

特集●動脈硬化と脂質代謝における最近の進歩(2)

高脂血症の遺伝的要因の解析

馬淵	宏*	梶波	康二*	藤田	一*
宇野	欣秀*	伊藤	英章*	武田	三昭*
稲津	明広*	小泉	順二*	竹田	亮祐*

1. はじめに

脂質代謝に関与するアポ蛋白, リポ蛋白レセプター, 酵素, 脂質運搬蛋白の遺伝子DNAはほとんど解明され, 染色体上の局在も明らかになっている(表1, 図1)¹⁾。これらのいづれの異常によっても脂質代謝異常が生ずる。本稿では, われわれが経験した高脂血症例のうち遺伝子解析により明らかとなった家族性高コレステロール血症(Familial hypercholesterolemia, FH)のLDLレセプター遺伝子異常を中心に述べたい^{2,3)}。

2. 家族性高コレステロール血症の臨床像

FHはLDLレセプター遺伝子異常によるLDLレセプター機能障害に基づく高LDL-CHOL血症であり, 高頻度に冠動脈硬化症と腱黄色腫を併発する²⁾。FHは常染色体性優性遺伝を示し, LDLレセプター遺伝子は

第19染色体上にある(図1)。本邦で報告されたホモFHは約100例で, 現在生存中の例は約60例と推定される。わが国のホモFHは一地域に偏在するものではなく, しかも頻度は約100万人に1人と推定されるので, ヘテロFHの頻度は欧米と同様約500人に1人と考えられる。したがってわが国の総FH患者数は約25万人と推定できる^{4,5)}。北陸地方では約6000人のFH患者が予想されるが, 筆者らのグループですでに1000例以上集計した²⁾。

FHの三主徴は高コレステロール血症, 腱黄色腫, 早発性冠動脈硬化症である。FH患者とその家族の血清コレステロール(CHOL)値の分布は, 図2のごとく正常者, ヘテロFH, ホモFHは明らかな3峰性を示す⁶⁾。正常者の平均CHOLは $179 \pm 26 \text{ mg/dl}$, ヘテロFHでは $338 \pm 63 \text{ mg/dl}$, ホモFHは $713 \pm 122 \text{ mg/dl}$ であった。FHの高CHOL血症は高LDL-CHOL血症によるものである(図3)⁷⁾。この図から本症はLDLの代謝異常に基づく疾患であることは明らかである。FHにみられる黄色腫は腱黄色腫, 眼瞼黄色腫, 扁平黄色

* 金沢大学医学部第2内科

表1 脂質代謝に関するアポ蛋白, リポ蛋白レセプター, 酵素, 転送蛋白の遺伝子

	No. or amino acid		cDNA	Gene	Chromo- some	Associated disease
	Precursor	Mature				
Apolipoproteinse						
A- I	267	243	893	1,860	11	A- I deficiency (several types) Tangier disease A- I Milano, etc
A- II	100	77	437	1,750	1	A- II deficiency
A- IV	396	376	1,440	2,400	11	
B-100	4,563	4,563	14,100	43,000	2	Abetalipoproteinemia Familial hypobetalipoproteinemia Normotriglyceridemic abetalipop- roteinemia Hypobetalipoproteinemia with apo B-37
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 deficiency
C- III	99	79	507	3,000	11	
D	189	169	850		3	
E	317	299	1,163	3,700	19	E deficiency Dysfuction of apo E (Type III hy- perlipoproteinemia)
Lp (a)	4,548	4,529	13,664		6	
Receptor						
LDL	880	839	5,300	45,000	19	Familial hypercholesteroiemia (many types)
Enzymes						
HMG-CoA reductase	888	888	4,300	25,000	5	
LCAT	440	416	1,550	4,200	16	LCAT deficiency (several types) Fish eye disease
LPL	475	448	1,720		8	LPL deficiency
Hepatic lipase	499	476	1,497		15	Hepatic lipase deficiency
Transfer protein						
CETP	493	476	1,656		16	CETP deficiency

