

- domain of adipose triglyceride lipase (PNPLA2) in neutral lipid storage disease with severe myopathy. *Muscle Nerve*, 2007; 36: 856-859
- 19) Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis – an update. *N Engl J Med*, 1986; 314: 488-500
- 20) Ross R: Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 1999; 340: 115-126
- 21) Goldstein JL, Brown MS: The clinical investigator: Bewitched, Bothered, and Bewildered – But still beloved. *J Clin Invest*, 1997; 99: 2803-2812
- 22) Fredrickson DS: The inheritance of high density lipoprotein deficiency (Tangier disease). *J Clin Invest*, 1964; 43: 228-236
- 23) Hansson GK: Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2005; 352: 1685-1695

4. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
平野賢一	中性脂肪蓄積心筋血管症	Current Therapy	29(10)	78	2011
平野賢一	中性脂肪蓄積心筋血管症	呼吸と循環	59(11)	1115-1119	2011
平野賢一、長坂博範	脂質異常症と脂質蓄積症	SURGERY FRONTIER	19(1)	23-28	2012
平野賢一	中性脂肪蓄積心筋血管症	病理と臨床	29(3)	254-256	2011
平野賢一	中性脂肪蓄積心筋血管症 (Triglyceridedeposit cardiomyovasculopathy; TGCV)	The Lipdy	22(2)	94-97	2011
平野賢一	中性脂肪蓄積心筋血管症	総合臨床	59(8)	1729-1732	2010
Ohashi T, <u>Ida H.</u>	Oral administration of recombinant human acid α -glucosidase reduces specific antibody formation against enzyme in mouse.	Mol Genet Metab.	103	98-100	2011
Yokoi T, <u>Ida H.</u>	Minimum requirement of donor cells to reduce the glycolipid storage following bone marrow transplantation in a murine model of Fabry disease	J Gene Med.	13	262-268	2011
Kawagoe S, <u>Ida H.</u>	Generation of induced pluripotent stem(iPS) cells derived from a murine model of Pompe disease and differentiation of Pompe/iPS cells into skeletal muscle cells	Mol Genet Metab.	104	123-128	2011
Shimada Y, <u>Ida H.</u>	Endoplasmic reticulum stress induces autophagy through activation of p38 MAPK in fibroblasts from Pompe disease patients carrying c.546G>T mutation	Mol Genet Metab.	104	566-573	2011
Shimada Y, <u>Ida H.</u>	Proteasome inhibitors improve the function of mutant lysosomal alpha-glucosidase in fibroblasts from Pompe disease patient carrying c.546G>T mutation	Biochem Biophys Res Commun	415	274-278	2011
Kobayashi H, <u>Ida H.</u>	Pathology of the first autopsy case diagnosed as mucopolipidosis type III alpha/beta suggesting autophagic dysfunction	Mol Genet Metab.	102	170-175	2011
Ono E, <u>Ida H.</u>	Diagnostic usefulness of 3 tesla MRI of the brain for Cushing's disease in children	Clinical Pediatric Endocrinology	20	89-93	2011

Taniguchi-Ikeda M, Kobayashi K, Kanagawa M, Yu CC, Mori K, Oda T, Kuga A, Kurahashi H, Akman HO, DiMauro S, Kaji R, Yokota T, Takeda S, <u>Toda T.</u>	Pathogenic exon-trapping by SVA retrotransposon and rescue in Fukuyama muscular dystrophy.	Nature	478	127-131	2011
Kuga A, Ohsawa Y, Okada T, Kanda F, Kanagawa M, <u>Toda T.</u> , Sunada Y.	Endoplasmic reticulum stress response in P104L mutant caveolin-3 transgenic mice.	Hum Mol Genet	20	2975-2983	2011
Sun H, Satake W, Zhang C, Nagai Y, Tian Y, Fu S, Yu J, Qian Y, Qian Y, Chu J, <u>Toda T.</u>	Genetic and clinical analysis in a Chinese parkinsonism-predominant spinocerebellar ataxia type 2 family.	J Hum Genet	56	330-334	2011
Sharma M, Maraganore DM, Ioannidis JP, Riess O, Aasly JO, Annesi G, Abahuni N, Bentivoglio AR, Brice A, Van Broeckhoven C, Chartier-Harlin MC, Destée A, Djarmati A, Elbaz A, Farrer M, Ferrarese C, Gibson JM, Gispert S, Hattori N, Jasinska-Myga B, Klein C, Lesage S, Lynch T, Lichtner P, Lambert JC, Lang AE, Mellick GD, De Nigris F, Opala G, Quattrone A, Riva C, Rogaeva E, Ross OA, Satake W, Silburn PA, Theuns J, <u>Toda T.</u> , Tomiyama H, Uitti RJ, Wirdefeldt K, Wszolek Z, Gasser T, Krüger R; Genetic Epidemiology of Parkinson's Disease Consortium.	Role of sepiapterin reductase gene at the PARK3 locus in Parkinson's disease.	Neurobiol Aging	32	2108.e1-5	2011
Popiel HA, Burke JR, Strittmatter WJ, Oishi S, Fujii N, <u>Toda T.</u> , Wada K, and Nagai Y.	The Aggregation Inhibitor Peptide QBP1 as a Therapeutic Molecule for the Polyglutamine Neurodegenerative Diseases	J Amino Acids	doi:10.4061/2011/265084		2011
Ueda T, Kanda F, Aoyama N, Fujii M, Nishigori C, <u>Toda T.</u>	Neuroimaging features of xeroderma pigmentosum group A.	Brain Behav	doi:10.1002/brb3.22		2011
Tachikawa M, Kanagawa M, Yu CC, Kobayashi K, <u>Toda T.</u>	Mislocalization of fukutin protein by disease-causing missense mutations can be rescued with treatments directed at folding amelioration.	J Biol Chem	287	8398-8406	2012
Kuga A, Kanagawa M, Sudo A, Chan YM, Tajiri M, Manya H, Kikkawa Y, Nomizu M, Kobayashi K, Endo T, Lu QL, Wada Y, <u>Toda T.</u>	Absence of post-phosphoryl modification in dystroglycanopathy mouse models and wild-type tissues expressing a non-laminin binding form of alpha-dystroglycan.	J Biol Chem	in press		2012

