

この内容は遺伝相談にかわるものではありません

## 遺 伝 の は な し 22

### I. 脂質、脂肪、油

脂質はタンパク質、糖質とともに、人の栄養に不可欠のものです。脂質は油の仲間です。油を分類すると 1.植物性、2.動物性、3.鉱物性となります。鉱物性の油は脂質に入りません。植物性・動物性の油は油脂(脂質)といいます。常温では、油は液体、脂(肪)は固体です。栄養学では液体・固体とも脂肪といいます。

脂質は糖質と同じに炭素・水素・酸素をもっていますが、炭水化物(糖質)と異なり、水素と酸素が 2:1 でなく酸素の割合が少なく、水に溶けにくいものが(疎水性)多いです。

脂質にはトリグリセリド(脂肪と油)、リン脂質、ステロイド、脂肪酸、エイコサノイドなどがあります。トリグリセリドは体内や食物にもっとも多く含まれ、重要なエネルギー源であり、1g あたりで糖質・たんぱく質の 2 倍あるいはそれ以上あります。

脂質を分類すると次のようになります。

1. 単純脂質 トリグリセリド、蠟、セラミド
2. 複合脂質 リン脂質、糖脂質、リポ蛋白、スルホ脂質
3. 誘導脂質 脂肪酸、ステロイド、カロテノイド、テルペノイド

