

PCSK9遺伝子異常症の脂質代謝異常と動脈硬化症

金沢大学大学院 医薬保健研究域医学系

臓器機能制御学・循環器内科

川尻 剛照

1. はじめに

家族性高コレステロール血症 (Familial hypercholesterolemia: FH) は生下時より著明な高コレステロール血症を呈するため、その早期診断は本症の予後改善に重要である。しかしながら、FH の診断は必ずしも適切に行われておらず、わが国における診断率は 1%未満とも報告されている¹⁾。わずか 4 割にしかスタチンが投与されておらず、2 割しか治療目標値に到達していないとも報告されている²⁾。かかる背景には FH 患者の 4 割は黄色腫など特徴的身体所見を伴わず、臨床診断に限界があることが挙げられる³⁾。

これまで、FH の原因遺伝子として LDL 受容体以外に、そのリガンドであるアポ B、LDL 受容体のアダプター蛋白である LDL receptor adaptor protein1 (LDLRAP1)³⁾ が知られていたが、2003 年に LDL 受容体の転写後細胞内分解に関する Proprotein convertase subtilisin/kexin type9 (PCSK9) が新たな原因分子として同定された⁴⁾。一方、PCSK9 の機能低下型遺伝子変異は LDL 受容体の分解が阻害される結果、低 β リポ蛋白血症の臨床像を呈することが知られている⁵⁾。われわれは、世界に先駆けて PCSK9 機能亢進型遺伝子異常症 (E32K) による FH ホモ接合体 2 例を見出した⁶⁾。

金沢大学で臨床的に診断された FH の遺伝子解析の結果、約 75%が LDL 受容体遺伝子異常症、約 6%が PCSK9 遺伝子 E32K 変異症と判明した。欧米ではアポ B 遺伝子異常症が高頻度に認められているが、われわれの施設を含め本邦で報告はない⁷⁾。一方、これまで北陸地方に FH ホモ接合体を 27 例見出しており、従来一般人の 500 人に一人と考えられたヘテロ FH の頻度は 200 人に一人と極めて頻度の高い先天性代謝異常疾患であることが判明した⁸⁾。

PCSK9 E32K 変異は LDL 受容体遺伝子変異と合併することにより (ダブルヘテロ接合体)、黄色腫や LDL コレステロール値など臨床像を増悪させ FH ホモ接合体様の臨床像を呈する症例を経験した⁶⁾。また、同じ LDL 受容体遺伝子変異を有する FH であっても、その LDL コレステロール値は幅広く分布することは以前から知られている。PCSK9 は LDL 受容体の EGFA ドメインに結合し肝細胞内に取り込まれるため、同部が保存され肝細胞内取り込み能が障害される LDL 受容体変異 (K790X など) の場合、変異 LDL 受容体に対するデコイ効果により正常 LDL 受容体が分解されず保持される可能性がある。本研究では、PCSK9 遺伝子を網羅的に検索し PCSK9 遺伝子変異が本邦の原発性脂質異常症と動脈硬化に果たす役割を明確にすることを目的とする。

2. 方法

臨床的に診断された FH 514例、同様に臨床的に診断された家族性複合型高脂血症 (Familial combined hyperlipidemia: FCHL) 80例を対象に PCSK9 遺伝子変異の有無を検討し、同遺伝子変異を有さない症例と臨床像を比較した。また、LDL 受容体遺伝子異常が確定した症例中で PCSK9 遺伝子変異をスクリーニングし、ダブルヘテロ接合体の臨床像を検討した。

3. 結果

臨床的に診断された FH 514例中 32例 (6.2%) に、同様に臨床的に診断された FCHL 80例中 6例 (7.5%) に PCSK9 遺伝子 E32K 変異を認めた。一般人 345人をスクリーニングした結果、6人 (1.7%) に同変異を認めた。PCSK9 遺伝子 E32K 変異の頻度は一般人と比し FH、FCHL でより高頻度 ($p < 0.05$, $p < 0.05$) であった。

臨床的に診断された FH において、PCSK9 遺伝子 E32K 変異症と LDL 受容体変異症の脂質像を比較した結果、総コレステロール値は 279 ± 59 vs. 344 ± 59 mg/dL ($p < 0.01$)、LDL-コレステロール値は 197 ± 55 vs. 272 ± 59 mg/dL ($p < 0.01$) と PCSK9 遺伝子 E32K 変異症が有意に軽症で、逆にトリグリセライド値は 151 ± 77 vs. 344 ± 59 mg/dL ($p < 0.01$) と PCSK9 E32K 遺伝子変異症で有意に高値、HDL-コレステロール値は 52 ± 13 vs. 49 ± 15 mg/dL ($p = n. s.$) で有意差を認めなかった。

