

山田 信博, 島野 仁. 当院での世界糖尿病デーイベントにおける指先採血で測定可能なHbA1c測定機器を用いた、糖尿病早期発見の取り組み.

第55回日本糖尿病学会年次学術集会, 2012

10. 松坂 賢, 齋藤 亮, 唐澤 直義, 松森 理恵, 煙山 紀子, 中川 嘉, 石井 清朗, 岩崎 仁, 小林 和人, 矢藤 繁, 高橋 昭光, 曾根 博仁, 鈴木 浩明, 矢作 直也, 山田 信博, 島野 仁. マクロファージ泡沫化および動脈硬化における脂肪酸伸長酵素 Elovl6 の役割. 第55回日本糖尿病学会年次学術集会, 2012

11. 藤原 和哉, 鈴木 浩明, 佐藤 明, 大崎 芳典, 尾本 美代子, 豊島 晶子, 平安座 依子, 児玉 暁, 齋藤 和美, 小林 和人, 矢藤 繁, 高橋 昭光, 山田 信博, 曾根 博仁, 島野 仁. フラミンガムリスクスコア、UKPDS リスクエンジン、max-IMT、LDL/HDL 比による冠動脈病変予測能に関する検討. 第55回日本糖尿病学会年次学術集会, 2012

12. 矢藤 繁, 松坂 賢, 高木 聡, 志鎌 明人, 豊崎 晶子, 尾本 美代子, 渋谷 正俊, 岩崎 仁, 小林 和人, 高橋 昭光, 鈴木 浩明, 島野 仁. 2型糖尿病患者における血中脂肪酸組成と内臓脂肪面積の関係についての検討. 第55回日本糖尿病学会年次学術集会, 2012

13. 志鎌明人, 渋谷正俊, 豊崎晶子, 岩崎仁, 小林和人, 矢藤繁, 高橋昭光, 矢作直也, 鈴木浩明, 島野仁. 中枢性塩類喪失症候群を合併した下垂体卒中の1例. 第21回臨床内分泌代謝 Update, 2012

14. 宜保英彦, 藤原和哉, 小林和人, 高橋昭光, 矢藤繁, 鈴木浩明, 島野仁, 山田信博, 曾根博仁. 横紋筋融解症、急性心筋炎から救命しえた劇症1型糖尿病の1例. 第21回臨床内分泌代謝 Update, 2012

15. Sakiko Yoshizawa, Yuriko Heianza, Yasuji Arase, Kazumi Saito, Shiun Dong Hsieh, Hiroshi Tsuji, Osamu Hanyu, Akiko Suzuki, Shiro Tanaka, Satoru Kodama, Hitoshi Shimano,

Shigeko Hara, Hirohito Sone; Comparison of Various Body Mass Index Histories to Identify Undiagnosed Diabetes in Japanese Men and Women: Toranomon Hospital Health Management Center Study (Topics). (Poster Session), APDO Symposium 2013 (Tokyo International Form) 2013.10.12(sat)-10.13(sun)

16. Yuriko Heianza, Yasuji Arase, Satoru Kodama, Akiko Suzuki, Kazumi Saito, Shiun Dong Hsieh, Hitoshi Shimano, Shigeko Hara, Hirohito Sone; Prediction of the Development of Hypertension by Body Mass Index History in Japan: Toranomon Hospital Health Management Center Study (Topics). (Poster Session), APDO Symposium 2013 (Tokyo International Form) 2013.10.12(sat)-10.13(sun)

17. Yuriko Heianza, Yasuji Arase, Satoru Kodama, Osamu Hanyu, Kazumi Saito, Shiun Dong Hsieh, Hitoshi Shimano, Shigeko Hara, Hirohito Sone; Trajectory of Body Mass Index Before the Development of Diabetes in Japanese Men: Toranomon Hospital Health Management Center Study (Topics). (Poster Session), APDO Symposium 2013 (Tokyo International Form) 2013.10.12(sat)-10.13(sun)

18. 久保田みどり, 矢作直也, 武内謙憲, 志鎌明人, 松坂賢, 中川嘉, 升田紫, 西真貴子, 泉田欣彦, 飯塚陽子, 山田信博, 島野仁, 門脇孝: 脂肪細胞のインスリン抵抗性における p21 WAF1/CIP1 の関与の分子機構の解明 (ポスター), 第34回日本肥満学会 (東京国際フォーラム) 2013. 10. 11(金)-10. 12(土)

19. 泉田欣彦, 矢作直也, 武内謙憲, 山田哲也, 西真貴子, 升田紫, 久保田みどり, 志鎌明人, 宝田亜矢子, 高梨幹生, 高瀬暁, 岡崎佐智子, 飯塚陽子, 岡崎啓明, 塩田清二, 片桐秀樹, 岡芳知, 山田信博, 島野仁, 門脇孝: 飢餓において神経が肝の貯蔵グリコーゲン減少を感知して脂肪酸系エネルギー利用を促す (一般演題口演),

第 34 回日本肥満学会 (東京国際フォーラム)
2013. 10. 11(金)-10. 12(土)

20. 煙山(鈴木)紀子、松坂賢、所司慶太、加藤淳子、唐ネ、久芳素子、岩崎仁、小林和人、矢藤繁、石井清明、中川嘉、嶋田昌子、矢作直也、鈴木浩明、山田信博、島野仁：脂肪酸伸長酵素 Elovl6 欠損マウスにおける食餌嗜好性への影響 (一般演題口演)、第 34 回日本肥満学会 (東京国際フォーラム) 2013. 10. 11(金)-10. 12(土)

21. 松坂賢、渥美綾香、煙山紀子、山田信博、島野仁：非アルコール性脂肪性肝炎における脂肪酸伸長酵素 Elovl6 の役割 (一般演題口演)、第 34 回日本肥満学会 (東京国際フォーラム) 2013. 10. 11(金)-10. 12(土)

22. 矢藤繁、渋谷正俊、岩崎仁、小林和人、矢作直也、鈴木浩明、島野仁：副腎インシデンタローマとして発見された小さな褐色細胞腫の 1 例 (一般演題)、第 14 回日本内分泌学会関東甲信越支部 学術集会 (パシフィコ横浜) 2013.9.28(土) (会期：2013.9.27(金)-9.28(土))

23. 島野仁：脂質の質に視点を置いた代謝異常と心血管病治療戦略 (シンポジウム 臨床「代謝異常と心血管病」)、第 21 回日本血管生物医学学会学術集会 (千里阪急ホテル) 2013.9.28(土) (会期：2013.9.26(木)-9.28(土))

24. 奥田佳菜子、中川 嘉、島野仁：TFE3 は脂肪組織での脂肪分解と熱産生を抑制することで脂質代謝を制御する (ポスター)、第 18 回アディポサイエンス・シンポジウム (大阪千里ライフサイエンスセンター) 2013.8.24(土)

25. 島野仁 (研究代表者)、松坂 賢 (連携研究者)：脂肪酸伸長酵素 Elovl6 欠損マウスにおけるシヨ糖嗜好性亢進機序の解明 (平成 25 年度～26 年度)、新学術領域研究 (研究領域提案型)「食欲と脂肪蓄積の制御と破綻の分子基盤の解明」第 4 回班会議 (大阪千里ライフサイエンスセンター) 2013.8.22(木)-23(金)

26. 藤原和哉他：2 型糖尿病患者における

MDA-LDL を用いた脂質指標の冠動脈狭窄病変予測能の検討 (ポスター)、第 45 回日本動脈硬化学会総会・学術集会 (京王プラザホテル) 2013.7.19(金) (会期：2013.7.18(木)-7.19(金))

27. 泉田欣彦他：飢餓において神経が肝の貯蔵グリコーゲン減少を感知して脂肪酸系エネルギー利用を促す (ポスター)、第 45 回日本動脈硬化学会総会・学術集会 (京王プラザホテル) 2013.7.19(金) (会期：2013.7.18(木)-7.19(金))

28. 久保田みどり他：細胞周期調節因子 p21WAF1/CIP1 による糖代謝制御機構の解明 (ポスター)、第 45 回日本動脈硬化学会総会・学術集会 (京王プラザホテル) 2013.7.19(金) (会期：2013.7.18(木)-7.19(金))

29. 武内謙憲他：KLF5 の新機能—糖代謝と脂質代謝の新たな接点 (ポスター)、第 45 回日本動脈硬化学会総会・学術集会 (京王プラザホテル) 2013.7.19(金) (会期：2013.7.18(木)-7.19(金))

30. 久芳素子他：脂肪酸伸長酵素 Elovl6 の欠損は高コレステロール食誘導性脂肪肝を改善する (ポスター)、第 45 回日本動脈硬化学会総会・学術集会 (京王プラザホテル) 2013.7.18(金) (会期：2013.7.18(木)-7.19(金))

31. 西真貴子他：脂肪組織における in vivo Ad-luc 法による fatty acid synthase のプロモーター解析 (ポスター)、第 45 回日本動脈硬化学会総会・学術集会 (京王プラザホテル) 2013.7.19(金) (会期：2013.7.18(木)-7.19(金))

32. Hitoshi Shimano：Quality control of lipids: a novel aspect in metabolic risks and atherosclerosis. (English Session)、第 45 回日本動脈硬化学会総会・学術集会 (京王プラザホテル) 2013.7.19(金) (会期：2013.7.18(木)-7.19(金))

33. 志鎌明人、矢作直也、武内謙憲、西真貴子、宝田亜矢子、升田紫、久保田みどり、泉田欣彦、松坂賢、中川嘉、岩崎仁、小林和人、矢藤繁、鈴木浩明、山田信博、門脇孝、島野仁：apoE 遺伝子プロモーターの TFEL scan 解析、第 56 回日

本糖尿病学会年次学術集会総会（熊本市民会館）
2013. 5. 16(木)～18(土)

34. 武内謙憲、矢作直也、西真貴子、志鎌明人、
宝田亜矢子、升田紫、久保田みどり、泉田欣彦、
山本隆史、石井清朗、松坂賢、中川嘉、位高啓
史、片岡一則、永井良三、山田信博、門脇孝、
島野仁：KLF15 の新機能—糖代謝と脂質代謝の新
たな接点、第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会
総会（熊本市民会館）2013. 5. 16(木)～18(土)