単純脂質はグリセリンと脂肪酸のみがエステル結合しています。複合脂質は分子の中にリン酸や糖などを含み、誘導脂質は単純脂質や複合脂質から誘導されたものです。

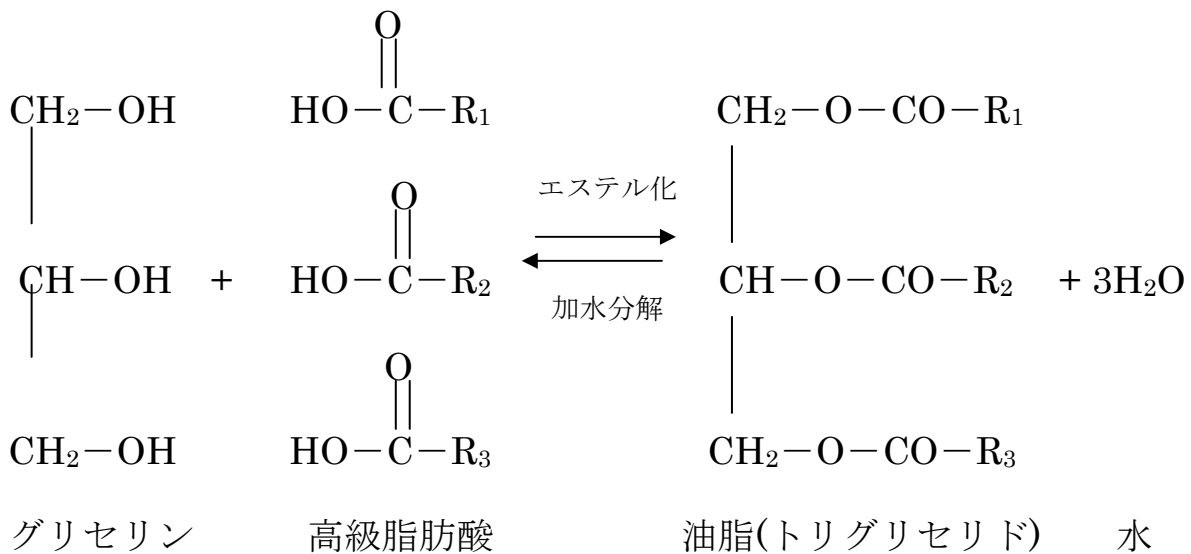
この内容は遺伝相談にかわるものではありません

## 遺伝のはなし 22

### 1) トリグリセリド

トリグリセリド(TG)は脂肪酸三分子とグリセリンの水酸基が結合したエステルで、トリアシルグリセリド、トリアシルグリセロールともいわれます。

油脂はグリセリンと高級脂肪酸(炭素数が 12 以上)のエステルです。また油脂を加水分解するとグリセリンと高級脂肪酸となります。



R<sub>1</sub>,R<sub>2</sub>,R<sub>3</sub> はアルキル基です。

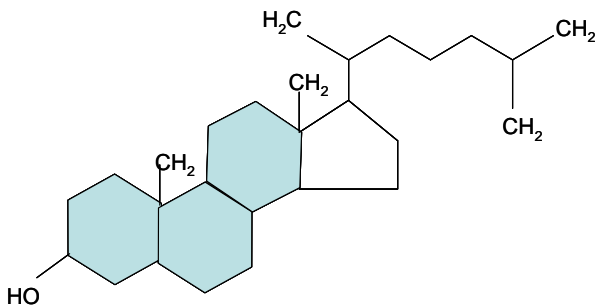
### 2) 脂肪酸

脂肪酸には飽和脂肪酸(炭素鎖に二重結合、三重結合をもたないもの)、と不飽和脂肪酸(炭素鎖に二重結合、三重結合をもつもの)とがあり、飽和脂肪酸にはパルミチン酸(C<sub>15</sub>H<sub>31</sub>COOH),ステアリン酸(C<sub>17</sub>H<sub>33</sub>COOH)が、不飽和脂肪酸にはオレイン酸(C<sub>17</sub>H<sub>33</sub>COOH),リノール酸(C<sub>17</sub>H<sub>31</sub>COOH),リノレン酸(C<sub>17</sub>H<sub>29</sub>COOH)などがあります。

この内容は遺伝相談にかわるものではありません

## 遺伝のはなし 22

### 3) コレステロール



ステロイド化合物。コレステロールからエストラジオール、テストステロン、コルチゾール、胆汁酸などのステロイドが合成されます。

### 4) リン脂質

グリセロールを骨格とし、始めの二つの炭素に脂肪酸をもち、三つ目の炭素にはリン酸基がつきます。生体膜の構成成分、リポ蛋白、胆汁、卵黄に存在します。

### 5) リポタンパク(質)

脂質(遊離脂肪酸を除く)が血漿中に安定して存在するためには蛋白質(アポタンパク質)と結合して血漿リポタンパクとなって存在します。球状の粒子でトリグリセリドおよびコレステロールを多く含みます。

#### (1) リポタンパクの分類

##### A. 超遠心からみた分類

- a. カイロミクロン
- b. VLDL(very low density lipoprotein, 超低比重リポ蛋白)
- c. IDL(intermediate density lipoprotein, 中間比重リポ蛋白)
- d. LDL(low density lipoprotein, 低比重リポ蛋白)
- e. HDL(high density lipoprotein, 高比重リポ蛋白)

この内容は遺伝相談にかわるものではありません

## 遺伝のはなし 22

### B. 電気泳動からみた分類

- a. カイロミクロン
- b.  $\beta$  リポタンパク (=LDL)
- c. pre  $\beta$  リポタンパク (=VLDL)
- d.  $\alpha$  リポタンパク (=HDL)

### 6) アポリポタンパク(質)

アポリポタンパクはリポタンパク質と結合し、リポタンパク質の認識(リポタンパク質受容体)や、代謝に関与する酵素群活性化あるいは補酵素として働きます。

A,B,C,D,Eに大別され、主なものにA-1、B-48、 B-100、C-2、Eなどがあります。

\* アポ蛋白：①アポリボ蛋白質の略称。②タンパク質と補因子(金属イオン、補欠分子族、補酵素など)が結合して完全なタンパク質の状態になったものをホロ蛋白質といい、補因子を失った状態をアポ蛋白質といいます。

