

る影響

原田太郎, 中島泰, 佐藤友紀, 竹光秀司, 首藤真理子, 長尾元嗣, 加納稔子, 石崎晃, 谷村恭子, 岡島史宜, 田村秀樹, 杉原仁, 及川眞一

糖尿病の血管内皮機能(%FMD)と神経障害との関連

長尾元嗣, 岡島史宜, 佐藤由紀, 竹光秀司, 首藤真理子, 原田太郎, 中島泰, 谷村恭子, 浅井明, 及川眞一

高脂肪食で誘発される肥満・糖代謝異常が継代的に伝播されるモデルマウスの系統確立の試み

中島泰, 佐藤友紀, 竹光秀司, 首藤真理子, 長尾元嗣, 加納稔子, 石崎晃, 原田太郎, 谷村恭子, 岡島史宜, 田村秀樹, 杉原仁, 及川眞一

脂肪蓄積が糖尿病患者のエネルギー消費量に及ぼす影響について

佐藤友紀, 中島泰, 竹光秀司, 首藤真理子, 長尾元嗣, 加納稔子, 石崎晃, 原田太郎, 谷村恭子, 岡島史宜, 田村秀樹, 杉原仁, 及川眞一

GA/HbA1c は頸動脈プラークの存在を反映する

竹光秀司, 中島泰, 佐藤友紀, 首藤真理子, 長尾元嗣, 加納稔子, 石崎晃, 原田太郎, 谷村恭子, 岡島史宜, 田村秀樹, 杉原仁, 小竹

英俊, 及川眞一

GA/HbA1c 比と糖尿病合併症の検討

谷村恭子, 佐藤友紀, 竹光秀司, 首藤真理子, 長尾元嗣, 加納稔子, 原田太郎, 石崎晃, 中島泰, 岡島史宜, 田村秀樹, 杉原仁, 及川眞一

2型糖尿病における血清アポB48濃度と内臓脂肪量について

(3) 第81回日本内分泌学会学術総会

竹光秀司, 田村秀樹, 佐藤友紀, 長尾元嗣, 首藤真理子, 加納稔子, 石崎晃, 原田太郎, 中島泰, 谷村恭子, 岡島史宜, 杉原仁, 江本直也, 及川眞一

クッシング症候群術後に原発性アルドステロン症を診断された妊娠希望女性

石崎晃, 杉原仁, 竹光秀司, 佐藤友紀, 長尾元嗣, 首藤真理子, 加納稔子, 原田太郎, 中島泰, 谷村恭子, 岡島史宜, 田村秀樹, 及川眞一

両側褐色細胞腫の症例

佐藤友紀, 田村秀樹, 竹光秀司, 長尾元嗣, 首藤真理子, 加納稔子, 石崎晃, 原田太郎, 中島泰, 谷村恭子, 岡島史宜, 杉原仁, 峯克也, 竹下俊行, 清水一雄, 寺本明, 及川眞一

両側副腎摘出患者の出産例

加納稔子, 根本崇宏, 石崎晃, 田村秀樹, 杉

原仁, 及川眞一, 芝崎保  
初代培養ラット視床下部細胞を用いた  
GHRP-2 の HPA 軸に対する作用機序の解明

村秀樹, 杉原仁, 及川眞一  
抗GAD抗体の推移を観察しえた劇症1型糖  
尿病の1例

---

### 第31回日本肥満学会

長尾元嗣, 岡島史宜, 佐藤友紀, 竹光秀司,  
首藤真理子, 原田太郎, 中島泰, 谷村恭子,  
浅井明, 及川眞一  
選抜交配により作成した新規肥満・糖尿病  
モデルマウスにおける脂肪細胞の検討

### G. 知的財産権の取得状況

1. 特許取得  
なし

2. 実用新案登録  
なし

3. その他  
なし

---

堀田紀久子, 中田由夫, 松尾知明, 蒲原聖  
可, 和田淳, 小谷一晃, 嶺尾郁夫, 浜口和之,  
益崎裕章, 船橋徹, 宮崎滋, 徳永勝人, 田中  
喜代次, 山田研太郎, 花房俊昭, 及川眞一,  
吉松博信, 坂田利家, 松澤佑次, 中尾一和  
欧米人で同定された肥満感受性領域の日本  
人における検討

### 第25回日本糖尿病合併症学会

及川眞一  
血管合併症とニュートリノジェノミックス  
ω3 と動脈硬化

### 第47回日本糖尿病学会関東甲信越地方会

岡島史宜, 佐藤友紀, 竹光秀司, 長尾元嗣,  
加納稔子, 原田太郎, 中島泰, 谷村恭子, 田

1

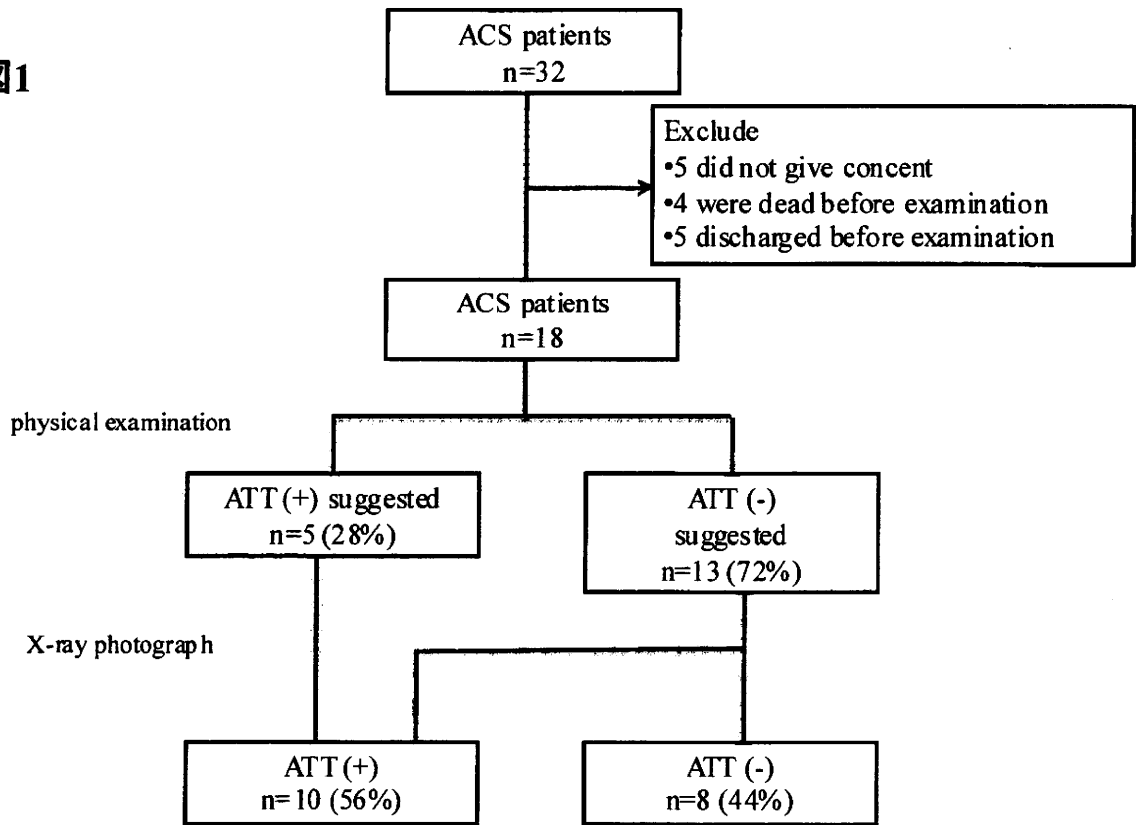
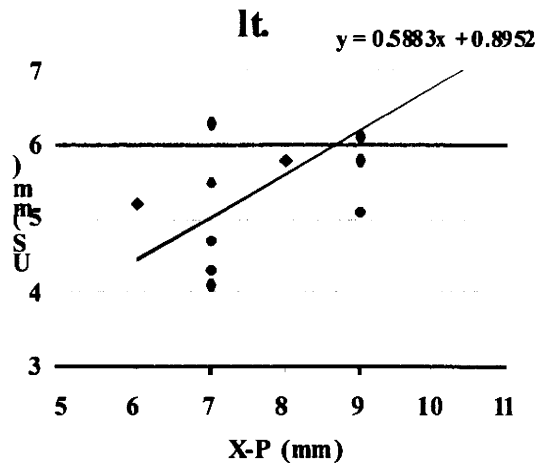
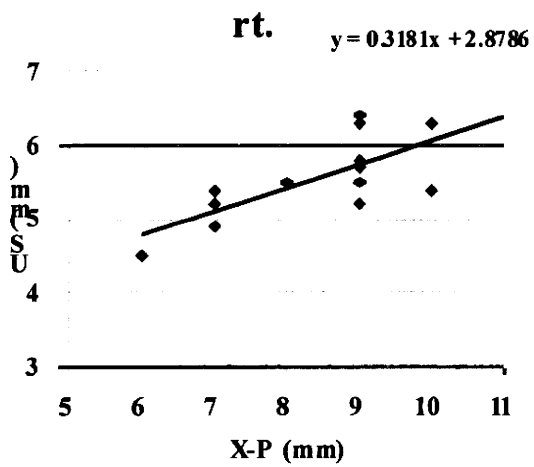


