

- ropean Atherosclerosis Society Congress, ポスター発表, 2013年6月2日～5日, Lyon, France
- 6) Yasuhara H, Yamamoto T, Nakatani M, Wada S, Torigoe H, Yamaoka T, Shibata MA, Imanishi T, Harada-Shiba M, Obika S, Design, Screening and Selection of Efficient BNA Antisense Oligonucleotides for PCSK9, 8th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society, ポスター発表, 2012年10月28日～31日, Boston, Massachusetts, USA
 - 7) Yamamoto T, Yasuhara H, Nakatani M, Shibata MA, Obika S, Harada-Shiba M, Correction of Murine Hypertriglyceridemia by BNA Antisense Oligonucleotides Targeting Apolipoprotein C-III, 8th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society, ポスター発表, 2012年10月28日～31日, Boston, Massachusetts, USA
 - 8) Wada S, Obika S, Shibata MA, Yamamoto T, Yamaoka T, Harada-Shiba M, In Vivo Assessment of the Chemical Modification of siRNA. 8th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society, ポスター発表, 2012年10月28日～31日, Boston, Massachusetts, USA
 - 9) Harada-Shiba M, The role of apheresis treatment in familial hypercholesterolemia (FH) - long-term experiences from the Osaka Cardiovascular Research Institute, The European Society for Artificial Organs (ESAO XXXIX), Apheresis in Cardiovascular Diseases III, 2012年9月26日～29日, Rostock, Germany
 - 10) Yuasa Y, Makino H, Iwamoto N, Kishimoto I, Minamino N, Osaki T, Usami M, Ishihara M, Iwasaki T, Harada-Shiba M, Exhaustive Analysis of Substances Removed by LDL-Apheresis(LDL-A) Treatment. XVI International Symposium on Atherosclerosis (ISA2012), ポスター発表, 2012年3月25日～29日, Sydney, Australia
 - 11) Makino H, Iwamoto N, Kishimoto I, Harada-Shiba M, Long-Term Effects of LDL Apheresis in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia. XVI International Symposium on Atherosclerosis (ISA2012), ポスター発表, 2012年3月25日～29日, Sydney, Australia
 - 12) Yamamoto T, Harada-Shiba M, Nakatani M, Wada S, Yasuhara H, Shibata MA, Torigoe H, Yamaoka T, Imanishi T, Obika S, Bridged Nucleic Acid-based Antisense Therapeutics Targeting PCSK9 Reduced Serum LDL-Cholesterol Levels of Mice Fed a Diet in High Cholesterol. XVI International Symposium on Atherosclerosis (ISA2012), ポスター発表, 2012年3月25日～29日, Sydney, Australia

- 13) Harada-Shiba M, Makino H, Iwamoto N, Kishimoto I, Tomoike H, Yokoyama S, Has Statin Delayed the Onset Age of Coronary Artery Disease in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia?. X VI International Symposium on Atherosclerosis (ISA2012), Workshop 9, 2012年3月25日～29日, Sydney, Australia
- 14) Harada-Shiba M, Ohta N, Makino H, Miyamoto Y, Iwamoto N, Kishimoto I, Tomoike H, Genetic Analysis of Familial Hypercholesterolemia. X VI International Symposium on Atherosclerosis (ISA2012), Mini Oral Session B, 2012年3月25日～29日, Sydney, Australia
- 15) Yuasa Y, Makino H, Iwamoto N, Kishimoto I, Minamino N, Osaki T, Usami M, Ishihara M, Iwasaki T, Harada-Shiba M, Exhaustive Analysis of Substances Removed by LDL-apheresis(LDL-A) Treatment. Familial Hypercholesterolemia and Genetic Dyslipidemia Satellite Meeting, (ISA2012), ポスター発表 2012年3月23日～25日, Australia
- 16) Harada-Shiba M, Guideline for Management of FH in Japan. Familial Hypercholesterolemia and Genetic Dyslipidemia Satellite Meeting, (ISA2012), Free Communications, 2012年3月23日～25日, Australia
- 17) Wada S, Yamamoto T, Nakatani M, Yamaoka T, Torigoe H, Obika S, Harada-Shiba M, Development of the 2',4'-BNA based siRNA drug and elucidation of the effects on its chemical modifications. The 38th International Symposium on Nucleic Acid Chemistry, ポスター発表 2011年11月9日～11日, 札幌
- 18) Yamamoto T, Harada-Shiba M, Nakatani M, Wada S, Sasaki K, Yasuhara H, Torigoe H, Yamaoka T, Imanishi T, Obika S, Evaluation of Efficacies of BNA-modified Anti-PCSK9 Antisenses. The 38th International Symposium on Nucleic Acid Chemistry, ポスター発表 2011年11月9日～11日, 札幌
- 19) Harada-Shiba M, Effects of LDL-apheresis on patients with familial hypercholesterolemia-long term experience from Japan. 8 International Society for Apheresis Congress(ISFA Vienna 2011), 2011年9月14日～17日, Vienna, Austria

H. 知的所有権の出願・取得状況
特許取得

- 1) 高コレステロール血症の疾患モデルマウス
登録番号：第4734523号
特許権者：財団法人ヒューマンサイエンス振興財団
発明者：斯波真理子、寒川賢治
出願番号：特願2005-243938