腫, 結節性黄色腫であるが, 特に腱黄色腫は FH に特徴的である。このような特徴に基づいて筆者らは FH の診断基準を次のように設定した⁸⁾。

- ①腱黄色腫を伴う高 CHOL 血症 (230mg/dl 以上)
- ②その家系で高 CHOL 血症を示す例
動脈硬化, 特に冠動脈硬化症については, 筆

者らが経験した FH 症例のうち, ホモ FH が 6 例, ヘテロ FH が 62 例死亡した。その死因はホモ FH では全例 “心臓死” であり, 平均死亡年齢は 26 歳, 平均血清 CHOL は 772mg/dl であった。ヘテロ FH 62 例中 41 例 (66%) は “心臓死” であった (表 2)⁹⁾。男性 FH の平均死亡年齢は 55 歳で, 女性 FH (68 歳) より若死にであった。平均血清 CHOL は

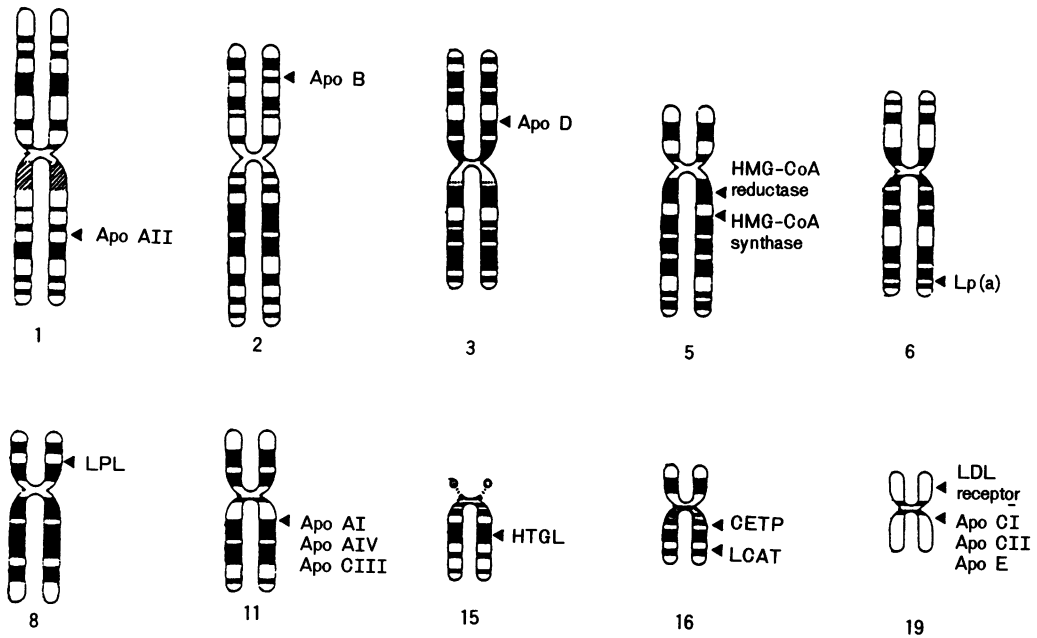


図1 脂質代謝に関与する物質の遺伝子の染色体上の局在

360mg/dlであった。脳卒中はわずか5例(8%)であり、高CHOL血症は脳卒中ではなく心筋梗塞に関係があることが明らかである⁶⁾。ヘテロFHで心筋梗塞を起こした患者128名の性別・年齢別分布を図4に示した。男性FHでは30歳以降何歳で心筋梗塞を起こしても不思議ではない。女性FHでは50歳以前はほとんどみられず、閉経期以後急速に増加する分布となっている⁹⁾。

3. 家族性高コレステロール血症の成因

FHの成因はGoldsteinとBrownにより解明され、その業績に対してノーベル賞が授与された¹⁰⁾。

FHは遺伝的にLDLレセプター活性が低下している疾患である。ヘテロFHでは正常の約50%に低下し、ホモFHでは10%以下に低下している。その結果、生体における

¹²⁵I-LDLの代謝は低下し、血中LDLは増加する。LDLレセプターの構造を解明したのはGoldsteinとBrownのグループの山本徳男博士である。LDLレセプター遺伝子は第19染色体の短腕にあり、全長約45Kbで18個のエクソンから成っている(図5)。LDLレセプター遺伝子のいずれの部分も異常でもFHが生ずる。LDLレセプター合成過程の何れの段階の障害かによって4つのクラスに大別される。

① LDLレセプター前駆体の合成が障害されているもの(Null),

② 前駆体の細胞内移動が障害されているもの(Transport deficient),

③ 細胞表面でのLDLとの結合が障害されているもの(Binding deficient),

④ 結合したLDLを細胞内に取り込む過程が障害されているもの(Internalization defect)

