

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)分担総合研究報告書

小児期の脂質異常及び脂質異常症と動脈硬化進展について

分担研究者 太田 孝男 (琉球大学大学院医学研究科育成医学講座 教授)

研究要旨 3年間の研究期間で小児期の脂質異常症と非遺伝要因及び小児期における家族性高コレステロール血症(FH) と動脈硬化の関連を検討した。子宮内発育との関連研究では、沖縄県で NICU に入院した生下時体重 1500 未満の 100 名を対象とした検討を行った。低出生体重児でも学童期には LDL-C、TG、アポ B レベルの上昇は認められず、HDL-C はむしろ高い傾向にあった。ただ、BMIz-score は対象児で低値を示しており、成人迄の体格変化と脂質レベルの関連の更なる検討が必要だと思われた。脂質異常症と動脈硬化進展の関連解析は IMT を用いて検討した。その結果、LDL-C は IMT と正相関していること、HDL-C が逆相関していること、FH ヘテロ児の IMT は non-FH 児より肥厚していることが明らかになった。また、17 歳までは FH 児で IMT の変化は認められなかったが 18 歳以降 compound Hetero の FH 児では IMT 肥厚がスタチン使用にも拘らず認められた。症例が少なく結論は出せなかったが、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だと思われた。

A. 研究目的

動脈硬化性疾患は多くの場合、成人後に臨床症状が現れるため小児期にはあまり注目されていない。しかし、動脈硬化の危険因子が小児期から存在していることは多くの研究で明らかにされている。近年、欧米では小児期の危険因子と動脈硬化の関連調査が行われ、危険因子の除去が動脈硬化の進展を抑制することが明らかにされつつある。わが国ではまだ同様な研究はなされていない。本研究では、その第一歩として小児期の動脈硬化性心疾患危険因子と動脈硬化進展の関連を日本人小児を対象に検討した。また、これまでの研究の継続として、小児脂質異常症に及ぼす環境因子の影響について、子宮内発育不全と脂質異常症の関連についても検討した。

ポ B、インスリン、血糖を測定した。採血は朝食前空腹時に行った(朝食の摂取は自己申告で摂取児は本研究対象から除いた)。インスリン抵抗性の指標としては HOMA-IR を用いた。体重は BMI z-score (BMISD) を用いて評価した。対照群には沖縄県で行った小児生活習慣病健診受診児のデータを用いた。

2) 2～3 年度は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 測定の協力が得られた児及びヘテロ FH で熊本大学附属病院小児科及び琉球大学附属病院小児科フォロー中の児を対象とした。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。

B. 研究方法

1) 初年度は沖縄県立中部病院で NICU に入院した 1500g 未満の小児 100 名 (VLBW) を対象に血清脂質、ア

C&D. 研究結果と考察

1) 体格を調整して各種データを比較するため、極低出生体重児、対照群ともに BMISD で 4 群に分け比較検討を行った。2.0 < A 群 < -1.0、-1.0 ≤ B 群 < 0.0、0.0 ≤ C 群 < 1.0、1.0 ≤ D 群。対照群には BMISD < -1.0 はいなかったため比較できなかった。VLBW 児は学童期でも体格的には小柄でやせ形の児が多く、Catch-up growth は不十分であった。また、VLBW 児ではコントロール群に比べ LDL-C、TG は低値であり、HDL-C は高値を示した。アポ B も VLBW 児は低値を示した。脂質レベルから判断すると、動脈硬化に関して VLBW 児は low-risk の状態であった。糖代謝に関しては、脂質レベルと同様に VLBW 群ではインスリン値は低く、インスリン抵抗性も弱かった。

2) FH 患児の LDL-C と IMT には有意な相関が認められた。また、HDL-C は LDL-C と異なり負の相関が認められたが、その相関は LDL-C よりも強かった。FH 患児の IMT 経時変化では、治療にも拘らず 18 歳頃より compound Heterozyote 児で IMT の進展が認められた。他の FH 児では IMT の変化は軽度であった。

E. 結論

1) 子宮内発育不全や早産児が将来の生活習慣病発症の危険因子であることから、学童期を迎えた極低出生体重児の脂質・糖代謝関連因子について検討した。しかし、私達の予想に反し、極低出生体重学童では対照群に比べ生活習慣病のリスクは低いことを示唆する結果を得た。これ迄の報告の多くは成人後のデータであり、学童期の状況についての報告は少なため本結果が成人後の状況を予測可能か否かについては明確でない。ただ、これ迄の報告では子宮内発育不全や低出生体重児は、軽度の体重増加でも小児期のインシュリン抵抗性が強まっていおり私達の結果とは矛盾している。その理由として、報告されている子宮内発育不全や低出生体重の程度が本研究の対象児に比べて軽度である点に注目している。つまり、疫学調査がなされたのは 20 年以上前であり、本研究の対象児のような極低出生体重児は含まれていなかった可能性が高い。一般に軽度の子宮内発育不全や低出生体重児には catch-up

成長が認められ、正常群との差は小さいと報告されている。しかし、私達の症例では catch-up 成長は不十分であった。もし、今後、体重の増加がこれ迄以上に起れば、急速に high risk 化する可能性も否定できない。今後も十分な医学的管理が必要だと思われる。

2) 本研究でわが国小児でも欧米と同様に IMT が LDL-C 及び HDL-C と相関する事が確認できた。

Compound Heterozyote 児は LDL 受容体遺伝子のエクソン 4-12 deletion と L547V のであり 11 歳時に FH と診断した。初診時に IMT で動脈硬化の進展が認められ、幸いにもスタチン製剤に反応が認められたので、ロスバスタチンとエゼチミブで治療を開始している症例である。薬剤治療開始 1 年著明な IMT の改善が認められ (1.3 mm から 0.7 mm)、その後 0.5-0.6 mm 台でコントロールできていた。しかし、18 歳時点から 0.7mm-0.8mm と IMT の進展を認め始めている。その間の LDL-C は以前と大きな変化は認められていない。冠動脈の狭窄は 3D-CT で認められていない。IMT の値はそれほど大きくないが今後進展が進むようなら LDL apheresis の導入も検討する必要があると考えている。また、怠薬があった場合、LDL-C は 300mg/dL を超えるので、厳格な服薬指導を続けている。他の FH 児では食事及び生活指導のみで診ているが IMT の増強は殆ど認められていない。症例が少なく結論は出せないが、一般的な FH の場合は欧米と異なり、LDL-C 200mg/dL 前後では小児期での動脈硬化の進展はそれほど大きくないのかも知れない。ただ、ある時期から急速に進行する可能性もあり、個別症例の注意深い観察が必要だと思われる。最後に、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だと思われる。動脈硬化が進展する場合に限っては、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

- ・ Yoshida T, Nagasaki H, Asato Y, Ohta T. Early weight changes after birth and serum high-molecular-weight adiponectin in preterm infants. *Pediatrics Int* 53: 926-929, 2011.
- ・ 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

