

4. 中性脂肪蓄積心筋血管症

Triglyceride deposit cardiomyovasculopathy (TGCV)

4.1 はじめに

中性脂肪蓄積心筋血管症 (Triglyceride deposit cardiomyovasculopathy, TGCV) は、2008年、我が国の心臓移植症例より見出された新規疾患概念であり、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⁾。ATGL欠損症ホモ接合体は、これまで国内外で、20数例しか報告のない、希少難病である。本稿では、本症の病態、これまで収集しえた臨床像、診断上のポイントについて述べる。

4.2 症例報告

高齢化が進んで行く我が国において、心血管病は今後、さらに重要な課題となる。心臓移植など外科的治療法が推進される一方で、心筋症など重症心疾患の原因を解明し、それに対する治療法を開発していくのはわが国の循環器内科医の使命であると考えられる。

我々は最近、心臓移植待機患者の中から特異な2症例を経験した。いずれも30～40歳代の中年男性。心不全の発症後、わずかに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 (Jordans' anomaly と呼ぶ) が、特徴的であった (図1-A)。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1-B)。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 遺伝子 (ATGL) の塩基配列を検討したところ、本遺伝子の loss of function mutation のホモ接合体であった¹⁾。

4.3 ATGL ノックアウトマウスの表現型

ATGLは、オーストリアグラーツ大学の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。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、数ヶ月で心不全死する。

4.4 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。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

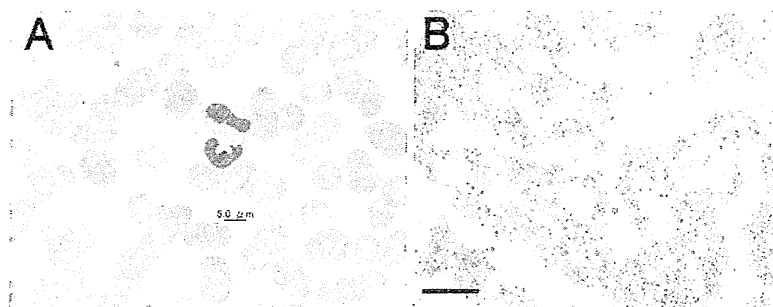


図1 原発性TGCVに認められる多核白血球の空胞化 (A) と心筋細胞における脂肪蓄積 (B) (口絵8参照) (文献1より改変引用)

A 末梢血多核白血球 (メイギムザ染色)

B 心筋 (オイルレッドO染色)

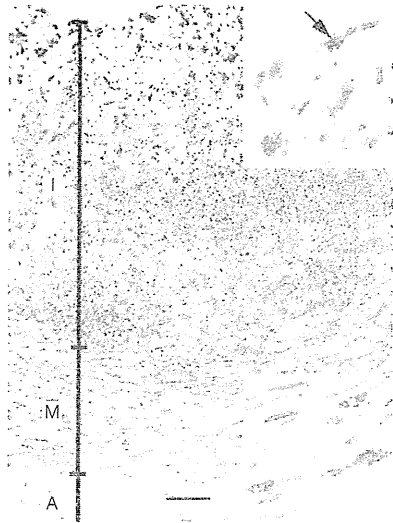


図2 冠動脈病理学的所見 (オイルレッドO染色)
(口絵9参照) (文献1より改変引用)
I: 内膜, M: 中膜, A: 外膜
右上挿入図: 内皮細胞の泡沫化 右下挿入図 Bar 50 μm

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キャ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、新規疾患概念、中性脂肪蓄積心筋血管症と命名して報告した。

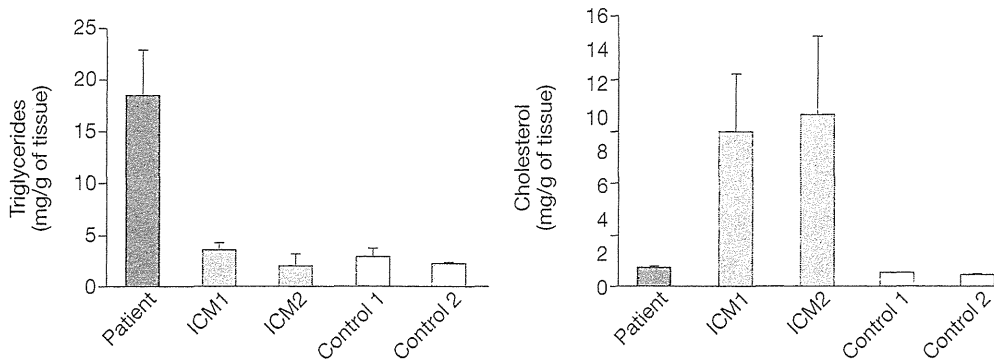


図3 冠動脈の中性脂肪含量 (左) とコレステロール含量 (右) (文献1より改変引用)
Patient: TGCV 症例 ICM: Ischemic Cardiomyopathy (虚血性心筋症) の摘出心 Control: 非心臓死した症例の摘出心

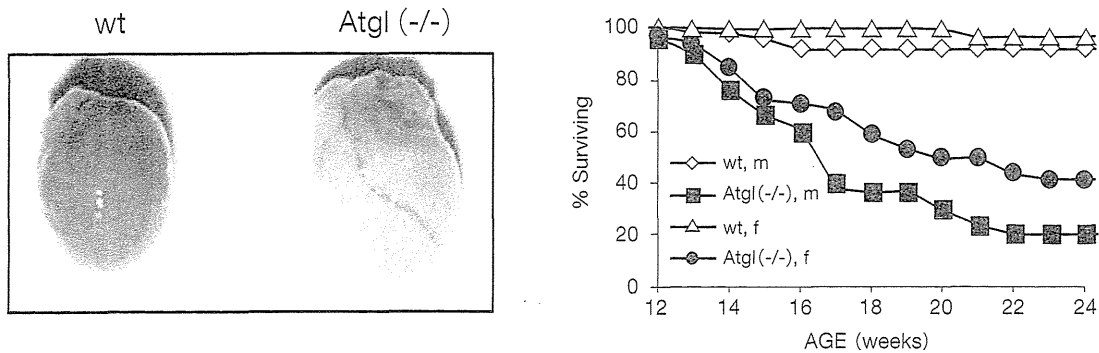


図4 ATGL ノックアウトマウスの心臓と生存曲線 (口絵10参照) (文献3より改変引用)

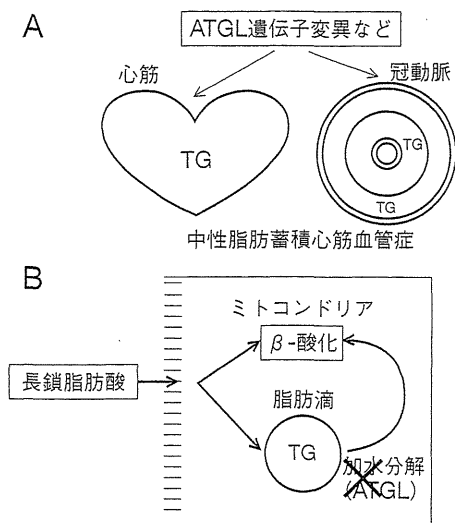


図5 TGCVの病態(仮説)
(文献2より改変引用)