<p>Lill CM, Roehr JT, McQueen MB, Kavvoura FK, Bagade S, Schjeide BM, Schjeide LM, Meissner E, Zauft U, Allen NC, Liu T, Schilling M, Anderson KJ, Beecham G, Berg D, Biernacka JM, Brice A, Destefano AL, Do CB, Eriksson N, Factor SA, Farrer MJ, Foroud T, Gasser T, Hamza T, Hardy JA, Heutink P, Hill-Burns EM, Klein C, Latourelle JC, Maraganore DM, Martin ER, Martinez M, Myers RH, Nalls MA, Pankratz N, Payami H, Satake W, Scott WK, Sharma M, Singleton AB, Stefansson K, <u>Toda T</u>, Tung JY, Vance J, Wood NW, Zabetian CP; 23andMe, The Genetic Epidemiology of Parkinson's Disease (GEO-PD) Consortium; The International Parkinson's Disease Genomics Consortium (IPDGC); The Parkinson's Disease GWAS Consortium; The Wellcome Trust Case Control Consortium 2 (WTCCC2), Young P, Tanzi RE, Khoury MJ, Zipp F, Lehrach H, Ioannidis JP, Bertram L.</p>	<p>Comprehensive Research Synopsis and Systematic Meta-Analyses in Parkinson's Disease Genetics: The PDGene Database.</p>	<p>PLoS Genet</p>	<p>in press</p>		
<p>Sharma M, Ioannidis JPA, Aasly JO, Brice A, Van Broeckhoven C, Annesi G, Bertram L, Bozi M, Crosiers D, Clarke C, Facheris MF, Farrer M, Gispert S, Auburger G, Vilarino-Guell, Garraux G, Hadjigeorgiou GM, Hicks AA, Hattori N, Jeon BS, Lesage S, Lill CM, Lin JJ, Lynch T, Lichtner P, Lang AE, Mok VCT, Jasinska-Myga B, Mellick GD, Morrison KE, Opala GM, Pramstaller PP, Pichler I, Park SS, Quattone A, Rogaeva EA, Ross OA, Stefanis L, Stockton J, Satake W, Silburn P, Theuns J, Tan EK, <u>Toda T</u>, Tomiyama H, Uitti RJ, Wirdefeldt K, Wszolek ZK, Xiromerisiou G, Yueh KC, ZHAO YI, Gasser T, Maraganore DM, Krüger R.</p>	<p>World-wide replication and heterogeneity in Parkinson disease genetic loci.</p>	<p>Neurology</p>	<p>in press</p>		
<p>久我敦, 金川基, <u>戸田達史</u></p>	<p>【筋疾患 update】 αジストログリカン異常症</p>	<p>BRAIN and NERVE</p>	<p>63巻11号</p>	<p>1189-1195</p>	<p>2011</p>
<p>金川基, <u>戸田達史</u></p>	<p>【筋ジストロフィーの分子病態から治療へ】 福山型筋ジストロフィー症の成因</p>	<p>生体の科学</p>	<p>62巻2号</p>	<p>91-94</p>	<p>2011</p>
<p>戸田達史</p>	<p>国際共同研究における Genome-Wide Association Study(GWAS)</p>	<p>Medical Science Digest</p>	<p>37巻9号</p>	<p>346-347</p>	<p>2011</p>
<p><u>戸田達史</u>, 佐竹渉</p>	<p>【パーキンソン病発症のメカニズム】 パーキンソン病の分子遺伝学ゲノム関連解析研究</p>	<p>BIO Clinica</p>	<p>26巻8号</p>	<p>701-705</p>	<p>2011</p>
<p>戸田達史</p>	<p>【変わりゆくパーキンソン病診療 早期診断から進行期患者の治療まで】 孤発性パーキンソン病の分子病態機序はどこまで解明されたか</p>	<p>内科</p>	<p>107巻5号</p>	<p>759-766</p>	<p>2011</p>
<p>Watanabe Y, Nakazawa T, Higashi M, Itoh T, <u>Naito H</u>.</p>	<p>Assessment of calcified carotid plaque volume: comparison of contrast-enhanced dual-energy CT angiography and native single-energy CT.</p>	<p>AJR Am J Roentgenol.</p>	<p>196(6)</p>	<p>W796-9</p>	<p>2011</p>

Kono AK, Yamada N, Higashi M, Kanzaki S, Hashimura H, Morita Y, Sakuma T, Noguchi T, <u>Naito H</u> , Sugimura K.	Dynamic late gadolinium enhancement simply quantified using myocardium to lumen signal ratio: normal range of ratio and diffuse abnormal enhancement of cardiac amyloidosis.	J Magn Reson Imaging.	34(1)	50-5	2011
Noguchi T, Yamada N, Higashi M, Goto Y, <u>Naito H</u> .	High-intensity signals in carotid plaques on T1-weighted magnetic resonance imaging predict coronary events in patients with coronary artery disease.	J Am Coll Cardiol.	58(4)	416-22	2011
Nakazawa T, Watanabe Y, Hori Y, Kiso K, Higashi M, Itoh T, <u>Naito H</u> .	Lung perfused blood volume images with dual-energy computed tomography for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: correlation to scintigraphy with single-photon emission computed tomography.	J Comput Assist Tomogr.	35(5)	590-5	2011
小須田 茂、井上敦夫、内山眞幸、大野良治、川本 雅美、小森 剛、菅 一能、 <u>内藤博昭</u> 、本田憲業	慢性肺血栓塞栓症診断における肺血流SPECTと胸部CTAの対比検討 多施設共同研究	核医学	48(1)	Jun.44	2011
Inoue T, <u>Kobayashi K</u> , Inoguchi T, Sonoda N, Fujii M, Maeda Y, Fujimura Y, Miura D, <u>Hirano K</u> , Takayanagi R.	Reduced expression of adipose triglyceride lipase enhances tumor necrosis factor alpha-induced intercellular adhesion molecule-1 expression in human aortic endothelial cells via protein kinase C-dependent activation of nuclear factor-kappaB.	J Biol Chem.	286(37)	:32045-32053	2011
Sato A, <u>Hiroe M</u> , Nozato T, Hikita H, Hoshi T, Kimura T, Wang Z., Sakai S, Imanaka-Yoshida K, Yoshida T, Aonuma, K.	Prognostic Value of Serum Tenascin-C Levels on Long-term Outcome After Acute Myocardial Infarction.	J Card Fail	in press		2012
Sato A, Nozato T, Hikita H, Akiyama D, Nishina H, Hoshi T, Aihara H, Kakefuda Y, Watabe H, <u>Hiroe M</u> , Aonuma K.	Prognostic value of myocardial contrast delayed enhancement with 64-slice multidetector computed tomography after acute myocardial infarction.	J Am Coll Cardiol	59	730-738	2012
Jesmin S, Zaedi S, Islam AM, Sultana SN, Iwashima Y, Wada T, Yamaguchi N, <u>Hiroe M</u> , Gando S.	Time-dependent alterations of VEGF and its signaling molecules in acute lung injury in a rat model of sepsis.	inflammation	35	484-500.	2012
Kamimura M, Moroi M, Isobe M, <u>Hiroe M</u> .	Role of coronary CT angiography in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus.	Int Heart J	53	23-28	2012
Jesmin S, Islam MR, Islam AM, Mia MS, Sultana SN, Zaedi S, Yamaguchi N, Iwashima Y, <u>Hiroe M</u> , Watanabe T.	Comprehensive assessment of metabolic syndrome among rural Bangladeshi women.	BMC Public Health	12	49	2012

Kobayashi N, Odaka K, Uehara T, Imanaka-Yoshida K, Kato Y, Oyama H, Tadokoro H, Akizawa H, Tanada S, <u>Hiroe M</u> , Fukumura T, Komuro I, Arano Y, Yoshida T, Irie T.	Toward in vivo imaging of heart disease using a radiolabeled single-chain Fv fragment targeting tenascin-C.	Anal Chem	83	9123-9130	2011
Tsujimoto T, Kajio H, Takahashi Y, Kishimoto M, Noto H, Yamamoto-Honda R, Kamimura M, Morooka M, Kubota K, Shimbo T, <u>Hiroe M</u> , Noda M.	Asymptomatic coronary heart disease in patients with type 2 diabetes with vascular complications: a cross-sectional study.	BMJ Open	1	e000139	2011
Jesmin S, Mia S, Islam AM, Islam R, Sultana SN, Zaedi S, Yamaguchi N, Okazaki O, Moroi M, Kimura S, <u>Hiroe M</u> .	Prevalence of metabolic syndrome among rural Bangladeshi women.	Diabetes Res Clin Pract	95	e7-9	2011
Kimura T, Yoshimura K, Aoki H, Imanaka-Yoshida K, Yoshida T, Ikeda Y, Morikage N, Endo H, Hamano K, Imaizumi T, <u>Hiroe M</u> , Aonuma K, Matsuzaki M.	Tenascin-C is expressed in abdominal aortic aneurysm tissue with an active degradation process.	Pathol Int	61	559-564	2011
Minamimoto R, Morooka M, Kubota K, Ito K, Masuda-Miyata Y, Mitsumoto T, Hirai R, Okazaki O, <u>Hiroe M</u> .	Value of FDG-PET/CT using unfractionated heparin for managing primary cardiac lymphoma and several key findings.	J Nucl Med	18	516-520	2011
Akizawa T, Gejyo F, Nishi S, Iino Y, Watanabe Y, Suzuki M, Saito A, Akiba T, Hirakata H, Fukuhara S, Morita S, <u>Hiroe M</u> , Hada Y, Suzuki M, Akaishi M, Iwasaki M, Tsubakihara Y; KRN321 STUDY Group.	Positive outcomes of high hemoglobin target in patients with chronic kidney disease not on dialysis: a randomized controlled study.	Ther Apher Dial	15	431-440	2011
遠藤久子、 <u>藤江道昭</u> 。	メタボリックシンドロームと心筋病変—特に糖尿病性心筋症を中心に—	病理と臨床	29	249-253	2011

