

トピックス

LPL遺伝子イントロン6変異領域C alleleは, 非肥満における高トリグリセリド血症の遺伝的要因である

女子栄養大学大学院栄養学研究科保健学専攻

松原 千明, 西岡 富美, 吉原 大作, 村上 透

昭和大学医学部第1内科

平野 勉

昭和女子大学大学院生活機構研究科

白川 哉子, 木村 修一

聖マリアンナ医科大学栄養部

戸田 和正, 中村 丁次

はじめに

リポ蛋白リパーゼ(LPL)mRNAは, 脂肪組織や心筋・骨格筋などのさまざまな肝臓以外の実質細胞に発現している。LPL遺伝子上にはいくつかの制限酵素切断断片長多型(RFLP)が報告されており, なかでもイントロン8のHind 多型とイントロン6のPvu 多型が高頻度な多型として調べられている¹⁾。日本人におけるPvu 多型については, Pvu による切断部位を有するアリル[Pvu (+)]と有しないアリル[Pvu (-)]の頻度が知られており, それぞれ0.78, 0.22である²⁾。前者すなわちPvu (+)を有する例では高トリグリセリド(TG)血症や冠動脈硬化との関連を示す報告があり^{3,4)}, 注目されている。

今回われわれは, 東京都内で健康チェックを目的に受診した日本人の成人1497例(男/女: 465/1032, 平均年齢60歳)を対象とし, Pvu 多型が日本人の血清TG濃度に対するBMI以外の規定要因であるかどうかについて検討した。脂質代謝に影響を与える薬物

使用例, 喫煙および飲酒例は対象から除外した。なお, RFLPによる解析は, 患者の同意と生命倫理委員会(動脈硬化惹起性および高脂血症の遺伝的要因に関する検討: 聖マリアンナ医科大学第304号および556号)の承認のもとで行われた。

1. BMIに依存しない日本人の血清TG濃度

BMIと血清TG濃度との関係を図1に示した。両者間で正相関($r=0.247$, $p<0.0001$)が認められた。そのなかから非肥満($BMI<22\text{kg}/\text{m}^2$)にも関わらずTGが高い例($160\text{mg}/\text{dL}$)非肥満高TG群: A群, $n=59$)と肥満($BMI\geq 25\text{kg}/\text{m}^2$)にも関わらずTGが正常~低い例($<100\text{mg}/\text{dL}$)肥満低TG群: B群, $n=136$)を抽出した。対象となった症例数に対し, A群の頻度は約4%, B群の頻度は約9%であった。

2. Pvu 多型と臨床的因子・血清脂質

A群の平均TG濃度は $230\pm 77\text{mg}/\text{dL}$, 平均BMIは $20.4\pm 2.1\text{kg}/\text{m}^2$, B群のTGは 78 ± 15 , BMIは 27.2 ± 3.8 であった。平均年齢(59 vs. 61歳), 性(男性; 34 vs. 26%)および平均空腹時血糖(96 vs. $99\text{mg}/\text{dL}$)は両群間で差がなかった。また, 閉経後女性の頻度も両群間で違いがなかった。

一方, HDL-C(45 ± 10 vs. $51\pm 12\text{mg}/\text{dL}$, $p=0.0017$), LDL-C(131 ± 43 vs. $143\pm 32\text{mg}/\text{dL}$, $p=0.0275$)およびLDL粒子サイズ(25.54 ± 0.92 vs. $26.07\pm 0.41\text{nm}$, $p<0.0001$)は, A群はB群に比し有意に低値を示した。

3. Pvu 多型の頻度, 高TG血症およびBMIとの関係

制限酵素切断断片長多型(RFLP)制限酵素切断断片が明確であり, 分析結果をPvu 多型に供することができたのはA群では59例中26例, B群では136例中72例であった。したがって, これらの例についてPvu 多型を両群間で比較した。

Pvu 多型の頻度(%)は, A群(C/C: 65, C/T: 27, T/T: 8)とB群(36, 49, 15)であり(図2), 検定の結果から両群間で有意($p=0.0359$)な違いがあることが確認された。すなわち, 非肥満にも関わらず高TG血症を示した例ではPvu (+)を示す例が多く, 一方, 肥満にも関わらずTGが正常である例では, Pvu (-)を示す例の多いことが示された。

