

# コレステロール代謝経路の分子遺伝子学的検討と動脈硬化の治療

著者	馬淵 宏
雑誌名	平成11(1999)年度 科学研究費補助金 基盤研究(A) 研究成果報告書
巻	1997-1999
ページ	15p.
発行年	2000-03-01
URL	<a href="http://doi.org/10.24517/00034834">http://doi.org/10.24517/00034834</a>



# コレステロール代謝経路の分子遺伝学的検討と動脈硬化 の治療

(課題番号 09307010)

平成9年度～平成11年度科学研究費補助金 基盤研究(A)(2) 研究成果報告書

平成12年3月

研究代表者 馬淵 宏  
(金沢大学医学部第二内科)



8000-88993-5

金沢大学  
図書館  
蔵書印

## はしがき

### 研究組織

研究代表者 馬淵 宏 (金沢大学医学部教授)

### 研究経費

平成9年度	13,400	千円
平成10年度	6,200	千円
平成11年度	7,900	千円
計	27,500	千円



## 雑誌

## 欧文論文

### 1997年

1. Kajinami K,Takekoshi N,Mabuchi H:Non-invasive detection of quadricuspid aortic valve. *Heart*.78:87,1997.
2. Kajinami K,Seki H,Takekoshi N,Mabuchi H:Coronary calcification and coronary atherosclerosis:site by site comparative morphologic study of electron beam computed tomography and coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* .29:1549-1556,1997
3. Japan Colesterol Lowering Atorvastatin Study (J-CLAS) Group:Efficacy of atorvastatin in primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*.79:1248-1252,1997
4. Haraki T,Inazu A,Yagi K,Mabuchi H,et al:Clinical characteristics of double heterozygotes with familial hypercholesterolemia and cholesteryl ester transfer protein deficiency. *Atherosclerosis*.132:229-236,1997
5. Oliveira HCF,Ma L,Milne R,Mabuchi H,et al:Cholesteryl ester transfer protein(CETP)activity enhances plasma cholesteryl ester formation:studies in CETP transgenic mice and human genetic CETP deficiency. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17:1045-1052,1997
6. Yang XP,Inazu A,Honjo A,Mabuchi H,et al:Catalytically inactive lecithin:cholesterol acyltransferase (LCAT) caused by a Gly 30 to Ser mutation in a family with LCAT deficiency. *J Lipid Res*.38:585-591,1997
7. Mabuchi H,Koizumi J,Shimizu M,et al:Superiority of LDL-apheresis over cholesterol-lowering drug therapy on coronary heart disease in familial hypercholesterolemia.*Circulation(suppl)*.1-393,1997

### 1998年

8. Mabuchi H,Koizumi J,Kajinami K:Clinical efficacy and safety of cerivastatin in the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 82 (4B):52J-55J, 1998
9. Mabuchi H,Koizumi J,Shimizu M,Kajinami K,Miyamoto S,Ueda K,Takegoshi T,for the Hokuriku-FH-LDL-Apheresis Study Group:Long-term efficacy of low-density lipoprotein apheresis on coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 82:1489-1495,1998
10. Moriyama Y,Okamura T,Inazu A,Mabuchi H,et al:A low prevalence of coronary heart disease among subjects with increased high-density lipoprotein cholesterol levels, including those with plasma cholesteryl ester transfer protein deficiency. *Prev Med*. 27:659-667,1998

11. Kajinami K, Yagi K, Higashikata T, Mabuchi H, et al: Low-density lipoprotein receptor genotype-dependent response to cholesterol lowering by combined pravastatin and cholestyramine in familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 82:113-117, 1998

12. Kiyohara T, Kiriyama R, Zamma S, Mabuchi H, et al: Enzyme immunoassay for cholesteryl ester transfer protein in human serum. *Clin Chim Acta.* 271: 109-118, 1998

#### 1999年

13. Kajinami K, Mabuchi H: Therapeutic effects of LDL apheresis in the prevention of atherosclerosis. *Current Opinion in Lipidology.* 10:401-406, 1999

14. Kajinami K, Kasashima S, Oda Y, Mabuchi H, et al: Coronary ectasia in familial hypercholesterolemia histopathologic study regarding matrix metalloproteinases. *Mod Pathol.* 12:1174-1180, 1999