無し

H. 知的財産権の出願、登録状況

該当なし。

平成25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(総合研究)報告書

家族性 LCAT 欠損症における腎不全惹起性リポ蛋白の解明と
本症を対象とした遺伝子治療による酵素補充療法の開発
研究分担者 武城英明(東邦大学医療センター佐倉病院)
研究協力者 黒田正幸(千葉大学医学部附属病院)

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(FLD)は、重篤な腎不全を合併する。LCAT酵素の補充療法が根治療法と考えられるが、その疾患の希少性などにより開発が進んでいない。本研究は腎不全に関連したリポ蛋白異常の解明と持続的LCAT蛋白補充に基づく新規治療法を実用化・提案することを目的とする。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リポ蛋白の分画解析とrLCATに対する反応性を指標として試みた。その結果、FLD患者ではLCAT異常により、FEDと健常人の間的なサイズの、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。一方、Ex vivo遺伝子治療法の標的細胞として、脂肪組織から天井培養法によって調製される前脂肪細胞を選択し、レトロウイルスベクターによりLCAT遺伝子を導入した前脂肪細胞を自家移植する新たな治療法の開発研究を進めてきた。前脂肪細胞の産生するLCAT蛋白はLCAT欠損症患者血清において障害されているリポ蛋白代謝異常を改善し、LCAT欠損マウスモデルへの移植によりLCAT欠損マウスにおいても脂質異常を改善した。これらの研究成果を元に、遺伝子治療臨床研究の申請作業を進め、本年度5月に遺伝子治療臨床研究(課題名:家族性LCAT(レシチン:コレステロールアシルトランスフェラーゼ)欠損症を対象としたLCAT遺伝子導入ヒト前脂肪細胞の自家移植に関する臨床研究)の実施承認を受けた。前脂肪細胞を用いた遺伝子細胞治療技術はさまざまな酵素欠損症の移植技術に有用であることが明らかになり、今後さまざまな酵素補充療法に応用する予定である。

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ている。本研究で実用化を目指す遺伝子細胞移植技術に基づく持続的酵素補充療法は、患者皮下脂肪組織から採取した脂肪組織から増殖可能な前脂肪細胞を調製、それにレトロウイルスベ

クターで治療遺伝子を導入し、遺伝子導入前脂肪細胞を拡大培養した後に患者皮下脂肪組織に移植することで治療蛋白を血中に供給する治療法である。

本研究では、これまでの研究活動で入手したLCAT欠損症患者血清検体とLCAT欠損マウスを用い、その病態改善効果を検討し、根本的治療法がなく腎不全に至る家族性LCAT欠損症を対象として、世界で初めて実用化することを目的とする。

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検体を用い、国際共同研究として実施した。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. LCAT遺伝子導入前脂肪細胞が分泌するLCATの患者HDLに対する改善効果

前脂肪細胞が分泌するLCAT酵素の機能を評価する目的で、健常人ドナーの脂肪組織から天井培養法により前脂肪細胞を調製し、レトロウイルスベクターによりLCAT遺伝子を導入、その培養上清を濃縮した。

LCAT欠損症患者血清と健常人血清のリポ蛋白分布の違いに着目し、患者血清に前脂肪細胞が分泌したLCAT蛋白を添加し、添加後のHDLの成熟の度合いを二次元電気泳動とHDLの主要アポリ蛋白であるApoAIに対するウェスタンブロット法を組み合わせ、患者血清中のHDL粒子の成熟を指標とした治療反応性評価を行った。腎機能障害を合併する家族性LCAT欠損症症例を含め、全ての患者血清において、ApoAI含有HDLが前脂肪細胞の産生するrLCATの添加により高分子側にシフトすること、すなわちHDLの成熟に機能することを確認した（図1）。少なくとも検討できた症例については、前脂肪細胞が分泌するLCAT蛋白は、患者血清中に補充された際には患者の病態を改善できることが示唆された。

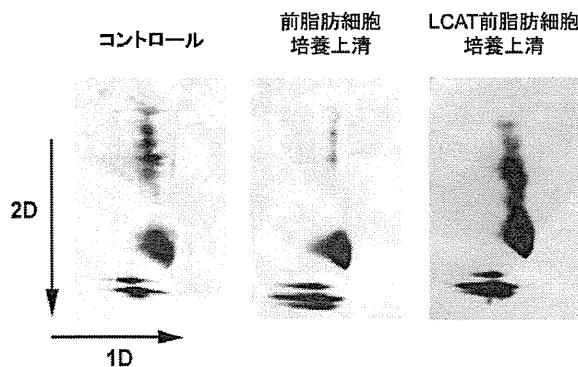


図1. LCAT遺伝子導入前脂肪細胞の培養上清による患者HDLの成熟

培養上清を添加インキュベーションした後、二次元電気泳動を行い、HDLの主要アポリ蛋白であるApoAIに対するウェスタンブロットを行った。

3. 患者血清リポ蛋白のサイズによる分画解析

2の結果からLCAT遺伝子導入前脂肪細胞の培養上清は患者HDLの成熟に機能することが明らかになった。LCAT欠損による最も重篤な合併症は腎不全であり、本遺伝子細胞治療開発の第一目標は腎不全への移行の阻止である。

以前より家族性LCAT欠損症の腎不全合併には異常LDLが関与することが報告されているが、個々の症例の検討にとどまっており、詳細は不明である。そこで、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2）。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、フラクション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。

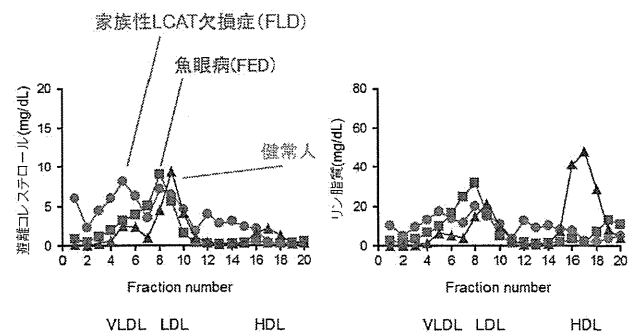


図2. FLD、FED、健常人のゲルろ過分画パターンと比較

分画後、それぞれのフラクショ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。

4. 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3）。

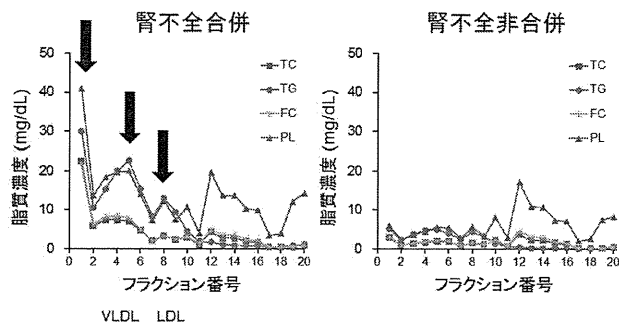


図3. 腎不全合併、非合併症例の比較

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食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4）。

