
コレステリルエステル転送蛋白 (CETP) 欠損症の
集簇する地域集団の発見とその動脈硬化惹起性に
関する研究

研究課題番号 H 10 - 特別 - 011

平成 10 年度 厚生科学研究費補助金 (厚生科学特別研究事業)

研究報告書

平成 11 年 3 月

研究代表者 平 野 賢 一

(大阪大学医学部附属病院医員)

厚生科学研究費補助金（厚生科学特別研究事業）
研究報告書

コレステリルエステル転送蛋白 (CETP) 欠損症の集簇する地域集団の発見と
その動脈硬化惹起性に関する研究

研究者 平野賢一 大阪大学医学部附属病院 医員

研究要旨 コレステリルエステル転送蛋白 (CETP) 欠損症は、我が国においてのみ見られる遺伝的 HDL 代謝異常症である。本研究は、我々が見出した本症の集簇地域において、その動脈硬化惹起性に関して検討したものである。同地域において、CETP 欠損症の頻度は、他の日本の地域に比べ、20倍以上高く、HDL—コレステロールと虚血性心電図変化との間には、U字型の関係が認められた。CETP 欠損症では、大動脈脈波速度や頸動脈超音波などで定量的に評価した動脈硬化度が対照例に比べ、強かった。以上より、我が国において高頻度に認められる CETP 欠損症は、高 HDL 血症を呈しながら、動脈硬化惹起性であることが明かとなった。

A. 研究目的

粥状動脈硬化症の治療法の開発は現代循環器学の最も大きな命題の一つである。動脈硬化の発症進展には、低比重リポ蛋白 (LDL) の増加、変性などの動脈硬化惹起、促進因子と高比重リポ蛋白 (HDL) などの動脈硬化防御因子の平衡関係の破綻が重要な役割を果たすと考えられる。動脈硬化惹起機構は、家族性高コレステロール血症 (FH) の発見によって飛躍的に解明されたが、それには、カナダケベック州の French Canadian などに見られる FH の集積地域の情報収集が大きく貢献している。一方、HDL が主役をなす動脈硬化防御機構の解明は未だ充分でない。CETP 欠損症は、比較的頻度の高い HDL 代謝異常症で動脈硬化防御機構異常のモデル疾患である。本邦においてのみ報告されている CETP 欠損症の病態を解明することはわが国の研究者に課せられた使命である。本研究は、申請者らが発見した CETP 欠損症の集積地域において多数の家系の情報収集し、死因、動脈硬化性疾患の有病率、動脈硬化病変の定量的評価などを行うことにより、その病態の解明及び治療法の開発を目的とするものである。

B. 研究方法

我々はすでに約10万人の循環器基本検診を基盤に、本地域においては、高HDL血症の頻度が他の地域に比して5—10倍高く、さらにその成因として CETP 遺伝子イントロン14スプライス異常が極めて高頻度に認められることを発見報告した。本研究ではすでに協力関係にある同地域の施設と共同で住民を対象にさらに以下の如くの独創的研究を行った。

- 1) 同地域における CETP 遺伝子イントロン14スプライス異常及びエクソン15ミスセンス変異の頻度についてさらに詳細に明らかにする。DNA は末梢白血球より既報の方法により分離する。CETP 遺伝子の分析方法は、我々がすでに実用化している変異を含むプライマーを用いた PCR-RFLP 法による。
- 2) 症例の CETP 活性、CETP 蛋白量を既報の方法にて測定した。
- 3) 本地域で、冠動脈造影を行い有意狭窄を認めた症例の連続的検討を行い、狭窄群と非狭窄群における CETP 遺伝子変異の頻度を検討した。
- 4) CETP 欠損症例及び正常対象群において、頸動脈エコー、経食道エコーにより動脈硬化

性病変を定量化した。

5) 幾つかの CETP 欠損症家系によっては、脳血管障害が多発するものが存在することを申請者らは報告している。そこで本研究で見いだされた CETP 欠損症症例において脳血管障害の有病率、既往歴、MRI 法による脳血管病変について検討した。

6) 家族性高コレステロール血症、家族性複合型高脂血症を合併した CETP 欠損症において動脈硬化性疾患の有病率、冠動脈病変の程度について検討した。

C. 研究結果及び考察

(1) 高 HDL 血症の頻度について検討すると、大曲地区では一般人口中における高 HDL 血症の割合は 1.15%と他地域に比し極めて高く、高頻度に高 HDL 血症の存在を認めた。この成因として、CETP 遺伝子 1451+1 G→A 変異が極めて高頻度に検出された。