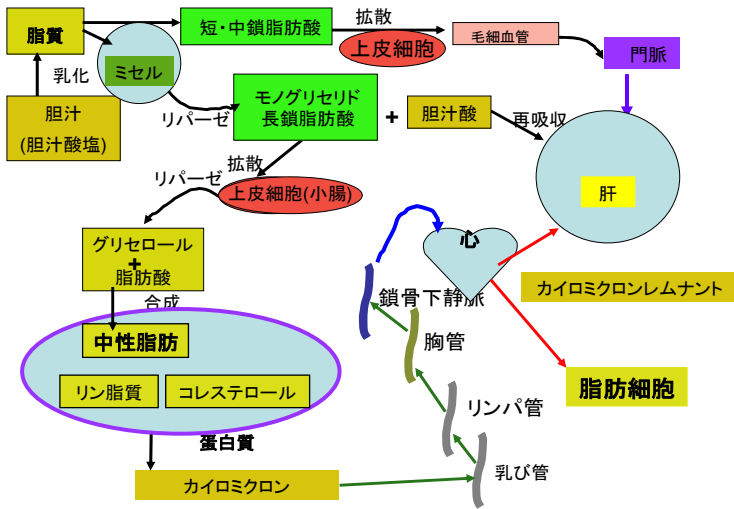
C. 脂質はまた外因性脂質と内因性脂質に分けられます。

脂質 { 外因性脂質; 食事由来(カイロミクロンに含まれる)  
      { 内因性脂質; 肝で合成される(VLDL)

この内容は遺伝相談にかわるものではありません

## II. 脂質代謝

### 1. 外因性脂質の代謝



脂質の消化の大部分は小腸で行われます。脂質に胆汁が加わり乳化され、ミセル(小油滴)となります。これにリパーゼが作用しモノグリセリドと長鎖脂肪酸は上皮細胞に拡散します。胆汁酸は再吸収されます。

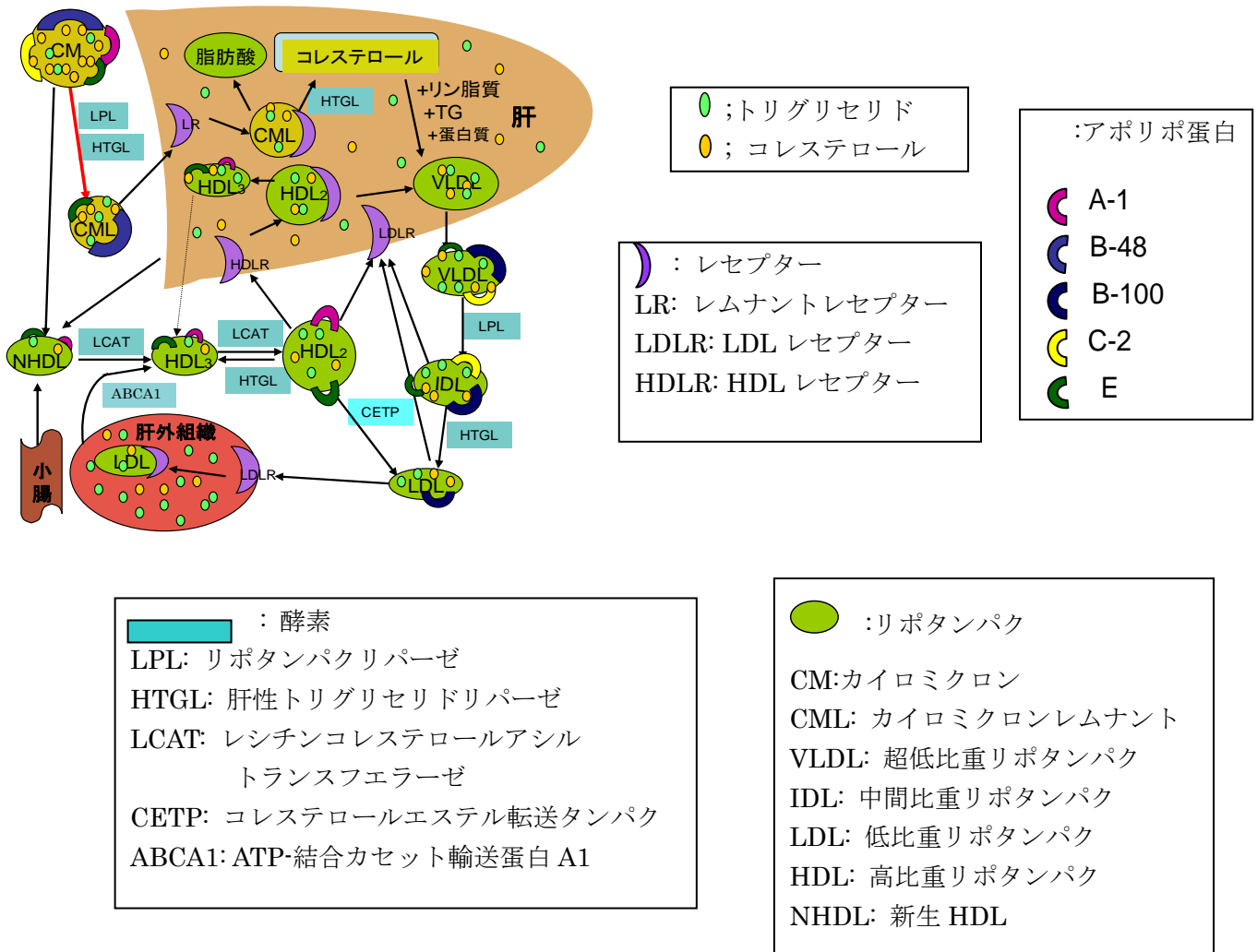
上皮細胞でモノグリセリドはリパーゼの作用によりグリセロールと脂肪酸になります。これは合成されて中性脂肪となり、リン脂質コレステロールとともにタンパク質に囲まれて、カイロミクロン(球状粒子)となり、乳び管・リンパ管・胸管・鎖骨下静脈を経て、心から大循環に入り、肝・脂肪組織に至ります。

