

食後レムナント代謝異常におけるコレステリルエステル転送蛋白の役割

著者	小泉 順二
著者別表示	Koizumi Junji
雑誌名	平成7(1995)年度 科学研究費補助金 一般研究(C) 研究成果報告書
巻	1994-1995
ページ	18p.
発行年	1996-03
URL	http://doi.org/10.24517/00049281



KAKEN

1995

47

食後レムナント代謝異常における
コレステリルエステル転送蛋白の役割

研究課題番号 06671013

平成7年度科学研究費補助金（一般研究C）

研究成果報告書

平成8年3月

研究代表者 小 泉 順 二

（金沢大学医学部附属病院講師）

KAKEN

1995

47

はしがき

研究組織

研究代表者：小 泉 順 二 (金沢大学医学部附属病院講師)

研究経費

平成6年度 1200千円

平成7年度 900千円

計 2100千円



8000-45265-0

金沢大学附属図書館

研究発表

(1) 学会誌等

1. A. Inazu, X. C. Jiang, T. Haraki, K. Yagi, N. Kamon, J. Koizumi, H. Mabuchi, R. Takeda, K. Takata, Y. Moriyama, M. Doi, A. Tall, Genetic cholesteryl ester transfer protein deficiency caused by two prevalent mutations as a major determinant of increased levels of high density lipoprotein cholesterol. J. Clin. Invest. 94:1872-1882, 1994

2. 小泉順二、馬渕 宏、
脂質代謝異常による動脈硬化、 医薬ジャーナル 30:1183-1188, 1994

3. 馬渕 宏 小泉順二 稲津明広 原城達夫、
長寿症候群、BIOCLINICA 9:46-51, 1994

4. 稲津明広, 小泉順二, 馬渕宏、
CETP欠損症、日本臨床 52:150-154, 1994

5. 小泉順二、馬渕 宏、
Ⅲ. 肥満と関連疾患 4. 高脂血症、日内会誌 84:1256-1261, 1995

6. 小泉順二、馬渕 宏、
I、代謝・内分泌、4、高脂血症、臨床科学 31:1098-1104, 1995

7. 小泉順二、
糖尿病脂質代謝異常の特徴、現代医療、27:2731-2735, 1995

(2) 口頭発表

1. 小泉順二、北谷真子、東方利徳、原城達夫、八木邦公、小泉一郎、宇野欣秀、稲津明広、馬淵 宏、竹田亮祐、原発性高脂血症における家族性複合型高脂血症の重要性 一 家族調査による検討一 第26回日本動脈硬化学会総会、1994, Jun, 9-10.

2. 稲津明広、原城達夫、北谷真子、東方利徳、八木邦公、嘉門信雄、小泉順二、馬淵 宏、竹田亮祐、ヘテロ接合体型コレステリルエステル転送蛋白 (CETP) 欠損症はHDLの分子疫学における高HDL血症の最大決定因子である 第26回日本動脈硬化学会総会、1994, Jun, 9-10.

3. 原城達夫、稲津明広、楊小平、野原 淳、北谷真子、東方利徳、八木邦公、松下裕之、梶波康二、小泉順二、馬淵 宏、コレステリルエステル転送蛋白 (CETP) 欠損症における血清HDL-Cの変動因子 平成6年度日本動脈硬化学会冬季大会、1994, Nov, 10-11.

4. A. Inazu, J. Koizumi, X.-P. Yang, T. Haraki, T. Higashikata, M. Kitatani, K. Kajinami, & H. Mabuchi, Determinants for variations of HDL cholesterol levels in heterozygous CETP deficiency. 12nd International Symposium on Drugs Affecting Lipid Metabolism. 1995, Nov. 7-10.

5. 稲津 明広、楊 小平、原城 達夫、梶波 康二、小泉 順二、馬淵 宏、血清HDLコレステロール高値の遺伝的決定因子としてのコレステリルエステル転送蛋白欠損症 第92回日本内科学会講演会、1995, Apr, 5.

6. 稲津 明広、楊 小平、藤堂康宏、堀田孝裕、野原 淳、東方 利徳、北谷 真子、梶波 康二、小泉 順二、馬淵 宏、一般人における低HDL-C血症の頻度とその成因 平成7年度日本動脈硬化学会冬季大会、1995, Nov. 24-25.

7. 小泉順二、堀田孝裕、馬渕 宏、竹越忠美、家族性複合型高脂血症の耐糖能障害と高インスリン血症 日本動脈硬化学会冬季大会、1995, Nov. 24-25.

8. 小泉順二、宇野欣秀、北谷真子、野原 淳、東方利徳、原城達夫、稲津明広、梶波康二、馬渕 宏、家族性複合型高脂血症 (FCHL) における血清脂質とインスリン反応との関連 第38回日本糖尿病学会総会、1995, May, 24-26.

