

Molecular Genetics of Familial Hyperlipidemias

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Mabuchi, Hiroshi メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/47973

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



家族性高脂血症の分子遺伝学的研究
(63480187)

平成2年度科学研究費補助金（一般研究(B)）
研究成果報告書

平成3年3月

研究代表者 馬 淵 宏

（金沢大学医学部 助教授）

は し が き

研究組織

研究代表者 昭和63年、平成元、2年度 馬 淵 宏（金沢大学医学部助教授）

研究経費

昭和63年度	2,700 千円
平成元年度	1,600 千円
平成2年度	1,800 千円
計	6,100 千円

算 号

8000-12817-9

金沢大学

研究発表

(1) 学会誌等

1. 馬 洵 宏
LDLアフェレーシスの適応基準と治療目標
治療 70 : 2255-2262, 1988.
2. 馬 洵 宏
「外来診療のポイント」高脂血症
MEDICO 19 : 25-30, 1988.
3. 馬 洵 宏
アキレス腱肥厚
Geriatr.Med. 26 : 1131-1134, 1988.
4. 八 杉 忠 男, 馬 洵 宏, 竹 田 亮 祐, 他19名
高脂血症に対するCS-514 (pravastatin) 臨床評価
Clin. Eval 16 : 211-249, 1988.
5. 中 谷 矩 章, 馬 洵 宏, 竹 田 亮 祐, 他19名
高脂血症に対するCS-514 (pravastatin) 臨床効果Multiclinic open study の成績
臨床医薬 4 : 201-227, 1988.
6. 山 本 章, 馬 洵 宏, 竹 田 亮 祐, 他19名
高脂血症に対するCS-514 (pravastatin) の長期投与による臨床的有用性の検討
臨床医薬 4 : 409-437, 1988.
7. 小 泉 順 二, 道 下 一 朗, 武 田 三 昭, 藤 田 一
梶 波 康 二, 稲 津 明 広, 馬 洵 宏, 竹 田 亮 祐
ホモ接合体性家族性高コレステロール血症患者での血漿交換療法による HDL の増加と LDL、HDL の脂質組成の変化
動脈硬化 16 : 53-57, 1988.
8. 小 泉 順 二, 稲 津 明 広, 馬 洵 宏, 竹 田 亮 祐
コレステリルエステル転送活性に障害が見られた高 HDL 血症の 1 家族系
動脈硬化研究の進歩 9 : 141-146, 1988.
9. 伊 藤 英 章, 馬 洵 宏, 竹 田 亮 祐
アポリポ蛋白の分子遺伝学的研究の進歩と高脂血症
日本臨床 46 : 644-651, 1988.

10. 梶波 康二, 稲津 明広, 若杉 隆伸, 小泉 順二
馬 洵 宏, 竹田 亮祐
Schnyder's corneal dystrophy を伴った家族性高コレステロール血症の1例
日本内科学会雑誌 77 : 1017-1020, 1988.
11. 梶波 康二, 伊藤 英章, 武田 三昭, 道下一 朗
若杉 隆伸, 小泉 順二, 馬 洵 宏, 竹田 亮祐
LDL受容体遺伝子に新しいタイプの部分欠損を認める家族性高コレステロール血症の
2家系
動脈硬化 15 : 1675-1678, 1988.
12. 梶波 康二, 小泉 順二, 馬 洵 宏, 竹田 亮祐
家族性高コレステロール血症のLDLレセプター遺伝子異常 : 遺伝子診断への応用
日本臨床 46 : 2067-2077, 1988.
13. 梶波 康二, 馬 洵 宏
LDLレセプター異常症(家族性高コレステロール血症)の基礎と臨床
脂質生化学研究 30 : 445-447, 1988.
14. 梶波 康二, 小泉 順二, 馬 洵 宏
家族性高脂血症
現代医療学 4 : 391-396, 1988.
15. 梶波 康二, 馬 洵 宏
動脈硬化と genetic factor
CURRENT THERAPY 6(4) : 41-44, 1988.
16. 藤田 一, 梶波 康二, 小泉 順二, 馬 洵 宏
高脂血症の血漿交換療法
BIO medica 3 : 714-718, 188.
17. 稲津 明広, 小泉 順二, 馬 洵 宏, 竹田 亮祐
動脈硬化進展阻止をめざす糖尿病食事療法
総合臨床 37 : 2458-2463, 1988.
18. 馬 洵 宏
家族性高コレステロール血症の基礎と臨床
日本内科学会雑誌 78 : 1402-1405, 1989.
19. 馬 洵 宏
分子生物学からみた高脂血症の成因と動脈硬化

- 動脈硬化 17 : 403-405, 1989.
20. 馬 洵 宏, 小 泉 順 二, 竹 田 三 昭, 伊 藤 英 章
 梶 波 康 二, 藤 田 一, 稲 津 明 広, 宇 野 欣 秀
 嘉 門 信 雄, 竹 田 亮 祐
 家族性高コレステロール血症の基礎と臨床
 日本医事新報 3396 : 11-19, 1989.
21. 馬 洵 宏, 宇 野 欣 秀, 藤 田 一, 梶 波 康 二
 伊 藤 英 章, 武 田 三 昭, 小 泉 順 二, 竹 田 亮 祐
 血清脂質
 Coronary 6 : 257-266, 1989.
22. 馬 洵 宏
 HMG-CoA 還元酵素阻害剤
 医薬ジャーナル 25 : 55-63, 1989.
23. 小 泉 順 二, 馬 洵 宏
 抗高脂血症剤の副作用と他剤併用時の注意
 臨床と薬物治療 48 : 708-711, 1989.
24. 小 泉 順 二, 馬 洵 宏
 高コレステロール血症の素因と臨床
 臨床栄養 75 : 588-594, 1989.
25. 小 泉 順 二, 藤 田 一, 宇 野 欣 秀, 稲 津 明 広
 梶 波 康 二, 武 田 三 昭, 馬 洵 宏, 竹 田 亮 祐
 ヘテロ接合体性家族性高コレステロール血症患者におけるコレステラミンと
 プラバスタチン (CS-514) の比較 -同一患者での比較-
 臨床医薬 5 : 1037-1045, 1989.
26. 小 泉 順 二, 稲 津 明 広, 宇 野 欣 秀, 藤 田 一
 武 田 三 昭, 末 松 哲 男, 清 水 賢 巳, 馬 洵 宏
 竹 田 亮 祐
 冠動脈硬化症に及ぼす耐糖能とリポ蛋白の影響
 糖尿病合併症 2 : 216-221, 1989.
27. 秦 葭 哉, 馬 洵 宏, 小 泉 順 二 他
 Bezafibrate の血清脂質・リポ蛋白異常に対する効果-Clofibrate との二重盲検試験に
 よる臨床的有用性の比較-

28. 伊藤英章, 小泉順二, 馬淵宏, 竹田亮祐
DNA診断 アポ蛋白異常症
日本臨床 47 (増刊号) 334-340, 1989.
29. 梶波康二, 馬淵宏
日本人の家族性高コレステロール血症における LDL レセプター遺伝子異常
動脈硬化 17 : 675-678, 1989.
30. 梶波康二, 馬淵宏, 竹田亮祐
DNA診断 家族性高コレステロール血症
日本臨床 47 (増刊号) 326-333, 1989.
31. 梶波康二, 宇野欣英, 稲津明広, 藤田一
伊藤英章, 小泉順二, 馬淵宏, 竹田亮祐
病気の生化学 家族性高コレステロール血症
代謝 26 : 269-280, 1989.
32. 梶波康二, 馬淵宏
高脂血症の新しい見方 薬物療法
CURRENT THERAPY 7 : 1419-1425, 1989.
33. 梶波康二, 藤田一, 小泉順二, 馬淵宏
LDL受容体の異常とその臨床像
Pharma Medica 7 (12) : 39-46, 1989.
34. 梶波康二, 馬淵宏
最新診断・治療ガイドランス 高脂血症
Medicament News 1256 : 3-6, 1989.
35. 武田三昭, 道下一朗, 宇野欣秀, 稲津明広
藤田一, 梶波康二, 伊藤英章, 嘉門信雄
小泉順二, 清水賢巳, 馬淵宏, 元田憲
竹田亮祐, 竹越忠美, 若杉隆伸, 上田幸生
宮元進, 渡部彰, 太田正之
家族性高コレステロール血症患者の冠動脈硬化に対する LDL アフェレーシス治療の効果
動脈硬化 17 : 717-725, 1989.
36. 小泉順二, 梶波康二, 馬淵宏
家族性高コレステロール血症

- 現代医療 22 : 2128-2134, 1990.
37. 小泉 順二, 馬 洵 宏
コレステリエルステル転送蛋白
Chronic Disease 4 : 581-584, 1990.
38. 小泉 順二, 馬 洵 宏
家族性高脂血症の治療
総合臨床 39 : 371-372, 1990.
39. 梶波 康二, 馬 洵 宏
日本人の家族性高コレステロール血症と臨床
-とくに合併症について-
治療学 24 : 167-174, 1990.
40. 梶波 康二, 馬 洵 宏
家族性高コレステロール血症ホモ接合体の遺伝子解析
Blomedita 5 : 171-176, 1990.
41. 梶波 康二, 馬 洵 宏
家族性高コレステロール血症の基礎と臨床
ホルモンと臨床 38 : 127-136, 1990.
42. 梶波 康二, 馬 洵 宏
II型高脂血症
Medical practice 7 : 403-410, 1990.
43. 梶波 康二, 馬 洵 宏
LDL受容体異常と動脈硬化
Medical practice 7 : 1431-1437, 1990.
44. 梶波 康二, 藤田 一, 小泉 順二, 馬 洵 宏
家族性高コレステロール血症における LDLレセプター遺伝子異常
実験医学 8 : 1622-1628, 1990.
45. 梶波 康二, 馬 洵 宏
高コレステロール血症
日本臨床 48 : 2532-2539, 1990.
46. 梶波 康二, 馬 洵 宏
LDLレセプターとその異常
臨床医 16 : 2130-2134, 1990.

47. 馬 洩 宏
Cholesteryl ester transfer protein (CETP) 欠損症と長寿症候群
代謝 27 : 1121, 1190.
48. 馬 洩 宏
高脂血症の遺伝子的アプローチ
ドクターサロン 34 : 552-57, 1990.
49. 馬 洩 宏
粥状硬化症の成因 -LDL 立場より-
糖尿病記録号 57-62, 1990.
50. 馬 洩 宏, 梶 波 康 二
LDL 受容体異常と動脈硬化
Medical practice 7. 9 : 1431-1437, 1990.
高脂血症の病態
「現代医療」 22巻8号 1990. 別刷
51. 馬 洩 宏
高脂血症に対する MK- (simvastatin) の臨床的有用性の検討
「医学のあゆみ」別刷 153巻12号 713-740, 1990.
52. 馬 洩 宏
LDL の代謝
The Lipid 1. 3 : 20-27, 1990.
53. 馬 洩 宏, 小 泉 順 二, 梶 波 康 二, 藤 田 一
伊 藤 英 章, 稲 津 明 広, 宇 野 欣 秀, 武 田 三 昭
竹 田 亮 祐
高脂血症の遺伝子的要因の解析
臨床化学 19. 2 : 1990. 別刷
54. 馬 洩 宏, 小 泉 順 二, 梶 波 康 二, 藤 田 一
宇 野 欣 秀
LDL セプターと家族性高コレステロール血症
Blomeica 5. 7 : 38-45, 1990.
55. 馬 洩 宏, 竹 越 忠 美, 羽 場 利 博, 平 井 淳 一
若 杉 隆 伸, 嵯 峨 孝, 木 藤 知 佳 志, 山 崎 義 亀 与
高LP [a] 血症を伴ったII型糖尿病の1例

糖尿病 33. 5 : 143-419, 1990.

