

様式A(8)

厚生労働科学研究費
厚生労働行政推進調査事業費

補助金研究報告書

国立保健医療科学院長 殿

令和元年5月29日

(研究代表者)

研究者の住所	〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1
所属機関名	国立研究開発法人 国立循環器病研究センター研究所
部署・職名	病態代謝部・部長
氏名	斯波 真理子 (印)

交付決定日及び文書番号：平成30年 6月18日 科学院発第170号

補助事業名 : 平成30年度 厚生労働科学研究費 補助金
(難治性疾患等政策 研究事業(難治性疾患政策研究事業))

研究課題名 (課題番号) : 原発性高脂血症に関する調査研究 (H30-難治等(難)一般-003)

研究実施期間 : 平成30年4月1日から平成31年3月31日まで
(3)年計画の(1)年目

国庫補助金精算所要額 : 金 13,000,000 円也
(うち間接経費 3,000,000 円)

上記補助事業について、厚生労働科学研究費補助金等取扱規程(平成10年4月9日厚生省告示第130号)第16条第2項の規定に基づき下記のとおり研究成果を報告します。

研究報告書目次

目 次

I . 総括研究報告

原発性高脂血症に関する研究 ----- 1

斯波真理子

(資料1) 班独自のホームページ(代表者挨拶部分)

(資料2) 各指定難病のシステマティックレビュー(日本語総説)

(資料3) シトステロール血症の新規レジストリ追加項目

(資料4) 脳腱黄色腫症の新規レジストリ追加項目

(資料5) 「高コレステロール血症患者の集い」案内状

(資料6) 「高コレステロール血症患者の集い」風景

(資料7) 「高コレステロール血症患者の集い」アンケート結果

(資料8) 脳腱黄色腫症の新診断基準

(資料9) 脳腱黄色腫症ガイドライン(表紙のみ抜粋)

(資料10) LCAT欠損症の新しい診断基準(案)

(資料11) シトステロール血症に関する局長通知の修正要望(一部抜粋)

(資料12) 家族性低リポタンパク血症(FHBL)1(ホモ接合体)の診断基準(案)

(資料13) 成人指定難病と小児慢性特定疾病の該当疾患の違い

II . 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 88

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））

総括研究報告書

原発性高脂血症に関する調査研究

研究代表者 斯波真理子 国立循環器病研究センター研究所 病態代謝部 部長

研究要旨

今期班では前期班（班長：石橋俊）の研究成果を継承しながら、指定難病 7 疾患（家族性高コレステロール血症（FH）ホモ接合体、レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ（LCAT）欠損症、シトステロール血症、タンジール病、原発性高カイロミクロン血症、脳腱黄色腫症、無リポ蛋白血症）についてそれぞれ疾患担当責任者を決め、全疾患のレジストリ構築、疾患概念のまとめ（システムティックレビューの作成）、診療上の課題の明確化と解決方法の考案（小児慢性特定疾病と成人指定難病の該当疾患の違い等に起因する小児から成人期への移行期医療に関する課題など）をオールジャパン・学会横断的体制で行い、研究班独自のホームページの開設や患者会等との連携、学会シンポジウムや市民公開講座発表等による情報発信・疾患啓発を実施する。これにより難病患者診断率および受給者数の向上と患者 QOL 及び予後の改善が期待できる。

今年度は 7 疾患すべての日本語システムティックレビューが疾患担当責任者らにより執筆され、公開された。疫学研究については FH 患者及び原発性高カイロミクロン血症患者の現行レジストリ（PROLIPID）の登録を進め、本年度はシトステロール血症と脳腱黄色腫症についてレジストリ項目を決め、登録システムを構築した。診断基準については疾患担当責任者が中心となり、改善案が作成された。FH の現行診断基準の蓋然性について、国立循環器病研究センターの遺伝子診断された FH 症例を検討し、現行の LDL-C 値 180 mg/dL 以上、アキレス腱肥厚（X 線撮影法で 9 mm 以上）という基準では相当数の FH を診断できないことが示された。また東京大学および香川県の検討結果から、若年および小児の高 LDL-C 血症患者（児）では FH が高頻度で存在することが分かり、健診スクリーニングの有用性が示唆された。2018 年 9 月 24 日（世界 FH デー）に国立循環器病研究センターにおいて「高コレステロール血症患者の集い」を難治性家族性高コレステロール血症患者会と共催し、アンケート調査を実施し患者のニーズを把握した。移行期医療については原発性脂質異常症のうち成人指定難病と小児慢性特定疾病の該当疾患と分類法が大きく異なっていることが班内で共有され、実態調査のためのメンバーを決定した。

分担研究者		循環器内科学 教授
石橋 俊	自治医科大学医学部・内科学講座 内分泌代謝学部門・教授	高橋 学 自治医科大学・医学部 内科学 講座 内分泌代謝学部門・学内 講師
横山 信治	中部大学・生物機能開発研究所・ 客員教授	中村 公俊 熊本大学・大学院生命科学研究部 小児科学講座・教授
島野 仁	筑波大学・医学医療系 内分泌 代謝・糖尿病内科・教授	三井田 孝 順天堂大学・大学院医学研究科 臨床病態検査医学・教授
横手幸太郎	千葉大学・大学院医学研究院 内分泌代謝・血液・老年内科学 講座・教授	川尻 剛照 金沢大学・大学院 医薬保健研究 総合研究科 循環器病態内科学・ 准教授
武城 英明	東邦大学医療センター佐倉病院・ 臨床検査部・教授	小倉 正恒 国立循環器病研究センター・病態 代謝部・室長
山下 静也	大阪大学・大学院医学系研究科 総合地域医療学寄付講座・循環器 内科学・特任教授	
塚本 和久	帝京大学・医学部内科学講座・ 教授	
林 登志雄	名古屋大学・大学院医学系研究 科 看護学専攻 健康発達看護学 講座・教授	
池脇 克則	防衛医科大学校・抗加齢血管 内科・教授	
後藤田貴也	杏林大学・医学研究科 生化学 講座・教授	
土橋 一重	昭和大学・医学部 小児科・客員 教授	
宮本 恵宏	国立循環器病研究センター・ ゲノム医療支援部・部長	
竹上 未紗	国立循環器病研究センター・予防 医学 疫学情報部・室長	
関島 良樹	信州大学・医学部内科学第三・ 教授	
石垣 泰	岩手医科大学・糖尿病・代謝 内科・教授	
岡崎 啓明	東京大学・医学部附属病院・助教	
野原 淳	金沢大学・保健管理センター・助教	
小山 信吾	山形大学・医学部附属病院・講師	
稲垣 恭子	日本医科大学・大学院医学研究科 内分泌糖尿病代謝内科学・助教	
尾野 亘	京都大学・内科学講座 循環器 内科学分野・准教授	
小関 正博	大阪大学・大学院医学系研究科 循環器内科学講座・助教	
代田 浩之	順天堂大学・大学院医学研究科・	

A. 研究目的

1. 診療体制の構築に資する研究

まず、指定難病である 7 つの原発性脂質異常症について概要を記す。

家族性高コレステロール血症 (Familial Hypercholesterolemia: FH) (ホモ接合体) は LDL 受容体およびその関連遺伝子の変異を 2 つ以上有する遺伝病であり、常染色体優性遺伝形式をとる。ヘテロ接合体が 200 人から 500 人に 1 人存在することから、ホモ接合体患者は 16 万人から 100 万人に 1 人の頻度で認められ、わが国における患者数は、数百人と推定される。FH ホモ接合体は、生下時より著明な高 LDL コレステロール (LDL-C) 血症を示し、幼児期より動脈硬化症による冠動脈疾患や大動脈弁狭窄症、大動脈弁上狭窄症などを引き起こし、未治療では 30 歳まで生きられないことが多い。多くの脂質異常症治療薬が LDL 受容体の活性化をその主要機序としているために LDL 受容体活性が著しく低い FH ホモ接合体の治療は困難であり、定期的な LDL アフェレシスや LDL 受容体経路を介さない脂質低下治療薬であるミクロソームトリグリセリド転送タンパク (Microsome Triglyceride Transfer Protein: MTP) 阻害薬の投与が必要であるが、治療費が極めて高額である。ヘテロ接合体はホモ接合体ほどではないものの生下時からの高 LDL-C 血症による早発性冠動脈疾患のハイリスク群である。

レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ (LCAT) 欠損症は、LCAT 遺伝子変異によ

る遺伝病で常染色体劣性遺伝形式をとる。低HDL-コレステロール血症のほか、幼少時から進行する腎障害、角膜混濁により長期にわたり日常生活に高度の支障をきたす。現在のところ有効な治療法は確立されていない。

シトステロール血症はATP結合カセットトランスポーター(ATP-binding cassette transporter: ABC) G5またはG8の遺伝子変異による遺伝病で、植物ステロールが蓄積することにより高率に早発性心血管疾患を発症する。幼少期に黄色腫を認めることからFHホモ接合体との鑑別が重要である。

タンジール病はABCA1の遺伝子変異による遺伝病で常染色体劣性遺伝形式をとる。極端な低HDL-コレステロール血症とそれに伴う末梢組織への脂質沈着、末梢神経障害などをきたし、早発性冠動脈疾患の発症が生命予後を規定する。

原発性高カイロミクロン血症は脂質異常症WHO分類でのⅠ型およびⅡ型を指し、カイロミクロン代謝に関与する種々の蛋白の欠損・機能異常を背景として発症する。例としてリポ蛋白リパーゼ(Lipoprotein Lipase: LPL)欠損症やアポリポ蛋白C-II欠損症などの遺伝子変異による遺伝病で常染色体劣性遺伝形式をとる。高カイロミクロン血症は急性膵炎のリスクが高く、その発症や重症度が生命予後を規定する。膵炎の予防のために脂肪制限が生涯必要で、現在のところ治療法は確立されていない。しかし高カイロミクロン血症患者のなかでも膵炎を起こさない患者もいれば、重症膵炎を繰り返す患者もあり、予測することが現時点では困難である。高カイロミクロン血症は他疾患や薬剤により生じることもある点、一般検査では中性脂肪高値の中に含まれることから診断が困難な点、患者数が稀少である点などから、高カイロミクロン血症と予後の関連は明らかになっていない。

脳腱黄色腫症はCYP27A1の遺伝子変異による遺伝病で常染色体劣性遺伝形式をとる。血清コレステロールが脳を含む末梢組織に過剰に蓄積することによって、巨大な黄色腫の出現や認知症、錐体路症状、精神症状などの神経症状、早発性冠動脈疾患をきたす。

無リポタンパク血症はMTPの遺伝子変異による遺伝病で常染色体劣性遺伝形式をとる。MTP

は肝臓においてリポ蛋白の合成・分泌を担い、腸管では脂質の吸収を担うため、極端な低LDL-コレステロール血症に加え、脂溶性ビタミン(A, D, E, K)吸収障害の結果、低身長、頻回の下痢、進行性神経障害、夜盲症などをきたし日常生活への支障をきたす。

これら7疾患については、著明な脂質異常症(極端な高LDLコレステロール(LDL-C)血症、極端な高トリグリセライド(TG)血症、極端な低HDL-C血症、極端な低脂血症)や黄色腫の出現を契機に発見されることが多いが、専門家が少なく、また脂質代謝学そのものが複雑なために非専門家にとって正確な診断は困難である。そのため速やかな治療の開始もできず、合併症の発症や生命予後の悪化につながっている。

したがって難治性脂質異常症に対する診療体制の構築は重要課題であると考え、そこで非専門医が上記のような極端な脂質異常症や黄色腫を呈する患者に遭遇した場合に専門医に紹介できるシステムづくりや、紹介までの間に可能な検査、疾患の概要が手軽に理解できる日本語総説や患者への説明資料の作成と公開が必要と考えた。

2. 疫学研究(指定難病7疾患の予後実態調査(PROLIPID研究))

本研究事業の中の調査研究の一環として、我が国の原発性高脂血症のうち、前期班(班長:石橋俊)ではFH(ホモ・ヘテロ接合体含む)、家族性Ⅰ型高脂血症、高カイロミクロン血症患者の病態および治療実態の調査を行い、登録がスタートしていたが、今期の斯波班では上記に加えて指定難病であるLCAT欠損症、シトステロール血症、タンジール病、脳腱黄色腫症、無リポ蛋白血症についても病態および治療実態の調査を行うこととした。診療の実際や予後の現状、危険因子などについて把握するとともに、その後前向きに各種イベントの発生および死亡を追跡することにより、難病患者におけるイベント発生率・死亡率を明らかにし、予後改善への貢献、診療ガイドラインの改訂を目的とする。

3. 難病の普及啓発に関する研究

各疾患の一般医家への啓蒙が不十分なために、

適切な診断と治療が実施されておらず、難病患者の不安を払しょくできていない現状がある。そこで難病患者および難病患者を診療する医療従事者へ疾患についての啓発を実施し、難病患者の生命予後及び QOL の改善につなげる必要がある。

4. 診断基準・診療ガイドラインの作成に資する研究

平成 27 年 1 月に施行された「難病の患者に対する医療等に関する法律」に基づき新たに指定難病を拡大する方向となったため、前期研究班（班長：石橋俊）ではすでに指定難病であった FH ホモ接合体を除く 6 疾患について診断基準・重症度分類の策定を行ったが、複数の疾患で現行の診断基準に合致しないが遺伝子変異からその疾患と診断される症例などが報告され、次期の診断基準や臨床調査個人票の全面改定時期に備えて改善案を策定し、学会承認まで得ておく必要がある。

特に頻度が比較的高い FH の診断基準については明らかに FH のフェノタイプを呈しながら、遺伝子診断では *LDLR* 変異も *PCSK9-GOF* 変異を認めない患者が 30% 以上存在する (Ohta N, Hori M, Ogura M, Harada-Shiba M, J Clin Lipidol 2016)。逆に遺伝子診断で FH と診断できたが、LDL-C 値や アキレス腱の厚さが診断基準を満たさない患者も日常診療で経験する。そこで遺伝子診断されたが現行の診断基準では基準を満たさない患者の頻度や特徴を明らかにし、次の診断基準作成時に議論すべき課題に関する情報を提供することを目的として研究を実施する。具体的には以下の 3 つの研究を実施する。

(1) 遺伝子検査により FH と診断された患者における原稿診断基準の蓋然性の検討（国立循環器病研究センター）

(2) Young FH コホート研究（東京大学）

(3) 小児生活習慣病予防健診を活用した家族性高コレステロール血症の早期診断と継続的支援のための保健と医療の連携モデル構築（香川大学）

5. 小児成人期移行医療（トランジション）の推進に資する研究

原発性脂質異常症のうち成人指定難病と小児慢性特定疾病の該当疾患と分類法が大きく異なっている。両制度は基礎となる法律が異なるため、両者の違い自体は大きな問題ではないが、移行期にスムーズに小児科から内科へ連携できるか、また小児科が成人になっても診療すべき疾患か、小児期から内科が診療すべき疾患なのか等は切実な未解決課題である。また小児期から診断・治療を実施することにより、生命予後や QOL が改善する可能性があるのであれば、小児科医への疾患啓発や連携も極めて重要である。

B. 研究方法

1. 診療体制の構築に資する研究

7 つの指定難病それぞれに対する疾患担当責任者を決定した。またその疾患担当責任者が中心となって日本語版のシステマティックレビュー（以下、日本語総説）を執筆し、他の班員が査読を実施した。また日本語総説などを全国の非専門医にも読んでいただくために、初めて本研究班独自のホームページを作成した、難病情報センターとリンクさせるようにした。

2. 疫学研究（指定難病 7 疾患の予後実態調査（PROLIPID 研究））

今年度は前期班で開始された FH（ホモ・ヘテロ接合体含む）、家族性型高脂血症、高カイロミクロン血症患者に加えて、比較的患者数の多いシトステロール血症と脳腱黄色腫症のレジストリ項目を決定し、国立循環器病研究センターの倫理委員会から承認を受けた後に後述のシステムに統合し、登録を開始する。2020 年度には残りのタンジール病、LCAT 欠損症、無リポ蛋白血症についてもレジストリ項目を決定し、国立循環器病研究センターの倫理委員会から承認を受けた後に後述のシステムに統合し、登録を開始する。

本研究への参加に同意した全国の国公立病院、大学病院関連施設および日本動脈硬化学会の会員が所属する医療機関において、研究期間中に来院した原発性高脂血症患者を登録する前向きコホート研究である。本研究の参加に同意した各研究協力施設は、各施設の倫理委員会承認後、患者登録を開始する。協力施設が独自の倫理委

員会を有しない場合は、所属長の許可を得たうえで自治医科大学の倫理審査委員会にて審査する。各研究協力施設の担当者は、本研究への参加について研究対象者から文書による同意を取得できた患者を登録する。一部の症例が多い施設に関しては過去に遡り、症例を登録する。

登録は、Electronic Data Capture システム(以下、EDC)の一つである Research Electronic Data Capture (REDCap)を用いる。(REDCap:米国でNIHの援助によりヴァンダービルト大学が開発し、アカデミアを中心に世界で広く使われているデータ管理システム。)REDCap上には個人情報含まれず、互いの研究者間に個人情報が漏れることはない。各研究協力施設の医師は、本研究に該当する患者が来院した際に、患者を登録し、ベースライン調査項目(後述)を入力する。EDC上には氏名、住所など個人を特定する情報は含めず、研究IDのみを用いる。患者の氏名、住所および家族などの連絡先といった個人情報は各研究協力施設の個人情報担当者が保有し、住民票による追跡を必要とする場合にのみ研究全体の個人情報担当者からの照会を行う。過去の患者を本研究に登録する際は、担当医師がREDCap登録するか、あるいはREDCapに登録する項目をCD-R、またはUSBにて収集し、データマネジメント担当者がREDCapに情報入れる。

登録終了後、1年毎にアウトカム調査を行う。各協力施設の担当者は、イベント発症および死亡の有無を報告する。アウトカム調査時に通院していない患者は、本人または登録時に本人以外の連絡先として申請されている家族に郵送、または電話にて問い合わせる。本研究参加施設以外の医療機関に転院していた場合は、各協力施設担当者が、該当する医療機関にイベント発症時の状況を問い合わせる。

各協力施設で追跡不可能な場合は、各協力施設から全体の個人情報担当者に報告する。研究者は定期的に(4年に1度)患者や登録時に本人以外の連絡先として申請されている家族に直接連絡を取るか、医療機関や公的機関(保健所、都道府県・市町村等)に問い合わせ、診療・介護・転出入・死亡等に関する情報について一定の請求手続き(閲覧、転記、写しの交付等:例、住民票請求、死亡小票請求)を経てアウト

カムを把握する。追跡手続きについては研究参加時に説明の上で同意を取得する。

2-3) 測定項目

1) ベースライン調査...患者イニシャル、生年月日(重複登録の確認目的)、性別、満年齢、身長、体重、ウエスト周囲長、血圧、特徴的身体所見の有無(アキレス腱肥厚、その他の腱黄色腫、結節性黄色腫、扁平黄色腫、手掌線状黄色腫、発疹性黄色腫、角膜輪、その他)の有無、登録時血液検査データ(検査日、採血条件、総コレステロール、HDLコレステロール、トリグリセリド、LDLコレステロール(総コレステロールがない場合のみ)、血糖値、インスリン、BUN、クレアチニン、GOT(AST)、(以降はデータがあれば入力)GPT(ALT)、 γ -GTP、アルブミン、HbA1c、ヘモグロビン、アミラーゼ、膵型アミラーゼ、リパーゼ、尿酸、apoB、apoC-II、apoC-III、apoE、apoA-I、apoA-II、Lp(a)、レムナントリポ蛋白コレステロール(RLP-C)、リポ蛋白リパーゼ(LPL)(ヘパリン前後)、血中脂肪酸分画(EPA、AA、EPA/AA比)、リポ蛋白分画HPLC法(HDL、LDL、IDL、VLDL、Other、その他)、白血球、赤血球、Ht、Plt、総ビリルビン、直接ビリルビン、TSH、free T3、free T4、シトステロール、コレスタノール、ラソステロール、カンペステロール(下線は今回追加分)、生理学的検査(PWV、ABI検査値、12誘導心電図異常の有無、頸動脈エコーでの狭窄の有無、心エコーでの弁膜症有無)、血族結婚の有無、2親等以内の家族歴(若年性冠動脈疾患・家族性高コレステロール血症・高中性脂肪血症)、合併症の有無(耐糖能障害、糖尿病(病型)、慢性腎臓病(CKD)、末梢動脈疾患(PAD)、冠動脈疾患(発症年齢、治療内容)、高血圧症、脳梗塞・TIA・脳出血、大動脈弁狭窄症、大動脈弁上狭窄、胸・腹部大動脈瘤、甲状腺機能低下症、急性膵炎、肝腫大、脾腫、血液疾患、自己免疫疾患、白内障、慢性の下痢、骨粗鬆症、新生児~乳児期の遷延性黄疸・胆汁うっ滞、神経症状、関節炎、出血傾向(下線は今回追加分))、現在の投薬状況(降圧薬、経口糖尿病薬、糖尿病注射薬、抗血小板薬・抗凝固薬)、服用中の脂質異常症治療薬の種類と用量および開始時期、LDLアフェレシスの有無と開始時期および施行頻度、生活習慣(喫煙・飲酒・運動習慣)、栄養士による栄養指

導の有無、診断的検査(LDL-R 遺伝子変異、PCSK9 遺伝子変異、ARH 遺伝子変異、その他の遺伝子変異、アポ E 遺伝型、アポ E 表現型、シトステロール血症遺伝子変異(ABCG5、ABCG8)、脳腱黄色腫症遺伝子変異(下線は今回追加分))、リポ蛋白電気泳動パターン、アポ E 表現型)、アキレス腱軟線撮影でのアキレス腱厚

2)アウトカム調査...冠動脈疾患の有無(急性心筋梗塞、狭心症)とその発症年月日・入院年月日とその関連項目(発症時の症状、心電図変化の有無、心筋逸脱酵素上昇の有無、経皮的冠動脈インターベンションの有無、経皮的冠動脈血栓溶解療法の有無、冠動脈バイパス術の有無、冠動脈 CT/MRI 検査の有無。)脳血管疾患の有無(脳梗塞・脳出血)とその発症年月日・入院年月日とその関連項目(発症時の神経症状、画像検査の有無とその所見)、心房細動の有無、塞栓源の有無、大動脈弁狭窄症および閉鎖不全症・大動脈弁上狭窄の有無、僧房弁狭窄・三尖弁狭窄および閉鎖不全症の有無、大動脈瘤の有無、末梢血管疾患の有無、急性膵炎の有無

主要評価項目は心血管および脳血管イベント、大動脈瘤、末梢動脈疾患、急性膵炎で、副次的評価項目は全死亡としている。

(倫理面への配慮)

本研究は前向き観察研究であり、研究の遂行に伴う研究対象者本人への身体的不利益・危険性は生じない。予後追跡調査のために説明同意文書での本人の同意に基づき個人情報収集する。その保管は各研究協力施設であり、他の研究者によるアクセスは不可能である。また収集する個人情報も氏名・住所・電話番号・関係者連絡先と、一般診療の範疇内であり、研究参加者への不利益は発生しないと考える。また本研究はヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針で定めた倫理規定等を遵守するとともに、国立循環器病研究センター倫理委員会で承認されている。

3. 難病の普及啓発に関する研究

FH ホモ接合体については「難治性家族性高コレステロール血症患者会」と2018年9月24日(世界FHデー)に国立循環器病研究センターにおいて

「高コレステロール血症患者の集い」を共催する。患者会代表による自身の病気や治療に対する思いの講演や食事療法や新しい治療法に関する講演、患者と医療従事者のグループセッションを実施し、患者のニーズを探るために「集い」に関するアンケート調査を実施する。

本研究班の班員および研究協力者は脂質代謝領域や神経領域のエキスパートであり、かつ各関連学会において要職に就いているものが多い。したがって学会等でシンポジウムを企画し、または招待講演等により、非専門医に対して該当疾患に関する疾患啓発を実施することが十分可能である。そこで、そのような機会を生かし、発表や日本語文献の執筆を積極的に行う。

4. 診断基準・診療ガイドラインの作成に資する研究

各疾患について、最新の文献や診療情報から疾患担当責任者を中心に新しい診断基準案やガイドライン案を作成し、班会議で議論を行い、日本動脈硬化学会承認に向けて準備を進める。脳腱黄色腫症は新しい診断基準及びガイドラインを策定し、日本神経学会で平成30年度中に承認を得るように進める。

FHに関する3つの研究の方法は以下のとおりである。なお各研究はヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針で定めた倫理規定等を遵守するとともに、それぞれの所属機関における倫理委員会で承認されている。

(1)国立循環器病研究センターで遺伝子検査によりFHと診断された患者における現行診断基準の蓋然性の検討

対象は臨床的にFHを疑われ、当センターで遺伝子解析をした患者440名(平均41歳、男性195名、女性245名)である。その内訳は遺伝子検査でホモ接合体(2つ以上の遺伝子変異):38名、遺伝子検査の結果、ヘテロ接合体:277名(LDLR 変異:89%、PCSK9変異:11%)、遺伝子変異が見つからなかった症例:125名(28.4%)であり、15歳以上のFHヘテロ接合体患者:238名を最終的に対象とした。FHの診断基準は、2017年の日本動脈硬化学会の基準(未治療時のLDL-C値:180mg/dL以上、アキレス腱厚:Xp測定で9mm

以上、 FH または早発性冠動脈疾患の家族歴)を用いた。

(2) Young FH コホート研究 (東京大学)

東京大学では以前より新入生健診でLDL-C測定を行っており(新入生対象、毎年約3,000人)、平成25年度から、若年成人高LDL-C血症のうち同意を得られたものを対象に、FH遺伝子変異を解析し、LDL-C健診測定のFH診断における有用性を継続的に検討している。また若年成人(20歳前後)の遺伝子診断されたFHの特徴と現行の診断基準の蓋然性についての検討を行う。

(3) 小児生活習慣病予防健診を活用した家族性高コレステロール血症の早期診断と継続的支援のための保健と医療の連携モデル構築 (香川大学)

平成29年度から香川県小児生活習慣病予防健診(10歳児童が対象、毎年8,000名が受診)を実施、LDL 140 mg/dLを示した児童に対して、医療機関への受診を勧奨している。平成30年度からは金沢大学(川尻剛照(分担者))との共同研究で、小児予防健診でLDL 140 mg/dL以上10歳小児(24名)に遺伝子検査を実施した(LDL受容体、PCSK9、アポB遺伝子など21遺伝子を含む遺伝性脂質異常症網羅的遺伝子解析パネル)。

5. 小児成人期移行医療(トランジション)の推進に資する研究

研究班内で本研究に関するワーキンググループを立ち上げ、協議を進める。脳腱黄色腫症に関しては小児科領域への啓発の目的で、平成30年11月に、全国の小児科専門医研修施設(519施設)に脳腱黄色腫症の全国調査の結果および診断基準・診療ガイドラインの完成を文書で通知する。

C&D. 研究結果と考察

1. 診療体制の構築に資する研究

疾患担当責任者を下記のように決定した。

- (1) FH ホモ接合体: 野原淳(金沢大学)
- (2) LCAT 欠損症: 武城英明(東邦大佐倉・班員)、黒田正幸(千葉大・研究協力者)、村野武義(東邦大佐倉・研究協力者)
- (3) シトステロール血症: 川尻剛照(金沢大・

班員)、多田隼人(金沢大・研究協力者)

- (4) タンジール病: 小関正博(大阪大・班員)
- (5) 原発性高カイロミクロン血症: 後藤田貴也(杏林大・班員)、岡崎啓明(東京大・班員)
- (6) 脳腱黄色腫症: 関島良樹(信州大・班員) 小山信吾(山形大・班員)
- (7) 無リポ蛋白血症: 岡崎啓明(東京大・班員)、高橋学(自治医大・班員)

また、班独自のホームページ(nanbyo-lipid.com)を開設した。資料1に研究班独自のホームページ(代表者挨拶部分を抜粋)を掲載する。

各疾患について日本語のシステマティックレビューを疾患担当者が中心となり執筆し、平成30年11月24日に検討会で報告、修正版が12月10日に完成した(資料2)。2019年1月5日の班会議で承認を受けた。現在、班独自のホームページにアップロードするようにホームページ制作会社とデザイン等を協議している。令和元年度は上記システマティックレビューを英文化し、日本動脈硬化学会の英文雑誌 *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis (JAT 誌)* に review articles として投稿、掲載を予定している。

システマティックレビュー執筆およびレジストリ登録項目決定に責任を持つ各疾患担当者の任命は、本研究班本部(難病診療連携拠点)と各疾患担当者(医療支援ネットワーク)が協調し、できる限り早期に正しい診断ができる難病の医療提供体制を整える。また班独自のHPによる積極的な情報発信は上記診療体制に全国の非専門医が容易にアプローチできる機会を与える。このことは難病患者診断率および受給者証取得者数の向上に寄与し、難病法の施策に直接的に反映する。システマティックレビューの英文化と JAT 誌への掲載は海外の難病を治療している医師への貴重な情報を提供し、国際貢献および論文引用等、間接的な波及効果が期待できる。特に JAT 誌 (IF: 3.032) は、国内のみならず、アジアからの引用件数が急増している。

2. 疫学研究(指定難病7疾患の予後実態調査 (PROLIPID 研究))

シトステロール血症および脳腱黄色腫症に関

して、疾患担当責任者が中心となり、PROLIPIDシステムへのレジストリ項目の追加を提案し（[資料3, 4](#)）平成31年1月5日の班会議で内容について承認された。また本レジストリシステム作成時から特にFHの治療薬が新たに上市されており（PCSK9 阻害薬、MTP 阻害薬）レジストリシステムへの反映の必要性も議論された。そこで疾患の追加を含むPROLIPID研究の変更点に関する倫理委員会への変更申請がレジストリシステム担当の宮本班員および竹上班員（国立循環器病研究センター）により提出され、平成31年3月5日に承認された。

平成31年1月5日の班会議では竹上班員から現在までの登録患者数（FH（ヘテロ接合体も含む）：391例、原発性高カイロミクロン血症：43例）とFHの投薬状況としてスタチンが89%の症例に処方されていること、これはスペインのコホート（SAFEHEART）の95.4%より少なく、米国のコホート（CASCADE-US）の63.4%よりも多いことが報告された。

今後は班独自のホームページにPROLIPIDの入り口を「見える化」することも決定しており、より多くの医療機関からのアクセスや患者登録が期待できる。このことにより、診療の実際や予後の現状、危険因子などについてより大きなN数で把握するとともに、その後前向きに各種イベントの発生および死亡を追跡することにより、難病患者におけるイベント発生率・死亡率を明らかにし、予後改善への貢献、診療ガイドラインの改訂に寄与することができる。

3. 難病の普及啓発に関する研究

平成30年度は多くの班員が指定難病に関する教育講演やシンポジウム講演、日本動脈硬化学会主催のFH疾患啓発研修会等で非専門医をはじめとする医療従事者に向けてメッセージを発信した。

平成30年9月24日（世界FHデー）に国立循環器病研究センターにおいて「高コレステロール血症患者の集い」を難治性家族性高コレステロール血症患者会と共催し（[資料5](#)）患者会代表による自身の病気や治療に対する思いの講演や食事療法や新しい治療法に関する講演、患者と医療従事者のグループセッションを実施した（[資料6](#)）。ア

ンケート結果では多くの患者において高い満足度が得られたが、講演内容のレジユメの希望やグループ討議の時間配分など改善すべき点も挙げられた（[資料7](#)）。来年度も実施予定である。

4. 診断基準・診療ガイドラインの作成に資する研究

脳腱黄色腫症については、疾患担当責任者である関島班員および小山班員らが平成30年5月に新しい診断基準（[資料8](#)）および診療ガイドライン（[資料9](#)）を作成し、日本神経学会で承認され、公開された

（<http://www.ctx-guideline.jp/guideline/>）。

LCAT欠損症については、疾患責任者である武城班員らから、血中HDLコレステロール値が10mg/dL未満（現行の局長通知上の診断基準）の症例が多いものの、解析により10mg/dLを超える症例も散見されるため25mg/dL未満というカットオフ値が提案され、新しい診断基準（案）も示された（[資料10](#)）。

シトステロール血症については、多田研究協力者から治療法の優先順位として食事、エゼチミブ、スタチンの順番が示され、また若年性冠動脈疾患の二次予防状態で診断される症例もあることから、スタチンの使用を妨げないという記載が医療現場での混乱を招かないために必要という提案があった。平成30年12月7日締め切りの局長通知修正要望に記載し提出した（[資料11](#)）。

無リポ蛋白血症については、岡崎班員から類縁疾患として家族性低リポタンパク血症（FHBL）1（ホモ接合体）を指定難病に追加することが提案され、診断基準（案）（[資料12](#)）も示された。今後、動脈硬化学会での承認を要請し、次期の指定難病の追加申請に備える。

ただし、上記は現行の局長通知および臨床調査個人票に反映されていないため、次期全面改訂時に反映できるように準備する。

次にFHの診断基準の蓋然性やFH早期診断における健診スクリーニングの意義に関する3つの研究結果について記載する。

（1）遺伝子検査によりFHと診断された患者における原稿診断基準の蓋然性の検討（国立循環

器病研究センター)

遺伝子診断された 15 歳以上の FH 患者 238 名のうち、診断基準の一つである LDL-C 値 180 mg/dL 以上を満たさない症例は 14%認められ、遺伝子変異別の割合では LDLR 変異患者の 9%、PCSK9 変異患者の 33%が上記基準を満たさなかった。仮に LDL-C 値 160 mg/dL 以上をカットオフ値と想定すると全体の 2.3%のみが診断基準値未満であり (LDLR 変異患者の 1.3%、PCSK9 変異患者の 8.3%)、次期ガイドライン改訂時の参考資料とすることとなった。また診断基準の一つであるアキレス腱肥厚 (X 線撮影法で男女とも 9 mm 以上) については 23% (男性 6%、女性 17%) の症例で該当せず、LDLR 変異患者 (20%) よりも PCSK9 変異患者 (46%) で該当者が多かった。また 9 mm 未満の患者の平均年齢は 39 歳、9 mm 以上の患者の平均年齢は 44 歳 ($P < 0.05$) と若年者でアキレス腱は薄いことが明らかになった。このことにより次期診断基準において、アキレス腱肥厚の基準に男女差を設ける必要性や、年齢によりカットオフ値を変更する必要性の是非について議論していくこととなった。小倉班員、斯波班長らは遺伝子診断された FH 患者 130 名と非 FH 患者 155 名のアキレス腱厚の測定を超音波法で実施し、FH 診断のカットオフ値を男性 6 mm 以上、女性 5.5 mm 以上と報告しており (Circ J 2017、動脈硬化学会「脂質異常症治療ガイド 2018 年版」にも掲載)、男女差に加えてアキレス腱厚測定方法についても議論を続けることとなった。さらに家族歴 (2 親等以内の FH もしくは早発性冠動脈疾患) については詳細が不明であり、その理由として詳細な家族歴聴き取りが極めて臨床現場で困難であることが班会議で報告された。また班会議において「2 親等は法律用語であり (1 親等は親子、2 親等は兄弟姉妹と祖父母・孫)、第一度近親者 (両親・兄弟姉妹・子ども) が正しい表記ではないか?」との指摘もあり、次期基準の策定時の参考資料とすることとした。今後の診断基準の在り方として、世界標準となつつある Dutch Lipid Clinic Criteria のようなスコア化を目指すか、現在のような日本動脈硬化学会の基準のシンプルさを残すかについても、学会と協調しながら策定を進めていく。上記については日本動脈硬化学会シンポジウムで

も報告した (G. 研究発表-1)。

(2) 東大 Young FH コホート研究 (東京大学)

東京大学では以前より新入生健診で LDL-C 測定を行なっている (新入生対象、毎年約 3,000 人)。平成 25 年度から、東京大学では、若年成人高 LDL-C 血症のうち同意を得られたものを対象に、FH 遺伝子変異を解析し、LDL-C 健診測定の FH 診断における有用性を継続的に検討している。これまで、98 名より同意を取得、そのうち 61 例の遺伝子解析が完了、その結果、若年 (18-30 歳) 高 LDL-C 血症 (LDL-C $>$ 160 mg/dl) 患者の約 50% に FH 遺伝子変異 (LDLR、PCSK9) を認めたことから、若年高 LDL-C 血症は FH ハイリスク (約 2 人に 1 人が FH) であることが明らかとなった。20 歳前後での LDL-C $>$ 160 mg/dl は全体の約 100 人に 1 人であることから (今回の検討含む国内の疫学調査)、20 歳前後での LDL-C 健診スクリーニングは 200-250 人に 1 人とされる FH の大部分を検出できる可能性がある。若年成人での LDL-C 健診スクリーニングは FH 診断率向上に有用であることが明らかとなってきたため、平成 28 年度より日本糖尿病学会、日本動脈硬化学会シンポジウムなどで報告、平成 30 年度はその他の関連学会シンポジウム等での啓発活動も行なった (G. 研究発表-2)。また若年成人 (20 歳前後) の遺伝子診断された FH の特徴と現行の診断基準の蓋然性についての検討を行った結果、現在の国内外の FH の臨床的診断基準は若年成人の FH 診断においては低感度となること (感度 25-28%)、診断基準の低感度が低診断の一因となりうることを明らかにし、平成 28 年度より関連学会シンポジウムで報告、本年度も平成 30 年 7 月 13 日の日本動脈硬化学会シンポジウム等でも報告した (G. 研究発表-3)。

(3) 小児生活習慣病予防健診を活用した家族性高コレステロール血症の早期診断と継続的支援のための保健と医療の連携モデル構築 (香川大学)

平成 29 年度から香川県小児生活習慣病予防健診 (10 歳児童が対象、毎年 8,000 名が受診) を実施、LDL 140 mg/dL を示した児童に対して、医療機関への受診を勧奨している。平成 30 年度からは金沢大学 (川尻剛照先生 (分担者)) との共同研究で、小児予防健診で LDL 140 mg/dL 以上 10 歳小児 (24 名) に遺伝子検査を実施 (LDL

受容体、PCSK9、アポ B 遺伝子など 21 遺伝子を含む遺伝性脂質異常症網羅的遺伝子解析パネル)している。その結果、平成 27 年度香川小児健診(7,853 名、実施率 95.7%)では、LDL-C 140mg/dL 以上を示す小児は 290 人、160 mg/dL 以上は 72 人であった。中央値 93mg/dL、95 パーセンタイル値 145mg/dL、99 パーセンタイル値 169mg/dL であった。遺伝子診断では平成 30 年 9 月末時点、遺伝子検査の結果が判明した 18 人(平均 LDL-C 値 180 ± 39 mg/dL)のうち 13 人に FH 関連遺伝子変異が見つかった。「小児 FH 診療ガイド」の診断基準では、18 人中 7 人が FH と診断され、全員に遺伝子変異が見つかった。一方、FH と診断されなかった 11 人中、6 人に遺伝子変異が認められた。遺伝子変異陽性のうち 2 名は LDL-C < 140 mg/dL であった。このように LDL-C 値測定と FH 関連遺伝子検査の二段階スクリーニングによる小児 FH 診断は、全症例に対して FH 遺伝子検査を実施した場合と同等の高い診断率を示す。香川県全域の小児を対象に、LDL-C 値測定と遺伝子検査実施の二段階スクリーニングを行うユニバーサルスクリーニングを実施し、小児 FH の早期診断・早期治療に取り組む。

5. 小児成人期移行医療(トランジション)の推進に資する研究

成人指定難病と小児慢性特定疾病の疾患の不一致(資料 13)について、班会議で議論が開始された。表 1(成人)と表 2(小児)で下記のように対象疾患名や疾患の括りが異なることが班員全体で共有された。FH は成人はホモ接合体のみ、小児はヘテロも含む、LCAT 欠損症とタンジール病は小児の「133 HDL 欠乏症」というくりに含まれると考えられる、同じく難病であるアポ A-I 欠損症も含まれると考えるが、成人指定難病ではない、シトステロール血症と CTX は、小児では「134 その他の脂質代謝異常症」に含まれると考えられる、小児では家族性複合型高脂血症が含まれている。これらについて、移行期に患者のデメリットにならないような体制の整備が必要で、そのためにまず小児慢性特定疾病の登録状況などを把握していくこととなった。なお現在は、自治体の医療費助成の方が小児慢性特定疾病制度に登録するメリ

ットよりも大きいと判断する親も多いことから、慎重な議論が必要と考える。班内のワーキンググループメンバーとして、下記の 7 名が選出された(岡崎啓明、土橋一重、中村公俊、山下静也、横山信治、斯波真理子、小倉正恒)。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 小倉正恒. 「FH 診断を再考する」第 50 回日本動脈硬化学会総会・学術集会、2018 年 7 月 12 日於 大阪.

