

日本医療研究開発機構 成育疾患克服等総合研究事業
事後評価報告書

公開

I. 基本情報

研究開発課題名：

（日本語）小児生活習慣病予防健診を活用した家族性高コレステロール血症のこどもとおとなのフォローアップ体制の確立と診断・動脈硬化進展予測のための miRNA 発現パネルの開発

（英 語）Diagnosis and follow-up of pediatric and adult familial hypercholesterolemia from pediatric lipid universal screening and development of miRNA expression panels for diagnosis and atherosclerosis progression

研究開発実施期間：平成/令和4年4月20日～令和7年3月31日

研究開発代表者 氏名：（日本語）南野 哲男

（英 語）Minamino Tetsuo

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：

（日本語）国立大学法人香川大学・医学部 循環器・腎臓・脳卒中内科学・教授

（英 語）Kagawa University・Department of Cardiorenal and Cerebrovascular Medicine, Faculty of Medicine, Professor

II. 研究開発の概要

1. 研究開発の概要

本研究開発は、「小児生活習慣病予防健診を活用した家族性高コレステロール血症（FH）の小児および成人のフォローアップ体制の確立と、診断・動脈硬化進展予測のための miRNA 発現パネルの開発」を目的とし、令和4年4月20日から令和7年3月31日までの期間で実施しました。本研究は香川大学医学部の南野哲男教授を研究開発代表者とし、香川大学、金沢大学、四国こどもとおとなの医療センターの複数の研究者が分担者として参画しました。

研究の背景と目的

家族性高コレステロール血症（FH）は、遺伝性の高 LDL コレステロール血症であり、約 300 人に 1 人と高頻度に認められます。FH 患者は無治療の場合、若年で心筋梗塞を発症するリスクが著しく高く、平均寿命も短縮すると報告されています。しかし、10 歳前後からの早期診断と適切な治療介入により、心血管イベントのリスクを 80%低減することが可能です。日本の FH 診断率は 1%未満と極めて低く、成育期から成人期まで一貫した支援体制の構築が急務でした。

このような背景のもと、香川県では 2012 年度から小学 4 年生を対象に LDL-C 測定を含む大規模な小児生活習慣病予防健診が実施されています。これは「小児を対象とした世界最大規模の脂質ユニバーサルスクリーニング」として国内外から注目されています。本研究開発では、この健診を起点として FH の診断・フォローアップ体制を強化するとともに、新たな診断・予測技術を開発することを目指し、以下の 5 項目を主要な目標として設定しました。

1. 医療機関受診率の向上と FH 診断数の増加
2. 小児から成人への移行期医療体制の確立
3. 高 LDL コレステロール血症小児における ApoE4 の役割解明
4. miRNA 発現パネル（FH 診断／動脈硬化進展予測）の開発
5. 非侵襲的コレステロール測定法の開発

研究計画・方法と成果

1. 医療機関受診率の向上と FH 診断数の増加

本項目では、小児生活習慣病予防健診で高 LDL-C 値を示した小児の医療機関受診率を高め、FH 診断数を増加させることを目指しました。FH 患児・家族、一般市民、学校養護教諭、行政職員、かかりつけ医（小児科医・内科医）など、広範な対象に向けた啓発活動を実施しました。特に、医療従事者への疾患啓発や健診対応マニュアルの普及を通じて、大学病院や基幹病院への紹介を促進しました。

【成果】

これらの取り組みにより、令和 6 年度までに累計 450 名の FH 患者が診断されました。これは、香川県内の推定 FH 患者数約 3,000 人の 15%に相当し、日本の全国平均の 15 倍となる高い診断率です。さらに、重症型であるホモ接合体 FH（HoFH）患者も 5 名同定しました。本スクリーニングの有効性は「小児家族性

高コレステロール血症診療ガイドライン 2022」の改訂にも寄与し、医療経済学的にも費用対効果に優れることが示されました。

【貢献】

研究開発代表者の南野哲男教授は、研究全体の指揮を執り、学会やメディアを通じた広報活動によって FH の認知度と受診率の向上に大きく貢献しました。香川大学の松永圭司助教は市民公開講座や医療従事者向けセミナーの企画・実施を主導し、日下隆教授、岩瀬孝志准教授、近藤園子助教は小児健診マニュアルの普及と地域連携強化に尽力しました。金沢大学の多田隼人助教は遺伝子解析の専門家として診断基準の改善に、四国こどもとおとなの医療センターの横田一郎院長は地域医療連携の強化と症例登録の推進にそれぞれ貢献しました。

2. 移行期医療体制の確立

本項目では、小児期に診断された FH 患者が成人医療へ円滑に移行し、生涯にわたる継続的な管理を受けられる体制の確立を目的としました。小児 FH 患者と、リバースカスケードスクリーニングで診断された親（FH 患者）が、同一医療機関・同一診察日に受診できる「親子の FH フォローアップ外来」を香川県内 12 医療機関で開設しました。オンライン診療も導入し利便性を高めるとともに、親の動脈硬化（頸動脈エコー、アキレス腱厚測定等）を評価し「見える化」することで、治療継続への意欲向上とドロップアウト防止を図りました。