小腸で摂取された少量の短・中鎖脂肪酸は拡散し、上皮細胞の毛細管に吸収され、門脈から肝に至ります。

この内容は遺伝相談にかわるものではありません

# 遺伝のはなし 22

## 2. 内因性脂質の代謝



小腸で合成されたカイロミクロン(CM)はC-2(アポリポタンパク)がLPLを活性化させ、粒子が小さいカイロミクロンレムナント(CML)となり、レムナントレセプターにより肝に取り込まれます。取り込まれたCMLはエンドソームに入り、リソソームによりコレステロール、グリセロール、脂肪酸、アミノ酸などと分解して再利用されます。

肝でアセチル CoA から作られるコレステロールやトリグリセリドは VLDL となり、分泌されます。

この内容は遺伝相談にかわるものではありません

## 遺伝のはなし 22

VLDLはLPLによりIDLとなり、さらにHTGLによりLDLとなります。LDLはアポB-100(アポリポタンパク)を介して末梢細胞のLDLRにより細胞内に取り込まれます。

肝・血管・腸管で作られた新生HDLはHDL<sub>3</sub>となり、LCATにより、より大きな粒子HDL<sub>2</sub>となり、HDLRなどを介して肝にコレステロールを逆転送します。

このようにリポタンパクの代謝はアポリポタンパク、酵素、受容体が複雑にかかわり、カイロミクロン～カイロミクロンレムナント、HDL<sub>3</sub>～HDL<sub>2</sub>、VLDL～IDL～LDLと、これらを構成する脂肪酸やコレステロール取り込んだり、放出して、その形態も変化しながら、代謝をしています。

### Ⅲ. 脂質異常症

#### 1. 診断基準

2007年7月、日本動脈硬化学会は高脂血症を「脂質異常症」とし、診断基準を改めました。総コレステロール値はHDLコレステロールが多いことによる総コレステロール値の高値を考慮して、診断に用いないこととしました。LDLコレステロール値、HDLコレステロール値、トリグリセリド値を用いることとしました。

