

200936019A

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 21 年度 総括研究報告書

研究代表者 山田 信博

平成 22 (2010) 年 3 月

目次

I. 総括研究報告書

原発性高脂血症に関する調査研究	1
山田 信博	

II. 分担報告書

1. 急性冠症候群におけるアキレス腱肥厚例の頻度と血清脂質—第2報	13
—日本医科大学附属病院集中治療室における16ヶ月間の調査—	
及川 眞一	
2. 当科及び関連施設での家族性高コレステロール血症治療の変遷	26
林 登志雄	
3. スタチンにより家族性高コレステロール血症の予後はどのように変化をしたか?	30
斯波 真理子	
4. 家族性高コレステロール血症の遺伝子変異解析に関する研究	36
小林 淳二	
5. 低 β リポタンパク血症におけるPCSK9変異	39
石橋 俊	
6. 高度高中性脂肪血症(急性膵炎発症例を含む)50例の原因検索	42
白井 厚治	
7. LCAT欠損症例の遺伝子解析	47
後藤田 貴也	
8. 家族性高コレステロール患者におけるプロブコール投与時のHDLの機能解析	49
山下 静也	
9. HDL産生遺伝子abca1の発現制御機構	51
横山 信治	
10. 高齢者におけるメタボリックシンドロームの解析	54
荒井 秀典	
11. 学童期の脂質異常症と血清CRP及びアディポネクチンレベルの関連解析	60
太田 孝男	
12. 各種脂質検査値の冠動脈イベントマーカーとしての意義	62
—Non-HDL-Cを含めた2型糖尿病患者における解析—	
曾根博仁	
13. 2型糖尿病におけるlipoprotein(a)と心血管イベントとの関連	72
鈴木浩明	
14. LCAT欠損症を対象にした遺伝子導入脂肪細胞移植による新規治療の開発	78
武城 英明	
15. III型高脂血症の診断基準改定に関する研究	81
衛藤 雅昭	

III. (資料) I型およびV型高脂血症の診療ガイドライン(案)	83
IIb型高脂血症ガイドライン	93
我が国の血漿LDL-コレステロール管理基準に関する考え方	109

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	117
--------------------------	-----

V. 研究成果の刊行物・別刷	122
----------------------	-----

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

研究代表者 山田信博 筑波大学大学院人間総合科学研究科 教授

研究要旨

家族性高コレステロール血症、脂質異常症のゲノム解析、希少遺伝性脂質異常疾患である LCAT 欠損症の遺伝子治療を中心に班研究を行った。

急性冠症候群におけるアキレス腱肥厚を有する患者は、男性の 20%、女性の 14%に認められ、急性冠症候群患者に家族性高コレステロール血症患者が高率に存在することが示唆された。スタチンの登場により LDL コレステロール値を十分にコントロールできるようになり、家族性高コレステロール血症の冠動脈イベント発症年齢が高くなっていることも明らかとなり、家族性高コレステロール血症を早期に診断・介入することが重要であると考えられた。また、本研究班の研究成果により、今年度、家族性高コレステロール血症ホモ接合体が特定疾患に認定された。家族性高コレステロール血症ホモ接合体の治療には LDL アフェレーシス療法が欠かせないが、薬物療法で十分 LDL コレステロール値をコントロールできないヘテロ接合体患者にとっても LDL アフェレーシス療法は必須の治療法である。しかし、金銭的な面から LDL アフェレーシス療法を継続できない実態も明らかとなり、今後の課題である。

高 LDL コレステロール血症、低 LDL コレステロール血症ともに、PCSK9 の変異を有する患者が比較的高頻度に存在することが明らかとなった。また、高度高トリグリセリド血症の半数にリポタンパクリパーゼに異常が認められたが、大多数にリポタンパクリパーゼ遺伝子変異が認められなかった。また、リポタンパクリパーゼが正常な高トリグリセリド血症患者に、アポ AV と angptl3 の異常が認められ、これらが高トリグリセリド血症の発症に関与していると考えられた。

遺伝子導入脂肪細胞の自己移植することにより、目的蛋白を長期にわたり安定的に補充する方法開発するために LCAT 欠損症をターゲットにヒトに臨床応用するための基礎的な検討を行い、製造法と品質試験法、薬効評価系、生着率評価系を確立し、安全性についても確認した。

分担研究者

及川 眞一	日本医科大学内科学講座 教授	武城 英明	千葉大学大学院医学研究院 教授
横山 信治	名古屋市立大学大学院医学系研究科基礎医科学講座 教授	山下 静也	大阪大学大学院医学系研究科 准教授
白井 厚治	東邦大学医療センター佐倉病院 内科 教授	後藤田貴也	東京大学医学部附属病院 臨床分子疫学講座 准教授
石橋 俊	自治医科大学内科学講座 教授	林 登志雄	名古屋大学大学院医学系研究科
太田 孝男	琉球大学医学部育成医学 教授		老年科学 講師

荒井 秀典 京都大学人間健康科学研究科 教授
小林 淳二 金沢大学大学院医学系研究科 教授
ス波真理子 国立循環器病センター研究所
バイオサイエンス部 室長
衛藤 雅昭 奥羽大学薬学部疾患薬理学 教授

曾根 博仁 筑波大学大学院人間総合科学研究
科 教授
鈴木 浩明 筑波大学大学院人間総合科学研究
科 准教授

A.研究目的

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遺伝性高コレステロール血症で、常染色体共優性遺伝形式をとる。ホモ接合体は 100 万人に 1 人、ヘテロ接合体は 500 人に 1 人と、頻度の高い遺伝性高コレステロール血症である。若年性の冠動脈疾患の頻度が高く、その早期診断と早期治療は重要な課題である。これまで、本研究班で新しい家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体の診断基準を作成し、その妥当性について検証し、感度良く家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体を診断できることを報告してきた。本年度は、この診断基準を利用し、急性冠症候群患者に占める家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体の頻度に関して検討を加えた。また、強力な LDL コレステロール低下作用を有するスタチンが発売されてから 20 年がたつが、スタチン使用前後での家族性高コレステロール血症の血清脂質値のコントロール状況と冠動脈イベントの発症について検討した。

家族性高コレステロール血症と臨床的に診断されても LDL 受容体に異常を認めない症例や、高カイロミクロン血症を認めてもリポタンパクリパーゼ遺伝子異常を認めない症例がある。このような疾患における遺伝子異常について検討を加えた。

家族性レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ (LCAT) 欠損症は、希少な遺伝性脂質異常症である。現在、LCAT 欠損症にたいする有効な治療法はなく、遺伝子治療による LCAT の補充を目指して、検討を行った。