(2) 年齢別に高 HDL 血症の頻度を検討すると、80 歳以上の高齢者群では高 HDL 血症の割合が低下しており、CETP 遺伝子変異の頻度も同様に 80 歳以上の群では低下していた。このため、CETP 遺伝子異常に基づく高 HDL 血症は長寿ではないと考えられた。

(3) 大曲地区で HDL コレステロール値と検診時の安静時心電図の虚血性変化出現頻度を検討したところ、HDL コレステロール値が 60mg/dl 付近をボトムとして、これより高くなると心電図の虚血性変化の頻度の増加が認められ、CETP 欠損症に基づく高 HDL 血症は抗動脈硬化性とはいえないことが示された。

(4) 大曲地区在住の IHD 症例 42 例の内訳は、急性心筋梗塞 33 例、労作性狭心症 8 例、突然死 1 例であった。IHD 症例の血清 HDL コレステロール値は 43 ± 19 mg/dl で、やや低い傾向を示した。

(5) CETP 遺伝子解析の結果、IHD 症例 42 例中 13 例(33%)に CETP 遺伝子異常の存在を

認めた。この頻度は、大曲地区の general population における CETP 遺伝子変異の頻度と同程度のものではあった。

(6) IHD 症例における CETP 遺伝子変異(+)群と(-)群の臨床像の比較では、遺伝子変異(+)群で有意に CETP 活性が低く($p < 0.05$)、HDL コレステロール値がやや高い傾向を示し、アポ A-I が変異(-)群に比し有意に高値であった($p < 0.05$)。その他の血清脂質、アポ蛋白値及び冠危険因子の頻度は、両群間で有意差を認めなかった。

(7) 下行大動脈の TAS 及び β を CETP 遺伝子変異のある群と健常者群とで比較したところ、遺伝子変異群で TAS、 β ともに有意に高値を示し、CETP 欠損症はむしろ動脈硬化促進的である可能性が示された。

D. 結論

CETP 欠損症は、我が国において最も高頻度に見られる動脈硬化防御機構であるコレステロール逆転送系の異常症であり、著しい高 HDL 血症をとるにも関わらず動脈硬化症が進行する。特に、大量飲酒や他の HDL 代謝関連蛋白(肝性リパーゼ)の異常を伴った場合、その動脈硬化惹起性は増悪する。

E. 研究発表

1. 論文発表

(1) Hirano K, et al. Atherosclerotic disease in marked hyperalpha-lipoproteinemia. Combined reduction of cholesteryl ester transfer protein and hepatic triglyceride lipase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 15: 1849-1856, 1995.

(2) Hirano K, et al. Genetic cholesteryl ester transfer protein deficiency is extremely frequent in the Omagari Area of Japan. Marked hyperalphalipoproteinemia caused by

CETP gene mutation is not associated with longevity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 17: 1053-1059, 1997.

(3) Maruyama T, et al. Mutational analysis of hyperalphalipoproteinemia (HALP) in the Japanese. - cholesteryl ester transfer protein deficiency contributes to approximately sixty percent of marked HALP. In submission.

(4) 平野賢一 他。高HDL血症 先天代謝異常症候群（下巻） No.19, 59-62, 1998.

(5) 平野賢一 他。CETP 欠損。Key Word 高脂血症・動脈硬化 90-91, 1998

(6) 平野賢一 他。脂質転送蛋白と動脈硬化

—遺伝子組み換え実験より見て—
Medical Practise, In press

(7) 平野賢一、山下静也、松澤佑次
HDL 受容体。Atherothrombosis,
In press.

2. 学会発表。

(1) 平野賢一 他。我が国の高 HDL 血症の臨床的意義の検討。1998 年 日本内科学会総会。

(2) 山下静也 他。CETP 欠損症における動脈硬化の発症に関する検討。日本動脈硬化学会総会。1998 年。

(3) 山下静也 他。CETP 遺伝子異常の診断とその臨床的意義。日本動脈硬化学会冬季大会。1998 年。

F. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

19980043

以降「コレステリルエステル転送蛋白(CETP)欠損症」までは雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。

Genetic cholesteryl ester transfer protein deficiency is extremely frequent in the Omagari area of Japan. Marked hyperalphalipoproteinemia caused by CETP gene mutation is not associated with longevity.

Hirano K, Yamashita S, Nakajima N, Arai T, Maruyama T, Yoshida Y, Ishigami M, Sakai N, Kameda-Takemura K, Matsuzawa Y.
Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1997 Jun;17(6):1053-9.

Atherosclerotic disease in marked hyperalphalipoproteinemia. Combined reduction of cholesteryl ester transfer protein and hepatic triglyceride lipase.

Hirano K, Yamashita S, Kuga Y, Sakai N, Nozaki S, Kihara S, Arai T, Yanagi K, Takami S, Menju M, et al.
Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1995 Nov;15(11):1849-56.

