

3) LDL レセプターと家族性高コレステロール血症

新潟大学医学部内科学第一教室 三井田 孝・柴田 昭

LDL Receptor and Familial Hypercholesterolemia

Takashi MIIDA and Akira SHIBATA

*The First Department of Internal Medicine,
Niigata University School of Medicine
(Director: Prof. Akira SHIBATA)*

Familial hypercholesterolemia (FH) is one of the most common inherited disorders both in Caucasian countries and Japan. It had been already established that the genetic defects of low density lipoprotein receptors (LDL-R) resulted in FH. Homozygous FH were classified into three phenotypes (receptor negative, receptor defective and internalization defective type) according to their binding activity to LDL and internalization ability of the complex. Their allelic mutations were also divided into four classes (Class 1: failure of synthesis of LDL-R, Class 2: failure of LDL-R transport from endoplasmic reticulum to Golgi apparatus, Class 3: failure of binding of LDL-R to LDL, Class 4: failure of clustering of coated pits). Moreover, recent studies focused attention on the structure of LDL-R gene and their function. We reviewed these investigations and related them with the clinical manifestations of FH, especially in heterozygotes, from our data and clinical experiences.

Key words: LDL receptor, familial hypercholesterolemia, coronary artery disease
LDL レセプター, 家族性高コレステロール血症, 冠動脈疾患

I. はじめに

家族性高コレステロール血症 (FH) は、高コレステロール血症と早発性冠動脈疾患を特徴とする疾患である¹⁾。本症は LDL レセプターの異常症で、一般人口に対する頻度が高く²⁾ 临床上重要と考えられる。本稿では最初にリポ蛋白の代謝について述べ、FH の成因と臨床的特徴につき概説する。

II. リポ蛋白とその代謝

リポ蛋白の代謝は、外因性と内因性の2つの経路に分けることができる (図 1)³⁾。外因性の脂質は小腸上皮

からカイロミクロンとして分泌され、血管内皮細胞表面に存在する lipoprotein lipase (LPL) により加水分解される。こうしてできたカイロミクロンレムナントは、レムナントレセプターを介して肝に取り込まれる。

一方内因性リポ蛋白代謝は、肝から組織へのコレステロール輸送経路と組織から肝へのコレステロール逆転経路の2つに分けられる (後者の詳細は省略)。肝で合成されたコレステロールと中性脂肪は、低比重リポ蛋白 (VLDL) の形で血中に分泌される。VLDL はカイロミクロンと同様に LPL により加水分解され、中間型リ

Reprint requests to: Takashi MIIDA,
The First Department of Internal Medicine,
Niigata University School of Medicine,
Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町1番町
新潟大学医学部内科学第一教室
三井田 孝

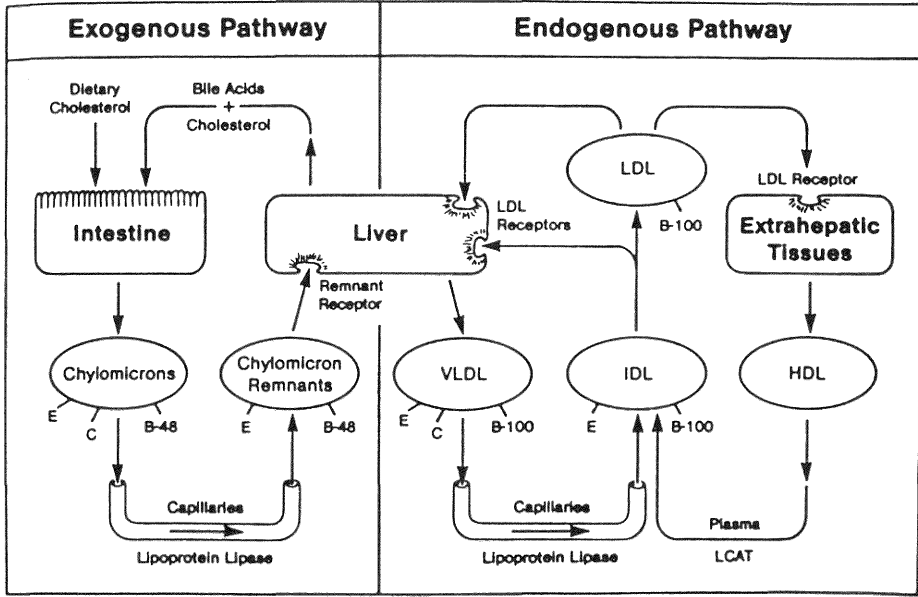


図 1 内因性および外因性脂質代謝経路 (文献 3 より引用)

