

厚生省特定疾患調査研究

**原発性高脂血症調査研究班
平成10年度研究報告書**

平成11年3月

班長 北 徹

厚生省特定疾患調査研究

**原発性高脂血症調査研究班
平成10年度研究報告書**

平成11年3月

班長 北 徹

序 文

平成8年度より始まったこの班も最終年度の報告をすることになった。私たちの班は以前の班会議において蓄積された情報に基づき、これをさらに発展させるべく、この3年間において以下の5点についてまとめてきた。その成果をふまえて概説すると、まず、

- (1)原因が明らかにされていない原発性高脂血症の実態調査と病態解析、においては家族性複合型高脂血症 (FCHL)、及び原発性高 HDL 血症の粥状動脈硬化との関連を重点的に調査した。FCHL については地域住民検診をもとに病態、頻度解析の端緒を開き、さらに高脂血症小児の調査により遺伝的背景ならびに環境因子の重要性が示唆された。コレステロール転送蛋白 (CETP) 欠損症による高 HDL コレステロール血症と動脈硬化症の発症に関しては、従来疑問とされていた本症と動脈硬化性疾患との関連につき回答をだすことができた。さらに、
 - (2)わが国における脂質代謝異常症の遺伝子解析の集計と登録においては、難病特別研究員の調査により、家族性高コレステロール血症において多数を占める common mutation を見いだすことが出来た。さらに、CETP 欠損症、LPL 欠損症についても解析が進んだ。
 - (3)高脂血症及び粥状動脈硬化発症進展の分子機構の解析ならびに発生工学的手法を用いた新たな動物モデルの作出においても分担研究者のご活躍によりめざましい発見、進歩をとげることができた。
 - (4)HMG-CoA 還元酵素阻害剤ならびにフィブラート系薬剤の副作用調査
 - (5)高脂血症の治療法としての食事療法、運動療法のガイドラインの作成
- さらに、厚生省の要請による(6)重症度基準の作成については着実に成果が上がった。

このように班員の皆様のご協力により成果を挙げることが出来たこと、深く感謝申し上げます。来年度より次期班構成が行われ、新たな研究が開始される予定である。本班により提示された発見、ならびに問題点をさらに発展、解明されるよう期待する。

目 次

I	班員構成	
II	総括研究報告	1
III	分担研究報告書	
	1. 安房地区における家族性複合型高脂血症の疫学調査	5
	千葉大学医学部第二内科 齋藤 康	
	2. 家族性複合型高脂血症 (FCHL) の疫学とその原因遺伝子の検討	10
	金沢大学医学部第二内科 馬淵 宏	
	3. 発生工学的的手法による動脈硬化進展抑制因子の探索	15
	東京大学医学部第三内科 山田 信博	
	4. コレステロール転送蛋白 (CETP) 欠損症における動脈硬化症の発症 について	20
	大阪大学医学部第二内科 松澤 祐次	
	5. リポ蛋白糸球体症とアポ蛋白 E 異常について	25
	東北大学医学部第三内科 及川 眞一	
	6. 小児に於ける家族性複合型高脂血症、CETP 欠損症と HDL との関連及び 小児高脂血症患児の栄養調査について	27
	琉球大学医学部小児科 太田 孝男	
	7. 原発性高脂血症アポ蛋白異常症の解析ガイドライン作成	32
	福岡大学医学部第二内科 佐々木 淳	
	8. 冠動脈疾患患者の血中酸化 LDL	37
	群馬大学医学部第二内科 永井 良三	
	9. ステロール反応性転写因子 (SREBP) の小胞体ループ切断プロテアーゼ の精製	42
	東大先端研分子生物医学 児玉 龍彦	
	10. 本邦における原発性高脂血症の病態と遺伝子解析	47
	東京大学医学部第三内科 石橋 俊	
IV	総合研究報告	53
V	資料	
	1. 原発性高脂血症治療薬副作用調査	57
	2. 高脂血症の食事療法	59
	3. 高脂血症の運動療法	113
	4. 原発性高脂血症の重症度基準	134
VI	研究成果の刊行に関する一覧表	137

1. 班 員 構 成

原 発 性 高 脂 血 症

区 分	氏 名	所 属	職 名
分 科 会 長	北 徹	京都大学大学院医学研究科臨床生体統御医学講座	教 授
分 科 会 員 (監 事)	齊 藤 康	千葉大学医学部第二内科	教 授
	馬 淵 宏	金沢大学医学部第二内科	〃
	山 田 信 博	東京大学医学部第三内科	助 教 授
	松 沢 佑 次	大阪大学医学部第二内科	教 授
研 究 協 力 者	井 藤 英 喜	東京都老人医療センター内分泌科	部 長
	及 川 眞 一	東北大学医学部第三内科	講 師
	大 内 尉 義	東京大学医学部内科	教 授
	太 田 孝 男	熊本大学医学部小児科	講 師
	佐々木 淳	福岡大学医学部第二内科	助 教 授
	寺 本 民 生	帝京大学医学部内科	教 授
	永 井 良 三	群馬大学医学部第二内科	〃
	横 山 光 宏	神戸大学医学部第一内科	〃
(基 礎 班)	児 玉 龍 彦	東京大学先端科学技術研究センター分子生物医学部門	教 授
(難病特別研究員)	石 橋 俊	東京大学医学部第三内科	助 手
(事 務 局) 経理事務連絡担当責任者	北 徹	京都大学大学院医学研究科 臨床生体統御医学講座 (成人・老年病病態学) 〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54 TEL (075) 751 - 3460 (直通) FAX (075) 771 - 9784	教 授

