

# Pathophysiological Analysis of the Hereditary Dyslipidemia and Its Medical Therapy

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/34838">http://hdl.handle.net/2297/34838</a>

## 【総説】

# 遺伝性脂質代謝異常症の病態解析と薬物療法

## Pathophysiological Analysis of the Hereditary Dyslipidemia and Its Medical Therapy

金沢大学大学院医薬保健研究域医学系循環医学専攻臓器機能制御学  
(第二内科学)

川 尻 剛 照

### はじめに

わが国では昭和33年から平成21年まで「悪性新生物」「心疾患」「脳血管疾患」が三大死因であった。平成22年「肺炎」が日本人死因の第三位となったが、「心疾患」と「脳血管疾患」は依然第二位と第四位を占める。粗死亡率(人口10万対)は、全死因993.4に対し「急性心筋梗塞」は33.8、「その他の虚血性心疾患」は27.8、「脳梗塞」は57.6であった。これらの疾患の基礎病態の多くは動脈硬化症であり、全死亡に占める動脈硬化症の頻度は約12%と推察される。直接死因に至らなかったものも含めれば、動脈硬化は「悪性新生物」に匹敵する国民病と言える。

病理学的に動脈硬化はコレステロール(CHOL)蓄積病変である。疫学的に心血管イベント発症率は血中CHOL値が上昇するにつれ、閾値を認めず指数関数的に増加することが知られる。さらに1990年代にはじまるHMG-CoA還元酵素阻害剤(スタチン)を用いた大規模臨床試験により、心血管イベント抑制効果、生命予後改善効果が明確とされ、動脈硬化性疾患とCHOLとの関連はさらに強固に裏付けられた<sup>1-4)</sup>。

家族性高CHOL血症(familial hypercholesterolemia, FH)は原発性高低比重リポ蛋白(low density lipoprotein, LDL)-CHOL(LDL-C)血症、早発性冠動脈硬化症、腱黄色腫を三主徴とするもっとも重症な遺伝性高CHOL血症である。FHはCHOLと動脈硬化症の関係を示すモデル疾患と考えられるが、その詳細なメカニズムを解明することは新たな創薬の礎となる可能性がある。本稿では、著者らが見出した高CHOL血症の臨床的特徴とその脂質代謝異常のメカニズムにつき概説する。特別の断りがない限り、本稿で述べるFHはLDL受容体遺伝子異常症を指すものとする。

### 家族性高コレステロール血症とその類似疾患の病態 LDL受容体遺伝子異常症

1973年、BrownとGoldsteinらはFHの原因がLDL受容体遺伝子異常であることを明らかとし<sup>5)</sup>、1985年にノーベル医学生理学賞を受賞した。CHOLは肝臓においてAcetyl-CoAを基質とし合成されるが、トリグリセライド(TG)とともにアポB-100と結合し超低比重リポ蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)として循環血中に放出される。血中でVLDL中のTGはリポ蛋白リバーゼや肝性リバーゼの作用により加水分解され、エネルギー源としての遊離脂肪酸を放出しながら最終的にLDLとな

る。LDLはLDL受容体を介し末梢細胞にCHOLを提供するが、不要となったLDLは肝細胞表面のLDL受容体を介し再び肝臓に戻ることとなる。FHはLDL受容体を欠損しているため、循環中にLDLがうっ滞することになる。

LDL受容体遺伝子異常症は常染色体優性遺伝を示すが、一方の遺伝子に異常を有するヘテロ接合体と、双方に異常を有するホモ接合体が存在する。FHとその家系内正常者の血清総CHOL値の平均±SD(mg/dL)(以下同)は三峰性を示し、正常者179±26、ヘテロFHは338±63、ホモFHは713±122であった<sup>6)</sup>。