総説

中性脂肪蓄積心筋血管症*

平野 賢 一¹

はじめに

中性脂肪蓄積心筋血管症 (triglyceride deposit cardiomyovasculopathy; TGCV) は、2008年、わが国の心臓移植待機症例より見出された新規疾患単位であり、心筋細胞、冠状動脈硬化巣に中性脂肪が蓄積する結果、重症心不全、不整脈を来す難病である^{1,2)}。これまでのところ明らかな TGCV の原因遺伝子は、細胞内中性脂肪分解の必須酵素である adipose triglyceride lipase (ATGL) である^{3,4)}。2009年より、厚生労働省難治性疾患克服研究事業として、TGCV 研究班が立ち上がり、本症の1日も早い克服を目指して、その疾患概念の確立、診断法、治療法の開発が進められている。

本稿では、本症の発見の経緯、その病態、これまで収集した原発性 TGCV (ATGL 欠損症) の臨床像について述べる。

症例報告

わが国では、心臓移植のドナーは絶対的に不足し、多くの患者が待機中に重篤な合併症を来したり、死亡している。そのため、重症心血管病の原因を解明し、それに対する治療法を開発することの重要性はいうまでもない。われわれは、最近心臓移植待機患者のなかから特異な2症例を経験した。

いずれも30~40歳台の中年男性で、心不全の発症後、僅か数年で心臓移植が必要となった。検査所見としては、末梢血多核白血球の空胞化

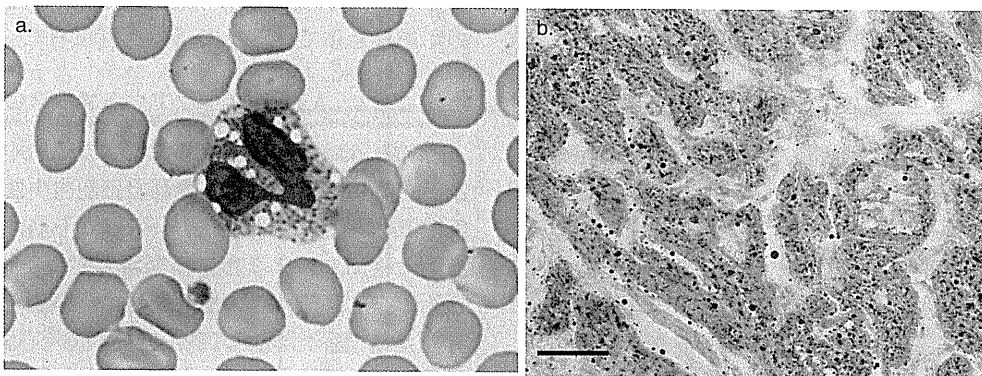


図1 多核白血球と心筋細胞における脂質蓄積

- a. 末梢血多核白血球(メイギムザ染色)(Oshima Y, et al: Circulation 106: 280-281, 2002 より引用)
 b. 心筋(オイルレッドO染色)(文献¹⁾より引用)

* Triglyceride Deposit Cardiomyovasculopathy (TGCV)

¹ 大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学(〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2) Ken-ichi Hirano: Department of Cardiovascular Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine

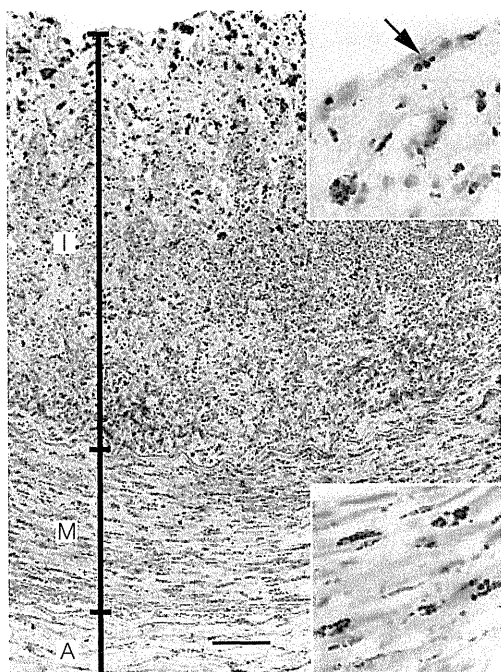


図2 冠動脈病理学的所見(オイルレッドO染色)
I: 内膜, M: 中膜, A: 外膜, 右上挿入図: 内皮細胞の泡沫化, 右下挿入図: 内膜血管平滑筋細胞の泡沫化. Bar 50 μ m (文献¹⁾より改変引用)

(Jordans' anomaly と呼ぶ)が特徴的であった(図1a). 血清脂質やカルニチンレベルは正常値を示した. 臨床的には, 心陰影の拡大, 両心腔の拡大と両室の収縮不全など拡張型心筋症様であった. 心筋生検では, 心筋の脱落, 線維化と, 残存心筋細胞内にはオイルレッドO陽性の空胞を多数認めた.

心臓移植の際に摘出した心臓は, 脂肪蓄積のため全体に白色調であった. 心筋生検の結果と一致して, 心筋細胞は減少し, 脂質蓄積により空胞化していた(図1b). 冠動脈には求心性の動脈硬化性病変がびまん性に認められ, 内皮細胞, 内膜, 中膜, 外膜と血管壁の全層にわたり脂質の蓄積を伴った細胞が観察された(図2). 動脈硬化巣に蓄積している脂質を分析したところ, コレステロールではなく, トリグリセリドの蓄積であった(図3). この病態の分子機構を解明する目的で, 細胞内中性脂肪分解の必須酵素である adipose triglyceride lipase (ATGL) 遺伝子の塩基配列を検討し

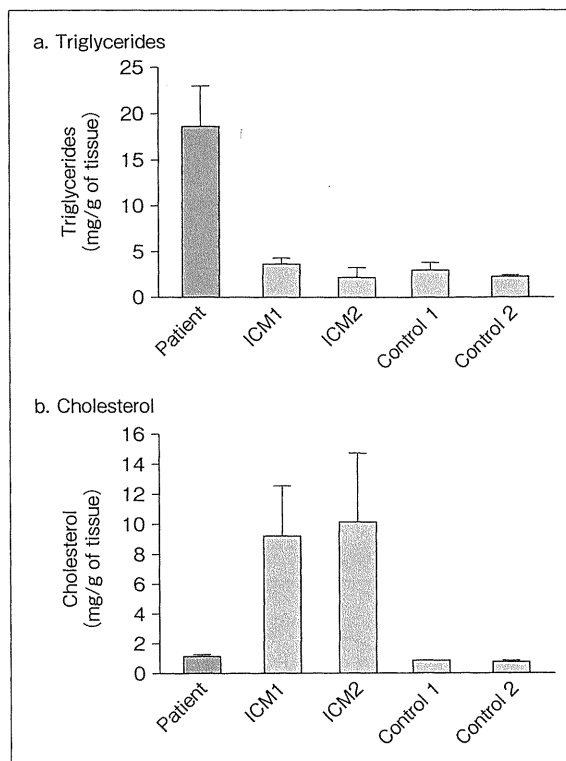


図3 冠動脈の中性脂肪含量(a)とコレステロール含量(b)

patient: TGCV 症例, ICM: ischemic cardiomyopathy (虚血性心筋症)の摘出心, Control: 非心臓死した症例の摘出心(文献¹⁾より改変引用)

たところ, 本遺伝子の loss of function mutation のホモ接合体であった¹⁾.

