The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	家族性高コレステロール血症の遺伝子変異と病態の多様性に関する研究
Author(s)	太田, 直孝
Citation	大阪大学, 2020, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/77477
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　名　（　　太田　直孝　　）	
論文題名	家族性高コレステロール血症の遺伝子変異と病態の多様性に関する研究

論文内容の要旨

家族性高コレステロール血症（Familial hypercholesterolemia; FH）は、 1）高LDL コレステロール（LDL-C）血症、2）早発性冠動脈疾患、3）腱・皮膚黄色腫を3主徴とする常染色体遺伝性疾患である。 FHは、遺伝子の異常により発症し、出生時から高LDL-C血症を呈するため、冠動脈疾患（Coronary Artery Disease; CAD）などの動脈硬化性疾患の発症リスクが非常に高い。FHは、常染色体優性遺伝疾患であり、ヘテロFH接合体（HeFH）は一つの遺伝子変異によって発症し、ホモFH接合体（HoFH）は対立遺伝子両方に変異を有することで発症する。現在までに、原因遺伝子としてLDL受容体（*LDLR*）、アポリポ蛋白B-100（*APOB*）、proprotein convertase subtilisin/kexin type 9（*PCSK9*）が明らかになっている。FHは、幼少期より高LDL-C血症を示すことから、CADなどの動脈硬化性疾患のリスクが高いため、早期に的確に診断し、厳格な治療を開始する必要がある。そのため、遺伝子解析による診断が極めて重要な位置を占めると言える。また、他の動脈硬化による合併症として、大動脈弁狭窄症（Aortic Stenosis; AS）が知られている。ASは、HeFHでは比較的高齢者に多いが、HoFHでは、若年齢から高い頻度で発症することが知られている。HoFHのASは、大動脈基部に脂質沈着を認め、大動脈弁上部狭窄を高頻度に合併していることが報告されている。これはFHホモ接合体が幼少期から極めて高いLDL-C値を示すことから、動脈硬化が急速に進行するためであると考えられているが、その詳細については明らかになっていない。

以上のように、FHはHeFH、HoFHともに、若年齢より発症する動脈硬化性心血管疾患（ASCVD）を予防するために、早期診断・治療を行うことが重要である。FHに対して、遺伝子解析の結果が全世界から報告されており、遺伝子変異およびその病態に大きな地域差があることが明らかになってきた。本研究においては、日本における遺伝子変異と病態について明らかにし、遺伝子解析により、重症例を早期に診断して積極的に治療するなどの、テイラーメード治療を可能にできると考えられる。さらに、ASについては、近年、加齢性ASが増加してきており、その原因については加齢やLDL-Cなどの動脈硬化のリスク因子の影響によるものと考えられている。しかし、FHのASと加齢性ASの病変の違いについては詳細には明らかではない。

第1章では、*LDLR*や*PCSK9*のpathogenic variantsおよびlikely pathogenicを病的変異と定義し、病的変異の意義について検討を行った。そして*PCSK9*遺伝子の変異およびバリアントの分布や病態への関与について検討を行った。まず、臨床診断でHeFHと診断された患者801名を対象とし*LDLR*および*PCSK9*について遺伝子検査を実施し、各病的変異と脂質値、アキレス腱肥厚（ATT）、CADの有無など病態との関連性について検討した。結果、*LDLR*および*PCSK9*の病的変異の割合は、それぞれ46％および7.8％であった。*LDLR*の病的変異を有していた患者は、CADの発症年齢が若かった。また、17％の症例で、頻度の高い5種類のうちの1つの*LDLR* 病的変異を有していた。これらの病的変異とLDL-C値、HDL-C値、ATT肥厚との関連について検討した。（c.1845+2 T>C、c.1012T>A:p.(Cys338Ser)、c.1297G>C:p.(Asp433His)、c.1702C>G:p.(Leu568Val)、c.2431A>T:p.(Lys811 *)）。c.1845+2 T>Cおよびc.1702C>G: p.(Leu568Val) を有する患者については、他のLDLR変異を有する群と比較して、LDL-C値が有意に低値であり、HDL-C値が有意に高値であった。c.1297G>C:p.(Asp433His) を有する患者ではTC値が高く、c.1012T>A:p.(Cys338Ser)を有する患者ではATTの肥厚していた患者の割合が高かった。また、これらの5つの病的変異は東北地方で報告されている頻度の高い病的変異とは異なっていた。

