

## P-10 Effects of medium-chain triglyceride-containing diet on adipose triglyceride lipase KO mice

A. Suzuki<sup>1</sup>, S. Yamaguchi<sup>1</sup>, Y. Ikeda<sup>2</sup>, H. Nakamura<sup>3</sup>, N. Zaima<sup>4</sup>, T. Kimura<sup>3</sup>, Y. Urade<sup>5</sup>, K. Hirano<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratory of Cardiovascular Disease, Novel, Non-invasive, and Nutritional Therapeutics, OLABB, Osaka University

<sup>2</sup>Department of Pathology, National Cerebral and Cardiovascular Center Hospital

<sup>3</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka University

<sup>4</sup>Faculty of Agriculture, Kinki University

<sup>5</sup>Molecular Behavioral Biology Department, Osaka Bioscience Institute

[Purpose] We developed a possible diet therapy using medium-chain triglyceride (MCT) for triglyceride deposit cardiomyovascularopathy (TGCV) at Osaka University Hospital. The present study verified MCT diet therapy efficacy by examining effects of a MCT-containing diet (MCT diet) on life span, myocardial fat accumulation, and male fertility in adipose triglyceride lipase (ATGL) KO mice.

[Methods] ATGL KO mice were divided into 2 groups and fed a control or MCT diet at weaning (4 weeks). CT value as an index of myocardial fat accumulation and left ventricular ejection fraction (EF) were determined by experimental animal CT imaging (Hitachi-Aloka Medical, Ltd.). Isolated heart was examined histologically, and sperm motility was examined.

[Results] Life span was prolonged significantly with the MCT diet versus the control diet. Myocardial CT value and EF were improved with the MCT diet versus the control diet. Histological examination showed inhibition of myocardial cell fat accumulation in the MCT diet group. Sperm motility, scarcely observed in the ATGL KO mice, was improved with the MCT diet.

[Conclusion] Prolonged life span, inhibition of myocardial fat accumulation, inhibition of exacerbation of cardiac functions, and fertility improvement were observed in the ATGL KO mice fed the MCT diet. Proof of concept was conducted for implementation of MCT diet therapy clinical studies.

\*ACKNOWLEDGMENT: The authors would like to thank prof. Rudolf Zechner for kindly providing ATGL KO mice.

## P-11 New approach for viral myocarditis by MCT diet

Hiroshi Nakamura<sup>1</sup>, Hirohiko Niioka<sup>2</sup>, Mamoru Mashimoto<sup>3</sup>, Masunori Matsuzaki<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Community Health and Medicine, Yamaguchi University Graduate School of Medicine

<sup>2</sup>Institute for Nanoscience Design Osaka University

<sup>3</sup>Graduate School of Engineering Science, Osaka University

<sup>4</sup>Department of Medicine and Clinical Science, Yamaguchi University Graduate School of Medicine

The hypothesis that viral myocarditis causes an autoimmune response and subsequent DCM is controversial. We have already demonstrated that repetitive coxsackievirus B3 (CVB3) infection may cause cardiac dysfunction and dilation without inflammatory cells infiltration in mice. There are no clinical evidence for the cardioprotective effects of any drugs in the acute myocarditis. To determine critical role of MCT diet for development of viral myocarditis, a mouse model of coxsackievirus B3 (CVB3) induced myocarditis was used.

**Methods:** Three-week old A/J male mice were inoculated with CVB3  $2 \times 10^4$  PFU, intraperitoneally. Ten mice were feeded with 5% MCT or LCT for 5 days before and 14 days after CVB3 inoculation. All mice were sacrificed at day 14 after the viral inoculation. **Results:** We demonstrated that the cardioprotective effects of MCT diet in the acute setting of viral myocarditis which have been experimentally demonstrated in mice. Exploring the nature of the lipid deposition found in the myocardium in this study will provide further insights into the metabolism of viral myocarditis.

## ORGANIZATION

### 中性脂肪蓄積心筋血管症研究会

#### Japan Triglyceride Deposit Cardiomyovasculopathy (TGCV) Study Group

|                                    |   |  |
|------------------------------------|---|--|
| 代表世話人<br><i>Organizer-in-Chief</i> | 平野 賢一<br>Ken-ichi Hirano  | 大阪大学医学部附属病院循環器内科<br>Osaka University   |
| 世話人<br><i>Organizers</i>           | 池田 善彦<br>Yoshihiko Ikeda<br>加藤 誠也<br>Seiya Kato<br>小谷 順一<br>Jun-ichi Kotani<br>小林 邦久<br>Kunihisa Kobayashi<br>財満 信宏<br>Nobuhiro Zaima<br>千葉 仁志<br>Hitoshi Chiba<br>長澤 康行<br>Yasuyuki Nagasawa<br>中村 浩士<br>Hiroshi Nakamura<br>橋本千佳子<br>Chikako Hashimoto<br>安井 洋子<br>Yoko Yasui | 国立循環器病研究センター臨床検査部臨床病理科<br>National Cerebral and Cardiovascular Center<br>琉球大学病態解析医学講座細胞病理学分野<br>University of Ryukyus<br>国立循環器病研究センター心臓血管内科<br>National Cerebral and Cardiovascular Center<br>福岡大学筑紫病院内分泌・糖尿病内科<br>Fukuoka University Chikushi Hospital<br>近畿大学農学部応用生命化学科脂質生化学<br>Kinki University<br>北海道大学保健科学研究所<br>Hokkaido University<br>大阪大学医学部附属病院腎臓内科学<br>Osaka University<br>山口大学医学部地域医療推進学講座<br>Yamaguchi University<br>彩都友絃会病院健診センター<br>Saito Yukoukai Hospital<br>大阪大学医学部附属病院栄養管理室<br>Osaka University Hospital |
| 顧問<br><i>Advisers</i>              | 堀 正二<br>Masatsugu Hori<br>福島 雅典<br>Masanori Fukushima<br>内藤 博昭<br>Hiroaki Naito<br>井田 博幸<br>Hiroyuki Ida  | 大阪府立成人病センター 総長<br>Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases<br>臨床研究情報センター センター長<br>Translational Research Informatics Center<br>国立循環器病研究センター 院長<br>National Cerebral and Cardiovascular Center<br>東京慈恵会医科大学小児科学 主任教授<br>Jikei University School of Medicine  |
| 監事<br><i>Auditor</i>               | 長坂 博範<br>Hironori Nagasaka  | 宝塚市立病院小児科<br>Takarazuka City Hospital  |
| 事務局<br><i>Secretary</i>            | 山口 知是<br>Satoshi Yamaguchi  | 大阪大学バイオ関連多目的研究施設平野研究室<br>Osaka University  |

厚生労働省難治性疾患克服研究事業 中性脂肪蓄積心筋血管症研究班  
**Research Committee for Triglyceride Deposit Cardiomyovasculopathy**  
**supported by the Ministry of Health, Labor, and Welfare, Japan**