その他、HDL 代謝、脂質マーカーと動脈硬化性疾患、小児脂質異常症、III 型高脂血症の新診断基準に関する検討を行った。

B.研究方法

1. 家族性高コレステロール血症

1.1. 急性冠症候群患者と家族性高コレステロール血症

日本医科大学付属病院集中治療室に平成 20 年 9 月から平成 21 年 12 月の間に急性冠症候群として入室した連続 237 例 (男性 180 例、女性 57 例) に対し、患者本人からの病歴聴取および家族歴の聴取、皮膚黄色腫やアキレス腱肥厚の有無などに関する診察と、血液生化学検査や冠動脈造影所見の収集を行い、急性冠症候群におけるアキレス腱肥厚の頻度と特徴について検討した。

1.2. 治療の変遷

名古屋大学医学部附属病院老年科に通院中の患者を対象に、FH 治療の変遷について検討した。また、愛知県内の病院に電話照会を行い、LDL アフェレーシスの使用実績および有用性について検討した。国立循環器病センター代謝内科を受診して臨床的に FH ヘテロ接合体と診断された 329 例を対象として、初発の冠動脈イベントの年齢について解析を行った。

2. ゲノム解析

2.1. LDL コレステロール値と PCSK9 変異

一般健診受診者 351 名を LDL-C 濃度で 5 群に分け、PCSK9 の E32K 変異の頻度を検討した。また、FH と臨床的に診断された 514 名を対象とし、血清脂質値、PCSK9 変異との関係

を検討した。

LDL コレステロール値が低く、短縮アポリポタンパク B の存在が否定された低 β リポタンパク血症患者 15 人の PCSK9 の遺伝子変異を検索した。

2.2. 高トリグリセリド血症

高度中性脂肪血症患者 50 例（女性 24 例、平均年齢 34.5 ± 13.2 歳）を対象に、LPL 蛋白量と活性、血清 Angptl3 蛋白定量、遺伝子検索（LPL、GPIHBP1、アポリポタンパク A-V）を行った。

2.4. レンチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ欠損症

幼少期より角膜の混濁と尿検査における異常を指摘されていた 57 歳の男性の LCAT 活性と LCAT 遺伝子解析、腎生検による腎病変の評価を行った。

3. HDL

3.1. プロブコール投与時の HDL の機能解析

家族性高コレステロール血症症例のうち、プロブコール投与群 21 例、非投与群 15 例の血液を採取し、血清脂質プロファイルおよび HPLC によるリポタンパク分析、AAPH induced LDL oxidation における HDL 添加による抗酸化能解析、HDL 上に存在するタンパクの活性と抗酸化能との関連について検討した。

3.2. HDL 新生

ABCA1 による HDL 新生の活性制御と生理的役割について検討した。PPAR を介する ABCA1 遺伝子の転写制御機構を研究するため、PPAR α 、 β/δ 、 γ 各 subtype に対する選択的アゴニストと PPAR α 欠損マウスを用いて検討した。また、ABCA1 による HDL 新生と LCAT による細胞コレステロールの HDL への流入促進の両方を、そ ABCA1 と LCAT の double

knockout mouse を作成し、これらの生理的役割を検討した。

4. 高齢者におけるメタボリックシンドローム

西暦 2000 年日本人の血清脂質調査においてウエスト周囲径を測定した 40 歳から 79 歳までの男女 2366 名（女性 941 名）を対象とした。2005 年の日本のメタボリックシンドローム診断基準と ATP-III 基準（ウエスト周囲径は、アジア人の基準である男性 90cm 以上、女性 80cm 以上を用いた）を用いて、各年代におけるメタボリックシンドロームの頻度および各代謝異常の頻度、特徴について検討した。

5. 学童期における高脂血症

沖縄県那覇市及び熊本県熊本市で行われている小児生活習慣病検診受診児（1247 名：男児 756 名、女児 491 名）を対象に早朝空腹時の血清脂質、高感度 CRP (hCRP)、アディポネクチン、インスリン、血糖を測定した。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、小児の脂質異常症（高脂血症）と血清 CRP 及びアディポネクチンの関連及びそれに及ぼす肥満やインスリン抵抗性の影響について検討した。

6. 2 型糖尿病と心血管疾患

6.1. 血清脂質値と冠動脈イベント

日本人 2 型糖尿病患者コホート JDCS のデータベースを用いて、開始後 8 年間に起きた冠動脈疾患について、その登録時の TC、LDLC、HDLC、TG、Non-HDL-C、TC/HDLC 比、LDLC/HDLC 比のデータを用い、既知の心血管危険因子で調整した、Cox の比例ハザードモデルによる多変量解析を行った。

6.2. 血清 Lp(a)濃度と心血管疾患

1992 年 1 月 1 日から 1993 年 3 月 31 日の間に血清 Lp(a)濃度を測定された筑波大学附属病院外来通院中の 2 型糖尿病患者のうち、採血時

点で冠動脈疾患もしくは脳梗塞、閉塞性動脈硬化症の既往がない171名を後ろ向きに観察し、冠動脈疾患および脳梗塞の発症と血清Lp(a)濃度との関連について解析した。

7. 遺伝子治療

基礎的検討として、LCAT遺伝子を導入した前駆脂肪細胞のLCAT発現を検討するために、ウエスタンブロット法と免疫蛍光染色法を確立した。また、移植細胞の薬効評価を行うための人工リポソームを基質とする高感度測定法とウエスタンブロットを用いたヒト血清リポタンパクプロファイルの測定法を確立した。

移植用細胞の脂肪細胞分化誘導処理による変化およびLCAT欠損マウスのモデル動物としての適正の評価、免疫不全マウスでの生着性および安全性について検討した。

8. 原発性高脂血症診療ガイドライン

日本人III型高脂血症16名を対象として、血漿脂質値およびRLP-C(中島らの方法によった)、LDL-C(直接法)、アポリポタンパクE(免疫比濁法)、ポリアクリルアミドゲル電気泳動を行い、III型高脂血症の診断基準の改定について検討を行った。

昨年度作成した、I型・V型高脂血症ガイドライン、IIb型高脂血症ガイドライン、HDL診療ガイドラインについては、班員による査読を行い、内容をブラッシュアップした。

(倫理的配慮)

各分担研究者の所属施設における倫理基準を遵守した。

C. 研究結果

1. 家族性高コレステロール血症

1.1. 急性冠症候群患者と家族性高コレステロール血症

対象症例の年齢(平均±標準偏差)は、男性

68.1±11.2歳、女性77.1±10.7歳、発症後測定された血清脂質値は、総コレステロール173±41mg/dl、HDL-C42±11mg/dl、トリグリセリド31±61mg/dl、LDL-C(直接法)73±32mg/dlであった。急性冠症候群発症前に何らかの脂質異常症治療薬を処方されていた症例は64例(27%)、冠動脈疾患の既往を有する患者は57例(24.1%)、若年性冠動脈疾患(男性<55歳、女性<65歳)の既往を有するものは男性28例(15.6%)、女性1例(1.6%)であった。冠動脈疾患の家族歴を有するものは67例(28.3%)、1親等の若年性冠動脈疾患の家族歴を有するものは3例(1.3%)であった。アキレス腱肥厚を有するものは、男性36例(20%)、女性8例(14%)であった。アキレス腱肥厚を有する患者と有さない患者の血清LDL-C値は、各々、119±42mg/dl、104±33mg/dlであり、アキレス腱肥厚を有する群の方が有意に高かった。急性冠症候群の初発年齢が若年性冠動脈疾患の定義に当てはまるものでアキレス腱肥厚を有するのは、男性7例(25%)、女性1例(9.1%)であった。本研究班で作成した家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体の診断基準を用いると、家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体の確診例は13例(5.5%)、疑い例は41例(17.3%)であった。