35. 煙山（鈴木）紀子、松坂賢、所司慶太、加藤
淳子、唐ネ、久芳素子、岩崎仁、小林和人、矢
藤繁、石井清朗、中川嘉、嶋田昌子、矢作直也、
鈴木浩明、山田信博、島野仁：脂肪酸伸長酵素
Elovl6 欠損マウスの摂食行動解析、第 56 回日本
糖尿病学会年次学術集会総会（熊本市民会館）
2013. 5. 16(木)～18(土)

36. 平安座依子、原茂子、児玉暁、謝勲東、羽入
修、齋藤和美、山田信博、島野仁、荒瀬康司、
曾根博仁：単身生活と未診断 2 型糖尿病に関す
る大規模検討：Toranomom Hospital Health
Management Center Study (TOPICS)、第 56 回日
本糖尿病学会年次学術集会総会（熊本市民会館）
2013. 5. 16(木)～18(土)

37. 西真貴子、矢作直也、武内謙憲、志鎌明人、
石井清朗、松坂賢、中川嘉、升田紫、久保田み
どり、泉田欣彦、飯塚陽子、山田信博、島野仁、
門脇孝：脂肪組織における in vivo Ad-Iuc 構に
よる fatty acid synthase のプロモーター解析、
第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会総会（熊本
市民会館）2013. 5. 16(木)～18(土)

38. 久保田みどり、矢作直也、武内謙憲、松坂賢、
中川嘉、西真貴子、泉田欣彦、飯塚陽子、山田
信博、島野仁、門脇孝：脂肪細胞のインスリン
抵抗性における p21 WAF1/CIP1 の関与の分子機
構、第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会総会（熊
本市民会館）2013. 5. 16(木)～18(土)

39. 矢藤繁、志鎌明人、高木聡、岩崎仁、小林和
人、矢作直也、鈴木浩明、須藤玲子、高木彩、

木村かよ、杉本佳奈美、伊藤由実子、高橋弘文、
岩部博子、鈴木康裕、横井麻加、大畑瞳、及川
仁、島野仁：一般市民向け世界糖尿病デーイ
ベントでの指先採血による HbA1c 測定と体組成測
定の有用性に関する検討、第 56 回日本糖尿病学
会年次学術集会総会（熊本市民会館）
2013. 5. 16(木)～18(土)

40. 横尾友隆、渡邊和寿、飯田薫子、鈴木浩明、
島野仁、菅原泉、石川三衛、川上正舒、山田信
博、岡崎康司、豊島秀男：新規消化管ホルモン
IBCAP による膵β細胞分化・増殖作用の解析、第
56 回日本糖尿病学会年次学術集会総会（熊本市
民会館）2013. 5. 16(木)～18(土)

41. 升田紫、矢作直也、武内謙憲、西真貴子、久
保田みどり、泉田欣彦、飯塚陽子、位高啓史、
片岡一則、山田信博、島野仁、門脇孝：多価不
飽和脂肪酸(PUFA)による SREBP-1 特異的な抑制
機序の解明、第 56 回日本糖尿病学会年次学術集
会総会（熊本市民会館）2013. 5. 16(木)～18(土)

42. 泉田欣彦、矢作直也、武内謙憲、山田哲也、
西真貴子、升田紫、久保田みどり、志鎌明人、
宝田亜矢子、高梨幹生、高瀬暁、岡崎佐智子、
飯塚陽子、岡崎啓明、塩田清二、位高啓史、片
岡一則、新島旭、片岡秀樹、岡芳知、山田信博、
島野仁、門脇孝：飢餓において神経が肝の貯蔵
グリコーゲン減少を感知して脂肪酸系エネルギー
利用を促す、第 56 回日本糖尿病学会年次学術
集会総会（熊本市民会館）2013. 5. 16(木)～
18(土)

43. 中川嘉、佐藤葵、松坂賢、岩崎仁、小林和人、
矢藤繁、嶋田昌子、矢作直也、山田信博、鈴木
浩明、島野仁：糖・脂質代謝調節における
CREBH-PPARα 相互作用の解明、第 56 回日本糖尿
病学会年次学術集会総会（熊本市民会館）
2013. 5. 16(木)～18(土)

44. 松坂賢、渥美綾香、唐ネ、煙山紀子、久芳素
子、中川嘉、嶋田昌子、小林和人、矢藤繁、高
橋昭光、曾根博仁、矢作直也、鈴木浩明、中牟

田誠、山田信博、島野仁：非アルコール性脂肪性肝炎における脂肪酸伸長酵素 Elovl6 の役割、第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会総会（熊本市市民会館）2013. 5. 16(木)～18(土)

45. 中川嘉、島野仁：糖・脂質代謝調節における絶食応答転写因子 CREBH の機能（シンポジウム）、第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会総会（熊本市市民会館）2013. 5. 16(木)～18(土)

46. 島野仁：実験動物研究から見えてくる生活習慣病の基礎から治療・予防～脂質の質に視点を置いた新たな戦略～（市民公開講座）、第 60 回日本実験動物学会総会（つくば国際会議場）2013. 5. 15(水)～17(金)

47. 島野仁：脂質の質に視点を置いた生活習慣病治療戦略（ランチョンセミナー）、第 86 回日本内分泌学会学術総会（仙台青葉城本丸会館）2013. 4. 27(土)（会期：2013. 4. 25-2013. 4. 27)

48. 唐ネ、松坂賢、鈴木真璃衣、中野雄太、煙山（鈴木）紀子、久芳素子、岩崎仁、小林和人、矢藤繁、石井清明、中川嘉、嶋田昌子、矢作直也、鈴木浩明、山田信博、島野仁：膵β細胞における脂肪酸伸長酵素 Elovl6 の機能解析（一般演題口演）第 86 回日本内分泌学会学術総会（仙台青葉城本丸会館）2013. 4. 26(金)（会期：2013. 4. 25-2013. 4. 27)

49. 豊島秀男、横尾友隆、鈴木浩明、島野仁、石川三衛、川上正舒、山田信博、岡崎康司：消化管ホルモン IBCAP による膵β細胞分化増殖に与える影響（一般演題ポスター）第 86 回日本内分泌学会学術総会（仙台青葉城本丸会館）2013. 4. 25(木)（会期：2013. 4. 25-2013. 4. 27)

50. 煙山（鈴木）紀子、松坂賢、所司慶太、加藤淳子、唐ネ、久芳素子、岩崎仁、小林和人、矢藤繁、石井清明、中川嘉、嶋田昌子、矢作直也、鈴木浩明、山田信博、島野仁：脂肪酸伸長酵素 Elovl6 欠損マウスはシヨ糖嗜好性が亢進する（一般演題口演）第 86 回日本内分泌学会学術総会（仙台青葉城本丸会館）2013. 4. 25(木)（会期：

2013. 4. 25-2013. 4. 27)

51. Hitoshi Shimano：Journey for sightseeing energy metabolism from metabo to brain. The 1st Annual IIIS Symposium(Tsukuba International Congress Center) 2013. 3. 27(水)

52. 島野仁：リピッドサイエンスからみた動脈硬化性疾患予防の展望（教育講演）、日本動脈硬化学会 第 13 回動脈硬化教育フォーラム（国立京都国際会館）2013.2.3(日)

53. 古川祥子、矢藤繁、村山友樹、高木聡、渋谷正俊、岩崎仁、小林和人、高橋昭光、矢作直也、鈴木浩明、島野仁：膵頭十二指腸切除術後に脂肪肝の増悪を認めた膵性糖尿病・吸収不良症候群の一例、第 50 回日本糖尿病学会関東甲信越地方会（パシフィコ横浜）2013.1.26(土)

54. 戸塚久美子、岩部博子、藤原剛司、高橋弘文、浅見暁子、崎野美和、江口清、上野友之、加藤寿々恵、川村美幸、菊池裕美、染谷あゆみ、鈴木浩明、島野仁：多職種連携による嚥下訓練食改訂の取り組み、第 16 回日本病態栄養学会年次学術集会（国立京都会館）2013.1.12(土)-13(日)

55. 平安座依子、原茂子、謝勲東、齋藤和美、辻裕之、児玉暁、荒瀬康司、島野仁、山田信博、曾根博仁：糖尿病スクーリングスコアの開発とその後の発症リスク予測可能性の検討：TOPICS、第 16 回日本病態栄養学会年次学術集会（国立京都会館）2013.1.12(土)-13(日)

56. 平安座依子、原茂子、謝勲東、齋藤和美、辻裕之、児玉暁、荒瀬康司、島野仁、山田信博、曾根博仁：飲酒パターンと 2 型糖尿病発症リスク-10 年間の縦断調査：TOPICS、第 16 回日本病態栄養学会年次学術集会（国立京都会館）2013.1.12(土)-13(日)

57. 岩部博子、藤原剛司、高橋弘文、浅見暁子、戸塚久美子、崎野美和、鈴木浩明、島野仁、溝上裕士、正田純一：胃内バルーン留置術後の継続的な栄養指導の実施により肝機能および耐糖能改善を認めた一例、第 16 回日本病態栄養学

(日)