出願日：平成 17 年 8 月 25 日

登録日：平成 23 年 5 月 13 日

特許出願中

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

登録番号：特願 2013-116508

出願人：株式会社ビー・エム・エル、独立行政法人国立循環器病研究センター

発明者：石原光昭、斯波真理子、堀美香他

出願日：平成 25 年 5 月 31 日

- 2) オリゴヌクレオチド、およびオリゴヌクレオチドを有効成分として含有する脂質異常症治療剤

登録番号：特願 2012-150292

出願人：国立大学法人大阪大学、独立行政法人国立循環器病研究センター

発明者：小比賀聡、斯波真理子他

出願日：平成 24 年 7 月 4 日

- 3) オリゴヌクレオチド、およびオリゴヌクレオチドを有効成分として含有する高脂血症治療剤

登録番号：特願 2011-271751

出願人：国立大学法人大阪大学、独立行政法人国立循環器病研究センター

発明者：小比賀聡、斯波真理子他

出願日：平成 23 年 12 月 12 日

- 4) PCSK 9 の吸着体および PCSK 9 の吸着器

出願番号：特許 2011-153216

出願人：国立循環器病研究センター、株式会社カネカ

発明者：斯波真理子、湯浅由美子他

出願日：平成 23 年 7 月 11 日

- 5) 高コレステロール血症と動脈硬化の検出方法

出願番号：特願 2011-100682

出願人：株式会社ビー・エム・エル、国立循環器病研究センター

発明者：斯波真理子他

出願日：平成 23 年 4 月 28 日

- 6) オリゴヌクレオチド、およびオリゴヌクレオチドを有効成分として含有する脂質異常症治療剤

出願番号：PCT/JP2011/069818

出願人：国立循環器病研究センター研究所、大阪大学、東京理科大学

出願日：平成 23 年 8 月 31 日

出願番号：特願 2010-195187

出願人：国立循環器病研究センター研究所、大阪大学、東京理科大学

発明者：斯波真理子、小比賀聡、山本剛史他

出願日：平成 22 年 8 月 31 日

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総合研究報告書

原発性高脂血症に関する調査研究

研究分担者 大須賀淳一 自治医科大学内分泌代謝科 准教授

研究要旨

カイロミクロン血症の成因としてリポタンパクリパーゼ (LPL) の異常が頻度として高いが、この背景には LPL の蛋白量や活性測定が確立していることがある。カイロミクロン血症の発現時期も関与する遺伝子異常により異なることがあり、治療方法・効果や予後を観察するうえで、成因分類は重要と考えられる。LPL に異常が認められない場合は、候補遺伝子アプローチの蓄積だけでは成因診断に至らないこともあるので、成因解明に向けてのブレイクスルーが期待される。

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

A. 研究目的

原発性高脂血症の中で、カイロミクロン血症と家族性高コレステロール血症 (FH) を中心に研究した。

カイロミクロン血症を呈する、I・V型高脂血症では、アポ B 含有リポタンパクの水解過程の障害がその原因として第一にあげられる。中でもリポタンパクリパーゼ

(LPL) 欠損症やアポ C-II 欠損症は代表的な疾患で、遺伝子異常とともにその機能が明らかにされてきた。しかしながら、カイロミクロン血症をきたす原因として、LPL

やアポ C-II に変異が同定されないことも少なからずある。近年になって、アポ A-V、ANGPLT4/3、GPIHBP-1、LMF 1 などがアポ B 含有リポタンパクの水解過程に重要な役割を担っていることが、ヒトの変異・欠損症や欠損動物モデルから明らかにされているので、候補遺伝子の異常の有無を緻密に解析した。

FH では早発性動脈硬化性疾患を併発することが多いが、FH の重症度分類については確立されていない。一次予防の観点から、非侵襲的な動脈硬化検査法（頸動脈エコー、

CAVI など)が行われることがあるが、冠動脈プラークとの関連性については確立してはいない。また、動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版のリスク区分は NIPPON DATA80 に基づくもので、FH が対象になっているわけではないので、適応することができない。FH ヘテロ接合体は頻度の高い疾患なので、重症度分類に基づく治療方針の決定が望まれる。本研究では FH の重症度に関連する因子について探索した。

B. 研究方法

1) トリグリセリド (TG) 値が 500 mg/dL 以上、リポタンパク電気泳動でカイロミクロンを認める脂質異常症の症例に対して、ヘパリン 30 単位/kg・体重を静注し 15 分後に採取した血漿を用い、LPL mass および活性を測定した。また、血清アポ C-II および A-V を測定した。低値を示す症例に関して、遺伝子解析を行った。

2) 自治医科大学附属病院の内分泌代謝科に通院している家族性高コレステロール血症患者 39 名を対象とし、頸動脈エコーを施行時点での併発症や臨床指標を調査して、関連性について検討した。

3) 栃木県における平成 23 年度の生活習慣等調査研究事業・脂質異常症患者に関する実態調査から原発性高脂血症の診療状況を調べた。

4) 結果は、平均±標準偏差で表示し、 $p < 0.05$ を有意とした。統計解析には IBM SPSS Statistics version 20 を用いた。

