

本態性高脂血症の遺伝素因の解析

山本 章

山村 卓 横山信治 林 陸郎

三宅康子 田嶋正二 高市成子

(国立循環器病センター研究所・病因部)

目 的

本態性高脂血症は多くの場合、思春期を過ぎて発症あるいは増悪し、中年を過ぎて動脈硬化などの合併症が顕性化する。しかしなかには家族性高乳び血症（I型高リポ蛋白血症）や家族性高コレステロール血症ホモ接合体のように乳・幼児期から発症するものもあるし、成人になって発症する場合でも動脈壁への脂質蓄積は若年期の方が強く進行する。したがって遺伝素因のあるものに対しては早期診断、早期治療によって重篤な合併症の進展を防ぐ必要がある。

遺伝素因の明らかな本態性高脂血症として現在6種の、原因を異にする疾患単位があげられているが、そのうち最近原因が明瞭になったのは家族性高乳び血症と家族性高コレステロール血症の2つで、他は一部のみ明らかか、あるいは家系調査を通じて遺伝性が確認されているに過ぎない。また前2者にも幾つかの亜型のあることがわかって来た。

今回の研究では、①これら各疾患単位の原因の究明、②モニタリングの手段、③一般人口中の発生頻度と合併症発生頻度などについての調査を行うことを目的とする。

方 法

循環器病センターを受診した著明な高脂血症患者およびその家族員、日赤献血者のなかで著明な乳濁血を認めた人々、奈良県新庄町小・中学校生徒で肥満と高脂血症の精密検診を受けたもの、および他施設からの紹介・依頼で血清リポ蛋白など検体の分析を行ったものを対象とした。なお健常対照としては阪大学生、大阪近郊の健康管理センター受診の健常人を用いた。

測定項目は、血清脂質、リポ蛋白分画、リポ蛋白中の蛋白成分(アポ蛋白)、ヘパリン静注後のリパーゼ活性(リポ蛋白リパーゼと肝生系のトリグリセライドリパーゼ)、患者の皮膚生検標本から培養した線維芽細胞のLDLセプター活性(¹²⁵IラベルLDL使用)と同じ細胞についてのステロール合成能(¹⁴C醋酸基質)などである。

結 果

1) 家族性高乳び血症

従来から認められているリポ蛋白リパーゼ欠損症の他に、同酵素の賦活因子であるアポC-

IIの欠損によっておこる高乳び血症の一家系を1979年に発見した¹⁾。古典型と同様に常染色体劣性遺伝で、ホモ接合体のみ発症し、高脂血症の状態は古典型と全く同じである。目下、アポ C-IIによるリポ蛋白リパーゼ賦活化機構²⁾³⁾、合成アポ C-II断片による賦活化効果(治療の可能性)について研究中である。

日赤献血血液に見られた混濁血漿についてリポ蛋白の分画を行い、また提供者のヘパリン静注後リパーゼ活性を測定したところ、約半数はリポタンパクリパーゼ活性の低下あるいは不完全欠損による高乳び血と判定された。これら混濁血は食後に得られたものであり、空腹時に採血して再検したところでは殆んど例で乳びは消失、一部の例では VLDL や remnant の増加が見られた⁴⁾⁵⁾。したがって食後の乳び血の約半数はリポ蛋白リパーゼ欠損のヘテロ接合体と推定された。しかしホモ接合体の判定はともかく、ヘテロ接合体の判定はヘパリン静注後の血漿リパーゼの測定だけでは困難で、正確にはたとえば血液単核球を用いたリポ蛋白リパーゼ分泌の測定にまたねばならない⁶⁾。混濁血漿の多数サンプルについてアポ C-II と E を測定したところ、血漿コレステロール値との間に高い相関が見られた。この相関上にあるものは一応カイロマイクロン(乳び粒子)や VLDL の異化障害が原因の高脂血症と思われるが、相関からはづれるものについては、III型高リポ蛋白血症、アポ C-II 欠損のヘテロ接合体、高 HDL 血症、その他未知の原因による高脂血症が示唆された⁷⁾。