ポ蛋白 (IDL) へ移行する。IDL の一部は LDL レセプターを介し肝に取り込まれるが、残りは hepatic triglyceride lipase (HTGL) によりさらに加水分解され最終的に LDL が生成される。LDL は LDL レセプターにより、肝をはじめとする様々な組織の細胞に取り込まれる。FH はこの LDL レセプターの異常により起きる¹⁾。

III. FH の 成 因

a) LDL レセプターの構造

LDL レセプターは分子量約16万の糖蛋白で、839 のアミノ酸残基から構成されている。山本らはヒト LDL レセプターの mRNA を精製し、その塩基配列からアミノ酸組成を決定した⁴⁾。N末端より、リガンド結合部位、EGF 前駆体相同部位、糖鎖結合部位、貫通部位、細胞質部位の5つに機能上分類できる (図 2)。

b) LDL-LDL レセプター反応

LDL は細胞表面の LDL レセプターと結合し、endocytosis により細胞内に取り込まれる。その後 lysosome でアポBはアミノ酸に、コレステロールエステルは遊離コレステロールに分解される。生成された遊離コレステロールは、細胞膜、ステロイドホルモン、胆汁酸の産生に利用される。しかしこれが過剰になると、HMG-CoA reductase 活性 (コレステロール合成の律速酵素) や LDL レセプター合成が抑制される。その結果細胞内コレステ

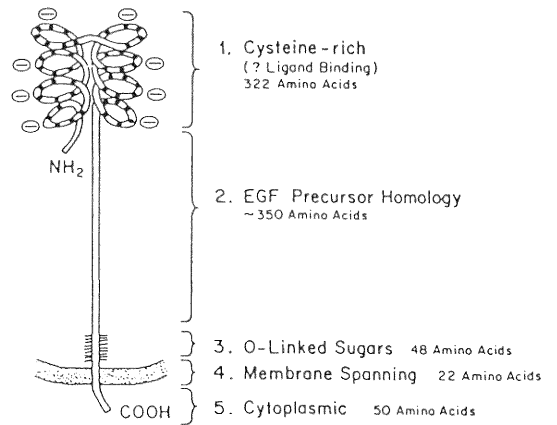


図 2 ヒト LDL レセプターの構造モデル (文献 4 より引用)

ロール合成は減少し、新たな LDL の取り込みも低下する。さらに acetyl CoA cholesterol acyltransferase (ACAT) が活性化され、過剰の遊離コレステロールはコレステロールエステルとして細胞内に貯蔵される。LDL レセプターを有する細胞では、上記のメカニズムで細胞内コレステロールの調節が行われている (図 3)⁵⁾。