|                                      |                                |  |
|--------------------------------------|--------------------------------|--|
| 代表世話人班長<br><i>Chief Investigator</i> | 平野 賢一<br>Ken-ichi Hirano       | 大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学<br>Osaka University                            |
| 分担研究者<br><i>Investigators</i>        | 池田 善彦<br>Yoshihiko Ikeda       | 国立循環器病研究センター臨床検査部病理<br>National Cerebral and Cardiovascular Center |
|                                      | 石田 良雄<br>Yoshio Ishida         | 関西労災病院核医学診断部・循環器内科<br>Kansai Rosai Hospital                        |
|                                      | 井田 博幸<br>Hiroyuki Ida          | 東京慈恵会医科大学小児科学講座<br>Jikei University School of Medicine             |
|                                      | 植田 初江<br>Hatsue Ishibashi-Ueda | 国立循環器病研究センター臨床検査部病理<br>National Cerebral and Cardiovascular Center |
|                                      | 裏出 良博<br>Yoshihiro Urade       | 大阪バイオサイエンス研究所<br>Osaka Bioscience Institute                        |
|                                      | 加藤 誠也<br>Seiya Kato            | 琉球大学医学部病態解析医科学講座<br>University of Ryukyus                          |
|                                      | 木原 章雄<br>Akio Kihara           | 北海道大学大学院薬学研究院<br>Hokkaido University                               |
|                                      | 木村 正<br>Tadashi Kimura         | 大阪大学大学院医学系研究科産科学婦人科学講座<br>Osaka University                         |
|                                      | 小谷 順一<br>Jun-ichi Kotani       | 国立循環器病研究センター心臓血管内科<br>National Cerebral and Cardiovascular Center  |
|                                      | 小林 邦久<br>Kunihisa Kobayashi    | 福岡大学筑紫病院内分泌・糖尿病内科<br>Fukuoka University Chikushi Hospital          |
|                                      | 財満 信宏<br>Nobuhiro Zaima        | 近畿大学農学部応用生命化学科<br>Kinki University                                 |
|                                      | 隅 寿恵<br>Hisae Akamaru-Sumi     | 大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学講座<br>Osaka University                          |
|                                      | 瀬藤 光利<br>Mitsutoshi Setou      | 浜松医科大学分子解剖学<br>Hamamatsu University School of Medicine             |
|                                      | 千葉 俊明<br>Syunmei Chiba         | 琉球大学大学院医学研究科細胞病理学講座<br>University of Ryukyus                       |
|                                      | 千葉 仁志<br>Hitoshi Chiba         | 北海道大学大学院保健科学研究所病態解析学<br>Hokkaido University                        |
|                                      | 戸田 達史<br>Tatsushi Toda         | 神戸大学大学院医学研究科神経内科学／分子脳科学<br>Kobe University                         |
|                                      | 朝長 毅<br>Takeshi Tomonaga       | 医薬基盤研究所<br>National Institute of Biomedical Innovation             |
|                                      | 内藤 博昭<br>Hiroaki Naito         | 国立循環器病研究センター<br>National Cerebral and Cardiovascular Center        |
|                                      | 中谷 大作<br>Daisaku Nakatani      | 大阪大学医学部附属病院未来医療センター<br>Osaka University Hospital                   |
|                                      | 中村 浩士<br>Hiroshi Nakamura      | 山口大学医学部地域医療推進学講座<br>Yamaguchi University                           |
|                                      | 長澤 康行<br>Yasuyuki Nagasawa     | 大阪大学大学院医学系研究科腎臓内科<br>Osaka University                              |
|                                      | 橋本 守<br>Mamoru Hashimoto       | 大阪大学大学院基礎工学研究科機能創成専攻応用分光学<br>Osaka University                      |
|                                      | 廣江 道昭<br>Michiaki Hiroe        | 国立国際医療研究センター病院<br>National Center for Global Health and Medicine   |
|                                      | 福嶋 教偉<br>Norihide Fukushima    | 大阪大学大学院医学系研究科重症臓器不全治療学<br>Osaka University                         |
|                                      | 安井 洋子<br>Yoko Yasui            | 大阪大学医学部附属病院栄養管理室<br>Osaka University Hospital                      |

厚生労働省 科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業  
中性脂肪蓄積心筋血管症 (TGCV) 研究班  
第5回 班会議プログラム

平成23年5月21日 (土)  
大阪大学バイオ関連多目的研究施設

受付開始 (12:00)、事務連絡  
黙祷 東日本大震災で亡くなられた方に対して

司会進行 平野 賢一

一般演題1 (12:30-14:15)

- 1、中性脂肪蓄積心筋血管症(TGCV) オーバービュー  
平野賢一  
大阪大学大学院医学系研究科 内科学講座 循環器内科学
- 2、中性脂肪蓄積心筋血管症の家族内発症の2例  
小出優史 河野浩章 安倍邦子 前村浩二  
長崎大学病院 循環器内科 病理部
- 3、原発性 TGCV 疾患モデルマウスにおける腎臓の表現形の予備解析について  
長澤康行  
大阪大学 腎臓内科学
- 4、質量顕微鏡による TGCV の解析  
財満信宏、瀬藤光利  
近畿大学 農学部 脂質生化学、浜松医科大学 分子解剖学
- 5、TGCV のラマン散乱顕微鏡観察と多変量解析  
新岡宏彦、橋本 守  
大阪大学基礎工学部
- 6、剖検組織における脂質沈着と ATGL 発現異常の検索  
松本裕文、仲西貴也、千葉俊明、加藤誠也  
琉球大学大学院医学研究科細胞病理学講座
- 7、TGCV 移植例冠動脈の IVUS による評価について  
中谷大作  
大阪大学医学部附属病院 ハートセンター

糖尿病関連 TGCV の診断基準 (案) についての検討 (14:15-14:30)

休憩 (14:30-14:45)

一般演題2 (14:45~)

- 8、TG 蓄積型動脈硬化巣における平滑筋細胞の phenotype について  
池田善彦  
国立循環器病研究センター 臨床病理科
- 9、ATGL 発現低下が大動脈血管内皮細胞における ICAM-1 発現におよぼす影響について  
小林邦久  
福岡大学筑紫病院内分泌・糖尿病内科

- 10、プロテオミクス、トランスクリプトミクスを用いた中性脂肪心筋血管症の  
バイオマーカー探索  
朝長 毅  
国立医薬基盤研究所 プロテオームリサーチプロジェクト
- 11、ATGL 欠損患者由来 iPS 細胞を用いた SMC 分化能の評価  
千葉俊明、加藤誠也  
琉球大学大学院医学研究科細胞病理学講座
- 12、ATGL ノックアウトマウスに対する MCT の効果  
鈴木 朗、山口知是、裏出良博、平野賢一  
大阪大学バイオ関連多目的研究施設 平野研究室  
大阪バイオサイエンス研究所 裏出研究室
- 13、マウスウイルス性心筋炎モデルに対する MCT の効果についての検討  
中村 浩士  
山口大学医学部地域医療推進学講座
- 14、極長鎖脂肪酸伸長の分子メカニズム  
木原章雄  
北海道大学大学院薬学研究院
- 15、Jordan' s anomaly の血球計測器による検出と中鎖脂肪酸食下での  
患者血中脂肪酸分画測定  
千葉仁志  
北海道大学大学院保健学科研究院 病態解析学講座

下北半島脇野沢検診について（15分程度）

医師主導型治験のプロトコール作成について（20分程度）

写真撮影（17:00~）

#### 注意事項

- 1、各演題の発表時間は、5分~7分以内でお願いいたします。  
ディスカッション3分。
- 2、簡単ですが昼食として、受付時にお弁当を配布させていただきます。
- 3、終了後に、参加者全員で写真撮影を予定しております。
- 4、道案内の矢印とスタッフを配置致しますが、スタッフの人数が限られています  
こと、ご理解をお願い申し上げます。
- 5、当日の緊急連絡は、以下の平野の携帯にお願い致します。  
090-8656-5518

[VI]

研究成果の刊行一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

| 発表者氏名  | 論文タイトル名   | 発表誌名             | 巻号      | ページ          | 出版年  |
|--|---|------------------|---------|--------------|------|
| 平野賢一 長坂博範  | 脂質異常症と脂質蓄積症   | SURGERY FRONTIER | 19(1)   | 23-28        | 2012 |
| 平野賢一   | 中性脂肪蓄積心筋血管症   | 呼吸と循環            | 59 (11) | 1115-1119    | 2011 |
| 平野賢一   | 中性脂肪蓄積心筋血管症   | Current Therapy  | 29(10)  | 78           | 2011 |
| Inoue T, <u>Kobayashi K</u> , Inoguchi T, Sonoda N, Fujii M, Maeda Y, Fujimura Y, Miura D, <u>Hirano K</u> , Takayanagi R. | Reduced expression of adipose triglyceride lipase enhances tumor necrosis factor alpha-induced intercellular adhesion molecule-1 expression in human aortic endothelial cells via protein kinase C-dependent activation of nuclear factor-kappaB. | J Biol Chem.     | 286(37) | :32045-32053 | 2011 |
| Jesmin S, Zaedi S, Islam AM, Sultana SN, Iwashima Y, Wada T, Yamaguchi N, <u>Hiroe M</u> , Gando S.                        | Time-dependent alterations of VEGF and its signaling molecules in acute lung injury in a rat model of sepsis.   | inflammation     | 35      | 484-500.     | 2012 |