4.5 原発性TGCV (ATGL欠損症)の臨床像について

4.5.1 ホモ接合体について

これまでのところ、原発性TGCVであるATGL欠損症ホモ接合体は、我が国で8例^{1,4-6)}、海外で16例⁷⁻¹⁰⁾が見出された。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、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、24例中15例。男女に分けると、男性で9例中、9例。女性で、15例中6例であり、男性では、心病変が必発で、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、我が国の症例では、8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。4例はすでに心臓死、2例は心臓移植を受けており、特に我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。

診断上のポイントを下に示す(表1)。

1. 末梢血多核白血球の空胞化(Jordans' 奇形と呼ぶ)は、心症状の発現以前から認められる。ホモ接合体では、多核白血球のほぼ100%に脂肪蓄積があり、診断的意義が高い。
2. 心筋生検或いは心臓CTによって、脂肪蓄積を証明する。質量顕微鏡で、TGの同定を行うことも可能である。
3. 遺伝子解析で確定診断しえる。
4. 鑑別診断および注意点：これまでの症例は、拡張型心筋症、肥大型心筋症と診断されていることが多い。病初期には、心筋生検などで心筋細胞内の脂肪蓄積、空胞が明瞭でなく、錯綜配列を伴っている場合がある。

冠動脈造影では、本症に認められるびまん性病変が有意狭窄を持たず、異常なしと判断されている場合がある。

4.5.2 ヘテロ接合体について

我々は、本症の集積する地域集団を発見した。現時点の情報として、ヘテロ接合体はホモ接合体ほどの重症な脂肪蓄積、心不全やミオパチーは呈さず、常染色体性劣性遺伝形式と考えられる。今後、さらに情報を収集していく予定である。

表1 原発性TGCV (ATGL欠損症ホモ接合体)の診断のためのポイント

臨床像： 成人発症の心不全、不整脈、虚血性心疾患
 検査所見：末梢血の多核白血球の空胞化 (Jordans' 奇形)
 心臓CT：びまん性、貫壁性の低CT値
 心筋生検：心筋細胞質内の多数の泡沫状の空胞
 オイルレッドOなど脂肪染色陽性
 可能ならば、質量顕微鏡などでTGの同定
 ATGL遺伝子解析→確定診断

鑑別診断および注意点：

- 1) DCM、ARVC、HCMなどとの鑑別が重要。
- 2) 本症のびまん性の冠動脈硬化は、血管造影において有意狭窄を伴わず、異常なしと判断されている場合がある。
- 3) 心筋生検が有用であるが、HCMやDCMと鑑別が困難な例があり、多核白血球の空胞化は、診断的意義が極めて高い。

4.6 本症の治療

心不全、不整脈などについては、これまでの通常の治療法が行われてきている。我々は、本症における中性脂肪蓄積を制御するための治療法として、中鎖脂肪酸を含む特異的栄養療法を開発し、大阪大学医学部附属病院倫理委員会の承認を得て、自主研究を行っている。本栄養療法は、ATGLKO マウスにおいても効果を検証している。酵素欠損症であることから、酵素補充療法等の開発が理想的とも考えられるが、今のところ製薬会社を動機づけられるだけの症例数がグローバルにみてもまだ同定されていない。たとえ、開発に着手したとしても、新規医薬品開発には10数年は必要であるのが通常であり、栄養療法は、本症に遭遇した臨床医が現在すぐおこなえる治療法の一つとして重要ではないかと考えている。さらなる情報の収集のため、TGCV 研究会を

立ち上げるとともに、平成23年11月に、第1回TGCV 国際シンポジウムを開催するなど、国際協力体制の構築に努めている。

文献

- 1) Hirano K, et al: N Engl J Med **359**: 2396-8, 2008
- 2) Hirano K: J Atheroscler Thromb **16**: 702-5, 2009
- 3) Haemmerle G, et al: Science **312**: 734-7, 2006
- 4) Ohkuma A, et al: Neuromuscul Disord **18**: 671-4, 2008
- 5) Kobayashi K, et al: J Clin Endocrinol Metab **93**: 2877-84, 2008
- 6) Akiyama M, et al: Muscle Nerve **36**: 856-9, 2007
- 7) Fischer J, et al: Nat Genet **39**: 28-30, 2007
- 8) Campagna F, et al: Biochem Biophys Res Commun **377**: 843-6, 2008
- 9) Akman H, et al: Neuromusc Dis **20**: 397-402, 2010
- 10) Reilich P, et al: J Neurol **258**: 1987-97, 2011

(平野賢一)

ATGL 欠損症

SUMMARY

アディポーストリグリセリドリパーゼ (ATGL, 別名 PNPLA2) は、主に心臓、骨格筋、脂肪組織などで高発現し、細胞内中性脂肪 (TG) の加水分解の第1段階を担う重要な酵素である。この酵素反応により産生される脂肪酸は、エネルギー源として利用される。したがって、本遺伝子が欠損すると細胞内に TG が蓄積する (脂肪毒性) とともに、細胞はエネルギー不全に陥る。

世界で最初の ATGL 欠損症 (OMIM *609059) は、2007年 Fischer らによって、ミオパチーを呈する3例が報告された¹⁾。2008年に筆者らは、日本の心臓移植症例から心筋および冠動脈に TG が蓄積する ATGL 欠損症例を見だし、中性脂肪蓄積心筋血管症 (TGCV) と命名、報告した^{2,3)}。ATGL 欠損症では、心症状、ミオパチーとも重症例が多く、早期の発見のための診断法の確立と治療法開発が重要である。

代謝障害と病態

TG はグリセロールに3つある水酸基に脂肪酸がそれぞれエステル結合したものである。細胞内に貯蔵された TG は、空腹時や運動時などエネルギー不足の際に脂肪酸とグリセロールに加水分解される。脂肪酸は、ミトコンドリアにおいてβ酸化され、生合成された ATP は、エネルギー源として利用される。ATGL は、細胞内で TG をジアシルグリセロール (DG) と脂肪酸に分解する酵素である⁴⁾ (図1)。ATGL 欠損症では心筋細胞、骨格筋細胞において、細胞内の TG を分解できず、細胞内に蓄積する (lipotoxicity) ことにより (図2)、細胞のエネルギー不全を引き起こすと考えられる。本症は、細胞内 TG 分解の異常症であることから、血清 TG 値と組織 TG 含量が必ずしも相関しない特徴がある。

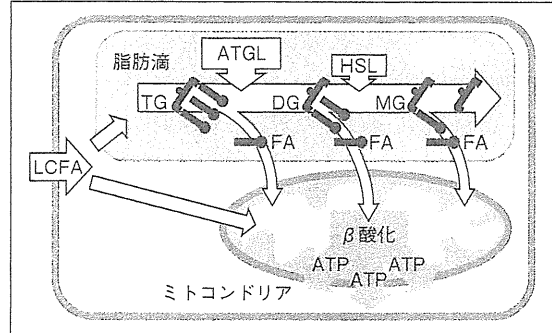


図1 細胞内 TG 分解とエネルギー産生

LCFA: 長鎖脂肪酸, HSL: ホルモン感受性リパーゼ, TG: トリグリセリド, DG: ジグリセリド, MG: モノグリセリド, FA: 遊離脂肪酸。

臨床症状

これまでのところ、ATGL 欠損症ホモ接合体は、日本で6例、海外で16例が見いだされている。細胞内での TG 蓄積が進行するに伴い、重度の心不全、不整脈、虚血性心疾患を呈する。男性では心病変が必発で、発症年齢も若く重篤である。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、これらとの鑑別診断は重要である。また、日本の症例では6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。4例はすでに心臓死、2例は心臓移植を受けており、日本の症例では心症状が重く、突然死する症例が多い。中性脂肪の蓄積による動脈硬化は、びまん性で、血管壁の全層に泡沫細胞が観察されるのが特徴である (図2c)。