15. Inazu A, Koizumi J, Kajinami K, Mabuchi H, et al: Opposite effects on serum cholesteryl ester transfer protein levels between long-term treatment with pravastatin and probucol in patients with primary hypercholesterolemia and xanthoma. *Atherosclerosis.* 145:405-413, 1999

16. Kawashiri M, Kajinami K, Nohara A, Mabuchi H, et al: Plasma homocysteine level and development of coronary artery disease. *Coronary Artery Disease.* 10:443-447, 1999

17. Yang XP, Inazu A, Yagi K, Mabuchi H, et al: Abetalipoproteinemia caused by maternal isodisomy of chromosome 4q containing an intron 9 splice acceptor mutation in the microsomal triglyceride transfer protein gene. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 19:1950-1955, 1999

18. For the research group on serum lipid survey 1990 in Japan, Mabuchi H, et al: Analysis of serum lipid levels in Japanese men and women according to body mass index. Increase in risk of atherosclerosis in postmenopausal women. *Atherosclerosis.* 143:55-73, 1999

#### 和文論文

#### 1997年

1. 馬淵 宏：脂質代謝異常。内科 79：1630-1635、1997

2. 馬淵 宏：代謝と遺伝子異常：脂質代謝の遺伝子異常。現代医療 29：1753-1760、1997

3. 馬淵 宏：血管内皮と粥状硬化・プラーク破綻。Heart View 1：757-762、1997

4. 馬淵 宏：治療についての最新情報 脂質濃度の治療目標レベル. *Progress in Medicine* 17 : 78-84、1997
5. 馬淵 宏：座談会 循環器臨床と遺伝子異常. *循環器Today* 1 : 847-857、1997
6. 馬淵 宏：脂質代謝異常と遺伝子異常. *循環器Today* 1 : 898-903、1997
7. 馬淵 宏：LDLアフェレーシスの臨床的意義. *Current Therapy* 16 : 93-98、1997
8. 馬淵 宏：動脈硬化症のコレストロール低下療法. *動脈硬化* 25 : 83-91、1997
9. 馬淵 宏：コレストロール合成酵素およびLDLレセプターの制御機構. *最新内科学大系 プロGRESS* 2 153-163、1997
10. 梶波康二, 馬淵 宏, 他：高脂血症を合併した高血圧の病態. *Progress in Medicine* 17 : 2379-2383、1997
11. 梶波康二, 馬淵 宏：高脂血症の候補遺伝子. *Geriatric Medicine* 35 : 1383-1388、1997
12. 梶波康二, 馬淵 宏：高脂血症治療と冠動脈疾患に関する大規模studyの結果. *Heart View* 1 : 1170-1175、1997
13. 梶波康二, 馬淵 宏 他：LDL受容体異常の遺伝子診断. *The Lipid* 8 : 55-61、1997
14. 梶波康二, 馬淵 宏：LDL受容体遺伝子異常とその病態. *The Lipid* 8 : 38-42、1997
15. 梶波康二, 馬淵 宏：家族性高コレステロール血症. *Circulation Science* 17 : 356-358、1997
16. 梶波康二, 馬淵 宏：高コレステロール血症をみたら. *Medical Practice* 14 : 561-565、1997
17. 梶波康二, 馬淵 宏：Q&A 高脂血症. 高脂血症の病型と臨床について教えてください. *治療* 79 : 1376-1378、1997
18. 梶波康二, 馬淵 宏：家族性高コレステロール血症. *循環科学* 17 : 356-358、1997
19. 梶波康二, 馬淵 宏：冠危険因子としての高脂血症. *実践臨床心臓病学 (分光堂)* 82-85、1997
20. 梶波康二, 馬淵 宏：アテローム病巣の安定化. 冠動脈疾患の予防 (メディカルレビュー社) 263-272、1997
21. 梶波康二, 馬淵 宏：動脈硬化危険因子の治療ガイドライン 高脂血症. 動脈硬化の臨床 (医薬ジャーナル社) 233-247、1997