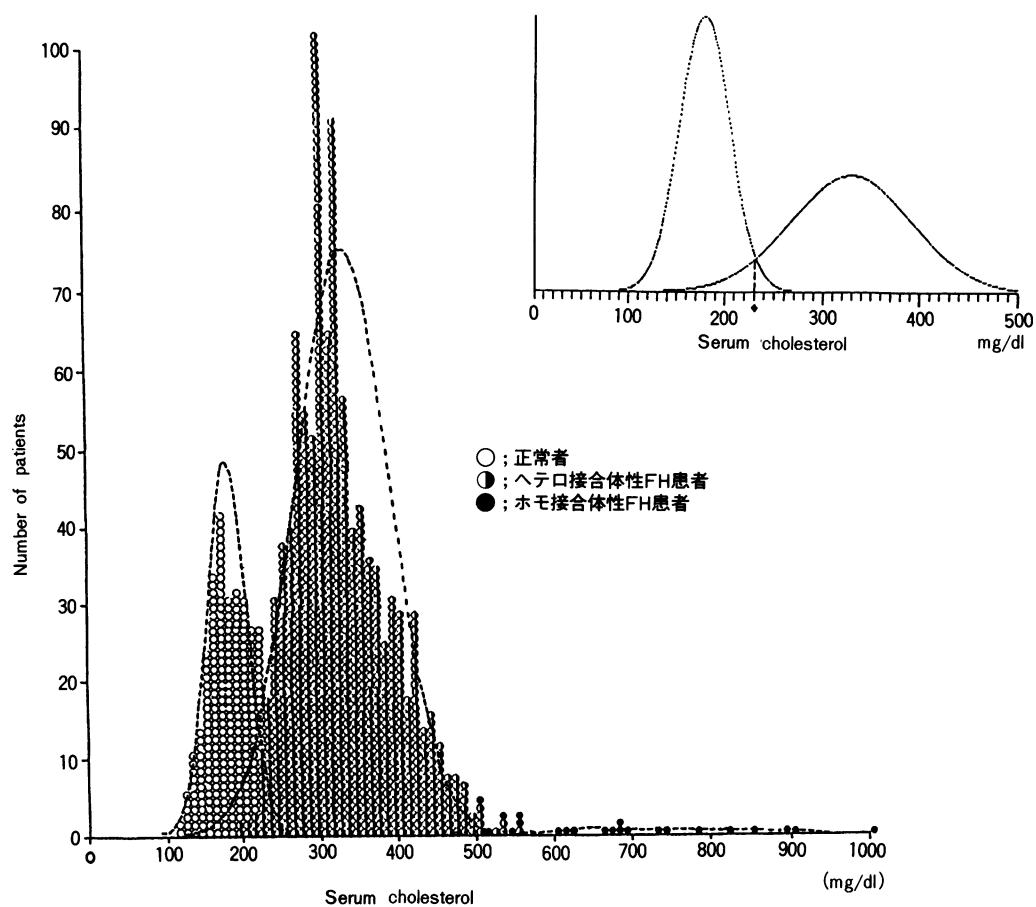


図 2 正常者，ヘテロ接合体性FH，ホモ接合体性FH患者の血清コレステロール値の分布

表 2 ヘテロ接合体性家族性高コレステロール血症患者の死因

死 因	例 数		死亡年齢		コレステロール		トリグリセライド	
	男	女	男	女	男	女	男	女
心 筋 梗 塞	16	11	58±11	69±8	366±79	350±47	175±75	137±57
突 然 死	8	5	49±13	69±10	388±72	361±64	142±97	161±57
A-Cバイパス術後	1	0	58	—	376	—	146	—
脳 卒 中	1	4	57	71±6	468	365±130	212	110±12
癌	8	3	59±9	59±14	344±72	336±42	207±96	187±35
そ の 他	2	3	43±14	71±14	368±44	346±94	149±94	101±43
計	36	26	55±11	68±9	348±60	348±60	178±81	141±55

