

ATP-binding cassette transporter G8 M429V polymorphism as a novel genetic marker of higher cholesterol absorption in hypercholesterolaemic Japanese subjects

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/14694

学位授与番号	甲第 1718 号
学位授与年月日	平成 17 年 9 月 30 日
氏 名	三輪 健二
学位論文題目	ATP-binding Cassette Transporter G8 M429V Polymorphism as a Novel Genetic Marker of Higher Cholesterol Absorption in Hypercholesterolaemic Japanese Subjects (アデノシン 3 リン酸カセットトランスポーター G8(ABCG8)M429V 多型は日本人の原発性高コレステロール血症における新たなコレステロール吸収マーカーである)
論文審査委員	主 査 教 授 金子 周一 副 査 教 授 中尾 眞二 山本 博

内容の要旨及び審査の結果の要旨

体内コレステロールのホメオスタシスはコレステロールの吸収、合成、および排出のバランスにより厳密に規定されている。血中植物ステロール値およびそれらの血中コレステロール値との比はコレステロール吸収と正相関し、血中コレステロール前駆体値はコレステロール合成と正相関を示す。血中植物ステロール値は個体間のステロール代謝の違いを反映すると考えられており、HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）に対する治療反応性にも影響することが示唆されている。近年、アデノシン 3 リン酸結合カセットトランスポーター（ATP-binding cassette transporter, ABC）のうち肝臓および小腸に特異的に発現している ABCG5 および ABCG8 が、ステロールの吸収と排出に重要な働きを示すことが明らかにされた。

本研究では、ABCG5/G8 遺伝子異常が主要な植物ステロールであるシトステロールとコレステロール前駆体であるラトステロールの血清濃度、血清脂質値に及ぼす影響について検討した。原発性高コレステロール血症患者 100 人を対象に PCR 一本鎖構成体多型法を用いて ABCG5/G8 遺伝子異常の有無についてスクリーニングを行い、自動化直接塩基配列決定法ならびに変異アリル特異的制限酵素切断により遺伝子変異を決定した。得られた結果は以下のように要約される。

- 1) 2 例に ABCG5 遺伝子エクソン 7 の新規遺伝子変異 C287R と 8 例に ABCG8 遺伝子エクソン 9 の新規遺伝子多型 M429V を見いだした。その他に既報の 4 つの遺伝子多型を同定した。
- 2) M429V 多型を有する群においてのみ有意に血清シトステロール濃度が高く、血清ラトステロール濃度は低い傾向にあった。
- 3) 比較的頻度の高い 4 つの遺伝子多型 (1810C/G [Q604E]、161G/A [C54Y]、1199C/A [T400K]、1285A/G [M429V]) についてハプロタイプ解析を行い同様の検討を行った結果、CGCG ハプロタイプは他の主要なハプロタイプと比較して血清シトステロール濃度が有意に高値であった。

これらの結果より、ABCG8 遺伝子 M429V 多型は日本人の原発性高コレステロール血症の 8% に認められ、コレステロール吸収亢進に関与すると考えられた。これらは、スタチンなどの脂質低下療法の効果に影響する可能性があり、テーラーメイド医療へつながるものと評価された。