

に基づき、これに、動脈容量変化と脈波伝搬速度との関係式 (Blammwell Hill の式(4)を代入することによって、ある長さのある血管全体の弾性能が反映される指標である。このCAVIは、加齢、男性で高値、冠動脈疾患、頸動脈硬化、慢性腎臓病、糖尿病、高血圧、脂質異常症、喫煙、睡眠時無呼吸症候群で高値を示す(2)。

FHCにおいては、Dobsac ら(5)は、チェコでCAVIをFHCで計測したところ、必ずしも高値でなかったと報告している。しかし、その詳細は不明である。

今回、FHCで冠動脈CTを行った例でCAVIを計測し、FHCにおける血管弾性の状態、特性を明らかにすることもあわせ検討した。

B. 研究方法

対象者：対象は当院に通院中のヘテロ型FHC31例。診断は、2011年動脈硬化学会の提示した診断基準に準じた。即ち、①未治療時のLDL-Cが180mg/dl以上、②皮膚結節性黄色腫あるいは腱黄色腫(アキレス腱肥厚)の存在、③FHあるいは若年性冠動脈疾患の家族歴あり。以上のうち2項目を満たすものをFHCと診断した。

臨床背景は、表1に示す。平均年齢61歳。87%が、スタチンを中心に薬物療法を受けていた、LDL-Cは、平均154.0±56.5mg/dlであった、

方法：

倫理面への配慮

診療情報は、分析する前に診療録の整理簿から、住所、氏名、生年月日などを削り、代わりに新しく符号をつけた(連結可能匿名化)。

CT冠動脈造影

東芝 aquilion 64 列 MDCT を用いて、冠動脈 CT (Computed tomography coronary angiography: CTCA) を施行し、狭窄、非石灰化および石灰化プラークの存在を評価した。

頸動脈硬化診断

頸動脈エコーを用いた。平均内膜肥厚度 (IMTmean), 最大内膜肥厚度 (IMTmax), プラークスコ

アを計測した。

動脈弾性指標の計測

Cardio Ankle Vascular Index (CAVI) は、Vasela 1500 (フクダ電子) を用いた。室温 25 度で、10 分の臥床安静度計測した、

C, 結果：

1. FHCの各種動脈硬化指標の進展度(表2)

1) 冠動脈の狭窄が認められた例は、22.6%みられた。石灰化プラークは、61.3%に認められた。石灰化を伴わないプラークは、29%みられた。

2) 頸動脈硬化所見では、IMTmean=0.80.2 mm, IMTmax=1.7 mm, Plaque score=4.5% であった。平均年齢を考慮すると、軽度亢進と思われた。

3) CAVIは、平均8.8。ほぼ平均年齢相当であった。

2. 冠動脈狭窄の有無と各種危険因子

表3に、冠動脈狭窄保有群と、非保有群とで、各種危険因子の保有率を比較し示した。

狭窄群では、非保有群に比して、男性の率、高血圧、糖尿病は高い傾向がみられた。

LDL-C値は、服薬中にもかかわらず、狭窄群では、有意に高かった。

3. 冠動脈狭窄と頸動脈硬化及び、CAVIについて

表4に、冠動脈狭窄保有群と、非保有群とで、頸動脈硬化、CAVIを比較し示した。平均内膜肥厚度 (IMTmean), 最大内膜肥厚度 (IMTmax), プラークスコアは、いずれも、狭窄群の方が高値を示した。

一方、CAVIは、保有群、非保有群とで、それぞれ、8.8、8.8と同等であった。

CAVIと平均内膜肥厚度 (IMTmean), 最大内膜肥厚度 (IMTmax), プラークスコアとの関係 {図1} は見られなかった。

D 考察

ヘテロ型家族性高コレステロール血症(FHC)で、冠動脈疾患に関する症状のない人に、冠動脈CTを行い、冠動脈の狭窄所見を観察した。分析の結果、約20%の症例で狭窄を有することが、明らかとなった。即

ち、ヘテロ型家族性高コレステロール血症（FHC）では、現在、スタチンを中心にLDL低下薬物療法がおこなわれ、LDLコレステロールは平均 150 mg/dl のコントロール状況下、5 人に 1 人の割合で狭窄の存在していることが示唆された。

狭窄保有者では、高LDL血症、男性、糖尿病保有が、非保有者に比べて有意に多くを認めた。当然ながら、FHCの動脈硬化予防には、LDLコレステロールコントロールのみならず、糖尿病を中心に危険因子の厳格なコントロールの必要性が示唆された。

動脈の硬化病変については、頸動脈は、冠動脈狭窄保有群の方が、平均内膜肥厚度（IMT_{mean}）、最大内膜肥厚度（IMT_{max}）、プラークスコアは、いずれも、高値を示した。即ち、両血管はほぼ並行して、進行し、FHCでは、頸動脈超音波検査が有用と思われた。

一方、CAVI値は、平均年齢61歳で8.8であった。日本人健常人のCAVI値を報告しているNamekata（6）らの報告をみると、61歳での平均CAVI値は8.3前後であり、糖尿病群は9.0前後と報告されている、本研究でのFHCではCAVIは軽度亢進が認められるものの、糖尿病と比し軽度であった。

近年、Dobsac（5）は、チェコでのFHCのCAVI計測値を報告し、健常人と差がなかったと報告している。我々の今回の検討では、冠動脈狭窄保有群と非保有分との間にも差がなかった。これらの結果から、FHCの動脈弾性は、亢進しにくい可能性が示唆された。高LDL血症での動脈硬化は、fatty streak, intima thickness, complicated lesion 進展過程の中で、fatty streakが顕著であり、この段階では、弾性亢進よりは、むしろコレステロール沈着によって軟化している可能性も考えられる。頸動脈硬化各種パラメーターとの関係も、CAVIは、相関しなかった。

以上より、CAVIは、FHCでは、上昇しにくい傾向が伺えた。このことは、CAVIは、高LDL血症のみ高値の病態では、実際の硬化度よりは、低く出ており、注意を要すと思われる。

尚、経過観察中に、胸苦あり心臓血管バイパス術を施行された例があった。その例ではCAVI値は症状が出る以前、9.5前後であったが、術前数か月前から

10.4に上昇していた。観察中にCVIが亢進した場合は、冠動脈病変の進行が亢進した可能性があり、注意が必要と思われた。

E 結論

・FHCでは、無症状であっても、約20%に狭窄病変がみられた。

・CAVIは、FHCでは、見かけ上、低い傾向がある。CASVIが亢進している場合は、高度進行が疑われる。

G. 研究発表

1. 論文発表

準備中

H. 知的財産権の出願、登録状況

なし

Table 1

Clinical Back ground of FHC patients

Factor	Total (N=31)
Age (years)	61 ± 12
Male (%)	25.8
Body mass index (BMI) (kg/m ²)	22.6 ± 2.6
Hypertension (%)	35.5
Diabetes mellitus (%)	29.0
Smoking (%)	25.8
Family history of CAD (%)	25.8
Treatment of the hypercholesterolemia (%)	87.1
HbA1c (%)	5.9 ± 0.9
Total Cholesterol (TC)(mg/dl)	237.4 ± 57.6
High-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C)(mg/dl)	55.1 ± 13.7
Low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C)(mg/dl)	154.0 ± 58.5
LDL-C/HDL-C ratio	3.0 ± 1.6
Chest pain (%)	0

Table 2

Coronary stenosis, carotid sclerosis and CAVI in FHC

Factor	Total (N=31)
<u>CT coronary angiography</u>	
Coronary artery stenosis (CAS) (%)	22.6
Non-calcified plaque (%)	29.0
Calcified plaque (%)	61.3
<u>Carotid echo</u>	
IMT _{mean} (mm)	0.8 ± 0.2
IMT _{max} (mm)	1.7 ± 1.0
Plaque score	4.5 ± 4.7
<u>CAVI</u>	8.8 ± 1.2

