

令和 6 年 4 月 19 日現在

機関番号：34435

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08066

研究課題名（和文）遺伝性低ベータリポ蛋白血症新規原因分子探索とその機能解析

研究課題名（英文）Research for novel genetic basis of familial hypobetalipoproteinemia

研究代表者

山岸 正和（Yamagishi, Masakazu）

大阪人間科学大学・保健医療学部・教授

研究者番号：70393238

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本邦初と思われるPCSK9遺伝子機能喪失型変異ホモ接合体による症例を認め、英文雑誌へと報告した。興味深いことに、肝障害や腎障害、脂溶性ビタミン欠乏などの表現型は確認されなかった。また、家族性高コレステロール血症（FH）の表現型とFHBLの表現型のオーバーラップした家系を同定した。興味深いことに、著明な高LDLコレステロール血症の表現型がアポBの機能喪失型遺伝子変異により、完全にキャンセルされていることを確認した。さらには本邦では初と思われるホモ接合体性ANGPTL3機能喪失型遺伝子変異に伴うFHBL家系を同定した。肝機能障害や腎機能障害、脂溶性ビタミン欠乏は伴わないことが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

PCSK9やANGPTL3欠損症においても重篤な肝障害や腎障害、脂溶性ビタミン欠乏などを認めなかったことからこれら分子の阻害によるLDLコレステロール低下療法の有効性や安全性が示唆された。さらには、著明な高LDLコレステロールを呈する家族性高コレステロール血症に対してもこれらの分子の阻害が有効かつ安全であることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：A case of PCSK9 gene loss-of-function mutant homozygous was recognized and reported in an English-language journal. Interestingly, no phenotypes such as liver or kidney damage or fat-soluble vitamin deficiency were identified. We also identified overlapping families with familial hypercholesterolemia (FH) phenotypes and FHBL phenotypes. Interestingly, we confirmed that the phenotype of marked hyperLDL cholesterolemia was completely canceled by a loss-of-function gene mutation in Apo B. In addition, we identified an FHBL family associated with homozygous ANGPTL3 loss-of-function gene mutation, which is thought to be the first of its kind in Japan. It was found that liver dysfunction, renal dysfunction, and fat-soluble vitamin deficiency were not involved.

研究分野：分子遺伝学

キーワード：家族性低 リポタンパク血症

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

申請者らはこれまで本邦でも最大規模の遺伝性脂質異常症データベースを運営し、著明な高 LDL コレステロール血症を呈する家族性高コレステロール血症 (FH) で約 3,000 症例中約 80% で原因分子を同定しその機能異常を明らかとしてきた。しかし、逆に著明な低 LDL コレステロールを呈する家族性低ベータリポ蛋白血症 (FHBL) 約 200 症例の中で殆ど原因分子の同定に至っていない。一方、HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (スタチン) 及び PCSK9 抗体製剤は肝臓内での LDL 受容体過発現させることにより LDL コレステロール低下作用を発揮する。従って LDL 受容体の欠損したホモ接合体性 FH に対してはこれらの薬剤は無効であり、かかる症例に対しても安全かつ有効な薬剤の開発が望まれる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、網羅的遺伝子解析法を用いて FHBL における未解明の原因分子を同定し、安定同位体を用いた代謝実験 (in vivo) 及び疾患特異的 iPS 細胞による代謝実験 (in vitro) によりその病態を明らかとすることである。FHBL における新たな原因分子とその機能を同定することは、スタチン・PCSK9 抗体製剤抵抗性のホモ接合体性 FH に対しても有効な新規薬剤創薬につながる可能性がある。

3. 研究の方法

(1) 次世代シーケンサーを用いた候補遺伝子異常スクリーニング

担当：山岸、多田、大学院生

FHBL の原因分子として最大であるのは APOB であり、新規分子を同定するにあたりその異常を効率良く確実に除外することは最も重要となる。さらには、その他の候補遺伝子 (MTTP, PCSK9, ANGPTL3) も含めて網羅的にスクリーニングを行った。