|   |  |                         |    |           |      |
|---|--|-------------------------|----|-----------|------|
| Kamimura M, Moroi M, Isobe M, <u>Hiroe M</u> .  | Role of coronary CT angiography in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus.                                    | Int Heart J             | 53 | 23-28     | 2012 |
| Jesmin S, Islam MR, Islam AM, Mia MS, Sultana SN, Zaedi S, Yamaguchi N, Iwashima Y, <u>Hiroe M</u> , Watanabe T.  | Comprehensive assessment of metabolic syndrome among rural Bangladeshi women.  | BMC Public Health       | 12 | 49        | 2012 |
| Kobayashi N, Odaka K, Uehara T, Imanaka-Yoshida K, Kato Y, Oyama H, Tadokoro H, Akizawa H, Tanada S, <u>Hiroe M</u> , Fukumura T, Komuro I, Arano Y, Yoshida T, Irie T. | Toward in vivo imaging of heart disease using a radiolabeled single-chain Fv fragment targeting tenascin-C.                | Anal Chem               | 83 | 9123-9130 | 2011 |
| Tsujimoto T, Kajio H, Takahashi Y, Kishimoto M, Noto H, Yamamoto-Honda R, Kamimura M, Morooka M, Kubota K, Shimbo T, <u>Hiroe M</u> , Noda M.                           | Asymptomatic coronary heart disease in patients with type 2 diabetes with vascular complications: a cross-sectional study. | BMJ Open                | 1  | e000139   | 2011 |
| Jesmin S, Mia S, Islam AM, Islam R, Sultana SN, Zaedi S, Yamaguchi N, Okazaki O, Moroi M, Kimura S, <u>Hiroe M</u> .  | Prevalence of metabolic syndrome among rural Bangladeshi women.  | Diabetes Res Clin Pract | 95 | e7-9      | 2011 |
| Kimura T, Yoshimura K, Aoki H, Imanaka-Yoshida K, Yoshida T, Ikeda Y, Morikage N, Endo H, Hamano K, Imaizumi T, <u>Hiroe M</u> , Aonuma K, Matsuzaki M.                 | Tenascin-C is expressed in abdominal aortic aneurysm tissue with an active degradation process.                            | Pathol Int              | 61 | 559-564   | 2011 |



|  |   |                 |    |         |      |
|--|---|-----------------|----|---------|------|
| Minamimoto R, Morooka M, Kubota K, Ito K, Masuda-Miyata Y, Mitsumoto T, Hirai R, Okazaki O, <u>Hiroe M</u> .   | Value of FDG-PET/CT using unfractionated heparin for managing primary cardiac lymphoma and several key findings.                    | J Nucl Med      | 18 | 516-520 | 2011 |
| Akizawa T, Gejyo F, Nishi S, Iino Y, Watanabe Y, Suzuki M, Saito A, Akiba T, Hirakata H, Fukuhara S, Morita S, <u>Hiroe M</u> , Hada Y, Suzuki M, Akaishi M, Iwasaki M, Tsubakihara Y; KRN321 STUDY Group. | Positive outcomes of high hemoglobin target in patients with chronic kidney disease not on dialysis: a randomized controlled study. | Ther Apher Dial | 15 | 431-440 | 2011 |
| 遠藤久子、 <u>廣江道昭</u> .  | メタボリックシンドロームと心筋病変—特に糖尿病性心筋症を中心に—.   | 病理と臨床           | 29 | 249-253 | 2011 |

## ■ 総説 ■

# 中性脂肪蓄積心筋血管症\*

平野 賢 一<sup>1</sup>

### はじめに

中性脂肪蓄積心筋血管症(triglyceride deposit cardiomyovasculopathy; TGCV)は、2008年、わが国の心臓移植待機症例より見出された新規疾患単位であり、心筋細胞、冠状動脈硬化巣に中性脂肪が蓄積する結果、重症心不全、不整脈を来す難病である<sup>1,2)</sup>。これまでのところ明らかな TGCV の原因遺伝子は、細胞内中性脂肪分解の必須酵素である adipose triglyceride lipase (ATGL) である<sup>3,4)</sup>。2009年より、厚生労働省難治性疾患克服研究事業として、TGCV 研究班が立ち上がり、本症の1日も早い克服を目指して、その疾患概念の確立、診断法、治療法の開発が進められている。

本稿では、本症の発見の経緯、その病態、これまで収集した原発性 TGCV (ATGL 欠損症) の臨床像について述べる。

### 症例報告

わが国では、心臓移植のドナーは絶対的に不足し、多くの患者が待機中に重篤な合併症を来したり、死亡している。そのため、重症心血管病の原因を解明し、それに対する治療法を開発することの重要性はいうまでもない。われわれは、最近心臓移植待機患者のなかから特異な2症例を経験した。

いずれも30~40歳台の中年男性で、心不全の発症後、僅か数年で心臓移植が必要となった。検査所見としては、末梢血多核白血球の空胞化

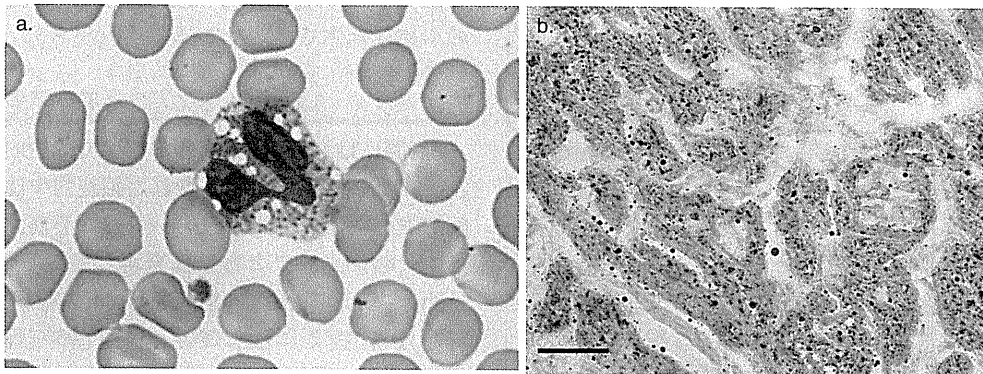


図1 多核白血球と心筋細胞における脂質蓄積

- a. 末梢血多核白血球(メイギムザ染色)(Oshima Y, et al: Circulation 106: 280-281, 2002 より引用)  
 b. 心筋(オイルレッドO染色)(文献<sup>1)</sup>より引用)

\* Triglyceride Deposit Cardiomyovasculopathy (TGCV)

<sup>1</sup> 大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学(〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2) Ken-ichi Hirano: Department of Cardiovascular Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine

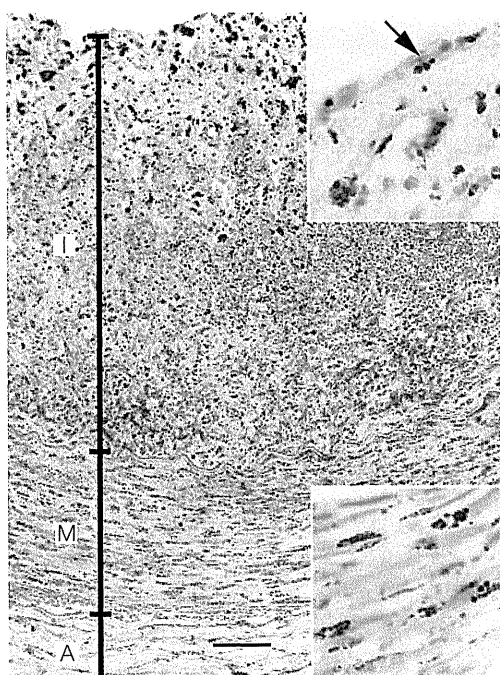


図2 冠動脈病理学的所見(オイルレッドO染色)  
I: 内膜, M: 中膜, A: 外膜, 右上挿入図: 内皮細胞の泡沫化, 右下挿入図: 内膜血管平滑筋細胞の泡沫化. Bar 50  $\mu$ m(文献<sup>1)</sup>より改変引用)

(Jordans' anomaly と呼ぶ)が特徴的であった(図1a). 血清脂質やカルニチンレベルは正常値を示した. 臨床的には, 心陰影の拡大, 両心腔の拡大と両室の収縮不全など拡張型心筋症様であった. 心筋生検では, 心筋の脱落, 線維化と, 残存心筋細胞内にはオイルレッドO陽性の空胞を多数認めた.