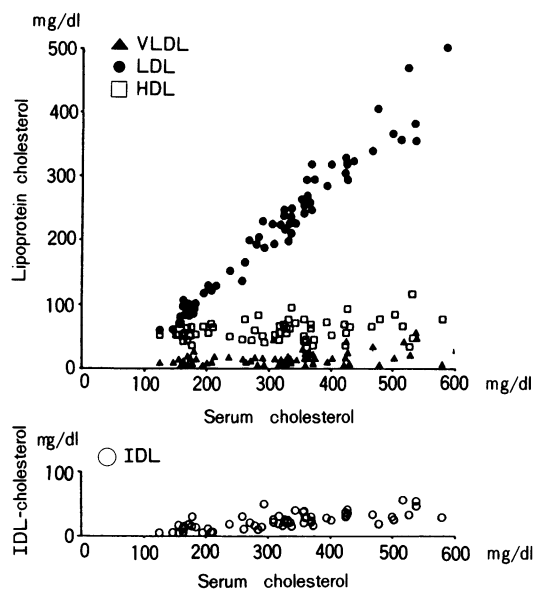


図3 家族性高コレステロール血症の血清コレステロールとVLDL-, IDL-, LDL-, HDL-コレステロールの相関

である。LDL レセプター遺伝子異常のうち明らかになっているものは筆者らが発見した4種を含めて33種である。この遺伝子異常の部位を図5に示し、クラス分類と対比させた。

われわれは家系につがりのない日本人のヘテロ FH177家系を対象として LDL レセプター遺伝子異常をサザンブロッティング法を用いて検討した。FH-Tonami-1 は第15エクソンおよび隣接のイントロンにまたがる約6Kbの部分欠損と判明した(図5)¹¹⁾。第15エクソンはO-linked sugar domainをコードしているが、その欠損により異常蛋白が合成されるが速やかに分解されるため LDL レセプター機能はほとんど認められない。現在までに5家系のFHにおいてこの異常遺伝子が見い出されている。これらの家系は家族歴上は血縁がないが、共通の祖先を持つと考えら