Table 3

Clinical feature of the patients with coronary stenosis

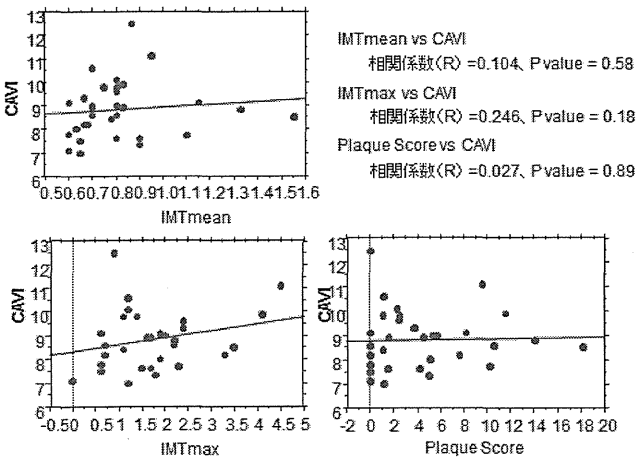
Factor	Present(N=7)	Absent(N=24)	P value
Age (years)	63±14	60±11	0.44
Male (%)	57.1	16.7	0.03
BMI (kg/m ²)	22.7±2.4	22.6±2.8	0.98
Hypertension (%)	57.1	29.2	0.19
Diabetes mellitus (%)	57.1	20.8	0.07
Smoking (%)	28.6	25.0	0.86
Family history of CAD (%)	42.9	20.8	0.26
Treatment (%)	100	83.3	0.26
HbA1c (%)	6.4±1.1	5.8±0.8	0.08
TC (mg/dl)	282.4±87.1	224.3±39.4	0.10
LDL-C (mg/dl)	198.9±83.7	140.9±39.3	0.047
HDL-C (mg/dl)	50.0±15.8	56.6±13.0	0.41
LDL-C/HDL-C ratio	4.4±2.3	2.6±1.0	0.06

Table 4

Carotid sclerosis and CAVI of the patients with coronary stenosis

Factor	Present(N=7)	Absent(N=24)	P value
<u>Carotid echo</u>			
IMTmean (mm)	1.0±0.3	0.8±0.1	0.009
IMTmax (mm)	2.8±1.2	1.4±0.8	0.007
Plaque score	9.2±5.2	3.1±3.6	0.005
<u>CAVI</u>			
	8.8±1.3	8.8±1.2	0.96

Table1



引用文献

1. 日本動脈硬化学会 FHC ガイドライン (2011)
2. Shirai K, Hiruta H, Song M, et al.: Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) as a Novel Indicator of Arterial Stiffness: Theory, Evidence and Perspectives. J Atheros Thromb. Vol.18(2011), No.11: 924-938
3. Hayashi Hayashi G, Sato M, Niimi H, et al.: Analysis of vascular wall constitutive law with finite deformation theory. Medical Electronics and Biological Engineering. 1975; 13: 293-297.
4. Bramwell JC, Hill AV: Velocity of the Pulse wave in Man.Proc. Roy. Soc., 1922; B: 298-306
5. Soska V, Dobsak P, Dusek L, Shirai K, et.al. Cardio-Ankle Vascular Index in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. J Atheroscler Thromb. 2012 Jan 12.T.http://www.jstage.jst.go.jp/article/jat/advpub/0/12/01110467/_pdf
6. 鈴木賢次, 石塚範雄, 宮下洋, その他.: CAVI (Cardio-ankle vascular index) 非侵襲的非血圧依存性動脈硬化検査としての標準化に向けて—基準値とその妥当性に関する疫学的検討—. 新臨技会誌. 2008 ; 48 :
7. Namekata T, Suzuki K, Ishizuka N, et.al.,Association of Cardio-Ankle Vascular Index with Cardiovascular Disease Risk Factors and Coronary Heart Disease among Japanese Urban Workers and their Families.J Clinic Experiment Cardiol 2012, S1-003 Jan 12. doi10.4172/2155-9880.S1-003

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

原発性高脂血症に関する調査研究

研究分担者 代田浩之 順天堂大学大学院医学研究科 循環器内科学 教授

研究要旨：ヘテロ接合体家族性高コレステロール血症（FH）は 500 人に 1 人と有病率が高い遺伝性疾患で、通常の高 LDL-C 血症と比較して冠動脈疾患発症リスクが高い。一方、実地医家では診断されずに放置または、通常の脂質低下治療を受けている可能性がある為、急性冠症候群（ACS）の患者を対象にヘテロ接合体 FH の有病率を多施設断面調査する。

A.研究目的

ACS 患者におけるヘテロ接合体 FH の有病率と、その特徴を多施設断面調査で検証する。

B.研究方法

ACS を発症した患者（連続症例）に文書による同意取得後、両側アキレス腱厚を軟 X 線撮影により測定。①未治療時 LDL-C 値 180mg/dL 以上、②腱黄色腫あるいは皮膚結節性黄色腫、③FH あるいは早発性冠動脈疾患の家族歴（2 親等以内）の 2 項目以上を満たす場合に FH と診断し、有病率および特徴を検討する。多施設調査で目標 1,000 例。

（倫理面への配慮）

- ・人権擁護：症例は施設内で暗号化し、患者情報は個人名を特定できないよう無記名（数値）で提出する。また、調査への参加および参加辞退は個人の自由意志に基づいて実施される。
- ・対象者への不利益：日常診療範囲内の医療行為および、包括医療範囲内の血液検査とレントゲン撮影で、参加しない場合と比較して医療費や健康面の不利益を被ることは無いと考える。
- ・説明と同意：担当医師より書面および口頭にて十分な説明を行い、文書による同意を得る。

C.研究結果

今回の調査対象は 184 名（男 144/女 40）で、FH の診断基準を満たす患者は 8 名（4.3%）、アキレス腱肥厚 9mm 以上の症例は 35 名（19.0%）であった。既に FH が診断されている患者は 0 名で、6

名は未治療であった。早発性の冠動脈疾患家族歴は対照と有意差を認めなかったが、FH 患者の平均年齢は 60 歳で対照群の 66 歳より若年発症の傾向を認めた。また、平均 LDL-C 値は 210 ± 42 mg/dL、アキレス腱厚は 10.8mm と対照群と比較して有意に高値を示した。喫煙率が高い傾向を認める以外、その他に特記すべき特徴は認めなかった。

D.考察

ACS を発症した症例におけるヘテロ接合体 FH の合併率は一般人口の約 2 倍であった。高 LDL-C 血症以外の冠疾患リスクの特徴は認めず、未診断・未治療のまま早発性に ACS を発症している症例が多い。

E.結論

FH または早発性冠動脈疾患の家族歴が立証されなくても、LDL-C 値 180mg/dL 以上を呈する患者においてはアキレス腱厚を確認して、積極的に FH ヘテロ接合体を診断する努力が必要である。早発性冠動脈疾患の発症リスクが高い FH ヘテロ接合体に対して、早期からの積極的な脂質介入によるイベント予防効果が期待される。

F.健康危険情報

（総括研究報告書参照）

G.研究発表

1. 論文発表

- ① Dohi T, Kasai T, Miyauchi K, et al. Prognostic impact of chronic kidney disease on 10-year clinical outcomes among patients with acute

- coronary syndrome. *J Cardiol* 60: 438-442, 2012
- ② Nishizaki Y, Yamagami S, Suzuki H, et al. Red blood cell distribution width as an effective tool for detecting fatal heart failure in super-elderly patients. *Intern Med* 51: 2271-2276, 2012
- ③ Dohi T, Miyauchi K, Ohkawa R, et al. Higher lipoprotein-associated phospholipase A2 levels are associated with coronary atherosclerosis documented by coronary angiography. *Ann Clin Biochem* 49: 527-533, 2012
- ④ **Daida** H, Takayama T, Hiro T, et al. ; COSMOS Investigators. High HbA1c levels correlate with reduced plaque regression during statin treatment in patients with stable coronary artery disease: results of the coronary atherosclerosis study measuring effects of rosuvastatin using intravascular ultrasound in Japanese subjects (COSMOS). *Cardiovasc Diabetol* 11: 87-96, 2012
- ⑤ Miyauchi K, Yamazaki T, Watada H, Tanaka Y, Kawamori R, Imai Y, Ikeda S, Kitagawa A, Ono Y, Murayama F, Choi JB, Suwa S, Hayashi D, Kishimoto J, **Daida** H; ADVANCED-J investigators. Management of home blood pressure by amlodipine combined with angiotensin II receptor blocker in type 2 diabetes. *Circ J* 76: 2159-2166, 2012
- ⑥ Yamada A, Takeuchi Y, Nishizaki Y, et al. Bag-valve-mask ventilation with airway adjuncts improves neurological outcomes of in-hospital cardiac arrest. *Intern Med* 51: 1517-1521, 2012
- ⑦ Hashimoto R, Katoh Y, Nakamura K, et al. Enhanced accumulation of adipocytes in bone marrow stromal cells in the presence of increased extracellular and intracellular $[Ca^{2+}]$. *Biochem Biophys Res Commun* 423: 672-678, 2012
- ⑧ Yamase M, Nakazato Y, **Daida** H. Effectiveness of amiodarone versus bepridil in achieving conversion to sinus rhythm in patients with persistent atrial fibrillation: a randomised trial. *Heart* 98: 1067-1071, 2012
- ⑨ Matsumori R, Shimada K, Kiyonagi T, et al. Clinical significance of the measurements of urinary liver-type fatty acid binding protein levels in patients with acute coronary syndrome. *J Cardiol* 60: 168-173, 2012
- ⑩ Suzuki T, Shioya T, Murayama T, et al. Multistep ion channel remodeling and lethal arrhythmia precede heart failure in a mouse model of inherited dilated cardiomyopathy. *PLoS One* 7: e35353, 2012
- ⑪ Nishizaki Y, Yamagami S, Haga K, et al. Usefulness of prominently projected aortic arch on chest radiograph to predict severe tortuosity of the right subclavian or brachiocephalic artery in patients aged >44 years undergoing coronary angiography with a right radial artery approach. *Am J Cardiol* 110: 203-207, 2012
- ⑫ Miyauchi K, **Daida** H, Morimoto T, et al. Reverse vessel remodeling but not coronary plaque regression could predict future cardiovascular events in ACS patients with intensive statin therapy--the extended JAPAN-ACS study. *Circ J* 76: 825-832, 2012
- ⑬ Hirano K, Yamashita T, Suzuki S, et al. Relationship between 24-h Holter recordings and clinical outcomes in patients with