心臓移植の際に摘出した心臓は, 脂肪蓄積のため全体に白色調であった. 心筋生検の結果と一致して, 心筋細胞は減少し, 脂質蓄積により空胞化していた(図1b). 冠動脈には求心性の動脈硬化性病変がびまん性に認められ, 内皮細胞, 内膜, 中膜, 外膜と血管壁の全層にわたり脂質の蓄積を伴った細胞が観察された(図2). 動脈硬化巣に蓄積している脂質を分析したところ, コレステロールではなく, トリグリセリドの蓄積であった(図3). この病態の分子機構を解明する目的で, 細胞内中性脂肪分解の必須酵素である adipose triglyceride lipase(ATGL)遺伝子の塩基配列を検討し

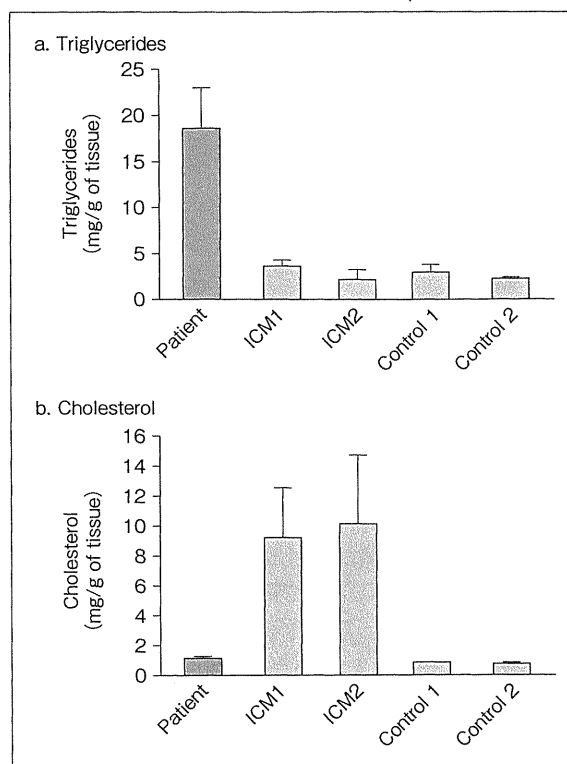


図3 冠動脈の中性脂肪含量(a)とコレステロール含量(b)

patient: TGCV 症例, ICM: ischemic cardiomyopathy(虚血性心筋症)の摘出心, Control: 非心臓死した症例の摘出心(文献<sup>1)</sup>より改変引用)

たところ, 本遺伝子の loss of function mutation のホモ接合体であった<sup>1)</sup>.

#### ATGL ノックアウトマウスの表現型

ATGL は, オーストリアのグラーツ大学の Zechner らによって発見された細胞内中性脂肪分解酵素である. マウスにおいては, 心筋, 脂肪組織, 骨格筋, 精巣などに高発現している<sup>4)</sup>. 彼らは, ATGL KO マウスを開発し, その表現型を解析した<sup>3)</sup>. 図4に示すごとく, マウス心臓には, 中性脂肪が著しく蓄積し, このマウスは, 生後18~20週齢でその約半数が心不全死すると報告されている.

#### 本症の病態

本症の病態をまとめると以下のごとくになる.

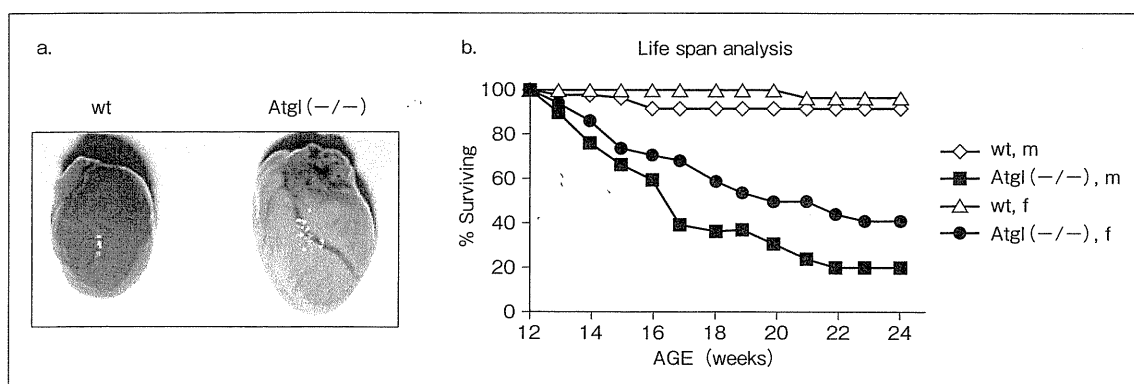


図4 ATGLノックアウトマウスの心臓と生存曲線(文献<sup>3)</sup>より改変引用)

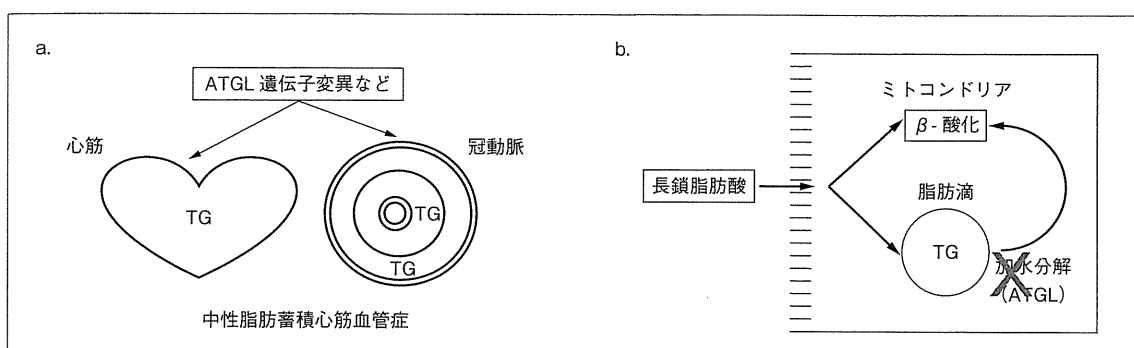


図5 TGCVの病態(仮説)(文献<sup>2)</sup>より改変引用)

a. 臓器レベル, b. 細胞レベル

正常な心筋細胞では、長鎖脂肪酸を取り込んで、ミトコンドリアに運びβ酸化する。多量に生合成したATPを利用することによって、心臓は活発に拍動する。本症例では、細胞内中性脂肪分解酵素であるATGLが欠損することによって、細胞内に中性脂肪が蓄積したと考えられる(図5)。

これまで動脈硬化発症進展に関与する脂質として、コレステロールの重要性が研究されてきた。そのモデル疾患として家族性高コレステロール血症(FH)は有名である。FHでは、低比重リポ蛋白(LDL)受容体が遺伝的に欠損する結果、血中にコレステロールが蓄積する。そして、酸化変性を受けたコレステロールが、マクロファージのスカベンジャー受容体から取り込まれる結果(酸化LDL仮説)、動脈硬化が発症する。一方、本症で観察された動脈硬化は、以下の点で、極めて特異であった。(1)コレステロールではなく中性脂肪

が蓄積していた。(2)血管壁の全層に、泡沫細胞が観察された。(3)患者の血清中性脂肪値は、正常であった。(4)原因は、細胞内中性脂肪分解酵素の遺伝的欠損であった。以上より、新規疾患単位、中性脂肪蓄積心筋血管症と命名して報告した。

原発性 TGCV(ATGL 欠損症)の臨床像について  
 一厚生労働省難治性疾患克服研究事業  
 中性脂肪蓄積心筋血管症研究班の活動から(表1)

この発見をきっかけとして、2009年、厚生労働省難治性疾患克服研究事業として、中性脂肪蓄積心筋血管症研究班が立ち上がった(<http://www.nanbyou.or.jp/>)。班による情報収集の結果、原発性TGCVであるATGL欠損症は、疑診例を含めわが国で9例<sup>1,5-8)</sup>、海外で16例<sup>9-14)</sup>が見出された。ATGL欠損症は、2007年にFisch-

表1 原発性TGCV(ATGL欠損症)の臨床像—厚生労働省TGCV研究班(平野班)の活動から

1. 国内外で25例(男性11例, 女性14例)内訳は, 国内9例(疑診例含む), 国外16例
2. 心病変: 男性では11例中11例, 女性では14例中5例に認められ, 男性では心病変が重篤で, 発症が早い傾向にある(注)
3. 診断時の平均年齢は34歳
4. 男性では拡張型心筋症様, 女性では肥大型心筋症様を呈する傾向にあり, 鑑別診断として重要である
5. わが国の9例では, 5例が既に心臓死, 2例が心臓移植を受けている. 心症状の発現から数年~10数年で末期心不全に至る
6. 末梢血の多核白血球の空胞化(Jordans' 奇形)は全例に認められ, 心症状, ミオパチー症状の発現以前からみられ, 診断的意義が高い(図1a)
7. 骨格筋ミオパチーの合併は多いが, その程度は軽症例から重症例まで様々である  
症状が軽度でも下腿筋, 大臀筋に脂肪蓄積がCTなどで観察される(図6e)