脂質異常症の診断基準(血清脂質値、空腹時)		
高LDLコレステロール血症	LDLコレステロール	≥140mg/dl
低HDLコレステロール血症	HDLコレステロール	<40mg/dl
高トリグリセリド血症	トリグリセリド	≥150mg/dl

この内容は遺伝相談にかわるものではありません

## 遺伝のはなし 22

WHO は 1) I 型, 2) II a 型, 3) II b 型, 4) III 型, 5) IV 型, 6) V 型 のように分類しています。

### 2. 疾患

疾患名は診断基準と必ずしも一致しません。疾患には原発性と続発性があります。続発性は他の疾患に続発しておこるものです。

疾患の中には遺伝性のあるもの、遺伝子の異常によるもの、環境要因によるもの、遺伝的素因の上に環境要因が加わって発症するものがあります。

遺伝的素因の影響が大きいほど若年で発症し、環境要因が大きいほど成人になってから発症するといわれています。

原発性の脂質異常症には次のような疾患があります。

#### 1) 原発性高脂血症

##### (1) 原発性高カイロミクロン血症

- ① 家族性リポ蛋白リパーゼ欠損症
- ② アポリポ蛋白C II 欠損症
- ③ 原発性 V 型高脂血症
- ④ 原因不明の高カイロミクロン血症

##### (2) 原発性高コレステロール血症

- ① 家族性高コレステロール血症
- ② 家族性複合型高脂血症
- ③ 特発性高コレステロール血症

##### (3) 内因性高トリグリセリド血症

- ① 家族性 IV 型高脂血症
- ② 特発性高トリグリセリド血症

##### (4) 家族性 III 型高脂血症

##### (5) 原発性高HDL-コレステロール血症

#### 2) 原発性低脂血症

- (1) 無  $\beta$  リポタンパク血症
- (2) 家族性低リポタンパク血症
- (3) アポリポタンパク A-1 欠損症
- (4) Tangier 病
- (5) アンダーソン病

この内容は遺伝相談にかわるものではありません

## 遺 伝 の は な し 22

### IV. 遺伝性と症状

#### 1. 原発性高脂血症

##### 1),(1),①, 家族性リポタンパクリパーゼ欠損症

遺伝性 : AR

ホモ接合体は 100 万人に一人。したがって保因者は 500 人に 1 人。

症状: リポタンパクリパーゼの欠損により、血中にあるリポタンパク (CM,VLDL,IDL)の中のトリグリセリドの分解ができないため、血中トリグリセリドが著名に増加する。

高トリグリセリド血症、しばしば>1000~10000mg/dl

発疹性黄色腫、肝・脾腫、幼少時より急性膵炎による腹痛発作。

##### 1),(1),② アポリポ蛋白 C-II 欠損症

遺伝性 : AR.