C. 研究結果

1) カイロミクロン血症の病因解析

3 例の LPL 欠損症を見出したが、全て既知の変異であった。ASP204GLU のホモ型 (Gotoda T et al. J Clin Invest 88:1856, 1991)、ASN43SER のホモ型 (Kobayashi J et al. Biochem Biophys Res Commun 205:506, 1994)、LPL-ARITA (916delG) と SER447TER の複合ヘテロ型 (Takagi A et al. J Clin Invest 89:581, 1992, Kobayashi J et al. Biochem Biophys Res Commun 182: 70, 1992)。

血清 TG 値が 28,500 mg/dL を示した新生児で、アポ A-V 欠損症が疑われた症例があった。アポ A-V が TG 値に比して圧倒的に低値であったが、LPL 欠損症やアポ C-II 欠損症ではなかった。アポ A-V の VAL153MET と THR184SER を認めた。症例の父親は THR184SER を有し、母親は VAL153MET を有していたが、高 TG 血症は認めなかった。

また、アポ C-II 欠損症が疑われる症例があった。30 代半ばで高脂血症を指摘され、膝炎を繰り返していた。アポ C-II は通常のアッセイで測定感度以下であったが、高感度のイムノブロットでは正常と同じ分子量の蛋白が症例からも検出された。症例のアポ C-II 濃度は 0.6 mg/dL と計算された。DNA シークエンスを行ったが、エクソン及びその境界、5' -UTR、3' -UTR には変異が認められず、サザンブロットでも大きな欠失は認められなかった。

2) FH における冠動脈疾患の既往や頸動脈 IMT、アキレス腱肥厚に影響を及ぼす因子

男性 18 名、女性 21 名で、平均年齢は 52 歳だった。冠動脈疾患の既往は男性が有意に多く、また喫煙歴も男性に多かった。FH の家族歴が確認されていたのは 17.9%、早発性冠動脈疾患（男性 55 歳未満、女性 65 歳未満）は 15.4%に認めた。アキレス腱厚の平均は 12.3 mm で、男性が有意に厚かった。頸動脈エコーで測定した、Max IMT は 1.25 mm で、やはり男性で有意に肥厚していた。Mean IMT は 0.72 mm で、男女差は認めなかった。

男性に冠動脈疾患の既往が多い。アキレス腱や IMT については冠動脈疾患の既往症例で肥厚傾向にあるが、有意には達していなかった。また、冠動脈危険因子の関連性について Pearson の χ^2 検定を行ったが、冠動脈疾患の既往は低 HDL-C 血症との関連は認めたが、それ以外との関連はなかった。喫煙習慣はアキレス腱と頸動脈 IMT を肥厚させることが示された。各臨床指標との相関係数を調べたところ、年齢はアキレス腱と頸動脈 IMT の肥厚と相関していた。この相関は男女別にしても、頸動脈 IMT 肥厚は年齢と有意に相関していた。

3) 栃木県における原発性高脂血症の診療状況

7013 名の診療状況を集計した。FH と診断されているのは全体の 3.6%、III 型高脂血症は 4.1%と FH より高率であった。

D. 考察

カイロミクロン血症を呈した 5 症例について遺伝子解析を行った。

LPL 欠損症と診断しえたのは 3 例であった。いずれも LPL 活性は極めて低値であったことが手がかりとなっている。見いだされた変異は全て既報のものであった。204 残基の ASP は種間で保存されるアミノ酸で酵素活性に必須とされている。43 残基の ASN は糖鎖修飾されるもので、LPL の成熟に重要であり、その変異により分泌障害が起こるとされている。エクソン 5 の 916 番目のヌクレオチドの G が欠損することでフレームシフトによる早期停止が起こる LPL-ARITA では mRNA は検出されないの、蛋白も当然検出されない。

アポ A-V の VAL153MET についてはレムナントの量には影響を及ぼさないことが報告されているので (Arterioscler Thromb Vasc Biol 26:1236, 2006)、THR184SER が原因との可能性はあるが、父親も同じ遺伝子型にもかかわらず、TG 値は正常であった。母乳という高脂肪負荷により一過性にカイロミクロン血症が出現したとも考えられる。但し、THR184SER が影響を及ぼさないかどうかについては検討を要する。

アポ C-II 欠損症においては、エクソンには変異を見出すことはできなかった。アポ C-II の発現量を低下させる原因として、プロモーター領域も調べているが、現在のところ変異は見つかっていないので、trans-element の異常の可能性も考慮して、今後解析する必要がある。全ゲノムシーケンスによるアプローチも必要かもしれない。

FH において、冠動脈疾患の既往は男性に

多く、低 HDL-C 血症を伴っていることが多かった。男性に多い喫煙は頸動脈 IMT とアキレス腱厚の増加と関連していた。また、頸動脈 IMT と年齢は相関していた。

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

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

また、栃木県の脂質異常症患者の実態調査から、III 型高脂血症と診断されているものが 4.1%であった。FH は約 500 人に 1 人の頻度に対し、III 型高脂血症は約 1 万人に 1 人の頻度である。本調査では III 型高脂血症が FH (3.6%) より多くなっているため、診断が的確でない可能性が考えられる。

E. 結論

カイロミクロン血症の原因検索には、LPL 活性の測定が先決となること、LPL に異常が認められない場合の原因の同定は困難で

あることからカイロミクロン血症の成因は多様である。

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

また、原発性高脂血症の診断は適切にされていないので、非専門医に啓蒙する必要がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1: Wang XL, Osuga J, Tazoe F, Okada K, Nagashima S, Takahashi M, Ohshiro T, Bayasgalan T, Yagyu H, Okada K, Ishibashi S. Molecular analysis of a novel LCAT mutation (Gly179 → Arg) found in a patient with complete LCAT deficiency. *J Atheroscler Thromb.* 2011;18(8):713-9. Epub 2011 May 20.

