

- East and West -, IAGG VII
EUROPEAN INTERNATIONAL
CONGRESS, Apr.14-17, 2011,
Bologna, Italy.
- 27) Arai H, Yokode M, Inflammation and MCP-1-mediated macrophage recruitment in adipose tissue and the liver, シンポジウム3: The Role of Abdominal Organs in Atherogenesis (脂肪組織・消化管と動脈の炎症), 第43回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2011年7月15-16日, ロイトン札幌 (北海道)
- 28) Arai H, Kobubo Y, Watanabe M, Miyamoto Y, Sawamura T, Okamura T, Implication of small dense LDL as a risk for coronary artery disease in an urban Japanese cohort: The Suita study, 第43回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2011年7月15-16日, ロイトン札幌 (北海道)
- 29) 山田 実、武地 一、荒井秀典、青山朋樹、市橋則明, 公共交通機関の利用の可否には認知機能と運動機能が関与している, 第53回日本老年医学会学術集会, 2011年6月15-17日, 京王プラザホテル他 (東京)
- 30) 秋下雅弘、江頭正人、荒井秀典、神崎恒一、葛谷雅文、荒井啓行、高橋龍太郎、江澤和彦、川合秀治、鳥羽研二, 高齢者医療の優先順位に関する意識調査, 第53回日本老年医学会学術集会, 2011年6月15-17日, 京王プラザホテル他 (東京)
- 31) 荒井秀典、荻田美穂子、秋下雅弘, 高齢者の経管栄養療法の実態 第一報: 老年病専門医が高齢者に経管栄養療法導入を決定する理由, 第53回日本老年医学会学術集会, 2011年6月15-17日, 京王プラザホテル他 (東京)
- 32) 荻田美穂子、秋下雅弘、荒井秀典, 高齢者の経管栄養療法の実態 第二報: 老年病専門医師が考える高齢者の経管栄養療法適応基準, 第53回日本老年医学会学術集会, 2011年6月15-17日, 京王プラザホテル他 (東京)
- 33) 荻田美穂子、武地 一、荒井秀典, 高齢者の認知機能評価に対する看護師の主観的判断とMMSEとの関連, 第53回日本老年医学会学術集会, 2011年6月15-17日, 京王プラザホテル他 (東京)
- 34) 武地 一、国立淳子、荒井秀典、山田裕子, もの忘れ外来に求められる機能～家族へのアンケート調査から～, 第53回日本老年医学会学術集会, 2011年6月15-17日, 京王プラザホテル他 (東京)
- 35) 荒木真、安部秀斉、鳥越和雄、松原雄、家原典之、深津敦司、北徹、荒井秀典、土井俊夫, 腎炎モデルの糸球体硬化におけるSmad1の役割の検討, 第54回日本腎臓学会, 2011年6月15日～17日, パシフィコ横浜 (神奈川)
- 36) 松原雄、安部秀斉、上田乙也、寺社下浩一、美馬晶、後藤千里、荒木真、鳥越和雄、長井幸二郎、家原典之、福島直、深津敦司、木野崎雅彦、荒井秀典、土井俊夫, 糖尿病性腎症における糸球体硬化とアルブミン尿には異なる病態形成機構が存在する, 第54回日本腎臓学会, 2011年6月15日～17日,

パシフィコ横浜（神奈川県）

- 37) 鳥越和雄、大島隆幸、平野隆弘、安部秀斉、松原雄、荒木真、家原典之、深津淳司、荒井秀典、土井俊夫, PIASy はメサングウム細胞においてE12と共役し α SMAの発現を制御する, 第54回日本腎臓学会, 2011年6月15日～17日, パシフィコ横浜（神奈川県）
- 38) 荒井 秀典、北 徹 , 動脈硬化発症進展における炎症の重要性, 第28回日本医学学会総会2011, 2011年4月8日～10日, 東京国際フォーラム（東京）

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. FH の有無、遺伝子変異の有無別の患者背景。FH (Mut+) : 遺伝子変異が確認された FH、FH (Mut-) : 遺伝子変異が認められなかった FH、FH (Mut 未) : 遺伝子検査を行っていない FH。

背景因子	全体	非FH	FH	FH(Mut+)	FH(Mut-)	FH(Mut未)
N	1356	937	419	223	41	155
age	56.6±17.2	58.3±16.3	52.9±18.6	50.9±20.2	68.0±11.5	51.4±15.9
sex: male	632(46.6)	453(48.4)	179(42.7)	101(45.3)	28(31.7)	65(41.9)
アキレス腱肥厚: 有	305(22.5)	14(1.5)	291(69.5)	143(64.1)	27(65.9)	121(78.1)
皮膚結節性黄色腫: 有	59(4.4)	4(0.4)	55(13.1)	21(9.4)	11(26.8)	23(14.8)
2親等以内にFH既往者: 有	417(30.8)	60(6.4)	357(85.2)	219(98.2)	41(100)	97(62.6)
2親等以内に若年齢冠動脈疾患既往者: 有	164(12.1)	34(3.6)	130(31.0)	63(28.3)	14(34.1)	53(34.2)

表 2. 遺伝子変異の有無での LDL コレステロール値の差。平均値、SD 及び中央値、IQ を示す。

LDL-C値(mg/dL)	FH全体	FH(Mut+)	FH(Mut-)	FH未実施	p-value
N	438	224	41	173	
Mean	257.4	266.2*	229.0*	252.9	0.003
SD	67.39	69.85	60.14	63.70	
MEDIAN	244	253	216	241	
IQ					
25%	205	213	189	203	
75%	300	308	244	295	

p-valueは一元配置分散分析にて算出

*Bonferroni, $p < 0.005$

表 3. LDL コレステロールのカットオフを 180mg/dL, 190mg/dL 以上とした時の FH、非 FH の割合。FH (Mut+) : 遺伝子変異が確認されている FH

未治療時 LDL-C 値	非 FH	FH	FH (Mut+)
180 以上	24.2	91.6	93.7
180 未満	75.8	8.4	6.3
190 以上	16.5	86.1	89.2
190 未満	83.5	13.9	10.8

表 4. 各年代別、男女別 Isolated hypo- α -lipoproteinemia の頻度 (欧米の基準)

age	men		women	
	n	%	n	%
20-29	392	4.85	858	6.18
30-39	1077	5.11	537	8.75
40-49	2332	5.23	1158	11.0
50-59	2226	5.17	1102	8.89
60-69	802	7.98	722	13.3
70-79	259	9.65	250	16.8
total	7088	5.64	4627	10.0

図1. FH、非FHにおける未治療時のLDL コレステロール値の分布

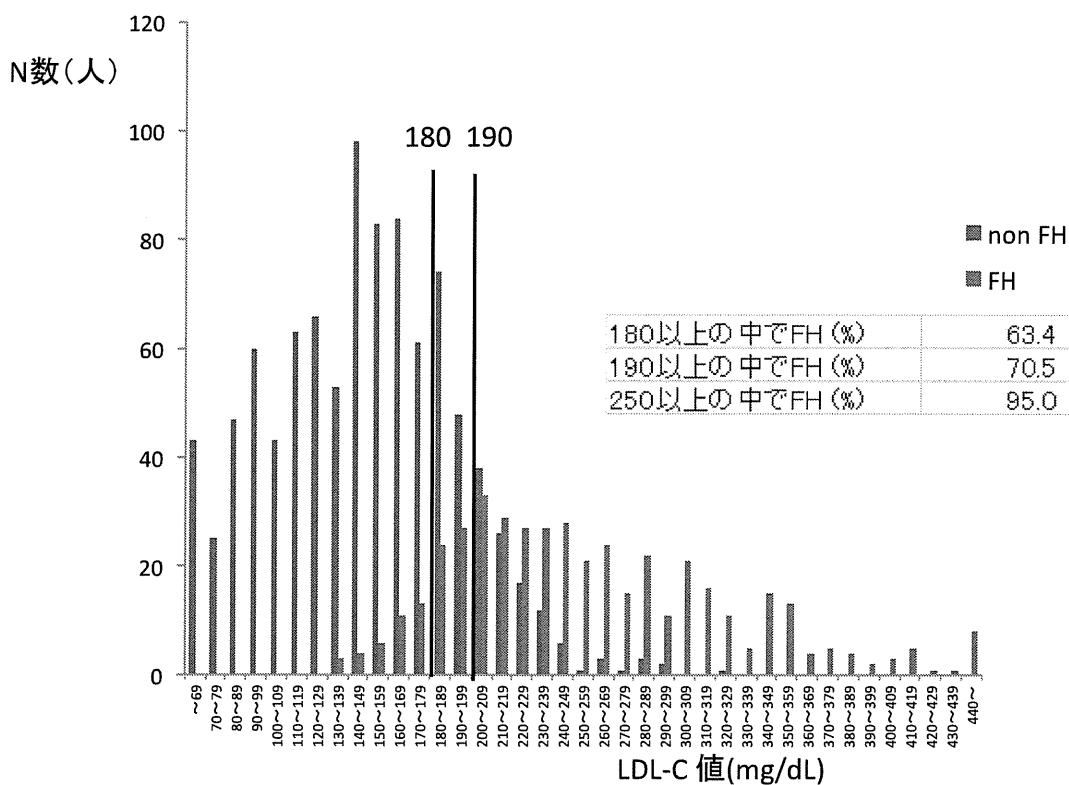


図2. 各年代別、男女別 Isolated hypo- α -lipoproteinemia の頻度(欧米の基準)