图2



**研究要旨** 当科及び関連施設での家族性高コレステロール血症(FH)患者の高齢化について及び全国17施設で施行している糖尿病合併脂質異常症コホート研究の動脈硬化性疾患合併要因について検討した。

**目的、方法** 1) FH患者の高齢化 当科及び関連施設のFHでの外来患者を高年齢者、非高年齢者に分類し、診断年齢、合併疾患、現在の検査値、治療歴等を比較した。

2) 糖尿病合併高脂血症患者の検討 全国17施設にて施行しているコホート研究の登録後5年間の動脈硬化性疾患合併例について背景因子等につき検討した。

**結果** 1) FH患者の高齢化、非高年齢者群は37%が虚血性心疾患等のイベント罹患歴があり、過半がイベント発症時に初めてFHと診断されていた。高年齢者群に比しメタボリック症候群の合併が多くかった。2) 糖尿病合併高脂血症、糖尿病コホート患者2812名のうち、脂質異常症合併者を1880名に認め5年間で虚血性心疾患77名、脳梗塞57名を認めた。HDL低値が双方の、LDL高値が前者の、HbA1C高値を後者に認めた。

#### A. 研究目的

1) 家族性高コレステロール血症(FH)患者の高齢化 当研究班の尽力により家族性高コレステロール血症(FH)ホモ患者が特定疾患に認定され、FHへの関心が再び高まりつつある。一方FHは、ストロングスタチンを初めとする強力な高脂血症薬が普及し、虚血性心疾患等のイベント発症年齢が高齢化している可能性も推測される。これらを踏まえ、当科及び関連施設のFHの外来患者につき検討した。

2) 糖尿病合併高脂血症患者の検討 高齢化の進展も相まって複数の生活習慣病理慣例が増加している。糖尿病患者は虚血性心疾患罹患年齢が14歳若いというカナダの大規模研究もあり全国17施設にて施行しているコホート研究の登録後5年間の動脈硬化性疾患合併例について背景因子等につき検討した。

#### B&C. 研究方法と結果

**方法** 1) FH患者の高齢化 当科及び関連施設のFHでの外来患者を高年齢者、非高年齢者に分類し、診断年齢、合併疾患、現在の検査値、治療歴等を比較した。2) 糖尿病合併高脂血症患者の検討 全国17施設にて施行しているコホート研究の登録後5年間の

動脈硬化性疾患合併例について背景因子等につき検討した。

**結果** 主なものを記す

1) FH患者の高齢化

① 外来患者のFHヘテロ患者は18歳以下の13名は本検討から除外し、男性39、女性40名、計79名を対象とした。家族歴80.7%、腱黄色種93.7%、FH診断平均年齢46.8歳、現年齢64.8歳であった。血圧127.9/73.5 mmHg、HbA1C6.43%に認めた。②65歳で区分すると非高年齢者は38名、高年齢者は41名、虚血性心疾患/脳血管障害(IHD/CVA)の合併は各々37.27%、診断年齢は38.5、53.0歳、糖尿病、高血圧症、メタボリック症候群の合併は31/28%、44/50%、38/17%であった。③非高年齢者/高年齢者のイベント発症者は14/11名で診断年齢は42.6/58.0歳、糖尿病、高血圧症、メタボリック症候群の合併は56/25%、67/91%、29/45%であった。脂質プロフィールは非高年齢発症群において中性脂肪高値、HDL低値の傾向にあった。高年齢発症群には特に有意差を認めなかった。非高年齢発症群においてLDL-C、nonHDL-C、LDL/HDL比が高値の傾向にあった。本統計からは外したがホモ症例は1例である。家族3名

全員をヘテロ症例としてみているが、上記の結果とほぼ一致していた。

2) 糖尿病合併脂質異常症、全国17施設より糖尿病コホート患者2812名を2004年度に登録し経過を観察している。登録時IIa型及びIIb型と記載又はLDLC120mg/dl以上、又はTG150mg/dl以上、又はHDL40mg/dl未満、及び高脂血症薬服用者を脂質異常者とする1880名に及んだ。これらの登録時成績と5年経過時のイベント成績を解析した。5年間で134名、男性69名、女性65名、内訳はIHD77名(急性冠症候群37名、心筋梗塞17名、狭心症11名、虚血性心不全12名)、脳梗塞57名、

死亡33名をみとめた。年率では発症率(／年)虚血性心疾患1.02%、脳血管障害(脳梗塞)0.75%、死亡0.44%であった。虚血性心疾患及び脳梗塞におけるHbA1C, LDL, HDL, TGは各々6.95/7.19%, 126.6/119.4, 51.1/50.4, 119.0/134.0mg/dlであった。全体の平均値より心血管病はLDL高値、HDL低値、脳血管障害はHbA1C高値、HDL低値の傾向にあった。イベント発症者を年代別に65歳未満、前期高齢者、後期高齢者にかけて検討した。虚血性心疾患は全体及び後期高齢者で、脳梗塞は全体、非高齢者、後期高齢者において各々HDLが負の危険因子であった。L/H比等についても検討した。

#### (倫理面への配慮)

名古屋大学医学部倫理委員会で試験の妥当性を検討し承認をえた。

#### D&E. 考察と結論

結論) 名古屋大学附属病院老年内科及び関連病院外来通院中のFHヘテロ79名、平均年齢65歳を、高齢者、非高齢者に分類し、IHD/CVA合併率、各生活習慣病合併率、脂質等の検査値を検討した。非高齢症群にて糖尿病、高血圧症の合併が多い傾向にあった。L/H比も高値の傾向にあった。

コホート研究として17施設より2型糖尿病2812名登録し、5年経過時点で脂質異常症と診断した1880名についてIHD/CVA合併率に付き、血清脂質値の関与を中心に検討した。発症者は虚血性心

疾患77名(急性冠症候群37名、急性心筋梗塞17名、狭心症11名、虚血性心不全12名)脳梗塞57名、死亡33名、発症率(／年)全体2.21%、IHD1.02%、CVA0.75%、死亡0.44%、IHD,CVAともHDL-Cが負の危険因子になる傾向を認め、IHDにおいてはLDLが危険因子になる傾向L/H比についても検討した。

考察 1) FHの高齢化、FHヘテロ患者にも高齢の患者層が存在し、若年にて動脈硬化生疾患を発症する患者層とは脂質プロファイル等に違いがある可能性が示唆された。今後遺伝子解析等を進めていく予定である。2) 糖尿病合併脂質異常症、脂質異常症の合併により動脈硬化生疾患が増えHDL及びLDLのリスクが再確認された。至適コントロールレベル等につき、今後も検討していくべきと推測された。