56. 馬 洵 宏

高脂血症の病態

「現代医療」22. 8 : 5-8, 1990.

57. 小 泉 順 二, 馬 洵 宏

高脂血症に対する薬物療法の実際

Prog. Med 10 : 781-788, 1990.

58. 小 泉 順 二, 梶 波 康 二, 馬 洵 宏

家族性高コレステロール血症

現代医療 22 : 2128-2134, 1990.

59. 小 泉 順 二, 馬 洵 宏

家族性高コレステロール血症

診断と治療 78 : 89-94, 1990.

60. 小 泉 順 二, 馬 洵 宏

コレステリルエステル転送蛋白 (CETP) 欠損症

治療学 24 : 246-250, 1990.

(2) 欧文論文

1. Mabuchi H, Koizumi J, Michishita I, Takeda M,
Kajinami K, Fujita H, Inazu A, Uno Y,
Shimizu M, Takeda R, Miyamoto S, Watanabe A,
Yoshimura A, Ueda K, Takegoshi T, Wakasugi T,
Oota M, Monji S, Kusunoki N,
Effects of long-term treatment of familial hypercholesterolemia by LDL-apheresis
on coronary atherosclerosis.

Contrib Infus Ther 23 : 87-96, 1988.

2. Mabuchi H, Fujida H, Michishita I, Takeda M,
Kajinami K, Koizumi J, Takesa R, Takegoshi T,
Wakasugi T, Ueda K, Miyamoto S, Watanabe A,
Oota M,
Effects of CS-514 (eptastatin), an inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl
coenzyme A (HMG-CoA) reductase, on serum lipid and apolipoprotein levels in
heterozygous familial hypercholesterolemic patients treated by low density

lipoprotein (LDL) -apheresis.

Atherosclerosis 72 : 183-188, 1988.

3. Kaizumi J, Inazu A, Fujita H, Takeda M,
Uno Y, Kajinami K, Mabuchi H, Takeda R,
Removal of apolipoprotein E-enriched high density lipoprotein by LDL-apheresis
in familial hypercholesterolemia : a possible activation of the reverse cholesterol
transport system.

Atherosclerosis 74 : 1 - 8, 1988.

4. Kajinami K, Mabuchi H, Itoh H, Michishita I,
Takeda M, Wakasugi T, Koizumi J, Takeda R,
New variant of low density lipoprotein receptor gene. FH-Tonami.

Arteriosclerosis 8 : 187-192, 1988.

5. Kajinami K, Koizumi J, Mabuchi H, Takeda R,
Molecular defects of low density lipoprotein receptor gene in Japanese patients
with familial hypercholesterolemia.

J Mol Cell Cardiol 20 : S29, 1988.

6. Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, Takeda R,
the Hokuriku FH-CHD Study Group.

Development of coronary heart disease in familial hypercholesterolemia.

Circulation 79 : 225-232, 1989.

7. Mabuchi H, Itoh H, Takeda M, Kajinami K,
Wakasugi T, Koizumi J, Takeda R, Asagami C,
A young type III hyperlipoproteinemic patient associated with apolipoprotein E
deficiency.

Metabolism 38 : 115-119, 1989.

8. Mabuchi H,
Molecular genetics and clinical features of familial hypercholesterolemia.

Jpn. J. Med. 28 : 659-661, 1989.

9. Brown ML, Inazu A, Hesler CB, Agellon LB,
Mann C, Whitlock ME, Marcal YL, Milne RW,
Koizumi J, Mabuchi H, Takeda R, Tall AR,

Molecular basis of lipid transfer protein deficiency in a family with increased

highdensity lipoproteins.

Nature 342 : 448-451, 1989.

10. Kajinami K, Fujita H, Koizumi J, Mabuchi H,
Takeda R, Ohta M,
Genetically-determined mild type of familial hypercholesterolemia including
normocholesterolemic patients : FH-Tonami-2.
Circulation 80 : II-278, 1989.
11. Mabuchi H : Use of LDL-apoheresis in the management of familial
hypercholesterolemia.
Current opinion in lipidology 1 : 43-47, 1990.
12. Kajinami K, Mabuchi H, Inazu A, Fujita H,
Koizumi J, Takeda R, Matsue T and Kibata M : Novel gene
Mutations at the low density lipoprotein receptor locus : FH-Kanazawa and
FH-Okayama.
J Intern Med 227 : 247, 1990.
13. Takegoshi T, Haba T, Hirai J, Kitoh C,
Saga T, Yamazaki Y and Mabuchi H :
Alterationsclerosis 83 : 99-100, 1990.
14. Mabuchi H, Kajinami K, Fujita H, Kozumi J
and Takeda R : Mutations in the low density lipoprotein receptor gene in Japanese
patients with familial hypercholesterolemia.
Ann N Y Acad Sci 598 : 393-398, 1990.
15. Takegoshi T, Haba T, Hirai J, Saga T,
Kitoh C and Mabuchi H : a case of hyperlip (a) aemia, associated with systemic
lupus erythematosus, suffering from Myocardial infarction and cerebral infarction.
Jon J Med 29 : 77-84, 1990.
16. Kajinami K, Mabuchi H, Inazu A, Fujita H,
Koizumi J, Takeda R, Matsue T, Kibata M,
Novel gene mutations at the low density lipoprotein receptor locus : FH-
Kanazawa and FH-Okayama.
J Intern Med 227 : 247-251, 1990.
17. Inazu A, Brown ML, Hesler CB, Agellon LB,

Koizumi J, Takata K, Maruhama Y, Mabuchi H,
Tall AR.

Increased high-density lipoprotein levels caused by a common cholesteryl-ester transfer protein gene mutation.

N Engl J Med 323:1234-8, 1990.

(3) 口頭発表

1. 馬 洵 宏

分子生物学からみた高脂血症の成因と動脈硬化症

第20回日本動脈硬化学会総会(福岡) Jun. 3-4, 1988.

2. 馬 洵 宏, 藤 田 一, 宇 野 欣 秀 稲 津 明 広
梶 波 康 二, 武 田 三 昭, 伊 藤 英 章, 嘉 門 信 雄
小 泉 順 二, 末 松 哲 男, 清 水 賢 巳, 竹 田 亮 祐
心筋梗塞患者における家族性コレステロール血症および家族性複合型高脂血症の頻度

第20回日本動脈硬化学会総会(福岡) Jun. 3-4, 1988.

3. 小 泉 順 二, 稲 津 明 広 宇 野 欣 秀, 藤 田 一
梶 波 康 二, 武 田 三 昭, 伊 藤 英 章, 馬 洵 宏
竹 田 亮 祐, 竹 越 忠 美(福井県立病院内科)

家族性高HDL血症におけるコレステリルエステル転送蛋白遺伝子の多型性

同 上

4. 小 泉 順 二, 稲 津 明 広, 宇 野 欣 秀, 武 田 三 昭
末 松 哲 男, 清 水 賢 巳, 馬 洵 宏, 竹 田 亮 祐
冠動脈硬化における低HDL血症 高アポB血症とHDL/CアポAⅠ比との関連について

第31回日本老年医学会総会(長崎) Sep. 30-Oct. 1, 1988.

5. 伊 藤 英 章, 宇 野 欣 秀, 稲 津 明 広, 藤 田 一
梶 波 康 二, 武 田 三 昭, 嘉 門 信 雄, 小 泉 順 二
馬 洵 宏, 竹 田 亮 祐

糖尿病におけるアポAⅠ遺伝子多型性と脂質代謝異常(第2報)

第31回日本糖尿病学会総会(東京) May. 26-28, 1988.

6. 伊 藤 英 章, 宇 野 欣 秀, 稲 津 明 広, 藤 田 一
梶 波 康 二, 武 田 三 昭, 嘉 門 信 雄, 小 泉 順 二
馬 洵 宏, 竹 田 亮 祐

冠動脈硬化症におけるアポ蛋白B遺伝子多型性

第20回日本動脈硬化学会総会（福岡）Jun. 3 - 4, 1988.

7. 梶波康二, 宇野欣秀, 稲津明広, 藤田一
伊藤英章, 武田三昭, 小泉順二, 馬淵宏
竹田亮祐, 太田正之（高岡市民病院内科）

LDL セレプター遺伝子解析により診断されたホモ接合体性FH FH-Tonami-2

第20回日本動脈硬化学会総会（福岡）Jun. 3 - 4, 1988.

8. 梶波康二, 馬淵宏

LDL セレプター異常症（家族性高コレステロール血症）の基礎と臨床

第30回日本脂質生化学研究会研究集会（東京）Jun. 30-Jul. 1, 1988.

9. 梶波康二, 宇野欣秀, 稲津明広, 藤田一
武田三昭, 伊藤英章, 小泉順二, 馬淵宏
竹田亮祐, 太田正之（高岡市民病院内科）

遺伝子解析で診断したホモ接合体性家族性高コレステロール血症（FH-Tonami 2）の
2家系3例

第140回日本内科学会北陸地方会（福井）Sep. 4, 1988.

10. 藤田一, 宇野欣秀, 稲津明広, 梶波康二
武田三昭, 伊藤英章, 嘉門信雄, 小泉順二
馬淵宏, 竹田亮祐, 渡辺彰, 亀谷富夫
上田幸生, 太田正之

家族性高コレステロール血症に対するMK-733の効果

第20回日本動脈硬化学会総会（福岡）Jun. 3 - 4, 1988.

11. 稲津明広, 藤田一, 梶波康二, 宇野欣秀
武田三昭, 小泉順二, 馬淵宏, 竹田亮祐
- 糖尿病におけるコレステルエステル転送活性

第31回日本糖尿病学会総会（東京）May. 26-28, 1988.

12. 稲津明広, 宇野欣秀, 藤田一, 梶波康二
武田三昭, 伊藤英章, 小泉順二, 馬淵宏
竹田亮祐

家族性高コレステロール血症におけるコレステリルエステル転送活性

第20回日本動脈硬化学会総会（福岡）Jun. 3 - 4, 1988.