ATGL ノックアウトマウスの表現型

ATGL は, オーストリアのグラーツ大学の Zechner らによって発見された細胞内中性脂肪分解酵素である. マウスにおいては, 心筋, 脂肪組織, 骨格筋, 精巣などに高発現している⁴⁾. 彼らは, ATGL KO マウスを開発し, その表現型を解析した³⁾. 図4に示すごとく, マウス心臓には, 中性脂肪が著しく蓄積し, このマウスは, 生後18~20週齢でその約半数が心不全死すると報告されている.

本症の病態

本症の病態をまとめると以下のごとくになる.

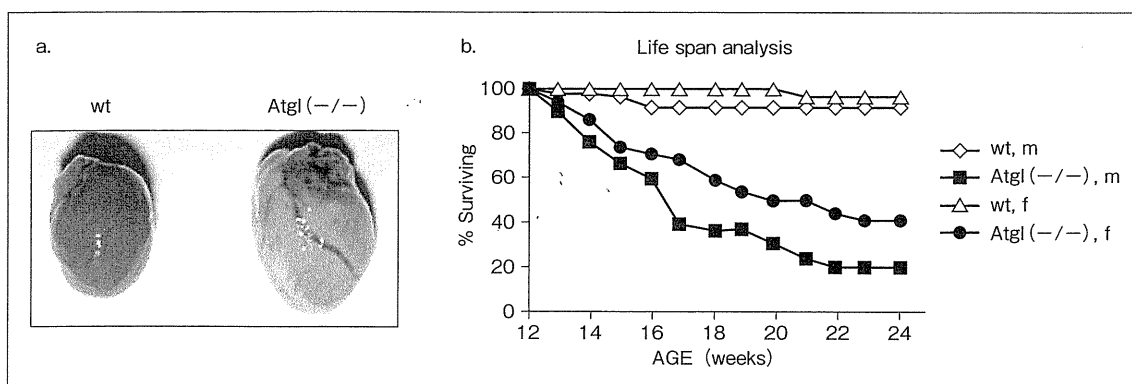


図4 ATGL ノックアウトマウスの心臓と生存曲線(文献²⁾より改変引用)

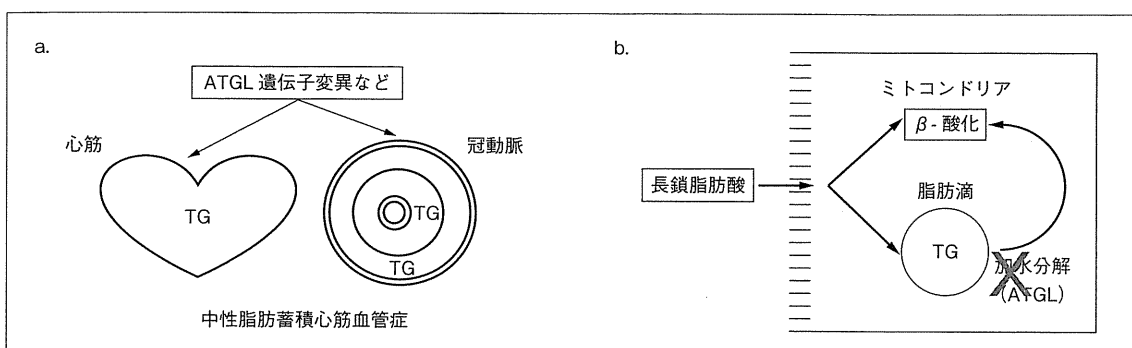


図5 TGCV の病態(仮説)(文献²⁾より改変引用)

a. 臓器レベル, b. 細胞レベル

正常な心筋細胞では、長鎖脂肪酸を取り込んで、ミトコンドリアに運びβ酸化する。多量に生合成したATPを利用することによって、心臓は活発に拍動する。本症例では、細胞内中性脂肪分解酵素であるATGLが欠損することによって、細胞内に中性脂肪が蓄積したと考えられる(図5)。

これまで動脈硬化発症進展に関与する脂質として、コレステロールの重要性が研究されてきた。そのモデル疾患として家族性高コレステロール血症(FH)は有名である。FHでは、低比重リポ蛋白(LDL)受容体が遺伝的に欠損する結果、血中にコレステロールが蓄積する。そして、酸化変性を受けたコレステロールが、マクロファージのスカベンジャー受容体から取り込まれる結果(酸化LDL仮説)、動脈硬化が発症する。一方、本症で観察された動脈硬化は、以下の点で、極めて特異であった。(1)コレステロールではなく中性脂肪

が蓄積していた。(2)血管壁の全層に、泡沫細胞が観察された。(3)患者の血清中性脂肪値は、正常であった。(4)原因は、細胞内中性脂肪分解酵素の遺伝的欠損であった。以上より、新規疾患単位、中性脂肪蓄積心筋血管症と命名して報告した。

原発性 TGCV(ATGL 欠損症)の臨床像について
 一厚生労働省難治性疾患克服研究事業
 中性脂肪蓄積心筋血管症研究班の活動から(表1)

この発見をきっかけとして、2009年、厚生労働省難治性疾患克服研究事業として、中性脂肪蓄積心筋血管症研究班が立ち上がった(<http://www.nanbyou.or.jp/>)。班による情報収集の結果、原発性TGCVであるATGL欠損症は、疑診例を含めわが国で9例^{1,5-8)}、海外で16例⁹⁻¹⁴⁾が見出された。ATGL欠損症は、2007年にFisch-

表 1 原発性 TGCV(ATGL 欠損症)の臨床像—厚生労働省 TGCV 研究班(平野班)の活動から

1. 国内外で 25 例(男性 11 例, 女性 14 例)内訳は, 国内 9 例(疑診例含む), 国外 16 例
2. 心病変: 男性では 11 例中 11 例. 女性では 14 例中 5 例に認められ, 男性では心病変が重篤で, 発症が早い傾向にある(注)
3. 診断時の平均年齢は 34 歳
4. 男性では拡張型心筋症様, 女性では肥大型心筋症様を呈する傾向にあり, 鑑別診断として重要である
5. わが国の 9 例では, 5 例が既に心臓死, 2 例が心臓移植を受けている. 心症状の発現から数年~10 数年で末期心不全に至る
6. 末梢血の多核白血球の空胞化(Jordans' 奇形)は全例に認められ, 心症状, ミオパチー症状の発現以前からみられ, 診断的意義が高い(図 1a)
7. 骨格筋ミオパチーの合併は多いが, その程度は軽症例から重症例まで様々である
症状が軽度でも下腿筋, 大臀筋に脂肪蓄積が CT など観察される(図 6e)

注) 報告によっては, 心症状, 心病変について記載が乏しい場合もあり, 今後の情報収集が重要であると考えている

er らにより, mild myopathy として報告されたこともあり, 神経内科学領域からの報告が多い. 心筋症の合併が報告されているのは, 25 例中 16 例であった. 性別で分けると, 男性で 11 例中 11 例. 女性で 14 例中 5 例であり, 男性では心病変が多い, 発症年齢も若く, 重篤であると考えられる. 心筋症の形態としては, 男性は拡張型心筋症, 女性は肥大型心筋症を呈する傾向にあり, 鑑別診断として重要である. また, わが国の症例では, 9 例全例に心病変が確認されており, その診断時の平均年齢は 34 歳である. 5 例は既に心臓死, 2 例は心臓移植を受けており, 特に, わが国の症例では心症状が重く, 突然死する症例が多いと考えられる.