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

Figure 1. リスクスコアの3分位と冠動脈病変(50%狭窄以上)の割合

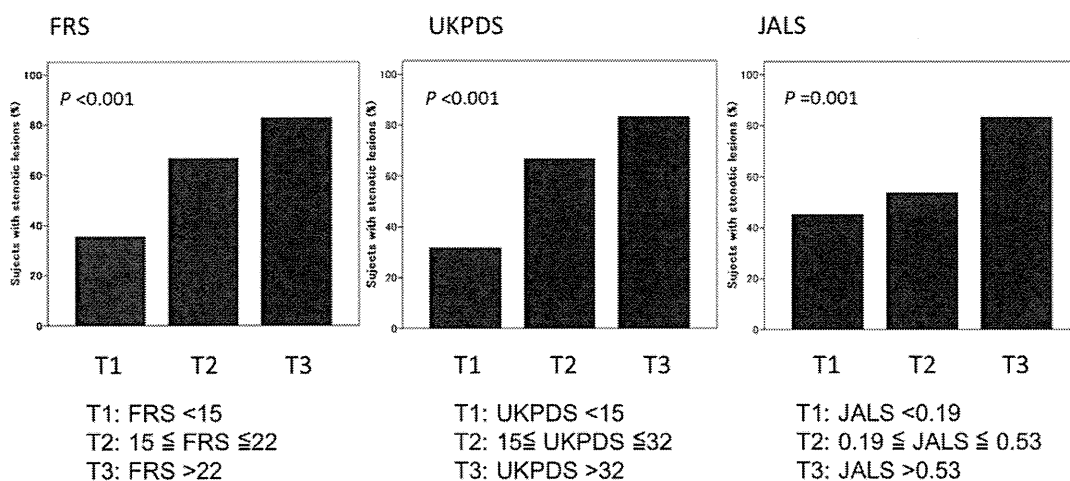


Figure 2. Max-IMT(三分位)とリスクスコアの組み合わせと冠動脈病変

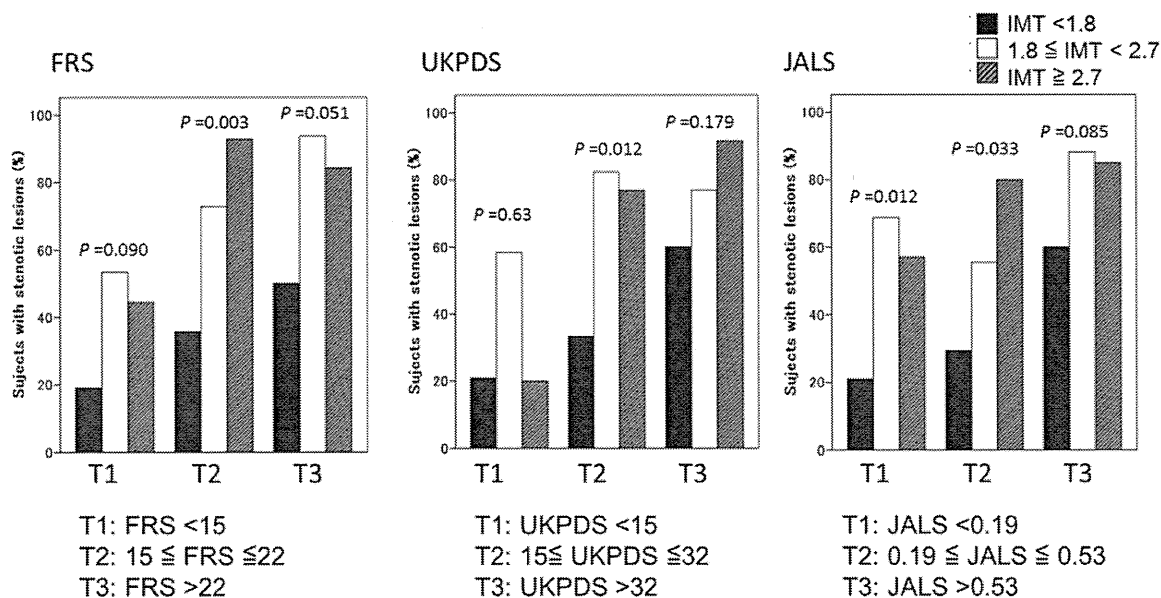
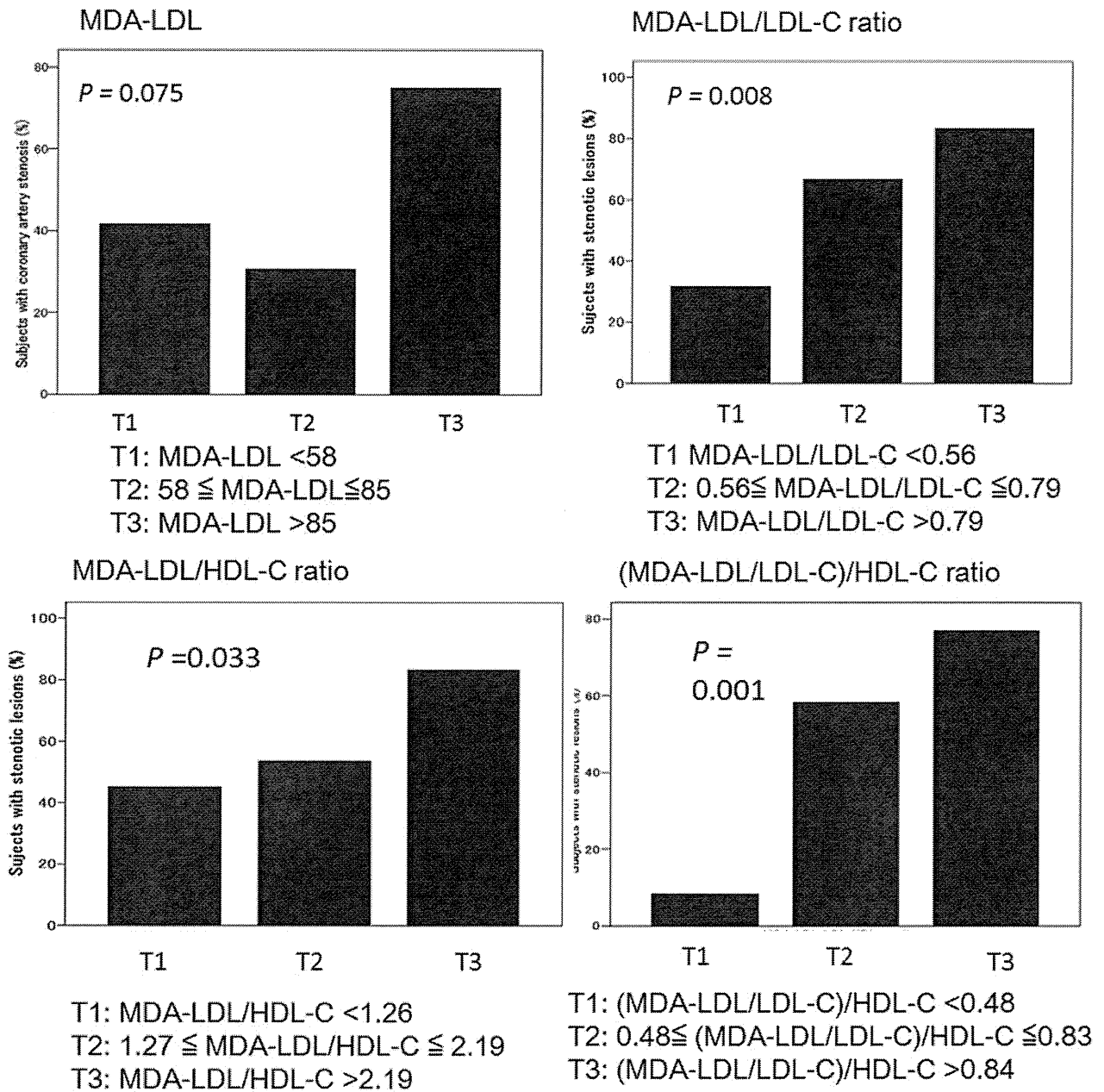


Figure 3. 各脂質パラメーターの3分位と冠動脈狭窄(50%≥)の割合



研究要旨 1 当科及び関連施設での家族性高コレステロール血症(FH)患者の動脈硬化性疾患合併と遺伝子変異の関連を検討した。2.当該地区の原発性高脂血症患者に対する病診連携状況について調査した。3. 全国規模の糖尿病コホート研究にて動脈硬化性疾患合併要因を年代別に検討し、高脂血症薬の作用及び作用機序を検討した。

方法 1.当科及び関連施設の FH 通院患者 80 名を高齢者、非高齢者に分類し、動脈硬化性疾患合併、遺伝子変異の関連及び検査値等を比較した。頸動脈エコー及び血流依存性血管拡張反応(FMD)、遺伝子変異(主要 6 因子)、PCSK9 蛋白質定量を行い、関連血液成績等と比較した。2.当該地区の原発性高脂血症患者にの病診連携状況を当科対象に解析した。3. 全国 40 病院で2型糖尿病患者 4014 名(平均 67 歳)の前向きコホート研究を施行し、5.5 年及び 8.8 年経過時の虚血性心疾患、脳血管障害(IHD,CVA)及び三大合併症の危険因子を検討した。ケースコホート研究は 405 名のサブコホートにて 5.5 年時の IHD/CVA への高脂血症治療薬の効果を検討した。

結果 1.FH 患者:非高齢者 39 名,高齢者 41 名, IHD/CVA の合併は各々 37, 27%, LDL 受容体変異を 50%に,PCSK9 ヘテロダイマー,フリーフラグメント高値を 10%に認めたが例数も少なく IHG 自体との関連等は有意ではなかった。FMD は IMT や直近の脂質成績には比例せず、閉経、年齢及び一定期間の LDL コントロールの関与が示唆された。2.過去3年間に東海三県の大学,公立病院小児科,産婦人科より 20 件の相談を受け小児脂質異常症への関心が示された。FHhomo (疑)、FH 重症ヘテロ等様々な疾患が示唆された。3. 5.5 年経過時 3378 例:追跡率 84%で、登録時糖尿病罹患期間 9.6±8.0 年。IHD 152 例,発症率 0.78%,CVA 104 例,0.56%を認めた。IHD:非高齢者で HbA1C 値、前期高齢者に LDL/HDL 比、後期高齢者は HDL-C が、CVA:高齢者に HDL-C が負の risk だった。8.8 年で IHD,CVA,死亡は各々 218,138,144 例認め、IHD は後期高齢者で登録時 LDL-C が、CVA は全年代で登録時低 HDL-C が risk で、年代により危険因子が異なっていた。ケースコホート研究ではスタチン無投薬群では IHD,CVA 共加齢にて発症率が上昇した。IHD ではスタチン新規継続群の発症率が高く、スタチン効果は不十分であったが CVA では非服薬者の発症率が高く、CVA は服薬者の発症率が半減し、直接作用の影響が強い傾向にあった。

A. 研究目的 1 当科及び関連施設でも家族性高コレステロール血症(FH)患者の高齢化がすすむ。近年、LDL 受容体異常とされる FH の遺伝子異常は 6 割程度は詳細に探索可能になり知見も増えている。高齢者の比較的多い報告者所属施設及び関連施設にて動脈硬化性疾患合併と遺伝子変異の関連を検討した。2. 当該研究班の班員名簿が難病情報センターの HP に掲載され、動脈硬化学会による診断基準等の改訂が周知されるに連れ、近隣病院から当該地区の原発性高脂血症患者に対する問い合わせが増えている。当該施設を対象に、原発性高脂血症の病診連携状況について調査した。3. 全国規模の糖尿病コホートにて動脈硬化性疾患合併要因を脂質を中心に年代別に検討した。同研究対象患者の高脂血症薬の作用及び作用機序を検討した。