(2) エクソームシーケンシング、ゲノムシーケンシング解析後の責任変異絞込み

担当：山岸、多田、大学院生

エクソームシーケンシング法による候補変異の絞込みについては申請者らが独自に考案した手法を用いて解析した。

(3) 原因の判明した FHBL 家系の表現型解析

担当：山岸、多田、岡田

原因分子の判明した FHBL 家系について、家系の調査や表現型 (特に肝機能、腎機能、脂溶性ビタミン血中濃度) の評価を行った。

4. 研究成果

家族性低ベータリポ蛋白血症 (FHBL) 200 例に対する全エクソームシーケンス解析を行い、新規関連分子の探索を行ったが、完全な新規分子の同定には至らなかった。しかし解析の過程において、臨床診断 FHBL の家系の中に、本邦初と思われる PCSK9 遺伝子機能喪失型変異ホモ接合体による症例を認め (図 1) 英文雑誌へと報告した。興味深いことに、肝障害や腎障害、脂溶性ビタミン欠乏などの表現型は確認されなかった。また、家族性高コレステロール血症 (FH) の表現型と FHBL の表現型のオーバーラップした家系を同定し (図 2) 英文雑誌へと報告した。興味深いことに、著明な高 LDL コレステロール血症の表現型が APOB の機能喪失型遺伝子変異により、完全にキャンセルされていることを確認した。さらには本邦では初と思われるホモ接合体性 ANGPTL3 機能喪失型遺伝子変異に伴う FHBL 家系を同定した (図 3)。詳細な表現型解析により、肝機能障害や腎機能障害、脂溶性ビタミン欠乏は伴わないことが明らかとなった。これら成果に関して英文論文へと報告した。これら成果は本年本邦でも承認された ANGPTL3 阻害薬の有効性・安全性について傍証するものとも考えられる。