おわりに

LPL遺伝子イントロン6の変異領域に存在するLPL遺伝子多型(Pvu 多型)について, 多数例の日本人を対象

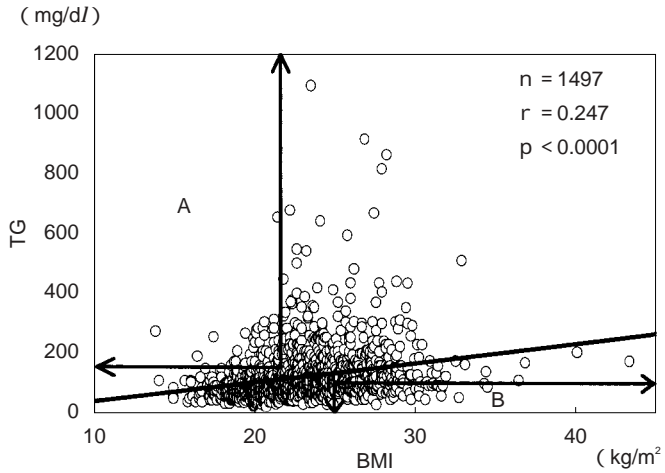


図1 BMIと血清TG値の相関

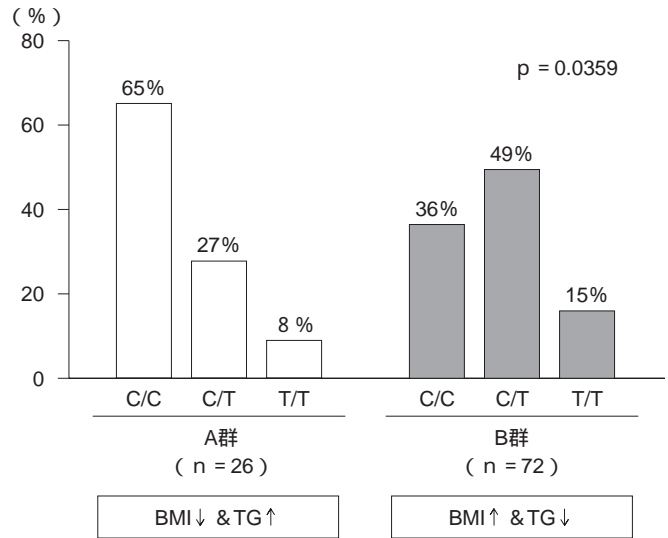


図2 LPL PvuII 遺伝子多型の頻度

として検討した。その結果、PvuII 多型は、BMIに依存しない血清TG濃度を規定する遺伝的要因であることが示された。特に、C alleleを有する例は非肥満例における高TG血症と密接に関わっていることが示唆された。

PvuII 多型のなかで、PvuII (+)アリルはHindIII (+)アリルと部分的な連鎖不平衡の関係にあることを示す報告もあり²⁾、PvuII 多型に関して本研究において認められた血清TGの影響は、連鎖するHindIII 多型の影響を繁殖する部分も大きいものである可能性も考慮する必要がある。

最後に、非肥満例における高TG血

症に対し、これまでの薬物治療が有効かどうかを検討する必要がある。すなわち、肥満やそれに起因するインスリン抵抗性の存在しない高TG血症に対し、どのようなアプローチが適切かを検討すべきであり、今後の検討課題と思われる。

文 献

1) Gotoda T, Yamada N, Murase T, et al.: Detection of three separate DNA polymorphisms in the human lipoprotein lipase gene by gene amplification and restriction endonuclease digestion. J Lipid Res 1992, 33 (7): 1067-1072.
 2) Gotoda T, Yamada N, Kawamura

M, et al.: Heterogeneous mutations in the human lipoprotein lipase gene in patients with familial lipoprotein lipase deficiency. J Clin Invest 1991, 88(6): 1856-1864.

3) Yamana K, Yanagi H, Hirano C, et al.: Genetic polymorphisms and mutations of the lipoprotein lipase gene in Japanese schoolchildren with hypoalphalipoproteinemia. J Atheroscler Thromb 1998, 4(3): 97-101.
 4) Pasalic D, Sertic J, Kunovic B, et al.: Lipoprotein lipase gene polymorphism and lipid profile in patients with hypertriglyceridemia. Croat Med J 2001, 42: 517-522.