1.2. 治療の変遷

名古屋大学医学部附属病院老年科通院中の家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者数は68名(女性35名)であった。平均年齢は62.7歳、診断時年齢の平均は47.0歳であった。血清LDL-C値(平均±SD)は、初診時が229.4±30.9mg/dl、5年前が150.2±30.0mg/dl、3年前が135.2±31.6mg/dl、現在が122.7±25.7mg/dlであった。薬剤は、レギュラースタチンとストロングスタチンが、5年前で各々

31.5%、23.8%使用され、現在は、各々36.5%、50.8%に使用されていた。ストロングスタチンの倍量投与は40%にすぎず、エゼチミブなどの併用患者が増加していた。冠動脈疾患の合併は、全体で7.1%、男性6.1%、女性7.1%だった。脳梗塞は女性に飲み認められた(2.9%)。

愛知県内82病院で家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体に対しLDLアフェレーシスの施行実績をもつ病院は12あった。2004年調査時は、8病院が定期的なアフェレーシスを行っていたが、今回は3病院に減少していた。理由としては、薬物療法の発展に加え、医療費負担の重さを上げる施設が多かった。現在施行されている12例(1例はホモ接合体)は、平均10年のアフェレーシス歴を有し、虚血性心疾患の既往を有するものが92%であったが、経過中に虚血性心疾患を生じたものは、男性で1名であった。脳血管障害および閉塞性動脈硬化症の発症は認めなかった。

国立循環器病センター代謝内科通院中の家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者329例のうち冠動脈疾患を有するものは101名であった。冠動脈イベントを起こした時期が、スタチンが処方できるようになった1989年10月以前と以後の2群に分け、各々グループ1とグループ2とした。冠動脈疾患初発年齢(平均±標準偏差)は、グループ1で46.9±9.6歳、グループ2で54.2±13.2歳であり、有意差が認められた(p=0.002)。グループ1とグループ2で、初診時の臨床像は、喫煙がグループ1で有意に多い以外、差を認めなかった。イベント時の臨床像においては、総コレステロール値、LDL-C値がグループ1で有意に高値であり、薬物療法の割合はグループ2で有意に高率であった。喫煙、性別、LDL-C値、スタチン服用、コレステラミン服用、プロブコール服用、

アスピリン服用を交絡因子として調整したところ、スタチン服用のみでグループ1とグループ2の年齢差が有意ではなくなった。

2. ゲノム解析

2.1. LDLコレステロール値とPCSK9変異

PCSK9 E32K 遺伝子変異の保有者は、健診受診者の1.7%、臨床像から家族性高コレステロール血症と診断された症例の6.4%であった。血清PCSK9濃度は、LDL-Cと正相関した。E32K 遺伝子変異保有者では、同じPCSK9濃度あたりのLDL-C濃度がより高かった。一方、LDL受容体変異保有者では、血清PCSK9濃度とLDL-C濃度に有意な相関を認めなかった。PCSK9 E32K 変異保有者では、LDL受容体遺伝子変異保有者に比べて臨床像がマイルドであり、薬剤に対する反応性も良好であった。

一方、短縮アポBが原因ではない低βリポタンパク血症患者15例のうち2例でPCSK9 R93C 変異が認められた。

2.2. 高トリグリセリド血症

高度高トリグリセリド血症50例のうち、リポタンパクリパーゼ蛋白量・活性が異常な例は40%であった。一方、リポタンパクリパーゼ遺伝子のエキソン領域の遺伝子変異を有する症例はD204E1例とS447Xの6例、計7例(12%)であったが、うち2例(S447X 変異)ではリポタンパクリパーゼ蛋白量・活性が正常であった。

解析症例のアポCII濃度は正常で、GPIHBP1 遺伝子変異は認めなかった。アポAV 遺伝子変異(G553T)は、高度高トリグリセリド血症患者では、ホモが15.6%、ヘテロが40%に認められた。一方、正脂血症では、ヘテロが2.3%に認められたのみであった。Angptl3 濃度を測定可能であった20例での検討では、リポタンパクリパーゼ蛋白・活性が正常であった症例で正脂血症群に比べて高値の傾向が認め

られた。

2.3. レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ欠損症

患者の血清脂質値は、総コレステロール 115mg/dl、トリグリセリド 173mg/dl、LDL コレステロール 56mg/dl、HDL コレステロール 11mg/dl であり、コレステロールエステル比は 24%と低値であった。尿検査では、顕微鏡的血尿を認め、尿蛋白は 0.71g/day であったが、血清 BUN と Cre は正常範囲内であった。腎生検では、糸球体の 10%に広範な硬化像を認め、糸球体基底膜の肥厚に加えて、基底膜及びメサンギウム領域に空胞変性と電顕で高電子密度領域を認めた。患者の LCAT 遺伝子解析の結果、R140C 変異を認めた。

3. HDL

3.1. プロブコール投与時の HDL の機能解析

HPLC 解析の結果、プロブコール投与群の HDL 粒子径は非投与群に比べ小粒子化していた。プロブコール投与群の HDL は、有意に抗酸化能が亢進していた。この抗酸化能は、PON1 活性と関連していた。

3.2. HDL 新生

PPAR の各アゴニスト刺激による ABCA1 遺伝子の転写促進は LXR α を介し、しかも、LXR α 自身が PPAR α の転写促進を行うことが明らかとなった。しかし、PPAR α 欠損マウスでは、HDL 代謝に目立った変化は認められなかった。

ABCA1 と LCAT のダブルノックアウトマウスの各臓器におけるコレステロール蓄積には目立った変化はなかった。

4. 高齢者におけるメタボリックシンドローム

40 歳から 65 歳までを中年とし、65 歳から 79 歳までを高齢者とした。日本基準でのメタボリックシンドロームの頻度は、中年男性

13.3%、高齢男性 18.9%、中年女性 1.5%、高齢女性 4.8%であった。ATPIII 基準でのメタボリックシンドロームの頻度は、中年男性 33.5%、高齢男性 30.8%、中年女性 17.3%、高齢女性 34.0%であった。日本基準、ATPIII 基準ともに、男性では中年と高齢でメタボリックシンドロームの頻度に有意差がなかったが、女性では高齢のメタボリックシンドロームの頻度は、中年の頻度よりも有意に高かった。耐糖能異常と高血圧は、加齢により男女ともに増加したが、内臓肥満と脂質異常症は女性のみ加齢とともに増加した。