9. 小泉順二、宇野欣秀、北谷真子、野原 淳、東方利徳、稲津明広、梶波康二、馬渕 宏、家族性複合型高脂血症 (FCHL) における血清脂質と年齢との関連 第37回日本老年医学会総会、1995, Oct, 18-20.

10. 小泉順二、馬渕 宏、CETPとリポ蛋白代謝異常 —CETP測定の意義—、第42回日本臨床病理学会総会、臨床化学専門部会講演会、1995, Nov, 17.

(3) 出版物

1. 稲津 明広、小泉 順二、馬渕 宏、
CETPと脂質代謝異常、糖尿病学95 p196-p208、診断と治療社、1995

2. 小泉順二、馬渕 宏、
高脂血症（原発性）の諸型とその治療、図説病態内科講座 内分泌・代謝-
3 p132-p153, メジカルビュー社、1995

研究成果

I：研究目的

動脈硬化症の成因および進展にリポ蛋白代謝異常の重要性が指摘されている。低比重リポ蛋白 (LDL) などアポB含有リポ蛋白は動脈硬化を促進し、高比重リポ蛋白 (HDL) は抑制的に作用すると考えられている。コレステリルエステル転送蛋白 (CETP) はHDLよりアポB含有リポ蛋白へコレステリルエステルを転送する蛋白で、CETP欠損症ではHDLが著増し、リポ蛋白は抗動脈硬化的に変化している¹⁾。CETPの増加はアポB含有リポ蛋白のコレステロールを増加させ、動脈硬化を促進する傾向を生じる。

レムナントはリポ蛋白リパーゼ (LPL) の作用によりカイロミクロンや超低比重リポ蛋白 (VLDL) より生じる。このコレステロールに富むレムナントは動脈硬化を特に強く生じることが知られている。レムナントへのコレステロール供給はHDLよりCETPの働きにより転送される²⁾。従って、レムナントとCETPとの関係は重要である。CETPの変化は食後のリポ蛋白代謝を変化させると考えられている。CETPの増加は、食後に増加したカイロミクロンなどのトリグリセライドに富むリポ蛋白へのHDLよりのコレステロールの供給を増加させ、コレステロールに富む中間比重リポ蛋白 (IDL) を生成する。動脈硬化を早期より生じる家族性複合型高脂血症 (FCHL) や糖尿病ではレムナントが増加し、食後のレムナントの異化障害が指摘されている³⁾⁴⁾。

CETPを変化させる因子としては、我々が世界で初めて報告したCETP遺伝子異常によるCETP欠損症が最も明らかなものである⁵⁾。CETP欠損症は、我々がすでに報告したCETP遺伝子のスプライシング異常による変異がcommon mutationであり、その点変異を容易にスクリーニングする方法も開発した。今回は、CETP遺伝子異常をさらに検討し、新しいエキソン15のミスセンス変異を明らかにした⁶⁾。また、糖尿病患者の動脈硬化症へのFCHLの関与の可能性を調べるために、家族調査により診断されたFCHLの耐糖能異常を検討した。以上より、糖尿病患者やFCHLにおける食後レムナント代謝異常へのCETPの関与を考察した。

II：研究方法

(1) CETP遺伝子異常の検討

HDL-Cが100mg/dl以上の130例の末梢血よりDNAを抽出し、CETP遺伝子異常の有無をsingle strand conformation polymorphism (SSCP)法でスクリーニングし、異常バンドの検出された部位の塩基配列を決定した⁶⁾。さらに、CETP遺伝子異常の一般人における頻度を検討するために、会社検診により得られた236例の男性における遺伝子異常の頻度を決定した。

(2) 家族性複合型高脂血症 (FCHL) の頻度の検討

原発性高脂血症を有する入院患者に家族調査を依頼し、家族の採血が得られた高脂血症患者を表1の基準により家族性高脂血症の診断を行った。薬物療法を必要とし、コントロールが不良の糖尿病患者は除外した。

(3) 家族性複合型高脂血症 (FCHL) 患者の耐糖能障害とインスリン反応の検討

BMIが25未満の家族調査により確定診断されたFCHL (20例) と人間ドックを受診した高脂血症のない対照者 (C:41例) に75gOGTTを行い、血糖とIRI反応を比較した。75gOGTTはWHOの基準により糖尿病 (DM群)、耐糖能障害 (IGT群)、正常 (N群) に分けた。血糖濃度時間曲線下面積 (AUC-PG, mg/dl·h) とIRI濃度時間曲線下面積 (AUC-IRI, μ U/ml·h) はブドウ糖服用前、30分、60分、120分、180分の測定値より計算した。低比重リポ蛋白コレステロール (LDL-C) はTGが400mg/dl以下の症例で、 $TC - TG/5 - HDL-C$ の式により計算した⁷⁾。各群間の有意差検定は一元配置分散分析により、2群間の差は一元配置分散分析で $p < 0.05$ の場合にFisherの最小有意差検定を行った。