II. 総括研究報告

総括研究報告書

原発性高脂血症調査研究班

班長 北 徹

京都大学医学研究科臨床生態統御医学講座

(成人・老年病病態学)

【研究目標および方法】

平成8, 9年度の研究成果を基に、平成10年度は以下の5点に研究の目標をおいた。すなわち、

(1) 原発性高脂血症の実態調査と病態解析の対象としては以下の三つの疾患に焦点を絞り検討した。

a) 家族性高コレステロール血症 (FH) の患者間にはその予後、治療反応性などその病態像に大きな違いがあることが知られている。近年、遺伝子解析が行われるようになり、LDL 受容体遺伝子の変異の起こっている部位が明らかにされてきた。そこで、FHの病態と遺伝子レベルの解析結果を比較検討し、両者の関係をはっきりさせ予後判定、治療方針へ反映させること。

b) 家族性複合型高脂血症 (FCHL) の原因は単一遺伝子異常と考えられていたが、その後いくつかの遺伝子の異常が重なり合っている可能性が示唆され、その基準が単純でないことが明らかになった。そこで、特定のフィールドでまず FCHL が含まれることを前提としたゆるい診断規準を設定し、その疫学調査を行った。そこから症例の絞り込みをはかり、最終的には FCHL の頻度、病態、病因にせまることを目標とした。また、FCHL と関係が深いとされる遺伝子アポ CIII、リポタンパクリパーゼ、ミクロゾームトリグリセリド転送蛋白などに異常があるかを検討をする。

c) 日本人に比較的多い高 HDL 血症の発症頻度、病態、病因の解析については、原因として明らかにされてきた CETP 遺伝子異常、肝性トリグリセリドリパーゼ遺伝子異常の頻度調査を目指した。また、動脈硬化との関連の不明な CETP 欠損症について、疫学調査を中心に動脈硬化との関連につき検討を進めた。

(2) 我が国における脂質代謝異常の遺伝疫学、および遺伝子レベルの解析を、すでに多く単離されている脂質代謝関連の遺伝子の知見をもとに我が国における高脂血症における遺伝子レベルでの研究をまとめ、遺伝子異常が病態とどの様に関わるかを解明する。

(3) 高脂血症及び粥状動脈硬化発症進展の分子機構の解析ならびに発生工学的手法を用いた新たな動物モデルの作出を通じて、脂質代謝に重要と考えられる基礎研究の推進、および発生工学的手法を用いた脂質代謝異常の病態解析を通して、高脂血症の病態解析および治療法への応用を考える。

(4) 高脂血症治療薬の副作用調査

有効な高脂血症治療薬が広く使用されるようになってきたが一方で副作用の慎重な観察が必要である。ことに、横紋筋融解症の定義がはっきりしていないこと、実施医に十分理解されていないこと、本症が起りやすい基礎疾患などについての情報が不足している。これらの点につき、HMG-CoA 還元酵素阻害剤ならびにフィブレート系薬剤について調査すること。

(5) 高脂血症治療法のガイドラインの作成については、従来比較的検討が遅れていた食事療法などを中心に諸外国との整合性を含めて班員全体で検討していく。

【結果と考察】

(1) 原因が明らかにされていない原発性高脂血症の実態調査と病態解析

家族性複合型高脂血症（以下 FCHL）、及び原発性高 HDL 血症の粥状動脈硬化との関連を重点的に調査した。その結果、千葉県安房地区の住民検診受診者を対象に、FCHL の特徴的高脂血症表現型である IIb 型高脂血症について検討した結果、過去 3 年間で 2 回以上 TC220mg/dl、TG200mg/dl を呈する住民を抽出することにより FCHL の患者絞り込みに有用であるという結論に至った。この方法で抽出した IIb 型高脂血症を呈する住民 118 名の家系調査を行い、FCHL32 家系を同定した。現在疫学班と共同で安房地区での頻度について解析中である。

また、FCHL 群 32 名の動脈硬化進展度について、B モード超音波法による総頸動脈平均内膜中膜複合体肥厚度(mean IMT)を測定した結果、FCHL 群では、頸動脈硬化の進展がみられ冠動脈硬化の高いリスクを有すると考えられた。FCHL の病因遺伝子について検討した結果では、LDL レセプター共通変異、アポ B 遺伝子変異、およびリポタンパクリパーゼ遺伝子変異等は、その病因遺伝子としては考えにくいことが明らかになった。