#### F. 健康危険情報

現在のところ認めていない。

#### G. 研究発表

##### (1) 論文発表

- 1: Zhang XH, Yokoo H, Nishioka H, Fujii H, Matsuda N, Hayashi T, Hattori Y. Beneficial effect of the oligomerized polyphenol oligonol on high glucose-induced changes in eNOS phosphorylation and dephosphorylation in endothelial cells. *Br J Pharmacol.* 2010;159:928-938
- 2: Hayashi T, Iguchi A. Possibility of the regression of atherosclerosis through the prevention of endothelial senescence by the regulation of nitric oxide and free radical scavengers. *Geriatr Gerontol Int.* 2010;10: 115-130
- 3: Kishimoto N, Hayashi T, Sakuma I, Kano-Hayashi H, Tsunekawa T, Osawa M, Ina K, Iguchi A. A hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor improves endothelial function within 7 days in patients with chronic hemodialysis. *Int. J. Cardiol.* 2010; 145: 21-26
4. Ina K, Hayashi T, Nomuraa H, Ishitsukaa A, Hirai H, Iguchi A. Depression, quality of life (QoL) and will to live of community-dwelling postmenopausal women in three Asian countries: Korea, China and Japan. *Archive Ger. Gel.* 2011 (in press).

5. de Nigris F, Crudele V, Giovaneb A, Hayashii T, Mohammed Al-Omranj M, Louis J. Ignarroj L.J., Napoli C et al. CXCR4/YY1 inhibition impairs VEGF network and angiogenesis during malignancy Proc. Natl Acad Sci USA 2010;107:14484-89

6. Ochiai M, Hayashi T, Morita M, Ina K, Maeda M, Watanabe F, Morishita K Short-term effects of L-citrulline supplementation on arterial stiffness in middle-aged men Int. J. Cardiology 2011 (in press)

7. Hayashi T, Nomura H, Ina K, Kato T, Hirose T, Nonogaki Z, Suzuki Y. Place of death for the elderly in need of end-of-life home care: A study in Japan Arch Gerontol Geriatr 2011 (in press)

8. Claudio Napoli, Francesco Cacciatore, Toshio Hayashi, Amelia Casamassimi, Costanza Casini, Mohammed Al-Omran, Louis J. Ignarro Endothelial Progenitor Cells as Therapeutic Agents in the Microcirculation. Atherosclerosis 2011 (in press)

9. Matsui-Hirai H, Hayashi T, Yamamoto S, Ina K, Maeda M, Kotani H, Iguchi A, Ignarro L.J., Hattori Y. Dose-Dependent Modulatory Effects of Insulin on Glucose-induced Endothelial Senescence in vitro and in vivo: A Relationship between Telomeres and Nitric Oxide J Pharmacol Exp Ther 2011 (in press)

#### 【書籍】

林 登志雄 疾患からみた薬理学 改訂3版 骨粗鬆症 2011 (in press)

(2) 学会発表 (主なもののみ)

#### <国内>

1. 第52回日本老年医学会学術集会 2010年6月24-26日 神戸 シンポジウム; 老化と内皮機能障害/動脈硬化 林 登志雄

2. 14<sup>th</sup> International Congress of Endocrinology 2010年3月25-30日 Kyoto Interactions of glucose and insulin in regulation of replicative and stress-induced endothelial senescence

The relationship between telomere and nitric oxide

Hayashi T Mastui- Hirai H, Ina K, Iguchi A.

#### <海外>

3. The 20<sup>th</sup> Korea Lipid and Atherosclerosis Society Annual Meeting 2010年9月7-8日 Seoul Korea Special Invited Lecture Clinical Approach for Atherosclerosis in Elderly Hayashi T.

4. 2010 American Geriatric Society ANNUAL SCIENTIFIC MEETING 2010年3月25-30日 Orlando FL, USA

Differences in the risk of stroke and ischemic heart disease by age among diabetic patients receiving insulin therapy. Hayashi T, Itoh H, Watanabe H, Hattori Y, Ohru T, Yoshimizu M, Yokote, K., Nomura H, Umegaki H, Iguchi A, J.CDM-group

5. Depression, quality of life and will to live of community dwelling postmenopausal women in three Asian countries: Korea, China and Japan Ina K, Hayashi T, Nomura H, Ishitsuka A, Hirai H, Iguchi A

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

家族性高コレステロール血症の遺伝子解析

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受容体遺伝子の変異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、高コレステロール血症、黄色腫、若年性動脈硬化症を主徴とし、若年齢から狭心症や心筋梗塞を発症するので、予防のためには早期診断、早期治療が必要である。FHの原因遺伝子としては、古くからLDL受容体が知られているが、近年、LDL受容体機能に関わる分子であるPCSK9やARH(LDLRAP1)が同定され、その機能が明らかになってきた。本年は、国立循環器病研究センター糖尿病・代謝内科受診中で、臨床的に家族性高コレステロール血症と診断された200例について、LDL受容体、PCSK9、ARH遺伝子の解析を行った。さらに、LDL受容体およびPCSK9遺伝子の変異について、臨床像との関連についても調べ、興味ある所見を得たので報告する。

A. 研究目的

家族性高コレステロール血症(FH)は、LDL受容体およびその関連遺伝子の変異による遺伝病であり、常染色体性優性の遺伝型式をとる。ホモ接合体は、幼少期よりの著明な高コレステロール血症、皮膚および腱黄色腫、若年性動脈硬化症を呈し、治療なしでは20歳まで生きられないと言われている。ヘテロ接合体は、ホモ接合体ほどではないが、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。F

Hの確定診断のため、また、重症FHを選別して積極的な治療を行うことを目的として、国立循環器病研究センター糖尿病・代謝内科受診中で、臨床的にFHと診断された患者について、LDL受容体、ARH(LDLRAP1)、PCSK9遺伝子の解析を行った。さらに、LDL受容体およびARH(LDLRAP1)遺伝子変異患者について、臨床像の違いについて検討したので報告する。

B. 研究方法

国立循環器病研究センター糖尿病・代謝内科外来にてフォローされ、臨床的にFHヘテロ接合体と診断され、書面で遺伝



子解析の同意が得られた症例 200 例を対象とした。それぞれの患者に対して通常診療の採血の際に 10 ml の血液を EDTA 採血して DNA を抽出した。LDL 受容体遺伝子は 18 エキソンすべてについて、PCSK9 遺伝子は 12 エキソンすべてについて、ARH (LDLRAP1) は 9 エキソンすべてについて、およびエキソン-イントロバウンダリーについて、ダイレクトシーケンスを行った。

本研究のプロトコールは、国立循環器病研究センターの倫理委員会にて承認されている (M17-56-4)。

### C. 研究結果

#### 1. LDL 受容体遺伝子変異

臨床的に家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体と診断された 200 例について、LDL 受容体遺伝子の 18 エキソンおよびエキソン-イントロバウンダリーすべてについてシーケンスを行ったところ、92 例 (46%) に 29 種類の変異が検出され

た (図 1)。変異の部位は、第 1 エキソンから第 18 エキシソンのすべてに認められた。変異の種類は点変異 (T56M、G77C、R115H、C160R、C167Y、E228K、D266N、E357X、Y375C、F383V、F403L、D433H、L442R、L568V、C681S、P685L、V797M、K811X、A860V)、スプライシング変異 (IVS 2g-1c、IVS 10g+1a、IVS 12t+2c、IVS 15-2del a)、フレームシフト変異 (K7fsX27、G218fsX229、G701fsX708、V806fsX931) その他であった。変異の中でも集積している変異 7 種類について、冠動脈疾患 (CAD) 合併の頻度を図 2 に示す。C338S 変異において、CAD を高頻度に合併することが示された。