22. 川尻剛照, 馬淵 宏: 合併症を有する高齢者高血圧の治療 高脂血症. 老化と疾患 10:45-53, 1997
23. 稲津明広, 小泉順二, 馬淵 宏: コレステロール代謝回転の機能検査. 日本臨床1997年特別号 現代臨床機能検査 269-277, 1997
24. 藤堂康宏, 馬淵 宏: 循環器疾患における血液浄化療法. 臨床看護 23:1113-1119, 1997
25. 八木邦公, 馬淵 宏: 特集: 肥満症の基礎と臨床 高脂血症のコントロール抗高脂血症剤の種類・治療計画と限界 Therapeutic strategy for hyperlipidaemic patients with obesity. 総合臨床 46:2141-2145, 1997
26. 馬淵 宏: 高コレステロール血症. 内科 81:243-248, 1998
27. 馬淵 宏: 動脈硬化症のコレステロール低下療法. 日本内科学会雑誌 87:146-153, 1998
28. 馬淵 宏: 高脂血症治療のガイドライン—危険因子の重みづけ. 興和医報 41:38-46
29. 馬淵 宏: 高脂血症と動脈硬化症. 日本内科学会雑誌 87:166-173, 1998
30. 馬淵 宏: 診療ガイドラインに基づく高脂血症の実際. The Lipid 9:312-313, 1998
31. 馬淵 宏: 高脂血症・動脈硬化症. The circulation frontier 2:37-45, 1998
32. 梶波康二, 馬淵 宏: プラークの破裂/安定化とマクロファジー. 分子リビドロジー (メジカルセンス) 129-132, 1997

#### 1998年

33. 梶波康二, 馬淵 宏: プラークの安定化. KEY WORD1998-2000高脂血症・動脈硬化 (先端医学社) 174-175, 1998
34. 梶波康二, 馬淵 宏: LDLコレステロールの基準値 加齢、性. Progress in Medicine 18:1925-1930, 1998
35. 梶波康二, 馬淵 宏: 高脂血症の分子病態. 循環 19:9-14, 1998
36. 梶波康二, 馬淵 宏: 家族性高コレステロール血症. 今月の治療 6:15-17, 1998
37. 梶波康二, 野原 淳、藤堂康宏、馬淵 宏: アポB異常症. 日本臨床別冊 領域別症候群シリーズ No.19 先天代謝異常症候群 (下巻) 27-28, 1998
38. 梶波康二, 馬淵 宏: 家族性高コレステロール血症. 日本臨床別冊 領域別症候群シリーズNo.19 先天代謝異常症候群 (下巻) 67-72, 1998

39. 梶波康二, 馬淵 宏: 質疑応答 高脂血症の診断と治療の適応. 日本医事新報 3845:140-141、1998
40. 梶波康二, 馬淵 宏: 日本の家族性高コレステロール血症の心血管イベントは欧米と異なるか? 臨床医 24:98-99、1998
41. 梶波康二, 小泉順二, 馬淵 宏: 肥満と動脈硬化. 循環器科 43:138-141、1998
42. 梶波康二, 馬淵 宏: LDLコレステロールと家族性コレステロール血症. Modern Physician 18:47-52、1998
43. 梶波康二, 馬淵 宏: 高脂血症治療薬 小児に対する適正使用. 治療薬 3:43-46、1998
44. 梶波康二, 馬淵 宏: LDLアフェレーシス治療の位置づけ. 臨床科学 34:488-492、1998
45. 梶波康二, 馬淵 宏: リンパ球を用いるLDL受容体活性の測定とその臨床的意義. The Lipid 9:52-57、1998
46. 梶波康二, 稲津明広, 小泉順二, 馬淵 宏: プロブコール長期投与により黄色腫は著明に退縮したが冠動脈硬化症は進行した家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体の1例. The Lipid 9:84-89、1998
47. 岡田正彦, 中村治雄, 馬淵 宏, 他: LDL-コレステロール測定試薬 (LDL-EX) の基本性能評価. Progress in Medicine 18:2881-2887、1998
48. 長沢晋哉, 梶波康二, 馬淵 宏: 高脂血症の食事療法と薬物療法. 臨床リハ 7:982-986、1998
49. 野路善博, 梶波康二, 馬淵 宏: 高脂血症と遺伝. 老化と疾患 11:1142-1152、1998
50. 稲津明広, 黄 志平, 小泉順二, 馬淵 宏、他: CETPと動脈硬化. 動脈硬化 26:133-139
51. 稲津明広, 泉順二, 馬淵 宏: アポリポ蛋白. 臨床検査ガイド 98:262-267、1998
52. 稲津明広, 馬淵 宏: 高HDL血症の脂質代謝異常. The Lipid 9:307-309、1998
53. 野路善博, 馬淵 宏: トリグリセリド. 検査の診断効率とピットフォール (中外医薬社) 93-95、1998
54. 野原 淳, 馬淵 宏: アポB-100変異体. 日本臨床別冊 領域別症候群シリーズNo.19 先天代謝異常症候群 (下巻) 33-36、1998
55. 野原 淳, 馬淵 宏: 家族性欠陥アポB. 日本臨床別冊 領域別症候群シリーズNo.19 先天代謝異常症候群 (下巻) 41-45、1998
56. 小泉順二, 馬淵 宏: Lp(a)と家族性高コレステロール血症. Lp(a)と家族性高コレステロール血症 (協和企画) 250-259、1998



