.D459G	D442G	-	-	J Clin Invest 94: 1872-82, 1994
							J Clin Invest 92: 2060-4, 1993

c. cDNA配列の翻訳開始ATGのAを1とする。
p. Coding sequenceの最初のメチオニンを1とする。

報告時の変異アミノ酸番号は、成熟蛋白の最初のアミノ酸を1としている。

表10. 日本人アポリポrotein-C-II欠損症患者におけるAPOC2遺伝子変異

領域	遺伝子変異	オリジナル	アミノ酸変異	オリジナル	名称	制限酵素	発患者	文献
Intron 2	c.55+1G>C	93+1G>C	5' splice donor mutation in int Tokyo	-	-	-	Okubo M	Atherosclerosis 130: 153-60, 1997
Exon 3	c.70delC	108delC	p.Q24fsX17	Japan	-	-	Xiong WJ	Am J Hum Genet 48: 383-89, 1991
Exon 3	c.142T>C	180T>C	p.W48R	W26R	Wakayama	AlwNI+, HpaII+, NciI+	Inadera H	Biochem Biophys Res Commun 193: 1174-83, 1993

c. cDNA配列の翻訳開始ATGのAを1とする。
p. Coding sequenceの最初のメチオニンを1とする。

報告時の変異アミノ酸番号は、成熟蛋白の最初のアミノ酸を1としている。

表11. 日本人におけるリポタンパクリバラーゼ(LPL)遺伝子変異
領域 遺伝子変異 アミノ酸変異 オリジナル 名称 オリジナル 発表者

領域	遺伝子変異	アミノ酸変異	オリジナル	名称	オリジナル	発表者	文献
Exon 1	c.-370-?_88+?del		53.9kb deletion of exon 1		Takagi A	The 39th Annual Scientific Meeting of the Japan Atherosclerosis Society 242, 2007*	
Exon 1	c.42G>A	p.W14X	W(-14)X		Nakaura T	J Atheroscler Thromb 3: 17-24, 1996	
Exon 2	c.209A>G	p.N70S	N43S	Tokushima-2	Kobayashi J	Biochem Biophys Res Commun 205: 506-15, 1994	
Intron 2	c.249+1G>A		5' splice donor mutation in HpyCH4III-		Gotoda T	J Biol Chem 226: 24757-62, 1991	
Exon 3	c.264T>A	p.Y88X	Y61X	EcoT22I	Gotoda T	Biochim Biophys Acta 1138: 353-6, 1992	
Exon 3	c.394G>A	p.G132R	G105R	BsmAI+	Ikedo Y	Clin Sci (Lond) 99: 569-78, 2000	
Intron 3	c.429+20A>C				Izumi Y	Jpn J Clin Chem 36 (Suppl2): 309, 2007*	
Intron 3	c.430-6C>T	p.G169E	G142E		Ikedo Y	J Jpn Atheroscler Soc 25 (Suppl): 141, 1998*	
Exon 4	c.506G>A	p.G181V	G154V		Kobayashi J	Domyakukoka 19: 451, 1991*	
Exon 5	c.542G>T			StuI-, HaeIII-	Ikedo Y	J Lipid Res 42: 1072-81, 2001	
Exon 5	c.643G>A	p.G215R	G188R		Takata K	The 38th Annual Scientific Meeting of the Japan Atherosclerosis Society 225, 2006*	
Exon 5	c.644G>A	p.G215E	G188E	EcoO109I-	Emi M	J Biol Chem 265: 5910, 1990	
Exon 5	c.682T>C	p.I221T	I194T		Kobayashi J	Domyakukoka 25: 131, 1997	
Exon 5	c.680T>C	p.V227A	V200A	Aomori	Takagi A	Atherosclerosis 134: 27-8, 1997	
Exon 5	c.693C>G	p.D231E	D204E		Gotoda T	J Clin Invest 88: 1856-84, 1991	
Exon 6	c.742delG	p.A248fsX4	A221fsX4		Takagi A	J Clin Invest 89: 581-91, 1992	
Exon 6	c.798C>A	p.C266X	C239X	Obama	Takagi A	J Lipid Res 35: 2008-18, 1994	
Exon 6	c.808C>T	p.R270C	R243C		Takagi A	Atherosclerosis 134: 27-8, 1997	
Exon 6	c.809G>A	p.R270H	R243H		Gotoda T	J Clin Invest 88: 1856-84, 1991	
Exon 6	c.729delT (c.648delTT?)		R243fsX (p.C216fsX??)	Eco47III-	Izumi Y	Jpn J Clin Chem 36 (Suppl2): 309, 2007*	
Exon 6	c.833C>T	p.S278F	S251F		Takagi A	The 37th Annual Scientific Meeting of the Japan Atherosclerosis Society 2576, 2005*	
Exon 6	c.862G>A	p.A288T	A261T	Kobe	Takagi A	J Jpn Atheroscler Soc 23: 872, 1996	
Exon 6	c.891T>G	p.F297L	F270L	Mima	Takagi A	Biochim Biophys Acta 1502: 433-46, 2000	
Exon 6	c.909G>C	p.L303F	L276F		Saika Y	Eur J Clin Invest 33: 216-22, 2003	
Exon 6	c.913T>C	p.C305R	C278R	Tokushima-1	Takagi A	Atherosclerosis 134: 27-8, 1997	
Exon 6	c.929G>C	p.C310S	C283S	HpyCH4V-, TseI-, ApeKI-, BsrBI+	Takagi A	The 38th Annual Scientific Meeting of the Japan Atherosclerosis Society 226, 2006*	
Exon 6	c.953delA	p.N318fsX13	N291fsX13		Kobayashi J	J Jpn Atheroscler Soc 25: 131, 1997	
Exon 7	c.1049C>G	p.S350C	S323C		Takagi A	The 37th Annual Scientific Meeting of the Japan Atherosclerosis Society 2576, 2005*	
Exon 7	c.1255G>A	p.A361T	A334T		Kobayashi J	Biochim Biophys Res Commun 191: 1046-54,	
Exon 8	c.1227G>A	p.W409X	W382X	MboII-	Gotoda T	J Clin Invest 88: 1856-84, 1991	
Intron 8	c.1322+2T>C		5' splice donor mutation in intron 8		Ikedo Y	J Lipid Res 42: 1072-81, 2001	
Exon 9	c.1595G>C	p.S474X	S447X		Kobayashi J	Biochim Biophys Res Commun 182: 70-7, 1992	

