

## 脂質代謝異常 診療の進歩(総論)

著者	馬淵 宏
雑誌名	日本内科学会雑誌
巻	90
号	10
ページ	1933-1938
発行年	2001-10-10
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/7207">http://hdl.handle.net/2297/7207</a>

## トピックス

## I. 脂質代謝異常 診療の進歩（総論）

馬淵 宏

## 要 旨

脂質代謝異常症は動脈硬化、膵炎、黄色腫などを併発するが、とくに動脈硬化の発症・進展と密接な関係がある。血清脂質は血中ではリポ蛋白を形成している。血清リポ蛋白代謝に関与する酵素、転送蛋白、レセプター、アポ蛋白の遺伝子はほとんどすべてクローニングされており、それぞれの遺伝子変異による疾患も多数明らかにされている。ここでは遺伝性リポ蛋白代謝異常症の成因を中心に、脂質代謝経路の全体像について解説した。

〔日内会誌 90：1933～1938, 2001〕

**Key words**：高脂血症，低脂血症，原発性脂質代謝異常症

## はじめに

血清脂質にはコレステロール (CHOL)、トリグリセライド (TG)、燐脂質 (PL)、遊離脂肪酸 (FFA) があるが、脂質は血清中ではアポ蛋白と結合してリポ蛋白を形成している。血清脂質が高値を示せば高脂血症または高リポ蛋白血症であり、低ければ低脂血症または低リポ蛋白血症、リポ蛋白に質的变化があれば異常リポ蛋白血症となる。これらの疾患を総括して脂質代謝異常症または血清リポ蛋白代謝異常症という。ここでは原発性脂質代謝異常症の成因を中心に、脂質代謝経路の全体像について解説したい。まれな遺伝性脂質代謝異常症を解明することはリポ蛋白の生理的な代謝機構を理解する上に重要であり、まれな疾患こそ“自然が与えてくれた重要なヒント”といえる<sup>1,2)</sup>。

Sometimes knowledge is advanced more by one detailed case report than studies involving

hundreds of patients. Science frequently advances by studying the most extreme cases.

## 1. 血清リポ蛋白代謝

血清脂質は血中ではアポ蛋白と結合してリポ蛋白を形成している。血清リポ蛋白代謝経路は図に示したが、このリポ蛋白代謝に関与する酵素、転送蛋白、レセプター、アポ蛋白の遺伝子はほとんどすべてクローニングされており、それぞれの遺伝子変異による疾患も多数明らかにされている (表)。

## 2. 遺伝性脂質代謝異常症

1) 高カイロミクロン血症 (①LPL欠損症および②アポC2欠損症) (以下○数字は図と一致している)

カイロミクロン中のTGはリポ蛋白リパーゼ (LPL) により分解されるが、LPLまたはその補酵素であるアポ蛋白 (以下、アポ) C2の欠損によりカイロミクロンの代謝が障害され著明

まぶち ひろし：金沢大学大学院医学系研究科(内科)