2) 家族性高コレステロール血症

家族性高コレステロール血症は低比重リポ蛋白(LDL)に対するレセプターの欠損のため血中に LDL したがってコレステロールが停滞する先天性リポ蛋白代謝異常症として定義される。レセプターの欠損には①レセプターが全く作られないか、作られても機能の場で働けないもの(receptor negative)、②レセプターの機能が対照の数%~20%程度も残されているもの(receptor defective)、③ LDL を結合することに出来るが細胞内部にとりこむことの出来ないもの(internalization defect)の3つのタイプに分類されるが⁸⁾、①と②の境に明瞭でない。

われわれの経験したホモ接合体15例の培養線維芽細胞についての¹²⁵I 標識 LDL のレセプターへの結合・とりこみ実験の結果では、1例が明らかなとりこみ障害(③)のタイプ、2例が明らかな receptor defective type (②)で(図1)、他は①、または②の高度障害型であった^{8)~10)}。最後の群の1例では4℃での結合(レセプターの数に相当)は対照の7%に過ぎなかったが、37℃での結合(レセプターの recycling など種々の細胞活動の影響の加わった条件下の LDL の処理能を反映)は対照の22%で、少数ながら作られているレセプターが活発に働いているか、不完全なレセプターでも37℃の条件下ではかなり細胞表面での機能の場に到達していることが推測された¹¹⁾。internalization defect タイプの例については現在フェリチンラベル LDL を用いて電子顕微鏡による LDL とりこみ過程の観察を行っている。これまでの観察結果では coated pit への集中障害が元体であるように見うけられるが、coated pit 以降の過程にも障害があるようである¹¹⁾。

なおヘテロ接合体の培養線維芽細胞でも4℃と比べ37℃では標識 LDL の細胞表面への結合

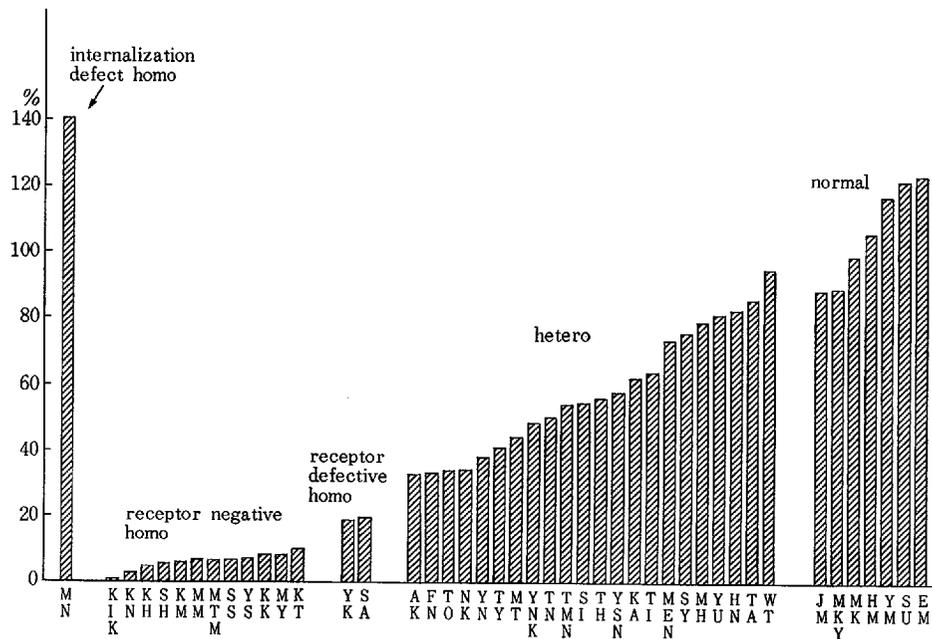


図1 家族性高コレステロール血症培養線維芽細胞への¹²⁵I-LDLの結合 (LDL Binding at 4°C)