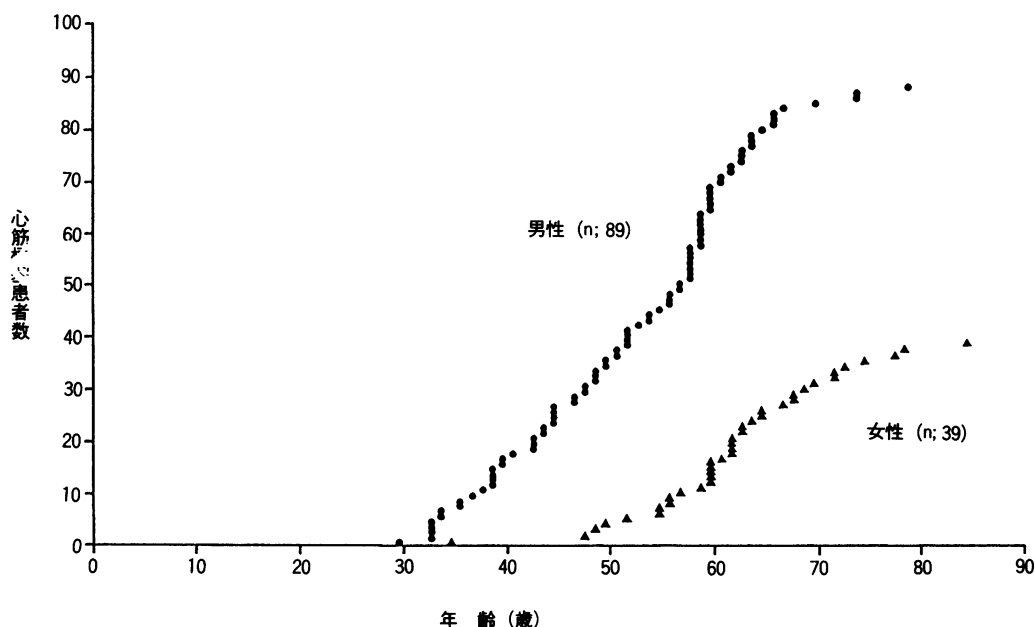


図4 家族性高コレステロール血症における性別・年齢別心筋梗塞患者数

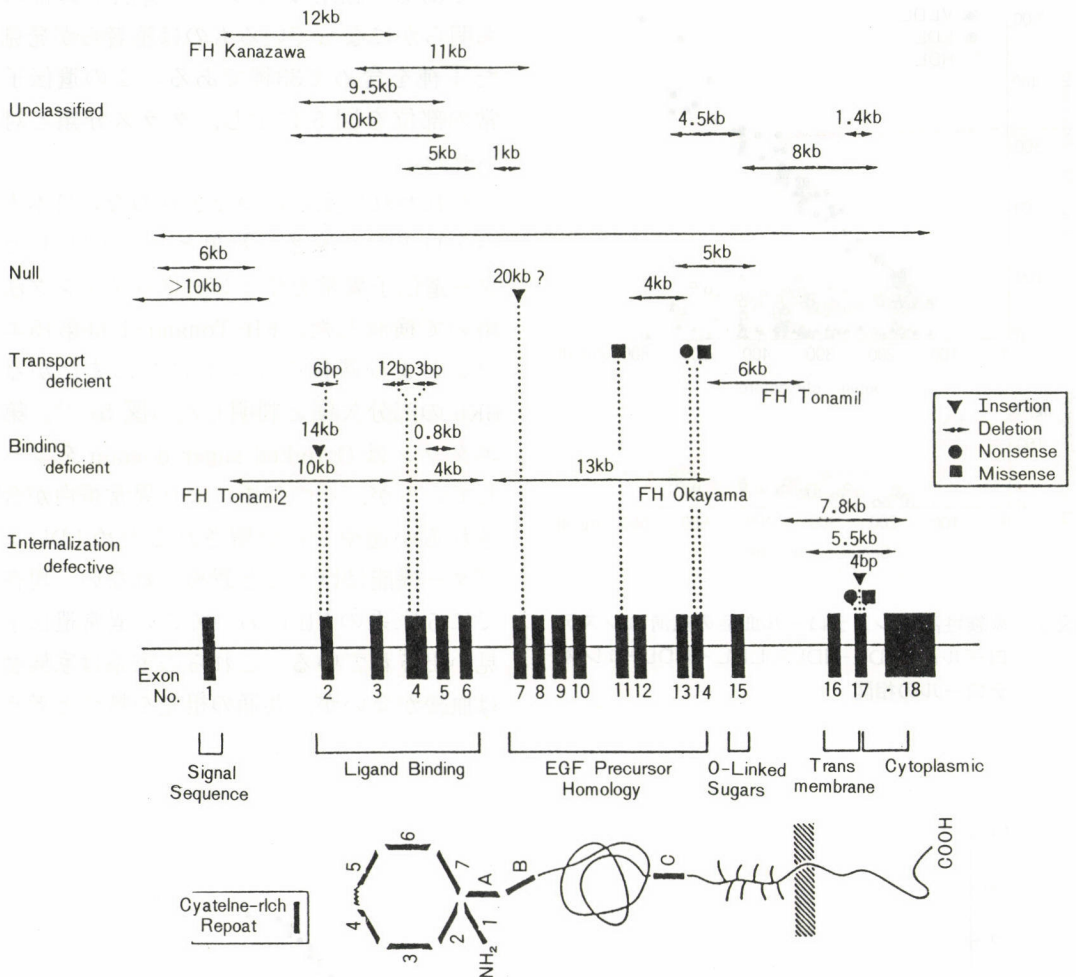


図5 FHにおけるLDLレセプター遺伝子の異常とそれによるレセプター蛋白の変異

れる。図6にはFH-Tonami-1の1家系(K.Y.)を示した。この家系では高CHOL血症の発現と異常遺伝子断片の有無との関係は完全に一致しており、腱黄色腫を示さない若年例においても確定診断が可能であった¹¹⁾。遺伝子診断は臍帯血を利用した新生児においても可能であった。図7でM.T.の子供2人では異常遺伝子断片を認めるが、C.M.の子供2人では認めず、前者はFH、後者は非FHと診断された¹¹⁾。FH-Tonami-2は第2・3

エクソンを含む約10Kbの欠損により結合領域が部分欠損した異常LDLレセプターが生じていると考えられる(図5)¹²⁾。この異常遺伝子を2つ持つホモFH4例はすべて血族結婚から生まれており、この異常遺伝子を持つ症例は現在までに11家系見い出されているが、祖先は共通であると考えられる。この異常遺伝子を2つ持つホモFHのH.Y.例は妊娠中LDL-CHOLの著明な低下と黄色腫の退縮を示しており、エストロゲンによるLDL