診断

①一般検査: これまでのところ、血清 TG 値など一般生化学的検査に異常は見いだされていない。カルニチンレベルも正常である。末梢血塗抹標本における白血球の空胞化 (Jordans' 奇形, 図2a) が、ホモ接合体では心症状発症以前から多核白血球のほぼ100%に認められるため、診断的意義が非常に高いと考えられる。現在、血液自動分析機による簡便なスクリーニン

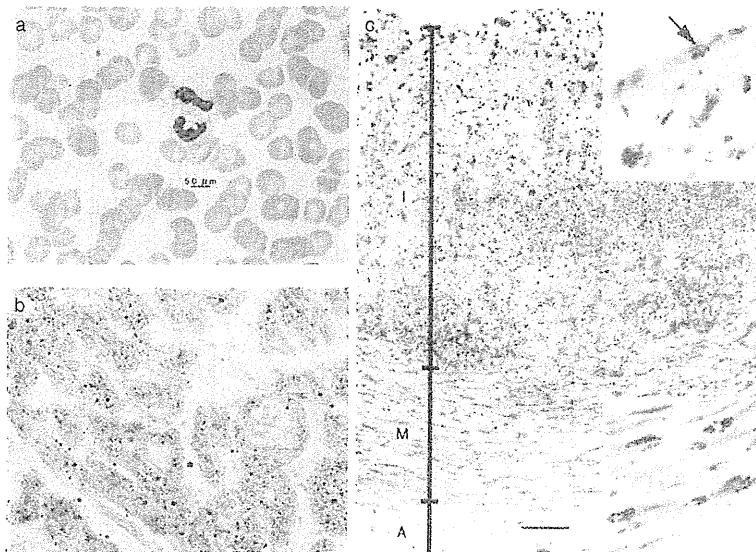


図2 TGCV症例における脂質の蓄積
 a:末梢血多核白血球 (May-Giemsa 染色)
 b:心筋 (オイルレッドO 染色)
 c:冠動脈 (オイルレッドO 染色)
 I: 内膜, M: 中膜, A: 外膜, バー: 50 μm
 右上挿入図: 内皮細胞の泡沫化
 右下挿入図: 中膜血管平滑筋細胞の泡沫化
 (Hirano K, et al. 2008²⁾)

グ方法の開発が進められている。

②特殊検査: 心筋生検組織サンプルにおけるオイルレッドO染色などによって、心筋への脂肪蓄積が観察される(図2b)。拡張型心筋症、肥大型心筋症との鑑別に有用である。

③確定診断: ATGL遺伝子の変異の解析を行う。現在、8種類の遺伝子変異が報告されている。

④小児期の情報: 現在までのところ、小児期における情報はほとんどない。これまで最も若年の報告例は、米国の19歳女性である³⁾。この症例は、心筋、骨格筋にTG蓄積を認めるものの、心症状や筋力低下はまったく認められていない。

■ 治療法の開発

筆者らは本症に対して、中鎖脂肪酸を含む特異的栄養療法を開発し、大阪大学医学部附属病院において自主研究を行っている。このTGCV栄養療法はATGL遺伝子ノックアウトマウスを使った検証実験を実施するなど、臨床応用をめざして開発を進めている。

■ 予後

ATGL遺伝子欠損のホモ接合体では、細胞内TG蓄

ひとくちメモ

心臓のエネルギー源は脂肪酸

脳をはじめ多くの臓器や細胞は、グルコースをエネルギー源として利用する。しかし心臓は、主なエネルギー源として脂肪酸を利用する。1分子のグルコースからは38分子のATPが産生されるが、1分子の脂肪酸からはグルコースの3~4倍のATPを合成することができるため、ATPを大量に消費する心臓にとって、脂肪酸のほうがエネルギー源として好都合である。

積の進行に伴い、若年から重度な心病変を呈するほか、四肢のミオパチーが現れるとQOLに大きく影響する。心症状の発症から数年~十数年で死に至る例が報告されており、死亡時の年齢は20~60代である。

●文献

- 1) Fischer J, et al. Nat Genet 2007; 39: 28-30.
- 2) Hirano K, et al. N Engl J Med 2008; 359: 2396-8.
- 3) Hirano K. J Atheroscler Thromb 2009; 16: 702-5.
- 4) Zimmermann R, et al. Science 2004; 306: 1383-6.
- 5) Akman HO, et al. Neuromuscul Disord 2010; 20: 397-402.

(平野賢一, 鈴木 朗)

今注目されている中鎖脂肪酸とは

はじめに

心臓のエネルギー源は、長鎖脂肪酸 long chain fatty acids (LCFA) が約7割を占めると考えられている。脂肪細胞が、LCFA を取り込んで中性脂肪(トリグリセリド triglyceride : TG)として貯蔵するのは異なり、心筋細胞はLCFA を取り込むものの、ただちに利用し、TG はほとんど合成・貯蔵されないと考えられてきた。しかしながら近年、脂肪細胞から見出された中性脂肪分解酵素 adipose triglyceride lipase (ATGL, 別名 PNPLA2) が心臓にも存在し(図1)¹⁾、その欠損はヒト、マウスにおいて細胞内における著しい脂肪蓄積と重症心血管病をきたすことが明らかになったことから、心血管細胞においてもTG合成系は存在すること、合成されたTGは、生理状態ではただちに分解してエネルギー源となっている可能性が明らかとなってきた。一方、母乳中などに多く存在する中鎖脂肪酸 medium chain fatty acids(MCFA)は、LCFA とは代謝が異なり、「貯まりにくくて燃焼しやすい脂肪」として知られている。

本稿ではMCFAの基礎知識、これまで明らかになってきた代謝異常症への利用、最後に循環器疾患への応用の可能性について言及する。

1 中鎖脂肪酸の栄養学的特徴

MCFAは、炭素数6~12の飽和脂肪酸であり、母乳や牛乳、あるいは天然のバーム油やココナッツ油に含まれている。MCFAはLCFAと消化吸収経路が異なることが知られており、MCFAトリグリセリド(MCT)として摂取された後、胃リパーゼと胃酸により大半が加水分解され、LCFA

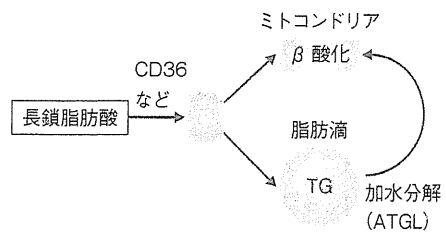


図1 細胞内の中性脂肪(TG)含量の調節因子(文献1)より引用改変)