57. 小泉順二, 梶波康二, 馬淵 宏: 高脂血症の薬物療法、Multiple Risk Factor Syndrome 2、インスリン抵抗性の位置づけ. Mebio別冊 118-122、1998

58. Koizumi J, Haraki T, Yagi K, Mabuchi H, Takeda R: 家族性コレステロール血症の長期治療におけるフルバスタチンの臨床効果. Fluvastatin (エクセプタ・メディカ) 57-59、1998

#### 1999年

59. 馬淵 宏: 冠動脈疾患発症後のコレステロール低下療法. Medicina 36:1982-1985、1999

60. 馬淵 宏: 高脂血症治療による動脈硬化性疾患の一次および二次予防のエビデンス. 日本臨床 57:2807-2814、1999

61. 馬淵 宏: 高コレステロール血症と動脈硬化の男女差. Cardiologist 4:97-103、1999

62. 馬淵 宏: HMG-CoA還元酵素阻害薬の開発経緯と今後の展望. 実験治療 655:144-149、1999

63. 馬淵 宏: コレステロール低下療法と虚血性心疾患の予防. 診断と治療 87:1475-1481、1999

64. 馬淵 宏: 家族性高コレステロール血症の病因と診療の実際. 臨床成人病 29:1187-1193、1999

65. 馬淵 宏: 高脂血症の臨床. 日本内科学会雑誌 88:1768-1775、1999

66. 馬淵 宏: 高脂血症. 日本医師会雑誌 121:83-87、1999

67. 馬淵 宏: 家族性高脂血症. 総合臨床 48:104-110、1999

68. 梶波康二, 馬淵 宏: 高脂血症の薬物治療. 診断と治療 87:2019-2025、1999

69. 梶波康二, 馬淵 宏: 適応疾患の病態生理 高脂血症. 薬のサイエンス 2:19-22、1999

70. 梶波康二, 馬淵 宏: 長期介入試験—その成果と臨床への応用— 二次予防試験. Medical Practice 16:447-450、1999

71. 梶波康二, 馬淵 宏: LDL-コレステロール測定試薬 (LDL-EX) の臨床的有用性の検討. Progress in Medicine 19:1248-1251、1999

72. 稲津明広, 馬淵 宏: コレステロール逆転送系に対する治療とその意義—HDLインターベンションの展望—. 治療学 33:1099-1102、1999

73. 稲津明広, 野原 淳, 馬淵 宏: CETP欠損症による高HDLコレステロール血症. 検査室からのメッセージ 28、1999

74. 稲津明広, 小泉順二, 馬淵 宏 : CETP (コレステリルエステル転送蛋白) . *Medicina* 36 : 392-394、1999
75. 稲津明広, 楊 小平, 八木邦公, 馬淵 宏, 他 : ミクロゾームトリグリセライド転送蛋白 (MTP) 遺伝子イントロン9スプライスアクセプター変異による無 $\beta$ リポ蛋白血症の1家系. *The Lipid* 10 : 506-510、1999
76. 野原 淳, 馬淵 宏 : 1.総論 2) 脂質低下作用と動脈硬化への疫学的効果. *医薬ジャーナル* 35 : 261-264、1999
77. 野末 剛, 野原 淳, 梶波康二, 馬淵 宏 : 家族性高コレステロール血症と家族性複合型高脂血症. *現代医療* 31 : 2781-1787、1999
78. 野末 剛, 井沢 朗, 加藤文彦, 馬淵 宏, 他 : 家族性高コレステロール血症における複数種のHMG-CoA還元酵素阻害薬併用効果. *動脈硬化* 27 : 1-6、1999
79. 竹越忠美, 馬淵 宏 : ホモシステイン, MTHFR. *Progress in Medicine* 19 : 1879-1884、1999
80. 竹越忠美, 木藤知佳志, 若杉隆伸, 馬淵 宏, 他 : 糖尿病患者における血中ホモシステインと動脈硬化の危険因子との関連性について. *糖尿病* 42 : 431-438、1999