13. 宇野欣秀, 稲津明広, 藤田一, 梶波康二
伊藤英章, 嘉門信雄, 小泉順二, 馬淵宏

竹田亮祐

家族性複合型高脂血症におけるリポ蛋白およびアポ蛋白の検討

同上

14. 馬 淵 宏, 武田三昭, 梶波康二, 藤田一
稲津明広, 宇野欣秀, 道下一朗, 小泉順二
杉原範彦, 清水賢巳, 竹田亮祐

家族性高コレステロール血症の冠動脈硬化症に対する LDL アフェレーシスの効果
(コンピューター解析による冠動脈狭窄の評価)

日本動脈硬化学会昭和63年度冬季大会 Jan. 27-28, 1989. (東京)

15. 馬 淵 宏, 小泉順二, 梶波康二, 藤田一
稲津明広, 宇野欣秀, 武田三昭, 伊藤英章
道下一朗, 嘉門信雄, 竹田亮祐

家族性高コレステロール血症1000例

第21回日本動脈硬化学会総会 Jun. 8-9, 1989. (東京)

16. 小泉順二, 武田三昭, 稲津明広, 宇野欣秀
藤田一, 梶波康二, 馬淵宏, 竹田亮祐

コレステロール負荷家兎の HDL とコレステリルエステル転送活性 (CETA) に
およぼすプロブコールの影響

第21回日本動脈硬化学会総会 Jun. 8-9, 1989. (東京)

17. 伊藤英章, 宇野欣秀, 稲津明広, 藤田一
梶波康二, 武田三昭, 嘉門信雄, 小泉順二
馬淵宏, 竹田亮祐

冠動脈硬化症におけるアポ蛋白 B 遺伝子の多型性 (第二報)

日本動脈硬化学会昭和 63年度冬季大会 Jan. 27-28, 1989. (東京)

18. 伊藤英章, 梶波康二

ワークショップ V 「糖尿病性マクロアングリオパチー」糖尿病患者における冠動脈硬化症
とアポタンパク遺伝子多型性との関係

第32回日本糖尿病学会総会 Apr. 20-22, 1989. (金沢)

19. 馬 淵 宏

教育講演: 高脂血症の遺伝的要因の解析

第9回日本臨床科学会夏期セミナー July. 6-8, 1989. (東京)

20. 梶波康二, 藤田一, 宇野欣秀, 小泉順二

馬 淵 宏, 竹 田 亮 祐

高齢者家族性高コレステロール血症の特徴

第31回日本老年医学会総会 Nov. 12-13, 1989. (名古屋)

21. 梶 波 康 二, 馬 淵 宏

シンポジウム (II)

「遺伝子とりが蛋白、動脈硬化-効用と限界-」

日本人の家族性高コレステロール血症における LDL レセプター-遺伝子異常

日本動脈硬化学会昭和63年度冬季大会 Jan. 27-28, 1989. (東京)

22. 梶 波 康 二, 宇 野 欣 秀, 稲 津 明 広, 藤 田 一
伊 藤 英 章, 武 田 三 昭, 小 泉 順 二, 馬 淵 宏
竹 田 亮 祐

FH-Tonami-2 の臨床像

-軽症家族性高コレステロール血症-

日本動脈硬化学会昭和63年度冬季大会 Jan. 27-28, 1989. (東京)

23. 梶 波 康 二, 馬 淵 宏, 藤 田 一, 小 泉 順 二
竹 田 亮 祐

新しいタイプの LDL レセプター-遺伝子異常

FH-Tonami-2 の基礎と臨床

厚生省原発性高脂血症調査研究班昭和63年度班会議 Feb. 17, 1989. (大阪)

24. 梶 波 康 二, 藤 田 一, 宇 野 欣 秀, 稲 津 明 広
武 田 三 昭, 伊 藤 英 章, 道 下 一 朗, 小 泉 順 二
馬 淵 宏, 竹 田 亮 祐

日本人のホモ接合体性家族性高コレステロール血症における LDL レセプター-遺伝子異常

(ハプロタイプの検討)

第21回日本動脈硬化学会総会 Jun. 8-9, 1989. (東京)

25. 藤 田 一, 梶 波 康 二, 宇 野 欣 秀, 稲 津 明 広
伊 藤 英 章, 武 田 三 昭, 道 下 一 朗, 小 泉 順 二
馬 淵 宏, 竹 田 亮 祐

FH-Tonami-1、FH-Tonami-2 の LDL レセプター-蛋白の生合成

第21回日本動脈硬化学会総会 Jun. 8-9, 1989. (東京)

26. 稲 津 明 広, 宇 野 欣 秀, 藤 田 一, 梶 波 康 二
伊 藤 英 章, 武 田 三 昭, 小 泉 順 二, 馬 淵 宏

竹 田 亮 裕

コレステリル・エステル転送蛋白活性とコレステリル・エステル転送遺伝子の多型性
(家族性高コレステロール血症における検討)

日本動脈硬化学会昭和63年度冬季大会 Jan. 27-28, 1989. (東京)

27. 宇野欣秀, 稲津明広, 藤田一, 梶波康二
武田三昭, 杉原範彦, 清水賢巳, 小泉順二
馬淵宏, 竹田亮裕

家族性複合型高脂血症における血清脂質と冠動脈硬化症

日本動脈硬化学会昭和63年度冬季大会 Jan. 27-28, 1989. (東京)

28. 宇野欣秀, 稲津明広, 藤田一, 梶波康二
武田三昭, 小泉順二, 馬淵宏, 竹田亮裕
- 家族性複合型高脂血症患者における耐糖能障害と血中脂質について

第32回日本糖尿病学会総会 Apr. 20-22, 1989. (金沢)

29. 梶波康二, 藤田一, 小泉順二, 馬淵宏
竹田亮裕

遺伝子レベルで規定された軽症家族性高コレステロール血症 FH-Tonami-2

第87回日本内科学会講演会 Apr. 6, 1990. (東京)

30. 稲津明広, 小泉順二, 小泉一郎, 宇野欣秀
藤田一, 梶波康二, 馬淵宏, 竹田亮裕
上田幸生 (小松市民病院)

M. L. Brown, A. Tall (コロンビア大学)

コレステリルエステル転送蛋白欠損の遺伝子異常

第22回日本動脈硬化学会総会 Jun. 7-8, 1990. (甲府)

31. 小泉順二, 小泉一郎, 宇野欣秀, 藤田一
梶波康二, 嘉門信雄, 杉原範彦, 清水賢巳
馬淵宏, 竹田亮裕

心筋梗塞を合併した糖尿病患者における入院時と経過中の最高血清脂質値の重要性

第33回日本糖尿病学会総会 May. 23, 1990. (東京)

32. 小泉順二, 梶波康二, 小泉一郎, 宇野欣秀
藤田一, 嘉門信雄, 馬淵宏, 竹田亮裕
- 甲状腺機能亢進症を合併した家族性高コレステロール血症の5症例

第27回日本臨床代謝学会総会 May. 22, 1990.

33. 小泉 順二, 稲津 明広, 八木 邦公, 小泉 一郎
宇野 欣秀, 梶波 康二, 藤田 一, 馬淵 宏
竹田 亮裕 A. Tall (コロンビア大学)

ヘテロ接合体性コレステリルエステル転送蛋白 (CETP) 欠損症の高比重リポ蛋白 (HDL) の脂質組成の異常

平成2年度日本動脈硬化学会冬季大会 Dec. 13, 1990. (宮崎)

34. 小泉 順二, 宇野 欣秀, 小泉 一郎, 梶波 康二
馬淵 宏, 竹田 亮裕,
竹越 忠美, 若杉 隆伸 (福井県立病院)
藤田 一, 上田 幸生 (小松市民病院)
宮元 進 (北陸病院) 大家 他喜雄 (石川県立病院)

HMG-CoA還元酵素阻害剤 (MK-733) とプロブコール投与によるアポE含有 HDL の減少

第22回日本動脈硬化学会総会 Jun. 7, 1990. (甲府)

35. 小泉 順二, 宇野 欣秀, 小泉 一郎, 梶波 康二
藤田 一, 吉村 陽, 若杉 隆伸, 宮元 進
竹越 忠美, 馬淵 宏, 竹田 亮裕

(金沢大学第二内科、北陸難治性高脂血症研究会)

家族性高コレステロール血症患者における LDL アフェレーシス療法による Lp (a) の低下

平成元年度日本動脈硬化学会冬季大会 Jan. 7, 1990. (松山)

36. 小泉 順二, 稲津 明広, 八木 邦公, 小泉 一郎
宇野 欣秀, 梶波 康二, 馬淵 宏, 竹田 亮裕
A. Tall (コロンビア大学)

CETP 欠損症のヘテロ接合体における HDL の脂質組成の異常

第32回日本老年医学会総会 Nov. 15, 1990. (高知)

37. A. Tall (コロンビア大学)

黒田 継久, 丸浜 喜亮 (岩手医科大学第一内科)

高田 耕基 (広島鉄道病院内科)

平田 康彦, 梶山 悟朗 (広島大学第一内科)

Common CETP gene mutationのgenetic backgroundの検討

第22回日本動脈硬化学会総会 Jun. 7-8, 1990.

38. 稲津明広, 小泉順二, 小泉一郎, 宇野欣秀
 藤田一, 梶波康二, 馬淵宏, 竹田亮祐
 上田幸生 (小松市民病院)
 A. Tall (コロンビア大学)
 黒田継久, 丸浜喜亮 (岩手医科大学第一内科)
 高田耕基 (広島鉄道病院)
 平田康彦, 梶山梧朗 (広島大学第一内科)
 家族性高HDL血症における Common CETP 遺伝子異常とリポ蛋白代謝異常
 第22回日本動脈硬化学会総会 Jun. 7-8, 1990.
39. 稲津明広, 小泉順二, 馬淵宏
 家族性コレステリルエステル転送蛋白欠損症の遺伝子診断とリポ蛋白組成
 原発性高脂血症調査研究班会議 Dec. 21, 1990. (大阪)
40. 馬淵宏, 小泉順二
 IV 動脈硬化症の診断、第2章 血清脂質測定の意義
 動脈硬化症ハンドブック、五島雄一郎、後藤由夫編
 医薬ジャーナル社 182-195, 1990.
41. 宇野欣秀, 小泉一郎, 梶波康二, 小泉順二
 馬淵宏, 竹田亮祐
 家族性複合型血症家系における正脂血症者のリポ蛋白およびアポ蛋白の検討
 平成元年度日本動脈硬化学会冬季大会 Jan. 20, 1990.
42. 宇野欣秀, 稲津明広, 小泉一郎, 藤田一
 梶波康二, 小泉順二, 馬淵宏, 竹田亮祐
 伊藤英章 (輪島病院) A. Tall (コロンビア大学)
 Common CETP 遺伝子異常の dot blot hybridization によるスクリーニング法
 第22回日本動脈硬化学会総会 Jun. 7, 1990.
43. 宇野欣秀, 小泉一郎, 稲津明広, 藤田一
 梶波康二, 小泉順二, 馬淵宏, 竹田亮祐
 家族性高コレステロール血症患者における apoB 3500 (Arg→Gln) 変異の
 dot blot hybridization 法によるスクリーニング
 平成2年度日本動脈硬化学会冬季大会 Dec. 13, 1990.
44. 小泉一郎, 宇野欣秀, 藤田一, 梶波康二
 小泉順二, 馬淵宏, 竹田亮祐

家族性高コレステロール血症と家族性複合型高脂血症の診断における入院中の
血清脂質値の評価

平成元年度日本動脈硬化学会冬季大会 Jan. 20, 1990. (松山)

45. 小泉一郎, 小泉順二, 宇野欣秀, 嘉門信雄
梶波康二, 馬淵宏, 竹田亮祐
吉村陽(鳴和病院) 上田幸生(小松市民病院)
宮元進(北陸病院)

糖尿病患者の血清 Lp (a) 濃度

第149回日本内科学会東海北陸合同地方会 Nov. 11, 1990. (津)

46. 八木邦公, 小泉一郎, 宇野欣秀, 梶波康二
増永高晴, 竹田康男, 小泉順二, 馬淵宏
竹田亮祐, 藤田邦彦(藤田病院)

無 β リポ蛋白血症の1例

第149回日本内科学会東海北陸合同地方会 Nov. 10-11, 1990. (津)

- 47 八木邦公, 小泉一郎, 宇野欣秀, 梶波康二
小泉順二, 馬淵宏, 竹田亮祐
藤田邦彦(藤田病院)

Abetalipoproteinemia の1症例

平成2年度日本動脈硬化学会冬季大会 Dec. 13-14, 1990. (宮崎)

学 会 発 表

(海 外)

1. Mabuchi M, Michishita I, Fujita H, Takada M,
Itoh H, Kajinami K, Inazu A, Uno Y,
Koizumi J, Watanabe A, Wakasugi T, Oota M,
Ueda K, Takegoshi T, Miyamoto S, Monji S,
Kusunoki N, Takeda R,

Long-term treatment of familial hypercholesterolemia by selective removal of apolipoprotein B-containing lipoproteins through dextran sulfate cellulose column.

