

難治性疾患克服研究の対象となっている123疾患について

主任研究者； 山田 信博疾 患 名； 原発性高脂血症に関する調査研究

1. 初代研究班発足から現在までの間の研究成果について（特定疾患の研究班が独自に解明・開発し、本研究事業として公表したもの。なお、原則他の研究事業等に依存していないもの。）

（1）原因究明について（画期的又は著しく成果のあったもの）

	時期 及び 班長名（当時）	内容	備考
1	昭和58年 垂井清一郎	血清脂質異常が動脈硬化性疾患をひき起こすことを断面調査により明らかにした。原発性高脂血症の診断基準を作成した。血清脂質値の全国調査により実態を明らかにした。	日本動脈硬化学会の1987年診断基準の根拠となる
2	平成8年 北 徹	2000年の血清脂質値の全国調査により、血清脂質の実態を明らかにした。家族性複合型高脂血症の診断基準を改定した。	日本動脈硬化学会の2002年診断基準の根拠となる
3	平成14年 齋藤 康	小児の原発性高脂血症に関する全国調査から家族性高コレステロール血症の診断基準案を作成した。	

他の研究事業の成果と分かち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

（2）発生機序の解明について（画期的又は著しく成果のあったもの）

	時期 及び 班長名（当時）	内容	備考
1	昭和63年 山本 章	原発性高脂血症、特に家族性高コレステロール血症、高HDL血症などの発生機序を解明した。	
2	平成5年 中村治雄	原発性高脂血症（脂質代謝異常）の発生機序について、リポ蛋白リパーゼ、LCAT等の遺伝子異常などの多数の遺伝子異常を解明した。	日本動脈硬化学会の1997年診断基準の根拠となる
3	平成14年 齋藤 康	一般住民を対象にしたゲノム調査により血清脂質値を規定する遺伝子異常多型と重積SNPsを同定した。	日本動脈硬化学会学会誌に公表。
4	平成17年 山田信博	近年の原発性高脂血症による動脈硬化発症に大きな促進因子となっているメタボリックシンドロームの国内における現状を把握し、今後の治療	

		の方向性を得た。	
--	--	----------	--

他の研究事業の成果と分かち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

(3) 治療法(予防法を含む)の開発について

ア 発症を予防し、効果があったもの

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	昭和58年 垂井清一郎	原発性高脂血症の診断基準を作成し、予後と治療法を提示することにより、全国における治療標準が設定された。	日本動脈硬化学会の1987年診断基準の根拠となる
2	昭和63年 山本章	家族性高コレステロール血症に対するHMG-CoA還元酵素阻害薬の適応が確立された。	
3	平成5年 中村治雄	原発性高脂血症の診断基準における各高脂血症の治療評価が解析された。	日本動脈硬化学会の1987年診断基準の根拠となる
4	平成17年 山田信博	高トリグリセリド血症の診療ガイドラインを制作	動脈硬化学会による2007動脈硬化性疾患予防ガイドラインの発展系として期待される

他の研究事業の成果と分かち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	昭和63年 山本章	家族性高コレステロール血症におけるLDLアフェレーシス治療を確立した。	
2	平成8年 北徹	原発性高脂血症に用いられる薬剤の副作用調査を行い、その実態を明らかにした。	
3	平成14年 齋藤康	LDLコレステロール直接測定法の調査を行い、その有用性と問題点を明らかにした。	

4	平成17年 山田信博	IIb型原発性高脂血症の調査を行い、国内における現状を把握し、今後の治療の方向性を得た。	
---	---------------	--	--

他の研究事業の成果と分かち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

ウ その他根本治療の開発についてもの

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	平成5年 中村治雄	高中性脂肪血症の原因となるリポ蛋白リパーゼ欠損症における中鎖脂肪酸を含む食事療法の有用性が明らかになった。	
2	平成8年 北 徹	CETP欠損症における動脈硬化の進展の可能性が明らかになり、CETPと動脈硬化関係が明らかになった。	
3	平成14年 齋藤 康	介入試験等の成績から HDL 上昇による動脈硬化抑制効果が LDL 低下療法と同等もしくはさらに経済効率がよいことが明らかになった。	