## 国際学会発表

### 1997年

1. Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, et al: Superiority of LDL-apheresis over cholesterol-lowering drug therapy alone on coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. 70th Scientific Session of American Heart Association. 1997.11.9-12 (Orlando, USA)
2. Kajinami K, Yagi K, Higashikata T, Mabuchi H, et al: LDL-receptor genotype dependent response to cholesterol-lowering therapy in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. 11th International Symposium on Atherosclerosis. 1997. 10.5-9 (Paris, France)
3. Kawashiri M, Kajinami K, Nohara A, Mabuchi H, et al: Plasma homocysteine levels and Premature coronary artery disease in male patients. 11th International Symposium on Atherosclerosis. 1997.10.5-9 (Paris, France)
4. Higashikata T, Kajinami K, Yagi K, Mabuchi H, et al: Variety of low-density lipoprotein-receptor gene mutations and expression of coronary artery disease in heterozygous familial hypercholesterolemia. 11th International Symposium on Atherosclerosis. 1997.10.5-9. (Paris, France)

5. Nohara A, Kajinami K, Takekoshi N, Mabuchi H: Coronary calcification and coronary atherosclerosis in familial hypercholesterolemia: electron beam computed tomographic study. 11th International Symposium on Atherosclerosis. 1997.10.5-9. (Paris, France)
6. Ueda K, Higashikata T, Noto M, Mabuchi H, et al: Coronary calcification and regression of coronary atherosclerosis by long-term LDL-apheresis in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. 11th International Symposium on Atherosclerosis. 1997.10.5-9. (Paris, France)
7. Haraki T, Takegoshi T, Senma J, Mabuchi H, et al: Effects of apolipoprotein E polymorphism on early carotid and brachial atherosclerosis evaluated by high-resolution ultrasonography. 11th International Symposium on Atherosclerosis. 1997.10.5-9. (Paris, France)
8. Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, et al: Long-term efficacy of LDL-apheresis on coronary heart disease in familial hypercholesterolemic patients. 11th International Symposium on Atherosclerosis. 1997.10.5-9. (Paris, France)

#### 1998年

9. Kajinami K, Koizumi J, Miyamoto S, Mabuchi H, et al: Efficacy of NK-104 (nisvastatin), a new totally synthetic HMG-CoA reductase inhibitor, in heterozygous familial hypercholesterolemia. XIII International Symposium on Drugs Affecting Lipid Metabolism 1998.5.30-6.3 (Florence, Italy)
10. Inazu A, Mizuno M, Kajinami K, Mabuchi H, et al: Platelet-activating factor acetylhydrolase (PAF-AH) deficiency is not a CHD risk factor. 18th World Congress of the International Union of Angiology 1998.9.14-18 (Tokyo, Japan)
11. Noji Y, Nagasawa S, Nozue T, Mabuchi H, et al: Circulating matrix metalloproteinases and their inhibitors as novel molecular markers for premature coronary artery disease. 18th World Congress of the International Union of Angiology 1998.9.14-18 (Tokyo, Japan)
12. Kawashiri M, Kajinami K, Inazu A, Mabuchi H, et al: Common mutation of 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase accelerates coronary artery disease in familial hypercholesterolemia. 71st Scientific Sessions of American Heart Association 1998.11.8-11 (Dallas, USA)
13. Yang XP, Inazu A, Yagi K, Kajinami K, Mabuchi H, et al: Abetalipoproteinemia caused by maternal isodisomy of chromosome 4q containing an intron 9 splice acceptor mutation in the microsomal triglyceride transfer protein gene. 71st Scientific Sessions of American Heart Association 1998.11.8-11 (Dallas, USA)
14. Noji Y, Kawashiri M, Toudo Y, Mabuchi H, et al: Circulating matrix metalloproteinases and their inhibitors as novel molecular markers for premature coronary artery disease.

