

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

FH ホモ接合体特定疾患認定患者実態調査

分担研究者 斯波真理子（国立循環器病センター研究所・病態代謝部長）

研究要旨

家族性高コレステロール血症 (FH) ホモ接合体は、著明な高 LDL-C 血症、幼少期よりの皮膚および腱黄色腫、若年性動脈硬化症による冠動脈疾患や大動脈弁狭窄、弁上狭窄が特徴的である。コレステロール合成阻害薬であるスタチンは、LDL 受容体活性を上昇させることにより LDL コレステロール値を低下させるため、FH ホモ接合体に対しては有効ではないため、LDL を選択的に除去するシステムである LDL アフェレシス治療が行われており、動脈硬化症の発症や進展を予防する効果が報告されている。LDL アフェレシスは、当初、LDL を選択的に除去するシステムとして開発されたが、LDL 以外の物質も除去されることが明らかになってきて、予後の改善に役立っている可能性の報告もなされている。今回我々は、LDL 吸着カラムにより吸着・除去される物質についてプロテオームの技術を用いて網羅的に解析した。

A. 研究目的

家族性高コレステロール血症 (FH) ホモ接合体は、著明な高 LDL-C 血症、幼少期よりの皮膚および腱黄色腫、若年性動脈硬化症による冠動脈疾患や大動脈弁狭窄、弁上狭窄が特徴的である。コレステロール合成阻害薬であるスタチンは、LDL 受容体活性を上昇させることにより LDL コレステロール値を低下させるため、FH ホモ接合体に対しては有効ではない。

原発性高脂血症調査研究班の初期の成果として、FH ホモ接合体に対する新しい治療法としての LDL アフェレシスの開発

があげられる。LDL を選択的に除去するシステムであり、この治療法が開発されて世界中に広がったために、FH ホモ接合体の予後が飛躍的に改善したと言える。

LDL アフェレシスは、当初、LDL を選択的に除去するシステムとして開発されたが、LDL 以外の物質も除去されることが明らかになってきた。我々は、アフェレシス治療により除去される物質を明らかにして、その治療効果や副作用のメカニズムを明らかにすることを目的として、LDL 吸着カラムの排液を網羅的に解析した。

Patient No.	Sex (M/F)	Type of			Mode of LDL-A treatment			Drug for hypercholesterolemia		
		FH	HT [†]	DM [†]	Duration of LDL-A (year)	Treated plasma volume (ml)	Coaguration	Statin	Ezetimibe	Other
1	M	Het. [†]	+	-	2	4000	Heparin	+	+	-
2	M	Hom. [†]	+	-	27	6000	Heparin	+	+	-
3	F	Het. [†]	-	-	16	4000	Heparin	+	-	+
4	M	Het. [†]	+	+	16	4000	Heparin	+	-	+

表 1. 患者背景

HT: 高血圧、DM: 糖尿病、Het: ヘテロ接合体、Hom: ホモ接合体

B. 研究方法

対象患者と LDL アフェレシスの方法

国立循環器病研究センター透析室にて定期的に LDL アフェレシス治療を行っている FH ホモ接合体 1 例、FH ヘテロ接合体 3 例。患者背景は、表 1 に示す。LDL アフェレシスは、MA-03 (Kaneka, Osaka) を用い、血漿分離後、LDL 吸着カラム (Kaneka, Osaka) を用いた。本研究のプロトコ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 (No. M20-26)。

臨床検査データ

血液は LDL アフェレシス治療の前後に脱血ラインから採取し、脂質、リポ蛋白分画等を測定した。Vitronectin は ELISA にて測定した。

プロテオーム解析

サンプリングとサンプルの前処置

LDL アフェレシスの排液を 3 種類採取した。すなわち、LDL 吸着カラムを 0.86M NaCl にて溶出した液を Sample 1、Sample 1 を超遠心にてリポ蛋白分画を除去したものを Sample 2、LDL 吸着カラムを 2M NaCl にて溶出した液を Sample 3 とした。

Sample 1-3 を 0.3 mM EDTA, 0.15M NaCl

液に対して透析した。Albumin and IgG removal kit (GE Healthcare, UK) を用いてアルブミンとイムノグロブリンを除去した。

等電点電気泳動

前処置されたサンプルを 1 mg/450 μ L に調整して、Immobiline Dry Strip (pH 3-10, 24 cm) を用いて 20°C、12 時間の passive hydration を行った後、500 V を 1 時間、1000 V を 1 時間、8000 V を 8.2 時間、500 V を 1 時間かけて等電点電気泳動を行った。

SDS-PAGE

等電点電気泳動の後、Strip を 6 M urea, 30% glycerol, 2% SDS, 50 mM Tris-HCl (pH 8.8)、0.1% (w/v) DTT 中で 15 分間平衡させ、さらに DTT を 0.25% (W/V) iodoacetamide に変更した上記液に 15 分間平衡させた。12.5% SDS-PAGE を 4-6 W、18 時間行った。

染色と脱色

電気泳動後、ゲルを 40% methanol、10% acetate 溶液に 30 分間浸して固定させ、さらに 0.2% Coomassie Brilliant Blue を加えた上記溶液に 30 分間浸して染色を

行った。ゲルは20% methanol、5% acetate 溶液に浸して脱色して、タンパク質のスポットを得た。

トリプシンによるゲル内消化

それぞれのスポットをゲルから切り出し、50% acetonitrile、25 mM ammonium hydrogen carbonate に浸した。ゲルの切片を乾燥させた後、100 g/mL のトリプシン、7% ACN、1% octyl-beta-glucoside 含有 100 mM ammonium bicarbonate 15 μ L を加え、氷上で45分間静置した後、37°C で一晩震盪させた。ゲルに50% ACN、1% TFA の抽出液を加え、30分静置した。遠心後、抽出液を SpeenVac を用いて5-10 μ L に濃縮した。

C-tip による脱塩と濃縮

濃縮された抽出液をC-tipにのせ、0.1% TFA、10% ACN にて洗浄した後、0.1% TFA、60% ACN により溶出させた。

Mass spectrometry (MS) による解析

C-tip より溶出された溶液をサンプルプレート

ートにスポットし、マトリックス(0.175% alpha-cyano-4-hydroxycinnamic acid, 50% ACN, 0.1% TFA) と混ぜて風乾した。それぞれのスポットをMS、tandem mass spectrometric (MS/MS) により解析した。

リポタンパク分画とbottom分画との分離

ApoCIII の除去メカニズムを解析するため、リポタンパクとbottom分画とを超速心法にて分離した (d < 1.006: very low-density lipoprotein (VLDL), 1.006 < d < 1.019: intermediate-density lipoprotein (IDL), 1.019 < d < 1.063: LDL, 1.063 < d < 1.210: high-density lipoprotein (HDL), 1.210 < d: bottom)。