5. 学童期における高脂血症

hCRP は、正脂血症、IIa 型高脂血症、IIb 型高脂血症、IV 型高脂血症の 4 群間で男女ともに有意差は認めなかった。アディポネクチンは、男女ともに正常群と IV 型高脂血症群で有意差が認められた。アディポネクチンは、BMISD や HOMA-IR と強い相関関係を示したため、BMISD と HOMA-IR で補正した共分散分析を行った。その結果、女兒では有意差は消えたが、男児では補正後も有意差は残った。男児では、II b 型と正脂血症群にも有意差はないものの同様な傾向が認められた。

6. 2型糖尿病と心血管疾患

6.1. 血清脂質値と冠動脈イベント

男性と女性では、各脂質検査指標の冠動脈疾患発症予測能に大きな性差が認められた。男性では、どの指標もリスクマーカーとして有意であったが、non-HDL-C、TC/HDL-C 比、LDL-C/HDL-C 比がリスクとして強かった。一方女性では、総コレステロール値とトリグリセリド、non-HDL-C がリスクマーカーとして有意であったが、特にトリグリセリドが非常に強いリスクマーカーであった。

6.2. 血清 Lp(a)濃度と心血管疾患

冠動脈疾患発症の有無では、ベースラインにおける血清 Lp(a)濃度に優位な差は認めなかった（中央値 18.2mg/dl vs. 18.0mg/dl）。脳梗塞を発症した患者のベースライン時の血清 Lp(a)濃度は、発症しなかった患者に比べて高値の傾向を認めた（中央値 27.8mg/dl vs. 17.9mg/dl, $p=0.174$ ）。冠動脈疾患または脳梗塞を発症した患者の血清 Lp(a)濃度は、これらが発症していない患者と有意差を認めなかった（中央値 20.0mg/dl vs. 17.9mg/dl, $p=0.79$ ）。

7. 遺伝子治療

移植用細胞の分化誘導処理に関しては、未分化細胞への変化が認められなかった。LCAT 欠損マウスの血清リポタンパクプロファイルは、ヒト患者血清と同じプロファイルが得られず、LCAT 欠損マウスは適切なモデル動物ではないと考えられた。

8. 原発性高脂血症診療ガイドライン

ポリアクリルアミド電気泳動法では、VLDL と LDL バンドの間にミッドバンドが認められた。平均血清トリグリセリド値は 381mg/dl、平均総コレステロール値 253mg/dl と両方高値であったが、トリグリセリド値の方が総コレステロール値よりも高いのが III 型高脂血症の特徴であった。直接法による平均 LDL-C 値は 74mg/dl、平均アポ E 値は 16.6mg/dl、平均 RLP-C 値 48.3mg/dl、RLP-C/TG 比が 0.13 であった。

D. 考察

1. 家族性高コレステロール血症

家族性高コレステロール血症は、若年より高コレステロール血症や黄色腫、若年性動脈硬化症を呈する遺伝疾患であり、常染色体優性遺伝形式をとる。家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体の男性では 30 歳頃から、女性では 50

歳頃から心筋梗塞を発症する。わが国の 500 人に 1 人は家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体であると推定されており、家族性高コレステロール血症の診断は、冠動脈疾患の予防と遺伝の面において重要である。冠動脈疾患における家族性高コレステロール血症の合併頻度に関する報告は少なく、本邦においては、65 歳未満で発症した急性心筋梗塞患者の家族性高コレステロール血症合併率が 12% という馬淵らの報告のみである（馬淵宏他、動脈硬化 16:299、1988）。昨年度から引き続き急性冠症候群におけるアキレス腱肥厚の頻度と血清脂質について検討を行い、急性冠症候群を発症する患者の 22.8% が家族性高コレステロール血症もしくはその可能性がある患者であった。急性冠症候群急性期には LDL-C は著明に低下していることを考えると、急性冠症候群における FH の頻度は高いものと想定される。家族性高コレステロール血症の診断は、本人だけでなく血縁者の家族性高コレステロール血症の早期発見・早期治療にもつながる点でも、重要である。

スタチンは強力な LDL-C 値低下作用を有する薬剤であり、初期に発売されたレギュラスタチン（プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン）と最近発売された強力な LDL-C 低下作用を有するストロングスタチン（アトルバスタチン、ロスバスタチン、ピタバスタチン）に分類される。このストロングスタチンの発売と、コレステロールトランスポーター阻害薬であるエゼチミブの発売により、家族性高コレステロール血症患者であっても LDL-C 値を十分コントロールできるようになった。実際、これらの薬剤の臨床への導入に合わせるように、家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者の平均 LDL-C 値は低下傾向となっている。ま

た、国立循環器病センターのデータから、スタチンによって大きく LDL-C 値が低下するようになったことで、家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体の冠動脈イベントの初発年齢が上昇することが明らかとなり、診断早期からの LDL-C 値のコントロールが重要であることが示唆された。

しかし、これらの薬剤でも十分 LDL-C 値を低下させることができない症例もあり、このような症例では、LDL アフェレーシスが冠動脈疾患の予防のために有用である。実際、今回の調査でも、LDL アフェレーシスを施行している患者では、二次予防群が大多数であるものの、平均10年のLDLアフェレーシスの施行期間中、冠動脈イベントを発症したのは、12例中1例であった。このことから、LDL アフェレーシス療法は、家族性高コレステロール血症ホモ接合体だけでなく、薬物療法で LDL-C 値のコントロールが不十分な家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体の冠動脈イベントの予防にも有用であると考えられた。しかし、LDL アフェレーシス療法は金銭的な負担が大きく、LDL アフェレーシス療法を行っていた患者でも中止せざるを得ない症例がある。2009年10月から、当研究班の働きかけもあり、家族性高コレステロール血症ホモ接合体が特定疾患に認定されたが、重症のヘテロ接合体も認定されることが期待される。

2. ゲノム解析

PCSK9 は、LDL 受容体の EGF-A ドメインに結合し、LDL 受容体の異化を促進する蛋白である。これまでにいくつかの機能獲得型変異と機能喪失型変異が知られており、各々、LDL 受容体の発現低下と発現亢進を引き起こし、高 LDL コレステロール血症および低 LDL コレステロール血症の原因遺伝子の一つとされてい

る。

本研究でも、PCSK9 の機能獲得型変異 E32K の遺伝子保因者は、一般健康診断受診者の 1.7% と比較的高頻度に認め、高コレステロール血症と関連していた。さらに、臨床的に家族性高コレステロール血症と診断された患者の 6.4% に認められ、PCSK9 の E32K 変異が遺伝性高コレステロール血症の成因の一つであることが明らかとなった。

