

学童検診による小児の優性遺伝性高コレステロール血症の早期発見

(分担研究：遺伝性疾患の発症予防に関する研究)

浜口秀夫，山川公子，柳 久子，島倉八恵*

要約： 優性遺伝性高コレステロール血症は，早発性虚血性心疾患予防のために早期発見 早期対応が必要である。本研究では，小児の優性遺伝性高コレステロール血症の早期発見と鑑別診断を目的として，学童検診でスクリーニングされた高コレステロール血症の小児の家系分析と LDL レセプター遺伝子の分析を行なった。研究結果は，この方法が小児の優性遺伝性高コレステロール血症の早期発見と鑑別診断に有用であることを示唆している。

見出し語： 高コレステロール血症，常染色体性優性遺伝，早期発見，家族性高コレステロール血症，LDL レセプター遺伝子，家族性複合型高脂血症，学童検診，家系分析，遺伝子診断

【研究方法】

つくば市周辺の学童（6才—14才）3,362人を対象とした学童検診で，血清コレステロール値が200 mg/dlであった337（10%）人について，早期空腹時血清のコレステロール値を測定した。この二次検診でも，血清コレステロール値が200 mg/dl以上であった169人の学童（5%，163家系）の家族を対象に早期空腹時採血を行ない，血清脂質値を測定してきた。現在までに少なくとも両親の1人が受診した家系は106家系（65%）である。この分析により優性遺伝性高コレステロール血症が疑われた家系の家族について，さらに LDL レセプター遺伝子の分析とアキレス腱黄色

腫の有無の検査を行なっている。

LDL レセプター遺伝子の分析は，LDL レセプター cDNA をプローブとして用いた Southern プロット法によって行なった。この方法により，LDL レセプター遺伝子の部分欠失の有無と RFLP ハプロタイプを調べた（1，2）。アキレス腱黄色腫の検出は超音波断層装置を用いて行なった（3）。

【結果】

表1に高コレステロール血症の学童（血清コレステロール値 200 mg/dl 以上）の親166人における高コレステロール血症（血清コレステロール値 240 mg/dl 以上）の頻度を示す。同じ地域の成人病検診を受診した成人から，年齢がほぼマ

筑波大学基礎医学系人類遺伝 (Dept. Human Genetics, Univ. Tsukuba);

*きぬ医師会病院小児科 (Dept. Pediatrics, Kinu Med. Assoc. Hosp.)

チした男性108人と女性111人を抽出し、コントロールとして用いた。高コレステロール血症の学童の親では高コレステロール血症の頻度が高かった。

表2に示しているように、高コレステロール血症の学童家系のなかで、両親が受診した60家系のうち14家系(23%)で親の1人に高コレステロール血症が検出された。一方、両親のうち1人が受診した46家系のうち7家系(15%)で親に高コレステロール血症が観察された。これらの家系のなかで、高コレステロール血症の親の両親(発端者の祖父母)の1人に高コレステロール血症がみられる家系は、優性遺伝性高コレステロール血症の可能性が大きい。このような家系は今までに6家系みつかった。しかし、多くの家系で高コレステロール血症の親の両親を調べることができなかったので、高コレステロール血症の学童の親と同胞に高コレステロール血症がみられた家系も優性遺伝性高コレステロール血症の有力な候補家系として選びだした。このような家系が7家系存在した。このようにして選びだした優性遺伝性高コレステロール血症の可能性のある家系は、発端者の両親が受診した60家系のなかの9家系(15%)、片親が受診した46家系のなかの4家系(8.7%)を占めていた。家族の調査が十分でない家系が多いが合計すると、106家系のうち13家系(12%)を占めていた(表2)。

この13家系のうち3家系では、高コレステロール血症の親にアキレス腱黄色腫が存在し、家族性高コレステロール血症の臨床診断基準を満たしていた。そこでこの3家系の家族のLDLレセプター遺伝子のRFLPハプロタイプを分析した。

LDLレセプター遺伝子のRFLPハプロタイプは、表3に示している筆者らの分類法にしたがって数字で表示した。3家系のうち2家系は、LDLレセプター遺伝子の分析結果からも、家族性高コレステロール血症と診断できた。そのうちの1家系を図1に示す(A家系)。この家系の突然変異、LDLレセプター遺伝子はRFLPハプロタイプ1として標識できた。しかし3家系のうち1家系では、高コレステロール血症とLDLレセプター遺伝子RFLPハプロタイプとの間に連鎖がみられなかった(図1B家系)。

残り10家系のうち4家系は、家族性複合型高脂血症の特徴を示した。他の6家系については現在分析中であり、病型についてまだ結論が得られていない。

【考察】

本研究の結果は、学童の優性遺伝性高コレステロール血症の早期発見と鑑別診断に、学童検診、血清コレステロール高値の学童の家系分析、および遺伝子診断が有効であることを示している。また、学童の優性遺伝性高コレステロール血症は、家族性高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症と似た臨床的特徴を示すがLDLレセプター遺伝子以外の遺伝子の異常が原因でおきる高コレステロール血症、および家族性複合型高脂血症の3種に大別できることを示唆している。

【文献】

- 1) K.Yamakawa, H.Hamaguchi *et al.* (1988) TaqI polymorphism in the LDL receptor gene and a TaqI 1.5-kb band associated with familial hypercholesterolemia. *Human Genetics* 80:1-5
- 2) K.Yamakawa, H.Hamaguchi *et al.* Three novel partial deletions of the low density lipoprotein (LDL) receptor gene in familial hypercholesterolemia. *Human Genetics* (in press)

3) K.Yuzawa, H.Hamaguchi et al. (1989) An ultrasonographic method for detection of Achilles tendon xanthomas in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 75:211-218

children were useful for early detection and differential diagnosis of autosomal dominant hypercholesterolemia.