また、高脂血症小児を調査した結果、小児と成人では同じ遺伝的背景があってもその表現型には大きな違いが認められ、何らかの環境因子が遺伝因子に加わる事で成人の表現型が完成される可能性が強いことが明らかになった。また、小児の IIb 型高脂血症は殆どが家族性複合型高脂血症であった。

コレステロール転送蛋白（以下 CETP）欠損症における動脈硬化症の発症に関しては、1）CETP 欠損症に肝性リパーゼ活性低下を伴った高 HDL 血症症例において、著名な動脈硬化性疾患の合併が認められた。また、2）CETP 欠損症や高 HDL 血症の集積が認められる秋田県大曲地区の一般検診受験者を対象とした種々の検討より、CETP 欠損症に起因する高 HDL 血症は動脈硬化防衛的には働いておらず、むしろ動脈硬化促進的である可能性が示唆された。従来、HDL は抗動脈硬化作用を有しているため高 HDL 血症はリポ蛋白代謝上好ましい状態と考えられてきたが、本研究により、CETP 欠損症に起因した高 HDL 血症症例においては、コレステロール逆転送系が障害され、むしろ動脈硬化が進行することが証明された。

一方、能登半島の地域一般住民を対象とした検討では、高 HDL コレステロール血症例では冠動脈疾患の発症率が低く、それらはコレステリルエステル転送蛋白遺伝子異常の有無とは無関係であるという逆の結果が得られた。

(2) わが国における脂質代謝異常症の遺伝子解析の集計と登録

難病特別研究員の調査により、家族性高コレステロール血症(FH)ホモ接合体 19 症例、ヘテロ接合体 641 例が登録された。黄色腫の合併率はホモ接合体で全例、ヘテロ接合体で 87%であった。冠動脈疾患合併率はホモ接合体で 73%、ヘテロ接合体で 24%であった。34 種類の LDL 受容体の遺伝子変異が登録され、このうちの T1874C, K790X, P664L, C317S の頻度が高く、全 FH の 15%であり、本邦における FH の common mutation と考えられた。CETP 欠損症の遺伝子異常は 6 種類発見されており、スプライシング異常とミスセンス変異の 2 種類が大部分を占めることが明らかにされた。また、LPL 欠損症にも common mutation の存在が明らかになった。

北陸地区においては家族性高コレステロール血症の約 20%を説明する、LDL レセプター遺伝子共通変異(K790X in Exon 17)を見出した。これらの遺伝子形と薬剤との治療効果との相関を検討中である。

(3) 高脂血症及び粥状動脈硬化発症進展の分子機構の解析ならびに発生工学的手法を用いた新たな動物モデルの作出

3 家系のアポ A-I 欠損症を見出した。アポ A-I Sasebo(ホモ接合体)、アポ A-I Oita(Val156Glu)のホモ接合体、及びアポ A-I 遺伝子のプロモーターの TATA ボックスの点変異とアポ A-I(Gln84→Stop)のコンパウンドヘテロ接合体の症例を見だし、それぞれの変異遺伝子の病態に及ぼす影響

を解析した。このうちプロモーター領域の変異によるアポ A-I の合成低下は、各種アポ蛋白、リポ蛋白関連酵素を含め今回の発見が初めてである。さらに 8 種類の新しいアポ A-I 変異体を発見し、アポ A-I 低値との関連につき組み替え体の発現による解析を行った。新しい腎疾患であるリポ蛋白糸球体症患者が、アポ蛋白 E の新たな変異体 (アポ E2 Sendai (Arg145Pro)) やアポ E2 Kyoto (Arg25Cys) を有していることを見だし、これらがリポ蛋白代謝障害のみならず、腎障害を発症する遺伝的要因として重要であることが示唆された。

SREBP1 と 2 によるコレステロールと脂肪酸代謝の調節の差異を明らかにし、さらに SREBP を介する新規薬物の開発を進めた。また、抗動脈硬化性新規抗酸化剤の開発に成功した。動物モデルとしてはスカベンジャー受容体欠損マウスの樹立とその解析に成功した。

動物モデルの作出についてはマウスの系において LPL 過剰発現の抗動脈硬化作用を明らかにした。また、マウスの系においてアポ E 過剰発現の抗動脈硬化作用を明らかにした。さらに APOBEC-1 および ACAT1 ノックアウトマウスを樹立した。

(4) 高脂血症治療薬の副作用調査については別紙に示す。

(5) 高脂血症治療法のガイドライン作成については別紙に示すように食事療法、運動療法についての原案を提示することが出来た。

(6) 原発性高脂血症の重症度分類についての原案を作成した。(別紙)