C. 研究結果

LDL アフェレシス前後の脂質、リポタンパク、電解質等の値を表2に示す。

		Before treatment (Mean \pm SD)	After treatment (Mean \pm SEM)	Decrease (%)	p-value
Total cholesterol	(mg/dL)	254 \pm 102	73 \pm 22	-71.1	**
LDL cholesterol	(mg/dL)	194 \pm 81	37 \pm 19	-80.9	**
HDL cholesterol	(mg/dL)	46 \pm 22	39 \pm 18	-15.4	n.s.
Triglycerides	(mg/dL)	132 \pm 76	24 \pm 16	-81.8	**
Total protein	(mg/dL)	7.4 \pm 0.6	6.4 \pm 0.7	-13.6	**
Albumin	(g/dL)	4.6 \pm 0.4	4.1 \pm 0.5	-12	*
RBC	(10 ³ \times 10 ³ mm ³)	4.27 \pm 0.81	4.52 \pm 0.77	5.7	n.s.
WBC	(10 ³ \times 10 ³ mm ³)	5.8 \pm 2.0	7.5 \pm 2.5	28.2	n.s.
Hemoglobin	(g/dL)	13.4 \pm 2.5	13.8 \pm 2.6	3	n.s.
Hematocrit	(%)	38.5 \pm 6.2	40.1 \pm 6.4	4.2	n.s.
Plt	(10 ³ / μ l)	166 \pm 65	152 \pm 56	-8.4	n.s.
Na	(mEq/L)	138 \pm 1	142 \pm 1	2.5	**
K	(mEq/L)	4.0 \pm 0.4	4.1 \pm 1	2.5	n.s.
Cl	(mEq/L)	104 \pm 3	109 \pm 4	4.3	n.s.
Ca	(mEq/L)	9.6 \pm 0.4	9.0 \pm 0.3	-5.7	*
Fibrinogen	(μ g/dL)	203 \pm 51	123 \pm 31	-39.4	**
D-dimer	(μ g/mL)	1.04 \pm 0.91	1.13 \pm 1.013	8.7	n.s.

表2 LDL アフェレシス前後の臨床検査データ *: p<0.05, **: p<0.01

血清総コレステロールは71.4%、TGは81.8%、LDL-Cは81.9%の低下を認めた。一方、HDL-Cは変化を認めなかった。

FHホモ接合体患者の排液のSample 1-3を二次元電気泳動した写真を図1A-Cに示し、FHヘテロ接合体患者の排液のSample 1-3の二次元電気泳動写真を図1D-Fに示す。排液そのものであるSample 1より得た1Aでは110個、1Dでは127個のスポット、Sample 1より超遠心分画でリポタ

ンパクを除去したSample 2より得た1Bでは120個、1Eでは145個のスポット、使用済みのカラムにより2M NaClにより溶出されたSample 3より得た1Cでは30個、1Fでは25個のスポットが得られた。Sample 1のスポットより48個、Sample 2より34個、Sample 3より10個のタンパク質が同定された。重複を除くと全部で48個のタンパク質が同定された。同定されたタンパク質を表3に示す。

Group	Protein Name	Mw	Sample	Sample	Sample
			1	2	3
Coagulation factor	α -fibrinogen precursor	69 809	+	+	+
	Antithrombin III	52 618	+	+	+
	β -fibrinogen precursor	54 895	+		
	[文書の重要な部分を引用して読者の注意を引いたり、このスペースを使って注目ポイントを強調したりしましょう。このテキストボックスは、ドラッグしてページ上の好きな場所に配置できます。] EGF-containing fibulin-like extracellular Matrix protein 2	49 405	+		
	Fibrinogen γ chain	49 481	+	+	+
	Heparin cofactor II precursor	57 098	+		
	Kininogen I	47 901	+	+	
	β 2-glycoprotein I	36 254	+	+	
Thrombogenic factor	Histidine-rich glycoprotein	53 378	+		
	α -1-acid glycoprotein 1 precursor	23 511	+	+	
Inflammation factor	Apolipoprotein C-III	10 822	+	+	
	Inter-alpha-trypsin inhibitor family heavy chain-related protein	103 385	+	+	

	α -1 antitrypsin	46 706	+	+	+
	α -2-glycoprotein 1	34 258	+	+	
	α -2-HS-glycoprotein	39 324	+	+	
Adhesion mole- cule	Vitronectin	54 335	+	+	
	Fibronectin precursor	256 689	+	+	
Complement component	Complement component C3	187 163	+	+	
	Complement C1r subcomponent	80 173	+		
	Complement component C4A	192 861	+	+	
	Complement factor B	85 562	+	+	+
	Complement factor C6	104 843	+		
	C1-inhibitor	32 708	+		
	Complement C1s	37 208	+		
	Complement component C6	104 786	+		
Glycoproteins	α -1B-glycoprotein	54 254	+	+	
	Angiotensinogen	53 154	+		
	Clusterin	52 495	+	+	
	Hemopexin	51 676	+	+	
	Zinc-alpha-2-glycoprotein	34 259	+	+	
Apolipoproteins	Apolipoprotein A-I	30 778	+	+	+
	Apolipoprotein A-IV	45 399	+	+	
	Apolipoprotein C-II	11 284	+	+	
	Apolipoprotein E	36 154	+	+	
	Apolipoprotein F	35 399	+		
Immunoglobulin	Ig kappa chain C region	11 609	+	+	
	Ig mu chain C region	49 307	+		
Others	CD5 antigen-like	38 088	+	+	
	Gelsolin	85 698	+	+	+
	N-acetylmuramoyl-L-alanine amidase	62 217	+		
	Pigment epithelium-derived factor	46 312	+	+	+
	Protein AMBP	38 999	+	+	
	Retinol-binding protein 4	23 010	+	+	
	Serotransferrin	77 064	+	+	+
	Serum albumin	69 367	+		
	Tetranectin	22 566	+	+	+
	Transthyretin	20 193	+	+	
	Vitamin D-binding protein	52 964	+	+	