表1 LDL-binding Capacity and Rate of Sterol Synthesis in Fibroblasts with Familial Hypercholesterolemia

| | LDL-receptor | | Sterol synthesis |
|---------------------------|--------------------|---------------------|------------------|
| | Binding at 4°C | Enhancement at 37°C | |
| Normal (7) | 100 ± 14 | 1.00 ± 0.09 | 100 ± 36 |
| Heterozygote | | | |
| group 1 (6) | 33.6 ± 3.1 (30-40) | 1.86 ± 0.51 | 218 ± 79 |
| group 2 (8) | 50.5 ± 5.5 (41-60) | 1.30 ± 0.16 | 166 ± 48 |
| group 3 (8) | 75.1 ± 8.5 (61-90) | 1.10 ± 0.17 | 202 ± 87 |
| Homozygote defective type | | | |
| YK-42 | 18.2 | 1.73 | 1144 |
| SA-26 | 18.4 | 1.18 | 549 |
| Homozygote (11) | 6.2 ± 2.7 | 1.48 ± 0.74 | 2023 ± 551 |

はかなり対照に近づいて来る。37°Cにしたときの相対的な増加度はレセプターの数の少ない株ほど著しく、細胞活動の増加に伴う適応現象がレセプターの遺伝的欠落を大きくカバーしていることが推測された(表1)¹¹⁾。

表2 Apo E Gene Frequencies in Japanese, German and American Populations

| Apo E allele | Japanese (n=100) Yamamura and Yamamoto | Germans (n=1031) Utermann | Americans (n=61) Zannis and Breslow |
|--------------|---|------------------------------|--|
| ε4 | 0.090 | 0.150 | 0.11 |
| ε3 | 0.845 | 0.773 | 0.72 |
| ε2 | 0.065 | 0.077 | 0.17 |

3) アポリポ蛋白 E成分の遺伝的変異

アポ E には等電点分画で分別可能な3つの遺伝的変異 (E2, E3, E4) があり, そのうち E3 が原型, E2 の主体は E3 の158番目のアミノ酸がアルギニンからシステインに変わったもの, E4 は E3 の112番目のアミノ酸がシステインからアルギニンに変わったものである。

健常人については E4/E3, E3/E3 などの組合せがあるが, 遺伝子頻度としては E3/E3 が最も多く, われわれの調査結果 (表2) では85%を占めていた。これをドイツ・アメリカの報告と比較すると E4, E2 という変異 E の頻度はかなり少ないようである。わが国でⅢ型高リポ蛋白血症 (アポ E の変異 E2/E2 の素因をもとにしておこる) が欧米に比べて少ないのは勿論カロリーと動物性脂肪が比較的少ないことにもよるが, E の遺伝素因の少ないのも一因のように思われる。

なお, E についてはこの他, 動脈硬化性疾患罹患者, および高脂血症患者のなかに, これまで知られていなかった新しい変異 E-5 と E-Suita を5%前後の高頻度に見出した^{12) 13)}。

文 献

- 1) Yamamura, T., Sudo, H., Ishikawa, K. and Yamamoto, A. : Familial type I hyperlipoproteinemia due to apo C- II deficiency. *Atherosclerosis*, **34** : 53~65, 1979.
- 2) Matsuoka, N., Shirai, K., Johnson, J.D., Kashyap, M.L., Srivastava, L.S., Yamamura, T., Yamamoto, A., Saito, Y., Kumagai, A. and Jackson, R.L. : Effects of apolipoprotein C-II (apo C-II) on the lipolysis of very low density lipoproteins from apo C-II deficient patients. *Metabolism*, **81** : 818~824, 1981.
- 3) Tajima, S. and Yamamoto, A. : Mechanism of activation of lipoprotein lipase on triolein particles. *J. Bio. Chem.* 提出中 (抄録: 生化学, **55**(8) : 865, 1983)
- 4) 川井善子, 田嶋正二, 山村 卓, 横山信治, 山本 章, 久城英人, 梶川達志, 大久保康人, 山野 孟, 小河英人: 一般献血者にみられる混濁血漿の解析. *動脈硬化*, **10** : 641~642, 1982.
- 5) 小河英人, 金沢真由美, 松倉晴道, 安田照次, 山野 孟, 大久保康人, 山口英夫, 田中正好, 川井善子, 田嶋正二, 山村 卓, 横山信治, 山本 章: 献血者の混濁血漿. *日本赤十字社血液事業学会機関誌「血液事業」*, **6** : 27~38, 1983.
- 6) 林 陸郎, 田嶋正二, 三宅京子, 山村 卓, 横山信治, 山本 章, 南部征喜: ヒト血中