他の研究事業の成果と分かち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

2. 「1」以外で、国内、国外を問わず、研究成果の現在の主な状況について

(1) 原因究明について(画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期	内容	文献
1	1995年	我が国における家族性高コレステロール血症の共通遺伝的異常を同定した。	Arterioscler. Thromb .Vasc. Biol. 1995;15:1713
2	1992年	我が国におけるリポ蛋白リパーゼ欠損症の多頻度の遺伝的病因を同定した。	Biochem. Biophys. Res. Commun. 1992;182:70
3	1989年	我が国における CETP 欠損症の遺伝的病因を同定した。	Nature 1989;342:448
4	1989年	家族性複合型高脂血症の遺伝的病因のひとつとして、核内受容体 RXR の変異を見いだした。	Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2007 27(4):923-8..

(2) 発生機序の解明について(画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期	内容	文献
1	1981年	家族性高コレステロール血症の動脈硬化発症機序を明らかにした。	J Clin Invest. 1981 67:1532
2	1993年	CETP 欠損症の遺伝子変異と脂質代謝異常との関連を明らかにした。	J Clin Invest. 1993 92:2060

3	1989年	リポ蛋白リパーゼ異常症の高中性脂肪血症の発症機序を明らかにした。	Eur J Clin Invest. 1989;19:424.
4	2005年	我が国におけるトリグリセリド値と HDL コレステロール値を規定する主要な 4 遺伝子を大集団ゲノムの遺伝的アプローチから同定した。	J. Atheroscler Thromb. 2005;12(5):240-50.

(3) 治療法(予防法を含む)の開発について

ア 発症を予防し、効果があったもの

	時期	内容	文献
1	1992年	高カイロミクロン血症における中鎖脂肪酸による中性脂肪低下効果を明らかにした。	Metabolism. 1992;41:1161
2	1987年	家族性高コレステロール血症モデルを用いて抗酸化剤プロブコールが動脈硬化を抑制することを明らかにした。	Proc Natl Acad Sci U S A. 1987;84:5928
3	1999年	高コレステロール血症モデルを用いて、リポ蛋白リパーゼの発現が動脈硬化を抑制することを明らかにした。	J Lipid Res. 1999;40:1677

イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

	時期	内容	文献
1	1981年	家族性高コレステロール血症の薬物治療としてスタチンの効果を明らかにした。	N Engl J Med. 1981;305:478.
2	1992年	家族性高コレステロール血症に LDL アフェレーシスと薬物療法を組み合わせることにより動脈硬化を抑制することを明らかにした。	Atherosclerosis. 1992;95:1.
3	1990年	家族性高コレステロール血症におけるプロブコールの効果を臨床的に評価し有効であることを示した。	J Am Geriatr Soc. 1990;38:15
4	2005年	高 TG 血症の診療ガイドラインの マーカーとして有用な nonHDL コレステロールとその他の血中脂質値との関連を解析した	J Atheroscler Thromb. 2005;12(2):107-10
5	2006年	日本の学童における脂質異常症とインスリン抵抗性の関連を解析した	Arterioscler Thromb Vasc Biol. 26: 2781-2786, 2006
4	2006年	2型糖尿病患者においてメタボリックシンドロームの診断が動脈硬化発症の診断予測にどの程度有用かを検討した。	Diabetes Care 29(1):145-147, 2006.
5	2006年	LDL アフェレーシス施行中の家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者における新薬エゼチミブの効果を臨床的に評価し有効である	Atherosclerosis. 2006, 186(1): 126-131