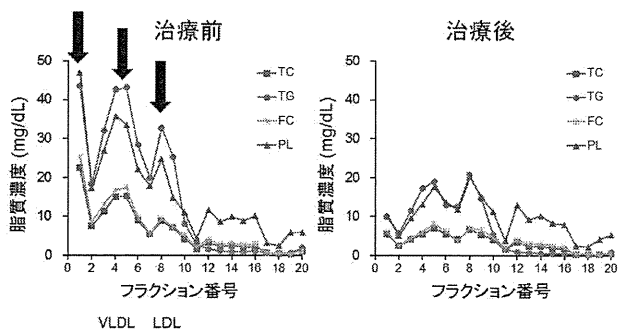


図4. FLD患者における脂肪制限食によるリポ蛋白プロファイルの変化

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、フラクション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。

5. 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5のような相違が認められることが考えられた。

この結果、フラクション11までのフラクションについて、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。

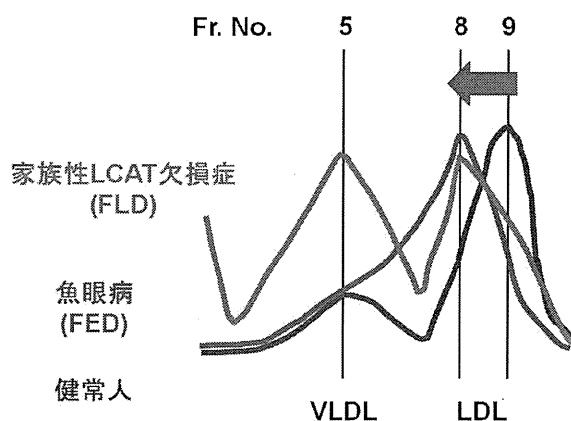


図5 FLD、FEDにおけるリポ蛋白サイズの異常

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。

6. 家族性LCAT欠損症のリポ蛋白異常に対するLCATの影響

LCAT欠損症ではHDLの機能異常が認められる。前述の2の結果について同様のゲルろ過分画解析を実施した。FLD、FEDともに、LCAT遺伝子導入前脂肪細胞の培養上清の添加インキュベーションによりFCの減少とCEの増加が認められ、HDLの組成が改善することが示唆された。

次に、LCAT異常によりサイズ異常が生じ、腎不全でその量変動するLDL分画についてその脂質組成をさらに検討した（図5）。

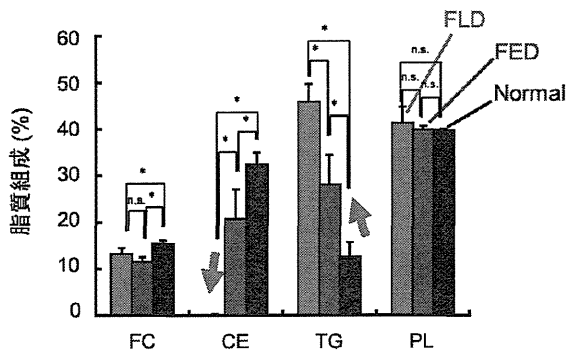


図5 FLD、FEDにおけるLDLの異常

FLD、FED、健常人の解析より、脂質組成を比較解析した。

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LDLではCEの出現とPLの減少が観察され、rLCATに反応したが、FEDのLDLはrLCAT添加に対して反応しなかった(図6)。

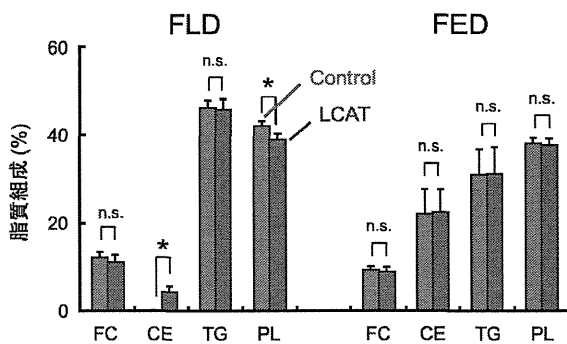


図6 FLD、FEDにおけるLDLのrLCATに対する反応性

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。

7. LCAT 欠損マウスでの有効性解析

本症の患者を対象とした遺伝子治療臨床研究を計画し、その承認に向けた審議を厚生労働省で受けた。作業委員会審査の過程において必要となったモデル動物での薬効解析を実施した。

名古屋市立大学・横山信治教授、群馬大学・佐藤幸市先生のご協力の下、LCAT 欠損モデルマウス(以下、KO マウス)を入手し、本解析に向けた繁殖を平成 22 年度

8 月より実施し、平成 23 年度から移植実験への使用が可能となった。繁殖維持を繰り返しながら、薬効試験を実施した。

KO マウスへの移植実験の結果、移植 7 日後までは、血中に hLCAT を検出したが、その後検出できなくなり、検討の結果 hLCAT に対する抗体の出現を確認した。そこで、免疫抑制剤(シクロフォスファミド)を併用する薬効試験を実施した。その結果、移植 7 日以降も、血中に LCAT 活性(コレステロールのエステル化活性)を検出した(図 7)。その活性はヒト ApoAI の存在下で活性化されることから、血中に検出された hLCAT は活性体としてマウス血中に分泌されていることが分かった。

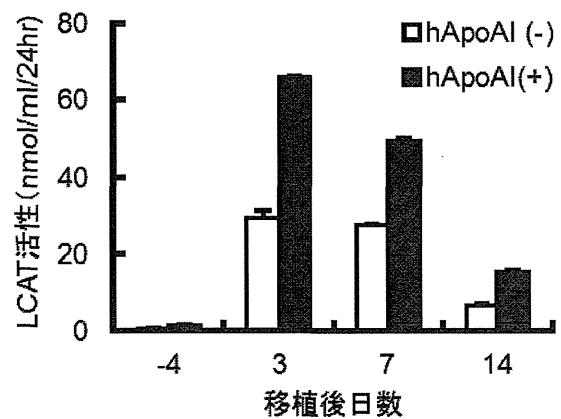


図 7. LCAT 欠損マウス血中へ分泌されたヒト LCAT の活性

移植 7 日後の血清検体についてリポ蛋白の分画解析を実施したところ、HDL 分画のコレステロールエステル比の上昇と LDL の脂質組成の改善を認め(図 8)、免疫排除機構を抑制した実験系において脂質代謝異常の改善を認めた。生理学的に LCAT を産生する臓器は肝臓であるが、以上の結果は、前脂肪細胞が異所性に産生する LCAT が、本研究が目的とする LCAT 欠損症の病態の改善に機能し得ることを示唆している。

