

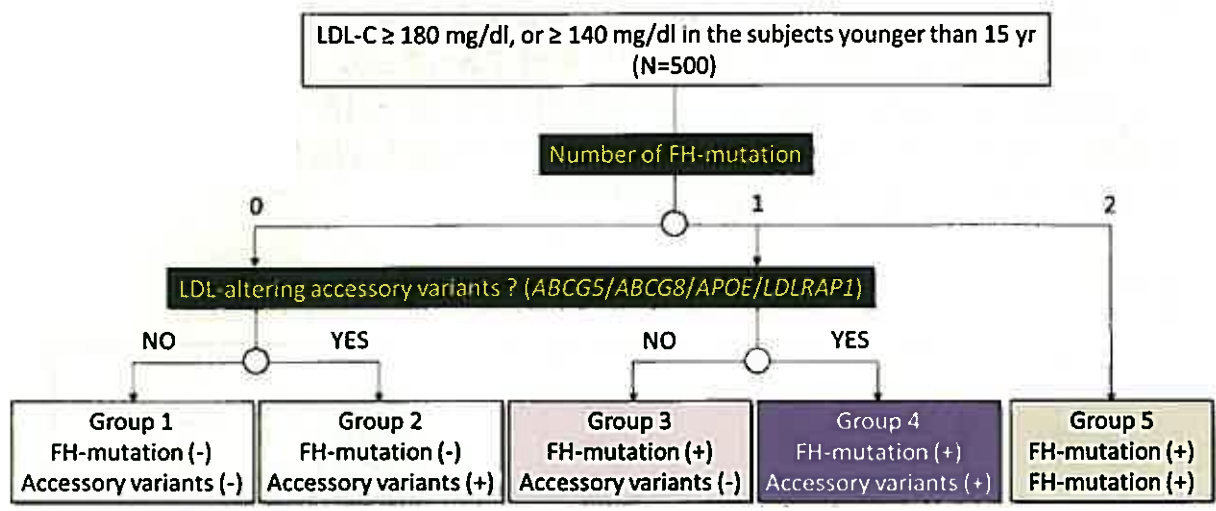
家族性高コレステロール血症遺伝子診断スキーム樹立

金沢大学附属病院 救急部・循環器内科

多田隼人

背景:家族性高コレステロール血症(FH)の頻度は全世界的に一般人200~300人に一人と推測され、最多の先天性代謝異常症である。生誕時から持続する高LDLコレステロール血症により、無治療では60%以上が心血管死を遂げ、正常者と比較し寿命は10~15年以上短い。一方、スタチン等のコレステロール低下療法が適正に行われると正常者と同等の予後を得られるため、予防医学の恩恵を最大限享受する患者群と言える。成人後のLDLコレステロール値が同等でも、生誕後から常に高コレステロール血症に暴露されるためその累積値が高く、一般の高脂血症と比較し心血管イベントのリスクは高く、正確な診断が求められる。FHの臨床診断はLDLコレステロール値とアキレス腱を代表とする腱黄色腫、皮膚結節性黄色腫の存在により行われるが、実地臨床へ浸透しているとは言い難く、北陸地方を除くわが国全体で診断率が低いことが問題視されている。一方、FHの疾患浸透率はほぼ100%と考えられ、遺伝子異常が発見されれば診断が確定するため、遺伝子診断の意義は深い。そこで、今回の研究の目的は本症に対する網羅的遺伝子解析スキームを樹立し、その診断意義を明確とすることとし研究を開始した。一方で、研究遂行の過程において、いわゆるFHの原因遺伝子以外に、LDLコレステロール代謝に強く関与することが知られる遺伝子群(ABCG5、ABCG8、APOE、LDLRAP1遺伝子)にも多くの症例において希少有害遺伝子変異が認められることが判明した。従って今回スキームの有用性とともこのようなLDLコレステロール代謝関連のアクセサリー遺伝子変異というべき遺伝子変異の臨床的意義について検討した。