permanent atrial fibrillation. J Cardiol 60: 42-46, 2012

- ⑭ Kajimoto K, Miyauchi K, Yamamoto T, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on the treatment of unprotected left main coronary artery disease: one-year outcomes with coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary artery intervention with drug-eluting stent. J Card Surg 27: 152-157, 2012
- ⑮ Okai I, Inoue K, Maruyama M, et al. Transbrachial intra-aortic balloon pumping for a patient with fulminant myocarditis. Heart Vessels 27: 639-642, 2012
- ⑯ Inoue K, Kodama T, Daida H. Pentraxin 3: a novel biomarker for inflammatory cardiovascular disease. Int J Vasc Med 657025, doi: 10.1155/2012/657025. 2012
- ⑰ Fukushima Y, Ohmura H, Mokuno H, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol is a practical predictor of long-term cardiac death after coronary artery bypass grafting. Atherosclerosis 221: 206-211, 2012
- ⑱ Sekita G, Fukushima K, Takeuchi H, et al. Coronary artery fistula with giant aneurysm. J Card Surg 27: 602-603, 2012
- ⑲ Kasai T, Miyauchi K, Kubota N, et al. Probucol therapy improves long-term (>10-year) survival after complete revascularization: a propensity analysis. Atherosclerosis 220: 463-469, 2012
- ⑳ Dohi T, Miyauchi K, Ohkawa R, et al. Increased circulating plasma lysophosphatidic acid in patients with acute coronary syndrome. Clin Chim Acta 413: 207-212, 2012

2. 学会発表

- ① 代田浩之. 生活習慣病の疫学研究から動脈硬化を予防する 一次予防高リスク患者におけるプラバスタチン投与下でのLDLコレステロール値と心血管疾患との関係 APPROACH-J Study主解析結果. 日本動脈硬化学会総会プログラム・抄録集 44回: 128, 2012
- ② 内藤 亮, 宮内克己, 葛西隆敏ほか. 急性冠症候群患者のスタチンとエゼチミブ併用でのプラーク退縮効果: 吸収・合成マーカーの意義. 日本心臓病学会誌 7巻Suppl.I: 447, 2012
- ③ 坪井秀太, 宮内克己, 荻田 学ほか. PCI後糖尿病患者の長期転帰における基準血圧値の影響 (Impact of baseline blood pressure on long-term outcomes in diabetic patients after PCI). 日本心臓病学会誌 7巻Suppl.I: 445, 2012
- ④ 蔡 榮龍, 島田和典, 宮内克己ほか. 待機的冠動脈形成術後患者におけるシスタチンC測定 of 臨床的有用性. 日本心臓病学会 7巻Suppl.I: 431, 2012
- ⑤ 吉原琢磨, 島田和典, 蔡 榮龍ほか. イルベサルタンの降圧効果および腎保護作用における検討. 日本心臓病学会誌 7巻Suppl.I: 423, 2012
- ⑥ 市川良子, 大門雅夫, 川田貴之ほか. 2型糖尿病患者における内臓脂肪が左室拡張能に与える影響. 日本心臓病学会誌 7巻Suppl.I: 373, 2012
- ⑦ 松永江律子, 木下良子, 比企 誠ほか. 2型糖尿病患者の冠動脈疾患の診断におけるMDCT検査の有用性: 糖尿病患者においての無症候性冠動脈病変の捉え方. 日本心臓病学会誌 7巻Suppl.I: 350, 2012
- ⑧ 内藤 亮, 宮内克己, 荻田 学ほか. 長期臨床転帰における急性冠動脈症候群を有する非

- 糖尿病患者の急性高血糖とHbA1cの影響
(Impact of acute hyperglycemia and HbA1c in non-diabetic patients with acute coronary syndrome on long-term clinical outcomes). 日本心臓病学会誌 7巻Suppl.I: 332, 2012
- ⑨ 宮崎哲朗, 島田和典, 鬼柳 尚ほか. 非糖尿病本態性高血圧患者におけるカンデサルタンのグルコース・インスリン分泌に対する影響. 日本心臓病学会誌 7巻Suppl.I: 300, 2012
- ⑩ 西谷美帆, 島田和典, 砂山 聡ほか. 高齢冠動脈バイパス術後患者における糖尿病の影響: 心臓リハビリテーション前後の運動耐容能・筋力・筋肉量の比較. 日本心臓病学会誌 7巻Suppl.I: 281, 2012
- ⑪ 西崎祐史, 島田和典, 谷 樹昌ほか. 都市部在住者の血中脂肪酸濃度および脂肪酸バランスと冠動脈疾患および急性冠症候群との関連: 多施設共同横断研究の結果から. 日本心臓病学会誌 7巻Suppl.I: 273, 2012
- ⑫ 宮内克己, 代田浩之. 日本人冠動脈疾患予防における脂質管理目標: 二次予防における脂質管理. 日本心臓病学会誌 7巻Suppl.I:184, 2012
- ⑬ 冠動脈疾患の2次予防: 残された課題. 日本成人病(生活習慣病)学会誌 38巻: 48, 2012
- ⑭ Kawata T. Prognostic Value of Coronary Flow Reserve on Long-Term Outcome in Asymptomatic Diabetic Patients without Overt Cardiovascular Disease. The 76th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2012
- ⑮ Maruyama S. A Fat-derived Secreted Factor Omentin Promotes Endothelial Cell Function and Ischemia-induced Revascularization. The 76th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2012
- ⑯ Matsumori R. PEGylated-quaternized-polyamine Nanogel, a Novel Bile Acid Sequestrant, Ameliorates Dyslipidemia and Reduces Atherosclerosis in Low-density Lipoprotein Receptor-Deficient and Apolipoprotein E-Deficient Mice. The 76th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2012
- ⑰ Ogita M. Increased Circulating Soluble LR11 in Patients with Acute Coronary Syndrome. The 76th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2012
- ⑱ Ogita M. Association between Circulating Adiponectin and Lipid Plaque Regression using Integrated Backscatter Intravascular Ultrasound in Patients with Stable Coronary Artery Disease. The 76th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2012
- ⑲ Fukushima Y, Ohmura H. Plasma Levels of Myeloperoxidase are Possible Biomarker of Coronary Plaque Vulnerability and Possible Predictor of Responsibility to Lipid-Lowering Therapy. The 76th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2012
- ⑳ Kawaguchi Y. Impact of Admission Glycosylated Hemoglobin on Long-term Mortality in Nondiabetic Patients with Acute Coronary Syndrome. The 76th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2012
- ㉑ Miyazaki T. Increased Adiponectin Levels in Coronary Circulation are Associated with Myocardial Injury, Inflammation and Restenosis in Patients with Percutaneous Catheter Intervention. The 76th Annual

Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2012

- ②② Dohi T. Higher Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Levels are Associated with Coronary Atherosclerosis Documented by Coronary Angiography. Higher Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Levels are Associated with Coronary Atherosclerosis Documented by Coronary Angiography. The 76th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2012
- ②③ Miyauchi K. Effect of Aldosterone on Coronary Plaque Volume in Hypertensive Patients with Stable Coronary Artery Disease ALPS-J Subanalysis. The 76th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2012
- ②④ Tamura H. Correlation between Circulating Serum MCP-1 and Plaque Progression in Diabetic Patients with Coronary Artery Disease. The 76th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2012
- ②⑤ Sai E, Shimada K, et al. Association between Myocardial Triglyceride Content and Cardiac Function in Healthy Subjects and Endurance Athletes: Assessed by 1H-Magnetic Resonance Spectroscopy and Magnetic Resonance Imaging. Circulation 126: A14142, 2012
- ②⑥ Katoh Y, Nagamine S, Wada T, et al. Association of Plasma Omega-3 to Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acid Ratio with Apical Ballooning Syndrome (Tako-Tsubo cardiomyopathy -TTC). Circulation 126: A18475, 2012