表3 LDL吸着カラムの排液中で同定されたタンパク質

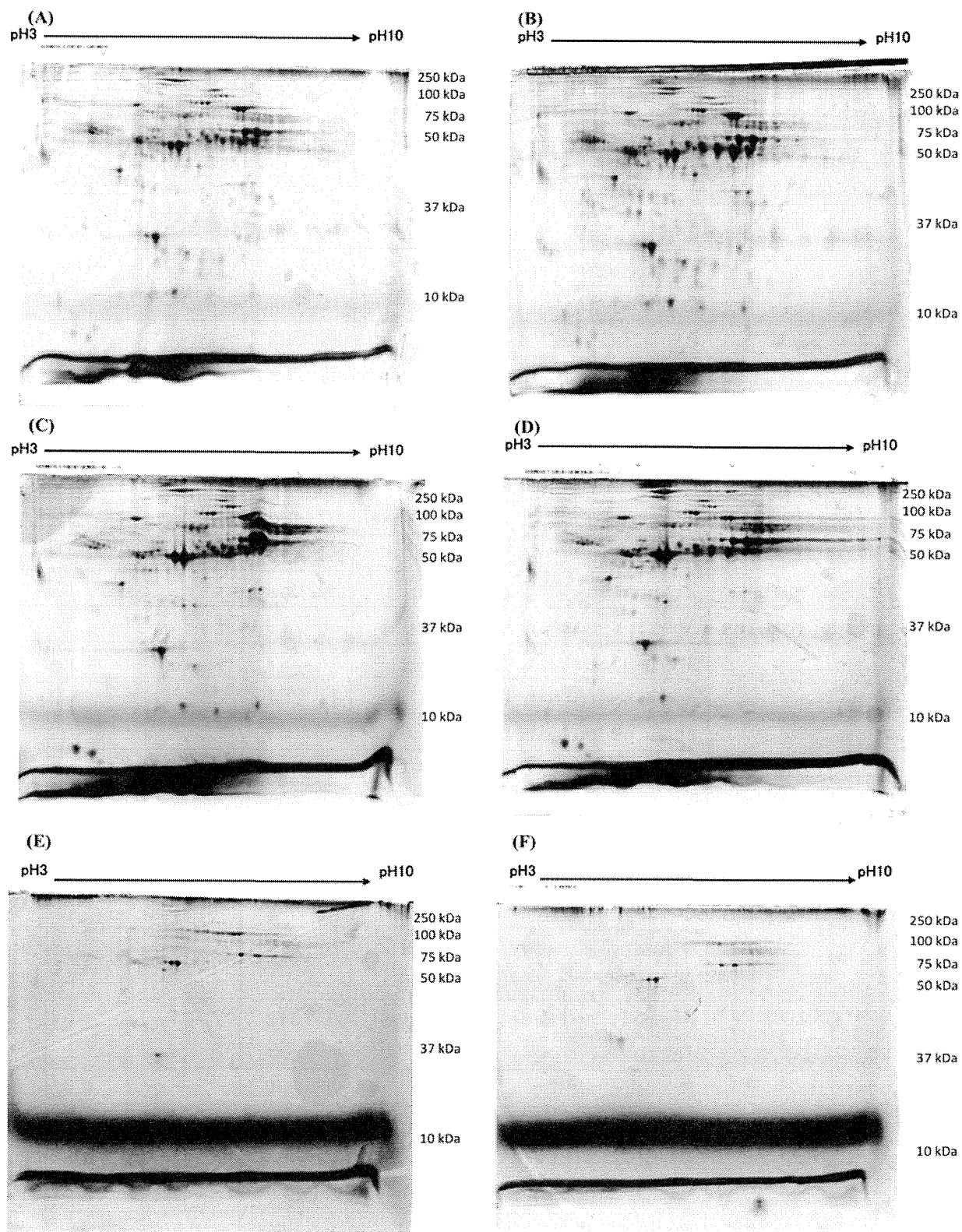


図1 Sample 1-3の二次元電気泳動像

LDL 吸着カラムより溶出されたタンパク質は、フィブリノーゲン、アンチスロンビンⅢ、ハプトグロビンなどの凝固因子、 $\beta 2$ グリコプロテイン、フィブロネクチン、キニノーゲンなどの血栓促進因子、ApoCⅢ、 α 1-acid glycoprotein などの炎症性関連因子、vitronectin などの adhesion molecule など、多くの種類のタンパク質が同定された。

D. 考察

LDL 吸着カラムは、フィブリノーゲン、アンチスロンビンⅢ、凝固因子、CRP、 α 1-アンチトリプシンなどの多くのタンパク質と、Lp(a)、MDA-LDL、sd-LDL、ox-LDL などのリポタンパクが除去されることは、既に報告されている。一方、二重膜濾過法 (DFPP) では、フィブリノーゲン、Lp(a)、C3、C4、 $\beta 2$ マクログロブリン、イムノグロブリンなどが除去されることが報告されている。ApoB 含有リポタンパクの除去機構は、DFPP では分子量によるものであるが、LDL 吸着法では陰性の荷電への静電的結合である。従って、DFPP においては、タンパク質は VLDL や LDL に結合して除去されることが考えられる。一方、LDL 吸着法では次の 3 つのメカニズムによると考えられる。1. VLDL や LDL に結合して除去されるシステム、2. タンパク質の分子内の陽性荷電が陰性荷電のリガンドに結合する、3. 非特異的結合、である。

フィブリノーゲンやアンチスロンビンⅢ、フィブロネクチン、 $\alpha 1$ - β -グリコプロテインなどのヘパリン結合ドメインを持つタンパク質は、陽性荷電を持つため

に、静電結合にて除去されることが考えられる。一方、アポタンパク類は、リポタンパクに結合して除去されることが考えられる。

本研究の結果、以前には除去されずと報告されていない ApoCⅢや vitronectin などのタンパク質も同定された。これらは、動脈硬化症の発症や進展に重要な役割を果たすと考えられている。

vitronectin はヘパリン結合タンパクであり、分子内の陽性荷電により静電結合にて除去されることが考えられる。一方、ApoCⅢは VLDL などのリポタンパクに結合しており、リポタンパクと共に除去されることが考えられる。

E. 結論

LDL 吸着法により除去されるタンパク質をプロテオーム法により、網羅的に解析し、凝固因子、血栓促進因子、演奏制関連因子などの多くの種類のタンパク質が除去されていることが明らかになった。

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) Yamamoto T, Obika S, Nakatani M, Yasuhara H, Wada F, Shibata E, Shibata MA, Harada-Shiba M: Locked nucleic acid antisense inhibitor targeting apolipoprotein C-III efficiently and preferentially removed triglyceride from large VLDL particles from mu-

