

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

Adiposience (2004.07) 1巻2号:180～186.

【Lipodystrophyの病態と治療】
臨床
Lipodystrophyの遺伝子診断

藤枝憲二

◆臨床

Lipodystrophyの遺伝子診断

藤枝 憲二

旭川医科大学小児科

lipodystrophyは、全身性あるいは部分的に体脂肪組織の発達あるいは分布が障害され、またインスリン抵抗性を呈する病態と定義しうる。本症は発症年齢により先天性か後天性に、また脂肪萎縮のパターンにより全身性か部分的に分類される。先天性全身性lipodystrophyの責任遺伝子として染色体9q34領域からBSCL1 (AGPAT2) 遺伝子が、11q13領域からBSCL2 (Seipin) 遺伝子が単離され、患者から種々の遺伝子変異が同定されている。一方、家族性部分性lipodystrophyではLamin遺伝子が責任遺伝子として同定されている。

本症は異質性に富むことから、今後多くの責任遺伝子が同定されてくることが期待される。本症の一部にその責任遺伝子が同定されたことから、遺伝子解析は確定診断、キャリアー診断、さらには出生前診断に応用されている。また分子病態の理解に役立っている。

キーワード

先天性全身性lipodystrophy, Berardinelli-Seip症候群,

Dunnigan型家族性部分性lipodystrophy, AGPAT2, BSCL2, Lamin A/C

はじめに

lipodystrophyは、全身性あるいは部分的に体脂肪組織の発達あるいは分布が障害され、またインスリン抵抗性を呈する病態と定義しうる¹⁾。本症は異質性に富んでおり、発症年齢から先天性か後天性に、また脂肪萎縮のパターンにより全身性か部分的に分類される。先天性全身性lipodystrophyは連鎖解析から染色体9q34と11q13との間に有意な相関が見られ、9q34領域からBSCL1 (AGPAT2) 遺伝子が、11q13領域からBSCL2 (Seipin) 遺伝子が単離され、また患者から種々の遺伝子変異が同定されている^{2, 3)}。一方、家族性部分性lipodystrophyではLamin遺伝子が責任遺伝子として同定されている^{4, 6)}。遺伝子解析

は確定診断、キャリアー診断に有用で、また出生前診断にも応用されている。さらには分子病態の理解に役立っている。ここでは、現在まで明らかにされている遺伝子変異の現況と、遺伝子型と表現型との関係について概説する。

1 lipodystrophyの分類

lipodystrophyの病態は異質性に富んでおり、発症年齢から先天性か後天性に、さらには脂肪萎縮のパターンにより全身性あるいは部分的に分類される。主なlipodystrophy症の臨床的な特徴を表1に示してある。先天性全身性lipodystrophy, Berardinelli-Seip症候群は、常染色体劣性の遺伝形式を示し、生後早期に発症する。責任遺伝子として染色体9q34領

表1 主な脂肪萎縮症の臨床的特徴

	Berardinelli-Seip 症候群	Lawrence 症候群	Dunnigan 型家族性部分性 lipodystrophy (FPLD)
臨床的特徴	・先天性の全身性脂肪萎縮	・後天性全身性脂肪萎縮	・四肢, 臀部, 軀幹の脂肪萎縮 ・頸部, 顔面に脂肪蓄積
発症年齢	・出生時 or 生後1カ月	・幼児期 or 成人早期	・思春期
遺伝形式	・常染色体劣性	・後天性	・常染色体優性
合併症	・幼児期後半 or 思春期に 高度のインスリン抵抗性 ・糖尿病 ・中性脂肪高値	・幼児期後半 or 思春期に 高度のインスリン抵抗性 ・糖尿病 ・中性脂肪高値	・成人期に高度のインスリン抵抗性 ・糖尿病 ・中性脂肪高値
責任遺伝子	・ BSCL2 (Seipin) ・ AGPAT2		・ LMNA

域から BSCL1 (AGPAT2) 遺伝子が, 11q13 領域から BSCL2 (Seipin) 遺伝子が同定されている^{2, 3)}。一方, Dunnigan 型家族性部分性 lipodystrophy は常染色体優性遺伝形式を示し, その責任遺伝子として Lamin 遺伝子が同定されている⁴⁻⁶⁾ (表1)。

2 先天性全身性 lipodystrophy
congenital generalized lipodystrophy
(CGL, Berardinelli-Seip syndrome, Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) no.269700)