【今後の課題と目標】

これまでの調査研究で原発性高脂血症の臨床症状との関連がかなり明確になってきた。高脂血症は合併症がなければそれ自体は臨床的には重篤なものではない。これまでの研究は高脂血症の発症要因に偏っており、今後は合併症の防止を中心としたものになっていくべきではないかと考えられる。特に、遺伝因子と環境因子の相互作用の検討等は、今後積極的に調査されるべきであろう。また、これまで進めてきた原発性高脂血症の病態調査の延長としては特に家族性複合型高脂血症に注目し、これまで進められてきた家系調査の解析を進めたい。具体的には、空腹時採血を徹底させ、対象 (高脂血症者と生脂血症者) の年齢及び性別分布の影響、年齢及び性別分布の偏り、二次性高脂血症者や FCHL 以外の原発性高脂血症の除外を徹底させたい。また、原因遺伝子解析については FCHL に特異的なリポ蛋白リパーゼ遺伝子異常の可能性や連鎖解析可能な家系の蓄積を目標としたい。また、小児の解析については IIb 型高脂血症と FCHL の関係を明確にし、成人の解析をあわせて動脈硬化性疾患との関連を考慮した新たな臨床指標の確立が望まれる。

我が国に於ける脂質代謝異常症の遺伝子解析はこれを進めて原発性高脂血症の範疇にとらわれず、脂質代謝異常に関わる遺伝子異常のデータベース作成が望まれる。

III. 分担研究報告

安房地区における家族性複合型高脂血症の疫学調査

分担研究者 斎藤 康（千葉大学医学部第二内科）
研究協力者 武城英明、平 晃一（同上）
近藤高明、都築佳枝、豊嶋英明
（名古屋大学医学部公衆衛生学）
青木 謹、原 久弥、梅園 忠（安房医師会）
篠宮正樹（済生会船橋病院）

【はじめに】

家族性複合型高脂血症(Familial Combined Hyperlipidemia, FCHL)は、虚血性心疾患を高頻度に合併し、IIb型高脂血症を特徴の一つとする遺伝性疾患である^{1),2)}。さらに本疾患の冠動脈硬化起因基礎疾患としての特筆すべきところは、これまでの欧米の疫学成績からその発症頻度が0.5-2%とかなり高いことである。しかしながら、本疾患の診断には詳細な家族歴の聴取が必要なことから、FCHLのわが国における正確な発症頻度およびその臨床像はほとんど明らかになっていない。そこで我々は、わが国におけるFCHL家系の頻度さらにその病態の解明を目的として、安房医師会および医師会病院の協力のもと千葉県安房地区におけるFCHLの疫学調査に着手した。昨年度、千葉県安房地区住民における検診データを基礎資料として高脂血症と冠動脈疾患および他の動脈硬化危険因子との関連を検討した結果、本地区において肥満傾向は示すもののマルチプルリスクファクター症候群とは異なる病態のIIb型高脂血症が存在することを明らかにした。そこで本年度は、同地区におけるFCHL患者を家系調査により実際に同定し、その有病率および病態について検討した。

【対象と方法】

対象は安房地区11市町村住民検診受診者である。1994年より3年間の検診で2回以上、血清TC220およびTG200mg/dl以上のWHO分類IIb型高脂血症を示す者(HbA1c 7.0以下)を抽出し、問診、家系調査を行った。FCHLは厚生省特定疾患原発性高脂血症調査研究班による基準により診断した。同定したFCHL群について、年齢、BMI、TCおよびLDL-Cを一致させた高脂血症者をIIa型対照群、年齢、BMI、TC、LDL-CさらにTGが一致し今回診断基準からFCHLが否定された高脂血症者をIIb型対照群とし、3群について空腹時血清脂質値、アポ蛋白値、small

dense LDLおよび頸動脈硬化進展度を比較検討した。LDL-Cは直接法、small dense LDLはポリアクリルアミドディスク電気泳動法により測定、頸動脈硬化進展度はBモード超音波法を用い総頸動脈の平均内膜中膜複合体肥厚度meanIMTにより評価した。群間の有意差検定はUnpaired t-test、chi-square for independenceより $P<0.05$ を有意とした。

【結 果】

1. 住民検診より推定されたFCHL有病率

安房地区平成7年人口は156,457人である。このうち、3年間に検診を一度でも受診した者の数は32,371人であり、さらに少なくとも2回は検診を受診した者の数は24,081名(男37.7%、女62.3%)だった。前記の抽出基準を満たすIIb型高脂血症該当者数は377名(男53.5%、女46.5%)だった。これらの抽出住民に対し、地域医師会の協力のもと安房医師会病院より高脂血症外来への来院をよびかけ、実際に111名(男65名、女46名)が受診した。そのうち、FCHLと確定診断したのは38名であった。これらの結果から、外来受診者中のFCHLの占める割合は $38/111=34.2\%$ となった。このことから今回抽出した377名の住民のうち、 $377 \times 0.342=129$ 名のFCHLが存在すると推測された。これらの結果から、FCHLの有病率は、 $129/24,081 = 0.54\%$ (95%信頼区間は $0.39\sim 0.68\%$)となる(表1)。男女別では、男性 0.82% 、女性 0.36% であった(表2)。