- ②⑦ Daimon M, Kawata T, Miyazaki S, et al. Determinant Factors of Elevated Plasma B-type Natriuretic Peptide Level in Severe Aortic Stenosis. Circulation 126: A9451, 2012
- ②⑧ Ogita M, Miyauchi K, Naito R, et al. Synergic Impact of C-reactive Protein and High-density Lipoprotein Cholesterol on Long-term Clinical Outcomes in Patients With Coronary Artery Disease Treated With Statin. Circulation 126: A9451, 2012
- ②⑨ Ohmura H, Fukushima Y, Daida H, et al. Plasma levels of myeloperoxidase are possible biomarker of coronary plaque vulnerability and predictor of responsibility to lipid-lowering therapy. 80th European Atherosclerosis Society Congress, 2012

H.知的財産権の出願・登録状況

なし

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

動脈硬化惹起性を有するカイロミクロンレムナントを定量的に評価する血清アポリポ蛋白B-48濃度と虚血性心疾患罹患率の相関

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、大阪大学大学院医学系研究科総合地域医療学寄附講座 教授）

研究要旨

食後に小腸から産生されるカイロミクロン(CM)は血中で水解されカイロミクロンレムナント(CM-R)となるが、食後にCM、CM-Rが蓄積した状態が食後高脂血症である。多くの基礎研究からCM-Rは動脈硬化プラークの形成・進展に繋がることが示されているが動脈硬化性疾患との関連についての検討は充分でない。今回我々はCM-Rの定量的マーカーであるアポB-48濃度を用いて冠動脈疾患との相関につき検討した。大阪大学病院及び関連病院において脂質異常症治療薬内服のない患者189症例のうち、冠動脈造影検査にて75%以上の狭窄を1ヶ所以上有する冠動脈疾患群(96例)および年齢性別BMIを一致させた非冠動脈疾患群67例で空腹時アポB48値および糖質・脂質代謝に影響する血液マーカーについて測定を行った。空腹時アポB-48濃度は冠動脈疾患群において非冠動脈疾患群に比較して有意に高値であり(6.9 ± 2.6 vs $3.9 \pm 2.4 \mu\text{g/ml}$, $p < 0.0001$)、Multiple logistic regression analysisの結果他のマーカーと比較して最も強く冠動脈疾患罹患率に相関していた。また、空腹時アポB-48の高値は他の動脈硬化性疾患リスク因子(高TG、低HDL-C、高HbA1c、低アディポネクチン血症)と重複するとより冠動脈疾患罹患率を有意に上昇させることが判明した。以上のことから、CM-Rの蓄積を反映する空腹時アポB-48濃度は強く冠動脈疾患罹患率に相関することが判明した。

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

A. 研究目的

空腹時高TG血症は虚血性心疾患のリスクファクターであることは多数のMeta Analysisによって明らかであるが、これは背景にTGリッチリポ蛋白(TRL、小腸由来のカイロミクロンおよび肝臓由来のVLDL)の蓄積が存在し、食後にTGが増加する食後高脂血症の病態を含んでいる。これらTRLはリポ蛋白リパーゼ(LPL)により水解されレムナント(カイロミクロンレ

ムナント・VLDLレムナント)が産生される。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を有し、small dense LDLの蓄積や低HDL血症の合併も相まって粥状動脈硬化病変を進展させる。我々の研究室ではカイロミクロン1粒子に1分子存在するアポB-48の測定系を世界に先駆けて開発し(ELISA法¹、CLEIA法²)、カイロミクロンおよびカイロミクロンレムナント

を定量的に評価した。アポB-48濃度はIIb型高脂血症患者3やCD36欠損症患者において空腹時および食後で有意に高値であり⁴、食後高脂血症を効果的に反映していた。さらに食後高脂血症のメカニズムについてCD36欠損状態をモデルに検討し、小腸での脂肪酸の産生過剰に伴うカイロミクロンの過剰な産生が存在していることを突き止め⁴、Ezetimibeやfenofibrateは小腸での脂肪酸の吸収抑制を介して食後高脂血症を抑制することを突き止めた^{3,5,6}。さらに空腹時アポB-48濃度は食後のTG値の推移と強く相関していることから、空腹時アポB-48が食後高脂血症のマーカーとなりうることを発見した⁷。このようにアポB-48の上昇は動脈硬化惹起性を有するカイロミクロンレムナントの蓄積に強く相関することから、空腹時アポB-48濃度と動脈硬化プラークとの相関について検討した。アポB-48は空腹時TG値正常群(100<TG≤150)において頸動脈内膜中膜複合体の肥厚度と相関し⁸、レムナントが著明に蓄積する家族性III型高脂血症の診断にアポB-48/TG比が有用であることを見いだした。

今回我々はカイロミクロンレムナントの蓄積を示す空腹時アポB-48濃度が代表的な動脈硬化性疾患である狭心症の罹患率と相関するか、また他の動脈硬化性疾患リスク因子との重複により如何にハイリスク状態となるかを冠動脈造影を行った患者を対象として検討を行った。

¹ J Lipid Res. 2003;44:1256-1262.

² Clin Chim Acta. 2012;413:160-165. ³

Eur J Clin Invest. 2009;39(8):689-9

8. ⁴ J Lipid Res. 2009;50(5):999-1011

. ⁵ J Atheroscler Thromb. 2010;17(9):

914-24. ⁶ J Atheroscler Thromb 2010;1

7(6):610-8. ⁷ J Atheroscler Thromb. 2

011;18:1062-70. ⁸ Atherosclerosis. 20

11;218:226-32.

(倫理面への配慮)

本研究の内容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、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あるいは関連施設に冠動脈カテーテル検査を目的として入院した患者のうち、脂質代謝異常治療薬の内服を行っていない患者(189名)を対象とした。この検査の結果冠動脈の

主要3分枝(左前下降動脈、左回旋枝動脈、右冠動脈)に75%以上の優位な冠動脈狭窄を1ヶ所でも有する症例を冠動脈疾患群とした(96例)。これに対して、このような有意な冠動脈狭窄を有しておらず年齢、性別、BMIを一致させた症例を非冠動脈疾患群(67例)とした。これらの症例において、表1の項目について測定を行い統計学的に有意差の有無について検討した。さらにこれらの測定項目を説明変数、冠動脈疾患罹患の有無を目的変数としてMultiple logistic regression analysisを行い、どの測定項目が最も冠動脈疾患罹患に高いリスクとなるかを検討した。さらに、冠動脈疾患罹患についてアポB-48濃度のcut-off値を設定し、空腹時アポB-48の高値・低値と他の動脈硬化性疾患リスク因子(高TG血症;150mg/dl、低HDL-C血症;40mg/dl、高HbA1c血症;5.8%、低アディポネクチン血症;4.0 μg/ml)が重複した場合の冠動脈疾患罹患率について有意差があるかどうかを検討した。

C. 研究結果

冠動脈疾患群・非冠動脈疾患群の糖代謝・脂質代謝マーカーの結果を表1に示す。冠動脈疾患群では、空腹時血糖、HbA1cが有意に高値でありHDL-Cおよびadiponectin値が有意に低値であった。また、アポB-48およびTG値も有意に高値であり、その有意差は最も高値であった(P<0.0001)。アポB-48値は冠動脈疾患群でより高値に分布しピークは2箇所存在していた(図1)。ROC解析により(AUC-ROC:0.79)、アポB-48のcut-off値は4.34 μg/mlと判明した(sensitivity, 0.82; 1-specificity, 0.33; predictive positive value, 79; predictive negative value, 61)。冠動脈疾患の罹患とこれら冠動脈疾患のリスクに関わる代謝マーカーとの相関についてlogistic regression analysisにより検討したが、Pearsonの相関検討で見られた喫煙、HDL-C、TG、FPG、HbA1c、Log-apo B-48およびLog-adiponectin値のうちlog-apo B-48のみが最も強く冠動脈疾患の罹患に相関していた(表2)。