(4) 糖尿病患者のCETP活性と血清リポ蛋白との関係の検討

糖尿病患者25例と正常コントロール12例で早朝空腹時に採血し、血清脂質および超遠心法でリポ蛋白を分析した。CETP活性は放射標識したHDLコレステリルエステルのLDLへの転送量により測定した⁸⁾。

Ⅲ：結果

(1) CETP遺伝子異常

CETP遺伝子異常は我々が以前に報告した、イントロン14スプライスドナーサイトのG(+1)よりAへの点変異(Int14A)以外に、同部位の(+3)にTの挿入変異が1例新たに発見された(Int14T)。また、エクソン15にAspよりGlyへ変わるミスセンス変異が明らかにされた(D442G)⁶⁾。今回の検討で、Int14Aのホモ接合体は15例、ヘテロ接合体は12例、D442Gのホモ接合体は4例、ヘテロ接合体は35例、Int14AとD442Gのコンパウンドヘテロ接合体は2例、Int14AとInt14Tのコンパウンドヘテロ接合体は1例、その他Int14Tのヘテロ接合体が1例明らかにされた。各症例の血清脂質およびリポ蛋白コレステロールを表2に示した。Int14Aのホモ接合体の平均HDL-C値は158mg/dl、ヘテロ接合体は69mg/dl、D442Gのホモ接合体は86mg/dl、ヘテロ接合体は91mg/dlであり、D442Gのホモ接合体のHDL-CはInt14Aのホモ接合体より比較的低値であった。

年齢が25から69才の一般男性でのCETP遺伝子異常の頻度は、236例中Int14Aのヘテロ接合体が4例(2%)、D442Gのヘテロ接合体が16例(7%)と高頻度で、CETP遺伝子異常の日本人におけるリポ蛋白代謝への大きな影響が示唆された(図1)。

(2) 家族性複合型高脂血症(FCHL)の頻度

高脂血症を有する入院患者49例の家族調査対象者の35%が採血可能であった。その結果、49例中31例(63%)で家族性高脂血症の診断が可能であり、そのうち14例(29%)がFCHLであった(図2)。冠動脈硬化症例では7例(30%)がFCHLと診断され、高脂血症を合併する糖尿病患者の50%がFCHLであった(図3)。以上より、FCHLは高脂血症患者で最も多く認められる家族性高脂血症であり、特に高脂血症を合併する糖尿病患者での高頻度が注目された。

(3) 家族性複合型高脂血症(FCHL)患者の耐糖能障害とインスリン反応

75gOGTTの結果、FCHLではIGT群とDM群の頻度は20例中7例(35%)と5例(25%)で、C群では11例(27%)と2例(5%)とFCHLでDMの頻度が高い傾向であった。FCHLのN群はC群より有意に高年齢であり($p < 0.05$)、肥満度(BMI)はN群、IGT

群、DM群のFCHL群とC群間に差は認められなかった（表3）。

N群とIGT群の空腹時血糖（平均±SE）は、FCHL群では85±1mg/dlと100±7mg/dlで、C群では93±1mg/dlと110±4mg/dlであった。血糖濃度時間曲線下面積（AUC-PG, mg/dl・h）は、FCHLでは341±21と466±30、C群では358±11と550±40で3群間に差は認められなかった。血糖値ではFCHL群とC群間に差は認められなかったが、FCHL群のN群とIGT群のIRI濃度時間曲線下面積（AUC-IRI, μ U/ml・h）は、C群のN群とIGT群より有意に高値であった（ $p<0.05$ ）。さらに、FCHL群のN群とIGT群のAUC-IRI/AUC-PG比は、C群のN群とIGT群より有意に高値であった（ $p<0.05$ ）（表4）。

FCHLのN群のTC、TG、LDL-C、HDL-Cの平均は235mg/dl、207mg/dl、160mg/dl、33mg/dlであった（表5）。FCHLのN群のHDL-CはC群より有意に低値であった。FCHLでは糖尿病になるにつれてTGが高くなる傾向が認められた。

血糖およびIRI反応とLDL-C、HDL-C、TGとの関係では、FCHL群ではLDL-CとAUC-IRIとの間に有意な正相関が認められたが（ $p<0.05$ ）、HDL-C、TGとの関係は認められなかった（表6）。