一方、家族性低 β リポタンパク血症が疑われた LDL コレステロール値低値の 15 例のうち 2 例に PCSK9 の R93C 変異を認めた。この変異は、PCSK9 の機能喪失型変異と予想され、現在 LDL 受容体活性への影響について検討中である。この R93C 変異は、日本人の LDL コレステロール値低値と強い相関があることが報告されており、日本人の低 LDL コレステロール血症の common な変異である可能性がある。

今回の高度高トリグリセリド血症患者の解析から、リポタンパクリパーゼ遺伝子異常の頻度は、リポタンパクリパーゼの蛋白量や活性が低下している症例でも頻度が低いことが明らかとなり、その原因解明が必要である。また、リポタンパクリパーゼ蛋白量・活性の正常は例は約半数にのぼり、アポ AV の異常や LPL 阻害因子 (Angptl3) の関与が考えられた。特に、これらの異常はリポタンパクリパーゼ蛋白量・活性が正常な例で高頻度に認められ、リポタンパクリパーゼ蛋白量・活性が正常な症例の高トリグリセリド血症の発症に関与していることが示唆された。

LCAT 欠損症の患者に同定された R140C 変異は、わが国において、他に 1 例報告がある。また、本症例はホモ接合体であるにもかかわらず両親に血縁関係がなく、R140C 変異は日本人において比較的高頻度に存在する可能性が

示唆された。

3. HDL

3.1.プロブコール投与時の HDL の機能解析

昨年度の報告において、家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者 541 名を対象とした後ろ向きコホート研究により、プロブコール投与群では非投与群に比べて LDL コレステロール値が高く重症例であったが、二次予防例で冠動脈イベント発症がプロブコール投与群で強く抑制されることを報告した。プロブコールは、コレステロールエステル転送蛋白活性を増加させることにより HDL コレステロール値を低下させる。

本研究の結果、プロブコールを投与された HDL は粒子サイズが小型化し、HDL の抗酸化能増強作用を有することが明らかとなり、プロブコールの抗動脈硬化作用の一つであると考えられた。

3.2.HDL 新生

これまで、ABCA1 遺伝子の転写は、細胞内コレステロールを検知する LXR α によって促進され、ステロール代謝による直接的制御が ABCA1 遺伝子の転写に重要であるとされている。しかし、脂肪酸や糖代謝にかかわる PPAR による制御も知られており、これらも LXR 系を介することを以前に報告した。この機序について検討した結果、PPAR α 、 β/δ 、 γ の各サブタイプとも ABCA1 遺伝子の転写促進には LXR α を介し、しかも LXR α 自身が PPAR α の転写促進を行うことから、LXR α と PPAR α の間には、遺伝子転写促進の propagation loop が存在することが示唆された。また、PPAR α 欠損マウスでは HDL 代謝に見るべき変化がないことから、この回路は他の PPAR についても存在していると考えられた。

ABCA1 と LCAT は、コレステロール異化の

ための末梢細胞からのコレステロール搬出の二大機構である。ABCA1 と LCAT のダブルノックアウトマウスでは、劇的なコレステロールの蓄積が認められず、コレステロール逆転送系には、多くのバックアップが存在することが示唆された。

4. メタボリックシンドローム

加齢とメタボリックシンドロームの頻度を検討すると、男性ではいずれの年代においてもメタボリックシンドロームの頻度に大きな差は認めなかったが、女性では加齢とともにメタボリックシンドロームの頻度が増加した。これは、メタボリックシンドロームの頻度は異なるものの、日本基準でも ATPIII 基準でも同様であった。高血圧と耐糖能異常の頻度は、男女ともに加齢によって増加したが、男性では腹部肥満と低 HDL-C 血症の頻度が年代を通じてそれほど変化せず、高トリグリセリド血症の頻度は減少した。一方、女性では、50 歳以降に腹部肥満と高トリグリセリド血症が増加しており、これがメタボリックシンドローム頻度の増加に影響していると考えられた。これらのことから、女性においては、高齢期を迎えるまでの生活習慣の改善がメタボリックシンドロームの予防に重要であると考えられた。

5. 学童期における高脂血症

今回の研究から、小児においては、hCRP と高脂血症は関連しないことが示された。一方、アディポネクチンについては、男女ともに IV 型高脂血症で有意に低値を示し、II b 型高脂血症でも低値の傾向が認められた。アディポネクチン値は、BMISD と HOMA-IR で補正すると、女兒では正脂血症群と IV 型高脂血症群の有意差は消失したが、男児では有意差が残り、男児においては、体重やインスリン抵抗性に依存しないアディポネクチンとトリグリセリド代謝

との関連が示唆された。小児期の脂質異常症は、遺伝素因の関与が強く、今後更なる検討が必要と考えられた。

6. 2型糖尿病と心血管疾患

昨年の報告で、non-HDL-Cが2型糖尿病患者の冠動脈イベントの独立した危険因子であることを報告した。今回、総コレステロール値と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、non-HDL-C値、TC/HDL-C比、LDL-C/HDL-C比について解析を行ったところ、男女で各指標の重みが異なることが明らかとなった。すなわち、男性ではLDLコレステロールの影響が、女性ではトリグリセリドの影響が大きい。この男女差の理由については不明であるが、男性ではLDLコレステロール値を、女性ではトリグリセリド値を重点的に管理する必要があるかもしれない。脂質関連指標の性差について、他のコホートでも検討を加える必要がある。

欧米での観察研究では、血清Lp(a)濃度の上昇が冠動脈疾患もしくは脳梗塞の独立した危険因子であることが報告されてきている。日本人における血清Lp(a)濃度に関する観察研究は少ない。心血管疾患の既往のない高コレステロール血症患者を対象としたMEGA studyのサブ解析や2型糖尿病を対象としたJDCSでは、Lp(a)が脳梗塞の独立した危険因子であることが報告されている。本研究は、後ろ向き観察研究であり、症例数が少ないが、本研究においても血清Lp(a)濃度の上昇は、脳梗塞の発症と関連している可能性が示唆された。

7. 遺伝子治療

本研究は、根本的治療法のない家族性LCAT欠損症を対象として、遺伝子導入脂肪細胞の自己移植という新規の補充療法を世界で初めて実用化するトランスレーショナル研究である。

本治療法の特徴は、すでに形成外科臨床領域で行われている脂肪吸引、脂肪移植を応用して遺伝子導入脂肪細胞を製品化し、自己移植により目的蛋白を長期にわたり安定して補充するという、これまで医療経済的に蛋白補充が困難であったまれな難治性疾患に広く応用することが可能な新規技術であることである。

本研究により、LCAT搭載レトロウイルスベクター及び移植細胞のGMP製造法と品質試験法を確立した。また、in vitro及び動物でのそれらの安全性を確認し、薬効評価系及び生着率評価系を確立した。今後、本治療法の実用化に必須な移植細胞の生着率向上と製剤化の検討が必要である。