- rine plasma, *European Journal of Pharmacology*, *in press*
- 2) Teramoto T, Sasaki J, Harada-Shiba M, Arai H, Ishibashi S, Birou S, Bujo H, Daida H, Dohi S, Egusa G, Hiro T, Hirobe K, Iida M, Kihara S, Kinoshita M, Maruyama C, Nohara A, Ohta T, Oikawa S, Okada T, Okamura T, Watatsuki A, Yamashita S, Yokode M, Yokote K: Familial hypercholesterolemia, Executive summary of the Japan Atherosclerosis Society(JAS) Guidelines for diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases in Japan-2012 version, *J Atheroscler Thromb*, *in press*
 - 3) Nagasaki Y, Yamazaki T, Kikuchi A, Harada-Shiba M: Elevated atherogenic index following oral administration of quaternized polyamine nanogels, *Colloids and Surfaces*, *in press*
 - 4) Shibata MA, Shibata E, Morimoto J, Harada-Shiba M, Therapy with siRNA for Vegf-c but Not for Vegf-d Suppresses Wide-spectrum Organ Metastasis in an Immunocompetent Xenograft Model of Metastatic Mammary Cancer, *Anticancer Research*, **33**: 4237-4248, 2013.
 - 5) Yokoyama S, Ueshima H, Miida T, Nakamura M, Takata K, Fukukawa T, Goto T, Harada-Shiba M, Sano M, Kato K, Matsuda K: High-density lipoprotein of Japanese has markedly increased over the past twenty years, *J Atheroscler Thromb*, *in press*
 - 6) Kobayashi K, Nagata E, Sasaki K, Harada-Shiba M, Kojo S, Kikuzaki H: Increase in Secretory Sphingomyelinase Activity and Specific Ceramides in the Aorta of Apolipoprotein E Knock-out Mice during Aging, *Biol. Pharm. Bull*, **36(7)**: 1192-1196, 2013.
 - 7) Yuasa Y, Osaki T, Makino H, Iwamoto N, Kishimoto I, Usami M, Harada-Shiba M: Proteomic analysis of proteins eliminated by LDL-apheresis, *Ther Apher Dial*, *in press*
 - 8) Makino H, Harada-Shiba M: New aspects of statin therapy, *IEMAMC*, **13**: 97-106, 2013
 - 9) Terasaki F, Morita H, Harada-Shiba M, Ohta N, Otsuka K, Nogi S, Miyamura M, Suzuki S, Ito T, Shimomura H, Katsumata T, Miyamoto Y, Ishizaka N: Familial Hypercholesterolemia with Multiple Large Tendinous Xanthomas and Advanced coronary Artery Atherosclerosis: *Intern Med*, **52**: 577-581, 2013.
- (和文) なし
2. 総説
- (欧文) なし
- (和文)
- 1) 斯波真理子, 日常臨床に潜む家族性高コレステロール血症〜ストロングスタチンの位置付け〜, *岡崎医報*, **第332号**, 3, 2013.
 - 2) 長谷川夕希子, 斯波真理子, 妊娠・出産・授乳を契機に内頸動脈内膜肥厚の著明な増悪をきたした家族性高

コレステロール血症ホモ接合体の一例, *動脈硬化症例Q&A News and Scope* 2013 No.5, 7-9, 2013.

- 3) 斯波真理子, 山本剛史, 小比賀聡, PCSK9(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9)阻害による高 LDL コレステロール血症の治療, *内分泌・糖尿病・代謝内科* Vol.37, No.4, 441-447, 2013.
- 4) 斯波真理子, 今、動脈硬化はこう予防する 家族性高コレステロール血症, *Medio* Vol.30 No.9, 108-113, 2013.
- 5) 稲垣暢也, 西村理明, 綿田裕孝, 斯波真理子, 座談会 新規 DPP-4 阻害薬アナグリプチンの総合力を探る!, *Medical Tribune* Vol.46, No.26, 16-17, 2013.6
- 6) 横山信治, 斯波真理子, 家族性高コレステロール血症の治療, *医学のあゆみ 動脈硬化のすべて* Vol.245 No.13, 1353-1359, 2013.
- 7) 斯波真理子, 家族性高コレステロール血症: PCSK9, *医学のあゆみ 動脈硬化のすべて* Vol.245 No.13, 1343-1346, 2013.
- 8) 山本剛史, 小比賀聡, 斯波真理子, PCSK9 阻害薬, *脂質異常症 -基礎・臨床研究の最新知見-* 日本臨床 71 巻 増刊号 3, 603-608, 2013.
- 9) 斯波真理子: 常染色体劣性遺伝性高コレステロール血症, *脂質異常症 -基礎・臨床研究の最新知見-* 日本臨床 71 巻 増刊号 3, 207-210, 2013.
- 10) 斯波真理子, 山本剛史, 小比賀聡, PCSK9 遺伝子変異による高コレステロール血症 (ADH), *脂質異常症*

-基礎・臨床研究の最新知見- 日本臨床 71 巻 増刊号 3, 203-206, 2013.

- 11) 斯波真理子: 動脈硬化を意識した身体所見のとり方, *medicina* Vol.50 No.6, 962-966, 2013.
- 12) 斯波真理子: 「コレステロールを下げなくても良い」は真か? -FH の知見をふまえて, *大阪府保険医協会研究会テキスト*, 1-7, 2013.
- 13) 斯波真理子: 家族性高コレステロール血症の診断基準と治療, *動脈硬化予防* Vol.11 No.4, 38-43, 2013.
- 14) 斯波真理子: 高コレステロール血症の分子疫学と分子標的治療, *Annual Review 糖尿病・代謝・内分泌* 2013: 131-136, 2013.
- 15) 槇野久士, 斯波真理子: FH における LDL アフェレシスー最近の知見ー, *日本アフェレシス学会雑誌* 第 32 巻 1 号: 43-48, 2013.

学会発表

(国内)

- 1) 堀美香, 駒井仁美, 水野敏秀, 斯波真理子, ニューロメジンUの役割と動脈硬化との関連, 第 36 回日本分子生物学会年会, ポスター発表, 2013 年 12 月 3 日~6 日, 神戸
- 2) 安原秀典, 山本剛史, 斯波真理子, 小比賀聡, 架橋型アンチセンス核酸の体内動態に関する定量的評価, 第 23 回アンチセンスシンポジウム, ポスター発表, 2013 年 11 月 28 日~29 日, 徳島
- 3) 三原元気, 姜貞勲, 中沖隆彦, 鳥越

- 秀峰, 鳥越秀峰, 斯波真理子, 小比賀聡, 山岡哲二, アテロコラーゲンゲルを用いた分子標的型核酸除放化システム, 第23回アンチセンスシンポジウム, セッションIV, 2013年11月28日~29日, 徳島
- 4) 和田俊輔, 安原秀典, 小比賀聡, 斯波真理子, コレステロールコンジュゲート型アンチセンス核酸の薬理薬効評価, 第23回アンチセンスシンポジウム, セッションII, 2013年11月28日~29日, 徳島
- 5) 脇玲子, 山本剛史, 矢原愛子, 安原秀典, 斯波真理子, 田原早織, 川上純司, 小比賀聡, さまざまな置換基を施したアミド架橋型人工核酸の *in vitro* 機能評価, 第23回アンチセンスシンポジウム, セッションI, 2013年11月28日~29日, 徳島
- 6) 太田直孝, 宮本恵宏, 藤山啓美, 藤原明寛, 佐野道孝, 榎野久士, 岸本一郎, 斯波真理子, LDL受容体遺伝子異常および PCSK9 遺伝子異常と家族性高コレステロール血症 (FH) の病態について, 第17回日本心血管内分泌代謝学会学術総会, ポスター発表, 2013年11月22日~23日, 大阪
- 7) 堀美香, 水野敏秀, 斯波真理子, ニューロメジンUの脂質代謝及び動脈硬化との関わり, 第17回日本心血管内分泌代謝学会学術総会, 一般演題6, 2013年11月22日~23日, 大阪
- 8) 津田秀年, 山原研一, 大谷健太郎, 斯波真理子, 寒川賢治, 高原史郎, 猪阪善隆, 急性腎障害モデルにおける抗炎症性因子を介した同種他家卵膜由来間葉系幹細胞移植の腎保護作用, 第17回日本心血管内分泌代謝学会学術総会, 一般演題5, 2013年11月22日~23日, 大阪
- 9) Yasuhara H, Yamamoto T, Wada S, Waki R, Wada F, Harada-Shiba M, Obika S, Chemical Modifications of Antisense Oligonucleotides Enhance Unassisted Uptake in Tissues and Accumulate Over a Long Period of Time, 第28回日本薬物動態学会, ポスター発表, 2013年10月9日~11日, 東京
- 10) 和田郁人, 山本剛史, 安原秀典, 小比賀聡, 斯波真理子, Apolipoprotein C-IIIを標的とした高活性なアンチセンス核酸の探索とその薬理効果及び、毒性の評価, 遺伝子・デリバリー研究会 第13回夏期セミナー, 2013年7月24日, Honolulu, Hawaii, USA
- 11) 和田俊輔, 安原秀典, 和田郁人, 山本剛史, 小比賀聡, 斯波真理子, コレステロールコンジュゲート型アンチセンス核酸の薬理薬効評価, 遺伝子・デリバリー研究会 第13回夏期セミナー, 2013年7月24日, Honolulu, Hawaii, USA
- 12) 安原秀典, 山本剛史, 和田郁人, 和田俊輔, 中谷萌夏, 小比賀聡, 斯波真理子, 家族性高コレステロール血症治療を目的とした人工核酸 BNA 搭載型アンチセンス医薬品の開発, 第45回日本動脈硬化学会総会・学術集会, ポスター発表, 2013年7月18日~19日, 東京
- 13) Wada F, Yamamoto T, Yasuhara H, Wada S, Obika S, Harada-Shiba M,