B. 研究方法

1.当科及び関連施設の FH 通院外来患者 80 名を高年齢者、非高齢者に分類し、動脈硬化性疾患合併 (IHD,CVA) と遺伝子変異の関連を検討した。頸動脈エコー及び血流依存性血管拡張反応(FMD)、関連血液成績等と遺伝子変異(主要 6 因子)、PCSK9 蛋白質定量を行い、比較検討した。FH ヘテロ罹患者の高齢化と動脈硬化性疾患罹患度を検討した。

2.当該地区の原発性高脂血症患者に対する病診連携状況を過去 3 年間当科対象に解析した。

3. 全国 40 病院にて 2004 年より前向きコホート研究として施行している 2 型糖尿病患者 4014 名(平均 67 歳)の 5.5 年及び 8.8 年経過時の虚血性心疾患、脳血管障害(IHD,CVA)及び三大合併症の危険因子を検討した。ケースコホート研究は上記 4014 名より、研究開始時に選定した 405 名のサブコホートと、今回は 5.5 年時点での IHD/CVA 罹患患者 256 名に対し、登録時からイベント発症直前又は 5.5 年経過時まで毎年

採血結果及び治療薬を調査し、治療薬変更時はその直前値を調べる事で、薬剤効果と動脈硬化性疾患への高脂血症治療薬-主としてスタチンの効果を検討した。

(倫理面への配慮)

いずれの研究も名古屋大学医学部倫理委員会で試験の妥当性を検討し承認をえた。

C. 研究結果

1.FH患者: 65歳で区分すると非高齢者は39名,高齢者は41名, 調査時までのIHD/CVAの合併は各々37, 27%, LDL受容体変異を50%に, PCSK9ヘテロダイマー, フリーフラグメント高値を10%に認めた。例数も少なくIHD,CVAとの関連には有意差を認めなかった。FMDはIMTや直近の脂質成績には比例せず、閉経、年齢及び一定期間のLDLコントロールの関与が示唆された。

2.過去3年間に東海三県の大学,公立病院小児科,産婦人科より20件の相談を受け小児脂質異常症への関心を感じた。FH homo疑, FH重症ヘテロ, リポプロテインリパーゼ変異体等様々な疾患が示唆された。

3.5.5年経過時3,378例:追跡率84%で、登録時糖尿病罹病期間9.6±8.0年。IHD152例,発症率0.78%, CVA104例,0.56%を認めた。IHD:非高齢者でHbA1C値、前期高齢者にLDL/HDL比、後期高齢者はHDLが、CVA:後期高齢者にHDL-Cが負のriskだった。8.8年ではIHD,CVA,死亡は各々218,138,144例認め、IHDは後期高齢者で登録時LDL-Cが、CVAは全年代で登録時低HDL-Cがriskで、年代により危険因子が異なった。ケースコホート研究ではスタチン無投薬群ではIHD,CVA共加齢にて発症率が上昇した。IHDはスタチン新規継続群の発症率が高く、スタチン効果は不十分であったがCVAでは非服薬者の発症率が高く、CVAは服薬者の発症率が半減し、直接作用の影響が強い傾向にあった。

D. 考察

1.①家族性高コレステロール血症(FH)の遺伝子変異がLDL受容体に限らず、PCSK9等にも及ぶ事が報告され、一般にも受け入れられつつ有る。一方、スタチン製剤の普及等でFHが少なからず見落とされ、通常の脂質異常症患者として治療されてい

る危険性が指摘されている。生下時から脂質異常症を認めるため、成人検診時等では同程度の脂質異常症でも冠動脈疾患罹患率は高い。常染色体優性遺伝であるがために家族調査は必須である。FHの原因遺伝子検索が研究段階から普及段階へひろがる一步と考えたい。②高齢のFH患者も度々経験する。これまでの当科の検討では、遺伝子変異の特性はまだ不明だが、後期高齢者を中心に今後も検討を進めていく意義が有ると考える。③FH患者に冠動脈疾患が早発する事は周知されるが、種々応用される各種動脈硬化症のバイオマーカー(血液検査やFMDやIMT等の画像診断)で、何れが有用かの検討は意外に少ない。当研究班が先頭に立ち調査検討する時期に来ているように思われる。

2.④報告者所属地域の影響もあるのか。過去3年間に東海三県の大学,公立病院小児科,産婦人科より20件の相談を受け小児脂質異常症への関心が強い事が明らかになった。従来は関連の班員の先生方に随時遺伝子検索を依頼し、病態や家族歴により市販6項目でのスクリーニングにとどめたり、必ずしも系統的解析は出来ていなかった。当研究班でも各班員施設で経験した症例の遺伝子スクリーニングを一体的に可能にすべく努力がなされている。一層の進展を期待したい。

3. 後期高齢者1000名余りを含む2型糖尿病患者コホート研究も9年度調査を迎えた。追跡率がやや低下したが、今後、介護要因等までのsurrogate markerを探索していきたい。⑤HDL-CとCVAの関連はlegend効果も含め大変興味深く、本邦ならではの研究と自負する。⑥更に我々はコホート研究での薬効評価と言う興味深い研究を進めている。脂質異常症治療薬の約9割を占めるスタチン製剤がIHDとCVAに対照的な効果を示した事は興味深い。所謂 healthy effectを含め今後更に、その直接作用につき、検討解析を進めていく予定である。

E. 結論

1)FH患者は、65歳で区分すると高齢者が5割以上を占めたが、IHD/CVAの合併率は同世代者に比し有意に高値であった。LDL受容体変異を50%に、PCSK9ヘテロダイマー,フリーフラグメント高値を10%に認めたが例数も少なくIHD等との関連はまだ認められなかった。FMDはIMTをIHDの

surrogate marker にと検討したが、まだ有意な成績はでていない。東海三県の大学,公立病院小児科,産婦人科より小児脂質異常症を中心に想像以上の相談を受けている。報告者が老年内科所属で、通常の医師会講演等でも、家族性高コレステロール血症の一般的な話になりがちである事を考慮すると、実数はかなり多いはずで、班としての対応も求められると思われた。2型糖尿病コホート研究の結果は FH の重症性、特殊性を考慮する上でも貴重な成績と考える。また薬剤効果についての検討も課題が多く今後更に進めていくべきものと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1: [Hayashi T](#), Nomura H, Ina K, Kato T, Hirose T, Nonogaki Z, Suzuki Y. Place of death for the elderly in need of end-of-life home care: A study in Japan Arch Gerontol Geriatr 2011;53:242-244
- 2: Claudio Napoli, Francesco Cacciatore, [Hayashi T](#), Amelia Casamassimi, Costanza Casini, Mohammed Al-Omran, Louis J. Ignarro Endothelial Progenitor Cells as Therapeutic Agents in the Microcirculation. Atherosclerosis 2011; 215:9-22
- 3: Matsui-Hirai H, [Hayashi T](#), Yamamoto S, Ina K, Maeda M, Kotani H, Iguchi A, Ignarro L.J., Hattori Y. Dose-Dependent Modulatory Effects of Insulin on Glucose-induced Endothelial Senescence in vitro and in vivo: A Relationship between Telomeres and Nitric Oxide. J Pharmacol Exp Ther 2011;337:591-599
- 4: [Hayashi T](#), Kawashima S, Nomura H, Itoh H, Watanabe H, Ohru T, Yokote K, Sone H, Hattori Y, Yoshizumi M, Ina K, Kubota K; Japan Cholesterol and Diabetes Mellitus Investigation Group. Age, gender, insulin and blood glucose control status alter the risk of ischemic heart disease and stroke among elderly diabetic patients. Cardiovasc Diabetol. 2011;10:86-91.
- 5: [Hayashi T](#), Ina K, Maeda M, Nomura H. The effects of selective estrogen receptor modulator treatment following hormone replacement therapy on elderly postmenopausal women with osteoporosis. Nitric Oxide. 2011;24:199-203.
- 6: Hirai H, Kanaya R, Maeda M, Qunfang D, Ina K, [Hayashi T](#). The role of insulin growth factor on

- atherosclerosis and endothelial function: the effect on hyperlipidemia and aging. Life Sci. 2011;88:425-431.
- 7: Ina K, [Hayashi T](#), Nomura H, Ishitsuka A, Hirai H, Iguchi A. Depression, quality of life (QoL) and will to live of community-dwelling postmenopausal women in three Asian countries: Korea, China and Japan. Arch Gerontol Geriatr. 2011;53:8-12.
 - 8: 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. 2012;19:1-12
 - 9: Ochiai M, [Hayashi T](#), Morita M, Ina K, Maeda M, Watanabe F, Morishita K Short-term effects of L-citrulline supplementation on arterial stiffness in middle-aged men Int. J. Cardiology 2012 ; 155: 257-261
 - 10: 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. 2012;19:207-212
 - 11: 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. 2012;19:105-114
 - 12: [Hayashi T](#), Kawashima S, Nomura H, Itoh H, Watanabe H, Ohru T, Yokote K, Sone H, Hattori Y, Yoshizumi M, Ina K, Kubota K; Japan Cholesterol and Diabetes Mellitus Investigation Group. Metabolic predictors of ischemic heart disease and cerebrovascular attack in elderly diabetic individuals: difference in risk by age. Cardiovascular Diabetology 2013 12:10. doi: 10.1186/1475-2840-12-10.
 - 13: Ina K, Hayashi T, Araki A, Kawashima S, Sone H, Watanabe H, Ohru T, Yokote K, Takemoto M, Kubota K, Noda M, Noto H, Ding QF, Zhang J, Yu ZY, Yoon BK, Nomura H, Kuzuya M; Japan CDM Group. Importance of high-density lipoprotein cholesterol levels in elderly diabetic individuals with type IIb dyslipidemia: A 2-year survey of cardiovascular events. Geriatr Gerontol Int. 2013 doi: 10.1111/ggi.12168.