c. cDNA配列の翻訳開始ATGのAを1とする。

p. Coding sequenceの最初のメチオニンを1とする。

報告時の変異アミノ酸番号は、成熟蛋白の最初のアミノ酸を1としている。

*: 新規遺伝子変異

表12. 日本人における肝性リパーゼ遺伝子(LIPC)異常

領域	遺伝子変異	報告時	アミノ酸変異	報告時	制限酵素	発患者	文献
Exon 2	c.223T>G	230T>G	p.C75G	C53G	-	Ikeda Y	Atherosclerosis XI: 777-88, 1998

c. cDNA配列の翻訳開始ATGのAを1とする。

p. Coding sequenceの最初のメチオニンを1とする。
報告時の変異アミノ酸番号は、成熟蛋白の最初のアミノ酸を1としている。

表13. 日本人におけるアポリポタンパクE遺伝子(APOE)変異

領域	遺伝子変異	報告時	アミノ酸変異	報告時	名称	制限酵素	表現型	発患者	文献
Exon 3	c.61G>A	28G>A	p.E21K	E3K	E-5			Tajima S	J Biochem (Tokyo) 104: 48-52, 1988
Exon 3	c.127C>T	94C>T	p.R43C	R25C	E2 Kyoto	HhaI-	LPG	Moriyama K	Kidney Int 56: 421-7, 1999
Exon 3	c.192G>C	159G>C	p.Q64H	Q46H	E4	Bsp 1286I+		Hisaki M	Domyakukoka 23: 891, 1996
Exon 4	c.394C>T		p.R132C	R114C	E2 Tsukuba	NotI-	LPG	Hagiwara M	Nephrol Dial Transplant 23: 381-4, 2008*
Exon 4	c.457.480dup		p.V153.R160dup	V135.R142dup	E-5		LPG	Yamanouchi Y	J Hum Genet 46: 633-9, 2001
Exon 4	c.475.483del		p.L159.K161del	L141.K143del	E-Tokyo		LPG	Konishi K	Nephron 83: 214-8, 1999
Exon 4	c.478C>A		p.R160S	R142S	E-1		type III (dominant)	Sakuma N	Domyakukoka 29: 252, 2001
Exon 4	c.484.492del		p.L162.K164del	L144.K146del	E-Maebashi	HhaI-	LPG	Ogawa T	Pediatr Nephrol 14: 149-51, 2000
Exon 4	c.488G>C	465G>C	p.R163P	R145P	E2 Sendai	DdeI+	LPG	Oikawa S	J Am Soc Nephrol 8: 820-3, 1997
Exon 4	c.488G>A	465G>A	p.R163H	R145H	E-1		type III (dominant)	Suehiro	
Exon 4	c.490A>G	457A>G	p.K164E	K146E	E-1		type III (dominant)	Moriyama K	Biochim Biophys Acta 1128: 58-64, 1992
Exon 4	c.502C>G		p.R168G	R150G	E1 Okayama	AccII-	LPG	Kinomura M	Nephrol Dial Transplant 23: 751-6, 2008*
Exon 4	c.520.573del		p.Q174.G191del	Q156.G173del	E-1		LPG	Ando M	Kidney Int 56: 1317-23, 1999
Exon 4	c.543C>G		p.Q205E	Q187E	E2 Toranomon	MbolI+	type III (dominant)	Okubo M	Atherosclerosis 140: 187-90, 1998
Exon 4	c.701C>T	668C>T	p.A234V	A216V	E3 Nananuma		type III (dominant)	Matsunaga A	Domyakukoka 23: 846, 1996