2nd International Congress of the World Association of Apheresis.

May 18-20, 1988. (Ottawa)

2. Mabuchi H, Koizumi J, Michishita I, Takada M,
Kajinami K, Fujita H, Inazu A, Uno Y,
Shimizu M, Takeda R, Miyamoto S, Watanabe A,
Yoshimura A, Ueda K, Takegoshi T, Wakasugi T,
Oota M, Monji S, Kusunoki N,

Effects of long-term treatment of familial hypercholesterolemia by LDL-apheresis on coronary atherosclerosis.

International Symposium : Treatment of Severe Hypercholesterolemia in the Prevention of CHD. Jun. 16-17, 1988. (Naples)

3. Koizumi J, Inazu A, Fujita H, Takada M,
Uno Y, Kajinami K, Mabuchi H, Takeda R,

The removal of apo-E enriched high density lipoprotein by LDL-apheresis in familial hypercholesterolemia : a possible activation of reverse cholesterol transport system.

8th International Symposium of Atherosclerosis. Oct. 9-13, 1988. (Rome)

4. Kajinami K, Koizumi J, Mabuchi H, Takeda R,
Molecular defects of low density lipoprotein receptor gene in patients with familial hypercholesterolemia.

7th Meeting of the International Society for Heart Research. Feb. 12-13, 1988. (Tokyo)

5. Fujita H, Uno Y, Inazu A, Kajinami K,
Takada M, Koizumi J, Mabuchi H, and
HOKURIKU FH-CHD Study Group.

Long-term (2years) treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia with CS-514 (pravastati) , an inhibitor of 3-hydroxy-3methylglutaryl coenzyme A reductase.

8th International Symposium of Atherosclerosis.

Oct. 9 -13, 1988. (Rome)

6. Inazu A, Koizumi J, Uni Y, Fujita H,
Kajinami K, Takeda M, Itoh H, Mabuchi H,
Takeda R,

Enhanced cholesteryl ester transfer activity in heterozygous familial hypercholesterolemia.

8th International Symposium of Atherosclerosis.

Oct. 9 -13, 1988. (Rome)

7. Uno Y, Inazu A, Fujita H, kajinami K,
Takeda M, Koizumi J, Mabuchi H, Takeda R,
and HOKURIKU FH-CHD Study Group.

Effects of Simvastatin (MK-733) on serum lipid and apoprotein levels in familial hypercholesterolemia.

8th International Symposium of Atherosclerosis.

Oct. 9 -13, 1988. (Rome)

8. Kajinami K, Fujita h, Koizumi J, Mabuchi H,
Takeda R, Ohta M.

Genetically-determined mild type of familial hypercholesterolemia including normocholesterolemic patients : FH-Tonami-2.

62nd Scientific Sessions of American Heart Association.

Niv. 13-16, 1989. (New Orleans, USA)

9. Uno Y, Fujita H, Kajinami K, Mabuchi H,
Takeda R, Hokuriku FH-CHD Study Group.

Long-term (2 years) treatmet of heterozygous familial hypercholesterolemia with MK-733 (Simvastation) .

10th International Symposium on Drug Affecting Lipid Motabolism.

Nov. 8 -11, 1989. (Houston, USA)

10. Mabuchi H,

The development of HMG-CoA reductase inhi bitors in the treatment of disorders.

Merck Scientific Seminae : Nov. 6, 1989. (New Jersey, USA)

11. Mabuchi H, Fujita H, Kajinami K, Uni Y,
Shimzu M, Koizumi J, Takeda R,

Development of coronay heart disease in familial hypercholesterolemia.

7th International Meeting. Atherosclerosis and Cardio vascular Disease.

Sep. 25-27, 1989. (Bologna, Italy)

研究成績

1. 研究目的

冠動脈硬化症の危険因子として重要なリポ蛋白はLDL, VLDL, IDLであり、これらのリポ蛋白が増加する疾患は家族性高コレステロール血症 (Familial hypercholesterolemia, FH)、家族性複合型高脂血症とIII型高脂血症である。^{1,2,3)} FHはLDLレセプター異常またはLDLレセプターのリガンドであるアポリポ蛋白B-100の異常による高LDL血症である。本研究ではFHのLDLレセプター遺伝子異常について検討すると共に、アポリポ蛋白B-100の遺伝子異常による家族性高LDL血症についても検討する。⁹⁾ 一方、HDLは動脈硬化の抑制因子であり、家族性高HDL血症はむしろ動脈硬化性疾患が少なく長寿症候群といわれている。⁵⁾ 本症の成因は全く不明であったが、我々は本症はcholesteryl ester transfer protein (CETP) 欠損によることを明らかにした。⁶⁾

2. 研究方法

1) LDLレセプター (LDL-R) 遺伝子に関する研究

FH患者とその家族のLDL-R遺伝子を検討するため、ヘパリン加末梢血10mlを採取しTriton X-100 lysis法によりDNA約20 μ gを採取し、Xba I, Pvu IIなどの制限酵素で切断後サザンブロッティング⁷⁾で検討した。プローブはRussellらから提供を受けた。全例のLDL-R遺伝子のRestriction Fragment length Polymorphism (RFLP) を検討するとともに、新しいLDL-R遺伝子変異の発見に努めた。

2) LDL-R蛋白の合成過程の検討

異常LDL-R遺伝子を有する患者の培養皮膚線維芽細胞におけるLDL-R蛋白の合成過程をLDL-R蛋白に対する特異抗体 (LgG-C7) で検討した。LDL-R蛋白の合成は、³⁵S-メチオニンで2時間パルスラベルし、一部の細胞で非標識メチオニンでチェイスし、LDL-R蛋白の合成過程の障害部位とLDL-R遺伝子異常との関係を検討した。^{8,9)} 各例のLDL-R機能を¹²⁵I-LDLの結合、取り込み、分解で検討し、LDL-R遺伝子異常とLDL-R機能との関係を明らかにした。

3) アポリポ蛋白B-100遺伝子異常の検討

アポリポ蛋白B-100遺伝子の検索に使用するプローブのcDNA (pB8) はBreslowらから提供されたものである。Familial defective apo B-100の患者をスクリーニングするために、臨床的にFH患者と診断された23人の白血球より得られたアポB-100遺伝子のLDL-Rとの結合領域をPCR法にて増幅し、dot blot hybridization法にてアポB-100のアミノ酸3,500のArg-Gln変異の有無を検討した。¹⁰⁾

4) CETP遺伝子異常症の検討

HDL分画中のCHOL-esterをVLDL, LDLへ転送するCETP活性を測定した。Steinらの方法¹¹⁾に準じて [³H] CHOL-esterで標識したHDL₃をdonorとし、被検血清と37°Cで8時間インキュベートした後、リポ蛋白をアガロースゲル電気泳動し、VLDL, LDL分画中の [³H] を計測してCETP活性とした。

CETP遺伝子異常の検索には、家系内にHDL-CHOL 100mg/dl以上の症例を認める血縁のない17家系を対象に、抗CEPTモノクローナル抗体 (TP 2) を用いて、RIA法でCETP量を測定した¹²⁾。CETP遺伝子のイントロン14のAA変異の有無を検討した¹³⁾。

2. 研究結果および考察

1) LDLレセプター異常症

我々は家系につながりのない日本人のヘテロFH210家系を対象としてLDL-R遺伝子異常を検討して、4種の新しいLDL-R異変を発見した。

①FH-Tonami-1

FH-Tonami-1のLDL-R遺伝子異常は第15エクソンおよび隣接のイントロンにまたがる約6kbの部分欠損である(図1)¹⁴⁾ 図2にはFH-Tonami-1の1家系を示した。Bam HIで切断で10kbの断片を示す例はすべて高CHOL血症であり、臨床症状は全くない若年例でもFHの確定診断が可能であった。FH-Tonami-1の異常LDL-R蛋白の発現を培養皮膚線維芽細胞で検討した。正常細胞では120KDのLDL-R蛋白前駆体が合成され、chaseにより160KDの成熟LDL-R蛋白が生成された。一方、FH-Tonami-1の細胞では正常より小さい約100KDの前駆体が多量に合成されるが、成熟体へ移行することなく、速やかに分解されることが判明した(図3)¹⁵⁾。LDL-R遺伝子のエクソン15の欠損はO-linked sugar domainの欠損となり、糖鎖の付加がおこらないために細胞内で分解されてしまうと考えられる。(図4)¹⁶⁾。

このような症例は富山県砺波地方を発端として現在までに8家系25例が確認されているが、これらの症例の先祖は同一と考えられる。

②FH-Tonami-2

FH-Tonami-2は第2, 3エクソンを含む10kbの欠損によりリガント結合領域が部分欠損した異常LDL-Rが生じていると考えられる(図1)¹⁷⁾。この異常遺伝子を2つ持つホモFH-Tonami-2の例が3家系4例にみられた(図5)。そのうちH. Y. 例は妊娠中、LDL-CHOLの著明な低下とともに皮膚黄色腫の褪縮を示し、エストロゲン投与によりLDL-CHOLが低下することにより、エストロゲンによりLDL-R蛋白の生合成が誘導されると考えられる(図6)¹⁸⁾。

FH-Tonami-2のLDL-R遺伝子異常によりLDL-R結合領域の7つの反復領域のうち最初の2

つの部分欠損が生ずるが、残りのmRNAの翻訳の際にはコドンのずれも生じないため、LDL-Rの一部欠損したレセプターが合成されていると考えられている(図1¹⁵⁾)。この異常LDL-Rの活性は、ホモ接合体で正常の40%、ヘテロ接合体で約70%であり、この異常LDL-Rは40%程度の活性を持つことが明らかになった。また、エクソン2にコードされている蛋白部分を認識する抗LDL-R抗体(IgG-C7)がホモ接合体FH-Tonami-2の細胞とは全く反応しなかったが、これは遺伝子の欠損部位に一致した成績であった¹⁵⁾。

FH-Tonami-2患者の血清CHOL値は表1に示したが、ホモ接合体(N=4)では $587 \pm 38 \text{ mg/dl}$ (平均 \pm SD)であり、古典的なFH($713 \pm 142 \text{ mg/dl}$, n=51)よりも低かった。一方、ヘテロ接合体(n=32)では $316 \pm 78 \text{ mg/dl}$ で、古典的なヘテロFH($358 \pm 70 \text{ mg/dl}$, n=43)に比べて低値であった。しかも、2例のヘテロFH-Tonami-2では正脂血症であった(表1)。FH-Tonami-2の冠動脈硬化症は古典的なFHより軽症であり、比較的長寿を示す例が多い。ホモFH-Tonami-2の4例は64, 53, 51, 35才とすべて生存中である(図7¹⁷⁾)。