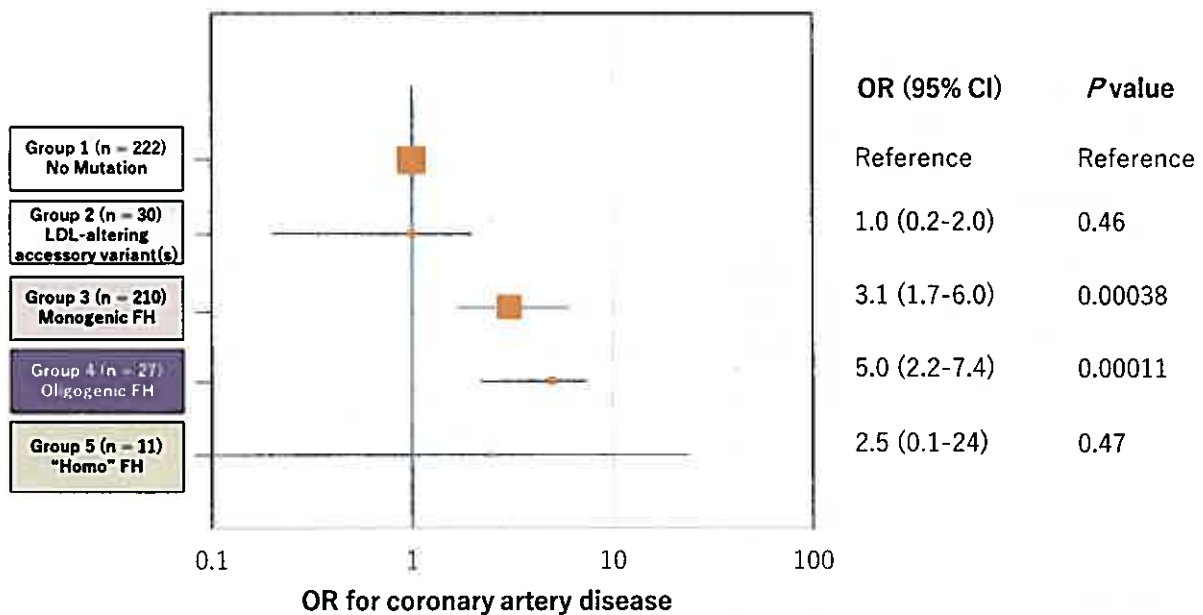
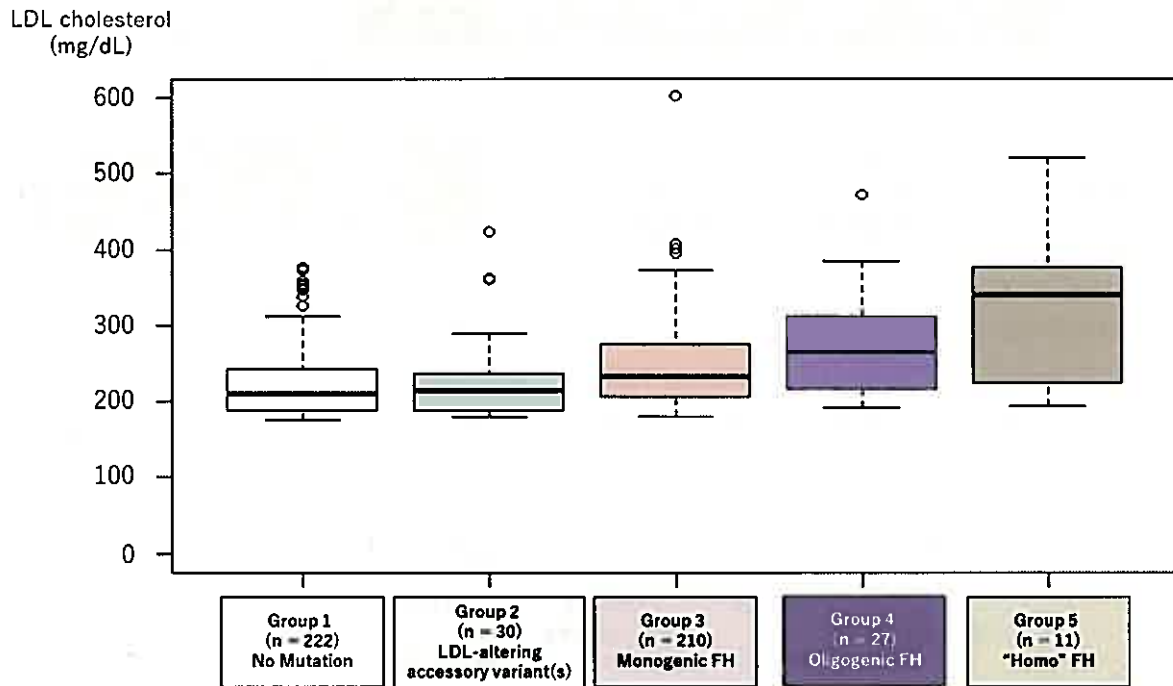
方法:金沢大学附属病院において、2012年4月から2016年3月までの間に著明な高LDLコレステロール血症(15歳以上の場合には180mg/dl以上、15歳未満の場合には140mg/dl以上)を呈し、遺伝子解析の同意が得られた連続500例に対して、次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子解析(高LDLコレステロール血症原因遺伝子を含む21遺伝子を網羅)を行い、クオリティコントロール後の遺伝子変異のうち、蛋白切断変異(中途終止変異[premature stop]、スプライシングに関わる部位の変異[canonical splice sites]、フレームシフト変異)、およびアミノ酸置換を伴う(ミスセンス)変異かつ変異機能予測ツールにより疾患との関連が強く示唆され、かつ変異の頻度が目的とする疾患の発症頻度以下の変異を抽出し、病原性を判定した。また、LDL受容体遺伝子構造異常の診断目的に、エクソーム隠れマルコフモデル(XHMM)ソフトウェアを用いたin silico解析を追加した。FH遺伝子変異の有無や個数、さらにはLDL関連遺伝子の希少有害変異の有無により5群に分けてLDLコレステロール値及び冠動脈疾患オッズ比を比較検討した。また、既報のLDLコレステロール関連高頻度遺伝子多型(SNP)4個によるLDLコレステロール関連遺伝子リスクスコアについても算出した。