#### 2. PCSK9 遺伝子変異

PCSK9 遺伝子の 12 エキソンおよびエキソン-イントロバウンダリーすべてについてシーケンスを行ったところ、18 例 (9%) に 2 種類の変異が検出された (図 3)。いずれも第一エキソンに存在する変異で

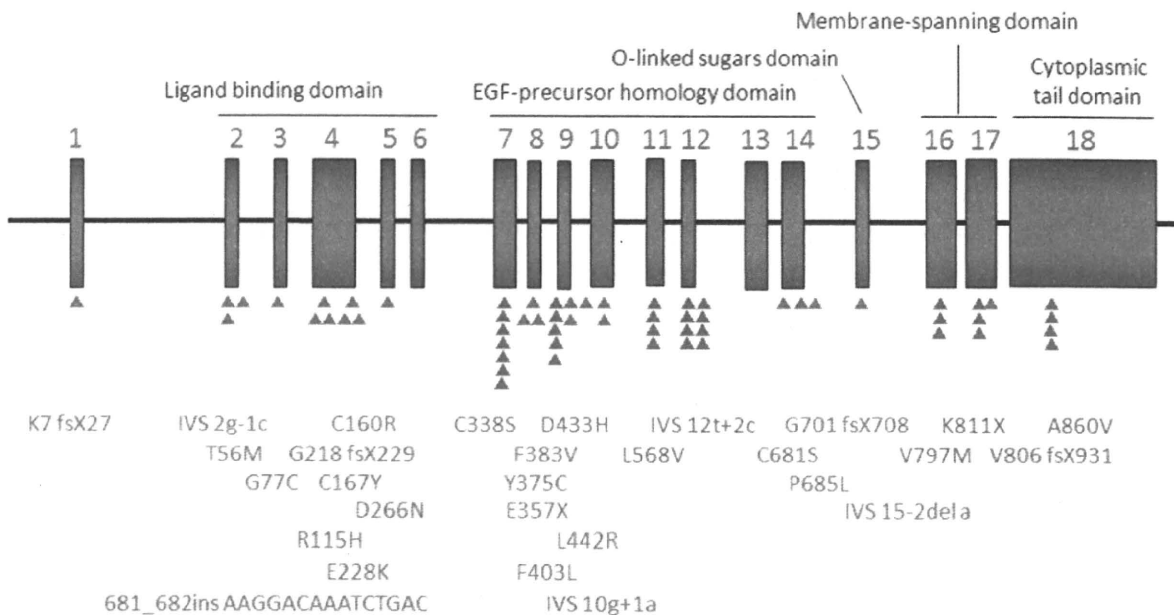


図 1. LDL 受容体遺伝子の変異の部位と種類

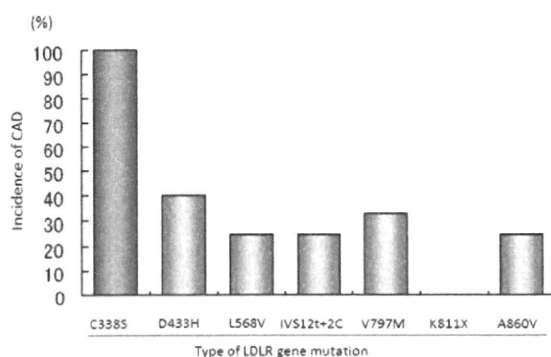


図2. LDL受容体遺伝子の変異の種類とCAD合併の頻度

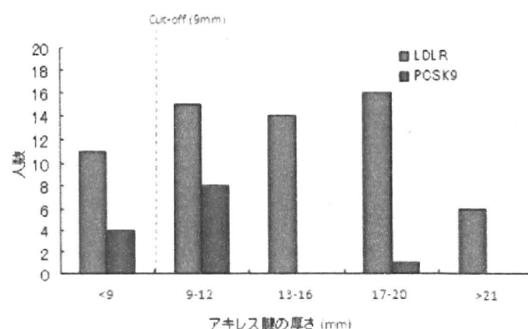


図5. LDL受容体遺伝子変異とPCSK9遺伝子変異によるFHのアキレス腱の厚さの分布

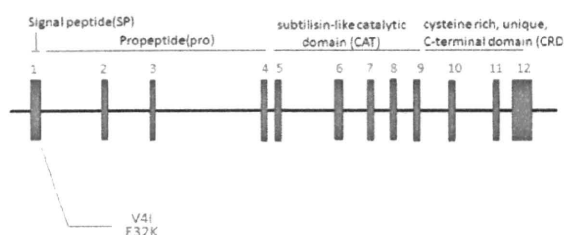


図3. PCSK9遺伝子の変異の部位と種類

あった。PCSK9 遺伝子変異による FH と、LDL 受容体遺伝子変異による FH との臨床像の比較を行った。PCSK9 変異例と LDL 受容体変異例の未治療時の LDL-C 値の分布を図 4 に示す。

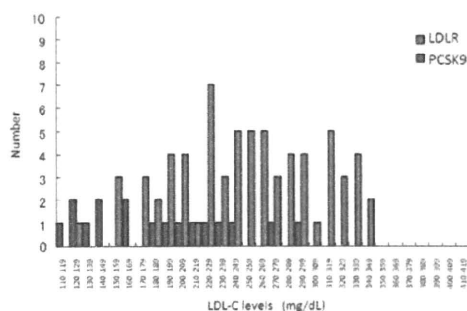


図4. LDL受容体遺伝子変異とPCSK9遺伝子変異によるFHの未治療時LDL-C値の分布

LDL 受容体遺伝子変異例に比し、PCSK9 遺伝子変異例は、未治療時 LDL-C 値が低値に分布していた。

PCSK9 変異例と LDL 受容体変異例の未治療時のアキレス腱の厚さの分布を図 5 に示す。アキレス腱の厚さは、LDL 受容体遺伝子変異例に比し PCSK9 遺伝子変異例において低値を示す傾向が認められた。平成 19 年度の本研究の成果である、FH の診断基準 (FH Index 法) を表 1 に示す。

#### 1. 未治療時の LDL コレステロール値

160 - 179 mg/dL	1 点
180 - 199 mg/dL	2 点
200 mg/dL 以上	4 点

#### 2. 家族歴 (二親等)

- 以下の項目に該当の場合…… 2 点
- ・若年性冠動脈疾患 (男性 < 55 歳、女性 < 65 歳)
  - ・LDL コレステロール値 > 180 mg/dL (> 15 歳)

または、FH と確定診断されている場合…… 4 点

#### 3. 以下の項目に該当の場合…… 6 点

- ・腱黄色腫または、皮膚結節性黄色腫が存在する。
- ・X線軟線撮影またはゼロラジオグラフィーによるアキレス腱肥厚の判定 (側面で最大径 9 mm 以上)