8. 原発性高脂血症ガイドライン

従来のIII型高脂血症の診断は、大項目として①総コレステロール(TC)、トリグリセリド(TG)がともに高値を示す、②血漿リポタンパクの電気泳動でのbroad β パターン、③アポEの異常(アポE2/E2、まれにアポE欠損)が、小項目として、①黄色腫(特に、手掌線状黄色腫)、②血清アポE濃度の増加(アポE/TC比が0.05以上)、③VLDL-C/TG比が0.25以上、④LDLコレステロールの減少、⑤閉塞性動脈硬化症、虚血性心疾患などの動脈硬化性疾患を伴う、があげられている。III型高脂血症はレムナントが増加することが病態の主体であり、レムナントの増加の証明として、今回、RLP-Cを診断基準に取り入れることを試みた。RLP-C 30mg/dl以上、RLP-C/TG比0.10以上がIII型高脂血症の診断に有用であった。また、LDL-Cの低値に関しても、超遠心法のかわりにLDL-C直接法が利用できる可能性が示唆された。

衛藤班員より、III型高脂血症の改定診断基準案が示されたが、いくつかの問題点もある。

まず、RLP-C の測定キットによって測定されるレムナントと III 型高脂血症で増加するレムナントとの関係が明らかでないことや、LDL-C 直接法も測定系によって結果のばらつきが大きい。また、III 型高脂血症と V 型高脂血症の鑑別が問題となるので、これらの症例を集めて、新しい診断基準について検証する必要があると考えられた。さらに、アポ E/アポ CIII 比 1 以上も III 型高脂血症の診断に有用であることが報告されており、これを取り入れることも検討する必要がある。

E. 結論

スタチンの登場により、家族性高コレステロール血症の予後は改善した。しかし、急性冠症候群における家族性高コレステロール血症の頻度は約 20%と推定され、頻度としては高い。

PCSK9 遺伝子変異は、日本人の高 LDL コレステロール血症及び低 LDL コレステロール血症の原因となることが明らかとなった。

高度高トリグリセリド血症患者の約半数はリポタンパクリパーゼが正常であり、リポタンパクリパーゼが低下していても遺伝子異常が認められる頻度は低い。

プロブコールは HDL コレステロールを低下させるが、抗酸化能は増加している。

脂質と冠動脈疾患発症には性差が認められる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1: Sone H, Tanaka S, Iimuro S, Oida K, Yamasaki Y, Oikawa S, Ishibashi S,

Katayama S, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N. Components of metabolic syndrome and their combinations as predictors of cardiovascular disease in Japanese patients with type 2 diabetes. Implications for improved definition. Analysis from Japan Diabetes Complications Study (JDCCS). *J Atheroscler Thromb.* 2009;16:380-7.

2: Sekiya M, Yahagi N, Tamura Y, Okazaki H, Igarashi M, Ohta K, Takanashi M, Kumagai M, Takase S, Nishi M, Takeuchi Y, Izumida Y, Kubota M, Ohashi K, Iizuka Y, Yagyu H, Gotoda T, Nagai R, Shimano H, Yamada N, Kadowaki T, Ishibashi S, Osuga J. Hormone-sensitive lipase deficiency suppresses insulin secretion from pancreatic islets of Lep ob/ob mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009;387:511-5.

3: Nakanishi N, Nakagawa Y, Tokushige N, Aoki N, Matsuzaka T, Ishii K, Yahagi N, Kobayashi K, Yatah S, Takahashi A, Suzuki H, Urayama O, Yamada N, Shimano H. The up-regulation of microRNA-335 is associated with lipid metabolism in liver and white adipose tissue of genetically obese mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009;385:492-6.

4: Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, Sugawara A, Totsuka K, Shimano H, Ohashi Y, Yamada N, Sone H. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *JAMA.* 2009;301:2024-35.

5: Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Sato M, Sugawara A, Totsuka K, Shimano H, Ohashi Y, Yamada N, Sone H. Influence of fat and carbohydrate proportions on the metabolic profile in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2009; 32:959-65.

6: Watanabe K, Okamoto F, Yokoo T, Iida KT, Suzuki H, Shimano H, Oshika T, Yamada N, Toyoshima H. SPARC is a major secretory gene expressed and involved in the development of proliferative diabetic retinopathy. *J Atheroscler Thromb*. 2009;16:69-76.

7: Iwasaki Y, Iwasaki H, Yatoh S, Ishikawa M, Kato T, Matsuzaka T, Nakagawa Y, Yahagi N, Kobayashi K, Takahashi A, Suzuki H, Yamada N, Shimano H. Nuclear SREBP-1a causes loss of pancreatic beta-cells and impaired insulin secretion. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009;378:545-50.

8: Sone H, Tanaka S, Iimuro S, Oida K, Yamasaki Y, Ishibashi S, Oikawa S, Katayama S, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N. Waist circumference as a cardiovascular and metabolic risk in Japanese patients with type 2 diabetes. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17:585-92.

H.知的所有権の取得情報

なし

研究者報告書

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・分担）研究報告書

急性冠症候群におけるアキレス腱肥厚例の頻度と血清脂質—第2報—
—日本医科大学附属病院集中治療室における16ヶ月間の調査—

(分担)研究者 及川眞一 日本医科大学内科学講座代謝内分泌部門

研究要旨：

日本医科大学附属病院集中治療室に平成20年9月から平成21年12月の間に入室した急性冠症候群(ACS)の患者連続237例(男性180名、女性57名)を対象とし検討した。年齢(平均±標準偏差)は、男性68.1±11.2歳で、女性77.1±10.7歳で、発症後測定された血清脂質(平均±標準偏差)はT-cho 173±41mg/dl、HDL-C 42±11mg/dl、TG 31±61mg/dl、LDL-C(直接法) 73±32mg/dlであった。アキレス腱肥厚は男性36(20%)例、女性8(14%)例に認められた。ACSの初発年齢が男性<55歳、女性<65歳であった29例(男性28例、女性1例)で検討すると、男性で7(25%)例、女性1(9.1%)例にアキレス腱肥厚を認めた。ACS発症初期にLDL-Cは低下するため、血清脂質での評価は行えないが、若年発症のACS患者は、FHを高率に合併している可能性が示された。

A. 研究目的

急性冠症候群(ACS)は冠動脈の粥腫の破綻に伴い発症する急性心筋梗塞や不安定狭心症の総称である。このACS発症には、様々な因子が関与することが知られているが、高LDL-C血症は、最も強力な危険因子である。この高LDL-C血症を呈する代表的な遺伝疾患は家族性高コレステロール血症(FH)であるが、遺伝形式は常染色体優性遺伝で、本邦における発症頻度は500人に1人と遺伝疾患の中では、頻度が高い。一方で、FHは若年性冠動脈疾患を高頻度に合併する疾患であることが知られているが、ACS発症者の中にFHがどの程度存在するかは明らかとなっていない。これを明らかにするため以下の検討を行った。