2. 血清脂質およびアポ蛋白値

同定したFCHL家系のうち、32名について血清脂質値およびアポ蛋白値について検討した。FCHL群は、平均年齢60歳、BMI 24.9 kg/m^2 、TC 230 mg/dl 、LDL-C 138 mg/dl だった(表3)。IIa型対照群($n=41$)に比べ、HDL-Cは有意に低値($46 \text{ vs } 62 \text{ mg/dl}$, $p<0.001$)、TGは有意に高値($255 \text{ vs } 126 \text{ mg/dl}$, $p<0.001$)だった。アポ蛋白は、アポAIIが低値($31.4 \text{ vs } 39.0 \text{ mg/dl}$, $p<0.001$)、アポBおよびアポCIIIは高値($136 \text{ vs } 109 \text{ mg/dl}$, $p<0.001$ および $14.0 \text{ vs } 10.9 \text{ mg/dl}$, $p<0.01$)だった(表4)。アポB 130 mg/dl 以上の症例頻度はFCHL群 57% 、IIa型対照群 19% だった(図1)。LDL-CとアポBは両群において有意な正の相関を示し、その相関直剪の傾きは同等だったが、LDL-C/アポBはFCHL群で低値を示した($1.02 \text{ vs } 1.27$, $p<0.001$)。LDL-C/アポB <1 はIIa型対照群では存在しなかったのに対し、FCHL群では 44% の頻度だった(図2)。そこで、次にFCHL群とIIb型対照群($n=46$)について同様の検討を

行った。両群において、アポ蛋白値、アポB130 mg/dl以上の症例頻度、LDL-C/アポBさらにLDL-C/アポB<1の症例頻度ともに有意な差異はみられなかった。

3. Small dense LDLおよび頸動脈硬化度

FCHL群とIib型対照群におけるsmall dense LDL出現頻度について検討した。FCHL群は72%の症例にsmall dense LDLが存在し、さらに全 LDL画分に占める割合は42+15%であったが、Iib型対照群との間に有意差はみられなかった。両群における頸動脈硬化進展度はFCHL群のmeanIMTが0.69mm、Iib型対照群0.61mmであり、FCHL群が有意に高値を示した($p<0.05$) (図3)。

【考 察】

本研究から、FCHLは欧米同様わが国においても、0.54%と高頻度で存在することが明らかになった。今回の住民検診からの調査基準方法は、最低頻度を表わしていることから実際には今回の数値より多く存在する可能性がある。同定したFCHL症例の病態解析から、特徴の一つとしてアポB130mg/dl以上が高頻度に認められた。その結果、LDL-C/アポB低値が特徴的であり、特にその比1以下において尚約半数存在し、本疾患の診断に有用である可能性を示した。しかしながら診断基準からはFCHLと診断されなかったIib型高脂血症症例との間には明らかな差異を認めなかった。このことは、高脂血症の血清脂質値およびアポ蛋白値のみでFCHLの確定診断に至る困難さを表わしている。small dense LDLを含め、これらの指標においてFCHLと対照としたIib型高脂血症の間に差異はなかったが、それにもかかわらず、頸動脈硬化は有意にFCHLが進展し高い冠動脈硬化のリスクを有していた。今後、現在の診断基準により同定されたFCHL症例の遺伝的背景をもとにサブグループ化し、FCHLの詳細な病態解明が必要と思われる。

【文 献】

- 1) Goldstein JL., et al.: Hyperlipidemia in coronary heart disease II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder combined hyperlipidemia. J. Clin. Invest. 52: 1544-1568, 1973
- 2) Castro Cabezas, M., et al.: Impaired fatty acid metabolism in familial combined hyperlipidemia. A mechanism associating hepatic apolipoprotein B overproduction and insulin resistance. J. Clin. Invest. 92: 160-168, 1993

表1 安房地区住民検診調査によるFCHL抽出過程および頻度

	人数	頻度
2年以上検診受診者	24081	
2年以上高脂血症住民	377	1.57%
外来受診者	111	
FCHL家系	38	0.54%

表2 FCHL推定有病率と95%信頼区間

	Prevalence	95%CI
Male	0.82%	0.67, 0.97
Female	0.36%	0.28, 0.43
Total	0.54%	0.39, 0.70

表3 FCHLの血清脂質レベル

	FCHL	nonFCHL-IIb	nonFCHL-IIa
n	32	42	41
M/F	18/14	23/19	16/25
Age (yr)	60 ± 8	62 ± 9	56 ± 14
BMI (kg/m ²)	24.9 ± 3.3	24.0 ± 2.2	24.3 ± 5.1
TC (mg/dl)	230 ± 31	227 ± 29	225 ± 36
LDL-C (mg/dl)	138 ± 31	135 ± 31	138 ± 37
HDL-C (mg/dl)	46 ± 12	51 ± 12*	62 ± 24***
TG (mg/dl)	255 ± 131	243 ± 162	126 ± 75***
NEFA (mEq/l)	1.04 ± 0.46	1.04 ± 0.37	0.57 ± 0.25***