症状 : アポリポ蛋白 C-II 欠損のため、リポ蛋白リパーゼの活性化が障害され、高カイロミクロン血症となる。すなわち高トリグリセリド血症となる。

幼少時より急性膵炎発作、白濁した血漿。

##### 1),(1),③ 原発性 V 型高脂血症

遺伝性: 不明

全高脂血症の男性 1.9%,女性 1.4%。

症状 : カイロミクロン、VLDL 両者が増加。著名な高トリグリセライド血症。

この内容は遺伝相談にかわるものではありません

## 遺 伝 の は な し 22

4～7割の患者に腹痛または急性膵炎。

### 1),(2),① 家族性高コレステロール血症(FH)

遺伝性： AD. ヘテロ接合体は 500 人に 1 人とみられる。

LDL レセプター遺伝子変異が 70%に認められる。

症状： 臍黄色腫、結節性黄色腫、冠動脈疾患(心筋梗塞)になりやすい。

生下時より高 LDL 値(2～3 倍)を示す。

総コレステロール値はヘテロ接合体で 230～500mg/dl、ホモ接合体では 600～1000mg/dl を示す。

ホモ接合体は幼・小児期から、ヘテロ接合体は 男性は 20 代から、女性 は 40 代から症状を示す。

### 1),(2),②家族性複合型高脂血症(FCHL) II b 型高脂血症。

遺伝性：AD 一般人口の 0.5～1%

遺伝子 USF1, TCF7L2, RXR,  $\gamma$  があげられている。

症状： 血清中の LDL コレステロール、トリグリセリドの増加による。

冠動脈疾患。思春期以後、50 歳以下で発症することが多い。

### 1),(3),① 家族性IV型高脂血症

遺伝性：不明

一般人口の 1～数%、第一度近親者に再発あり。

この内容は遺伝相談にかわるものではありません

## 遺伝のはなし 22

症状：VLDL の産生増多による。

肥満、糖尿病、高インスリン血症合併。冠動脈疾患をしばしば伴う。

### 1),(4) 家族性Ⅲ型高脂血症(FHLPⅢ)

遺伝性：AD. 一般人口の 0.01～0.02%。

アポリポタンパク E の異常、他の因子との重複によって発症する。

症状：カイロミクロンレムナント、 $\beta$ -VLDL が蓄積する。

総コレステロール値、トリグリセリド値の上昇。

結節性黄色腫、手掌線状黄色腫、冠動脈疾患、腎動脈疾患。

### 1),(5) 原発性高 HDL コレステロール血症

HDL が増加する $>100\text{mg/dl}$ 。粥状動脈硬化症を伴う家系がある。

原因：コレステロールエステル転送蛋白欠損、肝性リパーゼ欠損

#### \* コレステロールエステル転送蛋白(CETP)欠損症

遺伝性：AD (CETP 遺伝子(16q21) の異常による)

ヘテロ接合体は一般人口の $<10\%$

コレステロールエステル転送蛋白欠損により HDL<sub>3</sub> から VLDL,LDL へのコレステロールエステルの転送が障害され、高 HDL コレステロール血症となる。

症状：高 HDL コレステロール血症

10 種類のコレステロールエステル転送蛋白遺伝子変異が報告されている。

この内容は遺伝相談にかわるものではありません

## 遺 伝 の は な し 22

### \* 家族性肝性リパーゼ欠損症

遺伝性：肝性リパーゼ遺伝子の欠損。

レムナント、HDL、コレステロールの増加。

本邦 1 家系。

症状；血清総コレステロール増加、レムナント増加、HDL<sub>2</sub>のトリグリセリド増加。

### \* 家族性アポリポタンパク B100 異常症

遺伝性：AD

アポリポタンパク B100 は LDL 粒子を形成する蛋白で、この異常によって LDL 粒子のレセプターへの結合能が低下し、高 LDL 血症を起こします。

### \* 家族性高トリグリセリド血症

遺伝性：AD

### \* シトステロール血症

遺伝性：AR 世界で 50 家系が報告。

症状；植物ステロールの吸収亢進と排泄低下。

血清総コレステロール値は正常から中等度増加。

臍黄色腫、早発冠動脈疾患、溶血発作、血小板減少症、関節炎。

この内容は遺伝相談にかわるものではありません

## 遺伝のはなし 22

### 2. 高脂血症の治療

原則として食事療法。エネルギー制限。コレステロール制限。飽和脂肪酸と不飽和脂肪酸との摂取比。運動療法。肥満、喫煙、高血圧の管理。薬物療法。

### 3. 低脂血症

低脂血症は総コレステロール値<120mg/dl、中性脂肪<50mg/dl、HDL コレステロール値<40mg/dl、LDL コレステロール<50mg/dlを基準と考えます。