体優性遺伝で、本邦における発症頻度は500人に1人と遺伝疾患の中では、頻度が高い。一方で、FHは若年性冠動脈疾患を高頻度に合併する疾患であることが知られているが、ACS発症者の中にFHがどの程度存在するかは明らかとなっていない。これを明らかにするため以下の検討を行った。

B. 対象と方法

日本医科大学付属病院集中治療室に平成20年9月から平成21年12月の間に入室した連続237例(男性180名、女性57名)に対し、患者本人から病歴および家族歴の聴取、皮膚黄色腫やアキレス腱肥厚の有無などに関する診察、および、血液生化学検査や冠動脈造影所見の収集を行った。LDL-Cの測定(直接法)は、コレテストLDL(積水メディカル)を用いた。また、診察上アキレス腱肥厚ありと判断された患者に対しては、アキレス腱レントゲン軟部撮影を施行し、アキレス腱厚を測定した。統計解析はWicoxonの検定を用いて行った。

C. 研究結果

対象の年齢の平均値は男性68.1歳(男性180名)で、女性77.1歳(女性57名)であった。その分布を図1に示した。ACSの疾患の内訳は、急性心筋梗塞170例(男性139名、女性31名)、不安定狭心症67例(男性48名、女性19名)であった。発症後測定された血清脂質(平均±標準偏差)は、T-cho 173±41mg/dl、HDL-C 42±11mg/dl、TG 81±61mg/dl、LDL-C(直接法) 73±32mg/dlであった。ACS発症前に何らかの脂質異常症治療薬を投与されていた症例は64例(27%)であった(図2)。また、57例(24.1%)に冠動脈疾患の既往歴があり、その中で若年性冠動脈疾

患(男性<55歳、女性<65歳)の既往を有したものは男性28例(15.6%)、女性1例(1.6%)であった。また、冠動脈疾患の家族歴を有するものは67(28.3%)例であったが、その中で1親等の若年性冠動脈疾患という条件を満たすものは3例(1.3%)のみであった。アキレス腱肥厚(Achilles Tendon Thickness: ATT)を有り、無し、あるいは既に退院しており診察できず不明であった症例はそれぞれ男性で36(20%)、127(70.6%)、17(9.4%)例、女性で8(14%)、38(66.7%)、11(19.3%)例であった(図3)。また、ATTありと判断された患者の、アキレス腱レントゲン上最も厚かった部分の厚さ(平均±標準偏差)は、男性10.9±1.1mm、女性9.7±1mmであった。発症後初回測定の血清脂質(平均±標準偏差)は、ATTの有/無でそれぞれT-cho 191±42 / 169±46mg/dl、HDL-C 42±11 / 45±13mg/dl、TG 97±69 / 108±80mg/dl、LDL-C(直接法) 104±33 / 119±42mg/dlであり(それぞれの分布を図4に示す)、T-choとLDL-Cは、アキレス腱肥厚を有する患者において有意に高値であったが、その平均値は正常範囲であった。また、若年性冠動脈疾患の既往を有する者に限ってATTの有無及び不明に関しての検討を行うと、男性で7(25%)、19(67.9%)、2(7.1%)例で、女性で1(9.1%)、9(75%)、1(25%)例と男性にお

いて高率に ATT を有していた(図 5)。FH ヘテロ接合体の臨床診断(厚生省特定疾患原発性高脂血症調査研究班報告による: 成人用)を用いると、今回の対象患者内には FH の確診例は 13 例(5.5%)、疑い例は 41 例(17.3%)であった(図 6)。

D. 考察

今回 ACS の患者を対象に、発症急性期において、FH の診断を試みたが非常に困難であった。その要因としては、①若年性冠動脈疾患の家族歴の有無の判定が困難であること、②患者の通常の状態の血清脂質の評価が困難であることが挙げられた。今回の検討では、対象患者及びその家族に、冠動脈疾患の家族歴の有無やその発症年齢の聴取を試みたが、家族歴の有無は聴取は可能であったものの、発症年齢に関してはほとんどの例において不明であった。また、ACS の急性期には、炎症性サイトカインが LDL 受容体の発現を上昇させ、LDL-C は著明に低下することが明らかとなっており(NCEP ATP III final report;

<http://www.nhlbi.nih.gov>

[/guidelines/cholesterol/atp3_rpt.htm](http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3_rpt.htm))、今回のように、ACS 発症後の患者では、ATT を有する患者においても正脂血症を呈していることが多かった。さらに、多くの症例において、ACS 発症

後にスタチン系薬剤の投与が開始されてしまうため、もともとの状態の血清脂質の評価は困難であった。これまで、冠動脈疾患における FH の合併頻度に関する報告は少なく、本邦においては馬淵らによる報告のみで、65 歳未満で発症した急性心筋梗塞患者の FH 合併率は 12%としている(馬淵ほか; 動脈硬化, 16(2): 299, 1988)。今回の集団において、65 歳未満で ACS を発症した症例は、男性 74 例、女性 11 例で、その中で、ATT を有していた症例は男性 19 例(25.7%)、女性 1 例(9.1%)と、やはり男性において既報の結果よりも高率に認められた(図 5)。今後は、同様の集団において LDL 受容体の遺伝子解析で FH を診断し、ACS における FH の合併率を明らかにする必要があると考えられた。

E. 結論

ACS 患者は、FH を高率に合併している可能性が示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Hotta K, Nakamura T, Takasaki J, Takahashi H, Takahashi A, Nakata Y, Kamohara S, Kotani K, Komatsu R, Itoh N, Mineo I, Wada J, Masuzaki H, Yoneda M, Nakajima A, Funahashi T, Miyazaki S, Tokunaga K, Hamaguchi K,