本症は, Berardinelli により近親婚の両親から生まれた2歳男児において最初に記載され, さらに本症の家族内発症が Seip によって指摘されたことから Berardinelli-Seip 症候群とも呼ばれている^{7, 8)}。現在まで100例以上の症例が報告されている。発症頻度はアメリカで1,200万人に1人, ノルウェーでは100万人に1人, レバノンでは20万人に1人, ポルトガルでは50万人に1人と推定されている。日本人での頻度は不明であるが10数人程度の患者が把握されている。

主な臨床症状は, 全身にわたる脂肪萎縮と生後4歳までの急速な成長である。4歳時点で身長が97%タイルを超過することが多いが, それ以後は正常の成長速度に戻る。体型は男性化

を示し, 骨年齢が促進し, 女児では陰核の肥大が見られる。全身性に脂肪組織がないことで, 食事性, 内因性に合成された脂質は筋肉, 肝臓などに貯蔵される。その結果インスリン抵抗性が起こり, 最終的には糖尿病になる。その他中性脂肪が高く, 本症には脂肪肝による肝硬変が合併する。HDL コレステロールが低値。乳幼児期には耐糖能は正常であるが, 7~12歳にかけて耐糖能低下が出現し, 成人期に達すると全例糖尿病になったと報告されている。さらに, 黒色表皮症が本症に必発である。約半数の例に知能発達遅延を見る。本症は常染色体劣性の遺伝形式を示す。相関解析から, Garg らにより染色体9q34にある BSCL1 遺伝子, AGPAT2 遺伝子が同定された²⁾。その後, 大部分の本症患者で遺伝子異常が同定される第2の遺伝子 BSCL2, Seipin 遺伝子が染色体11q13領域から単離された³⁾。

1) AGPAT2 遺伝子

遺伝子は20kbの長さで6個のエクソンよりなる。遺伝子産物である 1-acyl-sn-glycerol-3-phosphate acyltransferase beta (lysophosphatidic acid acyltransferase beta ; LPAAT) は278個のアミノ酸からなり, acyltransferase に属する。AGPAT は glycerophospholipids,

表2 Berardinelli-Seip症候群の分子遺伝学

遺伝子	染色体局在	蛋白	人種	変異頻度
BSCL1	AGPAT2 9q34.3	1-acyl-sn-glycerol-3-phosphate acyltransferase β	アフリカ人 アフリカ-アメリカ人 ポルトガル人 他のコーカシアン	80-95-100%
BSCL2	BSCL2 11q13	Seipin	ヨーロッパ人 アジア人 ポルトガル人 レバノン人	20% 不明 80% 95-100%

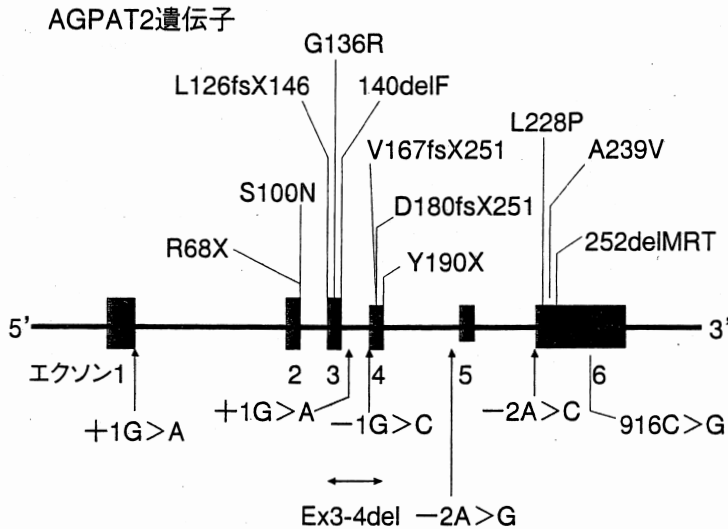


図1 CGLで同定されたAGPAT2遺伝子変異

triacylglycerolの生合成の経路を触媒する酵素である。欠失、フレームシフト変異、ナンセンス、スプライス、ミスセンス、一アミノ酸欠失など様々な変異が同定されており、ホモあるいは複合型ヘテロの異常により発症する。変異によりtriacylglycerol合成が抑制あるいは減少し、脂肪細胞での貯蔵が減少する。さらに、lysophosphatidic acidの組織レベルが増加することで脂肪細胞の機能が抑制される。AGPAT2遺伝子変異は、主にサハラ砂漠アフリカ、モロッコ、アルジェリア、チュニジアなどのマグレブ国、トルコ、北ヨーロッパ由来の患者で同定されている。アフリカ-