③FH-KanazawaはFH-Tonami-2に近い領域の約12kbの欠損であり、FH-Okayamaはエクソン13近辺の約8kbの部分欠損である(図8¹⁹⁾)。

④LDL-R遺伝子のRFLP

FHにおいて上記のようなLDL-R遺伝子上の大きな変化が見出だされる頻度は決して高くなく、我々の検討でも、90%の症例ではSouthern blotting上、異常は検出されなかった。この場合、1ないし数塩基の異常が予想されるが、それらを直接解明することは容易ではない。そこで遺伝子上の多型性(Restriction fragment length polymorphism, RFLP)を組み合わせるハプロタイプピングを行い、FHにおける異常LDL-R遺伝子の種類がどの程度であるかを検討した。対象は臨床的または培養皮膚線維芽細胞のLDL-R活性測定により診断されたホモFH 8例である。LDL-R遺伝子上に存在する6種類(Taq I, Bst EII, Ava II, Apa LI, Pvu II, Nco I)のRFLPを検討した(表2)。このうち症例1と3は同じハプロタイプを持つが、それぞれbinding deficient typeとnull typeであることがわかっており、異なる異常遺伝子を持つと考えられた。ハプロタイプが異なればその遺伝子異常も異なると考えてよいこと、症例1~3以外は異なる地方の出身であることから、日本人のFHにおけるLDL-R遺伝子以上は非常に多様であり、共通の異常は存在しないと結論できる。

2) アポ蛋白B-100遺伝子異常症

LDL-Rには異常がなくリガンドであるアポ蛋白B-100に異常があるためLDLがレセプターと結合できず、遺伝的な高CHOL血症が生ずることが1989年Soriaらによって発見されFamilial defe

ctive apolipoprotein B-100 (FDB) と命名された¹⁰⁾。本症の成因としてアポB-100のエクソン26の1塩基変異により第3500番のアミノ酸がArgからGlnへ変化したためであると判明した。その後、同一の遺伝子異常症の報告が相次ぎ、臨床的にはFHとは鑑別出来ず、遺伝性高CHOL血症、臍黄色腫、早発性冠動脈硬化症を発現することが明らかにされた。この遺伝子異常はRFLPでは検出できず、アポB-100遺伝子をPCR法で増幅したあと、異常配列に対応したオリゴヌクレオチドをプローブとし、dot blot hybridization法にて検出しなければならない。われわれは日本人FH100家系を検討し1家系2例のFDBをわが国で初めて見出した²¹⁾。この2例の血清CHOL、LDL-CHOLはFHとは差がなかった(表3)。

3) CETP遺伝子異常症

①高HDL血症

LDLは動脈硬化症の促進因子であり、HDLは動脈硬化抑制因子である。家族性高HDL血症はGlueckらにより記載された“疾患”であり、動脈硬化性疾患の発生が極めて低く、90才以上の長寿者がしばしば見出されることから長寿症候群(Longevity syndrome)と命名されている。その後、わが国でも同様の症例が発見されたが、高HDL血症の発生機序は不明であった。

②CETP

血中リポ蛋白間の脂質を転送する蛋白の存在を初めて指摘したのはNichols&Smithであるが、この蛋白の抽出、精製と性状が本格的に検討されたのは1978年頃からで、Zilver smitら、Fieldingら、Albersら、Barterらがしのぎを削った。CETPはHDL₂のCHOL-esterをVLDL、LDLへ転送する蛋白であるが²²⁾、CETPの臨床的意義づけは不明のままであった。

CETPのクローニングに成功したのはDraynaらである²⁰⁾。CETPのcDNAは1656塩基からなり、17個のシグナルペプチドに続いた476個のアミノ酸をコードしている。CETP遺伝子は第16染色体の長腕にあり、mRNAは肝、小腸、副腎、脾に発現している。CETP活性の種差は明らかであり、イヌ、ウシ、ラット、モルモットでは低く、ウサギ、マスでは高く、ヒト、サルは中間である。

③家族性高HDL血症のCETP遺伝子異常と血清リポ蛋白組成

われわれが経験したホモ接合体性家族性高HDL血症の発端者(S. Y.)は58歳の男性で、血清CHOLは317mg/dlで、HDL-CHOLは248mg/dlであった(図9⁹⁾)。本例の血清リポ蛋白像がラットと類似しており(図10)、ラットにはCETP活性が認められないことから、本例の成因にCETP活性低下を疑い検討した。この患者のCETPは完全に欠損していた(図11⁹⁾)。さらに、そのCETP遺伝子異常を検討したところエクソン14とイントロン14の接合部のG→A点変異によることが明らかになった(図12)。その後わが国で発見された家族性高HDL血症でも同様の変異が認め

られ(図13)これらの症例は共通の変異遺伝子に由来することが明らかとなった。²⁵⁾ホモおよびヘテロ接合体性CETP欠損症と家系内正常者、およびコントロール群の血清リポ蛋白、アポ蛋白、CETP量を表4に示した。²⁶⁾ホモCETP欠損症のHDL-CHOLは正常の3倍、アポA-Iは2倍であった。一方LDL-CHOLとアポBは正常より低下していた。ヘテロCETP欠損症のCETP量、HDL-CHOL, LDL-CHOL, アポA-I, アポBの量はホモ接合体と正常のほぼ中間値を示した。(表4)。CETPと HDL_2/HDL_2+HDL_3 此の間には $r=-0.790$ の相関があり(図14)、LDL-CHOLとの間には $r=0.517$ の相関が認められた(図15)。

本症の解明によりCETPの臨床的意義が初めて明らかとなった。すなわち、CETP欠損は高HDL血症兼低LDL血症を惹起し、動脈硬化になりにくい状態となり、“長寿症候群”となることが明らかとなった。欠損症が生体により有益であると思われる病態はきわめて少ない。Lp(a)欠損症もCETP欠損症と同様、動脈硬化になりにくい病態である。それでは、CETPの生理的意義はどのようなものであろうか?筆者の考えでは、古くなった細胞や泡沫細胞などのCHOL処理において、膜CHOLはHDLへ取り込まれるが、このHDL-CHOLが肝へ到達してVLDLに再合成されて分泌される経路をとらず、血中で直接VLDL, LDLへ転送され再利用される経路にCETPが関与するものと考えられる。飽食状態にあるヒトでは肝のCHOL産生は過剰であり、CETPはもはや不要と考えられる。したがって、CETP活性を阻止する物質が動脈硬化治療薬として臨床に応用される可能性がある。CHOL転送に関するLDL経路はGoldstein & Brownらより解明されたが、CHOLの逆転送機構の解明は動脈硬化症研究のもう1つの重要な課題である。

- 13) Brown ML, Inazu A, Hesler CB, et al. Molecular basis of lipid transfer protein deficiency in a family with increased high - density lipoproteins. Nature 1989 ; 342 : 448 - 51.
- 14) Kajinami, K., Mabuchi, H., Itoh, H., Michishita, i., TaKeda, M., WaKasugi, T., Koizumi, J. & TaKeda, R., : New variant of low density lipoprotein receptor gene. FH - Tonami. Arteriosclerosis, 8, 187,1988.
- 15) 藤田 一 : 家族性高コレステロール血症における低比重リポ蛋白受容体生合成に関する研究 金沢大学十全医学会雑誌 99 : 302,1990.
- 16) Davis, C. G., Elhammer, A., Russell, D. W.,Schneider, W.J., Kornfeld, S., Brown, M. S. &Goldstein, J. L. : Deletion of clustered O - linkedcarbohydrates does not impair function of lowdensity lipoprotein receptor in transfectedfibroblasts. J. Biol. Chem., 261, 2828 - 1986
- 17) Kajinami, K., Fujita, H., Mabuchi, H., et al. : Genetically - determined mild type of familial hypercholesterolemia including normocholesterolemic patients. FH - Tonami - 2. Circulation, 80 : II - 278, 1989.
- 18) Mabuchi, H., Sakai, Y., Watanabe, A.,Haba, T., Koizumi, J. & Takeda, R. : Normalization of low - density lipoprotein levels anddisappearance of xanthoma during pregnancy in awoman with heterozygous familial hypercholesterolemia. Metabolism, 34, 309,1986.
- 19) Kajinami K, Mabuchi H, Inazu A, Fujita H, Koizumi J, Takeda R, Matsue T and Kibata M : Novel gene mutations at the low densitylipoprotein receptor locus : FH - Kanazawa and FH - Okayama. J Intern Med 227 : 247,1990.
- 20) 梶波康二. 馬淵 宏 : 家族性高コレステロール血症・ホモ接合体の遺伝子解析. BIOmedica 5 : 171, 1990
- 21) 宇野欣秀 : 家族性高コレステロール血症患者における apo B 3500 (Arg→Gln) 変異の Dot blot hybridization 法によるスクリーニング. 動脈硬化 18 : 1013, 1990.
- 22) Saito F. A pedigree of homozygous familial hyperalphalipoproteinemia. Metabolism 1984 ; 33 : 629 - 33.
- 23) Tall AR. Plasma lipid transfer proteins. J Lipid Res 1986 ; 27 : 361 - 7
- 24) Drayna D, Jarnagin AS, McLean J, et al. Cloning and sequencing of humancholesterol ester transfer protein cDNA. Nature 1987 ; 327 : 632 - 4.

- 25) Inazu A, et al. : Increased high - density lipoprotein levels caused by a common cholesteryl - ester transfer protein gene mutation. N Engl J Med 323 : 1234,1990.

表1 FH-Tonami-2の臨床像

家族 No	症 例	性	年齢	コレステロール(mg/dl)			トリグリ セライド (mg/dl)	アキレス腱厚 (mm)	冠動脈疾患	冠動脈狭 窄 指 数 (CSI)	その他
				血清	LDL	HDL					
ホモ FH											
1.	IV-2 H. Y.	女	33	613	528	36	59	26	(-)	9	
2.	III-2 Y. I.	女	62	626	430	43	343	39	AP		
2.	III-8 T. T.	男	51	558	396	26	388	31	AP		
3.	IV-2 M. K.	女	48	550	424	26	143	12	AP	14	
平均±SD			49±12	587±38	445±58	33±18	233±158	27±11			
ヘテロ FH											
1.	III-1 X. K.†	男	69	166			110	肥厚	(-)		胃ガン死
1.	III-2 F. K.†	女	54	493			151	18	MI		心筋梗塞死
1.	III-4 T. K.	男	69	304				肥厚	(-)		
1.	IV-1 X. K.	男	36	237				肥厚	(-)		
1.	V-1 I. Y.	女	9	270	180	32	75	肥厚なし	(-)		
2.	I-1 X. T.†	女	72								脳卒中死
2.	II-1 T. O.	女	84	434			194	肥厚	MI		
2.	IV-1 H. S.	女	40	324	232	52					
2.	IV-2 H. I.	男	37	421			62	10	(-)		
2.	IV-3 H. Y.	女	36	248	190	24	86	肥厚	(-)		
2.	IV-6 X. T.	女	22	298	187	60	74		(-)		
3.	III-1 Y. K.	男	87						(-)		
3.	III-3 S. M.	男	88	198	107	29	170	肥厚	(-)		
3.	III-5 M. K.	女	82	396		34		8	AP		
3.	III-7 U. O.	女	78						MI		
3.	IV-4 M. M.	男	44	308	211	42	347	22	AP	38	糖尿病を合併
4.	I-1 R. O.	男	83	327	284	26	85	11	(-)		
4.	II-2 T. N.	女	60	282	193	42	149	10	(-)	9	
4.	II-5 M. O.	男	43	361	277	40	116	11	MI	8	
4.	III-2 K. F.	女	40	266	179	56	66	10	(-)		
5.	I-1 M. O.	男	51	359	302	36	139	17	AP	12	
5.	II-1 Ka. O.	男	24	404			99	7	(-)		
5.	II-2 Ko. O.	男	23	339			70	7	(-)		
6.	I-2 Y. O.	女	58	461	367	47	169	10	(-)	13	FCHL合併(?)
6.	II-1 X. O.	男	38	275	118	32	617		(-)		FCHL合併(?)
6.	II-2 X. O.	男	33	298	133	34	398		(-)		FCHL合併(?)
7.	I-1 Y. M.	男	57	230	152	32	163	9	(-)		
7.	II-1 I. S.	女	34	250	170	46	34	肥厚なし	(-)		
8.	II-1 K. H.	男	63	240	188	42	166	18	(-)	2	
8.	II-6 M. H.	女	56	277	197	68	128		(-)		
9.	I-2 F. K.	女	53	340	272	39	91	9	(-)		
9.	II-1 X. K.	女	25	350					(-)		
平均±SD			52±22	316±78	207±67	41±12	157±129	12±4			

