

家族性高脂血症の病態生化学

研究協力者 山 本 章
(国立循環器病センター研究所・病因部*)

共同研究者 山 村 卓*
三 宅 康 子*
船 橋 徹
(大阪大学医学部第二内科からの研究生)

横 山 信 治*
堀 口 泰 典
(現在北里大学医学部小児科)

目 的

本態性高脂血症のうち、家族性高コレステロール血症、およびアポリポ蛋白 E (アポ E) の異常による高リポ蛋白血症を主たる対象として、その原因の解明、遺伝関係の確立、早期診断の意義、診断法の開発などについての調査研究を行った。家族性高コレステロール血症は低密度リポ蛋白 (LDL) に対するレセプターの異常のために LDL が血中に停滞し、そのため若年性の動脈粥状硬化が進展して若死するケースの多い先天性代謝異常症であり、またアポ E の異常は LDL レセプターまたはレムナントレセプターへの結合の障害あるいは干渉の結果、高脂血症をおこし、前者の場合同様に動脈硬化症を高頻度に合併する。そこで、出来る限り早い時期に診断を行い、適切な栄養療法や薬物療法、その他特殊療法を行うことによって、重篤な合併症である動脈硬化性疾患の進展を防止しようとするのが、われわれの研究の目標である。

研究結果と考察

1) 家族性高コレステロール血症における LDL レセプター異常の解析と、小児における血清脂質値の診断的意義について

家族性高コレステロール血症ホモ接合体の21例について、皮膚切片から培養した線維芽細胞を材料とし、(1)¹²⁵I 標識 LDL の 4°C および 37°C における結合と取り込み、(2) LDL レセプターに対する単クローン抗体の細胞表面への結合を測定し、さらに(3) ³⁵S-メチオニンで標識した細胞蛋白質から上記抗体を用いて LDL レセプター蛋白を分離し、電気泳動によってレセプターおよびその前駆体の存在の有無と分子量測定を行い、生合成過程の異常を検索した。¹²⁵I-LDL の結合から分けると、① receptor-negative type (LDL の結合が正常の10%以下のも

表1 家族性高コレステロール血症ホモ接合体21例（16家族）における培養線維芽細胞の LDL レセプターとその合成異常の解析

³⁵ S標識によるレセプターの構造・合成異常の解析	LDL または抗体結合能で見た現象型分類			
	receptor negative type		receptor defective type	internalization defective type
	抗体結合(-)	抗体結合(+)		
レセプターの合成完全欠除	5(5)	0	0	0
前駆体からの成熟障害または遅延	3(2)	0	3(3)	0
成熟レセプター数の減少	2(2)	0	4(2)	0
LDL 結合部の異常	0	3(1)	0	0
形質膜結合部の欠損	0	0	0	1(1)

数字は例数：個体数（家系数）

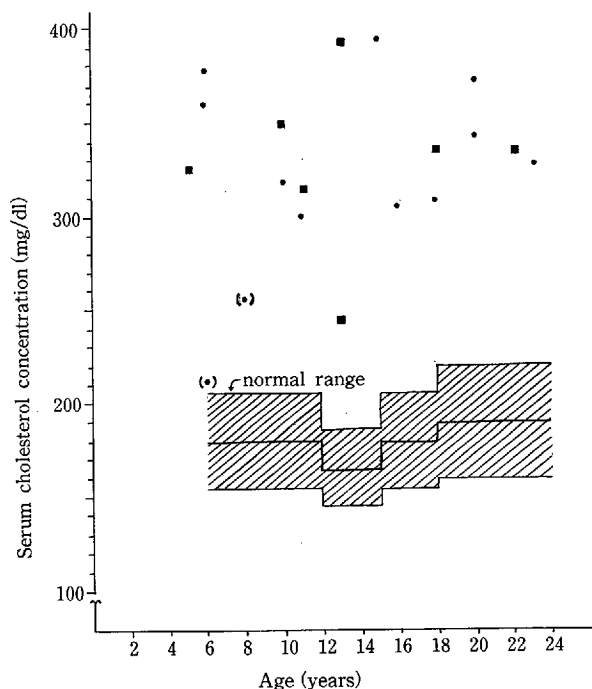


図1 Serum Cholesterol Level in Youths with Familial Hypercholesterolemia

の) 12例, ② receptor-defective type (LDL の結合能が正常の20%程度残っているもの) 6例, ③ internalization-defective type (LDL の結合は正常であるが細胞内への取り込み能力を全く欠くもの) 1例であったが, さらに上記(2)と(3)の方法を加えることによって, 表1に示す様に様々なタイプの異常を識別することが出来た。これらのうち兄弟(姉妹)例はいずれも同じタイプの障害であって, 異種の障害遺伝子が両親から伝播されたことを示す例は皆無であった。即ちいづれの例も同じ血族内での遺伝子の伝播と推定される。