4. 若年性角膜輪(<50歳)あるいは若年性冠動脈疾患(男性<55歳、女性<65歳)がある場合……4点

5. LDLレセプターおよび関連遺伝子変異が認められた場合……8点

LDLレセプター活性低下(健常人の80%未満)は診断の参考

各項目ごとの合計点数が、6点以上でFH疑い、8点以上で確定診断とする。

表1. FH Index 法による診断法

LDL 受容体遺伝子変異例と PCSK9 遺伝子変異例とのFH Index 法による点数分布を図6に示す。

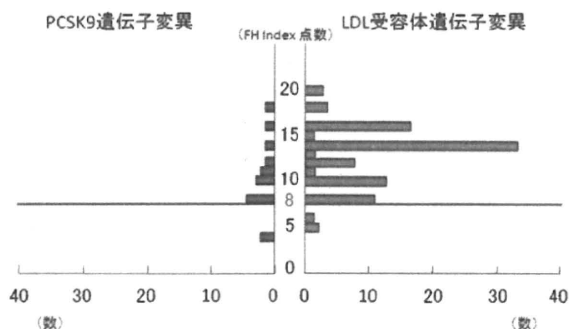


図6. LDL受容体遺伝子変異例とPCSK9遺伝子変異例のFH Index点数分布

LDL 受容体遺伝子変異例の96.8%、PCSK9 遺伝子変異例の80%が、FH Index 法により診断されることが示された。

3. ARH(LDLRAP1) 遺伝子変異  
ARH(LDLRAP1) 遺伝子の9エクソンおよ

びエクソン-イントロンバウンダリーすべてについてシーケンスを行ったところ、2例(1%)に1種類の変異が検出された(図7)。

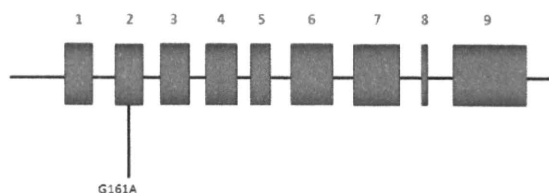


図7. ARH(LDLRAP1) 遺伝子の変異の部位と種類

臨床的にFHと診断された200例における遺伝子の変異とその頻度のまとめを図8に示す。全体の56%にLDL受容体、PCSK9、ARH 遺伝子の変異を認め、44%は変異を認めなかった。

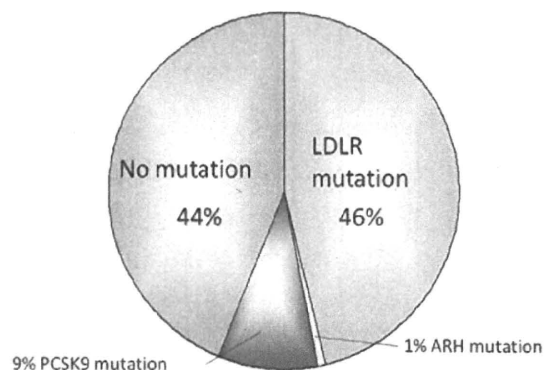


図8. FHにおける変異遺伝子とその頻度

#### D. 考察

臨床的にFHと診断された200例の遺伝子解析を行い、LDL 受容体遺伝子の変異を46%に、PCSK9 遺伝子の変異を9%に、ARH 遺伝子の変異を1%に認めた。44%には、遺伝子の変異を認めなかった。LDL 受容体遺伝子変異の中でも、CAD を高率に合併する変異を見つけることができた。LDL 受容体の遺伝子解析は、FH の確定診断のツールだけでなく、その予後を予測が

可能であることが示唆された。FHにおいては、LDL-C値やHDL-C値を始め、加齢、冠動脈疾患の家族歴、高血圧、糖尿病、喫煙の習慣、アキレス腱厚さがCADのリスクになることを報告してきた。本年度の研究の成果より、LDL受容体変異の中でも、C338S変異はCADのリスク因子であることが明らかになった。FHの治療方針を決定には、FHの予後を直接左右するCADのリスクを考慮する必要がある。C338S変異もリスクの1つであることが示され、本変異を有する例に対しては、より若年例から、より積極的な脂質低下治療を開始することが勧められる。

PCSK9は、LDL受容体の分解に関わるプロテアーゼであり、その機能低下変異で低コレステロール血症、機能上昇変異で高コレステロール血症を示すことで知られている。今回、検出された遺伝子変異のV4I、E32Kは、機能上昇変異として既に報告されている。本研究の成果より、臨床的にFHと診断された例の中で、9%の例にPCSK9遺伝子変異を有する例があったこと、これらの例は、LDL受容体遺伝子変異を有する例に比し、比較的軽症であることが明らかになった。FHの診断基準であるFH Indexは、平成19年の研究成果として報告した。PCSK9遺伝子変異例においては、80%の例で8点以上であることがわかり、FH Index法はPCSK9遺伝子変異によるFHの診断にも有用であることがわかった。

ARH(LDLRAP1)は、常染色体性劣性遺伝型式を示す高コレステロール血症から同定された遺伝子である。ホモ接合体において、高コレステロール血症、巨大な黄色腫、若年性冠動脈疾患を示す。本研究

の成果により、FHヘテロ接合体と診断された例の中で、ARHのヘテロ接合体を見出した。ARHは、ホモ接合体で症状を示すとされているが、本変異はヘテロ接合体で症状を現わしていた。メカニズムについては明らかではないが、ヘテロ接合体において症状を現わすARHが存在することが明らかになり、ARHの機能を解明する手掛かりとなると考えられた。

## E. 結論

臨床的にFHと診断された200例について遺伝子解析を行い、LDL受容体、PCSK9およびARH遺伝子の変異を見出した。さらに、遺伝子変異と臨床像との関連についても検討した。

## 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

(欧文)

- 1) Kang J, Tachibana Y, Kanata W, Mahara A, Harada-Shiba M, Yamaoka T  
Liver-targeted siRNA delivery by polyethylenimine(PEI)-pullulan carrir: Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2010; 18: 3946-3950
- 2) Fujita Y, Kakino A, Harada-Shiba M, Sato Y, Otsui K, Yoshimoto R, and Sawamura T  
C-Reactive Protein Uptake by Macrophage Cell Line via Class-A Scavenger Receptor. Clinical Chemistry, 2010; 56, 3: 478-481
- 3) Harada-Shiba M, Sugisawa T, Makino H, Abe M, Tsushima M, Yoshimasa Y, Yamashita T, Miyamoto Y, Yamamoto A, Tomoike H, Yo-

koyama S

Impact of statin treatment on the clinical fate of heterozygous familial hypercholesterolemia. J Atheroscler Thromb, 2010; 17, 7: 667-674

(和文) なし

## 2. 総説

欧文 なし

和文

### 1) 斯波真理子

「家族性高コレステロール血症 (FH)」  
循環器病研究の進歩 (通巻50号) Vol.XXXI  
No.1 25-33 2010

### 2) 山本剛史, 斯波真理子

「LDL受容体のあらたな制御機構と治療戦略」  
医学のあゆみ Vol.234 Nos.7,8 754-757 2010

### 3) 斯波真理子, 山下貴裕

「ARHとPCSK9」  
Medical Practice Vol.27 No.03 494-495 2010

### 4) 斯波真理子, 山下貴裕

「家族性高コレステロール血症の治療」  
Medical Practice Vol.27 No.03 527-532 2010

### 5) 山本剛史, 斯波真理子

「PCSK9阻害薬の可能性」  
Mebio, 2010; 27(5):54-62

## 3. 著書

欧文

### 1) Iwamoto N, Harada-Shiba M

Intratracheal gene transfer using polyplex nanomicrospheres and their application to cardiology, Nano-medicine and Cardiovascular System, edited by Victor R. Preedy, Science Publishers, in press

学会発表

(国内)

### 1) 斯波真理子

家族性高コレステロール血症  
第10回動脈硬化教育フォーラム, 教育講演,  
2010年2月, 広島

### 2) 斯波真理子

家族性高コレステロール血症の性差  
日本性差医学医療学会, シンポジウム, 2010年2  
月, 東京

### 3) Harada-Shiba M, Sugisawa T, Makino

H, Abe M, Tsushima M, Yoshimasa Y, Yamashita  
T, Miyamoto Y, Yamamoto A, Tomoike H, Yo-  
koyama S Impact of statin treatment on the clinical  
fate of heterozygous familial hypercholesterolemia  
日本循環器学会, シンポジウム, 2010年3月,  
京都

### 4) 鈴木彩香, 馬原淳, 山下敦, 姜貞勲

, 森反俊幸, 斯波真理子, 山岡哲二  
血中LDL濃度の低下効果を有するガラクトース  
修飾デキストラン硫酸の合成と評価  
日本再生医療学会, ポスター発表, 2010年3月,  
広島

### 5) 中谷理恵子, 宮本恵宏, 大畑洋子,

斯波真理子, 山下貴裕, 榎野久士, 岸本一郎  
医長障害を繰り返すミトコンドリア糖尿病  
(3243変異)に対してBOT療法を検討した一例  
第53回日本糖尿病学会年次学術集会, 口頭発  
表, 2010年5月, 岡山