- Screening and Selection of Highly Effective 2',4'-BNA-Modified Antisenses targeting ApolipoproteinC-III, 第45回日本動脈硬化学会総会・学術集会, ポスター発表, 2013年7月18日~19日, 東京
- 14) Shibata E, Enmi J, Shibata MA, Morimoto M, Fukuda H, Hashikawa Y, Iguchi S, Kawashima H, Michikura M, Fuke C, Hori M, Iida H, Harada-Shiba M, Imaging and histopathological analyses of aortic lesions in atherosclerosis model mice using MRI, 第45回日本動脈硬化学会総会・学術集会, ポスター発表, 2013年7月18日~19日, 東京
- 15) Yuasa Y, Makino H, Minamino N, Kishimoto I, Tamanaha T, Koezuka R, Hori M, Harada-Shiba M, Protein convertase subtilisin-like/kexin type9(PCSK9) is removed by LDL-apheresis in patients with familial hypercholesterolemia(FH) and arteriosclerosis obliterans(ASO), 第45回日本動脈硬化学会総会・学術集会, ポスター発表, 2013年7月18日~19日, 東京
- 16) Ohta N, Miyamoto Y, Makino H, Fujiwara A, Fujiyama H, Nakasone I, Sano M, Kishimoto I, Harada-Shiba M, Gene testing of the LDLR and PCSK9 genes in heterozygous Familial Hypercholesterolemia, 第45回日本動脈硬化学会総会・学術集会, ポスター発表, 2013年7月18日~19日, 東京
- 17) 道倉雅仁, 富家千鶴, 槇野久士, 椽谷真由, 玉那覇民子, 大畑洋子, 吉田晶子, 森本めぐむ, 柴田映子, 堀美香, 岸本一郎, 斯波真理子, 家族性高コレステロール血症患者における超音波によるアキレス腱測定の評価, 第45回日本動脈硬化学会総会・学術集会, ポスター発表, 2013年7月18日~19日, 東京
- 18) 横山信治, 上島弘嗣, 三井田孝, 高田耕基, 福川辰之, 五藤孝秋, 中村雄一, 斯波真理子, 佐野道孝, 日本人のHDLコレステロール測定値の長期上昇傾向について, 第45回日本動脈硬化学会総会・学術集会, ポスター発表, 2013年7月18日~19日, 東京
- 19) Harada-Shiba M, Arai H, Oikawa S, Ohta T, Okada T, Okamura T, Nohara A, Bujo H, Yokote K, Wakatsuki A, Yamashita S, Guideline for Management of FH in Japan, 第45回日本動脈硬化学会総会・学術集会, APSAVD-JAS Joint Symposium, 2013年7月18日~19日, 東京
- 20) Yamamoto T, Obika S, Harada-Shiba M, Recent Development of Anti-PCSK9 Therapy for Hypercholesterolemia, 第45回日本動脈硬化学会総会・学術集会, シンポジウム5, 2013年7月18日~19日, 東京
- 21) 和田郁人, 山本剛史, 和田俊輔, 安原秀典, 小比賀聡, 斯波真理子, 2',4'-BNAを搭載した高活性なApolipoprotein C-III標的型アンチセンス核酸の開発, 第13回遺伝子・ゲリバリ研究会シンポジウム, ポスター発表, 2013年5月11日, 東京
- 22) 斯波真理子, BNA修飾アンチセンス

を用いた脂質異常症治療, 第 13 回 遺伝子・デリバリー研究会シンポジウム, 依頼講演, 2013 年 5 月 11 日, 東京

(国際)

- 1) Harada-Shiba M, Long-term Effects of LDL Apheresis in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia, Joint International Congress 2013(51st Annual Meeting of the Japanese Society for Artificial Organs(JSAO2013)/5th Congress of the International Federation for Artificial Organs(IFA2013)), Symposium Kidney Metabolism 3, 2013 年 9 月 27 日～29 日, 横浜
- 2) Harada-Shiba M, Shibata E, Shibata MA, Morimoto M, Wada S, Wada F, Uchida S, Itaka K, Nishiyama N, Miyata K, Ishii T, Nishikawa M, Kataoka K, Intratracheal gene delivery into the model mouse of cystic fibrosis using B-H polyplex, 40th Annual Meeting & Exposition of the Controlled Release Society, ポスター発表, 2013 年 7 月 21 日～24 日, Honolulu, Hawaii, U.S.A
- 3) Hori M, Mizuno T, Harada-Shiba M, Association of Neuromedin U with Lipid Metabolism, 81th European Atherosclerosis Society Congress, ポスター発表, 2013 年 6 月 2 日～5 日, Lyon, France
- 4) Harada-Shiba M, Makino H, Okamura T, Kishimoto I, Miyamoto Y, Tomoike H, Yokoyama S, Defining Patients at

Extremely High Risk for Coronary Artery Disease in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia, 81th European Atherosclerosis Society Congress, ポスター発表, 2013 年 6 月 2 日～5 日, Lyon, France

- 5) Harada-Shiba M, Yamamoto T, Yasuhara H, Wada S, Wada F, Shibata MA, Obika S, Bridged Nucleic Acid(BNA)-Based Antisense Therapeutics Targeting PCSK9, 81th European Atherosclerosis Society Congress, ポスター発表, 2013 年 6 月 2 日～5 日, Lyon, France

