

令和 4 年 6 月 6 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K10053

研究課題名(和文) 高シトステロール血症における臨床的、分子遺伝学的研究

研究課題名(英文) Genetic and Clinical analyses in patients with sitosterolemia

研究代表者

伊達木 澄人 (Dateki, Sumito)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・准教授

研究者番号：70462801

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：シトステロール血症におけるABCG5/ABCG8遺伝子異常症の臨床スペクトラム、高コレステロール血症における頻度、遺伝型-表現型の関連性について明らかにした。両アレル性の変異症例は多くの症例で黄色腫が出現していた。片アレル性の変異症例はほぼ無症状であったが、乳幼児期は高コレステロール血症が著明であった。コレステラミド、エゼチミブの治療により、黄色腫、高コレステロール血症は速やかに改善するが、高シトステロール血症は正常化まで至っていない症例がほとんどであった。シトステロール血症における最適な治療、長期的合併症を明らかにするためには更なる検討が必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

シトステロール血症の臨床像と遺伝型-表現型の関連性を明らかにすることで、より効率的な診断システムの確率と早期診断、医療介入が可能となる。シトステロール血症と家族性高コレステロール血症では、治療・医学的管理方法が異なる。シトステロール血症では、高コレステロール血症に対して一般的に使用されるスタチン系薬剤の効果がない。また、家族性高コレステロール血症で推奨される植物脂質の摂取は悪影響を与える。本研究の成果は、シトステロール血症に対する適切な治療管理を可能にし、本症における動脈硬化、若年性心筋梗塞の予防に貢献すると期待される。

研究成果の概要(英文)：Sitosterolemia is caused by biallelic mutations in the ABCG5 or the ABCG8 genes. We revealed the clinical spectrum, the genotype-phenotype correlations, and the genetic background in patient with monoallelic and biallelic ABCG5 or ABCG8 gene variants in the Japanese population. Clinical analyses in the patients and the family members revealed that there were broad clinical spectrum from severe lethal atherosclerosis to mild phenotype with just hypercholesterolemia and no genotype-phenotype correlations even in patients with same mutations. Plasma cholesterol concentrations were extremely high in infant even in heterozygous carrier, whereas breast-fed infants with sitosterolemia did not increase concentration of plasma sitosterols. Further studies will be needed to clarify the appropriate therapies for the disease and adverse impacts of the heterozygous carriers for atherosclerotic disease .

研究分野：臨床遺伝学、小児内分泌・代謝疾患、成長障害

キーワード：高コレステロール血症 高シトステロール血症 黄色腫

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

シトステロールを代表とする植物ステロールは、多くの陸生植物に含有し、コレステロールと似た構造をもつ(図1)。食物中のシトステロールは、Niemann-Pick C1 protein like 1(NPC1L1)を介して、いったん小腸上皮に吸収されるが、小腸、肝臓に発現しているトランスポーター(ABCG5/ABCG8)により排泄され、体内にはほとんど蓄積しない(図2)

シトステロール血症は、*ABCG5/ABCG8* 遺伝子の異常により、植物ステロールが体内蓄積し、若年性動脈硬化、黄色腫、関節痛、血小板減少など多彩な症状をきたす稀な常染色体潜性遺伝形式の疾患である。現在までに100例ほどの変異例の報告があるが、本邦では *ABCG5* 異常症数例の報告に限られ、非常に稀な病態と考えられている(文献1)。

現在までにわれわれは、全国より集積された複数の高シトステロール血症に対し、*ABCG5/ABCG8* 遺伝子解析を行った。その結果、全例において *ABCG5* もしくは *ABCG8* に変異を同定した。われわれの解析したシトステロール血症患者の中には、長年、家族性高コレステロール血症として治療管理され、誤診されていた例が多く存在していた(文献2)。また偶然発見された高コレステロール血症をきっかけに診断にいたった症例も散見されている。以上の結果は、*ABCG5/ABCG8* 異常症に起因する高コレステロール血症患者は、今まで考えられている以上に多く存在している可能性を示唆する。

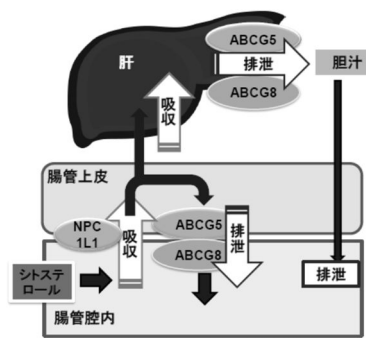
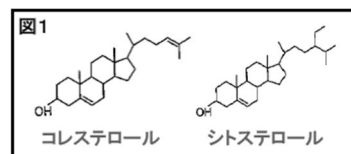


図2 シトステロールの吸収と排泄

文献

- 1) Lu K., et al. 2001 Two genes that map to the STSL locus cause sitosterolemia: genomic structure and spectrum of mutations involving sterolin-1 and sterolin-2, encoded by *ABCG5* and *ABCG8*, respectively. *Am J Hum Genet* 69:278-290
- 2) Yamamoto T, Dateki S. et al. 2016. Numerous intertriginous xanthomas in infant: a diagnostic clue for sitosterolemia. *J Dermatol*(in press)