- Tanaka K, Yamada K, Hanafusa T, Oikawa S, Yoshimatsu H, Nakao K, Sakata T, Matsuzawa Y, Kamatani N, Nakamura Y.: Screening of 336 single-nucleotide polymorphisms in 85 obesity-related genes revealed McKusick-Kaufman syndrome gene variants are associated with metabolic syndrome. *J Hum Genet.* 54(4):230-5. 2009
- Matsuzaki M, Yokoyama M, Saito Y, Origasa H, Ishikawa Y, Oikawa S, Sasaki J, Hishida H, Itakura H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K, Shirato K, Matsuzawa Y, JELIS Investigators.: Incremental effects of eicosapentaenoic acid on cardiovascular events in statin-treated patients with coronary artery disease. *Circ J.* 73(7):1283-90. 2009
- Oikawa S, Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, Sasaki J, Hishida H, Itakura H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K, Shirato K; JELIS Investigators, Japan.: Suppressive effect of EPA on the incidence of coronary events in hypercholesterolemia with impaired glucose metabolism: Sub-analysis of the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Atherosclerosis.* 206(2):535-9. 2009
- Sone H, Tanaka S, Iimuro S, Oida K, Yamasaki Y, Oikawa S, Ishibashi S, Katayama S, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N: Components of metabolic syndrome and their combinations as predictors of cardiovascular disease in Japanese patients with type 2 diabetes. Implications for improved definition. Analysis from Japan Diabetes Complications Study (JDCS). *J Atheroscler Thromb.* 16(4):380-7. 2009
- Shibata A, Nakagawa K, Sookwong P, Tsuduki T, Oikawa S, Miyazawa T.: delta-Tocotrienol suppresses VEGF induced angiogenesis whereas alpha-tocopherol does not. *J Agric Food Chem.* 23;57(18):8696-704. 2009
- Hotta K, Nakamura M, Nakamura T, Matsuo T, Nakata Y, Kamohara S, Miyatake N, Kotani K, Komatsu R, Itoh N, Mineo I, Wada J, Masuzaki H, Yoneda M, Nakajima A, Funahashi T, Miyazaki S, Tokunaga K, Kawamoto M, Ueno T, Hamaguchi K, Tanaka K, Yamada K, Hanafusa T, Oikawa S, Yoshimatsu H, Nakao K, Sakata T, Matsuzawa Y, Kamatani N, Nakamura Y: Association between obesity and polymorphisms in SEC16B, TMEM18,

GNPDA2, BDNF, FAIM2 and MC4R in a Japanese population. *J Hum Genet.* 54(12):727-31. 2009

Mano-Otagiri A, Iwasaki-Sekino A, Nemoto T, Ohata H, Shuto Y, Nakabayashi H, Sugihara H, Oikawa S, Shibasaki T: Genetic suppression of ghrelin receptors activates brown adipocyte function and decreases fat storage in rats. *Regul Pept.* in press 2009

Kano T, Sugihara H, Sudo M, Nagao M, Harada T, Ishizaki A, Nakajima Y, Tanimura K, Okajima F, Tamura H, Ishii S, Shibasaki T, Oikawa S: Comparison of pituitary-adrenal responsiveness between insulin tolerance test and growth hormone-releasing peptide-2 test: A pilot study. *Peptides.* in press 2010

Saito Y, Kita T, Mabuchi H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Nakaya N, Oikawa S, Sasaki J, Shimamoto K, Itakura H: Obesity as a Risk Factor for Coronary Events in Japanese Patients with Hypercholesterolemia on Low-Dose Simvastatin Therapy. *J Atheroscler Thromb.* in press 2010

庄子真樹(東北大学大学院農学研究科), 仲川清隆(東北大学大学院農学研究科),

浅井明, 及川眞一, 宮澤陽夫(東北大学大学院農学研究科). ヒト血中の脂質グリケーション後期産物の LC-MS/MS 分析. *脂質生化学研究* (51)36-38. 2009

中田和宏, 伊勢雄也, 菅谷量俊, 小坂好男, 片山志郎, 及川眞一, 野澤(石井)玲子, 竹内幸一. スタチン系薬剤の情報提供が服薬コンプライアンスに与える影響の検討 薬局薬剤師による横紋筋融解症に関する情報提供について *医療薬学* 35(8):542-550. 2009

石垣泰(東北大学・分子代謝病学分野), 及川眞一, 片桐秀樹(東北大学・分子代謝病学分野), 岡芳知(東北大学・分子代謝病学分野). Lp(a)アイソフォームの糖尿病性腎症発症に及ぼす影響. *Therapeutic Research* 30(9): 1435-1436. 2009

斉藤喬雄(腎と脂質研究会), 湯川進, 飯野靖彦, 木村健二郎, 杉山敏, 西沢良記, 平野勉, 武曾恵理, 宗正敏, 頼岡徳在, 酒井聡一, 小椋陽介, 服部元史, 及川眞一, 山崎力. 高脂血症を合併した2型糖尿病性腎症における HMG-CoA 還元酵素阻害薬シンバスタチンの腎保護効果を検討する多施設共同研究(MIDN Study) 最終報告. *Therapeutic Research.* 30(9): 1439-1441.

2009

2. 学会発表

(1) 第 52 回日本糖尿病学会年次学術集会

中島泰, 長尾元嗣, 首藤真理子, 加納稔子, 原田太郎, 石崎晃, 谷村恭子, 岡島史宜, 田村秀樹, 杉原仁, 及川眞一: 糖尿病患者の脂質異常症量の異常から質の異常へ 短期糖尿病教育入院におけるリポ蛋白質的变化の検討

原田太郎, 岡島史宜, 藤本奈々, 首藤真理子(明治薬科大学), 長尾元嗣, 加納稔子, 石崎晃, 中島泰, 谷村恭子, 田村秀樹, 石井新哉, 緒方宏泰(明治薬科大学), 杉原仁, 及川眞一: 糖尿病教育入院におけるインスリン投与開始量設定法の検討

谷村恭子, 長尾元嗣, 首藤真理子, 加納稔子, 石崎晃, 原田太郎, 中島泰, 岡島史宜, 田村秀樹, 石井新哉, 杉原仁, 及川眞一: 糖尿病網膜症におけるアポ B48 濃度

岡島史宜, 石川まゆみ(筑波大学大学院人間総合科学研究科), 首藤真理子, 長尾元嗣, 原田太郎, 中島泰, 谷村

恭子, 栗原美樹子, 浅井明, 杉原仁, 島野仁(筑波大学大学院人間総合科学研究科), 及川眞一: スタチン系薬剤のインスリン分泌能に対する影響

(2) 第 81 回日本内分泌学会学術総会

田村秀樹, 石井新哉, 加納稔子, 石崎晃, 杉原仁, 及川眞一: 再摂食による成長ホルモン(GH)分泌促進作用は、Y2 受容体を介して発現される

國井葉(伊藤病院), 吉村弘(伊藤病院), 佐藤尚太郎(伊藤病院), 安田重光(伊藤病院), 松本雅子(伊藤病院), 向笠浩司(伊藤病院), 野口義彦(伊藤病院), 江本直也, 及川眞一, 伊藤公一(伊藤病院), 伊藤國彦(伊藤病院): バセドウ病合併妊娠に PTU を使用した際、MMI に比較して新生児は潜在性甲状腺機能低下症になりやすい

杉原仁, 石崎晃, 加納稔子, 田村秀樹, 石井新哉, 及川眞一: バセドウ病に合併した骨粗鬆症に対するアレンドロネートの効果

石崎晃, 杉原仁, 加納稔子, 田村秀樹, 石井新哉, 及川眞一: バセドウ病による続発性骨粗鬆症

加納稔子, 杉原仁, 石崎晃, 田村秀