より速く吸収される。その後、門脈に移行し、肝臓ですばやくβ酸化を受け代謝される。MCFAはカイロミクロンを形成しないため、食後中性脂肪の上昇を抑えると同時に、食後誘発性体熱産生を亢進し、エネルギーとして代謝される²⁾。

2 代謝異常とMCT

a. 未熟児や術後患者の栄養補給

MCTは胃内で分解されるため膵臓リパーゼによる分解が必要なく、また、門脈からすばやく吸収されることから胆汁酸も必要としない。したがって1960年代頃から、消化吸収機能が発達していない未熟児の栄養補給や、手術後の消化吸収機能が回復していない患者の栄養補給に使用されてきた。

b. 体脂肪蓄積抑制作用

ヒトにおいて、MCT油を9g含む食事を3ヵ月間摂取することによる体脂肪抑制効果が報告されているが、MCTとLCFAトリグリセリド(LCT)を酵素でエステル交換して得られたMLCT油においてはさらなる体脂肪蓄積抑制効果が得られた³⁾。ラットを用いた研究においても、同量のMCTとMLCT油摂取後の脂肪酸化および脂肪合成の酵素活性を比較すると、β酸化能は両者に違いはな

かったが、MLCTのほうが脂肪酸合成能が低いために体脂肪蓄積抑制効果が大きくなることが示唆された。

c. 高齢者の低栄養改善

MCTは前述したように1960年代より、主に消化吸収機能が劣った未熟児や術後の栄養補給に使われてきた。近年、高齢者の低栄養が問題になってきており、その要因の1つに消化吸収機能の低下が考えられている。そこで、青山らはMCTが高齢者の栄養補給にも有効ではないかと考え、低栄養の指標である血中アルブミンが3.7 mg/dl以下の高齢者を対象に投与試験を行った。その結果、MCTを投与した群で、アルブミン値の改善とそれに伴う体重増加がみられた⁴⁾。

3 循環器疾患への応用の可能性

近年、心筋細胞のエネルギー利用の機序とその異常に基づく循環器疾患の病態が明らかになってきた。図1に、生理的状態における心筋細胞のLCFA利用の分子機構を示す。この経路が破綻している循環器疾患では、MCFAは代替エネルギーとして利用できる可能性がある。

以下、筆者らが2008年にわが国の心臓移植症例より見出した新規疾患概念である中性脂肪蓄積心筋血管症 triglyceride deposit cardiomyovasculopathy (TGCV) に関して述べる。

原発性TGCVは、細胞内TGの加水分解の第一段階を担うATGLの遺伝的欠損のため、心筋、冠動脈にTGが蓄積することにより(図2)、重度の心不全、不整脈、虚血性心疾患を呈する難病である^{1,5)}。ATGL欠損症ホモ接合体は、心症状の発症から数年~十数年で死に至る例が報告されているため、本症の早期診断は重要である。

本症で観察される冠動脈硬化は、①コレステロールではなく中性脂肪が蓄積する、②血管壁の全層にTGが蓄積した泡沫細胞が観察される、③組織中のTG含量と血清TG値が必ずしも相関しない、という特徴を有する。末梢血多核白血球の

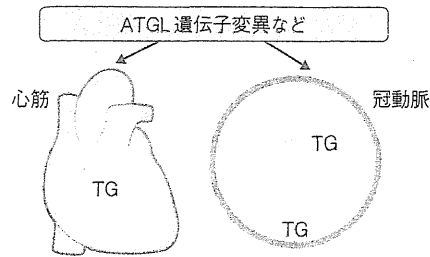


図2 中性脂肪蓄積心筋血管症(文献1)より引用改変)

空胞化(Jordans' anomaly)は、心症状の発現以前からホモ接合体のほぼ100%に認められ、診断的意義が非常に高い。現在のところ国内外で30症例が報告されているが、今後、診断方法や検査方法が確立されるに伴い、心不全や心筋症と診断されている患者の中から、さらに多くのTGCV患者が見つかるものと予想される。

平野らは、本症における心血管への中性脂肪蓄積を制御するための治療法として、MCFAを含む特異的栄養療法を開発し、大阪大学医学部附属病院倫理委員会の承認を得て自主研究を行っているほか、TGCVのモデルマウスであるATGL-KOマウスにおいても効果を検証中である。この栄養療法は本症に遭遇した臨床医が、現在すぐ行える治療法の1つとして重要であると考えている。

◎文献

- 1) Hirano, K et al: A novel clinical entity: triglyceride deposit cardiomyovasculopathy. J Atheroscler Thromb 2009; 16: 702-705
- 2) Scheig, R et al: Hepatic metabolism of 1-14C octanoic and 1-14C palmitic acids. J Am Oil Chem Soc 1968; 45: 31-33
- 3) Kasai, M et al: Effect of dietary medium- and long-chain triacylglycerols (MLCT) on accumulation of body fat in healthy humans. Asia Pac J Clin Nutr 2003; 12: 151-160
- 4) 野坂直久ほか: タンパク・エネルギー低栄養(PEM)のリスクを保有する高齢者における中鎖脂肪酸摂取が血清アルブミン値に及ぼす影響. 日臨栄会誌 2010; 32: 52-61
- 5) Hirano, K et al: Triglyceride deposit cardiomyovasculopathy. N Engl J Med 2008; 359: 2396-2398

(平野賢一・青山敏明)

中性脂肪蓄積心筋血管症

Triglyceride deposit cardiomyovasculopathy (TGCV)



平野賢一(写真) 鈴木 朗

Ken-ichi HIRANO and Akira SUZUKI

大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学, 同バイオ関連多目的研究施設 CNT 研究室

◎中性脂肪蓄積心筋血管症(TGCV)は、わが国の心臓移植症例より見出された新規疾患概念であり、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。原発性TGCVの原因はadipose triglyceride lipase(ATGL)の遺伝的欠損であり、そのホモ接合体は心症状の発症から数年~10数年で死に至る例が報告されている。細胞内への中性脂肪(トリグリセリド: TG)の蓄積の進行に伴い、若年から重度な心臓病変を呈するほか、四肢のミオパチーが現れると患者のQOLに大きく影響するため、本症の診断は重要である。これまでのところATGL欠損症ホモ接合体はわが国で8例、海外で16例が見出されているが、今後疾患概念、診断方法や検査方法が確立されるに伴い、心不全や心筋症と診断されている患者のなかから、さらに多くのTGCV患者が見つかるものと予想される。本稿では本症の病態、臨床像、診断上のポイントについて述べる。



Key word : 中性脂肪蓄積心筋血管症(TGCV), adipose triglyceride lipase(ATGL), 心臓移植

高齢化が進んでいくわが国において心血管病も増加しており、治療法の開発は重要な課題となってきた。心臓移植など外科的治療法が推進される一方で、心筋症など重症心疾患の原因を解明し、それに対する内科的治療法や予防法の開発は重要である。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概念であり、心筋細胞、冠状動脈硬化巣に中性脂肪(triglyceride: TG)が蓄積する結果、重症心不全、不整脈をきたす難病である^{1,2)}。これまでのところ明らかなTGCVの原因遺伝子は、細胞内TG分解の必須酵素であるadipose triglyceride lipase(ATGL)である^{3,4)}。ATGL欠損症ホモ接合体は心症状の発症から数年~10数年で死に至る例が報告されており、その診断は重要である。