(4) 糖尿病患者のCETP活性と血清リポ蛋白との関係

糖尿病患者の血清CETP活性は、正常コントロールが54±7nmol/ml/hに対し、食事療法群（11例）は75±10nmol/ml/h、経口血糖降下剤群（7例）は51±7nmol/ml/h、インスリン群（7例）は59±6nmol/ml/hであり、有意差は認められなかった。CETP活性とHbA1c値および肥満度（BMI）の間にも関連は認められなかった。血清脂質およびリポ蛋白との関係を表7に示した。CETP活性はLDL-Cと有意の正相関を示し、HDL-C/A-I比とは負の相関傾向を示した。しかし、LDL-C/TG比はCETP活性と負の相関傾向を示し、CETP活性以外にLDL脂質組成に影響する代謝異常の存在が示唆された。

IV：考察

FCHLは血清コレステロールまたはトリグリセライドがともに、または、一方が増加する遺伝性高脂血症であるが、その本体は明らかにされていない⁹⁾。糖尿病においてもリポ蛋白代謝異常が存在し、動脈硬化症の合併が

認められる。FCHL、糖尿病ともに血清脂質と冠動脈硬化との関係が指摘されているが、家族性高コレステロール血症 (FH) の血清コレステロール値に比べて低く、動脈硬化の発症促進を血清脂質値のみでは十分に説明できないと考えられている。血清リポ蛋白の食後を含めた量のみでない質的異常の関与が重要と推測され、両疾患でのレムナント代謝の異常が注目されている。

肝より生成されたトリグリセライドに富むVLDLおよび脂肪吸収により小腸より分泌されたカイロミクロンは同様にトリグリセライドに富む巨大なリポ蛋白であるが、LPLの働きによりレムナントとなる。レムナントの一部は肝により取り込まれるが、残りはLDLへと変化する。肝でのVLDLの産生亢進およびLPL活性の低下により小粒子、高密度LDLを生じる¹⁰⁾。小粒子、高密度LDLは動脈硬化を生じるリポ蛋白であり、FCHLおよび糖尿病患者でのLDL亜分画の異常として知られている。小粒子、高密度LDLの生成にはLPLの他にCETPの関与が指摘されている。トリグリセライドに富むレムナントとHDLの間ではコレステロールとトリグリセライドの転送がCETPを介して行われている。小粒子、高密度LDLでは相対的にコレステロール含量がトリグリセライドより多くCETPの影響によりHDLより多量のコレステロールが供給され、トリグリセライドがHDLへ転送された結果と考えられる。

今回のFCHLの成績よりFCHLでは高インスリン血症が認められた。Reavenらは耐糖能障害患者に伴う高インスリン血症に注目し、syndrome Xを提唱した¹¹⁾。Syndrome Xは①高インスリン血症、②耐糖能異常、③低HDL-C血症、④高VLDL-TG血症、⑤高血圧であり、Kaplanが述べたdeadly quartet¹²⁾をはじめ、Williamsらのfamilial dyslipidemic hypertension¹³⁾、松沢らの内臓肥満症候群¹⁴⁾などとも関係する病態と考えられる。このようなインスリン抵抗性症候群においてもレムナント代謝異常が指摘され、小粒子、高密度LDLが認められる。

一方、HDL代謝に重要なCETP欠損症に関して、我々の検討によりInt14Aに加えて新しくInt14TおよびD442Gの変異が明らかにされた。なかでもD442Gは一般人の7%と高頻度に認められ、Int14Aと合わせると約10%にCETP遺伝子異常が存在すると推定された⁶⁾。従って、日本人におけるリポ蛋白代謝異常を考えるうえでCETP欠損症は重要と考えられた。CETP欠損症でのIDLのコレステリルエステル/トリグリセライドモル比はヘテロ接合体においても

低下しており、レムナント代謝にCETP活性の影響が示唆されている¹⁵⁾。

糖尿病患者での血清CETP活性は増加、不変と一定の見解をみていない。我々の検討でも食事療法群で活性亢進傾向が認められたが明らかではなかった。しかし、CETP活性とLDL-CやHDL-C/A-I比との関係が認められ、糖尿病のリポ蛋白代謝異常へのCETPの影響が示唆された¹⁶⁾。糖尿病では血清CETP濃度には大きな変化はないが、VLDLの脂質組成の変化などによりHDLよりのコレステロールの受け取り側の影響によりコレステロールの転送は高まっていると考えられる。

V：結語

今回の検討では、CETP遺伝子異常は日本人の約10%に認められ、CETPはHDLの代謝のみならずリポ蛋白代謝全体に大きく影響していた。糖尿病患者では動脈硬化に影響する多くの因子が考えられているが、高脂血症を伴う糖尿病患者ではFCHL合併が高頻度に示唆され、さらに、FCHLにおける高インスリン血症が明らかとなった。糖尿病、FCHLではレムナント代謝異常による高脂血症が存在しており、今後さらにレムナント代謝とCETPの関係を、動脈硬化を生じるリポ蛋白代謝異常の解明のために検討しなければならない。