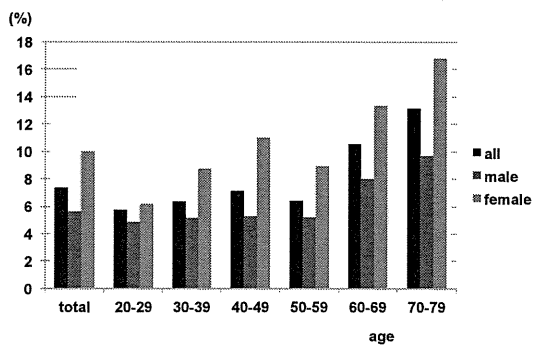
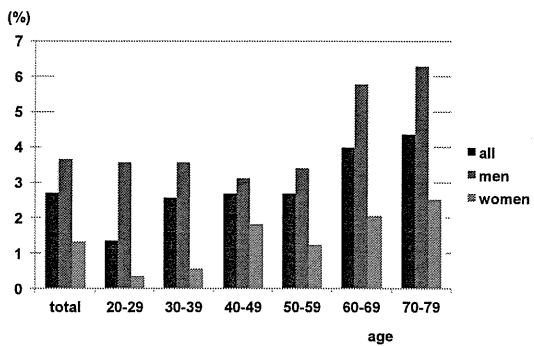


図3. 各年代別、男女別 Isolated hypo- α -lipoproteinemia の頻度(欧米の基準)



厚生労働科学研究費補助金（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 (FH) と高トリグリセライド血症
LDL 受容体および Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type9 (PCSK9) 変異に関する研究

分担研究者 野原 淳 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科脂質研究講座

研究協力者 川尻剛照, 岡崎智子, 野口 徹, 小林淳二, 馬淵 宏

研究要旨 FH は高 LDL 血症と早発性冠動脈硬化症を呈する常染色体優性遺伝性疾患であるが、現在の標準的治療では治療および予後改善がしばしば不十分な難治性疾患である。我々は遺伝子解析により日本人では LDL 受容体 (LDLR) 遺伝子に加え、LDLR を制御する PCSK9 遺伝子、ARH 遺伝子がある原因となることを示してきた。本邦における遺伝疫学的研究として、臨床診断 FH の 940 例においてその原因遺伝子を検討したところ 77% が LDLR 変異、5% が PCSK9 変異によるものであったが、PCSK9 変異による FH は有意に TG 高値であった。さらに臍黄色腫を欠く FH は TG が高い場合に家族性複合型高脂血症 (FCHL) と診断される可能性があるため FCHL80 家系で PCSK9 遺伝子を検討したところ 7.9% に PCSK9 変異を確認した。これは非 FH とされる患者でも FH 遺伝子変異を持つ症例が少なからず混在しており、早期診断・早期治療に遺伝子解析が有用であることを示唆する。PCSK9 は近年治療標的となっているが、本邦では機能亢進型では E32K 変異、機能低下変異として R93C 変異が比較的高頻度であることを見いだした。LDLR 遺伝子変異ホモ接合体では VLDL 産生増加が報告されているが、我々は FH の原因遺伝子である PCSK9 機能亢進型ホモ接合体変異の kinetic study では同様に VLDL 産生増加を確認する一方、ARH 症例の kinetic study で LDL および VLDL の FCR は低下しているが、VLDL レムナント異化は何らかの機序によりむしろ亢進、脂肪負荷試験でも ARH のレムナント代謝はヘテロ FH より良好である結果を得た。これらの結果はいずれの FH 原因遺伝子変異も LDL 高値に寄与する一方、VLDL 代謝にはそれぞれ異なったメカニズムで作用していることを示唆する。

A. 研究目的

FH は高 LDL 血症を特徴とする常染色体優性遺伝性疾患であるが、現在の標準的治療では治療および予後改善がしばしば不十分な難治性疾患である。しばしば高 TG 血症を伴い、高 TG も冠動脈疾患発症を促進する可能性が示唆されている。古典的 FH は LDL 受容体 (LDLR) 遺伝子変異により発症するもので、その機序からは LDL 代謝遅延がその主たる病態であることは明らかである一方、ホモ接合体では VLDL 産生増加が生じうるとことも報告されているが機序は十分解明されていない。近年の遺伝子解析の進展により LDLR に加え、APOB、PCSK9、ARH 遺伝子が遺伝性高 LDL 血症の成因になることが示されてきているが、これらの遺伝子変異による TG 代謝の理解は不十分である。PCSK9 遺伝子は現在治療標的として新薬の開発が競って行われており、本邦でも治験が行われているが、日本人における PCSK9 遺伝子変異についての情報は重要である。

本研究において我々は FH 症例における原因遺伝子の遺伝疫学的研究を行い、またその遺伝子変異が TG 代謝に及ぼす影響について検討した。

B. 研究方法

臨床診断された FH ヘテロ接合体の 940 例において、High Resolution Melting (HRM) 法および Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) 法、直接塩基配列決定法を用いて、LDLR 遺伝子全エクソンの変異を検出、PCSK9 遺伝子において本邦で高頻度に FH の原因となることを確認した E32K 変異の解析を行い、臨床像の検討を行った。この検討において PCSK9 変異は有意に TG が高値であったため、TG および LDL-C 高値を特徴とする家族性複合型高脂血症 (FCHL) と診断されている可能性が想定されたため PCSK9 遺伝子 E32K 変異を FCHL80 家系で検討した。また FH 遺伝子変異が確認されている症例に

については安定同位体を用いたアポ B の kinetic study を防衛医科大学（神経・抗加齢・血管内科）との共同研究で行った。なお遺伝子解析は本学倫理委員会承認されており、患者からすべて文書による同意を得たうえでやっている。

C. 研究結果

FH の原因遺伝子についての遺伝疫学的調査の中では、LDL 受容体変異が 732 例、PCSK9 変異が 56 例、LDL 受容体変異と PCSK9 変異の合併が 9 例、変異が検出されなかったのは 143 例であった。（表 1）なお LDL 受容体変異と PCSK9 変異の合併例は表 1 の臨床像の解析からは除外した。

表 1

	LDLR mutations	PCSK9 mutation	Not detected	p-value
Number	732	56	143	
Age (years)	62 ± 17	61 ± 18	68 ± 20	ns
BMI (kg/m ²)	24.0 ± 2	23.9 ± 3	23.9 ± 3	ns
T.Chol (mg/dl)	344 ± 71	280 ± 81	281 ± 59	<0.001
Triglycerides (mg/dl)	126 ± 94	150 ± 84	145 ± 74	<0.05*
HDL-C(mg/dl)	47 ± 15	51 ± 15	55 ± 27	<0.001
LDL-C(mg/dl)	268 ± 73	198 ± 82	198 ± 65	<0.001
F-Chol(mg/dl)	60 ± 9	74 ± 2	74 ± 2	<0.05
apoA1	122 ± 27	142 ± 28	139 ± 30	<0.01
apoAII	32 ± 7	35 ± 11	32 ± 6	ns
apoB	183 ± 51	130 ± 49	148 ± 42	<0.001
apoCII	4.3 ± 2	5.1 ± 2	5.7 ± 2	<0.001
apoCIII	10 ± 4	12 ± 5	11 ± 4	ns
apoE	6.3 ± 3	5.4 ± 1	5.5 ± 1	ns

* log-transformed

LDL 受容体変異は PCSK9 変異および変異非検出例に比べ有意に LDL-C が高値である一方 PCSK9 変異および変異非検出例においては TG が有意に高値であった。

また軟線撮影によるアキレス腱肥厚は LDL 受容体変異で 13.6 ± 5 (mm)、PCSK9 変異で 13.7 ± 4、変異非検出例で 10.9 ± 3 で、臨床診断されている FH の中では変異非検出例で低値であった。

FH では腱黄色腫は必発ではないため、黄色腫がない場合は通常の高 LDL 血症と診断されたり、TG 高値の場合は家族性複合型高脂血症 (FCHL) と診断される可能性が指摘されている。我々は PCSK9 遺伝子 E32K 変異が FCHL と診断されている可能性を検討した。（表 2）一般人コントロールでは E32K 変異は 1.7% であったが、FCHL では 7.5% と有意に高値であった。

	FCHL	Control	
	(n=80)	(n=345)	
E32K	6 (7.5%)	6 (1.7%)	p<0.05

表 3 に FCHL で E32K 変異の有無による血清脂質値を示す

が、E32K の有無で明らかな血清脂質値の差は確認されず血清脂質値からの推定するのは困難であった。また多くの症例は肥満傾向で家族調査がされていなければメタボリックシンドロームとされる症例であった。

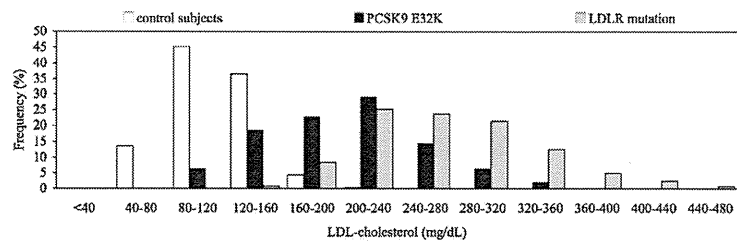
表 3

	FCHL		
	PCSK9 E32K	WT	
Number	5	74	
T.Chol (mg/dl)	254 ± 54	265 ± 38	ns
Triglycerides (mg/dl)	176 ± 64	209 ± 115	ns
HDL-C(mg/dl)	50 ± 17	49 ± 17	ns
LDL-C(mg/dl)	169 ± 50	176 ± 35	ns

Mean ± S.D.

PCSK9 変異と LDLR 変異における LDL-C の分布は図 1 の通りであり、LDLR に比べ機能亢進型 PCSK9 変異 E32K の分布は正常範囲にまで広がっているものであった。（表 2）

図 1.



