遺伝性高低比重リポ蛋白コレステロール血症の分子遺伝学的研究

メタデータ	言語: jpn
	出版者:
	公開日: 2017-10-05
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者: 野原, 淳
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/15452

学位授与番号	医博甲第1345号
学位授与年月日	平成11年3月31日
氏　　名	野原　淳
学位論文題目	遺伝性高低比重リポ蛋白コレステロール血症の分子遺伝学的研究
論文審査委員	主査　教授　馬渕　宏
	副査　教授　小林健一
	教授　松田　保

内容の要旨及び審査の結果の要旨

遺伝性高低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）血症にはLDL受容体（LDL-R）遺伝子変異による家族性高コレステロール血症（FH）と，そのリガンドであるapo B-100遺伝子変異による家族性欠陥アポB血症（FDB）がある。これまでにサザン・ブロッティング法およびPCR-一本鎖構成体多型（PCR-SSCP）法により北陸地方において9種のLDL-R遺伝子変異が同定され，全体の17.5%が説明されたが，大多数の変異は不明であった。本研究では検出力が高いと報告されているPCR変性剤濃度勾配ゲル電気泳動（PCR-DGGE）法を用いてLDL-RおよびapoB-100遺伝子変異を検討し，以下の結果を得た。

1）FHホモ接合体5症例のLDL-R遺伝子の全エクソンおよびプロモーター領域を検索し，7つのエクソンで異常バンドを検出，直接塩基配列決定法で2種のナンセンス変異（W23X，K790X），2種のミスセンス変異（D245N，P664L），および3種のサイレント変異（C292C，P518P，V632V）を同定した。K790X，D245N変異は従来の検討では検出されていないものであった。

2）FHヘテロ接合体160家系200例においてapo B-100遺伝子のLDL-R結合関連領域であるコドン3456から3553を検討したが，遺伝子変異を持つ症例は認められなかった。

3）FHヘテロ接合体201家系を対象として，今回検出されたLDL-R遺伝子変異の頻度調査を行った結果，K790X変異は42家系（20.9%）と高頻度であり普遍的遺伝子変異と考えられた。K790XおよびD245N変異を含め合計11種のLDL-R遺伝子変異により，北陸地方におけるFH患者の38.8%が説明された。

以上より，DGGE法はSSCP法で検出されなかった変異を検出し，また偽陽性も認めず，未知の遺伝子変異検出法としての有用性が明らかとなった。またFDBは極めて低い頻度であることが示された。さらに北陸地方FHにおける普遍的変異の存在がはじめて明らかとなった。

本研究は，遺伝子変異検出におけるDGGE法の有用性を明らかにした。また普遍的遺伝子変異の発見も含め，FHにおける分子遺伝学的研究の発展に大きく貢献する業績であると評価された。