本稿では本症の病態、臨床像、診断上のポイント

について述べる。

中性脂肪蓄積心筋血管症(TGCV)の症例提示

著者らは最近、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歳代の中年男性で、心不全の発症後わず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(Jordans' anomaly とよぶ)が特徴的であった(図1-A)。血清脂質やカルニチンレベルは正常値を示し、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、残存心筋細胞内にオイルレッドO染色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1-B)。冠状脈には求心性

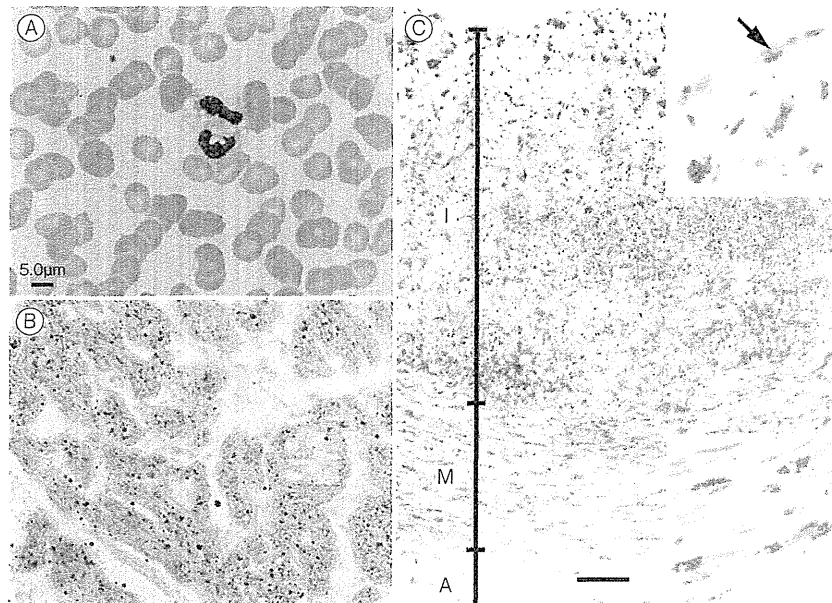


図 1 TGCV症例における脂質の蓄積¹⁾

- A : 末梢血多核白血球(May-Giemsa 染色).
 B : 心筋(オイルレッド O 染色).
 C : 冠動脈(オイルレッド O 染色), I : 内膜, M : 中膜, A : 外膜, bar=50 μm, 右
 上挿入図 : 内皮細胞の泡沫化, 右下挿入図 : 中膜血管平滑筋細胞の泡沫化.

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 1-C)。

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、TG の蓄積であった。この病態の分子機構を解明する目的で、細胞内 TG 分解の必須酵素である adipose triglyceride lipase 遺伝子(ATGL)の塩基配列を検討したところ、本遺伝子の loss of function mutation のホモ接合体であった¹⁾。

ATGLとは

Adipose triglyceride lipase(ATGL; 別名 PNPLA2)はグラーツ大学(オーストリア)の Zechner らによって発見された、504 個のアミノ酸からなる細胞内 TG 分解の律速酵素である。主として脂肪細胞、心筋細胞、骨格筋細胞精巢に発現している⁴⁾。細胞内の脂肪滴に貯蔵されている TG は、最初に ATGL によって加水分解され、ジグリセリド(DG)となる。さらに、DG はホルモン感受性リパーゼ(HSL)によって加水分解され、モ

ノグリセリド(MG)となり、モノグリセリドリパーゼによって最終的にグリセロールになる。それぞれの反応で生じた脂肪酸(FA)と、細胞外から取り込んだ長鎖脂肪酸(LCFA)はミトコンドリアでβ酸化される。β酸化の結果、多量に生合成したアデノシン三リン酸(ATP)は細胞のエネルギーとして利用される(図 2;「サイドメモ」参照)。

ATGL遺伝子改変動物

Zechner らは ATGL ノックアウトマウス(ATGL-KO)を開発し、その表現型を解析したところ³⁾、マウス心臓には TG が著しく蓄積し、生後数カ月で心不全死した。ATGL-KO は寒冷下での体温維持能力が低下した。このことは脂肪酸からのエネルギー産生に ATGL が重要であることを示している。さらに、Ahmadian らの報告によると、ATGL を脂肪細胞特異的にノックアウトしたマウスでは、脂肪細胞の大型化や UCP-1 遺伝子の発現低下といった褐色脂肪細胞の白色脂肪細胞化が観察されたことから、熱産生に重要な褐色脂肪細胞の形質発現に ATGL が重要な役割を果

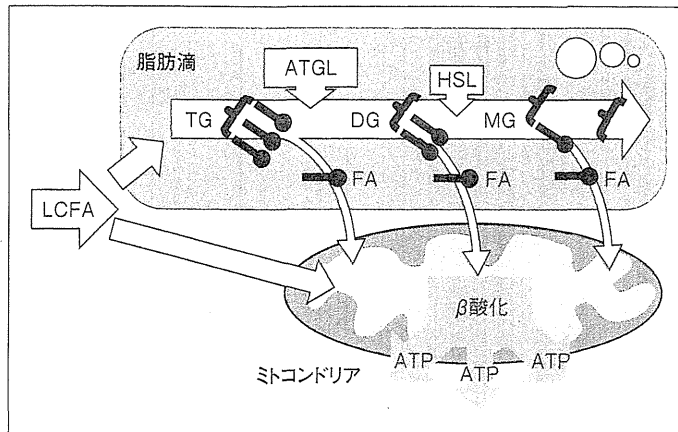


図 2 細胞内TG分解とエネルギー産生

LCFA : long-chain fatty acid, TG : triglyceride, DG : diglyceride, MG : monoglyceride, FA : free fatty acid, ATP : adenosine triphosphate.

たしていることが推察されている⁵⁾。このことは ATGL-KO において肩甲骨周囲の脂肪組織が離乳時(4週)の時点ですでに白色脂肪化していたことから、ATGLの欠損が褐色脂肪細胞の分化に影響を与えている可能性が考えられる(図3)。

TGCVの病態

本症例では、細胞内 TG 分解酵素である ATGL が欠損することによって細胞内に TG が蓄積し、心不全と動脈硬化を呈したと考えられる。

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

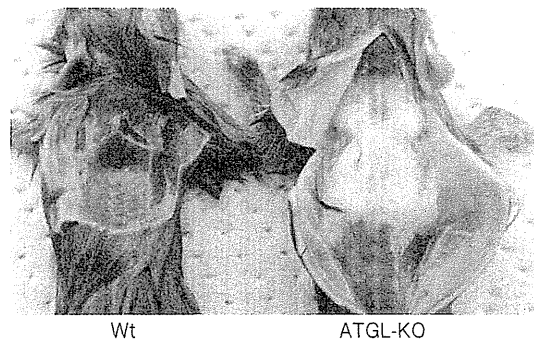


図 3 ATGL-KOマウス肩甲骨周囲脂肪(4w)