		ことを示した。	
--	--	---------	--

ウ その他根本治療の開発についても

	時期	内容	文献
1	2002年	強力な LDL 受容体発現作用を有するピタバスタチンを開発し臨床試験を実施した。	Atherosclerosis. 2002;162:373
2	2002年	CETP インヒビターによる HDL によるコレステロール引き抜き能を評価した。	Atherosclerosis. 2002;162:131.
3	2001年	リポ蛋白リパーゼが中性脂肪分解能に加え、リポ蛋白の細胞内への取り込みを亢進することを明らかにした。	Ann Clin Biochem. 2001;38:124
3	2007年	高分子カチオンポリマーを用いた効率的な遺伝子導入ベクターの開発 遺伝子治療応用が期待される	Curr Drug Deliv. 2005 Jan;2(1):53-7.
3	2007年	脂肪酸延長酵素 Elovl6 の抑制による肝臓脂肪酸組成の変化が肥満におけるインスリン抵抗性に重要な働きをすることを明らかにした	Nat Med 2007 in press

3. 現時点において、次の事項について残された主要な課題及び今後の研究スケジュールについて

(1) 原因の解明について

	課題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	家族性複合型高脂血症の新診断基準による病態の把握	今後 3 年間で解決の予定	医療施設アンケート調査により検証する
2	小児家族性高コレステロール血症の診断基準の確定	今後 1 年間で解決の予定	班員施設調査で検証する。
3	LDL コレステロール直接測定法の標準化	今後 2 年間で解決の予定	標準サンプルを用いて標準化を行う。

(2) 発生機序の解明について

	課題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	脂質関連遺伝子の遺伝子多型による血清脂質値の変化機序の解明	今後 1 年間で解決の予定	終了した集積データの疫学的解析

2	動脈硬化進展に関わる遺伝子多型による動脈硬化進展の発生機序の解明	今後3年間で解決の予定	終了したデータ解析と全国大規模研究の着手
3	家族性複合型高脂血症の発生機序の解明	今後2年間で解決の予定	症例と血液サンプル登録

(3) 治療法(予防法を含む)の開発

	課題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	遺伝子多型を考慮した原発性高脂血症の診療ガイドラインの作成	今後3年間で解決の予定	遺伝子多型解析成果を基盤に作成
2	家族性複合型高脂血症の治療指針の作成	今後3年間で解決の予定	新診断基準による病態機序解析を基盤にした治療指針の作成
3	小児家族性高コレステロール血症の治療指針の作成	今後3年間で解決の予定	新診断基準に基づいた治療指針の作成
4	家族性高コレステロール血症の治療指針の作成	今後3年間で解決の予定	新診断基準に基づいた治療指針の作成

4. 重症化防止対策について

大多数の患者に対して外来通院によって症状のコントロールが可能な治療法(重症化防止のための治療法)の確立

	重症化防止のための治療法確立について解決すべき課題	5年以内に解決できる可能性	解決不可能な場合の理由	左記理由を解決していくスケジュール
1	多因子性の原発性高脂血症の治療介入時期の確定	今後3年間で解決の予定		ゲノム解析による遺伝子多型を含めた診療指針の制定
2	家族性複合型高脂血症の診断と治療方法の確定	今後5年間で解決の予定		治療指針の作成に基づいた治療法の普及
3	小児家族性高コレステロール血症の治療指針の確定	今後3年間で解決の予定		治療指針の確定と長期観察体制の樹立
4	LDL コレステロール値による治療指針の普及	今後3年間で解決の予定		測定方法を標準化し治療指針へ含める
5	HDL コレステロール治療の確立	今後5年間で解決の予定		HDL 値に対する治療指針の作成
6	重症型高脂血症治療指針の確立	今後5年間で解決の予定		家族性高コレステロール血症に対する治療指針の作成

				る治療指針の作成
7	動脈硬化症リスク重積管理の確立	今後5年間で解決の予定		メタボリックシンドローム管理，予防に対する治療指針の作成