### 6) 内田智士, 位高啓史, Qixian Chen,

長田健介, 宮田完二郎, 斯波真理子, 片岡一則  
コンドロイチン硫酸添加型ナノミセルの機能解  
析—組織傷害性軽減による安全かつ効率的な  
遺伝子導入  
遺伝子・デリバリー研究会第10回シンポジウム  
, 2010年6月, 北海道

### 7) 柴田映子, 井上麻衣, 宮田完二郎,

位高啓史, 西山伸宏, 石井武彦, 西川元也, 高倉喜高, 片岡一則, 斯波真理子

PEG-P [Asp-(DET)] を用いた気管内投与による遺伝子導入-臨床応用に向けての炎症変化軽減の試み-

遺伝子・デリバリー研究会第10回シンポジウム, ポスター発表, 2010年6月, 北海道

8) 山本剛史, 斯波真理子, 和田俊輔, 生川径祐, 鳥越秀峰, 佐々木澄美, 山岡哲二, 今西武, 小比賀聡

新規PCSK9阻害薬の開発: 2', 4' -BNA/LHA修飾型人工核酸による抗高コレステロール血症作用の評価

遺伝子・デリバリー研究会第10回シンポジウム, 2010年6月, 北海道

9) 鎌田和加子, 橘洋一, 姜貞勲, 井上麻衣, 斯波真理子, 小比賀聡, 山岡哲二

糖修飾カチオン性キャリアを用いたsiRNAによる高コレステロール血症治療

遺伝子・デリバリー研究会第10回シンポジウム, ポスター発表, 2010年6月, 北海道

10) 橘洋一, 鎌田和加子, 姜貞勲, 斯波真理子, 山岡哲二

肝細胞指向性キャリアーを用いた抗ApoB siRNAのデリバリー

遺伝子・デリバリー研究会第10回シンポジウム, 2010年 6月, 北海道

11) 和田俊輔, 山本剛史, 井上麻衣, 柴田映子, 山岡哲二, 鳥越秀峰, 小比賀聡, 斯波真理子

機能性siRNA投与による家族性高コレステロール血症に対する新しい治療薬の開発

遺伝子・デリバリー研究会第10回シンポジウム, ポスター発表, 2010年6月, 北海道

12) Harada-Shiba M, Makino H, Miyamoto Y, Kishimoto I, Iwamoto N, Yokoyama S, Tomoike H

Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia (FH)

第42回日本動脈硬化学会総会・学術集会、シンポジウム, 2010年7月, 岐阜

13) Harada-Shiba M

Management of familial hypercholesterolemia (FH)

第42回日本動脈硬化学会総会・学術集会、シンポジウム, 2010年7月, 岐阜

14) Harada-Shiba M

Long term effect of LDL-apheresis on familial hypercholesterolemia

第42回日本動脈硬化学会総会・学術集会、ランチョンセミナー, 2010年7月, 岐阜

15) Ohta N, Harada-Shiba M, Miyamoto Y, Makino H, Yamamoto S, Fujiyama H, Sano T, Sano M, Tomoike H

Geneti analysis of familial hypercholesterolemia

第42回日本動脈硬化学会総会・学術集会、ポスター発表, 2010年7月, 岐阜

16) Yamamoto T, Harada-Shiba M, Wada S, Torigoe H, Yamaoka T, Narukawa K, Imanishi T, Obika S

Antisense Therapy for Dyslipidemia : 2',4'-BNA/LNA-Modified Oligonucleotide Targeting PCSK9

第42回日本動脈硬化学会総会・学術集会、ポスター発表, 2010年7月, 岐阜

17) Yuasa Y, Makino H, Osaki T, Mnamino N, Usami M, Ishikawa Y, Yoshimasa Y, Tomoike H, Harada-Shiba M

Proteomic analysis of substances removed by LDL-Apheresis(LDL-A)treatment

第42回日本動脈硬化学会総会・学術集会、ポスター発表, 2010年7月, 岐阜

18) Wada S, Yamamoto T, Yamaoka T, Obika S, Harada-Shiba M

- Therapeutic approach for homozygous familial hypercholesterolemia by using 2',4'-BNA/LNA-modified small-interfering RNA  
第42回日本動脈硬化学会総会・学術集会, ポスター発表, 2010年7月, 岐阜
- 19) Asada T, Kodama M, Fujiwara A, Murakami M, Yoshida R, Sano T, Sano M, Ito Y, Hirano T, Harada-Shiba M  
Analysis of LDL and sdLDL measurement in familial hypercholesterolemia(FH) patients  
第42回日本動脈硬化学会総会・学術集会, ポスター発表, 2010年7月, 岐阜
- 20) 姜貞勲, 橘洋一, 鎌田和加子, 馬原淳, 斯波真理子, 山岡哲二  
プルラン修飾キャリアーによるApo B siRNAの肝臓選択的デリバリー  
第59回高分子討論会、一般口演、2010年9月, 札幌
- 21) 和田俊輔, 山本剛史, 鳥越秀峰, 小比賀聡, 斯波真理子  
架橋型人工核酸2',4' -BNA/LNAを用いた家族性高コレステロール血症に対する遺伝子治療の開発  
第4回バイオ関連化学シンポジウム、2010年9月, 大阪
- 22) 中谷萌夏, 斯波真理子, 山本剛史, 和田俊輔, 生川径祐, 鳥越秀峰, 佐々木澄美, 山岡哲二, 今西 武, 小比賀 聡  
家族性高コレステロール血症治療を目的とした高機能性核酸医薬の開発 (2)  
第60回日本薬学会近畿支部総会・大会, 一般口演, 2010年10月, 大阪
- 23) 小川浩司, 西垣孝行, 四井田英樹, 高橋裕三, 吉田幸太郎, 西岡宏, 峰崎純一, 染川将太, 林輝行, 岩宮正, 池田智明, 岩本紀之, 榎野久士, 斯波真理子  
家族性高コレステロール血症 (FH) ホモ接合型妊婦に関するLDL-apheresisの経験  
第31回日本アフェレシス学会学術大会, 2010年11月, 千葉
- 24) 湯浅由美子, 榎野久士, 岩本紀之, 尾崎司, 南野直人, 宇佐美眞, 斯波真理子  
「LDL-Aによって除去される動脈硬化危険因子について」排液Proteome解析からの検討  
第31回日本アフェレシス学会学術大会, 2010年11月, 千葉
- 25) 榎野久士, 岩本紀之, 岸本一郎, 斯波真理子  
家族性高コレステロール血症ホモ接合体におけるLDLアフェレシス治療  
第31回日本アフェレシス学会学術大会, 2010年11月, 千葉
- 26) 岩本紀之, 榎野久士, 斯波真理子  
FHにおける妊婦とLDLアフェレシス  
第31回日本アフェレシス学会学術大会, 2010年11月, 千葉
- 27) 斯波真理子, 湯浅由美子, 榎野久士, 岩本紀之, 宇佐美眞, 岡島年也  
LDLアフェレシスに除去される物質と病態  
第31回日本アフェレシス学会学術大会, 2010年11月, 千葉
- 28) 山岡哲二, 斯波真理子, 姜貞勲, 山下敦, 鈴木彩香, 馬原淳  
新しい病医物質除去システムへのチャレンジ: DNCS  
第31回日本アフェレシス学会学術大会, 2010年11月, 千葉
- 29) 斯波真理子, 湯浅由美子, 榎野久士, 岩本紀之, 宇佐美眞, 岡島年也  
LDLアフェレシスに除去される物質と病態  
第31回日本アフェレシス学会学術大会, 2010年11月, 千葉
- 30) 山本剛史, 斯波真理子, 中谷萌夏, 和田俊輔, 鳥越秀峰, 佐々木澄美, 山岡哲二,