H. 知的所有権の出願・取得状況

PCSK9 関連薬剤のスクリーニング、又は、当該薬剤の投与考課の確認を行うための PCSK9 測定方法

登録番号：特願 2013-116508

出願人：独立行政法人国立循環器病研究センター、株式会社ビー・エム・エル

発明者：斯波真理子他

出願日：平成 25 年 5 月 31 日

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

-家族性高コレステロール血症の動脈硬化に関する研究-

研究分担者 大須賀淳一 自治医科大学内分泌代謝科 准教授

研究協力者 高橋 学 自治医科大学 病院助教

永島秀一 同 助教

岡田健太 同 講師

石橋 俊 同 教授

研究要旨

家族性高コレステロール血症（FH）の重症度分類については確立されていない。冠動脈疾患の既往や頸動脈 IMT、アキレス腱肥厚に影響を及ぼす因子について検討した。冠動脈疾患の既往は男性に多く、低 HDL-C 血症を伴っていることが多かった。男性に多い喫煙は頸動脈 IMT とアキレス腱厚の増加と関連していた。また、頸動脈 IMT と年齢は関連していた。頸動脈 IMT とアキレス腱厚は冠動脈疾患の既往の有無で有意な差はなかったが、既往で肥厚する傾向を認めている。症例数を確保した前向きコホートで証明できれば、FH の重症度分類の確立につながることを期待される。

A. 研究目的

家族性高コレステロール血症（FH）では早発性動脈硬化性疾患を併発することが多いが、FH の重症度分類については確立されていない。一次予防の観点から、非侵襲的な動脈硬化検査法（頸動脈エコー、CAVI など）が行われることがあるが、冠動脈プラークとの関連性については確立してはいない。また、動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版のリスク区分は NIPPON DATA80 に基づくもので、FH が対象になっていないわけではないので、適応することができない。本研究班のこれまでの研究結果で、未治療時 LDL-C 値が 260 mg/dl 以上、あるいはアキレス腱厚が 14.5 mm 以上の例で、冠動脈リスクが極端に高いことが示されている。FH ヘテロ接合体は頻度の高い疾患なので、

重症度分類に基づく治療方針の決定が望まれる。本研究では FH の重症度に関連する因子について探索した。

B. 研究方法

- 1) 自治医科大学附属病院の内分泌代謝科に通院している患者で、家族性高コレステロール血症と診断されている 39 名を対象とした。
- 2) 頸動脈エコーを施行時点での併発症や臨床指標を調査して、関連性について検討した。
- 3) 結果は、平均±標準偏差で表示し、 $p < 0.05$ を有意とした。統計解析には IBM SPSS Statistics version 20 を用いた。

C. 研究結果

- 1) 患者背景（表 1）

男性 18 名、女性 21 名で、平均年齢は 52 歳だった。測定値の中で肝機能については男性で有意に高値であったが、それ以外については男女差を認めなかった。

2) 冠動脈危険因子の保有状況 (表 2)

冠動脈疾患の既往は男性が有意に多く、また喫煙歴も男性に多かった。

3) 家族歴 (表 3)

FH の家族歴が確認されていたのは 17.9%、早発性冠動脈疾患 (男性 55 歳未満、女性 65 歳未満) は 15.4% に認めた。

4) アキレス腱厚と頸動脈 IMT (表 4)

アキレス腱厚の平均は 12.3 mm で、男性が有意に厚かった。頸動脈エコーで測定した、Max IMT は 1.25 mm で、やはり男性で有意に肥厚していた。Mean IMT は 0.72 mm で、男女差は認めなかった。

5) 冠動脈疾患の既往症例の特徴

先に言及したように、男性に冠動脈疾患の既往が多い。アキレス腱や IMT については冠動脈疾患の既往症例で肥厚傾向にあるが、有意には達していなかった (表 5)。

また、冠動脈危険因子の関連性について Pearson の χ^2 検定を行ったが、冠動脈疾患の既往は低 HDL-C 血症との関連は認めたが、それ以外との関連はなかった (表 6)。

6) アキレス腱厚と頸動脈 IMT に影響する冠動脈危険因子と臨床指標

喫煙習慣はアキレス腱と頸動脈 IMT を肥厚させることが示された (表 7)。また、各臨床指標との相関係数を調べたところ、表 8 に示されるように、年齢はアキレス腱と頸動脈 IMT の肥厚と関連していた。この相関は男女別にしても、頸動脈 IMT 肥厚は年齢と有意に関連していた。

D. 考察

今回の研究により、冠動脈疾患の既往は男性に多く、低 HDL-C 血症を伴っていることが多かった。男性に多い喫煙は頸動脈 IMT とアキレス腱厚の増加と関連していた。また、頸動脈 IMT と年齢は関連していた。

一般に、高齢、男性、低 HDL-C 血症、喫煙習慣は動脈硬化を進展させる因子だが、FH においても再確認された。頸動脈 IMT とアキレス腱厚は冠動脈疾患の既往の有無で有意な差はなかったが、既往で肥厚する傾向を認めている。これまでの班研究の結果でもアキレス腱の肥厚は冠動脈疾患発症のハイリスクであることが示されている。今回の調査は横断的であり、症例数も少ない。症例数を確保した前向きコホートで証明する必要がある。

本来、重症度分類は病理あるいは病態生理に基づいて設定されていることが多い。代謝指標は変動があるため、経時的観察を要する。こうした観点からも、頸動脈 IMT などを指標にした前向きコホートの結果が重症度分類の設定に必要と考えられる。

E. 結論

FH においても、高齢、男性、低 HDL-C 血症、喫煙習慣は動脈硬化を進展させる因子である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1: Okada K, Yagy H, Kotani K, Yamazaki H, Ozaki K, Takahashi M,

Nagashima S, Osuga J, Ishibashi S.
Effects of miglitol versus sitagliptin on
postprandial glucose and lipoprotein
metabolism in patients with type 2
diabetes mellitus. *Endocr J.*
2013;60(7):913-22. Epub 2013 Apr 10.
2: Takase S, Osuga J, Fujita H, Hara K,
Sekiya M, Igarashi M, Takanashi M,
Takeuchi Y, Izumida Y, Ohta K, Kumagai
M, Nishi M, Kubota M, Masuda Y, Taira Y,
Okazaki S, Iizuka Y, Yahagi N, Ohashi K,
Yoshida H, Yanai H, Tada N, Gotoda T,
Ishibashi S, Kadowaki T, Okazaki H.
Apolipoprotein C-II deficiency with no
rare variant in the APOC2 gene. *J*
Atheroscler Thromb. 2013;20(5):481-93.
Epub 2013 Mar 7.
3: Takahashi M, Yagyu H, Tazoe F,
Nagashima S, Ohshiro T, Okada K,
Osuga J, Goldberg IJ, Ishibashi S.
Macrophage lipoprotein lipase modulates
the development of atherosclerosis but
not adiposity. *J Lipid Res.* 2013
Apr;54(4):1124-34. Epub 2013 Feb 3.

