

氏名(本籍)	佐藤寿一	(東京都)
学位の種類	医学博士	
学位記番号	博甲第481号	
学位授与年月日	昭和62年3月25日	
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当	
審査研究科	医学研究科	
学位論文題目	日本人におけるアポA I-C III遺伝子領域の多型性	
主査	筑波大学教授	医学博士 山下亀次郎
副査	筑波大学教授	医学博士 伊藤 巖
副査	筑波大学教授	医学博士 小町喜男
副査	筑波大学助教授	薬学博士 井柳 堯
副査	筑波大学助教授	医学博士 中村了正

論 文 の 要 旨

1) 目 的

近年、遺伝子工学、細胞工学の進歩により、特定の遺伝子の精製、構造解析および突然変異遺伝子の同定とDNA多型の分析が可能となった。そこで、ある疾患に関連した代謝地図がわかれば、この代謝に関与している遺伝子の変異とその疾患との関係について解析が可能である。

ヒトのリポ蛋白代謝異常やそれに関連した疾患に関しても、リポ蛋白代謝に関与する遺伝子の制限酵素切断断片の個人差(DNA多型の; Restriction Fragment Length Polymorphism, RFLP)を利用して、遺伝学的観点から分析することが可能となってきた。例えば最近、アポリポ蛋白AIおよびC IIIの遺伝子は、11番染色体上で連鎖した遺伝子群を形成していることが明らかにされ、欧米人の高トリグリセリド血症あるいは心筋梗塞とアポA I-C III遺伝子領域のSst-I RFLP, Pst-I RFLPあるいはEcoR-I RFLPがassociateしているとの報告が複数の研究グループよりなされた。理論的には疾患とassociateしているRFLPは地理的、人種的に異なっている可能性がある。そこで本研究では、(1)日本人におけるアポA I-C III遺伝子領域の多型の特徴と(2)アポA I-C III遺伝子領域のRFLPによって特徴づけられるハプロタイプの頻度を明らかにするとともに

に、(3)日本人においてもアポA I-C III 遺伝子領域の多型とリポ蛋白代謝異常が関連した疾患との間に association があるか否かを調べることを目的として分析を行った。

2) 対象と方法

アポA I 遺伝子クローンをプローブとして用い、健常者82名、心筋梗塞患者69名、高トリグリセリド患者23名、および隣炎患者10名について制限酵素 *Sst*-I および *Msp*-I の RFLP の分析を標準的分析法に従って行った。

3) 結 果

- (1) 日本人健常者では、制限酵素 *Sst*-I RFLP の S2 対立遺伝子の頻度は0.34 (白人0.01~0.06), M2対立遺伝子の頻度は0.40 (白人0.06) で欧米人に比べてはるかに高く、遺伝マーカーとして極めて有用であることを認めた。
- (2) アポA I-C III 遺伝子群における制限酵素 *Sst*-I および *Msp*-I RFLP の対立遺伝子は、遺伝的連鎖不平衡にあった。すなわち、ハプロタイプの頻度は、 $S1-M1=0.60$ (白人0.94), $S1-M2=0.06$ (白人0.05), $S2-M2=0.34$ (白人0.01), $S2-M1=0$ であった (連鎖不平衡値 $\Delta=0.206 \pm 0.059$, $P < 0.001$)。従って日本人で *Sst*-I と *Msp*-I の RFLP を遺伝マーカーとして用いる場合にはハプロタイプを使用すると有効であることが判明した。
- (3) アポAI-C III 遺伝子領域の多型と疾患との association を検討した。高トリグリセリド血症群、および心筋梗塞群において *Sst*-I RFLP 単独あるいは *Msp*-I 単独では疾患との association を認めなかった。次に各患者群とハプロタイプ *S1-M2* の関連を調べたところ、その保有者は健常者で11.0%に対し高トリグリセリド血症群で30.4%, 心筋梗塞群で24.6%であり、両疾患とも対照群に比し頻度は有意に高値であった ($P < 0.05$)。以上の結果は日本人においてはハプロタイプ *S1-M2* が一部の高トリグリセリド血症および心筋梗塞の疾患感受性遺伝子の linkage marker となる可能性を示唆している。

4) 結 論

日本人におけるアポAI-C III 遺伝子領域の *Sst*-I RFLP および *Msp*-I RFLP の分布は欧米人と異なっており、欧米人と比較してS2 およびM2 対立遺伝子が高頻度に認められた。さらにアポAI-C III 遺伝子群における制限酵素 *Sst*-I および *Msp*-I RFLP の対立遺伝子は遺伝子的に強い連鎖不平衡にあり、日本人ではこれらのRFLPにより特徴づけられるハプロタイプが遺伝マーカーとして有効であることを明らかにした。アポAI-C III 遺伝子領域の多型と疾患との関連も欧米人とは異なり、高トリグリセリド血症患者群および心筋梗塞患者群ではハプロタイプ *S1-M2* の頻度が有意に増加していた。しかしP値がまだ1%以上であることから、日本人におけるハプロタイプ *S1-M2* と高トリグリセリド血症および心筋梗塞との association については今後サンプル数を増やして検討する必要がある。

審 査 の 要 旨

近年、欧米人における高トリグリセリド血症あるいは心筋梗塞とアポ AI-C III 遺伝子領域の関連についての研究がいくつかのグループから報告されているが、日本人に関する検討は極めて不十分であった。佐藤氏は本研究において日本人健常人では S2 対立遺伝子と M2 対立遺伝子の頻度が欧米人での報告より著しく高く遺伝マーカーとして有用であること、日本人では Sst-I と Msp-I の RFLP を遺伝マーカーとする場合ハプロタイプを使用する必要のあること、およびアポ AI-C III 遺伝子領域の多型と疾患との関連も欧米人とは異なり高トリグリセリドおよび心筋梗塞でハプロタイプ S1-M2 の頻度が増加している傾向がみられることを見出した。これらの知見は日本人のアポ AI-C III 遺伝子領域の解明に役立つとともに、更に症例数と適切な対照群を加えることにより上記疾患の一部との関連が解明される手がかりを与えたものとして高く評価される。また本研究に用いた研究方法は応用範囲も広く、今後における研究の発展が期待される。よって、著者は医学博士の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。