2: Yagyu H, Nagashima S, Takahashi M, Miyamoto M, Okada K, Osuga J, Ishibashi S. Ezetimibe, an inhibitor of Niemann-Pick C1-like 1 protein, decreases cholesteryl ester transfer protein in type 2 diabetes mellitus. *Endocr J.* 2012 Dec 28;59(12):1077-84.

3: Okada K, Yagyu H, Kotani K, Yamazaki H, Ozaki K, Takahashi M, Nagashima S, Osuga J, Ishibashi S. Effects of miglitol versus sitagliptin on

postprandial glucose and lipoprotein metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr J.* 2013;60(7):913-22. Epub 2013 Apr 10.

4: Takase S, Osuga J, Fujita H, Hara K, Sekiya M, Igarashi M, Takanashi M, Takeuchi Y, Izumida Y, Ohta K, Kumagai M, Nishi M, Kubota M, Masuda Y, Taira Y, Okazaki S, Iizuka Y, Yahagi N, Ohashi K, Yoshida H, Yanai H, Tada N, Gotoda T, Ishibashi S, Kadowaki T, Okazaki H. Apolipoprotein C-II deficiency with no rare variant in the APOC2 gene. *J Atheroscler Thromb.* 2013;20(5):481-93. Epub 2013 Mar 7.

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

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服事業

総合研究報告書

原発性高脂血症に関する調査研究

研究分担者 石垣 泰 (岩手医科大学内科学講座糖尿病代謝内科・教授)

研究要旨

家族性高コレステロール血症(FH)は早期に動脈硬化を来することが特徴であるが、同じく動脈硬化進展がみられる糖尿病(DM)とは、病変の質が異なっていると考えられている。我々は新規超音波測定法・位相差トラッキング法を用いて頸動脈壁の性状を観察したところ、IMT 肥厚やプラークの形成はFHで顕著に進行している一方で、位相差トラッキング法の測定値はDMで高く、動脈硬化形成における血管壁の質が異なると考えられた。

生体肝移植施行後のFHホモ接合体2症例は、HMG-CoA還元酵素阻害薬などの薬物療法下でそれぞれLDL-C 110-160 mg/dLにコントロールされており、血管合併症も認められず正常に発育している。生体肝臓移植は有効な治療と考えられ、本邦における数少ない症例の経過観察が必要である。

A. 研究目的

原発性高脂血症の代表的疾患である家族性高コレステロール血症(FH)は、早発性の粥状動脈硬化をきたすことが大きな問題である。代表的な動脈硬化診断法であるBモード超音波で頸動脈の状態を評価すると、FHではプラークの多発が特徴的である。一方、代表的な動脈硬化危険因子である2型糖尿病(DM)では、びまん性の頸動脈内中膜肥厚(IMT)増大が主たる所見であり、疾患によって動脈硬化病変の性質が異なっていると考えられる。

本学では、工学部と共同で新しい超音波測定法・位相差トラッキング法の臨床応用を進めている。本測定法は、血管壁における数千に及ぶ複数の計測点の、心拍毎の動きを数十 μm 単位で追跡することで、組織性状を非侵襲的に評価可能な

ことから、動脈硬化診断への有用性が期待されている。

本研究の目的は、新規測定法によってFHの動脈硬化病変の性質を検討し、質的診断の体系を確立することで、FHのイベント発症予測・予後向上に繋げることである。

また著明な高LDL-C血症を呈するFHホモ接合体患者は、早発性の冠動脈疾患を特徴とする。我々はFHホモ接合体の兄妹に対して、FHヘテロ接合体である父母をそれぞれのドナーとして生体肝移植を行い、13年にわたって診療を行ってきた。世界で最初のFHホモ接合体に対する生体肝移植例であり、予後を観察し報告する。

B. 研究方法

FH 40名と年齢をマッチさせたDM 46名、検診受診健常者35名を対象に

位相差トラッキング法で測定した頸動脈性状、また他の動脈硬化指標を比較検討した。尚、位相差トラッキング法は従来の医療用超音波機器を用いることから、被験者への有害事象の危険性は極めて低いと考えられる。また測定に関しては本学医学部倫理委員会の審査・承認を得ている(2011-335)。