2. 岡崎佐智子、高瀬 暁、久保田みどり、田中 督記、網谷 英介、高梨 幹生、木村 武史、李 驍驍、小倉 正恒、斯波真理子、能登 洋、飯塚 陽子、柳元伸太郎、門脇 孝、岡崎 啓明. 「家族性高コレステロール血症の早期診断のための健診スクリーニング基準の検討: Young FH 研究から」第 50 回日本動脈硬化学会総会・学術集会、2018 年 7 月 12 日於 大阪.

3. 岡崎啓明. 「家族性高コレステロール血症の低診断の克服: 東大 young FH 研究からの新知見」第 50 回日本動脈硬化学会総会・学術集会「シンポジウム 1 4 FH 研究の展望」2018 年 7 月 13 日於 大阪.

その他、論文等は別紙 4 を参照。

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

資料1. 研究班独自のホームページ(代表者挨拶部分を抜粋)

原発性脂質異常症研究

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服政策事業

「原発性高脂血症に関する調査研究班」

TOP 概要 代表者挨拶 患者様ご家族の方へ 治療開始者向け情報 研究成果 リンク

代表者挨拶

原発性高脂血症調査研究班

厚生労働省 難治性疾患克服政策事業

原発性高脂血症とは、血漿リポタンパクの異常を示す病態の中で、食事性や糖尿病などといった、原因が明らかではないもの総称である。原発性高脂血症は、顕著な高LDL-C血症を示す、家族性高コレステロール血症(FH)、ミトリグリセリド血症を示す、原発性高カイロミクロン血症、低HDL-C血症を示す、レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ(LCAT)欠損症やタンジール病、植物ステロールが増加するシトステロール血症、血清コレステロールが上昇する脳膜黄色腫症、低LDL-Cを示す脂βリポタンパク血症などがある。原発性高脂血症の多くは、これまでの研究により原因遺伝子まで同定され、病態生理が明らかになってきた。

日本において、原発性高脂血症研究の基盤ができる中、「原発性高脂血症に関する調査研究班」は、厚生省(当時)により1983年に結成された。その後35年、高脂血症に関わる多くの先生方の業績により、スタチンの臨床研究、LDLアフェレシスの開発など。現在においても高脂血症治療の中核をなす治療法が開発されてきたことは、特記すべきことである。

LDLアフェレシス治療は、それまで有効な治療手段がなかったFHホモ接合体に対してはLDL-C値を低下させることができるツールであり、動脈硬化の進展予防に大きな効果を示した。しかしながら、LDLアフェレシス治療は、結果的には高脂血症治療に高血圧を伴い込むことにもなった。患者側としては、小児期には小児慢性特定疾患として医療費助成を受けることができたが、成人に達した後の医療費負担が切実な課題となっていた。そのため、FHホモ接合体患者を中心に、「家族性高コレステロール血症・アフェレシス患者会」が発足した。患者会は、研究会と共に様々な活動をする中、2009年に原発性高脂血症の中では最初の疾患として、FHホモ接合体が特定疾患に指定された。研究会の研究が、医療から行政に移行した瞬間でもあったと言える。

2015年に、「難病の患者に対する医療等に関する法律(難病法)」が施行され、助成対象となる疾患が56疾患から306疾患に、さらに2016年には330疾患となった。その際、原発性高脂血症の中では、LCAT欠損症、シトステロール血症、タンジール病、原発性高カイロミクロン血症、脳膜黄色腫症、脂βリポタンパク血症が、指定難病に指定され、FHホモ接合体も、引き続き指定難病となったため、原発性高脂血症の中で指定難病は7疾患となった。これらの疾患の診断基準や疾患概念、診療指針が研究会により作成された。

一方、2015年には、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)が設立され、難病研究会の中の実践等の部分はAMEDに移行し、研究会においては調査研究を分担することとなった。これにより、難病研究会の活動内容は、研究開発の部分がなくなり、疫学調査、ガイドライン作成、疾患啓発等に特化されることになった。2018年4月より開始した今期の班においては、上記7疾患について、症例の作成、HP作成、疾患啓発、患者への情報発信を通じ、難病患者の予後改善を最大の目的とした活動を行っている。

「原発性高脂血症に関する調査研究班」班長
国立循環器病研究センター 研究所病態代謝部
斯波真理子

TOP 概要 代表者挨拶 患者様ご家族の方へ 治療開始者向け情報 研究成果 リンク

「原発性高脂血症に関する調査研究班」
の 難治性疾患克服政策事業

家族性高コレステロール血症ホモ接合体

要約（500字程度）

家族性高コレステロール血症(FH)ホモ接合体は、常染色体優性遺伝であるFHヘテロ接合体の原因遺伝子変異を2つ有する重症例であり、LDLコレステロールはヘテロ接合体の2倍以上となりうる。かつてFHホモ接合体は100万人に1人程度とされてきたが、近年は17-30万人に1人程度であることがわかっている。FHホモ接合体ではLDL受容体機能が概ね失われているため、FHヘテロ接合体に比べLDLコレステロールが高値であるだけでなく、スタチンなどの治療に抵抗性であり、生命予後も不良であることから、ヘテロ接合体とは明確に区別することが重要である。ホモ接合体が疑わしい場合は、家族調査など臨床情報収集に加え、積極的な遺伝子診断も考慮すべきである。治療では可能な限り早期から強力にLDL低下療法を開始すべきであり、LDLアフェレシスが治療の中核を成す。しかしLDLアフェレシスだけで十分にLDLコレステロールを低下させることは困難であり、患者個別に効果がある薬剤は複数併用する必要がある。LDL受容体活性が残存する場合には、スタチン、エゼチミブ、PCSK9阻害薬の効果も期待できる。MTP阻害薬はLDL受容体機能に依存しない薬剤であるため、本疾患でも多くの場合に有効である。

はじめに

家族性高コレステロール血症(familial hypercholesterolemia: FH)は、出生時より高LDLコレステロール血症が持続することで冠動脈硬化症を通常より早期に発症する常染色体優性遺伝性疾患である¹。疾患発症の原因となる遺伝子変異を1つ有するFHヘテロ接合体では、無治療では若年死のリスクがある疾患であるが、早期発見・早期治療が予後改善に非常に有効である。遺伝子変異を2つ有するFHホモ接合体ではLDLコレステロールがさらに高値である上に、スタチンなど既存治療薬の有効性も低く、生命予後がさらに不良であるため、より一層の早期発見とLDLアフェレシスを含む強力な治療開始が必要である。

疾患の概要(特徴・合併症・自然予後等)

FHの三徴は、高LDLコレステロール血症、早発性冠動脈硬化症、皮膚と腱の黄色腫である。遺伝子異常によるLDL受容体機能低下が原因であり、ホモ接合体ではLDL受容体機能が完全にもしくは完全近く失われている。常染色体優性遺伝疾患のホモ接合体であり、稀な症例を除けば原則としてヘテロ接合体である両親もホモ接合体の半分程度の高LDLコレステロール血症を呈する。

1) 高LDLコレステロール血症

FHホモ接合体ではLDLコレステロール値は500mg/dLを超えることが多いが、370mg/dL程度の症例もある。出生時より高LDLコレステロール血症が持続するため、動脈硬化性疾患のリスクが非常に高くなる。LDLコレステロール値×時間(年)の積算値にイベント発症の閾値

があるとする LDL コレステロール蓄積仮説が、本疾患での冠動脈疾患リスク上昇をよく説明しているとされ、低めに見積もっても 11 歳程度で閾値に達する²。

2) 早発性冠動脈硬化症

小児期から狭心症や心筋梗塞を発症することに加え、しばしば認められる大動脈弁上狭窄(図 2)も心血管死の重要な原因となるため、未治療の場合、30 歳以上の存命は困難とされる。また治療を行っていても、加齢に伴い大動脈瘤や末梢性動脈疾患、脳血管疾患など全身の血管に動脈硬化性病変を生じうる。可能な限り早期から強力な LDL コレステロール低下療法を行うことが有効であると考えられる。

3) 皮膚黄色腫および腱黄色腫(図 1)

ヘテロ接合体では思春期～成人期に出現する腱黄色腫が特異的身体所見であるが、ホモ接合体では乳幼児期に皮膚黄色腫が出現することが多く、これが医療機関受診のきっかけとなりうる³。なおホモ接合体であっても乳幼児期には腱黄色腫は通常認めない。

疾患頻度

1970 年代には FH ヘテロ接合体は 500 人に 1 人、ホモ接合体は 100 万人に 1 人とされてきた⁴。しかし近年分子遺伝学的研究などから、日本を含む多くの国々でヘテロ接合体が 200-300 人に 1 人程度、地域差はあると思われるがホモ接合体は 17-30 万人に 1 人程度と、以前の想定より高頻度であることがわかってきた⁵。

遺伝学(病因遺伝子、遺伝形式等)

臨床診断された FH の 6-8 割程度で疾患原性変異(pathogenic mutation)が同定され、そのほとんどは LDL 受容体遺伝子(*LDLR*)である^{6,7}。LDL 受容体に対するリガンドであるアポリポ蛋白 B100 遺伝子(*APOB*)でも FH の原因になる変異が主に白人で報告されて

いる 2003 年に 3 番目の原因遺伝子として LDL 受容体分解を制御する proprotein convertase,



3歳児 手首・膝・足首

成人 手指・殿部・アキレス腱周囲

図1. FHホモ接合体で認める皮膚黄色腫

成人例では手指伸筋腱およびアキレス腱に腱黄色腫も認める

subtilisin/kexin-type 9 (PCSK9) をコードする遺伝子 *PCSK9* が報告され、本邦では臨床診断された FH の 5% 前後が *PCSK9* 遺伝子変異によると報告されている⁸。 *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* による FH は常染色体優性遺伝形式を示し、FH ホモ接合体は遺伝子診断で 2 つの病原性変異を有する。多くは *LDLR* 遺伝子の両アリルに変異を有する(真性ホモ接合体・複合ヘテロ接合体)が、一部は二種の遺伝子(例えば *LDLR* 変異と *PCSK9* 変異)の組合せによる(ダブルヘテロ接合体)と報告されている⁹。真性ホモ接合体・複合ヘテロ接合体では両親は FH ヘテロ接合体であるが、ダブルヘテロ接合体の場合は片親から 2 つの変異が遺伝する可能性があり、単純なメンデル遺伝形式に従わない。

非常に稀な劣性遺伝形式の FH ホモ接合体として、常染色体劣性遺伝性高コレステロール血症(Autosomal Recessive Hypercholesterolemia: ARH)が本邦でも数家系報告されている^{10,11}。 *LDLRAP1* 遺伝子変異が原因として同定され、この場合ヘテロ接合体は高 LDL コレステロール血症を呈さない。従って、両親が正脂血症の場合は ARH も疑う必要がある。

逆に臨床診断された FH ヘテロ接合体の 2-4 割において遺伝子診断では原因遺伝子変異が確認されない。まだ知られていない原因遺伝子の可能性や、解析技術の限界などが理由と考えられる。したがって遺伝子変異が 2 つ確認できなくても FH ホモ接合体を否定できないことに留意する。また原因遺伝子が同定されない FH ヘテロ接合体の一部は polygenic hypercholesterolemia との報告があるが¹²、ホモ接合体診断での位置づけは定まっていない。したがって身体所見および家族調査などによる臨床診断を十分に行ったうえで遺伝子解析を併用することが望ましい。なお 2018 年 11 月時点で FH の遺伝子診断は保険収載されていない。

病態

遺伝的に LDL 受容体機能が完全もしくは完全近く失われているため、出生時から(正確には胎児期から)重度の高 LDL コレステロール血症が持続する。その結果、乳幼児期から始まる心血管疾患が生命予後を規定する。またコレステロールの組織沈着である皮膚黄色腫が乳幼児期から出現し、腱黄色腫もヘテロ接合体に比べ著明となる。

なお細胞内に血中の LDL コレステロールを取りこむ能力が低下しているが、コレステロールを前駆体として合成される性ホルモンや副腎皮質ホルモンの欠乏症などが臨床的に問題となることはない。

我が国の診断基準と診断方法の実際

1) 臨床診断: 典型例は血清総コレステロール 600mg/dL 以上だが¹³、総コレステロール値 450 mg/dL 以上(LDL コレステロール値 370mg/dL 以上)あれば FH ホモ接合体の可能性があり、小児期から重症の高コレステロール血症を反映する黄色腫などの症候から臨床的に診断される。小児期から動脈硬化性疾患が進行するため早期より本疾患を疑うことが重要である。

小児期には皮膚黄色腫が特徴的で、皮膚科を最初に受診することがある⁹(図 1)。FH ホモ接合体の黄色腫は手指関節、肘関節、膝関節など、機械的刺激を受ける部位に多発する。

PCSK9 阻害薬の効果が乏しいことが診断のきっかけとなる場合があるが、FH ヘテロ接合体の重症例と区別が困難な場合があり、疑わしい症例の診断には遺伝子解析が必要である。原則として両親が FH ヘテロ接合体であるが、後述するダブルヘテロ接合体などでは当てはまらない場合もある。

なお線維芽細胞 LDL 受容体活性は診断の参考になるが、現在国内で受託している検査会社はない。リンパ球 LDL 受容体活性測定受託は行われているが（保険未収載）、診断閾値の設定が困難であり、FH ホモ接合体の診断根拠とすることは難しい。

- 2) 遺伝子診断: FH の原因となる遺伝子変異を 2 つ有する場合に FH ヘテロ接合体と診断する。遺伝子診断の上では同一変異が 2 つの場合を真性ホモ接合体、同じ遺伝子の異なる変異の組合せを複合ヘテロ接合体、異なる遺伝子の変異の組合せをダブルヘテロ接合体と呼称する⁹。常染色体優性遺伝形式となるのが *LDLR* 遺伝子、*APOB* 遺伝子、*PCSK9* 遺伝子、常染色体劣性遺伝形式となるのが *LDLRAP1* 遺伝子である。なおヘテロ接合体の検討から FH における原因遺伝子変異の検出率は 6-8 割程度である。2 つの変異が確認出来ない場合は臨床情報と合わせて判断する。

遺伝子診断の結果から薬剤への反応性などが予測可能であり、治療計画を立てる上でも非常に有用な情報であるため、ホモ接合体が疑われる症例では遺伝子診断が強く勧められる（保険未収載）。疾患原性の判断が難しい変異もあるため、遺伝子診断には経験のある専門医に相談が必要である。

動脈硬化症の診断

無治療例の多くは 30 歳までに心血管死するとされる。FH ホモ接合体と診断された場合、現時点での動脈硬化症を十分に評価する必要がある。小児期でも狭心症、心筋梗塞、大動脈弁上狭窄（図 2）など生命予後を左右する疾患を有している可能性があり、無治療年齢が成人に近くなれば極めて危険である。小児期では一般に心血管病変が先行するが、年齢が高くなれば全身の動脈硬化症が進行する。

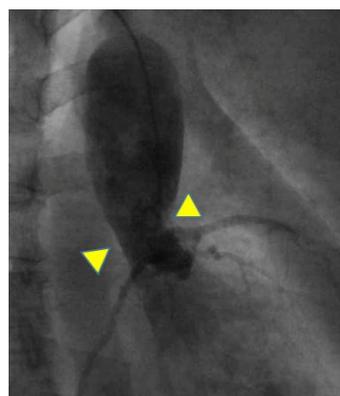


図2. FHホモ接合体で認めた大動脈弁上狭窄
大動脈弁狭窄症同様に心不全や突然死の原因となる

心エコー、頸動脈エコー、心電図などの非侵襲的検査、必要に応じて大動脈 CT 検査や、冠動脈 CT、冠動脈造影など造影検査も考慮する必要がある。運動負荷検査は心機能など安全性を慎重に評価したうえで検討する。

鑑別疾患

高 LDL コレステロール血症および著明な黄色腫が出現する疾患を鑑別する必要がある。

続発性高脂血症でもホモ接合体並みの高 LDL コレステロール血症を呈し得る。原発性胆汁性胆管炎では黄色腫すら生じることがある。

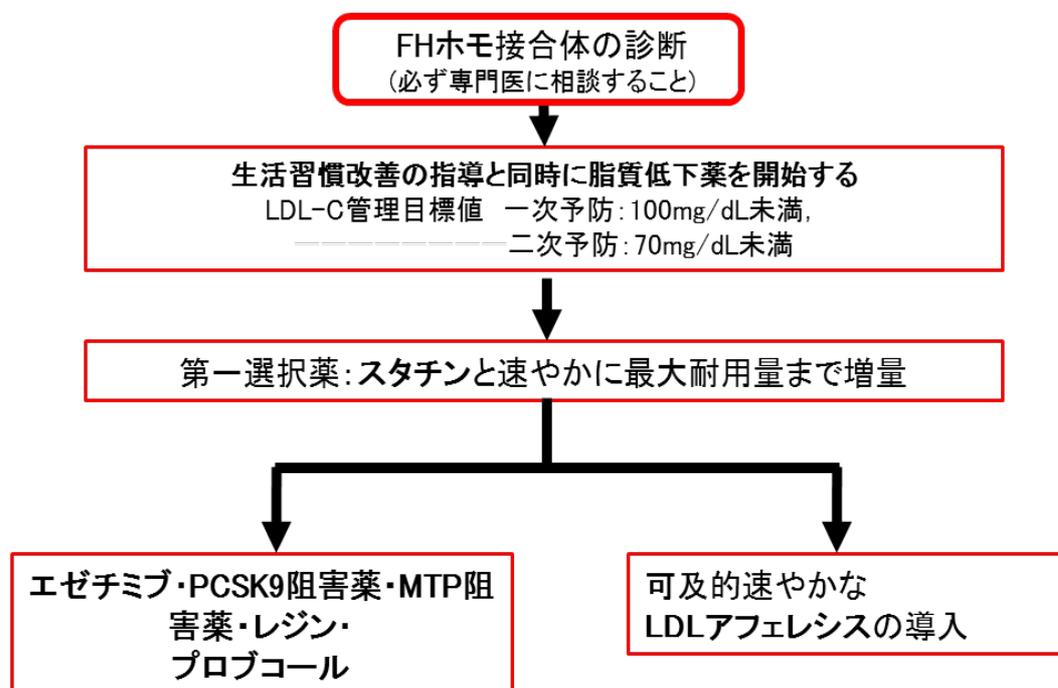
乳幼児期にホモ接合体並みの高 LDL コレステロール値と皮膚黄色腫を呈する疾患に、シトステロール血症がある(シトステロール血症の項参照)。ABCG5/ABCG8 遺伝子変異が原因の劣性遺伝形式を呈する¹⁴。LDL コレステロールは離乳後に低下するが、血中植物ステロール(シトステロール、カンペステロールなど)高値は持続する。

脳腱黄色腫症は脳および腱に黄色腫が出現する常染色体劣性遺伝疾患で、CYP27A 遺伝子変異による胆汁酸合成障害である。コレステロールではなく血中コレスタノール高値で診断される。しばしば中枢神経症状(精神発育遅滞、認知症、運動失調など)を伴う。

現在の治療法

小児期から致死的心血管疾患に罹患する可能性があるため、可能な限り速やかかつ強力な LDL コレステロールの継続的低下が重要である^{9,13}(図3,4)。小児期であっても心血管疾患合併の可能性が高く、冠動脈疾患、弁疾患(特に大動脈弁上狭窄)、大動脈瘤などの評価を行い病状に応じた治療を行う。

1) 成人 FH ホモ接合体(図3)



動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版

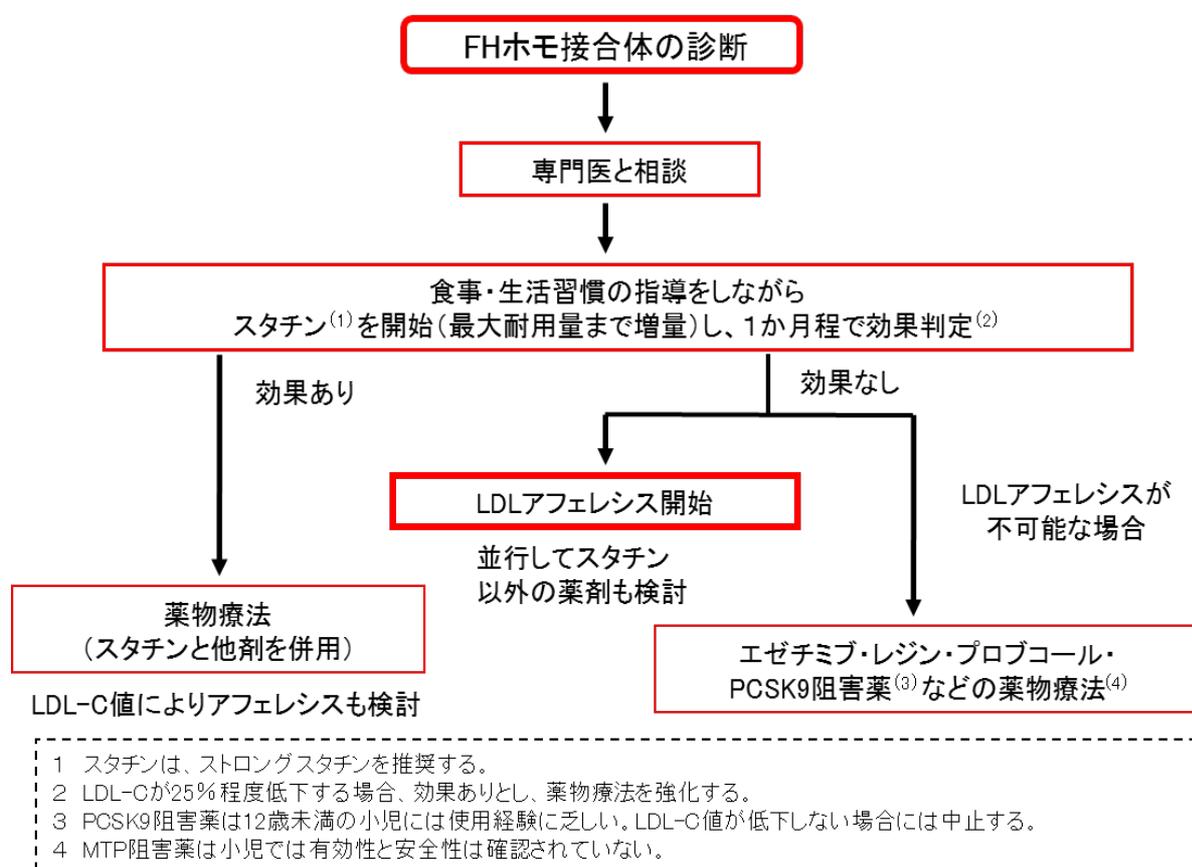
図3. 成人(15歳以上)FHホモ接合体に対する治療

LDL コレステロールの管理目標値は、一次予防では 100mg/dL 未満，二次予防では 70mg/dL 未満であるが¹⁵，その達成は容易ではない．まずスタチンを速やかに最大耐用量まで増量する．LDL 受容体の残存活性があれば、スタチン，エゼチミブ，レジン，PCSK9 阻害薬の効果も期待できる．MTP 阻害薬 (Iomitapide) は，LDL 受容体機能に依存しない薬剤であり，FH ホモ接合体に有効な内服薬である^{16,17}．十分な栄養指導，節酒指導の上，ごく少量から開始し，消化器症状，肝障害などの副作用に注意して徐々に増量する．

最大耐用量のスタチンの効果は一ヶ月程度で判定し，更に、エゼチミブ，レジン，プロブコール，PCSK9 阻害薬などの薬剤も併用する．効果が十分でなければ LDL アフェレシス開始を考慮する¹³．

FH ホモ接合体では薬物療法で LDL コレステロールを管理目標値まで低下させることは多くの場合困難であり，LDL アフェレシスが治療の中核をなす．治療前後の LDL コレステロール値を確認しながら 1-2 週に 1 回施行する．静脈のブラッドアクセスで十分な場合が多いが，必要であればシャント作製を行う．

2) 小児 FH ホモ接合体 (図 4)



小児家族性高コレステロール血症診療ガイド2017

図4. 小児 FHホモ接合体に対する治療

LDL コレステロール低下療法が生命予後を大きく左右するため、乳幼児期でも専門医に相談し治療を開始する。小児においてもまずスタチンを最大耐用量まで増量するが、効果が十分なければ LDL アフェレシス開始を考慮する。スタチンで効果がある場合はエゼチミブ、レジニン、PCSK9 阻害薬など他の薬剤も有効である可能性が高く、スタチンと併用する。この場合も十分 LDL コレステロールを低下できなければ LDL アフェレシスを検討する。

体外循環が可能となるのは 4-6 歳頃であるが、3.5 歳から開始した報告もある⁹。FH ホモ接合体は乳児期で既に心血管疾患に罹患することもあり、薬物療法の反応が十分でなければ LDL アフェレシスは可能な限り早期の導入が望ましい。硫酸デキストランによる LDL 吸着療法を中心になるが、体重 30kg 未満の小児では体外循環量を抑えるため、単純血漿交換法が選択されることがある。

LDL アフェレシスが不可能な場合には、エゼチミブ・レジニン・プロブコール・PCSK9 阻害薬などの薬剤による治療を検討するが、可能となれば早急にアフェレシス導入をはかる。

3) 妊娠中の LDL 低下療法

FH ホモ接合体では妊娠可能年齢には既に冠動脈疾患を合併していることも多く、妊娠中は更に一層 LDL, VLDL が増加することもあり、LDL 低下療法継続が重要である。スタチンなど多くの薬剤は妊娠中および授乳中は禁忌であり、レジニンのみが投与可能であるが効果は限定的である。妊娠中の FH ホモ接合体には LDL アフェレシスが唯一有効な治療法であると報告がされており¹⁸、経験のある専門医に相談する。

将来の展望

単独で十分に有効な FH ホモ接合体の治療はいまだ存在せず、複数の治療法を併用する必要があるため、さらなる新しい治療の登場が望まれている。現在、開発中または治験実施中の治療法として以下の方法がある。

低分子干渉 RNA (siRNA) を利用して PCSK9 を阻害する inclisiran が開発されており、1 回の投与で半年から 1 年持続する LDL コレステロール低下効果が示されていることから、PCSK9 阻害薬で効果がある FH ホモ接合体症例での選択枝となりうると考えられる。

ANGPTL3 抗体 (evinacumab) は FH ホモ接合体でも LDL コレステロール低下効果が報告されており期待される。現在国内外で治験中である。

なお APOB アンチセンス医薬 (mipomersen) が FH ホモ接合体の治療に米国では承認されているが、副作用の問題と LDL コレステロール低下効果が中等度であるため、欧州および本邦では認められていない。

LDLR 遺伝子治療が試みられているが、克服すべき課題はまだ多い。国内ではヒト幹細胞臨床研究として同種脂肪組織由来多系統前駆細胞移植療法が試みられているが、現在は安全性の確認を行っている段階にある。

おわりに

FH ホモ接合体の診断および治療においては、FH ヘテロ接合体とされていた重症例が遺伝子診断でホモ接合体と診断される事例が増え、また薬物療法でも PCSK9 阻害薬や MTP 阻害薬が使

用可能となるなど、この10年で明らかな進歩が見られている。一方でもっと早期に診断し治療を開始できたはずの症例もいまだに少なくない。

本疾患は早期診断・早期治療が患者の生命予後改善に必須であり、治療の進歩を活かすためにも本疾患のさらなる啓蒙が喫緊の課題である。

<<PROLIPID研究について>>

* 家族性高コレステロール血症ホモ接合体は難病指定されている。病態のさらなる解明、新たな治療薬の開発、動脈硬化ハイリスク群を見分けるための診断指標同定などが喫緊の課題である。全国規模のシステマティックな症例蓄積が必須であり、厚労省の「原発性高脂血症に関する調査研究班」では、PROLIPID研究を開始し家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体およびホモ接合体のコホート研究を開始している。

1. Harada-Shiba M, Arai H, Ishigaki Y, et al. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Familial Hypercholesterolemia 2017. *J Atheroscler Thromb* 2018;25:751-70.
2. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013;34:3478-90a.
3. Harada-Shiba M, Ohta T, Ohtake A, et al. Guidance for Pediatric Familial Hypercholesterolemia 2017. *J Atheroscler Thromb* 2018;25:539-53.
4. Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WR, Bierman EL, Motulsky AG. Hyperlipidemia in coronary heart disease. II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. *J Clin Invest* 1973;52:1544-68.
5. Mabuchi H, Nohara A, Noguchi T, et al. Molecular genetic epidemiology of homozygous familial hypercholesterolemia in the Hokuriku district of Japan. *Atherosclerosis* 2011;214:404-7.
6. Mabuchi H. Half a Century Tales of Familial Hypercholesterolemia (FH) in Japan. *J Atheroscler Thromb* 2017;24:189-207.
7. Tada H, Kawashiri MA, Nohara A, Inazu A, Mabuchi H, Yamagishi M. Impact of clinical signs and genetic diagnosis of familial hypercholesterolaemia on the prevalence of coronary artery disease in patients with severe hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2017.
8. Noguchi T, Katsuda S, Kawashiri MA, et al. The E32K variant of PCSK9 exacerbates the phenotype of familial hypercholesterolaemia by increasing PCSK9 function and concentration in the circulation. *Atherosclerosis* 2010;210:166-72.

9. 斯波真理子, 太田孝男, 大竹明, et al. 小児家族性高コレステロール血症診療ガイド 2017. 日本小児科学会雑誌 2017;121:1-8.
10. Harada-Shiba M, Takagi A, Miyamoto Y, et al. Clinical features and genetic analysis of autosomal recessive hypercholesterolemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2541-7.
11. Tada H, Kawashiri MA, Ikewaki K, et al. 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;5:35-41.
12. Talmud PJ, Shah S, Whittall R, et al. Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolaemia: a case-control study. *Lancet* 2013;381:1293-301.
13. 日本動脈硬化学会 (編). 家族性高コレステロール血症診療ガイドライン 2017 日本動脈硬化学会.
14. Tada H, Kawashiri MA, Takata M, et al. Infantile Cases of Sitosterolaemia with Novel Mutations in the ABCG5 Gene: Extreme Hypercholesterolaemia is Exacerbated by Breastfeeding. *JIMD Rep* 2015;21:115-22.
15. 日本動脈硬化学会 (編). 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版: 一般社団法人日本動脈硬化学会; 2017.
16. Harada-Shiba M, Ikewaki K, Nohara A, et al. Efficacy and Safety of Lomitapide in Japanese Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2017;24:402-11.
17. Nohara A, Otsubo Y, Yanagi K, et al. Safety and Efficacy of Lomitapide in Japanese Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH): Results from the AEGR-733-301 Long-Term Extension Study. *J Atheroscler Thromb* 2018.
18. Ogura M, Makino H, Kamiya C, et al. Lipoprotein apheresis is essential for managing pregnancies in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: Seven case series and discussion. *Atherosclerosis* 2016;254:179-83.

レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ (LCAT) 欠損症

1. 要約

レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ (LCAT) は、血中でレシチンと遊離コレステロールからコレステリルエステルとリゾレシチンを生成する反応を触媒する (脂質修飾) 酵素である。LCAT 欠損症は、LCAT 酵素の先天性機能異常によって引き起こされる難治性の常染色体劣性遺伝性疾患である。

HDL のエステル化活性と LDL のエステル化活性の両方を欠損する家族性 LCAT 欠損症 (FLD、OMIM 245900) と HDL のエステル化活性のみ欠損する魚眼病 (FED、OMIM 136120) という 2 つの病型に大別される。LCAT の機能に異常が生じると、LCAT の基質である体内の遊離コレステロールやリン脂質の代謝が障害され、血中リポ蛋白の濃度、組成や形態に異常が生じる。このようなリポ蛋白代謝異常により標的臓器に通常では見られない脂質蓄積が生じることで、重篤な臓器障害や合併症が引き起こされる

著明な低 HDL コレステロール血症と角膜混濁とが FLD と FED に共通する臨床症状で、FLD には更に貧血や腎機能障害を伴い、予後不良の症例では腎不全にまで進展する。

LCAT 酵素の補充療法が有効であると考えられ、現在組換え型製剤並びに遺伝子細胞治療の研究が進められている。

2. はじめに

角膜混濁、貧血、タンパク尿を呈し、慢性腎炎が疑われた 33 歳の女性が 1966 年にノルウェー・オスロの病院から報告された。腎機能は正常ではあるが、血清アルブミンはやや低く、血漿総コレステロール、トリグリセライドが高値で、ほとんどのコレステロールはエステル化されていなかった。腎生検では糸球体係蹄に泡沫細胞が認められた。患者の姉妹に同様の所見を認め遺伝性疾患であることが疑われた。その後、ノルウェーで別の 3 家系が見つかり、これらの患者は同一の遺伝子変異を有していた。患者は血中 LCAT 活性を欠損しており、Norum と Gjone により家族性 LCAT 欠損症 (Familial LCAT deficiency、FLD) と名付けられた¹⁾。LCAT 活性欠損の程度により、古典型 (LCAT 活性 10%未満) に加えて、部分欠損型 (LCAT 活性 15~40%) も存在する。また、LCAT の障害された基質特異性から、HDL のエステル化活性と LDL のエステル化活性の両方を欠損する家族性 LCAT 欠損症 (FLD、OMIM 245900) と HDL のエステル化活性のみ欠損する魚眼病 (FED、OMIM 136120) という 2 つの病態にも大別され、その障害の状態などにより出現する症状や合併症の進展程度は多様である。

3. 疾患の概要 (特徴・合併症・自然予後等)

LCAT の機能異常は、LCAT の基質である体内の遊離コレステロールやリン脂質の代謝障害、

血中リポ蛋白の濃度、組成や形態の異常、特殊な脂質の臓器蓄積をきたし、重篤な臓器障害を呈し得る。低 HDL コレステロール血症、角膜混濁を FLD と FED に共通に、さらに FLD は貧血や腎機能障害も伴い、予後不良の症例では腎不全に至る^{1,2)}。

1) 脂質異常症

多くの症例で HDL コレステロール濃度は 10 mg/dL 未満となる (20 mg/dL ほどの症例も報告されている)。血清コレステロールエステル比 (CE/TC) も低下する。

2) 角膜混濁

遊離コレステロールとリン脂質が角膜に過剰に蓄積し、比較的幼少期から角膜混濁が認められる (下図参照)。FLD よりも FED においてより顕著である。角膜移植の必要となる重度の視力障害を呈する症例も報告されている。同様の角膜混濁を伴うアポリポタンパク A-I や ABCA1 の欠損 (タンジール病) による低 HDL コレステロール血症との鑑別が必要である³⁾。



3) 貧血

赤血球膜の脂質組成異常により標的赤血球が出現し、溶血による貧血が認められる。赤血球の半減期は健常人の半分程度である。遊離コレステロールの増加するため、二次性の sea-blue histiocytosis が骨髄、脾臓に認められる症例 (シーブルー組織球症候群) が報告されている⁴⁾。しかしながら、骨髄、脾臓の所見まで検討されている報告は少なく詳細は不明である。また溶血のため血糖値と比較して HbA1c が相対的に低値となる。

4) 蛋白尿、腎機能障害

幼少期から重篤になる症例報告はないが、FLD では蛋白尿を早期に認め、進行性の腎不全を 40~50 歳で発症する。FED は一般に腎障害を伴わない。FLD が疑われる症例では腎生検が診断に有用である⁵⁾。3 歳で蛋白尿が出現した FLD 症例が報告されている⁶⁾。

4. 疾患頻度および遺伝学 (病因遺伝子、遺伝形式等)

第 16 番染色体短腕に存在する LCAT 遺伝子の変異が原因である。単一遺伝子 (LCAT 遺伝子) の変異による先天性疾患であり、常染色体劣性遺伝であることから、100 万人に 1 人程度の頻度であると考えられるが、本邦での患者数は不明である。1990 年代に厚生労働省研究班がまとめた報告によると、本邦では 13 種類の変異が同定されている⁷⁾。その後、海外で既報の変異が 2 種類、新規変異が 4 種類報告されている^{8,9,10)}。

5. 病態

1) 脂質異常症

LCAT の 活性の欠損により HDL 粒子の成熟が障害され、患者 HDL 分画に認められる粒子の多くはプレ β -HDL と類似の形態を示し (discoidal HDL)、連鎖形成が認められる。HDL の障害に伴い、アポリタンパク A-I、A-II も低下する。古典的 FLD は、アポリタンパク B 含有リポ蛋白に含まれる遊離コレステロールをエステル化する活性 (活性) も欠損するため、血漿中にコレステロールエステルはほとんど消失する。遊離コレステロールがすべての血漿リポ蛋白画分に蓄積し、とりわけ遊離コレステロールリッチな VLDL が増加する。LDL 分画中に検出される LpX、また近年リポ蛋白の HPLC ゲルろ過解析により同定された大型 TG rich LDL (Lp8)¹¹⁾は、腎機能障害の程度と関連する。

2) 腎機能障害

糸球体基底膜、血管内皮下への遊離コレステロールとリン脂質の沈着が認められる。超遠心分離法により分離された患者 LDL 分画には複数の異なる組成の粒子が存在していることが報告されており、LpX や大型 TG rich LDL (Lp8)¹¹⁾は腎機能障害の程度と関連する。患者 LDL 中の酸化型レシチンが腎機能障害の原因とする報告がある¹²⁾。アポリタンパク E を含むリポ蛋白が取り込まれ、腎臓糸球体メサンギウム細胞に過剰に脂質の沈着が腎機能障害の原因とする報告もあることから、腎機能障害とアポリタンパク E 遺伝子型との関連が注目されている^{13,14)}。アポリタンパク E は LDL 粒子における 活性の共役分子であり、異常リポ蛋白の生成に影響を及ぼす可能性がある。また、糸球体内皮細胞、ポドサイト、メサンギウム細胞に LpX が取り込まれ、糸球体内皮細胞の機能障害および炎症性サイトカインの分泌亢進を介して、腎機能障害を惹起することが示唆するモデルマウスを用いた報告もある¹⁵⁾。

3) 動脈硬化症

心血管イベントと HDL コレステロールとは逆相関が疫学調査において示されているため、HDL コレステロールの著しく低い患者の心血管イベントのリスクは増加すると予測される。しかし、この予想は LCAT 欠損症には必ずしも当てはまらない。最近、イタリアとオランダのグループは、74 名のヘテロ接合体患者を対象にした解析から、動脈硬化は FLD を生ずる変異で改善し、FED を生ずる変異で悪化すると報告している¹⁶⁾。

6. 我が国の診断基準と診断方法の実際

1) 現状の診断基準 (厚生局長通知、難病申請で求められる基準)

必須項目

血中 HDL コレステロール値 10 mg/dL 未満、

A 症状

1. 蛋白尿、腎機能障害
2. 角膜混濁

B 検査所見

血液・生化学的検査所見 (Cut Off 値を設定)

- (1) 貧血（ヘモグロビン値 < 11g/dL）
- (2) 赤血球形態の異常（いわゆる「標的赤血球」「大小不同症」「奇形赤血球症」「口状赤血球」）
- (3) コレステロールエステル比の低下（正常 70%）

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

遺伝性低 HDL コレステロール血症（タンジール病、アポリポタンパク A- 異常症）
肝疾患（肝硬変・劇症肝炎）、胆道閉塞、低栄養、悪液質など蛋白合成低下を呈する病態

D 遺伝学的検査

LCAT 遺伝子の変異 または、LCAT 活性・LCAT 蛋白の欠如

< 診断のカテゴリー >

必須項目を満たした例において、以下のように判定する。

Definite : A・B のうち 1 項目以上を満たし C の鑑別すべき疾患を除外し、D を満たすもの

Probable : A・B のうち 1 項目以上を満たし C の鑑別すべき疾患を除外したもの

2) 「原発性高脂血症に関する調査研究班」が現在提案している診断基準

必須項目

1. 血中 HDL コレステロール値 25 mg/dL 未満
2. LCAT 活性（外注検査可能）の極度の低下
3. コレステロールエステル比（CE/TC）の低下（65%以下）

A 症状

1. 蛋白尿、腎機能障害
2. 角膜混濁（視野検査またはコントラスト感度検査における機能障害）

B 検査所見

血液・生化学的検査所見

- (1) 貧血（ヘモグロビン値 < 11g/dl）
- (2) 赤血球形態の異常（いわゆる「標的赤血球」「大小不同症」「奇形赤血球症」「口状赤血球」）
- (3) 異常リポ蛋白の出現（Lp-X、大型 TG rich LDL）

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

他の遺伝性低 HDL コレステロール血症（タンジール病、アポリポタンパク A- 異常症）

続発性 LCAT 欠損症 (肝疾患 (肝硬変・劇症肝炎)、胆道閉塞、低栄養、悪液質など蛋白合成低下を呈する病態、自己免疫性 LCAT 欠損症)

D 遺伝学的検査

1. LCAT 遺伝子の変異

< 診断のカテゴリー >

必須項目 3項目のうち2項目以上を満たした例において、以下のように判定する。

Definite : A・Bのうち1項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの

Probable : A・Bのうち1項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

Definite、Probable を対象とする。

3) 診断方法の実際

角膜混濁と低 HDL-C 血症とが本症を疑うべき主な臨床所見であり、さらに FLD の場合は病態の進行に伴い 20 歳代で蛋白尿が出現する。HDL-C は多くの症例で 10 mg/dL 未満であるが、10 mg/dL 以上を示す症例も最近報告され、20 mg/dL 未満の場合は遺伝子や蛋白・活性解析を行うべきである。CE/TC は古典型 FLD で減少し診断に有用であるのに対し、部分欠損型や FED は大きく低下することはない。FLD の多数の症例で貧血が認められる。

(1) 脂質検査

アポリポタンパク A-I、A-II が著しく減少する。リポ蛋白の電気泳動解析 (アガロース、ポリアクリルアミド) で、LDL 分画を中心とした異常リポ蛋白 (LpX, 大型 TG rich LDL) が出現している場合は LCAT 異常を疑い、血清または血中 LCAT 活性を測定する (外注検査可能)。LCAT は肝臓で産生される酵素であり、LCAT 活性が低下するような重篤な肝障害との鑑別が必要である。

(2) 眼科検査

slit-lamp examination (細隙灯検査) により上皮を除く角膜層に灰白色の粒状斑が観察される。

(3) 腎生検

FLD が疑われる場合は腎生検が有用である。糸球体基底膜、血管内皮下への遊離コレステロールとリン脂質の沈着が認められる。泡沫細胞の蓄積、ボーマン嚢や糸球体基底膜の肥厚が観察される。電子顕微鏡観察では毛細管腔、基底膜、メサンギウム領域に高電子密度の膜構造の蓄積が認められる。

(4) 遺伝子解析

上記の検査に加えて遺伝子解析を考慮する。末梢単核球より DNA を抽出し、LCAT 遺伝子領域の塩基配列を検索する。劣性遺伝形式をとることから両親と患者に同一の変異が同定される。

7. 鑑別疾患

- 1) 遺伝性低 HDL コレステロール血症（タンジール病、アポリポタンパク A- 異常症）
これらの疾患は、LCAT 欠損症と同様に HDL コレステロールの著減が認められる。角膜混濁と低 HDL-C 血症はアポリポタンパク A-I 欠損症や ABCA1 欠損症（タンジール病）でも認められることから鑑別が必要である³⁾。鑑別には遺伝子検査が重要である。
- 2) 後発性 LCAT 欠損症
抗 LCAT 抗体の出現により LCAT 欠損症と同様に HDL コレステロールの著減や腎機能障害を合併する症例が報告されている^{17,18)}。鑑別するには遺伝子検査や抗 LCAT 抗体の検索が必要である。
- 3) 肝疾患（肝硬変・劇症肝炎）、胆道閉塞、低栄養、悪液質など蛋白合成低下を呈する病態
LCAT は肝臓で合成される酵素であるため、肝機能の障害・低下により、LCAT の低下を生ずることがある^{19,20)}。
- 4) 薬剤性低 HDL コレステロール血症（プロブコール服用、さらにフィブラートの併用など）
プロブコール服用時、とりわけフィブラート併用やプロブコール中断後もない服用により、著しい低 HDL コレステロールを呈する事例が報告されており、これら薬剤の影響についても確認が必要である^{21,22,23)}。

8. 現在の治療法

現在承認されている効果的な治療法はない。LCAT 欠損症に有効な治療法は正常な LCAT 酵素の補充であると考えられ、組換え型酵素及び遺伝子治療が開発されている。その他、主に合併症の進行を遅らせるために食事療法（低脂肪食）や腎機能保護を目的とした薬剤治療が試みられている。

- 1) 食事療法
低脂肪食により腎機能障害の進展が遅延した症例がある^{10,24,25)}。
- 2) 輸血療法
LCAT 補充を目的とし新鮮血（全血または血漿）輸血療法の有効性が報告されている。LCAT 活性の上昇は認められるものの、LCAT の半減期が短いため、1 週間程度で輸血前値に戻り補充効果の持続は困難である。また、輸血に随伴する感染性リスクは避けられない。
- 3) 薬剤治療
根治的薬物療法は存在しない。食事療法との組み合わせで腎機能の増悪の予防や改善を目的とした薬物療法（ARB など）が試みられている^{6,26,27)}。
- 4) 遺伝子組換え型 hLCAT 蛋白質（rhLCAT）補充療法
米国で rhLCAT の臨床試験が 1 例実施されている²⁸⁾。高用量の rhLCAT の投与（9.0 mg/kg）で、HDL コレステロールの上昇等の脂質パラメーターの改善とともに貧血、腎機能の改善が認められたが、投与 2 週間後までにこれらの異常値は元に戻ることから、他の酵素補充療法と同様、繰り返し投与が必要と考えられる。
- 5) 遺伝子治療

遺伝子治療とは治療目的遺伝子を標的細胞に導入することにより持続的な hLCAT 蛋白質を目指すもので、通院頻度及び投与回数を抑え、患者 QOL の改善が期待できる。国内外において薬事承認に至った遺伝子治療はない。本邦では LCAT 欠損症に対して、再生医療等安全性確保法下、LCAT 遺伝子導入前脂肪細胞移植による遺伝子治療/再生医療臨床研究が厚労省より認定されている²⁹⁾。

6) 臓器移植

腎不全への腎移植治療、視力障害への角膜移植が行なわれているが再発リスクは避けられない。近年 1 例の患者について同一ドナーから腎・肝の連続移植が行われた³⁰⁾。移植後 5 年間の観察において、移植臓器の機能は維持されていたが、肝移植後 1 年以内に脂質異常症が再発している。

9. 将来の展望

これまで、100 種類以上の LCAT 変異が同定され、個々の症例報告がなされてきているが、その後の合併症の進展に関する報告はほとんどなく、きめ細やかな臨床的観察が患者予後の理解と新たな治療法の開発に貴重な情報となることが期待される。

現在組換え型製剤の輸注または遺伝子細胞治療による LCAT 酵素の補充療法の開発が行われている。これらの治療法が近い将来実用化され、患者の生命予後や QOL が改善されることが期待される。治療法の進展とともに本症の病態解明がさらに進むことが期待される。

参考文献

- 1) Glomset JA, Assmann G, Gjone E, et al. Lecithin cholesterol acyltransferase deficiency and fish eye disease. In: The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 7th edn. (ed by Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Stanbury JB, Wyngaarden JB, and Fredrickson DS). p 1933-1951, McGraw-Hill Inc., New York, 1995.
- 2) 黒田正幸、武城英明. 家族性 LCAT 欠損症、日本臨牀; 2013;71(Suppl 3),275-279.
- 3) von Eckardstein A. Differential diagnosis of familial high density lipoprotein deficiency syndromes. Atherosclerosis. 2006;186:231-9.
- 4) Naghashpour M, Cualing H. Splenomegaly with sea-blue histiocytosis, dyslipidemia, and nephropathy in a patient with lecithin-cholesterol acyltransferase deficiency: a clinicopathologic correlation. Metabolism. 2009;58:1459-64.
- 5) 黒田正幸、武城英明. LCAT 欠損症の診断と治療. 腎と透析; 2014;77:226-30.
- 6) Holleboom AG, Kuivenhoven JA, van Olden CC, et al. Proteinuria in early childhood due to familial LCAT deficiency caused by loss of a disulfide bond in lecithin:cholesterol acyl transferase. Atherosclerosis. 2011;216:161-165.
- 7) Maruyama T, Yamashita S, Matsuzawa Y, et al.; Research Committee on Primary Hyperlipidemia of the Ministry of Health and Welfare of Japan. Mutations in Japanese

- subjects with primary hyperlipidemia--results from the Research Committee of the Ministry of Health and Welfare of Japan since 1996--. *J Atheroscler Thromb.* 2004;11:131-45.
- 8) Wang XL, Osuga J, Tazoe F, et al. Molecular analysis of a novel LCAT mutation (Gly179 Arg) found in a patient with complete LCAT deficiency. *J Atheroscler Thromb.* 2011;18:713-9.
 - 9) Katayama A, Wada J, Kataoka H.-U, et al. Two novel mutations of lecithin:cholesterol acyltransferase (LCAT) gene and the influence of APOE genotypes on clinical manifestations. *NDT Plus.* 2011;4:299-302.
 - 10) Naito S, Kamata M, Furuya M, et al. Amelioration of circulating lipoprotein profile and proteinuria in a patient with LCAT deficiency due to a novel mutation (Cys74Tyr) in the lid region of LCAT under a fat-restricted diet and ARB treatment. *Atherosclerosis.* 2013;228:193-7.
 - 11) Kuroda M, Holleboom AG, Stroes ES, et al. Lipoprotein subfractions highly associated with renal damage in familial lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34:1756-62.
 - 12) Jimi S, Uesugi N, Saku K, et al. Possible induction of renal dysfunction in patients with lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency by oxidized phosphatidylcholine in glomeruli. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:794- 801.
 - 13) Baass A, Wassef H, Tremblay M. Characterization of a new LCAT mutation causing familial LCAT deficiency (FLD) and the role of APOE as a modifier gene in FLD phenotype. *Atherosclerosis.* 2009;207:452- 7.
 - 14) Katayama A, Wada J, Usui-Kataoka H, et al. Two novel mutations of lecithin:cholesterol acyltransferase (LCAT) gene and the influence of APOE genotypes on clinical manifestations. *NDT Plus.* 2011;4:299-302.
 - 15) Ossoli A, Neufeld EB, Thacker SG, et al. Lipoprotein X Causes Renal Disease in LCAT Deficiency. *PLoS One.* 2016;11:e0150083.
 - 16) Oldoni F, Baldassarre D, Castelnovo S, et al. Complete and Partial LCAT Deficiency are Differentially Associated with Atherosclerosis. *Circulation.* 2018;138:1000- 7.
 - 17) Takahashi S, Hiromura K, Tsukida M, et al. Nephrotic syndrome caused by immune-mediated acquired LCAT deficiency. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24:1305-12.

- 18) Ishibashi R, Takemoto M, Tsurutani Y, et al. Immune-mediated acquired lecithin-cholesterol acyltransferase deficiency: A case report and literature review. *J Clin Lipidol*. 2018;12:888-897.
- 19) Jones DP, Sosa FR, Shartsis J, et al. Serum cholesterol esterifying and cholesteryl ester hydrolyzing activities in liver diseases: relationships to cholesterol, bilirubin, and bile salt concentrations. *J Clin Invest*. 1971;50:259-65.
- 20) Nagasaki T, Akanuma Y. A new colorimetric method for the determination of plasma lecithin-cholesterol acyltransferase activity. *Clin Chim Acta*. 1977;75:371-5.
- 21) Davignon J, Nestruck AC, Alaupovic P, et al. Severe hypoalphalipoproteinemia induced by a combination of probucol and clofibrate. *Adv Exp Med Biol*. 1986;201:111-25.
- 22) Yokoyama S, Yamamoto A, Kurasawa T. A little more information about aggravation of probucol-induced HDL-reduction by clofibrate. *Atherosclerosis*. 1988;70:179-81.
- 23) Murphy MJ, Duncan A, Vallance BD, et al. Iatrogenic profound hypoalphalipoproteinaemia: an unrecognised cause of very low HDL cholesterol. *Postgrad Med J*. 1995;71:498-500.
- 24) Gjone E. Familial lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency--a clinical survey. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 1974;137:73-82.
- 25) Yee MS, Pavitt DV, Richmond W, et al. Changes in lipoprotein profile and urinary albumin excretion in familial LCAT deficiency with lipid lowering therapy. *Atherosclerosis*. 2009;205:528-32.
- 26) Aranda P, Valdivielso P, Pisciotta L, et al. Therapeutic management of a new case of LCAT deficiency with a multifactorial long-term approach based on high doses of angiotensin II receptor blockers (ARBs). *Clin Nephrol*. 2008;69:213-218.
- 27) Miarka P, Idzior-Waluś B, Kuźniewski M, et al. Corticosteroid treatment of kidney disease in a patient with familial lecithin-cholesterol acyltransferase deficiency. *Clin Exp Nephrol*. 2011;15:424-429.
- 28) Shamburek RD, Bakker-Arkema R, Auerbach BJ, et al. Familial lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency: First-in-human treatment with enzyme replacement. *J Clin Lipidol*. 2016;10:356-367.
- 29) Kuroda M, Saito Y, Aso M, et al. A Novel Approach to the Treatment of Plasma Protein Deficiency: Ex Vivo-Manipulated Adipocytes for Sustained Secretion of Therapeutic Proteins. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2018;66:217-224.
- 30) Ahmad SB, Miller M, Hanish S, et al. Sequential kidney-liver transplantation from the same living donor for lecithin cholesterol acyl transferase deficiency. *Clin Transplant*. 2016;30:1370-1374.

要約

シトステロール血症とは、腸管でのステロール排泄に関わる ATP-binding cassette sub-family G member 5 (ABCG5)ないしは ATP-binding cassette sub-family G member 8 (ABCG8)遺伝子の機能低下型遺伝子変異に伴い発症する劣性遺伝性形式をとる希少疾患である(文献1)(図1)。若年性皮膚黄色腫(図2、文献2)や冠動脈硬化症を呈することから家族性高コレステロール血症との鑑別が重要であるが、食事療法が著効することや家族歴の聴取などから鑑別可能であることも多い(文献3)。現在は本邦で10数家系と推定されているが、遺伝子解析公開データベースから推定すると未診断例が多数存在することが示唆される(文献4)。エゼチミブや陰イオン交換樹脂製剤が使用されることが多いが(文献5)、高LDLコレステロール血症に対してはスタチン製剤や proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9)抗体製剤も有効である。また、難治例に対してはLDLアフェレシスが有効であったとの報告もある(文献6)。今後、血中シトステロール濃度測定が保険収載されることで、本邦における本症診断が容易となり未診断症例が減ること、そしてさらなる情報蓄積により本症の病態解明に繋がることが期待される。また、厚労省の「原発性高脂血症に関する調査研究班」では、予後実態調査である PROLIPID 研究に本疾患もレジストリを構築し登録を開始している。本症が疑われる場合には専門医に紹介して、専門的な検査をすすめることが望ましい。

はじめに

シトステロール血症は常染色体劣性遺伝形式をとる希少遺伝性脂質代謝異常症である。コレステロールと側鎖の構造が異なるシトステロールなどの植物ステロールが著明に上昇する疾患である。シトステロールなどの植物ステロールに加えてコレステロールの上昇も伴うことが多い他、幼少期からの皮膚黄色腫や早発性冠動脈硬化症などを呈するため、偽性家族性高コレステロール血症と称されることがある。

疾患の概要(特徴・合併症・自然予後等)

乳児期に特に母乳保育に伴い、著明な高LDLコレステロール血症(300mg/dl~900mg/dl)を呈し、ホモ接合体性家族性高コレステロール血症類似の若年性皮膚黄色腫を呈する例がある(文献7)。また、若年性の心筋梗塞を発症し精査の結果診断される例も存在する(文献8)。その他、関節痛、関節炎、溶血発作を呈する症例も報告されている(文献9)。自然予後は現時点では不明確であるが、早発性冠動脈硬化症が重要な予後規定因子である。また、血族婚姻を伴うホモ接合体の場合には、その他の希少劣性疾患の併発例も報告されており(文献10)、症状がシトステロール血症に伴うものかどうか鑑別に苦慮する場合がある。

疾患頻度

常染色体劣性遺伝形式を呈する希少疾患とされ、これまで世界的に100家系、本邦では10

数家系程度であると考えられてきたが、本邦においても多数の家系が報告されていること、さらには The Exome Aggregation Consortium (ExAC) コンソーシアムデータにおける原因遺伝子とされる *ABCG5* ないしは *ABCG8* 遺伝子の機能喪失型遺伝子変異の頻度などから推定すると、少なくとも一般人口の 20 万人に 1 人程度存在することが推定され、本邦においても 600 例程度存在する可能性がある（文献 2）。

遺伝学（病因遺伝子、遺伝形式等）

腸管でのステロール排泄に関わる *ABCG5* ないしは *ABCG8* 遺伝子の機能低下型遺伝子変異に伴い発症することが知られている。常染色体劣性遺伝形式をとることが知られているが、ヘテロ接合体のキャリアにおいても軽度～中等度の高ステロール血症（シトステロール、コレステロールなど）を呈することが知られている。また、*ABCG5* 遺伝子、*ABCG8* 遺伝子それぞれのホモないしは複合型ヘテロ接合体のみならず、*ABCG5* 遺伝子および *ABCG8* 遺伝子両者の複合型ヘテロ接合体遺伝子変異に伴う症例も報告されている（文献 11）。

病態

上述の遺伝子異常・機能低下に伴いステロール（シトステロール、コレステロールなど）の胆汁中・腸管への排泄が低下し、血中濃度が上昇することが病態の本態である。シトステロールなどの植物ステロール、コレステロールのいずれかが、ないしはいずれも本症症状（若年性皮膚黄色腫、早発性冠動脈硬化症、関節痛、関節炎、溶血発作）の進展に関与するかどうかについては現時点で明確なデータは無い。

我が国の診断基準と診断方法の実際

「原発性高脂血症に関する調査研究班」

研究代表者 国立循環器病研究センター研究所 病態代謝部 部長 斯波真理子

< 診断基準 >

シトステロール血症の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A．症状

- 1．皮膚黄色腫又は腱黄色腫の存在
- 2．早発性冠動脈疾患（男性 45 歳未満、女性 55 歳未満）

B．検査所見

- 1．血液・生化学的検査所見

血清シトステロール濃度 1 mg/dL (10 μg/ml) 以上

C．鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

家族性高コレステロール血症、脳腱黄色腫症

D．遺伝学的検査

ABCG5/8 遺伝子の変異

< 診断のカテゴリー >

Definite：A - 1 及び B - 1 を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外し、D を満たすもの

Probable：A - 1 及び B - 1 を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible：A - 1、2 及び B - 1 を満たすもの

Definite、Probable を対象とする。

補足事項：

高 LDL コレステロール血症を呈したシトステロール血症では、コレステロール吸収阻害薬(エゼチミブ、コレステミド)が著効する点が家族性高コレステロール血症と異なる。

診断の実際

乳児期に特に母乳保育に伴い、著明な高 LDL コレステロール血症 (300mg/dl ~ 900mg/dl) を呈し、ホモ接合体性家族性高コレステロール血症類似の若年性皮膚黄色腫を呈することを契機に診断される例がある他、成人例では、早発性冠動脈硬化症を契機に診断される例、また家族性高コレステロール血症が疑われるが、食事療法が著効することから診断に至るケースがある。診断に必須である血清シトステロール濃度測定は、複数の検査会社により測定可能であるが、現在保険収載されておらず、正確な診断に至る例が極めて少ない。また、鑑別診断としての家族性高コレステロール血症や脳腱黄色腫症についても除外診断のためには遺伝子解析が必要な場合が多いことが問題であり、現状での診断率が極めて低い事の要因の一つであると考えられる。一方で、血清シトステロール濃度 1 mg/dL (10 µg/ml) 以上の基準は本症診断の感度・特異度は極めて高く、保険収載されることで診断率の上昇が期待される。

鑑別疾患

家族性高コレステロール血症

脳腱黄色腫症

現在の治療法

植物ステロール制限食(植物油、ナッツ類、シリアルなどを避ける)及びコレステロール制限食(200mg/日未満)が基本であり、極めて有効である。エゼチミブや陰イオン交換樹脂製剤が使用されることが多いが、高 LDL コレステロール血症に対してはスタチン製剤や PCSK9 抗体製剤も有効である。また、難治例に対しては LDL アフェレシスが導入され有効であったとの報告もある。

将来の展望

血中シトステロール濃度測定が保険収載されることで、特に LDL コレステロール血症や若年性冠動脈硬化症を呈する症例の中で診断が進み、症例が集積されることで本症の自然予後

明確とすることが期待される。

文献

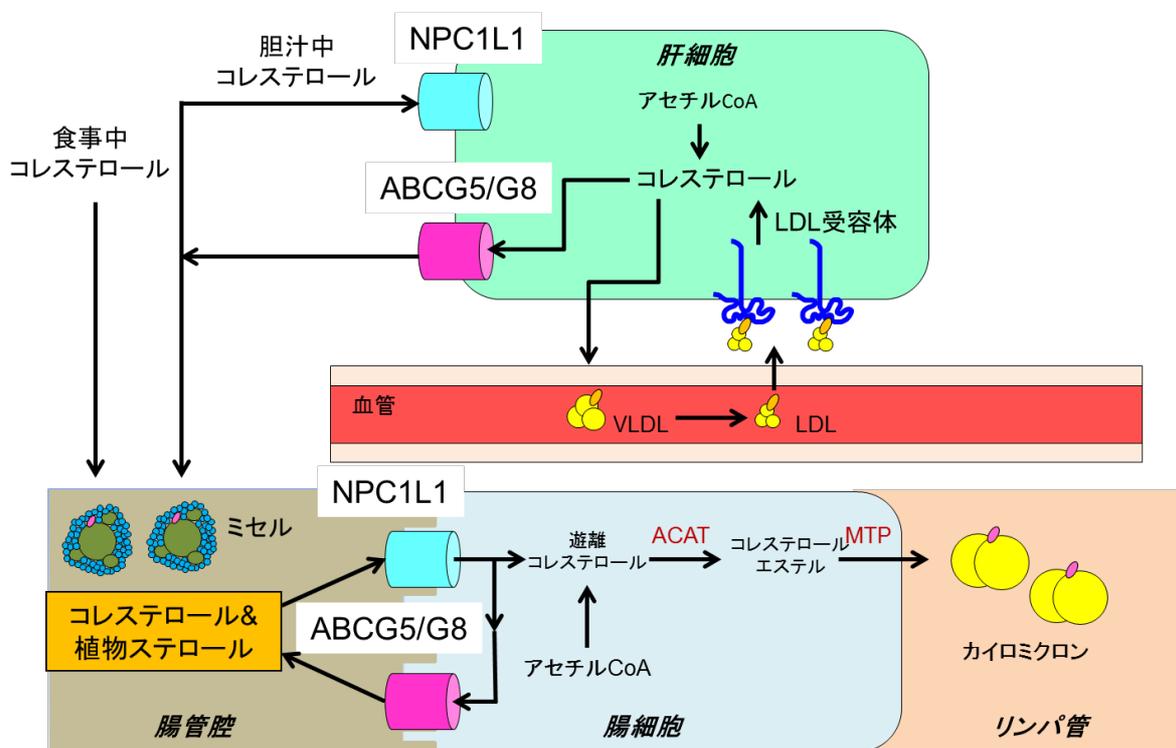
- [1] Bastida JM, Giros ML, Benito R, Janusz K, Hernandez-Rivas JM, Gonzalez-Porras JR. Sitosterolemia: diagnosis, metabolic and hematological abnormalities, cardiovascular disease and management. *Curr Med Chem*. 2018 in press
- [2] Tada H, Nohara A, Inazu A, Sakuma N, Mabuchi H, Kawashiri MA. Sitosterolemia, Hypercholesterolemia, and Coronary Artery Disease. *J Atheroscler Thromb*. 2018 Sep 1;25(9):783-789
- [3] Tada H, Kawashiri MA, Takata M, Matsunami K, Imamura A, Matsuyama M, Sawada H, Nuno H, Konno T, Hayashi K, Nohara A, Inazu A, Kobayashi J, Mabuchi H, Yamagishi M. Infantile Cases of Sitosterolaemia with Novel Mutations in the ABCG5 Gene: Extreme Hypercholesterolaemia is Exacerbated by Breastfeeding. *JIMD Rep*. 2015;21:115-22
- [4] Lek M, Karczewski KJ, Minikel EV, Samocha KE, Banks E, Fennell T, O'Donnell-Luria AH, Ware JS, Hill AJ, Cummings BB, Tukiainen T, Birnbaum DP, Kosmicki JA, Duncan LE, Estrada K, Zhao F, Zou J, Pierce-Hoffman E, Berghout J, Cooper DN, DeFlaux N, DePristo M, Do R, Flannick J, Fromer M, Gauthier L, Goldstein J, Gupta N, Howrigan D, Kiezun A, Kurki MI, Moonshine AL, Natarajan P, Orozco L, Peloso GM, Poplin R, Rivas MA, Ruano-Rubio V, Rose SA, Ruderfer DM, Shakir K, Stenson PD, Stevens C, Thomas BP, Tiao G, Tusie-Luna MT, Weisburd B, Won HH, Yu D, Altshuler DM, Ardissino D, Boehnke M, Danesh J, Donnelly S, Elosua R, Florez JC, Gabriel SB, Getz G, Glatt SJ, Hultman CM, Kathiresan S, Laakso M, McCarroll S, McCarthy MI, McGovern D, McPherson R, Neale BM, Palotie A, Purcell SM, Saleheen D, Scharf JM, Sklar P, Sullivan PF, Tuomi lehto J, Tsuang MT, Watkins HC, Wilson JG, Daly MJ, MacArthur DG; Exome Aggregation Consortium. Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans. *Nature*. 2016;536:285-91
- [5] Tsubakio-Yamamoto K, Nishida M, Nakagawa-Toyama Y, Masuda D, Ohama T, Yamashita S. Current therapy for patients with sitosterolemia--effect of ezetimibe on plant sterol metabolism. *J Atheroscler Thromb*. 2010 Sep 30;17(9):891-900
- [6] Sakuma N, Tada H, Mabuchi H, Hibino T, Kasuga H. Lipoprotein Apheresis for Sitosterolemia. *Ann Intern Med*. 2017 Dec 19;167(12):896-899
- [7] Park JH, Chung IH, Kim DH, Choi MH, Garg A, Yoo EG. Sitosterolemia presenting with severe hypercholesterolemia and intertriginous xanthomas in a breastfed infant: case report and brief review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:1512-8
- [8] Kawamura R, Saiki H, Tada H, Hata A. Acute myocardial infarction in a 25-year-old woman with sitosterolemia. *J Clin Lipidol*. 2018 Jan - Feb;12(1):246-249
- [9] Bastida JM, Benito R, Janusz K, Díez-Campelo M, Hernández-Sánchez JM, Marcellini

S, Girós M, Rivera J, Lozano ML, Hortal A, Hernández-Rivas JM, González-Porras JR. Two novel variants of the ABCG5 gene cause xanthelasmas and macrothrombocytopenia: a brief review of hematologic abnormalities of sitosterolemia. J Thromb Haemost. 2017;15:1859-1866

[10] Tada H, Kawashiri MA, Okada H, Endo S, Toyoshima Y, Konno T, Nohara A, Inazu A, Takao A, Mabuchi H, Yamagishi M, Hayashi K. A Rare Coincidence of Sitosterolemia and Familial Mediterranean Fever Identified by Whole Exome Sequencing. J Atheroscler Thromb. 2016 Jul 1;23(7):884-90

[11] Tada H, Nomura A, Yamagishi M, Kawashiri MA. First case of sitosterolemia caused by double heterozygous mutations in ABCG5 and ABCG8 genes. J Clin Lipidol. 2018 in press

図1. 肝臓および腸管におけるABCG5/ABCG8の働き



シトステロール血症における皮膚黄色腫



タンジール病

概要（500字程度）

家族性低～無 HDL コレステロール (HDL-C) 血症のひとつで、細胞の脂質から HDL 粒子の形成に必要な膜蛋白質 ATP 結合カセットトランスポーターAI (ATP-binding cassette transporter A1: ABCA1) の遺伝子の機能障害変異に基づく疾患である。常染色体劣性 (潜性) 遺伝疾患で、顕在疾患であるホモ型の HDL-C は通常 5 mg/dL 未満 (3 ± 3 mg/dL) アポリポ蛋白質 A-1 も 10mg/dL 以下の表現型を示す。文献上、本邦ではこれまでに 35 例、世界的には 109 例の症例報告があり、稀な疾患とも考えられるが、未診断例が多い可能性もある。臨床身体所見として、オレンジ色の咽頭扁桃腫大、肝脾腫、角膜混濁、リンパ節腫脹、末梢神経障害を認める。LDL-コレステロールが低下する (約 37%) にもかかわらず、早発性冠動脈疾患の頻度が高い。現在のところ根治的治療法はなく、早期発見による動脈硬化性疾患の発症防止が主要な対策である (OMIM205400)。高血圧や喫煙などの危険因子の管理が重要であり、糖尿病を合併することが多いのでその治療も必要である。

はじめに

タンジール病は、家族性低～無 HDL-コレステロール (HDL-C) に属する常染色体劣性 (潜性) 遺伝を示す疾患であり、HDL-C やアポリポ蛋白質 A-I 濃度の著しい低下が主要な表現型となる¹。タンジール病の名前は、1959 年に最初の患者が発見・報告され、疾患の集積が見いだされたアメリカ合衆国バージニア州のチェサピーク湾にある島の名前に由来する²。その後 NIH の研究者により病態生理の解析がなされてきた。1991 年に細胞とヘリックス型 HDL アポ蛋白質の直接作用による HDL 粒子新生の反応が発見され³、1995 年に本疾患由来の細胞におけるこの反応の欠損が発見されて⁴、1999 年にその原因となる遺伝子異常が ATP binding cassette transporter AI (ABCA1) の機能障害変異であることが同定された⁵⁻⁷。これにより、