表2 ホモ接合体性家族性高コレステロール血症における LDL レセプター遺伝子のハプロタイプ
a) 各症例の RFLP

Case	RFLPs					
	TaqI	BstEII	AvaII	ApaLI	PvuII	NcoI
1. S.Y.	+/+	+/+	-/-	+/+	-/-	+/+
2. M.T.	+/+	+/+	-/-	+/+	-/-	+/+
3. Y.S.	+/+	+/+	-/-	+/+	-/-	+/+
4. S.K.	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
5. A.S.	+/+	-/-	+/+	+/-	-/-	+/+
6. E.K.	+/+	+/+	-/-	+/-	-/-	+/+
7. T.K.	-/-	-/-	-/-	+/-	-/-	+/-
8. K.T.	+/-	+/-	+/-	+/+	-/-	+/-

b) 見いだされたハプロタイプ

Haplotype	PFLPs						Number of Genes
	TaqI	BstEII	AvaII	ApaLI	PvuII	NcoI	
A	+	+	-	+	-	+	8
B	-	-	-	-	-	-	2
C	+	-	+	+	-	+	2
D	-	-	-	+	-	+	1
E	-	-	-	+	-	-	1
F, G	+/-	+/-	+/-	+	-	+/-	1, 1

	症例数	年齢	CHOL					TG	PL
			血清	VLDL	IDL	LDL	HDL		
正常者	17	44±16	173±22	10±6	11±7	94±21	57±11	83±16	174±26
ヘテロFH患者	40	43±15	358±70	15±13	26±11	254±59	59±16	119±59	278±50
家族性異常アポリポ蛋白B-100血症	母	47	335	11	8	238	58	78	286
	長女	20	411	10	19	291	42	71	296

表3 ヘテロ接合体性家族性高コレステロール血症患者と家族性異常アポリポ蛋白B-100血症の血清リポ蛋白

表4. ホモおよびヘテロ接合体性CETP欠損症患者と正常者の血清脂質、リポ蛋白、アポ蛋白とCETP量

Group	No	Age	Cholesterol	Triglyceride	HDL- Cholesterol	LDL- Cholesterol	Apo A1	Apo B	CETP	HDL ₂ /HDL ₃
	M/F	yrs	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl	ug/ml	
Homozygote	3/7	58±5	271 ± 32	150 ± 119	164 ± 39	77 ± 31	213 ± 47	54 ± 14	0 ± 0	4.5 ± 1.3
Heterozygote	10/10	49±20	195 ± 44	95 ± 52	66 ± 15	111 ± 43	149 ± 43	66 ± 19	1.4 ± 0.3	1.5 ± 0.8
Unaffected	5/11	48±22	189 ± 38	107 ± 81	53 ± 14	117 ± 35	124 ± 21	78 ± 35	2.3 ± 0.6	0.7 ± 0.4
Controls	5/5	48±18	172 ± 23	87 ± 30	45 ± 10	107 ± 20	117 ± 20	89 ± 13	2.2 ± 0.6	0.4±0.2
ANOVA significance		p=0.58	p<0.001	p=0.23	p<0.001	p=0.05	p<0.001	p=0.01	p<0.001	p<0.001
Homo. vs. Hetero.		NS	p<0.001	NS	p<0.001	p=0.018	p<0.001	NS	p<0.001	p<0.001
Homo. vs. Unaffected		NS	p<0.001	NS	p<0.001	p=0.009	p<0.001	p=0.017	p<0.001	p<0.001
Hetero. vs. Unaffected		NS	NS	NS	p=0.075	NS	p=0.048	NS	p<0.001	p=0.017
Hetero. vs. Controls		NS	NS	NS	p=0.014	NS	p=0.025	p=0.023	p<0.001	p=0.009

Values are mean ± SD. NS indicates no significance.

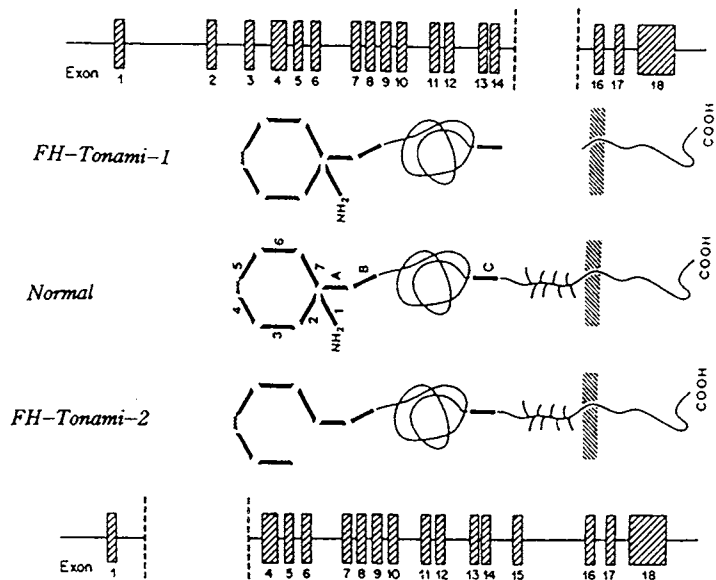


図1 FH-Tonami-1 および FH-Tonami-2 の LDL レセプター遺伝子と LDL レセプター蛋白異常

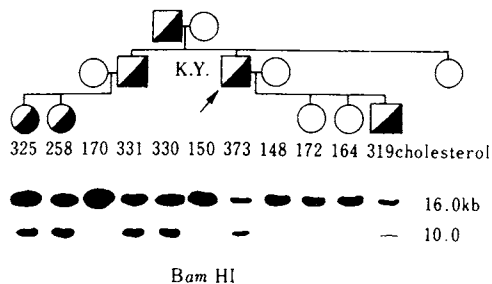


図2 本症発症 (■, ●) と異常遺伝子 (Bam HI 切断で 10.0 kb の断片) との関係は例外はなく, 黄色腫を持たない第III世代 (10 歳前後) においても本症の確診が可能であった。

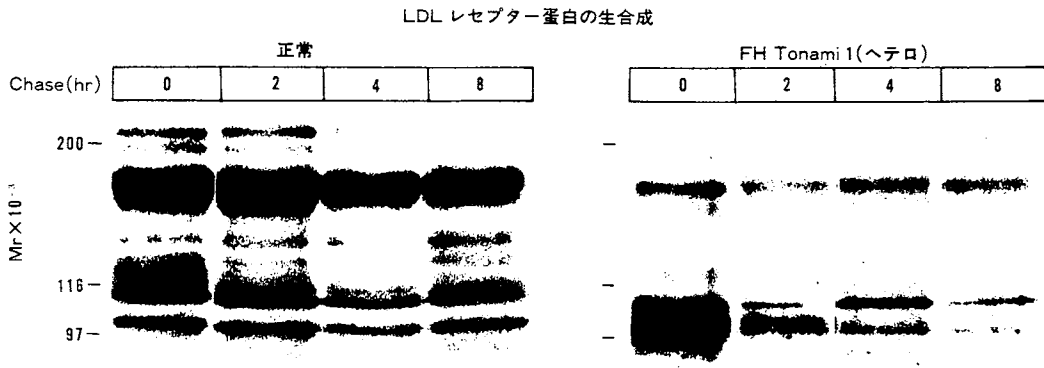


図3 FH-Tonami-1の LDL レセプター合成

正常の培養皮膚線維芽細胞（左）に比較してFH-Tonami-1（ヘテロ）の細胞（右）では、分子量の小さいレセプター前駆体（約110kD）は合成されるが、成熟体にならずに速やかに分解される

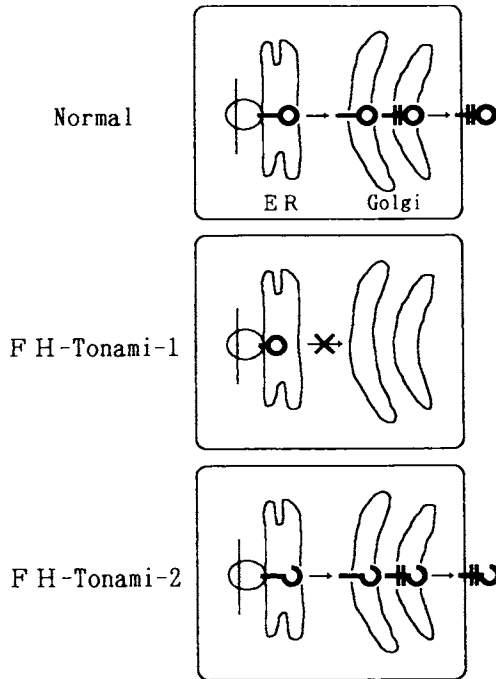


図4 正常者、FH-Tonami-1およびFH-Tonami-2患者の培養皮膚線維細胞におけるLDLレセプター合成

○, normal precursor;
 ●, normal receptor; ○, precursor lacking
 0-linked sugars domain; ⊕, receptor partial-
 ly lacking ligand binding domain; ER, endo-
 plasmic reticulum; Golgi, Golgi complex.