Mean ± S.D., * p<0.05 vs FCHL, *** p<0.001 vs FCHL

表4 FCHLの血清アポ蛋白レベル

	FCHL	nonFCHL-IIb	nonFCHL-IIa
n	32	42	41
A-I	133 ± 22	141 ± 23	137 ± 37
A-II	31.4 ± 5.5	33.6 ± 6.6	39.0 ± 10.0***
B	136 ± 23	129 ± 22	109 ± 24***
C-II	5.7 ± 2.2	5.8 ± 3.1	5.1 ± 2.8
C-III	14.0 ± 4.9	13.9 ± 6.2	10.9 ± 4.5**
E	6.5 ± 2.1	5.9 ± 1.9	6.9 ± 2.7

Mean ± S.D., ** p<0.01 vs FCHL, *** p<0.001 vs FCHL

図1 FCHLにおけるアポ蛋白Bレベルでの頻度 (%)

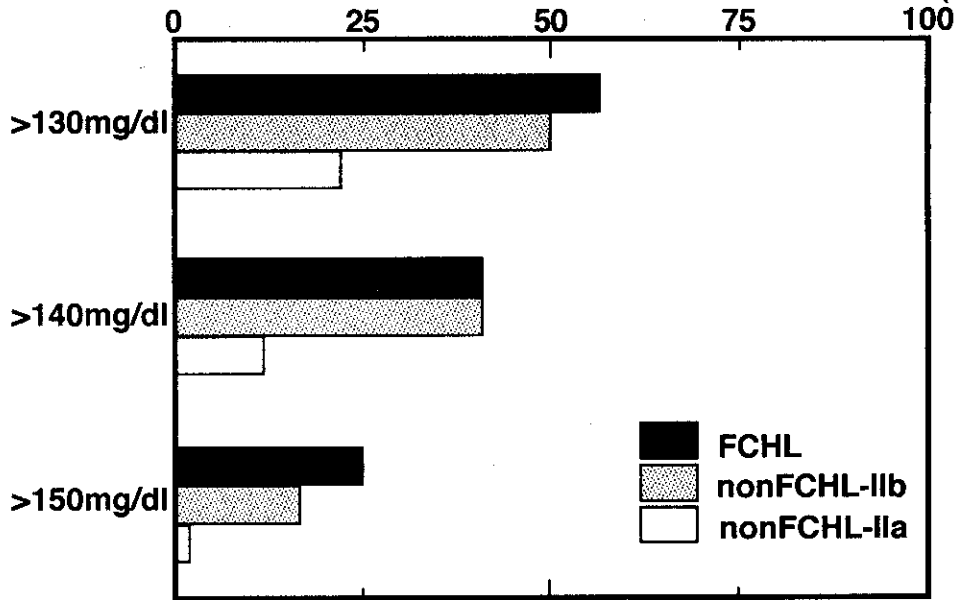


図2 LDL-C/apoB<1の頻度 (%)

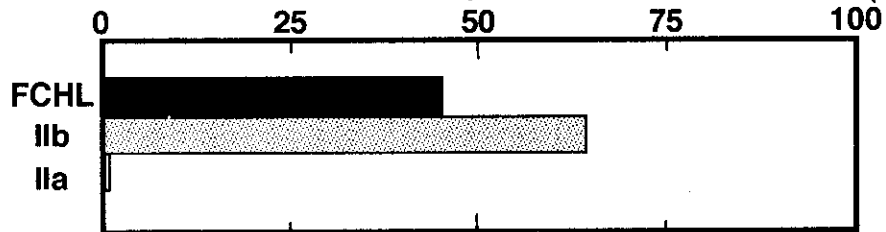
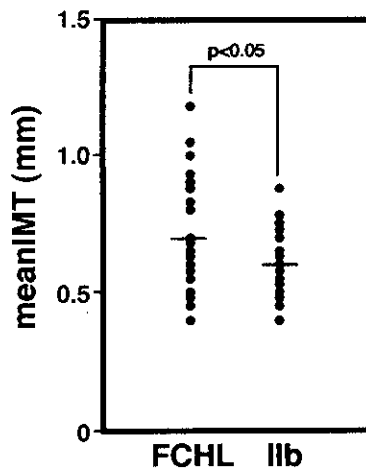


