

Banyu Foundation Research Grant 2014—生活習慣病領域—

研究成果報告書(最終) <概要>

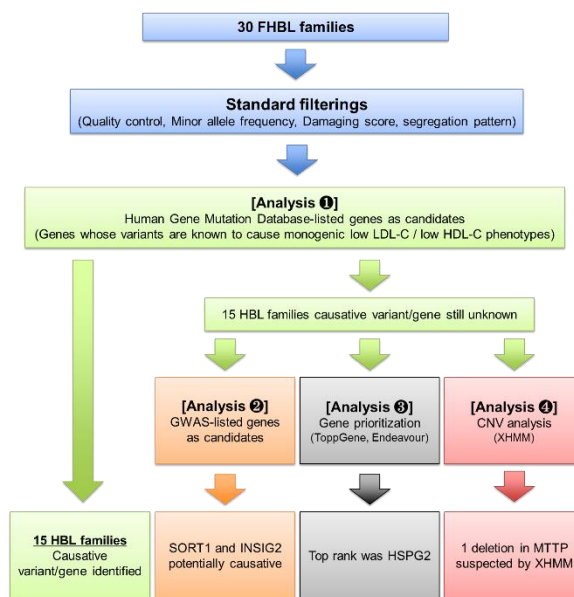
所 属	金沢大学附属病院 救急部
氏 名	多田 隼人
研究テーマ	エクソームシーケンシングによる家族性低βリポ蛋白血症の新規原因分子の網羅的探索

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は1ページにまとめること。(図表、写真などの添付を含む)

<背景> 著明な低 LDL コレステロールを呈する家族性低βリポ蛋白血症(FHBL)の原因遺伝子として知られるアポ B 遺伝子、PCSK9 遺伝子、MTTP 遺伝子は、いずれもその阻害薬が開発され、HMG-CoA還元酵素阻害剤(スタチン)に加えて新たな LDL コレステロール低下剤として注目を集めている。FHBL 家系に対する網羅的遺伝子解析(全エクソームシーケンシング解析)により、新規責任分子を同定し、更なる LDL コレステロール低下剤創薬シーズとなりうるとの着想に至った。

<方法> FHBL と診断されたもののうち、30 家系 54 名のゲノム DNA をアジレント社 SureSelectXT Target Enrichment System を用いて断片化された DNA にアダプターを付加し、同社の SureSelectXT Human All Exon 50 Mb Kit にてエクソーム領域のキャプチャーを行った。産物をイルミナ社 HiSeq2000 にてシーケンス反応を行い解析した。クオリティコントロールなどの後に得られた変異のうち、① Human Gene Mutation Database (HGMD)に FHBL 関連遺伝子としてリストされたもの、② ゲノムワイド関連解析により LDL コレステロールとの関連が示されたもの、③ Gene prioritization (ToppGene/Endeavour)解析、④ Copy number variation (CNV)解析 (eXome Hidden Markov Model (XHMM))の 4 つの解析を各家系に行い責任変異の同定を試みた。

<結果> 30 家系中 15 家系(50%)において、責任変異の同定が可能で、その多くがアポ B 遺伝子変異であったが、PCSK9 遺伝子変異による家系、ABCA1 変異によるタンジール病の家系、LCAT 遺伝子変異による LCAT 欠損症の家系、さらにはこれらの複合病家系も同定した。アポ B 遺伝子変異 1 個あたり平均 LDL コレステロール 40mg/dl、アポ B 43mg/dl の低下が認められたが、PCSK9 遺伝子変異などの他原因の群と比較し、肝酵素の上昇と関連していた。さらには SORT1、OSBPL7、HSPG2 遺伝子が、新規関連分子として示唆され、それぞれ機能解析や、米国マサチューセッツ総合病院との共同研究によるフォローアップ解析を行い、病原性を確認中である。



Family ID	Affected phenotypes	Gene	Chr	Position (build 37)	REF	ALT	AA change	CADD
FHBL-2	Low LDL-C	APOB	2	21239431	A	T	V1071D	26.1
FHBL-4	Low LDL-C	APOB	2	21232016	T	A	K2575I	13.86
FHBL-6	Low LDL-C	APOB	2	21242647	TG	T	N983fs	28.6
FHBL-7	Low LDL-C / Low HDL-C	APOB	2	21260973	T	A	K132*	35
FHBL-7	Low LDL-C / Low HDL-C	ABCA1	9	107576492	G	A	R1270*	45
FHBL-8	Low LDL-C	ABCA1	9	107581905	C	T	R1068H	35
FHBL-9	Low HDL-C	APOB	2	21245817	A	C	M901R	26.3
FHBL-9	Low LDL-C	ABCA1	9	107560803	C	T	V1674I	25.8
FHBL-9	Low LDL-C	APOB	2	21228457	G	T	C3761*	46
FHBL-10	Low LDL-C	PCSK9	1	55523798	A	G	I424V	13.67
FHBL-10	Low LDL-C	APOB	2	21228306	C	CA	E3812fs	36
FHBL-12	Low LDL-C	APOB	2	21235299	CAA	C	F1480fs	25.7
FHBL-12	Low LDL-C	PCSK9	1	55509585	C	T	R93C	28.4
FHBL-17	Low LDL-C	APOB	2	21251380	C	G	D550H	16.36
FHBL-17	Low HDL-C	ABCA1	9	107560803	C	T	V1674I	25.8
FHBL-18	Low LDL-C	APOB	2	21251380	C	G	D550H	16.36
FHBL-18	Low HDL-C	ABCA1	9	107553273	A	G	S1953P	24.1
FHBL-19	Low LDL-C	PCSK9	1	55509520	C	T	P71L	14.46
FHBL-21	Low LDL-C	PCSK9	1	55523798	A	G	I424V	13.67
FHBL-21	Low LDL-C	PCSK9	1	55523829	G	A	R434Q	23.1
FHBL-23	Low LDL-C	APOB	2	21250863	CGA	C	R635fs	34
FHBL-28	Low LDL-C	APOB	2	21233797	C	T	W1981*	39
FHBL-30	Low LDL-C / Low HDL-C	LCAT	16	67974028	C	T	G368S	28.1



2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 発表年順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。</li> <li>・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。</li> <li>・ 国内外を問わない。</li> <li>・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	Mar 18-20, 2016	The 88th American Heart Association 2015 Scientific Sessions (Orlando). <u>Tada H</u> , et al. Whole Exome Sequencing in Familial Hypobetalipoproteinemia
2	Nov 7-11, 2015	第 80 回日本循環器学会学術集会(仙台). <u>Tada H</u> , et al. Whole Exome Sequencing in Familial Hypobetalipoproteinemia
3		
4		
5		
6		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2017 年 3 月頃	Nature Genetics 誌を予定
2		
3		
4		