c) LDL レセプター活性と FH

FH ホモ接合体の LDL レセプター活性の検討から、

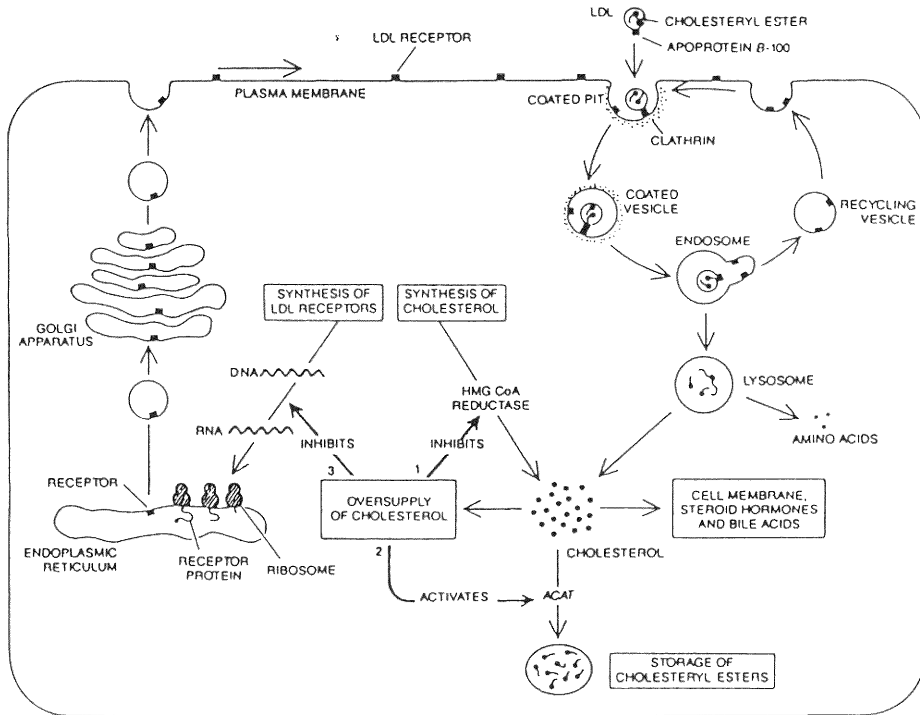


図 3 細胞内 LDL 代謝経路 (文献 5 より引用)

本症のレセプター異常には3つの表現型があることがわかった。すなわち、レセプター活性をほぼ完全に欠く receptor negative type, レセプター活性が数%~25%程残っている receptor defective type, LDL との結合は認められるが細胞内への取り込みが障害されている internalization defective type (図 4) の3つである⁶⁾。

Goldstein と Brown は LDL レセプターの生合成過程をもとに endoplasmic reticulum で LDL レセプター合成が起きないもの (クラス1), 合成された LDL レセプターの Golgi 装置への輸送が障害され細胞表面にレセプターが到着しないもの (クラス2), 細胞表面にレセプターは発現するが LDL との結合が充分に行われないもの (クラス3), LDL との結合は正常に起きるが coated pits への clustering が障害されているために細胞内への取り込みができないもの (クラス4) の4つにレセプター異常を分類した (図 5)⁷⁾。クラス1と2は receptor negative type, クラス3は receptor defective type, クラス4は internalization defective type の表面型を示す。

d) LDL レセプター遺伝子

分子生物学の進歩に伴い, FH の LDL レセプター異常についても遺伝子学的解析が進められている。LDL レセプター遺伝子は, Chromosome の19に存在し, 18の Exon と17の intron から構成をされている。Exon 1は Signal sequence を Exon 2~6はリガンド結合部位を, Exon 7~14は EGF 前駆体相同部位を, Exon 15は糖鎖結合部位を, Exon 16は膜貫通部位を, Exon 17~18は細胞質部位をそれぞれコードしている⁸⁾。既に LDL レセプター遺伝子の欠損部位が明らかにされている FH も, 数例報告されている。たとえば internalization の障害されている型では, 遺伝子の欠損や変異が Exon16~18に集中しており, 膜貫通部位から細胞質部位が internalization に関与していると考えられている⁹⁾。

e) FH の動脈硬化発生機序

FH では LDL の異化が障害され, 高コレステロール血症をきたす。しかし, レセプターを介する LDL の取り込みは前述の機序により無制限には起きない。それでは一体どうして FH で動脈硬化が起きるのだろうか。