また生体肝移植施行後のFHホモ接合体2名の兄妹の診療を行い、経過を観察した。

C. 研究結果

両群の検査データを比較すると、平均IMTは健常者:0.54mm, DM0.70mm, FH0.79mmと肥厚度に差を認めた(図1)。また頸動脈プラークスコアはDM1.4, FH3.5とFHで頸動脈プラークの多発を認めた。また脈波伝播速度(PWV)は、DM1603 cm/s, FH1496 cm/sとDMで有意に高値を呈した。一方で、位相差トラッキング法で評価した頸動脈測定値はDM54.6 kPa, FH39.9 kPaとFHで有意に低い値であった(図2)。ちなみに健常者では、測定値は28.0 kPaとさらに低値を示した。次に位相差トラッキング法は血管の組織性状を評価できると考えられることから、測定値150 kPa以上のいわゆる「硬い」と評価される部分の血管壁に存在する割合を定量した。その結果DMの頸動脈では総計測点の1.20%が150 kPaを上回っていたのに対して、FHではその割合は0.54%と低値であった。過去に摘出組織標本と位相差トラッキング法測定値を適合させた報告を鑑みて、DMの頸動脈内中膜は膠原繊維が豊かで、一方FHの頸動脈には脂質成分が多く沈着し

ているものと推察された。さらに各測定点での計測値のばらつきを評価したところ、DMで変動係数(coefficiency of variance)が高く、FHに比較してDMでは頸動脈血管壁を構成する成分が不均一であると考えられた。

次に生体肝移植施行例の経過を示す。

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

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

mg内服にてLDL-C 110-150 mg/dLにコントロールされている。頸動脈IMTは両側0.5mm、心エコーにて大動脈弁に異常を認めない。

D. 考察

我々の検討では、IMT肥厚やプラークの形成はFHで顕著に進行している一方で、PWVはDMで高値を示しており、動脈硬化の質において両者で違いがあることが示唆された。新規測定法である位相差トラッキング法の測定値はDMで高く、しかも各測定点でのばらつきが大きいことから、DMの血管壁には「硬い」と評価される成分が多く存在し、しかも構成が不均一であると考えられた。それに対してFHでは、血管壁に脂質が沈着するといったこれまでの病理像を裏付ける測定値、すなわち「柔らかい」成分が比較的均一に存在していることが示唆された。このように位相差トラッキング法では非侵襲的に血管性状を評価できる可能性があるが、今後は新規測定法で得られた結果が、冠動脈疾患や脳血管障害といった臨床像とどのように関連するか検討を進めることが今後の課題である。

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

となることが多いが、FHの場合、ドナーとなりうる血縁者にヘテロ接合体が多いことも懸念材料である。こうした状況の中で、この2症例はFHヘテロ接合体のからの生体肝移植によって、HMG-CoA還元酵素阻害薬等の薬物療法の補助下で良好な脂質コントロールが得られている。移植手術は大きな侵襲を伴うが、2症例とも大きな問題なく成長している。またドナーである両親も術後問題なく経過している。以上から、わずか2例ではあるが、日本人のFHホモ接合体においても、生体肝臓移植は非常に有効な治療法であると考えられる。

E. 結論

位相差トラッキング法を用いて頸動脈の血管性状を評価することで、FHの動脈硬化形成の特徴が評価可能と期待される。また、難治性高脂血症であるFHホモ接合体に対して、生体肝臓移植は有効な治療と考えられ、本邦における数少ない症例の経過観察が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Gao J, Ishigaki Y, Yamada T, Kondo K, Yamaguchi S, Imai J, Uno K, Hasegawa Y, Sawada S, Ishihara H, Oyadomari S, Mori M, Oka Y, Katagiri H. Involvement of Endoplasmic Stress Protein C/EBP Homologous Protein in Arteriosclerosis Acceleration With Augmented Biological Stress Responses. *Circulation*. 2011;

- 124(7):830-9.
2. Uno K, Yamada T, **Ishigaki Y**, Imai J, Hasegawa Y, Gao J, Kaneko K, Matsusue K, Yamazaki T, Oka Y, Katagiri H. Hepatic peroxisome proliferator-activated receptor- γ -fat-specific protein 27 pathway contributes to obesity-related hypertension via afferent vagal signals. *Eur Heart J*. 2012; 33(10):1279-89.
 3. Kudo H, Emi M, **Ishigaki Y**, Tsunoda U, Hinokio Y, Ishii M, Sato H, Yamada T, Katagiri H, Oka Y. Frequent loss of genome gap region in 4p16.3 subtelomere in early-onset type 2 diabetes mellitus. *Exp Diabetes Res*. 2011; 2011:498460.
 4. Suzuki T, Imai J, Yamada T, **Ishigaki Y**, Kaneko K, Uno K, Hasegawa Y, Ishihara H, Oka Y, Katagiri H. Interleukin-6 enhances glucose-stimulated insulin secretion from pancreatic beta-cells: potential involvement of the PLC-IP3-dependent pathway. *Diabetes*. 2011;60(2):537-47.
 5. Shoji K, Morita H, **Ishigaki Y**, Rivard CJ, Takayasu M, Nakayama K, Nakayama T, Inoue Y, Ayaki M, Yoshimura A. Lecithin-cholesterol acyltransferase (LCAT) deficiency without mutations in the coding sequence: a case report and literature review. *Clin Nephrol*. 2011; 76(4):323-328.
 6. Hasegawa Y, Saito T, Ogihara T, **Ishigaki Y**, Yamada T, Imai J, Uno K, Gao J, Kaneko K, Shimosawa T, Asano T, Fujita T, Oka Y, Katagiri H. Blockade of the Nuclear Factor- κ B Pathway in the Endothelium Prevents Insulin Resistance and Prolongs Life Spans. *Circulation*. 2012; 125(9):1122-33.
 7. Usui M, Yamaguchi S, Tanji Y, Tominaga R, **Ishigaki Y**, Fukumoto M, Katagiri H, Mori K, Oka Y, Ishihara H. Atf6 α -null mice are glucose intolerant due to pancreatic β -cell failure on a high-fat diet but partially resistant to diet-induced insulin resistance. *Metabolism*. 2012; 61(8):1118-28.
 8. Tsukita S, Yamada T, Uno K, Takahashi K, Kaneko K, **Ishigaki Y**, Imai J, Hasegawa Y, Sawada S, Ishihara H, Oka Y, Katagiri H. Hepatic glucokinase modulates obesity predisposition by regulating BAT thermogenesis via neural signals. *Cell Metab*. 2012; 16(6):825-32.
 9. Munakata Y, Yamada T, Takahashi K, Tsukita S, Takahashi K, Sawada S, Imai J, **Ishigaki Y**, Oka Y, Katagiri H. A Case of Slowly Progressive Type 1 Diabetes with Insulin Independence Maintained for 10 Years with α -glucosidase Inhibitor Monotherapy. *Intern Med*. 2012;51(24):3391-4.

