



# 行政院國家科學委員會專題研究計畫成果報告

## Apolipoprotein A-I、A-II 和 A-IV 基因多形性和血漿脂蛋白及冠狀動脈疾病相關性研究

### Study On The Relationships Of Apolipoprotein A-I、A-II And A-IV Genotypes With Plasma Lipids, Lipoprotein And Coronary Artery Disease

計畫編號：NSC89-2314-B002-072

執行期限：88 年 8 月 1 日至 89 年 7 月 31 日

主持人：許秀卿 博士 執行機構及單位名稱：國立台灣大學醫學院內科  
電子信箱：hhching@ntumcl.mc.ntu.edu.tw.

#### 一、中文摘要

高密度脂蛋白膽固醇(HDL-C)濃度高低和冠狀動脈心臟病的罹患率成逆相關。HDL 可將週邊組織多餘膽固醇送回肝臟代謝，減緩低密度脂蛋白氧化的效用，原脂蛋白 A-I (apo A-I)，A-II (apo A-II)和 apo A-IV 是 HDL 粒子的主要蛋白，在探究抗粥狀硬化功能時，apo A-I, A-II 及 A-IV 基因被認為是重候選基因之一。本計劃包括了 175 位因心臟血管疾病住院的病人，分析其血漿脂質以及 apoprotein 的基因多型性，結果顯示 apo A<sub>1</sub> 上游區段-75 bp 的 G→A 突變呈現出 Lipoprotein (a) 下降驅勢，而在+83 bp 的突變使，MSP 無法作用之基因型 (MSP-) 會有 Cholesterol 以及 LDL-Cholesterol 增加的現象。而在 apo A-I<sup>127 Asn</sup> 置換為 apo A-I<sup>127 Ser</sup> 則是促使 Cholesterol 以及 LDL-Cholesterol 下降的現象。在 apo A-II 第 4 個 Exon 上的 C→T 突變會使得血漿 aop B 的濃度上升。

關鍵詞：冠狀動脈心臟病、原脂蛋白、基因多形性、膽固醇。

#### Abstract

The fact that a low concentration of high density lipoprotein cholesterol is a

powerful and independent predictor of coronary heart disease has been established beyond dispute. Apolipoprotein (apo) A-I, A-II and A-IV are the major proteins of HDL particle. Genotype of these apos have been reported to be related with cardiovascular disease. The present study was to find out the relationship of gene polymorphisms of apo A-I, A-IV and apo A-II genes to plasma lipids and lipoproteins. Results showed that G to A mutation of the 75 bp upstream of apo A-I decreased plasma lipoprotein a concentrations, while the +83 bp of apo A-I mutation (Msp -) increased plasma cholesterol and low density lipoprotein cholesterol concentrations. Substitution of apo A-IV<sup>127 Asn</sup>→Ser decreased both cholesterol and low density lipoprotein cholesterol concentrations. The 3' end mutation of C to T increased apo B concentrations.

**Key words: apoprotein, genotype, cholesterol, atherosclerosis**

## 二、緣由與目的

高密度脂蛋白膽固醇(HDL-C)濃度高低和冠狀動脈心臟病的罹患率成逆相關。HDL 可將週邊組織多餘膽固醇送回肝臟代謝，減緩低密度脂蛋白氧化的效用，以及減少單核球細胞對內皮細胞的黏附，具抗粥狀硬化形成，其粒子的組成份扮演重要的角色。原脂蛋白 A-I (apo A-I)原脂蛋白 A-II (apo A-II)和 apo A-IV 是 HDL 粒子的主要蛋白，在探究抗粥狀硬化功能時，apo A-I, A-II 及 A-IV 基因被認為是重候選基因之一。心臟血管疾病是國人十大死因之一，研究顯示 HDL-C 高低是重要因子，在探討台灣地區之心臟血管疾病之病因時，影響 HDL 粒子組成因子或其他相關遺傳基因型式即是一個值得研究課題，在本計劃中，吾人分析 apo A-I、A-II 及 A-IV 基因多型性與血漿脂質相關性。

## 三、結果與討論

本計劃包括了 175 位因心臟血管疾病住院的病人，分析其血漿脂質以及 apoprotein 的基因多型性，此包括在 apo A-I 基因被轉訊的上游區段上產生 apo A-I 基因的多元性，在第一個 Intron 上有二個位置上同時突變即由+83bp 的 C 突變為 T 及+84bp 由 G 突變為 A；Apo A-IV 基因突變有 127 譯碼 Asn→Ser，347 譯碼 Thr→Ser 以及 360 譯碼 Glu→His 以及 12 個核甘序列的剷除區段；在 apo A-II 基因 3' 端的 Alu element 上位置突變和在第三個 Intron 上的第一個 splicing junction 上發生 G 到 A 的突變。以及在第四個 Exon 上發現另一個突變由 C 到 T 的置換。結果顯示國人 Apo A-I 的+83 bp 由 C→T 的突變只