(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。

これに対し TGCV で観察された動脈硬化は、①コレステロールではなく TG 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 TG 値は正常であった、④細胞内 TG 分解酵素の遺伝的欠損が原因、⑤動脈硬化病巣は限局的でなく、冠動脈全体にびまん性に狭窄が起こっていた、という点で特異的であり、コレステロール蓄積型の動脈硬化とは異なった病態を示す。

サイドメモ

心臓のエネルギー源は？

脳をはじめ多くの臓器や細胞はグルコースをエネルギー源として利用している。しかし、日夜休まず拍動している心臓はおもなエネルギー源として脂肪酸を利用している。1分子のグルコースからは38分子のATPが産生されるが、1分子の脂肪酸からはグルコースの3~4倍のATPを合成することができるため、つねにATPを大量に消費する心臓にとってはグルコースより脂肪酸をエネルギー源とする方がより好都合である。

原発性TGCV(ATGL欠損症)の臨床像

1. ホモ接合体

これまでのところ、原発性TGCVであるATGL欠損症ホモ接合体はわが国で8例^{1,6-9)}、海外で16例¹⁰⁻¹⁵⁾が見出されている。ATGL欠損症は2007年にFischerらによりmild myopathyとして報告された例のように、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24例中15例で、男女別でみると男性が9例中9例、女性では15例中6例である。男性では心病変が必発で、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を、女性では肥大型心筋症を呈する傾向にあり、これらとの鑑別診断が重要である。また、わが国の症例では8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。そのうち4例はすでに心臓死、2例は心臓移植を受けており、とく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。

原発性TGCVの診断上のポイントを以下に示す。

- ① 末梢血多核白血球の空胞化(Jordans'anomaly)は心症状の発現以前から認められる。ホモ接合体では多核白血球のほぼ100%に脂肪蓄積が認められ、診断的意義が非常に高い(図1-A)。
- ② 心筋生検あるいは心臓CT撮影によって脂肪蓄積を証明する。質量顕微鏡を用いて蓄積したTGの同定を行うことも可能である¹⁶⁾。
- ③ 遺伝子解析による確定診断を行う。
- ④ 鑑別診断および注意点：これまでの症例は、拡張型心筋症、肥大型心筋症と診断されていることが多い。病初期には心筋生検などで心筋細胞内の脂肪蓄積や空胞が明瞭でなく、心筋細胞の錯綜配列を伴っている場合がある。冠動脈造影では本症に認められるびまん性病変が有意狭窄をもたず、“異常なし”と判断されている場合がある。

2. ヘテロ接合体

著者らはわが国において本症の集積する地域集団を見出した。現時点の情報としてヘテロ接合体は、ホモ接合体ほどの重症な脂肪蓄積、心不全やミオパチーは呈さず、常染色体性劣性遺伝形式と

考えられる。しかし、ヘテロ型変異と他の遺伝子異常や生活習慣変化との相互作用などはまったく不明であり、今後さらに情報を収集していく予定である。

TGCVの治療

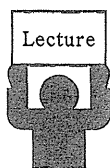
心不全、不整脈などについてはこれまで通常の治療法が行われてきている。著者らはTGCVにおける心血管へのTG蓄積を制御するための治療法として中鎖脂肪酸(MCT)を含む特異的栄養療法を開発し、大阪大学医学部附属病院倫理委員会の承認を得て自主研究を行っている。本栄養療法はATGL-KOマウスにおいても効果を検証している。栄養療法は、本症に遭遇した臨床医が現在すぐ行える治療法のひとつとして重要であると考えている。また、さらなる情報・症例の収集のため、著者を中心としてTGCV研究会を立ち上げるとともに、2011年11月には第1回TGCV国際シンポジウムを開催するなど、国際研究協力体制の構築に努めている。

文献

- 1) Hirano, K. 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. et al.: Defective lipolysis and altered energy metabolism in mice lacking adipose triglyceride lipase. *Science*, **312**: 734-737, 2006.
- 4) Zechner, R. et al.: Adipose triglyceride lipase and the lipolytic catabolism of cellular fat stores. *J. Lipid Res.*, **50**: 3-21, 2008.
- 5) Ahmadian, M. et al.: Desnutrin/ATGL is regulated by AMPK and is required for a brown adipose phenotype. *Cell Metab.*, **13**: 739-748, 2011.
- 6) Ohkuma, A. et al.: Distal lipid storage myopathy due to PNPLA2 mutation. *Neuromuscul. Disord.*, **18**: 671-674, 2008.
- 7) Kobayashi, K. 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.
- 8) Akiyama, 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.
- 9) Ando, S. et al.: Vasospastic angina in patients with systemic triglyceride storage disease With Jor-

- dans' anomaly and cardiomyopathy. *Jpn. Circ. J.*, **60** : 124-129, 1996.
- 10) Fischer, J. et al.: The gene encoding adipose triglyceride lipase (PNPLA2) is mutated in neutral lipid storage disease with myopathy. *Nat. Genet.*, **39** : 28-30, 2007.
 - 11) Campagna, 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.
 - 12) Akman, H. et al.: Neutral lipid storage disease with subclinical myopathy due to a retrotransposal insertion in the PNPLA2 gene. *Neuromusc. Dis.*, **20** : 397-402, 2010.
 - 13) Coassin, S. et al.: Investigation and functional characterization of rare genetic variants in the adipose triglyceride lipase in a large healthy working population. *PLoS Genet.*, **6** : 12, 2010.
 - 14) Reilich, P. et al.: The phenotypic spectrum of neutral lipid storage myopathy due to mutations in the PNPLA2 gene. *J. Neurol.*, **258** : 1987-1997, 2011.
 - 15) Chen, J. 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.
 - 16) Zaima, N. et al.: Imaging mass spectrometry-based histopathologic examination of atherosclerotic lesions. *Atherosclerosis*, **217** : 427-432, 2012.

* * *



解説

中性脂肪蓄積心筋血管症*

平野 賢一**

Key Words : triglyceride, cardiomyovasculopathy, heart failure, atherosclerosis, cardiomyopathy

はじめに

中性脂肪蓄積心筋血管症(triglyceride deposit cardiomyovasculopathy : TGCV)は, 2008年, わが国の心臓移植症例より見出された新規疾患概念であり, 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⁾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⁾. ATGL欠損症ホモ接合体は, 心症状の発症から数年~十数年で死に至る例が報告されており, その診断は重要である. 本稿では, 本症の病態, 臨床像, 診断上のポイントについて述べる.

症例報告

高齢化が進んでいくわが国において, 心血管病は今後, さらに重要な課題となる. 心臓移植など外科的治療法が推進される一方で, 心筋症など重症心疾患の原因を解明し, それに対する治療法を開発していくのはわが国の循環器内科医の使命であると考ええる.

われわれは最近, 心臓移植待機患者の中から特異な2症例を経験した.

いずれも30~40歳代の中年男性. 心不全の発症後, わず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(Jordans'奇形と呼ぶ)が特徴的であった(図1-A). 血清脂質やカルニチンレベルは正常値を示した.