結果:500名中248名にいわゆるFH遺伝子変異が確認された。さらに57名にはLDL関連遺伝子座に希少有害変異が確認され、うち27名はFH遺伝子変異も有していた。また、高頻度遺伝子多型(SNP)による遺伝子リスクスコアは遺伝子変異が確認されないGroup1群でその他の群と比較し有意に高値であった。

Variable	All (n = 500)	Classification				
		Group 1 (n = 222)	Group 2 (n = 30)	Group 3 (n = 210)	Group 4 (n = 27)	Group 5 (n = 11)
		No Mutation	LDL-altering accessory variants	Monogenic FH	Oligogenic FH	"Homo" FH
Age (years)	45 ± 19	50 ± 17	46 ± 21	41 ± 19	37 ± 15	25 ± 19
Male	203 (41%)	93 (42%)	10 (33%)	85 (40%)	11 (41%)	4 (36%)
Hypertension	105 (21%)	57 (26%)	7 (23%)	35 (17%)	6 (22%)	0 (0%)
Diabetes	33 (7%)	20 (9%)	2 (7%)	10 (5%)	1 (4%)	0 (0%)
Smoking	119 (24%)	64 (29%)	6 (20%)	44 (21%)	5 (19%)	0 (0%)
Total cholesterol (mg/dL)	303 [276–346]	295 [271–325]	300 [277–344]	307 [280–352]	351 [296–393]	423 [362–446]
Triglyceride (mg/dL)	117 [78–168]	130 [91–192]	107 [74–147]	106 [70–151]	86 [66–118]	85 [58–119]
HDL cholesterol (mg/dL)	54 [45–64]	53 [45–64]	60 [47–66]	53 [45–63]	54 [46–62]	51 [41–59]
LDL cholesterol (mg/dL)	223 [197–263]	210 [189–243]	215 [190–236]	233 [207–275]	265 [216–312]	341 [225–378]
CAD	123 (25%)	51 (23%)	4 (13%)	58 (28%)	9 (33%)	1 (9%)
Protein truncating mutation (LDLR)	126	0 (0%)	0 (0%)	106 (50%)	14 (52%)	6 (55%)
Missense mutation (LDLR)	90	0 (0%)	0 (0%)	70 (33%)	10 (37%)	10 (91%)
Missense mutation (PCSK9)	43	0 (0%)	0 (0%)	34 (16%)	3 (11%)	6 (55%)
Variant (LDL-altering accessory genes)	67	0 (0%)	35* (100%)	0 (0%)	32** (100%)	0 (0%)
Weighted polygenic score	0.48 ± 0.12	0.52 ± 0.11	0.46 ± 0.10	0.47 ± 0.10	0.46 ± 0.17	0.48 ± 0.20

FH遺伝子変異に加えてLDL関連遺伝子座に希少有害変異を認めた群は、遺伝子変異を有さない群と比較しLDLコレステロール値が著明に高値であった(265 mg/dL, 95% confidence interval [CI] 216-312, and 210 mg/dL, 95% CI 189-243; $P = 3.7 \times 10^{-12}$)。また、冠動脈疾患オッズ比も高かった(オッズ比 5.0; 95% CI 2.2-7.4; $P = 1.1 \times 10^{-4}$)。LDL関連希少有害変異1個当たりLDLコレステロール値は平均18 mg/dl上昇させた。



結語: いわゆるFHとされる症例の中に一定数のLDL関連希少有害変異も伴い、より重症な臨床像を呈する一群を見出した。重症なFHを疑う場合には網羅的遺伝子解析が有用である可能性がある。