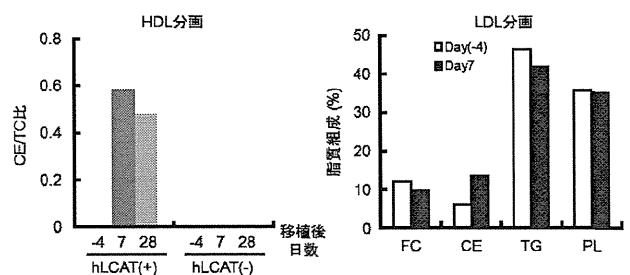


図 8. LCAT 遺伝子導入マウス前脂肪細胞移植による LCAT 欠損マウスの脂質異常の改善

8. 遺伝子治療臨床研究の申請作業と実施承認

これらの有効性解析結果に加え、動物試験による安全性解析等の結果をまとめ、遺伝子治療臨床研究実施計画書を厚生労働省に申請し、H25 年 5 月 13 日付で遺伝子治療臨床研究の実施承認を受けた。

(倫理面への配慮)

移植細胞の薬効薬理および生着性に関する研究は、千葉大学大学院医学研究院の規定に従い、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則並びに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で実験許可を受けて実施した。

遺伝子治療臨床研究実施に向けて、「臨床研究に関する倫理指針」、「遺伝子治療臨床研究に関する指針」、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」及び「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」に基づく第一種使用規程を遵守し、また「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」および「その一部を改正する省令ならびにそれらの関連通知」に準拠研究を実施した。移植細胞の調製業務は、「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針」、「ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の製造管理・品質管理の考え方について」、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」に基づく「治験薬の製造管理及び品質管理基準および治験薬の製造施設の構造設備基準(治験薬 GMP)について」を満たす製造設備及び手順に遵守し実施した。

DおよびE. 考察および結論

LCAT 欠損症は酵素補充療法が有効と考えられるが、希少疾病であることに加え、様々な制約により、その治療法開発が進んでいなかった。

本研究で家族性 LCAT 欠損症を対象とした遺伝子治療臨床研究の実施が可能となり、本遺伝子細胞治療が薬事承認を受ける第一歩を踏み出すことができた。

また、本症の腎不全発症に関与するリポ蛋白の性状が明らかになってきた。これらのリポ蛋白異常が家族性 LCAT 欠損症を対象とした遺伝子治療臨床研究における臨床評価マーカーとなる可能性がある。

今後は PMDA 薬事戦略相談等を利用し、より良い遺伝子細胞治療の開発を目指す予定である。

(謝辞)

本研究成果は患者さん検体の解析により得られたものであり、貴重な検体をご提供いただいた患者さんに感謝いたします。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

論文発表

- 1) Aoyagi Y, Kuroda M, Asada S, Tanaka S, Konno S, Tanio M, Aso M, Okamoto Y, Nakayama T, Saito Y, Bujo H. Fibrin glue is a candidate scaffold for long-term therapeutic protein expression in spontaneously differentiated adipocytes *in vitro*. *Exp Cell Res*. 2012;318:8-15
- 2) Kuroda M, Bujo H, Aso M, Saito Y. Adipocytes as a vehicle for *ex vivo* gene therapy: Novel replacement therapy for diabetes and other metabolic diseases. *J Diabet Invest*. 2011;2:333-340.
- 3) Asada S, Kuroda M, Aoyagi Y, Fukaya Y, Tanaka S, Konno S, Tanio M, Aso M, Satoh K, Okamoto Y, Nakayama T, Saito Y, Bujo H. Ceiling culture-derived proliferative adipocytes retain high adipogenic potential suitable for use as a vehicle for gene transduction therapy. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2011;301:C181-C185.
- 4) 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.

- 5) Naito S, Kamata M, Furuya M, Hayashi M, Kuroda M, Bujo H, Kamata K. Amelioration of circulating lipoprotein profile and proteinuria in a patient with LCAT deficiency due to a novel mutation (Cys74Tyr) in the lid region of LCAT under a fat-restricted diet and ARB treatment. *Atherosclerosis.* 2013; 228: 193-197.

学会発表

- 1) 浅田咲世、黒田正幸、青柳靖之、石橋 俊、鎌田貢壽、山下静也、John J.P. Kastelein、武城英明. 家族性レシチンコレステロールアシルトランススフェラーゼ欠損症における腎不全を惹起する異常リポ蛋白、日本小児脂質研究会(川崎市)H24. 11. 30-12. 1
- 2) 青柳靖之、黒田正幸、浅田咲世、麻生雅是、武城英明. 前脂肪細胞を用いた遺伝子細胞治療による家族性 LCAT 欠損症モデルの病態改善効果、日本小児脂質研究会(川崎市)H24. 11. 30-12. 1
- 3) Kuroda M, Aso M, Saito Y, and Bujo H. Self-transplantation using therapeutic-enzyme secreting adipocytes for familial LCAT deficiency syndrome. 第45回日本動脈硬化学会総会・学術集会シンポジウム。(東京)H25. 7. 18-19
- 4) 黒田正幸、浅田咲世、青柳靖之、石橋俊、山下静也、鎌田貢壽、AG. Holleboom、武城英明. LCAT 欠損症の腎不全に関わる異常リポ蛋白の同定と酵素添加による改善. 日本小児脂質研究会(福井市) H25. 11. 9-10

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）

総合研究報告書

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及び低 HDL コレステロール血症に関する研究

研究分担者 荒井秀典 京都大学人間健康科学科 教授

研究協力者 斯波真理子 国立循環器病研究センター部長

及川眞一 日本医科大学教授

野原淳 金沢大学特任准教授

横手幸太郎 千葉大学教授

山下静也 大阪大学教授

研究要旨

本研究では、高 LDL コレステロール血症、腱黄色腫、および若年性心筋梗塞や狭心症を示す家族性高コレステロール血症（FH）ヘテロ接合体について、的確に診断できる診断基準作成を目的として、多施設共同研究を行った。脂質異常症患者の未治療時の血清脂質値、家族歴、アキレス腱肥厚などの臨床所見を解析し、FH 診断のための LDL コレステロールの基準として 190mg/dL に比べ、180mg/dL を用いたほうが、感度に優れており、特異度に差がないことを明らかにした。本研究で作成した診断基準は動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版に採用された。また、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、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

高コレステロール血症、黄色腫、および早発性冠動脈疾患を示す家族性高コレステロール血症（FH）ヘテロ接合体の診断基準は垂井班が 1986 年に作成した後、改定が行われていない。垂井班が作成した診断基準の大項目には“LDL 受容体の活性低下ないしは異常”が含まれているが、現在一般臨床において LDL 受容体の異常を診断するこ

とは非常に困難である。従って、本研究は専門医を含めた一般臨床医が診断を行うための新たな FH ヘテロ接合体の診断基準作成を目的として、多施設共同研究を行うこととした。また、診断基準における LDL コレステロールのカットオフ値を決定するとともに新しい診断基準の感度、特異度を決定する。