有發生在 1 條對偶基因上，亦即沒有 TT 的基因型出現，而在 Apo A-IV 的 347 譯碼 Thr→Ser，360 譯碼 Glu→His 以及 12 核甘序列的剷除區段則沒有發生。當統計分析基因型不同時其血脂質的高低差異，如表一所示，apo A<sub>1</sub> 上游區段-75 bp 的 G→A 突變呈現出 Lipoprotein (a)下降驅勢，而在+83 bp 的突變使，MSP 無法作用之基因型 (MSP-) 會有 Cholesterol 以及 LDL-Cholesterol 增加的現象。而在 apo A-I<sup>127 Asn</sup> 置換為 apo A-I<sup>127 Ser</sup> 則是促使 Cholesterol 以及 LDL-Cholesterol 下降的現象。在 apo A-II 第 4 個 Exon 上的 C→T 突變會使得血漿 aop B 的濃度上升。這些 apoprotein 基因型的不同確實會影響血脂高低。研究顯示國人有其特有原脂蛋白基因型態表現，而且影響血脂肪的表現型其在脂質生理代謝伴演何種角色，對藉由食物或藥物來降低脂質有何角色急待進一步研究說明。

## 四、計劃成果自評：

本計畫按照原定進度，完成計畫所述該完成分析，達成預期目標，提供了國人 Apo A-I、Apo A-II、Apo A-IV 之基因多型性資料，同時也說明此多形性與血脂質的相關性。

## 五、參考資料：

1. Wojciechowski AP, Farrall M, Cullen P, Wilson TME, Bayliss JD. Familial combined hyperlipidemia linked to the apolipoproteina A-I-CIII-AIV gene cluster on chromosome 11q23-q24. Nature 1991;349:161-4.

2. Sigurdsson JG, Gudnason V, Sigurdsson G, Humphries SE. Interaction between a polymorphism of the apo A-I promoter region and smoking determines plasma levels of HDL and apo A-I. *Arterioscler Thromb* 1992;12:1017-22.
3. Talmud PJ, Ye S, Humphries SE, Group EARS. Polymorphism in the promoter region of apolipoprotein AI gene associated with differences in apolipoprotein AI levels: The European Atherosclerosis Research Study. *Genet Epidemiol* 1994;11:265-80.
4. Saha N, Tay JSH, Low PS, Humphries SE. Guanidine to adenine (G/A) substitution in the promoter region of the apolipoprotein AI gene is associated with elevated serum apolipoprotein AI levels in Chinese non-smokers. *Genet Epidemiol* 1994;11:255-64.
5. Minnich A, DeLangavant G, Lavigne J, Roederer G, Lussier-Cacan S, Davignon J. G to A substitution at position -75 of the apolipoprotein A-I gene promoter. Evidence against a direct effect on HDL cholesterol levels. *Arterioscler Thromb Vas Bio* 1995;15:1740-5.
6. Kamboth MI, Aston CE, Nestlerode CM, McAllister AE, Hamman RF. Haplotype analysis of two ApoAI/MspI polymorphisms in relation to plasma levels of Apo A-I and HDL-cholesterol. *Atheroscler* 1996;127:255-62.
7. Carrejo, MH, Sharrett AR, Patsch W, Boerwinkle E. No association of apolipoprotein A-IV codon 347 and 360 variation with atherosclerosis and lipid transport in a sample of mixed hyperlipidemics. *Genetic Epide* 1995; 12:371-380.
8. Kamboh MI, Friedlaender JS, Ahn YI, Ferrell RE. A common deletion polymorphism in the apolipoprotein A4 gene and its significance in lipid metabolism. *Arterioscler Thromb* 1994; 14:656-662.
9. Civeira F, Genest J, Pocovi M, Salem DN, Herbert PN, Wilson PWF, Schaefer EJ, Ordovas JM. The MspI restriction fragment length polymorphism 3' to the apolipoprotein A-II gene: relationships with lipids, apolipoproteins and premature coronary artery disease. *Atheroscler* 1992;92:165-76.
10. Dupuy-Gorce AM, Desmarais E, vigneron S, Buresi C, Nicaud V, Evans A, Luc G, Arveiler D, Marques-Vidal P, Cambien F, and others. DNA polymorphism in linkage disequilibrium at the 3' end of the human apo A-II

六、表格：

表一：原脂蛋白基因多型性之血脂質濃度

Apo genotype	n	Lipid profile	P
Apo A-I (-75)		Log lipoprotein (a)	
AA	11	1.40±1.63	
AG	36	1.73±1.67	
GG	43	2.39±1.12	0.04
Apo A-I (+83)		Cholesterol (mg/dl)	
MSP +- ++	14 160	235±111 189±57	0.01
		LDL-C (mg/dl)	
+- ++	14 160	170±108 126±52.2	0.075
Apo A-IV		Cholesterol (mg/dl)	
127 Asn→Ser			
AA	76	200±65	
AG	55	205±71	
GG	12	165±49	0.05
		LDL-C (mg/dl)	
AA	76	134±57	
AG	55	140±71	
GG	12	102±50	0.05
Apo A-II (3' end)		Apo B (g/L)	
CC	71	0.54±0.18	
CT	77	0.56±0.20	
TT	14	0.69±0.27	0.05