

I. 中性脂肪代謝の分子機構と臓器障害

5. 脂肪毒性の遺伝性素因

大阪大学医学部附属病院未来医療開発部
特任講師
堀田紀久子

[Summary]

肥満により過剰な中性脂肪を蓄積した脂肪組織から脂肪毒性を引き起こすとされている遊離脂肪酸が分泌される。遊離脂肪酸は肝臓、膵β細胞、骨格筋に取り込まれて臓器障害を起こすと考えられている。近年のGWASや次世代シーケンス技術の発展により、さまざまな病態の遺伝性素因が明らかにされてきている。脂肪毒性に関連する病態の遺伝性素因についても、数多くの遺伝素因が方向付けされている。本稿では、論文報告に加えてわれわれの研究結果も交えて、脂肪毒性に関連する遺伝素因とターゲットの臓器障害との関連を示しながら概説する。

Key Words :

遺伝素因 □ GWAS □ 脂質代謝異常 □
非アルコール性脂肪肝疾患 □ 内臓脂肪蓄積

脂質代謝異常の遺伝素因

中性脂肪、HDL、LDL-コレステロール、総コレステロールの遺伝素因に関しては約20万人のデータの解析結果が報告されている¹⁾。この報告によるとすでに157遺伝子が同定されている。脂質代謝のpathwayから容易に想像できるが、これらの遺伝子は複数の表現型にわたるものも多い(図①)。すべての脂質代謝異常にかかわっている遺伝子はcholesteryl ester transfer protein (CETP), tribbles pseudokinase 1 (TRIB1), fatty acid desaturase (FADS) 1-2-3遺伝子群, Apolipoprotein A-I (APOA1)の4遺伝子である。そのほかの詳細は文献1を参照していただきたい。

遊離脂肪酸についても報告がある。長鎖脂肪酸(20以上)感受性遺伝子として, serine palmitoyl-transferase long-chain base subunit 3 (SPTLC3), ceramide synthase 4 (CERS4)が報告されている²⁾。cis/trans-18:2の感受性遺伝子としてFADS1, FADS2の遺伝子群が報告されている³⁾。この遺伝子群はomega-6 (n-6) polyunsaturated fatty acidsの感受性遺伝子としても報告され⁴⁾、さらに中性脂肪, HDL, LDL, 総コレステロール量とも関連しているため、脂肪毒性発症に重要な遺伝子であると考えられる。

脂質代謝異常に関連する遺伝子のうち、(fat mass and