### アポB遺伝子異常症(FDB)

LDL受容体のリガンドはLDL粒子のアボリポ蛋白(アポ蛋白)B-100である。1989年、SoriaらはアポB-100の3,500番目のアミノ酸ArgがGlnに置換(R3500Q)すると高LDL-C血症を呈することを明らかとした<sup>7)</sup>。LDL受容体遺伝子異常症と区別する際、家族性欠陥アボリポ蛋白B-100血症(familial defective apolipoprotein B-100, FDB)と呼ぶ。LDLとLDL受容体との結合が障害される結果、LDL受容体遺伝子異常症と類似の臨床像を呈する。その後、R3531C、R3500W、H3543Y変異も高LDL-C血症を呈すると報告されたが、いずれもコドン3,500近辺に限られる。R3500Qの分布には明確な人種・地理的な偏りが存在し、欧米のコーカサス人には1,000人に1人とかなり高頻度に認められるが、アジアでの報告は稀である。本邦では、筆者らの研究グループを含め報告はない<sup>8)</sup>。

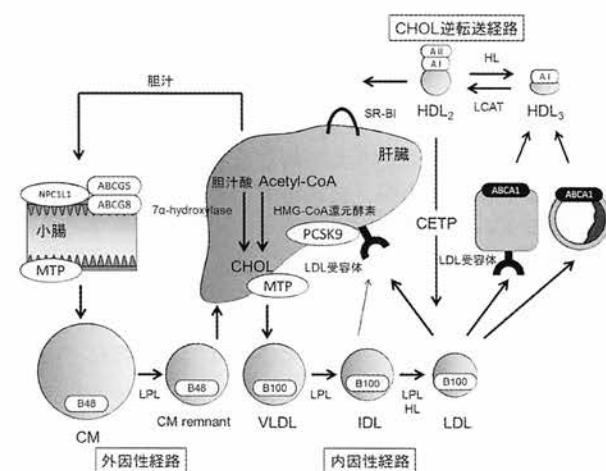


図1. コレステロール代謝における受容体、細胞表面トランスポーター、代謝酵素、脂質転送蛋白の役割

### PCSK9遺伝子異常症 (FH3)

常染色体優性高CHOL血症の中でLDL受容体やアポB-100遺伝子に異常がなく、LDL-Cが高値を示す家系の解析により、染色体1p34.1-p32に関連遺伝子座が同定され、2003年にPCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type9) 遺伝子異常症が報告された<sup>9)</sup>。そのため本遺伝子異常によるFHをFH3と呼ぶことがある。

PCSK9はsubtilisin-like proprotein convertaseファミリーに属するプロテアーゼで、肝臓のほかに腎臓、小腸などに発現が多い。PCSK9は75kDaの可溶性のproPCSK9として合成されるが、小胞内でプロペプチドが切断され成熟型PCSK9となる。PCSK9は分泌蛋白であり、細胞膜上のLDL受容体の最初のEGF-like domain Aに結合し、LDL受容体とともに細胞内に取り込まれライソゾー

ム中におけるLDL受容体分解に関係する。PCSK9の合成は、肝細胞内CHOLプールの減少が転写因子SREBP2を活性化することにより促進すると考えられている(図2)。したがって、PCSK9遺伝子機能亢進型変異が高LDL-C血症の原因となるが、興味深いことに同遺伝子の機能低下型変異は低βリボ蛋白血症(低LDL-C血症)の原因となる。

著者らはFHの表現型を呈する症例にPCSK9遺伝子E32K変異を見出した<sup>10)</sup>。PCSK9遺伝子E32K変異ヘテロ接合体の平均総CHOL値およびLDL-C値は $279 \pm 59\text{mg/dL}$ ,  $197 \pm 55\text{mg/dL}$ であり、LDL受容体遺伝子異常症のそれと比較し軽症であった(図3)<sup>10)</sup>。同時に、同変異のホモ接合体2例を世界に先駆けて報告したが、その総CHOL値は $345 \pm 33\text{mg/dL}$ でありアキレス腱厚も9mm程度とむしろLDL受容体遺伝子変異症ヘテロ接合体に近い表現型