図 6 として, Ohkuma らによって報告された 20 歳代で心臓死した症例の臨床像を示す⁵⁾. 研究班では, 診断基準(案)を作成し, 国内外からの情報をさらに収集する予定である. また, 大阪大学医学部附属病院において, 患者さんに今すぐに適応できる治療法として, 特異的栄養療法を開発し, 倫理委員会の承認を得て, 自主研究を行って

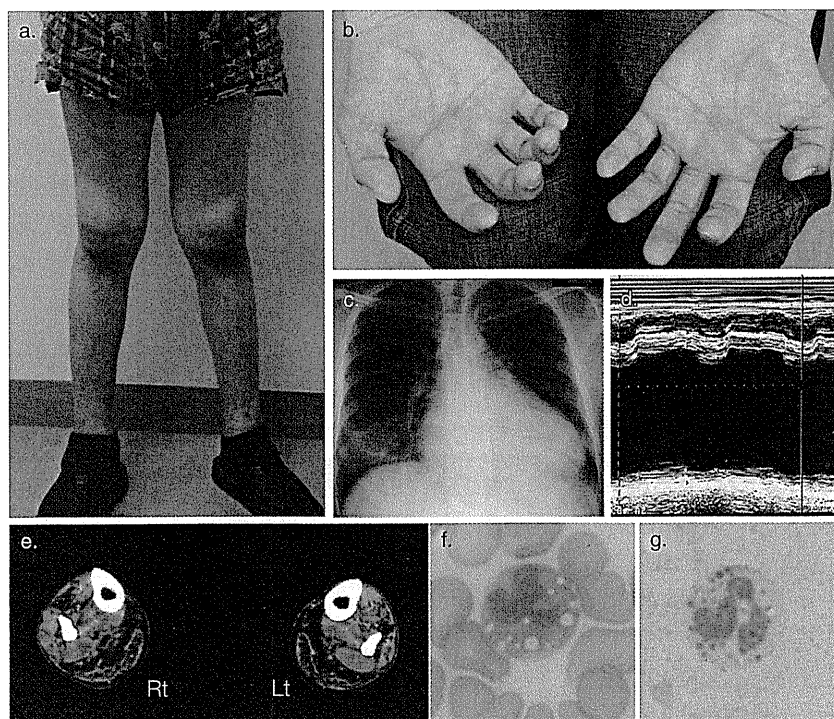


図 6 20 歳代で心臓死した男性例

a. 下肢(外観), b. 両手(外観), c. 胸部 X 線像, d. 心エコー像(左室 M モード), e. 両下腿 CT 像, f. 末梢血多核白血球(メイギムザ染色), g. 末梢血多核白血球(オイルレッド O 染色)(文献⁵⁾より引用)

いる。

文 献

- 1) Hirano K, Ikeda Y, Zaima N, et al: Triglyceride deposit cardiomyovasculopathy. *N Engl J Med* 359: 2396-2398, 2008
- 2) Hirano K: A novel clinical entity: triglyceride deposit cardiomyovasculopathy. *J Atheroscler Thromb* 16: 702-705, 2009
- 3) Haemmerle G, Lass A, Zimmermann R, et al: Defective lipolysis and altered energy metabolism in mice lacking adipose triglyceride lipase. *Science* 312: 734-737, 2006
- 4) Zechner R, Kienesberger PC, Haemmerle G, et al: Adipose triglyceride lipase and the lipolytic catabolism of cellular fat stores. *J Lipid Res* 50: 3-21, 2008
- 5) Ohkuma A, Nonaka I, Malicdan MC, et al: Distal lipid storage myopathy due to PNPLA2 mutation. *Neuromuscul Disord* 18: 671-674, 2008
- 6) Kobayashi K, Inoguchi T, Maeda Y, et al: The lack of the C-terminal domain of adipose triglyceride lipase causes neutral lipid storage disease through impaired interactions with lipid droplets. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 2877-2884, 2008
- 7) Akiyama M, Sakai K, Ogawa M, et al: Novel duplication mutation in the patatin domain of adipose triglyceride lipase (PNPLA2) in neutral lipid storage disease with severe myopathy. *Muscle Nerve* 36: 856-859, 2007
- 8) Ando S, Usui M, Matsumoto T, et al: Vasospastic angina in patients with systemic triglyceride storage disease With Jordans' anomaly and cardiomyopathy. *Jpn Circ J* 60: 124-129, 1996
- 9) Fischer J, Lefèvre C, Morava E, et al: The gene encoding adipose triglyceride lipase (PNPLA2) is mutated in neutral lipid storage disease with myopathy. *Nat Genet* 39: 28-30, 2007
- 10) Campagna F, Nanni L, Quagliariini F, et al: Novel mutations in the adipose triglyceride lipase gene causing neutral lipid storage disease with myopathy. *Biochem Biophys Res Commun* 377: 843-846, 2008
- 11) Akman H, Davidzon G, Tanji K, et al: Neutral lipid storage disease with subclinical myopathy due to a retrotransposal insertion in the PNPLA2 gene. *Neuromusc Dis* 20: 397-402, 2010
- 12) Coassin S, Schweiger M, Kloss-Brandstatter A, et al: Investigation and functional characterization of rare genetic variants in the adipose triglyceride lipase in a large healthy working population. *PLoS Genet* 6: 1-13, 2010
- 13) Reilich P, Horvath R, Krause S, et al: The phenotypic spectrum of neutral lipid storage myopathy due to mutations in the PNPLA2 gene. *J Neurol* 2011 May 5 (Epub ahead of print)
- 14) Chen J, Hong D, Wang Z, et al: A novel PNPLA2 mutation causes neutral lipid storage disease with myopathy (NLSDM) presenting muscular dystrophic features with lipid storage and rimmed vacuoles. *Clin Neuropathol* 29: 351-356, 2010

MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

病院内／免疫不全関連感染症診療の考え方と進め方 IDATEN感染症セミナー

編集 IDATENセミナーテキスト編集委員会

●B5 頁328 2011年
定価5,250円(本体5,000円+税5%)
[ISBN978-4-260-01244-7]

医療者であれば誰もが遭遇する病院内感染症。医療が複雑化、高度化するなかで増加する免疫不全関連感染症。医療者はそこに、どうアプローチしたらよいのか。本書では、気鋭の講師陣がこれらの感染症における診療の考え方と進め方をわかりやすく解説する。「新しい日本のスタンダード」を示すIDATEN(日本感染症教育研究会)感染症セミナー待望の第二弾!

中性脂肪蓄積心筋血管症

大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学助教/
厚生労働省難治性疾患克服研究事業中性脂肪
蓄積心筋血管症研究班班長

平野賢一

中性脂肪蓄積心筋血管症 (triglyceride deposit cardiomyovasculopathy : TGCV) は、2008年、わが国の心臓移植待機症例より見いだされた新規疾患単位であり、心筋細胞、冠状動脈硬化巣に中性脂肪が蓄積する結果、重症心不全、不整脈をきたす難病である¹⁾。これまでのところ明らかなTGCVの原因遺伝子は、細胞内中性脂肪分解の必須酵素であるadipose triglyceride lipase (ATGL) である。2009年より、厚生労働省難治性疾患克服研究事業として、TGCV研究班が立ち上がり、本症の1日も早い克服を目指して、その疾患概念の確立、診断法、治療法の開発が進められている。正常心ではエネルギー源となる長鎖脂肪酸を、本症では細胞内で代謝できず、中性脂肪として心血管に蓄積してしまう、いわば、心臓の肥満である²⁾。組織におけるトリグリセリド (triglyceride : TG) 含量と血漿TG値が必ずしも相関しない特徴がある。

TGCV研究班の活動の結果、原発性TGCVであるATGL欠損症は、疑診例を含めわが国で9例、海外で16例が見いだされた。ATGL欠損症は、2007年に、Fischerらによりmild myopathyとして報告されたこともあり、特に神経内科学領域からの報告が多い。心筋症の合併が報告されているのは、疑診例を含めて25例中16例。男女に分けると、男性で11例中11例。女性で14例中5例であり、男性では、心病変が必発のようである。心筋症の形態として、男性は拡張型心筋症、女性は肥大型心筋症を呈する傾向にあり、鑑別診断として重要である。末梢血の多核白血球の空胞化 (Jordans' 奇形とよぶ) は、心症状、骨格筋症状の発現以前から全例に認められ、診断的価値が高いと考えられる。わが国の症例では、9例全例に心病変が確認されており、その診断時の平均年齢は34歳である。5例はすでに心臓死、2例は心臓移植を受けており、特に、わが国の症例では、心症状が重く、突然死する症例が多いと考えられる。TGCV研究班では、診断基準 (案) を作成し、国内外からの情報をさらに収集する予定である。また、大阪大学医学部附属病院において、患者さんに今すぐに適応できる治療法として、特異的栄養療法を開発し、倫理委員会の承認を得て、自主研究を行っている。