表. 血清脂質代謝に関連するアポ蛋白、レセプター、酵素、転送蛋白のアミノ酸構造、遺伝子と関連疾患

	アミノ酸		cDNA	遺伝子	染色体 座位	関連疾患	
	前駆体	成熟体					
アポリポタンパク	A I	267	243	893	1,860	11	A I 欠損症, Tangier d, A I-Milano, 他 A II 欠損症
	A II	100	77	437	1,750	1	
	A IV	396	376	1,440	2,400	11	
	B-100	4,563	4,563	14,100	43,000	2	低ベーターリポ蛋白血症, FDB 低ベーターリポ蛋白血症
	B-48	2,152	2,152	6,457	43,000	2	
	C I	83	57	440	3,200	19	
	C II	101	79	450	3,338	19	C II 欠損症
	C III	99	79	507	3,000	11	
	D	189	169	850	12,000	3	
	E	317	299	1,163	3,700	19	アポ E 欠損症, アポ E 機能異常症
	F	22	162	1,735		12	
	J	427	405	1,596	23,000	8	
H	345	326			17		
apo(a)	4,548	4,529	13,644		6	高 Lp(a) 血症	
レセプター	LDL-R	860	839	5,300	45,000	19	家族性高コレステロール血症
	LRP		4,525			12	
	VLDL-R	873	846	2,619	40,000	9	
	Scavenger R Type I		451	1,350		8	
	Scavenger R Type II		358	1,074			
	HDL-binding protein 2		583	1,848			
	SR-BI		509		75,000	12	
酵素	HMG-CoA reductase	888	888	4,300	25,000	5	Wolman 病, Chol-ester storage 病 LCAT 欠損症, Fish eye 病 LPL 欠損症 Hepatic lipase 欠損症
	HMG-CoA synthase		520	1,563		5	
	ACAT		550	1,650			
	Lysosomal acid lipase	399	372	2,626	30,000	10	
	LCAT	440	416	1,550	4,200	16	
	LPL	475	448	1,720	30,000	8	
	Hepatic TG lipase	499	476	1,497		15	
	Hormone sensitive lipase	786	759	3,225		19	
Cholesterol 7 $\alpha$ -hydroxylase		503	3,357	9,700	8		
転送蛋白	CETP	493	476	1,656		16	CETP 欠損症 無ベーターリポ蛋白血症 PLTP 欠損症(?) ビタミン E 欠損症
	Microsomal TG T-protein		894	2,580	60,000	4	
	Phospholipid T-protein	493	476	1,750	13,300	20	
	$\alpha$ -tocopherol T-protein		278	1,180		8	
抑制因子	SREBP-1		1,147			17	
	SREBP-2		1,141		72,000	22	
トランスポーター	ABC1		734	2,202		9	Tangier 病 Sitosterol 血症 Sitosterol 血症 Niemann Pick C 病
	ABC5	651		1,956		2	
	ABC8	673		2,022		2	
	NPC1		429	1,287		18	

rosomal triglyceride protein) 欠損症であることが判明した (図)<sup>3)</sup>. MTP 遺伝子異常はすでにいくつか明らかになっている. MTP 欠損症例から推定して, MTP を適度に抑制すれば

VLDL (very low density lipoprotein), LDL が低下するのではないかとの考えから, いくつかの製薬会社が MTP 阻害薬を開発中である.

## 5) ⑥家族性アポB欠損症

Familial defective apolipoprotein B-100 (FDB) はLDL-レセプターに結合するリガンドであるapo B-100の3,500番目のアミノ酸であるアルギニンがグルタミンに変異したArg 3,500→Glnのために起こる家族性高CHOL血症である。本疾患の頻度はヨーロッパや北米では一般人の1/600とされており、とくにスイスでは1/209, ベルギーでは1/250と非常に高頻度で見いだされている。しかし、デンマークでは少なく、ユダヤ人や日本人では発見されていない。

## 6) ⑦家族性高コレステロール血症

LDLは末梢細胞および肝細胞のレセプターを介して細胞内へ取り込まれる。LDL-レセプター異常のために発症する高CHOL血症は家族性高CHOL血症 (familial hypercholesterolemia, FH) である<sup>4)</sup>。FHは常染色体性優生遺伝を示し、ホモFHは約100万人に1人、ヘテロFHは約500人に1人と頻度の高い疾患である。LDL-レセプター異常症は現在までに670変異が発見されている (<http://www.ucl.ac.uk/fh/>)。FHは典型的な高CHOL血症であり、この疾患から高CHOL血症と動脈硬化症に関して学ぶ点が多い。