アメリカ人で同定される。変異はエクソン4のIVS-2A>Gの変異である^{2,9-12)}(表2, 図1)。

2) BSCL2 遺伝子

染色体11q13領域に局在し、14kbのサイズで11個のエクソンからなる。398個のアミノ酸からなる蛋白seipinをコードする。転写開始部位は第2エクソンにある。Seipinの機能は不明であるが、膜蛋白としてある。ホモあるいは複合型ヘテロ変異による。遺伝子変異として小さな欠失、挿入、欠失、塩基置換が見られるが、多くの変異はフレームシフトあるいは早期停止コドンである。BSCL2変異はノルウェー、英国、ポルトガルなどの白人社

会, 地中海諸国, 中東アラブの患者で見出されている^{3, 11, 12)} (図2)。

3) 遺伝子型-表現型との関係

BSCL2変異を持つ患者の80%は軽度~中等度の知的障害を示すが, AGPAT2変異では10%程度である。BSCL2変異では心臓肥大の頻度が高い。変異部位と知的障害とは相関がない。同じ変異でも知的障害の程度は異なる。同様に, AGPAT2変異部位, 種類と脂肪萎縮あるいは代謝障害の程度とは相関が

ない。AGPAT2変異は女性に多く見られる。糖尿病の発症は, BSCL2変異で早く10歳頃に見られる。血清レプチン値はBSCL2変異で低い^{11, 13, 14)} (表3)。

3 家族性部分性lipodystrophy
familial partial lipodystrophy, Dunnigan type
(FPLD; Online Mendelian Inheritance in Man
(OMIM) no.308980)

四肢, 体幹の皮下脂肪が思春期後に失われるが, 顔面, 頸部には脂肪沈着を見る。患者

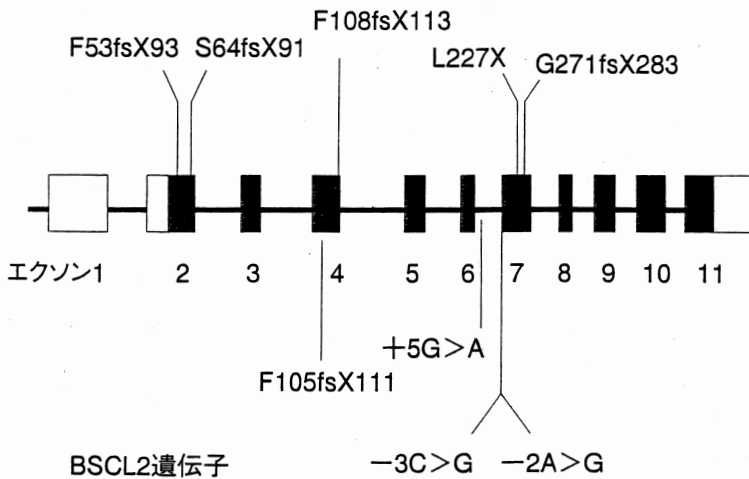


図2 CGLで同定されたBSCL2遺伝子変異

黒塗りのボックスはコーディング部位を示す。

表3 AGPAT2遺伝子変異, BSCL2遺伝子変異, 変異なしのCGL患者の臨床的特徴

	AGPAT2遺伝子変異	BSCL2遺伝子変異	変異なし
年齢(歳)	19.6±15.2 (38)	11.9±7.7 ^a (17)	11.9±9.5 (9)
性別(男性/女性)	11/27 (38)	9/8 (17)	4/5 (9)
BMI (kg/m ²)	20.4±3.3 (17)	20.6±4.7 (13)	21.3±5.8 (2)
糖尿病の発症(歳)	16.8±10.1 (18)	9.5±3.1 ^a (8)	2.1±3.4 (3)
血清レプチン値 (ng/ml)	0.96±0.74 (31)	0.42±0.27 ^a (17)	0.37±0.49 (6)
糖尿病(%)	63.9 (36)	52.9 (17)	62.5 (8)
高トリグリセリド血症(%)	71 (31)	62.5 (16)	75 (8)
黒色表皮症(%)	68.2 (22)	73.3 (15)	57.1 (7)
精神遅滞(%)	0 (20)	50 ^b (16)	28.6 (7)
心筋症(%)	13 (23)	42.9 (14)	80 (5)

AGPAT2とBSCL2との比較において, aはp<0.05, bはp<0.001を示す。

は高脂血症と高インスリン血症を伴い、糖尿病を合併する例もある。常染色体優性の遺伝性疾患である。連鎖解析により遺伝子座1q21.2が連鎖し、その部位から核板A/CのLMNA遺伝子の変異が同定された¹⁵⁻¹⁸⁾。

