

高 HDL コレステロールを呈する原発性（家族性）HDL コレステロール血症に対するコレステリルエステル転送蛋白（*CETP*）遺伝子の2つの高頻度変異のスクリーニングにより、金沢大学での検討では、382例の症例の中143例（37%）に遺伝子変異が同定されたが、残る239例（63%）で原因分子の同定には至っていなかった。

このような症例に対して次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子解析により、新規原因分子の同定を試みた。その中で、3世代に渡り詳細な臨床像を追跡し得た家系のうち4名に対して全エクソームシーケンシング解析を行い、4名（平均 HDL コレステロール 138 mg/dl）において同定された117,930個の遺伝子変異の中から、その他の低 HDL コレステロール血症家系で同定された変異を除き、さらには表現型・遺伝型のマッチングや遺伝子変異の頻度などを加味した結果、最終的には69個の候補遺伝子変異に絞り込んだ。この中で、ABCトランスポーターの1つである *ABCA10* にフレームシフト変異の複合型ヘテロ接合体変異（c.1331_1334delACAG, c.4515_4516delGA）を認め、隣接するABCトランスポーターである *ABCA6* 遺伝子にミスセンス変異（c.212T>C/p.N71S）が同定された。両蛋白ともにマクロファージにおけるコレステロール輸送に関与することが知られており、これらのいずれか、ないしは両者に起因する原発性高 HDL コレステロール血症であることが強く示唆された。

これらの知見により新たな視座からの HDL 上昇作用を有する新規創薬につながる可能性があり、さらなる機能解析を予定している。

ABCA6 及び *ABCA10* 遺伝子変異による高 HDL コレステロール血症家系