家族性高コレステロール血症の重要な特徴の一つは小児期から高コレステロール血症が持続

することである。国立循環器病センターを受診した患者の子供について血清コレステロール値を測定し、年齢別にプロットしたものを図1に示す。いずれもヘテロ接合体であるが、すでに小学生において成人症例並みの高値をとっており、この中には超音波診断で大動脈起始部の壁肥厚や石灰沈着が証明されたものもある。Obligatory heterozygote (母がホモ接合体, 父正常) の新生児の臍帯血を得る機会があったが、その血清コレステロール値は128 mg/dlで、健常児の値 64 ± 32 mg/dlを明らかに上まわっており、発育と共に急速に上昇して3ヵ月後には324 mg/dlに達した。他の2例のヘテロ接合体小児の例でも血清総コレステロール値は同じ月齢の正常小児例に比べて明らかに高かった。HDL コレステロール値には余り大きな変化はなく、したがって特に LDL コレステロール値を算出し、正常と比較する必要はないと思われた。なおホモ接合体の3ヵ月の乳児の血清コレステロール値は1,000 mg/dlであり、与えるミルクの組成を変えても(脱脂乳, リノール酸添加乳), 全く変動しなかった。

2) アポEの異常による高リポ蛋白血症

アポリポ蛋白, ことにアポ A-I, E の分析法の開発・改良についての結果は昨年度の報告において詳述した通りである。改良された等電点分画法を用いて行ったアポEの分析の結果, 正常Eよりそれぞれ2, 4電気単位もアルカリ性に傾いた新しい変異 E-5 および E-7 (E-Suita) が見出され, 高脂血症, 動脈硬化への関連性が示唆された。この変異の実態すなわち変異アポEの分子構造については現在なお, 精製した標品について解析を行っている途中である。これまで経験した E-5, および E-7 患者10例の血清脂質値と臨床診断を表2に示す。

アポEの主要な3つの isoform の組合せによって4/4, 4/3, 4/2, 3/3, 3/2, 2/2の6つの表現型が生れる。このうち頻度として最も多いのは3/3である。最近アポEの isoform の発見者であるドイツの Utermann らによって, E-2 のホモ接合体 (2/2) の人でⅢ型高リポ蛋白血症

表2 Clinical and Biochemical Characteristics of the Proband with Apo E-5 or Apo E-7

Case	Age (yr)	Sex	Serum lipid ^o		Apo E phenotype	Clinical findings*
			Ch	TG		
1. H.M.	74	F	321	243	E 7/3	M.I., C.I. (CCU)‡
2. K.O.	65	M	278	223	E 5/3	C.I.
3. T. Or.	64	F	329	183	E 7/3	I.H.D., H.T.
4. Y.F.	57	M	299	151	E 7/3	M.I., D.M. (CCU)
5. F.A.	56	F	291	185	E 7/3	A.P. suspected
6. S.K.	50	M	265	133	E 5/3	M.I. (CCU)
7. T.Y.	49	M	276	625	E 5/4	Chest pain, Liver disease
8. S. Og.	40	M	222	290	E 7/4	D.M., chronic hepatitis
9. K.N.	37	M	368	75	E 7/4	C.I., AP., H.T., Xanthoma
10. H. Kt.	33	M	331	227	E 7/3	Xanthoma

^o Ch; Cholesterol (mg/dl). TG; Triglyceride (mg/dl)

* M.I.; Myocardial infarction. C.I.; Cerebral infarction.

I.H.D.; Ischemic heart disease. H.T.; Hypertension.

D.M.; Diabetes mellitus. A.P.; Angina pectoris.

‡ (CCU); found in CCU.

表3 Concentration of Serum and Lipoprotein Lipids in the Different Apo E phenotypes

Apo E phenotype	n.	Age (yr)	Sex (M/F)	Serum		VLDL			LDL	HDL
				Ch°	TG°	Ch°	TG°	Ch/TG	Ch°	Ch°
Healthy control										
E4/4	1	22	0/1	148	48	2	5	0.41	87	59
E4/3	15	41.8 ±12.3*	7/8	185.6 ±39.9*	85.8 ±16.8*	11.1 ±4.7*	39.3 ±12.5*	0.281 ±0.078*	126.5 ±36.3*	47.9 ±10.5*
E3/3	71	44.0 ±10.5	38/33	190.4 ±33.2	97.5 ±59.2	14.4 ±13.5	50.2 ±51.6	0.308 ±0.077	124.5 ±30.4	51.5 ±11.2
E4/2	1	39	1/0	123	88	14	37	0.38	76	33
E3/2	12	45.5 ±8.0	7/5	173.5 ±37.3	120.2 ±51.6	19.1 ±12.4	67.7 ±40.5	0.279 ±0.070	104.9 ±39.8	50.1 ±14.2
Type III hyperlipoproteinemia										
E2/2	7	59.7 ±4.2	5/2	281.1 ±85.2	459.0 ±303.2	143.4 ±88.5	338.4 ±247.6	0.451 ±0.080	93.6 ±32.7	44.1 ±10.9