Molecular genetics of plasma cholesteryl ester transfer protein.

Yamashita S, Sakai N, Hirano K, Arai T, Ishigami M, Maruyama T, Matsuzawa Y.
Curr Opin Lipidol. 1997 Apr;8(2):101-10.

Activation of monocytes in vivo causes intracellular accumulation of lipoprotein-derived lipids and marked hypocholesterolemia—a possible pathogenesis of necrobiotic xanthogranuloma.

Matsuura F, Yamashita S, Hirano K, Ishigami M, Hiraoka H, Tamura R, Nakagawa T, Nishida M, Sakai N, Nakamura T, Nozaki S, Funahashi T, Matsumoto C, Higashiyama M, Yoshikawa K, Matsuzawa Y.
Atherosclerosis. 1999 Feb;142(2):355-65.

A mouse model of human familial hypercholesterolemia: markedly elevated low density lipoprotein cholesterol levels and severe atherosclerosis on a low-fat chow diet.

Powell-Braxton L, Veniant M, Latvala RD, Hirano KI, Won WB, Ross J, Dybdal N, Zlot CH, Young SG, Davidson NO.

Nat Med. 1998 Aug;4(8):934-8.

病態解析の進歩 脂質逆転送系と動脈硬化 遺伝子組み換え実験よりみて。【高リポ蛋白血症】

平野賢一, 山下静也, 松澤佑次

Medical Practice. 16 卷 3 号 Page429-433 (1999.03)

コレステリルエステル 転送蛋白(CETP)欠損症

●Cholesteryl ester transfer protein
deficiency

CETP欠損症とは

多数の疫学的研究により、高比重リポ蛋白(HDL)が抗動脈硬化作用を有することが推察されている。HDLを介した動脈硬化防御機構として、末梢組織に蓄積したコレステロールを汲み出し、肝臓へと輸送するいわゆるコレステロール逆転送系が最も重要であると考えられている。この経路では、コレステリルエステル転送蛋白(CETP)はHDLのコレステロールをアポB含有リポ蛋白に転送し、転送されたコレステロールは肝臓でのLDL受容体から取り込まれ異化されると考えられる。高HDL血症は好ましい変化と考えられた時期もあったが、われわれは著しい高HDL血症を呈しながら冠動脈硬化や角膜混濁などの脂質蓄積症状をきたす症例を経験したことから高HDL血症も先に述べた動脈硬化防御機構の障害の結果をきたした代謝異常として検討し、CETP欠損症を発見した。

CETP欠損症の疫学

CETP欠損症はこれまでのところ黄色人種に多い疾患であり、わが国における高HDL血症の成因の大部分を占める。わが国一般人口中、数%がCETP遺伝子に異常を有していると推定される。CETP完全欠損症の遺伝子異常として、すでに多くの変異の存在が明らかとなっているが、イントロン14のsplice donor siteのG→A変異(IN14)とエクソン15のミスセンス点変異(D442:G)がその大部分を占める。