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 なし

表 1. 患者背景

	全体 (n=39)	男 (n=18)	女 (n=21)
年齢	52.0 ± 16.9	53.9 ± 16.7	50.3 ± 17.7
BMI	24.3 ± 7.0	24.5 ± 7.3	24.1 ± 7.0
血圧 (mmHg)	131±20 / 74±14	129±19 / 75±17	133±21 / 72±11
TC (mg/dL)	261 ± 62	251 ± 49	270 ± 72
HDL-C (mg/dL)	61 ± 18	56 ± 15	65 ± 20
TG (mg/dL)	103 ± 46	113 ± 59	94 ± 31
LDL-C (mg/dL)	180 ± 58	173 ± 50	186 ± 65
AST (IU/L)	23 ± 9	26 ± 12*	20 ± 5
ALT (IU/L)	27 ± 22	35 ± 28*	20 ± 11
γ-GTP (IU/L)	32 ± 38	48 ± 53*	19 ± 10
sCre (mg/dL)	0.64 ± 0.13	0.73 ± 0.09**	0.56 ± 0.11
eGFR (mL/min/1.73m ²)	92.9 ± 19.4	90.5 ± 17.6	95.0 ± 21.6
FBG (mg/dL)	104 ± 23	107 ± 21	101 ± 26
HbA1c (%)	6.5 ± 1.6	6.2 ± 1.5	6.7 ± 1.8

(mean ± SD)

*: p<0.05, **: p<0.01

表 2. 冠動脈危険因子の保有状況

	全体 (n=39)	男 (n=18)	女 (n=21)	
喫煙	never (%)	23 (59.0)	5 (27.8)**	18 (85.7)
	previous (%)	10 (25.6)	8 (44.4)**	2 (9.5)
	current (%)	4 (10.3)	3 (16.7)**	1 (4.8)
低HDL-C血症 (%)	2 (5.1)	1 (5.6)	1 (4.8)	
高TG血症 (%)	3 (7.7)	2 (11.1)	1 (4.8)	
高血圧 (%)	8 (20.5)	4 (22.2)	4 (19.0)	
糖尿病 (%)	6 (15.3)	2 (11.1)	4 (19.0)	
CKD (%)	1 (2.6)	0 (0)	1 (4.8)	
冠動脈疾患 (%)	7 (17.9)	6 (33.3)*	1 (4.8)	
脳梗塞 (%)	2 (5.1)	1 (5.6)	1 (4.8)	
PAD (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

*: p<0.05, **: p<0.01

表 3. 家族歴

家族歴	全体 (n=39)	男 (n=18)	女 (n=21)
FH (%)	7 (17.9)	3 (16.7)	4 (19.0)
冠動脈疾患 (%)	6 (15.4)	2 (11.1)	4 (19.0)

表 4. アキレス腱厚と頸動脈 IMT

	全体 (n=39)	男 (n=18)	女 (n=21)
アキレス腱厚 (mm)	12.3 ± 4.5	13.9 ± 4.7*	10.8 ± 4.0
Max IMT (mm)	1.25 ± 0.54	1.44 ± 0.61*	1.06 ± 0.40
Mean IMT (mm)	0.72 ± 0.19	0.77 ± 0.21	0.66 ± 0.17

(mean ± SD)
*: p<0.05

表 5. 冠動脈疾患既往の有無による臨床指標の違い

	冠動脈疾患あり		冠動脈疾患なし		p値
	男6名	女1名	男12名	女20名	
性別					0.020
年齢 (歳)	58.1 ± 12.2		50.6 ± 17.9		0.157
BMI (kg/m ²)	23.4 ± 10.9		24.5 ± 6.1		0.157
Max IMT (mm)	1.65 ± 0.58		1.17 ± 0.51		0.506
Mean IMT (mm)	0.83 ± 0.28		0.70 ± 0.17		0.114
アキレス腱厚 (mm)	16.1 ± 3.3		11.5 ± 4.5		0.316
TC (mg/dL)	231 ± 36		268 ± 65		0.170
TG (mg/dL)	127 ± 88		97 ± 31		0.100(log変換)
HDL-C (mg/dL)	46 ± 9		64 ± 18		0.155
LDL-C (mg/dL)	159 ± 36		185 ± 62		0.260
FBG (mg/dL)	116 ± 32		101 ± 21		0.134
HbA1c (%)	7.2 ± 2.0		6.3 ± 1.6		0.201
eGFR (mL/min/1.73m ²)	79.2 ± 9.4		95.9 ± 20.2		0.087
AST (IU/L)	22 ± 5		23 ± 10		0.252
ALT (IU/L)	23 ± 7		28 ± 24		0.166
γ-GTP (IU/L)	21 ± 12		34 ± 42		0.225
sBP (mmHg)	134 ± 16		131 ± 21		0.708
dBP (mmHg)	75 ± 11		74 ± 15		0.334

表 6. 冠動脈危険因子の関連 (Pearson の χ^2 検定の結果)

	喫煙	冠動脈疾患	脳梗塞	高血圧	糖尿病	CKD	高TG血症	低HDL-C血症
喫煙	—	0.102	0.721	0.979	0.148	0.731	0.365	0.058
冠動脈疾患	—	—	0.237	0.106	0.286	0.636	0.470	0.002
脳梗塞	—	—	—	0.237	0.173	—	0.671	0.732
高血圧	—	—	—	—	0.002	0.046	0.039	0.461
糖尿病	—	—	—	—	—	0.666	0.370	0.536
CKD	—	—	—	—	—	—	0.770	0.814
高TG血症	—	—	—	—	—	—	—	0.675
低HDL-C血症	—	—	—	—	—	—	—	—

表7. 喫煙習慣の頸動脈 IMT とアキレス腱厚への影響

危険因子	カテゴリー	n	Max IMT (mm)	Mean IMT (mm)	アキレス腱厚(mm)
喫煙	never	19	1.07 ± 0.48	0.66 ± 0.16	9.8 ± 3.1
	previous	10	1.67 ± 1.03	0.85 ± 0.22	16.1 ± 2.8
	current	3	1.03 ± 0.18	0.59 ± 0.12	14.2 ± 4.9

表8. 頸動脈 IMT とアキレス腱厚と臨床指標の相関

	年齢	TC	logTG	HDL-C	LDL-C	FBG	HbA1c	AST	ALT	γ-GTP	eGFR	sBP	dBP	BMI	Max IMT	Mean IMT	アキレス腱厚
年齢	1.000	0.084	0.301	0.174	-0.004	0.274	0.300	0.113	-0.037	-0.085	0.525**	0.441**	0.155	-0.009	0.625**	0.659**	0.363**
TC		1.000	0.206	0.302	0.951**	0.076	0.102	-0.163	-0.179	-0.050	0.136	0.225	0.156	-0.122	0.113	0.132	0.214
logTG			1.000	-0.113	0.106	0.487**	0.364*	-0.031	0.118	0.088	-0.114	0.160	0.080	-0.209	0.107	0.170	0.266
HDL-C				1.000	0.030	0.071	0.029	0.094	-0.035	-0.020	0.190	0.174	0.040	-0.041	0.159	0.123	-0.276
LDL-C					1.000	-0.026	0.029	-0.193	-0.192	-0.053	0.109	0.170	0.148	-0.055	0.054	0.075	0.293
FBG						1.000	0.912**	-0.108	-0.098	0.052	-0.069	0.211	-0.039	-0.276	0.443*	0.483**	0.109
HbA1c							1.000	-0.115	-0.139	-0.218	-0.090	0.335	0.000	-0.207	0.338	0.572**	0.050
AST								1.000	0.898**	0.125	-0.070	0.166	0.180	0.277	0.134	0.125	0.079
ALT									1.000	0.228	0.046	0.072	0.220	0.266	-0.041	-0.013	0.006
γ-GTP										1.000	0.045	0.018	0.378*	0.283	-0.090	-0.182	-0.050
eGFR											1.000	-0.090	-0.018	-0.202	-0.289	-0.129	-0.224
sBP												1.000	0.752**	0.372*	0.064	0.286	-0.261
dBP													1.000	0.332*	-0.183	-0.026	-0.354*
BMI														1.000	-0.027	-0.192	0.082
Max IMT															1.000	0.787**	0.625**
Mean IMT																1.000	0.483**
アキレス腱厚																	1.000