Exon 4	c.725G>A	692G>A	p.R242Q	R224Q	E2 Fukuoka		type III (dominant)	Moriyama K	Biochim Biophys Acta 1301: 185-90, 1989
Exon 4	c.784G>A, c.787G>A, 751G>A, 754G>A		p.E262K, p.E263K	E244K, E245K	E7 Suita			Tajima S	J Biochem (Tokyo) 105: 249-53, 1989

LPG: lipoprotein glomerulopathy

c. cDNA配列の翻訳開始ATGのAを1とする。

p. Coding sequenceの最初のメチオニンを1とする。
報告時の変異アミノ酸番号は、成熟蛋白の最初のアミノ酸を1としている。

*: 新規遺伝子変異

表14. 日本人Tangier病および家族性HDL欠損症患者におけるABCA1遺伝子異常

領域	遺伝子変異	報告時	表現型	制限酵素	発表者	文献
Exon 7	c.656G>A		TD	StyI-, BsaJI-, Cac8I-	Kumono Y	The 39th Annual Scientific Meeting of the Japan Atherosclerosis Society 225, 2007*
Exon 8	c.763G>A	1158G>A	TD		Nishida Y	Biochim Biophys Res Commun 290: 713-21, 2002
Exon 16	c.2116+?_4274-?	26kb deletion of exons 16-30	TD		Kaku S	J Jpn Atheroscler Soc 28(Suppl): 161, 2000*
Exon 19	c.2803A>C	3198A>C	TD		Guo Z	J Hum Genet 47: 325-9, 2002
Exon 19	c.2804A>G	3199A>G	TD	MlaIII+, NcoI+, HpyCH4III+	Guo Z	J Hum Genet 47: 325-9, 2002
Intron 21	c.3103+2T>A	5' splice donor mutation in intron 21	FHD		Ohashi K	The 34th Annual Scientific Meeting of the Japan Atherosclerosis Society 167, 2002*
Exon 27	c.3847delCGCC	3787delCGCC	FHD	NspV+, 7spEI+	Huang W	Biochim Biophys Acta 1537: 71-8, 2001
Exon 27	c.3865G>A		TD		Huang W	Biochim Biophys Acta 1537: 71-8, 2001
Exon 36	c.4831A>G	5226A>G	FHD		Huang W	Biochim Biophys Acta 1537: 71-8, 2001
Exon 37	c.4978T>C		TD	BtsCI+	Nishida Y	Biochem Biophys Res Commun 290: 713-21, 2002
Exon 37	c.5038C>T		FHD	SfaNI+	Ishii J	J Hum Genet 47: 366-9, 2002
Exon 39	c.5551C>T	5946C>T	TD	BtsCI+	Nishida Y	Biochim Biophys Acta 1537: 71-8, 2001
Exon 47	c.6241C>T		TD		Huang W	Biochim Biophys Acta 1537: 71-8, 2001
Exon 49	c.6557_6559delinsTT	6952_6954delinsTT	TD		Clee SM	J Clin Invest 106: 1263-70, 2000*
Exon 49	In12-In14 del	1221 bp deletion of exons 13-14	TD		Guo Z	J Hum Genet 47: 325-9, 2002
Exon 49	In16-In31 del	19.9kb deletion of exons 17-31	TD		Guo Z	J Hum Genet 47: 325-9, 2002