14: Umegaki H, Hayashi T, Nomura H, Yanagawa M, Nonogaki Z, Nakshima H, Kuzuya M. Cognitive dysfunction: an emerging concept of a new diabetic complication in the elderly. *Geriatr Gerontol Int*. 2013;13:28-34.

15: Hayashi T, Kotania H, Yamaguchi T, Taguchi K, Iida M, Ina K, Maeda M, Kuzuya M, Hattori Y, Ignarro L. J. Endothelial cellular senescence is inhibited by liver X receptor activation with an additional mechanism for its atheroprotection in diabetes. *Proc Nat Acad Sci USA* 2014.111.1168-1173

16: Hayashi T, Yamaguchi T, Taguchi K, Ina K, Maeda M, Sakakibara Y, Kuzuya M, Hattori Y. eNOS-Dependent Anti-senescence Effect of the Calcium Channel Blocker Nifedipine in Human Endothelial Cells. *PLOS ONE* 2014 (in press)

【書籍】

1. 林 登志雄 疾患からみた薬理学 改訂3版 骨粗鬆症 2011 pp.132-141

2. Hayashi T. *Interdisciplinary Concepts in Cardiovascular Health* Volume 1 Primary Risk Factors: 2 Aging, 3, Gender pp.25-52, Wakabayashi I. and Groschner K. eds. Springer. 2013

【総説】

1. 林 登志雄 高齢者の糖尿病 V.1.大血管合併症 日本臨床 71:1999-2004:2013

2. 林 登志雄「アミノ酸機能のニューパラダイム」L-arginine と L-citrulline 生化学 2014:86 (印刷中)

3. 林 登志雄 エストロゲンと血管機 2014:39(印刷中)

2. 学会発表(主なもののみ)

<国内>

#1 第54回日本糖尿病学会年次学術集会 2011年5月19-21日札幌

1. 脂質異常症合併糖尿病患者の薬物療法における医療経済解析用アセスメントモデル 伊奈孝一郎, 林 登志雄

#2 第53回日本老年医学会学術集会 2011年6月15-17日 東京

2. 糖尿病合併心血管病への動脈硬化危険因子の影響-5年度調査-林 登志雄, 伊奈孝一郎, 大類孝, 井藤英喜, 荒木厚, 横手幸太郎, 吉栖正生, 梅垣宏行, 野村秀樹

3. 高血圧モデル・アンジオテンシンIIによる血管内

皮細胞老化はHMG-CoA還元酵素阻害剤により回復する。林 登志雄, 伊奈孝一郎

4. 細胞老化抑制物質の検討-高グルコースモデルを用いて- 林 登志雄, 伊奈孝一郎

5. 在宅医療において在宅死を規定する因子について 伊奈孝一郎, 林 登志雄, 野村秀樹, 広瀬貴久, 野々垣禪, 鈴木祐介

6. 糖尿病合併脂質異常症患者薬物療法における医療経済解析のためのアセスメントモデル 伊奈孝一郎, 林 登志雄

#3. 日本アミノ酸学会第4回夏のシンポジウム

アミノ酸は生活習慣病に役立つか?-アミノ酸とエネルギー代謝制御の視点から-2011年9月9日新潟
7. 動脈硬化症とアミノ酸 -アルギニン, シトルリンを中心に- 林 登志雄

#4. 第5回日本アミノ酸学会年次集会:アミノ酸と臨床栄養に関するワークショップ 同11月10日 名古屋

8. 生活習慣病、老化とアミノ酸 林 登志雄

#5. 第55回日本糖尿病学会年次学術集会 2012年5月17-19日 横浜

9. 糖尿病性患者における心血管病発症リスクの年代別、性別検討成績:HDL-C と LDL-C/HDL-C 比の意義について 林 登志雄, 川嶋成乃亮, 井藤英喜, 荒木厚, 曾根博仁, 渡邊裕司, 大類孝, 横手幸太郎, 竹本稔, 服部良之, 伊奈孝一郎, 野村秀樹

#6. 第52回日本老年医学会学術集会 2012年6月28-30日 東京

一般演題優秀演題賞候補セッション

10. 糖尿病性心血管病危険因子の検討:5.5年コホート研究より 林 登志雄, 井藤英喜, 荒木厚, 大類孝, 横手幸太郎, 竹本稔, 伊奈孝一郎, 梅垣宏行, 野村秀樹
一般演題

11. 閉経後高齢女性の骨粗鬆症におけるホルモン補充療法(HRT)後の選択的エストロゲン受容体調節薬(SERM)の効果 伊奈孝一郎, 林 登志雄

12. 高齢者におけるアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)高用量投与効果の検討 伊奈孝一郎, 林 登志雄

13. 脂質制御の糖尿病性心血管病予防効果-コホート研究 5.5年の医療経済効果 林登志雄, 伊奈孝一郎, 野村秀樹

14. 核内受容体と細胞老化-肝臓 X 受容体の作用を中心に-林 登志雄, 伊奈孝一郎

#7. 第12回 日本NO学会学術集会 2012年6月
29-30日神戸
15. 高齢者におけるアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)高用量投与効果の検討 伊奈孝一郎, 林登志雄
16. 食後高血糖モデル: グルコース間歇刺激による血管内皮細胞老化機序の検討 前田守彦, 林登志雄, 山口知恵, 飯田麻由
#8. 日本基礎老化学会 第35回大会 2012年7月
26-27日 船橋
17. ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬の血管内皮細胞老化抑制作用について 山口知恵, 飯田麻由, 林登志雄
#9. 第44回日本動脈硬化学会総会・学術集会 2012年
7月19-20日 福岡
18. シンポジウム2. 生活習慣病の疫学研究から動脈硬化を予防する Metabolic predictors of ischemic heart disease and cerebrovascular attack in elderly diabetic individuals: The roles of HDL-cholesterol and the LDL-C/HDL-C ratio Hayashi T.
#10. 日本循環薬理学会 2012年11月30日 富山
19. シンポジウム: 糖尿病病態における血管内細胞機能研究の新しい展開: 糖尿病性心血管病における血管内皮細胞の役割-細胞老化への寄与を中心に- 林登志雄
#11. 第28回日本老年学会総会(老年医学会, 同歯科医学会, 同社会学会, 同看護学会, 同精神医学会, 基礎老化学会, ケアマネジメント学会合同学会, 隔年開催) 6月大阪
20. 最優秀演題候補優秀演題 高脂血症薬の2型糖尿病患者心血管病合併予防効果について-非高齢者から後期高齢者までの年代別検討. 林登志雄 他,
21. 一般演題 糖尿病性心血管病危険因子の検討: 5.5年コホート研究より 林登志雄, 井藤英喜, 荒木厚, 大類孝, 横手幸太郎, 竹本稔, 伊奈孝一郎, 野村秀樹
22. 閉経後高齢女性の骨粗鬆症におけるホルモン補充療法(HRT)後の選択的エストロゲン受容体調節薬(SERM)の効果 伊奈孝一郎, 林登志雄
23. 高齢者におけるアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)高用量投与効果の検討 伊奈孝一郎, 林登志雄
24. 脂質制御の糖尿病性心血管病予防効果-コホート研究 5.5年の医療経済効果 林登志雄, 伊奈孝一

郎, 野村秀樹
25. 核内受容体と細胞老化-肝臓X受容体の作用を中心に- 林登志雄, 伊奈孝一郎
#12. 第36回日本基礎老化学会一般演題
26. 後期高齢者テロメア長測定の意義について 飯田万由, 林登志雄, 前田守彦, 伊奈孝一郎, 山口知恵
27. Liver X受容体アゴニストにより内皮細胞老化は抑制される. 林登志雄, 山口知恵, 前田守彦, 伊奈孝一郎, 飯田万由
28. 食品成分(L-シトルリン及びL-アルギニン)投与が動脈硬化及び血管老化の進展抑制に及ぼす影響に関する研究. 山口知恵, 林登志雄, 前田守彦, 伊奈孝一郎, 飯田万由
29. 高グルコース間歇刺激による血管内皮細胞の老化機序について 前田守彦, 林登志雄, 山口知恵, 伊奈孝一郎, 飯田万由
30. 第45回日本動脈硬化学会総会・学術集会 2013年7月19-20日東京 優秀演題 血管内皮細胞老化は肝X受容体アゴニストにより制御される 林登志雄
<海外>
#13 9th Asia/Oceania Regional Congress of Gerontology and Geriatrics Gerontology and Geriatrics 2011 23-27 Oct. 2011 Melbourne Australia
1. Low HDL-Cholesterol is Associated With Risk of Ischemic heart disease and Stroke in Elderly Diabetic Individuals. Hayashi T, Ina K, Nomura H and on behalf of JCDM investigators
2. Dose-Dependent Modulatory Effects of Insulin on Glucose-induced Endothelial Senescence in vitro and in vivo: A Relationship between Telomeres and Nitric Oxide. Hayashi T, Hirai H, Maeda M, Ina K.
#14. 2012 Annual Scientific Meeting of the American Geriatrics Society. May 3-5, 2012. at the Washington State Convention and Trade Center in Seattle, Washington. USA
3. A calcium channel blocker characteristically prevents endothelial senescence: Possible implication for atherosclerosis Hayashi T.
4. Association of ERα PvuII and eNOS G894T polymorphisms with obesity and related diseases in elderly postmenopausal women: A 7-years prospective study in a community in China. Q. Ding, X. Zhang, N. Ge, T. Hayashi, F. Luo, J. Zhang, Z. Wan, L. Cao.

#15. 2012 48th Annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Oct.1-5, Berlin, German

5. Predictors of ischemic heart disease and cerebrovascular attack in late elderly diabetic individuals: the roles of HDL-cholesterol and the LDL-C/HDL-C ratio. Hayashi T, Itoh H, Araki H, Sone H, Watanabe H, Ohnishi T, Yokote K, Takemoto M, Noda K, Ina H, Nomura H, Japan.CDM Investigator group.

#16. The Gerontological Society of America's 65th Annual Scientific Meeting, taking place in San Diego, CA from November 14-18, 2012. Oral presentation

6. Metabolic predictors of ischemic heart disease and cerebrovascular attack in elderly diabetic individuals: The roles of HDL-cholesterol and the LDL-C/HDL-C ratio. Hayashi T.

7. Endothelial cellular senescence is inhibited by Liver X receptor agonist. Hayashi T, Ina K.

8. The effects of selective estrogen receptor modulator treatment following hormone replacement therapy on elderly postmenopausal women with osteoporosis. Hayashi T, Ina K.