また、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

1) 研究 1 は、国立循環器病研究センター、大阪大学、京都大学、京都予防医学センター、金沢大学、日本医科大学による多施設共同研究である。

対象者：各共同研究施設受診歴のある脂質異常症患者 1400 例を対象とする。脂質異常症の抽出にはカルテの診断名をもとに行う。新しい FH の診断基準としては、山田班における研究成果を元に以下のものを用いることとした。

1. 高 LDL コレステロール血症
2. アキレス腱肥厚または皮膚結節性黄色腫が存在する (眼瞼黄色腫は除く)
3. 2 親等以内に FH の確定診断を受けている、あるいは早発性冠動脈疾患の家族がいる。

1 から 3 のうち 2 つ以上を満たしている患者を FH と診断する。

評価項目：患者属性 (年齢、性別、治療開始前 LDL コレステロール値、アキレス腱肥厚の有無、2 親等以内の FH または早発性冠動脈疾患の家族歴、LDL 受容体、PCSK9 等の遺伝子変異の有無、リンパ球 LDL 受容体活性)

今回の解析における FH、非 FH の診断は遺伝子解析で診断が明らかとなった FH 症例及び専門医による診断に基づくこととした。なお、本研究計画は国立循環器病研究センターによる承認を受けた後、実施した (主任研究者: 斯波真理子)。

2) 研究 2 では西暦 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

研究 1

今回収集したデータは 1397 名分であるが、欠損値があった 41 名を除く FH418 名、非 FH935 名、計 1356 名のデータを解析した。

採血時の平均年齢は 56.6 歳、男性 46.6%、女性 53.4%である。FH でアキレス腱肥厚を認めるのは遺伝子変異の有無にかかわらず、約 65%であり、85%の FH に 2 親等以内の FH の家族歴があった(表 1)。

図1に未治療時のFH、非FHのLDLコレステロール値の分布を示す。FH群で明らかにLDLコレステロールの高値を認めたが、重なりも認められた。180mg/dLをカットオフ値とすると180mg/dLの患者中、FHの頻度は63.4%であり、190mg/dLをカットオフ値とすると70.5%がFHとなった。なお、250mg/dL以上の集団では95%がFHであった。従って、LDLコレステロールが250mg/dL以上であれば、FHである可能性が極めて高い。

表2には遺伝子変異の有無別のLDLコレステロール値を示す。遺伝子変異有り、なし、及び未実施の3群におけるLDLコレステロール値をANOVAで比較すると遺伝子変異のない群のLDLコレステロール値は有意に有りの群に比べ低いことが明らかとなった。

次にLDLコレステロールのカットオフ値として180及び190mg/dLを採用した際にFHがどの程度診断できるかを検討した。表3に示すように、180mg/dL以上とした場合にFHの91.6%が含まれるが、非FHも24.2%含まれる。一方190mg/dL以上とした場合、FHの86.1%が含まれ、非FHの中でこれを満たすのは16.5%であった。

最後にLDLコレステロールのカットオフ値による診断基準の感度、特異度を決定した。その結果、LDLコレステロールのカットオフを180mg/dLとし、新診断基準の大項目のうち2つ以上を満たす場合をFHとすることにした場合、感度は94.5%、特異度は99.2%であった。一方、190mg/dLとした場

合の感度は91.7%、特異度は99.2%であった。遺伝子変異によりFHが確診されている症例に限っても同じ傾向が認められた。従って、180mg/dLを用いたほうが、特異度は変わらず、感度が高いことが示された。

研究 2

表 4, 図 2 に示すように日本人における Isolated hypo- α -lipoproteinemia の頻度は、男性 5.64%、女性 10.0%であり、女性に多く、男女とも 60 歳代からその頻度は増加した。全体での頻度は 7.5%であった。一方、図 3 に示すように日本の診断基準を用いて頻度を解析すると男性の頻度は 3.7%、女性 1.3%となり、男性の頻度が高くなった。男性ではやはり 60 歳代から、女性では、40 歳代から頻度の増加が認められた。いずれにしても Huxley らの報告の頻度より低かった。

D. 考察

研究 1

本研究において FH ヘテロ接合体の診断基準作成のため、多施設での共同研究を行った。すなわち、高脂血症外来通院患者のデータを用いて今回作成した診断基準の中での LDL コレステロールのカットオフ値として 180mg/dL を用いたほうが妥当であると判断した。また、LDL コレステロールが 250mg/dL 以上の患者は高脂血症外来通院患者においても 5%ときわめて少ないことから、LDL コレステロールが 250mg/dL 以上の場合にはそれだけで FH を強く疑うことができることとした。

今回の検討はすべて高脂血症外来を行っている専門医が行ったものであり、非専門医が診断する際には家族歴の聴取がやや不

正確となり、診断の精度が落ちることが懸念される。本診断基準はあくまで非専門医を含めた医師による診断のために作成したものであり、今後は非専門医に周知するとともに、非専門医における診断感度の検証を行う必要があると考えられる。今後はガイドラインに採用されたことにより、FHの診断・治療に寄与することが期待される。

研究 2

今回の解析で日本人における Isolated hypo- α -lipoproteinemia の頻度は欧米の基準では 7.5%、日本の基準では 2.8%であり、いずれにしても Huxley らの日本人を含むアジア人における頻度より低かった。このことは日本人における低い冠動脈疾患の発症頻度と合致する結果と考えられ、日常診療における観察結果とも合致する。そのため、なぜ Huxley らの報告で日本人における頻度が高かったのか不明である。しかしながら、過去 20 年間の日本人における HDL コレステロール値の推移を見ると男女とも増加傾向にある。生活習慣の変化だけで説明しにくい減少である。HDL コレステロールの測定に関しては現在ホモジニアス法が用いられているが、1996 年以前は沈殿法が用いられていた。1996 年を境にアッセイ法が変更されており、このアッセイ法の変更も HDL コレステロール値に影響を及ぼしている可能性があり、今後検討が必要である。

E. 結論

研究 1

今回の研究結果を基に新しい FH ヘテロ接合体の診断基準を作成した。

大項目

1. 血清 LDL コレステロール値 180mg/dL 以上
2. アキレス腱肥厚あるいは皮膚結節性黄色腫
3. 2 親等以内の家族歴 (FH あるいは早発性冠動脈疾患)

以上 3 つのうち 2 つ以上を満たす場合、FH と診断することとした。この診断基準は動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版において採用された。

研究 2

西暦 2000 年日本人の血清脂質調査のデータを解析した結果、Isolated hypo- α -lipoproteinemia の頻度は 7.5%であり、Huxley らによる報告 (22%) の約 3 分の 1 の頻度であった。今後 HDL コレステロールのアッセイ法を含め、検証を行うとともに、Isolated hypo- α -lipoproteinemia のイベント発症についても調査を行うべきと考える。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Chen LK, Liu LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Bahyah KS, Chou MY, Chen LY, Hsu PS, Krairit O, Lee JS, Lee WJ, Lee Y, Liang CK, Limpawattana P, Lin CS, Peng LN, Satake S, Suzuki T, Won CW, Wu CH, Wu SN, Zhan Chen LK, Liu LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Bahyah KS, Chou MY, Chen LY, Hsu PS, Krairit O, Lee JS,