注) 報告によっては, 心症状, 心病変について記載が乏しい場合もあり, 今後の情報収集が重要であると考えている

erらにより, mild myopathy として報告されたこともあり, 神経内科学領域からの報告が多い. 心筋症の合併が報告されているのは, 25例中16例であった. 性別で分けると, 男性で11例中11例, 女性で14例中5例であり, 男性では心病変が多い, 発症年齢も若く, 重篤であると考えられる. 心筋症の形態としては, 男性は拡張型心筋症, 女性では肥大型心筋症を呈する傾向にあり, 鑑別診断として重要である. また, わが国の症例では, 9例全例に心病変が確認されており, その診断時の平均年齢は34歳である. 5例は既に心臓死, 2例は心臓移植を受けており, 特に, わが国の症例では心症状が重く, 突然死する症例が多いと考えられる.

図6として, Ohkumaらによって報告された20歳代で心臓死した症例の臨床像を示す<sup>5)</sup>. 研究班では, 診断基準(案)を作成し, 国内外からの情報をさらに収集する予定である. また, 大阪大学医学部附属病院において, 患者さんに今すぐに適応できる治療法として, 特異的栄養療法を開発し, 倫理委員会の承認を得て, 自主研究を行って

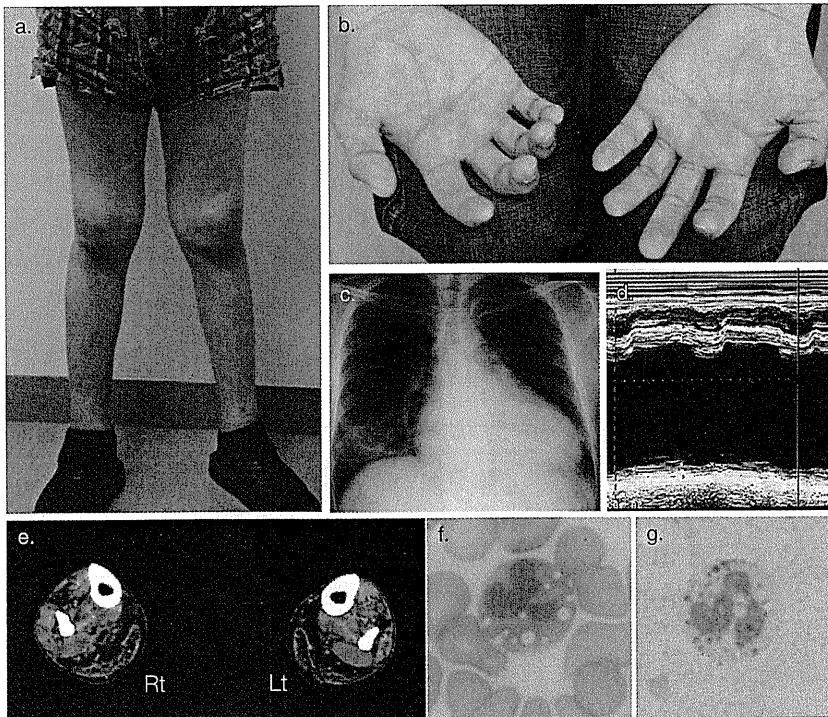


図6 20歳代で心臓死した男性例

a. 下肢(外観), b. 両手(外観), c. 胸部X線像, d. 心エコー像(左室Mモード), e. 両下腿CT像, f. 末梢血多核白血球(メイギムザ染色), g. 末梢血多核白血球(オイルレッドO染色)(文献<sup>5)</sup>より引用)

いる。

### 文 献

- 1) Hirano K, Ikeda Y, Zaima N, et al: Triglyceride deposit cardiomyovasculopathy. *N Engl J Med* 359: 2396-2398, 2008
- 2) Hirano K: A novel clinical entity: triglyceride deposit cardiomyovasculopathy. *J Atheroscler Thromb* 16: 702-705, 2009
- 3) Haemmerle G, Lass A, Zimmermann R, et al: Defective lipolysis and altered energy metabolism in mice lacking adipose triglyceride lipase. *Science* 312: 734-737, 2006
- 4) Zechner R, Kienesberger PC, Haemmerle G, et al: Adipose triglyceride lipase and the lipolytic catabolism of cellular fat stores. *J Lipid Res* 50: 3-21, 2008
- 5) Ohkuma A, Nonaka I, Malicdan MC, et al: Distal lipid storage myopathy due to PNPLA2 mutation. *Neuromuscul Disord* 18: 671-674, 2008
- 6) Kobayashi K, Inoguchi T, Maeda Y, et al: The lack of the C-terminal domain of adipose triglyceride lipase causes neutral lipid storage disease through impaired interactions with lipid droplets. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 2877-2884, 2008
- 7) Akiyama M, Sakai K, Ogawa M, et al: Novel duplication mutation in the patatin domain of adipose triglyceride lipase (PNPLA2) in neutral lipid storage disease with severe myopathy. *Muscle Nerve* 36: 856-859, 2007
- 8) Ando S, Usui M, Matsumoto T, et al: Vasospastic angina in patients with systemic triglyceride storage disease With Jordans' anomaly and cardiomyopathy. *Jpn Circ J* 60: 124-129, 1996
- 9) Fischer J, Lefèvre C, Morava E, et al: The gene encoding adipose triglyceride lipase (PNPLA2) is mutated in neutral lipid storage disease with myopathy. *Nat Genet* 39: 28-30, 2007
- 10) Campagna F, Nanni L, Quagliariini F, et al: Novel mutations in the adipose triglyceride lipase gene causing neutral lipid storage disease with myopathy. *Biochem Biophys Res Commun* 377: 843-846, 2008
- 11) Akman H, Davidzon G, Tanji K, et al: Neutral lipid storage disease with subclinical myopathy due to a retrotransposal insertion in the PNPLA2 gene. *Neuromusc Dis* 20: 397-402, 2010
- 12) Coassin S, Schweiger M, Kloss-Brandstatter A, et al: Investigation and functional characterization of rare genetic variants in the adipose triglyceride lipase in a large healthy working population. *PLoS Genet* 6: 1-13, 2010
- 13) Reilich P, Horvath R, Krause S, et al: The phenotypic spectrum of neutral lipid storage myopathy due to mutations in the PNPLA2 gene. *J Neurol* 2011 May 5 (Epub ahead of print)
- 14) Chen J, Hong D, Wang Z, et al: A novel PNPLA2 mutation causes neutral lipid storage disease with myopathy (NLSDM) presenting muscular dystrophic features with lipid storage and rimmed vacuoles. *Clin Neuropathol* 29: 351-356, 2010

MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

## 病院内／免疫不全関連感染症診療の考え方と進め方 IDATEN感染症セミナー

編集 IDATENセミナーテキスト編集委員会

●B5 頁328 2011年  
定価5,250円(本体5,000円+税5%)  
[ISBN978-4-260-01244-7]

医療者であれば誰もが遭遇する病院内感染症。医療が複雑化、高度化するなかで増加する免疫不全関連感染症。医療者はそこに、どうアプローチしたらよいのか。本書では、気鋭の講師陣がこれらの感染症における診療の考え方と進め方をわかりやすく解説する。「新しい日本のスタンダード」を示すIDATEN（日本感染症教育研究会）感染症セミナー一待望の第二弾！

## 中性脂肪蓄積心筋血管症

大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学助教/  
厚生労働省難治性疾患克服研究事業中性脂肪  
蓄積心筋血管症研究班班長