文献

- 1) Koizumi J, et al. Deficiency of serum cholesteryl-ester transfer activity in patients with familial hyperalphalipoproteinemia. *Atherosclerosis*, 58:175-186, 1985.
- 2) Tall AR, Plasma lipid transfer protein. *J. Lipid Research* 27:361-367, 1986
- 3) Chen YDI, et al. Differences in postprandial lipemia between patients with normal glucose tolerance and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol.* 76:172-177, 1993.
- 4) Miesenbøck G, et al. Heterozygous lipoprotein lipase deficiency due to a missense mutation as the cause of impaired triglyceride tolerance with multiple lipoprotein abnormalities. *J. Clin. Invest.* 91:448-455, 1993.
- 5) Inazu A, et al. Increased high-density lipoprotein levels caused by a common cholesteryl-ester transfer protein gene mutation. *N. Engl. J. Med.* 323:1234-1238, 1990
- 6) Inazu A, et al. Genetic cholesteryl ester transfer protein deficiency caused by two prevalent mutations as a major determinant of increased levels of high

- density lipoprotein cholesterol. J.Clin.Invest. 94:1872-1882,1994.
- 7) Friedewald WT, et al. estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin. Chem. 18:499-502, 1972
 - 8) Inazu A, et al. Enhanced cholesteryl ester transfer protein activities and abnormalities of high density lipoproteins in familial hypercholesterolemia. Horm. Metab, Res. 24:284-288, 1992.
 - 9) Golestein JL, et al. 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. 52:1544, 1973.
 - 10) Griffin BA and Packard CJ, Metabolism of VLDL and LDL subclasses. Curr. Opin. Lipidol. 5:200-206, 1994.
 - 11) Reaven GM, Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes, 37, 1595-1607, 1988.
 - 12) Kaplan NM, The deadly quartet. Arch. Intern. Med. 149:1514-1520, 1989.
 - 13) Williams RR, et al. Familial dyslipidemic hypertension: Evidence from 58 Utah families for a syndrome present in approximately 12% of patients with essential hypertension. JAMA, 259:3579-3586, 1988.
 - 14) 松沢祐次、内臓脂肪症候群の概念、臨床科学, 29:451, 1993.
 - 15) Koizumi J, et al., Serum lipoprotein lipid concentration and composition in homozygous and heterozygous patients with cholesteryl ester transfer protein deficiency. Atherosclerosis 90:189-196, 1991
 - 16) 稲津 明広、他、CETPと脂質代謝異常、糖尿病学95、 p196-p208、診断と治療社、1995.

表1：家族性高脂血症の診断基準

1. 家族性高コレステロール血症 (FH):
 - ① 腱黄色腫をともなう血清TCが230mg/dl以上の高コレステロール症。
 - ② 両親、兄弟、子供の内にFHが存在する高コレステロール血症。
 - ① または②が認められればFHと診断する。
2. 家族性複合型高脂血症 (FCHL):
 - ① 血清TCが220mg/dl以上および/またはTGが150mg/dl以上の高脂血症。
 - ② 両親、兄弟、子供の内に高脂血症を認め、発端者を含め少なくとも1名にⅡb型が存在する。
 - ③ 腱黄色腫を認めない。
 - ①②③が認められればFCHLと診断する。
3. 家族性高トリグリセライド血症 (FHTG):
 - ① 血清TCが220mg/dl以下でTGが150mg/dl以上の高脂血症。
 - ② 両親、兄弟、子供の内に同様の高脂血症を認め、他の表現型が存在しない。
 - ①②が認められればFHTGと診断する。
4. 家族性多因子性高コレステロール血症 (FPHC):
 - ① 血清TCが220mg/dl以上でTGが150mg/dl以下の高脂血症。
 - ② 両親、兄弟、子供の内に同様の高脂血症を認め、FHが存在しない。
 - ①②が認められればFPHCと診断する。
5. 家族性高HDLコレステロール血症 (FHALP):
 - ① HDL-Cが65mg/dl以上を認める。
 - ② 両親、兄弟、子供の内に同様の高脂血症を認める。
 - ①②が認められればFHALPと診断する。

