



Title	Common Mutations in the Low-Density-Lipoprotein-Receptor Gene Causing Familial Hypercholesterolemia in the Japanese Population
Author(s)	丸山, 貴生
Citation	大阪大学, 1998, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/41094">https://hdl.handle.net/11094/41094</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	まる やま なか お	生
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)	
学 位 記 番 号	第 1 4 0 5 6 号	
学 位 授 与 年 月 日	平 成 10 年 5 月 29 日	
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第2項該当	
学 位 論 文 名	Common Mutations in the Low-Density-Lipoprotein-Receptor Gene Causing Familial Hypercholesterolemia in the Japanese Population (日本人家族性高コレステロール血症における低比重リポ蛋白受容体の共通変異)	
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 松澤 佑次 (副査) 教 授 萩原 俊男 教 授 宮崎 純一	

### 論 文 内 容 の 要 旨

【目 的】 家族性高コレステロール血症 (familial hypercholesterolemia, FH) は、血清コレステロール高値、膿黄色腫、若年性動脈硬化症を特徴とする常染色体性優性遺伝疾患で、その本態は低比重リポ蛋白 (LDL) 受容体の遺伝的欠損である。FH のヘテロ接合体は一般人口500人に1人と高頻度で存在するが、男性では30歳代以降、女性でも閉経期以後に高率に冠動脈疾患を合併することから、FH の早期診断は予防医学的見地から極めて重要な意義を持ち、遺伝子診断はそのための有用な手段であると考えられる。しかしながら、日本人においては過去に FH 症例の LDL 受容体遺伝子変異の報告はあるものの、その頻度について検討した報告はなく、遺伝子診断も不可能な状況であった。本研究では、FH 症例の LDL 受容体遺伝子解析を行うことにより、遺伝子変異の同定とその出現頻度の検討を行い、日本人 FH 症例における共通変異の有無を検討することを目的とした。

【方 法】 対象は臨床的に FH と診断されたホモ接合体24例及びヘテロ接合体120例。FH の診断は、厚生省特定疾患「原発性高脂血症」調査研究班の診断基準に従った。遺伝子変異の同定は、患者白血球から抽出した genomic DNA を用いて、LDL 受容体の全 exon 及び exon-intron junction 部位を PCR (polymerase chain reaction) 法により增幅し、サブクローニング後、塩基配列を決定した。遺伝子変異の頻度の解析は PCR-RFLP (restriction fragment length polymorphism) 法もしくは ASO (allele specific oligonucleotide) hybridization 法によった。LDL 受容体活性は Goldstein らの方法に従い、培養皮膚線維芽細胞を用いて37°C定常状態における <sup>125</sup>I-LDL の結合能、取り込み能、分解能を測定した。

【成 績】 まず、FH ホモ接合体 4 例を対象として LDL 受容体の遺伝子解析を行ったところ、5 種の遺伝子変異が同定された。すなわち LDL 受容体 intron 12 splice donor site の T → C 変異 (1845+2T → C), exon 7 のミスセンス変異 (C317S), exon 14 のミスセンス変異 (P664L), exon 17 のナンセンス変異 (K790X) および exon 4 のミスセンス変異 (E119K) が同定された。うち K790X 変異と E119K 変異は compound heterozygote として検出されたが、その他の 3 変異はいずれも true homozygote として検出された。また、K790X 変異は過去の報告がない新たな変異であったが、その他の変異はいずれも既報のものであった。次に、FH ホモ接合体24例を対象として各変異の頻度を検討し

たところ、mutant allele 48個のうち1845+2T → C 変異が10 allele (20.8%) に認められた。他の変異は発端者に認められたのみであった。さらに、FH ヘテロ接合体120例を対象として同様の検討を行ったところ、各変異の出現頻度は1845+2T → C 変異16例 (13.3%), C317S 変異 8 例 (6.7%), P664L 変異 4 例 (3.3%), K790X 変異 8 例 (6.7%), E119K 変異 2 例 (1.7%) であり、ヘテロ接合体120例中38例 (31.7%) がこれら 5 種の変異で説明された。これらの変異を有する症例の出生地を検討したところ、いずれの変異も広い分布を認めたことから、高頻度である点とあわせ、これらの変異は共通変異であると考えられた。FH ヘテロ接合体の30%以上で遺伝子診断が可能であったこと、本研究で用いた遺伝子変異検出法は比較的簡便であることから、FH の確定診断をおこなう上で遺伝子診断を併用する有用性が示唆された。

【総括】 本研究により、日本人 FH の LDL 受容体遺伝子変異に共通変異が存在することおよびその遺伝子変異の頻度が明らかとなり、将来的に FH の遺伝子診断が実用化される可能性が示唆された。

### 論文審査の結果の要旨

本研究は、日本人家族性高コレステロール血症 (FH) 症例において、その病因である低比重リポ蛋白 (LDL) 受容体遺伝子変異の解析を行い、遺伝子変異を同定するとともにその出現頻度を検討したものである。その結果、臨床的に診断された FH ヘテロ接合体120例中、1845+2T → C 変異が16例 (13.3%), C317S 変異が 8 例 (6.7%), K790X 変異が 8 例 (6.7%), P664L 変異が 4 例 (3.3%), E119K 変異が 2 例 (1.7%) に検出され、全体のうち38例 (31.7%) がこれらの変異で説明された。変異を有する症例の出生地はいずれも広い分布を認めたことから、高頻度である点とあわせ、これらの変異は日本人 FH 症例における LDL 受容体の common mutation であるものと考えられた。FH の 30%以上の症例で遺伝子診断が可能であることが示され、将来的に FH の遺伝子診断が実用化される可能性が示唆されたことから、本研究は極めて重要な意義を有しております、学位の授与に値するものと考えられる。