平野賢一

中性脂肪蓄積心筋血管症 (triglyceride deposit cardiomyovasculopathy : TGCV) は、2008年、わが国の心臓移植待機症例より見いだされた新規疾患単位であり、心筋細胞、冠状動脈硬化巣に中性脂肪が蓄積する結果、重症心不全、不整脈をきたす難病である<sup>1)</sup>。これまでのところ明らかなTGCVの原因遺伝子は、細胞内中性脂肪分解の必須酵素であるadipose triglyceride lipase (ATGL) である。2009年より、厚生労働省難治性疾患克服研究事業として、TGCV研究班が立ち上がり、本症の1日も早い克服を目指して、その疾患概念の確立、診断法、治療法の開発が進められている。正常心ではエネルギー源となる長鎖脂肪酸を、本症では細胞内で代謝できず、中性脂肪として心血管に蓄積してしまう、いわば、心臓の肥満である<sup>2)</sup>。組織におけるトリグリセリド (triglyceride : TG) 含量と血漿TG値が必ずしも相関しない特徴がある。

TGCV研究班の活動の結果、原発性TGCVであるATGL欠損症は、疑診例を含めわが国で9例、海外で16例が見いだされた。ATGL欠損症は、2007年に、Fischerらによりmild myopathyとして報告されたこともあり、特に神経内科学領域からの報告が多い。心筋症の合併が報告されているのは、疑診例を含めて25例中16例。男女に分けると、男性で11例中11例。女性で14例中5例であり、男性では、心病変が必発のようである。心筋症の形態として、男性は拡張型心筋症、女性は肥大型心筋症を呈する傾向にあり、鑑別診断として重要である。末梢血の多核白血球の空胞化 (Jordans' 奇形とよぶ) は、心症状、骨格筋症状の発現以前から全例に認められ、診断的価値が高いと考えられる。わが国の症例では、9例全例に心病変が確認されており、その診断時の平均年齢は34歳である。5例はすでに心臓死、2例は心臓移植を受けており、特に、わが国の症例では、心症状が重く、突然死する症例が多いと考えられる。TGCV研究班では、診断基準 (案) を作成し、国内外からの情報をさらに収集する予定である。また、大阪大学医学部附属病院において、患者さんに今すぐに適応できる治療法として、特異的栄養療法を開発し、倫理委員会の承認を得て、自主研究を行っている。

### 参考文献

- 1) Hirano K, Ikeda Y, Zaima N, et al : Triglyceride deposit cardiomyovasculopathy. N Engl J Med 359 : 2396-2398, 2008
- 2) Hirano K : A novel clinical entity : triglyceride deposit cardiomyovasculopathy. J Atheroscler Thromb 16 : 702-705, 2009

# 3. 脂質異常症と脂質蓄積症

## *Dyslipidemia and Lipid Storage Disease*

1. 大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学  
2. 宝塚市民病院小児科

平野 賢一<sup>1</sup>・長坂 博範<sup>2</sup>  
Ken-ichi Hirano Hironori Nagasaka  
(部長)

### Summary

コレステロール、中性脂肪、リン脂質、脂肪酸などの脂質は、生命活動の維持に必須である。その細胞内外における代謝異常は、周産期、小児期から壮老年期に至るまでさまざまな病態を引き起こす。たとえば、悪玉コレステロールである低比重リポ蛋白 (LDL) の受容体の遺伝的欠損は、家族性高コレステロール血症として知られ、高 LDL-コレステロール血症、黄色腫、重症の早発性冠動脈硬化を引き起こす。また、細胞内中性脂肪 (TG) 分解の必須酵素である adipose triglyceride lipase の遺伝的欠損では、心血管への TG の蓄積から心臓移植を必要とするような重症心不全をきたす。本稿では、血漿中における脂質の量的、質的な異常 (脂質異常症と呼ばれる) と細胞、組織における脂質の過剰蓄積 (脂質蓄積症と呼ぶ) について、単一遺伝子の異常によって生じる疾患について述べる。

### Key Words

脂質異常症, 脂質蓄積症, 家族性高コレステロール血症, メタボリック症候群, 中性脂肪蓄積心筋血管症

### 脂質異常症 (dyslipidemia)

#### 1 高 LDL-コレステロール血症

とりわけ低比重リポ蛋白 (low-density lipoprotein ; LDL) 受容体遺伝子の異常である家族性高コレステロール血症 (familial hypercholesterolemia ; FH) が、重要である。LDL 受容体が欠損する結果、血清 LDL-コレステロールが著しく上昇する。ホモ接合体では、血清コレステロールが 500 mg/dL 以上にもなり、黄色腫、早発性冠動脈硬化症をきたす。常染色体性優性遺伝形式をとり、ヘテロ接合体は、動脈硬化惹起性で、わが国におい

て、500 人に 1 人程度存在する<sup>1)</sup>。近年、LDL 受容体の関連分子の欠損症である proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) 遺伝子異常<sup>2)</sup>、常染色体劣性高コレステロール血症 (autosomal recessive hypercholesterolemia ; ARH)<sup>3)</sup> などが同定された。PCSK9 は、肝臓での LDL 受容体の分解促進に、ARH は、LDL 受容体の細胞内取り込みにかかわる蛋白である。また、小腸における植物ステロールのトランスポーターである ATP-binding cassette transporter G5/G8 (ABCG5/8) の遺伝的欠損症でも高コレステロール血症、黄色腫、早発性冠

### ◆メモランダム◆

2007 年、日本動脈硬化学会ではそれまで用いられてきた「高脂血症」という疾患名を「脂質異常症」に置き換えた。これは、冠動脈硬化の強い危険因子である低 HDL-コレステロール血症がある場合を、「高脂血症」と呼ぶのが適切ではないためである。「脂質異常症」には、本稿で述べる高 LDL-コレステロール血症、高トリグリセリド血症、低 HDL-コレステロール血症などさまざまな病態が含まれていること、決して「脂質異常症」という 1 つの病態ではないことを確認したい。



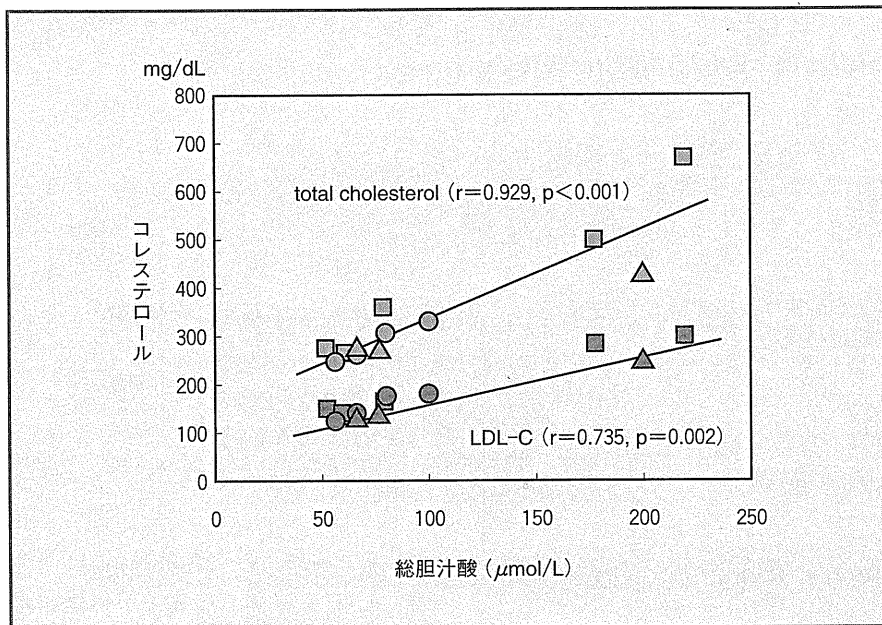


図1 アラジール症候群小児における血中総胆汁酸値と血清総コレステロール値 (closed symbols) および LDL-コレステロール値の関係 (open symbols) (文献5より改変引用)

動脈硬化をきたし、シトステロール血症として知られている<sup>4)</sup>。これらの鑑別診断には、皮膚線維芽細胞やリンパ球を用いた LDL 受容体活性測定や遺伝子検査が重要である。

また、アラジール症候群など胆汁うっ滞疾患では、総胆汁酸レベルに相関して、LDL-コレステロール値が変動し、時に著明な高 LDL-コレステロール血症が認められる<sup>5)</sup>(図1)。

## 2 低コレステロール血症

アポ B 含有リポ蛋白 ( $\beta$  リポ蛋白) が完全に欠損する abetalipoproteinemia と、 $\beta$  リポ蛋白は認められるが著明に低下している hypobetalipoproteinemia などがある<sup>6)</sup>。前者は、microsomal triglyceride transfer protein (MTP) の遺伝的欠損が原因で、低脂血症に加え有棘赤血球症、運動障害、