°Ch ; Cholesterol (mg/dl). TG ; Triglyceride (mg/dl). *mean±SD.

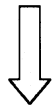
症として発現しているものを除くと、E-2→3→4の順に血清コレステロール値、LDL値が高くなっていると報告した。そこで、われわれがこれまで得た対照健康者（人間ドック受診者）のアポE表現型と血清各リポ蛋白分画中のコレステロール、トリグリセライド値を比較して見た。その結果を表3に示すが、例数の比較的多い4/3、3/3、3/2に限って見ると、4/3と3/3の間には有意差全くなく、これらに対して3/2表現型の人にはLDLコレステロール低値、VLDLのコレステロールとトリグリセライドの増加傾向が認められる。

ごく最近 Utermann らはフィンランドとドイツとシンガポール3国住民の比較で、2→3→4とLDLが高くなる傾向はフィンランドが最も強く、シンガポールが一番少いと述べていることから考えて、食事の内容が形質の発現に大きな影響をもっていることは確かな様である。少なくとも日本人の今の食生活の場合、アポEの変異のうちE-5、E-7は予防医学の対象とすべきであるが、E-4は野性型であるE-3と変りないとしてよいであろう。なお、E2/2の素因の人が何故その一部だけがII型高リポ蛋白血症として発現し、のこりがむしろ低コレステロール血症に傾くかについては未だ原因がはっきりしない。

業績リスト (1985~86年)

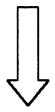
- 1) Takaichi, S., Tajima, S., Miyake, Y. and Yamamoto, A.: Histochemical Characterization of low density lipoprotein receptors in internalization-defective familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis* 5: 238~43, 1985.
- 2) 三宅康子, 船橋 徹, 山本 章: レセプターの分子機構・LDLレセプター. 代謝臨時増刊号“レセプターと疾患”1986年
- 3) 船橋 徹, 三宅康子, 山本 章: 受容体遺伝子と遺伝病—LDL受容体を中心に—. 代謝23(7)印刷中1986年

- 4) 三宅康子, 船橋 徹, 山本 章: ヒト LDL レセプター突然変異における genetic heterogeneity について, 日本細胞生物学会大会講演要旨集 **38**: 146, 1985年
- 5) 山村 卓, 横山信治, 山本 章, 住吉徹哉, 平盛勝彦, 西大條清子, 都島基夫, 南部征喜, 池田正男: 高脂血症, 動脈硬化症症例に認められた血漿アポリポ蛋白 E の遺伝的変異種—apoE-5 および apoE-Suita に関する研究. 日本内科学会雑誌 **74**: 62~69, 1985.
- 6) 山村 卓, 嵯峨祐子, 横山信治, 山本 章, 住吉徹哉, 平盛勝彦, 西大條靖子, 都島基夫, 南部征喜: アポリポ蛋白の構造異常とその臨床的意義, 脂質生化学研究 **27**: 490~493, 1985.
- 7) 山村 卓, 山本 章: アポ蛋白異常症, Therapeutic Research **3**: 332~338, 1985.



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



目的

本態性高脂血症のうち、家族性高コレステロール血症、およびアポリポ蛋白 E(アポ E)の異常による高リポ蛋白血症を主たる対象として、その原因の解明、遺伝関係の確立、早期診断の意義、診断法の開発などについての調査研究を行った。家族性高コレステロール血症は低密度リポ蛋白(LDL)に対するレセプターの異常のために LDL が血中に停滞し、そのため若年性の動脈粥状硬化が進展して若死するケースの多い先天性代謝異常症であり、またアポ E の異常は LDL レセプターまたはレムナントレセプターへの結合の障害あるいは干渉の結果、高脂血症をおこし、前者の場合同様に動脈硬化症を高頻度に合併する。そこで、出来る限り早い時期に診断を行い、適切な栄養療法や薬物療法、その他特殊療法を行うことによって、重篤な合併症である動脈硬化性疾患の進展を防止しようとするのが、われわれの研究の目標である。