## 7) ⑧Tangier病

1961年米国バージニア州のタンジール島の5歳の少年でオレンジ色の扁桃肥大、低HDL血症を特徴とする疾患が見出された。扁桃にはCHOL-エステルが蓄積しており、臓器細胞のCHOL-エステルの膜への移行、その結果HDL-CHOLが低下することが推測されていた。1999年この疾患の成因がATP-binding cassette (ABC1) 遺伝子異常であることが明らかとなった<sup>5)</sup>。われわれも3例のTangier病においてABC1遺伝子異常を見出した。ABC1遺伝子異常によりCHOL排出制御蛋白 (cholesterol-efflux regulatory protein [CERP]) (図) の異常が起こり、Golgiから細胞膜へのCHOL輸送が障害

され細胞内にCHOL-エステルが蓄積すると考えられる。細胞内CHOLと細胞膜へのCHOL輸送に関する基本的なメカニズムを解明した疾患として、1999年度脂質代謝に関する最も重要な発見であった。

## 8) ⑨アポA1欠損症

HDLの主要構成蛋白であるアポA1の欠損により低HDL血症となる。臨床症状は冠動脈疾患、黄色腫、角膜混濁などである。我が国を含めて世界で28変異が報告されている。

## 9) ⑩LCAT欠損症

LCAT (lecithin : cholesterol acyltransferase) はリン脂質 (lecithin) の脂肪酸を遊離CHOLに転換しCHOL-esterにする酵素である。LCATが欠損すれば逆転送経路が障害される。家族性LCAT欠損症は世界で26家系50例、本邦で8家系15例報告されている稀な疾患であるが、CHOLの逆転送経路を検討する上で重要な疾患である。血清CHOLは54~193mg/dlとやや低値例が多く、HDL-CHOLは2~22mg/dlと低く、血清TGは72~597mg/dlと高い例が多い。最も特徴的なことはCHOL-esterの%が正常の66%以上に対して0~46%と低い。本症では角膜混濁 (fish eye disease)、貧血、腎に脂質沈着が起こり腎不全に陥る。しかし動脈硬化性疾患は稀である。LCAT欠損症がCHOL逆転送経路に重要であるが、LCAT欠損症単独では必ずしも動脈硬化性疾患が併発しないことが分かる。LCAT欠損症におけるLCAT遺伝子異常が30種以上発見されている。

## 10) ⑪CETP欠損症

Cholesteryl-ester transfer protein (CETP) はHDL<sub>2</sub>のCHOL-エステルをVLDL, LDLへ転送するタンパクである。ホモCETP欠損症のHDL-CHOLは正常の3倍に上昇し、LDL-CHOLは逆に低下していた<sup>6)</sup>。ヘテロCETP欠損症はホモ接合体と正常のほぼ中間値を示した。CETPとHDL<sub>2</sub>/(HDL<sub>2</sub>+HDL<sub>3</sub>)比の間には $r = -0.790$ の逆相関があり、LDL-CHOLとの間には $r = 0.517$

の正相関が認められた。現在までに13種の CETP遺伝子異常が見つかり、最終的には一般人10人に1人の頻度でCETP欠損症が見い出された。CETPが動脈硬化にとって“善か悪か”は論議のあるところであるが、私は動脈硬化治療の観点からCETPは不要であり、CETP阻害薬が動脈硬化の治療薬となりうると考えている<sup>7)</sup>。

#### 11) ⑫SRB1欠損症 (?)

Scavenger receptor, class B, type I (SR-BI) はHDLと選択的に結合し、HDLのCHOLを肝臓、副腎皮質、マクロファージの細胞内に取り込む働きがある<sup>8)</sup>。従って、SR-BIはHDL-レセプターと考えられている。SR-BI遺伝子ノックアウトマウスではHDL-CHOLが上昇するが、動脈硬化が促進し、逆にSR-BI導入マウスでは血清HDL-CHOLは低下するが動脈硬化は抑制された。また、マクロファージでのSR-BIの発現も指摘されており、Is SR-BI good or bad? という疑問には結論が出ていない。ヒトにおいてSR-BI欠損症を発見することが大きな進歩につながることは間違いない。

