

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

コレステリルエステル転送蛋白欠損症の診断基準と診療上の注意点

研究分担者 太田孝男 琉球大学大学院 育成医学 教授

研究要旨

コレステリルエステル転送蛋白 (Cholesteryl ester transfer protein, CETP)は、高比重リポ蛋白(HDL)のコレステロールを低比重リポ蛋白 (LDL)などのアポ B 含有リポ蛋白に転送することにより HDL の量や質を決定する。CETP 欠損症は、1980 年代に、我が国で見出された固有のリポ蛋白代謝異常症であり、分担研究者らは、これまでそのリポ蛋白代謝異常の詳細について研究してきた。本症の病態、特に動脈硬化との関わりについては長年の論争がある。さらに、近年、欧米で開発された CETP 阻害剤による複数の臨床治験が失敗に終わったことから、我が国で見出された本症について情報の収集、さらなる病態解明の重要性、必要性は高い。本研究では、1) CETP 欠損症の診断基準を呈示するとともに、2) 診療上の注意点について述べる。

研究協力者

平野賢一 大阪大学 循環器内科学 助教

A. 研究目的

我が国固有のリポ蛋白代謝異常症である CETP 欠損症の診断基準を策定するとともに、診療上の注意点を述べる。

(倫理面への配慮)

大阪大学医学部附属病院及び大阪大学ヒトゲノム倫理委員会、動物実験委員会における承認を受け、研究を実施した。

B. 研究方法

1) 対象

研究協力者である平野らは、1990 年代に、本症の集積地域を見出し (Hirano K, et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1995, 1997)、同地域においてコホート研究を実施している。平成 21 年度 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 CETP 欠損症研究班 (平野班)において、同地区に居住する高 HDL-C 血症を持つ住民 171 名を対象に健康診断を実施した。

2) 血清脂質、リポ蛋白分析

3) CETP 蛋白測定

4) CETP 遺伝子解析

5) 本邦において報告された 237 文献からの情報収集。

PubMed を「CETP, Japan」をキーワードに検索した。

C. 研究結果

1) CETP 欠損症の遺伝的基盤

これまで少なくとも 10 種の CETP 遺伝子変異が本邦において見出されている。その約 90%をイントロン 14 のスプライス異常 (c.1321+1G>A) とエクソン 15 のミスセンス変異 (c.1376A>G) が占める。前者のホモ接合体は、CETP 活性は、完全欠損するのに対して、後者は、正常者の約 50%を呈する。

2) 成人における CETP 欠損症ホモ接合体及びヘテロ接合体の血清 HDL-C 値

丸山らの報告 (Maruyama, et al. Atherosclerosis. 2003; 166: 177-85)によると、c.1321+1G>A のホモ接合体の血清 HDL-C 値は、107~303 mg/dL、c.1376A>G のホモ接合体では、93~158 mg/dL であった。ヘテロ接合体では、それぞれ 18~284, 24~198 mg/dL であった。

### 3) 成人における CETP 欠損症ホモ接合体及びヘテロ接合体の CETP 蛋白量

Nagano らの報告 (Nagano et al. J Ather-scler Thromb 2004; 11: 110-121) によると c.1321+1G>A のホモ接合体の CETP 蛋白量は、完全欠損、c.1376A>G のホモ接合体では対象の約 38~62% (平均 50%) を示した。ヘテロ接合体では、それぞれ 38~79%, 58-108% であった。

### 4) 小児における CETP 欠損症の血清 HDL-C 値及び CETP 蛋白量

長坂らの報告によると (Nagasaka H, et al. Clin Chim Acta. 2009; 406: 52-56)、生直後から 1 才までの間で、ヘテロ接合体では、対照に比べて、約 10% 程度、HDL-C が持続高値を示した。一方、LDC-C 値は、生直後で 30% 低値を示し、生後 1 年では、対照の約 15% 低値を示した。CETP 蛋白量は、対照の 32-70% 程度を示す。CETP 蛋白量は、LDL-C 値と正の、HDL-C 値と負の相関を示した。ホモ接合体では、年齢を問わず血清 HDL-C が高値を示した (130-250mg/dL)。CETP 蛋白量は、1.0 mg/dL 以下であった。ホモ接合体で角膜輪が認められることがある。

### 5) CETP 欠損症のリポ蛋白の質的異常

山下らは (Yamashita et al. Atherosclerosis. 1988; 70: 7-12)、CETP 欠損症ホモ接合体では、LDL 粒子が、polydisperser を示すことを報告している。

我々は、今回、前述した秋田県大仙市における高 HDL-C 血症住民のリポ蛋白を詳細に検討した。CETP 欠損を持つ高 HDL-C 血症例と CETP 欠損を持たない高 HDL-C 血症例において、LDL 及び HDL のトリグリセリド・コレステロール (TG/Chol) 比を検討した。前者において、LDL-TG/Chol が有意に高値を HDL-TG/Chol が、有意に低値を示した。

### 6) 成人における病態との関わり

大仙市における高 HDL-C 血症住民においては、CETP 欠損を持つ高 HDL-C 症例において、非 CETP 欠損高 HDL-C 症例例に比し、心血管病の有病率が有意に高値を示した。逆に、非 CETP 欠損高 HDL-C 症例では、CETP 欠損を持つ高 HDL-C 症例に比し、がんの

有病率が高値を示した。

### 7) 診断基準の策定 (添付)

以上をもとに、診断基準を作成した。

### 8) 診療上の注意点について

前述したように、本症が動脈硬化惹起性であるか、或いは全く逆に長寿症候群であるかについては、未だ、論争がある。よって、本研究では、「治療ガイドライン」まで踏み込むことは避け、「診療上の注意点」を以下、列挙するとどめる。

1. すでに、心血管病を発症している症例については、既存の循環器内科的治療及び脂質代謝について改善を検討する。合併する他のリスクファクターの是正は、日本動脈硬化学会などのガイドラインに準じて行う。本症の持つ HDL 代謝異常の改善としては、プロブコール投与により、HDL-C の減少、HDL の小粒子化が期待できる。しかし、プロブコールによって、本症の心血管病の二次予防が成しえるか否かについては、現時点では、エビデンスは存在しない。
2. ホモ接合体の新生児例では、アポ B 含有リポ蛋白が著減する例が存在し、脂溶性ビタミンの吸収障害が懸念され場合がある。両親のいずれかが、本症と診断されているような場合は、児がホモ接合体である可能性、上述した病態を呈する可能性を念頭に入れておく。

### D. 考察

我が国固有のリポ蛋白代謝異常である CETP 欠損症の病態解明、診断基準策定の重要性はいうまでもない。

本研究により、CETP 欠損状態では、HDL 及び LDL に明らかな質的異常が生じることが明らかとなった。CETP 蛋白量、活性測定、CETP 欠損症例の持つリポ蛋白の質の解析結果などを血清 HDL-C 値と組み合わせることが診断上、有用と考えられた。

欧米においては、CETP 阻害剤の臨床治験が継続して行われている。「化合物による後天的な阻害」と「遺伝的な欠損」による変化を単純に比較することはできないが、我が国において、高頻度に存在する本症について、そ

の病態を解明していくことは、我が国の研究者の使命であると考える。

本診断基準の策定により、本症の診断が容易になり、その自然歴や心血管病などとの関連が明らかになっていくことを期待したい。

E．結論

CETP 欠損症の診断基準を策定した。

F．健康危険情報

特になし

G．研究発表

1．論文発表

なし

2．学会発表

なし

H．知的財産権の出願・登録状況

1．特許取得

特になし

2．実用新案登録

特になし

3．その他

特になし