代謝異常の集積が冠動脈疾患罹患の増加に関連していると考えられたため、前述のcut-off値(4.34 μg/ml)より高値及び低値と、他のメタボリックシンドローム(MetS)項目の蓄積(高TG、低HDL-C、高HbA1c、低adiponectin値)が見られた場合の冠動脈疾患罹患率について検討した(図2)。その結果、高apoB-48濃度および他の項目が併存しているときに最も冠動脈疾患罹患率が高く、さらに他の項目が単独で存在し

ている時よりも高apoB-48濃度が存在している方がより冠動脈疾患罹患率が高値であった。

D. 考察

今回の検討では空腹時アポB-48濃度が冠動脈疾患の罹患に相関し、高アポB-48濃度がメタボリックシンドロームのリスク項目と重複すると冠動脈疾患の罹患率が上昇させることが明らかとなった。

今回の検討ではアポB-48濃度が $10\mu\text{g/ml}$ 以下に分布しており、冠動脈疾患群において高値であることが判明した(図1)。冠動脈疾患患者群においてはMetSの構成因子である脂質代謝異常(高TG/低HDL-C)、高血糖、高血圧が非冠動脈疾患患者群と比較してより有意に蓄積している(表1)。このことは冠動脈疾患患者ではMetSの病態生理学的背景が存在していることを示している。特に、インスリン抵抗性は食後レムナント代謝の障害を来しており、リポ蛋白代謝障害は食後のカイロミクロンレムナントの蓄積を招来する。空腹時アポB-48高値は一日中のカイロミクロンレムナントによる動脈硬化惹起性が存在し続けていることを示している。なお、一部アポB-48が高値($10\mu\text{g/ml}$ 以上)の症例が冠動脈疾患患者群、非患者群いずれにおいても存在しているが、これは患者群の中に遺伝的な背景によるカイロミクロン蓄積が認められているI、III、IVおよびV型高脂血症患者が含まれているものと考えられる。

カイロミクロンレムナントの蓄積を表す空腹時アポB-48の濃度はmultiple regression analysisの結果他の冠動脈疾患のリスクファクターよりも最も強力な相関を有していた(表2)。さらに、MetSの項目と重複した場合に冠動脈疾患の罹患率は最も高くなったが(図2)、これら独立した冠動脈疾患危険因子はCM-Rの蓄積と関連していると言われている。CM-Rの蓄積はインスリン抵抗性や糖尿病の罹患と関連しており、アポB-48濃度は血漿adiponectinおよびleptin濃度と逆相関し、血漿insulin濃度、HOMA指数および内臓脂肪面積と生相関している。これらのことから、空腹時アポB-48濃度の高値で示されるカイロミクロンレムナントの蓄

積は他の因子と相乗的に動脈硬化惹起性に繋がっているものと考えられる。

これらのカイロミクロンレムナントの蓄積に有効な治療介入としては、atorvastatinおよびfenofibrateが食後のCM-R伸上昇に有効であることが示されている。我々の検討でも、小腸コレステロールトランスポーターであるezetimibeが食後高脂血症を改善することを示しているが、これは小腸でのカイロミクロンの産生を抑えていることがわかっている。今後、このような治療介入により食後高脂血症が有効に改善されているか否かについての検討が空腹時アポB-48値の測定により進められていけば残存リスクとしてのレムナントの蓄積に対する治療介入に取って極めて有意義であると考えられる。

E. 結論

空腹時アポB-48濃度が冠動脈疾患の罹患に相関し、高アポB-48濃度がメタボリックシンドロームのリスク項目と重複すると罹患率を上昇させる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Masuda D, Sugimoto T, Tsujii K, Inagaki M, Nakatani K, Yuasa-Kawase M, Tsubakio-Yamamoto K, Ohama T, Nishida M, Ishigami M, Kawamoto T, Matsuyama A, Sakai N, Komuro I, Yamashita S. Correlation of fasting serum apolipoprotein B-48 with coronary artery disease prevalence. *Eur J Clin Invest.* 2012;42(9):992-9

2. 学会発表

European Society of Cardiology(H24)
日本循環器学会学術集会(H24)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他

表1 脂質・糖質代謝のマーカーと冠動脈疾患の罹患の有無

Table 1 Clinical Profiles of the Non-CAD subjects and the patients with CAD

	non-CAD (n = 67)	CAD (n = 96)
Age (years)	62.7 ± 10.8	65.1 ± 9.9
Sex† (m vs. w)	49 vs. 18	71 vs. 25
Smoking (%)	48.2	60.4
BMI (kg/m ²)	24.1 ± 3.6	24.4 ± 2.8
Prevalence of Dyslipidaemia [‡] (%)	40.2	66.7
TC (mg/dL)	197.6 ± 37.1	199.5 ± 36.5
TG (mg/dL)	121.4 ± 37.1	163.1 ± 83.3**
HDL-C (mg/dL)	49.5 ± 13.3	43.8 ± 13.2*
LDL-C (mg/dL)	125.1 ± 34.3	125.5 ± 34.3
Prevalence of Hypertension [§] (%)	64.1	78.2
Systolic BP (mmHg)	130.0 ± 17.2	130.0 ± 22.9
Diastolic BP (mmHg)	74.6 ± 10.6	75.4 ± 12.2
Prevalence of drug-treated patients (%)	53.1	68.3
Prevalence of High fasting glucose [¶] (%)	19.3	40.0
FPG (mg/dL)	100.5 ± 25.1	116.7 ± 42.4*
HbA1c (%)	5.4 ± 1.0	6.3 ± 1.7*
Fasting apo B-48 µg/mL	3.9 ± 2.4	6.9 ± 2.6**
Adiponectin µg/mL	7.8 ± 4.3	6.4 ± 4.2*
Prevalence of the metabolic syndrome		
In Japanese criteria (%)	17.2	29.2*
In NCEP-ATPIII criteria (%)	22.6	53.1*

図1 冠動脈疾患の有無とアポ B-48 濃度の分布

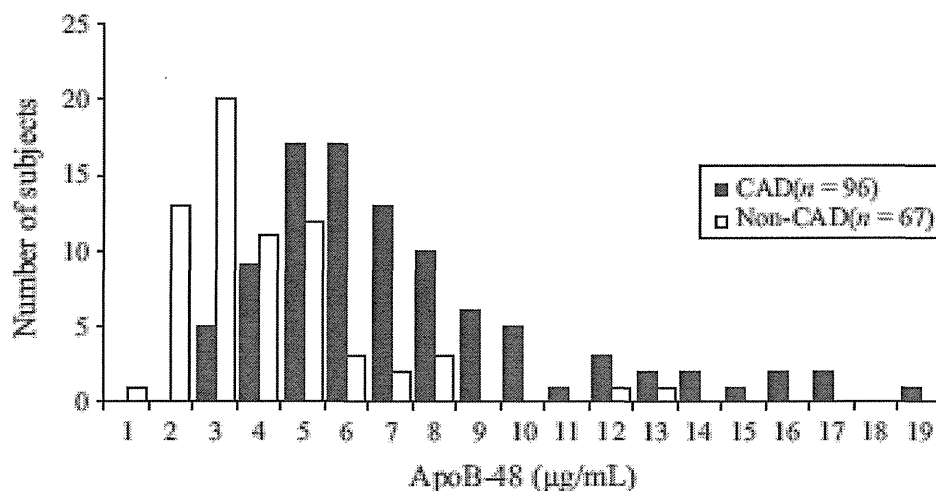


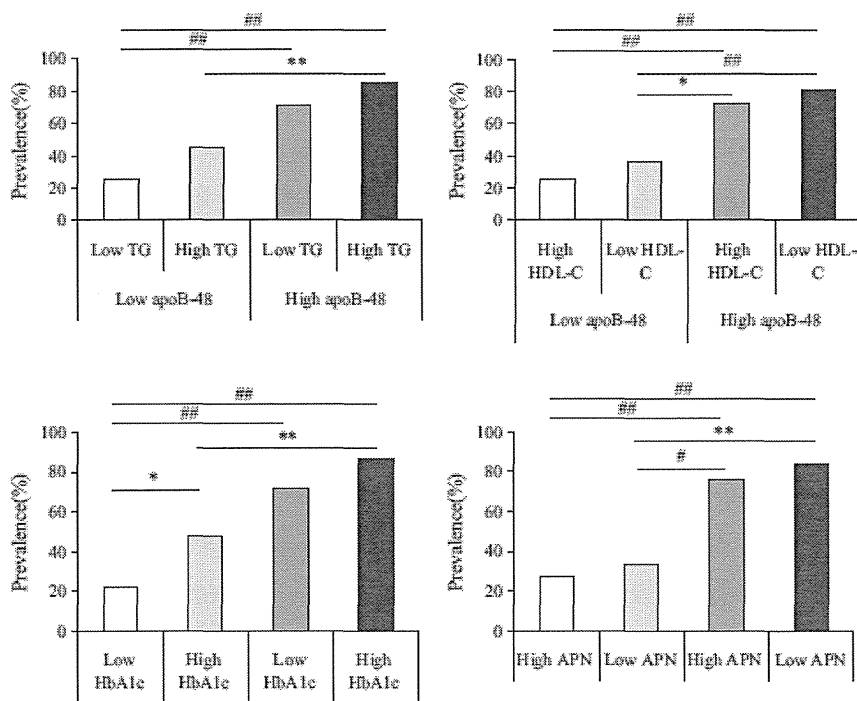
表2 Multiple Regression Logistic Analysis による脂質・糖質代謝のマーカーと冠動脈疾患罹患の有無との相関