生川径祐, 今西武, 小比賀聡

2', 4' -BNA/LNA修飾型抗PCSK9アンチセンス  
医薬の薬理評価

第20回アンチセンスシンポジウム, ポスター発  
表, 2010年12月, 神戸

31) 和田俊輔, 山本剛史, 山岡哲二, 小  
比賀聡, 斯波真理子

糖部架橋型人工核酸2',4' -BNA/LNAを用いた  
家族性高コレステロール血症に対する遺伝子治  
療の開発

第20回アンチセンスシンポジウム, ポスター発  
表, 2010年12月, 神戸

32) 橘洋一, 山下敦, 小宮山萌美, 鎌田  
和加子, 姜貞勲, 森反俊幸, 鳥越秀峰, 斯波真  
理子, 小比賀聡, 山岡哲二

抗PCSK9アンチセンスBNA徐放化による高脂  
血症治療

第20回アンチセンスシンポジウム, ポスター発  
表, 2010年12月, 神戸

33) 斯波真理子

家族性高コレステロール血症の病態と核酸医療  
治療へのアプローチ

第20回アンチセンスシンポジウム, 招待講演,  
2010年12月, 神戸

34) 斯波真理子

原発性高コレステロール血症

第14回日本病態栄養学会年次学術集会, 2011年  
1月, 横浜

(国際)

1) Yamashita T, Harada-Shiba M, Makino  
H, Ohata Y, Kishimoto I, Miyamoto Y, Yamamoto  
A, Tomoike H

Long term LDL-apheresis prevents catastrophic  
cardiovascular events in patients with homozygous  
familial hypercholesterolemia

XXth World Congress of the International Society  
for Heart Research, ポスター発表, 2010年5月  
13-16日, 京都

2) Wada S, Harada-Shiba M, Yamamoto  
T, Sasaki K, Yamaoka T, Obika S, Torigoe H  
Applying 2',4'-BNA/LNA-modified siRNA for  
familial hypercholesterolemia, 2010 Round Table  
in France, 2010年8月, France

3) Yamamoto T, Harada-Shiba M, Naka-  
tani M, Wada S, Narukawa K, Sasaki K, Torigoe  
H, Yamaoka T, Imanishi T, Obika S  
Systemic administration of 2', 4'-  
BNA-LNA-modified anti-PCSK9 antisense,  
6th Annual Meeting of the Oligonucleotide Thera-  
peutics Society, 2010年10月, Dana Point, USA

H. 知的所有権の出願・取得状況

1) 脂質異常症治療薬剤としての化学修  
飾siRNA

出願番号: 特願2010-020720

発明者: 斯波真理子、小比賀聡、和田俊輔他

出願人: ヒューマンサイエンス振興財団、大阪  
大学

出願日: 平成22年2月1日

2) オリゴヌクレオチド、およびオリゴ  
ヌクレオチドを有効成分として含有する脂質異  
常症治療剤

出願番号: 特願2010-195187

発明者: 斯波真理子、小比賀聡、山本剛史他

出願人: 国立循環器病研究センター研究所、大  
阪大学、東京理科大学

出願日: 平成22年8月31日



## 厚生労働科学研究費補助金（原発性高脂血症に関する調査研究事業）

### 分担研究報告書

#### 家族性III型高脂血症の診断のための簡易マーカーの開発

分担研究者 山下静也 大阪大学医学部附属病院 循環器内科 病院教授

##### 研究要旨

レムナント蓄積により早発性の動脈硬化性疾患を合併する家族性III型高脂血症の診断には血清リポ蛋白のPAG電気泳動でブロードβパターンを呈することに加えて、血清のアポE抗体を用いたWestern Blot法/アポ-VLDLの等電点電気泳動によるアポEの表現型でアポE2/2かアポE欠損を証明することで確定診断する。しかし、これらの手法は煩雑で時間を要する上、脂質異常症治療薬の投与により臨床検査値が修飾されてしまうため、既知の脂質マーカーによる特異的で簡便な診断は困難である。我々が開発したアポ蛋白（アポ）B-48値の測定のためのELISAにより、アポB48/TG比が本疾患患者において高値であることを報告したが、既に治療中の本疾患患者においてもこの比が診断に有効か否かについて検討した。その結果、治療中の各表現型の高脂血症患者の中で、血清アポB-48値はI型、III型、V型高脂血症の患者で有意な高値を示したが、アポB-48/TG比は本疾患患者のみで有意な高値を呈した。従って、本疾患患者では薬物治療後であっても、小さなカイロミクロンレムナントは残存すると考えられ、家族性III型高脂血症の診断におけるアポB48/TG比の有用性が示唆された。

##### 共同研究者

大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学講座 特任研究員 増田大作

大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学講座 大学院生 川瀬 都

##### A. 研究目的

高LDLコレステロール（LDL-C）、血症および高中性脂肪（TG）血症は動脈硬化性疾患の危険因子である。後者の高TG血症はI型、IIb型、III型、IV型及びV型高脂血症において認められるが、小腸由来のカイロミクロンは通常動脈硬化惹起性ではなく、リポ蛋白リパーゼ（LPL）により部分が水解されて生じるカイロミクロンレムナント、及び肝臓由来のVLDLの水解によって産生されるVLDLレムナント（IDLともいわれる）の蓄積がある場合、small dense LDLが存在する場合、低HDL血症を合併する場合などで動脈硬化惹起性となる。これらレムナントは血管壁に直接浸潤し、マクロファージの泡沫化や血小板凝集能の促進作用などを有し、動脈硬化惹起性が強く、粥状動脈硬化病変（プラーク）

を進展させる。

家族性III型高脂血症はアポE遺伝子の異常による遺伝疾患で、レムナントリポ蛋白の蓄積により、冠動脈疾患、閉塞性動脈硬化症等の早発性の動脈硬化性疾患をしばしば合併する。家族性III型高脂血症の診断は、PAG電気泳動でブロードβパターンを呈し、アポEのフェノタイプ（E2/2またはアポE欠損）をウエスタンブロットかアポVLDLの等電点電気泳動で確定診断するが、これらの手技は煩雑で、時間を要する。また、家族性III型高脂血症の患者は著明な高TG血症と高レムナント血症に対して既に脂質異常症治療薬の介入を受けていることが一般的であり、これらの数値だけから家族性III型高脂血症を診断することは容易ではない。

我々はカイロミクロン及びカイロミク

ロンレムナントの1粒子に1分子存在するアポB-48の測定系 (ELISA及びCLEIA法) を世界に先駆けて開発した。原発性高脂血症の各表現型において未治療時のアポB-48値を測定したところ、家族性III型高脂血症患者ではアポB-48が著明な高値を呈していた (Sakai N et al: *J Lipid Res* 44:1256-1262, 2003)。しかし、同じくカイロミクロンが蓄積するI型およびV型高脂血症においても、アポB-48は高値を呈していたため、アポB-48測定のみで家族性III型高脂血症の鑑別はできなかった。そこで、アポB-48/TG比を算出したところ、家族性III型高脂血症患者のみにおいて有意に高値となり (図1)、アポB-48/TG比はIII型高脂血症の簡易診断に有効なパラメーターである可能性が推察された。

しかし、一般に家族性III型高脂血症の患者では、確定診断がなされずに既に脂質異常症治療薬の介入によってTG値、レムナント値が改善している症例が多く存在し、主治医が本症と診断せずに治療を行っている場合も多い。これらの薬物治療中の家族性III型高脂血症患者においても、リポ蛋白電気泳動上はブロードβパターンは残存していることから、リポ蛋白のプロファイルを反映するアポB-48/TG値の高値は維持されている可能性がある。即ち、アポB-48値はカイロミクロンレムナントの粒子数に依存し、その中に含まれるTGは水解により低値となっているため、アポB-48/TG値の高値は維持されている可能性が高い。そこで、治療介入後の家族性III型高脂血症患者の簡便な確定診断法の確立のため、治療中の各種高脂血症の患者においてこのアポB-48値、TG値の測定およびアポB-48/TG比を算出し、検討を行った。