c. cDNA配列の翻訳開始ATGのAを1とする。

p. Coding sequenceの最初のメチオニンを1とする。

*. 新規遺伝子変異

表15. 日本人システロール血症患者におけるABCG5遺伝子変異

領域	遺伝子変異	報告時	表現型	制限酵素	発表者	文献
Exon 3	c.266-?_c.422+?del	deletion of exon 3			Lu K	Am J Hum Genet 69: 278-90, 2001
Exon 7	c.831_849dup19		p.F284SfsX5		Togo M	Clin Chim Acta. in press*
Exon 7	c.727C>T	876C>T	p.R243X	AlwNI+	Lu K	Am J Hum Genet 69: 278-90, 2001
Exon 9	c.1166G>A	1306G>A	p.R389H	BstUI-	Lu K	Am J Hum Genet 69: 278-90, 2001
Exon 10	c.1222C>T	1362C>T	p.R408X	AvaI-	Lu K	Am J Hum Genet 69: 278-90, 2001
Exon 10	c.1256G>A	1396G>A	p.R419H	BstUI-	Lu K	Am J Hum Genet 69: 278-90, 2001
Exon 10	c.1336C>T		p.R446X	Fru4HI-	Togo M	Clin Chim Acta. in press*
Exon 13	c.1650A>C	1790A>C	p.R550S		Lu K	Am J Hum Genet 69: 278-90, 2001

c. cDNA配列の翻訳開始ATGのAを1とする。

p. Coding sequenceの最初のメチオニンを1とする。

*. 新規遺伝子変異

表 16. 日本人脳腫瘍患者におけるCYP27A1遺伝子変異
 遺伝子変異 アミノ酸変異 報告時 制限酵素 発表者 文献

Region	遺伝子変異	アミノ酸変異	報告時	制限酵素	発表者	文献
Exon 2	c.409G>T	p.R137W	R104W	HapII-, MspI-	Nakashima N	J Lipid Res 35: 663-8, 1994
Exon 3	c.583G>T	p.E195X	E162X		Wakamatsu N	J Neurol Neurosurg Psychiatry 67: 195-8, 1999
Exon 7	c.1184G>A	p.R395H	R362H		Chen W	Biochim Biophys Acta 1317: 119-26, 1996
Exon 7	c.1202C>G	p.P401R	P368R	NlaIV-	Okuyama E	J Lipid Res 37: 631-9, 1996
Exon 7	c.1214G>A	p.R405Q	R372Q	HapII-, MspI-	Chen W	J Lipid Res 38: 870-9, 1997
Intron 7	c.1263+1G>A	5' splice donor mutation in intron 7		NlaIII+	Shiga K	J Neurol Neurosurg Psychiatry 67: 675-7, 1999
Exon 8	c.1420C>T	p.R474W	R441W	HapII-, MspI-	Kim KS	J Lipid Res 35: 1031-9, 1994
Exon 8	c.1421G>A	p.R474Q	R441Q	HapII-, MspI-, StuI+	Kim KS	J Lipid Res 35: 1031-9, 1994