Table 2 Univariate and multivariate analyses of correlations between the existence of coronary artery disease and various metabolic parameters

	Univariate P value	Multivariate P value
Age	0.1581	-
Sex	0.3698	-
Log-BMI	0.4645	-
Smoking	0.0492	-
TC	0.7440	-
LDL-C	0.8508	-
HDL-C	0.0085	0.3721
Triglyceride	0.0017	0.1098
Systolic BP	0.9747	-
Diastolic BP	0.6757	-
FPG	0.0081	0.6110
HbA1c	0.0008	0.3036
Log-apo B-48	< 0.0001	< 0.0001
Log-APN	0.0239	0.6039

BMI, body mass index; TC, total cholesterol; BP, blood pressure; FPG, fasting plasma glucose; HbA1c, haemoglobin A1c. APN, adiponectin. Univariate analysis was assessed using Pearson's correlation analysis. Multivariate analysis was assessed using stepwise multiple regression analysis.

図2 空腹時アポ B-48 の高値と他の動脈硬化性疾患リスク因子の重複と冠動脈疾患罹患率



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

小児における LDL-C と動脈硬化進展の関連について

分担研究者 太田孝男（琉球大学小児科 教授）、中村公俊（熊本大学小児科 講師）

研究要旨 最近、オランダから家族性高コレステロール血症 (FH) ヘテロ小児の動脈硬化が 10 歳以降に急速に進展すること及びその進展がスタチン系薬剤の投与で阻止できることが報告されている。しかし、わが国での FH ヘテロ小児でのデータは報告されていない。本研究では FH ヘテロ小児の動脈硬化進展研究の第一歩として小児期の LDL-C と頸動脈内膜中膜厚 (IMT) の関連解析を行った。その結果、LDL-C は IMT と正相関していること、FH ヘテロ小児の IMT は non-FH 児より肥厚していることが明らかになった。1 年間の経過では FH、non FH 児共に有意な IMT の進展は認められなかった。Compound Heter 児ではスタチン治療により LDL-C の低下に伴い IMT の退縮が認められた。FH ヘテロ小児では 10 歳から 17 歳までの観察では IMT の増強は認められなかった。症例数が少なく、更なる検討が必要ではあるが、わが国 FH 児の動脈硬化の進展はオランダの報告よりも軽度である可能性が示唆された。

A. 研究目的

家族性高コレステロール血症 (FH) は生下時より高 LDL-C 血症を呈し、無治療の場合患者の平均寿命は一般より 25-30 年短命であることが報告されている。その死亡原因の殆どは動脈硬化性心疾患である。現在、スタチン系薬剤や LDL アフェレーシス等の FH に有効な治療法が導入されているが、FH の診断は未だに充分なされていない。動脈硬化性疾患は徐々に進行する慢性疾患であり、その発症予防には早期診断、早期治療が大切なことは明白である。幼小児期から高 LDL-C 血症が存在する FH では早期診断における小児科医の役割は大きい。言い換えれば、症状出現前の小児期に FH を診断し、治療管理を開始すれば FH 患者の予後は飛躍的に改善されると思われる。日本人小児 FH の診断基準は動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年度版で公表され、小児科医への周知も始まっている。しかし治療開始時期の検討はまだ行われていない。国際的には最近オランダから、小児 FH の動脈硬化が 10 歳以降、急速に進展することが報告されている。またス

タチン系薬剤の使用でその進展を阻止できることも明らかにされている。本研究ではわが小児で LDL-C と動脈硬化の進展の関連を頸動脈内膜中膜厚 (IMT) を指標として明確にすることも目的とする。

B. 研究方法

対象: 熊本市での生活習慣病予防検診で高 LDL-C 血症 (LDL-C ≥ 140 mg/dL) を呈し、IMT 測定が協力が得られた児 16 名及びヘテロ FH で熊本大学附属病院小児科フォロー中の 4 名 (9~12 歳)。琉球大学附属病院小児科フォロー中の FH (compound hetero 1 名、ヘテロ 1 名 17 歳)。IMT の測定は日本超音波学会ガイドライン「超音波による頸動脈病変の標準的評価法」に準じて行った。7.5MHz リニアプローブを用いて、左右の総頸動脈及び内頸動脈での最大内膜中膜複合体厚 (Max IMT) を測定した。

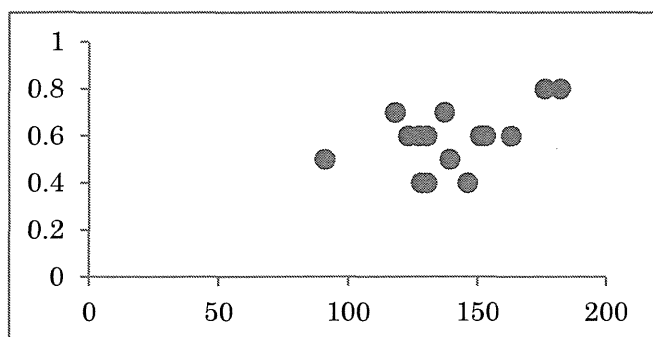
(倫理面への配慮)

本研究は全て保護者の同意を得て行われている。

C&D. 研究結果と考察

IMT肥厚傾向 ($\geq 0.7\text{mm}$) はnon-FH児では5/16(31%)で認められた。脂肪肝は9/16(56%)に認められた。

図1. LDL-CとIMTの関連



縦軸：IMT(mm) 横軸：LDL-C (mg/dL)

図1に示す様にnon-FH児でもIMTはLDL-Cと正相関を示した。LDL-C $<160\text{mg/dL}$ の12名の平均IMTは0.55 mm、LDL-C $\geq 160\text{mg/dL}$ の4名は0.78 mmと有意な違い ($p<0.013$)が認められた。ヘテロFH 4名のIMTは0.85 mmであった。

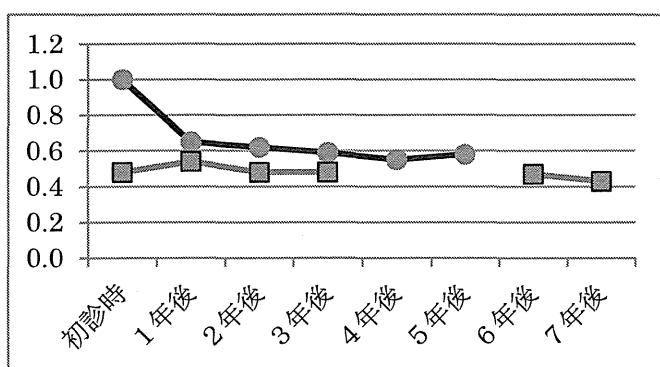
表1. IMTの1年間の変化

	2011	2012
Non FH	0.64 mm	0.62 mm
FH	0.85 mm	0.83 mm

表1に示す様にnon-FH、FH共に1年間での有意なIMTの変化は認められなかった。

琉球大学小児科では2名のFHをフォロー中であり、そのIMTの変化を図2に示す。上段はCompound heteroの男児、下段はヘテロの女児であり現在17歳。

図2. 小児FH症例IMTの経年変化



compound hetero FHの男児は診断確定後スタチン治療を行い、LDL-Cは420 mg/dLから220mg/dL程度まで低下させることができている。ヘテロの女児はLDL-C180 mg/dL~200 mg/dLであり、ゼチーアを処方しているが、服薬は不定期になっている症例である。

図2に示す様に、Compound heteroの男児ではIMTは改善している。ヘテロ女児では高LDL-C血症が持続しているのも拘らず、IMTの進展は認めていない。