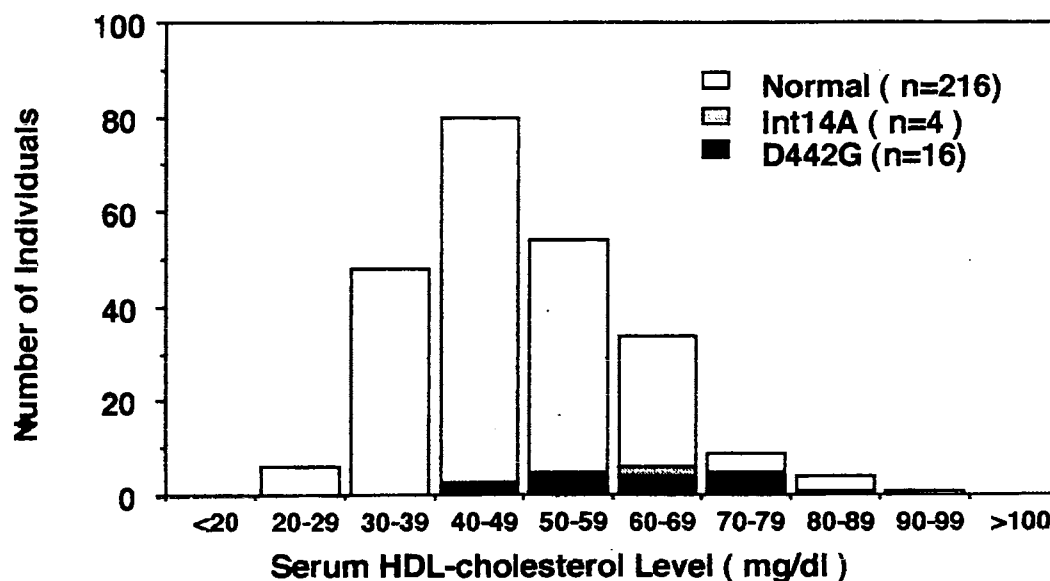


図1：一般人（男性）におけるHDLコレステロールの分布とCETP遺伝子異常の頻度

表2：CETP欠損症患者の血清脂質とリポ蛋白コレステロール

Mutations	No. of Family No.	No. of Subject (M/F)	Age yr	CHOL mg/dl	TG mg/dl	LDL-C mg/dl	HDL-C mg/dl
1 Int14A Homozygote	15	22 (12/10)	55±10 35-68 22	271±35 213-343 22	118±88 61-429 22	90±28 39-160 22	158±35 98-230 22
2 Int14A Heterozygote	12	28 (11/17)	50±20 19-100 28	197±40 117-273 28	95±46 49-258 28	109±37 51-191 28	69±15 41-104 28
3 D442G Homozygote	4	4 (0/4)	62±14 47-80 4	230±26 213-268 4	58±19 43-84 4	132±17 109-148 4	86±26 54-108 4
4 D442G Heterozygote	35	47 (24/23)	54±16 17-81 47	220±43 119-331 47	94±52 34-281 47	110±37 36-192 47	91±23 45-141 47
5 Int14A / D442G	2	2 (0/2)	55 48,61 2	295 254,336 2	77 51,102 2	152 131,172 2	129 113,144 2
6 Int14A / Int14T	1	1 (0/1)	22 1	171 1	41 1	57 1	106 1
7 Int14T Heterozygote	1	2 (1/1)	50 47,53 2	205 185,224 2	78 49,107 2	81 74,87 2	109 90,127 2
8 Unaffected Family Members	9	26 (10/16)	48±20 14-77 26	189±37 116-273 26	115±82 39-362 26	116±36 65-195 26	52±13 33-82 26
ANOVA, F-test		P-value	0.44	0.0001	0.49	0.04	0.0001
Multiple Comparison		1 vs 2	NS	p<0.001	NS	NS	p<0.001
		1 vs 3	NS	NS	NS	p<0.05	p<0.001
		1 vs 8	NS	p<0.001	NS	p<0.05	p<0.001
		2 vs 3	NS	NS	NS	NS	NS
		2 vs 4	NS	NS	NS	NS	p<0.001
		2 vs 8	NS	NS	NS	NS	p<0.01
		3 vs 4	NS	NS	NS	NS	NS
		3 vs 8	NS	NS	NS	NS	p<0.01
		4 vs 8	NS	p<0.01	NS	NS	p<0.001

Age and lipid levels are mean±SD, ranges and the numbers analysed.

Abbreviations used in table are; ANOVA, analysis of variance; NS, not significant; NA, not applicable; Int14A, intron 14 G(+1)-to-A mutation;

D442G, Asp to Gly substitution at residue 442; and Int14T, intron 14 T insertion(+3 position).