c. cDNA配列の翻訳開始ATGのAを1とする。

p. Coding sequenceの最初のメチオニンを1とする。

報告時の変異アミノ酸番号は、成熟蛋白の最初のアミノ酸を1としている。

平成20年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
研究分担報告書

ゲノム多様性の重積による動脈硬化の進展における脂質異常症の意義

研究分担者 武城英明

（千葉大学大学院医学研究院）

研究要旨 動脈硬化性疾患は高脂血症等の複数の危険因子により引き起こされる。しかしながら、高脂血症にともなう動脈硬化の進展は画一的でなく、生活様式および遺伝的背景を考慮する必要がある。本研究は、頸動脈硬化（IMT）に関連する複数のSNPsにおいて同一のゲノタイプを示す対象におけるIMTに及ぼす脂質異常症の意義、さらに脂質異常症を規定するSNPsの関与を明らかにすることを目的とした。その結果、IMTを規定する3SNPsによるゲノタイプ別解析から8種類ゲノタイプの中で1ゲノタイプにおいて、高コレステロール血症によりIMTが有意に増大した。2ゲノタイプにおいて高HDLコレステロール血症によりIMTが有意に増大した。同一ゲノタイプにおいて脂質異常症を規定する1SNPの多様性はIMTを有意に変化させなかった。解析対象のIMTは、血圧、脂質異常症などの従来からの臨床的リスクファクターと有意な相関または差異が認められた。以上の結果から、ゲノムワイド解析から得られたIMTと最も相関する4種類のSNPsゲノタイプから決定されたゲノム多様性は脂質異常症を介して頸動脈硬化に及ぼす効果は弱いと考えられ、ゲノム要因に加えて実際に脂質異常症が発症することが重要であると考えられた。頸動脈硬化と臨床リスクとの密接な関連を考慮すると、ゲノム要因は動脈硬化発症の背景に存在するものの環境要因による脂質異常の発症が動脈硬化を進展させると考えられた。今後、遺伝的病因とリスクファクターの関与について詳細な検討が必要である。

A. 研究目的

虚血性心疾患等の動脈硬化性疾患は、高脂血症等の複数の危険因子により引き起こされる。しかしながら、高脂血症にともなう動脈硬化の進展は画一的でなく、生活様式および遺伝的背景を考慮する必要がある。これまで我々は、一般住民の遺伝的多様性をSNPs多様性としてあらゆる動脈硬化の指標である頸動脈内中膜肥厚度IMTとの関連を解析した結果、IMT増加と密接に関わるゲノタイプが存在し、5SNPsによる各ゲノタイプ間においてIMT0.17mmの差異が生じることを明らかにした。本研究は、これらの同一のゲノタイプを示す対象におけるIMTに及ぼす脂質異常症の意義、特

に脂質異常症を規定するSNPsの関与の大きさを明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

住民健診受診者の中から脂質異常症を有する1100名について、性別、年齢、血圧、血清脂質等の動脈硬化の危険因子を登録した。537検体を対象に、Japanese Single Nucleotide Polymorphisms (JSNP)からゲノムワイドに抽出された413SNPsの解析（高脂血症に関連していると考えられる46SNPsを含む）を行った。動脈硬化の進展程度の指標として頸動脈内中膜肥厚度（IMT）を測定した。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。解析 SNPs と動脈硬化進展指標について統計学的に重回帰解析を行った。血清脂質値は、2000 年の日本人の血清脂質調査の結果から年齢、性別を 40 才男性における数値に補正して解析に用いた。IMT と高い相関係数を有する SNPs 3 種類によるゲノタイプ別に IMT 解析を行い、それぞれのゲノタイプにおいて、脂質異常症別、さらに LDL コレステロール値、HDL コレステロール値、トリグリセリド値を規定する SNPs による IMT 進展度の変化を比較検討した。

(倫理面への配慮)

研究解析に関しては研究実施機関における倫理委員会承認の上、施行した。

C. 研究結果

全ゲノタイプ解析対照において、総コレステロール値 220 mg/dl 以上、トリグリセリド値 150 mg/dl 以上または両者の脂質異常症別に IMT を比較検討したところ、3 群間で IMT 値に有意な差異を認めなかった。そこで、IMT と最も関連の強い 3 種類の SNPs (CHN2、MEP1A、INTERM) による 8 種類のゲノタイプ別の IMT 値を解析した。1 ゲノタイプにおいて、総コレステロール値 220 mg/dl 以上では 220 mg/dl 未満の対照に比べて有意に IMT 値が高値だった (図 1)。他の 7 種類のゲノタイプでは脂質異常症 3 群間で差異はなかった。同様に、ゲノタイプ別に、HDL コレステロール値 40 mg/dl 以上、40 mg/dl 未満で比較したところ、2 ゲノタイプにおいて IMT 値に有意差が認められた。

