

28Cl-am02

ABCG5/ABCG8 遺伝子は原発性胆汁性肝硬変の重症化感受性遺伝子である
○河内 歩美¹, 稲嶺 達夫¹, 比嘉 辰伍¹, 野口 扶美枝¹, 白川 弥生¹, 橋口 寿恵¹,
近藤 新二¹, 中村 稔², 石橋 大海², 大曲 勝久³, 塚元 和弘¹(¹長崎大院医歯
薬,²長崎医療センター,³長崎県立大)

【目的】原発性胆汁性肝硬変 (primary biliary cirrhosis: PBC) は緩徐に進行する自己免疫性の胆汁うっ滞性肝疾患であり、発症や病態の進行について遺伝的因子の関与が示唆されている。本研究では、コレステロールを細胞外へ排泄するトランスポーターである ATP-binding cassette transporter (ABC) G5 および ABCG8 に着目し、その遺伝子多型と PBC の重症度との相関解析を行った。

【方法】PBC 患者 335 名を病理所見と臨床症状に基づき非進行群と進行群、あるいは非黄疸群と黄疸群に分類した。*ABCG5/ABCG8* 内に存在する single nucleotide polymorphisms (SNPs) の中から 9 つの tag SNPs を選出し、PCR-restriction fragment length polymorphism 法により多型を検出した。続いて、有意差を認めた 2 つの SNPs を組み合わせて haplotypes および diplotypes を構築した。各群間で各多型の出現頻度の有意差検定を行った。

【結果】統計解析の結果、Hap 3 haplotype の出現頻度は非黄疸群と比較して黄疸群で有意に高かった ($P = 0.006$, odds ratio (OR) = 2.62)。また、Hap 1/Hap 3 diplotype の出現頻度も黄疸群で有意に高かった ($P = 0.009$, OR = 3.61)。

【考察】*ABCG5/ABCG8* は PBC の重症化感受性遺伝子である可能性が示唆された。*ABCG5/ABCG8* で Hap 1/Hap 3 diplotype を持つ患者では *ABCG5/ABCG8* のポンプ機能が低下し、肝細胞内のコレステロールが増えるために胆汁酸の合成が促進され、肝細胞内に胆汁酸が蓄積して、PBC が重症化すると考えられる。また、重症化しやすい患者群を検出できるバイオマーカーとして遺伝子診断へ応用できるかもしれない。