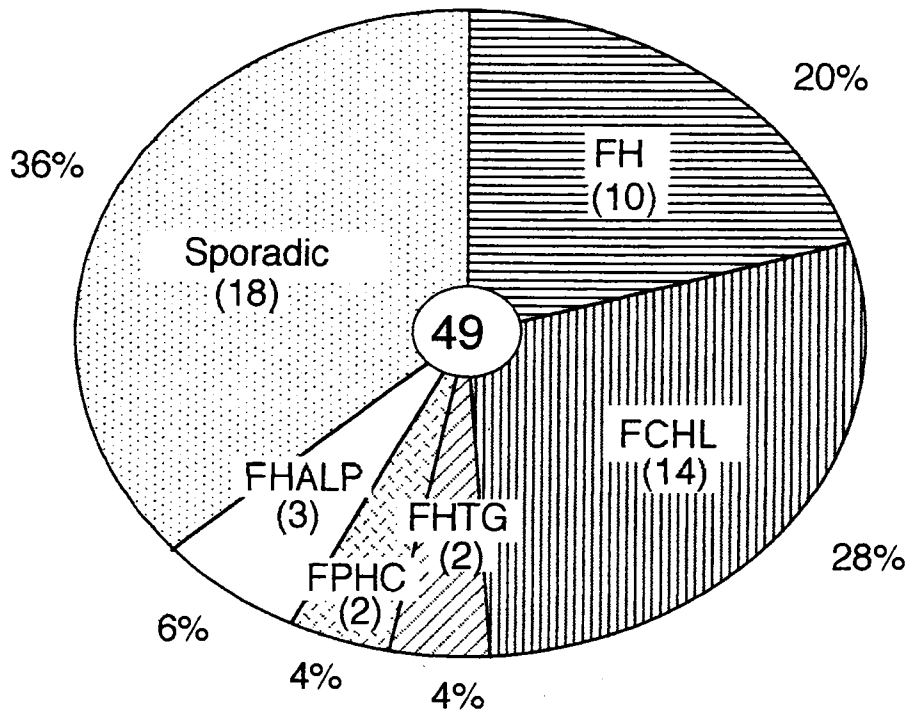
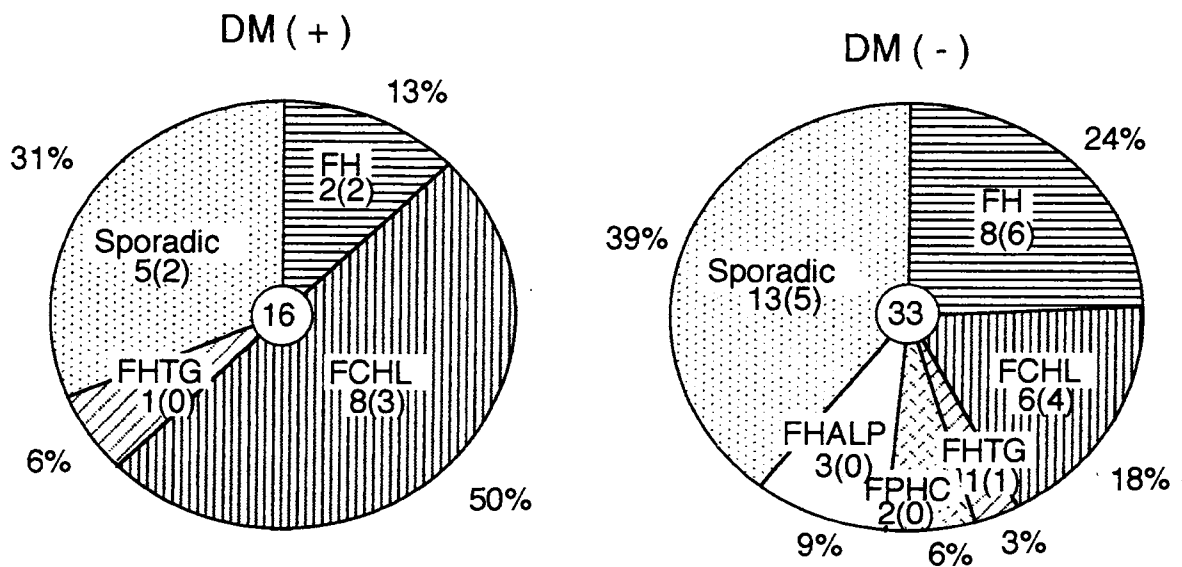


図2：家族性高脂血症の頻度—全症例—



Number: No. of Patients

Parenthesis : No. of patients associated with CHD

図3：糖尿病の有無別の家族性高脂血症の頻度

表3：家族性複合型高脂血症 (FCHL) の耐糖能異常

A. Number	Glucose Tolerance (75gOGTT)		
	Normal	Impaired	Diabetic
FCHL	8	7	5
Normolipidemic Control	28	11	2

B. Age (years)	Glucose Tolerance (75gOGTT)		
	Normal	Impaired	Diabetic
FCHL	59±4	53±4	55±6
Normolipidemic Control	48±2	51±3	54±2