次に、LDL コレステロール値、HDL コレステロール値、トリグリセリド値と最も関連する SNP である LRP5、D442G、MC3R の各ゲノタイプ別による IMT 値の比較検討を行った。全対象、各ゲノタイプ対象ともに、LRP5、D442G または MC3R による差異を認めなかった。

最後に、IMT 値におけるこれらの SNPs の差異による効果と臨床的 IMT リスクファクターの効果と比較するために、同時期にサンプリングされた同一地区対象に

おける IMT と各リスクファクターの相関を調べた。IMT は、年齢、性別、血圧、喫煙、HDL コレステロール、トリグリセリド、LDL 粒子サイズ、インスリン、可溶性 LRP11 濃度と有意な相関を示した。

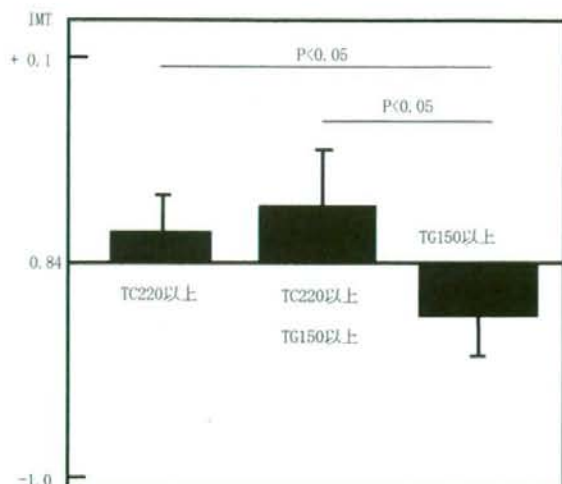


図 1 ゲノタイプ CHN2/MEP1A/INTERM: A/T/C における脂質異常症と IMT の関係。TC220 以上群、TC220 以上および TG150 以上群は、TG150 以上群に比べて有意に高値 ($p < 0.05$)。

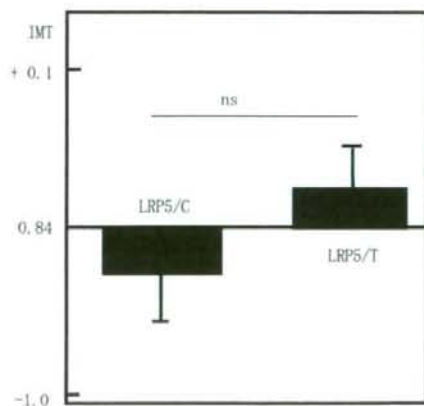


図 2 ゲノタイプ CHN2/MEP1A/INTERM: A/T/C における LRP5 ゲノタイプと IMT の関係。LRP5/C 群と LRP5/T 群の間で有意を認めない。

D および E. 考察および結論

本研究結果のまとめを下記に示す。

1) IMT を規定する 3SNPs によるゲノタイプ別解析から 8 種類ゲノタイプの中で 1 ゲノタイプにおいて、高コレステロール血症により IMT が有意に増大した（他の 7 ゲノタイプは差異がなかった）。

2) ゲノタイプにおいて高 HDL コレステロール血症により IMT が有意に増大した（他の 6 ゲノタイプは差異がなかった）。

3) 同一ゲノタイプにおいて脂質異常症を規定する ISNP の多様性は IMT を有意に変化させなかった。

4) 解析対象の IMT は、血圧、脂質異常症などの従来からの臨床的リスクファクターと有意な相関または差異が認められた。

これらの研究成果から、ゲノムワイド解析から得られた IMT と最も相関する 4 種類の SNPs ゲノタイプから決定されたゲノム多様性は、脂質異常症が加わることでよりそのリスクはさらに増大した。このことは、上述の SNPs が脂質異常症を介して頸動脈硬化に及ぼす効果は弱いと考えられる。脂質異常症を引き起こす SNP 多様性を考慮しても、ゲノムワイド解析から得られた頸動脈硬化のリスクを増加させないことからゲノム要因に加えて実際に脂質異常症が発症することが重要と考えられた。さらに、解析対象における頸動脈硬化と臨床リスクとの密接な関連を考慮すると、ゲノム要因は動脈硬化発症の背景に存在するものの環境要因による脂質異常の発症が動脈硬化を進展させると考えられた。今後、動脈硬化を進展させる遺伝的病因とリスクファクターの関与について詳細な検討が必要である。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