9. Importance of HDL Cholesterol Levels in Diabetic Individuals With Type IIb Dyslipidemia —5-Year Survey of Cardiovascular Events—Ina K, Hayashi T

#17. 20th International Association of Gerontology and Geriatrics: World Congress June 23-27 Seoul Korea

Symposium Necessity of specific treatment of life style related disease for elderly.

10. Japan Cholesterol and Diabetes Mellitus Study-New findings in late elderly. Hayashi T.

11. Low HDL-Cholesterol is Associated With Risk of Ischemic heart disease and Stroke in Elderly Diabetic Individuals. Hayashi T.

Symposium : Necessity of specific treatment of life style related disease for late elderly.

12. East Asian Research for Health and Longevity supported by JSPS. Hayashi T.

Symposium: HEALTH AND LONGEVITY OF EAST ASIAN ELDERLY FEMALE”.

13. Medical economic analysis of elderly diabetic individuals. Hayashi T.

14. Panel symposium: Elder Healthcare burden; Is there best way for medical cost saving? Hayashi T.

18. 2013 49th Annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) Sep.20-25 Balcerona.Spain

15. The effect of HMG-CoA reductase inhibitor of ischaemic heart disease and cerebrovascular attack in elderly diabetic individuals: difference in risk by age. Hayashi T, et al. (Diabetologia 56 suppl 1 S5)

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

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

原発性高脂血症に関する研究

研究代表者 石橋 俊 自治医科大学 教授
研究分担者 平田 健一 神戸大学大学院医学研究科 教授

研究要旨

多くの疫学研究や観察研究により、高比重リポ蛋白 (High density lipoprotein cholesterol, HDL-C) が動脈硬化性疾患の発症と進展に対して防衛的に作用することが証明されており、HDL 増加療法が動脈硬化性疾患の新規の予防治療法になりうると期待されてきた。血管内皮リパーゼ (endothelial lipase, EL) は、血管内皮細胞や肝細胞などから産生・分泌されるホスホリパーゼで、HDL 粒子に対して高い結合親和性を示し、その表面のリン脂質を分解することにより HDL の分解代謝を促進している。その結果、EL は血清 HDL-C 濃度の制御因子である。本研究では、ヒトにおいて血中の EL 蛋白濃度および活性の測定系を開発することにより、原発性低あるいは高 HDL 血症の診断の一助となる診断法の開発するとともに、EL の血清 HDL-C 濃度と動脈硬化性疾患における役割を明らかにすることを旨とした。まず、ヒト EL に対する新規のモノクロナル抗体 (クローン 26A1 および 48A1) を作成し、これらを用いて EL 蛋白濃度測定用の ELISA を作製・改良した。つぎに、血清中 EL 蛋白の免疫沈降物のホスホリパーゼ活性を、蛍光リン脂質を基質として測定することにより血清 EL 特異的活性測定法を開発した。これらの測定系を用いて、循環器疾患患者における EL の役割を検討したところ、冠動脈疾患患者においては血中 EL 濃度・活性が HDL-C 濃度の規定因子であることが明らかとなった。とくに、炎症や急性心筋梗塞などの病態で EL 血中濃度が増加し、HDL-C 濃度を下げる要因となることが示された。また、スタチンは EL を抑制するとともに、コレステロール引抜き能や抗酸化能を保った HDL を上昇させた。その機序として、EL の抑制により HDL 粒子中のリン脂質の含有量が増加させることが関与しているもの示唆された。以上より、血清 EL 蛋白濃度測定法および EL 特異的活性測定法は原発性低あるいは高 HDL 血症の診断に有用であるとともに、さらなる EL の血清 HDL-C 濃度や冠動脈疾患への作用を明らかにするのに寄与することが期待される。

研究目的

血清中の高比重リポ蛋白コレステロール (High-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) は冠動脈疾患の負の危険因子であり、HDL 増加療法が開発されれば動脈硬化性疾患の新規予防・治療法になりうるものと期待されている。しかし、HDL 産生・代謝は複雑で非常に多くの分子が関与しているため、HDL 増加療法の適切な分子標的は未だに確立しておらず、低あるいは高 HDL 血症の原因を同定することは極めて困難である。

血管内皮リパーゼ (EL) は、血管内皮細胞や肝細胞をはじめとして多彩な細胞から産生・分泌されるホスホリパーゼ A1 分子である [1-4]。EL は HDL 粒子と高い親和性をもって結合し、その表面のリン脂質を分解することにより HDL の分解代謝を促進して

いる。したがって、EL は血清 HDL-C 濃度の制御因子のひとつである [5, 6]。

本研究では、ヒトにおける EL の蛋白濃度と活性の測定系を開発し、EL と冠動脈疾患進展の関連性、急性心筋梗塞患者や炎症性疾患患者における EL や経時的変化、さらに HDL 変動における EL の役割を解明することを目的とする。これらの検討を通して、原発性高あるいは低 HDL 血症の原因分子として関与を明らかにするとともに、EL が冠動脈疾患の発症・進展においてどのような役割を演じているかを解明することを目指すものである。

研究方法

本研究は、神戸大学大学院医学研究科に

において倫理委員会による承認のもとに、患者個人とインフォームドコンセントを得た上で行なわれた。

神戸大学医学部附属病院循環器内科の入院患者から入院翌朝に空腹時採血を行い、血清を凍結保存した。対象患者を、冠動脈造影検査で75%以上の有意狭窄ありと診断された冠動脈疾患群と、不整脈や心不全で入院された非冠動脈疾患群の2群に分けて、血清EL蛋白濃度、血清EL酵素活性、血清脂質等の比較検討を行った。

1) 新規の抗ELモノクロナル抗体の作成

EL-c-myc/pHBAP-3-neo plasmid を CHO 細胞に発現させ、定常発現株 (hEL-myc/CHO 53A5) を確立した。hEL-myc/CHO 53A5 の培養上清より EL モノクロナル抗体 (2-12E) を用いたイムノアフィニティークラムにより EL 蛋白を精製した。これを BALB/c マウスに免疫し、ヒト EL に対するモノクロナル抗体を作製した[7]。

2) 血清 EL 蛋白濃度の測定系の開発

抗 EL 抗体 (26A1 および 48A1) を用いた Sandwich ELISA (免疫生物研究所, 藤沢, 群馬) を用いて血清 EL 蛋白濃度を測定した[7]。定量化に必要な EL 標準蛋白は、hEL-myc/CHO 53A5 の培養上清を、抗 EL 抗体 (5-3B および 2-12E) を用いたアフィニティークラムにより精製して用いた[7]。

3) 血清 EL 活性の測定系の開発

血清中には EL 以外にもリン脂質分解活性を持った多くのリパーゼ分子が存在するため、EL 特異的活性を測定するために、まず血清からヒト EL 抗体 48A1 を用いた免疫沈降法にて血清中 EL を選択的に分離した。つぎに、免疫沈降物のホスホリパーゼ活性を、蛍光リン脂質 (Bis-BODIPY FL C11-PC, Invitrogen 社, Carlsbad, CA, USA) を用いて、リン脂質分解活性として測定した[8]。

4) 種々の病態における EL と HDL との関係

EL の発現は炎症性刺激により増加することから、血清 EL 濃度・活性と高感度 CRP との関係を検討した。また、急性心筋梗塞の発症後に低 HDL-C 血症が認められることが知られているが、急性心筋梗塞患者において発症から経時的に血清 EL 濃度・活性や血清脂質を検討した。さらに、食事摂取前後や 75gOGTT 糖負荷試験前後での EL 量変化と血清脂質への影響も検討した。

5) スタチンが EL と HDL に及ぼす影響

スタチンは血清 HDL-C 濃度を軽度ながら上昇させるが、その機序のひとつとして、EL の抑制を介していることが報告されている。そこで、スタチンの中でも HDL 上昇作用が比較的強いとされるピタバスタチンを

30名の脂質異常症患者に投与し、血清脂質とEL濃度を測定するとともに、ピタバスタチン投与前後の血清から分離したHDL分画を用いてHDLの抗炎症作用を検討した。

研究結果

1) 新規の抗ELモノクロナル抗体の確立

ヒトELに対する新規のモノクロナル抗体 (アミノ末端を認識するクローン 26A1 およびカルボキシ末端を認識するクローン 48A1) を確立した。

2) 血清EL蛋白濃度の測定

抗EL抗体 26A1 および 48A1 を用いて Sandwich ELISA (免疫生物研究所, 藤沢, 群馬) を確立した。

3) 血清EL蛋白濃度の測定

抗EL抗体 (26A1 および 48A1) を用いた Sandwich ELISA (免疫生物研究所, 藤沢, 群馬) を確立し、血清EL蛋白濃度を測定した[7]。定量化に必要なEL標準蛋白は、hEL-myc/CHO 53A5 の培養上清を、抗EL抗体 (5-3B および 2-12E) を用いたアフィニティークラムにより精製した。1) 血清EL蛋白濃度と血清脂質との関係

ヒト血清EL蛋白濃度を、ELISA法を用いて検討したところ、ヒトEL血中濃度は 320 ± 9.0 ($32.3 \sim 1193.7$) pg/mL で、正規分布せず分布曲線は左方へ変位していた。また、ヘパリン投与前後でELの蛋白量に変化はなかった。ELは血管内皮細胞から分泌された後、血管内官側にヘパリン硫酸プロテオグリカンを通じて係留していると推察されてきたが、ELとプロテオグリカンの相互作用やヘパリンによる遊離の有無については、再検討が必要であると考えられた。

1000名以上の全患者における解析では、血清EL濃度とHDL-C濃度との間に有意な相関は認められなかった。冠動脈疾患患者は、非冠動脈疾患患者と比較してHDL-C濃度が低値でEL濃度が高値であったため、冠動脈疾患患者のみで検討を行ったところ、EL値とHDL-C値に有意な逆相関関係を認めた。一方、血清EL濃度はLDL-C濃度やトリグリセリド濃度と相関は認めなかった。

2) 血清中EL酵素活性と血清脂質との関係

血中EL活性は正規分布せず分布曲線は左方へ変位していた。また、ヘパリン投与前後でEL活性に変化はなかった。

血中EL活性と血清HDL-C値との関係を検討したところ、EL活性は血清HDL-C値と有意な逆相関関係を示したが、血清LDL-C濃度や中性脂肪濃度とは関連がなかった。ま