- Lee WJ, Lee Y, Liang CK, Limpawattana P, Lin CS, Peng LN, Satake S, Suzuki T, Won CW, Wu CH, Wu SN, Zhang T, Zeng P, Akishita M, Arai H, g T, Zeng P, Akishita M, Arai H, Sarcopenia in Asia: consensus report of the asian working group for sarcopenia, *J Am Med Dir Assoc*, 15:95-101, 2014.
- 2) Arai H, Akishita M, Chen LK, Growing research on sarcopenia in Asia, *Geriatr Gerontol Int*, 14 Suppl 1:1-7, 2014.
 - 3) Yamada M, Moriguch Y, Mitani T, Aoyama T, Arai H, Age-dependent changes in skeletal muscle mass and visceral fat area in Japanese adults from 40 to 79 years-of-age. *Geriatr Gerontol Int*, 14 Suppl 1:8-14, 2014.
 - 4) Sampaio RA, Sewo Sampaio PY, Yamada M, Yukutake T, Uchida MC, Tsuboyama T, Arai H, Arterial stiffness is associated with low skeletal muscle mass in Japanese community-dwelling older adults, *Geriatr Gerontol Int*, 14 Suppl, 1:109-14, 2014.
 - 5) Yamada M, Nishiguchi S, Fukutani N, Tanigawa T, Yukutake T, Kayama H, Aoyama T, Arai H, Prevalence of sarcopenia in community-dwelling Japanese older adults, *J Am Med Dir Assoc*, 14: 911-5, 2013.
 - 6) Sampaio PYS, Sampaio RAC, Yamada M, Ogita M, Arai H, Validation and Translation of the Kihon Checklist (frailty index) into Brazilian Portuguese, *Geriat Gerontol Int*, in press.
 - 7) Sampaio RAC, Sampaio PYS, Yamada M, Tsuboyama T, Arai H, Self-reported quality of sleep is associated with bodily pain, vitality and cognitive impairment in Japanese older adults, *Geriat Gerontol Int*, in press.
 - 8) Tanigawa T, Takechi H, Arai H, Yamada M, Nishiguchi S, Aoyama T, Effect of physical activity on memory function in older adults with mild Alzheimer's disease and mild cognitive impairment, *Geriat Gerontol Int*, in press.
 - 9) Yukutake T, Yamada M, Fukutani N, Nishiguchi S, Kayama H, Tanigawa T, Adachi D, Hotta T, Morino S, Tashiro Y, Arai H, Aoyama T, Arterial stiffness determined by cardio-ankle vascular index (CAVI) is associated with poor cognitive function in community-dwelling elderly, *J Atheroscler Thromb*, in press.
 - 10) Yamada M, Arai H, Nishiguchi S, Kajiwara Y, Yoshimura K, Sonoda T, Yukutake T, Kayama H, Tanigawa T, Aoyama T, Chronic kidney disease (CKD) is an independent risk factor for long-term care insurance (LTCI) need certification among older Japanese adults: A two-year prospective cohort study, *Arch*

- Gerontol Geriatr, 57: 328-32, 2013.
- 11) Sampaio RAC, Sampaio PYS, Yamada M, Ogita M, Sandra Marcela Mahecha Matsudo, Raso V, Tsuboyama T, Arai H, Factors associated with falls in active older adults in Japan and Brazil, *J Clin Gerontol Geriatr*, 4:89-92, 2013.
 - 12) Sampaio PYS, Sampaio RAC, Yamada M, Ogita M, Arai H, Importance of Physical Performance and Quality of Life for Self-Rated Health in Older Japanese Women, *Phys Occup Ther Geriatr*, 31:1-11, 2013.
 - 13) Akishita M, Ishii S, Kojima T, Kozaki K, Kuzuya M, Arai H, Arai H, Eto M, Takahashi R, Endo H, Horie S, Ezawa K, Kawai S, Takehisa Y, Mikami H, Takegawa S, Morita A, Kamata M, Ouchi Y, Toba K, Priorities of healthcare outcomes for the elderly, *J Am Med Dir Assoc*, 14:479-484, 2013.
 - 14) Arai H, Kokubo Y, Watanabe M, Sawamura T, Ito Y, Minagawa A, Okamura T, Miyamoto Y, Small Dense Low-Density Lipoproteins Cholesterol can Predict Incident Cardiovascular Disease in an Urban Japanese Cohort: The Suita Study, *J Atheroscler Thromb*, 20:195-203, 2013.
 - 15) Sampaio RAC, Sampaio PYS, Yamada M, Ogita M, and Arai H, Urban-rural Differences in Physical Performance and Health Status in Japanese Community-Dwelling Older Women, *J Clin Gerontol Geriatr*, 3: 127-131, 2012.
 - 16) Yamada M, Takechi H, Mori S, Aoyama T, Arai H, Global brain atrophy is associated with physical performance and the risk of falls in older adults with cognitive impairment, *Geriatr Gerontol Int*, 13:437-42, 2013.
 - 17) Okura M, Noro C, Arai H, Development of a career-orientation scale for public health nurses, *Open Journal of Nursing*, 3:16-24, 2013.
 - 18) Yamada M, Mori S, Nishiguchi S, Kajiwara Y, Yoshimura K, Sonoda T, Nagai K, Arai H, Aoyama T, Pedometer-based behavioral change program can improve dependency in sedentary older adults a randomized controlled trial, *J Frailty Aging*, 1:39-44, 2012.
 - 19) Arai H, Ouchi Y, Yokode M, Ito H, Uematsu H, Eto F, Oshima S, Ota K, Saito Y, Sasaki H, Tsubota K, Fukuyama H, Honda Y, Iguchi A, Toba K, Hosoi T, Kita T, Toward the realization of a better aged society: messages from gerontology and geriatrics, *Geriatr Gerontol Int*, 12:16-22, 2012.
 - 20) Arai H, Ishibashi S, Bujo H, Hayashi T, Yokoyama S, Oikawa S, Kobayashi J, Shirai K, Ota T, Yamashita S, Gotoda T,