1) LMNA

Lamin A/Cは、中間型フィラメントの一種で、核内膜の核質側を裏打ちする核ラミナの構成成分である。脂肪細胞などの細胞分化に必要である。

LMNA遺伝子異常は6種類の疾患の原因となっている。すなわち常染色体優性および劣性のEmery-Dreifuss型筋ジストロフィー、常染色体優性遺伝形式をとる肢帯型筋ジストロフィー1B型(LGM1B)、家族性拡張型心筋症(DCM-CD)、常染色体劣性の遺伝形式をとる軸索ニューロパチーCharcot-Marie-Tooth disease type 2(CMT2B1)、familial partial lipodystrophy of the Dunnigan-type(FPLD)、下顎末端異形成症(MAD)である。総称としてLaminopathyと言われている。

ヒトLamin A/C染色体1q11-q23に存在し、24kbのサイズで12個のエクソンよりなる。エクソン10内でのAlternate splicingで2つの異なったprelamin A, Lamin CのmRNAが作られる。Lamin Aは664個のアミノ酸、

Lamin Cは572個のアミノ酸よりなり、N末端側の566個のアミノ酸は共通である。

prelamin Aの18個のアミノ酸が除かれてLamin Aを作るが、prelamin Aには98個の特異的なアミノ酸配列がある。Lamin Cには6個の特異的なアミノ酸配列がある。FPLDで見られる変異はA型Lamininの球状のC末端ドメインをコードするLMNA遺伝子のエクソン8, 11に集中している。90%以上の変異はコドン482の塩基性アミノ酸、アルギニンを中性アミノ酸トリプトファン、グルタミン、ロイシンに置換する変異である。全ての患者はこれらの変異のヘテロである。その他エクソン11に見られるK486N, R582H, R584Hの変異も完全あるいは部分的に正の電荷を失う変異、あるいはG465D変異では負の電荷が表れる変異である。その他S583L変異が非定型的な患者で同定されている¹⁵⁻¹⁸⁾(図3)。LMNAの同じ変異であっても症状の現れ方が異なることが知られており、病態形成には、環境因子、epigeneticな因子が関与していることが推測されている。

2) PPAR γ

3世代にわたる常染色体優性遺伝の家族性部分性lipodystrophyを示すカナダ人家系において、LMNA遺伝子変異が認められないが、

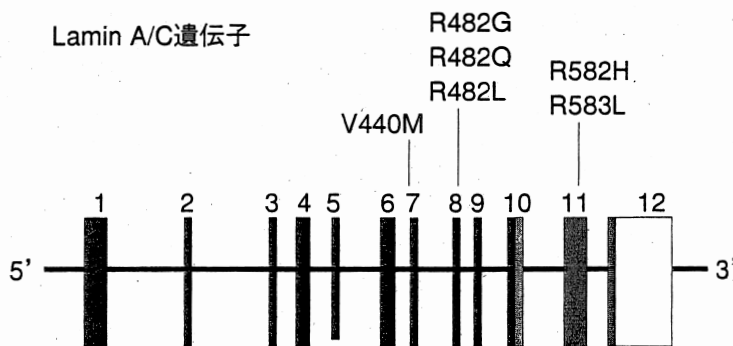


図3 FPLDで同定されたLMNA遺伝子変異

PPAR γ の転写活性領域の欠損が同定されている。変異はエクソン5の1164T-A, phe388 Zleu (F388L) のヘテロ変異である。この変異は, PPARのリガンド結合ポケットであるhelix8の保存されている部位を障害する¹⁹⁾。臨床的にはカナダ人のFPLD症例と同じである。