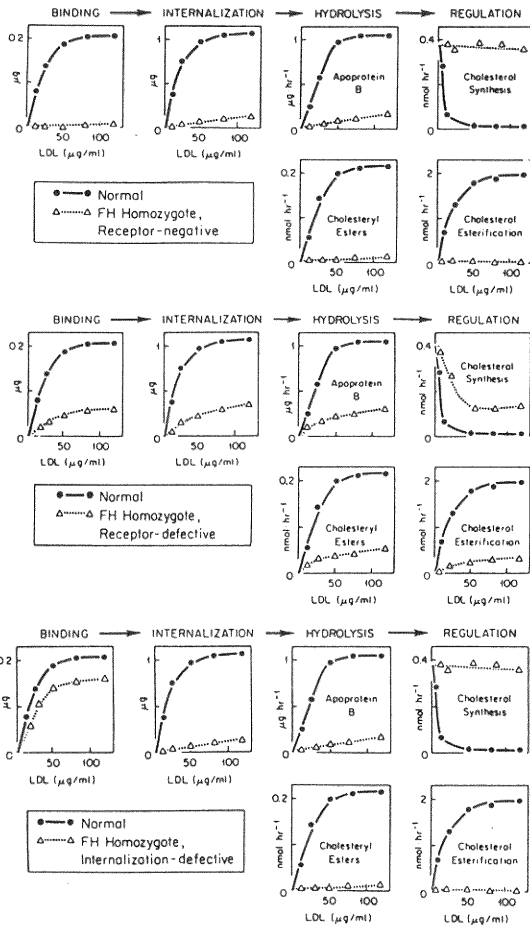


図4 FH ホモ接合体の培養線維芽細胞における LDL 代謝異常 (文献6より引用)

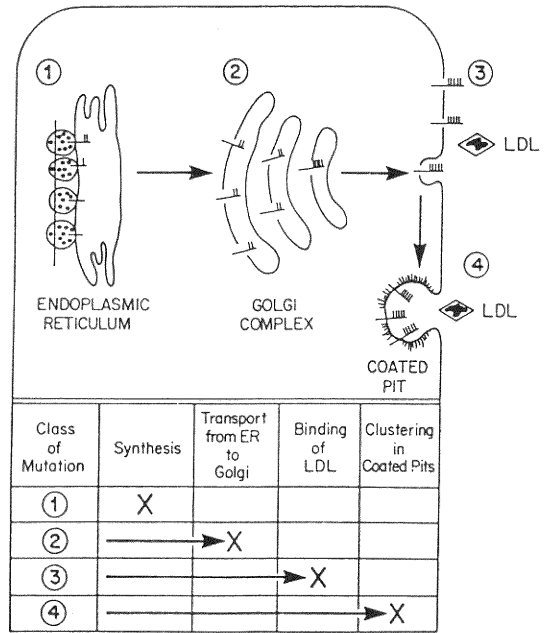


図5 LDL レセプターの構造や機能を障害し FH を生ずる mutation の分類 (文献7より引用)

正常人では毎日 LDL プールの45%が異化されている。このうち30%は LDL レセプターを介する経路で、残りの15%は scavenger pathway と呼ばれるマクロファージを介する経路で処理される。scavenger pathway には LDL レセプターを介する経路に認められたような down regulation の機構はない。それゆえマクロファージの摂取したコレステロールが多量になると、泡沫細胞

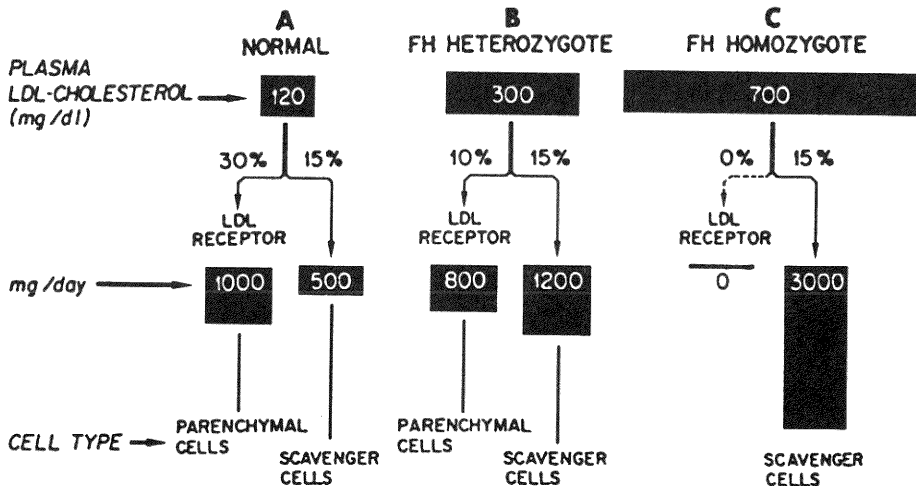


図6 FH における LDL コレステロールの代謝モデル (文献10より引用)