原発性は稀であり、続発性の原因は肝疾患、甲状腺機能亢進症、血液疾患、吸収不良、低栄養等によります。

#### 1) 無 $\beta$ リポタンパク血症

遺伝性：常染色体劣性遺伝。 稀。 本邦 3家系

ミクロソームトリグリセリド転送蛋白の欠損により、アポリポタンパク B と脂質の統合が障害され、カイロミクロンおよび VLDL の合成が認められなくなる。

症状： 血中総コレステロール値の低下と低 LDL コレステロール血症、低脂血症となる。脂溶性ビタミン低値。授乳開始とともに脂肪吸収障害による脂肪便、慢性下痢、嘔吐、発育障害。脂肪肝。網膜色素変性、出血傾向、心筋症。

この内容は遺伝相談にかわるものではありません

## 遺伝のはなし 22

### 2) 家族性低 $\beta$ リポタンパク血症

遺伝性: AD, および原因不明

総アポリポタンパク $\beta$  (LDL)値が5パーセンタイル未満。

症状; ホモ接合体: 無 $\beta$ リポタンパク血症と同様。

ヘテロ接合体: 軽度の低コレステロール血症、低 LDL コレステロール血症。

脂肪吸収障害、下痢、脂溶性ビタミン吸収障害。網膜色素変性。

### 3) アポリポタンパク A-1 欠損症

アポリポタンパク A-1 遺伝子の変異もしくは欠失による。

22 の遺伝子変異が報告。

症状; 低 HDL コレステロール血症。

黄色腫、角膜混濁、早発冠動脈疾患

### 4) Tangier 病

遺伝性 : AR 16 種類の ABCA1 遺伝子変異が報告。

症状; 著名な低 HDL コレステロール血症。

オレンジ色の肥大扁桃、肝・脾腫、冠動脈疾患。

### 5) 家族性 LCAT(レシチン、コレステロールアシルトランスフェラーゼ)欠損症

遺伝性: AR, LCAT 遺伝子変異による。

この内容は遺伝相談にかわるものではありません

## 遺伝のはなし 22

症状; LCAT の活性低下による。

低 HDL コレステロール血症、

赤血球形態異常。溶血性貧血、蛋白尿、腎障害、魚眼病。

### 6) アンダーソン病

遺伝性 : AR

SARA2 遺伝子(カイロミクロンが小胞体からゴルジ体に輸送される際に必要な蛋白をコードする)の異常による。小腸からの脂質吸収障害がおこる。

症状 低 $\beta$ リポ蛋白血症。

## V. 遺伝の基礎(遺伝のはなし 2 を参照)

### 1. 常染色体優性遺伝

A を原因遺伝子、a を正常遺伝子とすると、aa は原因遺伝子をもたず正常。

Aa は原因遺伝子をヘテロ接合にもち、発症する可能性があります。

Aa aa 両親のいずれかが原因遺伝子をもてば、子の 1/2 に原因遺伝子

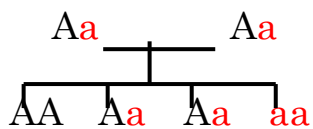
Aa aa は伝わり、発症する可能性があります。性差はありません。

発症には (1) 浸透度 (率)、(2) 発病年齢、(3) 表現度などがあり、さらに長年にわたる食生活、その他の環境要因等が関係します。

## 遺 伝 の は な し 22

### 2. 常染色体劣性遺伝

A を正常遺伝子、a を原因遺伝子とすると、AA は原因遺伝子をもたず正常、Aa はヘテロ接合で保因者となります。aa は原因遺伝子をホモ接合にもち発症します。



両親がともに保因者であれば、子の 1/4 は原因遺伝子をホモ接合にもち発症、3/4 は外見正常です。

外見正常に見える 1/3 は原因遺伝子をもたず、

2/3 はヘテロ接合で保因者です。

患者頻度と保因者頻度の関係は左の表のようになります。

患者の頻度	保因者の頻度
1/10,000	1/50
1/20,000	1/71
1/30,000	1/87
1/40,000	1/100
1/50,000	1/112
1/100,000	1/158
1/1,000,000	1/500