15. Nohara A, Noji Y, Toudou Y, Mabuchi H, et al: Denaturing gradient-gel electrophoresis screening of familial defective apolipoprotein B-100 in Japanese patients with primary hypercholesterolemia. XIII International Symposium on Drugs Affecting Lipid Metabolism 1998.5.30-6.3 (Florence, Italy)

16. Nohara A, Inazu A, Koizumi J, Mabuchi H, et al: Denaturing Gradient Gel Electrophoresis Analysis Of The Low Density Lipoprotein Receptor Gene And The Apolipoprotein B-100 Gene In Japanese Patients With Familial Hypercholesterolemia 71st Congress of the European Atherosclerosis Society May 26-29, 1999 (Athens, Greece)

17. Nozue T, Todo Y, Nohara A, Mabuchi H, et al: Lipoprotein Lipase Gene Analysis In Japanese Patients with Familial Combined Hyperlipidemia 71st Congress of the European Atherosclerosis Society May 26-29, 1999 (Athens, Greece)

18. Noji Y, Nagasawa S, Inazu A, Mabuchi H, et al: Cholesterol-Lowering Therapy Can Reduce Circulating Levels Of Matrix Metalloproteinases-9 In Familial Hypercholesterolemia (FH) 72nd Scientific Sessions of American Heart Association Nov 7-10, 1999 (Atlanta USA)

## 国内学会発表

### 1997年

1. 梶波康二, 藤堂康宏, 川尻剛照, 馬淵 宏, 他: プロブコール血中濃度と血清脂質および心電図QT時間との関係 長期投与後服用を中止した症例での検討 第29回日本動脈硬化学会総会 Jun.5-6, 1997 (東京)
2. 梶波康二, 野路善博, 藤堂康宏, 馬淵 宏, 他: 家族性高コレステロール血症における冠動脈石灰化と冠動脈硬化症 第45回日本心臓病学会学術集会 Sep.25-27, 1997 (札幌)
3. 梶波康二, 野路善博, 川尻剛照, 馬淵 宏, 他: 家族性高コレステロール血症におけるコレステロール低下療法とリンパ球LDL受容体活性: 平成9年度日本動脈硬化学会冬季大会 Dec.27-28 (広島)
4. 川尻剛照, 藤堂康宏, 八木邦公, 馬淵 宏, 他: 冠動脈, 頸動脈, 下肢動脈に虚血症状を呈する動脈硬化性病変を認めた3症例の臨床像に関する検討 第87回日本循環器学会総会北陸地方会 Feb.23, 1997 (金沢)
5. 川尻剛照, 梶波康二, 野原 淳, 馬淵 宏, 他: 若年性冠動脈硬化症の危険因子としての高ホモシステイン血症 第61回日本循環器学会総会・学術集会 Mar.31-Apr.2, 1997 (東京)
6. 川尻剛照, 梶波康二, 稲津明広, 馬淵 宏, 他: MTHFR遺伝子変異により規定された血漿ホモシステイン値と冠動脈硬化症との関係 第29回日本動脈硬化学会総会 Jun.5-6, 1997 (東京)
7. 川尻剛照, 梶波康二, 小泉順二, 馬淵 宏: 冠動脈硬化症の発症年齢と高ホモシステイン血症 第39回老年医学会学術集会 Jun.18-19, 1997