一方、FCHLにおいてPCSK9遺伝子E32K変異症と野生型の総コレステロール値は254±54 vs. 265±38mg/dL、LDL-コレステロール値は169±50 vs. 176±35mg/dL、トリグリセライド値は176±64 vs. 209±115mg/dL、HDL-コレステロール値は50±17 vs. 49±17mg/dLといずれも有意差を認めなかった。

また、LDL受容体遺伝子異常によるFHのスクリーニングの結果、PCSK9遺伝子E32K変異とのダブルヘテロ接合体を6例見出した（表）。

症例	遺伝子変異		性	年齢	TC (mg/dL)	LDL-C (mg/dL)	HDL-C (mg/dL)	TG (mg/dL)
	LDL受容体	PCSK9						
#1	C183S	E32K	M	3	629	581	26	111
#2	C292X	E32K	M	33	520	425	38	287
#3	K790X	E32K	F	62	481	395	59	134
#4	K790X	E32K	F	11	308	223	26	111
#5	C183S	E32K	M	1	291	226	51	66
#6	K790X	E32K	M	13	271	195	58	88
平均±SD				20±18	416±127	341±126	51±13	121±59
LDL受容体単独変異症					327±53		52±12	115±56

症例#1は著明な高コレステロール血症と前胸部、肘関節、手関節、大腿後面、アキレス腱部に著明な皮膚黄色腫を呈していたが、小児でもあり腱黄色腫は認めなかった。頸動脈内膜中膜複合体厚は0.5mmと成人並みに肥厚していたが、いまだプラークは認めなかった。臨床像はFHホモ接合体として矛盾しないものであったが、スタチン等の脂質低下剤に良好に反応した。症例#2も著明な高コレステロール血症とともに、アキレス腱厚は30mm（正常9mm未満）と著明に肥厚していた。頸動脈内膜中膜複合体厚は1.1mmと著明に肥厚し、やはりFHホモ接合体として矛盾しなかった。一方、症例#5は症例#1の弟であり、LDL受容体およびPCSK9遺伝子変異は同一で遺伝的背景は極めて近いにも関わらず、臨床像はFHヘテロ接合体様であった。全6例の平均総コレステロール値はLDL受容体単独変異症と比較し重篤であったが、臨床像は幅広いものであった。

4. 考察とまとめ

今回のわれわれの検討で、PCSK9遺伝子E32K変異の頻度は、一般人と比較し臨床診断されたFHおよびFCHL中でより高頻度であり、PCSK9遺伝子が遺伝性高脂血症の一部を説明し得ることが証明された。また、いずれにおいてもトリグリセライド値が高い傾向にあった。以前われわれはPCSK9遺伝子E32K遺伝子異常ホモ接合体を対象に安定同位体を用いた代謝研究を行ったが、PCSK9遺伝子異常症で認めたVLDLの過剰産生所見と臨床的に認められる高トリグリセライド血症とは矛盾しなかった⁹⁾。

以前のわれわれの報告では、一般人に占めるPCSK9遺伝子E32K変異症の頻度は1.7%であり⁶⁾、その分布はLDL-コレステロール値の5分位中、上位2分位に限られていた。E32K変異を遺伝子導入した細胞のPCSK9蛋白分泌量は亢進しており、同変異は機能亢進方と考えられた⁶⁾。また正常人、PCSK9遺伝子E32K変異症、LDL受容体遺伝子変異症のLDL-コレステロール値の分布は三峰性を呈し、PCSK9遺伝子E32K変異症のそれは正常人とLDL受容体遺伝子変異症の中間に分布していた⁶⁾。

同様に、LDL受容体変異とPCSK9遺伝子E32K遺伝子のダブルヘテロ接合体は臨床的にFHホモ接合体様の症例からFHヘテロ接合体様の症例まで広く分布していた。PCSK9遺伝子E32K変異はFHの臨床像を増悪させる傾向にあるが、病態の顕性化にはなんらかの遺伝・環境因子が必要である可能性が考えられ、さらなる検討が必要と思われた。

5. 発表論文、参考文献

- 1) Nordestgaard BG et al. Eur Heart J. 2013;34:3478-90.
- 2) Bates TR et al. Heart Lung Circ. 2008;17:411-3.
- 3) Garcia CK et al. Science. 2001;292:1394-8.
- 4) Abifadel M et al. Nat Genet. 2003;34:154-6.
- 5) Cohen J et al. Nature Genet. 2005;37:161-5.
- 6) Noguchi T et al. Atherosclerosis 2010;210:166-72.
- 7) Nohara A et al. Lancet 1995;345:1438.
- 8) Mabuchi H et al. Atherosclerosis 2011;214:404-7.
- 9) Kawashiri M et al. Circulation. 2012;126:A13869.