図1. 本邦初と思われるPCSK9遺伝子機能喪失型変異（ホモ）に伴うFHBL

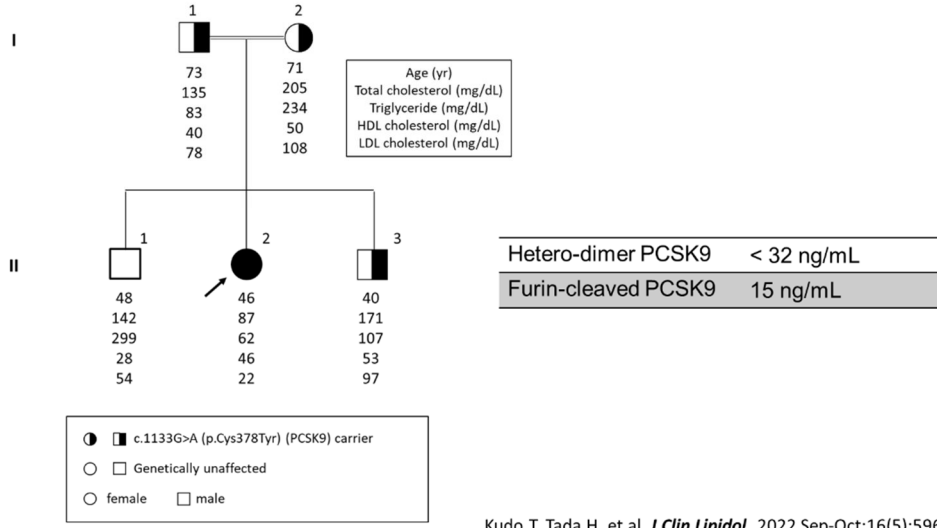


図2. FHBL (アポB) によりFH (PCSK9)がマスクされた1例

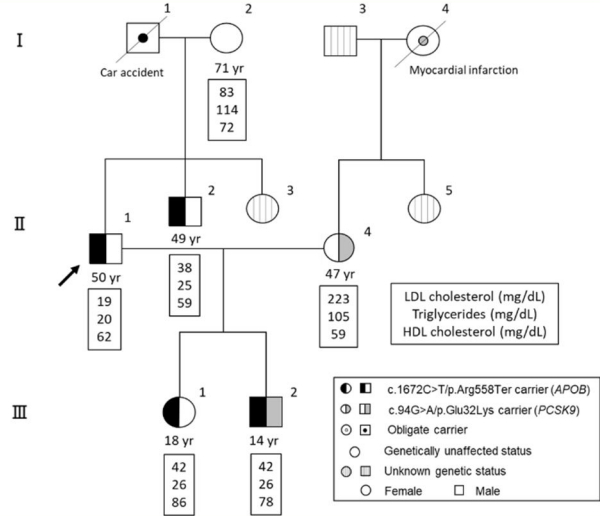
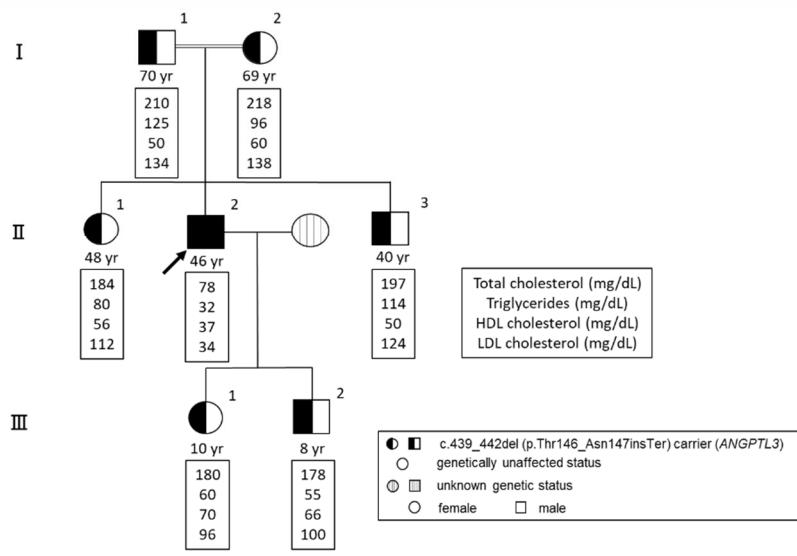


図3. 本邦初と思われるANGPTL3遺伝子機能喪失型変異（ホモ）に伴うFHBL



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Tada H, Kojima N, Kawashiri MA, Takamura M	4. 巻 -
2. 論文標題 The first Japanese case with familial combined hypolipidemia without any complications caused by loss-of function variants in ANGPTL3: Case report	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Heliyon	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Kudo T, Sasaki K, Tada H	4. 巻 16
2. 論文標題 Familial hypobetalipoproteinemia caused by homozygous loss-of-function mutations in PCSK9: A case report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Clin Lipidol	6. 最初と最後の頁 596-600
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jacl.2022.07.010	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 -
1. 著者名 Sasaki K, Tada H, Kawashiri MA, Ito T	4. 巻 9
2. 論文標題 Case report: Unusual coexistence between familial hypercholesterolemia and familial hypobetalipoproteinemia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Front Cardiovasc Med	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fcvm.2022.942772. eCollection 2022	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 -
1. 著者名 Tada H, Kurashina T, Ogura M, Takegami M, Miyamoto Y, Arai H, Harada-Shiba M, Ishibashi S; Committee on Primary Dyslipidemia under the Research Program on Rare and Intractable Disease of the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan	4. 巻 -
2. 論文標題 Prospective Registry Study of Primary Dyslipidemia (PROLIPID): Rationale and Study Design	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Atheroscler Thromb	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5551/jat.63222	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6件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 多田隼人
2. 発表標題 ゲノム情報に基づく動脈硬化性疾患予防医学へのアプローチ
3. 学会等名 第55回日本動脈硬化学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 多田隼人
2. 発表標題 個別化医療時代の動脈硬化予防・包括的脂質異常症治療
3. 学会等名 第23回日本抗加齢医学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 多田隼人
2. 発表標題 単一遺伝子病から多因子病に向けた、遺伝医療のアプローチ
3. 学会等名 第29回日本遺伝子診療学会大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 多田隼人
2. 発表標題 遺伝学的エビデンスから考える アポB含有リポタンパク包括的管理の重要性と今後の展望
3. 学会等名 第70回日本心臓病学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 多田隼人
2. 発表標題 脂質異常症ゲノム医療実践に向けて
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第66回大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 多田隼人
2. 発表標題 ヒトゲノム情報を循環器病予防にどう活かすか？
3. 学会等名 第57回 日本循環器病予防学会（招待講演）
4. 発表年 2021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
研究分担者	岡田 寛史 (Okada Hirofumi) (10735161)	金沢大学・附属病院・助教 (13301)	
研究分担者	多田 隼人 (Tada Hayato) (90623653)	金沢大学・附属病院・助教 (13301)	

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
---------	---------