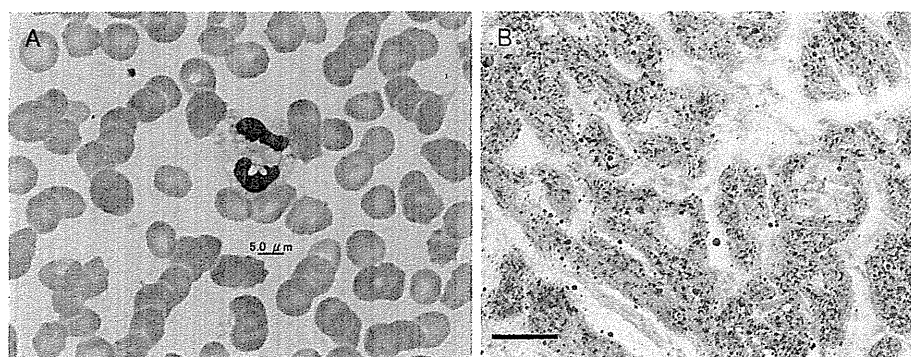


図1 末梢血多核白血球(メイギムザ染色 : A)と心筋(オイルレッド O 染色 : B)
(文献¹⁾より改変引用)

* Triglyceride deposit cardiomyovasculopathy (TGCV).

** Ken-ichi HIRANO, M.D., Ph.D.: 大阪大学大学院医学系研究科内科学講座循環器内科学(〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2); Department of Cardiovascular Medicine, Graduate School of Medicine, Osaka University, Suita, Osaka 565-0871, JAPAN

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1-B)。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、中性脂肪の蓄積であった(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ATGLの塩基配列を検討したところ、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・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ノックアウト(KO)マウスを開発し、その表現型を解析した³⁾。図4に示すように、マウス心臓には中性脂肪が著しく蓄積し、このマウスは生後数か月で心不全死する。

本症の病態

本症の病態をまとめると以下ようになる。

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

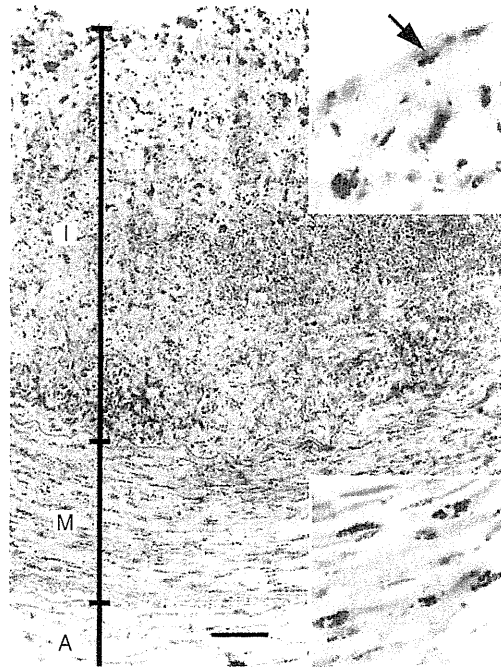


図2 冠動脈病理学的所見(オイルレッドO染色)
I: 内膜, M: 中膜, A: 外膜, 右上挿入図: 内皮細胞の泡沫化, 右下挿入図: 中膜の泡沫化. Bar 50µm
(文献¹⁾より改変引用)

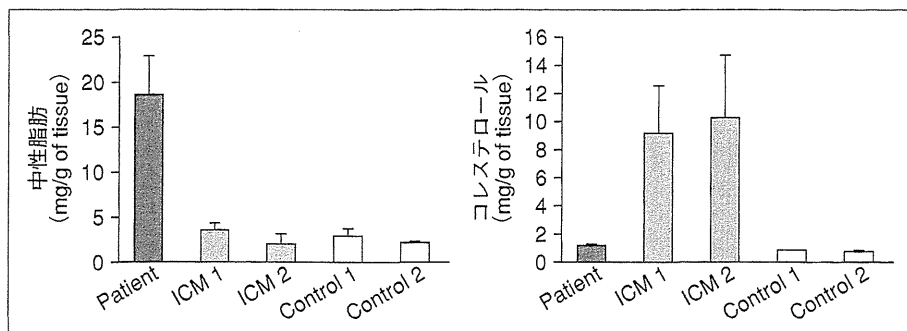


図3 冠動脈の中性脂肪含量(左)とコレステロール含量(右)
Patient: TGCV症例, ICM: ischemic cardiomyopathy(虚血性心筋症)の摘出心, Control: 非心臓死した症例の摘出心
(文献¹⁾より改変引用)

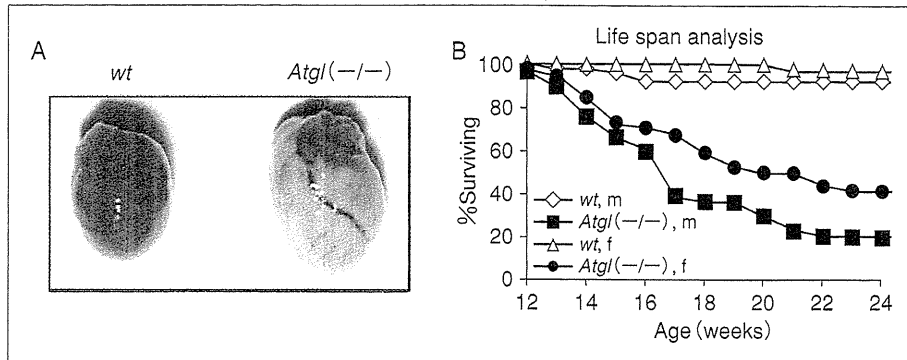


図4 ATGLノックアウトマウスの心臓(A)と生存曲線(B)
(文献³⁾より改変引用)

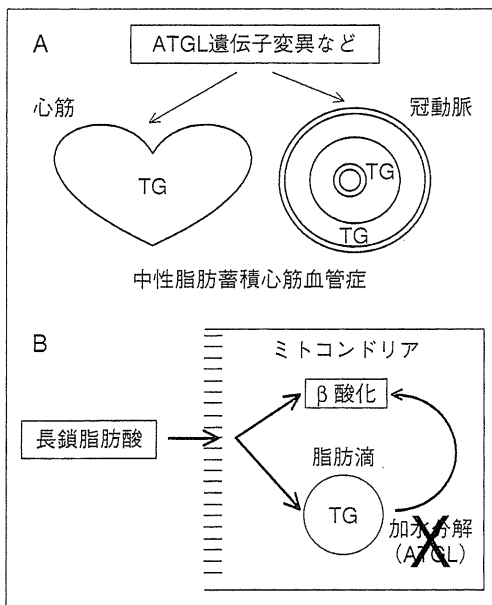


図5 TGCVの病態(仮説)
(文献²⁾より改変引用)

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、以下の点できわめて特異であった。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、新規疾患概念、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(表1)

1. ホモ接合体について

これまでのところ、原発性TGCVであるATGL欠損症ホモ接合体はわが国で8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Fischer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24例中15例である。男女に分けると、男性で9例中9例、女性で15例中6例であり、男性では、心病変が必発で、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8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。4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。

診断上のポイントを表2に示す。

- (1) 末梢血多核白血球の空胞化(Jordans'奇形と呼ぶ)は心症状の発現以前から認められる。ホモ接合体では多核白血球のはほぼ100%に

表1 原発性TGCV(ATGL欠損症ホモ接合体)の臨床像

1. 国内外で24例(男性9例, 女性15例)
内訳は国内8例, 国外16例
2. 心病変: 男性では9例中9例, 女性では15例中6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8例では4例がすでに心臓死, 2例が心臓移植を受けている. 心症状の発現から数年~十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1-A)
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さまざまである. 症状が軽度でも下腿筋, 大臀筋に脂肪蓄積がCTなどで観察される

^(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.