- Harada-Shiba M, Sone H, Eto M, Suzuki H, Yamada N, Management of type IIb dyslipidemia, *J Atheroscler Thromb*, 19:115-124, 2012.
- 21) Yamada M, Arai H, Yoshimura K, Kajiwara Y, Sonoda T, Nishiguchi S, Aoyama T, Nutritional Supplementation during Resistance Training Improved Skeletal Muscle Mass in Community-dwelling Frail Older Adults, *J Frailty Aging*, 1, 2012.
- 22) Tsuji Y, Watanabe T, Kudo M, Arai H, Strober W, Chiba T. Sensing of commensal organisms by the intracellular sensor NOD1 mediates experimental pancreatitis, *Immunity*, 37:326-38, 2012.
- 23) Torikoshi K, Abe H, Matsubara T, Hirano T, Ohshima T, Murakami T, Araki M, Mima A, Iehara N, Fukatsu A, Kita T, Arai H, Doi T, Protein inhibitor of activated STAT, PIASy regulates α -smooth muscle actin expression by interacting with E12 in mesangial cells, *PLOS one*, 7:e41186, 2012.
- 24) Harada-Shiba M, Arai H, Okamura T, Yokote K, Oikawa S, Nohara A, Okada T, Ohta T, Bujo H, Watanabe M, Wakatsuki A, and Yamashita S, Multicenter Study to Determine the Diagnosis Criteria of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in Japan, *J Atheroscler Thromb*, 19:1019-26, 2012.
- 25) Harada-Shiba M, Arai H, Oikawa S, Ohta T, Okada T, Okamura T, Nohara A, Bujo H, Yokote K, Wakatsuki A, Ishibashi S, and Yamashita S, Guidelines for the Management of Familial Hypercholesterolemia, *J Atheroscler Thromb*, 19:1043-60, 2012.
- 26) Yamada M, Arai H, Sonoda T, and Aoyama T, Community-based exercise program is cost-effective by preventing care and disability in Japanese frail older adults, *J Am Med Dir Assoc*, 13:507-511, 2012.
- 27) Yokoyama S, Yamashita S, Ishibashi S, Sone H, Oikawa S, Shirai K, Ohta T, Bujo H, Kobayashi J, Arai H, Harada-Shiba M, Eto M, Hayashi T, Gotoda T, Suzuki H, Yamada N, Background to Discuss Guidelines for Control of Plasma HDL-Cholesterol in Japan, *J Atheroscler Thromb*, 19: 207-212, 2012.
- 28) Takechi H, Sugihara Y, Kokuryu A, Nishida M, Yamada H, Arai H, Hamakawa Y, Both conventional indices of cognitive function and frailty predict levels of care required in a long-term care insurance program for memory clinic patients in Japan. *Geriatr Gerontol Int*, 12:630-636, 2012.
- 29) Ogita M, Takechi H, Kokuryu A, Kondoh H, hamakawa Y, Arai H,

- Identifying cognitive dysfunction using the nurses' rapidly clinical judgment in elderly inpatients, *J Clin Gerontol Geriatr*, 3: 21-24, 2012.
- 30) Tamura Y, Murayama T, Minami M, Matsubara T, Yokode M, Arai H, Ezetimibe ameliorates early diabetic nephropathy in db/db mice, *J Atheroscler Thromb*, 19:608-618, 2012.
- 31) Ogita M, Utsunomiya H, Akishita M, Arai H, Indications and practice for tube feeding in Japanese geriatricians: Implications of multidisciplinary team approach, *Geriatr Gerontol Int*, 12:643-51, 2012.
- 32) Yamada M, Aoyama T, Arai H, Nagai K, Tanaka B, Uemura K, Mori S, Ichihashi N, Complex obstacle negotiation exercise can prevent falls in community-dwelling elderly Japanese aged 75 years and older, *Geriatr Gerontol Int*, 12:461-7, 2012.
- 33) Yamada M, Uemura K, Mori S, Nagai K, Uehara T, Arai H, Aoyama T, Faster decline of physical performance in higher levels of baseline locomotive function, *Geriatr Gerontol Int*, 12:238-46, 2012.
- 34) Yamada M, Arai H, Nagai K, Tanaka B, Uehara T, Aoyama T, Development of a new index for fall risk assessment in older adults, *Int J Gerontol*, 6:160-162, 2012.
- 35) Kanamori H, Nagai K, Matsubara T, Mima A, Yanagita M, Iehara N, Takechi H, Fujimaki K, Usami K, Fukatsu A, Kita T, Matsubayashi K, Arai H, Comparison of the psychosocial quality of life in hemodialysis patients between the elderly and non-elderly using a visual analogue scale: The importance of appetite and depressive mood, *Geriatr Gerontol Int*, 12:65-71, 2012.
- 36) Gotoda T, Shirai K, Ohta T, Kobayashi J, Yokoyama S, Oikawa S, Bujo H, Ishibashi S, Arai H, Yamashita S, Harada-Shiba M, Eto M, Hayashi T, Sone H, Suzuki H, Yamada N, Diagnosis and management of type I and type V hyperlipoproteinemia, *J Atheroscler Thromb*, 19:1-12, 2012.
- 37) Kanamori H, Yanagita M, Nagai K, Matsubara T, Takechi H, Fujimaki K, Hara A, Usami K, Fukatsu A, Kita T, Matsubayashi K, Arai H, Psychosocial quality of life of elderly hemodialysis patients using visual analogue scale: comparing with healthy elderly in Japan, *J Clin Gerontol Geriatr*, 2:116-120, 2011.
- 38) Tamura Y, Murayama T, Minami M, Yokode M, Arai H, Differential effect of statins on diabetic nephropathy in db/db mice, *Int J Mol Med*, 28:683-687, 2011.

- 39) Yamada M, Aoyama T, Arai H, Uemura K, Mori S, Nagai K, Tanaka B, Terasaki Y, Iguchi M, Effect of resistance training on physical performance and fear of falling in elderly with different levels of physical well-being, *Age and Ageing*, 40:637-641, 2011.
- 40) Yamada M, Arai H, Nagai K, Uemura K, Mori S, Aoyama T, Differential determinants of physical daily activities in frail and nonfrail community-dwelling older adults, *J Clin Gerontol Geriatr*, 2:42-46, 2011.
- 41) Mima A, Abe H, Nagai K, Arai H, Matsubara T, Araki M, Torikoshi K, Tominaga T, Iehara N, Fukatsu A, Kita T, Doi T, Activation of Src mediates PDGF-induced Smad1 phosphorylation and contributes to the progression of glomerulosclerosis in glomerulonephritis, *PLoS One*, 6:e17929:1-11, 2011.
- 42) Akishita M, Arai H, Arai H, Inamatsu T, Kuzuya M, Suzuki Y, Teramoto S, Mizukami K, Morimoto S, Toba K, Survey on geriatricians' experiences of adverse drug reactions caused by potentially inappropriate medications: commission report of the Japan Geriatrics Society, *Geriatr Gerontol Int*, 11:3-7, 2011.
- 43) Yamada M, Aoyama T, Arai H, Nagai K, Tanaka B, Uemura K, Mori S, Ichihashi N, Dual-task walk is a reliable predictor of falls in robust elderly adults, *J Am Geriatr Soc*, 59:163-4, 2011.
2. 学会発表
- 1) Arai H, Family care for frail older in Japan (Symposium) Role of family in care of older people in Asian countries, The 9th Congress of the EUGMS (European Union Geriatric Medicine Society), Oct.2-4, 2013, Venice Lido, Italy.
- 2) Arai H, (Symposium) Health Promotion and Disease Prevention for older persons: Cardiometabolic health care in older people in Japan, IAGG2013 (The 20th IAGG World Congress Of Gerontology And Geriatrics), Jun. 23-27, 2013, Seoul, Korea.
- 3) Yamada M, Nishiguchi S, Tanigawa T, Kayama H, Yukutake, Aoyama T, Arai H, Nutritional supplementation during resistance training improved skeletal muscle mass in community-dwelling Japanese frail older adults, IAGG2013 (The 20th IAGG World Congress Of Gerontology And Geriatrics), Jun. 23-27, 2013, Seoul, Korea.
- 4) Arai H, (Symposium) Roundtable On Advances In Strategies On Fall Prevention: Prevention Of Falls By Complex Course Obstacle