#### (倫理面への配慮)

本研究は大阪大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会にて承認され (平成19年8月1日付承認番号07112)、測定データ及び生体材料は匿名化され研究終了時に破棄された。被験者に不利益が生じた場合には同意撤回及び相談可能とした。

#### B. 研究方法

大阪大学医学部附属病院に通院中のすでに診断のついた投薬治療中の各種高脂血症患者 (I~V型、III型については千葉大、筑波大、東邦大、慈恵医科大、昭和大症例を含む) 及び高脂血症のない患者を集積し、空腹時採血を行い、下記項目を検討した (I型6名、IIa型62名、IIb

型66名、III型13名、IV型22名、V型23名、正常群25名)。

1. TC、TG、HDL-C (酵素法)
2. LDL-C (直接法)
3. アポAI, AII, B, CII, CIII及びVE (免疫比濁法)
4. アポB-100 (ELISA法)、アポB-48 (CLEIA法)
5. レムナントリポ蛋白C (RLP-C)
6. 空腹時血糖、HbA1c、インスリン

#### C. 研究結果

各表現型の高脂血症患者における脂質マーカーの結果を表1に示す。治療介入 (スタチンや小腸コレステロールトランスポーター阻害薬、プロブコール、レジン等の投与) によりLDL-C値は抑制され、正常群と比較してLDL-C値が有意な高値を示すものはない。これに対し、高TG血症に対してフィブラート等の投与がされ、症例によるばらつきはあるもののTGは低下していたが、依然としてI型、III型、V型高脂血症患者において有意に高値であった。また、apoB-48値もそれらの患者で有意に高値であった (表1)。ここで、apoB-48/TG比を比較すると、家族性III型高脂血症患者でのみ有意な高値を示しており、投薬後もその有意差は維持されていた (図2)。Cut-Off valueを検討すると0.064となり (ROC解析でのsensitivity:0.769, AUC=0.922)、治療介入後の家族性III型高脂血症患者においても、apoB-48/TG比が本症診断のための有意なマーカーであることが明らかになった。

次に、阪大病院症例のみで家族性III型高脂血症患者の治療前、治療後のデータを比較してみると、治療介入によりTG値、apoB-48値のいずれも有意に低値であったが、apoB-48/TG比に関しては低下傾向にあるものの有意な差は認められなかった (図3)。

#### D. 考察

今回の検討では治療介入されている各種高脂血症患者の現在の脂質プロファイルが明らかになった。まず、高LDL-C血症患者に対しスタチンが投与されLDL-C値は抑制されており、IIa型の一部の患者を除いてほぼLDL-C<140 mg/dlが達成されている。このことは高LDL-C血症を有する病型におけるスタチンの有用性は明確なものであることを示している。これに対し、高TG血症に対してフィブラートやEPAなどが投与されており有意なTG値の低下を認める症例もあるが治療効果が十分な例および不十分な例が混在した状態にあり、その平均値は依然高値であった。特にI型、III型、V型高脂血症患者においてTG値やapoB-48値の高値は著明

であったが、症例によって治療効果の高いものもあったことから単純にTG値やapoB-48での病型の推定は困難な状態にあると考えられる。

図2に示した検討の結果、投薬治療後の患者においてもapoB-48/TG比は有意な高値を示していた。家族性III型高脂血症患者においてはapoE蛋白の異常によりレムナントが血中に蓄積して動脈硬化性病変を進展させるが、蓄積するレムナントは小腸由来のカイロミクロンおよび肝臓由来のVLDLがLP Lの働きによって水解されたVLDLレムナント (IDL、あるいはβVLDL) であり、リポ蛋白中のTGは少なく、相対的にコレステロール含量が増加している。我々は最近、食後高脂血症モデル動物の検討により、小腸からのカイロミクロンの産生亢進がフィブラート投与によって抑制されることを示した (Sandoval JC, Yamashita S, et al. J Atheroscler Thromb 17(6):610-618, 2010)。しかしながら、apoB-48/TG比の高値はapoB-48の増加・TGの相対的減少、すなわちカイロミクロンレムナントの残存を示しており、フィブラートによる小腸由来カイロミクロン産生の抑制があってもカイロミクロンレムナントの蓄積を十分に抑えるまでには至っていないことを示している。すなわち、家族性III型高脂血症では治療介入によってもそのカイロミクロンレムナントの蓄積は改善を認めておらず、依然動脈硬化

惹起性が残存しているものと考えられる。従って、ニコチン酸誘導体やEPA、小腸コレステロールトランスポーター阻害薬 (エゼチミブ)、スタチンやプロブコールの併用によるレムナント減少、抗血小板作用、抗酸化作用や血管炎症の改善など、脂質代謝異常の治療以外の介入も必要であることが推察される。

#### E. 結論

治療介入中の家族性III型高脂血症患者において、その診断にapoB-48/TG比の高値が極めて有用である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

- 論文発表  
現在海外医学雑誌に投稿中
- 学会発表  
日本動脈硬化学会学術集会 (H22)  
日本循環器学会学術集会 (H22)  
ヨーロッパ動脈硬化学会 (H22)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

- 特許取得 なし
- 実用新案登録 なし
- その他

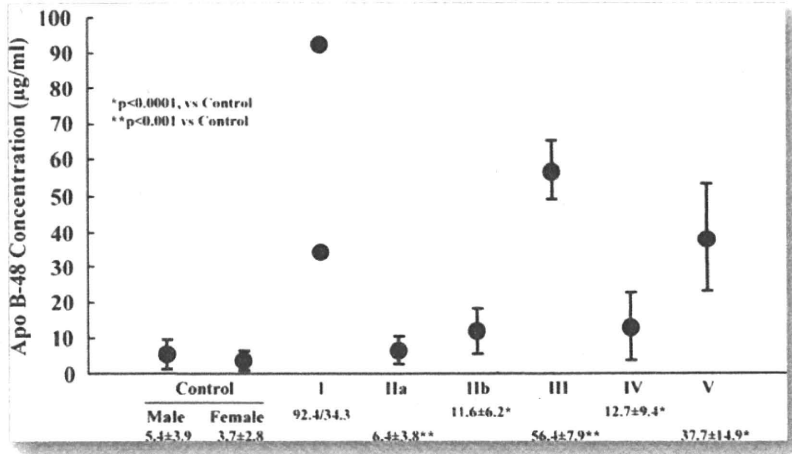
表1 治療中患者の脂質プロファイル

	I	IIa	IIb	III	IV	V	正常群 (NC)
TC (mg/dl)	227±59	226±49	210±47	244±96	192±34	237±65	195±31
HDL-C (mg/dl)	31±14 ***	67±16	54±13	57±15	43±15 **	41±11 ***	59±14
LDL-C (mg/dl)	76±40	137±44	129±37	92±44	115±31	111±47	118±23
TG (mg/dl)	1096±610 ***	103±62	157±71	333±296 **	190±120	571±440 ***	95±44
ApoB48 (μg/ml)	25.7±7.9 ****	3.6±3.9	5.5±4.8	25.8±11.3 ****	8.9±16.3	20.6±14.9 ****	3.3±2.3
ApoB48 / TG ratio	0.03±0.01	0.03±0.02	0.03±0.02	0.12±0.06 ****	0.03±0.02	0.04±0.02	0.04±0.02

Values are mean±S.D. One-way analysis of variance by Dunnett's multiple comparison test. \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001, \*\*\*\*p<0.0001 vs. Normal Control.

\*\*\*\*p<0.0001 vs other types of HLP and NC One-way analysis of variance by Dunnett's multiple comparison test.

図1. 原発性高脂血症各病型における血清apoB-48濃度



Sakai N et al, J Lipid Res 44:1256-1262, 2003

図2 治療中の各病型におけるapoB-48/TG比