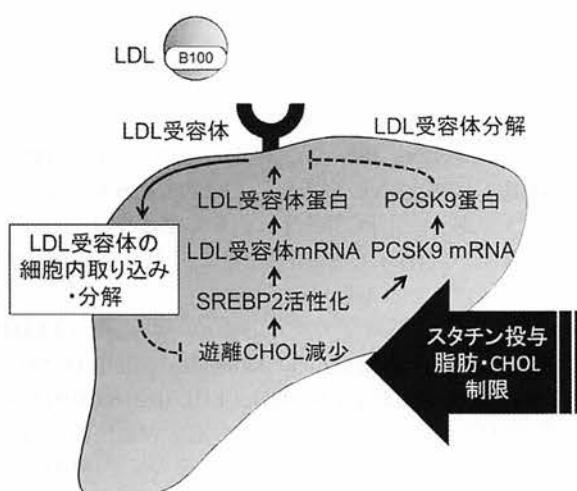


図2. PCSK9がコレステロール代謝に関わる機序

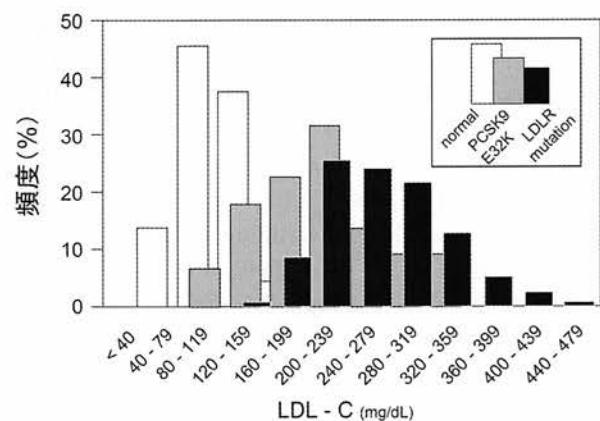


図3. PCSK9遺伝子E32K変異のLDL-C値の分布  
PCSK9遺伝子E32K変異症のLDL-C値は、正常者とLDL受容体変異症の中間に分布する。

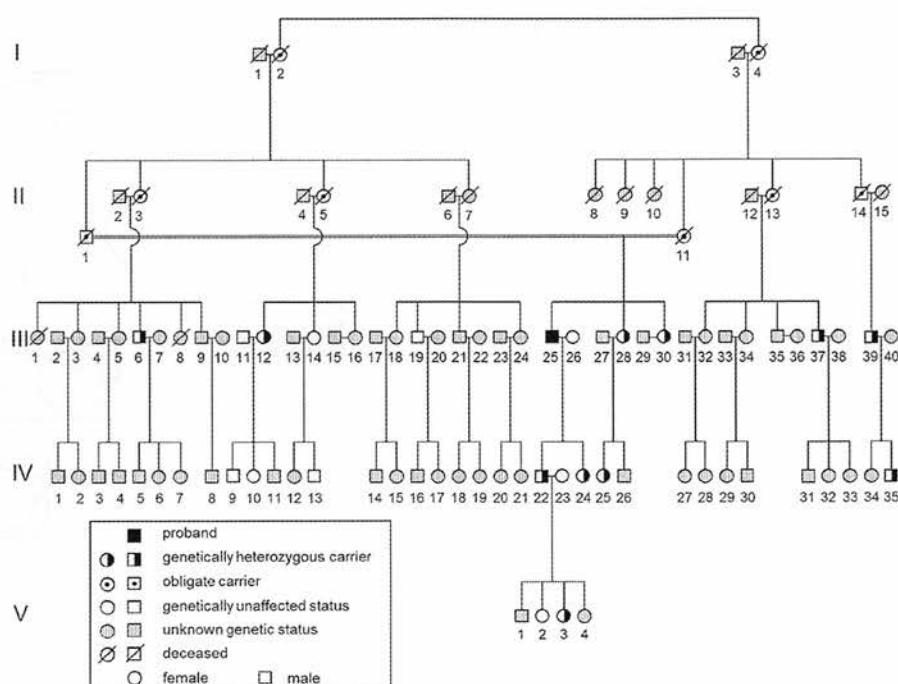


図4. ARH症例の家系図

発端者(III-25)にLDLRAP1遺伝子c.606dupのホモ接合体変異を認め、家系内に11人のヘテロ接合体を同定した。

であった。一般人を対象としたスクリーニングにより、PCSK9遺伝子E32K変異の頻度は約1.7%と判明し、同変異を有する者すべてがFHの臨床像を呈する訳ではなく、何等かの遺伝・環境因子がありFHの表現型を呈すると推察される。また、LDL受容体変異とPCSK9遺伝子E32K変異が合併したダブルヘテロ接合体を4例報告したが、皮膚黄色腫や重篤な高CHOL血症を呈しFHホモ接合体類似の表現型を呈した<sup>10</sup>。

#### 常染色体劣性高コレステロール血症 (ARH)

1992年、Harada-Shibaらは血族婚から誕生し、ホモFH類似の重篤な黄色腫を有し著明な高CHOL血症を呈しながら、皮膚織維芽細胞のLDL受容体活性が正常な症例を報告した<sup>11</sup>。2001年、GarciaらはLDL受容体のアダプター蛋白であるLDLRAP1 (LDL receptor adaptor protein 1) が原因遺伝子であることを報告した<sup>12</sup>。LDLRAP1のN末端はphosphotyrosine-binding domainを有し、LDL受容体の細胞内ドメインと結合する。常染色体劣性高CHOL血症 (autosomal recessive hypercholesterolemia, ARH) と呼ばれる本症の頻度は極めて低く、世界的に約70症例、本邦では著者らの症例を含め2家系の報告にとどまる。

