

トピックス

脂肪肝成立における背景としてのCETP(Cholesteryl Ester Transfer Protein)遺伝子異常

千葉県こども病院代謝科

村山 圭, 長坂 博範, 高柳 正樹

はじめに

小児における非アルコール性脂肪肝は、肥満、糖尿病などでよく観察されるが、肥満度や基礎疾患の程度に、必ずしも相関せず¹⁾、このような背景となる状態ないしは疾患がなくともみられることから、遺伝的素因の関与も想

定される。Cholesteryl Ester Transfer Protein(CETP)は脂肪細胞や肝臓で合成される分子量74kDaのglycoproteinであり、コレステロールエステル(CE)をHDLからVLDLないしはLDLに逆輸送し、その結果、HDLコレステロール値を規定することはよく知られている。CETP欠損症は本邦に多く、

本邦の高HDLコレステロール血症の主要な病因とされる。

われわれは小児の胆汁うっ滞性疾患の1つであるAlagille症候群(常染色体優性遺伝疾患)において、表1に示すように、血中CETPレベルは胆汁うっ滞のseverityの変化に応じて鋭敏に変動することを確認し、CETPが肝での脂質の集積に対するdown regulationとして働いている可能性を言及した²⁾。これまで、CETP遺伝子異常の肝への影響を言及した論文はないが、CETP欠損症では、肝への脂肪集積がより起こりやすいのではないだろうかという仮定のもと、CETPの2つのcommon mutation(D442G and Int14A)と脂肪肝の関係を検証した。

表1 Alagille患児と軽度胆汁うっ滞を有する親におけるリポ蛋白代謝

Subjects	Age	TBA ($\mu\text{mol/l}$)	TB (mg/dl)	CETP ($\mu\text{g/ml}$)	TC (mg/dl)	TG (mg/dl)	LDL-C (mg/dl)	HDL-C (mg/dl)
Alagille症候群と診断された患児								
患児 1	1Y0M	220	2.3	20.2	669	223	299	129
	1Y5M	178	1.3	16.6	497	158	284	120
	4Y0M	52	0.6	7.7	272	168	149	90
患児 2	2Y0M	66	0.5	4.4	261	149	139	88
	2Y6M	79	0.6	4.9	307	181	168	95
	2Y10M	110	1.3	7.1	330	187	181	100
患児 3	1Y1M	200	2.2	15.7	434	161	250	112
	2Y0M	67	0.3	5.1	276	178	133	99
	3Y6M	77	0.5	5.5	276	159	141	100
正常値		2~10	0.2~1.0	1.2~3.4	107~190	32~134	55~110	34~80
軽度胆汁うっ滞をともなうAlagille症候群の親								
患児 1の父	23Y	25	0.2	4.1	221	163	129	77
	27Y	24	0.3	2.7	232	171	119	75
患児 2の母	26Y	22	0.2	2.2	200	138	99	70
	27Y	19	0.2	2.7	210	125	100	76
患児 3の母	27Y	22	0.2	2.3	201	140	82	69
	30Y	24	0.2	3.4	193	127	81	69
正常値		2~10	0.2~1.0	0.8~3.0	137~212	33~142	65~118	36~84

TBA : total bile acids. TB : total bilirubin. CETP : cholesteryl ester transfer protein. TC : total cholesterol. TG : triglycerides. LDL-C : low-density lipoprotein cholesterol. HDL-C : high-density lipoprotein cholesterol.

対象と方法

過去5年間に、中学校入学時高脂血症スクリーニングを施行した593名の13歳男児を対象とした。BMIを5～95パーセントイルに限定し、さらにLower BMI群(BMI: 16.5～20.4)とHigher BMI群(BMI: 20.4～23.5)に分類した。早朝空腹時に採血を行い、全例にCETP遺伝子検索、CETP活性、一般生化学検査、さらに同意が得られた症例(Higher BMI群49例)に腹部超音波、および腹部CT検査を施行し、脂肪肝の有無を調べた。

結果

Int14Aヘテロ接合体は593名中3例(Lower BMI群1例, Higher BMI群

2例)で、D442Gヘテロ接合体は593名中32例(Lower BMI群17例, Higher BMI群15例)であった。Lower BMI群ではmutationの有無により肝機能に差は認めなかったが、Higher BMI群において、mutationを有する児では、有意に肝機能異常を認め、また腹部超音波およびCT上、脂肪肝と診断したものが有意に多かった(表2)。

考察

日本人にはCETP遺伝子異常のうち、2種類のcommon mutationの存在が知られている。この遺伝子異常下ではCETP活性およびmassが低下し、HDLが高値になることがわかっている³⁾。Jiangらは、CETPトランスジェニックマウスにおいてCETPが、LDL

