

Novel mutations of cholesteryl ester transfer protein (CETP) gene in Japanese hyperalphalipoproteinemic subjects

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2017-10-06 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 大谷, 留珠子, Ohtani, Rumiko メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/31460

博士論文審査結果報告書

報告番号 医博甲第2249号

学籍番号 0927022004

氏 名 大谷 留珠子

論文審査員

主 査 (教授) 中島 廣志

副 査 (教授) 稲津 明広

副 査 (准教授) 櫻井 博



論文題名 Novel mutations of cholesteryl ester transfer protein (CETP) gene in Japanese hyperalphalipoproteinemic subjects (日本人高 HDL-C 血症におけるコレステリルエステル転送蛋白 (CETP) 遺伝子の新規変異)

論文審査結果 コレステリルエステル転送蛋白 (CETP) はヒト血中でリポ蛋白間の脂質転送の機能を持ち、CETP 欠損では著明な高 HDL-C 血症 (Hyperalphalipoproteinemia) を呈する。本邦における 100 mg/dL を超える高 HDL コレステロール (HDL-C) 血症の約 20-40% が以下の高頻度な CETP 遺伝子変異を有する。これらは 442 番目のアスパラギン酸からグリシンへのミスセンス変異 (D442G) とイントロン 14 スプライスドナー+1 部位 G>A (Int14A) 変異である。しかしながら稀な変異の報告は少ない。本研究では高 HDL-C 血症を対象とした CETP 遺伝子の新規変異のスクリーニングを行った。高 HDL-C 血症 (100 mg/dL 以上) で血中 CETP 蛋白量が低値の日本人 3 名およびその家族を対象とした。対象者の末梢血由来ゲノム DNA を用いて、ダイレクトシーケンシング法で塩基配列を決定した。その結果、対象者 1 は Int14A と新規変異であるエクソン 7 の c.653_654delGGinsAAAC 変異の複合型ヘテロ接合体であった。対象者 2 はエクソン 9 に新規変異である 261 番目のロイシンからアルギニンへの変異 (L261R) がホモ接合体で検出された。対象者 3 ではエクソン 7 に c.658G>A 変異がヘテロ接合体で検出された。血漿中の CETP 蛋白は、対象者 1 及び対象者 2 は完全欠損であり (<0.1 μg/mL)、対象者 3 は基準値の半分程度 (1.1 μg/mL) であった。対象者 3 で検出された c.658G>A 変異は、エクソン 7 の 5' スプライス部位のコンセンサス配列内にありスプライシング異常を引き起こす可能性が考えられたため、エクソン 7 近傍のゲノム配列を含んだ CETP ミニ遺伝子を作成し、COS-1 細胞に導入後、RT-PCR 法でエクソンスキッピングの有無を解析した。RT-PCR 解析の結果、c.658G>A 変異を導入した COS-1 細胞ではエクソン 7 のみとエクソン 6 と 7 の両方のスキッピングを起こした産物を認め、正常にスプライシングを認めなかった。対象者 2 で検出された L261R 変異の発現を COS-1 細胞で検討すると、細胞培養液上清中の CETP は、L261R 変異型では検出感度以下であり、L261R 変異は分泌障害の変異である可能性が示唆された。本研究で同定された 3 新規変異はいずれも CETP 蛋白量低下により、高 HDL-C 血症を呈する原因変異であり、本邦での高 HDL-C 血症の成因として CETP 遺伝子の高頻度変異に加えて稀な変異も少なからず寄与している。よって、本研究は分子生物検査学に発展に資する内容であり、博士 (保健学) の学位を授与するに値すると評価する。