著者らのARH症例はいとこ婚から誕生し(図4)、発端者の無治療時の総CHOL値は513mg/dLと重篤で著明なアキレス腱および手背伸筋腱黄色腫を認めた。LDLRAP1遺伝子にc.606dup変異を認め、本邦第一家系と同一の遺伝子変異であった<sup>13</sup>。また、同遺伝子のヘテロ接合体を11例見出したが、総CHOL値は223±34mg/dLと家系内正常者の208±25mg/dLと比較し高値であった。ARHはその名の如く劣性疾患に分類されるが、ヘテロ接合体も軽症高CHOL血症を呈することが明らかとされた<sup>13</sup>。また、FHホモ接合体と異なり、HMG-CoA還元酵素阻害剤(スタチン)に感受性を有し、著者らの症例の場合スタチンにより正常域までCHOL値が低下した。

#### 家族性高コレステロール血症類似疾患の脂質代謝異常のメカニズム

##### 安定同位体を用いた代謝研究

著者は、金沢大学附属病院臨床研究審査委員会の承認を得て、防衛医科大学校抗加齢血管内科の池脇克則教授と共同研究を行い、安定同位体を用いた代謝研究により脂質代謝異常のメカニズムを明確とした。

従来行っていたすべての脂質低下療法を4週間以上中止し、検査前日21時から検査が終了するまでの24時間、水分以外は絶食とし、空腹時採血の後アポ蛋白代謝用安定同位体標識トレーサー( $[^2\text{H}_3]$ -ロイシン)を静脈注射した。その後、5, 15, 30分、1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24, 33および48時間後採血を行った。トレーサーは肝臓に到達し各種蛋白の合成に分配されるが、その一部はアポ蛋白B-100に取り込まれ、VLDLとして循環中に放出され代謝を受けながら最終的にLDLとなる(図1, 図5)。

採取した検体は血清分離後、超遠心法にてVLDL1, VLDL2, 中間比重リボ蛋白 (intermediate-density

lipoprotein, IDL), LDL, 高比重リボ蛋白 (high-density lipoprotein, HDL) に亜分画した。その後、アポ蛋白B-100は沈殿法にて、アポ蛋白Aは電気泳動法にて分離し、加水分解 (6N塩酸, 110°C, 24時間) し、アミノ酸の修飾後、ガスクロマトグラム質量分析計 (H5973, ヨコガワアナリティカルシステムズ) に注入し、トレーサー濃度 (tracer/tracee ratio : T/T比) を測定した。コンピューターソフトSAAM-IIを用いたモデリングにT/T比を当てはめ、代謝パラメーター (各リボ蛋白中のアポB-100の合成、異化速度) を算出した(図5)<sup>13, 14</sup>。