#### 12) ⑬シトステロール血症 (Sitosterolemia, ABC5/ABC8 欠損症)

シトステロール血症は1973年BhattacharyyaとConnorによって発見されたが、CHOLと側鎖が異なるβシトステロール、カンペステロールなどの植物ステロールが血中に異常に増加する疾患である。遺伝的に常染色体劣性遺伝形式を示し、家族性高CHOL血症と似ている。世界で40家系50症例前後、我が国では9家系15症例と推察されている。著明な腱黄色腫、動脈硬化症、溶血、脾腫などがみられる。

最近、この疾患の原因がATP-binding cassette (ABC) トランスポーター・ファミリーのABC5またはABC8の異常によって植物ステロールの腸管内への排泄が障害される結果であることが判明した<sup>9)</sup>。この疾患解明により食物ステロールに関する理解が急速に進展した。

#### 13) ⑭Niemann-Pick C1病 (NPC1 欠損症)

Niemann-Pick C1病は常染色体劣性遺伝を示すまれな疾患である。CHOL蓄積により神経変性が徐々に進行し、幼児期に死亡する疾患である。CHOLは肝、脾にも蓄積する。LDLがエンドサイトーシスにより細胞内に取り込まれ、そのCHOLがNPC1により細胞膜へ転送されることなく、エンドリソゾームに蓄積することになる。

1997年CarsteaらはNPC1遺伝子異常によりこの疾患が発症することを報告した<sup>10)</sup>。その後、Yamamotoらは日本人例について遺伝子異常を解明した。本症例の解明により細胞内に取り込まれたLDL-CHOLの移動経路が次第に明らかとなった。

#### 14) ⑮肝性リパーゼ欠損症 [Hepatic triglyceride lipase (HTGL)]欠損症)

HTGLはカイロミクロンレムナント、中間比重リポ蛋白 (IDL)、HDLのTGや磷脂質を水解する。原発性HTGL欠損症は1982年Breckenridgeより報告された。臨床的に角膜輪、発疹性黄色腫、冠動脈硬化症を発症する。血清総CHOL、TGが増加し、IDLの増加、LDLおよびHDLのTG増加などが知られている。現在までに14種類の変異が報告されている<sup>2)</sup>。

おわりに

脂質代謝異常症の全体像を主な遺伝性高脂血症および低脂血症を中心に解説した。この代謝マップに基づけば個々の疾患が理解しやすいと思われる。分子遺伝学的な検討も進み、治療に関する進歩もめざましいが、詳細な内容は以下の項に委ねたい。

#### 文 献

- 1) 馬淵 宏：高脂血症の診断と治療CD-ROM。ライフサイエンス、1999。
- 2) Lipids. In The Metabolic & Molecular Bases of Inher-

- ited Disease. 8th ed, Ed. by Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS and Valle D. 2001. p2703-2960. McGraw-Hill. New York.
- 3) Sharp D, et al: Cloning and gene defects in microsomal triglyceride transfer protein associated with abetalipoproteinemia. *Nature* 365 : 65, 1993.
  - 4) 馬淵 宏: 家族性高コレステロール血症CD-ROM. ライフサイエンス, 1999.
  - 5) Brooks-Wilson A, et al: Mutations in ABC1 in Tangier disease and familial high-density lipoprotein deficiency. *Nat Genet* 22 : 336, 1999.
  - 6) Inazu A, et al: Increased high density lipoproteins caused by a common cholesteryl ester transfer protein gene mutation. *N Engl J Med* 323 : 1234, 1990.
  - 7) Okamoto H, et al: A cholesteryl ester transfer protein inhibitor attenuates atherosclerosis in rabbits. *Nature* 406 : 203, 2000.
  - 8) Rigotti A, Krieger M: Getting a handle on "good" cholesterol with the high-density lipoprotein receptor. *N Engl J Med* 341 : 2011, 1999.
  - 9) Berge KE, et al: Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science* 290 : 1771-1775, 2000.
  - 10) Carstea ED, et al: Niemann-Pick C1 disease gene: homology to mediators of cholesterol homeostasis. *Science* 277 : 228, 1997.
-