単球由来マクロファージのリポ蛋白リパーゼ (LPL) 分泌能と Type I 高脂血症. 動脈硬化 (印刷中), 昭和58年7月8日日本動脈硬化学会にて発表.

- 7) 川井善子, 田嶋正二, 山村 卓, 横山信治, 山本 章, 益田喜信, 藤田誠一, 片山善章, 大久保康人, 山野 孟: 一般献血者にみられる混濁血漿の解析: 特にアポリポタンパク質について. 動脈硬化 (印刷中), 昭和58年12月8日日本動脈硬化学会にて発表.
- 8) 山本 章, 田嶋正二, 三宅京子: LDL の internalization とその異常. 代謝, **20**: 37~45, 1983.
- 9) Miyake, Y., Tajima, S., Yamamura, T. and Yamamoto, A.: A homozygous mutant of familial hypercholesterolemia with a defect in the internalization of low density lipoprotein. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., **78**: 5151~5155, 1981.
- 10) 三宅京子, 山村 卓, 山本 章, 林 陸郎, 都島基夫, 南部征喜: 本態性高コレステロール血症における LDL レセプターの解析. 日本臨床代謝学会記録, **19**: 18~19, 1982.
- 11) 高市成子, 三宅京子, 田嶋正二, 山村 卓, 横山信治, 林 陸郎, 山本 章, 都島基夫, 南部征喜: 家族性高コレステロール血症における LDL レセプターの異常について. 第20回日本臨床代謝学会にて発表 (昭和59年2月17日)
- 12) Yamamura, T., Yamamoto, A., Hiramori, K. and Nambu, S.: A new genetic mutant of apolipoprotein E—apo E-5—associated with hyperlipidemia and atherosclerosis. Atherosclerosis, **50**: 159~172, 1984.
- 13) 山村 卓, 山本 章, 西大條清子, 南部征喜, 住吉徹哉, 平盛勝彦: 血漿アポリポ蛋白 E の遺伝的変異種—apo E-5 および apo E-Siuta—. 医学のあゆみ (3月号予定), 1984.



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

本態性高脂血症は多くの場合,思春期を過ぎて発症あるいは増悪し,中年を過ぎて動脈硬化などの合併症が顕性化する。しかしなかには家族性高乳び血症(型高リポ蛋白血症)や家族性高コレステロール血症ホモ接合体のように乳・幼児期から発症するものもあるし,成人になって発症する場合でも動脈壁への脂質蓄積は若年期の方が強く進行する。したがって遺伝素因のあるものに対しては早期診断,早期治療によって重篤な合併症の進展を防ぐ必要がある。

遺伝素因の明らかな本態性高脂血症として現在 6 種の,原因を異にする疾患単位があげられているが,そのうち最近原因が明瞭になったのは家族性高乳び血症と家族性高コレステロール血症の 2 つで,他は一部のみ明らかか,あるいは家系調査を通じて遺伝性が確認されているに過ぎない。また前 2 者にも幾つかの亜型のあることがわかって来た。

今回の研究では, これら各疾患単位の原因の究明, モニタリングの手段, 一般人口中の発生頻度と合併症発生頻度などについての調査を行うことを目的とする。