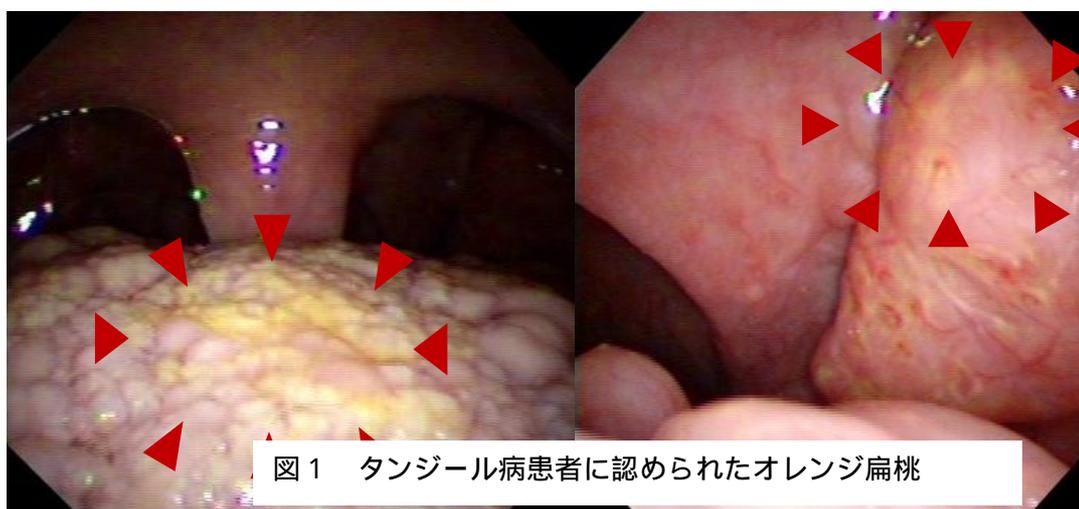


図1 タンジール病患者に認められたオレンジ扁桃

この反応が HDL 産生の主要な反応であることが証明された。この遺伝子変異のホモ接合体がタンジール病の疾患表現型である。ヘテロ接合体においても HDL-C の低下は認められがその程度は一定しない。

疾患の表現型の概要

1. 血漿リポ蛋白質の異常

血漿 HDL-C は通常 5mg/dL 以下 (同定された症例の平均 3 ± 3 mg/dL)、アポリポ蛋白質 A-I は 10 mg/dL 以下の定値を示す。LDL-C も平均正常値の 37% 程度に低下している。トリグリセリドに富んだいわゆるレムナントリポ蛋白質粒子 (VLDL から LDL への代謝の中間産物) の出現を認めることも報告されている⁸。ABCA1 変異遺伝子のヘテロ接合体では血中 HDL-C 及びアポリポ蛋白質 A-I 値は正常者の約 50% に低下することが多い。

2. 身体所見

HDL 産生の障害による臓器細胞からのコレステロール搬出の低下により、脂質の蓄積が認められる。代表的かつ典型的所見はいわゆるオレンジ扁桃である (図1)³。扁桃は分葉・腫大し、明らかなオレンジ又は黄～灰色の表面を持つ⁸。再発性扁桃炎や扁桃摘出の病歴がしばしば認められる。その他、脾腫とそれに伴う軽度の血小板低下症と網状赤血球増加が見られることがあり、約 3 分の 1 の症例に肝腫大も認めるが、肝機能障害は通常認めない。その他臓器へのコレステロール蓄積は、リンパ節、胸腺、腸管粘膜、皮膚などにみられ、角膜への蓄積では角膜混濁を来す。

3. 末梢神経障害：

軽度から重症まで様々な末梢神経障害が報告されている。知覚障害、運動障害又は混合障害が、一過性にあるいは持続性に出現する。深部知覚や腱反射の低下はまれで、脳神経を含む末梢神経の再発性非対称性障害や下肢に強い対称性の末梢神経障害や脊髄空洞症様の末梢神経障害として出現する。

4. 心血管病変

これまでの文献上の症例報告によれば、本邦での 35 例中 12 例 (34.3%)、海外での 109 例中 34 例 (31.2%) が、何らかの心血管疾患を合併していると報告されている⁸。血管内超音波法 (IVUS: intravascular ultrasound) による観察では、びまん性の石灰化の強い冠動脈病変が報告されている⁹。

疾患の頻度

本邦ではこれまでに 35 例の症例報告があり^{8,10}、海外では 109 例の症例報告があるが³、重複を含む可能性がある。疾患を起こす ABCA1 遺伝子の機能障害変異の頻度は不明である。未診断例が多い可能性がある。

病態 (図3)

ABCA1 は ATP cassette transporter ファミリーに属する膜蛋白質で、ヘリックス型アポリポ蛋白質による細胞のリン脂質とコレステロールからの HDL 粒子の形成に必須の因子である。

この反応は、コレステロール分子を異化できないほ乳類体細胞におけるその最終処理の経路である細胞からのコレステロール搬出の主要な機構の一つであり、HDL 粒子の産生源となる。末梢細胞では細胞コレステロールレベルを感知して発現が増強するが、肝細胞では末梢から回収したコレステロールの血流中への逆流を防ぐため、双方向性の制御を受ける。ABCA1 の機能欠損により HDL が産生されず、血漿 HDL 濃度は極端に低下する。また、血漿 LDL 濃度も正常の 1/3 程度にまで低下が見られるが、この理由は分かっていない。ヒトでは HDL 中のコレステロールがアシルエステル化され VLDL/LDL に転送されることから、これが LDL の減少分となっているのかも知れない。

末梢組織細胞での ABCA1 欠損により細胞コレステロールが搬出されないため、マクロファージやシュワン細胞などにコレステロールが滞留、エステル型となって蓄積し、オレンジ色の咽頭扁桃腫大、角膜混濁、肝脾腫、リンパ節腫脹、末梢神経障害をきたし、これが血漿 LDL 濃度の低下にもかかわらず動脈硬化性疾患を発症させるリスクともなっていると考えられる。

ABCA1 は細胞形質膜のコレステロールに富んだドメインであるラフト構造を不安定化させるようであり、その機能欠損はラフトの増加をもたらして、これが炎症性サイトカインの分泌が亢進することも示唆されている¹¹。また、膵細胞へのコレステロール蓄積に起因して、インスリン分泌指数 (insulinogenic index) が低下することも報告されており糖尿病 (耐糖能異常) を合併することが多い^{12,13}。これらも、早発性冠動脈疾患の発症にも関わっているかもしれない⁸。

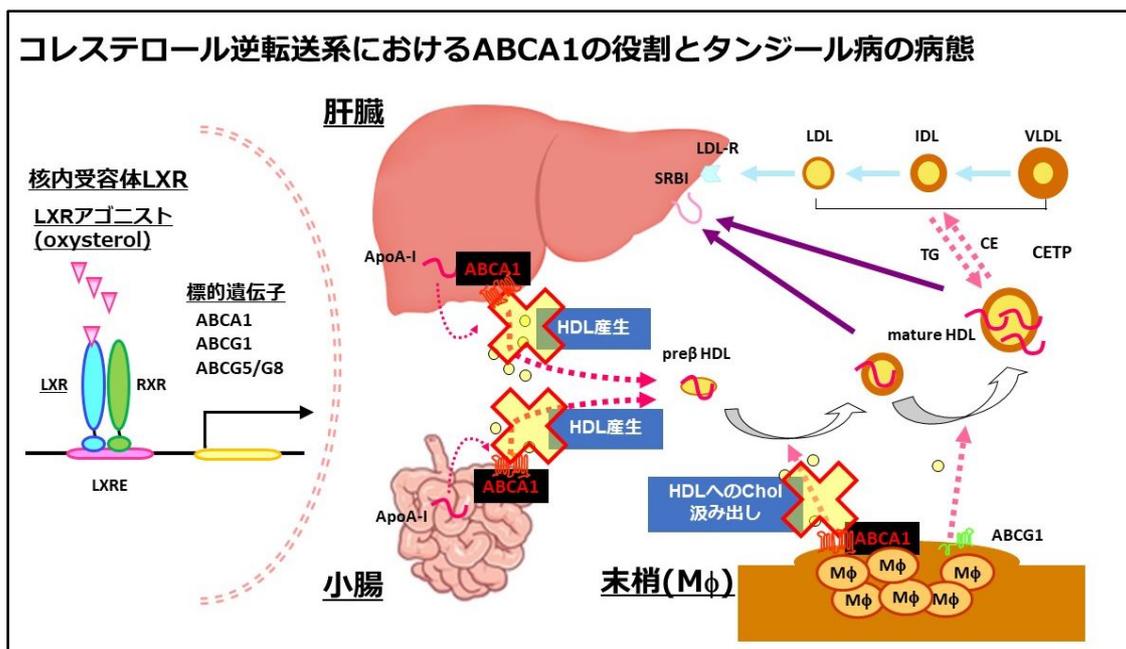


図3 コレステロール逆転送系における ABCA1 の役割とタンジール病の病態

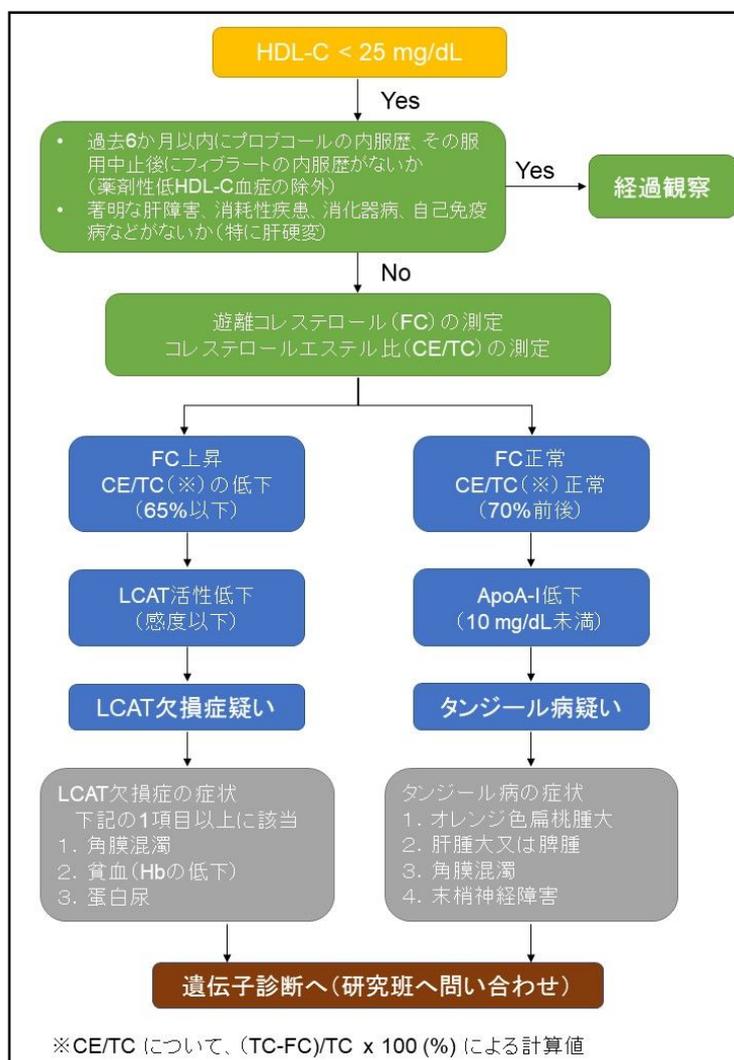
鑑別診断

低 HDL 血症 (Familial hypoalphalipoproteinemia) をきたす遺伝性疾患として、アポリポ蛋白質 A-1 欠損症、古典的レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ (LCAT) 欠損症、魚眼病があげられる。角膜混濁はこれらに共通するが、扁桃腫大、末梢神経障害は本疾患に特異的で、黄色腫はアポリポ蛋白質 A-1 欠損症にだけ認められる¹⁴。二次性低 HDL-C 血症としては、重度の肝疾患等の鑑別を行う。また薬剤性としてプロブコールによる低 HDL 血症、とりわけフィブラート系薬剤との併用例に留意する。プロブコールは中止後も影響が数ヶ月残ることがあり、フィブラート系薬剤への切り替え使用例で HDL-C が著しく低下する例があることに注意する。

我が国の診断基準と診断方法の実際

低 HDL 血症を認めた場合の診断フローチャートを以下に示す (図 4)。

図 4 低 HDL 血症を認めた場合の診断フローチャート



< 診断基準 >

タンジール病の診断基準

A．必須項目

- 1) 血清 HDL コレステロールが 10mg/dL 未満
- 2) 血中アポ A- 濃度 10mg/dL 未満
- 3) 以下の疾患を除外できる。
LCAT 欠損症、二次性低 HDL コレステロール血症

B．症状

1. オレンジ色の特徴的な扁桃腫大
2. 肝腫大又は脾腫
3. 角膜混濁
4. 末梢神経障害

C．遺伝子検査

ABCA1 遺伝子変異の同定

遺伝子診断の方法については研究班に連絡

< 診断のカテゴリー >

上記 A を全て満たす例のうち、B の 2 項目以上を満たし、C を認める例をタンジール病と診断する。

現在の治療法

現在のところ根治的治療法（遺伝子治療による *ABCA1* の補充など）は未確立で、合併症としての動脈硬化性疾患の発症防止と早期発見に努める。糖尿病（耐糖能異常）を合併することが多いことからその治療や、高血圧、喫煙などの危険因子の管理が重要である¹⁴。

将来展望

現在のところ遺伝子治療による *ABCA1* の補充などの根治的治療法の開発の報告はない。

文献

1. Assmann G, Eckardstein A, Brewer HB: Familial analphalipoproteinemia: Tangier disease. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases (McGraw Hill), 2001; 8th ed. vol 2: 2937-2960
2. Fredrickson, D.S., Altrocchi, P.H., Avioli, L.V., Goodman, D.S. & Goodman, H.C. Tangier disease- combined clinical staff conference at the National Institutes

- of Health. *Ann. Intern. Med.* 1961;55,1016- 1031.
3. Hara H, Yokoyama S.
Interaction of free apolipoproteins with macrophages. Formation of high density lipoprotein-like lipoproteins and reduction of cellular cholesterol.
J Biol Chem. 1991;266:3080-6.
 4. Francis GA, Knopp RH, Oram JF.
Defective removal of cellular cholesterol and phospholipids by apolipoprotein A-I in Tangier Disease.
J Clin Invest. 1995;96:78-87.
 5. Brooks-Wilson A, Marcil M, Clee SM, Zhang LH, Roomp K, van Dam M, Yu L, Brewer C, Collins JA, Molhuizen HO, Loubser O, Ouellette BF, Fichter K, Ashbourne-Excoffon KJ, Sensen CW, Scherer S, Mott S, Denis M, Martindale D, Frohlich J, Morgan K, Koop B, Pimstone S, Kastelein JJ, Genest J Jr, Hayden MR.
Mutations in ABC1 in Tangier disease and familial high-density lipoprotein deficiency. *Nat Genet.* 1999;22:336-45.
 6. Bodzioch M, Ors6 E, Klucken J, Langmann T, B6ttcher A, Diederich W, Drobnik W, Barlage S, B6uchler C, Porsch-Ozc6r6mez M, Kaminski WE, Hahmann HW, Oette K, Rothe G, Aslanidis C, Lackner KJ, Schmitz G. The gene encoding ATP-binding cassette transporter 1 is mutated in Tangier disease. *Nat Genet.* 1999;22:347-51.
 7. Rust S, Rosier M, Funke H, Real J, Amoura Z, Piette JC, Deleuze JF, Brewer HB, Duverger N, Den6fle P, Assmann G. Tangier disease is caused by mutations in the gene encoding ATP-binding cassette transporter 1. *Nat Genet.* 1999;22:352-5.
 8. Muratsu J, Koseki M, Masuda D, Yasuga Y, Tomoyama S, Ataka K, Yagi Y, Nakagawa A, Hamada H, Fujita S, Hattori H, Ohama T, Nishida M, Hiraoka H, Matsuzawa Y, Yamashita S. Accelerated Atherogenicity in Tangier Disease. *J Atheroscler Thromb.* 2018 ;25(10):1076-1085
 9. Komuro R, Yamashita S, Sumitsuji S, Hirano K, Maruyama T, Nishida M, Matsuura F, Matsuyama A, Sugimoto T, Ouchi N, Sakai N, Nakamura T, Funahashi T, Matsuzawa Y. Tangier disease with continuous massive and longitudinal diffuse calcification in the coronary arteries : demonstration by the sagittal images of intravascular ultrasonography. *Circulation.* 2000;101:2446-8.
 10. Maruyama T, Yamashita S, Matsuzawa Y, Bujo H, Takahashi K, Saito Y, Ishibashi S, Ohashi K, Shionoiri F, Gotoda T, Yamada N, Kita T; Research Committee on Primary Hyperlipidemia of the Ministry of Health and Welfare of Japan Mutations in Japanese subjects with primary hyperlipidemia --results from the Research Committee of the Ministry of Health and Welfare of Japan since 1996--.
J Atheroscler Thromb. 2004;11(3):131-45.
 11. Koseki M, Hirano K, Masuda D, Ikegami C, Tanaka M, Ota A, Sandoval JC,

- Nakagawa-Toyama Y, Sato SB, Kobayashi T, Shimada Y, Ohno-Iwashita Y, Matsuura F, Shimomura I, Yamashita S. Increased lipid rafts and accelerated lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor-alpha secretion in Abca1-deficient macrophages. *J Lipid Res.* 2007;48(2):299-306.
12. Koseki M, Matsuyama A, Nakatani K, Inagaki M, Nakaoka H, Kawase R, Yuasa-Kawase M, Tsubakio-Yamamoto K, Masuda D, Sandoval JC, Ohama T, Nakagawa-Toyama Y, Matsuura F, Nishida M, Ishigami M, Hirano K, Sakane N, Kumon Y, Suehiro T, Nakamura T, Shimomura I, Yamashita S. Impaired insulin secretion in four Tangier disease patients with ABCA1 mutations. *J Atheroscler Thromb* 2009; 16 (3): 292- 6
 13. Brunham LR, Kruit JK, Pape TD, Timmins JM, Reuwer AQ, VasANJI Z, Marsh BJ, Rodrigues B, Johnson JD, Parks JS, Verchere CB, Hayden MR: Beta-cell ABCA1 influences insulin secretion, glucose homeostasis and response to thiazolidinedione treatment. *Nat Med*, 2007; 13: 340-347
 14. 日本動脈硬化学会, 動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症治療ガイド 2018 年版

総説 「原発性高カイロミクロン血症」

要約

原発性高カイロミクロン（CM）血症は血中にカイロミクロンが蓄積する病態であり、一般にはTG 1,000 mg/dl以上の場合を高CM血症と考える。急性膵炎の発症リスクの高い難病である。

高CM血症は、高リポ蛋白血症のWHO分類ではI型（CMのみが増加）とV型（CMとVLDLが増加）に相当する。I型は、典型的には、CMを代謝する酵素であるリポ蛋白リパーゼ（LPL）やその関連蛋白（APOC2、GPIHBP1、LMF1、APOA5）の異常・欠損によって生じる単一遺伝子疾患が中心であり、基本的に常染色体劣性遺伝を呈する稀な疾患である。LPL、APOC2、GPIHBP1 に対する自己抗体による高CM血症も報告されている。重症例は幼小児期から発症し、膵炎に伴う腹痛などの症状の他、発疹性黄色腫、網膜脂血症、肝脾腫などを呈する。V型は、典型的には、LPL経路の遺伝子異常（APOA5 など）によるCMやVLDLの異化障害に加えて、CMやVLDLの産生増加をきたすような環境要因（アルコール、糖尿病、薬剤など）が加わることによって生ずる。I型よりも発症が遅いことが多く、成人期以降に増悪するケースが多い。

診断は、二次性の原因を除外した上で、上記LPL経路の異常を検索し、可能なら原因遺伝子を検索する。二次性の中にも原発性が潜む可能性に注意する。

治療は、急性膵炎の予防のため、血清TG 1,000 mg/dl以下(1)、食後でも 1,500 mg/dl以下を目指し(2)、TG値を下げる。現時点、根治的治療法はない。環境要因の改善（食事（低脂肪、低炭水化物）、運動、節酒など）と、高TG血症治療薬が選択肢となるが、治療抵抗性なことが多い。高TG血症関連遺伝子を標的とした新たな治療薬が開発されており、臨床応用が期待される。原発性が疑われる場合には専門医への紹介が望ましい。

<<PROLIPID研究について>>

*原発性高CM血症は難病指定されている。有効な治療薬に乏しい現状を克服するために原因遺伝子のさらなる解明、新たな治療薬の開発、膵炎や動脈硬化ハイリスク群を見分けるための診断指標同定などが喫緊の課題である。希少疾患の疫学的知見を得るには、全国規模のシステマティックな症例蓄積が必須であり、厚労省の「原発性高脂血症に関する調査研究班」では、PROLIPID研究を開始している。

はじめに：CM代謝概説

カイロミクロン（CM）は食事由来の脂質を格納したリポ蛋白である。アポリポ蛋白B-48（apoB-48）（CM 1 粒子あたり 1～2 分子）(3,4)を核として小腸で合成される。その主要な生理的役割は、全身の各組織へのエネルギー源としてのTGの運搬と、小腸で吸収された脂溶性

ビタミンの運搬である。CMは、その中に含まれるTGがLPLによって加水分解されることにより代謝され、CMレムナントとなり、肝臓に取り込まれる。LPL経路に異常があると、CMの代謝が停滞し、異常に蓄積し、高CM血症となる。

CMの半減期は数分程度と非常に短く、健常者の空腹時（12時間以上絶食）の血中には通常存在しない。CMが蓄積を始めるのは、血中TG値が500 mg/dl以上、特に1,000～1,500 mg/dl程度からである(5)。随時採血TG値1,000 mg/dl以上で急性膵炎を引き起こす可能性があることから(6)、TG1,000 mg/dl以上を高CM血症のスクリーニングの基準とするのが妥当である(2)、TG 500mg/dl以上から注意が必要である。

疾患の概要（特徴・合併症・自然予後等）

I型は、典型的には、単一遺伝子疾患であり、LPL経路の異常（遺伝子異常、自己抗体による阻害など）に由来する(7)。LPLはVLDLも代謝するが、VLDLは蓄積しないことが多い（おそらく肝性トリグリセリドリパーゼ（HTGL）などによりLPL非依存的にも代謝されるため）。

V型は、典型的には、遺伝-環境連関により発症・増悪する(7)。LPL経路の遺伝子異常（APOA5など）に加えて、VLDLやCMの産生亢進をきたすような環境要因（食事過多、運動不足、アルコール多飲、糖尿病、妊娠など）が加わることにより悪化する。特に主要なものは糖尿病とアルコールであり、V型高脂血症のうち、1/3に糖尿病が合併、1/3にアルコール多飲があると報告されている(6)。重度のインスリン依存状態の糖尿病患者がインスリン注射を行えなかった場合などにみられる糖尿病脂血症（diabetic lipemia）では、V型だけではなくI型を呈する場合もある(6)。

I型（CMが増加）、V型（CMとVLDLが増加）は、TG、総コレステロール（TC）値によりおおまかに分類可能である。TGが1,000 mg/dl以上ではCMが蓄積し始めるため(5)、TG > 1,000 mg/dlの場合に、I型かV型となる。このうち、V型ではVLDLも増加しているため、TC値も増加する（典型的にはTC > 300 mg/dl）。一方、I型ではTCの増加は軽度にとどまる（典型的にはTC < 260 mg/dl）。これはCM（TG:TC比がおよそ10:1）よりも、VLDL（TG:TC比がおよそ5:1）の方がコレステロール含有率が高いためである。典型的なI型では、血清TC値は血清TG値の1/10前後もしくはそれ以下となる。ただし、CMとVLDLはともにLPLによって代謝されるため、I型とV型は厳密には区別し難く、原因遺伝子もオーバーラップする(8)。病型分類は、厳密にどちらかに分けることに意義があるというよりは、どのリポ蛋白が増えているかの目安として重要であり、病型に典型的な合併症や二次的要因を鑑別し、治療法を選択する上で役に立つ。

I型、V型いずれにおいても、高CM血症は急性膵炎や動脈硬化のリスクとなりうる。代謝異常は生涯にわたって持続するにもかかわらず、根本的な治療薬はなく、厳重な食事制限はある程度有効ではあるものの遵守困難なことが多く、急性膵炎を繰り返してしまうケースも多い。

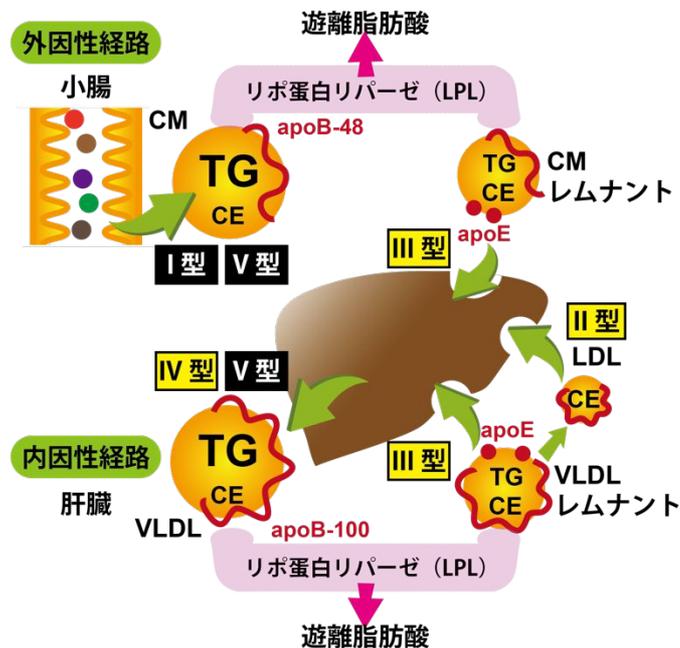


図1：リポ蛋白代謝 原発性高カイロミクロン血症はカイロミクロン（CM）が増加するI型と、CMとVLDLが増加するV型に分けられる。CMとVLDLはLPLにより代謝される。

疾患頻度

I型は非常に稀である。LPL経路の遺伝子（*LPL*、*APOC2*、*GPIHBP1*、*LMF1*、*APOA5*）の欠損症や異常症が知られているが、最も頻度の高いLPL欠損症の場合でも50万～100万人に1人である。多くの場合、常染色体劣性遺伝である。稀に、LPL経路蛋白（*LPL*、*APOC2*、*GPIHBP1*）に対する自己抗体による場合がある。

V型はI型よりも頻度は高い。その頻度は環境要因に伴って変化するが、TG 2,000 mg/dl以上のものは人口の約0.02%（約5,000～6,000人に1人）との報告がある(5)。

遺伝学（病因遺伝子、遺伝形式等）

高CM血症の最初の症例は1932年に報告された(5)。以後、原因遺伝子として、*LPL*（1960年）、その補因子であるアポリポ蛋白C-II（*APOC2*）（1978年）が同定され、最近ではLPL関連蛋白群（*APOA5*、*GPIHBP1*、*LMF1*）の欠損症や異常症が同定されている。しかし、原因遺伝子が不明のケースもかなり多い（I型の33%、V型の77%が原因遺伝子不明との報告もある）(8)。

1) *LPL*と*APOC2*

* *LPL*欠損症（OMIM 238600）

1960年の報告(9)以来約150個の遺伝子変異、日本人患者においても30個以上の変異が報告されている(9)。疾患頻度は、50万人～100万人に1人程度と言われている。

* アポリポ蛋白C-II欠損症 (OMIM 207750)

貧血に対する輸血によって高TG血症が著明に改善した(血清TG値が1,750 mg/dlから196 mg/dlへ低下)ことが契機となり1978年にカナダで(10)、1979年に日本(11)で発見され、以来現在までに世界でも20家系ほどの報告がある。LPL欠損症に比べると、高TG血症の程度は軽度(ホモの場合TG値は500～10,000 mg/dl程度)で、症状の発現時期も遅く(これまでの報告では13～60歳で診断されている)、発疹性黄色腫や肝脾腫も少ない。しかしながら、成人期以降の急性膵炎の発症頻度は逆にAPOC2欠損症の方が多く、症状もより重症といわれている(64%で認めたとの報告もある(5))。これは、高TG血症が重度なLPL欠損症などのケースの方が幼少期からしっかりと食事療法(脂肪制限食)がなされるが、成人期となってから発症する場合には、食事療法を守るのが難しいことが多いためと考えられている(5)。

2) 新たなLPL経路蛋白群 (図2)

LPLの機能に必要な蛋白が近年同定されている。LPLは《step 1》脂肪細胞や筋細胞などの間質細胞で合成・分泌され、《step 2》血管内皮細胞の内部を通過し、《step 3》血管内皮細胞の血管腔側の細胞膜表面に繫留し、《step 4》血中を流れるリポ蛋白のTGを水解する。これらの過程に必要な蛋白の欠損が、高CM血症の原因となることが分かっている。《step 1》にはERシャペロン蛋白LMF1(12)、《step 2》と《step 3》にはGPIHBP1(13,14)、《step 4》にはAPOA5(15)が必要であり、LMF1、GPIHBP1、APOA5の異常は高CM血症の原因となる。

* GPIHBP1異常症 (OMIM 615947)

GPIHBP1は2003年に同定され(13)、欠損マウスモデルでの機能解析から(14)、CM代謝における重要性が明らかとなった。その後、多くのGPIHBP1の遺伝子異常(G56R, C65S, C65Y, C68G, Q115Pなど)がヒトの高CM血症の原因として見出されている(16)(17)。

* LMF1異常症 (OMIM 246650)

2007年に、LMF1の欠損が高CM血症をきたすことが初めて報告された(12)。Y439X変異では、LPL活性の93%低下、HL活性の約50%低下をきたし、著しい高TG血症(約3,000 mg/dl)を呈する。W464X変異では、LPL活性、HL活性がそれぞれ76%、27%減少する(18)。

* アポリポ蛋白A5異常症 (OMIM 144650)

2000年に比較ゲノム学的アプローチでAPOA5遺伝子が同定され(15)、2005年にAPOA5遺伝子異常が高CM血症の原因となることが初めて報告された(19)。乳幼児期発症のI型を呈するケースも報告されているが(20)、多くの場合、環境要因(糖尿病、肥満、加齢、高炭水化物食、高脂肪食、飲酒、妊娠など)の影響を受けて、後天的に増悪しV型を呈する(21)。APOA5の遺伝子異常はIV型(VLDLが蓄積)を呈することも多く、動脈硬化のリスクとなることも知られているため(22,23)、急性膵炎だけでなく動脈硬化予防にも注意が必要である。治療上は

環境要因の管理が大切であり、-3系多価不飽和脂肪酸製剤が有効なケースも報告されている(24)。

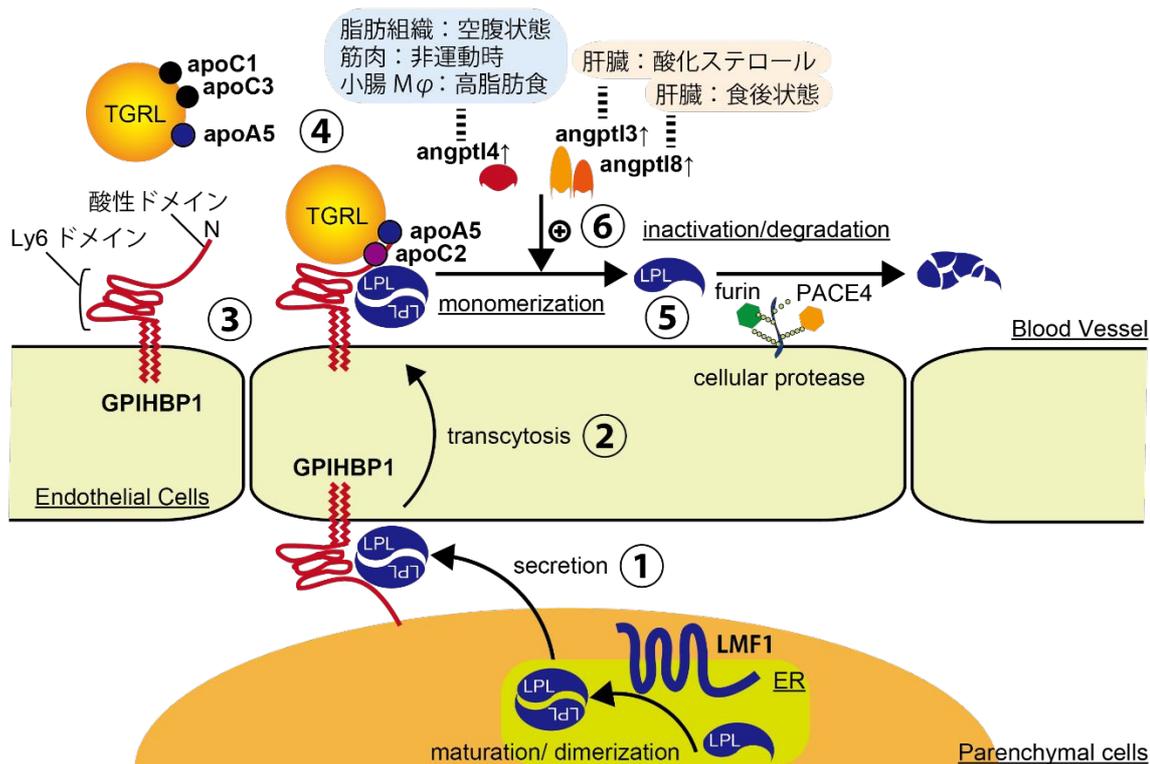


図2：LPLとその関連蛋白の異常は、高カイロミクロン血症の原因となる

LPLは、血管内皮細胞の血管腔側に繫留し、CMやVLDLなどのTGリッチリポ蛋白(TGRL)を代謝している。このLPLの機能には以下のステップが必要である。

- ① 脂肪細胞や筋細胞などの間質細胞 (Parenchymal cells) でのLPLの合成と分泌 (LPLの小胞体 (ER) でのダイマー化/成熟が必要であり、これを促進する蛋白 LMF1 が必須)
- ② LPLのトランスサイトシス (血管内皮細胞の間質側のGPIHBP1がLPLを捕捉し、LPLを血管腔側へ移動)
- ③ LPLの血管腔側への繫留 (tethering) (GPIHBP1がLy6ドメインと酸性ドメインでLPLと結合しLPLを血管内皮表面に繫留)
- ④ 血中のTGRLの血管内皮細胞表面への停留 (margination) (GPIHBP1は酸性ドメインでapoA5を介してTGRLと結合 (この反応はapoC1やapoC3によって阻害)。GPIHBP1はTGRLとLPLの橋渡しをしている)
- ⑤ LPLの不活性化 (モノマー化のあと細胞由来プロテアーゼ (furin (PCSK3), PACE4 (PCSK6) により分解され不活性化)。
- ⑥ ⑤の過程のangptlファミリー蛋白 (angptl3, angptl4, angptl8) による促進 (angptlファミリーはそれぞれ特徴的な転写制御を受けており、LPL活性を様々な組織のニーズに合わせて調節している)

3) LPL経路蛋白群に対する自己抗体

遺伝子異常による高CM血症の他に、これらの蛋白に対する自己抗体による高CM血症が知られている。LPL、APOC2に対する自己抗体 (OMIM 118830) (25)の他に、最近、GPIHBP1に対する自己抗体による高CM血症が報告された(26)。原因不明の高CM血症、膠原病合併の高CM血症の際はその可能性を考える。

原発性高CM血症が疑われる場合には、これらの遺伝子・蛋白異常を見分けるための検査や、可能であれば遺伝子検査を行うことが望ましい (表1)。またほとんどの場合劣性遺伝

をとるため、近親婚の家族歴の聴取は重要であり、遺伝性疾患を疑う鍵となる。父と母の出身地を聞くことで血族結婚が判明することもある。

病態（症状、合併症）

その原因となる遺伝子異常の重症度に応じて、あるいは脂肪摂取をどれだけ忌避しているかの個々人の違いに応じて、発症時期は幼小児期あるいは成人期と様々である(9)。環境要因（糖尿病の増悪、アルコール多飲、妊娠など）は増悪の契機となる。重症例では小児期から脂肪摂取後の上腹部痛を繰り返す。例えば、重度なLPL欠損症の場合、授乳中～幼少期などから、著明な高TG血症、膵炎（脂肪摂取時の腹痛発作に注意）、乳糜血清、網膜脂血症、発疹性黄色腫、肝脾腫などを呈する。患者の多くは授乳中～幼少期に発見される（LPL欠損症43症例のうち、13症例は生後1年以内、22症例は10歳未満、8症例は10歳以後に見出されたとの報告もある(5)）。主要な症状を記す。

* 急性膵炎：血清TG値が1,000 mg/dlを越えると急性膵炎の発症リスクが高まり、重症例ではほとんどが2,000 mg/dlを超えているとされる。TG > 1,000 mg/dlの症例のうち、約20%程度で急性膵炎を発症するとの報告がある(6,27)。TGが1,000 mg/dl以下でも、急性膵炎のリスクが増加することが報告されており、注意が必要である(28)。高TG血症による急性膵炎は、急性膵炎全体のうち12～22%を占めるとの報告もあり稀ではないが(27,29) (5)、急性膵炎ではTG値が測定されていないことも多く、過小評価されている可能性もある。高CM血症による急性膵炎は、他の原因による急性膵炎と比べて、症状や臨床経過などの点に違いはない。腹痛、悪心、嘔吐、背部痛などの症状に気をつけ、急性膵炎の症例、頑固な腹痛に高TG血症を伴う症例では、高CM血症を鑑別する。

* 乳糜血清：採血した血液が白色ピンク上、そのまま置いておくと上層に白色のクリーム層が浮いてくる。例えば、4,000 mg/dlのTGを含む血清は、4%ミルクと同じような乳糜様外見を呈する(5)。CMは体内で最大のリポ蛋白（75-1,200 nm）であり、比重が軽いため、4、24時間の静置でクリーム層となって上層に浮いてくる。ちなみに、I型高脂血症ではCM単独の増加を反映して下層は透明となるが、V型高脂血症ではVLDLも増加するため下層は白濁している。