論文発表

- 1) Jiang M, Bujo H, Ohwaki K, Unoki H, Yamazaki H, Kanaki T, Shibasaki M, Azuma K, Harigaya K, Schniederer WJ, Saito Y. AngII - stimulated migration of vascular SMC is dependent on LRP1. *J. Clin. Invest.* 2008;118:2733-2746
- 2) Kawamura T, Murakami K, Bujo H, Unoki H, Jiang

M, Nakayama T, Saito Y. Matrix metalloproteinase-3 enhances the free fatty acids-induced VEGF expression in adipocytes through toll-like receptor 2. *Exp. Biol. Med.* (Maywood) 2008;233:1213-1221.

- 3) Unoki H, Bujo H, Jiang M, Kawamura T, Murakami K, Saito Y. Macrophages regulate tumor necrosis factor- α expression in adipocytes through the secretion of matrix metalloproteinase-3. *Int. J. Obes.* 2008;32: 902-911.

H. 知的財産権の出願、登録状況

特になし。

厚生労働省科学研究補助金（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
日本人の血清脂質と新規 SNP—大規模地域ゲノムバンクを用いた検討

研究分担者 石橋 俊 自治医科大学内科学講座内分泌代謝学部門 教授
研究協力者 岩本 禎彦 自治医科大学人類遺伝学部門 教授
中山 一大 自治医科大学人類遺伝学部門 助教

研究要旨

ヨーロッパ人を対象としたゲノムワイド関連解析研究によって、ヒトの血清脂質量に影響を与える新規の7遺伝子座位が同定された。我々は自治医科大学大規模地域ゲノムバンクに登録された日本人21,010人のDNA試料を用いて、これら7遺伝子座位の交叉妥当性を検証し、7座位中5座位については日本人集団でも血清脂質量と関連していることを証明した。今回日本人で血中脂質量と関連しなかった2座位については、民族間の連鎖不平衡状態ならびに生活習慣の差異を反映しているものと考えられる。

A. 研究目的

ヨーロッパ人集団を対象としたゲノムワイド関連解析研究により、ヒトの血清脂質量に関連する7つの新規候補座位が同定された。これらの候補座位について、ヨーロッパ人とは異なる連鎖不平衡パターンを示す他の人類集団での交叉妥当性を検証することは、真の責任遺伝子ならびに遺伝子多型を同定する為に重要である。本研究では、自治医科大学大規模地域ゲノムバンクを用いて、これら7座位の日本人集団における血中脂質量との相関を検証した。

B. 研究方法

同ゲノムバンクに登録されている日本人21,010人分のDNA試料について、新規座位 (*MLXIPL*, *ANGTPL3*, *TRIB1*, *GALNT2*, *SORT1*, *MVK/MMAB*, *NCAN/CILP2/PBX4*) および既知の遺伝子 (*APOE*, *APOB*, *LPL*, *CETP*, *HSL*) を代表する12の単一塩基多型 (SNP) の遺伝子型判定を行った。遺伝子型判定には TaqMan 法を用いた。遺伝子型と血清中

のトリグリセリド量、HDL コレステロール量および LDL コレステロール量との相関を性別・年齢・BMI・喫煙歴などで調節した重回帰分析によって検証した。なお、高脂血症治療中の者、慢性腎不全、慢性肝炎の患者については重回帰分析から除外した。本研究のDNA資料提供者からは、書面にてインフォームドコンセントを得た。

C. 研究結果

新規座位のうち、血中トリグリセリド量と *MLXIPL*, *ANGTPL3*, *TRIB1*, *GALNT2* 上の SNP 遺伝子型との間に有意な相関を認めた ($P = 3.0 \times 10^{-11} \sim 5.1 \times 10^{-5}$)。LDL コレステロール量と *SORT1* ならびに *TRIB1* 上の SNP 遺伝子型との間に有意な相関を認めた ($P = 3.1 \times 10^{-11}$, 1.2×10^{-5})。 *MVK/MMAB* ならびに *NCAN/CILP2/PBX4* は血中脂質量との相関を示さなかった ($P > 0.03$)。なお、既知の遺伝子座に関しては、*APOE*, *LPL*, *CETP* で血清脂質量との強い相関 ($P = 1.2 \times 10^{-35} \sim 1.4 \times 10^{-8}$) が確