C. Body Mass Index (kg/m ²)	Glucose Tolerance (75gOGTT)		
	Normal	Impaired	Diabetic
FCHL	22.5±0.5	23.7±0.4	22.2±0.4
Normolipidemic Control	21.5±0.4	23.4±0.3	20.8±1.3

表4：家族型高脂血症 (FCHL) の75gOGTTのインスリン反応

A. Basal I.R.I. ($\mu\text{U}\cdot\text{ml}^{-1}$)	Glucose Tolerance (75gOGTT)		
	Normal	Impaired	Diabetic
FCHL	8±1	9±1	9±1
Normolipidemic Control	7±0	10±2	5±0

B. AUC - I.R.I. ($\mu\text{U}\cdot\text{h}\cdot\text{ml}^{-1}$)	Glucose Tolerance (75gOGTT)		
	Normal	Impaired	Diabetic
FCHL	162±43	208±60	95±26
Normolipidemic Control	77±6	103±18	43±14

C. AUC - I.R.I./AUC - Plasma Glucose ($\mu\text{U}\cdot\text{h}\cdot\text{ml}^{-1}/\text{mg}\cdot\text{dl}^{-1}$)	Glucose Tolerance (75gOGTT)		
	Normal	Impaired	Diabetic
FCHL	0.48±0.12	0.46±0.13	0.13±0.05
Normolipidemic Control	0.22±0.02	0.20±0.04	0.04±0.01

表5：家族性複合型高脂血症 (FCHL) の耐糖能別の血清脂質

A. Seum Cholesterol (mg/dl)	Glucose Tolerance (75gOGTT)		
	Normal	Impaired	Diabetic
FCHL	235±10 (8) \rightarrow	238±12 (7) \rightarrow	252±12 (5)
Normolipidemic Control	183±4 (28) \rightarrow^*	182±6 (11) \rightarrow^*	204±2 (2)

B. Serum Triglyceride (mg/dl)	Glucose Tolerance (75gOGTT)		
	Normal	Impaired	Diabetic
FCHL	207±23 (8) \rightarrow	216±37 (7) \rightarrow	316±118 (5)
Normolipidemic Control	80±6 (28) \rightarrow^*	100±6 (11) \rightarrow^*	98±18 (2)

C. LDL-Cholesterol (mg/dl)	Glucose Tolerance (75gOGTT)		
	Normal	Impaired	Diabetic
FCHL	160±11 (7) \rightarrow	160±13 (7) \rightarrow	170±16 (4)
Normolipidemic Control	97±5 (14) \rightarrow^*	109±7 (6) \rightarrow^*	100 (1)

D. HDL-Cholesterol (mg/dl)	Glucose Tolerance (75gOGTT)		
	Normal	Impaired	Diabetic
FCHL	33±3 (7) \rightarrow	35±5 (7) \rightarrow	34±2 (5)
Normolipidemic Control	59±3 (14) \rightarrow^*	55±2 (6) \rightarrow^*	79 (1)

* : p<0.05

表6：インスリン反応とトリポ蛋白コレステロールとの関係（スピアマンの順位相関係数）

	LDL-C		HDL-C		TG		
	FCHL (n=14)	Control (n=20)	FCHL (n=15)	Control (n=20)	FCHL (n=15)	Control (n=39)	
BMI	0.033	0.347	0.185	-0.122	-0.014	0.453	p<0.01
FPG	-0.461	0.175	-0.363	-0.246	0.188	0.432	p<0.01
AUC-PG	-0.130	0.391	-0.289	-0.451	0.029	0.273	p<0.05
Basal IRI	-0.029	-0.336	0.021	0.046	0.103	-0.247	
AUC-IRI	0.609	-0.112	0.108	0.022	-0.154	0.196	p<0.05
AUC-IRI/AUC-PG	0.534	-0.535	0.192	0.193	-0.168	-0.003	p<0.01
Δ IRI/ Δ PG(30min)	0.165	-0.603	-0.126	0.274	-0.218	-0.047	

表7：糖尿病患者のCETP活性と脂質パラメーターのピアソン相関係数

パラメーター	例数	相関係数	P値
HbA1c	25	-0.157	NS
CHOL	37	0.292	NS
TG	37	0.127	NS
LDL-C	37	0.330	0.05
HDL-C	37	-0.062	NS
HDL-C/A-I	35	-0.283	0.10
VLDL-CE/TG	29	-0.078	NS
IDL-CE/TG	29	0.176	NS
LDL-CE/TG	29	-0.359	0.10
HDL-CE/TG	29	0.008	NS

糖尿病（25例）および正常コントロール（12例）での相関係数。
LDL-CはFriedewald formulaで計算。