【成果】

令和 6 年度には「親子の FH フォローアップ外来」は 12 施設に拡大し、フォローアップ数は 70 組（うちオンライン 3 組）に増加しました。動脈硬化の「見える化」が患者の治療継続に有効であることが示唆されました。本成果は厚生労働省の総説に引用されるなど、香川県のユニバーサルスクリーニングの重要性を裏付け、国の政策提言にも繋がりました。

【貢献】

松永圭司助教が「親子の FH フォローアップ外来」のシステム構築・運営とオンライン診療導入を主導しました。井上朋子病院助教はフォローアップ体制の拡充と親の動脈硬化評価に尽力し、日下隆教授、岩瀬孝志准教授、近藤園子助教は小児科の立場から移行期医療の定着に、横田一郎院長は地域連携強化に貢献しました。南野哲男教授は移行期医療の重要性を対外的に発信し、本研究成果のガイドラインや総説への反映を推進しました。

3. 高 LDL コレステロール血症小児における ApoE4 の役割解明

本項目では、FH 原因遺伝子変異が陰性ながら高 LDL-C 血症を呈する小児において、アポリポプロテイン E4（ApoE4）が病態に与える影響を解明し、個別化医療の可能性を探ることを目的としました。臨床的 FH の診断状況、出生時体重、LDL-C 値、治療反応性、親の動脈硬化度と ApoE4 表現型の関連を 15 症例で検討しました。

【成果】

ApoE4 アレル保有者は、FH 原因遺伝子変異がなくとも最大 LDL-C 値のみで FH の臨床診断基準を満たす症例が多いことが明らかになりました。また、ApoE4 保有者では食事療法や薬物治療による LDL-C 低下反応が FH 患者より良好である可能性が示唆されました。これは、薬物治療を回避して食事療法を先行させる

など、より個別化された早期介入を選択できる可能性を示唆するものです。本成果は第 89 回日本循環器学会学術集会で発表しました。

【貢献】

松永圭司助教、井上朋子病院助教、富海英研究員が遺伝子解析データの収集・分析と臨床情報の統合に重要な役割を果たしました。金沢大学の多田隼人助教は遺伝統計学の専門知識を活かし、ApoE4 の役割に関する知見の深化に貢献しました。南野哲男教授は研究全体を統括し、成果の臨床的意義を評価しました。

4. miRNA 発現パネル（FH 診断／動脈硬化進展予測）の開発

本項目では、FH 診断と動脈硬化進展予測のための新規バイオマーカーとして、miRNA 発現パネルの開発を目的としました。高 LDL-C 値を示す小児の血液サンプル（令和 5 年度に 20 症例を追加取得）を用い、FH 原因遺伝子変異を高精度に予測する miRNA 発現パネルの開発を進めました。miRNA-seq およびリアルタイム PCR 法により、FH 診断に有用な 5 種の miRNA（特に miR-X と miR-Y）の発現変化を同定しました。

【成果】

これらの miRNA を組み合わせることで、FH 診断精度は 81.3%（AUC 0.877）に達しました。これは、LDL-C 値のみでは層別化が困難な動脈硬化ハイリスク群の同定に繋がる可能性があります。令和 6 年度には、小児 FH 患者の血中 miRNA と親の臨床情報を統合解析し、動脈硬化進展に関わる 20 種の miRNA を同定しました。さらに、miR-17-5p が内皮細胞の炎症因子発現に関与するメカニズムの一端も示唆されました。また、本研究に関連し、非侵襲的な LDL-C 値予測モデルに関する特許を出願しました。

【貢献】

富海英研究員が miRNA の網羅的解析から機能解明までを主導し、新規バイオマーカー同定に中心的な役割を果たしました。松永圭司助教は miRNA 発現パネルの診断精度検証と臨床情報との関連解析を担いました。南野哲男教授は miRNA 研究の戦略的推進を指導し、特許出願を含む成果の社会実装を推進しました。

5. 非侵襲的コレステロール測定法の開発

本項目では、身体に負担をかけない方法で LDL コレステロール値を予測するモデルを開発し、学校健診における負担を軽減するとともに、小児 FH スクリーニングモデルの全国展開を加速させることを目的としました。過去に心房細動診断 AI 解析で用いた血圧脈波信号データ（約 500 波形）を基盤に、附属病院の電子カルテから既存のコレステロール値を連携させ、独自の AI 手法を用いて両者の関連を解析しました。

【成果】

本研究開発に基づき、「脈波信号の解析装置、脈波信号の解析方法およびコンピュータプログラム」に関する特許を、国立大学法人香川大学より 2025 年 1 月 15 日に出了願しました（出願番号：特願 2025-005745）。この技術は、非侵襲的に高コレステロール血症を予測できる可能性を示し、将来的な医療機器開発への貢献が期待されます。