同様の検討を一部の症例を対象に、atorvastatin 20mg/日を12週以上内服の後に行い、スタチン内服後の脂質代謝の変化を検討した。

#### PCSK9遺伝子異常症 (FH3)

安定同位体を用いた代謝研究はPCSK9遺伝子E32K変異ホモ接合体2例(症例1: 60歳女性、症例2: 45歳女性)と正常者8例(男性7例、平均年齢41±8歳)を対象とした<sup>14</sup>。

PCSK9遺伝子E32K変異ホモ接合体と正常者の平均総CHOLは363±31 vs. 185±23, LDL-Cは281±34 vs. 119±19, HDL-Cは36±8 vs. 52±5, TGは234±26 vs. 92±23 (mg/dL) であった。PCSK9遺伝子異常症は高LDL-C血症のみならず、低HDL-C兼高TG血症でもあり動脈硬化惹起性脂質プロファイルを呈していた。

PCSK9遺伝子異常症のアポB-100の異化率はVLDL (3.736±0.695 vs. 8.552±2.530 pools/day), IDL (4.289±1.830 vs. 8.847±3.539 pools/day), LDL (0.218±0.015 vs. 0.455±0.114 pools/day) といずれも正常者と比較し遅延していた<sup>14</sup>。一方、PCSK9遺伝子異常症のアポB-100の合成率はVLDL (29.63±1.02 vs. 12.68±4.54 mg/kg/day), IDL (19.30±1.73 vs. 10.34±4.85 mg/kg/day) とともに亢進していたが、LDLは (13.74±0.82 vs. 13.91±3.37 mg/kg/day)

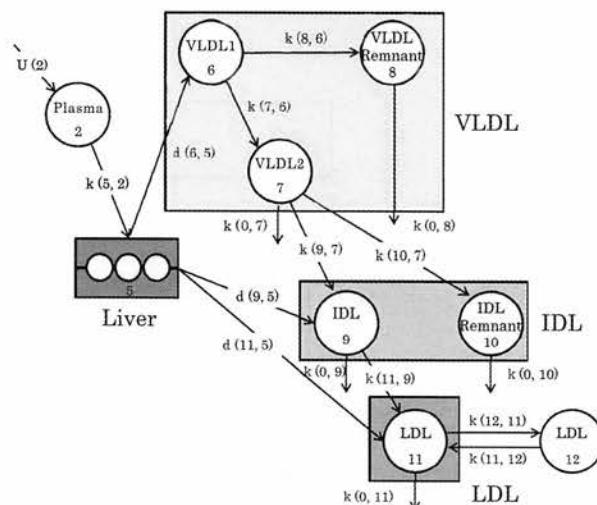


図5. 安定同位体を用いた代謝研究で使われたmulti-compartment model

肝臓で合成されたCHOLはVLDLとして放出され、リボ蛋白リバーゼや肝性リバーゼなどの働きによりIDL, LDLと代謝され、最終的に肝臓表面のLDL受容体を介して肝臓に戻る。今回の代謝研究では、VLDL分画にVLDL1, VLDL2のほかにVLDLレムナント分画を、同様にIDL分画にIDLレムナント分画を作成した。

正常者に近い値であった。このことから、PCSK9遺伝子異常症の代謝異常は第一義的にアポB含有リポ蛋白の異化障害であることが明確となった。

PCSK9遺伝子E32Kホモ接合体の症例2に対してatorvastatin 20mg内服下に同様の検討を行ったが、アポB-100の異化率はVLDL (5.889 pools/day), IDL (8.934 pools/day), LDL (0.450 pools/day) といずれも改善し、特にIDLとLDL異化率は正常者に近い値となった。一方、アポB-100の合成率はVLDL (27.93 mg/kg/day), IDL (16.46 mg/kg/day), LDL (15.39 mg/kg/day) と治療前と比較しほぼ不变であった。スタチンの投与によりLDL受容体合成が亢進した結果、アポB含有リポ蛋白、特にLDL異化障害が改善したと理解される。