脂肪蓄積があり, 診断的意義が高い(図1-A).

- (2) 心筋生検あるいは心臓CTによって脂肪蓄積を証明する. 質量顕微鏡でTGの同定を行うことも可能である¹⁵⁾.
- (3) 遺伝子解析で確定診断しえる.
- (4) 鑑別診断および注意点: これまでの症例は拡張型心筋症, 肥大型心筋症と診断されていることが多い. 病初期には, 心筋生検などで心筋細胞内の脂肪蓄積, 空胞が明瞭でなく, 錯綜配列を伴っている場合がある. 冠動脈造影では本症に認められるびまん性病変が有意狭窄を持たず, 異常なしと判断されている場合がある.

2. ヘテロ接合体について

われわれは, 本症の集積する地域集団を見出した. 現時点の情報として, ヘテロ接合体はホモ接合体ほどの重症な脂肪蓄積, 心不全やミオパチーは呈さず, 常染色体性劣性遺伝形式と考えられる. しかしながら, ヘテロ型変異とほかの遺伝子異常や生活習慣変化との相互作用などはまったく不明であり, 今後, さらに情報を収集していく予定である.

表2 原発性TGCV(ATGL欠損症ホモ接合体)の診断のためのポイント

臨床像: 成人発症の心不全, 不整脈, 虚血性心疾患
検査所見: 末梢血の多核白血球の空胞化(Jordans'奇形)
心臓CT: びまん性, 貫壁性の低CT値
心筋生検:

心筋細胞質内の多数の泡沫状の空胞
オイルレッドOなど脂肪染色陽性
可能ならば質量顕微鏡などでTGの同定

ATGL遺伝子解析→確定診断

鑑別診断および注意点:

- 1) DCM, ARVC, HCMなどとの鑑別が重要
- 2) 本症のびまん性の冠動脈硬化は, 血管造影において有意狭窄を伴わず, 異常なしと判断されている場合がある
- 3) 心筋生検が有用であるが, HCMやDCMと鑑別が困難な例があり, 多核白血球の空胞化は診断的意義がきわめて高い

本症の治療について

心不全, 不整脈などについては, これまで通常の治療法が行われてきている. 本症における心血管への中性脂肪蓄積を制御するための治療法として, 中鎖脂肪酸を含む特異的栄養療法を開発し, 大阪大学医学部附属病院倫理委員会の承認を得て, 自主研究を行っている. 本栄養療法は, ATGL KOマウスにおいても効果を検証している. 酵素欠損症であることから, 酵素補充療法などの開発が理想的と考えられるが, まだ製薬会社を動機づけられるだけの症例数がグローバルにみても同定されていない. たとえ開発に着手したとしても, 創薬には十数年は必要であるのが通常であり, 栄養療法は, 本症に遭遇した臨床医が現在すぐ行える治療法の一つとして重要であると考えている. さらなる情報, 症例の収集のため, TGCV研究会を立ち上げるとともに, 平成23年11月に, 第1回TGCV国際シンポジウムを開催するなど, 国際協力体制の構築に努めている.

文 献

- 1) Hirano K, Ikeda Y, Zaima N, et al. Triglyceride deposit cardiomyovasculopathy. N Engl J Med 2008; 359: 2396.
- 2) Hirano K. A novel clinical entity: triglyceride de-

- posit cardiomyovascuopathy. *J Atheroscler Thromb* 2009 ; 16 : 702.
- 3) Haemmerle G, Lass A, Zimmermann R, et al. Defective lipolysis and altered energy metabolism in mice lacking adipose triglyceride lipase. *Science* 2006 ; 312 : 734.
 - 4) Zechner R, Kiegesberger PC, Haemmerle G, et al. Adipose triglyceride lipase and the lipolytic catabolism of cellular fat stores. *J Lipid Res* 2008 ; 50 : 3.
 - 5) Ohkuma A, Nonaka I, Malicdan MC, et al. Distal lipid storage myopathy due to PNPLA2 mutation. *Neuromuscul Disord* 2008 ; 18 : 671.
 - 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* 2008 ; 93 : 2877.
 - 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* 2007 ; 36 : 856.
 - 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* 1996 ; 60 : 124.
 - 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* 2007 ; 39 : 28.
 - 10) Campagna F, Nanni L, Quagliarini F, et al. Novel mutations in the adipose triglyceride lipase gene causing neutral lipid storage disease with myopathy. *Biochem Biophys Res Commun* 2008 ; 377 : 843.
 - 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. *Neuromuscul Disord* 2010 ; 20 : 397.
 - 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* 2010 ; 6 : 1.
 - 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 ; 258 : 1987.
 - 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* 2010 ; 29 : 351.
 - 15) Zaima N, Sasaki T, Tanaka H, et al. Imaging mass spectrometry-based histopathologic examination of atherosclerotic lesions. *Atherosclerosis* 2011 ; 217 : 427.

* * *

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。

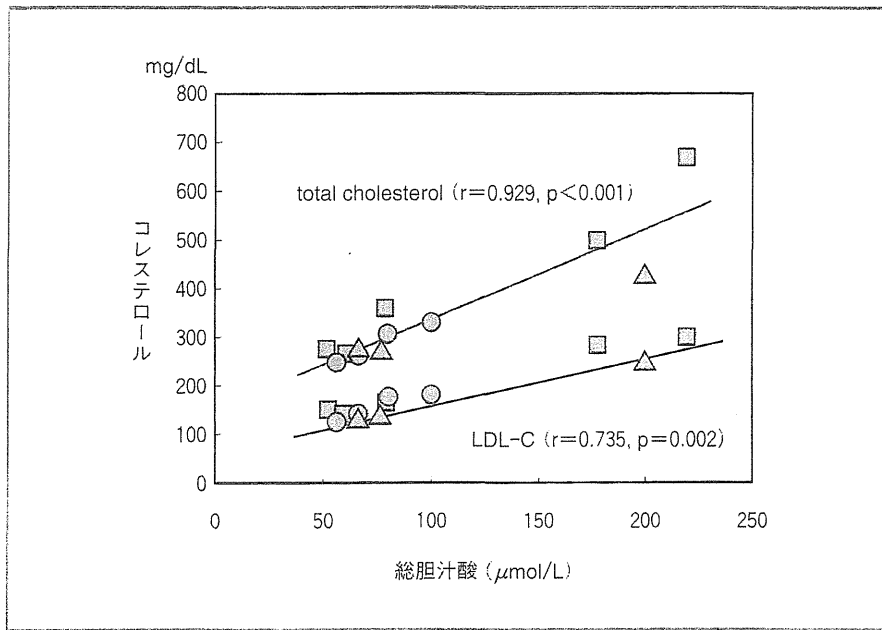


図1 アラジール症候群小児における血中総胆汁酸値と血清総コレステロール値 (closed symbols) および LDL-コレステロール値の関係 (open symbols) (文献5より改変引用)

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 경우가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。HDI