

21PO-pm298S

家族性肝内胆汁うっ滞症の予後予測を目的とした *ABCB11* の病因変異の解析

○佐分 雄祐¹, 伊藤 彰悟², 伊藤 孝一², 楠原 洋之¹, 戸川 貴夫², 林 久允¹ (¹東大院薬, ²名市大院医)

[目的] *ABCB11* は肝臓の毛細胆管側膜に発現し、胆汁酸の胆汁排泄を担う Bile salt export pump (BSEP) をコードしている。本遺伝子は、乳幼児期に急速に肝硬変へと進行する進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 2 型 (PFIC2) 及び、その軽症型である良性反復性肝内胆汁うっ滞症 2 型 (BRIC2) の原因遺伝子である。本研究では *ABCB11* の病因変異の重篤度と病型との関連性を検証した。

[方法] 本邦において 2013 年以降に確認された胆汁うっ滞を呈する小児患者 456 例を対象に、乳児期発症の胆汁うっ滞の原因となる 61 遺伝子についてエキソン領域の遺伝子解析を行った。本解析で同定された *ABCB11* 変異について、BSEP の発現量に与える影響を検討した。

[結果・考察] PFIC2 29 例、BRIC2 11 例から同定された 38 変異のうち、フレームシフト変異を除く、33 変異について site-directed mutagenesis を用いてヒト BSEP cDNA に導入し、HEK293T 細胞に発現させた。本細胞の細胞可溶液をキャピラリーイムノプロット法で解析した結果、PFIC2 の病因変異のうち 16 変異が BSEP 発現量を 90% 以上減弱させることを確認した。一方、PFIC2 の病因変異を含む 8 変異は BSEP 発現量を減弱させなかった。他の 9 変異はその中間的な結果を示した。

[結論] BSEP 発現を著明に低下させる *ABCB11* 変異の保因者は、PFIC2 であると予測が可能な一方で、その他の変異の場合、PFIC2、BRIC2 の鑑別が困難であることが明らかとなった。今後、各変異がスプライシング、細胞膜発現、胆汁酸輸送活性に及ぼす影響を明らかにし、*ABCB11* 変異保因者の予後予測を実現したい。