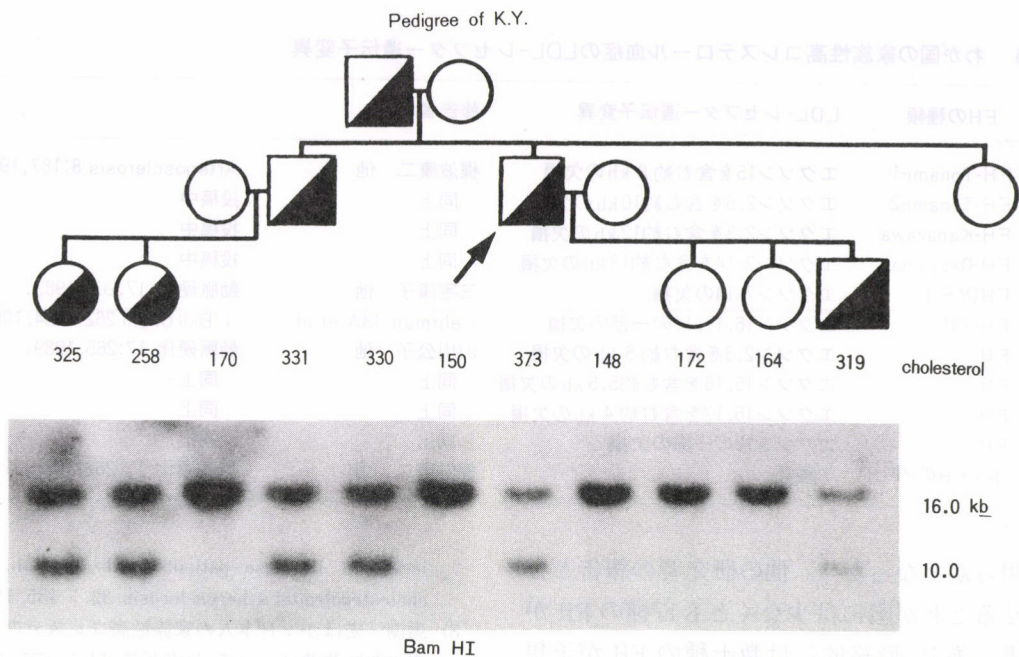


図6 FH-Tonami-1の家系 (K.Y.例)

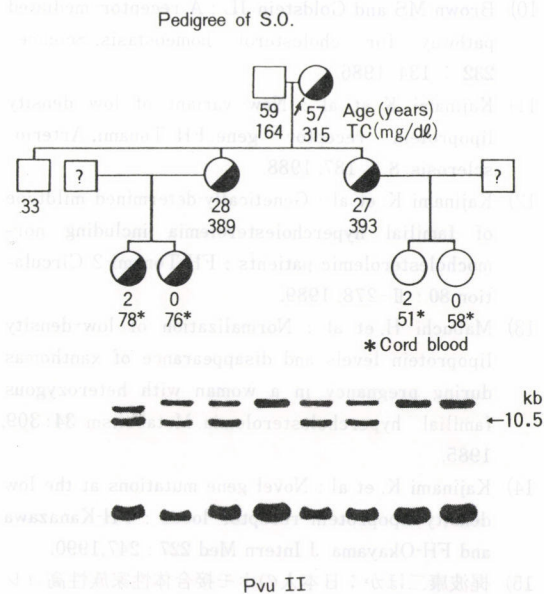


図7 FH-Tonami-1の家系 (S.O.例)

レセプター合成の誘導が考えられる¹³⁾。FHのモデル動物である WHHL ラビットでも同

様の現象が観察される。FH-Tonami-2 の LDL レセプター異常はごく軽度であり、LDL レセプター活性は正常の40%である。したがってホモ FH-Tonami-2 はホモ FH としては軽症であり、比較的長命であるし、ヘテロ FH-Tonami-2 の血清 CHOL は正常のこともある (Normocholesterolemic FH)。FH-Kanazawa は FH-Tonami-2 に近い領域の約 11Kb の欠損であり、FH-Okayama はエクソン13 近辺の約 8Kb の部分欠損である¹⁴⁾。

上記のようなサザンブロッティングで遺伝子異常が明らかにされる頻度は決して高くなく FH 全体の 11% にすぎず、残る約 90% の FH では 1 ないし数塩基の遺伝子異常が考えられる。このような例については遺伝子上の RFLP を組み合わせたハプロタイピングを行い異常 allele を同定することで、間接的な遺伝子診断が可能となる。われわれが検討したホモ FH で少なくとも 7 種類のハプロタイプ