我々は一般人集団における PCSK9 機能低下型変異と考えられる R93C 変異を検討した。（表 4）

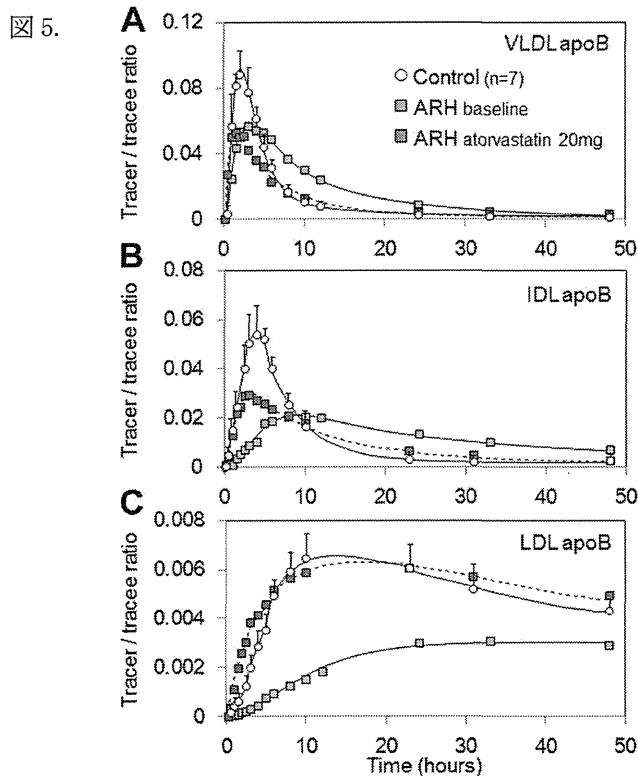
表 4 一般集団での PCSK9 R93C 変異保有者の分布

	TC quartile			
	1 (n=78) TC 114-173	2 (n=76) TC 174-194	3 (n=75) TC 195-223	4 (n=73) TC 224-343
PCSK9 R93C Carrier(s)	5	5	2	1
%	6.41%	6.58%	2.67%	1.37%
TC (mg/dL)	153.1 ± 15.9	183.6 ± 6.1	209.9 ± 7.8	243.1 ± 22.0
TG (mg/dL)	101.7 ± 51.1	115.4 ± 60.9	122.6 ± 57.7	141.5 ± 53.1
HDL-C (mg/dL)	44.8 ± 10.9	47.7 ± 11.8	50.0 ± 12.3	52.9 ± 14.4
nonHDL-C (mg/dL)	108.3 ± 18.5	135.9 ± 12.4	159.8 ± 13.9	190.1 ± 27.4
LDL-C (mg/dL)	87.9 ± 15.3	112.8 ± 13.1	135.3 ± 13.4	161.8 ± 24.4
PCSK9 (ng/mL)	247.9 ± 104.1 (n=140)	261.7 ± 127.4 (n=30)	286.8 ± 111.6 (n=33)	293.2 ± 123.5 (n=39)

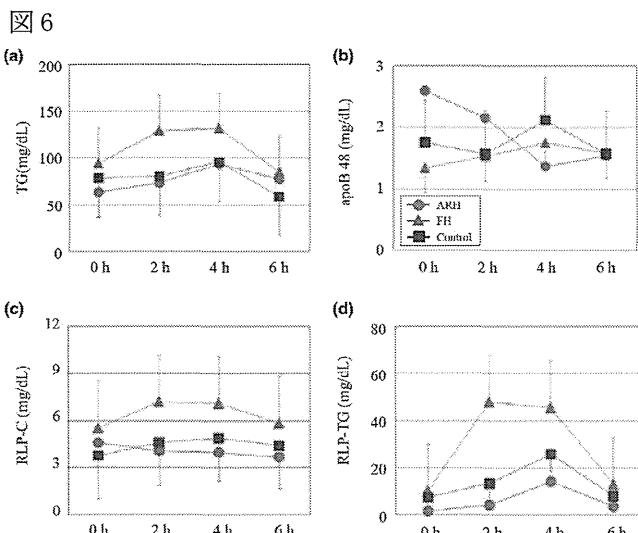
HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; TC, total cholesterol; TG, triglycerides; Values represent mean ± S.D.

PCSK9 R93C ヘテロは non-carrier と比較して TC が 11.0% 低値、TG が 14.1% 低値、LDL-C が 12.7% 低値、また、血漿 PCSK9 濃度は non-carriers と比較し 12.4% 低値であった。遺伝的に LDL-C が高い FH が、非 FH の LDL-C 高値と比較しても格段に高い冠疾患罹患率を示すのと同様に、生来 LDL-C が低い PCSK9 変異は冠疾患の生涯リスク軽減に大きく影響している可能性がありさらなる検討を行う必要がある。

ARH(LDLRAP1) 遺伝子変異による autosomal recessive hypercholesterolemia (ARH) は FH ホモ接合体類似の高 LDL-C 血症及び腱黄色腫を呈する。ARH マウスモデルで LDL 異化は低下しているが、一方 VLDL 異化については保たれていることが報告されている。我々は本邦 2 例目の ARH の家系を同定し、安定同位体を用いたアポ B の kinetic study を行った。その結果 ARH では LDL および VLDL の FCR は低下しているが、VLDL レムナント異化は何らかの機序によりむしろ亢進していることが明らかとなった。(図 5)



さらに ARH 症例におけるレムナント代謝を明らかにするため行った脂肪負荷試験では ARH のレムナント代謝はヘテロ FH より良好であった。(図 6)



我々は臨床診断 FH の遺伝子解析から PCSK9 E32K 変異ホモ接合体を 2 症例同定した。これらの症例におけるアポ B 代謝を明らかにするため kinetic study を行ったところ、LDL 異化低下に加えて VLDL 産生過剰が認められた。1 例ではスタチンによる治療後も再評価を行ったところ、LDL 異化低下は改善したが VLDL 産生過剰は改善が見られなかった。これらの結果は、PCSK9 機能亢進型遺伝子変異は LDL 受容体のリサイクル量低下による LDL 取り込み低下とは別に、何らかの機序により VLDL の産生に関わっていることを示唆すると考えられた。

D. 考察

FH を来す基本的な病態は LDL 受容体機能の低下が主因であることは疑いない。その一方でアポ B 産生の主たる臓器である肝臓からはアポ B は VLDL として分泌されているが、この段階から LDL 機能関連の遺伝子は影響を持つ可能性がある。LDLR 遺伝子変異ホモ接合体で肝臓からの VLDL 産生増加が報告されているが、我々は FH 原因遺伝子である PCSK9 遺伝子や ARH 遺伝子の変異も VLDL 産生に関わるものの、LDL 代謝とは異なったメカニズムで作用している結果を得た。スタチンの登場により LDL-C の治療は大幅に進歩しているが、冠疾患の「残存リスク」の一つである VLDL 代謝異常はいまだコントロールが容易ではない。我々はこれらの FH 遺伝子による知見が新たな治療標的を見出すことを期待している。

また FH 以上に頻度が多い家族性複合型高脂血症では高 TG 血症が高頻度であり、同時に肥満、耐糖能障害や高血圧などのメタボリックシンドロームに準じる病態が良く認められる。腱黄色腫を欠く FH はしばしば臨床的に診断困難であるが、PCSK9 変異は有意に TG 高値であり FCHL やメタボリックシンドロームと診断されていることが示唆された。PCSK9 変異は LDLR 遺伝子変異より軽症の症例もいるが、LDLR 変異同様に重症も患者も多く存在しており、確定診断することで家族全体の予後を改善することは LDLR 変異による FH と変わらない。腱黄色腫がなくてもプライマリーケアレベルから積極的に家族調査を行い、

遺伝子診断も駆使して早期診断・早期治療を家族全体に行うことを啓蒙しなければならないことを示唆する。

E. 結論

臨床的にヘテロ FH と診断されている症例の約 8 割で遺伝子診断が可能で, LDL 受容体変異に比べて PCSK9 遺伝子変異症例では有意に TG が高値, 高 LDL-C 血症は軽症であった。PCSK9 遺伝子変異は臍黄色腫を伴わず家族性複合型高脂血症と診断されていた症例にも 7%以上が同定された。積極的に FH を疑い家族調査を行い, 必要に応じて遺伝子診断をすることで, FH を代表とする冠疾患リスクの高い遺伝性高脂血症の早期診断・早期治療に役立つことが示唆される。

また FH 原因遺伝子である LDLR 変異と PCSK9 機能亢進型変異は LDL-C 高値に加え, VLDL 産生も亢進をしめすが, ARH 遺伝子変異では LDL-C 高値にもかかわらず VLDL 代謝は良好に保たれている結果であった。残存リスクである VLDL 代謝の新しいコントロール方法につながる知見の可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kobayashi J, Noguchi T, Nohara A, Mabuchi H: Comparison of the effects of losartan vs. ramipril on several adipocytokines and vascular remodeling biomarkers. *Hypertens Res.* 34: 52-54, 2011
- 2) Mabuchi H, Nohara A, Noguchi T, Kobayashi J, Kawashiri MA, Tada H, Nakanishi C, Mori M, Yamagishi M, Inazu A, Koizumi J; Hokuriku FH Study Group: Molecular genetic epidemiology of homozygous familial hypercholesterolemia in the okuriku district of Japan. *Atherosclerosis* 214: 404-407, 2011
- 3) Kawashiri MA, Kobayashi J, Nohara A, Noguchi T, Tada H, Nakanishi C, Inazu A, Mabuchi H, Yamagishi M: Impact of bezafibrate and atorvastatin on lipoprotein subclass in patients with type III hyperlipoproteinemia:

- result from a crossover study. *Clin Chim Acta.* 412: 1068-107, 2011
- 4) Nakajima K, Nakano T, Tokita Y, Nagamine T, Inazu A, Kobayashi J, Mabuchi H, Stanhope KL, Havel PJ, Okazaki M, Ai M, Tanaka A: Postprandial lipoprotein metabolism: VLDL vs. chylomicrons. *Clin Chim Acta.* 412: 1306-1318, 2011
 - 5) Noguchi T, Kobayashi J, Yagi K, Nohara A, Yamaaki N, Sugihara M, Ito N, Oka R, Kawashiri MA, Tada H, Takata M, Inazu A, Yamagishi M, Mabuchi H: Comparison of effects of bezafibrate and fenofibrate on circulating proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 and adipocytokines levels in dyslipidemic subjects with impaired glucose tolerance or type 2 diabetes mellitus: Results from a crossover study. *Atherosclerosis.* 217:165-170, 2011
 - 6) Tada H, Kawashiri MA, Ohtani R, Noguchi T, Nakanishi C, Konno T, Hayashi K, Nohara A, Inazu A, Kobayashi J, Mabuchi H, Yamagishi M. A novel type of familial hypercholesterolemia: Double heterozygous mutations in LDL receptor and LDL receptor adaptor protein 1 gene. *Atherosclerosis.* 219:663-666, 2011
 - 7) Kawashiri MA, Nohara A, Noguchi T, Tada H, Nakanishi C, Mori M, Konno T, Hayashi K, Fujino N, Inazu A, Kobayashi J, Mabuchi H, Yamagishi M. Efficacy and Safety of Coadministration of Rosuvastatin, Ezetimibe, and Colestimide in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 109:364-9, 2012
 - 8) Ohtani R, Inazu A, Noji Y, Wakasugi T, Miwa K, Tada H, Kawashiri MA, Noguchi T, Nohara A, Kobayashi J, Koizumi J, Yamagishi M, Mabuchi H. Novel mutations of cholesteryl ester transfer protein (CETP) gene in Japanese hyperalphalipoproteinemic subjects. *Clin Chim Acta.* 413(5-6):537-43, 2012
 - 9) Tada H, Kawashiri MA, Tanaka A, Nakano T, Nakajima K, Inoue T, Noguchi T, Nakanishi C, Konno T, Hayashi K, Nohara A, Inazu A, Kobayashi J, Mabuchi H, Yamagishi M. Post-prandial remnant lipoprotein metabolism in autosomal recessive

- hypercholesterolaemia. *Eur J Clin Invest.* 2012 Oct;42(10):1094-9.
- 10) Tada H, Kawashiri MA, Ikewaki K, Terao Y, Noguchi T, Nakanishi C, Tsuchida M, Takata M, Miwa K, Konno T, Hayashi K, Nohara A, Inazu A, Kobayashi J, Mabuchi H, Yamagishi M. Altered metabolism of low-density lipoprotein and very-low-density lipoprotein remnant in autosomal recessive hypercholesterolemia: results from stable isotope kinetic study in vivo. *Circ Cardiovasc Genet.* 2012 Feb 1;5(1):35-41.
- 11) Harada-Shiba M, Arai H, Oikawa S, Ohta T, Okada T, Okamura T, Nohara A, Bujo H, Yokote K, Wakatsuki A, Ishibashi S, Yamashita S. Guidelines for the management of familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb.* 2012;19(12):1043-60.
- 12) Harada-Shiba M, Arai H, Okamura T, Yokote K, Oikawa S, Nohara A, Okada T, Ohta T, Bujo H, Watanabe M, Wakatsuki A, Yamashita S. Multicenter study to determine the diagnosis criteria of heterozygous familial hypercholesterolemia in Japan. *J Atheroscler Thromb.* 2012 Nov 26;19(11):1019-26.
- 13) Kawashiri MA, Nohara A, Noguchi T, Tada H, Nakanishi C, Mori M, Konno T, Hayashi K, Fujino N, Inazu A, Kobayashi J, Mabuchi H, Yamagishi M. Efficacy and safety of coadministration of rosuvastatin, ezetimibe, and colestimide in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2012 Feb 1;109(3):364-9.
- 14) Tada H, Kawashiri MA, Ohtani R, Noguchi T, Nakanishi C, Konno T, Hayashi K, Nohara A, Inazu A, Kobayashi J, Mabuchi H, Yamagishi M. A novel type of familial hypercholesterolemia: double heterozygous mutations in LDL receptor and LDL receptor adaptor protein 1 gene. *Atherosclerosis.* 2011 Dec;219(2):663-6.
- 15) Teramoto T, Sasaki J, Ishibashi S, Birou S, Daida H, Dohi S, Egusa G, Hiro T, Hirobe K, Iida M, Kihara S, Kinoshita M, Maruyama C, Ohta T, Okamura T, Yamashita S, Yokode M, Yokote K, Harada-Shiba M, Arai H, Bujo H, Nohara A, Ohta T, Oikawa S, Okada T, Wakatsuki A. Familial Hypercholesterolemia Executive Summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for the Diagnosis and Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases in Japan. *J Atheroscler Thromb.* 2013 Dec 10. [Epub ahead of print].
- 16) Nohara A, H Mabuchi. MTP inhibitor for treating severe LDL cholesterolemia. *Clinical Lipidology,* 2013. 8(4):387-389.
- 17) Nozue T, Hattori H, Ishihara M, Iwasaki T, Hirano T, Kawashiri MA, Yamagishi M, Michishita I. Comparison of effects of pitavastatin versus pravastatin on serum proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 levels in statin-naive patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2013;111(10):1415-9.
- 18) Kawashiri MA, Yamagishi M, Sakamoto T, Takayama T, Hiro T, Daida H, Hirayama A, Saito S, Yamaguchi T, Matsuzaki M; COSMOS Investigators. Impact of Intensive Lipid Lowering on Lipid Profiles Over Time and Tolerability in Stable Coronary Artery Disease: Insights From a Subanalysis of the Coronary Atherosclerosis Study Measuring Effects of Rosuvastatin Using Intravascular Ultrasound in Japanese Subjects (COSMOS). *Cardiovasc Ther.* 2013 Dec;31(6):335-43.
- 19) Yamaaki N, Yagi K, Kobayashi J, Nohara A, Ito N, Asano A, Nakano K, Liu J, Okamoto T, Mori Y, Ohbatake A, Okazaki S, Takeda Y, Yamagishi M. Impact of serum retinol-binding protein 4 levels on regulation of remnant-like particles triglyceride in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Res.* 2013;2013:143515-143519.
- 20) Ahmadvand H, Mabuchi H, Nohara A, Kobayahi J, Kawashiri MA. Effects of coenzyme Q(10) on LDL oxidation in vitro. *Acta Med Iran.* 2013;51(1):12-8.

2. 学会発表

1) Tada H, Takata M, Tetsuka N, Takenaka M, Noguchi T, Nakanishi C, Mori M, Kawashiri MA, Nohara A, Inazu A, Kobayashi J, Yamagishi M, Mabuchi H

Identification of a Novel Mutation for Sitosterolemia: An Infantile Case with Severe Hypercholesterolemia and Systemic Xanthomatosis Resembling Homozygous Familial Hypercholesterolemia. 第43回日本動脈硬化学会総会 July 16-17, 2011 (札幌)

2) Kawashiri MA, Oka R, Kobayashi J, Noguchi T, Tada H, Nakanishi C, Mori M, Nohara A, Inazu A, Yamagishi M, Mabuchi H. Oral supplementation of Coenzyme Q10 to hypercholesterolemic patients under statin therapy: A prospective randomized double-blinded pilot study.

第43回日本動脈硬化学会総会 July 16-17, 2011 (札幌)

3) Kawashiri MA, Nohara A, Noguchi T, Tada H, Nakanishi C, Mori M, Inazu A, Kobayashi J, Mabuchi H, Yamagishi M. Elevation of PCSK9 levels after statin therapy: study with different types of lipid lowering drugs

第43回日本動脈硬化学会総会 July 16-17, 2011 (札幌)

4) Kawashiri MA, Ikewaki K, Tada H, Noguchi T, Nohara A, Inazu A, Kobayashi J, Mabuchi H and Yamagishi M. Impaired LDL catabolism and increased VLDL and VLDL remnant production in homozygous familial hypercholesterolemia with PCSK9 gene mutation. 第75回日本循環器学会総会 (Yokohama) August 3-4, 2011

5) Tada T, Kawashiri MA, Nakanishi C, Hodatsu A, Mori M, Tsubokawa T, Konno T, Hayashi K, Uchiyama K, Nohara A, Fujino N, Ino H, Inazu A, Kobayashi J, Mabuchi H, Yamagishi M. Impact of Double Heterozygous Mutation in LDL Receptor (LDLR) and LDL Receptor Adaptor Protein 1 (LDLRAP1) gene on Clinical Phenotype of Atherosclerosis

第75回日本循環器学会総会 August 3-4, 2011 (横浜)

6) Tada H, Kawashiri MA, Nakano T, Nakajima K, Nakanishi C, Tsubokawa T, Konno T, Hayashi K, Uchiyama K, Nohara A, Fujino N, Ino H, Inazu A, Kobayashi J, Mabuchi H, Yamagishi M. Altered Metabolism of Post-prandial Remnant Lipoprotein Fractions in Autosomal Recessive Hypercholesterolemia. The 84th American Heart Association