10. Saito T, Hasegawa Y, **Ishigaki Y**, Yamada T, Gao J, Imai J, Uno K, Kaneko K, Ogihara T, Shimosawa T, Asano T, Fujita T, Oka Y, Katagiri H. Importance of endothelial NF- κ B signalling in vascular remodelling and aortic aneurysm formation. *Cardiovasc Res*. 2013; 97(1):106-14.
11. Takahashi K, Yamada T, Tsukita S, Kaneko K, Shirai Y, Munakata Y, **Ishigaki Y**, Imai J, Uno K, Hasegawa Y, Sawada S, Oka Y, Katagiri H. Chronic mild stress alters circadian expressions of molecular clock genes in the liver. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2013 ;304(3):E301-9.
12. Takagi M, **Ishigaki Y**, Uno K, Sawada S, Imai J, Kaneko K, Hasegawa Y, Yamada T, Tokita A, Iseki K, Kanno S, Nishio Y, Katagiri H, Mori E. Cognitive dysfunction associated with anti-glutamic acid decarboxylase autoimmunity: a case-control study. *BMC Neurol*. 2013;13:76.
13. Kondo K, **Ishigaki Y**, Gao J, Yamada T, Imai J, Sawada S, Muto A, Oka Y, Igarashi K, Katagiri H. Bach1 deficiency protects pancreatic β -cells from oxidative stress injury. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2013; 305(5):E641-8.
14. Sakata N, Goto M, Motoi F, Hayashi H, Nakagawa K, Mizuma M, Yamaya H, Hasegawa Y, Yamaguchi S, Sawada S, Ottomo S, Okada T, Fukase K, Yoshida H, Ito T, Hirota M, **Ishigaki Y**, Sekiguchi S, Rikiyama T, Katayose Y, Fujimori K, Egawa S, Shimosegawa T, Katagiri H, Satomi S, Unno M. Clinical Experiences in the Treatment of Pancreatic Arteriovenous Malformation by Total Pancreatectomy With Islet Autotransplantation. *Transplantation*. 2013; 96(5):e38-e40.
2. 学会発表
1. 高 俊弘、石垣 泰、澤田 正二郎、近藤 敬一、井泉 知仁、宇野 健司、長谷川 豊、山口 賢、金子 慶三、突田 壮平、高橋 圭、今井 淳太、山田 哲也、石原 寿光、岡 芳知、片桐 秀樹. 動脈硬化発症・進展における WSF1 の役割の検討. 第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会 ; 2011 ; 札幌
2. 鵜田藍、石垣泰、沖本久志、長谷川英之、小岩喜郎、加藤真、本蔵理恵子、澤田正二郎、今井淳太、山田哲也、金井浩、岡芳知、片桐秀樹 2 型糖尿病患者と家族性高コレステロール血症患者における頸動脈血管弾性特性の検討、第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会 ; 2012 ; 横浜
3. 石垣泰 (特別講演) Integrated Stress Response と代謝異常、日本過酸化脂質・抗酸化物質学会 第 20 年会 ; 2012 ; 仙台
4. 東海林 渉、石垣 泰、黒澤 聡子、山田 哲也、今井 淳太、澤