た、冠動脈疾患患者は、非冠動脈疾患患者と比較して血清中の高感度 CRP 濃度が高値を示すとともに、血清 EL 活性が上昇しており、血清 HDL-C 値は低値であった。また、血清 EL 活性は高感度 CRP 濃度と有意な正相関を示した。また、血清 EL 活性は冠危険因子と正の相関を示した。ただし、EL 蛋白量と活性は有意な相関は示さず、これは血清中の EL には不活性型が多く含まれる可能性もあり、更なる検討が必要であると考えられた。

3) EL 濃度・活性の変化と血清脂質の関係

EL は患者間での濃度差が大きいいため、同一患者における EL 蛋白濃度変化が血清脂質にどのような影響を及ぼすのかを検討した。まず、急性心筋梗塞患者において来院時から経時的に HDL-C 値と EL 値を測定したところ、急性心筋梗塞発症後から高感度 CRP の増加に伴って EL 蛋白濃度と内因性の EL 阻害分子である Angpt13 濃度がともに増加した。Angpt13 濃度が発症 1 週間程度で減少に転じるのに対して EL 濃度は 1 週間を過ぎても持続的に高値を示し、この時期に一致して血清 HDL-C 値が低下した。

また、肥満症例において、食事摂取によって RLP-TG 濃度の増加に伴って血清 EL 値も増加し HDL-C 値は低下した。一方、75gOGTT による検討では、EL 蛋白量や EL 活性は、血糖およびインスリン上昇による変化を受けなかった。

4) EL を介するスタチンの HDL 修飾作用

脂質異常患者に対してピタバスタチン 2mg を 1 ヶ月間投与したところ、血清 EL 蛋白濃度は約 15%減少し、HDL-C 濃度は約 12%増加した。次に、ピタバスタチン投与前後の HDL の抗炎症作用の変化を検討したところ、ピタバスタチン投与後に増加した HDL はコレステロール引抜き作用が増強しており、HDL 中の抗酸化酵素であるパラオキシナーゼ 1 (PON1) 活性が増加していた。ピタバスタチンによる血清 EL の抑制が HDL の量のみならず質の改善をもたらすことが明らかとなった。

考察

本研究の結果、冠動脈疾患患者において血清 EL 濃度・活性が血清 HDL-C 値と逆相関を示したことから、ヒトにおいて EL mass は HDL-C 濃度の規定因子であることが確認された。しかし、EL 蛋白濃度が約 30 ~1200 pg/mL の変動であるのに対して、HDL-C の変動は約 30~100 mg/dL の変動であったこと

を考えると[7]、血中の EL 蛋白には不活性型が含まれている可能性が示唆される。一方、血清 EL 活性は、約 1.5 ~3.5 Unit の変動であることを考えると[8]、活性の方がより鋭敏に血清 HDL-C 濃度を反映することが示唆された。しかし、本研究で用いた EL 活性測定法は、免疫沈降に多量の抗体を必要とし手順も複雑で汎用性に欠ける。今後、より簡便で信頼性の高い EL 活性の測定法の開発が望まれる。これらの検査法の臨床応用により原発性低あるいは高 HDL 血症の原因診断に役立つことが期待される。

一卵性双生児における臨床研究から、血清 HDL-C 濃度を制御する因子として、遺伝的要因が 50%、環境的要因が 50%程度と報告されている。本研究において、全患者群においては、EL 蛋白濃度と HDL に相関が見られなかったことから、EL の血清 HDL-C 濃度の基礎値への寄与は少なく、CETP や apoA-I 等の HDL 関連蛋白の影響が大きいものと考えられる。しかし、EL は様々な炎症性刺激でその発現が誘導される特徴を持つ[9]。実際に、急性心筋梗塞や炎症の病態や食後では、EL の血中濃度が増加し、血清 HDL-C 濃度が減少する。すなわち、炎症や食後における EL 濃度・活性の変動は個々の患者における HDL-C 濃度に影響を与えることが推察された。EL は、遺伝子要因のみならず環境的要因として血清 HDL-C 濃度を制御する可能性がある。換言すれば、慢性炎症等に伴う低 HDL-C 血症を呈する患者には EL を阻害することにより血清 HDL-C 濃度を上昇させることが示唆された。

近年、HDL の抗炎症作用が減弱あるいは欠落した dysfunctional HDL の存在が注目されている。それでは、EL を阻害・抑制して上昇する HDL は、いわゆる「善玉」しての機能を有しているのであろうか。本研究では、ピタバスタチンが EL を抑制するとともに、コレステロール引抜き能や抗酸化能を保った HDL を上昇させることが証明された[6, 10]。コレステロール引抜き能は HDL リン脂質含有量に依存すると報告されていることから、スタチンが EL の抑制により HDL 粒子中のリン脂質の含有量が増加させ、HDL の機能を保持させる機序が示唆された。EL の抑制によりリン脂質に富み抗炎症作用を有した HDL 粒子が増加することは、機能的 HDL を増加させることを示唆するものである。したがって、将来 EL 阻害薬が開発されればその有効性を示唆するものであり[11]、今後の発展が期待されることである。

結論

冠動脈疾患患者で血中 EL 濃度・活性は、HDL-C 濃度の規定因子であった。とくに、炎症や急性心筋梗塞などの病態で EL 血中濃度が増加し、HDL-C 濃度を下げる要因となることが示唆された。今後、EL 蛋白濃度や活性が心血管イベントの予測因子であるか前向き臨床研究によって評価することが望まれる。

研究発表

1. 論文発表

- 1) Sun L, Ishida T, Miyashita K, Kinoshita N, Mori K, Yasuda T, Toh R, Nakajima K, Imamura S, Hirata K. Plasma activity of endothelial lipase impacts high-density lipoprotein metabolism and coronary risk factors in humans. *J Atheroscler Thromb.* In press.
- 2) Sasaki-Miyamoto M, Yasuda T, Monguchi T, Nakajima H, Mori K, Toh R, Ishida T, Hirata K. Pitavastatin increases HDL particles functionally-preserved with cholesterol efflux capacity and anti-oxidative action in dyslipidemia patients. *J Atheroscler Thromb.* 2013; 20: 708-16.
- 3) Nakajima H, Ishida T, Satomi-Kobayashi S, Mori K, Hara T, Sasaki N, Yasuda T, Toh R, Tanaka H, Kawai H, Hirata K. Endothelial Lipase Modulates Pressure Overload-Induced Heart Failure Through Alternative Pathway for Fatty Acid Uptake. *Hypertension.* 2013; 61: 1002-7.
- 4) Sun L, Ishida T, Okada T, Yasuda T, Hara T, Toh R, Shinohara M, Yamashita T, Rikitake Y, Hirata K. Expression of endothelial lipase correlates with the size of neointima in a murine model of vascular remodeling. *J Atheroscler Thromb.* 2012; 19: 1110-27.
- 5) Ishida T, Miyashita K, Shimizu M, Kinoshita N, Mori K, Sun L, Yasuda T, Imamura S, Nakajima K, Stanhope KL, Havel PJ, Hirata K. ELISA system for human Endothelial lipase. *Clin Chem.* 2012; 58: 1656-64.
- 6) 石田達郎. 血管内皮リパーゼの血中濃度

と活性が血清HDL-Cと冠動脈硬化に及ぼす影響の検討. 循環医学研究年報 第4集. 2012;4:4-5.

- 7) 石田達郎、平田健一. 血管内皮リパーゼの炎症と血清 HDL 代謝における役割. *The Lipid.* 2013;10:41-50.

2. 学会発表

- 1) Ishida T, Hirata K. Role of endothelial lipase in high-density lipoprotein metabolism in humans. The 81st Congress of the European Atherosclerosis Society (EAS 2013), Lyon, France.
- 2) Mori K, Ishida T, Miyashita K, Kinoshita N, Nakajima H, Yasuda T, Toh R, Kawata M, Sakamoto S, Nakajima K, Hirata K. Increases of Serum Mass of Endothelial Lipase Impact Plasma High-Density Lipoprotein-Cholesterol Concentrations in Acute Myocardial Infarction. The 81st Congress of the European Atherosclerosis Society (EAS 2013), Lyon, France.
- 3) Ishida T. Endothelial Lipase would be a molecular target for HDL-raising therapy. 2013 Workshop on Innovation and Pioneering Technology (WINPTECH) 2013.
- 4) Ishida T, Mori K, Yasuda T, Hirata K, Miyashita K, Kinoshita N, Nakajima K, Stanhope K, Havel PJ. Postprandial Increases of Circulating Mass of Endothelial Lipase Impact Plasma High-Density Lipoprotein-Cholesterol Concentrations. American Heart Association Scientific Sessions 2012, Los Angeles, USA.
- 5) Ishida T, Miyashita K, Kinoshita N, Seito S, Hirata K, Nakajima K. Establishment of a novel, high-sensitive ELISA system for human endothelial lipase. International Symposium on Atherosclerosis HDL Satellite symposium 2012.
- 6) Ishida T, Toh R, Sun L, Yasuda T, Hirata K. Role of endothelial lipase in HDL metabolism and atherosclerosis in humans. 79th European Atherosclerosis Society Congress (Gothenburg, Sweden, 2011)
- 7) Ishida T, Mori K, Sun L, Yasuda T, Hirata K. Plasma mass and activity of endothelial lipase are associated

- with coronary risk factors in humans. The XVI International Symposium on Atherosclerosis (ISA2012) 2012. 3. 27 Sydney, Australia.
- 8) Ishida T, Miyashita K, Kinoshita N, Seito S, Hirata K, Nakajima K. Establishment of a novel, high-sensitive elisa system for human endothelial lipase. HDL Satellite symposium 2012. Cairns, Australia.
- 9) 宮下かずや、石田達郎、安田知行、孫麗、木下憲明、中嶋克行、平田健一 Generation of a high-sensitive and reliable ELISA system that can quantitatively measure human serum mass of endothelial lipase. 第44回日本動脈硬化学会総会 (2012. 7) 福岡
- 10) 佐々木真希、安田知行、石田達郎、門口倫子、近藤健介、森健太、破磯川実、中島英人、原口英子、平田健一. Pitavastatin increases "functional" high-density lipoprotein cholesterol in dyslipidemic patients. 第44回日本動脈硬化学会総会 (2012. 7) 福岡
- 11) 孫麗、石田達郎、森健太、安田知行、中島英人、破磯川実、原口英子、佐々木真希、近藤健介、平田健一. 血管内皮リパーゼ特異的酵素活性と血清HDLコレステロールおよび冠動脈疾患との関連性の検討. 第12回日本NO学会総会 (2012, 6) 福岡