* 網膜脂血症：眼底検査で、乳糜色の網膜血管を認める(30)（文献30に写真あり）。血清TG値が4,000 mg/dlを超えると出現することが多い。視力には影響しない。

* 発疹性黄色腫：四肢伸側、臀部、肩などを好発部位として出現・消退する小さな（数mm程度の）ピンクがかかった黄色い発疹である(31)（図3）。CMを貪食した皮膚のマクロファージによるものであり、通常TG値2,000 mg/dl以上で出現、約半数の患者で認める。TG値改善後は、数週間から数ヶ月の経過で消退する。消退する経過では、TGが抜け、コレステロー

ルエステルに富む、赤みがかった病変を呈する(5)。例えば小児ではこの症状により皮膚科で診断されることもある。



35歳男性。家族性 I 型高脂血症（リポ蛋白リパーゼ欠損症）にみられた発疹性黄色腫。

(寺本民生氏提供)

図 3：発疹性黄色腫

「動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症治療ガイド 2013 年版」（日本動脈硬化学会）より引用。

* 肝腫大と脾腫：脂質を貪食した泡沫マクロファージの浸潤による。脾腫は、脂肪制限食などによる血清TG値の改善とともに、速やかに（1週間以内程度）軽快する(5)。

* その他希釈効果などによる検査値異常：偽性低Na血症、低アミラーゼ血症、Hb低値、ビリルビン高値(5)。

* その他の合併症：呼吸困難（感）、神経学的症状（認知症、うつ病、記憶障害）の報告もある(5)。

我が国の診断基準と診断方法の実際

表 1 に診断基準、図 4 に診断と治療のフローチャートを示す(2)。

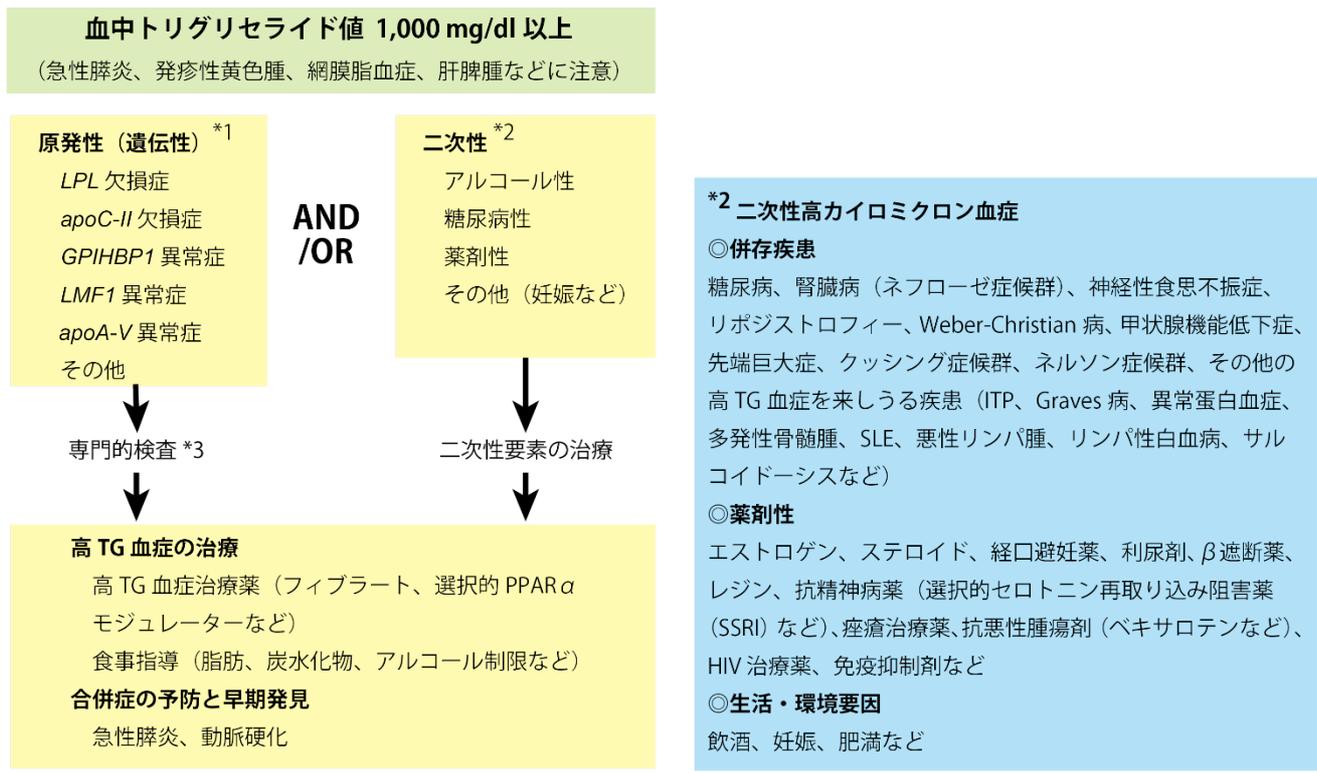
鑑別疾患

鑑別疾患は表 1 に記載の通りである。

なお、二次性と思われる場合でも原発性の原因となる遺伝的素因が隠れている可能性があり注意する。

膠原病を合併している場合には、先に述べた自己抗体による高CM血症を鑑別する(25,26)。

妊娠中の著明な高TG血症の際は原発性高CM血症を鑑別する。妊娠は一般に高脂血症をきたすが（健常者においてもLDL-Cは 1.5 倍程度、TGは 2 倍程度増加する）(32)、原発性高CM血症の患者においては特に高TG血症の増悪と膵炎の合併に注意する。妊娠中の急性膵炎の約半数は高TG血症に起因するとの報告もある(33)。



*1,2 二次性と思われる中でも原発性が隠れていることがあり注意する。
*3 LPL 活性、apoC-II 蛋白、apoA-V 蛋白、自己抗体、遺伝子検査など。

図 4：原発性高カイロミクロン血症の診断と治療のフローチャート

現在の治療法

原発性高CM血症の治療は、急性膵炎の予防のために、TG 1,000 mg/dl以下を目指し(1)、食後でも 1,500 mg/dlを超えないように(2)少しでも血中TG値を下げるのが大切である。

LPL経路の異常を回復し得るような根治的な治療法はない。ヒトLPLの機能獲得型多型 (S447X) をアデノ随伴ウイルスベクターにて一過性に発現する alipogene tiparvovec (Glybera®) が、2012年に欧州初の遺伝子治療薬としてLPL欠損症を対象として認可され(34)、臨床症状と膵炎発症率の軽減が期待されたが、極めて高額な薬価(110万ユーロ)と効果不明確のため、2017年に発売中止となっている。現時点では、環境要因の改善と、その効果は限定的であるが高TG血症治療薬(フィブラート、選択的PPAR モジュレーターなど)を用いる。

高TG血症の悪化の契機となる環境要因、生活背景はよく聴取する。食事（特に、脂肪、炭水化物やアルコールの摂取）、妊娠などの生理的变化、肥満症、糖尿病などの合併、服薬状況（薬剤性の可能性）には特に注意し、環境要因の改善につとめる。

これらの治療の効果は限定的であり、治療抵抗性で膵炎を繰り返してしまうことも多いが、脂肪摂取制限の遵守不良は合併症としての膵炎をより重症化させることから(5)、生活指導と服薬指導含め、難治性疾患としてのケアを生涯にわたって行うことが大切である。

* 脂肪摂取制限：1日 15～20g以下（総カロリーの15%以下）。妊娠中の高CM血症に対して、妊娠中期や後期での1日 2 g以下の脂肪制限が有効であり、新生児にも影響がなかったとの報告もある(5)。

* 中鎖脂肪酸（medium chain triglyceride（MCT））：小腸からの吸収の際にMCTはCMに乗らず直接門脈系に流入するため、乳児にはMCTミルクや脱脂粉乳が、大人でも通常の油脂の代わりにMCTを使った料理がすすめられる。

* 炭水化物摂取制限：炭水化物制限はVLDLの産生を抑える。VLDLとCMは同じLPL経路で代謝されるため、VLDLの抑制はCM代謝の改善につながり得る(35)。

* アルコール摂取制限：エタノールとして1日 20g以下が目安となるが、個人差があり、基本的には禁酒が望ましい。

* 薬物療法：TG降下薬（フィブラート、選択的PPAR モジュレーターなど）が有効な場合もある。基本的には高CM血症に有効な薬剤はないが、VLDL代謝の改善はCM代謝の改善につながり得る(35)。-3系多価不飽和脂肪酸製剤で軽快するケースもあるが、魚油サプリメントによる高CM血症悪化の報告があり注意が必要である(1)。ベキサロテン製剤による脂質異常症（高CM血症や高LDL-C血症）に対して、海外のコンセンサス・ステートメントではフィブラートやスタチンの予防的投与が推奨されている(36)。

* 二次性高CM血症の治療：高CM血症の原因となる後天的な要素を可能な限り除去する（糖尿病やアルコール多飲、肥満症の治療など）。極端な減量は、体重がリバウンドした際には、かえってより重度の高TG血症と急性膵炎を起こす危険があり、注意する。糖尿病合併の場合には、糖尿病治療によって高TG血症が軽快すること、糖尿病治療薬によってTG低下作用に差が出る可能性に留意して、治療薬を選択する。例えばピオグリタゾンが他剤より有効なケースなどもある。

* 急性膵炎の治療：通常の急性膵炎の治療（絶食、低カロリー輸液など）を行う（但し、脂肪製剤の投与や高カロリー輸液は一般的には行わない）。著しい高TG血症が急性膵炎の原因となっている場合には、血漿交換療法も治療の選択肢となる（米国アフェレーシス学会ガイドライン）(37)。他に難治性の再発性高TG血症性急性膵炎（HTGP）に対し、抗酸化療法が有効との報告もあるが(38)、一定した見解はない。特殊なケースでの治療法として、アポリポ蛋白C-II欠損症の場合には、急性膵炎などの緊急時に新鮮凍結血漿の輸血が有効である。アポリポ蛋白C-IIが補充されることにより、血中のTG値は速やかに低下する(10)。

将来の展望

1) 根本的な治療薬について

近年のゲノム研究から高TG血症と関連する遺伝子が多く同定されており、これらの遺伝子を標的としたアンチセンス核酸医薬、モノクローナル抗体製剤の中には、原発性高CM血症への有効性が示唆されているものもある。アポリポ蛋白C-III (APOC3) に対するアンチセンス核酸医薬 (Volanesorsen (ISIS-APOCIII Rx, ISIS 304801)) (39)、diacylglycerol acyl transferase 1 (DGAT1) 阻害薬 (pradigastat) (40)、抗ANGPTL4 抗体 (41)、ANGPTL3 に対する抗体やアンチセンス医薬 (IONIS-ANGPTL3-LRx) (42, 43) が開発されている。このうち Volanesorsen は、健常人での phase 1、高TG血症患者での phase 2 を経て、LPL 欠損症を含む高カイロミクロン血症患者での有効性も示されるなど (38)、今後の臨床応用が期待されていたが、副作用もあり、FDA の認可は得られていない。他に、MTP 阻害薬 (Iomitapide) が高カイロミクロン血症の治療に有効な可能性もあり、長期的な有効性・安全性の検討結果が待たれる (44)。

2) 原因遺伝子について

原発性高CM血症の多くは、まだ原因遺伝子が明らかでない (8)。このようなケースの遺伝子解析からは、新たな原因が見つかる可能性がある。例えば、APOC2 の極度の発現低下も高カイロミクロン血症の原因となりうる事が最近示唆された (アポリポ蛋白C-II 低下症) (45)。新たな原因遺伝子は新たな治療法開発につながる可能性があり、病因の更なる解明が望まれる。

3) 膵炎ハイリスクの指標について

TG > 1,000 mg/dl の症例でも、すべてが急性膵炎となるわけではなく、約 20% 程度しか急性膵炎にならないとの報告もある (6, 27)。血清TG値が 30,000 mg/dl 近くでも急性膵炎にならないケースも報告されている (5)。一方で、マイルドな高TG血症 (TG 1,000 mg/dl 以下) も急性膵炎のリスクになりうる (28)。血清TG値と急性膵炎の重症度も必ずしも関連しない (46)。どのような臨床的特徴の高CM血症が膵炎のリスクが高いかがわかれば、そのような患者を重点的に治療することが可能となるであろう。

4) 動脈硬化ハイリスクの指標について

高CM血症が動脈硬化のリスクとなるかについては、これまでも議論があったが (2)、疫学的には、著しいTG高値は急性膵炎のリスクであると同時に動脈硬化のリスクでもある (28)。遺伝疫学的研究からも、高TG血症や高CM血症をきたす遺伝子異常 (APOA5 など) は、動脈硬化のリスクともなることが報告されている (22, 23)。例えば、APOA5 は早発性冠動脈疾患のリスク遺伝子として LDLR (LDL 受容体) に次ぐリスクであると報告されている (23)。高CM血症の動脈硬化惹起性は、原因となる遺伝子異常に依存している可能性もあり、今後の解明が待た

れる。現時点での臨床的には、動脈硬化の合併に注意し、危険因子を管理することが重要となる。

おわりに

原発性高CM血症の原因遺伝子は完全には明らかではなく、根本的な治療もなく、厳しい脂肪摂取制限などを生涯にわたり行なってもなお、急性膵炎を繰り返すケースも多い。このような背景から、原発性高CM血症は難病指定されている（表1）。原発性が疑われる場合には専門医に紹介し、専門的な検査をすすめることが望ましい。紹介基準としては、日本動脈硬化学会の「脂質異常症診療ガイド2018年版」にもある通り、急性膵炎のリスクの高くなるTG > 500 mg/dlが目安となり、随時でもTG>1,000 mg/dlは要注意である。厚労省を中心とした「原発性高脂血症に関する調査研究班」では、現在、PROLIPID研究という全国レベルでの原発性高脂血症患者の登録調査研究を行っている。希少疾患の疫学にはシステマティックな症例蓄積が必須である。膵炎や動脈硬化ハイリスク群を見分けるための診断指標同定、原因遺伝子の解明、新たな治療薬の開発などは喫緊の課題である。

参考文献

1. Burnett JR, Hooper AJ, Hegele RA. Familial Lipoprotein Lipase Deficiency. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2018 Oct 27]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1308/>
2. Gotoda T, Shirai K, Ohta T, Kobayashi J, Yokoyama S, Oikawa S, et al. Diagnosis and management of type I and type V hyperlipoproteinemia. *J Atheroscler Thromb.* 2012;19(1):1- 12.
3. Bhattacharya S, Redgrave TG. The content of apolipoprotein B in chylomicron particles. *J Lipid Res.* 1981 Jul;22(5):820- 8.
4. Phillips ML, Pullinger C, Kroes I, Kroes J, Hardman DA, Chen G, et al. A single copy of apolipoprotein B-48 is present on the human chylomicron remnant. *J Lipid Res.* 1997 Jun;38(6):1170- 7.
5. Brunzell JD, Deeb SS. Familial lipoprotein lipase deficiency, apoC-II deficiency, and hepatic lipase deficiency. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 2001;2:2789- 816.
6. 村勢敏郎. 高脂血症診療ガイド (第2版). 文光堂; 2012.
7. Brahm A, Hegele RA. Hypertriglyceridemia. *Nutrients.* 2013 Mar;5(3):981- 1001.
8. Surendran RP, Visser ME, Heemelaar S, Wang J, Peter J, Defesche JC, et al. Mutations in LPL, APOC2, APOA5, GPIHBP1 and LMF1 in patients with severe hypertriglyceridaemia. *J Intern Med.* 2012 Aug;272(2):185- 96.

9. Havel RJ, Kane JP. Chapter 114: Introduction: Structure and Metabolism of Plasma Lipoproteins. In: Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A, et al., editors. *The Online Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill; 2001.
10. Breckenridge WC, Little JA, Steiner G, Chow A, Poapst M. Hypertriglyceridemia associated with deficiency of apolipoprotein C-II. *N Engl J Med*. 1978 Jun;298(23):1265- 73.
11. Yamamura T, Sudo H, Ishikawa K, Yamamoto A. Familial type I hyperlipoproteinemia caused by apolipoprotein C-II deficiency. *Atherosclerosis*. 1979 Sep;34(1):53- 65.
12. Péterfy M, Ben-Zeev O, Mao HZ, Weissglas-Volkov D, Aouizerat BE, Pullinger CR, et al. Mutations in LMF1 cause combined lipase deficiency and severe hypertriglyceridemia. *Nat Genet*. 2007 Dec;39(12):1483- 7.
13. Ioka RX, Kang M-J, Kamiyama S, Kim D-H, Magoori K, Kamataki A, et al. Expression cloning and characterization of a novel glycosylphosphatidylinositol-anchored high density lipoprotein-binding protein, GPI-HBP1. *J Biol Chem*. 2003 Feb;278(9):7344- 9.
14. Beigneux AP, Davies BSJ, Gin P, Weinstein MM, Farber E, Qiao X, et al. Glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein-binding protein 1 plays a critical role in the lipolytic processing of chylomicrons. *Cell Metab*. 2007 Apr;5(4):279- 91.
15. Pennacchio LA, Olivier M, Hubacek JA, Cohen JC, Cox DR, Fruchart JC, et al. An apolipoprotein influencing triglycerides in humans and mice revealed by comparative sequencing. *Science*. 2001 Oct;294(5540):169- 73.
16. Rios JJ, Shastry S, Jasso J, Hauser N, Garg A, Bensadoun A, et al. Deletion of GPIHBP1 causing severe chylomicronemia. *J Inherit Metab Dis*. 2012 May;35(3):531- 40.
17. Adeyo O, Goulbourne CN, Bensadoun A, Beigneux AP, Fong LG, Young SG. Glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein-binding protein 1 and the intravascular processing of triglyceride-rich lipoproteins. *J Intern Med*. 2012 Dec;272(6):528- 40.
18. Cefalù AB, Noto D, Arpi ML, Yin F, Spina R, Hilden H, et al. Novel LMF1 nonsense mutation in a patient with severe hypertriglyceridemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Nov;94(11):4584- 90.
19. Marçais C, Verges B, Charrière S, Pruneta V, Merlin M, Billon S, et al. ApoA5 Q139X truncation predisposes to late-onset hyperchylomicronemia due to lipoprotein lipase impairment. *J Clin Invest*. 2005 Oct;115(10):2862- 9.
20. Albers K, Schlein C, Wenner K, Lohse P, Bartelt A, Heeren J, et al. Homozygosity for a partial deletion of apoprotein A-V signal peptide results in intracellular missorting of the protein and chylomicronemia in a breast-fed infant. *Atherosclerosis*. 2014 Mar;233(1):97- 103.
21. Talmud PJ. Rare APOA5 mutations--clinical consequences, metabolic and functional effects: an ENID review. *Atherosclerosis*. 2007 Oct;194(2):287- 92.

22. Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio E, et al. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet*. 2010 May;375(9726):1634- 9.
23. Do R, Stitzel NO, Won H-H, Jørgensen AB, Duga S, Angelica Merlini P, et al. Exome sequencing identifies rare LDLR and APOA5 alleles conferring risk for myocardial infarction. *Nature*. 2015 Feb;518(7537):102- 6.
24. Priore Oliva C, Pisciotta L, Li Volti G, Sambataro MP, Cantafora A, Bellocchio A, et al. Inherited apolipoprotein A-V deficiency in severe hypertriglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005 Feb;25(2):411- 7.
25. Kihara S, Matsuzawa Y, Kubo M, Nozaki S, Funahashi T, Yamashita S, et al. Autoimmune hyperchylomicronemia. *N Engl J Med*. 1989 May;320(19):1255- 9.
26. Beigneux AP, Miyashita K, Ploug M, Blom DJ, Ai M, Linton MF, et al. Autoantibodies against GPIHBP1 as a Cause of Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2017 27;376(17):1647- 58.
27. Ewald N, Hardt PD, Kloer H-U. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis: presentation and management. *Curr Opin Lipidol*. 2009 Dec;20(6):497- 504.
28. Pedersen SB, Langsted A, Nordestgaard BG. Nonfasting Mild-to-Moderate Hypertriglyceridemia and Risk of Acute Pancreatitis. *JAMA Intern Med*. 2016 Dec;176(12):1834- 42.
29. Sekimoto M, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M, et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, natural history, and outcome predictors in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2006;13(1):10- 24.
30. Kumar J, Wierzbicki AS. Images in clinical medicine. Lipemia retinalis. *N Engl J Med*. 2005 Aug;353(8):823.
31. Nayak KR, Daly RG. Images in clinical medicine. Eruptive xanthomas associated with hypertriglyceridemia and new-onset diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2004 Mar;350(12):1235.
32. Amundsen AL, Khoury J, Iversen PO, Bergei C, Ose L, Tonstad S, et al. Marked changes in plasma lipids and lipoproteins during pregnancy in women with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2006 Dec;189(2):451- 7.
33. Papadakis EP, Sarigianni M, Mikhailidis DP, Mamopoulos A, Karagiannis V. Acute pancreatitis in pregnancy: an overview. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011 Dec;159(2):261- 6.
34. Gaudet D, Méthot J, Déry S, Brisson D, Essiembre C, Tremblay G, et al. Efficacy and long-term safety of alipogene tiparvovec (AAV1-LPLS447X) gene therapy for lipoprotein lipase deficiency: an open-label trial. *Gene Ther*. 2013 Apr;20(4):361- 9.
35. Brunzell JD, Hazzard WR, Porte D, Bierman EL. Evidence for a common, saturable, triglyceride removal mechanism for chylomicrons and very low density lipoproteins in man. *J Clin Invest*. 1973 Jul;52(7):1578- 85.

36. Scarisbrick JJ, [Morris S](#), Azurdia R, Illidge T, [Parry E](#), [Graham-Brown R](#), [Cowan R](#), [Gallop-Evans E](#), [Wachsmuth R](#), [Eagle M](#), [Wierzbicki AS](#), [Sorani H](#), [Whittaker S](#), [Wain EM](#). U.K. consensus statement on safe clinical prescribing of bexarotene for patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol*. 2013;168(1):192-200.
37. Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice--evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher*. 2010;25(3):83- 177.
38. Heaney AP, Sharer N, Rameh B, Braganza JM, Durrington PN. Prevention of recurrent pancreatitis in familial lipoprotein lipase deficiency with high-dose antioxidant therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Apr;84(4):1203- 5.
39. Gaudet D, Brisson D, Tremblay K, Alexander VJ, Singleton W, Hughes SG, et al. Targeting APOC3 in the familial chylomicronemia syndrome. *N Engl J Med*. 2014 Dec;371(23):2200- 6.
40. Meyers CD, Tremblay K, Amer A, Chen J, Jiang L, Gaudet D. Effect of the DGAT1 inhibitor pradigastat on triglyceride and apoB48 levels in patients with familial chylomicronemia syndrome. *Lipids Health Dis*. 2015 Feb;14:8.
41. Dewey FE, Gusarova V, O' Dushlaine C, Gottesman O, Trejos J, Hunt C, et al. Inactivating Variants in ANGPTL4 and Risk of Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2016 Mar;374(12):1123- 33.
42. Dewey FE, Gusarova V, Dunbar RL, O' Dushlaine C, Schurmann C, Gottesman O, et al. Genetic and Pharmacologic Inactivation of ANGPTL3 and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017 20;377(3):211- 21.
43. Graham MJ, Lee RG, Brandt TA, Tai L-J, Fu W, Peralta R, et al. Cardiovascular and Metabolic Effects of ANGPTL3 Antisense Oligonucleotides. *N Engl J Med*. 2017 20;377(3):222- 32.
44. Brahm AJ, Hegele RA. Chylomicronaemia--current diagnosis and future therapies. *Nat Rev Endocrinol* 2015 11(6):352-62.
45. Takase S, Osuga J, Fujita H, Hara K, Sekiya M, Igarashi M, et al. Apolipoprotein C-II deficiency with no rare variant in the APOC2 gene. *J Atheroscler Thromb*. 2013;20(5):481- 93.
46. Tsuang W, Navaneethan U, Ruiz L, Palascak JB, Gelrud A. Hypertriglyceridemic pancreatitis: presentation and management. *Am J Gastroenterol*. 2009 Apr;104(4):984- 91.

表1：原発性高カイロミクロン血症の診断基準（難病情報センターの診断基準に最新の情報をアップデートしたもの）

< 診断基準 > Definite、Probableを対象とする。

必須条件：(1)及び(2)を認め、鑑別診断（下記D）が除外される。

- (1)血清トリグリセリド値 1,000 mg/dL以上（空腹時採血(食後 12 時間以上)）
(2)カイロミクロンの証明（血清静置試験¹、超遠心法、電気泳動法、HPLC法による）
(*1: 血清を4℃で24~48時間静置した後に、血清の上清にクリーム層を認める)

A．症状 主症状：1～4、副症状：5、6

1. 繰り返す腹痛AND/OR急性膵炎
2. 発疹性黄色腫
3. 網膜脂血症の存在
4. 肝腫大AND/OR脾腫大
5. 呼吸困難感
6. 神経精神症状（認知症、うつ病、記憶障害）

B．検査所見

1. LPL活性・蛋白の欠損あるいは著明な低下（正常の10%以下）。
（ヘパリン静脈注射後血漿(注1)、脂肪組織生検検体、単球由来マクロファージ。）
2. アポリポ蛋白C-IIの欠損あるいは著明な低下（正常の10%以下）。
3. アポリポ蛋白A5の欠損あるいは著明な低下（正常の10%以下）。
4. LPL、ヘパリン、アポリポ蛋白C-IIに対する自己抗体の証明(注2)。

C．遺伝学的検査

1. リポ蛋白リパーゼ遺伝子の変異
2. アポリポタンパクC-I I 遺伝子の変異
3. GPIHBP1 遺伝子の変異
4. LMF1 遺伝子の変異
5. アポリポタンパクA-V遺伝子の変異

D．鑑別診断

1. III型高脂血症
2. 家族性複合型高脂血症（FCHL）
3. 二次性高脂血症（アルコール多飲、ネフローゼ症候群、神経性食思不振症、妊娠、糖尿病、リポジストロフィー、ウェーバー・クリスチャン（Weber-Christian）病、甲状腺機能低下症、先端巨大症、クッシング症候群、ネルソン症候群、薬剤（エストロゲン、ステロイド、利尿薬、ブロッカー、SSRIなど抗精神病薬、痤瘡治療薬、ベキサロテンなど抗悪性腫瘍剤、HIV治療薬、免疫抑制剤など）、その他高TG血症を来す疾患（多発性骨髄腫、全身性エリテマトーデス（SLE）、悪性リンパ腫、サルコイドーシスなど））

< 診断のカテゴリー >

Definite（確定診断）：必須条件に、BあるいはCのいずれかの異常（疾患関連あり）が確認された場合。

Probable（臨床的診断）：必須条件に、Aの主症状のいずれかを認める場合。

Possible（疑い例）：必須条件のみ、あるいは、必須条件にAの副症状を認める場合。

(注1) 活性型のLPLは毛細血管内皮細胞表面に静電的に結合して係留されているため、ヘパリンを静注することによって初めて流血中に出現する。そのため通常、ヘパリン(10~50 U/kg(2)、60~100 U/kg(5))静注10~15分後の血漿中のLPL活性と蛋白量を測定して診断が行われる。GPIHBP1欠損症の場合は、その前後のタイムポイントでの測定が有用である可能性もある。ヘパリン静注後血漿中の総リパーゼ活性のうちLPLによるものは約1/3で、残りのほとんどは肝性トリグリセリドリパーゼ（HTGL）によるものであるため、LPL活性の分別測定のためには抗LPL抗体や抗HTGL抗体が必要となるが、硫酸プロタミンや1M

NaClにてLPLを失活させる方法もある。安定した合成基質が必要とされるなど熟練を要したが、現在では研究用として測定キットも市販されており、また蛋白量の測定も一般臨床検査として採用されている。
(注2) 本文中に記載の通り、最近GPIHBP1 に対する自己抗体による高CM血症が報告された。

脳腱黄色腫症

要約（500字程度）

脳腱黄色腫症は *CYP27A1* 遺伝子変異を原因とする常染色体劣性の遺伝性疾患である。*CYP27A1* 遺伝子は 27-水酸化酵素をコードしており、脳腱黄色腫症患者では本酵素活性が著しく低下している。その結果、血清コレステロールが上昇し、脳、脊髄、腱、水晶体、血管などの全身臓器にコレステロールが沈着することにより、様々な臓器障害をきたす。本症の臨床症状は、腱黄色腫、新生児期の胆汁うっ滞、小児期の難治性下痢、若年性白内障・冠動脈疾患・骨粗鬆症といった全身症状と、精神発達遅滞・認知症、小脳性運動失調、てんかん、錐体路症状、錐体外路症状、末梢神経障害といった神経症状に大別される。病型には、多彩な臨床症状を呈する古典型、痙性対麻痺を主徴とする脊髄型、神経症状を認めない非神経型、新生児胆汁うっ滞型がある。診断は、臨床症状から本症を疑い血清コレステロール値の上昇を確認する。*CYP27A1* 遺伝子検査により確定診断を行うことが望ましい。治療としてはケノデオキシコール酸の有効性が確立している。早期治療により良好な経過をとりうるが、治療が遅れると重篤な後遺症を残す。脳腱黄色腫症は治療可能な疾患であり、早期診断・治療が非常に重要である。

はじめに

脳腱黄色腫症は古くから知られている脂質代謝異常症であるが、その臨床像は多様であり未診断例が非常に多い。本症はケノデオキシコール酸などによる疾患修飾療法が可能な疾患であり、早期診断・治療が非常に重要である。本稿では、最近実施された本邦における全国調査結果¹⁾、最新の診断基準・診療ガイドライン²⁾を含め、脳腱黄色腫症についての最近の知見を概説する。

疾患の概要（特徴・合併症・自然予後など）

脳腱黄色腫症は、*CYP27A1* 遺伝子変異を原因とする常染色体劣性の遺伝性疾患で³⁻⁶⁾、主にコレステロールが全身臓器に沈着することにより様々な臓器障害が惹起される。臨床病型は、多彩な臨床症状を呈する古典型⁷⁻¹⁰⁾、痙性対麻痺を主徴とする脊髄型^{1,8,11-14)}、神経症状を認めない非神経型¹⁾、新生児胆汁うっ滞型^{9,15-17)}に分類される(表1)^{1,2)}。典型的な古典型脳腱黄色腫症は、小児期に慢性の下痢、白内障、精神発達遅滞/退行、てんかん、歩行障害などで発症することが多い。腱黄色腫(図1)は20歳代に生じることが多くアキレス腱に好発するが、黄色腫を認めない例も稀ではない。若年性の骨粗鬆症や冠動脈疾患の合併も多い。未治療のまま経過すると進行性の神経症状により、高度の日常生活動作障害を呈する。



図1. 脳腱黄色腫患者のアキレス腱黄色腫 (Intern Med 53: 2725-2729, 2014¹⁸⁾より転載). (A) 肉眼所見.(B) 単純レントゲン.(C) MRI T1 強調像.

表 1 . 脳腱黄色腫症の病型

病 型	特 徴
古典型	小児期に下痢や白内障で発症することが多く、腱黄色腫、冠動脈疾患、骨粗鬆症、進行性の神経・精神症状など多彩な臨床症状を呈する病型。 神経・精神症状としては、精神発達遅滞、認知機能障害、小脳症状、錐体路症状、錐体外路症状、けいれん、脊髄性感覚障害、末梢神経障害などを認める。
脊髄型	成人期発症で、亜急性から慢性に経過する痙性対麻痺を主症状とする病型。 血清コレステロール値は古典型よりも低値であることが多い。
非神経型	腱黄色腫など非神経症状のみを呈する病型。 家族性高コレステロール血症やシトステロール血症との鑑別が必要。
新生児胆汁うっ滞型	新生児期新生児～乳児期の遷延性黄疸・胆汁うっ滞を呈する病型。 将来的に他の病型に移行する可能性がある。

疾患頻度

「脳腱黄色腫症の実態把握と診療ガイドライン作成に関する研究」班が実施した全国調査では、2012年9月～2015年8月の3年間に日本全国で40例の脳腱黄色腫症患者の存在が確認された¹⁾。また、これまでに本邦から約60例の本症患者の報告がある。一方、ExAC (The Exome Aggregation Consortium)のデータベースを用いた *CYP27A1* 遺伝子変異の検討による本症の頻度は、東アジア人で64,267～64,712人に1人と推測されており¹⁹⁾、本邦の潜在的な患者数は1,000人以上である可能性がある。現在 PROLIPID という全国レベルでの原発性高脂血症患者の登録調査研究が実施されており、脳腱黄色腫症に関しても今年度から登録が開始される。

遺伝学

CYP27A1 が脳腱黄色腫症の原因遺伝子であり、患者は *CYP27A1* 遺伝子変異をホモ接合体または複合ヘテロ接合体で有する。これまでに50種類以上の変異が報告されており、ミスセンス変異が65%、ナンセンス変異が20%、欠失・挿入変異が16%、スプライス変異が18%を占める²⁰⁾。日本人では、c.1214G>A (p.R405Q)が31.6%、c.1421G>A (p.R474Q)が26.3%、c.435G>T (p.G145=)が15.8%と頻度が高いことが全国調査で明らかになっている¹⁾。本症の遺伝形式は常染色体劣性であり、ヘテロ接合体の保因者が臨床症状を呈した報告はない。

病態

CYP27A1 遺伝子は、27-水酸化酵素をコードしており、脳腱黄色腫症の患者では本酵素活性が著しく低下している。27-水酸化酵素は、肝臓における一次胆汁酸の合成に必須の酵素であり、酵素欠損によりケノデオキシコール酸などの胆汁酸の合成障害をきたす(図2)。また、ケノデオキシコール酸によるコレステロール分解へのネガティブフィードバックが消失するため、コレステロール・胆汁アルコールの産生が助長される(図2)²¹⁾。上昇したコレステロールが脳、脊髄、腱、水晶体、血管などの全身臓器に沈着し、様々な臓器障害を惹起する。下痢や胆汁うっ滞は、ケノデオキシコール酸の欠乏や胆汁アルコールの上昇などの機序によると推測される。

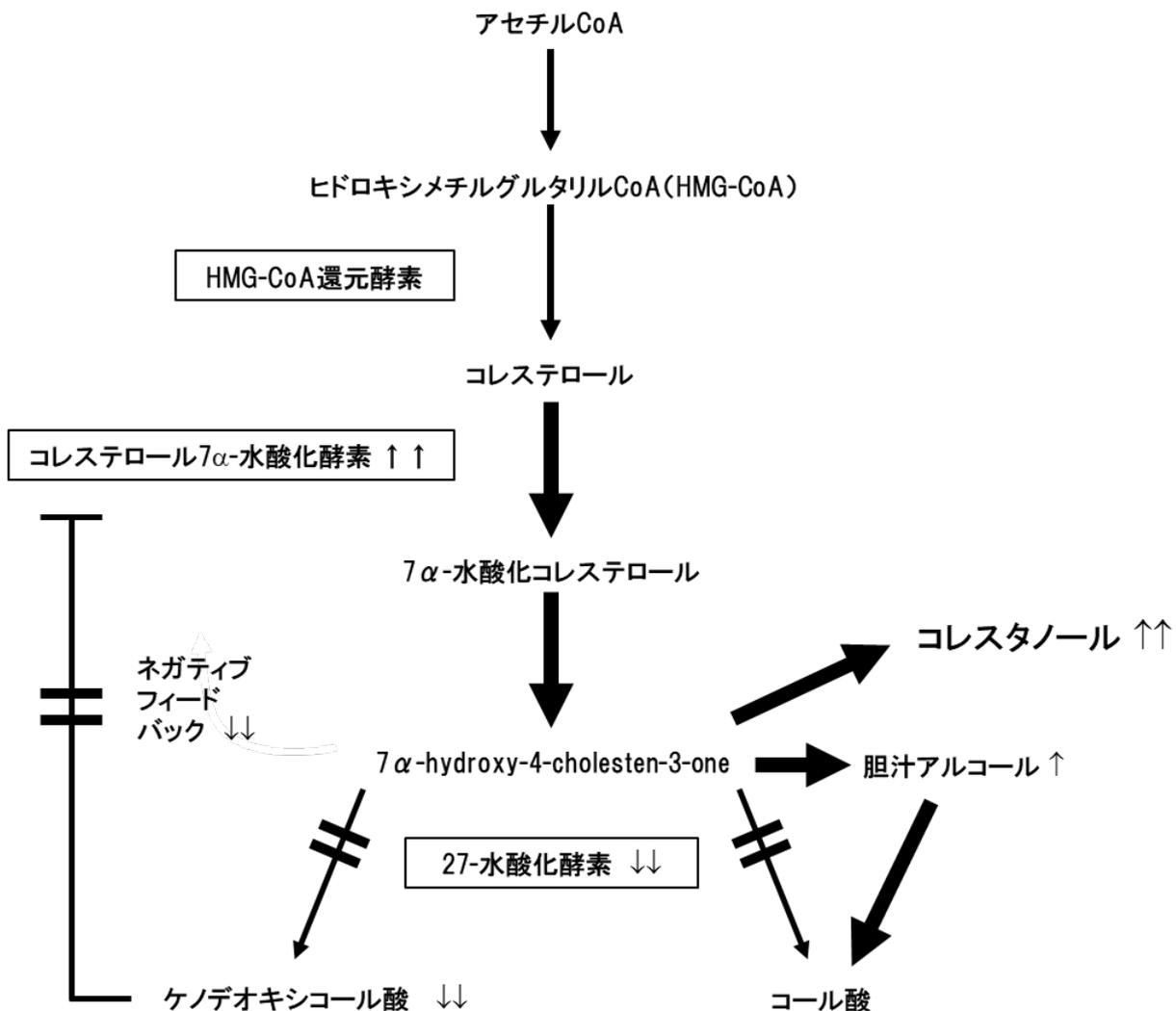


図2 脳腱黄色腫症の病態（脳腱黄色腫症診療ガイドライン 2018²⁾より転載）

本症患者は *CYP27A1* 遺伝子変異により 27-水酸化酵素活性が著減している．その結果，ケノデオキシコール酸の産生が低下し，血清中コレスタノールが上昇する．ケノデオキシコール酸低下によりコレステロール7-水酸化酵素へのネガティブフィードバックが減少するため，血清中コレスタノールは更に上昇する．上昇したコレスタノールが全身臓器に沈着し臓器障害を惹起する．