2011 Scientific Sessions Nov.12-16, 2011 (Orlando)

7) Tada H, Kawashiri MA, Nakanishi C, Hodatsu A, Mori M, Tsubokawa T, Konno T, Hayashi K, Uchiyama K, Nohara A, Fujino N, Ino H, Inazu A, Kobayashi J, Mabuchi H, Yamagishi M. A Novel Type of Homozygous Familial

Hypercholesterolemia: Double Heterozygous Mutations in LDL Receptor and LDL Receptor Adaptor Protein 1 gene

The 84th American Heart Association 2011 Scientific Sessions Nov.12-16, 2011 (Orlando)

8) Tada H, Kawashiri MA, Nakanishi C, Hodatsu A, Mori M, Tsubokawa T, Konno T, Hayashi K, Uchiyama K, Nohara A, Fujino N, Ino H, Inazu A, Kobayashi J, Mabuchi H, Yamagishi M. Lack of Association between Common p.T111I Variant in the Endothelial Lipase Gene and the Risk for Coronary Artery Disease in Familial Hypercholesterolemia: Insights from the Modulation of Phospholipids in the HDL Particles

The 84th American Heart Association 2011 Scientific Sessions Nov.12-16, 2011 (Orlando)

9) Kawashiri MA, Ikewaki K, Tada H, Noguchi T, Nohara A, Inazu A, Kobayashi J, Mabuchi H, Yamagishi M. Statin Therapy Improves Fractional Catabolic Rate of LDL without Affecting Impaired VLDL and VLDL Remnant Catabolism in Homozygous FH Patient Due to PCSK9 Gene Mutation: Evidence from Kinetic Study with Stable Isotope. American Heart Association's Scientific Sessions, 2012, Los Angeles (USA). (Circulation, 126(22S): A13869. 2012)

10) Nohara A, Noguchi T, Tada H, Mori M, Nakanishi C, Kawashiri MA, Yagi K, Inazu A, Kobayashi J, Yamagishi M, Mabuchi H. Impact of ER-Stress Affecting Variant of XBP-1 Gene on Lipids, Diabetes, Chronic Kidney Disease, and Coronary Artery Disease. American Heart Association's Scientific Sessions, 2012, Los Angeles (USA). (Circulation, 126(22S): A18569. 2012)

11) Nohara A, Inazu A, Noguchi T, Tada H, Mori M, Nakanishi C, Kawashiri MA, Yagi K, Kobayashi J, Yamagishi M, Mabuchi H. Triglyceride-Rich High-Density Lipoprotein Composition as Residual

Risk Biomarker of Coronary Artery Disease Including Reduced eGFR and Pre-diabetes. American Heart Association's Scientific Sessions, 2012, Los Angeles (USA). (Circulation, 126(22S): A18745. 2012)

12) 野原 淳. 家族性高コレステロール血症の診断および治療の課題. シンポジウム3 : 日本における原発性高脂血症の現状. 第45回日本動脈硬化学会総会・学術集会 (2013 東京)

13) Nohara A, Ohtani R, Noguchi T, Inoue T, Mori M, Nakanishi C, Kawashiri MA, Yagi K, Inazu A, Yamagishi M, Mabuchi H. Usefulness of FH Gene Test in Patients with Dyslipidemia. 第45回日本動脈硬化学会総会・学術集会 (2013 東京)

14) Nohara A, Noguchi T, Inoue T, Mori M, Nakanishi C, Kawashiri MA, Yagi K, Inazu A, Yamagishi M, Mabuchi H. Common PCSK9 E32K Variant as Genetic Background of Familial Combined Hyperlipidemia. The 81st European Atherosclerosis Society Congress, 2013, Lyon (France).

15) Mabuchi H, Nohara A, Noguchi T, Inoue T, Mori M, Nakanishi C, Kawashiri MA, Yagi K, Inazu A, Yamagishi M. Hokuriku FH Research Group. High Frequency and Mild Phenotype in True Homozygous or Double Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Caused by PCSK9 Mutation (E32K) in Japan. The 81st European Atherosclerosis Society Congress, 2013, Lyon (France).

16) Nohara A, Noguchi T, Inoue T, Mori M, Nakanishi C, Kawashiri MA, Yagi K, Inazu A, Yamagishi M, Mabuchi H. Common PCSK9 E32K Variant as Genetic Background of Familial Combined Hyperlipidemia. 第77回日本循環器学会学術総会, (横浜 2013).

G. 知的財産権の出願, 登録状況

該当しない.

厚生労働科学研究費補助金（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

分担研究者 島野 仁（筑波大学医学医療系 教授）

研究要旨

高 LDL-C 血症や低 HDL-C 血症などの脂質異常症は将来の心血管イベント発症を予測する独立した危険因子である。また、また、酸化 LDL の一種である MDA-LDL が冠動脈疾患の新たなバイオマーカーとして利用されてきている。しかし、これらは現在の動脈硬化の状態を反映しているかどうか明らかではない。我々は、冠動脈疾患の既往のない 2 型糖尿病患者を対象に、冠動脈 CT での有意狭窄（50%以上）を指標にこれらの危険因子が冠動脈病変を予測できるかどうか ROC 解析で検討を行った。

冠動脈病変は Framingham Risk Score (FRS), UKPDS リスクエンジン (UKPDS)、Japan atherosclerosis longitudinal study (JALS)における AUC は、各々、0.766 (95%信頼区間 0.680-0.852)、0.746 (0.659-0.833)、0.730 (0.640-0.819) であった。これに最大 IMT を加えると冠動脈病変の予測能は有意に向上した。MDA-LDL の冠動脈病変検出に関する AUC は、MDA-LDL 0.693 (95%信頼区間 0.520-0.866)、MDA-LDL/LDL-C 0.784 (0.629-0.938)、MDA-LDL/HDL-C 0.766 (0.612-0.920)、(MDA-LDL/LDL-C)/HDL-C 0.810 (0.661-0.959)であった。性、年齢、BMI、収縮期血圧、糖尿病罹病期間、HbA1c、喫煙で調整した冠動脈病変と上記の脂質パラメーターについてロジスティック回帰分析を行うと、いずれも冠動脈病変と有意な関連が認められた。以上の結果より、MDA-LDL、特に LDL-C かつまたは HDL-C との比は、冠動脈疾患の既往のない 2 型糖尿病患者の冠動脈病変を予測できる可能性が示唆された。

原発性低 HDL-C 血症の原因遺伝子としては、apoA-1 欠損症・異常症、Tangier 病、LCAT 欠損症、Angptl-3 変異などが知られているが、今回、我々はこれらの異常の可能性の低い中枢・末梢神経病変を合併する低 HDL-C 血症の症例を経験した。白血球および皮膚生検によるガラクトセレブロシダーゼ活性低下から Krabbe 病と診断されたが、Krabbe 病で低 HDL-C 血症を来すという報告はなく、未知の遺伝子による疾患の可能性もある。

A. 研究目的

現在、様々な心血管疾患に関するリスクスコアやバイオマーカーが発表されており、日常臨床に活用されている。一般的にリスクスコアは未来の心血管疾患の予測能として使用されるが、必ずしも対象の現在の冠動脈の状態を評価できるかは明らかではない。また、リスクスコアの心血管予測

能が十分高くないことも報告されている。

マロンジアルデヒド低比重リポ蛋白 (MDA-LDL) は酸化 LDL の一種で、動脈硬化惹起性の高いリポ蛋白である。MDL-LDL は冠動脈疾患や頸動脈内膜中膜複合体厚 (IMT) 肥厚と関連することが報告されている。

高比重リポ蛋白 (HDL) は末梢の余剰なコレス

テロールを肝臓に戻すコレステロール逆転送系の中心となるリポ蛋白である。低 HDL コレステロール (HDL-C) 血症は、動脈硬化性疾患、特に冠動脈疾患の発症リスクが増加することが、数多くの疫学研究から明らかになっている。

低 HDL-C 血症を引き起こす原発性高脂血症には、アポリポタンパク A-I (apoAI) 遺伝子異常、ATP 結合カセットタンパク A1 (ABCA1) 遺伝子異常、レシチン：コレステロール・アシルトランスフェラーゼ (LCAT) 異常、angiopoietin-like 3 遺伝子異常が知られている。

今回我々は、リスクスコアおよび MDA-LDL が 2 型糖尿病患者の現在の冠動脈の状態を予測できるかどうかを明らかにすること、および、新たな原発性低 HDL-C 血症と考えられる症例について解析を行った。

B. 研究方法

1. リスクスコアと冠動脈病変予測

2009 年 4 月から 2011 年 12 月までに筑波大学附属病院内分泌代謝・糖尿病内科に入院した冠動脈疾患の既往のない 2 型糖尿病患者のうち冠動脈 CT (CCTA) を施行した 125 症例について検討を行った。CCTA において 50%以上の狭窄病変を冠動脈病変とした。使用したリスクスコアは、Framingham risk score (FRS), UKPDS risk engine (UKPDS), Japan Atherosclerosis Longitudinal Study (JALS)である。これらのリスクスコアの冠動脈病変予測能について、リスクスコア単独もしくははリスクスコアと max-IMT,との組み合わせによる指標における ROC 解析を行った。更にリスクスコアを 3 分位とし、狭窄病変に対し max-IMT を追加しリスクスコアへの追加効果を検討した。

2. MDA-LDL と冠動脈病変予測

2009 年 4 月から 2012 年 3 月までに筑波大学附属病院内分泌代謝・糖尿病内科に入院し

た冠動脈疾患の既往のない 2 型糖尿病患者で CCTA を施行した症例のうち、MDA-LDL を含む脂質値を測定した 37 例について検討を行った。CCTA において 50%以上の狭窄病変を冠動脈病変とした。