知的財産権の出願・登録状況
無し。

参考文献

- [1] Hirata K, Dichek HL, Cioffi JA, et al: Cloning of a unique lipase from endothelial cells extends the lipase gene family. *J Biol Chem.* 1999;274:14170-5.
- [2] Jaye M, Lynch KJ, Krawiec J, et al: A novel endothelial-derived lipase that modulates HDL metabolism. *Nat Genet.* 1999;21:424-8.
- [3] Yasuda T, Ishida T, Rader DJ. Update on the role of endothelial lipase in HDL metabolism, reverse cholesterol transport, and atherosclerosis. *Circ J.* 2010;74:2263-70.
- [4] Choi SY, Hirata K, Ishida T, et al. Endothelial lipase: a new lipase on the block. *J Lipid Res.* 2002;43:1763-9
- [5] Ishida T, Choi S, Kundu RK, et al. Endothelial lipase is a major determinant of HDL level. *J Clin Invest.* 2003;111:347-55.
- [6] Kojima Y, Ishida T, Sun L, et al. Pitavastatin decreases the expression of endothelial lipase both in vitro and in vivo. *Cardiovasc Res.* 2010;15:87:385-93
- [7] Ishida T, Miyashita K, Shimizu M, et al: Enzyme-linked immunosorbent assay system for human endothelial lipase. *Clin Chem.* 2012 ;58:1656-64.
- [8] Sun L, Ishida T, Miyashita K, et al: Plasma activity of endothelial lipase impacts high-density lipoprotein metabolism and coronary risk factors in humans. *J Atheroscler Thromb.* In press.
- [9] Hirata K, Ishida T, Matsushita H, et al: Regulated expression of endothelial cell-derived lipase. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000;272:90-3.
- [10] Sasaki-Miyamoto M, Yasuda T, Monguchi T, et al. Pitavastatin increases HDL particles functionally-preserved with cholesterol efflux capacity and anti-oxidative action in dyslipidemia patients. *J Atheroscler Thromb.* 2013;20:708-16.
- [11] Hara T, Ishida T, Kojima Y, et al: Targeted deletion of endothelial lipase increases HDL particles with anti-inflammatory properties both in vitro and in vivo. *J Lipid Res.* 2011;52:57-67.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
（総合）研究報告書

I型およびV型高脂血症に関する遺伝学および疫学的検討

分担研究者 後藤田 貴也 東京大学大学院臨床分子疫学特任准教授

研究要旨 まず、ヒトの血清脂質値および脂質異常症を対象としたゲノムワイド関連解析（GWAS）に関する情報を収集・整理し、日本人を含む東アジア人に特有な遺伝子座・SNPが未同定であることを確認した。次いで、本邦におけるI型とV型高脂血症の調査研究を目的とした基礎検討を行い、それらの診断には便宜的に空腹時血清トリグリセライド（TG） $\geq 1000\text{mg/dl}$ を用いることが実用的であるが、定義によりとくにV型の対象者数が大きく変動するため調査目的に合った診断基準の設定が重要となることを示した。最後に、アポ蛋白 C-II低下症を伴う日本人I型高脂血症患者の遺伝子解析を行い、アポ蛋白 C-IIレベルにtransに働く別個の遺伝子の存在を示唆した。

A. 研究目的

高カイロミクロン血症を主徴とするI型とV型高脂血症を中心として、遺伝学および疫学的アプローチを用いてその病態・成因を探ることを目的とする。具体的には、まず、血清脂質値・脂質異常症を対象としたゲノムワイド関連解析（GWAS）に関する情報を収集・整理し、また本邦における実態調査を行う前段階として日本人患者データの整理・検討を行う。さらに、I型高脂血症を呈するアポ蛋白 C-II低下症例の原因となる分子機構を探る目的で、日本人のアポ蛋白 C-II低下症患者の遺伝子解析を行う。

B. 研究方法

ヒト血清脂質値および脂質異常症を対象とするGWASに関する情報を、内外の文献お

よび学会抄録データベースを検索することにより収集し考察を加えた。次いで自験例を含む日本人のI型とV型高脂血症患者に関する報告文献を整理し、それらの特徴や頻度に関する考察を加えた。アポ蛋白 C-II低下症の発端者はI型高脂血症を呈し頻回に急性膵炎を繰り返す47歳の男性であり、血中総コレステロール値は 385mg/dl であるのに対し、血中TG値は 3235mg/dl に達した。家族歴の一部に近親結婚歴を認め、血中アポ蛋白 C-II濃度は 0.6mg/dl と著減を認めた。遺伝子解析は被験者の書面による同意と東京大学のヒトゲノム遺伝子解析研究倫理委員会による承認のもと行われた。

C. 研究結果

2007年以來、主に欧米人を対象とした血清脂質値に関するGWASの結果が次々と報告され、2010年には2つの大きなメタ解析の結果が報告されている。とくに、Global Lipids Genetics Consortium (GLGC)による報告(Nature 2010;466:707-713)は全ゲノムに及ぶ約260万個のSNPを解析し合計46のGWASの結果をまとめた過去最大規模のメタ解析であり、10万名以上の対象者にはアジア系人種も含まれている。この報告では、血清脂質濃度とゲノムワイドレベルで有意な相関を示す95の遺伝子座のリストが示され、その後幾つか新規な遺伝子座が追加報告されたがreplication studyで確認されたものではなく、このGLGCによる報告をベースとして研究が進められている。日本人や東アジア人を対象とし脂質値を1次的あるいは副次的エンドポイントとして行われたGWASの報告は極めて限られており、これらの人種に特異的な脂質関連遺伝子座の存在は確認されていない。

原発性I型高脂血症の多くはリポ蛋白リパーゼ(LPL)-アポ蛋白CII系に関わる各遺伝子(LPL、APOC2、GPIHBP1、LMF1、APOA5等)の劣性変異に起因する極めて稀な病態であり、本邦でも40家系あまりの報告があるに過ぎない。一方、LPLはインスリン依存性の酵素であるため未治療の1型糖尿病患者などでみられるdiabetic lipemiaは二次性に生ずるI型高脂血症の代表的な病態である。診断は空腹時の血中カイロミクロン単独の増加を基本とし、通常ヘパリン静

注後血漿中のLPL活性の著しい低下を認める。多くの場合、空腹時血清TG \geq 2000mg/dlであり、自験例ではいずれもTC/TG比 $<$ 0.15であり、これが一つの目安となるものと考えられた。カイロミクロンに加えVLDLも増加を示すV型の遺伝的背景はI型と比較するとより希薄で非特異的である。V型はこれらと糖尿病や飲酒を中心とした多様な環境要因との相互作用に起因する雑多な病態を含むものと考えられるが、V型に高頻度にみられる遺伝子変異・多型はAPOA5を除きほとんど知られていない。空腹時血清TG \geq 1000mg/dlにて血中にカイロミクロンが存在する可能性が高まるため、便宜上、この閾値をもって診断される場合が多いが、IV型などの他の高TG血症とのオーバーラップも大きく、またTC/TG比を用いてもIV型と判別できない場合が多いことは注意を要する。

最後に、アポ蛋白C-II低下症患者の末梢血単球由来マクロファージを培養し解析することにより、患者では従来報告同様にアポ蛋白C-II遺伝子のmRNAへの転写が低下していることを確認した。同様な結果は、患者アポ蛋白C-II遺伝子を内包するミニ遺伝子を用いたりポーターアッセイにおいても確認された。しかしながら、患者のアポ蛋白C-II遺伝子全長の塩基配列を解析した結果、50個の単一遺伝子多型を検出したが、アポ蛋白C-II mRNAの転写レベルでの低下を説明するよ

うな遺伝子変異・多型はまったく検出されなかった。

D. 考察

GWASにより血清脂質値に関連する100あまりの遺伝子座が報告されているが、日本人を含む東アジア人に特有な遺伝子座は報告されていない。一方で、集団中の upper extreme を対象とした in depth resequencingにより rare variant を探る試みも多く行われており、原発性高脂血症を対象とした同様な試みにより今後新たな原因遺伝子変異の同定が期待される。

I型とV型高脂血症を「空腹時のカイロミクロン血症を主徴とする病態」と定義すれば、超遠心法や電気泳動法によるリポ蛋白分画の分別や、24時間4°Cによる血清静置試験を通じたカイロミクロンの存在証明が診断の基本であるが、上記のような背景から血清TG \geq 1000mg/dlにてスクリーニングされる場合が多い。1986年の原発性高脂血症調査研究班による全国調査では、TG \geq 1000mg/dlの原発性高カイロミクロン血症の推計有病者数は10万人当たり317人と推計されている。診断には血清TG値のみでなく、急性膵炎、発疹性黄色腫、網膜脂血症などの高カイロミクロン血症に随伴する臨床症状も用いる考え方もあり、基準によりとくにV型の対象者数が大きく変動するため、調査目的に合った診断基準の設定が重要となるものと思われる。

アポ蛋白C-II低下症の原因として、既報にあるようなアポ蛋白C-II遺伝子のプロ

モーター領域の変異やmRNAスプライシング変異以外に、アポ蛋白C-IIレベルに trans に働く別個の遺伝子の異常が関与する可能性が初めて示された。

E. 結論

GWASの結果から示唆される遺伝子座の広範な resequencingにより、I型とV型高脂血症を含む原発性高脂血症の成因解明が進むことが期待される一方、日本人におけるこれらの高脂血症に関する疫学調査研究を行う上で、スクリーニング基準の検討が重要であると思われた。アポ蛋白C-II低下症例の遺伝子解析を通じて、アポ蛋白C-IIレベルに trans に働く新規遺伝子の存在が初めて示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

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.

後藤田貴也 GWAS とリポ蛋白受容体. *The Lipid* 23:424-432, 2012.

Takase S, Osuga JI, 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.