我が国の診断基準と診断方法の実際

現在指定難病の認定に用いられている旧診断基準は難病センターのホームページ (http://www.nanbyou.or.jp/upload_files/File/263-201704-kijyun.pdf) で参照可能である．2018年に改訂された新しい診断基準^{1,2)}を表2に示す．

表2．脳腱黄色腫症の診断基準

A 症状

1. 臍黄色腫
2. 進行性の神経症状*または精神発達遅滞
3. 若年発症の白内障
4. 若年発症の冠動脈疾患
5. 小児～若年発症の慢性の下痢
6. 若年発症の骨粗鬆症
7. 新生児～乳児期の遷延性黄疸・胆汁うっ滞

*進行性の神経症状としては、認知機能障害、小脳症状、錐体路症状、錐体外路症状、けいれん、脊髄性感覚障害、末梢神経障害などの頻度が高い

B 生化学的検査所見

血清コレステロール濃度 4.5 $\mu\text{g/mL}$ 以上

(健常者の平均値 \pm SD: 2.35 \pm 0.73 $\mu\text{g/mL}$)

C 遺伝学的検査

CYP27A1 遺伝子の変異

(変異をホモ接合体または複合ヘテロ接合体で認める)

D 鑑別診断

以下の疾患による血清コレステロール高値を除外する。

- 家族性高コレステロール血症
- シトステロール血症
- 閉塞性胆道疾患
- 甲状腺機能低下症

上記疾患の鑑別が困難な場合や上記疾患と脳臍黄色腫症の合併が否定できない場合は、*CYP27A1* 遺伝子検査を実施する。*CYP27A1* 遺伝子の病原性変異が確認された場合は、上記の疾患を合併していても脳臍黄色腫症の診断が可能である。

< 診断のカテゴリー >

Definite: A の 1 項目以上 + B + C + D

Probable: A の 1 項目以上 + B + D

Possible: A の 1 項目以上 + B

臍黄色腫、進行性の神経症状または精神発達遅滞、若年発症の白内障・下痢・冠動脈疾患・骨粗鬆症、新生児～乳児期の遷延性黄疸・胆汁うっ滞など本症を疑う症状を認めた場合、血清コレステロールの測定を行う。血清コレステロールは外注検査が可能であるが保険収載はされていない。血清コレステロールが上昇 (4.5 $\mu\text{g/mL}$ 以上) しており、他疾患が否定されれば Probable、さらに *CYP27A1* 遺伝子の変異が証明されれば Definite の診断となる。

鑑別診断

家族性高コレステロール血症とシトステロール血症は、臍黄色腫と血清コレステロール高値を呈するため、脳臍黄色腫症の重要な鑑別疾患である。但し、これらの疾患では、神経・精神症状、胆汁うっ滞、慢性の下痢、白内障、骨粗鬆症を呈することはほとんどないため、これらの症状を認める場合は脳臍黄色腫症が強く疑われる。また、脳臍黄色腫症では、家族性高コレステロール血症やシトステロール血症のような著明な高 LDL コレステロール血症を呈する事はない。この他、閉塞性胆道疾患や甲状腺機能低下症で血清コレステロールが上昇する場合があります。神経症状の観点からは、脊髄小脳

変性症や痙性対麻痺との鑑別が重要である。原因が特定できない小脳性運動失調症や痙性麻痺の症例，特に MRI で小脳歯状核，淡蒼球，皮質脊髓路，小脳脚，脳室周囲白質（図 3A）^{1,7,22,23}，または頸髄～胸髄の側索および後索（図 3B）^{11,12} に T2 強調像高信号を認める症例では，本症を疑い血清コレステロールの測定を実施する必要がある。また，原因が特定できない新生児～乳児期の遷延性黄疸・胆汁うっ滞でも本症を念頭に精査を進める必要がある。

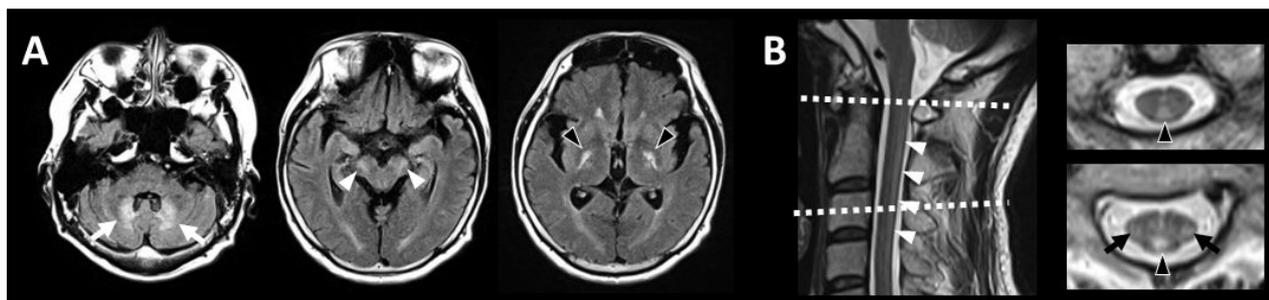


図 3 脳髄黄色腫症患者の MRI 所見 (A) 脳 MRI FLAIR 画像 (Intern Med 53: 2725-2729, 2014¹⁸)より転載). 小脳歯状核 (白矢印), 皮質脊髓路 (白矢頭), 淡蒼球 (黒矢頭) に高信号を認める。(B) 脊髄 MRI T2 強調画像 (神経内科 86: 368-373, 2017²⁴)より転載). 頸髄後索 (黒矢頭) および側索 (黒矢印) に長軸方向に長い高信号 (白矢頭) を認める。

現在の治療法

疾患修飾療法の中心は，著減しているケノデオキシコール酸の補充（保険適応外）である。ケノデオキシコール酸投与により胆汁酸合成経路の律速酵素であるコレステロール7- α -水酸化酵素へのネガティブフィードバック（図 2）が正常化し，血清コレステロールの上昇や尿中への胆汁アルコール排泄増加といった生化学的検査異常が改善する。また，その結果として組織へのコレステロールの蓄積が抑制される。早期治療により臨床症状の改善も期待できる^{1,25-29}。ケノデオキシコール酸の投与量は成人例では 750 mg/日²⁶，小児例では 15 mg/kg/日²⁹が推奨されている²。HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン製剤，保険適応外）^{1,27,30,31}もコレステロールの産生を抑制することが知られており，多くの症例で治療に用いられているが，臨床的な有用性のエビデンスは十分に蓄積されていない。LDL アフェレシス（保険適応外）も血清コレステロールを低下させることが可能であるが^{1,32-34}，約 2 週間で治療前値に戻ってしまう³⁴ことからケノデオキシコール酸やスタチン製剤による治療効果が不十分な例に実施を検討する。

将来展望

現在本邦で，脳髄黄色腫症に対するケノデオキシコール酸の治療が計画されており，近い将来保険適応になる可能性がある。本邦で実施した全国調査の結果では，本症の診断までに平均で 16.5 ± 13.5 年を要しており，特に小児期の未診断例が多いとが明らかになっている¹。現状では，診断・治療の遅れにより重篤な神経系の後遺症を残している患者が多い。今後，発症早期に診断・治療介入することで本症患者の予後が改善すると期待される。

文献

- 1) Sekijima Y, *et al.* Nationwide survey on cerebrotendinous xanthomatosis in Japan. J Hum Genet **63**: 271-80, 2018
- 2) 脳髄黄色腫症の実態把握と診療ガイドライン作成に関する研究班，原発性高脂血症に関する調査研究班編。脳髄黄色腫症診療ガイドライン 2018.
- 3) Cali JJ, *et al.* Mutations in the bile acid biosynthetic enzyme sterol 27-hydroxylase underlie cerebrotendinous xanthomatosis. J Biol Chem **266**: 7779-83, 1991
- 4) Cali JJ, Russell DW. Characterization of human sterol 27-hydroxylase. A mitochondrial cytochrome P-450 that catalyzes multiple oxidation reaction in bile acid biosynthesis. J Biol Chem **266**: 7774-8, 1991
- 5) 小山信吾，加藤丈夫。脳髄黄色腫症の病態。臨床神経 **56**: 821-6, 2016
- 6) 関島良樹。脳髄黄色腫症の疾患概念と臨床像の多様性。神経内科 **86**: 368-73, 2017

- 7) Verrrips A, *et al.* Clinical and molecular genetic characteristics of patients with cerebrotendinous xanthomatosis. *Brain* **123**: 908-19, 2000
- 8) Pilo-de-la-Fuente B, *et al.* Cerebrotendinous xanthomatosis in Spain: clinical, prognostic, and genetic survey. *Eur J Neurol* **18**: 1203-11, 2011
- 9) Mignarri A, *et al.* A suspicion index for early diagnosis and treatment of cerebrotendinous xanthomatosis. *J Inherit Metab Dis* **37**: 421-9, 2014
- 10) Lee MH, *et al.* Fine-mapping, mutation analyses, and structural mapping of cerebrotendinous xanthomatosis in U.S. pedigrees. *J Lipid Res* **42**: 159-69, 2001
- 11) Verrrips A, *et al.* Spinal xanthomatosis: a variant of cerebrotendinous xanthomatosis. *Brain* **122**: 1589-95, 1999
- 12) Abe R, *et al.* Spinal form cerebrotendinous xanthomatosis patient with long spinal cord lesion. *J Spinal Cord Med* **39**: 726-9, 2016
- 13) Yanagihashi M, *et al.* Late-onset spinal form xanthomatosis without brain lesion: a case report. *BMC Neurol* **16**: 21, 2016
- 14) Nicholls Z, *et al.* Diagnosis of spinal xanthomatosis by next-generation sequencing: identifying a rare, treatable mimic of hereditary spastic paraparesis. *Pract Neurol* **15**: 280-3, 2015
- 15) Clayton PT, *et al.* Mutations in the sterol 27-hydroxylase gene (CYP27A) cause hepatitis of infancy as well as cerebrotendinous xanthomatosis. *J Inherit Metab Dis* **25**: 501-13, 2002
- 16) von Bahr S, *et al.* Mutation in the sterol 27-hydroxylase gene associated with fatal cholestasis in infancy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **40**: 481-6, 2005
- 17) Pierre G, *et al.* Prospective treatment of cerebrotendinous xanthomatosis with cholic acid therapy. *J Inherit Metab Dis* **31 Suppl 2**: S241-5, 2008
- 18) Yoshinaga T, *et al.* Clinical and Radiological Findings of a Cerebrotendinous Xanthomatosis Patient with a Novel p.A335V Mutation in the CYP27A1 Gene. *Intern Med* **53**: 2725-9, 2014
- 19) Appadurai V, *et al.* Apparent underdiagnosis of Cerebrotendinous Xanthomatosis revealed by analysis of ~60,000 human exomes. *Mol Genet Metab* **116**: 298-304, 2015
- 20) Gallus GN, *et al.* Clinical and molecular diagnosis of cerebrotendinous xanthomatosis with a review of the mutations in the CYP27A1 gene. *Neurol Sci* **27**: 143-9, 2006
- 21) Makishima M, *et al.* Identification of a nuclear receptor for bile acids. *Science* **284**: 1362-5, 1999
- 22) Barkhof F, *et al.* Cerebrotendinous xanthomatosis: the spectrum of imaging findings and the correlation with neuropathologic findings. *Radiology* **217**: 869-76, 2000
- 23) De Stefano N, *et al.* Magnetic resonance imaging and spectroscopic changes in brains of patients with cerebrotendinous xanthomatosis. *Brain* **124**: 121-31, 2001
- 24) 吉長恒明, 関島良樹. 脳腱黄色腫症の画像所見の特徴. *神経内科* **86**: 368-73, 2017
- 25) van Heijst AF, *et al.* Chronic diarrhoea as a dominating symptom in two children with cerebrotendinous xanthomatosis. *Acta Paediatr* **85**: 932-6, 1996
- 26) Berginer VM, *et al.* Long-term treatment of cerebrotendinous xanthomatosis with chenodeoxycholic acid. *N Engl J Med* **311**: 1649-52, 1984
- 27) Nakamura T, *et al.* Combined treatment with chenodeoxycholic acid and pravastatin improves plasma cholestanol levels associated with marked regression of tendon xanthomas in cerebrotendinous xanthomatosis. *Metabolism* **40**: 741-6, 1991
- 28) Martini G, *et al.* Long-term bone density evaluation in cerebrotendinous xanthomatosis: evidence of improvement after chenodeoxycholic acid treatment. *Calcif Tissue Int* **92**: 282-6, 2013
- 29) van Heijst AF, *et al.* Treatment and follow-up of children with cerebrotendinous xanthomatosis. *Eur J Pediatr* **157**: 313-6, 1998
- 30) Lewis B, *et al.* Cerebrotendinous xanthomatosis: biochemical response to inhibition of cholesterol synthesis. *Br Med J (Clin Res Ed)* **287**: 21-2, 1983
- 31) Verrrips A, *et al.* Effect of simvastatin in addition to chenodeoxycholic acid in patients

with cerebrotendinous xanthomatosis. *Metabolism* **48**: 233-8, 1999

- 32) Mimura Y, *et al.* Treatment of cerebrotendinous xanthomatosis with low-density lipoprotein (LDL)-apheresis. *J Neurol Sci* **114**: 227-30, 1993
- 33) Dotti MT, *et al.* Normalisation of serum cholestanol concentration in a patient with cerebrotendinous xanthomatosis by combined treatment with chenodeoxycholic acid, simvastatin and LDL apheresis. *Neurol Sci* **25**: 185-91, 2004
- 34) Ito S, *et al.* Combined treatment with LDL-apheresis, chenodeoxycholic acid and HMG-CoA reductase inhibitor for cerebrotendinous xanthomatosis. *J Neurol Sci* **216**: 179-82, 2003

総説 「無ベータリポ蛋白血症(無 リポ蛋白血症)」

要約

無 リポ蛋白血症(ABL)は常染色体劣性遺伝形式を示す稀な疾患である。アポ B 含有リポ蛋白が欠損し、著明な低脂血症を呈する。ミクロソームトリグリセライド転送蛋白(MTP, 遺伝子名 *MTTP*)の欠損(ホモ接合体)により、肝臓における血中へのVLDL分泌、腸管におけるカイロミクロン形成による脂肪吸収が障害される。有棘赤血球症を認め、脂溶性ビタミンの吸収障害により、網膜色素変性症、神経障害を呈する(図1)。MTP欠損の証明には、*MTTP*遺伝子変異の同定が必要である。脂溶性ビタミンの大量補充療法が唯一の治療法である。なお、家族性低 リポ蛋白血症1(FHBL1)のホモ接合体の重症例はABL同様の臨床像を呈する。検査所見上は鑑別困難であり、ABLでは1親等親族には低脂血症を認めないが、FHBL1ホモ接合体の1親等親族には中等度の低脂血症を認めることが参考所見となる。

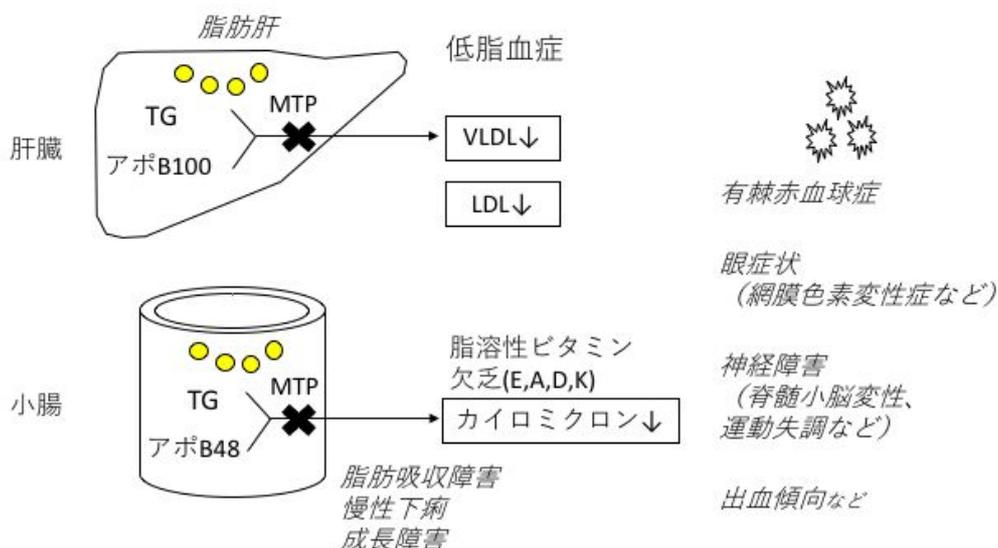


図1. 無ベータリポ蛋白血症

ミクロソームトリグリセライド転送蛋白(MTP, 遺伝子名 *MTTP*)は肝臓や小腸で働き、VLDLやカイロミクロンの合成を助ける酵素である。その欠損(ホモ接合体)は、ベータリポ蛋白とよばれるこれらのアポB含有リポ蛋白の合成・分泌障害に起因する低脂血症を来すだけでなく、トリグリセライド(TG)が分泌されずに細胞内にとどまることに起因する脂肪肝や、脂肪・脂溶性ビタミン吸収障害に起因する様々な合併症(斜体で表示)の原因となる。

はじめに

無 リポ蛋白血症(abetalipoproteinemia; ABL)はアポ B 含有リポ蛋白であるカイロミクロン、VLDL、LDLが欠如して著明な低脂血症を呈する稀な遺伝性疾患である。1950年にBassenとKornzweigにより有棘赤血球・網膜色素変性症・運動失調を呈する症例として報告され(1)、Bassen-Kornzweig症候群とも呼ばれる。1960年にこの疾患に罹患した患者の血清総コレステロールが主に リポ蛋白分画で低下していることが報告され(2)、無 リポ蛋白血症とよばれるようになった。アポ B 含有リポ蛋白の合成に必須なミクロソームトリグリセライド転送蛋白(microsomal triglyceride transfer protein; MTP)活性の欠損が1992年に報告された(3)。1993年にはMTPのサブユニットの1つがクローニングされ、その遺伝子(遺伝子名 *MTTP*)異常がABL患者で報告された(4)。本症はMTP欠損による疾患である(図1)。

疾患の概要(特徴・合併症・自然予後等)

出生時は無症状であるが、授乳開始後から、嘔吐、腹部膨満、脂肪吸収障害による下痢が生じ、栄養障害による成長障害がみられる(2)。脂肪の多い食事を避けることにより、消化器症状は軽減する(2)。小腸上皮細胞の細胞質には脂肪滴が充満し、消化管内視鏡では、小腸の絨毛上皮が白色調を呈

し、snow white duodenum とよばれる。慢性の脂肪吸収障害により、脂溶性ビタミンであるビタミン E, A, D, K は低値を示す。脂溶性ビタミンの欠乏により、思春期までに多彩な神経症状や網膜色素変性などの眼症状を呈する。神経症状は、脊髄小脳変性が特徴で主にビタミン E 欠乏によるとされ、10 歳(～20 歳)頃までに始まる。深部腱反射の低下が初発症状で、早ければ 2～3 歳で出現することが多い。その後、振動覚や位置覚も障害され、失調性歩行となる。しばしば Romberg 徴候を伴う。未治療例の多くは 30 歳前に自力歩行が困難になる。推尺異常や構語障害等の運動障害を伴い、重症例では骨格筋が拘縮し、凹足・内反尖足・脊柱後側彎症を呈するに至るとされる。他に、末梢神経障害、筋症状も報告されている(2)。眼症状は、ビタミン E 欠乏とビタミン A 欠乏によるとされ、網膜色素変性症が特徴的である。最初に夜盲や色覚異常がみられる。次第に視力低下や視野障害を来すこともある。また、有棘赤血球(acanthocyte)を 50%以上の赤血球で認め、連鎖形成が阻害されるため、血沈は著明に延長する。貧血も報告されており、脂肪吸収障害に続発する鉄、葉酸、その他の栄養素の欠乏によるものとされている(2,5)。肝臓では、VLDL の合成・分泌が障害され、肝臓に脂肪が蓄積し脂肪肝になる。脂肪肝炎や肝硬変を合併したケースも報告されており、注意が必要である(6)。この中には中鎖脂肪(medium-chain triglyceride: MCT)投与が肝硬変を誘発した可能性のあるケースもあり、MCT 投与にあたっては注意が必要である(2)。その他、ビタミン K 欠乏による出血傾向(プロトロンビン時間延長)や心筋症による不整脈死の報告もある。進行したケースでは神経・筋障害による自立歩行困難、失明などにより ADL が著しく低下する。ビタミン補充による症状や予後の改善が報告されている。成人期から始めても有効との報告もあるが、症状の回復は期待しにくいいため、早期治療が大切である(2)。治療奏功例で 60 代-70 代まで生存しているという報告もある(5,7,8)。また、妊孕性が保たれていることが報告されている(2,9)。

疾患頻度

100 万人に 1 人以下とされている(10)。世界で約 100 例の症例報告がある(11)。本邦では、1983 年 Akamatsu らにより第 1 例が報告され(12)、以後 10 家系程度が報告されている。遺伝子診断で確定がついているものとしては、3 例の変異が報告されている(13,14)。

遺伝学(病因遺伝子、遺伝形式等)

MTTP 遺伝子変異により発症し、常染色体劣性遺伝形式を呈する。30 以上の *MTTP* 変異が報告されている(10)。約 3 分の 1 に両親の血族結婚を認め、男女比は概ね 1:1 である(11)(3:2 との報告もある(2))。

病態

肝臓ではアポ B100 を含有する VLDL が産生され、小腸ではアポ B48 を含有するカイロミクロンが産生される(図 1)。本症では MTP の遺伝的欠損により、これらの過程が障害されるため、VLDL さらに LDL が欠如するとともに、腸管から吸収される脂肪からカイロミクロンが産生できない。そのため、著明な低脂血症を呈する。カイロミクロンは脂肪や脂溶性ビタミンの吸収を担っているため、その産生障害は、慢性的な下痢と脂溶性ビタミンの欠乏状態を来たす。脂肪吸収障害による栄養障害、脂溶性ビタミン吸収障害に伴う網膜色素変性や神経障害に伴う ADL 低下が特に問題となる。

我が国の診断基準と診断方法の実際

診断基準を表 1 に示す。多くの症例では、乳幼児期に脂肪便や発育障害で診断される。脂溶性ビタミン欠乏による神経症状で発見される場合や成人後の健診で偶然低脂血症を診断されることもある(13)。血中総コレステロール(TC)低値(50mg/dl 未満)、血中トリグリセライド(TG)低値(15mg/dl 未満)の場合で、他の低脂血症が除外できれば本症が疑われる。(ただし、TC, TG 値は症例によるばらつきが大きく、本疾患が MTP 欠損によるアポ B 含有リポ蛋白の分泌障害に起因することを考えると、本来的には LDL-C、アポ B によるスクリーニングの方が望ましい。既報の症例は、LDL-C < 15 mg/dl、アポ B < 10 mg/dl の範囲にあることから(6, 11, 13, 14)、LDL-C < 15 mg/dl、アポ B < 10 mg/dl をスクリーニング基準とするのが望ましい(ただし典型例ではアポ B < 5 mg/dl))。

症状としては、脂肪便や慢性下痢、神経症状の有無、網膜色素変性症の有無を確認する。検査としては、血中アポ B 濃度が欠損レベル(5mg/dl 未満)であることを確認する。また有棘赤血球は 50%以上の赤血球に認める。MTP 欠損の証明には、*MTTP* 遺伝子変異の同定が必要である。

鑑別疾患

二次性低 リポ蛋白血症として 種々の疾患の慢性経過および終末期において低 LDL 血症が出現する。高頻度の疾患として、肝硬変を代表とする慢性肝疾患、甲状腺機能亢進症、慢性膵炎などによる腸管脂肪吸収障害、貧血を来す血液疾患なども LDL が低下することがよく知られている。家族性低 リポタンパク血症 1 (familial hypobetalipoproteinemia ; FHBL1) は常染色体優性遺伝形式であり、アポ B 蛋白の遺伝子異常による短縮アポ B が主たる原因である。ヘテロ接合体 (3000 人に 1 人程度) では網膜色素変性や神経障害をきたすことは無いが、ホモ接合体 (100 万人に 1 人以下) の重症例では ABL と同様の臨床像を呈する。本人の検査所見上は鑑別困難であり、ABL では 1 親等親族には低脂血症を認めないが、FHBL1 ホモ接合体の 1 親等親族には中等度の低脂血症を認めることが参考所見となる。その他に乳幼児の低コレステロール血症に下痢、嘔吐、成長障害を伴う遺伝性疾患の鑑別としてカイロミクロン停滞病 (Anderson 病) がある。非常にまれな疾患で、常染色体劣性遺伝を呈する。カイロミクロンの分泌に重要な Sar1b (secretion-associated and Ras-related GTPase 1B) をコードする *SAR1B* 遺伝子の変異により、カイロミクロン (およびアポ B48) が分泌されず、脂肪便、成長障害、低コレステロール血症を呈する (15)。血中トリグリセライド値は正常である。

現在の治療法

治療の概要を表 2 に示す (8)。下痢を回避するためには脂肪の摂取制限が必要である。総カロリー摂取の 30% 以下 (あるいは 1 日 15 ~ 20 g 以内 (小児では 5g/日以内から始める)) に脂肪摂取を制限する (2, 7, 8, 10, 11, 16)。乳児の栄養障害には、カイロミクロンを経ずに吸収される MCT を投与することがあるが必須ではなく、肝硬変の誘発には注意する必要がある (2, 11)。また、必須脂肪酸が不足しないように配慮する (8)。ビタミン E の経口大量補充療法は、神経症状の発症及び進展遅延に推奨されている (2, 10)。但し、血中ビタミン E レベルは正常化せず、正常下限の 30% までにとどまるといわれている (5, 11)。また、ビタミン E の補充は、その他の脂溶性ビタミンの競合的吸収障害を来すことにより、ビタミン K 欠乏などを助長する可能性があるため注意が必要である (11)。ビタミン E と共にビタミン A の大量投与は、眼症状の予防に有効である (2, 10)。ビタミン D・ビタミン K・鉄・葉酸の補充が必要な場合もあるため血中濃度をモニターする (2, 5, 7, 10, 16)。ビタミン A やビタミン K の補充の場合には、補充によって血中濃度が正常化するといわれている (2, 5)。ビタミン A 毒性には注意する必要がある (8)。血中ビタミン A 値が正常であるにも関わらず、ビタミン A 補充後にビタミン A 毒性を来したケースが報告されている (8)。ビタミン A の治療目標は、毒性を避けるため正常下限にすべきとされ (8)、ビタミン A 補充にあたっては血中カロテン濃度をモニターしながら補充量を調節することが推奨されている (5, 7, 8)。妊婦や妊娠の可能性のある女性の場合にはビタミン A 毒性に特に留意し、投与量が過剰とならないように、まずは補充量を 50% に減量し、カロテンやビタミン A の血中濃度をモニターし投与量を調節しながら補充する (7, 8)。ビタミン A は必須のビタミンであるため、妊娠中であっても補充を中止してはならない (8)。

経過観察にあたり、Hegele らの推奨する経過観察の概要を表 3 に示す (8)。

将来の展望

脂溶性ビタミンの経口大量補充療法が唯一の治療法であるが対症療法にとどまる。根治治療は小腸や肝臓における MTP の発現回復であるが、現時点では技術的に困難であり、画期的な治療法の開発が望まれる。稀な疾患であるため疾患データベースによる遺伝子変異、症状、合併症、治療状況、予後についての情報蓄積も重要な課題である。これらの情報を活用して、例えば遺伝子変異の種類による疾患の重症度の予測や、臨床的特徴をふまえた最適な治療法の選択が可能となれば、患者へのメリットは大きい。

文献

1. Bassen FA, Kornzweig AL. Malformation of the erythrocytes in a case of atypical retinitis pigmentosa. *Blood*. 1950;5(4):381-87.
2. Kane JP, Havel R. Disorders of the biogenesis and secretion of lipoproteins containing the B apolipoproteins. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Vogelstein B, eds. *The Metabolic*

- and Molecular Bases of Inherited Disease. 8 ed. Vol 2. New York, NY: McGraw-Hill; 2001:2717-52.
3. Wetterau JR, Aggerbeck LP, Bouma ME, Eisenberg C, Munck A, Hermier M, et al. Absence of microsomal triglyceride transfer protein in individuals with abetalipoproteinemia. *Science (New York, NY)*. 1992;258(5084):999-1001.
 4. Shoulders CC, Brett DJ, Bayliss JD, Narcisi TM, Jarmuz A, Grantham TT, et al. Abetalipoproteinemia is caused by defects of the gene encoding the 97 kDa subunit of a microsomal triglyceride transfer protein. *Human molecular genetics*. 1993;2(12):2109-16.
 5. Zamel R, Khan R, Pollex RL, Hegele RA. Abetalipoproteinemia: two case reports and literature review. *Orphanet journal of rare diseases*. 2008;3:19.
 6. Di Filippo M, Moulin P, Roy P, Samson-Bouma ME, Collardeau-Frachon S, Chebel-Dumont S, et al. Homozygous MTP and APOB mutations may lead to hepatic steatosis and fibrosis despite metabolic differences in congenital hypocholesterolemia. *Journal of hepatology*. 2014;61(4):891-902.
 7. Lee J, Hegele RA. Abetalipoproteinemia and homozygous hypobetalipoproteinemia: a framework for diagnosis and management. *Journal of inherited metabolic disease*. 2014;37(3):333-9.
 8. Burnett JR, Hooper AJ, Hegele RA. Abetalipoproteinemia. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2018; 1993-2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532447/>
 9. Gaudet LM, MacKenzie J, Smith GN. Fat-soluble vitamin deficiency in pregnancy: a case report and review of abetalipoproteinemia. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*. 2006;28(8):716-9.
 10. Burnett JR, Bell DA, Hooper AJ, Hegele RA. Clinical utility gene card for: Abetalipoproteinaemia--Update 2014. *European journal of human genetics : EJHG*. 2015;23(6).
 11. Berriot-Varoqueaux N, Aggerbeck LP, Samson-Bouma M, Wetterau JR. The role of the microsomal triglyceride transfer protein in abetalipoproteinemia. *Annual review of nutrition*. 2000;20:663-97.
 12. Akamatsu K, Sakaue H, Tada K, Mizukami Y, Yamaguchi S, Tanaka A, et al. A case report of abetalipoproteinemia (Bassen-Kornzweig syndrome)--the first case in Japan. *Japanese journal of medicine*. 1983;22(3):231-6.
 13. Ohashi K, Ishibashi S, Osuga J, Tozawa R, Harada K, Yahagi N, et al. Novel mutations in the microsomal triglyceride transfer protein gene causing abetalipoproteinemia. *Journal of lipid research*. 2000;41(8):1199-204.
 14. Yang XP, Inazu A, Yagi K, Kajinami K, Koizumi J, Mabuchi H. Abetalipoproteinemia caused by maternal isodisomy of chromosome 4q containing an intron 9 splice acceptor mutation in the microsomal triglyceride transfer protein gene. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1999;19(8):1950-5.
 15. Peretti N, Sassolas A, Roy CC, Deslandres C, Charcosset M, Castagnetti J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of chylomicron retention disease based on a review of the literature and the experience of two centers. *Orphanet journal of rare diseases*. 2010;5:24.
 16. Joy TR, Hegele RA. Evidence-based treatment of primary hypo- and hypercholesterolemic disorders. In: Vissers MN, Kastelein JJP and Stroes ES. *Evidence-based management of lipid disorders*. Shrewsbury, UK: Tfm; 2010:51-71
 17. Black DD, Hay RV, Rohwer-Nutter PL, Ellinas H, Stephens JK, Sherman H, Teng BB, Whittington PF, Davidson NO. Intestinal and hepatic apolipoprotein B gene expression in abetalipoproteinemia. *Gastroenterology*. 1991 Aug;101(2):520-8.

表 1 無 リポタンパク血症の診断基準

必須項目

- ・血中総コレステロール 50mg/dL 未満
- ・血中トリグリセリド値 15mg/dL 未満

A . 症状

- 1 . 脂肪便又は慢性下痢
- 2 . 神経症状 (運動失調, 痙性麻痺, 末梢神経障害による知覚低下や腱反射消失など)
- 3 . 網膜色素変性症 (夜盲, 視野狭窄, 視力低下など)

B . 検査所見

- 1 . 血中アポ B 濃度 5mg/dL 未満
- 2 . 有棘赤血球の存在

C . 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

家族性低 リポタンパク血症, カイロミクロン停滞病 (アンダーソン (Anderson) 病), 甲状腺機能亢進症

家族性低 リポタンパク血症ホモ接合体との確実な鑑別は, 本人のデータのみでは困難であり遺伝子変異の同定を要するが, 以下の所見を参考に鑑別可能である。

- ・ 1 ~ 2 親等親族のコレステロール低値

本症は常染色体劣性遺伝であり 1 親等家族に軽度低脂血症を認めないが, 家族性低 リポタンパク血症は常染色体共優性遺伝であるため, ホモ接合体の 1 親等親族 (ヘテロ接合体) に正常の 1/2 程度の低脂血症を認める。両親・兄弟の血清脂質・血中アポ B 濃度、脂溶性ビタミン濃度の測定も参考になる。

D . 遺伝学的検査

MTTP 遺伝子の変異

< 診断のカテゴリー >

Definite : 必須項目を満たす例で, A・B の各 1 項目以上を満たし C の鑑別すべき疾患を除外し, D を満たすもの。

Probable : 必須項目を満たす例で, A・B の 3 項目以上 (B の 1 項目を含む) を満たし, C の鑑別すべき疾患を除外したもの。

1 適切な治療で、正常の成長速度が達成されうるが、治療後でも十分な成長をすることは限らない(7,8).

