

家族性高コレステロール血症の小児期遺伝子診断

(分担研究：遺伝性疾患の発症予防に関する研究)

浜口 秀夫

要約：家族性高コレステロール血症は虚血性心疾患の最も強い遺伝的リスクファクターである。心筋梗塞予防のためには、小児期に発見して適切な食生活や禁煙など、正しい生活習慣を身に付けさせることが望ましい。本研究では家族性高コレステロール血症の9家系54名について、LDLレセプター遺伝子のDNA診断を行い、突然変異遺伝子の起源が家系間で異なる傾向が強いこと、日本人で検出できる7種類のRFLPを遺伝マーカーとして用いて小児期に遺伝子診断ができることを明らかにした。

見出し語：家族性高コレステロール血症，早期診断，LDLレセプター遺伝子，遺伝子診断

研究方法

家族性高コレステロール血症の9家系の家族54名および血縁関係のない正常の成人56名から、早朝空腹時の血液を採血し、血清脂質値の測定とLDLレセプター遺伝子の分析に使用した。LDLレセプター遺伝子のSouthernブロッティング法による分析は、LDLレセプターcDNAをBam HIで5つに分断して単離して得たcDNA断片をプローブとして用いて行った(1, 2)。アキレス腱黄色腫の検出は、超音波法及びX線法により行った(3)。

結果

LDLレセプターcDNA断片をプローブとして用いることにより、ヘテロ接合度とPIC値が比較的高い7種類のRFLPs (Taq I, Ava II, ApaLI (5'), Pvu II, Nco I, Pst I, ApaLI (3')) が日本人で検出できることが判明した。これらのRFLPsのハプロタイプやLDLレセプター突然変異遺伝子を分析することにより、すべての家系の家族性高コレステロール血症個体について、遺伝子診断ができた。表1に9家系の異常LDLレセプター遺伝子の特徴を、RFLPsのハプロタイプまたは部分欠失の有無で示す。9家系のうち、2家

系でLDLレセプター遺伝子の部分欠失が認められたが、欠失領域は異なっていた。また、1家系ではLDLレセプター遺伝子に特異的Taq I 1.5 kbバンドが存在していた。残り6家系のうち4家系ではRFLPsのハプロタイプが互いに異なっていた。2家系ではRFLPsのハプロタイプが同一であったが、このハプロタイプ(2121111)は一般集団中でも0.3の頻度で存在しているので、異常LDLレセプター遺伝子で特に増えているとは考えられない(2)。

考察

家族性高コレステロール血症は、虚血性心疾患の最も強い遺伝的リスクファクターである。心筋梗塞予防のためには、小児期に発見して適切な食生活や禁煙など、正しい生活習慣を身に付けさせ

ることが望ましい。しかし家族性高コレステロール血症の臨床診断に必要な腱黄色腫は、通常20才を過ぎないと発現しない。従って、家族性高コレステロール血症の小児期診断のためには、家族のコレステロール値の測定と遺伝子診断を組み合わせる方法が適切であると思われる。本研究により、日本人の家族性高コレステロール血症の突然変異遺伝子の起源が、家系間で異なる傾向の強いことが明らかとなった。従って、LDLレセプター遺伝子のRFLPsを遺伝マーカーとして用いた遺伝子診断が有用である。本研究の結果は、日本人で検出できる7種類のRFLPsを遺伝マーカーとして用いれば、大部分の家族性高コレステロール血症の家系で小児期に遺伝子診断ができらことを示している。

表1 9家系の異常LDLレセプター遺伝子のRFLPsハプロタイプまたは部分欠失

家系	Taq	Ava(5')	Apa	Pvo	Nco	Pst	Apa(3')
T. O.	1	1	1	2	1	1	1
F. O.	15 または 16 エキソンの欠失						
M. N.	16 - 18 エキソンの欠失						
S. S.	特異的 Taq I 1.5 kb のバンド						
K. W.	1	1	1	1	2	1	2
C. O.	1	2	2	1	1	2	1
K. N.	2	1	2	1	1	1	2
T. K.	2	1	2	1	1	1	1
H. F.	2	1	2	1	1	1	1

文献

- 1) Yamakawa K., Hamaguchi H. et al. (1987) Taq I polymorphism in the human LDL receptor gene. Nucleic Acids Res. 15:7659
- 2) Yamakawa K., Hamaguchi H. et al. Taq I polymorphism in the LDL receptor gene and a Taq I 1.5 kb band associated with familial hypercholesterolemia. (Submitted to Human Genetics)
- 3) Yuzawa K., Hamaguchi H. et al. An ultrasonographic method for detection of Achilles tendon xanthomas in familial hypercholesterolemia. (submitted to Atherosclerosis)

Abstract

Gene Diagnosis of Familial Hypercholesterolemia in Childhood

For early accurate diagnosis of familial hypercholesterolemia (FH) in childhood, family study should include the gene diagnosis of the LDL receptor gene using Southern blot hybridization with a LDL receptor cDNA clone. In this study, the LDL receptor gene was analyzed on 57 members of nine consecutive families with FH. The data obtained in this study indicate that the origin of the mutant LDL receptor genes tends to vary among pedigrees with FH in Japan and that seven LDL receptor gene RFLPs (TaqI, AvaII, ApaLI/I15, PvuII, NcoI, PstI and ApaLI/3') are useful for the gene diagnosis of FH in childhood.



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



要約:家族性高コレステロール血症は虚血性心疾患の最も強い遺伝的リスクファクターである。心筋梗塞予防のためには、小児期に発見して適切な食生活や禁煙など、正しい生活習慣を身に付けさせることが望ましい。本研究では家族性高コレステロール血症の9家系54名について、LDLレセプター遺伝子のDNA診断を行い、突然変異遺伝子の起源が家系間で異なる傾向が強いこと、日本人で検出できる7種類のRFLPを遺伝マーカーとして用いて小児期に遺伝子診断ができることを明らかにした。