脂肪吸収障害、脂肪肝を呈する。後者は、アポ B 遺伝子異常による短縮アポ B、アポ B100 単独欠損症、アポ B48 単独欠損症 (Anderson 病) などが知られているが、原因が同定されていないケースはるかに多い。アポ B 含有リポ蛋白の形成、分泌障害の結果、末梢血中では、低脂血症に、逆に肝臓には脂肪が蓄積しやすい (脂肪肝)。臨床的には肝機能障害の原因として、考慮しておく必要がある。

## 3 高トリグリセリド血症 (血清 TG 1000 mg/dL 以上のような著明な場合)

血管内皮細胞上に存在し、血清中のトリグリセリド (triglyceride ; TG) を分解するリポ蛋白リパーゼ (lipoprotein lipase ; LPL) やその補酵素であるアポリポ蛋白 CII の遺伝的欠損が重要である<sup>7)</sup>。それぞれ、LPL 欠損症、

アポ CII 欠損症と呼ばれる。発疹性黄色腫 (にきび様小丘疹)、著明な乳び血清や反復する膝炎などで乳幼児期から発症するケースが多いが、妊娠を契機にこれらの異常を指摘されて発見されることもある。ホモ接合体は、上記、表現型から疑われるが、ヘテロ接合体では、炎症、高サイトカイン血症や抗癌剤 (L-asparaginase) 投与などで顕性化する場合がある。原因検索のために、遺伝子とともに、血清アポ CII 濃度、ヘパリン静注後血漿の LPL 活性や蛋白量を測定する。

## 4 高 HDL-コレステロール血症 (血清 HDL-コレステロール 100 mg/dL 以上の場合)

日本人は高 HDL-コレステロール血症の頻度が高く、一般人口中、1000 人に 1 人程度存在する。HDL

(high-density lipoprotein) 粒子中のコレステロールを LDL などに転送するコレステリルエステル転送蛋白 (cholesteryl ester transfer protein ; CETP) の欠損症は、頻度が高く、高 HDL-コレステロール血症の約半数を

占める<sup>8)</sup>。CETP 欠損症が「動脈硬化惹起性なのか全く逆に動脈硬化防御性なのか」については、いまだ明確な結論が出ていないが、CETP 欠損症の集積地域における疫学研究の結果、血清 HDL-コレステロールと虚血性心電図

変化とのあいだに U 字型の関係があること<sup>9)10)</sup>(図 2)、最近、欧米で最初に開発された CETP 阻害剤の臨床試験が失敗に終わったことなどから、必ずしも好ましい変化ではなく、動脈硬化性疾患を合併している可能性を考慮して、日常診療にあたる必要がある (<http://j-cetpd.org/index.html>)。

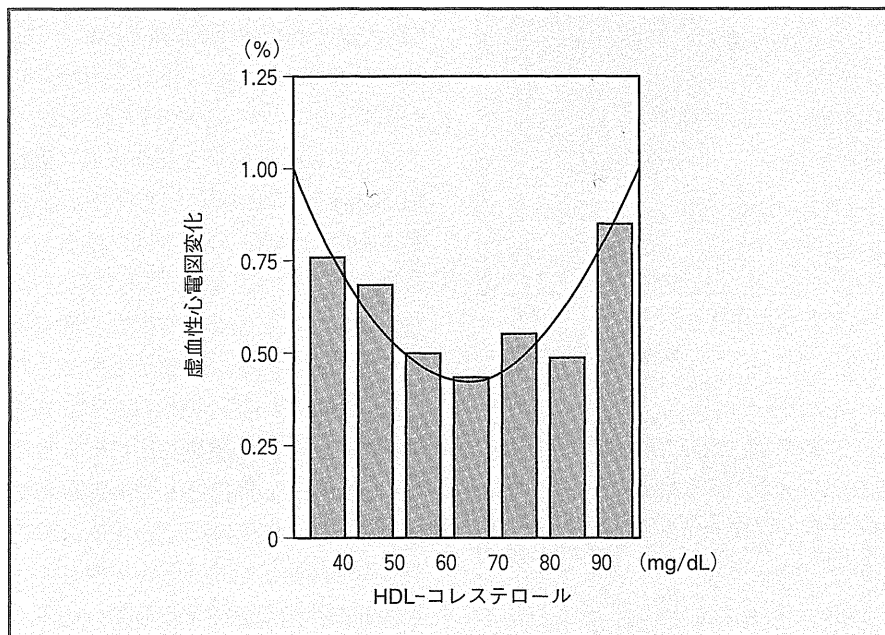


図 2 CETP 欠損症集積地域における疫学研究—HDL-コレステロール値と虚血性心電図変化の関係

(文献 9 より改変引用)

### 5 低 HDL-コレステロール血症

HDL 粒子産生の必須分子である ABCA1<sup>11)</sup> の遺伝的欠損症は、タンジール病として知られている。HDL 欠損、オレンジ扁桃、肝脾腫、早発性冠動脈硬化をきたす。また、われわれは、最近、familial intrahepatic cholestasis-1 (FIC1/ATP8B1) が、血清 HDL-コレステロールレベル調節に重要であることを明らかにしている<sup>12)</sup>。FIC1 欠損症は、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 (progressive familial intrahepatic cholestasis ; PFIC) や良性反復性肝内胆汁うっ滞症 (benign recurrent intrahepatic cholestasis ; BRIC) として知られているが、低 HDL 血症をきたし、小児期から頸動脈硬化が認めら

表 1 FIC1 欠損症の血清脂質と頸動脈硬化 脂質プロファイル (単位 : mg/dL)

|          | 総コレステロール | 中性脂肪    | LDL-コレステロール | HDL-コレステロール |
|----------|----------|---------|-------------|-------------|
| FIC1 欠損症 | 121 ± 7  | 172 ± 9 | 84 ± 5      | 20 ± 3      |
| 正常者      | 142 ± 17 | 90 ± 22 | 77 ± 15     | 51 ± 7      |

頸動脈硬化 (超音波検査による評価)

|          | FIC1 欠損症      | 正常者         |
|----------|---------------|-------------|
| IMT (mm) | 0.61 ± 0.07 * | 0.43 ± 0.03 |
| WS       | 151 ± 22 **   | 109 ± 14    |

\* : p < 0.05, \*\* : p < 0.001.

IMT : intimal medial thickness, WS : wall stiffness.  
(文献 13 より改変引用)

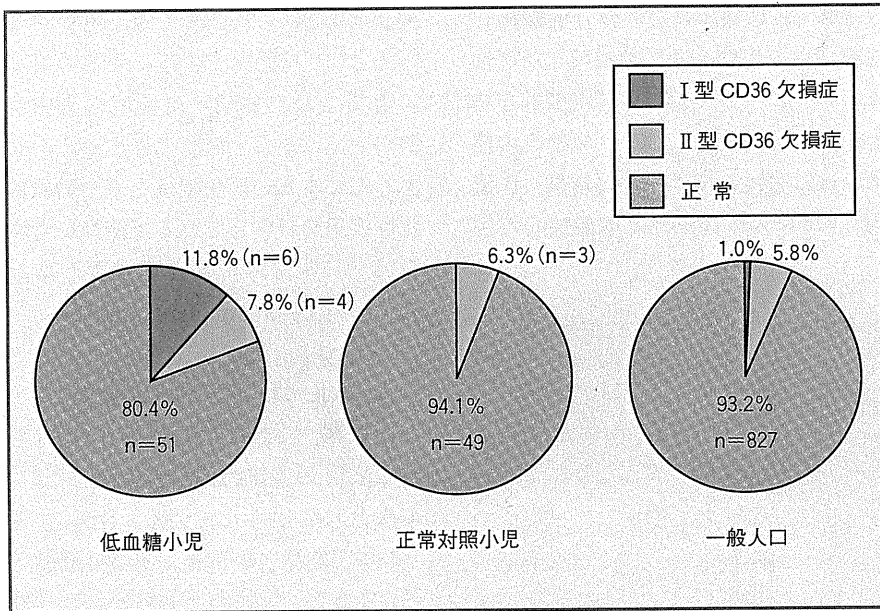


図3 低血糖小児におけるCD36欠損症の頻度

I型CD36欠損症は、小児低血糖のリスクである。

(文献16より改変引用)