8. 川尻剛照, 梶波康二, 野路善博, 馬淵 宏, 他: MTHFR遺伝子変異が男性ヘテロFHの冠動脈硬化症に与える影響 平成9年度日本動脈硬化学会冬季大会 Dec.27-28 (広島)
9. 稲津明広, 宇野加寿美, 馬淵 宏, 他: HDL関連酵素, 転送蛋白遺伝子多型性の冠危険因子としての役割 平成9年度日本動脈硬化学会冬季大会 Dec.27-28,1997 (広島)
10. 堀田孝裕, 八木邦公, 東方利徳, 馬淵 宏, 他: 冠動脈造影を行った糖尿病患者における心血管イベントとLp(a)との関係 第7会糖尿病大血管障害シンポジウム Sep.27,1997 (大阪)
11. 野原 淳, 野路善博, 藤堂康宏, 馬淵 宏, 他: Denaturing Gradient-Get Electrophoresis(DGGE)法によるFamilial Defective Apolipoprotein B-100(FDB)の検討 平成9年度日本動脈硬化学会冬季大会 Dec.27-28 (広島)
12. 楊 小平, 稲津明広, 八木邦公, 馬淵 宏, 他: MTP遺伝子イントロン9スプライスアクセプター変異による無ベータリポ蛋白血症の1家系 第29回日本動脈硬化学会総会 Jun.5-6,1997 (東京)

#### 1998年

13. 梶波康二, 野原 淳, 野路善博, 馬淵 宏, 他: 冠循環中のマトリックスメタロプロテアーゼおよびその阻害因子と冠動脈硬化症 第62回日本循環器学会総会・学術集会 Mar.26-28,1998 (東京)
14. 梶波康二, 長沢晋哉, 野末 剛, 馬淵 宏, 他: 新しいLDLコレステロール直接測定法の臨床的有用性の検討 第30回日本動脈硬化学会総会 Jun.11-12,1998 (東京)
15. 川尻剛照, 梶波康二, 稲津明広, 馬淵 宏, 他: MTHFR遺伝子変異は男性ヘテロFHの冠動脈硬化症を促進する第95回日本内科学会講演会 Apr.9-11,1998 (福岡)
16. 藤堂康宏, 青柳裕之, 川尻剛照, 馬淵 宏, 他: 血管内皮機能を検討した冠動脈および頸動脈硬化症合併原発性III型高脂血症の1例 第175回日本内科学会北陸地方会 Jun.28,1998 (金沢)
17. 野末 剛, 井沢 朗, 加藤文彦, 馬淵 宏, 他: 家族性高コレステロール血症におけるHMG-CoA還元酵素阻害薬併用効果の検討 平成10年度日本動脈硬化学会冬季大会 Dec.10-11,1998 (千葉)
18. 野路善博, 長沢晋哉, 野末 剛, 馬淵 宏, 他: 血中マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) とその阻害因子 (TIMP) の意義: 早発冠動脈硬化症患者での検討 第30回日本動脈硬化学会総会 Jun.11-12,1998 (東京)
19. 楊 小平, 稲津明広, 黄 志平, 馬淵 宏, 他: 第4染色体長腕の母性ダイソミーによるMTP欠損症 第30回日本動脈硬化学会総会 Jun.11-12,1998 (東京)
20. 稲津明広, 森山ゆり, 馬淵 宏: シンポジウム「リポ蛋白代謝酵素と動脈硬化」 CETPと動脈硬化 第30回日本動脈硬化学会総会 Jun.11-12,1998 (東京)

21. 稲津明広, 楊 小平, 八木邦公, 馬淵 宏, 他: 第4染色体長腕の母性ダイソミーによるマイクロゾームトリグリセリド (MTP) 欠損症 (無 $\beta$ リポ蛋白血症) 日本臨床遺伝学会 第22回大会 May.21-22,1998 (金沢)
22. Huang ZP, Inazu A, Kajinami K, Mabuchi H, et al: Comparisons of the secretion of CETP from three human cell lines 平成10年度日本動脈硬化学会冬季大会 Dec.10-11,1998 (千葉)
23. 野原 淳, 井沢 朗, 加藤文彦, 馬淵 宏, 他: Denaturing Gradient-Gel Electrophoresis (DGGE) 法によるLDLレセプター遺伝子変異の検出 平成10年度日本動脈硬化学会冬季大会 Dec.10-11,1998 (千葉)
24. 竹越忠美, 木藤知佳志, 若杉隆伸, 馬淵 宏, 他: 糖尿病患者における血中Homocysteineと動脈硬化の危険因子との関連性について 第41回日本糖尿病学会年次学術集会 May.22,1998 (和歌山)
25. 森山ゆり, 川尻剛照, 梶波康二, 馬淵 宏, 他: 成人男女の血漿ホモシステイン値とMTHFR遺伝子多型, 葉酸, ビタミンB12値との関連について 第30回日本動脈硬化学会総会 Jun.11-12,1998 (東京)
26. 竹越忠美, 木藤知佳志, 平井淳一, 馬淵 宏, 他: 慢性腎不全患者における血中Homocysteineと冠危険因子との関連性—糖尿病と非糖尿病の対比— 第30回日本動脈硬化学会総会 Jun.11-12,1998 (東京)
27. 小泉順二, 上田幸生, 東方利徳, 馬淵 宏, 他: 冠動脈疾患陽性予測値に及ぼす血清脂質値異常の影響 第5回日本未病システム学会 Oct.24,1998 (弘前)
28. 小泉順二, 上田幸生, 東方利徳, 馬淵 宏, 他: 糖尿病および非糖尿患者の冠動脈疾患への危険因子の影響度の差異 第13回日本糖尿病合併症学会 Dec.3,1998 (名古屋)