表2 治療概要(文献8より改変引用)

症状	治療	検討点など
成長障害	適切なカロリー摂取を確保 ¹ (極度の低栄養では MCT 投与を検討(2,7)) 低脂肪食	栄養士に紹介を検討する MCT 投与の際は肝障害・肝硬変の誘発に注意し、長期投与は避ける(2,11) 長鎖脂肪酸は避ける
脂肪便	・総カロリーの10-20%(8) ・総カロリーの30%以下(7,10) ・15-20 g/日以内(2,16) ・小児では5 g/日以内から始める(11) 経口必須脂肪酸の補充(7,8,11)	耐容内のティースプーン1杯以下の多価不飽和脂肪酸の豊富な油(大豆油やオリーブ油など)(7,8,11)
線維化を伴わない脂肪肝 肝線維化、かつ/または肝硬変	脂肪制限 (肝移植されたケースもある(17)) ビタミンE ² ・100-300 IU/kg/日(7,8,10,11) ・1,000-2,000 mg/日(幼児)、5,000-10,000 mg/日(学童期以降の小児から成人)(2) ・2,400-12,000 IU/日(5,16)	早期診断・早期治療がなされれば非常にまれな合併症である ビタミン補充は、経口投与をするべきである(脂溶性ビタミンの経静脈投与は必要ない)。 ビタミンEの補充は、その他の脂溶性ビタミンの競合的吸収阻害を来たすことにより、ビタミンK欠乏などを助長する可能性があるため注意が必要である(10)。
脂溶性ビタミン欠乏	ビタミンA ³ ・100-400 IU/kg/日(5,7,8,16) ビタミンK ・5-35 mg/週(5,7,8,16) ビタミンD ⁴ ・800-1,200 IU/日(7,8)	
貧血	軽度の貧血は一般的に治療の必要はないが、時に脂溶性ビタミンに加えて、ビタミンB12、鉄、葉酸の投与を検討(2,5,7,10,16)	
INR 上昇	ビタミンK補充(上記参照)	
視力異常	ビタミンEやビタミンA補充(上記参照)は、視力障害の進行を停止し、眼の合併症進展を予防(2,8,10)	
構音障害	言語聴覚療法	ビタミンE早期補充により、構音障害はまれ 神経科医、理学療法医、理学・作業療法士からなる集学的チームによる最善の治療
運動失調	必要があれば、電動車いすに乗るために住宅改修 食事補助具や着衣用のフック 体重コントロール(肥満は、歩行と移動困難を悪化させるため)	
甲状腺機能低下症	甲状腺ホルモン補充による標準治療	

2 ビタミンEの単位は、トコフェロール酢酸エステル1 mgを1単位(IU)と定められている。本邦で使用可能なビタミンE製剤は、トコフェロール酢酸エステルとトコフェロールニコチン酸エステルである。トコフェロール酢酸エステル1 mgは1 IU、トコフェロールニコチン酸エステル1 mgは0.88 IUに相当する。なお、血中ビタミンEレベルは正常化せず、正常下限の30%までにとどまるといわれている(5,11)。

3 ビタミンA毒性の可能性は低いが、血中ビタミンA値が正常であるにも関わらず、ビタミンA補充後にビタミンA毒性を来したケースが報告されており注意が必要。ビタミンAの治療目標は、毒性を避けるため正常下限にすべきとされ(8)。ビタミンA補充にあたっては血中カロテン濃度をモニターしながら補充量を調節することが推奨されている(5,7,8)。妊婦や妊娠の可能性のある女性の場合にはビタミンA毒性に特に留意し、投与量が過剰とならないように、まずは補充量を50%に減量し、カロテンやビタミンAの血中濃度をモニターし投与量を調節しながら補充する(7,8)。ビタミンAは必須のビタミンであるため、妊娠中であっても補充を中止してはならない(8)。

4 本邦で使用可能なビタミンD製剤は、活性型ビタミンD製剤であり、天然型ビタミンDは薬価収載されていない。

表3 経過観察概要(文献8より改変引用)

	評価	頻度
全身	成長パラメータの評価	診察毎
胃腸系	脂質 ¹	数年毎
	肝機能 ²	毎年
	脂溶性ビタミン ³	
血液系	肝臓エコー	3年毎
	全血算(complete blood count)	
	INR	
内分泌系	網状赤血球数	毎年
	血清カルシウム, リン, 尿酸	
眼科	血清TSH	
眼科	眼科的評価	6-12ヶ月毎
神経系	神経学的評価	6-12ヶ月毎
その他	骨密度(DXA)、心エコー	3年毎 (7)

1 脂質評価は一般的に総コレステロール, トリグリセライド, LDLコレステロール, HDLコレステロール, アポB, アポAI

2 AST, ALT, GTP, 総ビリルビンと直接ビリルビン, ALP, アルブミン

3 ビタミンA(レチノール), カロテン, 25-OHビタミンD, ビタミンE, ビタミンK(他に、脂肪吸収障害に伴って二次的に欠乏・不足しうるとされるビタミンB12, 鉄, 葉酸; 欠乏により神経障害を来す可能性のあるビタミン(B6, B12)など)(2,5,7,10,16)

資料3 シトステロール血症の PROLIPID レジストリへの追加項目

従来の家族性高コレステロール血症ホモ接合体のレジストリ項目に下記を追加。

身体的特徴：皮膚黄色腫、脾腫

環境：乳幼児の場合に母乳か人工乳か？

血液検査：シトステロール、ラソステロール、カンペステロール、コレスタノール

除外診断：家族性高コレステロール血症、脳腱黄色腫症

臨床症状・所見：関節炎、出血傾向

薬剤：PCSK9 阻害薬

遺伝子検査：ABCG5、ABCG8

イベント：関節炎、輸血（出血イベント）

資料4 脳腱黄色腫症の PROLIPID レジストリへの追加項目

従来の家族性高コレステロール血症ホモ接合体のレジストリ項目に下記を追加。

特徴的身体所見：白内障、慢性の下痢、冠動脈疾患、骨粗しょう症、黄疸、神経症状（認
知機能障害、精神症状、小脳症状、錐体路症状、錐体外路症状、けいれん、世紀隋製感覚
障害、末梢神経障害、その他の神経症状）

血液検査：シトステロール、コレスタノール（4.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上で高値）、総ビリルビン、直接ビリルビン、血
算一式

画像診断：脳 MRI、脊髄 MRI、脳波、神経伝導速度、骨密度検査

脳腱黄色腫症の家族歴

除外診断：家族性高コレステロール血症、脳腱黄色腫症

臨床症状・所見：関節炎、出血傾向

薬剤：ケノデオキシコール酸

遺伝子検査：CYP27A1

資料5 「第2回 高コレステロール患者のつどい」のご案内状

私達は、難治性家族性高コレステロール血症と診断され、継続的な治療を受けている、あるいは必要であると診断された患者で構成する患者団体で、専門の諸先生にご支援等も頂いております。（当会ホームページ アドレス「<http://ldl-apheresis.com>」をご参照ください）

患者会会員は定期的に顧問の先生方より新しい治療薬等に関する情報提供等載っていますが、多くの患者様は予防や治療に関する情報も少なく、日常生活や治療について不安を感じていらっしゃる方も多いのではないのでしょうか。この度国立循環器病研究センター様他のご共催を得て「患者のつどい」を企画致しましたのでご案内申し上げます。当「つどい」が皆様の治療等に対する一助となればと考えております。

プログラムは食事療法等の留意点や最新の医療情報等を学ぶ機会とし、専門の諸先生方を囲みグループディスカッションも計画しております。治療方法その他日頃疑問に感じておられる事等がございましたら是非この機会をご利用ください。最新の治療や食事療法等を勉強することにより、気持ちが前向きになり大いに勇気づけられるのではないのでしょうか。多くの皆様のご参加をお待ち致します、

尚 当案内状及び「患者つどい」へのご参加は、患者会へのご入会等をご案内するものではございませんのでご理解の程 宜しくお願い申し上げます。

難治性家族性高コレステロール血症患者会 代表 栗山 幸生

記

日時 : 2018年9月24日(月・祝)(世界FH Day)

13:30~16:00(受付開始13:00)

会場 : 国立循環器病研究センター 研究所新館2階 講堂

大阪府吹田市藤白台5丁目7番1号

参加費 : 無料

内容 : 【講演】

a 『開会ご挨拶及び病気に対する私の思い』 患者会代表

d 『知って得するコレステロールを下げる食事』

~ 普段の食事で気を付けられること ~ 小瀬 千晶先生

(国立循環器病研究センター 臨床栄養部 管理栄養士)

e 『最新のコレステロール治療』 斯波 真理子先生

(国立循環器病研究センター研究所 病態代謝部部長)

【グループ討議、質疑応答】

『グループ単位での意見交換』(各グループに医師等が参加します)

『質疑応答』

進行: 小倉 正恒先生

(国立循環器病研究センター研究所 病態代謝部室長)

主催: 難治性家族性高コレステロール血症患者会

共催: 国立循環器病研究センター 病態代謝部、動脈硬化・糖尿部内科、臨床栄養部

厚生労働省 難治性疾患政策事業 原発性高脂血症に関する調査研究班

資料6：「第2回高コレステロール血症患者の集い」の風景

(難治性家族性高コレステロール血症患者会・原発性高脂血症調査研究班 共催)

日時：2018年9月24日(日)13時から16時

場所：国立循環器病研究センター 研究所新館 講堂



1. 患者会代表による挨拶・講演の後、世界家族性高コレステロール血症基金の代表である Katherine Wilemon 氏からビデオレターでメッセージをいただき、和訳した内容を紹介した(左写真)。

2. 国立循環器病研究センターの管理栄養士である古瀬千晶様から「知って得するコレステロールを下げる食事～普段の食事で気を付けられること～」というタイトルで講演いただいた(右写真)。



3. 本研究班班長および患者会顧問医師代表である 斯波真理子から「最新のコレステロール治療」というタイトルで講演がなされた(左写真)。

4. グループ討議として各テーブルに医療従事者を配置し、患者が日常で困っていることや抱えている疑問を相談する時間を設け、またこれらの疑問を共有するために質問内容が公開され、当日出席した医療従事者が回答も共有した(右写真)。



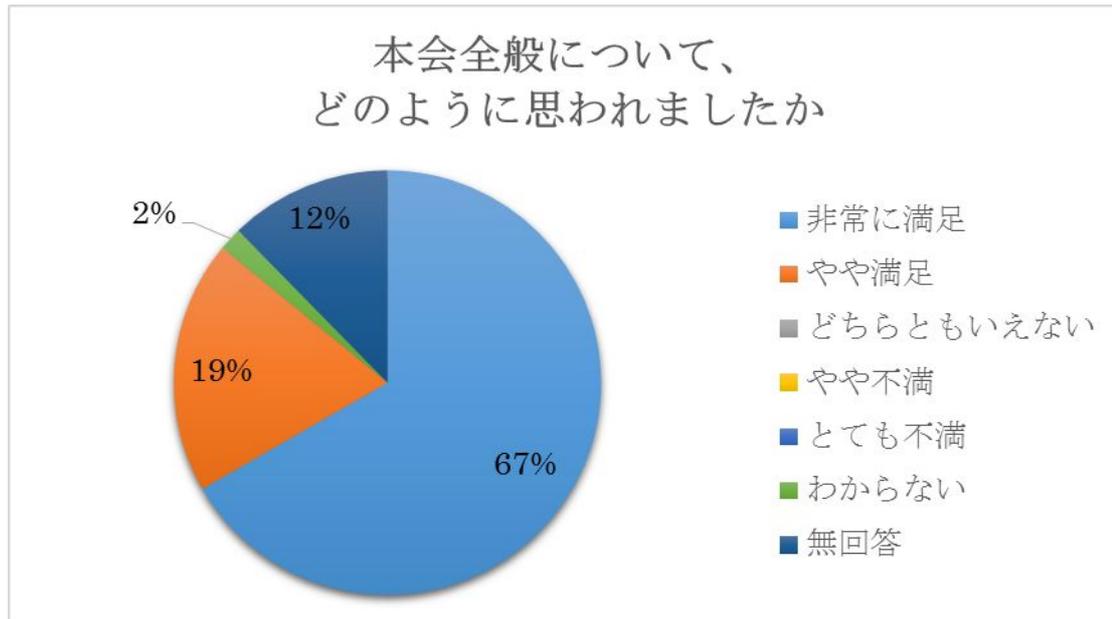
資料7：「第2回高コレステロール血症患者の集い」のアンケート結果

(難治性家族性高コレステロール血症患者会・原発性高脂血症調査研究班 共催)

日時：2018年9月24日(日)13時から16時

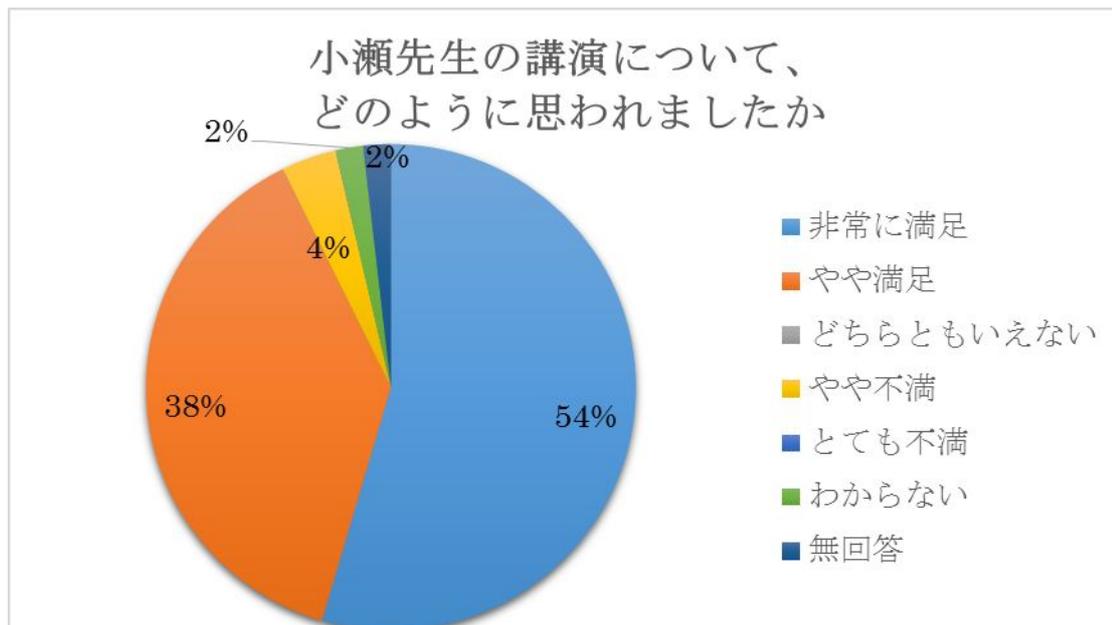
場所：国立循環器病研究センター 研究所新館 講堂

1. 本会全般について、どのように思われましたか



2. 本会の各プログラムについて、どのように思われましたか。

2-1. 講演「知って得するコレステロールを下げる食事」 小瀬千晶先生

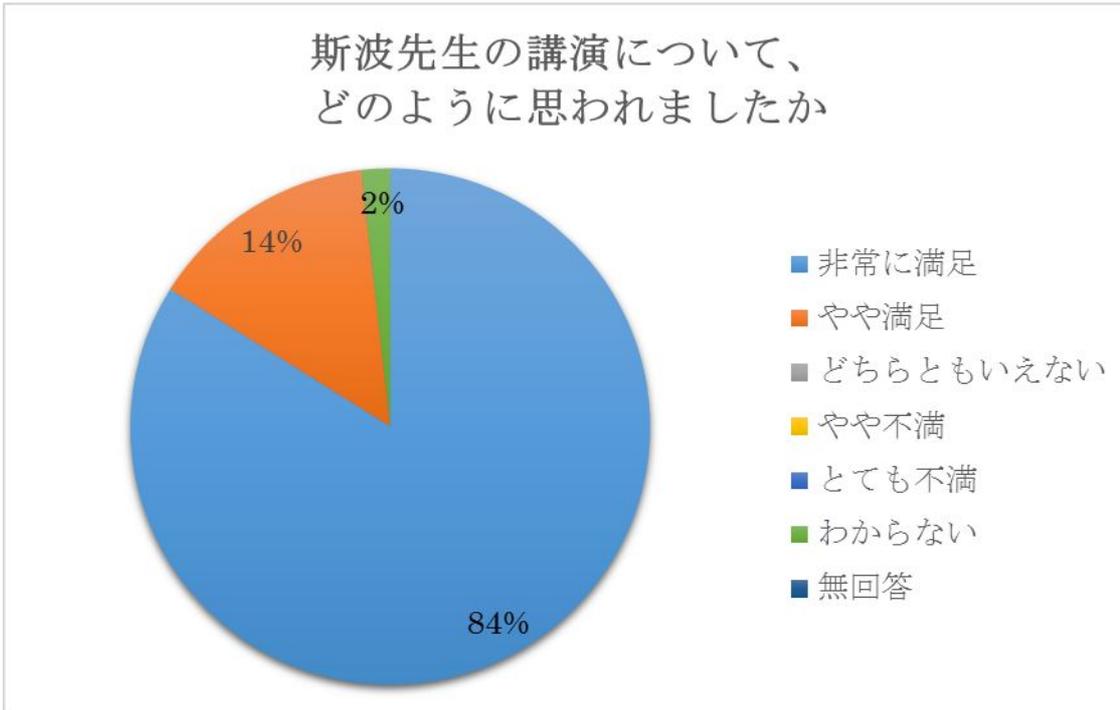


コメント

- ・わかりやすく、勉強になった。
- ・手計法はイメージがしやすく、よかった。
- ・卵の量が意外でした。
- ・いかに食べ過ぎているかがわかりました。
- ・思っていた以上に野菜を多くとらなければいけないことがわかった。

- ・時間が短く、早口で聞き取りにくかった。
- ・レジュメが手元にあると良かった。
- ・もう少し具体例が欲しかった。

2 - 2 . 講演「最新のコレステロール治療」 斯波 真理子先生

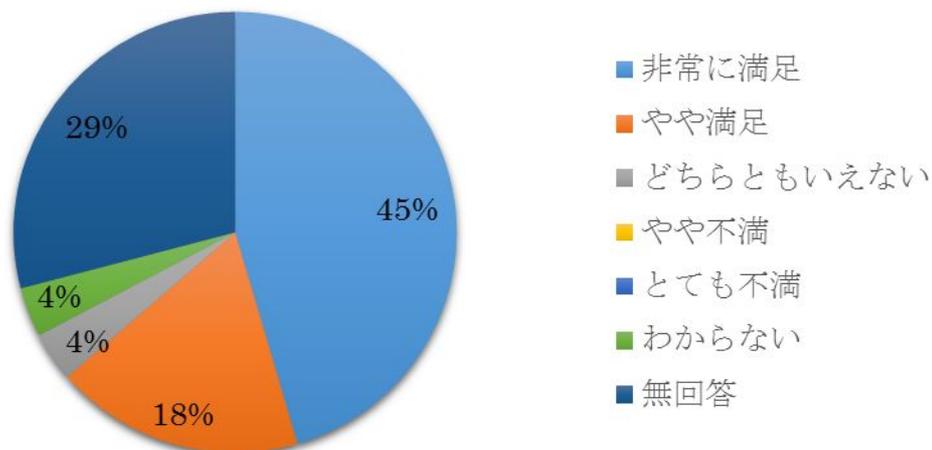


コメント

- ・端的でわかりやすかった。
- ・最新の治療について聞いたのが良かったです。
- ・患者の分類別の治療法がわかりやすかった。
- ・根拠がきけてよかった。
- ・病気を前向きに考えていこうと思います。
- ・薬も大事だが、基本は食事と運動であることが再確認できた。
- ・食事療法を頑張りたくなりました。
- ・新しい治療法の話をもっと詳しく聞きたかった。

2 - 3 . グループ討議

グループ討議について、 どのように思われましたか



コメント

- ・いろいろな方がいて、病気の怖さを考えさせられた。
- ・いろいろな立場の方の話を具体的にきけてよかった。
- ・スタッフの先生方の話が分かりやすくよかった。アットホームでした。
- ・気軽に質問できました。
- ・アフエーシス経験者の話を聞くことができてよかった。
- ・次回は質問を考えてきたいと思います。
- ・個人差がある内容なので、あまり参考にならなかった。
- ・時間が少ない。各テーブルのスタッフも少なく、全員の疑問に答えられていない。

3 - 1 . 運営についての要望

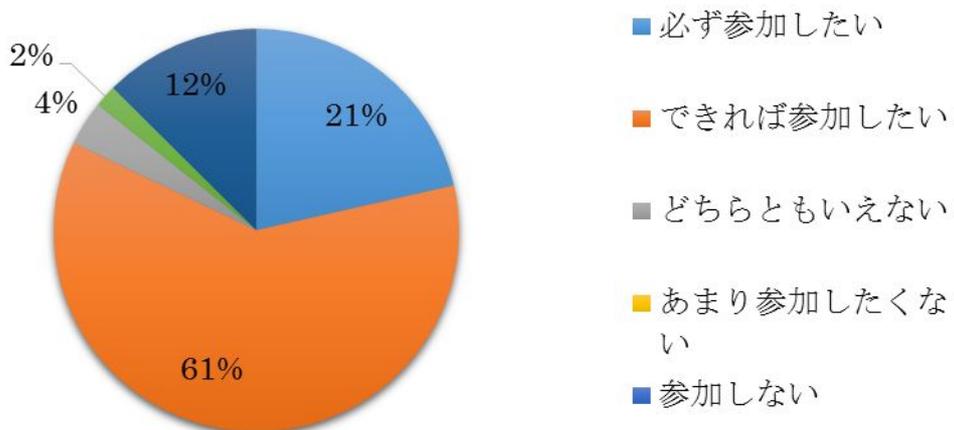
- ・レジユメ等を配布し、わかりやすくしてほしい。
- ・患者間の共有時間がもっとあるとよい。
- ・カメラのフラッシュが不快だった。

3 - 2 . 次回取り上げてほしい話題

- ・成長期の子供の食事内容について
- ・食事療法で食べて良い品、あまりとらないほうがよい品について
- ・食事療法、運動療法について
- ・油の使い方が知りたい
- ・適度な運動を継続するための話をききたい。
- ・今の不安や、よかったことなど他の患者さんの話がききたい。
- ・薬剤師、理学療法士など多足種の視点で講演をききたい。
- ・最新の治療法、知見の話（酸化 LDL など）をききたい。

4 . 同様の会が開催された場合、次回も参加したいと思われませんか。

同様の会が開催された場合、
次回も参加したいと思われますか



感想

- ・多数の意思、関係者の方々にご臨席賜り心より感謝申し上げます。
- ・多くの方と情報共有をすることができて、充実した時間でした
- ・いろいろな医師の声がきけてよかった。

* 有効回答数 = 56

資料8 脳腱黄色腫症の新診断基準

脳腱黄色腫症の診断基準⁶⁾

A 症状

1. 腱黄色腫
2. 進行性の神経症状*または精神発達遅滞
3. 若年発症の白内障
4. 若年発症の冠動脈疾患
5. 小児～若年発症の慢性の下痢
6. 若年発症の骨粗鬆症
7. 新生児～乳児期の遷延性黄疸・胆汁うっ滞

*進行性の神経症状としては、認知機能障害、小脳症状、錐体路症状、錐体外路症状、けいれん、脊髄性感覚障害、末梢神経障害などの頻度が高い

B 生化学的検査所見

血清コレスタノール濃度 4.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上

(健常者の平均値 \pm SD : 2.35 \pm 0.73 $\mu\text{g}/\text{mL}$)

C 遺伝学的検査

CYP27A1 遺伝子の変異

(変異をホモ接合体または複合ヘテロ接合体で認める)

D 鑑別診断

以下の疾患による血清コレスタノール高値を除外する。

- ・ 家族性高コレステロール血症
- ・ シトステロール血症
- ・ 閉塞性胆道疾患
- ・ 甲状腺機能低下症

上記疾患の鑑別が困難な場合や上記疾患と脳腱黄色腫症の合併が否定できない場合は、*CYP27A1* 遺伝子検査を実施する。*CYP27A1* 遺伝子の病原性変異が確認された場合は、上記の疾患を合併していても脳腱黄色腫症の診断が可能である。

<診断のカテゴリー>

Definite : A の 1 項目以上 + B + C + D

Probable : A の 1 項目以上 + B + D

Possible : A の 1 項目以上 + B

資料9 脳腫黄色腫症の新診療ガイドライン（表紙のみ抜粋）

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

「脳腫黄色腫症の実態把握と診療ガイドライン作成に関する研究班」

「原発性高脂血症に関する調査研究班」

疾患概念

疫学

臨床症状・病型

<古典型>

<脊髄型>

<非神経型>

<新生児胆汁うっ滞型>

検査所見

<生化学的検査>

<画像検査>

<遺伝子検査>

脳腫黄色腫症の診断基準

重症度分類

鑑別診断

治療

<ケノデオキシコール酸>

<ヒドロキシメチルグルタリル CoA (HMG-CoA) 還元酵素阻害薬>

<LDL アフェレーシス>

<個々の症状に対する治療>

確定診断後のフォローアップの指針

予後

文献

重要度分類表

脳腫黄色腫症の実態把握と診療ガイドライン作成に関する研究班

研究代表者 関島 良樹 信州大学医学部脳神経内科, リウマチ・膠原病内科

研究分担者 小山 信吾 山形大学医学部第3内科

稲葉 雄二 信州大学医学部小児科

濃沼 政美 帝京平成大学薬学部

資料 10 . レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ (LCAT) 欠損症の新しい診断基準 (案)

必須項目

- 4 . 血中 HDL コレステロール値 25 mg/dL 未満
- 5 . LCAT 活性の極度の低下
- 6 . コレステロールエステル比の低下 (65%以下)

A 症状

- 3 . 蛋白尿、腎機能障害
- 4 . 角膜混濁

B 検査所見

血液・生化学的検査所見

- (4) 貧血 (ヘモグロビン値 < 11g/dl)
- (5) 赤血球形態の異常 (いわゆる「標的赤血球」「大小不同症」「奇形赤血球症」「口状赤血球」)
- (6) 異常リポ蛋白の出現 (Lp-X、大型 TG rich LDL)

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

他の 遺伝性低 HDL コレステロール血症 (タンジール病、アポリポタンパク A- 異常症)

続発性 LCAT 欠損症 (肝疾患 (肝硬変・劇症肝炎)、胆道閉塞、低栄養、悪液質など蛋白合成低下を呈する病態、自己免疫性 LCAT 欠損症)

D 遺伝学的検査

- 2 . LCAT 遺伝子の変異

< 診断のカテゴリー >

必須項目 3 項目のうち 2 項目以上 を満たした例において、以下のように判定する。

Definite : A・B のうち 1 項目以上を満たし C の鑑別すべき疾患を除外し、D を満たすもの

Probable : A・B のうち 1 項目以上を満たし C の鑑別すべき疾患を除外したもの

Definite、Probableを対象とする。

資料 11 シトステロール血症に関する局長通知の修正要望（一部抜粋）

概要

4. 治療法

根治療法はなく、対症療法のみである。

・食事療法として、植物ステロールを多く含む食品（植物性オイル、マーガリン、ナッツ、アボカド、チョコレートなど）や貝類を極力避ける。それ以外の野菜・果物は摂取可能である。しかし食事療法による効果が得られない例も散見される。

・薬物療法としてエゼチミブ（小腸からのステロール吸収蛋白 NPC1L1 受容体の阻害薬）、コレステミド（陰イオン交換樹脂でステロール吸収を抑制する）などがある。

・外科的治療法として、小腸におけるステロール吸収面積を低下させる部分的回腸バイパス手術がある。

・プラズマフェレシスが一部有効との報告もある。

・上記基本治療後（食事療法・薬物療法）を実施してもLDLコレステロール値の低下効果が不十分な場合にはスタチンの投与を考慮する。

要件の判定に必要な事項

1. 患者数（遺伝学的には本邦で650人程度存在する可能性がある）

100 人未満

2. 発病の機構

不明（ABCG5/8 遺伝子異常の関与が示唆されている。）

3. 効果的な治療方法

未確立（食事療法（植物ステロール制限）、薬物療法（エゼチミブ、コレステミド）、部分的回腸バイパス術、プラズマフェレシスなど）上記基本治療（食事療法・薬物療法）を実施してもLDLコレステロール値の低下効果が不十分な場合にはスタチンの投与を考慮する。

4. 長期の療養

必要（遺伝子異常を背景とし、代謝異常が生涯持続するため。）

5. 診断基準

あり（2016年7月4日 原発性高脂血症研究班作成、2016年7月28日 日本動脈硬化学会 承認）

6. 重症度分類

先天性代謝異常症の重症度評価で、中等症以上を対象とする。

資料 12 家族性低 リポタンパク血症 (FHBL) 1(ホモ接合体)の診断基準 (案)

< 診断基準 >

Definite、Probable を対象とする。

家族性低 リポタンパク血症(ホモ接合体)の診断基準

必須項目

- ・ 血中 LDL-コレステロール 15 mg/dL 未満

A . 症状

- 1 . 脂肪便又は慢性下痢
- 2 . 神経症状 (運動失調、痙性麻痺、末梢神経障害による知覚低下や腱反射消失など。)
- 3 . 網膜色素変性症 (夜盲、視野狭窄、視力低下など)

B . 検査所見

- 1 . 血中アポ B 濃度 15mg/dL 未満
- 2 . 有棘赤血球の存在

C . 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

無 リポタンパク血症、カイロミクロン停滞病 (アンダーソン (Anderson) 病)、甲状腺機能亢進症

無 リポタンパク血症との確実な鑑別は、本人のデータのみでは困難であり遺伝子変異の同定を要するが、以下の所見を参考に鑑別可能である。

- ・ 1 ~ 2 親等親族のコレステロール低値

家族性低 リポタンパク血症 (FHBL) 1 は常染色体共優性遺伝であるため、ホモ接合体の 1 親等親族 (ヘテロ接合体) に正常の 1/2 程度の低脂血症を認めるが、無 リポタンパク血症は常染色体劣性遺伝であり 1 親等家族に軽度低脂血症を認めない。両親・兄弟の血清脂質・血中アポ B 濃度、脂溶性ビタミン濃度の測定も参考になる。

D . 遺伝学的検査

APOB 遺伝子の変異

< 診断のカテゴリー >

Definite : 必須項目を満たす例で、A・B の各 1 項目以上を満たし C の鑑別すべき疾患を除外し、D を満たすもの。

Probable : 必須項目を満たす例で、A・B の 3 項目以上 (B の 1 項目を含む) を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外したもの。

資料 13 成人指定難病と小児慢性特定疾病の該当疾患の違い

表 1. 「難病の患者に対する医療等に関する法律」にもとづく 2015 年 1 月 1 日および 7 月 1 日施行の厚生労働省「指定難病」のうち原発性高脂血症該当疾患

告示番号	病名
79	家族性高コレステロール血症（ホモ接合体）
259	レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ欠損症
260	シトステロール血症
261	タンジール病
262	原発性高カイロミクロン血症
263	脳髄黄色腫症
264	無 リポ蛋白血症

表 2. 2015 年施行「児童福祉法の一部を改正する法律」による厚生労働省 「小児慢性特定疾病」のうち原発性高脂血症該当疾患（大分類 12 脂質代謝異常）

小分類番号	病名
129	原発性高カイロミクロン血症
130	家族性高コレステロール血症
131	家族性複合型高脂血症
132	無 リポ蛋白血症
133	高比重リポタンパク（HDL）欠乏症
134	129 から 133 まで掲げるもののほか、脂質代謝異常症

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
Tohru Ohama, Ryota Kawase, Yasushi Sakata, Shin-izuya Yamashita	Chapter 21 Methods for studying the function of progranulin in atherosclerosis using both knockout mice models and in vitro studies	Andrew Bateman, Hugh P.J. Bennett, Siu Tim Cheung	Methods in Molecular Biology 1806 Springer Protocols: Progranulin Methods and Protocols	Humana Press	USA	2018	315-328
Shizuya Yamashita, Yuji Matsuzawa	Low HDL and high HDL syndromes	Luciano Martini	Encyclopedia of Endocrine Diseases, Second Edition	Elsevier	USA	2018	327-339
川尻剛照、山岸正和	脂質異常症の治療薬	小室一成、中村正人	循環器内科専門医バイブルシリーズ「虚血性心疾患」虚血性心疾患の二次予防	中山書店	東京	2018	300-305
川尻剛照、山岸正和	安定狭心症	伊藤浩、山下武志	循環器疾患最新の治療2018-2019	南江堂	東京	2018	83-86
三井田孝	TGの測定法と標準化	倉林正彦	高TG血症	最新医学社	大阪	2018	94-100
三井田孝	鑑別診断手順	日本動脈硬化学会	脂質異常症診療ガイド	日本動脈硬化学会	東京	2018	26-28
三井田孝	LDL-C測定法に計算式と直接法がありますがどう使い分ければよいですか？違いと使い方を教えてください	日本動脈硬化学会	脂質異常症診療ガイド	日本動脈硬化学会	東京	2018	142
三井田孝	LDL-C直接法は不正確だと聞きましたが本当ですか？	日本動脈硬化学会	脂質異常症診療ガイド	日本動脈硬化学会	東京	2018	142
三井田孝	中性脂肪	日本衛生検査所協会	50人の専門医が教える検査と検査値の話	日本衛生検査所協会	東京	2018	86-87

三井田孝	食事時間と検査値	日本衛生検査所協会	50人の専門医が教える検査と検査値の話	日本衛生検査所協会	東京	2018	128-129
小倉正恒、和田郁人、ス波真理子	原発性高TG血症治療の現状と新薬開発状況	倉林正彦	高TG血症	最新医学社	大阪	2018	184-191
佐々木誠、池脇克則	高TG血症とHDL代謝	倉林正彦	高TG血症	最新医学社	東京	2018	60-6

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
Hori M, Miyauchi E, Son C, Harada-Shiba M	Detection of the benign c.2579C>T (p.A860V) variant of the LDLR gene in a pedigree-based genetic analysis of familial hypercholesterolemia.	J Clin Lipidol		in press	2019
Harada-Shiba M	How much further do we need to decrease LDL cholesterol levels in heterozygous familial hypercholesterolemia?	Atherosclerosis		in press	2019
Shirahama R, Ono T, Nagamatsu S, Sueta D, Takashio S, Chitosane T, Fujisue K, Sakamoto K, Yamamoto E, Izumiya Y, Kaikita K, Hokimoto S, Horii M, Harada-Shiba M, Kajiwara I, Ogawa H, Tsujita K	Coronary Artery Plaque Regression by a PCSK9 Antibody and Rosuvastatin in Double-heterozygous Familial Hypercholesterolemia with an LDL Receptor Mutation and a PCSK9 V4I Mutation	Intern Med	57	3551-3557	2018
Nose D, Horii M, Miyamoto Y, Imazumi S, Harada-Shiba M, Sakuma K, Miura S	Discontinuation of LDL apolipoprotein B synthesis with evolocumab in an FH patient with a duplication of exon 2-6 in the LDLR gene	Journal of Cardiology		in press	2019
Nohara A, Otsubo Y, Yanagi K, Yoshida M, Ikewaki K, Harada-Shiba M, Jurecka A	Safety and Efficacy of Lovastatin in Japanese Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH): Results from the AEGR-733-301 Long-Term Extension Study	J Atheroscler Thromb		in press	2019

Vallejo-Vaz AJ, Harada-Shiba M, Yamashita S, Catapano AL, Ray KK et al; On behalf of the EAS Familial Hypercholesterolemia Studies Collaboration (FHSC) Investigators	Overview of the current status of familial hypercholesterolemia care in over 60 countries - The EAS Familial Hypercholesterolemia Studies Collaboration (FHSC)	Atherosclerosis	277	234-255	2018
Harada-Shiba M, Ako J, Arai H, Hirayama A, Murakami Y, Nohara A, Ozaki A, Uno K, Nakamura M	Prevalence of familial hypercholesterolemia in patients with acute coronary syndrome in Japan: results of the EXPLORE-J study	Atherosclerosis	277	362-368	2018
Kakuta T, Fujita T, Fukushima S, Kawamoto N, Matsumoto Y, Yamashita K, Shimahara Y, Ishibashi-Ueda H, Harada-Shiba M, Kobayashi J	Two Cases of Surgical Management of Supravalvular Aortic Stenosis in Familial Hypercholesterolemia	Ann Thorac Surg	105(4)	e171-e174	2018
Harada-Shiba M, Arai H, Ishigaki Y, Ishibashi S, Okamura T, Ogura M, Dobashi K, Nohara A, Bujo H, Miyaudhi K, Yamashita S, Yokote K, Working Group by Japan Atherosclerosis Society for Making Guidance of Familial Hypercholesterolemia	Guidelines for Diagnosis and Treatment of Familial Hypercholesterolemia. 2017	J Atheroscler Thromb	25	751-770	2018

Kameyama N, Maruyama C, Kitagawa F, Nishii K, Uenomachi K, Kinatayama Y, Kogahara H, Chikamoto N, Kuwata Y, Torigoe J, Arimoto M, Tokumaru T, Ikekaki K, Nohara A, Otsubo Y, Yanagi K, Yoshida M, Harada-Shiba M	Dietary intake during 56 weeks of a low-fat diet for or lomitapide treatment in Japanese patients with homozygous familial hypercholesterolemia	J Atheroscler Thromb	26	72-83	2019
Harada-Shiba M, Ohta T, Ohtake A, Ogura M, Dobashi K, Nohara A, Yamashita S, Yokote K Joint Working Group by Japan Pediatric Society and Japan Atherosclerosis Society for Making Guidance of Pediatric Familial Hypercholesterolemia	Guidance for Pediatric Familial Hypercholesterolemia 2017	J Atheroscler Thromb	25	539-553	2018
Harada-Shiba M, Kastelein JP, Hovingh GK, Kaulsik R, Ohtake A, Arisaka O, Ohta T, Okada T, Suganami H, Willigman A	Efficacy and safety of pitavastatin in children and adolescents with familial hypercholesterolemia in Japan and Europe	J Atheroscler Thromb	25	422-429	2018
Cesare R Sirtori, Shizuya Yamashita, Maria Francesca Greco, Alberto Corsini, Gerald Watts, Massimiliano Ruscica	Recent advances in synthetic pharmacotherapies for dyslipidemias.	European Journal of Preventive Cardiology		in press	
Yamashita S, Masuda D, Matsuzawa Y	Clinical applications of a novel selective PPAR modulator, pemafibrate, in dyslipidemia and metabolic diseases.	J Atheroscler Thromb		in press	

Sairyo M, Kobayashi T, Masuda D, Kanno K, Zhu Y, Okada T, Koteseki M, Ohama T, Nishida M, Sakata Y, Yamashita S	A novel selective PPAR modulator (SPPARM-77 (pemafibrate), attenuates postprandial hypertriglyceridemia in mice	J Atherosclerosis Thromb	25	142-152	2018
Okada T, Ohama T, Okazaki M, Kanno K, Matsuda H, Sairyo M, Zhu Y, Saga A, Kobayashi T, Masuda D, Koseki M, Nishida M, Sakata Y, Yamashita S	Particle number analysis of lipoprotein subclasses by gel permeation HPLC in patients with cholesterol ester transfer protein deficiency.	PLoS One	13	e0190875	2018
Teramoto T, Kai T, Ozaki A, Crawford B, Arai H, Yamashita S	Treatment patterns and lipid profile in patients with familial hypercholesterolemia in Japan.	J Atherosclerosis Thromb	25	580-592	2018
Yamashita S, Masuda D, Arai H, Matsuzawa Y	Cultural barriers in the treatment of dyslipidemia: a survey of Japanese physician attitudes.	J Atherosclerosis Thromb	26	154-169	2019
Sturm CA, KnowlesWJ, Gidding S, Ahmad SZ, Ahmed DC, Ballantyne MC, Baum J, Bourbon M, Chuchel M, Hovingh K, Kastelein PJ, Lane RS, Nordestgaard GB, Santos RD, Harada-Shiba M, Sijbrands E, Yamashita S, Wilmore KA, Rader DJ	Convened by the Familial Hypercholesterolemia Foundation: Clinical genetic testing for familial hypercholesterolemia: JACC Scientific Expert Panel.	J Am Coll Cardiol	72	662-680	2018