Abstract

H.Hamaguchi, K.Yamakawa, H.Yanagi, and Y.Shimakura

School survey for hypercholesterolemia was performed in 3,362 school children. Pedigree analysis combined with gene diagnosis for hypercholesterolemic

表1 高コレステロール血症の学童の親における高コレステロール血症(HC)の頻度

	父親	対照男性	母親	対照女性	親合計	対照
被験者	64	108	102	111	166	219
年齢	40±4	41±5	38±4	39±4	-	-
HCの個体	10	4	11	4	21	8
頻度	15.6*	3.7%	10.7%**	3.6%	12.6%**	3.6%

* p<0.05, **p<0.001

表2 優性遺伝性(AD)高コレステロール血症(HC)が疑われる家系

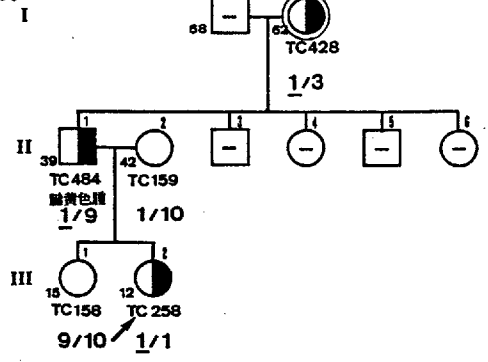
	両親分析	片親分析	合計
家系数	80	46	106
親がHCの家系	14(23%)	7(15%)	21(20%)
ADHCの可能性のある家系	9(15%)	4(8.7%)	13(12%)

表3 日本人のLDLレセプター遺伝子RFLPハプロタイプの種類と頻度

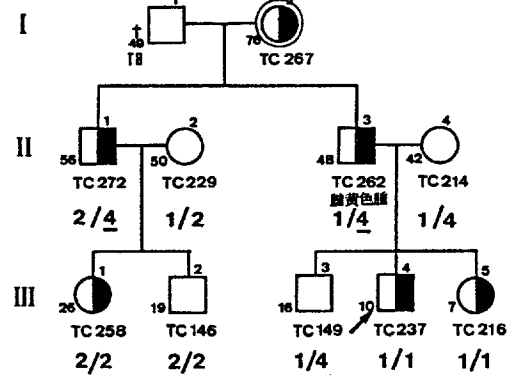
RFLP	TaqI	AvaII	ApaLI	PvuII	NcoI	PstI	ApaLI	染色体数(頻度)
A7 8947	(5')	(5')	(3')	(3')	(3')	(3')	(3')	
1:	-	-	-	-	-	-	-	26 (0.28)
2:	+	-	+	-	+	-	+	22 (0.22)
3:	+	-	-	-	-	-	-	13 (0.13)
4:	-	+	+	-	+	+	+	8 (0.08)
5:	+	-	-	-	+	-	+	8 (0.08)
6:	-	-	+	-	-	-	-	3 (0.03)
7:	+	-	+	-	+	+	+	3 (0.03)
8:	-	-	+	-	+	-	+	3 (0.03)
9:	-	-	-	+	+	-	+	2 (0.02)
10:	+	-	+	-	+	-	-	2 (0.02)
11:	-	+	-	-	-	-	-	2 (0.02)
12:	-	+	-	+	+	-	+	2 (0.02)
13:	-	-	+	-	+	+	+	1 (0.01)
14:	-	-	-	-	-	+	-	1 (0.01)
15:	+	-	-	+	+	-	+	1 (0.01)
16:	+	-	+	-	-	-	+	1 (0.01)
17:	-	+	-	-	+	-	+	1 (0.01)
18:	+	+	-	-	-	-	-	1 (0.01)



A 家系



B 家系



■ ● 高コレステロール血症
 ■ ● 虚血性心疾患+高コレステロール血症
 □ ○ コレステロール値 正常
 □ ○ コレステロール値 不明
 † 死亡 / 発端者

図1 LDLレセプター遺伝子RFLPハプロタイプを分析した優性遺伝性高コレステロール血症家系の例 (TCは血清コレステロール値を1/3などの数字は、RFLPハプロタイプを示す。)



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: 優性遺伝性高コレステロール血症は, 早発性虚血性心疾患予防のために早期発見早期対応が必要である。本研究では, 小児の優性遺伝性高コレステロール血症の早期発見と鑑別診断を目的として, 学童検診でスクリーニングされた高コレステロール血症の小児の家系分析と LDL レセプター遺伝子の分析を行なった。研究結果は, この方法が小児の優性遺伝性高コレステロール血症の早期発見と鑑別診断に有用であることを示唆している。