## 1999年

29. 野原 淳, 井沢 朗, 加藤文彦, 馬淵 宏, 他: 家族性高コレステロール血症common mutation K790X変異の臨床像 第31回日本動脈硬化学会総会 Jun24-25,1999 (宮崎)
30. 野原 淳, 梶波康二, 稲津明広, 馬淵 宏, 他: 日本人家族性高コレステロール血症(FH)における共通変異の同定とその臨床像 日本内科学会 Mar 30,1999 (東京)
31. 稲津明広, 黄 志平, 森山ゆり, 馬淵 宏, 他: CETP遺伝子変異/多型の虚血性心疾患、頸動脈硬化に対する影響 第31回日本動脈硬化学会総会 Jun24-25,1999 (宮崎)
32. 稲津明広, 野原 淳, 馬淵 宏: 一般人の血清HDLコレステロール値に対する肝性リパーゼ遺伝子プロモーター多様性 第37回日本臨床分子医学会学術総会 Mar 8-9, 2000 (東京)
33. 野路善博, 井沢 朗, 加藤文彦, 馬淵 宏, 他: コレステロール低下療法による血中マトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)と, その阻害因子(TIMP)の変化 第31回日本動脈硬化学会総会 Jun24-25,1999 (宮崎)

34.藤堂康宏, 江本従道, 井沢 朗, 馬淵 宏, 他: 高コレステロール血症者管理におけるLDLコレステロール直接測定法とFriedwald式との比較 第31回日本動脈硬化学会総会 Jun24-25,1999 (宮崎)

## 研究成果

[1] 家族性高コレステロール血症(**Familial hypercholesterolemia, FH**) : ホモ接合体およびヘテロ接合体性FH症例350例においてPCR-DGGE法を用いてLDL-レセプター(LDL-R)遺伝子異常を検討した。FH患者において、変異K790Xは20.9%と高頻度に認められ、北陸地方のFHにおけるcommon mutationと考えられた。われわれが見出したLDL-R遺伝子変異の合計11種のLDL-R遺伝子変異により、北陸地方のFH患者の38.8%が解明された。

[2] **MTP欠損症(無 $\beta$ リポ蛋白血症)** : MTP欠損症患者の空腸生検から得たRNAをRT-PCRにて増幅し全長MTPcDNAを得た。発端者はイントロン9スプライスアクセプターG(-1)-to-A変異のホモ接合体であった。Hinf I制限酵素によるPCR-RFLPの結果、母、妹、母方祖父は同変異のヘテロ接合体であったが、父および父方祖父母は正常型であった。STR多型マーカー解析でMTP遺伝子(4q22-24)を含む患者染色体4q21-35の領域は、母由来の染色体のみから成るイソダイソミーであった。その結果、uniparental disomy (UPD)という希な遺伝形式によることが判明した。

[3] **Tangier病** : HDL-Cが極端に低下し、特徴的な扁桃肥大や動脈硬化を伴うTangier病は本邦では10例もない希な遺伝疾患である。1999年本疾患の成因はABC1遺伝子異常による細胞内コレステロールの排出障害であることがNature Genetics 22:336,1999に報告された。われわれの3症例においても本邦で初めてABC1遺伝子異常が確認され、エクソン18のA2743CとN875H変異であった。

以上の研究成果は別添の学会誌別刷に発表した。