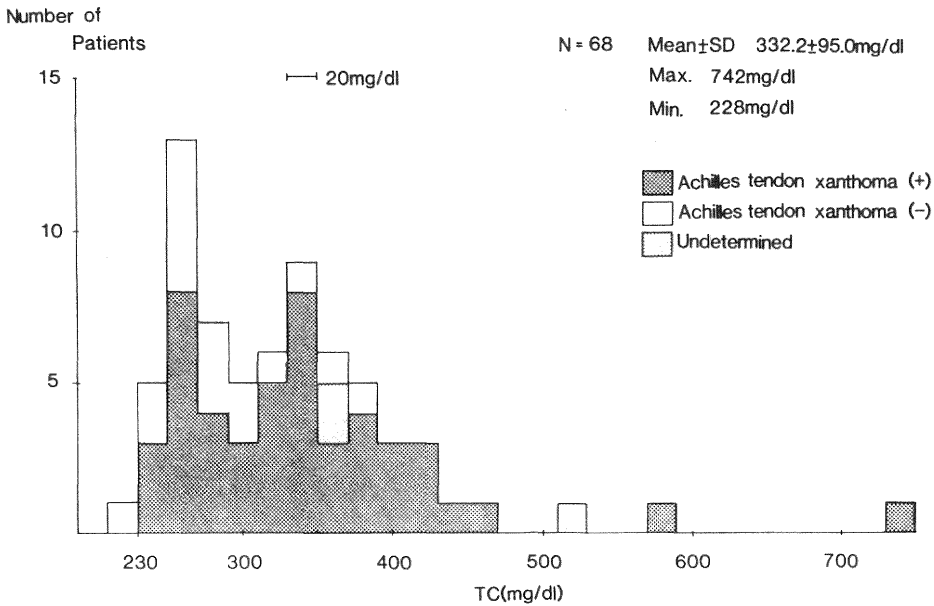


図 7 FH ヘテロ接合体の血清総コレステロール (TC) 値分布 (文献11より引用)

が形成される。scavenger receptor は正常 LDL との親和性は低いが、様々な変性を受けた LDL とは高い親和性を示す。FH では血中に停滞した LDL が何らかの変性を受けている可能性があり、これらが FH の動脈硬化の発現に深く関与していると考えられている (図 6)¹⁰⁾。

IV. FH の臨床像

FH の臨床的特徴について自験例を中心に述べる。FH は、高コレステロール血症、腱黄色腫、冠動脈疾患の3つを特徴とする常染色体性優性の遺伝性疾患である¹⁾。ホモ接合体の頻度は100万人に一人、ヘテロ接合体のそれは500人に一人と言われている²⁾。特にヘテロ接合体は、頻度が高く重要である。

a) 高コレステロール血症

図 7 に当科の FH の初診時血清総コレステロール値の分布を示す¹¹⁾。平均値は 332.2mg/dl で、典型的な症例では 300mg/dl 以上の著明な高コレステロール血症を呈する。しかし、300mg/dl 以下の症例も少なくなく、本症をスクリーニングし診断するうえで注意すべきと考えられる。

b) 腱黄色腫

アキレス腱黄色腫は FH に特徴的な所見で¹²⁾¹³⁾、他の高脂血症との鑑別診断上重要である。冠動脈疾患のよ

うにすでに動脈硬化を起こしている患者群でも、FH 以外ではアキレス腱の肥厚は認めない¹⁴⁾。本邦では、高コレステロール血症とアキレス腱黄色腫を組み合わせた診断基準が広く用いられている¹⁵⁾。

c) 冠動脈疾患

冠動脈疾患は FH の最も重要な合併症で、本邦 FH の死因の約7割を占めると報告されている¹⁵⁾。一般人における FH の頻度 (約500人に1人) に比し、冠動脈疾患患者中の FH の頻度は極めて高いと考えられている。図 8 は、FH ヘテロ接合体およびその家族の虚血性心疾患初発年齢を示している。男性の虚血症心疾患