興味深いことに、VLDLおよびVLDLレムナントの直接異化率 (図5中K(0,7)およびk(0,8)) は正常者で14.5%, 1.8%とはほとんど機能していないのに対し、PCSK9遺伝子異常症では47.6%, 45.2%といずれも亢進しており、スタチンの投与で50.0%, 50.0%とはほぼ不变であった。これらの結果から、PCSK9遺伝子異常症においてVLDLおよびVLDLレムナントを代謝する何らかの経路が存在すると推定される。PCSK9はLDL受容体のみならず、VLDL受容体の分解にも関与する可能性があり、VLDL受容体を介するものではないと推察される。

#### 常染色体劣性高コレステロール血症 (ARH)

PCSK9遺伝子異常症の場合と同様に、安定同位体を用いた代謝研究をARH症例に対し施行し、同じ正常者8例を対象とし比較した<sup>13)</sup>。

代謝研究時のARHの総CHOL値は397 vs. 185±23, LDL-Cは334 vs. 119±19, HDL-Cは41 vs. 52±5, TGは112 vs. 92±23 (mg/dL) であった。

ARHのアポB-100の異化率はVLDL (3.153 vs. 8.552±2.530 pools/day), IDL (1.414 vs. 8.847±3.539 pools/day), LDL (0.109 vs. 0.455±0.114 pools/day) といずれも正常者と比較し遅延していた<sup>13)</sup>。一方、ARHのアポB-100の合成率はVLDL (9.18 vs. 12.68±4.54 mg/kg/day), IDL (9.560 vs. 10.34±4.85 mg/kg/day), LDL (6.980 vs. 13.91±3.37 mg/kg/day) といずれも正常者と比較し低下していた。ARHの代謝異常はPCSK9遺伝子異常症と同様に、第一義的にアポB含有リポ蛋白の異化障害であるが、ARHではアポB含有リポ蛋白の合成は亢進しておらず、この点でPCSK9遺伝子異常症と大きく異なる。

ARH症例に対してatorvastatin 20mg内服下に同様の検討を行ったが、アポB-100の異化率はVLDL (7.881 pools/day), IDL (2.525 pools/day), LDL (0.464 pools/day) とVLDLとLDLの異化が改善し、特にIDLとLDL異化率は正常者に近い値となった。一方、アポB-100の合成率はVLDL (3.026 mg/kg/day), IDL (13.335 mg/kg/day), LDL (16.756 mg/kg/day) と治療前と比較し、特にVLDLとLDLの合成が低下した。スタチンの投与によりLDLRAP1を欠いたLDL受容体が増加したと推察されるが、LDL異化の改善に寄与したとは考えられず、ARHにはLDL受容体以外にLDLを代謝する別の経路が存在することが示唆された。

PCSK9遺伝子異常症の場合と類似して、VLDLおよびVLDLレムナントの直接異化率 (図5中K(0,7), k(0,8)) は正常者でほとんど機能していないのに対し、ARHでは47.5%, 47.5%といずれも亢進しており、スタチンの投与で71.9%, 42.8%と特にVLDL直接異化率がさらに亢進した。JonesらはLDL受容体欠損マウスとLDLRAP1欠損マウスに対し、放射性同位体を用いた代謝研究を行い、LDLRAP1を欠いたLDL受容体を介してVLDLが代謝可能であることを証明した<sup>15)</sup>。この知見は、著者らがヒトのARHで見出したVLDLおよびVLDLレムナントの直接異化の亢進と符合した。すなわち、ARHにおいてLDLRAP1を欠いたLDL受容体を介してVLDLとVLDLレムナントが代謝される結果、ARHはFHホモ接合体に比し軽症な臨床像を呈し、スタチンに対し感受性を有することが説明される。