<p>EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration; Vallejo-Vaza AJ, Harada-Shiba M, Yamashita S, et al; On behalf of the EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC) investigators</p>	<p>Overview of the current status of and initiatives related familial hypercholesterolaemia in over 60 countries participating in the EAS familial hypercholesterolaemia studies collaboration (FHSC).</p>	<p>Atherosclerosis</p>	<p>277</p>	<p>234-255</p>	<p>2018</p>
<p>Committee for Epidemiology and Clinical Management of Atherosclerosis; Kinoshita M, Yokote K, Arai H, Iida M, Ishigaki Y, Ishibashi S, Umemoto S, Egusa G, Ohmura H, Okamura T, Kihara S, Koba S, Saito I, Shoji T, Daida H, Tsukamoto K, Deguchi J, Dohi S, Dobashi K, Hamaguchi H, Hara M, Hiro T, Hiro S, Fujioka Y, Maruyama C, Miyamoto Y, Murakami Y, Yokode M, Yoshida H, Rakugi H, Wakatsuki A, Yamashita S</p>	<p>Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases 2017.</p>	<p>J Atheroscler Thromb</p>	<p>25</p>	<p>846-984</p>	<p>2018</p>
<p>Pang J, Chan DC, Hu M, Muir A, Kwok S, Chang M-J, Florkowski CM, George P, Lin J, Marais AD, Nawawi HM, Gonzalez-Santos LE, Su T-C, Truong TH, Santos RD, Soran H, Tomlinson B, Yamashita S, Ademi Z, Watts GF</p>	<p>Comparative aspects of the care of familial hypercholesterolaemia in the "Ten Countries Study.</p>	<p>J Clin Lipidol.</p>		<p>in press</p>	

Nishino T, Horie T, Baba O, Sowa N, Hanada R, Kuwabara Y, Nakao T, Nishigaki M, Nishi H, Nakashima Y, Nakazeki F, Ide Y, Koyama S, Kimura M, Nagata M, Yoshida K, Takagi Y, Nakamura T, Hasegawa K, Miyamoto S, Kimura T, and *Ono K	SREBF1/MicroRNA-33b axis exhibits potent effect on unstable atherosclerotic plaque formation in vivo.	Arterioscler Thromb Vasc Biol.	38	2460-2473	2018
Baba O, Horie T, Nakao T, Hakuono D, Nakashima Y, Nishi H, Kuwabara Y, Nishigaki M, Nishino T, Ide Y, Nakazeki F, Koyama S, Kimura M, Hanada R, Kawahara M, Kimura T, and *Ono K	MicroRNA-33 regulates the population of peripheral inflammatory Ly6Chigh monocytes through dual pathways	Mol Cell Biol	38	e00604-17	2018
Ono K, Kuwabara Y, Horie T, Kimura T.	Long Non-Coding RNAs as Key Regulators of Cardiovascular Diseases	Circulation J.	82	1231-1236	2018
Tada H, Inaba S, Pozharitckai A D, Kawashiri MA.	Prominent Tendon Xanthomas and Abdominal Aortic Aneurysm Associated with Cerebrotendinous Xanthomatosis Identified Using Whole Exome Sequencing.	Intern Med.	57	1119-1122	2018
Nakahashi T, Tada H, Sakata K, Yakuta Y, Tanaka Y, Nomura A, Gamou T, Terai H, Horita Y, Ikeda M, Namura M, Takamura M, Hayashi K, Yamagishi M, Kawashiri MA.	Paradoxical impact of decreased low-density lipoprotein cholesterol level at baseline on the long-term prognosis in patients with acute coronary syndrome.	Heart Vessel	33	695-705	2018
Tada H, Kawashiri MA, Nohara A, Inazu A, Mabuuchi H, Yamagishi M.	Assessment of arterial stiffness in patients with familial hypercholesterolemia.	J Clin Lipidol.	12	397-402	2018

Okada H, Tada H, Hayashi K, Kawashima H, Takata T, Sakata K, Nohara A, Mabuchi H, Yamagishi M, Kawashiri MA.	Aortic Root Calcification Score as an Independent Factor for Predicting Major Adverse Cardiac Events in Familial Hypercholesterolemia.	J Atheroscler Thromb.	25	634-642	2018
Nomura A, Tada H, Nohara A, Kawashiri MA, Yamagishi M.	Oral Fat Tolerance Test for Sitosterolemia and Familial Hypercholesterolemia: A Study Protocol.	J Atheroscler Thromb.	25	741-746	2018
Nakahashi T, Tada H, Sakata K, Nomura A, Ohira M, Mori M, Takamura M, Hayashi K, Yamagishi M, Kawashiri MA.	Additive Prognostic Value of Carotid Plaque Score to Enhance the Age, Creatinine, and Ejection Fraction Score in Patients with Acute Coronary Syndrome.	J Atheroscler Thromb.	25	709-719	2018
Tada H, Kawashiri MA, Nohara A, Sakata K, Inazu A, Mabuchi H, Yamagishi M, Hayashi K.	Remnant-like particles and coronary artery disease in familial hypercholesterolemia.	Clin Chim Acta.	482	120-123	2018
Kawashiri MA, Tada H, Nomura A, Yamagishi M.	Mendelian randomization: Its impact on cardiovascular disease.	J Cardiol.	72	307-313	2018
Tada H, Nomura A, Nohara A, Inazu A, Mabuchi H, Yamagishi M, Kawashiri MA.	Post-prandial Remnant Lipoprotein Metabolism in Sitosterolemia.	J Atheroscler Thromb.	25	1188-1195	2018
Tada H, Nomura A, Yamagishi M, Kawashiri MA.	First case of sitosterolemia caused by double heterozygous mutations in ABCG5 and ABCG8 genes.	J Clin Lipidol.	12	1164-1168	2018
Tada H, Nohara A, Inazu A, Sakuma N, Mabuchi H, Kawashiri MA.	Sitosterolemia, Hypercholesterolemia, and Coronary Artery Disease.	J Atheroscler Thromb.	25	783-789	2018
Tada H, Kawashiri MA, Nomura A, Yoshimura K, Itoh H, Komuro I, Yamagishi M.	Serum triglycerides predict first cardiovascular events in diabetic patients with hypercholesterolemia and retinopathy.	Eur J Prev Cardiol.	25	1852-1860	2018

Tada H, Kawashiri MA, Nomura A, Teramoto R, Hosomichi K, Nohara A, Inazu A, Mabuchi H, Tajima A, Yamagishi M.	Oligogenic familial hypercholesterolemia, LDL cholesterol, and coronary artery disease.	J Clin Lipidol.	12	1436-1444	2018
Tada H, Nohara A, Kawashiri MA.	Serum Triglycerides and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Insights from Clinical and Genetic Studies.	Nutrients.	10		2018
Nomura A, Tada H, Okada H, Nohara A, Ishikawa H, Yoshimura K, Kawashiri MA.	Impact of genetic testing on low-density lipoprotein cholesterol in patients with familial hypercholesterolemia (GenTLe-FH): a randomised waiting list controlled open-label study protocol.	BMJ Open.	8	E023636	2018
Tada H, Kawashiri MA.	Genetic Variations, Triglycerides, and Atherosclerotic Disease.	J Atheroscler Thromb.	26	128-131	2019
Tada H, Nomura A, Okada H, Nakahashi T, Nozue T, Hayashi K, Nohara A, Yagi K, Inazu A, Michishita I, Mabuchi H, Yamagishi M, Kawashiri MA.	Clinical whole exome sequencing in severe hypertriglyceridemia.	Clin Chim Acta	488	31-39	2019
Tada H, Nohara A, Inazu A, Mabuchi H, Kawashiri MA.	Remnant lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease.	Clin Chim Acta	490	1-5	2019

Okada H, Nakaniishi C, Yoshida S, Shimojima M, Yokawa J, Mori M, Tada H, Yoshimuta T, Hayashi K, Yamano T, Hanayama R, Yamagishi M, Kawashiri MA.	Function and Immunogenicity of Gene-corrected iPSC-derived Hepatocyte-Like Cells in Restoring Low Density Lipoprotein Uptake in Homozygous Familial Hypercholesterolemia.	Sci Rep.	9	4965	2019
Nagahara K, Hachiya R, Tada H, Okada H, Yamagishi M, Dobashi K, Mizuno K, Hasegawa Y.	A Japanese case of familial hypercholesterolemia with a novel mutation in the LDLR gene.	Clin Ped Endocrinol	29	19-22	2018
Takanashi M, Kimura T, Li C, Tanaka M, Matsuhashi A, Yoshida H, Noda A, Xu P, Takase S, Okazaki S, Iizuka Y, Kumagai H, Ikeda Y, Gotoda T, Takahashi M, Yagyu H, Ishibashi S, Yamauchi T, Kadowaki T, Liang G, Okazaki H	Critical Role of SREBP-1c Large-VLDL Pathway in Environment-Induced Hypertriglyceridemia of Apo AV D deficiency.	Arterioscler Thromb Vasc Biol	39(3)	373-386	2019
Eguchi J, Miyashita K, Fukumachi I, Nakajima K, Murakami M, Kawahara Y, Yamashita T, Ohta Y, Abe K, Nakatsuka A, Mino M, Takase S, Okazaki H, Hegele RA, Ploug M, Hu X, Wada J, Young SG, Beigneux AP	GPIHBP1 autoantibody syndrome during interferon- α treatment.	J Clin Lipidol.	13(1)	62-69	2019

Nohara A, Ohmura H, Okazaki H, Ogura M, Kitagawa K, Koseki M, Sato K, Tsukamoto K, Yamashita S; Japan Atherosclerosis Society Working Group on Statement for Appropriate Use of PCSK9 Inhibitors	Statement for Appropriate Clinical Use of PCSK9 Inhibitors.	J Atheroscler Thromb	25(8)	747-750	2018
Nagasaka H, Hirano K, Yorifuji T, Komatsu H, Takatani T, Morioka I, Hirayama S, Miida T.	Treatment with medium chain fatty acids milk of CD36-deficient preschool children.	Nutrition	50	45-48	2018
Isshiki M, Hirayama S, Ueno T, Ito M, Furuta A, Yano K, Yamatani K, Sugihara M, Idei M, Miida T.	Apolipoproteins C-II and C-III as nutritional markers unaffected by inflammation.	Clin Chim Acta	481	225-230	2018
Hirayama S, Nagasaka H, Honda A, Komatsu H, Kodama T, Inui A, Morioka I, Kaji S, Ueno T, Ihara K, Yagi M, Kizaki Z, Bessho K, Kondou H, Yorifuji T, Tsukahara H, Iizima K, Miida T.	Cholesterol metabolism is enhanced in the liver and brain of children with citrin deficiency.	J Clin Endocrinol Metab	103(7)	2488-2497	2018
Yamashita Y, Nakada S, Yoshihara T, Nara T, Furuya N, Miida T, Hattori N, Arikawa-Hirasawa E.	Perlecan, a heparan sulfate proteoglycan, regulates systemic metabolism with dynamic changes in adipose tissue and skeletal muscle.	Sci Rep	8(1)	7766	2018

Ishibashi R, Takemoto M, Tsurutani Y, Kuroda M, Ogawa M, Wakabayashi H, Uesugi N, Nagata M, Imai N, Hattori A, Sakamoto K, Kitamoto T, Maezawa Y, Narita I, Hiroi S, Furuta A, Miida T, Yokote K.	Immune-mediated acquired lecithin-cholesterol acyltransferase deficiency: A case report and literature review.	J Clin Lipidol	12(4)	888-897	2018
Yano K, Hirayama S, Misawa N, Furuta A, Ueno T, Motoi Y, Seino U, Ebinuma H, Ikeuchi T, Schneider WJ, Bujo H, Miida T	Soluble LR11 competes with amyloid in binding to cerebrospinal- fluid-high-density lipoprotein.	Clin Chim Acta	489	29-34	2019
Sekijima Y, Koyama S, Yoshinaga Y, Koinuma M, Inaba Y.	Nationwide survey on cerebrotendinous xanthomatosis in Japan	J Hum Genet	63	271-280	2018

Sharma R, Matsuzaka T, Kaushik MK, Sugawara T, Ohno H, Wang Y, Motomura K, Shimura T, Okajima Y, Mizunoe Y, Ma Y, Saber ZM, Iwasaki H, Yatch S, Suzuki H, Aita Y, Han SI, Takeuchi Y, Yahagi N, Miyamoto T, Sekiya M, Nakagawa Y, Shimano H.	Octacosanol and policosanols prevent high-fat	Sci Rep.	26;9(1)	5169.	2019 Mar
Shichino S, Uehara S, Hashimoto S, Otsuji M, Abe J, Tsukui T, Deshimaru S, Nakajima T, Kosugi-Kanaya M, Shand FH, Inagaki Y, Shimano H, Matsushima K.	Transcriptome network analysis identifies protective role of the LXR/SREBP-1c axis in murine pulmonary fibrosis.	JCI Insight.	10;4(1).	[Epub ahead of print]	2019 Jan
Kodama S, Horikawa C, Fujihara K, Ishii D, Hattori M, Takeda Y, Kitazawa M, Matsubayashi Y, Shimano H, Kato K, Tanaka S, Sone H:	Relationship between intake of fruit separately from vegetables and triglycerides - A meta-analysis.	Clin Nutr ESPEN.	27	:53-58.	2018 Oct;
Araki M, Nakagawa Y, Oishi A, Han SI, Wang Y, Kumagai K, Ohno H, Mizunoe Y, Iwasaki H, Sekiya M, Matsuzaka T, Shimano H.	The Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR α) Agonist Pemafibrate Protects against Diet-Induced Obesity in Mice.	Int J Mol Sci.	19(7).	pii: E2148. [Epub ahead of print]	2018 Jul 23;

Furukawa S, Suzuki H, Fujihara K, Kobayashi K, Iwasaki H, Sugano Y, Yatoh S, Sekiya M, Yahagi N, Shimano H.	Malondialdehyde-modified LDL-related variables are associated with diabetic kidney disease in type 2 diabetes.	Diabetes Res Clin Pract.	141	:237-243.	2018 Jul:
Yamamoto Y, Takei K, Arulmozhiaraja S, Sladek V, Matsuo N, Han SI, Matsuzaka T, Sekiya M, Tomokiwa T, Shoji M, Shigeta Y, Nakagawa Y, Tokiwa H, Shimano H.	Molecular association model of PPAR and its new specific and efficient ligand, pemafibrate: Structural basis for SPPARM.	Biochem Biophys Commun.	499(2):	239-245	2018 May;
Karasawa T, Kawashima A, Usui-Kawanishi F, Watanabe S, Kimura H, Kamata R, Shirasuna K, Kobayama Y, Sato-Tomita A, Matsuda	Saturated Fatty Acids Undergo Intracellular Crystallization and Activate the NLRP3 Inflammasome in Macrophages.	Arterioscler Thromb Vasc Biol.	38(4):	744-756.	2018 Apr;
Cho KI, Sakuma I, Sohn IS, Hayashi T, Shimada K, Koh KK	Best Treatment Strategies with Statins to Maximize Cardiometabolic Benefits	CIRCULATION JOURNAL	82	937-943	2019
Umegaki H, Makino T, Hayashi T, Cheng XW, Kuzuya M.	Cognitive Dysfunction in Urban-Community Dwelling Prefrail Older Subjects	JOURNAL OF NUTRITION HEALTH & AGING	22	549-555	2019
Nakayama N, Hayashi T, Miyachi M, Negi K, Watanabe K, Hirai M	Napping Improves HRV in Older Patients with Cardiovascular Risk Factors.	Western journal of nursing research	1949	9180925	2019

Komatsu T, Sakurai T, Wolska A, Amar MJ, Sakurai A, Vaisman BL, Sviridov D, Demosky S, Pryor M, Ikewaki K, Remaley AT	Apolipoprotein C-II Mimetic Peptide Promotes the Plasma Clearance of Triglyceride-Rich Lipid Emulsion and the Incorporation of Fatty Acids into Peripheral Tissues of Mice	J Nutr Metab	In press			2019
Kameyama N, Maruyama C, Kitagawa F, Nishii K, Uenomachi K, Kitayama Y, Koga H, Chikamoto N, Kuwata Y, Torigoe J, Arimoto M, Tokumaru T, Ikewaki K, Nohara A, Otsubo Y, Yanagi K, Yoshida M, Harada-Shiba M	Dietary Intake during 56 Weeks of a Low-Fat Diet for or Lomitapide Treatment in Japanese Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia.	J Atheroscler Thromb.	26	72-83		2019
Ito M, Ikewaki K.	Postprandial Hyperlipemia is an Indication for Additional Risk in Sitosterolemia	J Atheroscler Thromb	25	1183-4		2018
Nohara A, Otsubo Y, Yanagi K, Yoshida M, Ikewaki K, Harada-Shiba M, Jurecka A	Safety and Efficacy of Lomitapide in Japanese Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH): Results from the AEGR-733-301 Long-Term Extension Study	J Atheroscler Thromb	26	368-77		2019
Takiguchi S, Aoyori M, Yakushiji E, Nakaya K, Sasaki M, Iizuka M, Uto-Kondo H, Terao Y, Yogo M, Komatsu T, Ogura M, Ikewaki K	Hepatic Overexpression of Endothelial Lipase Induces a Markedly Low HDL-Cholesterol but Maintains Macrophage Reverse Cholesterol Transport in Mice: Role of SR-BI/ABCA1-dependent pathways	Arterioscler Thromb Vasc Biol.	38	1454-67		2018
Sakuma I, Ikewaki K	Should Measures of High-Density Lipoprotein Function Be Added to the Low-Density Lipoprotein Cholesterol Target Level-Based Guidelines for Prevention of Atherosclerotic Disease?	Circ J	82	1251-2		2018

Mune M, Uto-Kondo H, Iteya I, Fujii Y, Ikeda S, Ikewaki K.	Vitamin E supplementation improves high-density lipoprotein and endothelial functions in end-stage kidney disease patients undergoing hemodialysis	Clin Nephrol	90	212-21	2018
Watanabe T, Nema T, Hiruta N, Murano T, Schneider WJ, Bujko H.	Lp8 is potentially associated with partial lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency in a patient with primary biliary cirrhosis.	J Clin Lipidol.	12(5)	1157-1163	2018
Muratsu J, Kosaki M, Masuda D, Yasuga Y, Tomoyama S, Ataka K, Yagi Y, Nakagawa A, Hamada H, Fujita S, Hattori H, Ohama T, Nishida M, Hiraoka H, Matsuzawa Y, Yamashita S	Accelerated Atherogenicity in Tangier Disease	J Atheroscler Thromb.	25	1076-1085	2018
Nohara A, Ohmura H, Okazaki H, Ogura M, Kazuo Kitagawa, Koseki M, Sato K, Tsukamoto K, Yamashita S	Statement for Appropriate Clinical Use of PCSK9 Inhibitors	J Atheroscler Thromb.	25	747-750	2018
Liu J, Nishida M, Inui H, Chang J, Zhu Y, Kanino K, Matsuda H, Sairyo M, Okada T, Nakaoka H, Ohama T, Masuda D, Koseki M, Yamashita S, Sakata Y.	Rivaroxaban Suppresses the Progression of Ischemic Cardiomyopathy in a Murine Model of Diet-Induced Myocardial Infarction.	J Atheroscler Thromb.		March 14th	2019
Kurano M, Ikeda H, Iso-O N, Hara M, Tsukamoto K, Yatomi Y.	Regulation of the metabolism of apolipoprotein M and sphingosine 1-phosphate by hepatic PPAR activity.	Biochem J.	475(12)	2009-2024	2018

Nohara A. Ohmura H. Okazaki H. Ogura M. Kitagawa K. Koseki M. Sato K. Tsukamoto K. Yamashita S.	Statement for Appropriate Clinical Use of PCSK9 Inhibitors.	Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	25(8)	747-750	2018
Sakamoto M. Edono N. Takahashi S. Okamura E. Uno K. Morita K. Ishikawa T. Asahi K. Iseki K. Moriyama T. Yamagata K. Tsuruya K. Fujiimoto S. Narita I. Konta T. Kondo M. Kimura K. Ohashi Y. Watanabe T. Tsukamoto K	Association between prescription and control status of dyslipidemia and hypertension among Japanese diabetic patients.	Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	in press	in press	in press
Kurano M. Hasegawa K. Kunimi M. Hara M. Yatomi Y. Teramoto T. Tsukamoto K.	Sitosterol prevents obesity-related chronic inflammation.	BBA - Molecular and Cellular Biology of Lipids	1863(2)	191-198	2018
小山信吾, 関島良樹	脳腱黄色腫症の過去・現在・未来	The Lipid	30	52-57	2019
黒田正幸、横手幸太郎	家族性LCAT欠損症の過去・現在・未来	The Lipid	Vol.30 No.1	71-78	2019
三井田孝	LDLコレステロール(直接法)とnon-HDLコレステロール.	臨床病理	66(10)	1102-1109	2018
三井田孝	LDL-C 値の測定法 には計算式と直接法がありますが、使い分けや注意点はありますか？	検査と技術	46(7)	794-798	2018
三井田孝	LDLコレステロール直接法の実際.	日医雑誌	147(5)	980	2018
中川 嘉, 島野仁	【脂質異常症の最前線】脂質代謝におけるPPAR とFGF21の役割	Medical Science Digest	44巻14号	768-771	(2018.12)
塚本和久	薬物の併用療法・副作用・アドヒアランス 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017	The Lipid	29(1)	76-81	2018
塚本和久	薬物療法 動脈硬化性疾患のリスク評価と管理	日本冠疾患学会雑誌	24(1)	32-37	2018

塚本和久	糖尿病を含めた高リスク病態における脂質管理	板橋区医師会 通報	494	84-87	2018
塚本和久	治療抵抗性高コレステロール血症のくすり	スズケンファーマ	21(1)	7	2018
塚本和久	治療抵抗性高コレステロール血症とは	スズケンメディカル	21(1)	15	2018
塚本和久	動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版のポイント	プラクティス	35(3)	250-256	2018
塚本和久	動脈硬化危険因子の評価	日本医師会雑誌	147(5)	965-969	2018
塚本和久	脂質異常症治療の最近の話題	帝京大学医師会報告	38	4	2018
塚本和久	マイクロソームトリグリセリド転送蛋白(MTP):機能そして治療標的として	Pharma Medica	36(10)	35-38	2018
塚本和久	MTPの生理的役割と脂質異常症 脂質異常症の最前線	Medical Science Digest	44(14)	32-35	2018
土橋一重	動脈硬化予防のための脂質異常症治療最前線 小児の脂質異常症治療	日本医師会雑誌	147	1008-1012	2018
土橋一重	生涯教育問題 「脂質異常症」に関する問題 小児(15歳未満)の動脈硬化予防について正しいのはどれか。1つ選べ。	日本医師会雑誌	147	1015	2018
土橋一重	私の処方2018 内分泌・代謝疾患の処方 家族性高コレステロール血症	小児科臨床	71	947-952	2018
土橋一重	動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017 12.小児	The Lipid	29	98-102	2018
土橋一重	スタチンを誰にどのように使うのか? 1.小児の家族性高コレステロール血症患者にスタチン処方を考慮すべきですか?	Modern Physician	39	159-161	2019
土橋一重	【小児疾患の診断治療基準】脂質異常症	小児内科	50	190-191	2018
男澤悠貴、塚本和久	各脂質異常症の病態と治療 低HDLコレステロール血症	臨床と研究	96(1)	33-37	2019
高橋学,石橋俊	【原発性高脂血症研究の過去・現在・未来】無リポ蛋白血症の過去・現在・未来	The Lipid	30巻1号	87-93	2019年

岡崎啓明	高トリグリセリド血症 動脈硬化ハイリスク遺伝子と新たな制御手段への期待	東京都医師会雑誌	71(4)	293-298	2018
岡崎啓明	高中性脂肪血症 成因、診断、治療	Medical Practice	36(1)	55-63	2019
岡崎啓明	原発性高カイロミクロン血症の過去・現在・未来	The Lipid	30(1)	58-70	2019
岡崎啓明	高中性脂肪血症の遺伝子-環境関連 apoA-V欠損症からの新知見	医学のあゆみ	268(5)	403-408	2019
小関正博	コレステロールの基礎と臨床的意義	日本栄養士会雑誌		14-17	2018
小関正博	脂質異常症のHot Topics-動脈硬化性疾患ガイドライン2017の改訂をふまえて-	西宮市医師会医学雑誌		167-173	2018
小関正博	心血管・動脈硬化性疾患～肝臓が心血管を征服する～	臨床雑誌「内科」		1315-1317	2018
小関正博	オキシステロールと動脈硬化	Heart View		65-70	2018
小関正博	LDL-C, HDL-C, TG, Non-HDL-C, TC	臨床精神医学		427-437	2018
小関正博	小腸におけるコレステロール吸収と動脈硬化	Pharma Medical		57-60	2018
村津淳、小関正博、山下静也	タンジール病の過去・現在・未来	The Lipid		79-86	2019
小関正博	重症家族性高コレステロール血症に対する根治的療法の開発 - 同種脂肪組織由来多系統前駆細胞移植療法 -	Medical Practice		105-108	2019
小関正博	NAFLD/NASHと動脈硬化をつなぐ分子メカニズム	医学のあゆみ 動脈硬化 update		369-373	2019
小関正博	NAFLD/NASHを合併した心血管疾患	Heart View		30-35	2019
小倉正恒	私の処方：家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体	Modern Physician	38(11)	1183	2018
小倉正恒、斯波真理子	PCSK9阻害薬を用いた脂質低下治療の展望と課題	最新医学	73(6)	837-842	2018
小倉正恒、斯波真理子	疾患レビュー・治療抵抗性高コレステロール血症	スズケンメディカル	21(1)	4-6	2018

小倉正恒、斯波真理子	疾患SUMMARY・治療抵抗性高コレステロール血症	スズケンファーマ	21(1)	6	2018
小倉正恒、斯波真理子	家族性高コレステロール血症のリスク評価と管理	日本冠疾患学会雑誌	24(1)	42-45	2018
小倉正恒	家族性高コレステロール血症の診断と治療に新ガイドラインを生かす	Mebio	35(3)	76-83	2018
小倉正恒、斯波真理子	家族性高コレステロール血症の診断と治療のコツ	CLINIC magazine	590	21-27	2018
小倉正恒、斯波真理子	家族性高コレステロール血症の分子標的	循環器専門医	27	64-71	2018
小倉正恒	<企画・編集>スタチンを使いこなす! 18のクリニカル・パールズ	Modern Physician	39(2)	147-215	2019
小倉正恒	家族性高コレステロール血症ホモ接合体研究の過去・現在・未来	The Lipid	30(1)	38-43	2019
小倉正恒、斯波真理子	抗PCSK9核酸医薬の登場が意味するもの	医学のあゆみ「第1土曜特集 動脈硬化UPDATE」	268(5)	438-442	2019

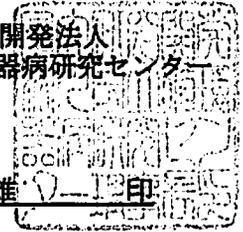
平成30年3月15日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立研究開発法人
国立循環器病研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 小川 久雄



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)
- 2. 研究課題名 原発性高脂血症に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 病態代謝部・部長
(氏名・フリガナ) 斯波 真理子・シバマリコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立循環器病研究センター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立循環器病研究センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

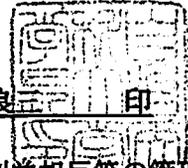
平成31年3月8日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 自治医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 永井 良 印



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 原発性高脂血症に関する調査研究
- 3. 研究者名 （所属部局・職名） 医学部・ 教授
（氏名・フリガナ） 石橋 俊・ イシバシ シュン

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	自治医科大学倫理委員会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

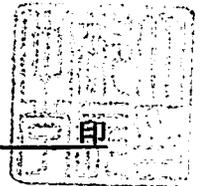
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月6日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 中部大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 石原 修



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 原発性高脂血症に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 中部大学 生物機能開発研究所 客員教授
(氏名・フリガナ) 横山 信治 (ヨコヤマ シンジ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月5日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人筑波大学

所属研究機関長 職名 国立大学法人筑波大学

氏名 永田 恭介



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)
- 2. 研究課題名 原発性高脂血症に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学医療系・教授
(氏名・フリガナ) 島野 仁・シマノ ヒトシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	筑波大学附属病院	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

平成 31 年 3 月 1 日

機関名 国立大学法人千葉

所属研究機関長 職名 学長

氏名 徳久 剛史

次の職員の平成 30 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 原発性高脂血症に関する調査研究
3. 研究者名（所属部局・職名） 大学院医学研究院・教授
（氏名・フリガナ） 横手 幸太郎・ヨコテ コウタロウ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称： ）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関： ）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容： ）

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。

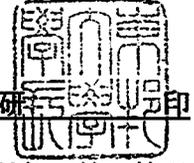
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東 邦 大 学

所属研究機関長 職 名 学 長

氏 名 高 松



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 原発性高脂血症に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授
(氏名・フリガナ) 武城英明・ブジョウヒデアキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東邦大学医療センター 佐倉病院倫理委員会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

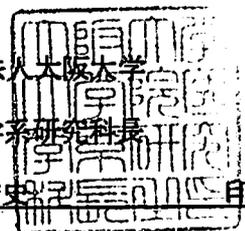
平成31年2月27日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人大阪大学

所属研究機関長 職名 大学院医学系研究科長

氏名 金田 安史



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 原発性高脂血症に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科・特任教授
(氏名・フリガナ) 山下 静也・ヤマシタ シズヤ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年3月28日

国立保健医療科学院長 殿

機関名
所属研究機関長 職名
氏名

帝京大学
学長
冲永佳史



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 原発性高脂血症に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授
(氏名・フリガナ) 塚本 和久 ・ ツカモト カズヒサ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし、一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年 8月 20日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 **名古屋大学**

所属研究機関長 職名 **大学院医学系研究科長**

氏名 **門松 健治** 印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 原発性高脂血症に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 保健学科・在宅看護学・教授
(氏名・フリガナ) 林 登志雄・ハヤシ トシオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	名古屋大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

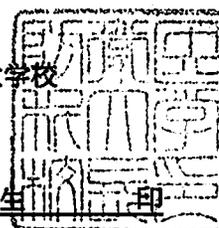
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年3月28日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 防衛医科大学校
 所属研究機関長 職名 学校長
 氏名 長谷 和生



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 原発性高脂血症に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 防衛医科大学校 抗加齢血管内科 教授
 (氏名・フリガナ) 池脇克則 (イケワキカツノリ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口をチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年 4月 / 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 杏林大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 大瀧 純

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反の管理について以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)

2. 研究課題名 原発性高脂血症に関する調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 杏林大学医学部・教授

ゴトウダ タカナリ

(氏名・フリガナ) 後藤田 貴也

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

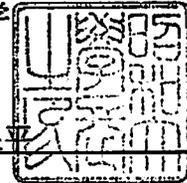
平成31年3月6日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 昭和大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 小出 良平 印



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

2. 研究課題名 原発性高脂血症に関する調査研究

3. 研究者名（所属部局・職名） 医学部小児科学講座 准教授

（氏名・フリガナ） 土橋 一重（ドバシ カズシゲ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成30年 3月 15日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立研究開発法人
国立循環器病研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 小川 久雄



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 原発性高脂血症に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) ゲノム医療支援部・部長
(氏名・フリガナ) 宮本 恵宏・ミヤモト ヨシヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立循環器病研究センター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立循環器病研究センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月15日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立研究開発法人
国立循環器病研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 小川 久雄



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)

2. 研究課題名 原発性高脂血症に関する調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 予防医学・疫学情報部 室長

(氏名・フリガナ) 竹上 未紗 ・ タケガミ ミサ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立循環器病研究センター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立循環器病研究センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

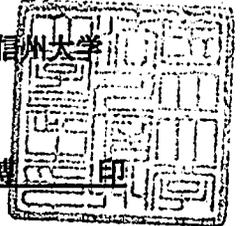
平成31年 3月28日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人信州大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 濱田 州博



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 原発性高脂血症に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 信州大学医学部 ・ 教授
(氏名・フリガナ) 関島 良樹 (セキジマ ヨシキ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・ 該当する□にチェックを入れること。

・ 分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年3月28日

機関名 岩手医科大学
 所属研究機関長 職名 学長
 氏名 祖父江 憲治



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)
- 研究課題名 原発性高脂血症に関する調査研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授
 (氏名・フリガナ) 石垣 泰 (イシガキ ヤスシ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (無の場合はその理由: 経済的な利益関係はない為)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

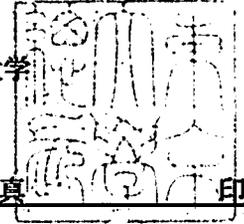
平成31年 8 月 4日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 五神 真



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 原発性高脂血症に関する調査研究
- 3. 研究者名（所属部局・職名） 医学部附属病院 ・ 糖尿病・代謝内科 ・ 助教
 （氏名・フリガナ） 岡崎 啓明 ・ オカザキ ヒロアキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

（留意事項） ・ 該当する□にチェックを入れること。
・ 分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 3月 19日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 金沢大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 山崎 光悦 印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 原発性高脂血症に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 金沢大学保健管理センター・助教
(氏名・フリガナ) 野原 淳・ノハラ アツシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	金沢大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

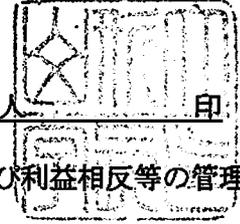
平成31年3月6日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人山形大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 小山 清人



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)
- 2. 研究課題名 原発性高脂血症に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部附属病院第三内科・講師
(氏名・フリガナ) 小山 信吾 (コヤマ シンゴ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	山形大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	山形大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口チェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

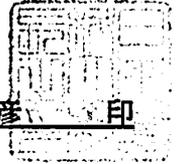
平成 31 年 2 月 22 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 日本医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 弦間 昭彦 印



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 原発性高脂血症に関する調査研究
3. 研究者名 （所属部局・職名）医学部・助教
（氏名・フリガナ）稲垣 恭子（イナガキ キョウコ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	日本医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

（留意事項） ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

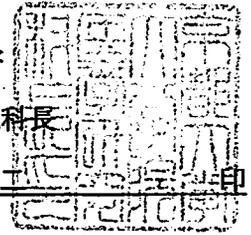
平成30年7月23日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 京都大学

所属研究機関長 職名 医学研究科長

氏名 上本 伸



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 原発性高脂血症に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学研究科・准教授
(氏名・フリガナ) 尾野 亘・オノ コウ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

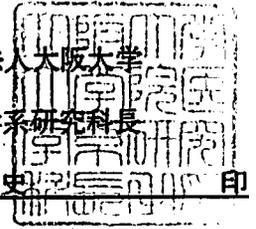
平成31年2月27日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人大阪大学

所属研究機関長 職名 大学院医学系研究科長

氏名 金田 安史



次の職員の前記平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 原発性高脂血症に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科・助教
(氏名・フリガナ) 小関 正博・コセキ マサヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年4月1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 順天堂大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 新井 一



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 原発性高脂血症に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究科・教授
(氏名・フリガナ) 代田 浩之 (ダイダ ヒロユキ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

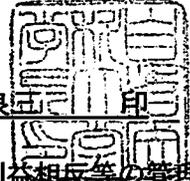
平成31年3月4日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 自治医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 永井 良



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 原発性高脂血症に関する調査研究
3. 研究者名（所属部局・職名） 医学部 ・ 学内講師
(氏名・フリガナ) 高橋 学 ・ タカハシ マナブ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	自治医科大学倫理委員会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

（留意事項） ・ 該当する□にチェックを入れること。
・ 分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

H31 年 3 月 22 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人熊本大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 原田 信志



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
- 2. 研究課題名 原発性高脂血症に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院生命科学研究部 教授
(氏名・フリガナ) 中村 公俊 ・ ナカムラ キミトシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	熊本大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年4月1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 順天堂大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 新井 一



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)
- 2. 研究課題名 原発性高脂血症に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究科・教授
(氏名・フリガナ) 三井田 孝 (ミイダ タカシ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項) 現在は、文献調査等のみ行う計画で、倫理審査が必要な研究活動の予定がない。

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 3月 11日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 金沢大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 山崎 光悦 印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 原発性高脂血症に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医薬保健研究域医学系 ・ 准教授
(氏名・フリガナ) 川尻 剛照 ・ カワシリ マサアキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・ 該当する口[○]にチェックを入れること。
・ 分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月15日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立研究開発法人
国立循環器病研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 小川 久雄 印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 原発性高脂血症に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 病態代謝部・室長
(氏名・フリガナ) 小倉 正恒・オグラ マサツネ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立循環器病研究センター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立循環器病研究センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。