*, p<0.05, **, p<0.01

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服事業
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 石垣 泰（岩手医科大学内科学講座糖尿病代謝内科・教授）

研究要旨 小児重症FHの治療経過

研究要旨

家族性高コレステロール血症（FH）ホモ接合体に対して、標準的治療としてLDLアフェレシスの有効性が認められている。今回、生体肝移植施行後の2症例と、LDLアフェレシスを導入できず薬物治療を施行している1症例の経過を検討する。FHヘテロ接合体の父母から肝臓を移植された2症例は、HMG-CoA還元酵素阻害薬などの薬物療法下でそれぞれLDL-C 110-160 mg/dLにコントロールされている。またHMG-CoA還元酵素阻害薬単剤で治療している症例は、LDL-C 300 mg/dLと不十分ではあるが、未治療時から約45%のLDL-C低下が得られている。FHホモ接合体に対するLDLアフェレシス以外の治療法の有効性や問題点について検討していく必要がある。

A. 研究目的

原発性高脂血症の代表的疾患である家族性高コレステロール血症（FH）の中でもホモ接合体患者は、LDL受容体やその関連蛋白の遺伝子変異に起因する希少疾患である。著明な高LDL-C血症と早発性の冠動脈疾患を特徴とし、以前には20歳前に死亡する予後不良の疾患であった。薬物治療の効果は小さいため、近年では定期的なLDLアフェレシスが中心的な治療として行われており、その有効性が認められている。しかしLDLアフェレシスには、幼少期においては血管確保が困難なことや治療に関わる拘束時間が長いといった問題点も存在する。

米国では、FHホモ接合体に対する治療として脳死肝臓移植が選択肢のひとつとなりうるが、我が国では脳死移植は広まっていない。そういった状況下で、我々

は2000年と2004年にFHホモ接合体の兄妹に対して、FHヘテロ接合体である父母をそれぞれのドナーとして生体肝移植を行い、13年にわたって診療を行ってきた。FHホモ接合体に対する生体肝移植は、国内はもちろん、世界的にも最初の施行例であることから、予後を注意深く観察することは非常に意義深いと考えられる。

また我々は4歳時に黄色腫にて発見されたFHホモ接合体患児に対して、6年間にわたり薬物治療を行っている。FHホモ接合体という稀な疾患で、LDLアフェレシスと異なった治療法での幼少時からの経過を観察することは、我が国の難治性原発性高脂血症の予後調査において貴重な知見であると考えられる。

B. 研究方法

FHホモ接合体の病像を呈する3名の

患児の診療を行い、経過を観察した。

C. 研究結果

症例 1

1 歳時に皮膚黄色腫を主訴に受診、総コレステロール(TC) 1128 mg/dL, LDL-C 898 mg/dL にて FH ホモ接合体を疑われる。父は HMG-CoA 還元酵素阻害薬内服下で TC 285 mg/dL, 母は陰イオン交換樹脂内服下で TC 253 mg/dL でいずれも FH ヘテロ接合体と考えられた。LDL 受容体遺伝子解析では、父と患児において intron12 に変異を認めたが、母には変異が検出されなかった。2 歳時に父をドナーとする生体肝移植を施行され¹⁾、術後よりプラバスタチンを開始された。四肢に認められていた皮膚黄色腫は、移植 4 年後には消失した²⁾。現在 15 歳で、身長 166 cm、体重 51 kg と体格は正常範囲である。プラバスタチン 20 mg とエゼチミブ 5 mg 内服にて LDL-C 110-160 mg/dL にコントロールされている。頸動脈 I MT は両側 0.5mm、心エコーにて大動脈弁に異常を認めない。

1) Transpl Int. 2003, 16(4):276-9.

2) J Atheroscler Thromb. 2007, 14(2):94-8.

症例 2

症例 1 の妹。生下時の TC 955 mg/dL, LDL-C 766 mg/dL にて、兄と同じく FH ホモ接合体を疑われた。LDL 受容体遺伝子解析では、父、兄と同じ変異を認めた。2 歳時に母をドナーとする生体肝移植を施行され、術後薬剤性肝炎や胆道閉塞などを併発したが、最近は安定した状態で経過している。現在 11 歳で、身長 148 cm、体重 36 kg と体格は正常範囲である。プラバスタチン 20 mg とエゼチミブ 2 mg 内服にて LDL-C 110-150 mg/dL にコントロール

されている。頸動脈 I MT は両側 0.5mm、心エコーにて大動脈弁に異常を認めない。

症例 3

3 歳時に皮膚黄色腫を主訴に受診、総コレステロール(TC) 617 mg/dL, LDL-C 557 mg/dL にて FH ホモ接合体を疑われる。父は LDL-C 107 mg/dL, 母は LDL-C 128 mg/dL で、これまでも脂質異常を指摘されたことはなかった。しかし末梢リンパ球で検討した LDL 受容体活性は母が対象の 64%、患児は 12% と低下していた。LDL 受容体遺伝子解析では、母に g1784a (R595Q) の変異を認め、加えて患児では 1114 del g (E372fsX412) の変異も存在していた(父は未検査)。現在 10 歳になるが、両親の理解が得られず LDL アフェレシスは行っていない。ロスバスタチン 20 mg 内服にて LDL-C 300 mg/dL 程度と高値で経過しており、皮膚黄色腫は徐々に増大傾向にある。冠動脈 CT では狭窄等を認めず、心エコーにて大動脈弁に異常を認めない。

D. 考察

FH ホモ接合体に対する標準的治療は LDL アフェレシスであるが、肝臓移植は疾患の根治に近い治療法であると考えられる。移植後に生涯にわたっての免疫抑制剤内服が義務付けられるが、脂質値が安定し、LDL アフェレシスにともなう拘束から解放されることは大きな利点である。しかし、米国と異なり我が国では脳死肝移植の施行例は限られていることから、生体移植の比重が高くなるざるをえない。生体移植では近親者がドナーとなることが多いが、FH の場合、ドナーとなりうる血縁者にヘテロ接合体が多いことも懸念材料である。こうした状況