文献

- 1) Garg A : Lipodystrophies. *Am J Med* 108 : 143-152, 2000
- 2) Agarwal AK et al : AGPAT2 is mutated in congenital generalized lipodystrophy linked to chromosome 9q34. *Nat Genet* 31 : 21-23, 2002
- 3) Magre J et al : Identification of the gene altered in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy on chromosome 11q13. *Nat Genet* 28 : 365-370, 2001
- 4) Peters JM et al : Localization of the gene for familial partial lipodystrophy (Dunnigan variety) to chromosome 1q21-22. *Nat Genet* 18 : 292-295, 1998
- 5) Jackson SN et al : A defect in the regional deposition of adipose tissue (partial lipodystrophy) is encoded by a gene at chromosome 1q. *Am J Hum Genet* 63 : 534-540, 1998
- 6) Anderson JL, et al : Confirmation of linkage of hereditary partial lipodystrophy to chromosome 1q21-22. *Am J Med Genet* 82 : 161-165, 1999
- 7) Berardinelli W : An undiagnosed endocrinometabolic syndrome : report of 2 cases. *J Clin Endocrinol Metab* 14 : 193-204, 1954
- 8) Seip M : Lipodystrophy and gigantism with associated endocrine manifestations : a new diencephalic syndrome? *Acta Paediatr* 48 : 555-574, 1959
- 9) Agarwal AL et al : Congenital generalized lipodystrophy : significance of triglyceride biosynthetic pathways. *Trends Endocrinol Metab* 14 : 214-221, 2003
- 10) Magre J et al : Prevalence of mutations in AGPAT2 among lipodystrophies. *Diabetes* 52 : 1573-1578, 2003
- 11) Agarwal AK et al : Phenotypic and genetic heterogeneity in congenital generalized lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 88 : 4840-4847, 2003
- 12) Braga K et al : Mutations in the seipin and AGPAT2 genes clustering in consanguineous families with Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy from two separate geographical regions of Brazil. *J Clin Endocrinol Metab* 89 : 357-361, 2004
- 13) Van Maldergem L et al : Genotype-phenotype relationships in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. *J Med Genet* 39 : 722-733, 2002
- 14) Simha V et al : Phenotypic heterogeneity in body fat distribution in patients with congenital generalized lipodystrophy caused by mutations in the AGPAT2 or Seipin genes. *J Clin Endocrinol Metab* 88 : 5433-5437, 2003
- 15) Cao H et al : Nuclear lamin A/C/ R4820 mutation in Canadian indreds with Dunnigan-type familial partial lipodystrophy. *Hum Molec Genet* 9 : 109-112, 2000
- 16) Hegele RA et al : Heterogeneity of nuclea Lamin A mutations in Dunnigan-type familial partial lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 85 : 3431-3435, 2000
- 17) Caux F et al : A new clinical conditon linked to a novel mutation in Lamins A and C with generalized lipodystrophy, insulin resistant diabetes, disseminated leukomelanodermic papules, liver steatosis, and cardiomyopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 88 : 1006-1013, 2003
- 18) Savage DB et al : Familial partial lipodystrophy associated with compound heterozygosity for novel mutations in the LMNA gene. *Diabetologia*, in press
- 19) Hegele RA et al : PRARG F388L, a transactivation deficient mutant, in familial partial lipodystrophy. *Diabetes* 51 : 3586-3590, 2002

筆者プロフィール

藤枝 憲二 (ふじえだ けんじ)

1971年北海道大学医学部卒業, 1976年北海道大学大学院医学研究科修了, 医学博士, 1977年ウニベグ小児病院(カナダ)リサーチフェロー, 1980年米国国立衛生研究所ビジティングフェロー, 1984年北海道大学医学部小児科助手, 1994年同講師, 2000年旭川医科大学教授(小児科学), 現在に至る。

Molecular-Genetic Diagnosis of Lipodystrophy

Kenji Fujieda

Department of Pediatrics, Asahikawa Medical College

Lipodystrophies represent a heterogeneous group of diseases characterized by generalized or partial alterations in body fat development or distribution and insulin resistance. The main forms of lipodystrophies are classified according to their origin, either genetic or acquired, and to the clinical pattern of the lipodystrophy, either generalized or partial.

Etiologies of lipodystrophies are very heterogeneous and some responsible genes are now identified. Congenital generalized lipodystrophy (CGL) is a rare autosomal recessive disorder. Recent studies have identified mutations in two unrelated genes-BSCL2 which encodes a protein seipin, whose function is still unknown and AGPAT2 which encodes 1-acylglycerol-3-phosphate O-acyltransferase 2-in which CGL belonging to pedigrees linked to human chromosome 11q13 and 9q34, respectively. Dunnigan-type familial partial lipodystrophy is a rare autosomal dominant disease, which is part of a heterogeneous group of disorder characterized by complete or partial absence of adipose tissue. LMNA is presently the only gene known to be involved in a genetic syndrome of partial lipodystrophy. However, it is shown that dominant negative mutations in PPAR γ , a transcription factor involved in adipogenesis, lead to severe insulin resistance, diabetes, and hypertension.

Key words

congenital generalized lipodystrophy, Barardinelli-Seip congenital lipodystrophy,
Dunnigan-type familial partial lipodystrophy, AGPAT2, BSCL2, Lamin A/C