#### 新規脂質代謝改善薬の開発の現状

##### 冠動脈疾患予防のためのCHOL目標値

今までスタチンを用いた大規模臨床試験が多数行われ、CHOL基礎値の多寡に関わらず心血管イベント初発・再発予防効果が証明された。さらに、大規模臨床試験のメタ解析から総死亡抑制効果が示されるとともに到達LDL-C値と心血管イベント発生率に直線的相関関係が認められた。日本動脈硬化学会が提唱する動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012では、冠動脈疾患二次予防の目標LDL-C値は100mg/dL未満としているが、心血管イベント予防にはLDL-Cは低ければ低いほど良いと考えられる。著者らはFHヘテロ接合体を対象にrosuvastatin, ezetimibe, colestipideを国内で承認される最大量使用し、LDL-Cを296.6±36.8から100.1±20.5mg/dLまで平均66%低下可能であることを報告している<sup>16)</sup>。しかしながら、これらの薬剤に忍容性のない症例やFHなど難治性高CHOL血症は存在し、新規脂質低下剤の開発が望まれる。

#### PCSK9阻害剤

前述の通り、PCSK9遺伝子の機能亢進型変異は高LDL-C血症となり、機能低下型変異は低LDL-C血症の原因となるため、PCSK9がLDL代謝に果たす役割は大きいと考えられる。また、いずれの変異を有する場合でも生存自体に問題を認めず、PCSK9の安全域は広いと理解される。スタチン投与後のCHOL低下反応に容量依存性を認めないと知られているが、少なくともその一部はPCSK9の活性化により説明可能である。著者らはスタチン投与後に血中PCSK9値が上昇することを報告した<sup>16)</sup>。したがって、PCSK9阻害は有望な新規LDL-C低下療法と考えられ、かつスタチンとの併用効果も期待される。著者らの代謝研究の結果から、VLDLやVLDLレムナント代謝にも好影響を与える可能性がある<sup>14)</sup>。

現在、抗PCSK9抗体製剤の第Ⅲ層国際臨床治験が本邦でも行われている。これまで海外で行われた治験結果から、スタチン投与下の原発性高CHOL血症、スタチンに忍容性のない高CHOL血症、FHヘテロ接合体に対しいずれも高い有効性を発揮し、LDL-Cを容量依存性に

15%から60%低下させた<sup>17,18)</sup>。興味深いことに、スタチンとは異なりLp(a)を低下させる効果も認められる。接種部位の局所皮膚反応以外に目立った副作用も認められない。今後、LDL-C低下効果のみならず心血管イベント抑制効果が実証されれば、スタチンとならぶ薬剤となる可能性がある。

#### アポBアンチセンス

蛋白をコードするmRNAの塩基配列を“センス”と呼び、相補的な塩基配列を“アンチセンス”と呼ぶ。アンチセンスオリゴヌクレオチド(ASO)が標的mRNAに結合するとその後のスプライシングと翻訳が抑制され、標的mRNAは選択的に分解され蛋白の合成が抑制される。

アポB-100はVLDLやLDLなどの構造蛋白であり、CHOLとTGをリポ蛋白に結合させる際に機能する。アポB-100mRNAに対するASOを皮下へ投与するとアポB-100合成が抑制され、その結果アポB含有リポ蛋白の合成も減少する。この機序にLDL受容体は関与していないため、ホモFHに対しても効果が期待される。現にホモFHを対象とした無作為ランダム化二重盲検試験が第三相臨床試験として行われ、LDL-C値は基礎値から24.7%低下した<sup>19)</sup>。副作用として、注射部位の発赤、疼痛、痛みなどが76%と高率に認められたほか、肝臓への脂肪蓄積によると考えられる正常上限の3倍以上の肝酵素の上昇が12%に認められた。

ホモFHの如き難治性高コレステロール血症に対して、体外循環を用いたLDLアフェレーシスや肝移植術が行われているが、いずれも侵襲的であり小児に導入することは困難である。アポBアンチセンスはホモFH、特に小児に対して福音となる可能性がある。