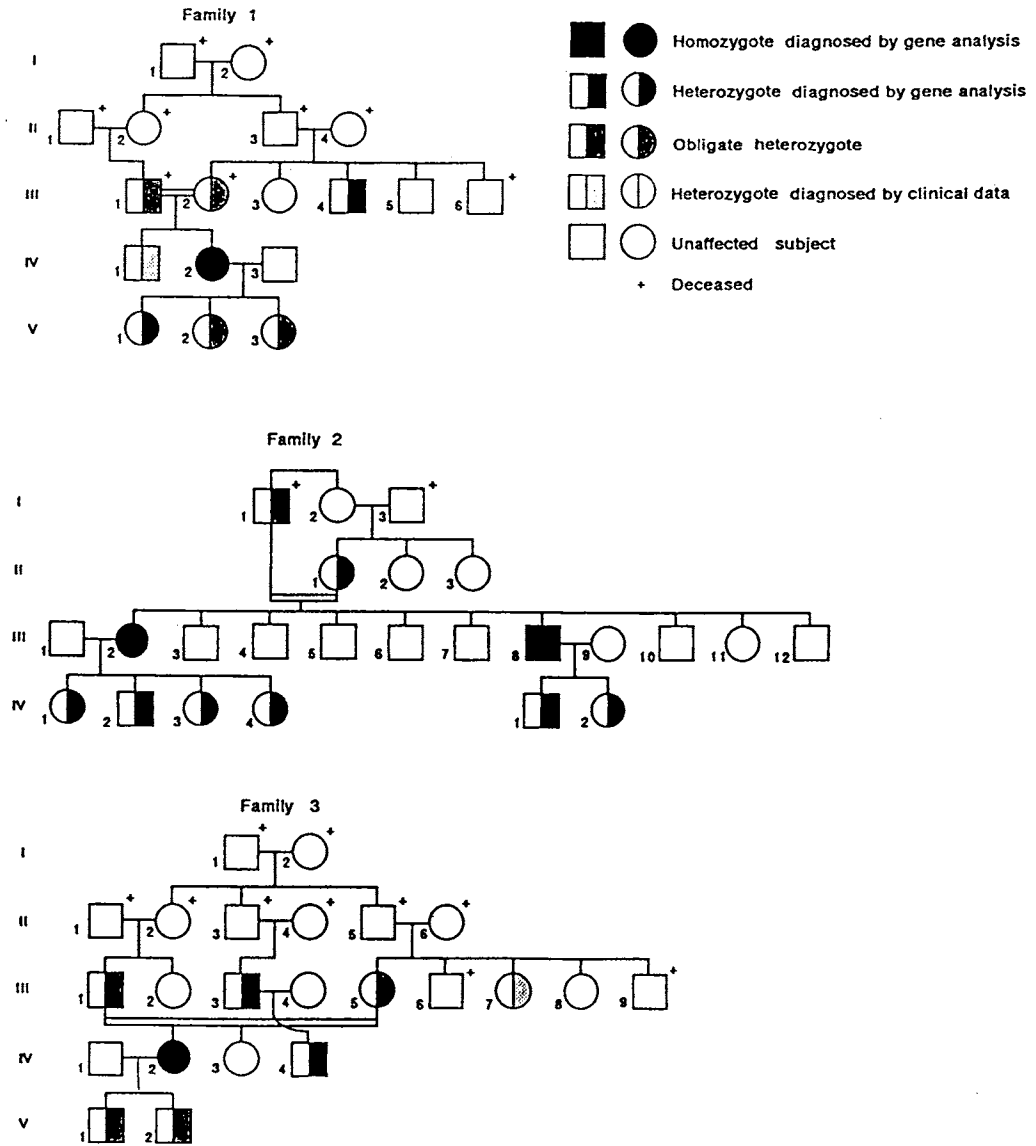


図5 ホモFH - Tonami - 2の家系4例、すべて血族結婚による純型ホモ接合体である。

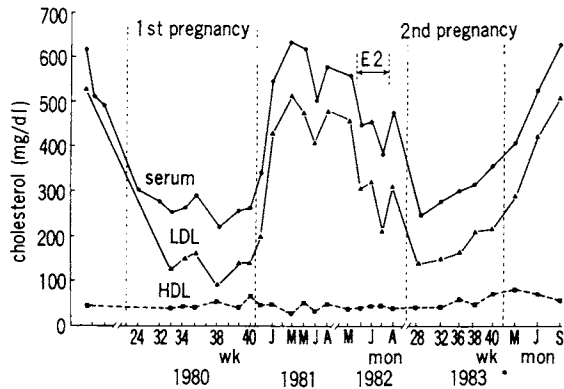


図6 FH-Tonami-2 のホモ接合体例 (H.Y. 例) における妊娠中のコレステロールの推移

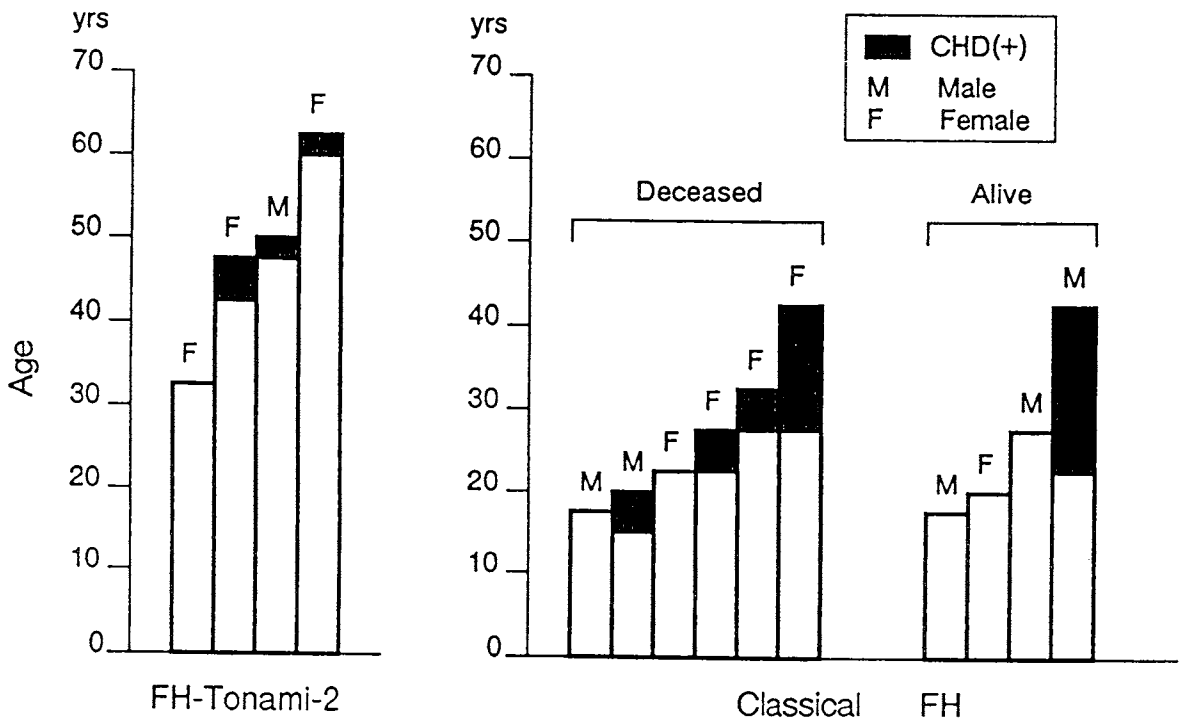


図7 FH-Tonami-2 と古典的なFHの冠動脈疾患発生と予後

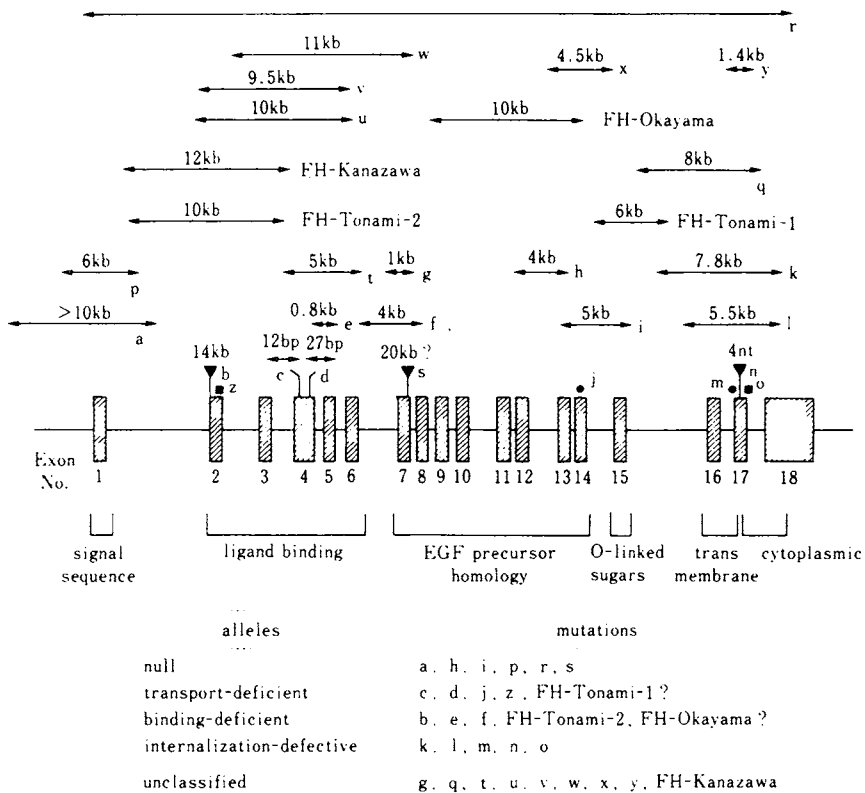


図8 FHにおけるLDLレセプター遺伝子の異常とそれによるレセプター蛋白の変異
 LDLレセプター遺伝子の構造(18個のエクソン)と蛋白レベルでの機能上のドメインとの
 関係を示し、各遺伝子異常(欠損・挿入・置換)の部位を略記した。遺伝子異常によつて生
 ずる蛋白の機能異常は、構造と機能との関係によく対応している。

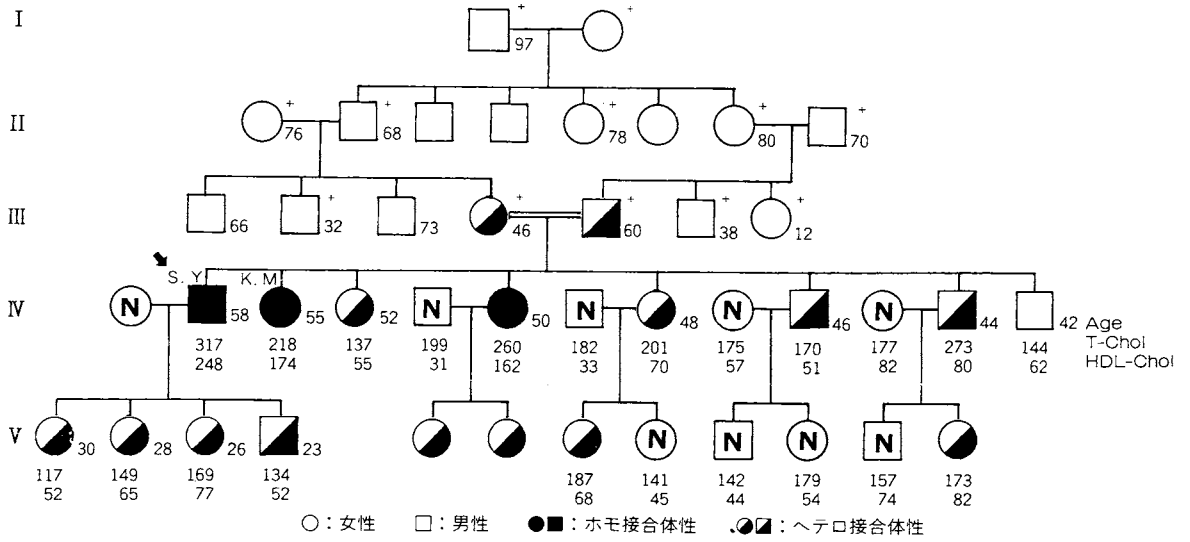


図9 家族性高HDL血症の家系図 (◆発端者 S. Y.)