- 田正二郎、鵜田 藍、宇野 健司、長谷川 豊、金子 慶三、片桐 秀樹、安保 英勇. 糖尿病の食事療法への夫婦の取り組みタイプに関する検討：血糖コントロールおよびメンタルヘルスの比較. 第56回日本糖尿病学会年次学術集会；2013；熊本
5. 児玉慎二郎、山田 哲也、江見 充、工藤 宏仁、石井 美穂、佐藤 秀則、澤田正二郎、今井 淳太、石垣 泰、岡 芳知、片桐 秀樹. 全ゲノム CNV 解析による若年発症2型糖尿病患者における複数領域の高頻度ゲノム欠失. 第56回日本糖尿病学会年次学術集会；2013；熊本
6. 澤田正二郎、石垣 泰、今井 淳太、山田 哲也、内藤 剛、柴田 近、佐々木 巖、岡 芳知、片桐 秀樹. 糖尿病合併高度肥満に対する肥満手術1年後の持続血糖モニター (continuous glucose monitoring; CGM) で捉えた血糖プロフィール. 第31回日本肥満症治療学会学術集会；2013；東京
7. 澤田正二郎、石垣 泰、鵜田 藍、長谷川英之、本蔵理恵子、金子 礼、今井 淳太、山田 哲也、宮地 幸哉、金井 浩、岡 芳知、片桐 秀樹. 1型と2型糖尿病患者の頸動脈血管弾性特性の比較検討. 第45回日本動脈硬化学会学術集会；2013；東京
8. 村椿 智彦、石垣 泰、森下 城、鹿野 理子、金澤 素、片桐 秀樹、福土 審. 肥満患者と健常者における食物刺激に対する渴望反応の差異. 第34回日本肥満学会；2013；東京
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得 なし
 2. 実用新案登録 なし
 3. その他 なし

図1. 頸動脈内中膜肥厚と比較

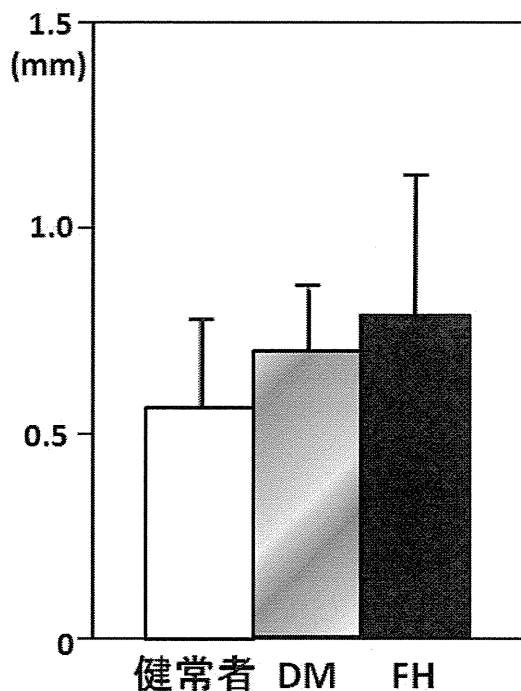
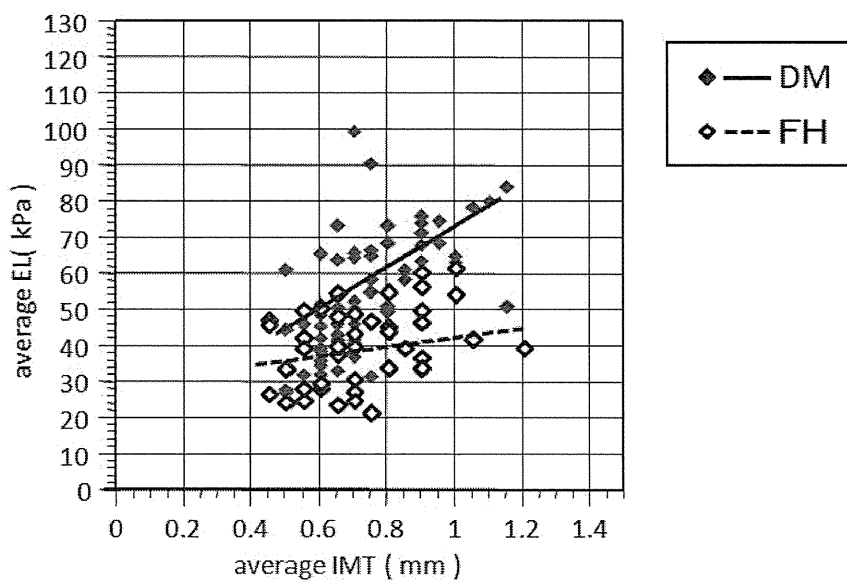


図2. 家族性高コレステロール血症と2型糖尿病における血管弾性特性とIMT



研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
該当なし							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Itakura H, Yokoyama M, Matsuzaki M, Saito Y, Origasa H, Ishikawa Y, Oikawa S, Sasaki J, Hisahida H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K, Shirato K, Matsuzawa Y:	Relationships between Plasma Fatty Acid Composition and Coronary Artery Disease.	J Atheroscler Thromb.	18(2)	99-107	2011
Sone H, Tanaka S, Tanaka S, Iimuro S, Oida K, Yamasaki Y, Oikawa S, Ishibashi S, Katayama S, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N; for the Japan Diabetes Complications Study Group	Serum Level of Triglycerides Is a Potent Risk Factor Comparable to LDL Cholesterol for Coronary Heart Disease in Japanese Patients with Type 2 Diabetes: Subanalysis of the Japan Diabetes Complications Study (JDACS).	J Clin Endocrinol Metab.	96	3448-3456	2011 Aug 24. [Epub ahead of print]
Itakura H, Yokoyama M, Matsuzaki M	The Change in Low-Density Lipoprotein Concentration is Positively Related to Plasma Docosahexaenoic Acid but not Eicosapentaenoic Acid.	J Atheroscler Thromb.	19(7)	673-9	2012