参考文献

- 1) Hirano K, Ikeda Y, Zaima N, et al : Triglyceride deposit cardiomyovasculopathy. N Engl J Med 359 : 2396-2398, 2008
- 2) Hirano K : A novel clinical entity : triglyceride deposit cardiomyovasculopathy. J Atheroscler Thromb 16 : 702-705, 2009

3. 脂質異常症と脂質蓄積症

Dyslipidemia and Lipid Storage Disease

1. 大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学
2. 宝塚市民病院小児科

平野 賢一¹・長坂 博範²

Ken-ichi Hirano

Hironori Nagasaka

(部長)

Summary

コレステロール、中性脂肪、リン脂質、脂肪酸などの脂質は、生命活動の維持に必須である。その細胞内外における代謝異常は、周産期、小児期から壮老年期に至るまでさまざまな病態を引き起こす。たとえば、悪玉コレステロールである低比重リポ蛋白 (LDL) の受容体の遺伝的欠損は、家族性高コレステロール血症として知られ、高 LDL-コレステロール血症、黄色腫、重症の早発性冠動脈硬化を引き起こす。また、細胞内中性脂肪 (TG) 分解の必須酵素である adipose triglyceride lipase の遺伝的欠損では、心血管への TG の蓄積から心臓移植を必要とするような重症心不全をきたす。本稿では、血漿中における脂質の量的、質的な異常 (脂質異常症と呼ばれる) と細胞、組織における脂質の過剰蓄積 (脂質蓄積症と呼ぶ) について、単一遺伝子の異常によって生じる疾患について述べる。

Key Words

脂質異常症, 脂質蓄積症, 家族性高コレステロール血症, メタボリック症候群, 中性脂肪蓄積心筋血管症

脂質異常症 (dyslipidemia)

1 高 LDL-コレステロール血症

とりわけ低比重リポ蛋白 (low-density lipoprotein ; LDL) 受容体遺伝子の異常である家族性高コレステロール血症 (familial hypercholesterolemia ; FH) が、重要である。LDL 受容体が欠損する結果、血清 LDL-コレステロールが著しく上昇する。ホモ接合体では、血清コレステロールが 500 mg/dL 以上にもなり、黄色腫、早発性冠動脈硬化症をきたす。常染色体性優性遺伝形式をとり、ヘテロ接合体は、動脈硬化惹起性で、わが国におい

て、500 人に 1 人程度存在する¹⁾。近年、LDL 受容体の関連分子の欠損症である proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) 遺伝子異常²⁾、常染色体劣性高コレステロール血症 (autosomal recessive hypercholesterolemia ; ARH)³⁾ などが同定された。PCSK9 は、肝臓での LDL 受容体の分解促進に、ARH は、LDL 受容体の細胞内取り込みにかかわる蛋白である。また、小腸における植物ステロールのトランスポーターである ATP-binding cassette transporter G5/G8 (ABCG5/8) の遺伝的欠損症でも高コレステロール血症、黄色腫、早発性冠

◆メモランダム◆

2007 年、日本動脈硬化学会ではそれまで用いられてきた「高脂血症」という疾患名を「脂質異常症」に置き換えた。これは、冠動脈硬化の強い危険因子である低 HDL-コレステロール血症がある場合を、「高脂血症」と呼ぶのが適切ではないためである。「脂質異常症」には、本稿で述べる高 LDL-コレステロール血症、高トリグリセリド血症、低 HDL-コレステロール血症などさまざまな病態が含まれていること、決して「脂質異常症」という 1 つの病態ではないことを確認したい。

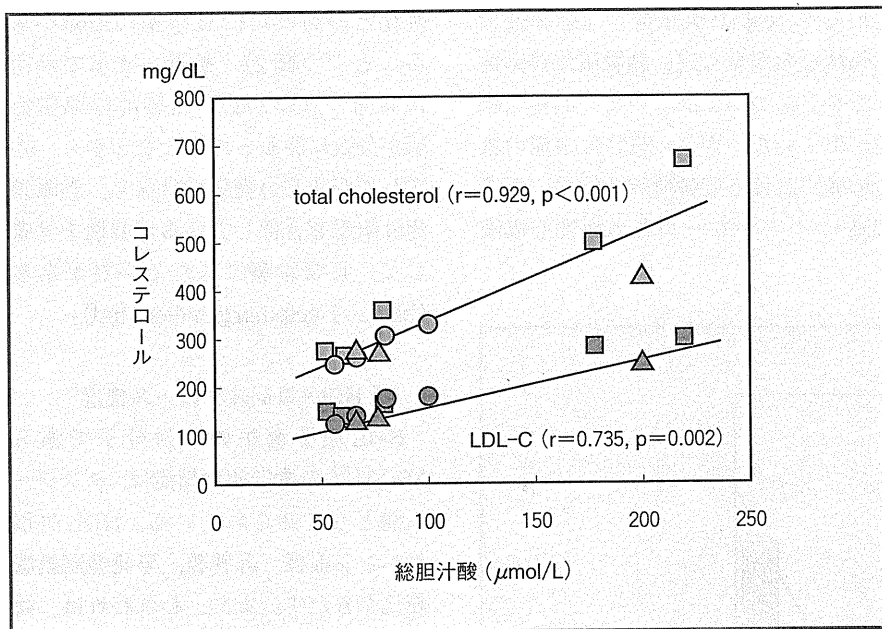


図1 アラジール症候群小児における血中総胆汁酸値と血清総コレステロール値 (closed symbols) および LDL-コレステロール値の関係 (open symbols) (文献5より改変引用)

動脈硬化をきたし、シトステロール血症として知られている⁴⁾。これらの鑑別診断には、皮膚線維芽細胞やリンパ球を用いた LDL 受容体活性測定や遺伝子検査が重要である。

また、アラジール症候群など胆汁うっ滞疾患では、総胆汁酸レベルに相関して、LDL-コレステロール値が変動し、時に著明な高 LDL-コレステロール血症が認められる⁵⁾(図1)。

2 低コレステロール血症

アポ B 含有リポ蛋白 (β リポ蛋白) が完全に欠損する abetalipoproteinemia と、 β リポ蛋白は認められるが著明に低下している hypobetalipoproteinemia などがある⁶⁾。前者は、microsomal triglyceride transfer protein (MTP) の遺伝的欠損が原因で、低脂血症に加え有棘赤血球症、運動障害、

脂肪吸収障害、脂肪肝を呈する。後者は、アポ B 遺伝子異常による短縮アポ B、アポ B100 単独欠損症、アポ B48 単独欠損症 (Anderson 病) などが知られているが、原因が同定されていないケースがはるかに多い。アポ B 含有リポ蛋白の形成、分泌障害の結果、末梢血中では、低脂血症に、逆に肝臓には脂肪が蓄積しやすい (脂肪肝)。臨床的には肝機能障害の原因として、考慮しておく必要がある。

3 高トリグリセリド血症 (血清 TG 1000 mg/dL 以上のような著明な場合)

血管内皮細胞上に存在し、血清中のトリグリセリド (triglyceride ; TG) を分解するリポ蛋白リパーゼ (lipoprotein lipase ; LPL) やその補酵素であるアポリポ蛋白 CII の遺伝的欠損が重要である⁷⁾。それぞれ、LPL 欠損症、