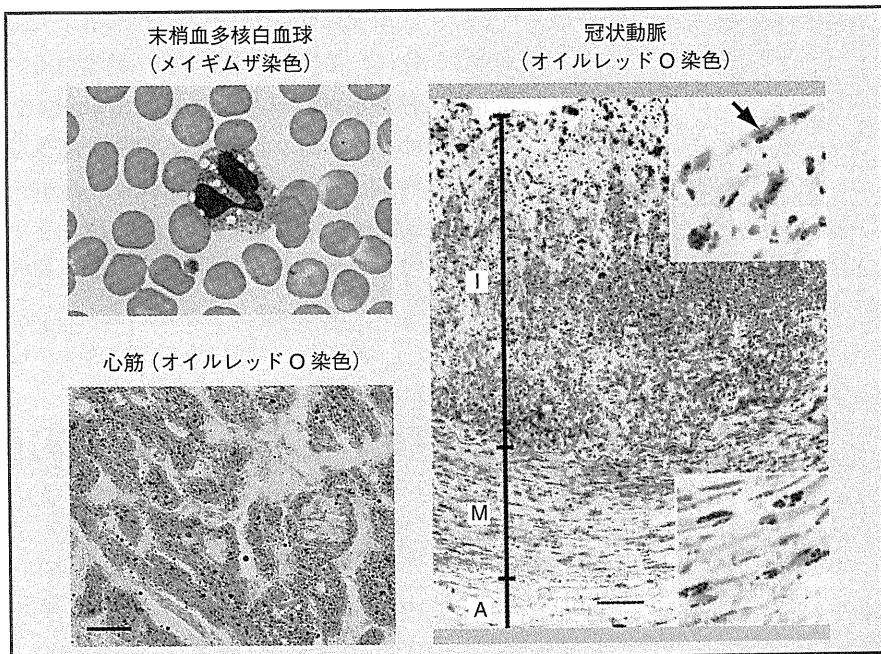


図4

中性脂肪蓄積心血管症における多核白血球の空胞化と心筋および冠動脈における中性脂肪の蓄積。

(文献20, 22より改変引用)

(カラーグラビアp2 写真1参照)

れる(表1)<sup>13)</sup>。

## 6 メタボリック症候群

過食や運動不足がメタボリック症候群の後天的原因であることは、よく知られているが、本症候群の遺伝的背景として、日本人の数千人に1人程度存在するCD36欠損症が重要である<sup>14)</sup>。CD36は心筋細胞、骨格筋において脂肪酸を取り込むための重要なトランスポーターで、成人CD36欠損症では、インスリン抵抗性<sup>15)</sup>、高脂血症(空腹時、食後)、高血圧などを呈する。また、小児期では、むしろ低血糖症のリスクになる<sup>16)</sup>(図3)ことも明らかとなり、小児期と壮年期では表現型が大きく異なっており、注意が必要である。CD36欠損症は、心筋がそのエネルギー源である脂肪酸を利用できないため、心筋症、心筋障害との関連が示唆されている。本症は、BMIPPシンチグラムで心臓に取り込みが欠損していることを契機に見出される場合が多い。血小板、単球におけるCD36抗原を検索すること、遺伝子検査することで診断できる<sup>17)18)</sup>。

### 脂質蓄積症 (lipid storage diseases)

#### 1 ファブリー病 (Fabry's disease)

ライソゾーム酵素である $\alpha$ ガラクトシダーゼの遺伝的欠損の結果、セラミドトリヘキソシドが細胞内に蓄積する。Fabryによって記載された古典的ファブリー病では、神経症状、被角血管腫、角膜混濁などが報告されたが、

わが国において、心機能障害、心肥大をきたす心ファブリー病が発見、報告されている<sup>19)</sup>。遺伝形式は、X連鎖である。診断は、末梢血の酵素活性測定や遺伝子診断によりなされる。酵素補充療法が開発されている。

## 2 中性脂肪蓄積心筋血管症

中性脂肪蓄積心筋血管症 (triglyceride deposit cardiomyovasculopathy ; TGCV) は、2008年、わが国の心臓移植症例より見出された新規疾患単位である。心筋および冠動脈にTGが蓄積する結果、重症心不全をきたす。細胞内の代謝異常の結果、罹患臓器にTGが蓄積するため、必ずしも高TG血症をともしない<sup>20)21)</sup>(図4)。今のところ明らかな原発性TGCVの原因は、細胞内TG分解の必須酵素であるadipose triglyceride lipaseの遺伝的欠損である。末梢血の多核白血球の空胞化は、発症以前から存在し診断に重要である。厚生労働省難治性疾患克服研究事業として、その病態の解明、診断法、治療法が開発が行われている。

## 文 献

- 1) Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS : Familial hypercholesterolemia. In : Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Vale D (eds) : The metabolic basis and molecular basis of inherited disease, vol III. McGraw-Hill, New York, 2001, pp.2863-2914
- 2) Abifadel M, Varret M, Rabes JP, et al : Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. Nat Genet 34 : 154-156, 2003
- 3) Garcia CK, Wilund K, Arca M, et al : Autosomal recessive hypercholesterolemia caused by mutations in a putative LDL receptor adaptor protein. Science 292 : 1394-1398, 2001
- 4) Berge KE, Tian H, Graf GA, et al : Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. Science 290 : 1771-1775, 2000
- 5) Nagasaka H, Miida T, Hirano K, et al : Fluctuation of lipoprotein metabolism linked with bile acid-mediated nuclear receptor in Alagillesyndrome. Atherosclerosis 198 : 434-440, 2008
- 6) Kane JP, Havel RJ : Disorders of the biogenesis and secretion of lipoproteins containing the B apolipoproteins. In : Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Vale D (eds) : The metabolic basis and molecular basis of inherited disease, vol III. McGraw-Hill, New York, 2001, pp.2717-2753
- 7) Johansen CT, Hegele RA : Genetic bases of hypertriglyceridemic phenotype. Curr Opin Lipidol 22 : 247-253, 2011
- 8) Inazu A, Brown ML, Hesler CB, et al : Increased high-density lipoprotein levels caused by a common cholesteryl ester transfer protein gene mutation. N Engl J Med 323 : 1234-1238, 1990
- 9) Hirano K, Yamashita S, Nakajima N, et al : Genetic cholesteryl ester transfer protein deficiency is extremely frequent in the Omagari area of Japan. Marked hyperalphalipoproteinemia caused by CETP gene mutation is not associated with longevity. Arterioscler Thromb Vasc Biol 17 : 1053-1059, 1997
- 10) Hirano K, Yamashita S, Kuga Y, et al : Atherosclerotic disease in marked hyperalphalipoproteinemia. Combined reduction of cholesteryl ester transfer protein and hepatic triglyceride lipase. Arterioscler Thromb Vasc Biol 15 : 1849-1856, 1995
- 11) Yokoyama S : Assembly of high-density lipoprotein. Arterioscler Thromb Vasc Biol 26 : 20-27, 2006
- 12) Nagasaka H, Chiba H, Hui SP, et al : Depletion of high-density lipoprotein and appearance of triglyceride-rich low-density lipoprotein in a Japanese patient with FIC1 deficiency manifesting benign recurrent intrahepatic cholestasis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 45 : 96-105, 2007
- 13) Nagasaka H, Yorifuji T, Egawa H, et al : Evaluation of the risk for atherosclerosis in Alagille syndrome and progressive familial intrahepatic cholestasis : two congenital cholestatic liver diseases with different lipoprotein metabolisms. J Pediatr 146 : 329-335, 2005
- 14) Yamamoto N, Ikeda H, Tandon NN, et al : A platelet membrane glycoprotein (GP) deficiency in healthy blood donors : Naka-platelets lack detectable GPIV (CD36). Blood 76 : 1698-1703, 1990
- 15) Miyaoka K, Kuwasako T, Hirano K, et al : CD36 deficiency associated with insulin resistance. Lancet 357 : 686-687, 2001
- 16) Nagasaka H, Yorifuji T, Takatani T, et al : CD36 deficiency predisposing young children to fasting hypoglycemia. Metabolism 60 : 881-887, 2011
- 17) Hirano K, Kuwasako T, Nakagawa-Toyama Y, et al : Pathophysiology of human genetic CD36 deficiency. Trends Cardiovasc Med 13 : 136-141, 2003
- 18) Kashiwagi H, Honda S, Tomiyama Y, et al : A novel polymorphism in glycoprotein IV (replacement of pro-