2. 研究の目的

本研究の目的は、(1)小児高コレステロール血症患者における *ABCG5/ABCG8* を含めた既知原因遺伝子異常症の頻度を明らかにすること (2) *ABCG5/ABCG8* 異常症の臨床スペクトラム、遺伝型-表現型の関連性を明らかにすること (3) *ABCG5/ABCG8* 異常症が動脈硬化、心筋梗塞の発症リスクに關与するかを明らかにすることである。これらにより、小児高コレステロール血症患者への適切な治療・早期診断による重症化予防、遺伝カウンセリングを可能にするだけでなく、高コレステロール血症、動脈硬化性病変の成因・分子基盤を解明することに貢献する。

3. 研究の方法

- (1) 長崎大学病院ならびに關連病院における原因不明の高コレステロール血症患者の検体、な

らびに一般成人集団の検体から、高コレステロール血症、もしくは動脈硬化、心筋梗塞既往症例の検体を抽出し、*ABCG5/ABCG8* 遺伝子を含めた既知高コレステロール血症原因遺伝子群の解析を行う。高コレステロール血症、動脈硬化性疾患における *ABCG5/ABCG8* 遺伝子異常症の関与の有無、頻度を明らかにする。

(2) 遺伝子型、臨床像の詳細な検討を行い、同遺伝子異常症の臨床スペクトラムの決定、遺伝型表現型の関連性についての検討を行う。

4. 研究成果

(1) 日本人における高シトステロール血症例に対する *ABCG5/ABCG8* 遺伝子解析

原因不明の高コレステロール血症、ならびに血清シトステロール高値の小児例計 24 例を対象に遺伝子解析を行い、*ABCG5* 病的バリエーション陽性例 14 例 (homo1 例、compound hetero 10 例、hetero3 例)、*ABCG8* 病的バリエーション陽性例 6 例 (compound hetero 5 例、hetero1 例)、*ABCG5*、*ABCG8* の混合ヘテロ病的バリエーション陽性例 1 例を同定した。変異陰性例 3 例のうち、*LDLR* 遺伝子異常症 (hetero) を 1 例に同定した。これら *ABCG5/ABCG8* 変異陽性者における詳細な臨床的、分子遺伝学的解析の結果から以下のことを明らかにした。 p.Arg389His, p.Arg419His (*ABCG5*) と p.Ile419Lys (*ABCG8*) は、日本人における hot spot 病的バリエーションである。両アレルに病的バリエーションを有する症例では 16 例中 14 例に黄色腫を認めた。一方、ヘテロ症例はすべて無症候性であった。同じ病的バリエーション陽性例でも重篤な合併症を有する例から高コレステロール血症のみの軽症例まで臨床像には差が認められる。乳幼児～小児例では、ヘテロ接合性病的バリエーション陽性症例でも著明な高コレステロール血症を呈する。植物ステロール摂取が少ない乳児例では、高コレステロール血症を認めても、血清シトステロール値は高値にならない。

(2) 小児高コレステロール血症患者におけるシトステロール血症の頻度

48 例の無症候性高コレステロール血症小児において 2 例に *ABCG5* ヘテロ異常症を同定した (4.1%)。

(3) 小児シトステロール血症に対する治療の実際と効果に関する研究

多くの症例においてコレステラミド、もしくはエゼチミブの併用の治療によりコレステロールは速やかに正常化し、黄色腫は改善していたが、高シトステロール血症は正常化までは至っていない症例がほとんどであった。ただし上記治療中の児で動脈硬化性変化の進行を認めた症例はいない。今後、長期予後の検討が必要である。

(4) 成人症例の集積は地域の検診で得られた一般集団の検体から若年性動脈硬化性疾患症例を抽出する予定であったが、対象者がおらず解析不能であった。若年性動脈硬化性疾患における *ABCG5/ABCG8* 異常症の関与の有無については今後の課題である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Ono S, Matsuda J, Saito A, Yamamoto T, Fujimoto W, Shimizu H, Dateki S, Ouchi K	4. 巻 26 (1)
2. 論文標題 A case of sitosterolemia due to compound heterozygous mutations in ABCG5: clinical features and treatment outcomes obtained with colestimide and ezetimibe.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clin Pediatr Endocrinol	6. 最初と最後の頁 17-23
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1297/cpe.26.17	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 我有菜希、清水日智、伊達木澄人
2. 発表標題 早期にエゼチミブを導入した小児シトステロール血症2例の臨床経過
3. 学会等名 第52回日本小児内分泌学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 我有菜希、清水日智、伊達木澄人
2. 発表標題 早期にエゼチミブを導入した小児シトステロール血症2例の臨床経過
3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 我有菜希、清水日智、伊達木澄人
2. 発表標題 早期にエゼチミブを導入した小児シトステロール血症2例の臨床経過
3. 学会等名 第122回日本小児科学会学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	清水 日智 (Shimizu Hitomi)		
研究協力者	吉浦 孝一郎 (Yoshiura Koh-Ichiro)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------