アポ CII 欠損症と呼ばれる。発疹性黄色腫 (にきび様小丘疹)、著明な乳び血清や反復する膵炎などで乳幼児期から発症するケースが多いが、妊娠を契機にこれらの異常を指摘されて発見されることもある。ホモ接合体は、上記、表現型から疑われるが、ヘテロ接合体では、炎症、高サイトカイン血症や抗癌剤 (L-asparaginase) 投与などで顕性化する場合がある。原因検索のために、遺伝子とともに、血清アポ CII 濃度、ヘパリン静注後血漿の LPL 活性や蛋白量を測定する。

4 高 HDL-コレステロール血症 (血清 HDL-コレステロール 100 mg/dL 以上の場合)

日本人は高 HDL-コレステロール血症の頻度が高く、一般人口中、1000 人に 1 人程度存在する。HDL

(high-density lipoprotein) 粒子中のコレステロールを LDL などに転送するコレステリルエステル転送蛋白 (cholesteryl ester transfer protein ; CETP) の欠損症は、頻度が高く、高 HDL-コレステロール血症の約半数を

占める⁸⁾。CETP 欠損症が「動脈硬化惹起性なのか全く逆に動脈硬化防御性なのか」については、いまだ明確な結論が出ていないが、CETP 欠損症の集積地域における疫学研究の結果、血清 HDL-コレステロールと虚血性心電図

変化とのあいだに U 字型の関係があること⁹⁾¹⁰⁾(図 2)、最近、欧米で最初が開発された CETP 阻害剤の臨床試験が失敗に終わったことなどから、必ずしも好ましい変化ではなく、動脈硬化性疾患を合併している可能性を考慮して、日常診療にあたる必要がある (<http://j-cetpd.org/index.html>)。

5 低 HDL-コレステロール血症

HDL 粒子産生の必須分子である ABCA1¹¹⁾ の遺伝的欠損症は、タンジール病として知られている。HDL 欠損、オレンジ扁桃、肝脾腫、早発性冠動脈硬化をきたす。また、われわれは、最近、familial intrahepatic cholestasis-1 (FIC1/ATP8B1) が、血清 HDL-コレステロールレベル調節に重要であることを明らかにしている¹²⁾。FIC1 欠損症は、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 (progressive familial intrahepatic cholestasis ; PFIC) や良性反復性肝内胆汁うっ滞症 (benign recurrent intrahepatic cholestasis ; BRIC) として知られているが、低 HDL 血症をきたし、小児期から頸動脈硬化が認めら

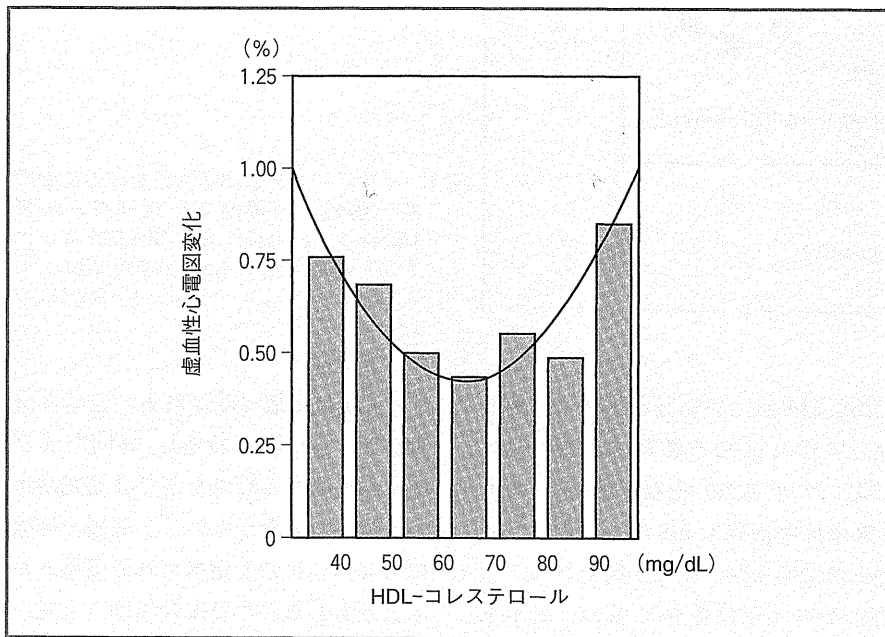


図 2 CETP 欠損症集積地域における疫学研究— HDL-コレステロール値と虚血性心電図変化の関係

(文献 9 より改変引用)

表 1 FIC1 欠損症の血清脂質と頸動脈硬化 脂質プロファイル (単位: mg/dL)

	総コレステロール	中性脂肪	LDL-コレステロール	HDL-コレステロール
FIC1 欠損症	121 ± 7	172 ± 9	84 ± 5	20 ± 3
正常者	142 ± 17	90 ± 22	77 ± 15	51 ± 7

頸動脈硬化 (超音波検査による評価)

	FIC1 欠損症	正常者
IMT (mm)	0.61 ± 0.07 *	0.43 ± 0.03
WS	151 ± 22 **	109 ± 14

* : p < 0.05, ** : p < 0.001.

IMT : intimal medial thickness, WS : wall stiffness。
(文献 13 より改変引用)

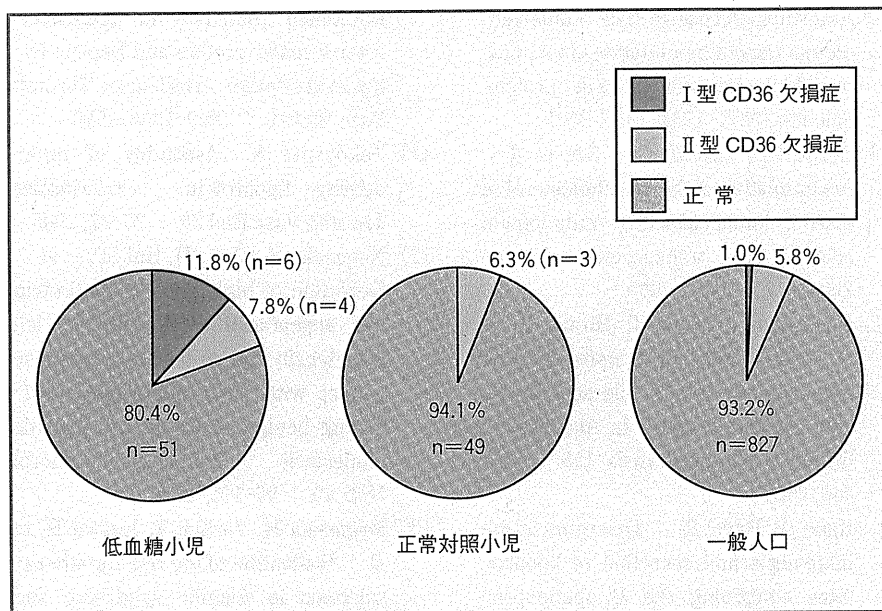


図3 低血糖小児におけるCD36欠損症の頻度

I型CD36欠損症は、小児低血糖のリスクである。

(文献16より改変引用)

れる(表1)¹³⁾。

6 メタボリック症候群

過食や運動不足がメタボリック症候群の後天的原因であることは、よく知られているが、本症候群の遺伝的背景として、日本人の数千人に1人程度存在するCD36欠損症が重要である¹⁴⁾。CD36は心筋細胞、骨格筋において脂肪酸を取り込むための重要なトランスポーターで、成人CD36欠損症では、インスリン抵抗性¹⁵⁾、高脂血症(空腹時、食後)、高血圧などを呈する。また、小児期では、むしろ低血糖症のリスクになる¹⁶⁾(図3)ことも明らかとなり、小児期と壮年期では表現型が大きく異なっており、注意が必要である。CD36欠損症は、心筋がそのエネルギー源である脂肪酸を利用できないため、心筋症、心筋障害との関連が示唆されている。本症は、BMIPPシンチグラムで心臓に取り込みが欠損していることを契機に見出される場合が多い。血小板、単球におけるCD36抗原を検索すること、遺伝子検査することで診断できる¹⁷⁾¹⁸⁾。