次に*PCSK9*遺伝子のバリアントおよび病的変異の分布や病態との関連性について検討した。臨床診断でHeFHと診断された患者269名を対象とし、*LDLR*および*PCSK9*について遺伝子検査を実施し、脂質値、アキレス腱肥厚（ATT）、CADの有無（30歳以上）との関連性について検討した。結果、PCSK9バリアントまたは病的変異を単独で有していた群と*PCSK9*バリアントまたは病的変異を有していない陰性群では、CADの発症率に有意差は認められなかった。*LDLR*変異を有する群の中で、c.10G> A：p.(Val4Ile) バリアントを有していた群では、ATTレベルに差は認

められなかったが、LDL-C値が有意に高値であり、CADの罹患率も有意に高値であった。*LDLR*病的変異とc.10G> A：p.(Val4Ile) バリアントのダブルヘテロ変異は、臨床的にHoFH様病態を示すことを明らかとなった。その臨床経過を示すために、*PCSK9*と*LDLR*のダブルヘテロ変異が認められた症例を調べたところ、スタチン系薬剤やエゼミチブなどの薬物治療では十分な効果は得られなかったが、PCSK9抗体医薬（エボロクマブ）の投与を開始したところ、TC ; 86 mg/dL, LDL-C; 32 mg/dLまで低下させることができた。

第2章では、FHの合併症として、特にFHホモ接合体で頻度の高いASに関してFHおよび非FHにおけるASの形態学的特徴についての検討を行った。AS に対する大動脈弁置換術(AVR)の手術時に病理検査を行ったHoFH3例、HeFH3例、非FH 18 例を対象に大動脈弁組織の病理学的解析を行い、ApoE、CD68に対する各抗体を用いて免疫組織化学染色による解析を行った。結果、HoFHにおいては、ASの発症年齢が低いことや石灰化沈着の程度を示す石灰化スコアも低く、線維化の程度が多かった。さらに、FHのASでは、マクロファージで高発現するCD68の沈着部位は、大動脈側に認められていたが非FHでは大動脈弁の中層や左室側に認められていた。

本研究の遺伝子解析の結果から、*LDLR*の病的変異を有していた患者は、CADの発症年齢が若く、より重篤であること、また、*PCSK9* c.94G> A： p.(Glu32Lys) 病的変異およびc.10G> A：p.(Val4Ile) バリアントは、単独では比較的軽度なFHの病態を呈していたが、c.10G> A：p.(Val4Ile) バリアントに*LDLR*病的変異が加わるとよりHoFH様の重篤な病態を呈することが示された。これらの結果は、日本人FHの診断、さらには遺伝子解析がCADのリスクの層別化に有用であることが示された。したがって、遺伝子解析を行うことにより、重症度の高い変異を有する患者には、早期に薬物治療を開始し、厳格にLDL-C値を低下させることが可能となる。また、FHのASは、顕著な高LDL血症の関与により、大動脈弁の石灰化ではなく線維性肥厚および弁上アテローム性動脈硬化が重要な要因であり、加齢性ASとは質的に全く異なることが示唆された。HoFHに対して、早期より厳格にLDL-C値をコントロールすることにより、AS進展の抑制が可能であることが示唆された。

様式 7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名　（　太田直孝　）			
論文審査担当者		（職）	氏　名
	主 査	教授	藤尾　慈
	副 査	教授	小比賀　聡
	副 査	教授	上田　幹子

論文審査の結果の要旨

本論文は、家族性高コレステロール血症（FH）で認められる遺伝子変異とFHの病態との関連を検討したものである。本研究を遂行するにあたって、申請者は非常に多数のFH症例を収集しており、本論文は、質が高い研究であると言える。従来、FH症例における遺伝子変異の解析は、ほとんどの場合、当該症例およびその家族の診断を目的として行われてきた。しかしながら、本研究は、遺伝子変異情報を診断に用いるというだけでなく、患者の病態や重症度の予測に活用しうるということを提案している点において、極めて独創的である。なかでも、FHの病態として、冠動脈疾患のみならず、大動脈弁狭窄症に関しても、病理学的解析をふくめて取り扱っており、極めて貴重なデータを提示するものであり特筆に値する。本研究の成果は、遺伝子変異に基づいたFHの心血管病リスクの層別化を可能とするものと期待される。

以上、本論文は、ゲノム情報に基づきFHの病態の多様性を説明付けるものであり、FH治療の精密医療の実現に貢献することが期待されることにより、博士（薬学）の学位論文に値するものと認める。