表3 わが国の家族性高コレステロール血症のLDL-レセプター遺伝子変異

FHの種類	LDL-レセプター遺伝子変異	報告者	
1. FH-Tonami-1	エクソン15を含む約6 kbの欠損	梶波康二 他	Arteriosclerosis 8:187,1988.
2. FH-Tonami-2	エクソン2,3を含む約10kbの欠損	同上	投稿中
3. FH-Kanazawa	エクソン2,3を含む約12 kbの欠損	同上	投稿中
4. FH-Okayama	エクソン7-14を含む約13 kbの欠損	同上	投稿中
5. FH(Y.F.)	エクソン7-14の欠損	三宅康子 他	動脈硬化 17:265,1989.
6. FH-781	エクソン16, 17, 18の一部の欠損	Lehrman MA et al.	J Biol Chem 262:3354,1987.
7. FH	エクソン2,3を含む約5 kbの欠損	山川公子 他	動脈硬化 17:265,1989.
8. FH	エクソン15, 16を含む約5.5 kbの欠損	同上	同上
9. FH	エクソン16, 17を含む約4 kbの欠損	同上	同上
10. FH	エクソン18の一部の欠損	同上	同上
11. ホモFHのRFLP	7種類	梶波康二 他	動脈硬化 17:266,1989.

が明らかとなった¹⁵⁾。他の研究者の報告と合わせるとわが国には少なくとも17種のFHが
 確実であり,最終的には数十種のFHが予想
 される (表3)。

4. おわりに

遺伝性高脂血症の診断と成因に関して脂質
 代謝に関与する分子の遺伝子解析が必要とな
 る。従来まで単一疾患と考えられていたもの
 も遺伝子解析により細分化され成因も解明さ
 れるものと期待される。

●文 献

1) 馬淵 宏：分子生物学からみた高脂血症の成因と動
 脈硬化,動脈硬化 17： 403, 1989.
 2) 馬淵 宏ほか：家族性高コレステロール血症の基礎
 と臨床,日本医事新報,No3396： 11, 1989.
 3) 梶波康二ほか：家族性高コレステロール血症,代謝
 ,26： 269, 1989.
 4) Mabuchi H, et al：Homozygous familial hyper-
 cholesterolemia in Japan,Am J Med,65： 290,
 1978.
 5) 馬淵 宏ほか：日本人の家族性高コレステロール血
 症,医学のあゆみ,104： 229,1978.
 6) Mabuchi H, et al：Causes of death in patients with
 familial hypercholesterolemia, Atherosclerosis,
 61:1,1986.
 7) Mabuchi H, et al：Serum lipid and lipoprotein

levels in Japanese patients with familial hyper-
 cholesterolemia, Atherosclerosis, 32： 435, 1979.
 8) 馬淵 宏ほか：日本人の家族性高コレステロール血
 症の診断基準について,日老医誌,14： 475,1977.
 9) Mabuchi H, et al：Development of coronary heart
 disease in familial hypercholesterolemia, Circu-
 lation 79： 225, 1989.
 10) Brown MS and Goldstein JL：A receptor-mediated
 pathway for cholesterol homeostasis, Science,
 232： 134,1986.
 11) Kajinami K, et al：New variant of low density
 lipoprotein receptor gene. FH-Tonami, Arterio-
 sclerosis, 8： 187,1988.
 12) Kajinami K, et al：Genetically-determined mildtype
 of familial hypercholesterolemia including nor-
 mocholesterolemic patients：FH-Tonami-2 Circula-
 tion 80： II-278, 1989.
 13) Mabuchi H, et al：Normalization of low-density
 lipoprotein levels and disappearance of xanthomas
 during pregnancy in a woman with heterozygous
 familial hypercholesterolemia, Metabolism, 34: 309,
 1985.
 14) Kajinami K, et al：Novel gene mutations at the low
 density lipoprotein receptor locus：FH-Kanazawa
 and FH-Okayama J Intern Med 227： 247,1990.
 15) 梶波康二ほか：日本人のホモ接合体性家族性高コレ
 ステロール血症における LDL レセプター遺伝子異
 常 (ハプロタイプの検討), 動脈硬化 17：
 266,1989.

Analysis of Genetic Factors in Hyperlipidemia

Hiroshi Mabuchi*, Kouji Kajinami*, Hajime Fujita*,
Yoshihide Uno*, Hideaki Itoh*, Mitsuaki Takeda*,
Akihiro Inazu*, Junji Koizumi* and Ryoyu Takeda*

** The Second Department of Internal Medicine, Kanazawa University School of Medicine,
13-1 Takara-cho, Kanazawa-city 920, Japan*