レセプターや、コレステロール合成のkey enzymeである3-OH-3-methylglutaryl coenzyme A、および胆汁酸合成のkey enzymeである7 α -hydroxylaseをdown regulateすることにより肝での脂肪蓄積を抑制していくことを報告している⁴⁾。しかしながら、人間におけるCETPと肝のfat-contentの関係は検討されていない。今回の研究はCETP欠損者における肝での脂肪蓄積の検討である。特にHigher BMI群にCETP遺伝子異常と脂肪肝が強く関連していることは、CETP欠損が脂肪肝の成立へ関与することについて強く示唆するものといえる。

従来から非アルコール性脂肪肝は、肥満や高インスリン状態や、インスリン抵抗性などと密接に関連していることは知られている⁵⁾。小児においてもほぼ同様であるが、肥満度やインスリン抵抗性の程度と必ずしも関連するものではなく、他の何らかの原因の存在が考えられる。その1つの遺伝的背景として、CETP遺伝子異常は存在するのではないだろうか。

まとめ

CETP遺伝子のmutationを有する児においてHigher BMI群で有意に肝機能異常、脂肪肝が多かったことは、日本人の脂肪肝の成立におけるgenetic factorとしてのCETP遺伝子異常の存在が示唆される。

文献

- 1) 新美仁男, 清水正寛, 猪俣弘明ほか: 小児肥満症と脂肪肝. 小児科臨床 1972, 32: 919-923.
- 2) Nagasaka H, Murayama K, Inui A, et al.: Cholesteryl ester transfer protein and lipoprotein profile in Alagille syndrome: possible involvement of cholesteryl ester transfer protein in regulation of fat content of liver(in press)

表2 Higher BMI群におけるCETP遺伝子異常の有無と、脂質、糖代謝および肝機能の比較について

	遺伝子異常なし	遺伝子異常あり (D442G/Int14A)
n	33	16(15/1)
CETP mass level(μ g/ml) ^{***}	3.3 \pm 0.3	2.1 \pm 0.3
体重(kg)	51.9 \pm 2.9	51.5 \pm 2.5
BMI(kg/m ²)	21.9 \pm 0.6	21.8 \pm 0.6
内臓脂肪(cm ²)	29.5 \pm 7.5	28.2 \pm 8.6
皮下脂肪(cm ²)	141.1 \pm 24.5	139.2 \pm 30.8
Fasting insulin(pmol/l)	89 \pm 22	87 \pm 22
Fasting glucose(mmol/l)	4.7 \pm 0.6	4.6 \pm 0.5
OGTT insulin(pmol/l)	512 \pm 69	523 \pm 78
OGTT glucose(mmol/l)	6.1 \pm 1.2	6.3 \pm 1.1
AST(U/l) [*]	23 \pm 3	29 \pm 7
ALT(U/l) [*]	23 \pm 4	33 \pm 9
GGTP(U/l) ^{**}	27 \pm 7	43 \pm 11
Choline esterase(IU/l) [*]	366 \pm 30	429 \pm 59
TC(mmol/l)	4.54 \pm 0.55	4.84 \pm 0.75
TG(mmol/l)	1.11 \pm 0.10	1.08 \pm 0.15
HDL-C [*] (mmol/l)	1.29 \pm 0.31	1.72 \pm 0.44
LDL-C(mmol/l)	2.51 \pm 0.21	2.46 \pm 0.33
Apo B(g/l)	0.75 \pm 0.07	0.71 \pm 0.12
Apo A- (g/l) [*]	1.26 \pm 0.20	1.54 \pm 0.24
Apo A- (g/l) [*]	0.27 \pm 0.04	0.33 \pm 0.07
USG/CTにて脂肪肝と判定された数(%) [†]	2(6.1)	6(37.5)

^{*}p < 0.05, ^{**}p < 0.01, ^{***}p < 0.001(Student's t-test)

[†]p = 0.010 < 0.05(Fisher's exact test)

- 3) Akita H, Chiba H, Tsuchihashi K, et al. : Cholesteryl ester transfer protein gene : Two common mutations and their effect on plasma high-density lipoprotein content. *J Clin Endocrinol and Metab* 1994, 79 : 1615 1618.
- 4) Jiang XC, Moulin P, Quinet E, et al. : Down-regulation of mRNA for the low density lipoprotein receptor in transgenic mice containing the gene for human cholesteryl ester transfer protein. *J Biol Chem* 1993, 268 : 27406 27412.
- 5) Marchesini G, Bulgianesi E, Forlani G, et al. : Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003, 37 : 917 923.