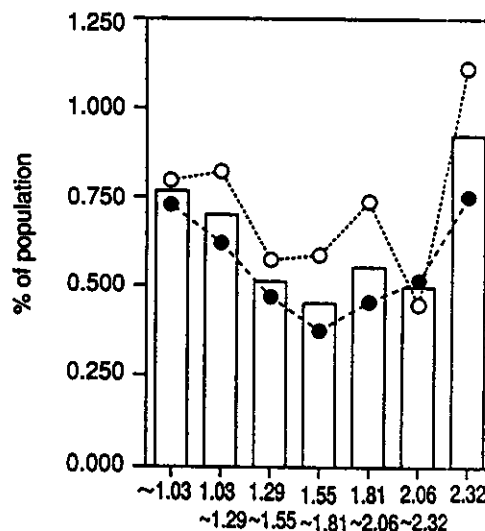
CETP欠損症の臨床像

CETP活性の完全欠損症例では、血清総コレス

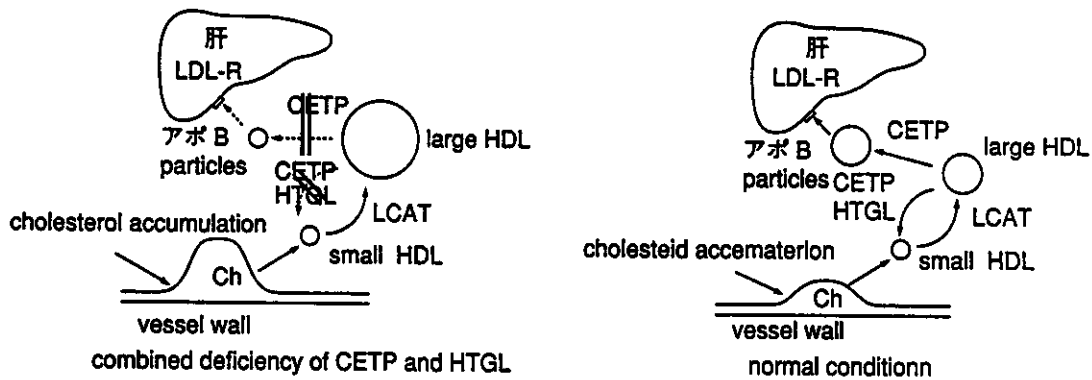
テロールは中等度の増加を示し、HDL-コレステロール(HDL-C)は正常の3~6倍ときわめて高値である。アポ蛋白(アポ)ではアポA-I、C-III、Eが著しく増加する。HDL-Cの増加はHDL₂分画の増加に由来する。HDL粒子は、著しく大粒子化し、泡沫細胞からのコレステロール引き抜きが低下している。一方、動脈硬化惹起リポ蛋白であるLDLにも異常が存在する。患者のLDLは、小粒子化し、LDL受容体への親和性が低い。

CETP欠損症と動脈硬化との関連

われわれは、高HDL血症やIN14変異が高頻度集積する東北地方の一地域(秋田県大曲市)を発見した。この地域では、80歳以上の長寿者において、高HDL血症ならびにCETP欠損症の頻度は80歳未満の群に比較して少なかった。また、われわれが解析した高齢者中にはCETP欠損症ホモ接合体は存在しなかった。本地域でHDL-C値と安静時心電図で虚血性変化を有する者の頻度とのあいだにはU字型の関係が認められ、HDL-C値が70 mg/dlの付近をボトムとして、これよりHDLが高くなると頻度が増加していた(図①)。したがって、CETP欠損による高HDL血症は長



図① 血清HDL-コレステロール値と虚血性心電図変化との関係 —大曲スタディー
カラム全例 ●女性 ○男性



図② コレステロール逆転送系

右：正常状態，左：CETPとHTGLがともに低下した状態，R：受容体

寿ではなく、抗動脈硬化性ではないとも考えられる。また、平賀総合病院の伏見悦子先生とわれわれとの共同研究でも、頸動脈の超音波検査や経食道超音波による大動脈の検査でもCETP欠損症例では対照にくらべ動脈硬化性病変が進んでいるとの成績を得ている。以上の事実からもCETP欠損による高HDL血症はむしろ動脈硬化促進性である。

また、われわれは当院において経過観察中の高HDL血症の症例での動脈硬化性疾患の頻度を検討したところ、約6%の症例にACDを合併していた。これらの高HDL血症に動脈硬化性疾患を合併していた症例では大部分がCETP欠損症であった。CETP活性とHTGL活性とをプロットすると、CETP活性が非常に低く、かつHTGL活性も低い症例で動脈硬化を合併していることが明らかになっている。CETPとHTGLは共役的にはたっていて、small HDL粒子を形成させる。CETP活性やHTGL活性の低下した病態ではこの過程が障害され、大きなHDLが生じる(図②)。この大粒子HDLは組織からコレステロールを引き抜く機能が弱いことが明らかになっており、それが動脈硬化と関連する可能性が推察される。

CETP欠損症の診断

CETP欠損症の診断は、CETP活性、蛋白量の測定および遺伝子診断により容易である。

CETP欠損症の治療

CETP欠損症と動脈硬化との関連は、最近明らかになったが、その予後や治療に関するデータは乏しい。動脈硬化合併CETP欠損症の特徴は、ほかの冠危険因子や大量飲酒を伴った例が多く、これらの増悪因子の軽減をはかる必要があるのは当然である。薬物としてはCETPコレステロール逆転送系を賦活する薬剤が望ましいと考えられる。プロブコールは、抗酸化作用のみならずCETP活性、蛋白量を増加させることが知られており、本症の治療薬となる可能性がある。

(平野賢一/松澤佑次)

レビュー文献

- 1) Hirano, K., Yamashita, S., Nakajima, N. *et al.* : Genetic cholesteryl ester transfer protein deficiency is extremely frequent in the Omagari area of Japan. Marked hyperalphalipoproteinemia caused by CETP gene mutation is not associated with longevity. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 17 : 1053-1059, 1997
- 2) Hirano, K., Yamashita, S., Kuga, Y. *et al.* : Atherosclerotic disease in marked hyperalphalipoproteinemia : combined reduction of cholesteryl ester transfer protein and hepatic triglyceride lipase. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 15 : 1849-1856, 1995