

令和 3 年 4 月 21 日現在

機関番号：99999  
研究種目：奨励研究  
研究期間：2020～2020  
課題番号：20H01112  
研究課題名 アキレス腱超音波検査による家族性高コレステロール血症の遺伝子検査実施方針の確立

## 研究代表者

道倉 雅仁 (Michikura, Masahito)

株式会社 関西超音波サービス・臨床検査技師

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 480,000円

研究成果の概要：家族性高コレステロール血症（FH）は胎児期から著明な高LDLコレステロール血症のため、動脈硬化性疾患を発症しやすく早発性冠動脈疾患のリスクも高い。アキレス腱の厚さや硬さは診断基準だけでなく動脈硬化や心血管疾患のリスクマーカーでもあるため、原因変異遺伝子とアキレス腱の関係を明らかにすることにより、測定機会が限定される遺伝子検査の実施方針を定める事に寄与できると仮定し研究を実施した。その結果、FH原因遺伝子がアキレス腱肥厚と軟化、また心血管疾患とも関係していたことが明らかになった。

## 研究成果の学術的意義や社会的意義

家族性高コレステロール血症の原因遺伝子により、アキレス腱の肥厚や軟化が規定され、心血管疾患にも関与していた。PCSK9変異ではアキレス腱の肥厚する割合は低いですが、心血管疾患は非FHより高く厳重な管理が必要である。このためアキレス腱は肥厚していないがFHを強く疑われる症例から優先的に遺伝子検査を実施し診断を下すことにより、心血管疾患発症リスクを軽減でき、患者の肉体的および金銭的負担の軽減に寄与できる可能性がある。

研究分野：超音波検査

キーワード：家族性高コレステロール血症 超音波 遺伝子 軟化 肥厚

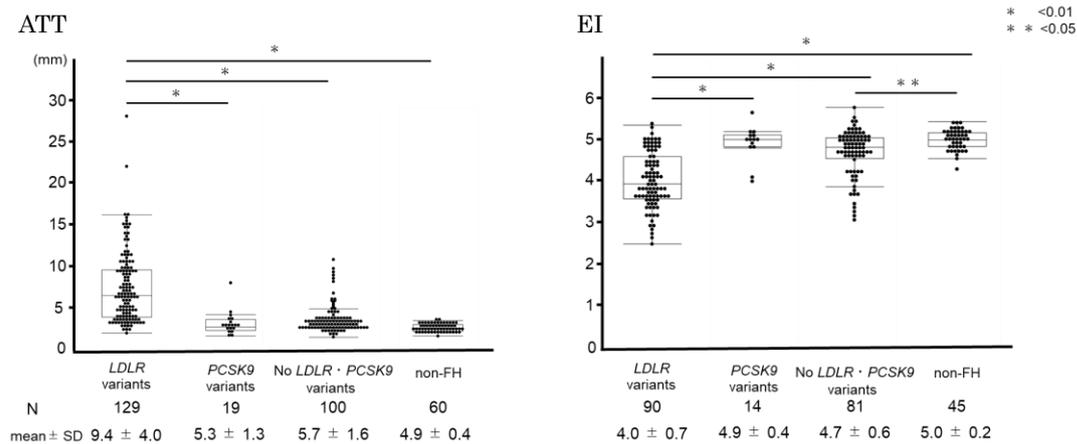
1. 研究の目的

昨年度交付を受け実施した奨励研究により、我々は家族性高コレステロール血症 (FH) の診断において、アキレス腱の厚さと軟らかさを組み合わせた方法は FH 診断率を 73% から 82% に向上させることを明らかにした。しかし同程度の LDL-コレステロール (LDL-C) 値であってもアキレス腱への脂質沈着の程度は様々であり、脂質沈着には LDL-C 以外にも影響を与える因子の存在が疑われる。従来法の X 線で測定したアキレス腱厚と FH 原因遺伝子変異との関連性を示した報告 (*Atherosclerosis*, 2019) があり、FH 原因遺伝子変異がアキレス腱への脂質沈着に関与している可能性がある。本研究計画では、高精度な超音波法によるアキレス腱の厚さや軟らかさ、すなわちアキレス腱への脂質沈着と FH 原因遺伝子変異との関連性を解明することにより、アキレス腱超音波検査による遺伝子検査実施の方針を確立することに寄与する。

2. 研究成果

【対象】国立循環器病研究センター病院糖尿病・脂質代謝内科を受診した 30 歳以上の外来患者 328 名を対象として研究を実施した。Compound-hetero 患者と True-homo 患者は解析対象から除外し、FH を LDLR 変異群 (LDLR 群)、PCSK9 変異群 (PCSK9 群)、LDLR と PCSK9 の双方に変異を認める群 (Doublehetero 群)、変異を検出できない群 (Negative 群) に分類し、超音波法で ATT と軟度 (EI: Elasticity Index) を測定し比較解析した。【結果】Compound-hetero 患者 5 名と True-homo 患者 4 名が除外され、FH 患者 259 名と非 FH 患者 (NFH 群) 60 名が解析対象となった。ATT と EI は、LDLR 群 (129 名) で  $9.4 \pm 4.0$  mm;  $4.0 \pm 0.7$ 、PCSK9 群 (19 名) は  $5.3 \pm 1.3$  mm;  $4.9 \pm 0.4$ 、Doublehetero 群 (11 名) は  $9.2 \pm 3.3$  mm、 $4.5 \pm 0.7$ 、Negative 群 (100 名) は  $5.7 \pm 1.6$  mm;  $4.7 \pm 0.6$ 、NFH 群は  $4.9 \pm 0.4$  mm;  $5.0 \pm 0.2$  であり、LDLR 群と Doublehetero 群は他群と比較しアキレス腱は肥厚し軟化していた (図 1)。FH におけるアキレス腱肥厚への影響度は、LDLR 変異でオッズ比 15.23 (95% CI: 7.96 - 19.13,  $p < 0.001$ ) と有意にアキレス腱を肥厚させるが、PCSK9 変異は影響しなかった (同 0.61, 0.17-2.31,  $p = 0.477$ )。心血管疾患への影響度では LDLR 変異は変異を認めない FH より 2.41 倍高値を示した。【考察】 LDLR 変異はアキレス腱への脂質沈着を亢進させるが、PCSK9 変異は影響を与えないことが判明した。PCSK9 変異では ATT の肥厚する割合が低く FH と診断されにくい、心血管疾患 (CVD) 有病率は非 FH より高く厳重な管理が必要であるため、FH 検出能が向上する ATT と EI の併用法を用いることが望ましいと考える。ATT 肥厚を有する FH 症例は診断基準に該当するため、FH の診断は容易であり CVD の高リスク群として管理できる。従って、ATT は肥厚していないが FH を強く疑われる症例から優先的に遺伝子検査を実施し FH の診断を下すことにより、CVD 発症リスクを軽減でき、患者の肉体的および金銭的負担の軽減に寄与できる可能性がある。

(図 1)



主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名
----	--------