図3 FCHLの頸動脈硬化進展度



家族性複合型高脂血症の疫学とその原因遺伝子の検討

分担研究者 馬淵 宏（金沢大学医学部内科学第二講座）

研究協力者 梶波康二、野末 剛（同上）

小泉順二（金沢大学医学部総合診療部）

【目的】

家族性複合型高脂血症（Familial combined hyperlipidemia：FCHL）は、最も頻度の高い遺伝性高脂血症で、高頻度に早発性冠動脈硬化症を合併する¹⁾。昨年度の本研究班においてわれわれは、FCHLでは血清総コレステロール（TC）、トリグリセライド（TG）、HDLコレステロール（HDL-C）の平均が247mg/dl、212mg/dl、38mg/dlと比較的軽度の高脂血症であり、その診断基準としてTC 228mg/dl以上、TG 139mg/dl以上、HDL-C 45.5mg/dl以下が妥当であろうと報告した。そこで今回は、一般住民を対象に、この診断基準を満たす症例の頻度について検討した。

また本症の病因を遺伝子レベルから検討するために、家系調査により臨床的に確定診断された症例を対象とし、リポタンパクリパーゼ（LPL）遺伝子、LDLレセプター遺伝子、アポB遺伝子を対象としてその遺伝子変異の有無を検討した。

【対象と方法】

石川県珠洲市における一般住民健診受診者連続2913名（男性899名、女性2014名、平均年齢69±9歳）を対象に、TC、TG、HDL-Cを測定した。一般住民健診受診者において、われわれが昨年提唱したFCHLの診断基準（TC 228mg/dl以上かつTG 139mg/dl以上かつHDL-C 45.5mg/dl以下）を満たす頻度について検討した。

また、下記に示した基準によりFCHLと確定診断された74家系の発端者（男：女＝49：25例、平均年齢63±12歳）を対象に、FCHLの病因となりうる遺伝子異常の有無について検討した。すなわち、①これまで日本人に同定された8種のLPL遺伝子変異（Intron2のG→A変異、Exon5のAsp204→Glu変異、Ala221の1bp欠失、Exon6のCys239→Stop変異、Arg243→His変異、Exon7のAla334→Thr変異、Exon8のTrp382→stop変異、Exon9のSer447→Stop変異）についてPCR-RFLP法²⁾で、②北陸地区の家族性高コレステロール血症（FH）のうち27%に認められるLDLレセプター遺伝子共通変異（K790X in Exon17）についてPCR-RFLP法³⁾で、③apolipoprotein B-100遺伝子のうち、LDLレセプターとの結合に重要であると推定されるコドン3456～3553領域についてはPCR-

DGGE法⁴⁾にて、末梢血由来DNAを用いて検討した。

FCHL診断基準：① TCが220mg/dl以上またはかつTGが150mg/dl以上で臙黄色腫のない原発性高脂血症で、② 近親者（両親、兄弟、子供）を含む家族内に本人も含めて2人以上の原発性高脂血症患者が存在し、少なくとも1人はⅡb型高脂血症である。

【結果】

一般住民健診受診者2913名の血清脂質の平均は、TC 191±35mg/dl、TG 137±81mg/dl、HDL-C 51±14mg/dlであった(図1)。TC 228mg/dl以上かつTG 139mg/dl以上かつHDL-C 45.5mg/dl以下を満たす頻度は、105名と一般住民健診受診者全体の3.6%を占めた(表1)。これら105名の血清脂質の平均は、TC 249±23mg/dl、TG 254±101mg/dl、HDL-C 40±4mg/dlとFCHLのそれと類似していた(表2)。