MDA-LDL、MDA-LDL/LDL-C、MDA-LDL/HDL-C、(MDA-LDL/LDL-C)/HDL-C、LDL-C/HDL-C、HDL-C の冠動脈狭窄病変予測能を ROC 曲線を用い評価した。更に、MDA-LDL、MDA-LDL/LDL-C、MDA-LDL/HDL-C、(MDA-LDL/LDL-C)/HDL-C を 3 分位とし、冠動脈狭窄病変を有する割合を一般線型モデルで解析した。多変量解析にて、これらの脂質パラメーターが冠動脈狭窄病変を有するオッズ比を算出した。

3. 末梢中枢神経病変を合併した原発性低 HDL-C 血症患者の解析

症例は 23 歳女性。出生に問題なし。2010 年 1 月、一過性の右上肢の筋力低下が出現。同年 2 月、右上下肢の筋力低下が出現。近医で頭部 MRI 施行され、左内包から放線冠、脳梁の一部に高信号領域が認められた。入院時の検査で、TC 167mg/dl, TG 56mg/dl, HDL-C 8mg/dl, LDL-C 122mg/dl であった。年齢や症状が増悪と寛解を繰り返していることから多発性硬化症が疑われ、2010 年 3 月に当院神経内科入院。低 HDL-C 血症について当科併診となった。

両親は血縁関係にない。既往歴に特記すべきことなし。家族歴は、父が 2 型糖尿病で治療中。角膜混濁やオレンジ色の扁桃腫大、肝脾腫なし。脳神経系に異常なし。筋力は右上下肢で 4+~5- (手指 3)。筋トーン正常で、筋萎縮や筋線維束攣縮、不随意運動は認めなかった。深部反射は正常で、温痛覚・触覚に異常なし。髄液 IgG index 0.48, MBP <31.3, オリゴクローナルバンド陰性。

頭部 MRI では、左中心前回の運動野付近から錐体路に沿うように頭尾に長い異常信号域 (DWI 強陽性、T2WI 高信号)。脳梁膨大部を跨いで左右方向に進展する領域にも異常信号域を認めた。頸椎・胸椎 MRI では異常所見なし。神経伝導検査では、両上下肢ともに脱髄優位の混合性末梢神経障害を認め、正中神経では伝導ブロックを認めた。体性感覚誘発電位では、両側末梢神経レベルでの伝導速度低下を認め、中枢の伝導速度も両側で左右対称に低下。

神経生検では、小径線維優位の有髄線維の軽度脱落と一部大径線維のミエリン菲薄化を認め、神経周膜下の中等度浮腫と沈着物を伴う節性脱髄。

C. 研究結果

1. リスクスコアと冠動脈疾患予測

リスクスコアを 3 分位にして検討すると、FRS、UKPDS、JALS とともに、リスクスコアが増加すると、冠動脈病変を有する患者の割合が有意に増加した (図 1)。リスクスコアに max-IMT の 3 分位を加えると、T2 で冠動脈病変の予測能が有意に向上した (図 2)。

2. MDA-LDL と冠動脈病変予測

図 3 に、各脂質パラメーターの 3 分位と冠動脈狭窄患者の割合を示す。MDA-LDL/LDL ($P=0.001$)、MDA-LDL/HDL ($p=0.033$)、(MDA-LDL/LDL)/HDL ($P=0.001$) で冠動脈狭窄と有意な関連が認められたが、MDA-LDL のみでは有意ではなかった ($P=0.075$)。

冠動脈病変検出の AUC は、MDA-LDL 0.693 (0.520-0.866)、MDA-LDL/LDL 0.784 (0.629-0.938)、MDA-LDL/HDL 0.766 (0.612-0.920)、(MDA-LDL/LDL)/HDL 0.810 (0.661-0.959) であった。性、年齢、BMI、収縮期血圧、糖尿病罹病期間、HbA1c、喫煙で調整した冠動脈病変と上記の脂質パラメーターについてロジスティック回帰分析を行うと、いずれも冠動脈病変と有意な関連が認められた。

3. 末梢中枢神経病変を合併した原発性低 HDL-C 血症患者の解析

患者末梢血単球由来マクロファージの cholesterol efflux は、健常コントロールと同等であった。ApoAI 遺伝子および ABCA1 遺伝子にも変異を認めなかった (福岡大学循環器内科に依頼)。LCAT 活性も低下は認めなかった。血中ガラクトセレブロシダーゼ $<3.0\text{nmol/mg protein/17h}$ と低下。皮膚ガラクトセレブロシダーゼ 0.2nmol/h/mg と低下。 β ガラクトシダーゼ、 β ヘキソサミニダーゼ、 β グルコシダーゼ、アシルスルファターゼ A 活性は正常範囲内。

D. 考察

1. リスクスコアと冠動脈疾患予測

FRS に max-IMT を加えることで、将来の心血管イベントの予測能が向上することが、一般住民を対象とした研究および日本人 2 型糖尿病患者を対象とした研究で示されている。本研究も、冠動脈病変については max-IMT と組み合わせることで各リスクスコアの予測能が向上した。特に、T1、T2 といった比較的风险の高くない患者で予測能が向上しており、臨床での有用性が高いと考えられた。

冠動脈疾患のリスクは、欧米人のリスクスコア (FRS、UKPDS) と日本人のリスクスコア (JALS) で大きく異なるが、リスクスコアの点数と冠動脈病変もしくは冠動脈不安定プラークの割合の関係は、各リスクスコアともほぼ同一であり、各リスクが冠動脈病変に与える影響は人種によらないことが示唆された。

2. MDA-LDL と冠動脈病変予測

冠動脈疾患の既往のない 2 型糖尿病患者において、MDA-LDL および MDA-LDL と脂質比が冠動脈 CT にて評価した冠動脈病変を予測することが可能であること、特に、(MDA-LDL/LDL)/HDL で最も高い AUC を示した。

MDA-LDL および MDA-LDL/LDL は、冠動脈疾

患患者で、冠動脈疾患を有さない患者に比べて有意に高いことが報告されている。今回の我々の結果も同様であった。一方、(MDA-LDL/LDL)/HDL は、MDA-LDL/LDL よりもさらに大きな AUC であった。今回の検討では、症例数が 37 例と少なく、偶然にこのような結果となった可能性は否定できないが、MDA-LDL/LDL が LDL の酸化されやすさと捉えると、抗酸化作用を有する HDL との比が最も AUC が高かったのは偶然とはいえないと考えられた。今後、症例数を増やし検討すること、前向きに観察し、心血管イベントとこれらのパラメーターとの関連を明らかにしていく必要がある。

3. 末梢中枢神経病変を合併した原発性低 HDL-C 血症患者の解析

著明な低 HDL-C 血症を来す原発性低 HDL-C 血症の原因として、apoAI 欠損症、家族性 LCAT 欠損症、Tangier 病、Angiopietin-like 3 が知られている。特に、Tangier 病では末梢神経障害を合併し、本症例で第一に鑑別する必要な疾患である。しかし、本症例では遺伝子検査および酵素活性、cholesterol efflux から Tangier 病、apoA-1 欠損症、LCAT 欠損症は否定された。また、Angiopietin-like 3 異常では複合型の低脂血症を呈する。すなわち、HDL-C だけでなく LDL-C や TG も低下しているのが特徴である。しかし、本症例では HDL-C のみが低値であり、Angiopietin-like 3 異常の表現型とは異なる。

本症例は、ガラクトセレブロシダーゼ活性の低下から、臨床的に Krabbe 病と診断された。しかし、Krabbe 病に本症例のような著明な低 HDL-C 血症を合併するという報告はない。本症例の低 HDL-C 血症の原因として、未知の遺伝子異常が関与している可能性が考えられ、現在、エキソーム解析もしくは全ゲノム解析を予定している。

E. 結論

冠動脈疾患の既往のない 2 型糖尿病患者において、最大 IMT を既存のリスクスコアに組み合わせることで、リスクスコアの冠動脈疾患予能を向上させることができることが示された。また、MDA-LDL および MDA-LDL と脂質の比は、2 型糖尿病の冠動脈病変予測に有用であると考えられた。

未知の低 HDL-C 血症原因遺伝子が存在する可能性が示唆された。

F. 健康被害情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Teramoto T, Urashima M, Shimano H, Yokote K, Saito Y, LIVES Study Extension Group. A large-scale survey on cardio-cerebrovascular events during pitavastatin (LIVALO Tablet) therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia. *Jpn Pharmacol Ther.* 2011 Sep; 39(9): 789-803.
2. Horikawa C, Kodama S, Yachi Y, Heianza Y, Hirasawa R, Ibe Y, Saito K, Shimano H, Yamada N, Sone H. Skipping breakfast and prevalence of overweight and obesity in Asian and Pacific regions: A meta-analysis. *Prev Med.* 2011 Oct; 53(4-5): 260-267.
3. Hirasawa R, Saito K, Yachi Y, Ibe Y, Kodama S, Asumi M, Horikawa C, Saito A, Heianza Y, Kondo K, Shimano H, Sone H. Quality of Internet information related to the Mediterranean diet. *Public Health Nutr.* 2011 Sep 19: 1-9.
4. Kumadaki S, Karasawa T, Matsuzaka T, Ema M, Nakagawa Y, Nakakuki M, Saito R, Yahagi N, Iwasaki H, Sone H, Takekoshi K, Yatoh S, Kobayashi K, Takahashi A, Suzuki H, Takahashi S, Yamada N, Shimano H.

