

学位授与番号	甲第1559号
学位授与年月日	平成15年3月25日
氏名	于文新
学位論文題目	Molecular genetic analysis of familial hypercholesterolemia: spectrum and regional difference of LDL receptor gene mutations in Japanese population (日本人家族性高コレステロール血症の分子遺伝学的研究：LDL レセプター遺伝子変異の多様性および地域差)
論文審査委員	主査 教授 小泉 順二 副査 教授 中尾 眞二 教授 山本 博

内容の要旨及び審査の結果の要旨

家族性高コレステロール血症 (familial hypercholesterolemia, FH) は、高コレステロール血症、腱黄色腫、早発性冠動脈硬化症を3主徴とする極めて頻度の高い常染色体優性遺伝性疾患である。FH は、低比重リポ蛋白レセプター (low density lipoprotein receptor, LDLR) 遺伝子またはそれに結合するアポ蛋白 B-100 (apolipoprotein B-100, apoB-100) の異常 (familial defective apoB-100, FDB) により発症する。遺伝子レベルでこれらを同定することにより FH を確定診断し、最適な時期より治療を開始することが生命予後の改善につながると考えられる。本研究では日本人 FH における LDLR および apoB-100 遺伝子変異を解析し、遺伝子診断の可能性を検討した。対象および方法：臨床的に診断された血縁のないヘテロ接合体 FH200 症例に対し、LDLR 遺伝子プロモーター領域、全エクソンおよび apoB-100 の 3500 番目のアミノ酸周辺において PCR 変性剤濃度勾配ゲル電気泳動法 (PCR-denaturing gradient gel electrophoresis, PCR-DGGE) により解析し、遺伝子変異を同定した。また、遺伝子変異が同定されない対象において Southern blotting 解析を行い、大きな欠損/挿入を検出した。さらに、一般人で血清脂質値との関連が報告されている apolipoprotein E (apoE) および scavenger receptor class B type I (SR-BI) の遺伝子多型を PCR 制限酵素切断多型法 (PCR-restriction fragment length polymorphism, PCR-RFLP) にて検討した。結果：FH200 例中 125 症例 (62.5%) において 37 種類の LDLR 遺伝子変異が検出された。このうち、22 種類は、これまでに報告のない新たな変異であった。最も頻度の高い5種類変異は：K790X (19.5%), P664L (6.0%), Tonami-1 (6.0%), IVS15-3C>A (5.5%) と Tonami-2 (4.5%), 合わせて 41.5% を占めた。K790X 変異は、近畿、関東、さらには北海道でも確認されており、日本人に広く分布しているものと考えられる。また関西地区においてもっとも高頻度である遺伝子変異 1845+2T > C と C317S は1例も検出されなかった。白人において FH の 3-8% とされる apoB-100 の遺伝子変異は見いだされなかった。また、FH において apoE および SR-BI 遺伝子多型と血清脂質値の関連は認められなかった。遺伝子解析より LDLR 遺伝子変異が同定されない 75 例は、同定された 125 例に比べ、腱黄色腫の頻度に差を認めなかったが、総コレステロール ($298 \pm 63 \text{mg/d}$ vs. $336 \pm 57 \text{mg/d}$, $p < 0.001$), LDL コレステロール ($233 \pm 59 \text{mg/d}$ vs. $266 \pm 57 \text{mg/d}$, $p < 0.001$) および coronary heart disease (CHD) の発症率 (22 vs. 29%, $P = 0.05$) が有意に低値であった。結論：日本人 FH における新たな 22 種類の LDL-R 遺伝子変異を同定した。既報の変異を含めて、37 種類のものほり、その分布には地域差があり、遺伝子変異の多様性が示された。臨床的に診断された FH は、LDLR および apoB-100 遺伝子解析により 62.5% しか証明されず、LDLR と apoB-100 以外の遺伝子変異により発症する新たな病態が存在する可能性が示唆された。

本研究は冠動脈硬化症を早期より生じる FH の遺伝子変異を精力的に検討したものであり、新たな遺伝子異常の発見とともに多様性と地域差を明らかにし、さらに、これまでの LDLR および apoB-100 遺伝子以外の原因も示唆し、リポ蛋白代謝異常の分子遺伝学に貢献する価値ある研究と評価された。