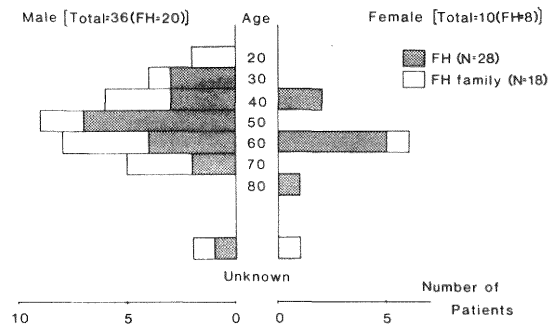


図 8 FH ヘテロ接合体における虚血性心疾患の男女別発症年齢分布 (文献11より引用)

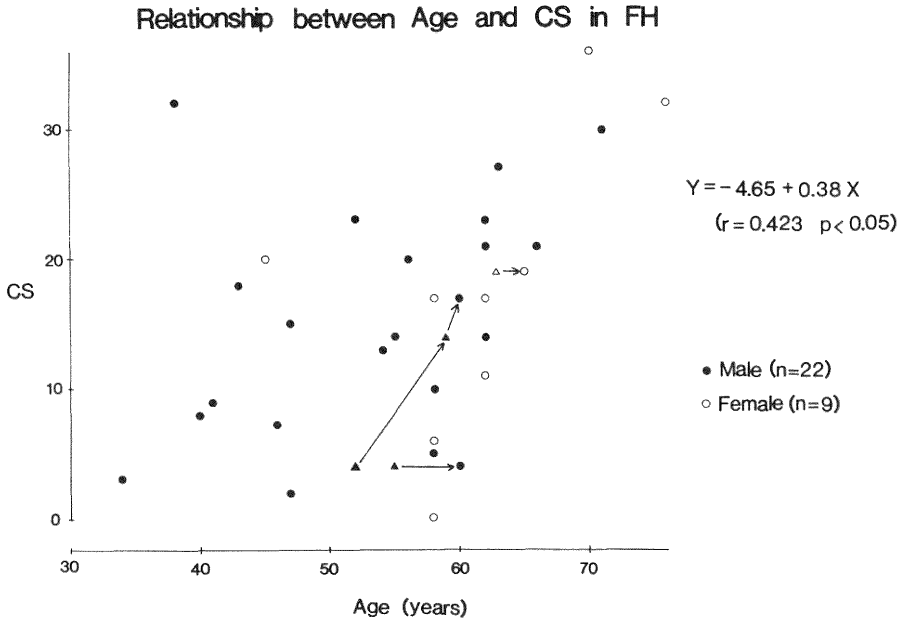


図9 FH ヘテロ接合体における Coronary Score (CS) と年齢との相関
(文献16より引用)

発症は、女性に比し明らかに多かった。また発症年齢のピークも男性が50代、女性が60代で、男性で予後不良の傾向を認めた¹¹⁾。

さらに冠動脈造影を施行された FH 31例につき、冠動脈病変の重症度と年齢との相関を検討した(図9)。冠動脈の各分画の狭窄に点数を与え、その総和を Coronary Score (CS) と定義し¹⁴⁾、冠動脈病変の重症度の指標として用いた。CS は年齢との間に有意な正の相関 ($p < 0.05$) を認め FH では年齢とともに病変が進行していくと考えられた。冠動脈造影を再検した3例のうち、1例は明らかに年齢と共に冠動脈病変の進行が認められた¹⁶⁾。一方 CS は血清総コレステロール値との間に有意な相関はなく、高コレステロール血症の状態が持続する事が FH の病変の進行に重要であると考えられた。

d) FH の治療

残念ながら現在 FH の根本療法はない。したがって、血清コレステロールを低下させ動脈硬化症疾患(特に冠動脈疾患)の発症を予防することが治療の基本となる。FH では食事療法の効果があまり期待できないため、薬物療法と LDL 除去療法が治療の主体である。ホモ接合体では肝臓移植を含めた外科治療も行われているが、一部の症例に限られている。

