第48回日本動脈硬化学会総会・学術集会 / シンポジウム

シンポジウム1
新時代の家族性高コレステロール血症診療

2016年7月14日(木) 8:30-10:30　　第1会場 | 南館 5階 エミネンス

石橋 俊（自治医科大学 内科学講座 内分泌代謝学部門）

斯波 真理子（国立循環器病研究センター研究所）

日本語

S1-4

網羅的遺伝子解析時代のFH遺伝子解析

多田 隼人:1、川尻 剛照:1、野原 淳:2、稲津 明広:3、馬渕 宏:2、山岸 正和:1

1:金沢大学附属病院 循環器内科、2:金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 先進的地域医療研究講座、3:金沢大学医薬保健研究域保健学系 病態検査学講座

近年のいわゆる次世代シークエンサーの発展に伴う網羅的遺伝子解析の普及により、FHのみならず多くの遺伝性疾患の診断にパラダイムシフトが起きている。FHに対する網羅的遺伝子解析の分野においては、これまで知られるFH関連遺伝子(LDLR, APOB, PCSK9, LDLRAP1)の単一遺伝子異常に起因するものだけでなく、より効果量の少ないLDL-C関連SNPリスクアリルの重積による多因子遺伝性のFHがある一定の頻度で認められることが判明した。また、大規模なエクソームワイド関連解析により、早発性心筋梗塞症例の約3%にLDL受容体の有害遺伝子変異が認められることが明らかとなった。これまでの観察研究・疫学研究により推定された早発性心筋梗塞におけるFHの関与・頻度が、バイアスの無いこのような解析手法により明瞭に示された。

一般的にエクソームシークエンス解析により一人あたり10万を越える遺伝子変異が確認される。現在、米国の研究機関が中心となり開設されたThe Exome Aggregation Consortium (ExAC)のデータベースでは6万人を超えるエクソームシークエンス解析により得られた遺伝子変異情報が公開されている。これによると一般人の約5人に1人はLDL受容体のコーディング領域に何らかのNonsynonymous変異を有している。これらがすべて疾患起因性であるとは考えにくく、今後は網羅的遺伝子解析によりに得られた膨大な情報の中で、疾患や病態に関連した重要なものを効率よく見極めるスキームが必要となるとともに、症例に対する臨床像評価の重要性を再認識する必要がある。本講演では、次世代シークエンサーを用いたFH遺伝子解析への取り組みを紹介したい。