- Negotiation Exercise In Japanese Elderly, IAGG2013 (The 20th IAGG World Congress Of Gerontology And Geriatrics), Jun. 23-27, 2013, Seoul, Korea.
- 5) Arai H, (Symposium) Frailty And Sarcopeni: Reversibility Is The Main And Common Characteristics Of Frailty And Sarcopenia, IAGG2013 (The 20th IAGG World Congress Of Gerontology And Geriatrics), Jun. 23-27, 2013, Seoul, Korea.
 - 6) 荒井秀典, ACC/AHAガイドラインをどう読み解くのか?, 第14回動脈硬化教育フォーラム, 2010年2月1日, 仙台国際センター (宮城)
 - 7) 荒井秀典, 動脈硬化性疾患予防ガイドライン・治療ガイドのエッセンスー血清脂質評価の最新の考え方, シンポジウム「動脈硬化性疾患の予防および診療における脂質検査の現状と課題」, 第60回日本臨床検査医学会学術集会, 平成25年10月31日～11月3日, 神戸国際会議場 (兵庫)
 - 8) 荒井秀典, 山田実, 青山朋樹, サルコペニアおよびサルコペニア肥満は要介護と関連する, 第34回日本肥満学会, 2013年10月11日～12日, 東京国際フォーラム (東京)
 - 9) 荒井秀典, 糖尿病大血管症の予防・治療を目指した脂質管理のEBM, シンポジウム3 「糖尿病大血管症の予防・治療を目指した新しい治療戦略」, 第28回糖尿病合併症学会, 2013年9月13日～14日, 旭川グランドホテル (北海道)
 - 10) 荒井秀典, 動脈硬化性疾患予防ガイドライン普及啓発セミナーにおけるアンケート調査, 第45回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2013年7月18～19日, 京王プラザホテル (東京)
 - 11) Arai H, Tamura Y, Murayama T, Minami M, Yokode M, Amelioration of diabetic nephropathy by ezetimibe in db/db mice, XVI International Symposium on Atherosclerosis, Mar.25-29, 2012, Sydney, Australia.
 - 12) 荒井秀典, 明日へのシンポジウム2 「脂質異常症と遺伝子の変異」 5. 我が国における脂質異常症遺伝子変異データベースの構築, 第44回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2012年7月19～20日, ヒルトン福岡シーホーク (福岡)
 - 13) 荒井秀典, Prevalence of isolated low HDL cholesterolemia in Japanese, 第44回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2012年7月19～20日, ヒルトン福岡シーホーク (福岡)
 - 14) 荒井秀典, Meet the Expert (教育企画)1 高齢者の診かた, 第54回日本老年医学会学術集会, 2012年6月28日～30日, 東京国際フォーラム (東京)
 - 15) 荒井秀典, 日本老年医学会はハンドブックをどう活用するか: 学究的立場から, シンポジウム7: 「健康長寿診療ハンドブック」は健康長寿に貢献できるか? 第54回日本老年医学会学術集会, 2012年6月28日～30日, 東京国際フォーラム (東京)
 - 16) 小島太郎, 秋下雅弘, 荒井秀典, 神崎恒一, 葛谷雅文, 江頭正人, 荒井啓行,

- 高橋龍太郎、江澤和彦、鳥羽研二、高齢者医療の優先順位に関する意識調査（続報）、第54回日本老年医学会学術集会、2012年6月28日～30日、東京国際フォーラム（東京）
- 17) 丸山宗一郎、井上大輔、地家淳史、山岡彩加、山田実、荒井秀典、青山朋樹、高齢者における熱中症の認知度の実態調査、第54回日本老年医学会学術集会、2012年6月28日～30日、東京国際フォーラム（東京）
- 18) 山田実、青山朋樹、荒井秀典、介護予防事業の効果検証-新規介護認定者数と費用対効果の側面から-、第54回日本老年医学会学術集会、2012年6月28日～30日、東京国際フォーラム（東京）
- 19) 山田実、園田拓也、青山朋樹、荻田美穂子、高橋さゆり、佐竹登志子、荒井秀典、基本チェックリストを用いた1年間および2年間の要介護認定発生の予測妥当性-米原コホート-、第22回日本疫学会学術総会、2012年1月26-28日、学術総合センター他（東京）
- 20) 大倉美佳、荻田美穂子、荒井秀典、行政分野で働く保健師に求められる能力の自己評価とキャリア志向との関連、第22回日本疫学会学術総会、2012年1月26-28日、学術総合センター他（東京）
- 21) Arai H, Kokubo Y, Sawamura T, Okamura T, Impact of small dense low-density lipoproteins cholesterol on cardiovascular disease in an urban Japanese cohort: The Suita study, American Heart Association 2011, Nov. 12-16, 2011, Orland, U.S.A.
- 22) Arai H, Impact of Frailty in Japan: Can Resistance Exercise Help?, International Conference on Frailty Research 2011, Nov. 25 - 27, 2011, Taipei, Taiwan.
- 23) Arai H, (Eto M, Arai, H Akishita M, Kozaki K), (Symposium) OP51 - what are Appropriate Medical Services for Geriatric Patients? : Clinical and Ethical Dilemmas of Tube Feeding for Elderly, gerontology & geriatrics 2011, Ninth Asia/Oceania Regional Congress of Gerontology and Geriatrics, Oct.23-27, 2011, Melbourne, Australia.
- 24) Arai H, Kokubo Y, Watanabe M, Miyamoto Y, Sawamura T, Okumura T, Small dense low-density lipoprotein is a risk for coronary artery disease in an urban Japanese cohort: the Suita study, ESC(European Society of Cardiology) Congress 2011, Aug.27-31, 2011, Paris, France.
- 25) Ogita M, Takechi H, Kokuryu A, Arai H, Association of the judgment of cognitive function by nurses with Mini Mental State Examination in elderly patients, IAGG VII EUROPEAN INTERNATIONAL CONGRESS, Apr.14-17, 2011, Bologna, Italy.
- 26) Arai H, Kita T, Metabolic Syndrome in elderly -Comparison between