E. 結論

小児期でもIMTがLDL-Cと相関することから動脈効果の進展が成人と同様にLDL-Cの影響を受けている個が明確になった。またFHヘテロ児のIMTは同世代のnon-FH児よりも肥厚していたが、1年の経過観察では有意な変化は認められなかった。一方compound hetero FHで初診時に著明なIMT肥厚を認めた男児ではスタチン系薬剤を用いてLDL-Cを低下させることでIMTの改善を認めている。このことは小児期であれば動脈硬化の退縮が起ることを示唆しているのかもしれない。今後、症例を増やして検討する必要はあるが、小児期のFH及び高LDL-C血症ではIMT等を利用して動脈硬化の進展を見ながら治療管理を行うことが必要である。動脈硬化が進展するようであれば、スタチン系薬剤の使用も考慮すべきであろう。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Katsuren K, Nakamura K, Ohta T. Effect of body mass index Z-score on adverse levels of cardiovascular disease risk factors. *Pediatrics International* 54: 200-204, 2012

2. 学会発表

太田孝男他。「小児期における家族性高コレステロール血症の診断・治療を考える」第26回小児脂質研究会シンポジウム (12月1日、川越市)

H. 知的財産権の出願、登録状況

該当なし。

平成24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

LCAT 欠損症の腎不全を引き起こす異常リポ蛋白の解析

研究分担者 武城英明、研究協力者 黒田正幸
(千葉大学大学院医学研究院)

研究要旨 原発性脂質異常症の1つである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、その原因となるLCAT変異が100種類程度同定されており、その病態も多岐に及ぶ。家族性LCAT欠損症 (FLD) の予後を規定する合併症は腎機能障害であり、治療法開発においても最も重要である。健常人とLCAT異常を持ちながら腎機能障害を合併しない魚眼病 (FED) 症例を対照として、FLDの腎機能障害合併と関連するリポ蛋白の同定を試みた。同じ変異を持ちながら腎不全を発症した症例と未発症の症例、また、脂肪制限食による食事療法により腎機能の改善が見られた症例から、ゲル濾過で粒子サイズの大きなVLDL、LDL分画に腎機能と連動するリポ蛋白の存在を見出した。FLDのLDLは、健常人で認められるLDLよりも粒子サイズが大きくFEDのLDLよりも小さかった。またコレステリルエステルが存在せず、トリグリセリドが高値であった。FLDのLDLはLCATのin vitro添加インキュベーションに反応し脂質組成が変化したが、FEDのLDLでは脂質組成に変化は認められなかった。以上のことからFLD患者ではそのLCAT異常により、FEDと健常人の中間的なサイズの、そして脂質組成の異常なLDLが産生され、それが腎機能障害の進展に関与していることが考えられた。今後は家族性LCAT欠損症患者の症例解析をさらに進めると共に、本邦の低HDL血症について検体を収集し、LCAT遺伝子変異がどの程度寄与するのかについても検討する予定である。

A. 研究目的

私たちは、原発性脂質異常症の1つである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) 欠損症に対して、これまで自己の脂肪組織から調製されるLCAT遺伝子導入脂肪細胞を用いた新規遺伝子細胞治療の開発研究を進め、臨床導入に向けて現在は厚生労働省における審議を受けている。LCAT欠損症は現在まで報告されているだけでも100種類ほどの遺伝子変異が存在し、その病態は患者により様々である。本治療法の導入による有効性として進行性の腎機能障害が抑えられるかどうか最も重要である。しかしながら腎機能障害などの合併症に対する治療効果は長期の観察が必要である。本症における腎機能障害には異

常なりポ蛋白が関与すると報告されていることから、腎機能の変化とLCATの補充効果を直接的に結び付けるリポ蛋白を同定することができれば、それは患者の病態追跡のみならず、治療後の有効性評価の重要な指標となりうる。

本研究は、これまでの研究活動で入手したLCAT欠損症患者血清検体を用い、そのリポ蛋白解析を実施し、その腎機能と関連したリポ蛋白の同定とそのLCAT補充に対する反応性について知見を得ることを目的とした。

B & C. 研究方法と結果

1. 用いた症例

今回の解析に用いた症例は、国内4症例（千葉大、自治医大、北里大、大阪大）、オランダ5症例（アムステ

ルダム大学アカデミックメディカルセンター) であり、それに健常人の4検体を加えた合計13検体で実施した。LCAT欠損症症例の内訳は家族性LCAT欠損症 (FLD) 5症例、魚眼病 (FED) 4症例である。いずれも血清におけるLCAT α 活性は健常人の1~2%程度であった。また、リポ蛋白二次元電気泳動とApoAI ウェスタンブロット解析においてHDLの著しい成熟障害が認められた。

2. 患者血清リポ蛋白のサイズによる分画解析

腎機能障害を合併しないFED症例と健常人を対照としてFLD症例のリポ蛋白異常を解析した (図1)。LCAT欠損症の病態とリポ蛋白異常との相関を検討するため、リポ蛋白の粒子サイズに着目し、それぞれの血清検体をゲル濾過で20個に分画し、それぞれの分画における総コレステロール (TC)、遊離コレステロール (FC)、トリグリセリド (TG)、リン脂質 (PL) の定量を行った。その結果FLDに特徴的なリポ蛋白異常として、フラクシオン11~16にFCとPLに富んだ不均一なサイズのリポ蛋白が認められた。FLD、FEDに共通して、すなわちLCAT欠損に共通してLDL分画のピークが9から8になっている、すなわちLDLの粒子サイズが健常人に比べて大きいことがわかった。

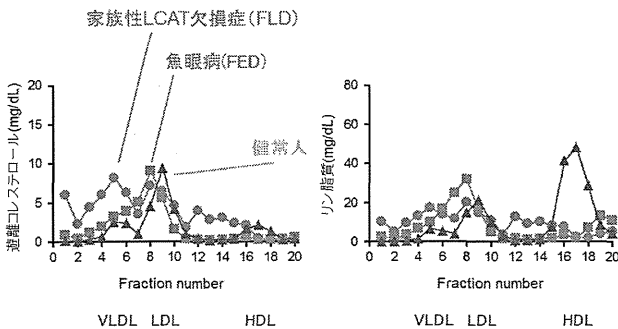


図1 FLD、FED、健常人のゲルろ過分画パターンの比較

分画後、それぞれのフラクシオンについて総コレステロール、トリグリセリド、遊離コレステロール、リン脂質の濃度を測定した。図には遊離コレステロール (左) とリン脂質 (右) の結果を示した。

3. 腎不全に関連したリポ蛋白の解析

同じ変異 (C313Y) を持ちながら、腎不全の合併症例と非合併症例について2と同様の解析を行い、粒子サイズの大きな分画 (VLDL、LDL相当分画) において、明瞭な相違を認めた (図2)。

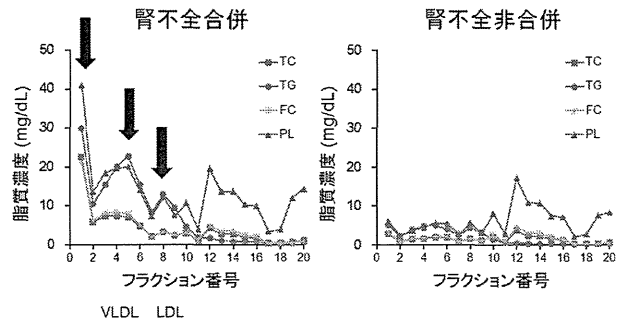


図2 腎不全合併、非合併症例の比較

C313Y変異を有する姉妹症例についてリポ蛋白ゲル濾過分画解析を実施した。

次に、C313Yとは異なる変異を有する患者について脂肪制限による食事療法の効果について検討した。その結果、粒子サイズの大きな分画 (VLDL、LDL相当分画) においてリポ蛋白の減少を認めた (図3)。

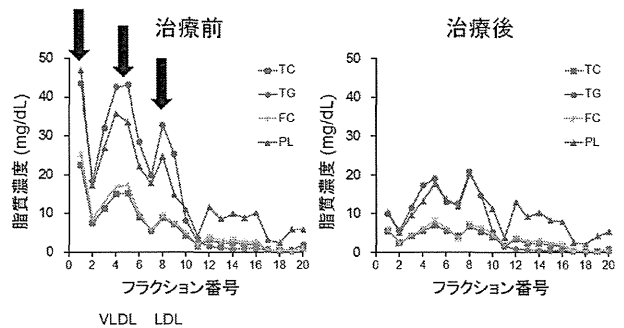


図3 FLD患者における脂肪制限食によるリポ蛋白プロフィールの変化

C74Y変異を有する症例について食事療法前後でリポ蛋白ゲル濾過分画解析を実施し比較した。

以上の解析から、腎機能障害の発現には、フラクシオン11までに認められる比較的サイズの大きいリポ蛋白が関与することが示唆された。

4. 家族性LCAT欠損症に認められるリポ蛋白異常

以上の結果を元に、FLD、FED、健常人において粒子サイズの大きな分画に図4のような相違が認められることが考えられた。

この結果、フラクシオン11までのフラクシオンについて、健常人では5と9にピークを持つリポ蛋白粒子 (それぞれVLDLとLDL) が存在しているのに対して、腎機能障害を合併しない病態であるFEDでは8にピークを持ち、