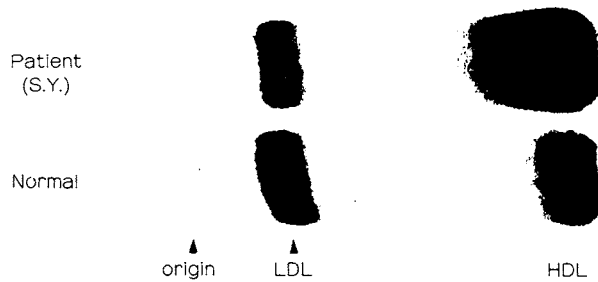


図10 家族性高HDL血症 (S. Y.) の血清リポ蛋白電気泳動像
正常者に比較してHDLが著明に増加し、LDLはむしろ低下している。

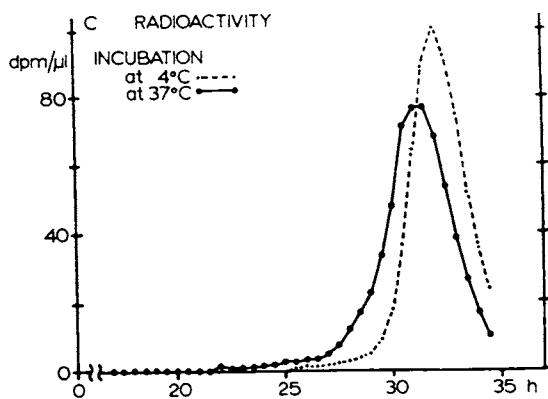
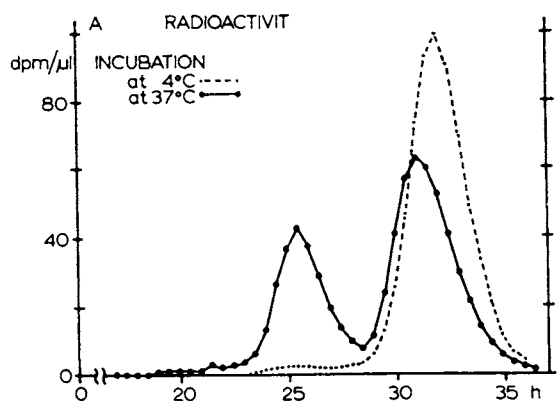


図11. 正常者(A)および家族性高HDL血症患者における
 CETP活性
 $[^3\text{H}]$ -CHOLは4°CではHDLにとどまるが
 37°Cにすると正常者(A)ではLDL分画へ移行する。
 しかし、患者(C)では37°CでもHDL分画にとどまった
 ままである。

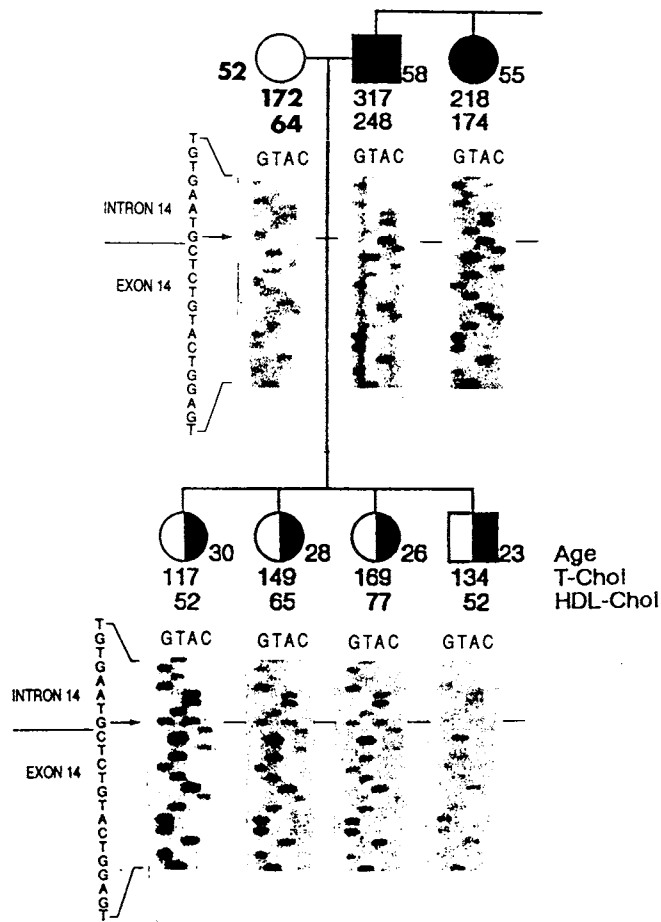


図12. ホモ接合体性 (■, ●) およびヘテロ接合体性 (◐, ◑) 家族性CETP欠損症と正常者 (○) のCETP遺伝子のエクソン14とイントロン14の接合部の塩基配列、正常者でのGがホモ接合体ではG→Aに、ヘテロ接合体ではG→GAに変異している。

Distribution of CETP deficiency caused by a splicing defect of intron 14 of the CETP gene

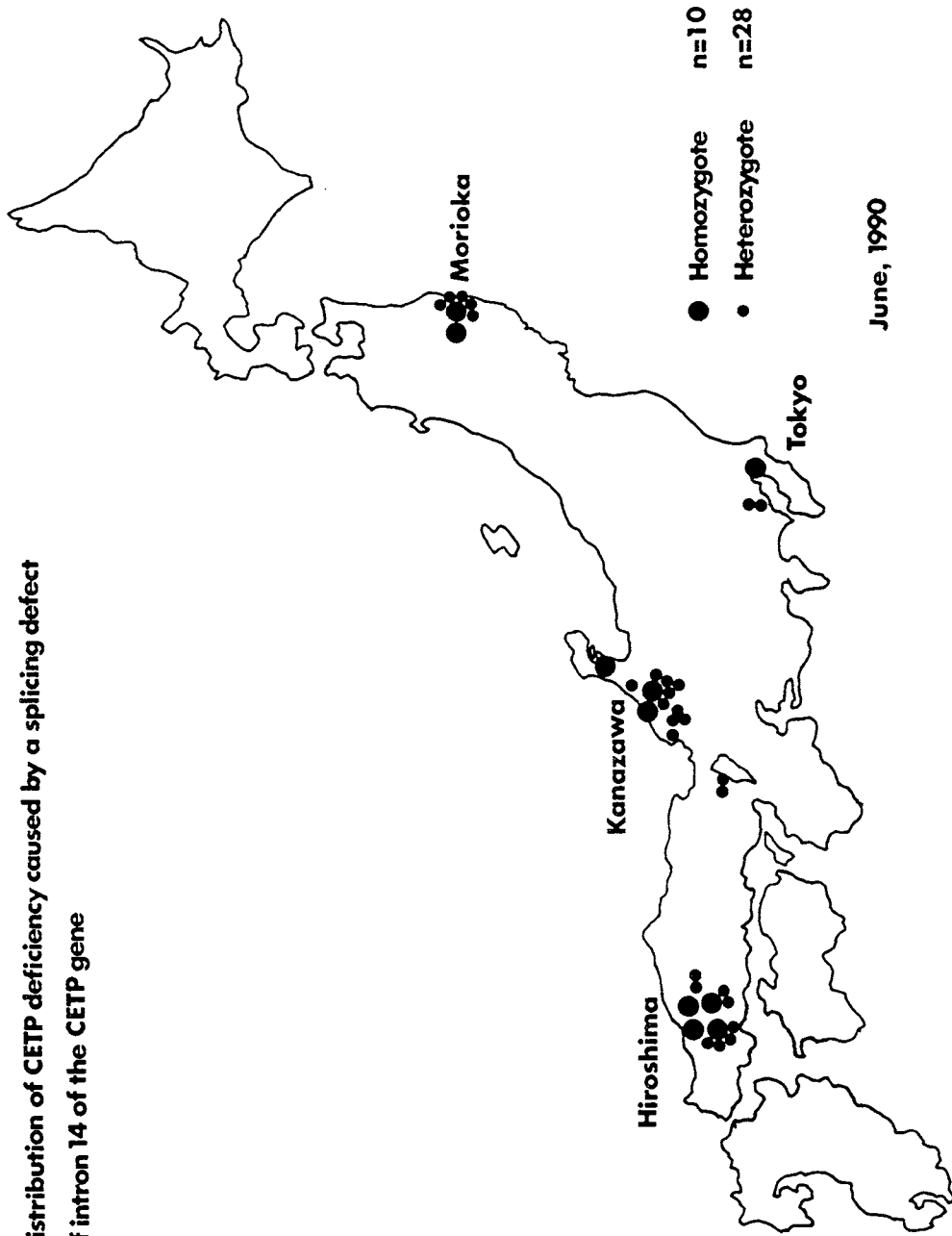


図13. わが国で発見されたホモおよびヘテロ接合体性CETP欠損症例

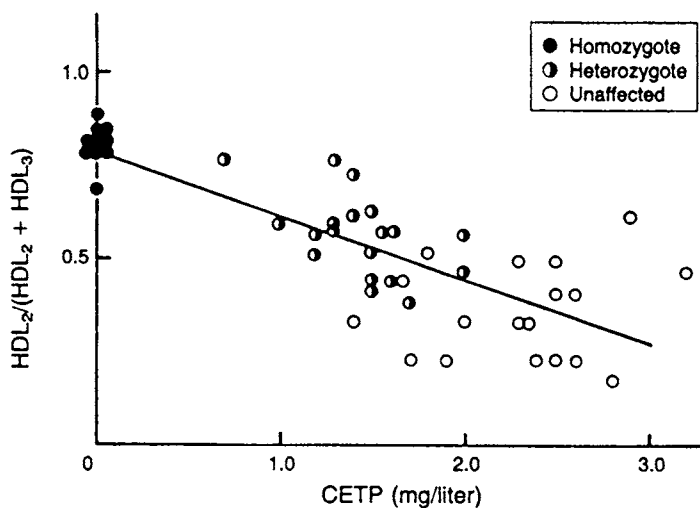


図14. CETPとHDL₂/HDL₂+HDL₃の相関関係
 両者の間には $y=0.79-0.17x$ 、 $r=-0.790$ ($P<0.001$) の相関が認められた。

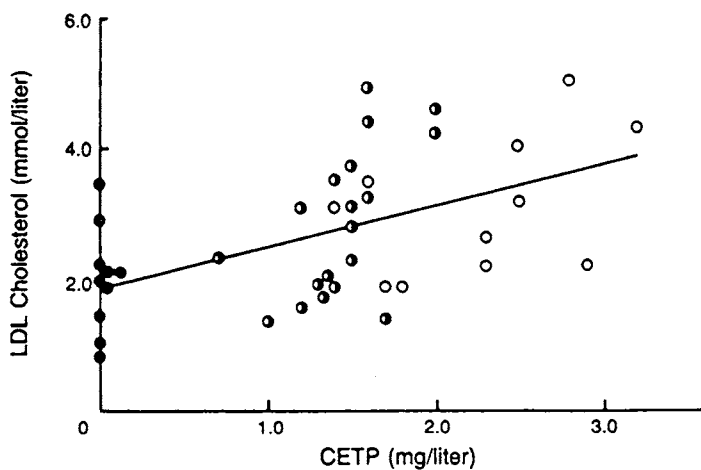


図15. CETPとLDL-コレステロールの相関関係
 両者の間には $y=1.88+0.64x$ 、 $r=0.517$ ($P<0.001$) の相関が認められた。