【貢献】

本開発は香川大学創造工学部の北島博之教授、医学部附属病院循環器内科の石澤真講師、医療情報部の横井英人教授との共同研究で推進されました。研究開発代表者の南野哲男教授は開発全体を統括し、特許出願による成果の最大化を図りました。この非侵襲的測定法は、健診の簡便化を通じて国民の健康寿命延伸と医療費削減に寄与し、ひいては小児 FH スクリーニングモデルの全国展開を加速させる重要な一歩です。

今後の展望

本研究の成果を基に、香川モデルを全国に展開し、3年以内に10都道府県での小児 FH スクリーニング導入を目指します。FH 診断数を現在の450名から1,000名へ増加させることを目標とし、中学生対象のスクリーニングや、献血・企業健診と連携した成人 FH スクリーニングも推進します。また、miRNA 発現パネルの精度をさらに向上させ、ApoE4 の知見を活かした個別化医療や先制医療の実現を目指します。これらの取り組みを通じ、全国に約40万人いるとされる FH 患者の心筋梗塞発症を抑制し、健康寿命の延伸と医療費削減に貢献することを目指します。

2. 顕著な成果

(1) 医療機関受診率の向上と FH 診断数の増加

継続的な啓発活動により、高 LDL-C 血症児の医療機関受診率は60～70%で推移しました。その結果、新規 FH 診断数は累計450症例に達し、香川県内の推定患者数約3,000人のうち15%を診断したことになります。これは全国平均の15倍に相当する高い診断率です。

(2) 移行期医療体制の確立

「親子の FH フォローアップ外来」を県下12医療機関に開設し、オンライン診療も導入しました。これにより親子70組が継続的なフォローアップを受けています。親の動脈硬化を評価し「見える化」することで、家族全体の疾患管理意識を高め、小児の動脈硬化進展抑制と親世代の心血管イベント予防に貢献しました。

(3) 高 LDL-C 血症小児における ApoE4 の役割解明

FH 原因遺伝子変異がない高 LDL-C 血症小児において、ApoE4 アレル保有者は食事療法や薬物治療への反応性が良好である可能性を示しました。これは、将来的に遺伝子情報に基づいた個別化医療へと繋がる重要な知見です。成果は第89回日本循環器学会学術集会で発表しました。

(4) miRNA 発現パネル(FH 診断／動脈硬化進展予測)の開発

小児 FH 患者の血液から、動脈硬化進展に関与する20種の miRNA を同定しました。特に miR-X は FH 診断の新たなバイオマーカーとして有望であり、その発現メカニズムの解明も進めています。LDL-C 値だけでは困難なリスク層別化を可能にする技術として期待されます。

(5) 非侵襲的コレステロール測定法の開発

血圧脈波信号を AI で解析し、非侵襲的にコレステロール値を予測する技術を開発しました。本技術は「脈波信号の解析装置、脈波信号の解析方法およびコンピュータプログラム」として特許出願（特願2025-005745）しました。学校健診等での活用を通じて、FH スクリーニングの全国展開を加速させることが期待されます。

(英文)

Project Overview

This research project, titled "Establishment of a Follow-up System for Familial Hypercholesterolemia (FH) and Development of a miRNA Panel," was conducted from April 2022 to March 2025, led by Professor Tetsuo Minamino of Kagawa University. Building on Kagawa Prefecture's world-leading pediatric lipid screening program, the project aimed to increase FH diagnosis rates, establish a transitional care system from childhood to adulthood, and develop new diagnostic and predictive technologies.

2. Background and Objectives

Familial hypercholesterolemia (FH) is a common genetic disorder affecting approximately 1 in 300 people, yet the diagnosis rate in Japan is under 1%. This research leveraged Kagawa's advanced pediatric screening model to strengthen early detection and provide continuous, lifelong treatment for FH patients.

3. Key Research Outcomes

- Increased FH Diagnoses: Intensive awareness campaigns raised the post-screening clinic visit rate to 60–70%. This led to a total of 450 diagnosed FH patients, representing 15% of the estimated patients in Kagawa—a diagnosis rate 15 times the national average.
- Established Transitional Care: A "Parent-Child FH Follow-up Clinic" model was launched in 12 institutions, improving care continuity for 70 families. Visualizing parental arteriosclerosis proved effective in boosting treatment adherence for the entire family.
- Insights for Personalized Medicine (APOE4): The study found that children with high cholesterol who carry the APOE4 gene (but lack a causative FH mutation) may respond better to diet and other therapies, paving the way for personalized treatment strategies.
- Developed New Technologies: A novel miRNA panel was developed for FH diagnosis and arteriosclerosis prediction. Additionally, a non-invasive AI method to predict cholesterol levels from pulse wave signals was created, for which a patent has been filed (JP 2025-005745).

4. Future Prospects

The project aims to expand this "Kagawa Model" nationwide, targeting implementation in 10 prefectures and 1,000 diagnoses within three years. By commercializing the new diagnostic technologies, the project expects to realize personalized and preemptive medicine for FH patients, ultimately preventing myocardial infarctions and reducing national healthcare costs.