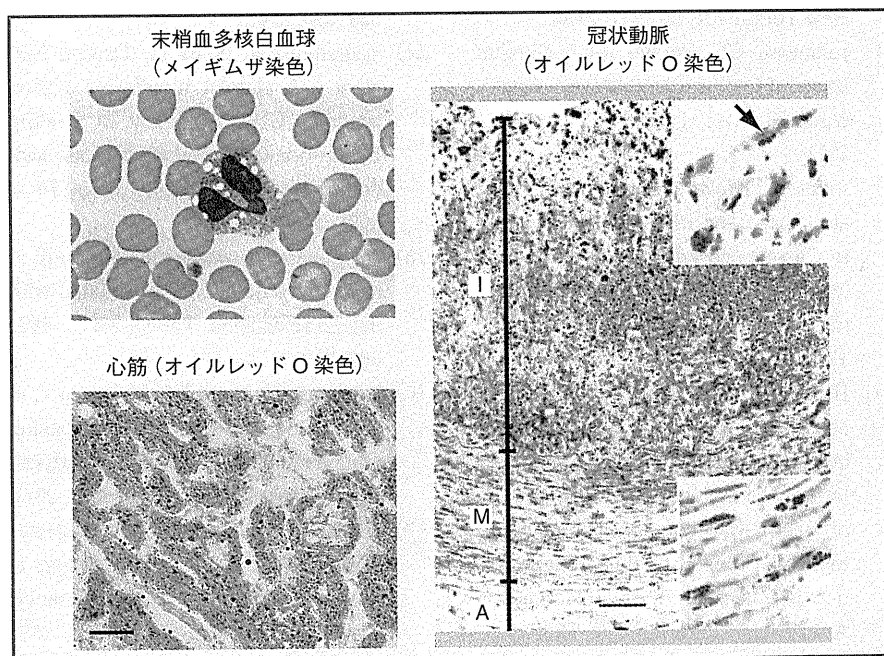


図4

中性脂肪蓄積心筋血管症における多核白血球の空胞化と心筋および冠動脈における中性脂肪の蓄積。

(文献20, 22より改変引用)

(カラーグラビアp2 写真1参照)

脂質蓄積症 (lipid storage diseases)

1 ファブリー病 (Fabry's disease)

ライゾーム酵素である α ガラクトシダーゼの遺伝的欠損の結果、セラミドトリヘキソシドが細胞内に蓄積する。Fabryによって記載された古典的ファブリー病では、神経症状、被角血管腫、角膜混濁などが報告されたが、

わが国において、心機能障害、心肥大をきたす心ファブリー病が発見、報告されている¹⁹⁾。遺伝形式は、X連鎖である。診断は、末梢血の酵素活性測定や遺伝子診断によりなされる。酵素補充療法が開発されている。

2 中性脂肪蓄積心筋血管症

中性脂肪蓄積心筋血管症 (triglyceride deposit cardiomyovasculopathy ; TGCV) は、2008年、わが国の心臓移植症例より見出された新規疾患単位である。心筋および冠動脈にTGが蓄積する結果、重症心不全をきたす。細胞内の代謝異常の結果、罹患臓器にTGが蓄積するため、必ずしも高TG血症をともしない²⁰⁾²¹⁾(図4)。今のところ明らかな原発性TGCVの原因は、細胞内TG分解の必須酵素であるadipose triglyceride lipaseの遺伝的欠損である。末梢血の多核白血球の空胞化は、発症以前から存在し診断に重要である。厚生労働省難治性疾患克服研究事業として、その病態の解明、診断法、治療法が開発が行われている。

文献

- 1) Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS : Familial hypercholesterolemia. In : Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Vale D (eds) : The metabolic basis and molecular basis of inherited disease, vol III. McGraw-Hill, New York, 2001, pp.2863-2914
- 2) Abifadel M, Varret M, Rabes JP, et al : Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 34 : 154-156, 2003
- 3) Garcia CK, Wilund K, Arca M, et al : Autosomal recessive hypercholesterolemia caused by mutations in a putative LDL receptor adaptor protein. *Science* 292 : 1394-1398, 2001
- 4) Berge KE, Tian H, Graf GA, et al : Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science* 290 : 1771-1775, 2000
- 5) Nagasaka H, Miida T, Hirano K, et al : Fluctuation of lipoprotein metabolism linked with bile acid-mediated nuclear receptor in Alagillesyndrome. *Atherosclerosis* 198 : 434-440, 2008
- 6) Kane JP, Havel RJ : Disorders of the biogenesis and secretion of lipoproteins containing the B apolipoproteins. In : Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Vale D (eds) : The metabolic basis and molecular basis of inherited disease, vol III. McGraw-Hill, New York, 2001, pp.2717-2753
- 7) Johansen CT, Hegele RA : Genetic bases of hypertriglyceridemic phenotype. *Curr Opin Lipidol* 22 : 247-253, 2011
- 8) Inazu A, Brown ML, Hesler CB, et al : Increased high-density lipoprotein levels caused by a common cholesteryl ester transfer protein gene mutation. *N Engl J Med* 323 : 1234-1238, 1990
- 9) 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
- 10) 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
- 11) Yokoyama S : Assembly of high-density lipoprotein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26 : 20-27, 2006
- 12) Nagasaka H, Chiba H, Hui SP, et al : Depletion of high-density lipoprotein and appearance of triglyceride-rich low-density lipoprotein in a Japanese patient with FIC1 deficiency manifesting benign recurrent intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 45 : 96-105, 2007
- 13) Nagasaka H, Yorifuji T, Egawa H, et al : Evaluation of the risk for atherosclerosis in Alagille syndrome and progressive familial intrahepatic cholestasis : two congenital cholestatic liver diseases with different lipoprotein metabolisms. *J Pediatr* 146 : 329-335, 2005
- 14) Yamamoto N, Ikeda H, Tandon NN, et al : A platelet membrane glycoprotein (GP) deficiency in healthy blood donors : Naka-platelets lack detectable GPIV (CD36). *Blood* 76 : 1698-1703, 1990
- 15) Miyaoka K, Kuwasako T, Hirano K, et al : CD36 deficiency associated with insulin resistance. *Lancet* 357 : 686-687, 2001
- 16) Nagasaka H, Yorifuji T, Takatani T, et al : CD36 deficiency predisposing young children to fasting hypoglycemia. *Metabolism* 60 : 881-887, 2011
- 17) Hirano K, Kuwasako T, Nakagawa-Toyama Y, et al : Pathophysiology of human genetic CD36 deficiency. *Trends Cardiovasc Med* 13 : 136-141, 2003
- 18) Kashiwagi H, Honda S, Tomiyama Y, et al : A novel polymorphism is glycoprotein IV (replacement of pro-

- line-90 by serine) predominates in subjects with platelet GPIV deficiency. *Thromb Haemost* 69 : 481-484, 1993
- 19) Nakao S, Takenaka T, Maeda M, et al : An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 333 : 288-293, 1995
- 20) Hirano K, Ikeda Y, Zaima N, et al : Triglyceride deposit cardiomyovascularopathy. *N Engl J Med* 359 : 2396-2388, 2008
- 21) Hirano K : A novel clinical entity : Triglyceride deposit cardiomyovascularopathy 16 : 705-709, 2009
- 22) Oshima Y, Hirota H, Nagai H, et al : Images in cardiovascular medicine. Specific cardiomyopathy caused by multisystemic lipid storage in Jordan's anomaly. *Circulation* 106 : 280-281, 2002

循環器病理Ⅱ

3. 循環器疾患をめぐるカレントトピックス
中性脂肪蓄積心筋血管症

平野賢一

病理と臨床・別刷

2011 vol. 29 no. 3

東京／文光堂／本郷