それまでのフラクションにはっきりとしたピークが認められないこと、腎機能障害を合併するFLDでは、5と8にピークを持つ粒子が存在していることが分かった。

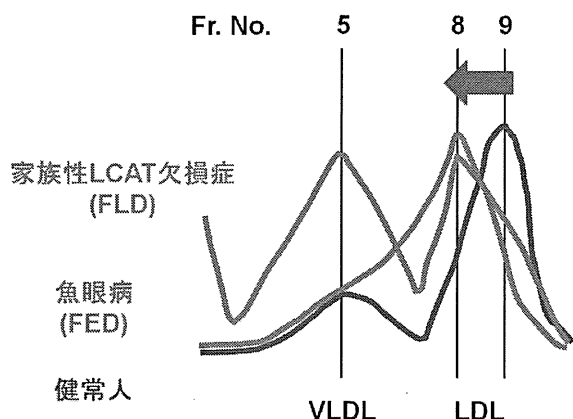


図4 FLD、FEDにおけるリポ蛋白サイズの異常

FLD、FED、健常人の解析より、健常人におけるVLDL、LDL分画付近について比較し、その傾向を図示した。

5. LDL粒子の異常とLCATに対する反応性解析

腎不全でその量の変動し、LCAT異常によりサイズ異常が生じるLDL分画についてそのサイズと脂質組成をさらに検討した(図5)。

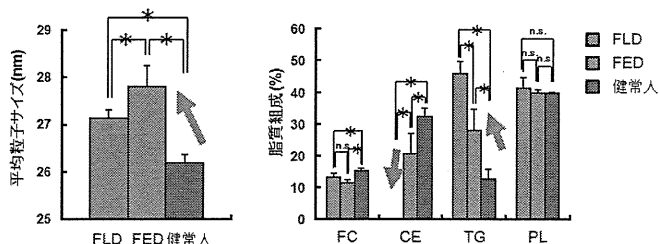


図5 FLD、FEDにおけるLDLの異常

FLD、FED、健常人の解析より、LDLの平均粒子サイズ、脂質組成を比較解析した。

詳細なサイズ解析の結果、健常人でLDLが検出されるフラクションに存在するリポ蛋白のサイズが、FED > FLD > 健常人であること、さらにその脂質組成はFLDではCEが低値であり、TGが高値であった。

このFLD、FEDの間でサイズ、組成に違いの認められたLDLについてLCAT遺伝子導入ヒト前脂肪細胞が産生・分泌するrLCATの反応性を評価した。その結果FLDの異常LDLではCEの出現とPLの減少が観察され、r

LCATに反応すると考えられたが、FEDの異常LDLはrLCAT添加に対して反応しなかった(図6)。

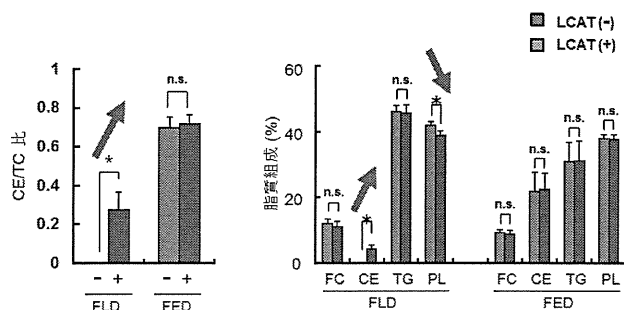


図6 FLD、FEDにおけるLDLのrLCATに対する反応性

FLD、FEDの血清にrLCATを添加反応させ、反応前後の脂質組成を比較した。

(倫理面への配慮)

本研究は、千葉大学大学院医学研究院の規定に従い、国で定められている、ヒト生体由来細胞を用いた実験、組換えDNA実験、動物取り扱いに関する指針に従い、千葉大学で開催される各委員会にて実験許可を受けて実施した。

DおよびE. 考察および結論

LCAT欠損症は希少疾病でありながら、その原因となるLCAT遺伝子異常は80種類にも及ぶ。そのため、病態が多岐にわたり、その網羅的リポ蛋白解析は実施されていない。本研究で用いたゲル濾過分画による解析法では、健常人との比較により、FLD、FEDのリポ蛋白プロファイルに統一的な見解が得られる可能性が示唆された。さらにFLDのLDLはFEDのLDLとは異なり、サイズがFEDに比べて小さく、さらにrLCATに対して反応性を有していた。以上のことからFLDではLCATの重篤な機能不全によりFEDと健常人の中間的なLDLが出現し、それが腎機能障害の原因となっている可能性があると考えられた。

また、低HDLを呈する症例の一部はその原因としてLCAT遺伝子のヘテロ接合体であることが考えられ、動脈硬化のリスクであると考えられる。今後は低HDL血症を検索の対象とした解析を行う予定である。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

論文発表

- 1) Fukaya Y, Kuroda M, Aoyagi Y, Asada S, Kubota Y, Okamoto Y, Nakayama T, Saito Y, Satoh K, Bujo H. Platelet-rich plasma inhibits the apoptosis of highly adipogenic homogeneous preadipocytes in an in vitro culture system. *Exp Mol Med.* 2012;44:330-339.
- 2) Takahashi M, Bujo H, Shiba T, Jiang M, Maeno T, Shirai K. Enhanced circulating soluble LR11 in patients with diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2012;154:187-192.
- 3) Ogita M, Miyauchi K, Dohi T, Tsuboi S, Miyazaki T, Yokoyama T, Yokoyama K, Shimada K, Kurata T, Jiang M, Bujo H, Daida H. Increased circulating soluble LR11 in patients with acute coronary syndrome. *Clin Chim Acta.* 2013;415:191-194.

H. 知的財産権の出願、登録状況

特記事項なし

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

原発性高脂血症に関する調査研究

Isolated hypo- α -lipoproteinemia に関する検討

研究分担者 荒井秀典 京都大学人間健康科学科 教授

研究要旨

本研究では、日本人における Isolated hypo- α -lipoproteinemia の頻度を明らかにする目的で、西暦 2000 年日本人の血清脂質調査のデータを解析した。20 歳から 79 歳までの男女で脂質低下薬を服用していないそれぞれ 7088 名、4627 名を解析した。その結果、欧米の基準を用いた Isolated hypo- α -lipoproteinemia の頻度は男性 5.64%、女性 10.0%であった。男女とも、60 歳代以降に頻度が増加した。全体での頻度は 7.5%であった。日本における Isolated hypo- α -lipoproteinemia に関する調査はほとんどなく、原発性高脂血症の一つとして、その原因遺伝子や予後に関する調査を行うべきである。

A. 研究目的

低 HDL コレステロール血症は粥状動脈硬化と関係し、冠動脈疾患や非心原性脳梗塞の発症が増えることが疫学的に知られている。一般的に低 HDL コレステロール血症は高 LDL コレステロール血症のみならず、高トリグリセライド症、糖尿病、慢性腎臓病（CKD）を合併することが多く、それらの因子が交絡因子として作用するため、HDL コレステロールが低値であるだけの人の頻度やリスクについては十分に知られていない。2011 年に Huxley らにより報告された論文（Circulation, 2011: 124, 2056）によれば、日本人を含むアジア人の頻度は 22%と報告されている。本研究では西暦 2000 年日本人の血清脂質調査のデータを用いて原発性高脂血症の一つである原発性低 HDL コレステロール血症 (Isolated hypo- α -lipoproteinemia) の日本人における頻度を明らかにする。

B. 研究方法

西暦 2000 年日本人の血清脂質調査の結果を解析する。20 歳から 79 歳までの男女 11715 名 (男性 7088, 女性 4627) で脂質低下薬を服用していない参加者を解析する。

Isolated hypo- α -lipoproteinemia の診断基準は Huxley らの論文と同様に

1. LDL コレステロール 160mg/dL 未満
2. トリグリセライド 200mg/dL 未満
3. HDL コレステロール、男性 40mg/dL 未満、女性 50mg/dL 未満とした。

また、日本の診断基準である

1. LDL コレステロール 140mg/dL 未満
 2. トリグリセライド 150mg/dL 未満
 3. HDL コレステロール 40mg/dL 未満
- による解析をも行った。

C. 研究結果

表 1, 図 1 に示すように日本人における Isolated hypo- α -lipoproteinemia の頻度