Inhibition of Ubiquitin ligase F-box and WD repeat domain-containing 7{alpha} (Fbw7{alpha}) causes hepatosteatosis through the Kruppel-like factor 5 (KLF5)/PPAR{gamma}2 pathway, but not SREBP-1c in mice. *J Biol Chem.* 2011 Nov 25; 286(47):40835-46. Epub 2011 Sep 12.

5. Totsuka K, Maeno T, Saito K, Kodama S, Asumi M, Yachi Y, Hiranuma Y, Shimano H, Yamada N, Ono Y, Naito T, Sone H. Self-reported fast eating is a potent predictor of development of impaired glucose tolerance in Japanese men and women: Tsukuba Medical Center Study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011 Dec; 94(3): e72-4. Epub 2011 Sep 9.

6. Saito R, Matsuzaka T, Karasawa T, Sekiya M, Okada N, Igarashi M, Matsumori R, Ishii K, Nakagawa Y, Iwasaki H, Kobayashi K, Yatoh S, Takahashi A, Sone H, Suzuki H, Yahagi N, Yamada N, Shimano H. Macrophage elov16 deficiency ameliorates foam cell formation and reduces atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011 Sep;31(9):1973-1979. Epub 2011 Aug 4.

7. Heianza Y, Hara S, Arase Y, Saito K, Fujiwara K, Tsuji H, Kodama S, Hsieh SD, Mori Y, Shimano H, Yamada N, Kosaka K, Sone H. HbA1c ≥ 5.7 - 6.4% and impaired fasting plasma glucose for diagnosis of prediabetes and risk of progression to diabetes in Japan (TOPOCS 3): a longitudinal cohort study. *Lancet.* 2011 Jul 9;378(9786):147-155. Epub 2011 Jun 24.

8. Amemiya-Kudo M, Oka J, Takeuchi Y, Okazaki H, Yamamoto T, Yahagi N, Matsuzaka K, Okazaki S, Osuga J, Yamada N, Murase T, Shimano H. Suppression of the

Pancreatic Duodenal Homeodomain Transcription Factor-1 (Pdx-1) Promoter by Sterol Regulatory Element-binding Protein-1c(SREBP-1c). *J Biol Chem* 2011 Aug; 12: 286(32): 27902-27914.

9. Yokote K, Shimano H, Urashima M, Teramoto T. Efficacy and safety of pitavastatin in Japanese patients with hypercholesterolemia: LIVES study and subanalysis. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2011 May; 9(5): 555-562.

10. Karasawa T, Takahashi A, Saito R, Sekiya M, Igarashi M, Iwasaki H, Miyahara S, Koyasu S, Nakagawa Y, Ishii K, Matsuzaka T, Kobayashi K, Yahagi N, Takekoshi K, Sone H, Yatoh S, Suzuki H, Yamada N, Shimano H. Sterol regulatory element-binding protein-1 determines plasma remnant lipoproteins and accelerates atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011; 31(8): 1788-1795.

11. Kodama S, Tanaka S, Heianza Y, Fujihara K, Horikawa C, Shimano H, Saito K, Yamada N, Ohashi Y, Sone H. Association Between Physical Activity and Risk of All-Cause Mortality and Cardiovascular Disease in Patients With Diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Care.* 2013 Feb;36(2):471-9.

12. Ikeda T, Ishii KA, Saito Y, Miura M, Otagiri A, Kawakami Y, Shimano H, Hara H, Takekoshi K. Inhibition of Autophagy Enhances Sunitinib-Induced Cytotoxicity in Rat Pheochromocytoma PC12 cells. *J Pharmacol Sci.* 2013 Jan 19;121(1):67-73.

13. Naka A, Iida KT, Nakagawa Y, Iwasaki H, Takeuchi Y, Satoh A, Matsuzaka T, Ishii KA,

- Kobayashi K, Yatoh S, Shimada M, Yahagi N, Suzuki H, Sone H, Yamada N, Shimano H. TFE3 inhibits myoblast differentiation in C2C12 cells via down-regulating gene expression of myogenin. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013 Jan 11;430(2):664-9.
14. Horikawa C, Kodama S, Tanaka S, Fujihara K, Hirasawa R, Yachi Y, Shimano H, Yamada N, Saito K, Sone H. Diabetes and risk of hearing impairment in adults: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Jan;98(1):51-8.
15. Kodama S, Horikawa C, Fujihara K, Heianza Y, Hirasawa R, Yachi Y, Sugawara A, Tanaka S, Shimano H, Iida KT, Saito K, Sone H. Comparisons of the strength of associations with future type 2 diabetes risk among anthropometric obesity indicators, including waist-to-height ratio: a meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2012 Dec 1;176(11):959-69.
16. Heianza Y, Arase Y, Tsuji H, Saito K, Amakawa K, Hsieh SD, Kodama S, Shimano H, Yamada N, Hara S, Sone H. Low lung function and risk of type 2 diabetes in Japanese men: the Toranomon Hospital Health Management Center Study 9 (TOPICS 9). *Mayo Clin Proc*. 2012 Sep;87(9):853-61.
17. Heianza Y, Arase Y, Hsieh SD, Saito K, Tsuji H, Kodama S, Tanaka S, Ohashi Y, Shimano H, Yamada N, Hara S, Sone H. Development of a new scoring system for predicting the 5 year incidence of type 2 diabetes in Japan: the Toranomon Hospital Health Management Center Study 6 (TOPICS 6). *Diabetologia*. 2012 Dec;55(12):3213-23.
18. Aita Y, Ishii KA, Saito Y, Ikeda T, Kawakami Y, Shimano H, Hara H, Takekoshi K. Sunitinib inhibits catecholamine synthesis and secretion in pheochromocytoma tumor cells by blocking VEGF receptor 2 via PLC-γ-related pathways. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012 Oct 15;303(8):E1006-14.
19. Fujihara K, Saito A, Heianza Y, Gibo H, Suzuki H, Shimano H, Saito K, Kodama S, Yamada N, Sone H. Impact of psychological stress caused by the great east japan earthquake on glycemic control in patients with diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2012 Oct;120(9):560-3.
20. Matsuzaka T, Atsumi A, Matsumori R, Nie T, Shinozaki H, Suzuki-Kemuriyama N, Kuba M, Nakagawa Y, Ishii K, Shimada M, Kobayashi K, Yatoh S, Takahashi A, Takekoshi K, Sone H, Yahagi N, Suzuki H, Murata S, Nakamuta M, Yamada N, Shimano H. Elovl6 promotes nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2012 Dec;56(6):2199-208.
21. Yoshino T, Kawai K, Miyazaki J, Kimura T, Ikeda A, Takaoka E, Suetomi T, Oikawa T, Kojima T, Iwasaki H, Shimano H, Nishiyama H. A case of acute adrenal insufficiency unmasked during sunitinib treatment for metastatic renal cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2012 Aug;42(8):764-6.
22. Sugawara A, Kawai K, Motohashi S, Saito K, Kodama S, Yachi Y, Hirasawa R, Shimano H, Yamazaki K, Sone H. HbA(1c) variability and the development of microalbuminuria in type 2 diabetes: Tsukuba Kawai Diabetes Registry 2. *Diabetologia*. 2012 Aug;55(8):2128-31.
23. Takeichi N, Midorikawa S, Watanabe A, Naing BT, Tamura H, Wakakuri-Kano T, Ishizaki A, Sugihara H, Nissato S, Saito Y,

- Aita Y, Ishii KA, Igarashi T, Kawakami Y, Hara H, Ikeda T, Shimizu K, Suzuki S, Shimano H, Kawamoto M, Shimada T, Watanabe T, Oikawa S, Takekoshi K. Identical germline mutations in the TMEM127 gene in two unrelated Japanese patients with bilateral pheochromocytoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Nov;77(5):707-14.
24. Heianza Y, Arase Y, Fujihara K, Tsuji H, Saito K, Hsieh SD, Kodama S, Shimano H, Yamada N, Hara S, Sone H. Screening for pre-diabetes to predict future diabetes using various cut-off points for HbA(1c) and impaired fasting glucose: the Toranomon Hospital Health Management Center Study 4 (TOPICS 4). *Diabet Med*. 2012 Sep;29(9):e279-85.
25. Heianza Y, Arase Y, Fujihara K, Tsuji H, Saito K, Hsieh SD, Kodama S, Shimano H, Yamada N, Hara S, Sone H. High normal HbA(1c) levels were associated with impaired insulin secretion without escalating insulin resistance in Japanese individuals: the Toranomon Hospital Health Management Center Study 8 (TOPICS 8). *Diabet Med*. 2012 Oct;29(10):1285-90.
26. Fujimoto Y, Nakagawa Y, Shingyouchi A, Tokushige N, Nakanishi N, Satoh A, Matsuzaka T, Ishii KA, Iwasaki H, Kobayashi K, Yatoh S, Suzuki H, Yahagi N, Urayama O, Yamada N, Shimano H. Dicer has a crucial role in the early stage of adipocyte differentiation, but not in lipid synthesis, in 3T3-L1 cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012 Apr 20;420(4):931-6.
27. Heianza Y, Arase Y, Fujihara K, Hsieh SD, Saito K, Tsuji H, Kodama S, Yahagi N, Shimano H, Yamada N, Hara S, Sone H. Longitudinal trajectories of HbA1c and fasting plasma glucose levels during the development of type 2 diabetes: the Toranomon Hospital Health Management Center Study 7 (TOPICS 7). *Diabetes Care*. 2012 May;35(5):1050-2.
28. Sone H, Tanaka S, Tanaka S, Iimuro S, Ishibashi S, Oikawa S, Shimano H, Katayama S, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N; Japan Diabetes Complications Study Group. Comparison of various lipid variables as predictors of coronary heart disease in Japanese men and women with type 2 diabetes: subanalysis of the Japan Diabetes Complications Study. *Diabetes Care*. 2012 May;35(5):1150-7.
29. Iwasaki H, Naka A, Iida KT, Nakagawa Y, Matsuzaka T, Ishii KA, Kobayashi K, Takahashi A, Yatoh S, Yahagi N, Sone H, Suzuki H, Yamada N, Shimano H. TFE3 regulates muscle metabolic gene expression, increases glycogen stores, and enhances insulin sensitivity in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012 Apr 1;302(7):E896-902.
30. Shimano H. Novel qualitative aspects of tissue fatty acids related to metabolic regulation: lessons from Elovl6 knockout. *Prog Lipid Res*. 2012 Jul;51(3):267-71.
31. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Horikawa C, Fujiwara K, Hirasawa R, Yachi Y, Sone Y, Tada Iida K, Shimano H, Ohashi Y, Yamada N, Sone H. Fasting and post-challenge glucose as quantitative cardiovascular risk factors: a meta-analysis. *J Atheroscler Thromb*. 2012;19(4):385-96.
32. Horikawa C, Kodama S, Yachi Y, Heianza Y, Hirasawa R, Ibe Y, Saito K, Shimano H, Yamada N, Sone H. Skipping breakfast and

