

トピックス

先天性全身性脂肪萎縮症の原因遺伝子に関する検討 新しいセイピン遺伝子ホモ接合体変異の同定

京都大学大学院医学研究科内科学講座 臨床病態医科学・内分泌代謝内科

日下部 徹, 海老原 健, 益崎 裕章, 中尾 一和

はじめに

脂肪萎縮症は、遺伝子異常などの先天的要因や自己免疫異常、ウイルス感染、薬剤などの後天的要因により、全身あるいは部分的に脂肪組織の消失が認められる疾患である。脂肪萎縮症では、重症のインスリン抵抗性、糖尿病、高中性脂肪血症、脂肪肝をはじめとした種々の代謝異常の合併が認められ、糖尿病合併症、急性膵炎、肝硬変により若年で死亡するケースが多い¹⁾。

最近、先天性全身性脂肪萎縮症の原因遺伝子として、chromosome 11q13に位置するセイピン遺伝子と、chromosome 9q34に位置するAGPAT2(1-acyl-sn-glycerol-3-phosphate acyltransferase)遺伝子が同定された。セイピンは、既知蛋白質と相同性を認めない機能不明の新規蛋白質である²⁾。一方AGPAT2は、脂肪組織で高発現が認められる中性脂肪やリン脂質の合成に重要な酵素であり、AGPAT2異常は脂肪組織での脂質合成・蓄積障害をもたらすものと考えられる³⁾。これまでにセイピン遺伝子変異は主にヨーロッパ、中東において、またAGPAT2遺伝子変異は主にアフリカ系アメリカ人において報告されているが、わが国における先天性全身性脂肪萎縮症の遺伝子解析の報告はない。そこで今回われわれは、先天性全身性脂肪萎縮症4例に対し遺伝子解析を行ったのでその結

果を報告する。

1. 対象と方法

先天性全身性脂肪萎縮症4例(男性2例, 女性2例)およびその両親の末梢血よりゲノムDNAを抽出し、セイピンおよびAGPAT2両遺伝子の翻訳領域をPCRで増幅し、その塩基配列を決定した(ABI PRISM 310 Genetic Analyzer)。また両遺伝子近傍のマイクロサテライトマーカー(Gene Scan, ABI PRISM 310 Genetic Analyzer)およびセイピン遺伝子内に認められるSNPを用いてハプロタイプ解析を行った⁴⁾。対象症例の臨床像を表1にまとめる。いずれも生下時より全身の脂肪組織の消失が認められ、当院受診時の平均体脂肪率は 4.7 ± 1.0 (%)、平均血中レプチン濃度は 1.15 ± 0.29 (ng/ml)といずれも著しい低値を示していた。

2. 結果

症例1, 2, 3において、セイピン

遺伝子エクソン8にあるコドン275のアルギニンがストップコドンに置換されるナンセンス変異(R275X)が認められた(図1a)。症例の両親は、いずれも本変異をヘテロで有していた。症例4においてはセイピン遺伝子に変異は認められず、また全例においてAGPAT2遺伝子に変異は認められなかった。ハプロタイプ解析では、セイピン遺伝子R275X変異を有する症例1, 2, 3において、セイピン遺伝子内に含まれるマイクロサテライトマーカーCA10およびその近傍のマイクロサテライトマーカーはいずれもホモであり、セイピン遺伝子内のSNPもホモであった。一方セイピン, AGPAT2いずれの遺伝子にも変異を認めなかった症例4では、CA10, セイピン遺伝子内のSNPはいずれもヘテロであり、AGPAT2遺伝子に最も近いマイクロサテライトマーカーD9S158もヘテロであった(表2)。

3. 考察

セイピンは398アミノ酸からなる膜蛋白質であると想定されるが、既知蛋白質と相同性を認めず、現在セイピンの機能は全く不明である。これまで報告されているセイピン遺伝子変異と、今回新たに同定したR275X変異の位置を図1bに示す。R275X変異は報告例の中で最もC端に位置するナンセンス

表1 今回対象とした先天性全身性脂肪萎縮症の臨床像

症例	年齢/性別	BMI (kg/m ²)	体脂肪率* (%)	血中レプチン 濃度(ng/ml)	HbA _{1c} (%)	血中中性脂肪 濃度(mg/dl)	脂肪肝
1	19歳/男性	19.7	5.0	1.23	8.8	547	+
2	13歳/女性	16.1	3.3	1.05	6.0	247	-
3	23歳/女性	21.3	5.7	1.50	11.8	318	+
4	29歳/男性	14.2	4.7	0.82	10.3	69	-

BMI: body mass index.

* DEXA(dual energy x-ray absorptiometry)法により測定.