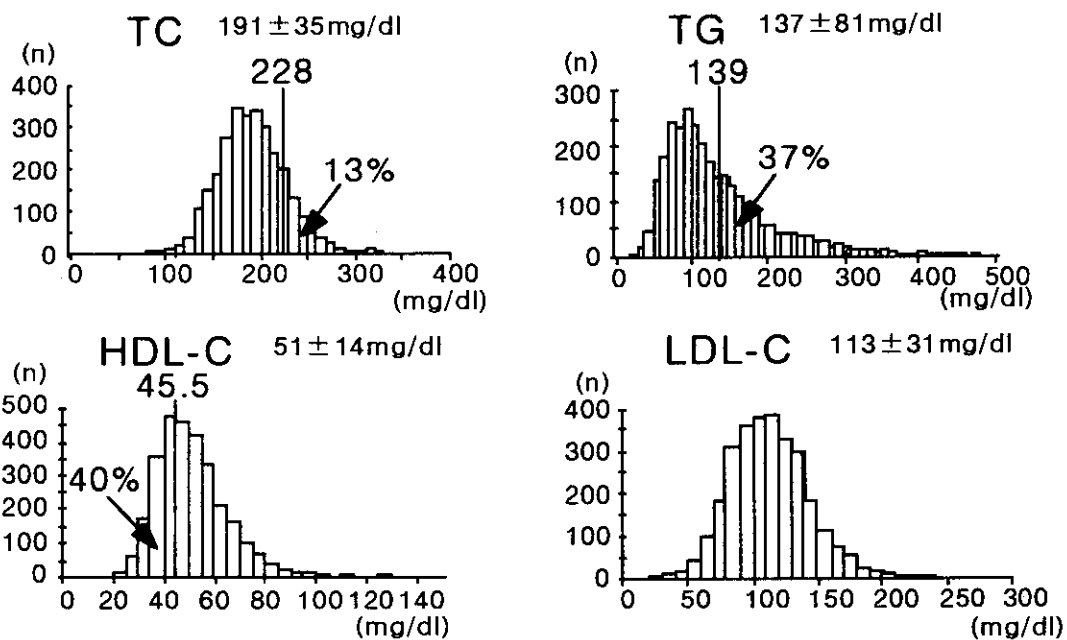


図1 一般住民健診受診者の血清脂質の分布

表1 一般住民健診受診者におけるFCHL診断基準該当者の頻度と血清脂質(TG 閾値別)

TG 閾値 (mg/dl)	頻度 (%)	TC	TG	HDL-C
			(mg/dl)	
≥ 139	3.6	249	254	40
≥ 160	3.2	249	269	40
≥ 180	2.9	250	279	40
≥ 200	2.4	250	298	39
≥ 300	0.8	248	405	39
≥ 400	0.4	250	464	38

表2 一般住民健診受診者におけるFCHL診断基準該当者の血清脂質
(FCHL発端者との比較)

	FCHL	健診受診者	p-value
TC (mg/dl)	255±74	249±23	n.s
TG (mg/dl)	206±119	254±101	p<0.001
HDL-C(mg/dl)	44±20	40±4	n.s
LDL-C (mg/dl)	172±61	159±29	n.s

病因遺伝子に関する検討では、FCHL発端者74例中、LDLレセプター遺伝子共通変異(K790X in Exon17)および apolipoprotein B-100 遺伝子(コドン3456~3553領域)の変異は認められなかった。LPL遺伝子変異8種のうち、Exon9のSer447→Stop変異(S447X変異)のみが認められ、FCHL発端者74例中ホモ接合体1例、ヘテロ接合体11例が検出された(表3)。健常対象者200例において同様にS447X変異の有無を検討したが、FCHL発端者と同程度の頻度でこの変異が認められた(表4)。また表5に示したように、FCHLにおいてはS447X変異の有無と血清脂質値とに明らかな関係は認められなかった。

表3 FCHL発端者における遺伝子変異の検討結果

	症例数	
・ LDLレセプター遺伝子		
Lys790→stop変異		0
・ アポB遺伝子		
コドン3456~3553領域		0
・ LPL遺伝子		
Intron2のG→A変異		0
Asp204→Glu変異		0
Ala221の1bp欠失		0
Cys239→stop変異		0
Arg243→His変異		0
Ala334→Thr変異		0
Trp382→stop変異		0
Ser447→stop変異	hetero	11
	homo	1

表4 LPL遺伝子 S447X変異の頻度. FCHL 発端者および健常対照者での検討

	n	wild	S447X hetero	S447X homo
FCHL 発端者	74	62(84%)	11(15%)	1(1%)
健常対照者	258	200(77%)	56(22%)	2(1%)

FCHL 発端者 vs. 健常対照者 p=0.4

表5 FCHL 発端者におけるLPL遺伝子 S447X変異と血清脂質

	n	年齢(歳)	TC(mg/dl)	TG(mg/dl)	HDL-C(mg/dl)	LDL-C(mg/dl)
wild	62	63±12	258±79	205±115	45±22	175±66
S447X hetero	11	66±10	237±35	207±147	37±10	159±32
S447X homo	1	31	275	280	32	187

【考察】

一般住民健診受診者の3.6%に、われわれが昨年提唱したFCHLの診断基準を満たす症例を認めた。今回の検討症例には食後採血の症例が一部含まれており、表1の検討でも健診受診者で有意に高TGであることから、TGの閾値を上昇させ該当症例の頻度の変化を検討した(表1)。その結果TG \geq 200mg/dlとしても2.4%の症例が異常と判断された。これは本邦におけるFCHLの頻度が、欧米同様に1~2%と高頻度であることを強く示唆するものと考えられる。

FCHLにおける遺伝子変異の検討では、LDLレセプター遺伝子およびapolipoprotein B-100遺伝子の関与は考えにくく、またLPL遺伝子変異についてもS447X変異の頻度が一般人での頻度と同程度であり、またこの変異がFCHLにおける血清脂質値に有意な影響を及ぼしていないことから、その原因遺伝子ではないと考えられた。今後は、単に高脂血症のみでなく、他の血液生化学的指標や冠動脈硬化症発症などの臨床像を基盤とした新しい指標を見出し、それをもとに選定した症例(家系)を突破口として検討を進めて行くべきと考えられる。

【結語】

1)一般住民健診受診者の3.6%(105/2913)に、われわれが提唱したFCHLの診断基準を満たす症例を認めた。

2)これらの症例の血清脂質の平均は、TC 249±23mg/dl、TG 254±101mg/dl、HDL-