Sasaki J, Yokoyama M, Matsuzaki M, et al	Relationship between coronary artery disease and non-HDL-C, and effect of highly purified EPA on the risk of coronary artery disease in hypercholesterolemic patients treated with statins: sub-analysis of the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS).	J Atheroscler Thromb.	19(2)	194-204	2012
Dohi T, Miyauchi K, Ohkawa R, Nakamura K, Kishimoto T, Miyazaki T, Nishino A, Nakajima N, Yaginuma K, Tamura H, Kojima T, Yokoyama K, Kurata T, Shimada K, Yatomi Y, Daida H.	Increased circulating plasma lysophosphatidic acid in patients with acute coronary syndrome. Clin Chim Acta.	Chim Acta	413	207-212	2011
Inoue K, Kodama T, Daida H.	Pentraxin 3: a novel biomarker for inflammatory cardiovascular disease.	Int J Vasc Med	657025, doi: 10.	1155/2012/657025	2012
Fukushima Y, Ohmura H, Mokuno H, et al.	Non-high-density lipoprotein cholesterol is a practical predictor of long-term cardiac death after coronary artery bypass grafting.	Atherosclerosis	221	206-211	2012
Kasai T, Miyauchi K, Kubota N, et al.	Probucol therapy improves long-term (>10-year) survival after complete revascularization: a propensity analysis.	Atherosclerosis	220	463-469	2012
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; Japan Atherosclerosis Society.	Executive summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines for the diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases in Japan - 2012 version.	J Atheroscler Thromb	20	517-523	2013
Sai E, Shimada K, Yokoyama T, Sato S, Miyazaki T, Hiki M, Tamura Y, Aoki S, Wataida H, Kawamori R, Daida H.	Association between myocardial triglyceride content and cardiac function in healthy subjects and endurance athletes.	PLoS One	8(4)	1-6	2013

Matsumori R, Miyazaki T, Shimada K, Kume A, Kitamura Y, Oshida K, Yanagisawa N, Kiyanagi T, Hiki M, Fukao K, Hirose K, Ohsaka H, Mokuno H, Daida H.	High levels of very long-chain saturated fatty acid in erythrocytes correlates with atherogenic lipoprotein profiles in subjects with metabolic syndrome.	Diabetes Res ClinPract	99	12-18	2013
Kasai T, Miyauchi K, Yanagisawa N, Kajimoto K, Kubota N, Ogita M, Tsuboi S, Amano A, Daida H.	Mortality risk of triglyceride levels in patients with coronary artery disease.	Heart	99	22-29	2013
Nakatani K, Sugimoto T, Masuda D, Okano R, Oyata T, Monden Y, Yamashita T, Kawase R, Nakaoka H, Inagaki M, Yuasa-Kawase M, Tsubakio-Yamamoto K, Ohama T, Nishida M, Ishigami M, Komuro I, Yamashita S.	Serum apolipoprotein B-48 levels are correlated with carotid intima-media thickness in subjects with normal serum triglyceride levels.	Atherosclerosis	218(1)	226-32	2011
Masuda D, Sugimoto T, Tsujii K, Inagaki M, Nakatani K, Yuasa-Kawase M, Tsubakio-Yamamoto K, Ohama T, Nishida M, Ishigami M, Kawamoto T, Matsuyama A, Sakai N, Komuro I, Yamashita S.	Correlation of fasting serum apolipoprotein B-48 with coronary artery disease prevalence.	Eur J Clin Invest	42(9)	992-9	2012
Mugii S, Hanada H, Okubo M, Masuda D, Takeoka K, Hidaka Y, Ohama T, Matsuyama A, Nakagawa-Toyama Y, Nishida M, Ishigami M, Komuro I, Yamashita S.	Thyroid function influences serum apolipoprotein B-48 levels in patients with thyroid disease.	J Atheroscler Thromb.	19(10)	890-6	2012
Yuasa-Kawase M, Masuda D, Kitazume-Taneike R, Yamashita T, Kawase R, Nakaoka H, Inagaki M, Nakatani K, Tsubakio-Yamamoto K, Ohama T, Toyama-Nakagawa Y, Nishida M, Ishigami M, Saito M, Eto M, Matsuyama A, Komuro I, Yamashita S.	Apolipoprotein B-48 to triglyceride ratio is a novel and useful marker for detection of type III hyperlipidemia after antihyperlipidemic intervention.	J Atheroscler Thromb.	19(9)	862-71	2012
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

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.	<i>Am J Physiol Cell Physiol.</i>	301	C181-C185	2011
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.	228	193-197	2013
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
Arai H, Ishibashi S, Bujio H, Hayashi T, Yokoyama S, Oikawa S, Kobayashi J, Shirai K, Ohta 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	105-114	2012
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
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
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

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
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
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	5(1)	35-41	2012 Feb 1
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	19(11)	1019-26	2012 Nov 26
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	19(11)	1019-26	2012 Nov 26
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.	35(5)	1150-7	2012
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.	20(5)	452-464	2013