一方狭心症や心筋梗塞を合併した FH では、冠動脈

造影の絶対適応と考えられる。冠動脈バイパス手術や経皮的冠動脈形成術(PTCA)の適応例では、FH といえども当然これらの治療が優先する。

近年血漿交換や LDL アフェレーシスを行い血清コレステロールを十分に低下させた結果、FH の冠動脈病変が退縮したという報告¹⁷⁾¹⁸⁾が見られる。これらの方法では、血清総コレステロール値を治療直後で 100mg/dl 以下に低下させることも可能である。退縮が本当に起きるのか、現在各地で検討が進められている。

V. 結 語

家族性高コレステロール血症(FH)の成因と LDL レセプターについて概説し、自験例において特に冠動脈疾患との関連を検討した。今後、遺伝子レベルでの一層の解明と治療法の進歩が期待される。

参 考 文 献

- 1) Goldstein, J.L. and Brown, M.S.: Familial hypercholesterolemia, In; Stanbury, J.B., Wyngaarden, J.B., Fredrickson, D.S., Goldstein, J.L. and Brown, M.S. (Eds), The metabolic basis of inherited disease, Fifth ed. McGraw-Hill Book Co. New York: p. 672, 1983.
- 2) Goldstein, J.L., Schrott, H.G., Hazzard,

- W.R., Bierman, E.L. and Motulsky, A.G.:** Hyperlipidemia in coronary heart disease. II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia, *J. Clin. Invest.*, **52**: 1544~1568, 1973.
- 3) **Goldstein, J.L., Kita, T. and Brown, M.S.:** Defective lipoprotein receptors and atherosclerosis. Lessons from an animal counterpart of familial hypercholesterolemia, *N. Eng. J. Med.*, **309**: 288~296, 1983.
- 4) **Yamamoto, T., Davis, C.G., Brown, M.S., Schneider, W.J., Casey, M.L., Goldstein, J.L. and Russell, D.W.:** The human LDL receptor: A cysteine-rich protein with multiple Alu sequences in its mRNA, *Cell*, **39**: 27~38, 1984.
- 5) **Brown, M.S. and Goldstein, J.L.:** How LDL receptors influence cholesterol and atherosclerosis: The receptors bind particles carrying cholesterol and remove them from the circulation. Many Americans have too few LDL receptors, and so they are at high risk for atherosclerosis and heart attacks, *Sci. Am.*, **251**: 52~60, 1984.
- 6) **Goldstein, J.L. and Brown, M.S.:** The LDL receptor locus and the genetics of familial hypercholesterolemia, *Ann. Rev. Genetic.*, **13**: 259~289, 1979.
- 7) **Goldstein, J.L. and Brown, M.S.:** Progress in understanding the LDL receptor and HMG-CoA reductase, two membrane proteins that regulate the plasma cholesterol, *J. Lipid Res.*, **25**: 1450~1461, 1984.
- 8) **Südhof, T.C., Goldstein, J.L., Brown, M.S. and Russell, D.W.:** The LDL receptor gene, a mosaic of exons shared with different proteins, *Science*, **228**: 815~822, 1985.
- 9) **Lehrman, M.A., Russell, D.W., Goldstein, J.L. and Brown, M.S.:** Alu-Alu recombination deletes splice acceptor site and produces secreted low density lipoprotein receptor in a subject with familial hypercholesterolemia, *J. Biol. Chem.*, **262**: 3354~3361, 1987.
- 10) **Goldstein, J.L. and Brown, M.S.:** Atherosclerosis: The low density lipoprotein receptor hypothesis, *Metabolism*, **26**: 1257~1275, 1977.
- 11) **Miida, T., Aizawa, Y., Yamazoe, M. and Shibata, A.:** Clinical characteristics of ischemic heart disease in patients with familial hypercholesterolemia (in Japanese), *J. Cardiol.* (in pres)
- 12) **Blankenhorn, D.H. and Meyers, H.I.:** Radiographic Determination of Achilles tendon xanthoma size, *Metabolism*, **18**: 882~886, 1969.
- 13) **Mabuchi, H., Ito, S., Haba, T., Ueda, K., Tatami, R., Kametane, T., Koizumi, J., Ohta, M., Miyamoto, S., Takeda, R. and Takegoshi, T.:** Discrimination of familial hypercholesterolemia and secondary hypercholesterolemia by Achilles' tendon thickness, *Atherosclerosis*, **28**: 61~68, 1977.
- 14) **Miida, T., Yamazoe, M., Aizawa, Y. and Shibata, A.:** Clinical study of Achilles tendon thickness in coronary artery disease (in Japanese), *J. Jpn. Atheroscler. Soc.*, **16**: 729~733, 1988.
- 15) **Mabuchi, H., Miyamoto, S., Ueda, K., Oota, M., Takegoshi, T., Wakasugi, T. and Takeda, R.:** Causes of death in patients with familial hypercholesterolemia, *Atherosclerosis*, **61**: 1~6, 1986.
- 16) **Miida, T., Aizawa, Y., Yamazoe, M. and Shibata, A.:** Angiographic findings in familial hypercholesterolemia (Submitting).
- 17) **Thompson, G.R., Myant, N.B., Kilpatrick, D., Oakley, C.M., Raphael, M.J. and Steiner, R.E.:** Assessment of long-term plasma exchange for familial hypercholesterolaemia, *Br. Heart J.*, **43**: 680~688, 1980.
- 18) **Hombach, V., Borberg, H., Oette, K. and Stoffel, W.:** Regression der Koronarsklerose bei familiärer Hypercholesterinämie IIa durch spezifische LDL-Apherese (German), *Dtsch. med. Wschr.*, **111**: 1715, 1986.