#### さいごに

近年見出されたFHの類似疾患の臨床的特徴と脂質代謝異常のメカニズム、これらを応用した新規脂質低下剤につき概説した。動脈硬化を原因とする狭心症、心筋梗塞、脳梗塞、閉塞性動脈硬化症、大動脈瘤などの疾患はいずれも生命に直結するが、悪性腫瘍と異なり予防可能である点が大きな相違点であり、人類が今世紀前半に克服すべき病態と考える。病理学的にコレステロール蓄積性病変であるため、脂質代謝への介入がもっとも直接的と考えられる。脂質代謝のメカニズムは既に多くの部分が分子レベルで解明されたが、たとえば臨床的にFHと診断された症例で既知の遺伝子変異を認めない症例も依然少なくない。新規治療法の開発には、希少疾患を含めた新たな疾患の発見がしばしばブレークスルーとなるため、注意深い臨床的観察が求められる。

#### 謝辞

本総説執筆にあたりご指導を賜りました金沢大学大学院医学系研究科臓器機能制御学 山岸正和教授、ならびに金沢大学大学院医学系研究科脂質研究講座（寄付講座）馬渕宏教授に深謝いたします。また、本研究成果において様々な方面から協力をいただきました臓器機能制御学教室および脂質研究講座の教室員一同に感謝申し上げます。最後に、今回の執筆の機会を与えて下さいました金沢大学十全医学会編集委員長 井関尚一教授、ならびに関係方々に厚くお礼申し上げます。

#### 文 献

- 1) Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet.* 344: 1383-1389, 1994
- 2) Shepherd J. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 333: 1301-1307, 1995
- 3) Sacks FM. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels: Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med.* 335: 1001-1009, 1996
- 4) Downs JR. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: Results of AFCAPS/TexCAPS. *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study.* *JAMA* 279: 1615-1622, 1998
- 5) Goldstein JL. Familial hypercholesterolemia: identification of a defect in the regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity associated with overproduction of cholesterol. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 70: 2804-8, 1973
- 6) 馬渕宏, 高脂血症入門, 文光堂, 35-61頁, 2005
- 7) Soria LF. Association between a specific apolipoprotein B mutation and familial defective apolipoprotein B-100. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 86: 587-591, 1989
- 8) Nohara A. Absence of familial defective apolipoprotein B-100 in Japanese patients with familial hypercholesterolemia. *Lancet.* 345: 1438, 1995
- 9) Abifadel M. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet.* 34: 154-156, 2003
- 10) Noguchi T. The E32K variant of PCSK9 exacerbates the phenotype of familial hypercholesterolemia by increasing PCSK9 function and concentration in the circulation. *Atherosclerosis.* 210: 166-172, 2010
- 11) Harada-Shiba M. Siblings with normal LDL receptor activity and severe hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb.* 12: 1071-8, 1992
- 12) Garcia CK. Autosomal recessive hypercholesterolemia caused by mutations in a putative LDL receptor adaptor protein. *Science.* 292: 1394-1398, 2001
- 13) Tada H. Altered metabolism of low-density lipoprotein and very-low-density lipoprotein remnant in autosomal recessive hypercholesterolemia: results from stable isotope kinetic study in vivo. *Circ Cardiovasc Genet.* 5: 35-41, 2012
- 14) Kawashiri MA. Statin Therapy Improves Fractional Catabolic Rate of LDL without Affecting Impaired VLDL and VLDL Remnant Catabolism in Homozygous FH Patient Due to PCSK9 Gene Mutation: Evidence from Kinetic Study with Stable Isotope. *Circulation.* 126: A13869, 2012
- 15) Jones C. Disruption of LDL but not VLDL clearance in autosomal recessive hypercholesterolemia. *J Clin Invest.* 117: 165-74, 2007
- 16) Kawashiri MA. Efficacy and safety of coadministration of rosuvastatin, ezetimibe, and colestipol in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 109: 364-9, 2012
- 17) Stein EA. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol. *N Engl J Med.* 366: 1108-18, 2012
- 18) Roth EM. Atorvastatin with or without an antibody to PCSK9 in primary hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 367: 1891-900, 2012
- 19) Raal FJ. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 375: 998-1006, 2010