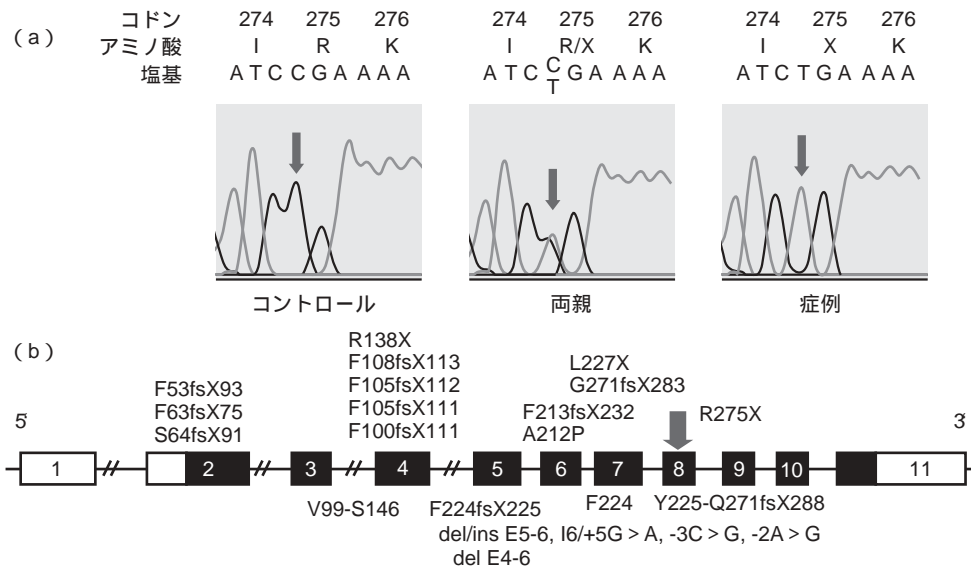


図1 (a) 今回新しく同定したセイピン遺伝子R275X変異
(b) これまでに報告されているセイピン遺伝子変異の位置とR275X

(Magré Jほか: Nat Genet 2001, 28: 365-370, およびAgarwal AKほか: J clin Endocrinol Metab 2003, 88: 4840-4847)

表2 セイピン, AGPAT2両遺伝子近傍のマイクロサテライトマーカーおよびセイピン遺伝子内のSNPsを用いたハプロタイプ解析の結果

マイクロサテライトマーカー	1	2	3	4
chromosome 11q13				
D11S986	1,2	4,4	1,3	1,4
D11S4191	2,5	6,6	5,5	2,7
D11S1765	1,1	1,1	1,1	1,1
D11S4076	2,2	3,3	2,2	2,3
CA10	6,6	6,6	6,6	1,5
CA9	1,1	1,1	1,1	1,2
D11S480	1,1	1,1	1,1	1,1
D11S1883	2,2	2,2	1,1	1,2
D11S4205	1,1	3,3	3,3	3,3
PYGM	-	2,2	3,4	4,5
seipin SNPs				
Int5/+69	G,G	G,G	G,G	A,G
Int5/-49	C,C	C,C	C,C	T,C
Ex9/65	A,A	A,A	A,A	A,G
chromosome 9q34				
D9S164	4,5	1,4	3,4	3,5
D9S1818	2,3	2,3	1,1	2,3
D9S1826	2,7	1,4	4,5	2,7
D9S158	1,1	1,1	3,3	2,5
D9S1838	2,2	2,6	1,3	2,4

セイピン遺伝子R275X変異を有する症例1, 2, 3では, CA10およびその近傍のマイクロサテライトマーカー, セイピン遺伝子内のSNPはいずれもホモであると同時に遺伝子型が一致した。また, セイピン, AGPAT2いずれの遺伝子にも変異を認めなかった症例4では, CA10, セイピン遺伝子内のSNP, D9S158の遺伝子型はヘテロであった。

変異であり, このR275X変異を有する3例はいずれも糖尿病, 高中性脂肪血症, 脂肪肝などの典型的な脂肪萎縮症の表現型を示していることから, 脂肪細胞の発生, 分化において, これよりC端側にあるアミノ酸配列の重要性が示唆された。

ハプロタイプ解析の結果から, 症例1, 2, 3においてはCA10およびその近傍のマイクロサテライトマーカー, セイピン遺伝子内のSNPはいずれもホモであると同時に遺伝子型が一致していることから, 今回見出したR275X変異はいずれも共通の祖先に端を発しているものと考えられた。またセイピン, AGPAT2いずれの遺伝子にも変異を認めなかった症例4では, CA10, セイピン遺伝子内のSNPはいずれもヘテロであり, D9S158もヘテロであったことから, 両遺伝子が本症例の脂肪萎縮発症に関与する可能性は低いと考えられた。また症例4では, 高中性脂肪血症や脂肪肝などの脂質代謝異常の既往がなく, 典型的な脂肪萎

縮症の表現型を示していないことから(表1), 本症例と両遺伝子との関連性は極めて低いと考えられた。実際, 先天性全身性脂肪萎縮症のなかには, 少数ながらセイピンやAGPAT2遺伝子に変異が認められない症例が報告されており^{4,5)}, 両遺伝子以外にも原因遺伝子が存在する可能性が考えられる。

おわりに

今回われわれは先天性全身性脂肪萎縮症4例中3例において, セイピン遺伝子変異を見出した。脂肪細胞の発生・分化障害や脂質合成・蓄積障害など, 脂肪萎縮症発症のメカニズムを分子レベルで解明するためには, 同定さ

れた原因遺伝子について今後さらに検討する必要がある。

謝 辞

貴重な症例をご紹介いただきました神奈川県立こども医療センターの立花克彦先生, 安達昌功先生, 茅ヶ崎市立病院の小田洋一郎先生, 医療法人北村医院の北村浩一先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Garg A : Acquired and inherited lipodystrophies. *N Engl J Med* 2004, 350 : 1220-1234.
- 2) Magré J, Delépine M, Khallouf E, et al. : Identification of the altered in Berardinelli-Seip congenital lipodys-

trophy on chromosome 11q13. *Nat Genet* 2001, 28 : 365-370.

- 3) Agarwal AK, Arioglu E, Almeida S, et al. : AGPAT2 is mutated in congenital generalized lipodystrophy linked to chromosome 9q34. *Nat Genet* 2002, 31 : 21-23.
- 4) Heathcote K, Rajab A, Magré J, et al. : Molecular analysis of Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy in Oman. Evidence of multiple loci. *Diabetes* 2002, 51 : 1291-1293.
- 5) Agarwal AK, Simha Y, Oral EA, et al. : Phenotypic and genetic heterogeneity in congenital generalized lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88 : 4840-4847.