司会 ありがとうございます。それでは、只今の御発表に何か質問ございませんか。……。私から一寸、3種類のレセプターの欠陥が考えられる、ということが最初に出てきましたが、実際に FH ではどれも見られる訳ですか。

三井田 ええ、一応どれも報告されていますけれど、

一番多いのはレセプター活性が全くない negative type
で。

司会 negative type が一番多いんですね。

三井田 はい。

司会 どなたか他にございますでしょうか。……. 特に

ないようでしたら、また最後に時間がとれると思います
ので、一応、次の演題に移りたいと思います。どうもあ
りがとうございました。次は「TSH レセプターと Basedow
氏病」、第一内科の高沢先生。

4) TSH レセプターと Graves 病

新潟大学医学部第一内科学教室 高澤 哲也・五十嵐一雅
山本 至・中澤 朝生
伊藤 正毅・柴田 昭

TSH receptor in Graves' disease

Tetsuya TAKASAWA, Kazumasa IGARASI
Itaru YAMAMOTO, Asao NAKAZAWA,
Seiki ITO and Akira SIBATA

*Department of Internal Medicine (I),
Niigata University School of Medicine*

This report is referred to the recent knowledge of the TSH receptor antibody,
which concerned with pathophysiological character of Graves' disease.

1) Method of measurement

TSH receptor antibodies are usually classified as two classes according to method
of measurement. One class, the TSH binding inhibitor antibody (TBIAb) or TSH
binding inhibitor immunoglobulins (TBII), blocks the binding of TSH to receptor and
may impede subsequent TSH regulated events. The second class, the thyroid
stimulating antibodies (TSAb), mimics the effect of TSH, causing hyperthyroidism.

2) Relationship between TBII and TSAb

In patients with untreated Graves' disease, there was no correlation between activity
of TBII and that of TSAb. Furthermore, the mean value of TBII and TSAb activities
in serum from two different patients with Graves' disease coincided with their
activities in mixed serum from theirs respectively. These results support that TBII
and TSAb show different activity respectively.

3) Clinical symptoms of Graves' disease and TSH receptor antibody

a. Hyperthyroidism

Reprint request to: Tetsuya TAKASAWA,
Department of Internal Medicine (I),
Niigata University School of Medicine,
Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部第一内科

高澤 哲也