prevalence of overweight and obesity in Asian and Pacific regions: a meta-analysis. *Prev Med*. 2011 Oct;53(4-5):260-7.

33. Hirasawa R, Saito K, Yachi Y, Ibe Y, Kodama S, Asumi M, Horikawa C, Saito A, Heianza Y, Kondo K, Shimano H, Sone H. Quality of Internet information related to the Mediterranean diet. *Public Health Nutr*. 2012 May;15(5):885-93.

34. Han SI, Komatsu Y, Murayama A, Steffensen KR, Nakagawa Y, Nakajima Y, Suzuki M, Oie S, Parini P, Vedin LL, Kishimoto H, Shimano H, Gustafsson JA, Yanagisawa J. ER ligands ameliorate fatty liver through a non-classical ER/LXR pathway. *Hepatology*. 2013 Nov 26. [Epub ahead of print]

35. Heianza Y, Arase Y, Kodama S, Hsieh SD, Tsuji H, Saito K, Shimano H, Hara S, Sone H. Effect of Postmenopausal Status and Age at Menopause on Type 2 Diabetes and Prediabetes in Japanese Individuals: Toranomon Hospital Health Management Center Study 17 (TOPICS 17). *Diabetes Care*. 2013 Oct 29. [Epub ahead of print]

36. Sunaga H, Matsui H, Ueno M, Maeno T, Iso T, Syamsunarno MR, Anjo S, Matsuzaka T, Shimano H, Yokoyama T, Kurabayashi M. Deranged fatty acid composition causes pulmonary fibrosis in Elov16-deficient mice. *Nat Commun*. 2013;4:2563.

37. Kodama S, Horikawa C, Fujihara K, Hirasawa R, Yachi Y, Yoshizawa S, Tanaka S, Sone Y, Shimano H, Iida KT, Saito K, Sone H. Use of high-normal levels of hemoglobin A1C and fasting plasma glucose for diabetes screening and prediction - A meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013; 29(8):680-92.

38. Izumida Y, Yahagi N, Takeuchi Y, Nishi M, Shikama A, Takarada A, Masuda Y, Kubota M, Matsuzaka T, Nakagawa Y, Iizuka Y, Itaka K, Kataoka K, Shioda S, Nijima A, Yamada T, Katagiri H, Nagai R, Yamada N, Kadowaki T, Shimano H. Glycogen shortage during fasting triggers liver-brain-adipose neurocircuitry to facilitate fat utilization. *Nat Commun*. 2013; Aug 13;4:2316.

39. Fujimoto Y, Nakagawa Y, Satoh A, Okuda K, Shingyouchi A, Naka A, Matsuzaka T, Iwasaki H, Kobayashi K, Yahagi N, Shimada M, Yatoh S, Suzuki H, Yogosawa S, Izumi T, Sone H, Urayama O, Yamada N, Shimano H. TFE3 Controls Lipid Metabolism in Adipose Tissue of Male Mice by Suppressing Lipolysis and Thermogenesis. *Endocrinology*. 2013; 154(10): 3577-3588.

40. Hirasawa R, Yachi Y, Yoshizawa S, Horikawa C, Heianza Y, Sugawara A, Sone Y, Kondo K, Shimano H, Saito K, Kodama S, Sone H. Quality and accuracy of Internet information concerning a healthy diet. *Int J Food Sci Nutr*. 2013; 64(8):1007-13.

41. Heianza Y, Arase Y, Kodama S, Hsieh SD, Tsuji H, Saito K, Shimano H, Hara S, Sone H. Association of living alone with the presence of undiagnosed diabetes in Japanese men: the role of modifiable risk factors for diabetes: Toranomon Hospital Health Management Center Study 13 (TOPICS 13). *Diabet Med*. 2013; 98(3):1051-60.

42. Ishida T, Ohta M, Nakakuki M, Kami H, Uchiyama R, Kawano H, Notsu T, Imada K, Shimano H. Distinct regulation of plasma LDL cholesterol by eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid in high fat diet-fed hamsters: Participation of cholesterol ester

transfer protein and LDL receptor. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2013 Apr;88(4):281-288.

43. Fujihara K, Suzuki H, Sato A, Kodama S, Heianza Y, Saito K, Iwasaki H, Kobayashi K, Yatoh S, Takahashi A, Yamada N, Sone H, Shimano H. Carotid Artery Plaque and LDL-to-HDL Cholesterol Ratio Predict Atherosclerotic Status in Coronary Arteries in Asymptomatic Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. J Atheroscler Thromb. 2013 May 29;20(5):452-464.

2. 学会発表

(学会発表)

1. 藤原和哉, 鈴木浩明, 佐藤明, 大崎芳典, 尾本美代子, 豊崎晶子, 平安座依子, 児玉暁, 斎藤和美, 小林和人, 矢藤繁, 高橋昭光, 山田信博, 曾根博仁, 島野仁. CT coronary angiography (CTA) による冠動脈不安定プラーク (VP) と関連する臨床指標に関する検討. 第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2011 年.
2. 島野仁, 藤原和哉, 岩崎仁, 小林和人, 矢藤繁, 高橋昭光, 鈴木浩明, 山田信博. 糖尿病患者の血中脂質管理における nonHDL コレステロールの有用性. 第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会.
3. Fujihara K, Suzuki H, Sato A, Ishizu T, Heianza Y, Kodama S, Saito K, Kobayashi K, Yatou S, Takahashi A, Yamada N, Sone H, Shimano H. Impact of serum lipid level on number of vulnerable coronary plaque (VP) detected by CT angiography (CTA) in asymptomatic patients with type 2 diabetes (T2DM). 第 43 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2011.
4. Fujihara K, Suzuki H, Sato A, Heianza Y, Kodama S, Saito K, Kobayashi K, Takahashi A, Yatou S, Yamada N, Sone H, Shimano H. Evaluation of clinical predictors of vulnerable coronary plaque

detected by CT angiography in asymptomatic patients with type 2 diabetes (T2DM). 71th American Diabetes Association Scientific Sessions, San Diego, USA, 2011.

5. Kazuya Fujihara, Hiroaki Suzuki, Akira Sato, Satoru Kodama, Yoriko Heianza, Tomoko Ishizu, Kazumi Saito, Hitoshi Iwasaki, Kazuto Kobayashi, Sigeru Yatoh, Akimitsu Takahashi, Nobuhiro Yamada, Hirohito Sone, Hitoshi Shimano. Comparison of Framingham risk score, UKPDS risk engine, maximum-IMT, and LDL-C/HDL-C ratio for predicting coronary plaque in asymptomatic patients with type 2 diabetes. 48th EASD annual meeting, Berlin, Germany, 2012
6. Tomotaka Yokoo, Kazutoshi Watanabe, Kaoruko Tada-Iida, Hiroaki Suzuki, Hitoshi Shimano, Masanobu Kawakami, Nobuhiro Yamada, Yasushi Okazaki, Hideo Toyoshima. Expression of IBCAP (intestine-derived beta cell augmenting promoter), an intestine specific secretory factor, induces insulin positive cells in the liver. 48th EASD annual meeting, Berlin, Germany, 2012
7. 藤田 晶子, 高橋 昭光, 岩淵 敦, 渋谷 正俊, 志鎌 明人, 岩崎 仁, 小林 和人, 矢藤 繁, 矢作直哉, 鴨田 知博, 鈴木 浩明, 島野 仁. GLP-1 分泌動態を検討した反応性低血糖の 2 症例. 第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2012
8. 篠崎 悠奈, 矢作 直也, 武内 謙憲, 西 真貴子, 中川 嘉, 石井 清朗, 松坂 賢, 岩崎 仁, 小林 和人, 矢藤 繁, 高橋 昭光, 曾根 博仁, 鈴木 浩明, 山田 信博, 島野 仁. 脂肪酸伸長酵素 ELOVL5 のエンハンサー領域の同定と SREBP による発現制御機構の解析. 第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2012
9. 岩崎 仁, 矢作 直也, 岩部 博子, 戸塚 久美子, 大畑 瞳, 須藤 玲子, 吉田 光歩, 伊藤 由美子, 鈴木 康裕, 松田 ひとみ, 高木 聡, 渋谷 正俊, 小林 和人, 矢藤 繁, 高橋 昭光, 鈴木 浩明,